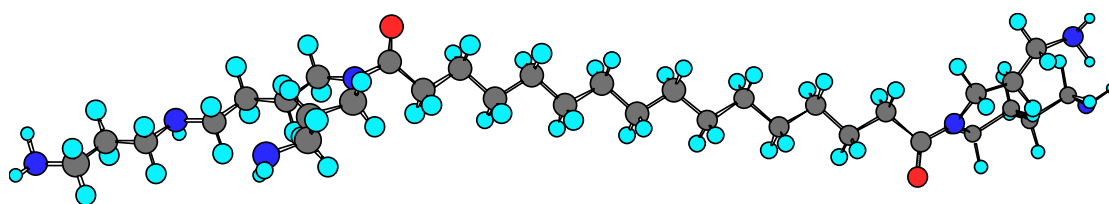


**ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΟΛΥΑΜΙΝΙΚΩΝ ΑΝΑΛΟΓΩΝ
ΚΑΙ ΣΥΖΕΥΓΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ**

ΒΑΣΣΗΣ ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΑΣ**



**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ.
«ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ»**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
2000/2001**

αφιερώνεται στους
Αλέξανδρο, Λευτέρη και Μάχη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Πατρών με επιβλέποντα τον Καθηγητή κ. Διονύσιο Παπαϊωάννου στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ. «Απομόνωση και σύνθεση φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστηκότητα».

Από μέρος μου θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Διονύσιο Παπαϊωάννου, τόσο για την καθοδήγησή του και τις πολύτιμες συμβουλές του στη θεωρία και στο εργαστηριακό μέρος όσο και για την αμέριστη ηθική και υλική συμπαράστασή του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Επίσης τους καθηγητές της τριμελούς μου επιτροπής: τον κ. Π. Γιωτάκη, Καθηγητή του Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Χ. Κατερινόπουλο Αναπληρωτή Καθηγητή του Πανεπιστημίου Κρήτης, τόσο για τις χρήσιμες υποδείξεις για την ολοκλήρωση της εργασίας μου, όσο και για μετακίνησή τους ώστε να πραγματοποιηθεί η παρουσίαση της ερευνητικής δουλειάς. Επίσης τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Γιώργο Μαγουλά και Νίκο Τσιακόπουλο για την άριστη συνεργασία μας κατά την διάρκεια των εργαστηριακών πειραμάτων. Δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ στους καλούς φίλους και συναδέλφους Θεωρή Ρωζάνη και Τάσο Σαββίδη για την ηθική στήριξη που μου προσέφεραν. Τέλος στους γονείς μου Βάσω και Γιώργο για την συμπαράσταση και βοήθεια που μου προσφέρουν όλα αυτά τα χρόνια αλλά και τους δικούς μου ανθρώπους Αλέξανδρο, Λευτέρη και Μάχη για την στήριξη και την βοήθειά τους στις δύσκολες στιγμές, που χωρίς αυτήν θα ήταν πολύ δύσκολη η πραγματοποίηση της εργασίας αυτής. Ευχαριστώ επίσης και πολλούς άλλους που συνέβαλαν, ο καθένας με τον δικό του ξεχωριστό τρόπο, στην επιτυχή ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Συντμήσεις

γAba	γ-Αμινοβουτυρικό οξύ
Ac	Ακετυλ-ομάδα
βAla	β-Αλανίνη
Bn	βενζυλ-ομάδα
Boc	τριτ.-βουτοξυκαρβονυλ-ομάδα
d	ημέρα
DCC	N,N'-Δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο
DCU	N,N'-Δικυκλοεξυλουρία
DIPEA	Διίσοπροπυλαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
AcOE	Οξικός αιθυλεστέρας
ESI-MS	Φασματοσκοπία μάζας ιονισμού με ψεκασμό ηλεκτρονίων
FCC	Χρωματογραφία στήλης ταχείας ανάπτυξης
Fmoc	9-Φλουορενυλομεθυλοκαρβονυλ-ομάδα
HCA	Υδροξυκιναμικό οξύ
HOBt	1-Υδροξυβενζοτρίαζόλιο
HO-Ph-4-NO ₂	4-Νιτροφαινόλη
RT	συνθήκες περιβάλλοντος
KyKA-D	Κουκοαμίνες A-D
LDA	Διίσοπροπυλαμίδιο λιθίου
NMDA	N-μεθυλ-D-ασπαραγινικό οξύ
Pip	πιπεριδίνη
PUT	πουτρεσκίνη
PyBrOP	Εξαφθοροφωσφορικό άλας βρομοτριπυρρολιδινοφωσφονίου
SkukA-C	Σπερμιδικές κουκοαμίνες A-C
SPD	Σπερμιδίνη
SPM	Σπερμίνη
SuOH	N-Υδροξυσουκινιμίδιο
Tfa	Τριφθοροακετυλ-ομάδα

TFA	Τριφθοροξικό οξύ
THF	Τετραϋδροφουράνιο
TIPS	Τριίσοπροπυλοσιλάνιο
Tol	Τολουόλιο
TR	Αναγωγή της τρυπανοθειόνης
Trt	Τριφαινυλομεθυλο(τριτυλ)-ομάδα
Ts	4-Τολουενοσουλφονυλ-ομάδα
TMSCl	Τριμεθυλοσιλάνιο χλωρίδιο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Συντμήσεις

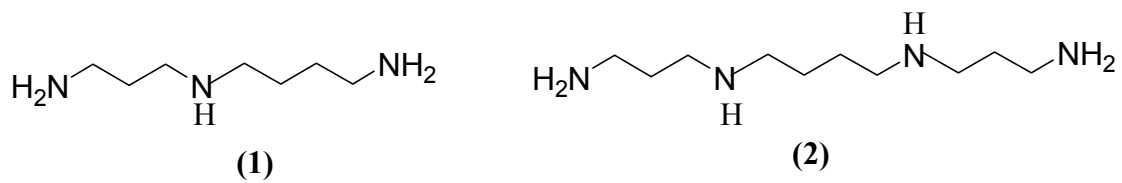
1.	ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΟΛΥΑΜΙΝΕΣ	1
1.1	Εισαγωγή	1
1.2	Βιοσύνθεση	2
1.2.1	Ένζυμα της βιοσυνθετικής οδού	2
1.2.2	Αναστολείς της πολυαμινικής βιοσύνθεσης	5
1.3	Φυσιολογικές λειτουργίες των πολυαμινών και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη του κυττάρου	6
2.	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΟΛΥΑΜΙΝΙΚΩΝ ΣΥΖΕΥΓΜΑΤΩΝ	8
2.1	Φυσικές πολυαμίνες και η βιολογική τους δράση	8
2.1.1	Τοξίνες αραχνών και σφηκών	8
2.1.2	Μακροκυκλικά αλκαλοειδή σε φύλλα φυτών	9
2.1.3	Γραμμικά πολυαμινικά αλκαλοειδή από φυτά	11
2.1.4	Γραμμικά πολυαμινικά αλκαλοειδή από θαλάσσιους οργανισμούς	11
2.1.5	Αντιοξειδωτικά πολυαμινικά συζευγματα	12
2.2	Κουκοαμίνες	14
2.2.1	Απομόνωση και ταυτοποίηση	14
2.2.2	Μέθοδοι σύνθεσης της κουκοαμίνης Α	16
2.3	Τενουιλομπίνη	24
2.3.1	Απομόνωση και ταυτοποίηση	24
2.3.2	Μέθοδος σύνθεσης της τενουιλομπίνης από τους Hesse et al	24
2.4	Πολυαμινικά παράγωγα με αντικαρκινική δράση	26
2.5	Συμμετρικά πολυαμινικά συζεύγματα	29
3.	ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ	31
3.1	Σκοπός	31
3.2	Αιθυλο-σπερμιδικά παράγωγα	32
3.2.1	N ¹ -Αιθυλοσπερμιδίνη	32
3.2.2	N ⁴ -Αιθυλοσπερμιδίνη	36
3.3	Σπερμιδικά ανάλογα της κουκοαμίνης Α	40
3.3.1	Σπερμιδική κουκοαμίνη SkukB	41
3.3.2	Σπερμιδική κουκοαμίνη SkukC	46

3.4	Τενουιλομπίνη	49
4.	ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	56
	Γενικά	
4.1	Μέθοδος τριτυλίωσης του αμινοξέος γAba και της N ¹ , N ¹² -SPM	57
4.2	Προστασία πολυαμινών με την Boc ομάδα	59
4.3	Μέθοδος παρασκευής των ενεργών εστέρων με HOSu	61
4.4	Συμπυκνώσεις αμινών με ενεργούς εστέρες	63
4.5	Γενική μέθοδος αναγωγής πολυαμιδίων με LiAlH ₄ προς πολυαμίνες	73
4.6	Γενική μέθοδος αναγωγής αμιδίων των πολυαμινών με DIBAL	76
4.7	Γενική μέθοδος ακυλίωσης πολυαμινών	78
4.8	Γενική μέθοδος καταλυτικής υδρογόνωσης/υδρογονόλυσης των προστατευμένων με ομάδες βενζυλικού τύπου πολυαμινικών παραγώγων	86
4.9	Γενική μέθοδος απομάκρυνσης της Tgt-ομάδας	90
4.10	Γενική μέθοδος παρασκευής ακυλογλωριδίων	94
4.11	Άλλες παρασκευές	95
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	98
	ABSTRACT	100
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	102

1. ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΟΛΥΑΜΙΝΕΣ

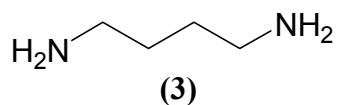
1.1 Εισαγωγή

Οι πολυαμίνες είναι οργανικές ενώσεις γραμμικής ανθρακικής αλυσίδας, που περιέχουν περισσότερες της μιας αμινομάδες. Η ανακάλυψη της πρώτης πολυαμίνης έγινε από τον Anthony von Leenwenhoeek το 1677^[1] όταν απομόνωσε κρυστάλλους φωσφορικής σπερμίνης από το ανθρώπινο σπέρμα. Τα περισσότερα γνωστά μέλη της τάξης των πολυαμιμών φαίνονται στο παρακάτω Σχήμα 1 :

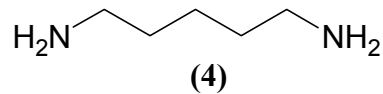


1,8-διαμινο-4-αζαοκτάνιο
Σπερμιδίνη

1,12-διαμινο-4,9-διαζαδωδεκάνιο
Σπερμίνη



1,4-διαμινοβουτάνιο
Πουτρεσκίνη



1,5- διαμινοπεντάνιο
Καδαβερίνη

Σχήμα 1.1 Οι κυριότεροι εκπρόσωποι των πολυαμιμών

Στη φύση οι πολυαμίνες απαντούν με την πρωτονιομένη τους μορφή ως θετικά φορτισμένα μόρια. Αυτό το χαρακτηριστικό τους προσδίδει μια υψηλότερη συγγένεια για όξινα συστατικά από ό,τι αυτή των ιόντων Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ή των μονοαμινών. Η συγκεκριμένη ιδιότητα είναι πιο έκδηλη στη σπερμίνη εξαιτίας των τεσσάρων βασικών ομάδων της. Φαίνεται πιθανόν, ότι η πολυβασική φύση των πολυαμινών είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό της βιολογικής τους δραστηριότητας.

Οι πολυαμίνες βρίσκονται ως φυσικά συστατικά σε βακτήρια, φυτά και σε πολλά ζωικά κύτταρα. [2-6] Αποτελούν παράγοντες : α) σταθεροποίησης της δομής των μεμβρανών στα βακτήρια, της δομής των ριβοσωμάτων και του DNA πολλών οργανισμών και β) ανάπτυξης για μερικούς μικροοργανισμούς και πιο συγκεκριμένα υψηλή συγκέντρωση πολυαμινών και των βιοσυνθετικών τους ενζύμων παρατηρείται σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενους ζωικούς ιστούς και αυξάνει ταχύτητα όταν ανάπτυξη ή διαφοροποίηση επάγεται και στα υπόλοιπα κύτταρα. Επίσης, αυξήσεις στο DNA, το RNA και τις πρωτεΐνες προηγούνται αυτών των αυξήσεων στις πολυαμίνες.

1.2 Βιοσύνθεση

1.2.1 Ένζυμα της βιοσυνθετικής οδού

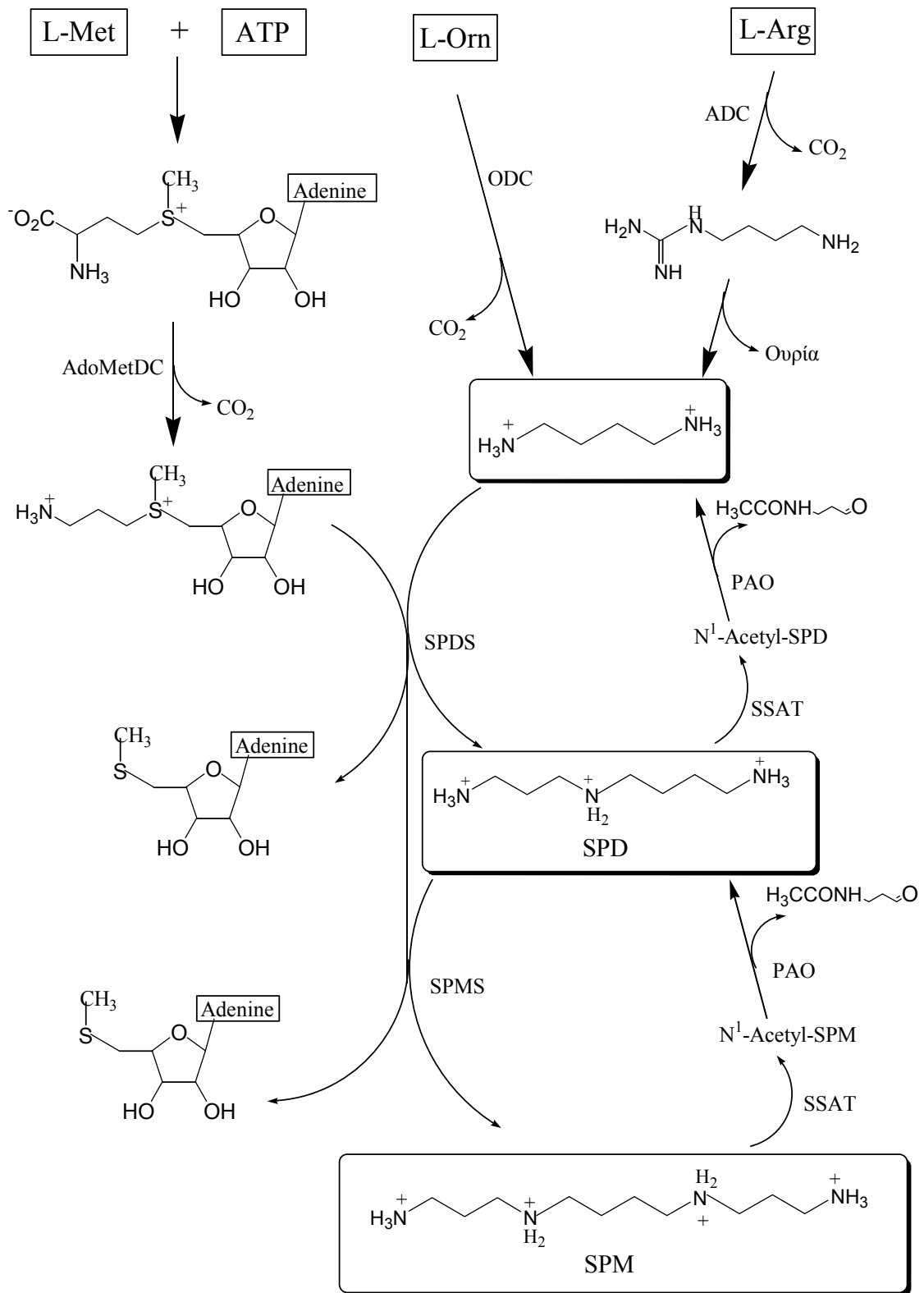
Η βιοσυνθετική οδός των πολυαμινών ξεκινάει από τρία φυσικά αμινοξέα : την L- ορνιθίνη (L-Orn), την L-αργινίνη (L-Arg) και την L-μεθειονίνη (L-Met) (Σχήμα 1.2). Πιο συγκεκριμένα η βιοσύνθεση της πουτρεσκίνης, όταν πρόκειται για βακτήρια, ξεκινάει είτε από την L- ορνιθίνη είτε από την L-αργινίνη. Έτσι, αρχικά η αποκαρβοξυλίωση της L- ορνιθίνης από το ένζυμο αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης (ODC) οδηγεί σε πουτρεσκίνη (3) σε ένα στάδιο, ενώ αντίθετα αποκαρβοξυλίωση της L- αργινίνης από το ένζυμο αποκαρβοξυλάση της αργινίνης οδηγεί στη δημιουργία αρχικά της αγματίνης από την οποία στη συνέχεια παίρνουμε πουτρεσκίνη και ουρία από τη δράση του ενζύμου ουριοϋδρολάση της αγματίνης. Στην περίπτωση των θηλαστικών, η πουτρεσκίνη σχηματίζεται αποκλειστικά από αποκαρβοξυλίωση της L- ορνιθίνης από το ένζυμο αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης (ODC).

Στη βιοσυνθετική πορεία της σπερμιδίνης και της σπερμίνης συμμετέχει και το αμινοξύ L-Met. Αρχικά, η L-Met ενεργοποιείται σε S-Αδενοσυλο-L-μεθειονίνη (SAM) αντιδρώντας με ένα μόριο ATP. Στη συνέχεια, το ένζυμο αποκαρβοξυλάση της S-Αδενοσυλο-L-μεθειονίνης (AdoMetDC) μετατρέπει την SAM σε αποκαρβοξυλιωμένη SAM (dcAdoMet), η οποία στη συνέχεια αντιδρά με την πουτρεσκίνη και μας οδηγεί στο σχηματισμό της σπερμιδίνης (1). Η αντίδραση πραγματοποιείται με την βοήθεια του ενζύμου συνθάση της σπερμιδίνης (SPDS), που ονομάζεται και αμινοπροπυλοτρανσφεράση της πουτρεσκίνης, διότι κατά την αντίδραση έχουμε μεταφορά αμινοπροπυλομάδας από την AdoMetDC στην πουτρεσκίνη.

Με τη βοήθεια μιας δεύτερης τρανσφεράσης, της αμινοπροπυλοτρανσφεράσης της σπερμίνης (SPMS), προστίθεται μια επιπλέον αμινοπροπυλομάδα στη σπερμιδίνη σχηματίζοντας τη σπερμίνη (2). Το άλλο προϊόν των αντιδράσεων της αμινοπροπυλοτρανσφεράσης είναι η 5'-μεθυλοθειοαδενοσίνη (MTA)^[7].

Αυτά συμβαίνουν όταν η συγκέντρωση των ελεύθερων πολυαμινών στα κύτταρα βρίσκεται σε ένα πολύ χαμηλό επίπεδο και υπάρχει ανάγκη σύνθεσής τους. Όμως, στην αντίθετη περίπτωση, που έχουμε δηλαδή συγκέντρωση που υπερβαίνει ένα συγκεκριμένο επίπεδο, τότε λαμβάνει χώρα η αποικοδόμησή τους.

Επειδή οι αντιδράσεις που καταλύονται από τη συνθάση της σπερμίνης και τη συνθάση της σπερμιδίνης είναι ουσιαστικά μη αντιστρεπτές, η αποικοδόμηση της σπερμίνης και της σπερμιδίνης σε πουτρεσκίνη γίνεται από την διαδοχική δράση δύο ενζύμων, της N¹-ακετυλοτρανσφεράσης σπερμιδίνης / σπερμίνης (SSAT) και της οξειδάσης των πολυαμινών (PAO). Η SSAT καταλύει τη μετατροπή της σπερμίνης και σπερμιδίνης σε N¹-ακετυλοσπερμίνη και N¹-ακετυλοσπερμιδίνη αντίστοιχα. Τα N¹-ακετυλο παράγωγα αποτελούν υποστρώματα για την οξειδάση των πολυαμινών (PAO), η οποία τα οξειδώνει στη δευτεροταγή αμινομάδα. Έτσι, η N¹-ακετυλοσπερμίνη μετατρέπεται σε σπερμιδίνη και 3-ακεταμιδοπροπανάλη και η N¹-ακετυλοσπερμιδίνη μετατρέπεται σε πουτρεσκίνη και 3-ακεταμιδοπροπανάλη.

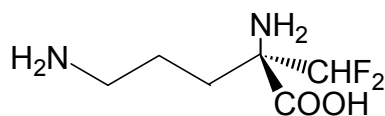


Σχήμα 1.2 Βιοσυνθετική οδός των πολυαμινών στους ζωικούς ιστούς

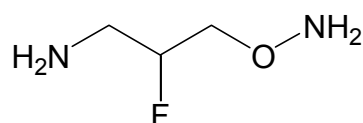
1.2.2 Αναστολείς της πολυαμινικής βιοσύνθεσης

Τα τέσσερα κύρια ένζυμα για την παραγωγή της SPD, της SPM και της πουτρεσκίνης είναι η ODC, η AdoMetDC, η συνθάση της σπερμιδίνης και η συνθάση της σπερμίνης. Επειδή (α) τα ένζυμα αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης και αποκαρβοξυλάση της *S*-Αδενοσυλο-*L*-Μεθειονίνης είναι αυτά που ελέγχουν την ταχύτητα της βιοσύνθεσης και (β) στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα (καρκινικά κύτταρα) παρατηρείται μεγαλύτερη δράση αυτών των ενζύμων, αποτελούν λογικούς στόχους για την ανάπτυξη συγκεκριμένων αναστολέων, που μπορεί να λειτουργήσουν και ως αντικαρκινικοί παράγοντες^[8]. Σήμερα είναι διαθέσιμοι ισχυροί και ειδικοί αναστολείς όλων των ενζύμων, οι κυριότερες δομές των οποίων φαίνονται στο Σχήμα 1.3.

Αναστολείς της ODC

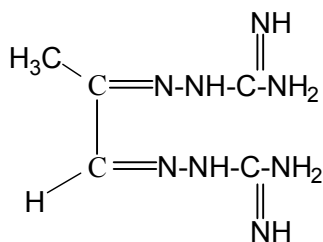


α-Διφθορομεθυλορνιθίνη

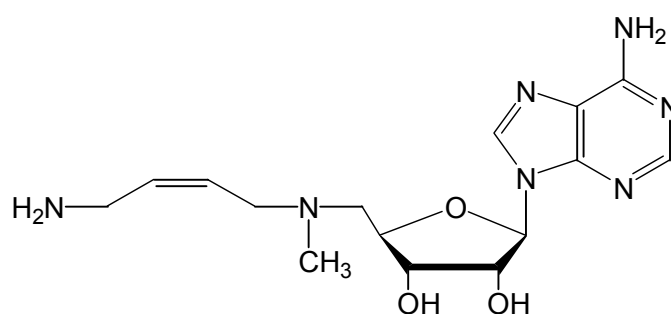


3- Αμινοοξυ-2-φθορο-1-προπαναμίνη

Αναστολείς της AdoMetDC



MGBG



AbeAdo

Σχήμα 1.3 Δομές των κυριότερων αναστολέων της πολυαμινικής βιοσύνθεσης

Δύο καλά μελετημένα παραδείγματα αναστολέων είναι η α-διφθορομεθυλορνιθίνη (DFMO) και η μεθυλογλυοξυ-δισ(γουανιδυλ)υδραζόνη (MGBG). Η DFMO είναι ένας ειδικός μη αντιστρεπτός αναστολέας της ODC^[9]. Αναστέλλει εντυπωσιακά τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στα ζώα, όμως στη χημειοθεραπεία ανθρώπινων όγκων είχε απογοητευτικά αποτελέσματα. Η MGBG είναι ένας αντιστρεπτός αναστολέας της AdoMetDC ^[10], που όμως δεν είναι απόλυτα ειδικός (για παράδειγμα αναστέλλει τη δράση των διαμινοοξειδασών) και έχει σημαντική τοξικότητα. Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί, ότι ο συνδυασμός των δύο ανωτέρων αναστολέων δίνει καλύτερα αποτελέσματα από ό,τι ο καθένας ξεχωριστά.^[11]

1.3 Φυσιολογικές λειτουργίες των πολυαμινών και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη του κυττάρου

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετές παρατηρήσεις που μαρτυρούν τον ουσιώδη βιοχημικό ρόλο των πολυαμινών. Έτσι, αλληλεπιδρούν με νουκλεϊκά οξέα και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη βιοσύνθεση και στο μεταβολισμό τους. Ειδικότερα, λόγω των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πολυκατιονικών μορίων των πολυαμινών με τις αρνητικά φορτισμένες ομάδες των μορίων του DNA, επιτυγχάνεται σταθεροποίηση της διαμόρφωσή τους^[12] και προστασία του μορίου του DNA από μετουσίωση, που μπορεί να προκληθεί με θέρμανση ή με επίδραση χημικών αντιδραστηρίων ή ακτινοβολίας^[13].

Επίσης, για τον ίδιο λόγο, οι πολυαμίνες μπορούν να σχηματίσουν γέφυρες με ένα μόριο DNA προκαλώντας δομικές αλλαγές σε αυτό. Συγκεκριμένα, η SPM και η SPD προκαλούν μεταθέσεις μορφής B σε Z και B σε A, σε συγκεκριμένες αλληλουχίες.^[14] Τροποποιήσεις μπορούν να προκαλέσουν και σε ορισμένα εξειδικευμένα μόρια RNA^[15-17] και σταθεροποιήσεις σε ριβονουκλεάσες^[18] και ριβοζύμα.^[19] Επιπλέον, οι πολυαμίνες μπορούν να επιδράσουν με διάφορους τρόπους στην πρωτεϊνική σύνθεση, είτε διεγείροντας την συνολική ταχύτητα της πρωτεϊνικής σύνθεσης^[20], είτε διεγείροντας την σύνθεση ειδικών πρωτεϊνών^[20,21], είτε τέλος αναστέλλοντας την ενσωμάτωση λανθασμένων αμινοξέων κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης.

Είναι βέβαιο, ότι οι συγκεντρώσεις των πολυαμινών στα κύτταρα και ο ρυθμός ανάπτυξης των κυττάρων είναι ανάλογα μεγέθη. Έτσι, σε κύτταρα από αναπτυσσόμενους ζωικούς ιστούς οι συγκεντρώσεις των πολυαμινών και των υπεύθυνων ενζύμων για την βιοσύνθεση τους είναι αξιοσημείωτα υψηλές.

Τέλος οι πολυαμίνες εμπλέκονται στην τροποποίηση των NMDA υποδοχέων, πράγμα το οποίο έχει γίνει προσπάθεια να εκμεταλλευτούμε για θεραπεία ή πρόληψη της νευροτοξικότητας και της επιληψίας.^[22]

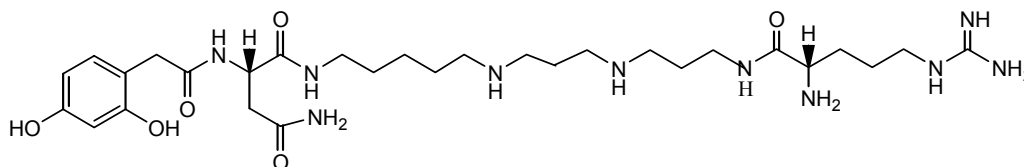
2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΠΟΛΥΑΜΙΝΙΚΩΝ ΣΥΖΕΥΓΜΑΤΩΝ

2.1 Φυσικά πολυαμινικά συζεύγματα και η βιολογική τους δράση

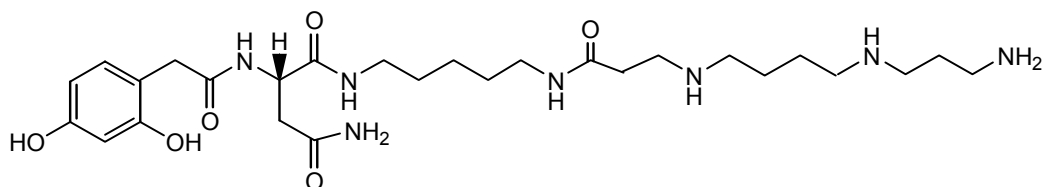
Πλήθος πολυαμινικών συζευγμάτων, δηλαδή ενώσεων των πολυαμινών με άλλα φυσικά προϊόντα, έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί από φυσικές πηγές. Αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέρον για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους, την εργαστηριακή σύνθεσή τους, αλλά και για την βιολογική δραστηρότητά τους με πιθανότητα εμπορικής τους εκμετάλλευσης.

2.1.1 Τοξίνες αραχνών και σφηκών

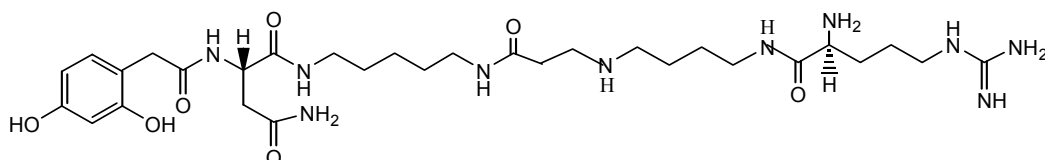
Από το δηλητήριο αραχνών και σφηκών^[23] απομονώθηκε μια σειρά από συζεύγματα πολυαμινών με αμινοξέα όπως η τυροσίνη^[24] ή η αργινίνη^[25]. Αυτή η κατηγορία πολυαμινικών συζευγμάτων παρουσιάζει το ενδιαφέρον ότι δρουν πιθανόν ως εκλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων του νευροδιεγερτικού οξέος των θηλαστικών του γλουταμινικού οξέος. Έτσι, οι Argiotoxin-636 (**5**)^[26], Joro-(JSTX-3) (**6**) και Papua-Νέας Γουινέας-(NSTX-3) (**7**) τοξίνες αραχνών^[27] καθώς και οι Philanthotoxins-(PhTX-433) (**8**) τοξίνες σφήκας^[28], είναι ασύμμετρα πολυαμινικά αμύδια, που απομονώθηκαν από το δηλητήριο αραχνών και σφηκών, αντίστοιχα (Σχήμα 2.1).



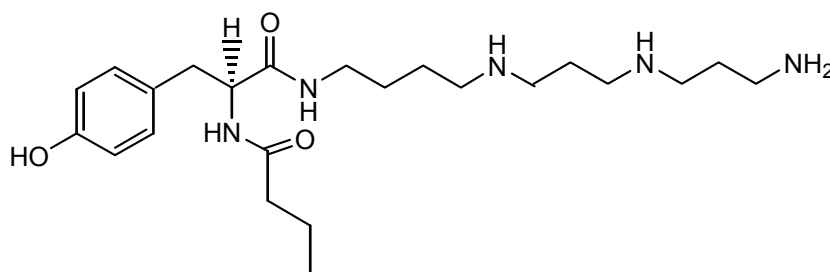
Argiotoxin-636 (**5**)



JSTX-3 (6)



NSTX-3 (7)

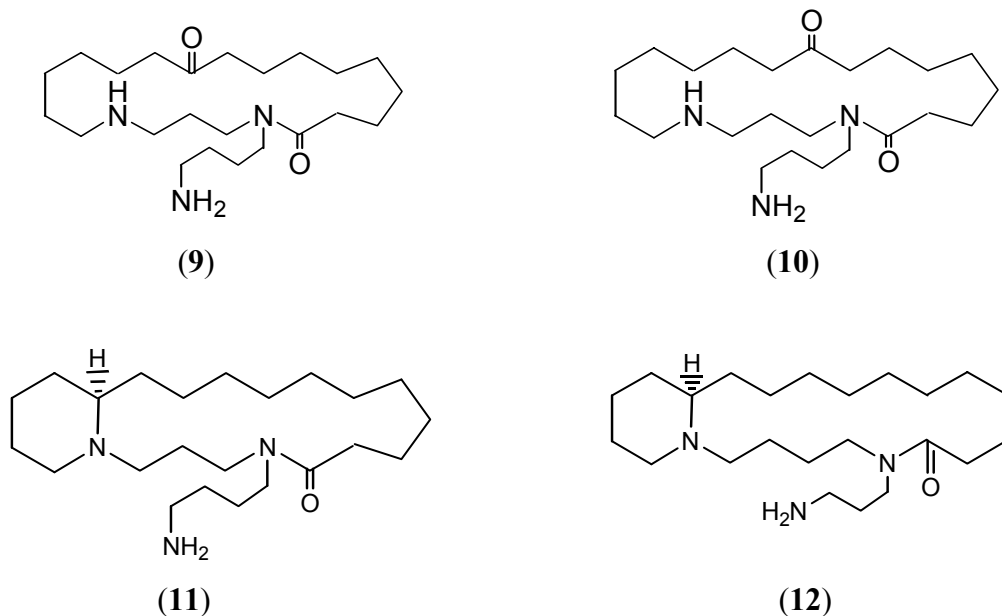


Philanthotoxin-433 (8)

Σχήμα 2.1 Τοξίνες αραχνών και σφηκών

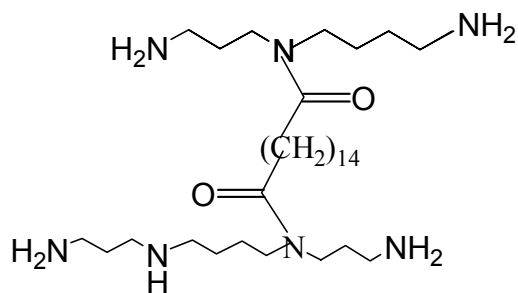
2.1.2 Μακροκυκλικά αλκαλοειδή σε φύλλα φυτών

Πολυαμινικά παράγωγα έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί πλήρως και από φυτά. Έτσι, από τα φύλλα διαφόρων φυτών του γένους *Oncinotis*, απομονώθηκαν^[29-30] και μελετήθηκαν^[31] αρχικά δύο ισομερή μακροκυκλικά λακταμικά αλκαλοειδή της σπερμιδίνης, η inandenin-12-one (9) και η inandenin-13-one (10) και έπειτα το δικυκλικό μακρολακταμικό αλκαλοειδές oncincotine^[32,33] (11) μαζί με μικρές ποσότητες από το ισομερές του, την neocincotine (12) (Σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2 Μακροκυκλικά πολυαμινικά αλκαλοειδή

Αργότερα απομονώθηκε από το φυτό *Oncinotis tenuiloba* ^[34] και συντέθηκε^[35] ένα ενδιαφέρον πολυαμινικό αλκαλοειδές διασταυρούμενης σύνδεσης, η tenuilobine (**13**), που είναι το πρώτο φυσικό αλκαλοειδές που περιέχει συγχρόνως σπερμίνη και σπερμιδίνη. Για το συγκεκριμένο αλκαλοειδές θα γίνει αναφορά παρακάτω λόγω του ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που είχαμε στη παρούσα εργασία για το συγκεκριμένο φυσικό προϊόν (Σχήμα 2.3).

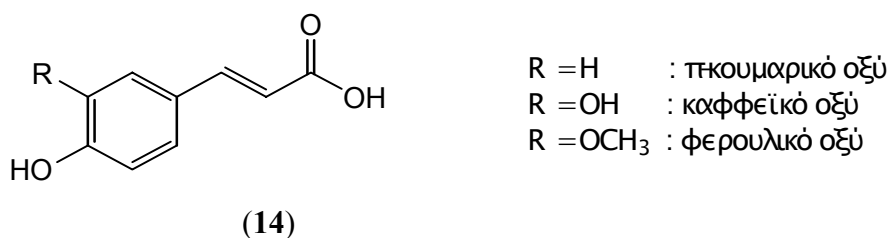


Τενουιλομπίνη (**13**)

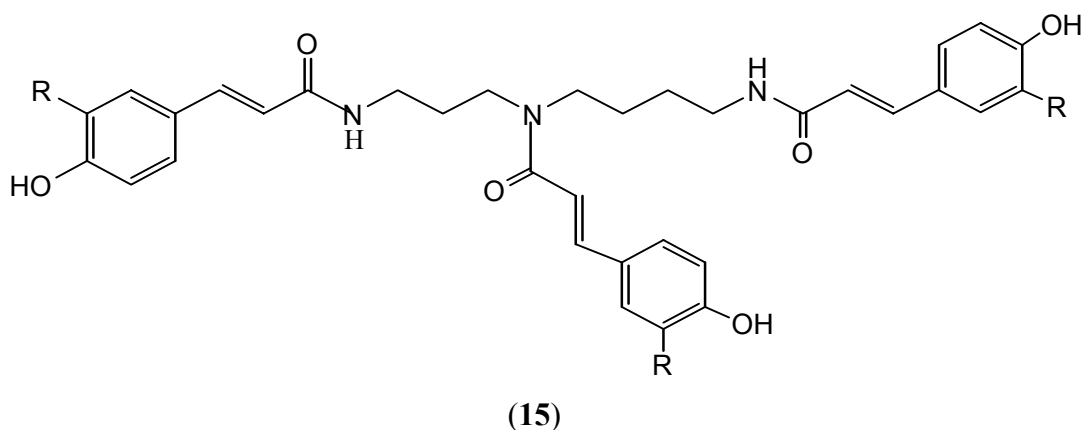
Σχήμα 2.3 Το πολυαμινικό αλκαλοειδές Τενουιλομπίνη

2.1.3 Γραμμικά πολυαμινικά αλκαλοειδή από φυτά

Από την γύρη λουλουδιών συγκεκριμένων ειδών έχουν απομονωθεί και ταυτοποιηθεί ^[36-38] γραμμικά πολυαμινικά αλκαλοειδή (Σχήμα 2.4). Πρόκειται για μια κατηγορία σπερμιδικών αλκαλοειδών που απαντούν στα αναπαραγωγικά όργανα πολλών ανωτέρων φυτών και είναι αμίδια μονο-^[39], δι-^[40] και τρι- υποκατεστημένων σπερμιδινών (15) με υδροξυκιναμικά οξέα (HCAs) (14).



Υδροξυκιναμικό (ή κουμαρικό) οξύ και παράγωγα του

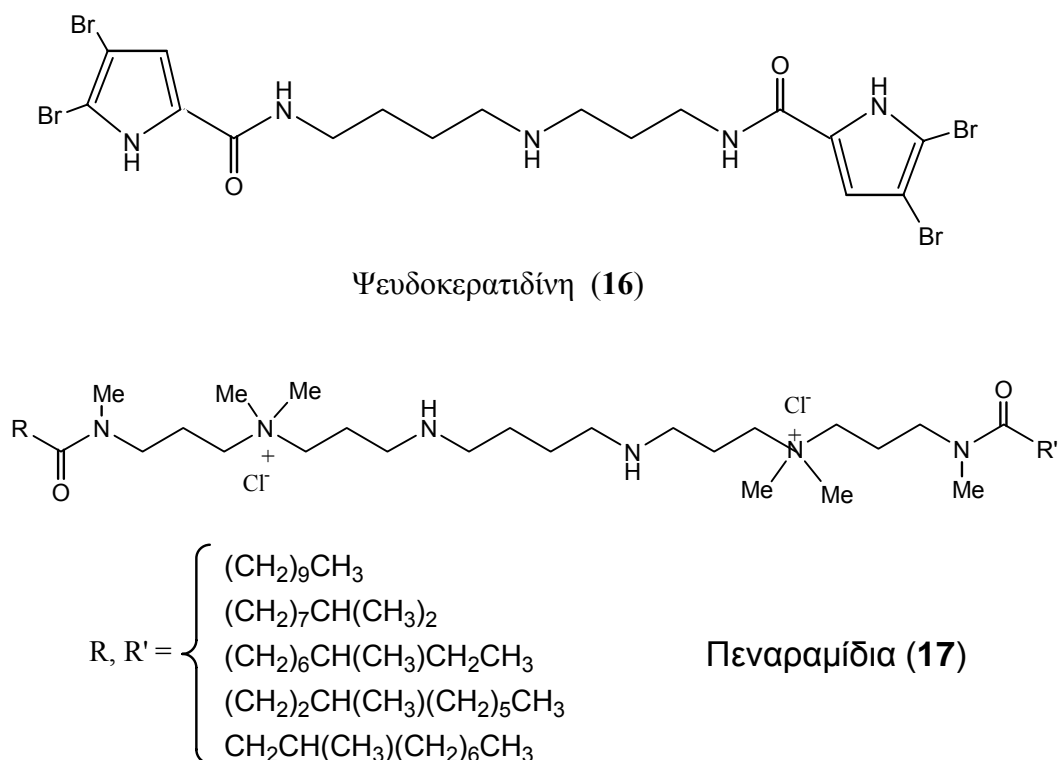


Σχήμα 2.4 Σπερμιδικά αλκαλοειδή από τη γύρη λουλουδιών

2.1.4 Γραμμικά πολυαμινικά αλκαλοειδή από θαλάσσιους οργανισμούς

Πολυαμινικά συζεύγματα έχουν, επίσης, απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς και πιο συγκεκριμένα έχουν απομονωθεί δευτεροταγείς μεταβολίτες από θαλάσσια σφουγγάρια, που παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες. Ένας από αυτούς είναι η ψευδοκερατιδίνη (16), που έχει αντιδιαβρωτική και αντιμικροβιακή δράση.^[41-43] Για τις ιδιότητές τους αυτές, τέτοιες ουσίες έχουν μεγάλο εμπορικό ενδιαφέρον προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως προστατευτικά χρωμάτων ενάντια της διάβρωσης της εξωτερικής επιφάνειας των πλοίων.

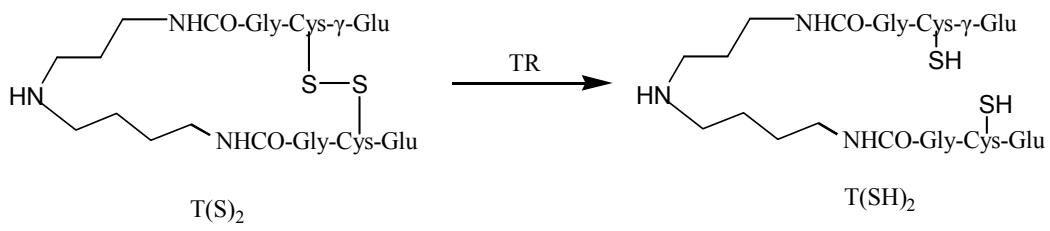
Ένας άλλος μεταβολίτης, που απομονώθηκε ως αδιαχώριστο μίγμα είναι τα πεναραμίδια (17), τα οποία αναστέλλουν τα κανάλια ιόντων Ca^{+2} [44] (Σχήμα 2.5).



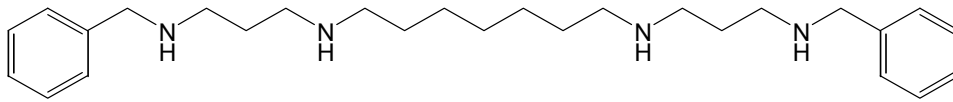
Σχήμα 2.5 Πολυαμινικά παράγωγα από θαλάσσια σφουγγάρια

2.1.5 Αντιοξειδωτικά πολυαμινικά συζεύγματα

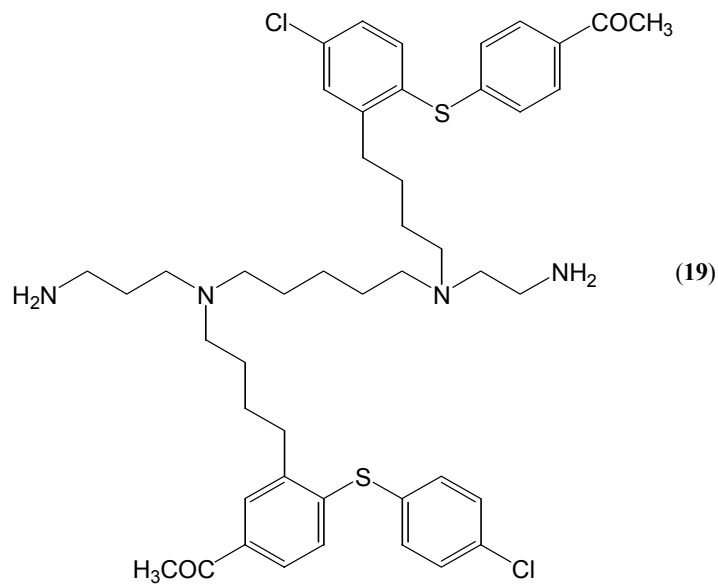
Οι παρασιτικοί οργανισμοί του γένους *Trypanosoma* και *Leishmania*, της Αφρικής και της Ν. Αμερικής, που εισβάλλουν και μολύνουν το κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών, χρησιμοποιούν ενδογενή αντιοξειδωτικά μόρια προκειμένου να αντιμετωπίσουν το επονομαζόμενο οξειδωτικό στρες από διάφορα δραστικά είδη οξυγόνου. Έτσι, η τρυπανοθειόνη $T(SH)_2$, ένα πολυαμινικό σύζευγμα (γλουταθειόνη-SPD), ως το μοναδικό αντιοξειδωτικό σύστημα στα παράσιτα και το ένζυμο αναγωγή της τρυπανοθειόνης (TR), υπεύθυνο για την αναγέννηση της τρυπανοθειόνης, έχουν γίνει ενδιαφέρων στόχος για το σχεδιασμό αντιπαρασιτικών φαρμάκων^[45] (Σχήμα 2.6). Η κουκοαμίνη Α, ένα αλκαλοειδές που θα αναφερθεί στη συνέχεια και ανήκει στην κατηγορία των γραμμικών πολυαμινικών αλκαλοειδών, βρέθηκε τελευταία ότι αναστέλλει τη δράση αυτού του παρασιτικού ενζύμου.^[46]



Αναστολείς της αναγωγής της τρυπανθειόνης (TR)



(18)



Σχήμα 2.6 Τρυπανθειόνη και συνθετικά πολυαμινικά ανάλογα για την αναστολή του αναγεννητικού της ενζύμου

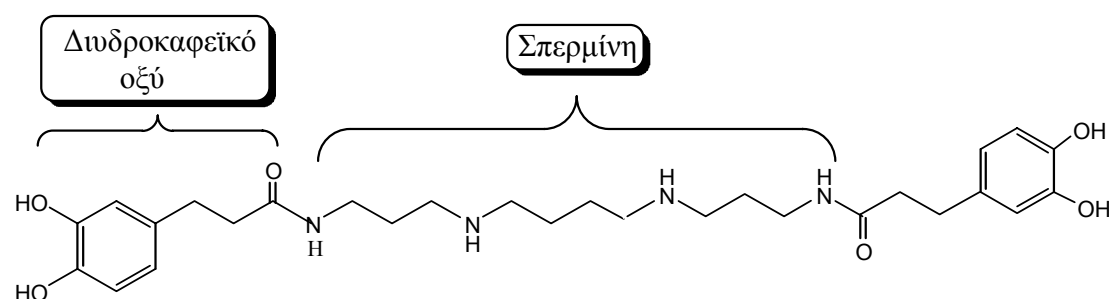
2.2 Κουκοαμίνες

Οι κουκοαμίνες είναι πολυαμινικά συζεύγματα, που ανήκουν στην κατηγορία των σπερμινικών αλκαλοειδών, έχουν απομονωθεί από εκχυλίσματα φυτών και παρουσιάζουν σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες.

2.2.1 Απομόνωση και ταυτοποίηση

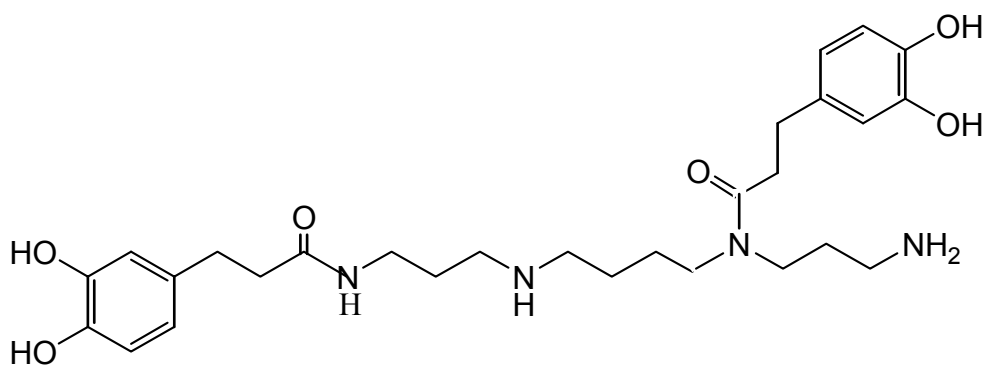
Από το φλοιό της ρίζας του φυτού *Lycium chinense* παίρνουμε το εκχύλισμα του ακατέργαστου φαρμάκου «*Jikorri*», που χρησιμοποιούσαν τα παλιά χρόνια οι πρακτικοί γιατροί στην Ασία και την Άπω Ανατολή. Το ακατέργαστο αυτό φάρμακο παρουσιάζει υπογλυκαιμικές, αντιπυρετικές και κατά του έλκους, που προκαλείται από το στρες, ιδιότητες. Επίσης, είναι αποτελεσματικό και κατά της υψηλής πίεσης του αίματος^[47].

Από το εκχύλισμα αυτό απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε από τον Hikino και τους συνεργάτες τους^[47] ένα δραστικό σπερμινικό αλκαλοειδές, η κουκοαμίνη A, KukA (**20**), που ευθύνεται για την αντιυπερτασική δραστηριότητα του εκχυλίσματος.



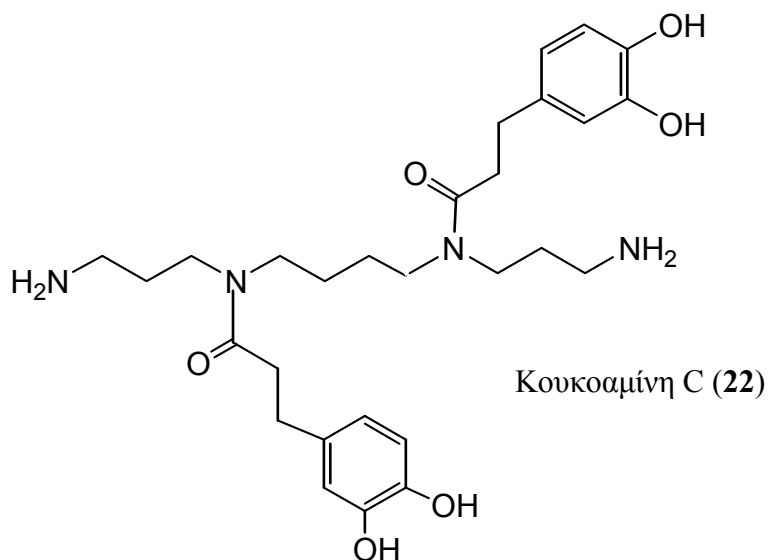
Κουκοαμίνη A (**20**)

Η κουκοαμίνη B, KukB (**21**) είναι ένα ισομερές της κουκοαμίνης A, που απομονώθηκε επίσης από τον φλοιό του ίδιου φυτού^[48]. Η διαφορά μεταξύ των δύο μορίων είναι ότι στο μόριο της κουκοαμίνης A οι δύο διυδροκαφεοϋλομάδες βρίσκονται στις θέσεις N¹ και N¹² του σπερμινικού σκελετού, ενώ στο μόριο της κουκοαμίνης B αυτές βρίσκονται στις θέσεις N¹ και N⁹.

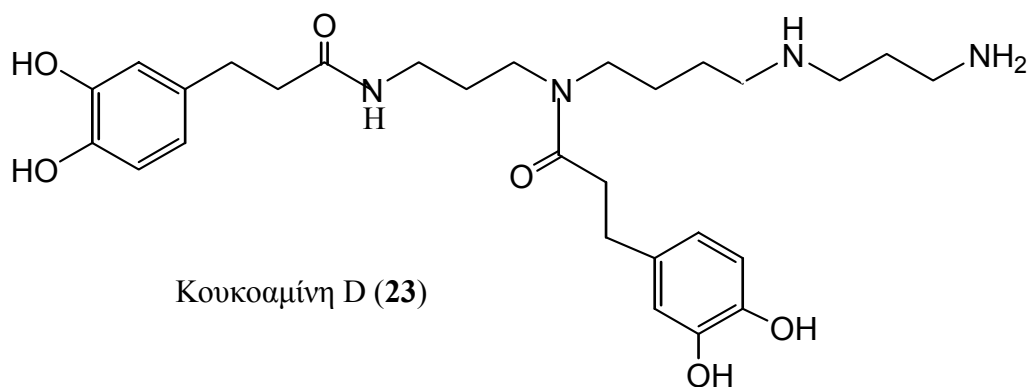


Κουκοαμίνη Β (21)

Τα δύο άλλα πιθανά ισομερή της KukA, οι κουκοαμίνες KukC (**22**) και KukD (**23**), που έχουν τις δύο διϋδροκαφεοϋλομάδες στις θέσεις N⁴ και N⁹ και στις θέσεις N¹ και N⁴ του σπερμινικού σκελετού αντίστοιχα, δεν αποτελούν φυσικά προϊόντα, αφού δεν έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα από κανένα φυτό.



Κουκοαμίνη C (22)



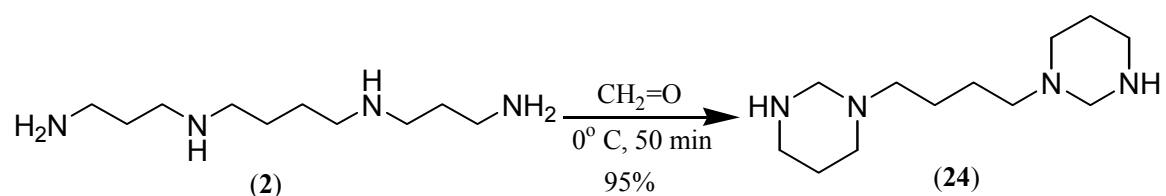
Κουκοαμίνη D (23)

2.2.2 Μέθοδοι σύνθεσης της κουκοαμίνης Α

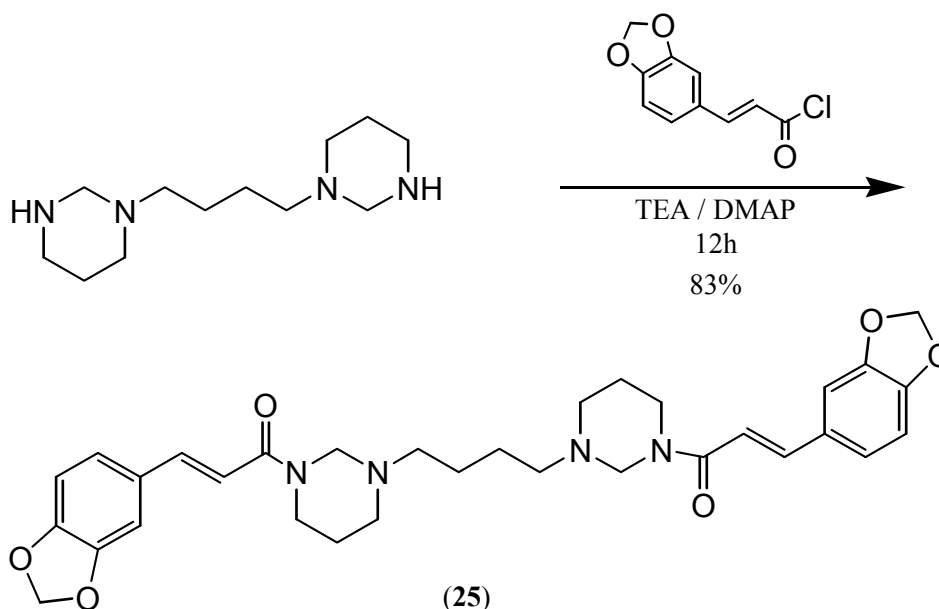
A. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΟΥΚΟΑΜΙΝΗΣ Α ΣΕ ΥΓΡΗ ΦΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ GANEM *et al.*

Αυτή η μεθοδολογία σύνθεσης της κουκοαμίνης Α^[49] βασίζεται στην εκλεκτική προστασία πολυαμινών. Περιλαμβάνει δε τα τέσσερα ακόλουθα στάδια :

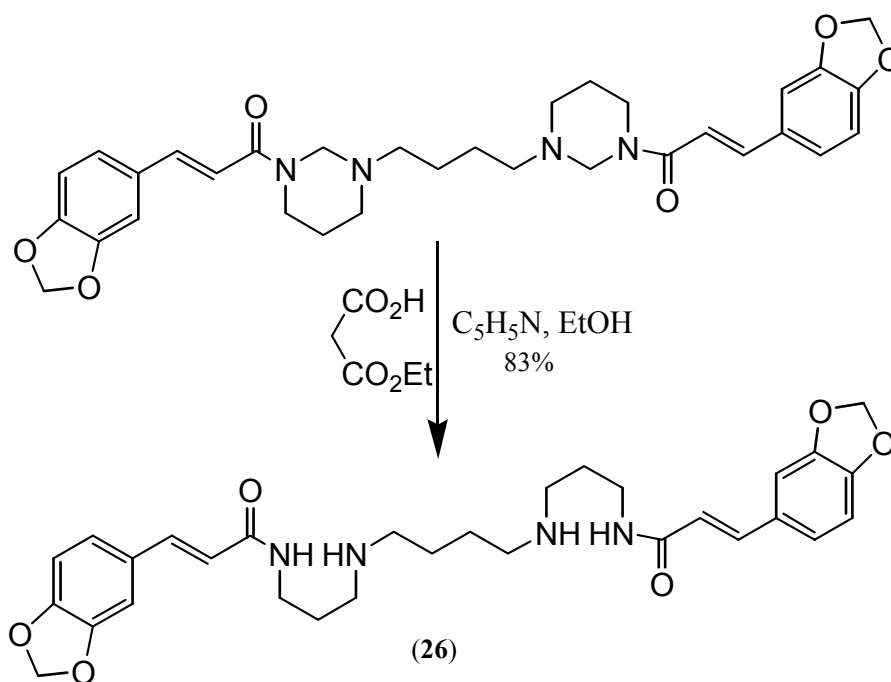
1. Διπλή προστασία των δύο N⁴ και N⁹ αμινομάδων της σπερμίνης με φορμαλδεΰδη, οπότε λαμβάνεται το προστατευμένο παράγωγο **24**.



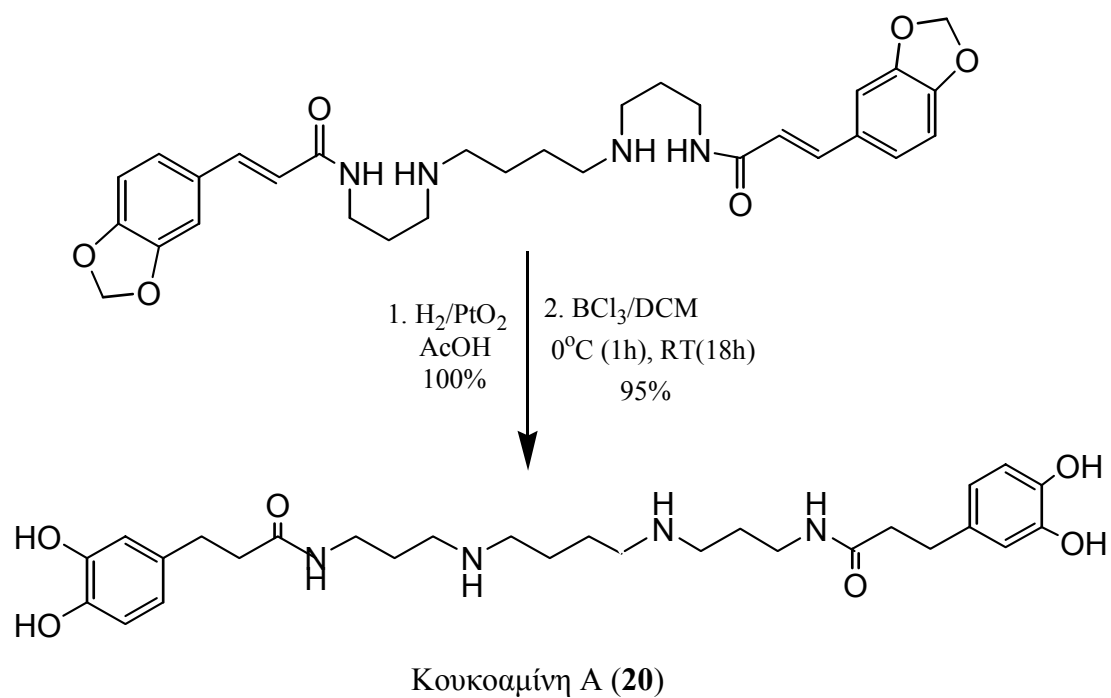
2. Ακυλίωση του **24** με το 3,4-μεθυλενοδιοξικιναμοϋλοχλωρίδιο έδωσε το ενδιάμεσο **25**.



3. Αντίδραση Knoevenagel με μηλονικό μονοαιθυλεστέρα για την αποκάλυψη των δύο εσωτερικών ατόμων αζώτου του σπερμινικού σκελετού.



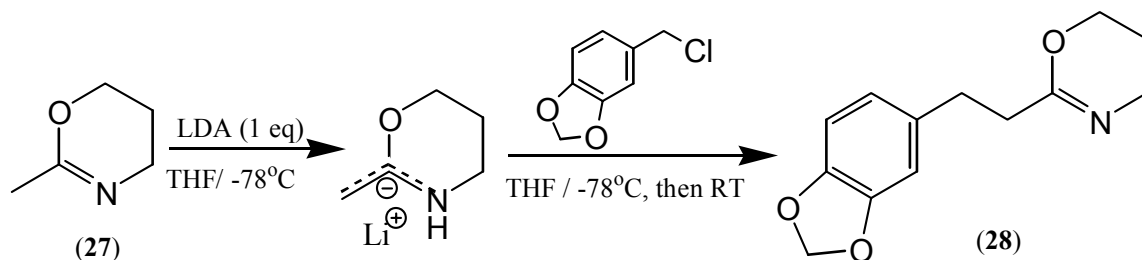
4. Καταλυτική υδρογόνωση με $\text{PtO}_2/\text{H}_2/\text{AcOH}$, ακολουθούμενη από την απομάκρυνση των μεθυλενο-προστατευτικών ομάδων με περίσσεια BCl_3 έδωσε την κουκοαμίνη A με ολική απόδοση 62%.



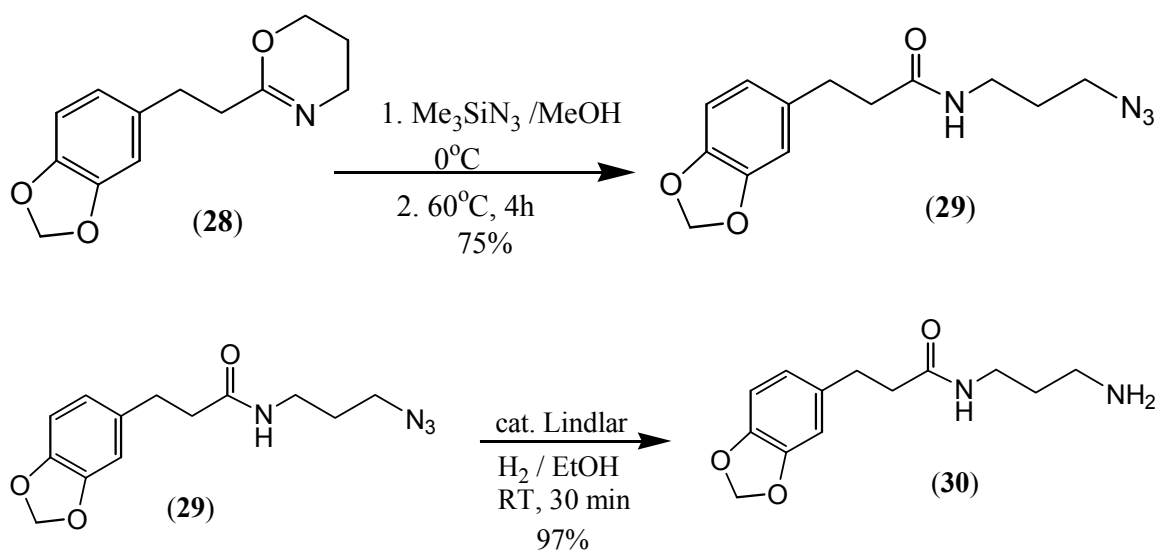
B. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΟΥΚΟΑΜΙΝΗΣ Α ΣΕ ΥΓΡΗ ΦΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ
MORIWAKE *et al.*

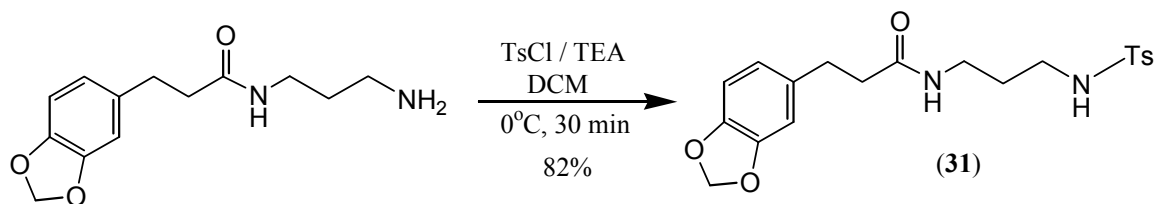
Η σύνθεση αυτή της κουκοαμίνης Α στηρίζεται στην ανοικοδόμηση του σπερμινικού σκελετού κατά τμήματα. Χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη η ετεροκυκλική ένωση **27** και εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα τρία στάδια.

1. Αλκυλίωση του αζαενολικού ιόντος που λαμβάνεται από την ένωση **27** υπό την επίδραση LDA.^[50]

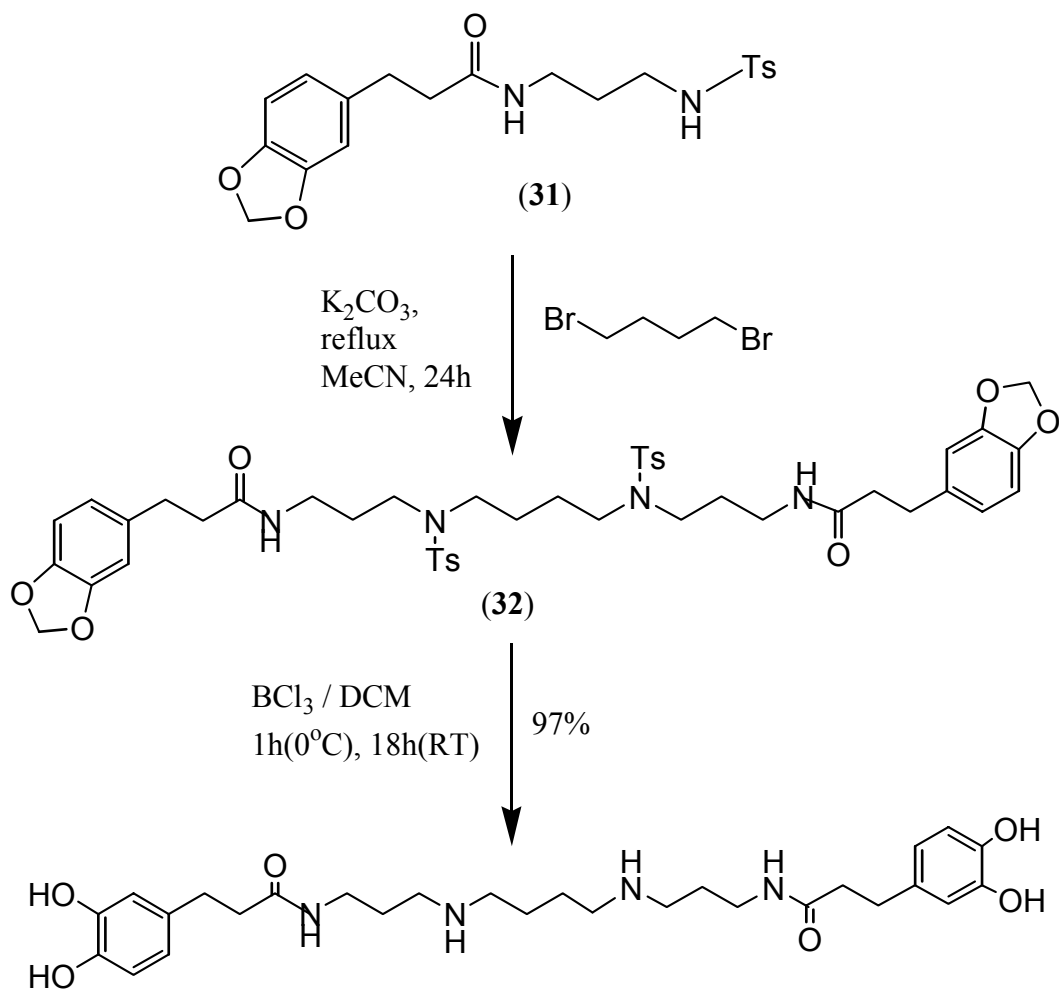


2. Το αλκυλιωμένο παράγωγο **28** που λαμβάνεται, υφίσταται νουκλεόφιλο άνοιγμα του ετεροκυκλικού δακτυλίου με τριμεθυλοπυριταζίδιο δίνοντας το αζίδιο **29**. Στη συνέχεια ανάγεται η αζιδομάδα σε αμινομάδα και η τελευταία ενεργοποιείται με την τοσυλομάδα.





3. Αντίδραση σύζευξης του τοσυλαμιδίου **31** με 1,4-διβρωμοβουτάνιο, ακολουθούμενη από απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων, έδωσε την κουκοαμίνη Α.

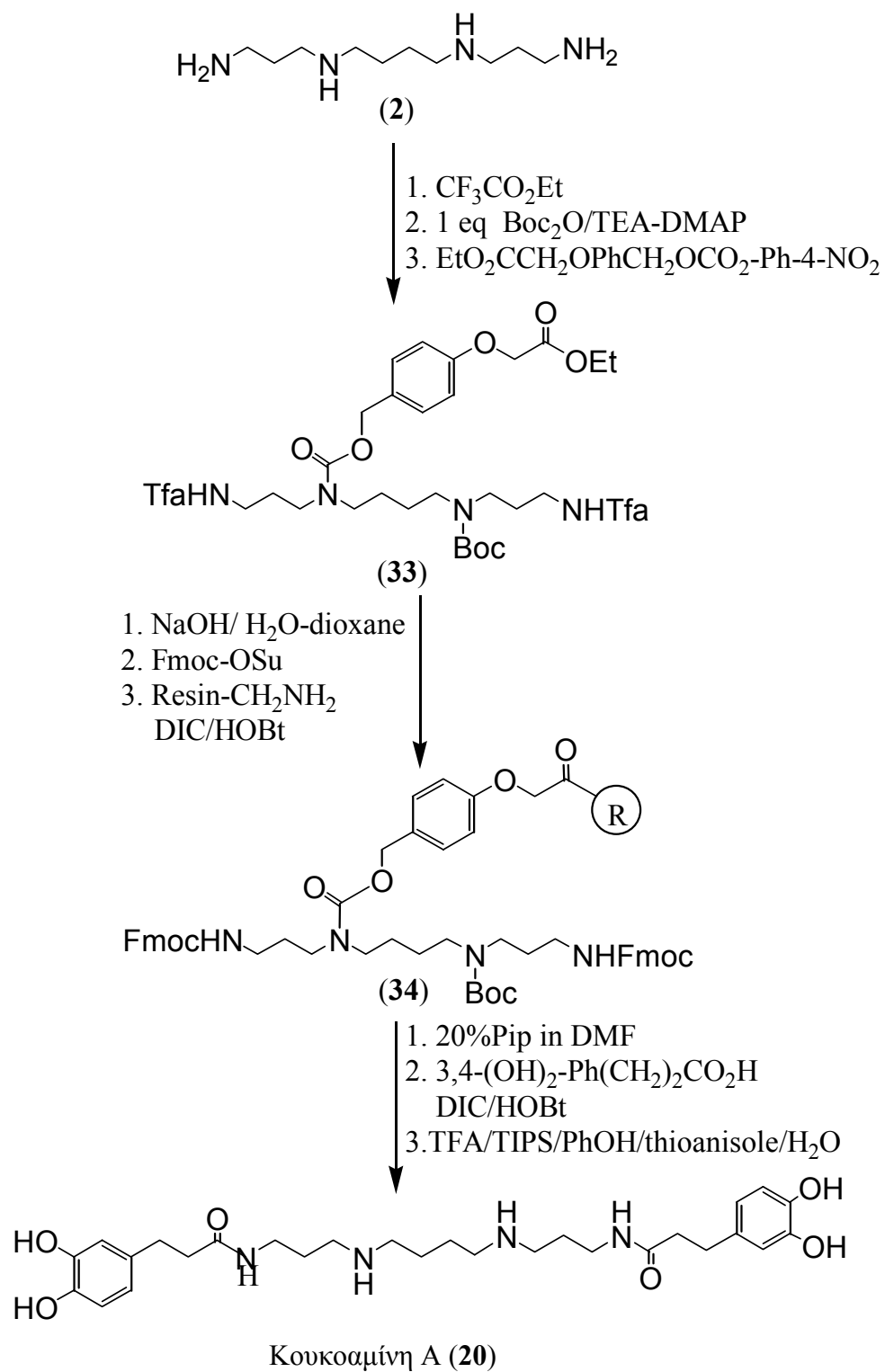


Κουκοαμίνη Α (**20**)

Γ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΟΥΚΟΑΜΙΝΗΣ Α ΣΕ ΣΤΕΡΕΗ ΦΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ
BRADLEY *et al.*

Η σύνθεση αυτή περιλαμβάνει αρχικά την αντίδραση της σπερμίνης με δύο μόρια τριφθοροξικού αιθυλεστέρα (Tfa-OEt) οπότε ελήφθη η N^1, N^{12} -Tfa₂-SPM. Στη συνέχεια ακολουθεί αντίδραση με ένα ισοδύναμο Boc₂O οπότε λαμβάνεται το προστατευμένο παράγωγο N^1, N^{12} -Tfa₂-N⁴-Boc-SPM. Τέλος, αντιδρά το τελευταίο προϊόν με τον ενεργό εστέρα EtO₂CCH₂OPhCH₂OCO₂-Ph-4-NO₂ και δίνει το σπερμινικό παράγωγο **33** (Σχήμα 2.7).

Σαπωνοποίηση του **33** και επαναπροστασία των πρωτοταγών αμινομάδων με Fmoc-OSu οδήγησε στο αντίστοιχο οξύ, συμπύκνωση του οποίου με αμινομεθυλορητίνη πολυστερολίου παρουσία DIC/HOBt έδωσε το πολυμερικό παράγωγο της σπερμίνης **34**. Από το παράγωγο αυτό οι πρωτοταγείς αμινομάδες αποπροστατεύθηκαν με 20% Pip σε DMF και στη συνέχεια συμπυκνώθηκαν με το οξύ 3,4-(OH)-Ph(CH₂)₂CO₂H, ομοίως παρουσία DIC/HOBt. Η σύνθεση ολοκληρώθηκε με ταυτόχρονη N-αποπροστασία και απομάκρυνση από την ρητίνη με TFA παρουσία ενός μίγματος σαρωτών, οπότε ελήφθη η KukA^[51].



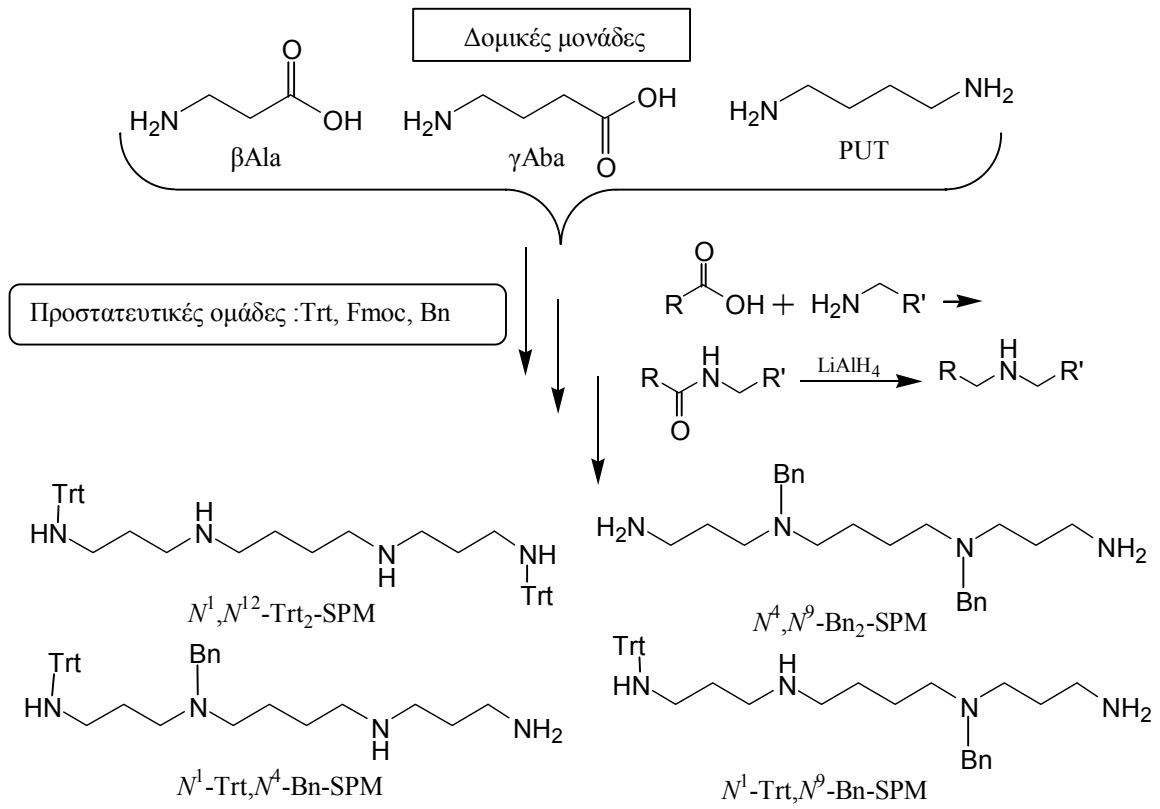
Σχήμα 2.7 Σύνθεση της κουκοαμίνης Α σε στερεά φάση από τους Bradley *et al.*

Δ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΚΟΥΚΟΑΜΙΝΗΣ Α ΣΕ ΥΓΡΗ ΦΑΣΗ ΑΠΟ ΤΟΥΣ
ΠΑΡΑΙΟΑΝΝΟΥ *et al.*

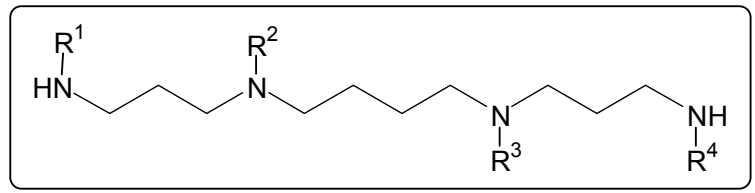
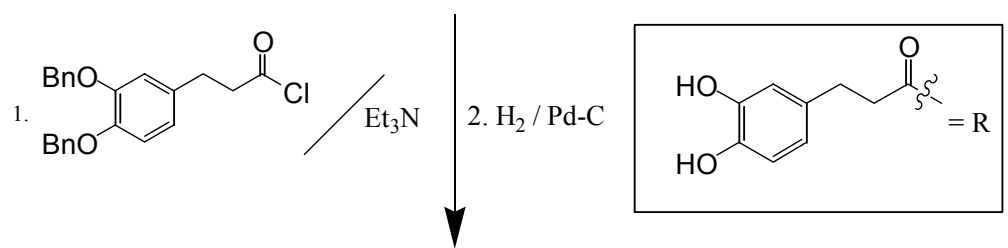
Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ανοικοδόμηση του πολυαμινικού σκελετού στο επιθυμητό μήκος (σύνθεση κατά τμήματα) με σύγχρονη εκλεκτική προστασία των αμινομάδων. Έτσι, ο σκελετός της SPM ανοικοδομείται από τα γραμμικά αμινοξέα βAla, γAba και τη PUT, στις κατάλληλες δε θέσεις του μορίου υπάρχουν προστατευτικές ομάδες.^[52] Για την προστασία των πρωτοταγών αμινομάδων χρησιμοποιούνται οι προστατευτικές ομάδες Trt και Fmoc, ενώ για την προστασία των δευτεροταγών αμινομάδων και των φαινυλικών υδροξυλίων χρησιμοποιείται η προστατευτική ομάδα Bn. Το κεντρικό κομμάτι της σπερμίνης προκύπτει από την PUT ή από το γAba ενώ η βAla δίνει την αμινοπροπυλομάδα. Η σύνθεση αυτή βασίζεται σε δύο αντιδράσεις :

1. Συμπύκνωση αμίνης με ένα καρβοξυλικό οξύ προς το αντίστοιχο αμίδιο
2. Αναγωγή του αμιδίου προς την αντίστοιχη αμίνη με υδρίδιο λιθίου-αργιλίου (LAH).

Με τον τρόπο αυτό παρασκευάστηκαν τα τέσσερα εκλεκτικά προστατευμένα παράγωγα της σπερμίνης, τα οποία απετέλεσαν ενδιάμεσα-κλειδιά στη σύνθεση και των τεσσάρων ισομερών κουκοαμινών A-D.^[53] (Σχήμα 2.8). Πράγματι, τα παράγωγα αυτά αντιδρούν με το κατάλληλο ακυλοχλωρίδιο για την εισαγωγή της απαιτούμενης διυδροκαφεύλομάδας παρουσία Et_3N και στη συνέχεια με καταλυτική υδρογόνωση, ανάγονται οι διπλοί δεσμοί και συγχρόνως απομακρύνονται όλες οι προστατευτικές ομάδες, οπότε προκύπτουν απλά οι KukA-D.



Ενδιάμεσα-κλειδιά



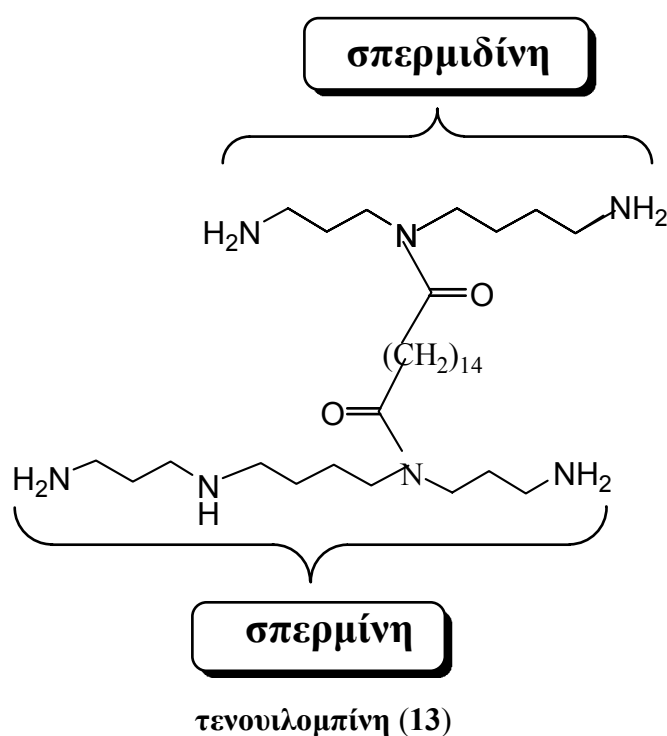
- KukA** : $R^1 = R^4 = R, R^2 = R^3 = H$
- kukB** : $R^1 = R^3 = R, R^2 = R^4 = H$
- KukC** : $R^1 = R^4 = H, R^2 = R^3 = R$
- KukD** : $R^1 = R^2 = R, R^3 = R^4 = H$

Σχήμα 2.8 Σύνθεση των κουκοαμινών A-D από τους Παραϊοαννου *et al.*

2.3 Τενουιλομπίνη

2.3.1 Απομόνωση και ταυτοποίηση

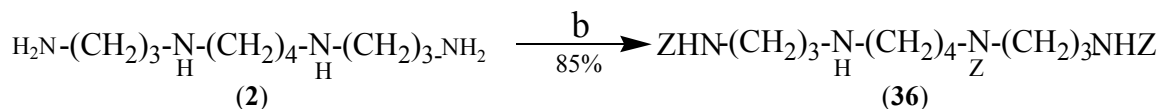
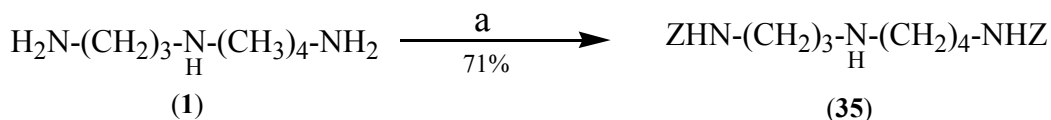
Η τενουιλομπίνη (13) είναι ένα ασυνήθιστο πολυαμινικό υβριδικό αλκαλοειδές. Είναι, όπως προαναφέραμε, το πρώτο φυσικό αλκαλοειδές που έχει ως πολυαμινικά μέρη συγχρόνως σπερμίνη και σπερμιδίνη, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους μέσω ενός α,ω-δικαρβοξυλικού οξέος μακράς αλιφατικής αλυσίδας.



Απομονώθηκε από τον Hesse και τους συνεργάτες του^[34], από τα φύλλα του φυτού *Oncinots tenuiloba*. Από το ίδιο φυτό απομονώθηκαν και τα μακροκυκλικά αλκαλοειδή της σπερμιδίνης, η inandenin-12-one και η inandenin-13-one.

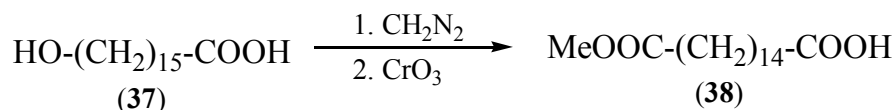
2.3.2 Μέθοδος σύνθεσης της τενουιλομπίνης από τους Hesse^[35] *et al.*

- Σε αυτή τη μοναδική μέθοδο σύνθεσης της τενουιλομπίνης, αρχικά τα δύο πολυαμινικά μέρη, η σπερμίνη και η σπερμιδίνη, προστατεύονται εκλεκτικά με την προστατευτική ομάδα Z=βενζυλοξυκαρβονυλο, με αποδόσεις 71% και 85% αντίστοιχα

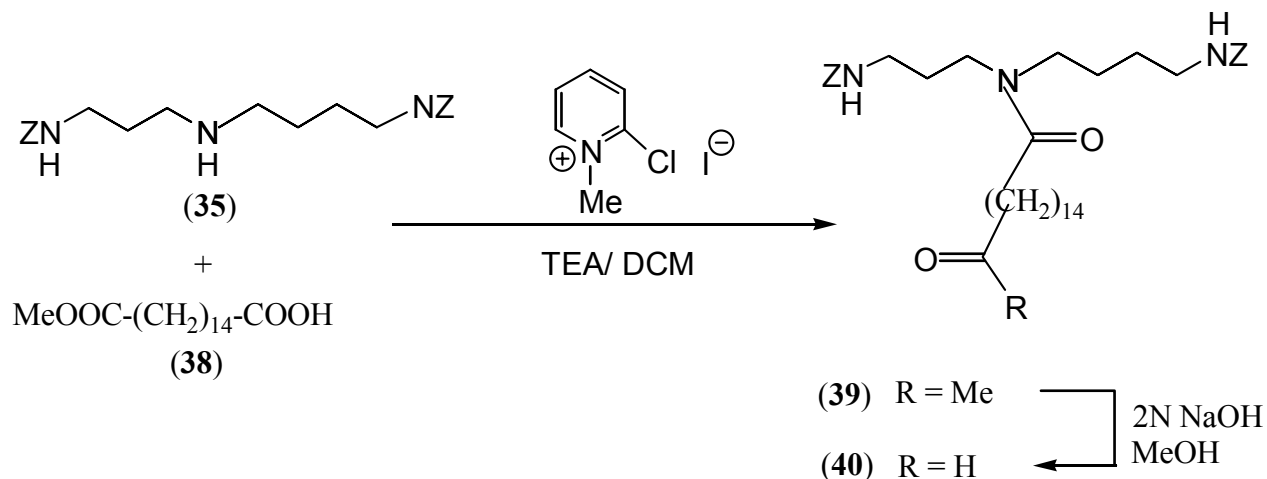


a = ZCN in CHCl₃, b = ZCN, TEA in CHCl₃

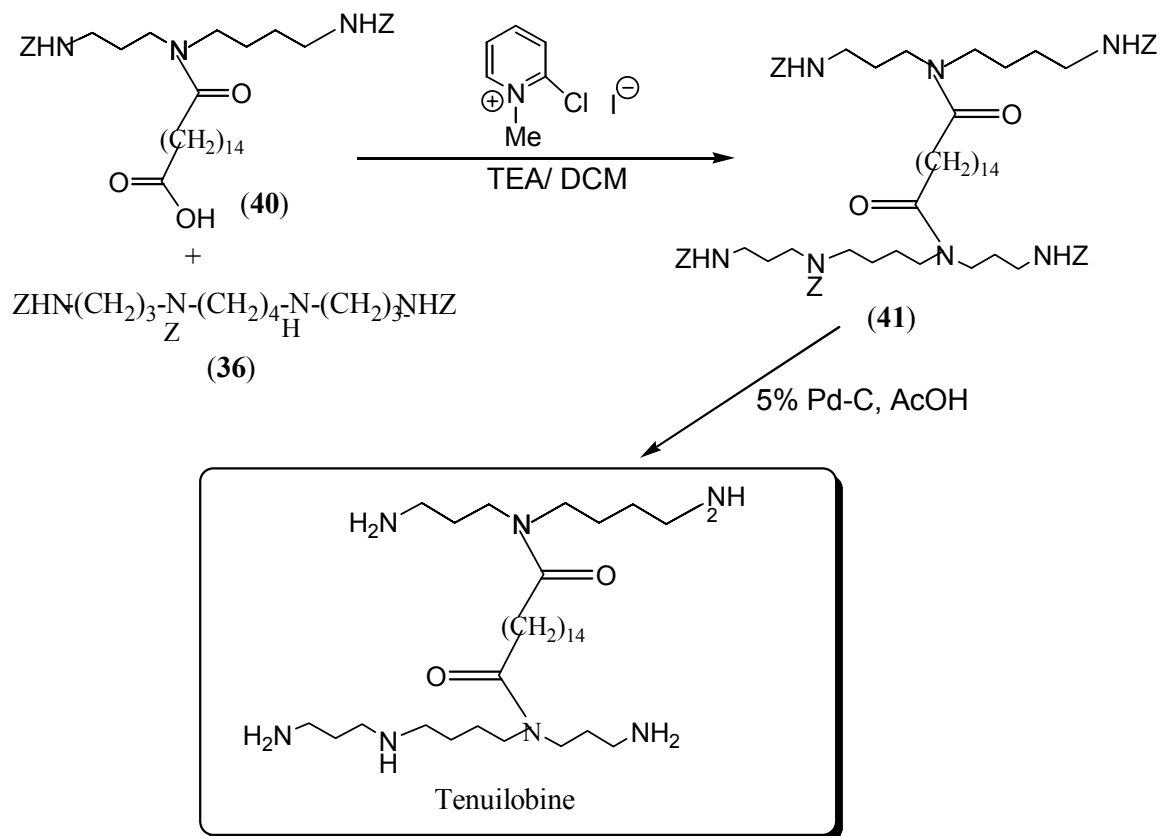
• Στη συνέχεια το υδροξυοξύ HO(CH₂)₁₅COOH **37** μετατρέπεται στον αντίστοιχο εστέρα HO(CH₂)₁₅COOMe υπό την επίδραση διαζωμεθανίου, σε 95% απόδοση, ο οποίος με οξείδωση με CrO₃ δίνει τελικά το οξύ **38** σε 97% απόδοση.



• Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει σύζευξη της προστατευμένης SPD **35** με το μεθυλεστέρα του διοξέος **38**, οπότε προκύπτει το μεθυλεστερικό παράγωγο **39**, με σαπωνοποίηση του οποίου λαμβάνεται τελικά το ενδιάμεσο **40**.



• Αυτό αντιδρά με τη προστατευμένη SPM **36**, σε μια δεύτερη αντίδραση σύζευξης, παίρνοντας την προστατευμένη τενουίλομπίνη **41**. Τελικά, με καταλυτική υδρογονόλυση παίρνουμε την τενουίλομπίνη (**13**).

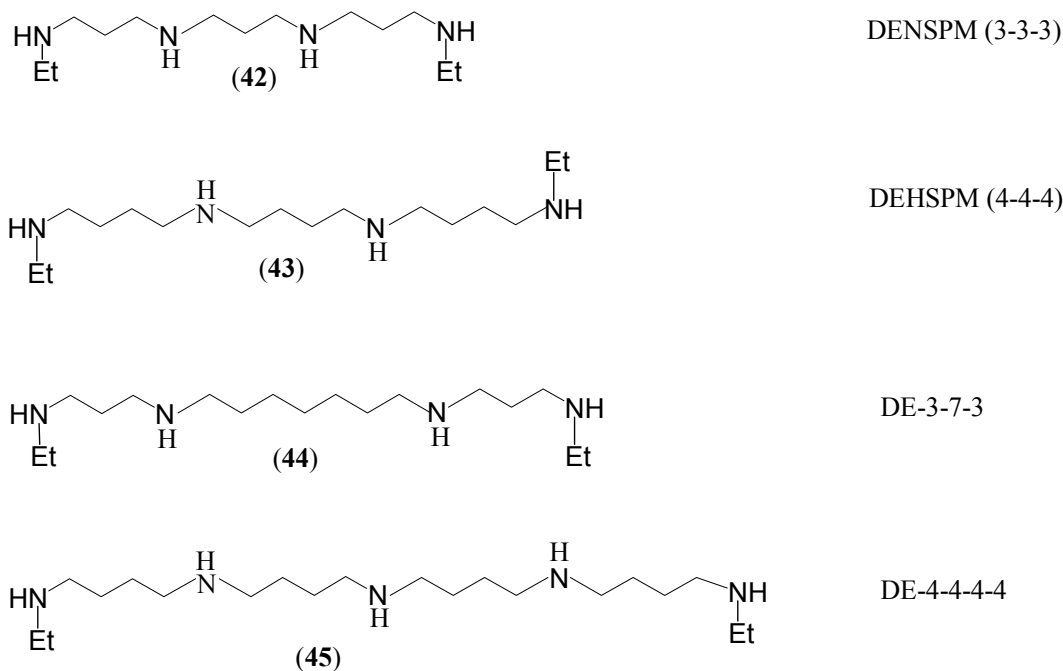


2.4 Πολυαμινικά παράγωγα με αντικαρκινική δράση

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι αλληλεπιδράσεις των κατιονικών πολυαμινών με το αρνητικά φορτισμένο DNA, είναι υπεύθυνες για τις δομικές αλλαγές που προκαλούνται σε αυτό.

Με βάση μοριακά μοντέλα και φυσικοχημικές μελέτες των αλληλεπιδράσεων πολυαμινών-DNA σχεδιάστηκαν πολυαμινικά ανάλογα, που διαφέρουν από τις φυσικές πολυαμίνες, αλλά και μεταξύ τους σε σχέση με την κατανομή του φορτίου στην επιφάνεια της αλειφατικής αλυσίδας τους. Στο Σχήμα 2.9 φαίνονται οι δομές τεσσάρων τέτοιων χαρακτηριστικών πολυαμινικών αναλόγων.

Πολυαμινικά ανάλογα



Σχήμα 2.9 Δομές χαρακτηριστικών πολυαμινικών αναλόγων

Η ικανότητα της N^1, N^4 -διαιθυλομοσπερμίνης (DEHSPM ή αλλιώς DE-4-4-4) (42) και της N^1, N^{11} -διαιθυλονορσπερμίνης (DENSPM ή αλλιώς DE-3-3-3) (43) να τροποποιούν ειδικές ενδοκυττάρειες θέσεις ίσως να σχετίζεται με την ικανότητα των αναλόγων να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα.

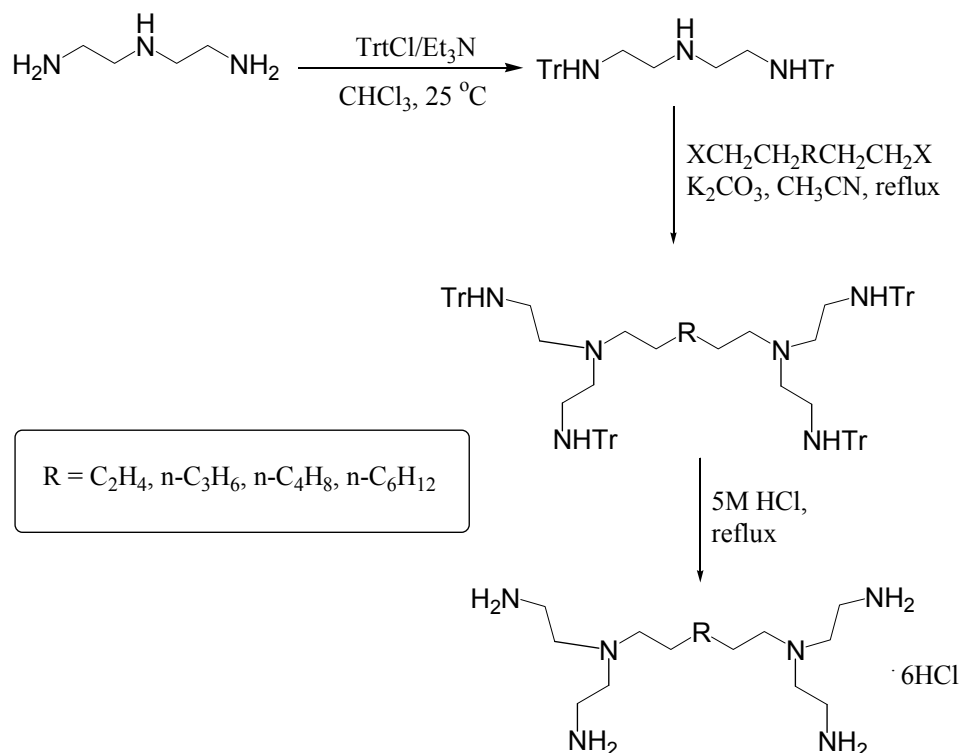
Μελέτες επίσης έχουν γίνει στη σχέση δομής-δραστηκότητας μέσω τροποποιήσεων του μήκους της πολυαμινικής αλυσίδας και/ή της προσθήκης αλκυλομάδων στις πρωτοταγείς αμινομάδες των πολυαμινών. Έτσι, ένωση με μεγαλύτερο βαθμό ικανότητας για κυτταρική θανάτωση προκύπτει με προσθήκη δύο μεθυλομάδων στα κεντρικά άτομα αζώτου (από μια μεθυλομάδα στο καθένα άτομο N), του 4-4-4 σκελετού που δημιουργούν τριτοταγες αμινομάδες, από ότι σε μια ένωση που σχετίζεται με την προσθήκη μιας απλής μεθυλομάδας στον ίδιο σκελετό.

Πολυαμινικά ανάλογα, που έχουν ισχυρή δράση ενάντια στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και είναι υποσχόμενοι παράγοντες για τη θεραπεία του καρκίνου^[55-56] είναι κυρίως εκείνα με Et ή Bn ομάδες στα N τελικά άτομα αζώτου. Ο Bergeron^[57-58] έχει δείξει ότι τροποποίηση με δις-αιθυλίωση είναι μια από

τις πιο αποτελεσματικές τροποποιήσεις όσον αφορά τη θανάτωση του κυττάρου, που μπορεί να γίνει από ένα πολυαμινικό παράγωγο.

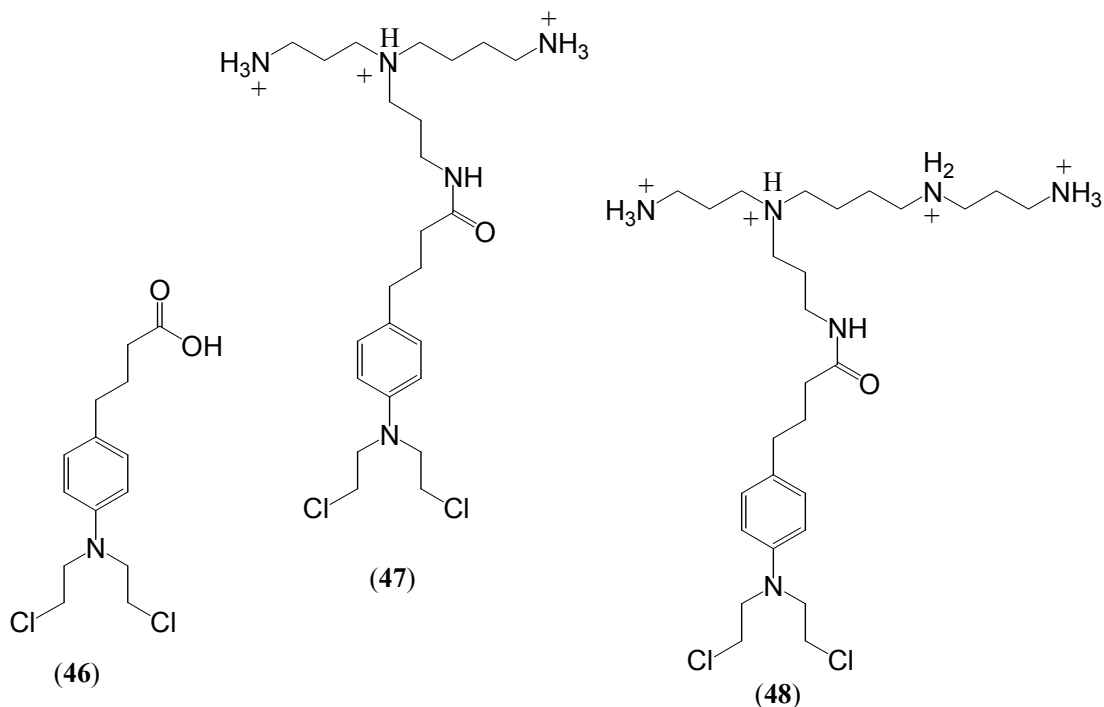
Εκτός, λοιπόν, από το σχεδιασμό και τη σύνθεση των *N*-αλκυλιωμένων αναλόγων που αναφέραμε, συντέθηκαν και πολυαμινικά παράγωγα από δομικές τροποποιήσεις στον πολυαμινικό σκελετό. Μερικά από τα παράγωγα αυτά είναι :

(α) **Διακλαδισμένες εξααμίνες**^[59], με στόχο να χρησιμοποιηθούν ως μη αποχωρούσες ομάδες σε αντικαρκινικά σύμπλοκα του λευκοχρύσου. Για την περαιτέρω μελέτη αυτού του τύπου των αντικαρκινικών συμπλόκων παρασκευάστηκε μια σειρά εξααμινών με τον γενικό τύπο $(\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-R-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$, όπου R = αλειφατική αλυσίδα (Σχήμα 2.10).



Σχήμα 2.10 Σύνθεση εξααμινικών υποκαταστατών

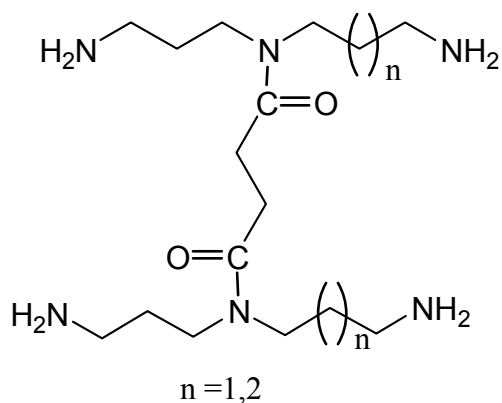
και (β) **Συζεύγματα πολυαμινών με κυτταροτοξικούς παράγοντες**^[60-62] (47, 48), που συντέθηκαν ελπίζοντας στη στόχευση των καρκινικών κυττάρων μέσω της αναγνώρισης και μεταφοράς αυτών των μορίων στα κύτταρα.



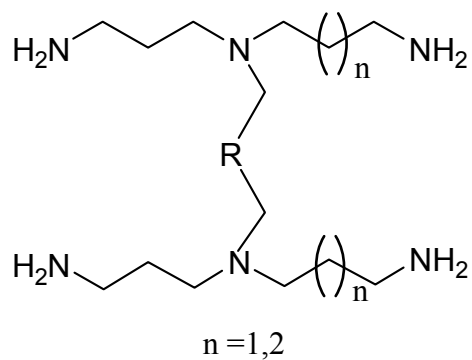
Αυτοί οι κυτταροτοξικοί παράγοντες, όπως είναι π.χ. η chlorambucil (46), είναι φάρμακα που ο ενδοκυττάριος στόχος τους είναι το DNA. Έτσι, κατά τη σύζευξη της chlorambucil με μια πολυαμίνη, το πολυαμινικό σύζευγμα που προκύπτει γίνεται πιο ισχυρό στη δέσμευση του DNA, γιατί εκτός της ικανότητας της chlorambucil να δημιουργεί διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ των δύο ελίκων του DNA η δέσμευση ενδυναμώνεται ακόμη περισσότερο και με την ισχυρή δέσμευση των πολυαμινικών κατιόντων στο DNA.

2.5 Συμμετρικά πολυαμινικά συζεύγματα

Συμμετρικά πολυαμινικά συζεύγματα, δηλαδή συζεύγματα που περιέχουν δύο ίδια γραμμικά πολυαμινικά μόρια συζευγμένα μέσω ενός διοξέος έχουν πολύ πρόσφατα (1999) παρασκευασθεί και δειχθεί ότι παρουσιάζουν ισχυρή αναστολή του συστήματος μεταφοράς πολυαμινών στα κύτταρα. Τέτοια παραδείγματα είναι τα συζεύγματα (49, 50) που φαίνονται στο ακόλουθο σχήμα (Σχήμα 2.11).



(49)

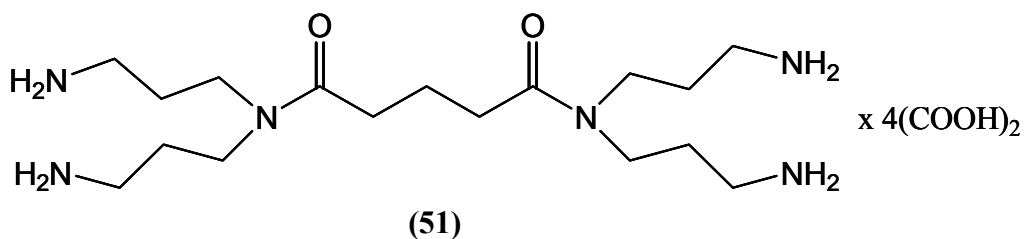


(50)

$R = \text{CH}_2\text{CH}_2, \text{CH}=\text{CH}, \text{C}\equiv\text{C}, \text{Ph}$

Σχήμα 2.11 Συμμετρικά πολυαμινικά συζεύγματα

Αξίζει να αναφερθεί ότι τέτοια συζεύγματα, όπως είναι για παράδειγμα το **51**, έχουν ήδη παρασκευασθεί, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.12, από τους Sosnovsky *et al* ήδη από το 1985, με τη χρήση της φθαλλυλ-ομάδας ως πρωτοταγούς αμινοπροστατευτικής ομάδας.

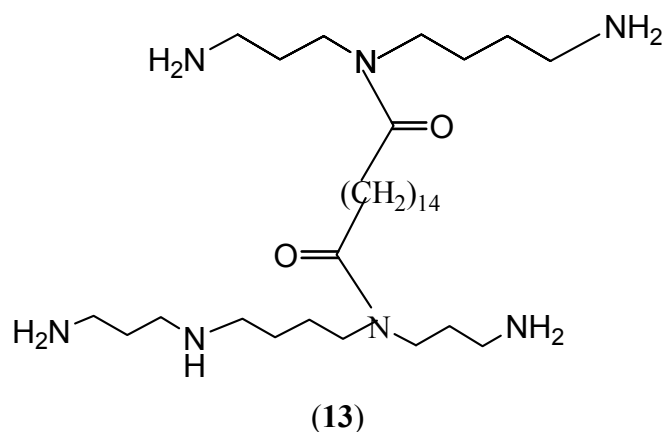
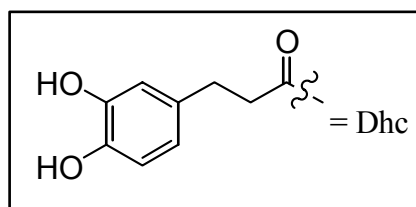
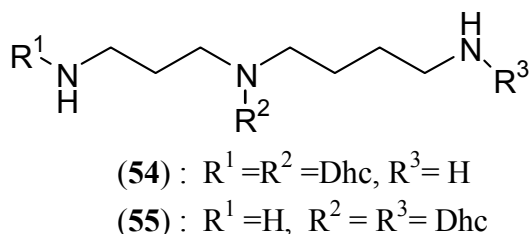
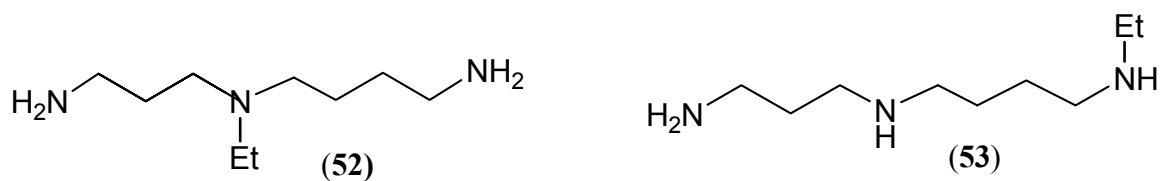


Σχήμα 2.12 Το συμμετρικό σύζευγμα **51** από τους Sosnovsky *et al*.

3. ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ

3.1 Σκοπός

Η μεγάλη σημασία των φυσικών πολυαμινών, όπως αυτή παρουσιάστηκε στο πρώτο μέρος, καθώς και το έκδηλο ενδιαφέρον μας για την βιολογική δραστηριότητα που παρουσιάζουν ορισμένα συνθετικά πολυαμινικά παράγωγα, οδήγηθήκαμε στη σκέψη να αναπτύξουμε μία γενικευμένη μεθοδολογία σύνθεσης που να μπορεί να οδηγεί συγχρόνως σε (α) εκλεκτικά μονο-*N*-αλκυλοσπερμιδινικά ανάλογα, όπως είναι οι *N*-αιθυλοσπερμιδίνες (**52-53**), (β) σπερμιδινικά ανάλογα της κουκοαμίνης A, όπως είναι οι σπερμιδινικές κουκοαμίνες B (SkukB, **54**) και C (SkukC, **55**) και (γ) υβριδικά πολυαμινικά ανάλογα, όπως είναι η τενούλομπίνη (**13**).

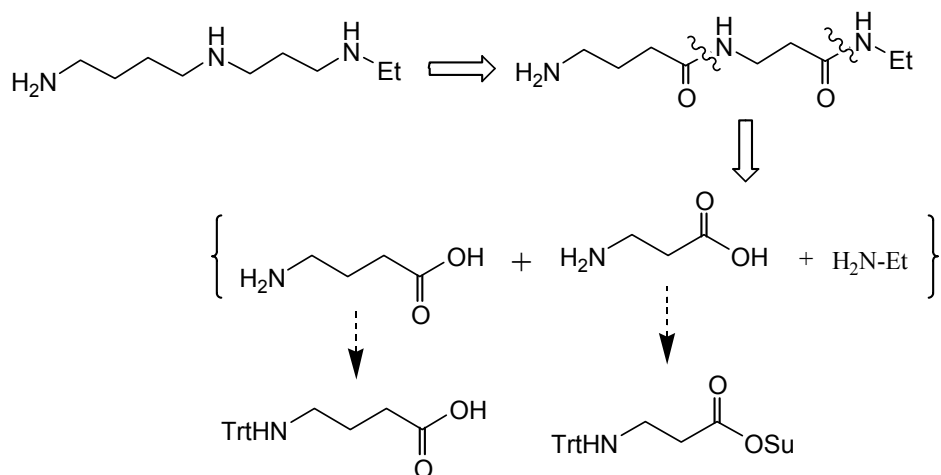


3.2 *N*-Αιθυλιωμένα σπερμιδινικά ανάλογα

Για τις συνθέσεις που θα περιγράψουμε στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε (α) την ογκώδη τριφαινυλομεθυλομάδα (τριτυλομάδα, Ttt) και (β) την βενζυλομάδα για την προστασία των πρωτοταγών αμινομάδων. Η τριτυλομάδα διαλέχτηκε για την *N*-προστασία των αμινομάδων, λόγω και του ότι παρέχει το πλεονέκτημα υψηλής λιποφιλικότητας στα διάφορα ενδιάμεσα. Η ιδιότητα αυτή διευκολύνει σημαντικά την κατεργασία των μιγμάτων των αντιδράσεων και τις διαδικασίες καθαρισμού περιλαμβανομένης και της χρωματογραφίας στήλης ταχείας ανάπτυξης (FCC). Επίσης η βενζυλομάδα είναι μια ομάδα που απομακρύνεται σχετικά εύκολα με καταλυτική υδρογονόλυση.

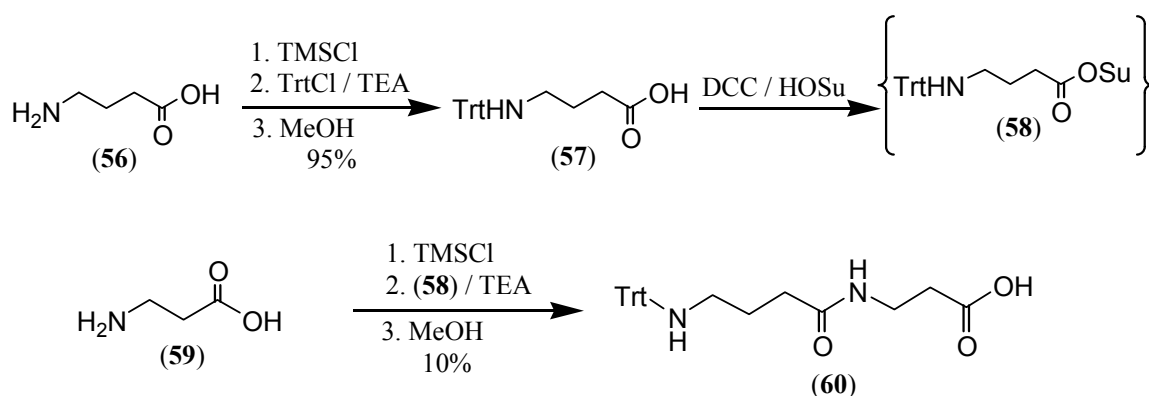
3.2.1 *N*¹-Αιθυλοσπερμιδίνη

Για το σχεδιασμό της σύνθεσης της *N*¹-αιθυλοσπερμιδίνης χρησιμοποιήσαμε την αντίστροφη συνθετική ανάλυση, για να καταφέραμε να βρούμε τα απαραίτητα για τον στόχο μας συνθόνια. Έτσι, όπως φαίνεται από το Σχήμα 3.1, το μόριο της *N*¹-αιθυλοσπερμιδίνης θα μπορούσε να προκύψει από το αντίστοιχο δις-αμίδιο με αναγωγή των καρβονυλομάδων του με LAH. Με τη σειρά του, το αμίδιο αυτό μπορεί να παραχθεί με δύο διαφορετικούς τρόπους. Ο πρώτος είναι από τη συμπύκνωση ενός μορίου β-Ala και ενός μορίου γ-Aba οξέος και το διπεπτιδικό οξύ που προκύπτει να αντιδράσει με ένα μόριο αιθυλαμίνης, ενώ ο δεύτερος είναι με την συμπύκνωση ενός μορίου β-Ala με ένα μόριο αιθυλαμίνης και στη συνέχεια αυτό να αντιδράσει με ένα μόριο γ-Aba. Τόσο η β-Ala, όσο και το γ-Aba μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην *N*-τριτυλιωμένη μορφή τους και ιδιαίτερα η πρώτη υπό τη μορφή του απομονώσιμου ενεργού εστέρα της με *N*-υδροξυηλεκτριμίδιο.



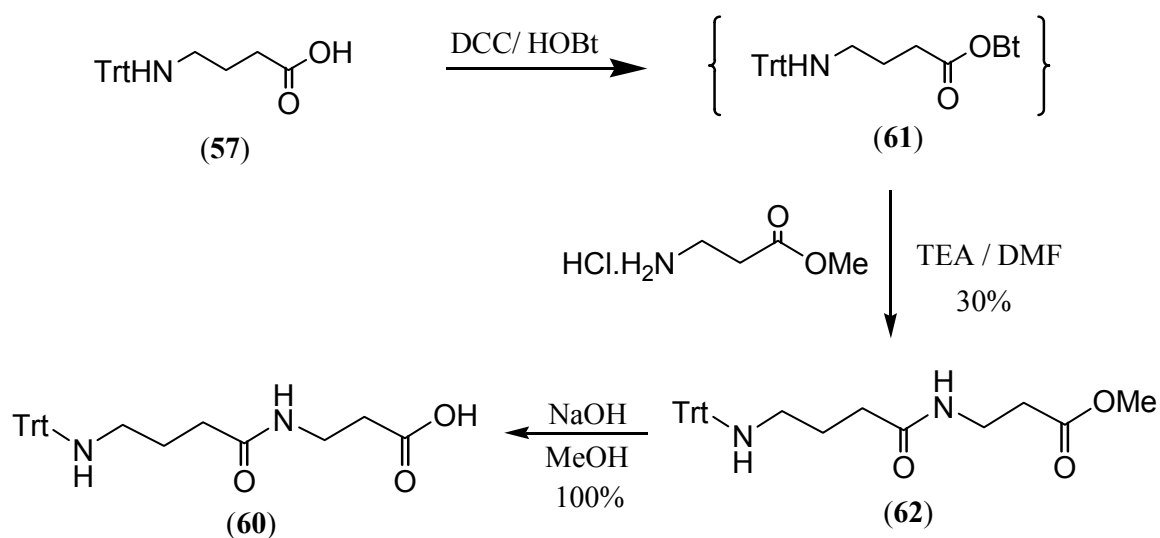
Σχήμα 3.1 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της N^1 - αιθυλοσπερμιδίνης

Έτσι, ο πρώτος τρόπος ξεκινάει με την *N*-τριτυλίωση του τριμεθυλοπυριτεστέρα του γ -Aba (**56**), που γίνεται με τριφαινυλομεθυλοχλωρίδιο (TrtCl) παρουσία άνυδρης Et_3N (TEA) σε CH_2Cl_2 (DCM), οπότε λαμβάνουμε το *N*-Trt- γ -Aba (**57**) με απόδοση 93%. Ενεργοποίηση του **57** με *N*-υδροξυηλεκτριμίδιο (HOSu), παρουσία DCC για 1 h στους 0°C και 2 h σε RT, έδωσε τον αντίστοιχο ενεργό εστέρα **58**, που χρησιμοποιήθηκε ως έχει στο επόμενο στάδιο. Στη συνέχεια η β -Ala (**59**), αφού πρώτα προστατευθεί προσωρινά η καρβοξυλομάδα της με τριμεθυλοχλωροπυρίτιο (TMSCl) σε DCM και CH_3CN , ακυλιώνεται με τον ενεργό εστέρα **58** παρουσία TEA και, μετά τη διάσπαση του πυριτεστέρα με MeOH, έδωσε το διπεπτιδικό οξύ **60** με απόδοση μόλις 10%. (Σχήμα 3.2)



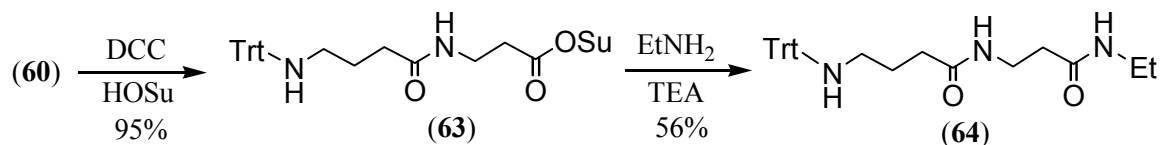
Σχήμα 3.2 Αρχικός τρόπος σύνθεσης του διπεπτιδίου *N*-τριτυλ- γ -αμινο-βουτυρυλ-βαλανίνη

Λόγω της χαμηλής απόδοσης του τελευταίου σταδίου αποφασίσαμε να παρασκευάσουμε το διπεπτιδικό οξύ **60** με ένα διαφορετικό τρόπο, δηλαδή με την ενεργοποίηση του Trt-γ- Aba (**57**) με HOBT.H₂O και DCC για 15 λεπτά στους 0 °C και 1 ώρα σε RT, οπότε προκύπτει το Trt-γ-Aba-OBt (**61**), που αντιδρά με το διαθέσιμο στο εργαστήριο υδροχλωρικό άλας του μεθυλεστέρα της β-Ala, παρουσία TEA σε DMF και μας δίνει το προϊόν **62**, δηλαδή τον μεθυλεστέρα του διπεπτιδικού οξέος **60**, που με υδρόλυση με 2N NaOH σε MeOH έδωσε το διπεπτιδικό οξύ **60** σε 30% απόδοση (Σχήμα 3.3).



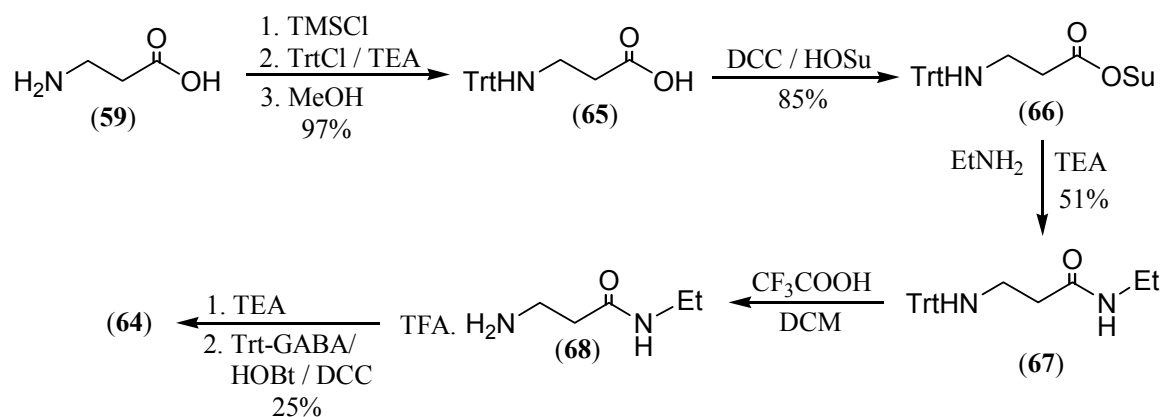
Σχήμα 3.3 Εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης του διπεπτιδίου *N*-τριτυλ-γ-αμινο-βουτυρυλ-β-αλανίνη

Ενεργοποίηση του οξέος **60** με HOSu, παρουσία DCC για 1 h στους 0 °C και 24 ώρες σε RT, έδωσε τον ελαιώδες ενεργό εστέρα **63** με απόδοση 95%. Αντίδραση του **63** με EtNH₂ παρουσία TEA σε DMF, για 1 h στους 0 °C και 24 ώρες σε RT, έδωσε το κρυσταλλικό αιθυλαμίδιο **64** με 55% απόδοση, ενώ η συνολική απόδοση παρασκευής του αιθυλαμιδίου **64** με τον τρόπο αυτό ήταν 15%. (Σχήμα 3.4)



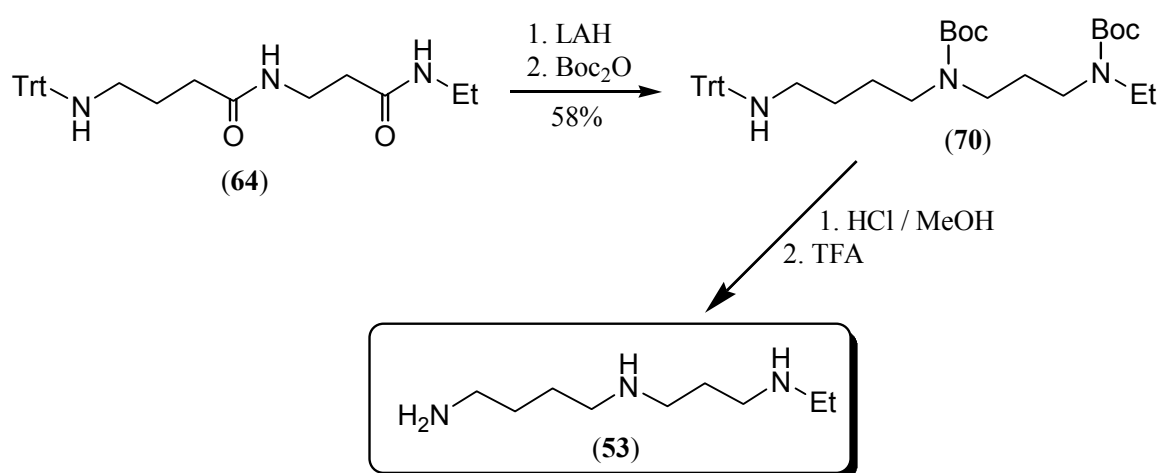
Σχήμα 3.4 Πρώτος τρόπος σύνθεσης του αιθυλαμιδίου της *N*-τριτυλ-γ-αμινοβουτυρυλ-β-αλανίνης

Ο δεύτερος τρόπος σύνθεσης του αιθυλαμιδίου **64** ξεκινάει με την τριτυλίωση της β-Ala (**59**), οπότε λαμβάνουμε την Trt-β-Ala (**65**). Ακολουθεί ενεργοποίηση της **65** με HOSu, παρουσία DCC για 1 h στους 0 °C και 24 ώρες σε RT, οπότε λαμβάνουμε τον αντίστοιχο κρυσταλλικό ενεργό εστέρα **66**. Ο ενεργός εστέρας **66** αντιδρά στη συνέχεια με EtNH₂, παρουσία TEA σε DMF και δίνει το αιθυλαμίδιο **67** με απόδοση 51%, που στη συνέχεια μετατρέπεται στο τριφθοροξικό του άλας **68** με TFA σε DCM με απόδοση 100%. Το προϊόν **68** συμπυκνώνεται με την ενεργοποιημένη μορφή του Trt-γ Aba, δηλαδή τον εστέρα Trt-γAba-OBt (**69**) παρουσία TEA σε DMF, και δίνει το αιθυλαμίδιο **64** με απόδοση 25%, ενώ η συνολική απόδοση του αιθυλαμιδίου **64** με τον τρόπο αυτό είναι 10%. Συγκρίνοντας παρατηρούμε ότι ο πρώτος τρόπος είναι αυτός που δίνει καλύτερη συνολική απόδοση του αιθυλαμιδίου **64** και επομένως είναι αυτός που τελικά χρησιμοποιήσαμε για να παρασκευάσουμε μεγάλες ποσότητες του αμιδίου αυτού (Σχήμα 3.5).



Σχήμα 3.5 Εναλλακτικός τρόπος σύνθεσης του αιθυλαμιδίου της *N*-τριτυλ-γ-αμινοβουτυρυλ-β-αλανίνης

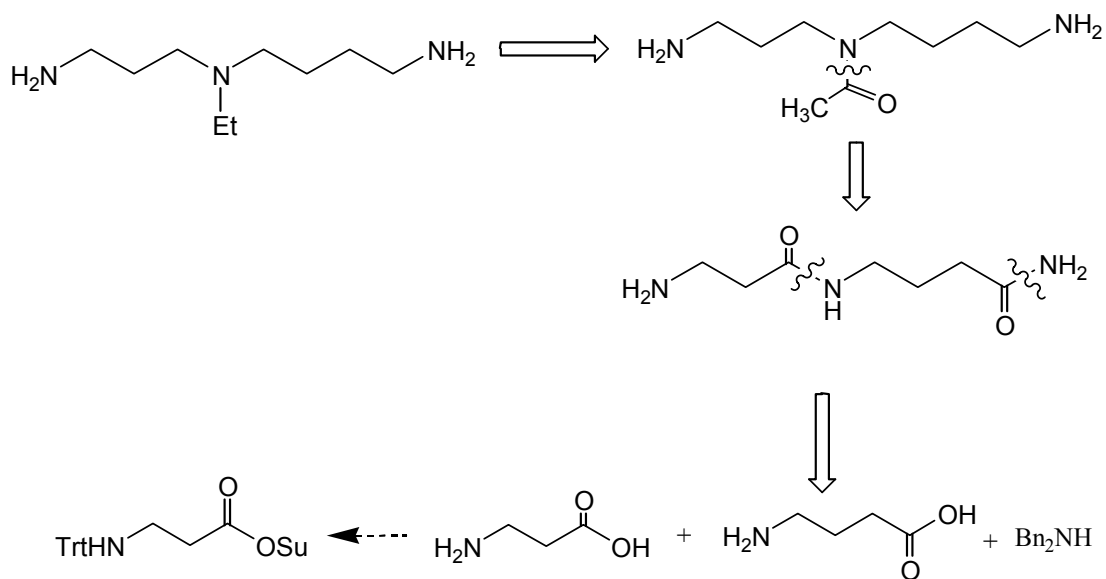
Αναγωγή του αιθυλαμιδίου **64** με LAH σε άνυδρο THF υπό βρασμό για 2 ημέρες, έδωσε το αντίστοιχο προστατευμένο παράγωγο της σπερμιδίνης. Αυτό το παράγωγο, αφού πρώτα μετατραπεί με Boc₂O και TEA στο αντίστοιχο δι-Boc-παράγωγο **70** και το τελευταίο καθαρίζεται με FCC, οπότε λαμβάνεται με 58% απόδοση. Μερική αποπροστασία, με απομάκρυνση των Boc-ομάδων, πραγματοποιήθηκε για το παράγωγο **70** κατά την προσθήκη 1.2N HCl σε άνυδρη MeOH για 24 ώρες σε RT. Μετά την απομάκρυνση της MeOH, προσθήκη διαλύματος 20% TFA σε DCM για 3 ώρες έδωσε την αντίστοιχη πλήρως αποπροστατευμένη N¹-αιθυλοσπερμιδίνη (**53**) ως υδροχλωρικό άλας. (Σχήμα 3.6)



Σχήμα 3.6 Τελικά στάδια της σύνθεσης της N¹-αιθυλοσπερμιδίνης

3.2.2 N⁴-Αιθυλοσπερμιδίνη

Το μόριο-στόχος, η N⁴-αιθυλοσπερμιδίνη, θα μπορούσε να προκύψει από το αντίστοιχο ακεταμίδιο (Σχήμα 3.7) με αναγωγή της καρβονυλομάδας με LiAlH₄. Με τη σειρά του το αμίδιο αυτό, σύμφωνα με την αντίστροφη συνθετική ανάλυση, μπορεί να παραχθεί από την συμπύκνωση ενός μορίου β-Ala, ενός μορίου γ-Aba και ενός μορίου αμμωνίας. Η β-Ala μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την τριτυλιωμένη μορφή του ενεργού εστέρα της με N-υδροξυηλεκτριμίδιο, ενώ η αμίνη μπορεί να εισαχθεί στο μόριο υπό τη μορφή της διβενζυλαμίνης.

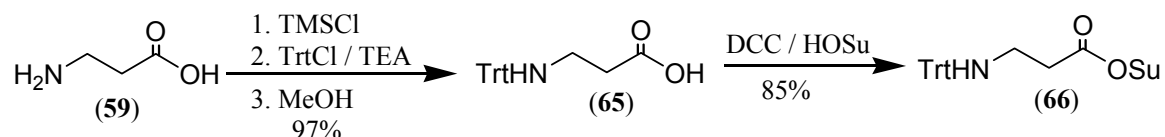


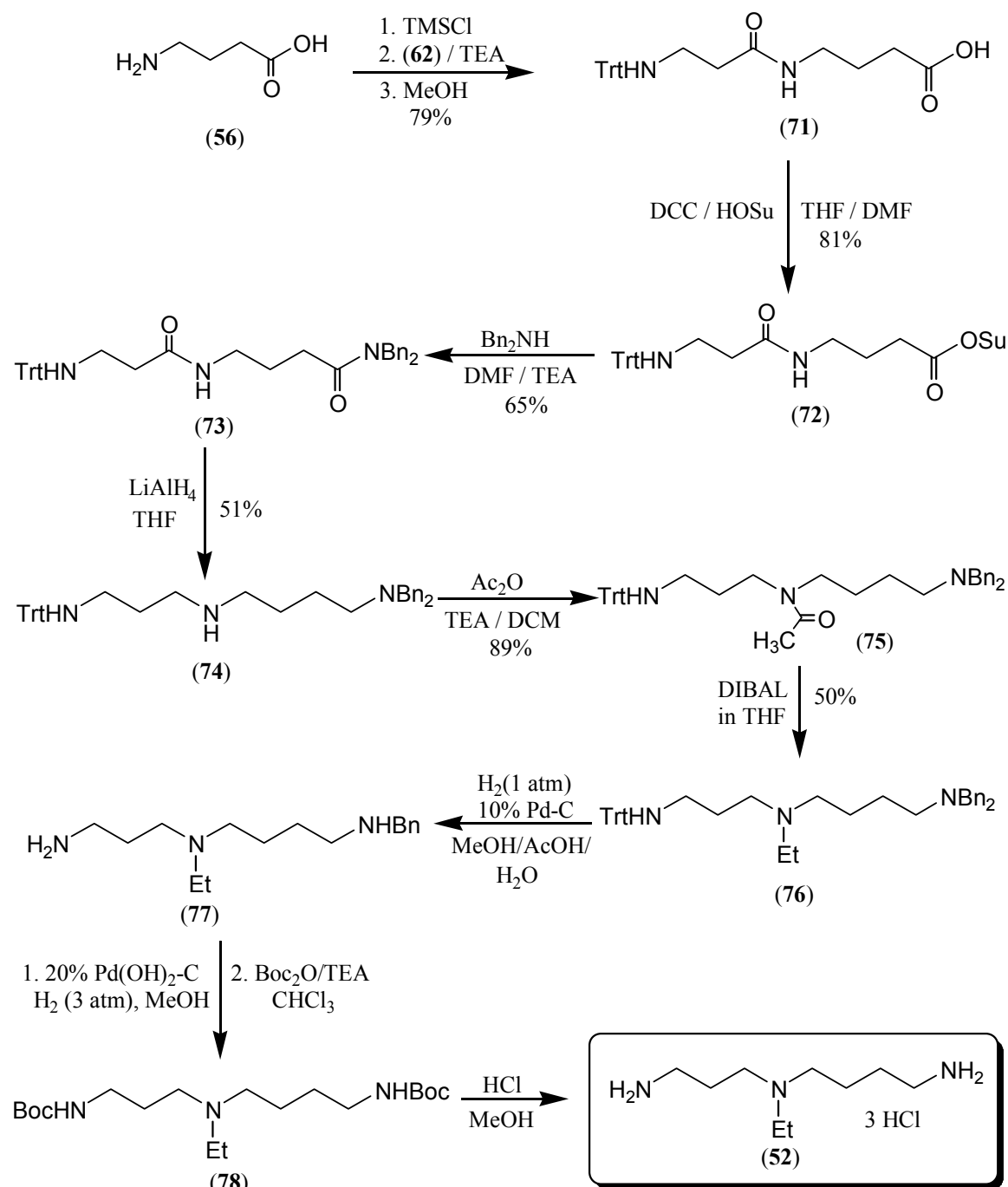
Σχήμα 3.7 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της N^4 -αιθυλοσπερμιδίνης

Σύμφωνα λοιπόν με την ανωτέρω ανάλυση, η σύνθεση αρχίζει με την τριτυλίωση της β -Ala (**59**), οπότε λαμβάνουμε την Trt- β -Ala (**65**) (σχήμα 3.8). Ακολουθεί ενεργοποίηση της **65** με *N*-υδροξυηλεκτριμίδιο (HOSu), παρουσία DCC για 1 h στους 0 °C και 24 ώρες σε RT, οπότε λαμβάνεται ο αντίστοιχος ενεργός εστέρας **66**. Στην συνέχεια, το γ -Aba (**56**), αφού πρώτα προστατευθεί παροδικά η καρβοξυλομάδα του με TMSCl, σε DCM αντιδρά αμέσως μετά με τον ενεργό εστέρα **66**, παρουσία TEA και μετά τη διάσπαση του πυριτεστέρα με MeOH λαμβάνουμε το διπεπτιδικό οξύ **71** με 79% απόδοση. Ακολουθεί ενεργοποίηση του **71** με HOSu, παρουσία DCC για 1 h στους 0 °C και 24 ώρες σε RT, οπότε λαμβάνεται ο αντίστοιχος κρυσταλλικός ενεργός εστέρας **72** με 81% απόδοση. Ο ενεργός εστέρας **72** με την σειρά του αντιδρά με Bn_2NH παρουσία TEA σε DMF για 24 h και μας δίνει το προστατευμένο, στην θέση N^1 με την τριτυλομάδα και στη θέση N^8 με τις βενζυλομάδες, αμίδιο **73** με 65% απόδοση. Το επόμενο στάδιο της σύνθεσης είναι η αναγωγή του αμιδίου **73**. Η αναγωγή αυτή επετεύχθη με $LiAlH_4$ σε άνυδρο THF ή με υδρίδιο του δισοβουτυλαλουμινίου (DIBAL), περιεκτικότητας 1N σε άνυδρο THF (για δύο μέρες με reflux). Και στις δύο περιπτώσεις παίρνουμε το προστατευμένο σπερμιδινικό ανάλογο **74** με αποδόσεις που είναι παραπλήσιες και είναι περίπου 51%. Η συνθετική πορεία συνεχίζεται με την ακετυλίωση στην ελεύθερη θέση N^4 του προϊόντος **74**, οπότε προκύπτει το προϊόν **75**. Η ακετυλίωση μπορεί να γίνει με

αντίδραση με ακετυλοχλωρίδιο (AcCl) ή οξικό ανυδρίτη (Ac₂O) παρουσία TEA σε DCM για 24 h . Στην πρώτη περίπτωση παίρνουμε απόδοση 71% ενώ στη δεύτερη περίπτωση που είναι και η καλύτερη μέθοδος παίρνουμε απόδοση 89%. Στη συνέχεια έχουμε την αναγωγή του προϊόντος **75** με DIBAL περιεκτικότητας 1N σε ζέον, άνυδρο, THF για 24 h, με αποτέλεσμα να πάρουμε την προστατευμένη N⁴-αιθυλοσπερμιδίνη (**76**) σε 50% απόδοση. Η σχετικά χαμηλή απόδοση στο στάδιο αυτό αποδίδεται στη σύγχρονη δημιουργία της προστατευμένης σπερμιδίνης (**76**), όπως προκύπτει από το φάσμα μάζας του ακατέργαστου προϊόντος, από τη συναγωνιστική διάσπαση του αμιδικού δεσμού με το ιόν υδριδίου.

Ακολουθεί απομόνωση σε καθαρή κατάσταση του προϊόντος **76** με FCC και το κόψιμο των προστατευτικών ομάδων αρχικά με καταλυτική υδρογονόλυση σε AcOH/ MeOH / H₂O (1:1:0.05) με καταλύτη 10% Pd-C για 2 μέρες σε 1 atm H₂ σε RT, οπότε λαμβάνεται κυρίως το ενδιάμεσο **77** στο οποίο έχει αποσπαστεί η τριτυλομάδα και η μία βενζυλομάδα. Ακολουθεί δεύτερη καταλυτική υδρογονόλυση με καταλύτη Pearlman^[62] [20% Pd(OH)₂-C] σε MeOH για 24 h σε 3 atm H₂ σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και στη συνέχεια μετατροπή του ακατέργαστου προϊόντος στο αντίστοιχο δι-Boc-παράγωγο **78** με Boc₂O και TEA. Το ενδιάμεσο αυτό καθαρίζεται εύκολα με FCC και παίρνουμε το καθαρό προϊόν **78**. Αποπροστασία, με απομάκρυνση των Boc-ομάδων, πραγματοποιήθηκε για το παράγωγο **78** με την προσθήκη 1.2N HCl σε άνυδρη MeOH για 24 ώρες σε RT, οπότε λαμβάνουμε την N⁴-αιθυλοσπερμιδίνη (**52**) σε 64% απόδοση, ως το αντίστοιχο τρις-υδροχλωρικό της άλας.

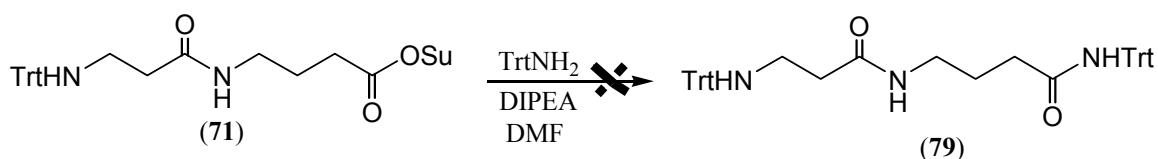




Σχήμα 3.8 Συνθετική πορεία για την N^4 -αιθυλοσπερμιδίνη

Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι κατά την αρχική μελέτη σχεδιασμού της σύνθεσης της N^4 -αιθυλοσπερμιδίνης σκεφτήκαμε ότι η προστασία με την τριφαινυλομεθυλομάδα στις θέσεις N^1 και N^8 του σπερμιδινικού σκελετού θα εξυπηρετούσε καλύτερα στη σύνθεση, γιατί αφενός μεν θα μας επέτρεπε την εκλεκτική ακυλίωση στη θέση N^4 , αφετέρου δε την εύκολη απομάκρυνση των Trt-

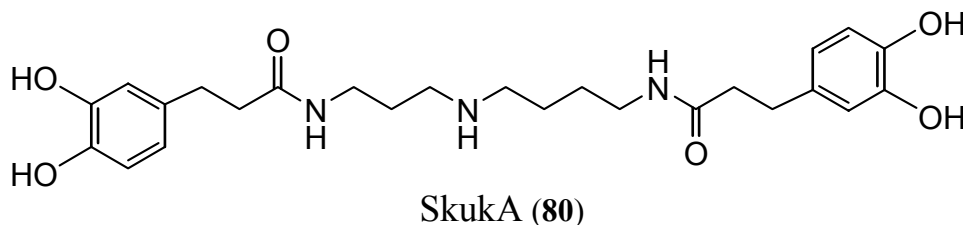
ομάδων σε ένα στάδιο χωρίς την απαίτηση για καταλυτική υδρογονόλυση. Για το λόγο αυτό αντιδράσαμε τον ενεργό εστέρα **72** με TrtNH₂ παρουσία DIPEA σε DMF για 24h για να μας δώσει το προστατευμένο στις θέσεις N¹ και N⁸ με Trt-ομάδα, δισαμίδιο **79**. Δυστυχώς όμως η αντίδραση αυτή δεν προχώρησε, ακόμη και σε υψηλές θερμοκρασίες, ενώ η απευθείας συμπύκνωση του οξέος **71** με TrtNH₂, παρουσία του ισχυρού μέσου συμπύκνωσης PyBrOP, έδωσε ένα πολύπλοκο μίγμα προϊόντων. Έτσι προς το παρόν εγκαταλείφθηκε αυτή η προσπάθεια σύνθεσης του διπεπτιδικού αμιδίου **79** (Σχήμα 3.9)

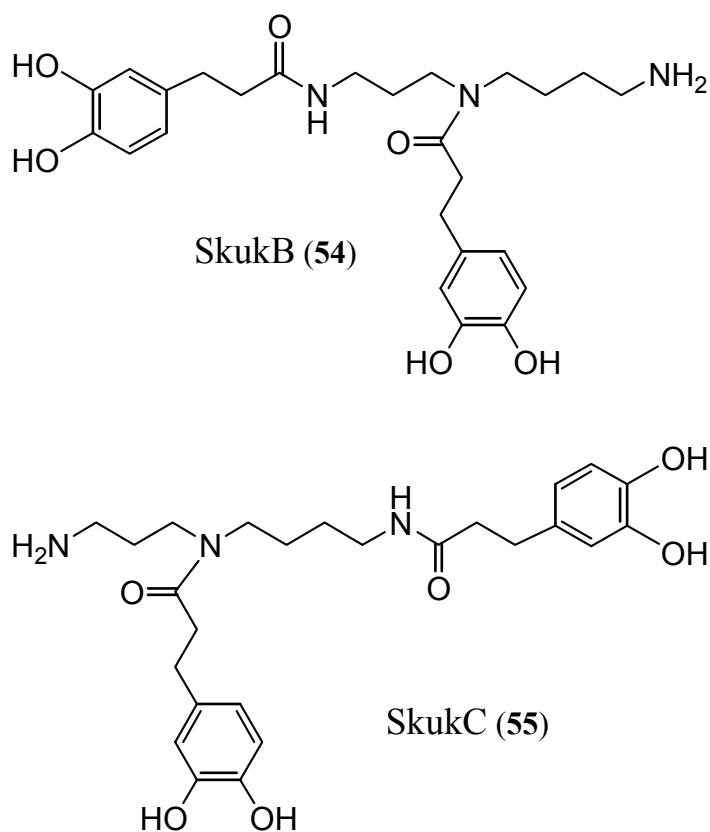


Σχήμα 3.9 Προσπάθεια σύνθεσης του δισαμιδίου **79**

3.3 Σπερμιδικά ανάλογα της κουκοαμίνης A

Όπως τα κουκοαμινικά αλκαλοειδή μπορούν να υφίστανται υπό την μορφή τεσσάρων ισομερών, έτσι και τα σπερμιδικά τους ανάλογα θα μπορούσαν να υπάρχουν υπό την μορφή τριών ισομερών, των σπερμιδικών κουκοαμινών A-C (SkukA-C). Αν και τέτοια ανάλογα δεν έχουν ακόμη απομονωθεί στη φύση, εντούτοις η συνθετική SkukA (σχήμα 3.10) έχει αναφερθεί από τους Ganem *et al* ότι εμφανίζει παρόμοια δράση ως αντιπαρασιτικό με την KukA^[42]. Η σύνθεσή της έχει επιτευχθεί με την ίδια μεθοδολογία με την οποία παρασκευάστηκε και η KukA.

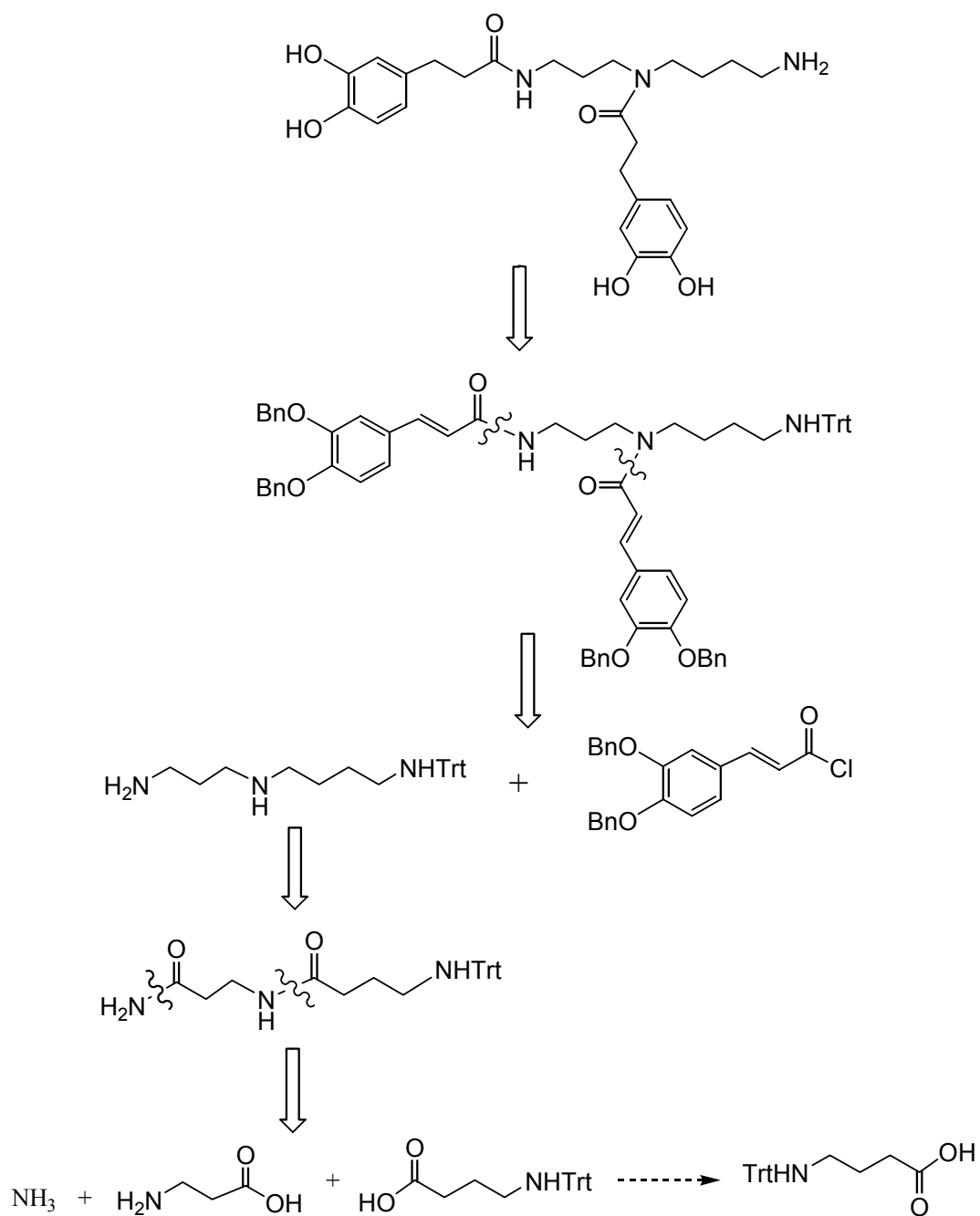




Σχήμα 3.10 Κουκοαμίνες σπερμιδινικού τύπου

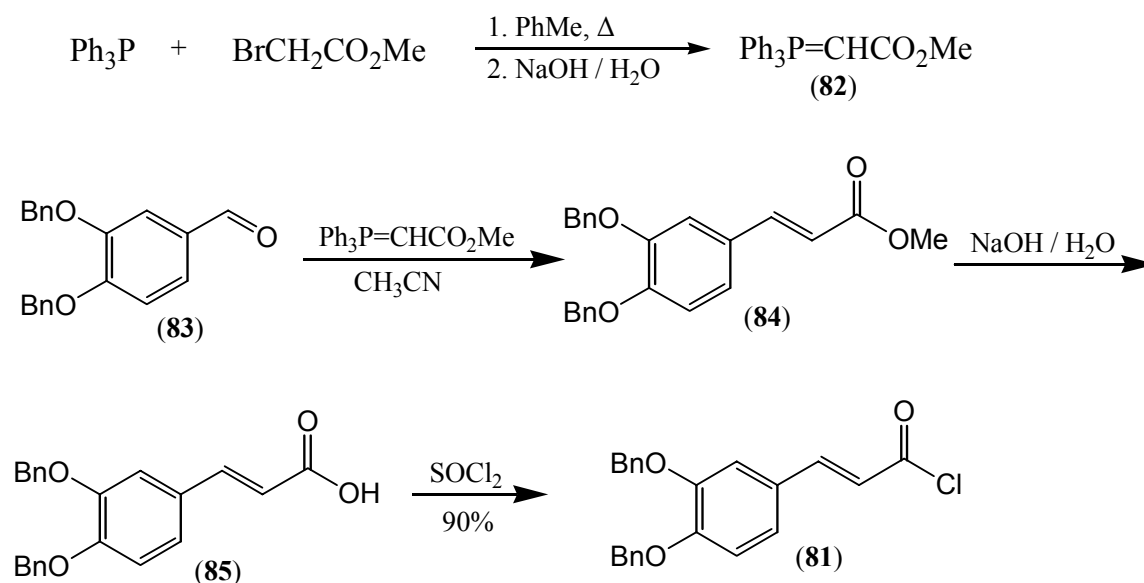
3.3.1 Σπερμιδινική κουκοαμίνη SkukB

Η σπερμιδινική κουκοαμίνη SkukB μπορεί να αναλυθεί, με την βοήθεια της αντίστροφης συνθετικής ανάλυσης που παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.11, ως εξής : Με αντίστροφη καταλυτική υδρογόνωση/υδρογονόλυση η SkukB μπορεί να μετατραπεί στη πλήρως προστατευμένη ακόρεστη μορφή της, με βενζυλομάδες στα φαινολικά υδροξύλια και τη τριτυλομάδα στην N⁸ θέση. Η προστατευόμενη αυτή μορφή μπορεί με τη σειρά της να μετατραπεί με αντίστροφη συμπύκνωση στο *O,O'*-διβενζυλο καφεϋλοχλωρίδιο και στην N⁸-τριτυλοσπερμιδίνη. Το παράγωγο αυτό μπορεί να μετατραπεί με αντίστροφη αναγωγή σε διπεπτιδικό αμίδιο, το οποίο είναι προϊόν αντίστροφης συμπύκνωσης ενός μορίου γ-Aba, ενός μορίου β-Ala και ενός μορίου αμμωνίας.



Σχήμα 3.11 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της σπερμιδινικής κουκοαμίνης SkukB

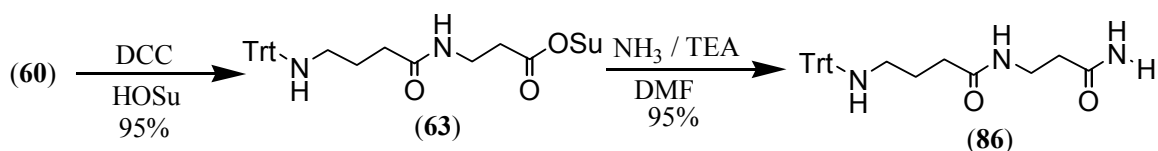
Όπως είδαμε προηγουμένως από την αντίστροφη συνθετική ανάλυση, για την σύνθεση της SkukB είναι απαραίτητο το *O, O'*-διβενζυλοκαφεύλοχλωρίδιο (**81**), η σύνθεση του οποίου φαίνεται στο Σχήμα3.12



Σχήμα 3.12 Σύνθεση του *O, O'*-διβενζυλοκαφεϋλοχλωριδίου

Αρχικά παρασκευάζεται το υλίδιο του φωσφόρου **82** από τριφαινυλοφωσφίνη και βρωμοξικό μεθυλεστέρα με απόδοση 80%. Η εμπορικά διαθέσιμη 3,4-διβενζοξυβενζαλδεϋδη (**83**) υποβάλλεται σε Wittig αντίδραση με αυτό το υλίδιο, σε ακετονιτρίλιο υπό βρασμό, κάτω από αδρανή ατμόσφαιρα αργού για 7 ώρες. Στη συνέχεια ο λαμβανόμενος μεθυλεστέρας **84** υφίσταται σαπωνοποίηση με NaOH σε μίγμα MeOH/DMSO (1:2) για 24 ώρες δίνοντας το ακόρεστο οξύ **85** με συνολική απόδοση 72%^[59]. Το τελευταίο ενεργοποιείται με SOCl₂ σε βενζόλιο και βρασμό για 3 ώρες δίνοντας το επιθυμητό χλωρίδιο **81** με 90% απόδοση. Το ακόρεστο οξύ είχε παρασκευαστεί στο εργαστήριο μας κατά τη διάρκεια παλαιότερης εργασίας.

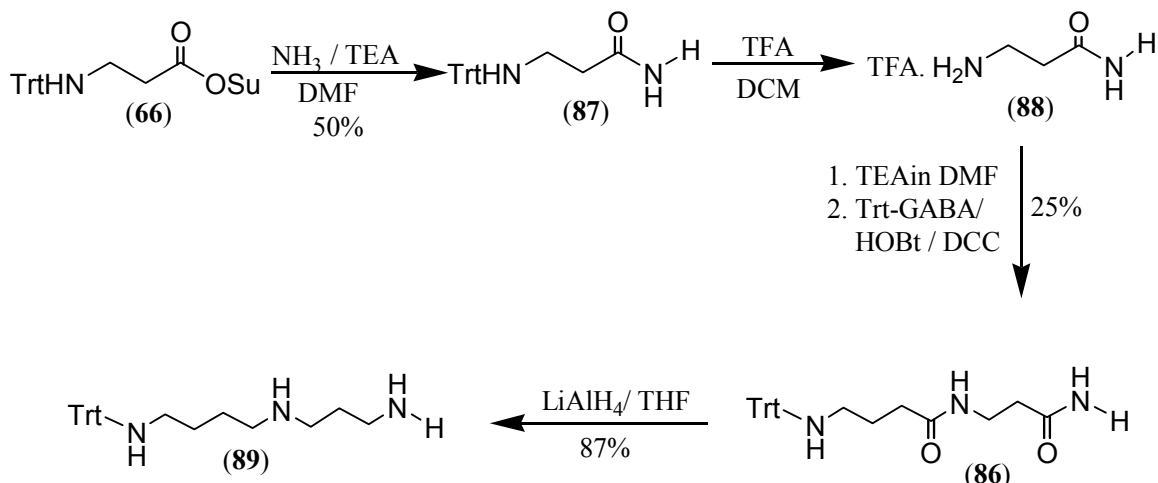
Η συνθετική πορεία της σπερμιδινικής κουκοαμίνης SkukB αρχίζει με την παρασκευή του διπεπτιδικού οξέος **60**, που αυτή έχει περιγραφεί αναλυτικά στο υποκεφάλαιο 3.2.1. Το οξύ **60** μετατρέπεται στον αντίστοιχο ενεργό του εστέρα **63** σε ποσοστό 95%, παρουσία DCC και HOSu στους 0 °C για 1 h και 24 h σε RT και με τη σειρά του αυτός με NH₃ παρουσία TEA στους 0 °C για 1 h και 24 h σε RT, μας δίνει το αμίδιο **86** με απόδοση 95%. Αυτός είναι ο πρώτος τρόπος παρασκευής του **86**, που φαίνεται στο Σχήμα 3.13 και από αυτόν παίρνουμε συνολική απόδοση 25%.



Σχήμα 3.13 Πρώτος τρόπος παρασκευής του δις αμιδίου **86**

Ο δεύτερος τρόπος σύνθεσης του αμιδίου **86** ξεκινά με την αντίδραση του ενεργού εστέρα **66** με NH_3 , παρουσία TEA σε DMF και μας δίνει το αμίδιο **87** με 50% απόδοση. Στη συνέχεια μετατρέπεται το αμίδιο αυτό στο τριφθοροξικό άλας **88** με αποτριτυλίωση με TFA σε DCM και με 100% απόδοση. Το προϊόν **88** συμπυκνώνεται με τον ενεργό εστέρα Trt- γ Aba-OBt, που δημιουργείται *in situ*, παρουσία TEA σε DMF, και μας δίνει το δισαμίδιο **86** με 25% απόδοση (Σχήμα 3.14). Η συνολική απόδοση του αμιδίου **86** με τον τρόπο αυτό είναι 10%. Συγκρίνοντας παρατηρούμε ότι ο πρώτος τρόπος είναι αυτός που μας δίνει καλύτερη συνολική απόδοση του αμιδίου **86** και επομένως είναι αυτός που προτιμήσαμε για να παρασκευάσουμε μεγαλύτερες ποσότητές του.

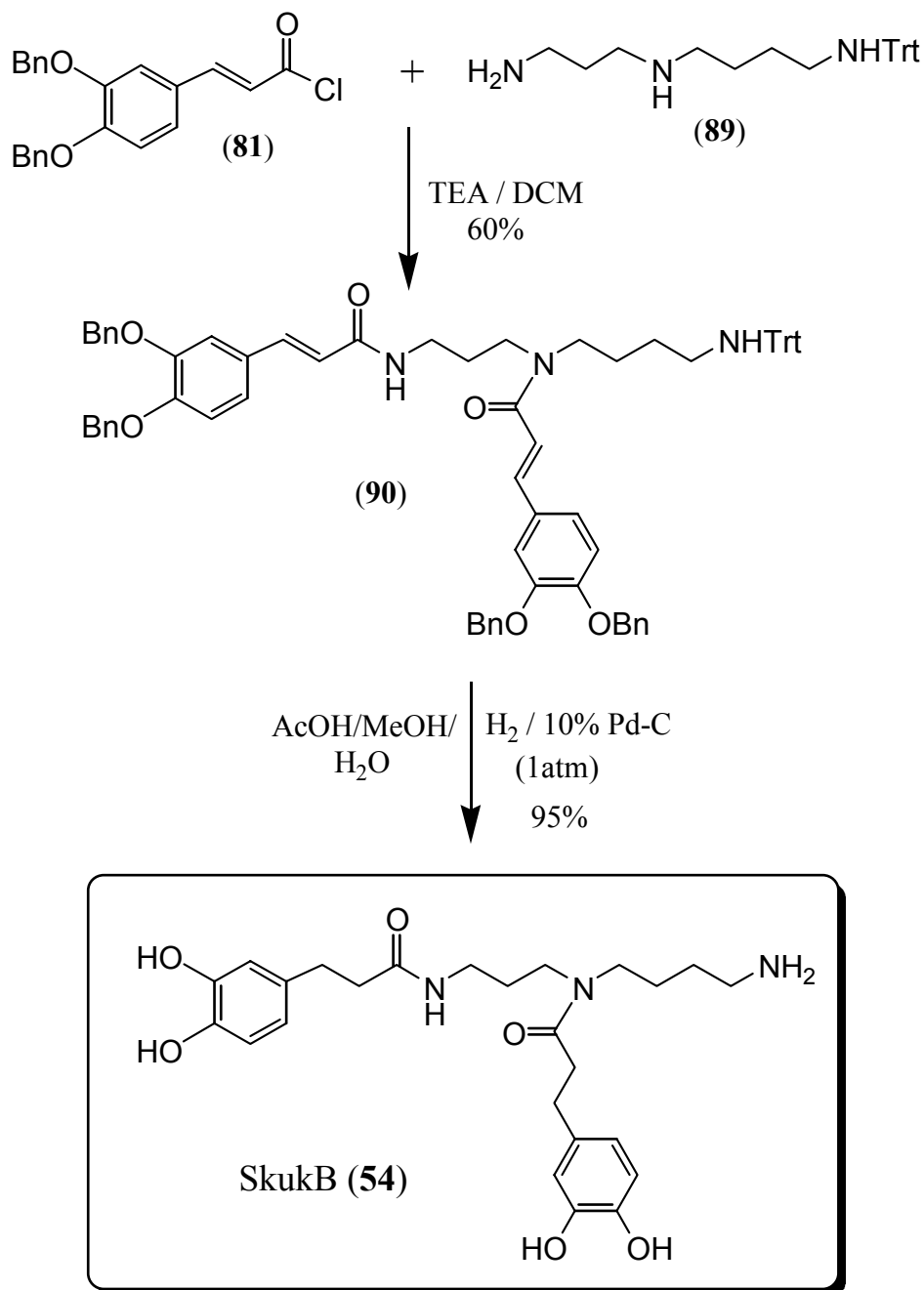
Το επόμενο στάδιο είναι η αναγωγή του αμιδίου **86** με LiAlH_4 σε άνυδρο THF για 3 μέρες, οπότε προκύπτει η N^8 -τριτυλοσπερμιδίνη (**89**).



Σχήμα 3.14 Ο δεύτερος τρόπος παρασκευής του δις αμιδίου **86** και η αναγωγή του σε N^8 -τριτυλοσπερμιδίνη

Η σύνθεση της SkukB συνεχίζεται με την συμπύκνωση της N^8 -τριτυλωμένης σπερμιδίνης (**89**) και του χλωριδίου **81**, παρουσία TEA σε DCM για 1 ώρα στους 0°C

και 1 ώρα σε RT, οπότε προκύπτει το παράγωγο **90** σε 60% απόδοση. Στη συνέχεια ακολουθεί καταλυτική υδρογόνωση/υδρογονόλυση με 10% Pd-C σε AcOH/MeOH/H₂O σε αναλογία (4:1:0,1) για 6 h σε 1 atm H₂ σε RT. Στη συνέχεια προσθέτουμε διάλυμα 1.2N HCl σε MeOH παίρνοντας την SkukB (**54**) ως υδροχλωρικό άλας (Σχήμα 3.15).



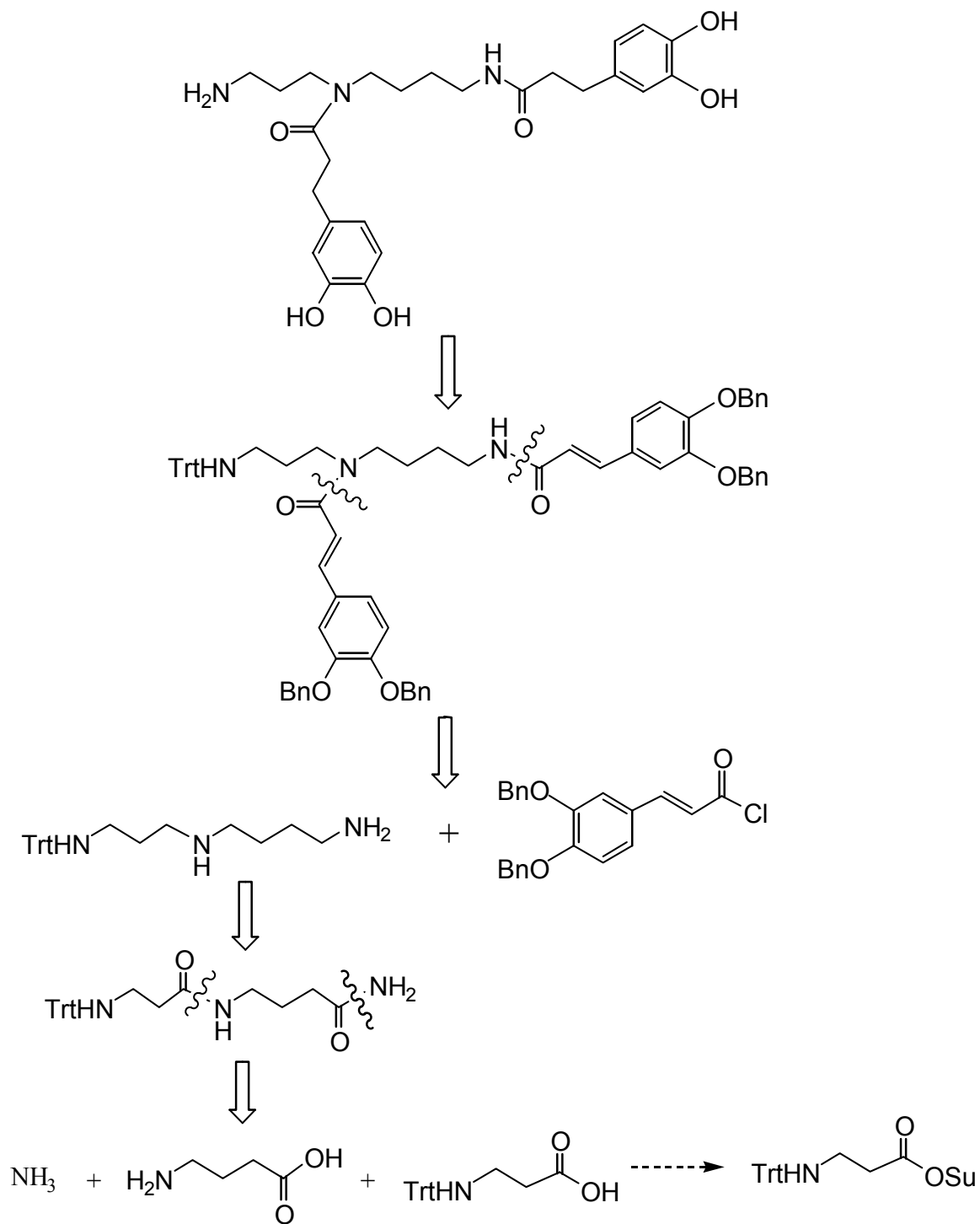
Σχήμα 3.15 Τελικά στάδια της σύνθεσης της σπερμιδινικής κουκοαμίνης SkukB

3.3.2 Σπερμιδινική κουκοαμίνη SkukC

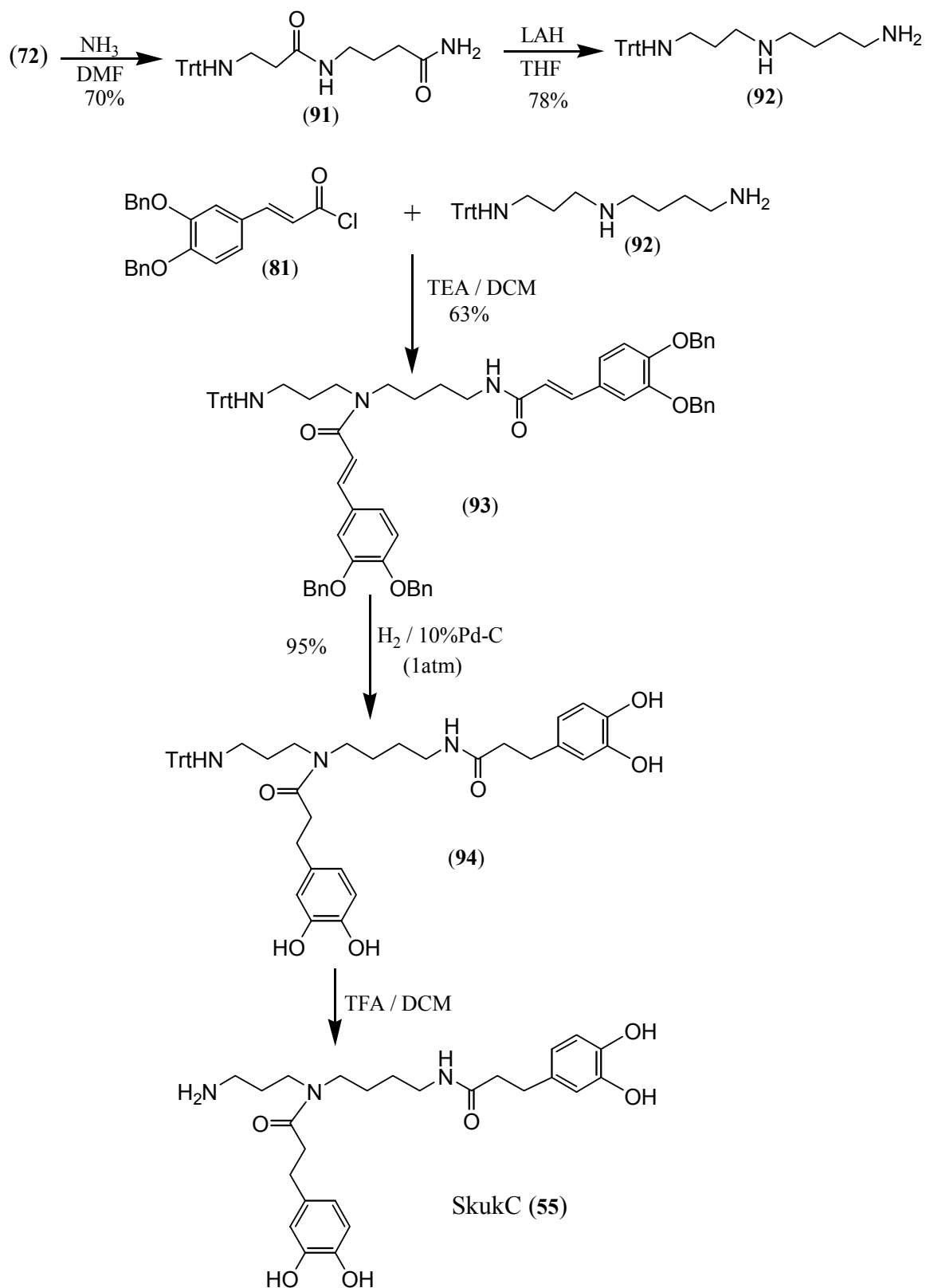
Η αντίστροφη συνθετική ανάλυση της σπερμιδινικής κουκοαμίνης SkukC παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.16. Έτσι, με μία αντίστροφη καταλυτική υδρογόνωση/υδρογονόλυση, η SkukC μπορεί να μετατραπεί στην πλήρως προστατευμένη ακόρεστη μορφή της, με βενζυλομάδες στα φαινολικά υδροξύλια και τη τριτυλομάδα στη θέση N^1 . Η προστατευόμενη αυτή μορφή μπορεί με τη σειρά της να μετατραπεί με αντίστροφη συμπύκνωση στο O,O' -διβενζυλοκαφεϋλοχλωρίδιο και στην N^1 -τριτυλοσπερμιδίνη. Το παράγωγο αυτό μπορεί να μετατραπεί με αντίστροφη αναγωγή σε ένα διπεπτιδικό αμίδιο, το οποίο είναι προϊόν αντίστροφης συμπύκνωσης ενός μορίου γ Aba, ενός μορίου β -Ala και ενός μορίου αμμωνίας. Η β -Ala μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την N -τριτυλιωμένη μορφή του ενεργού εστέρα της με N -υδροξυηλεκτριμίδιο.

Η σύνθεση της SkukC αρχίζει με την αμμωνιόλυση (NH_3 σε DMF στους 0°C για 1 h και 24 h σε RT) του ενεργού εστέρα **72**, του οποίου η σύνθεση έχει περιγραφεί στο υποκεφάλαιο 3.2.2, οπότε λαμβάνεται το αμίδιο **91** με 70% απόδοση. Το επόμενο στάδιο είναι η αναγωγή του αμιδίου **91** με LiAlH_4 σε άνυδρο THF για 3 μέρες, οπότε προκύπτει η N^1 -τριτυλοσπερμιδίνη **92**.

Η σύνθεση της SkukC συνεχίζεται με την συμπύκνωση της **92** και του χλωριδίου **81**, παρουσία TEA σε DCM για 1 h στους 0°C και 1 h σε RT, οπότε προκύπτει το ενδιάμεσο **93** σε 63% απόδοση. Στη συνέχεια, ακολουθεί καταλυτική υδρογόνωση/υδρογονόλυση με 10% Pd-C σε AcOH/MeOH/ H_2O σε αναλογία 4:1:0,1 για 6 h σε 1 atm H_2 σε RT, παίρνοντας το προϊόν **94**, στο οποίο έχουν φύγει οι βενζυλικές ομάδες και έχουν υδρογονωθεί οι διπλοί δεσμοί. Το προϊόν **94** μετατρέπεται τέλος στη σπερμιδινική κουκοαμίνη SkukC (**55**), με TFA σε DCM για 2 ώρες σε RT, η οποία παραλαμβάνεται ως το αντίστοιχο τριφθοροξικό άλας (Σχήμα 3.17).



Σχήμα 3.16 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της σπερμιδικής κουκοαμίνης SkukC

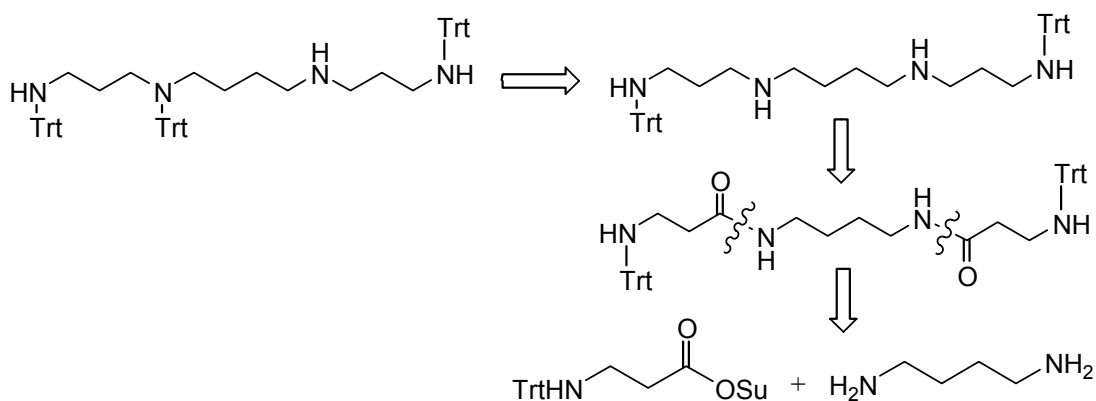


Σχήμα 3.17 Συνθετική πορεία της σπερμιδικής κουκοαμίνης SkukC

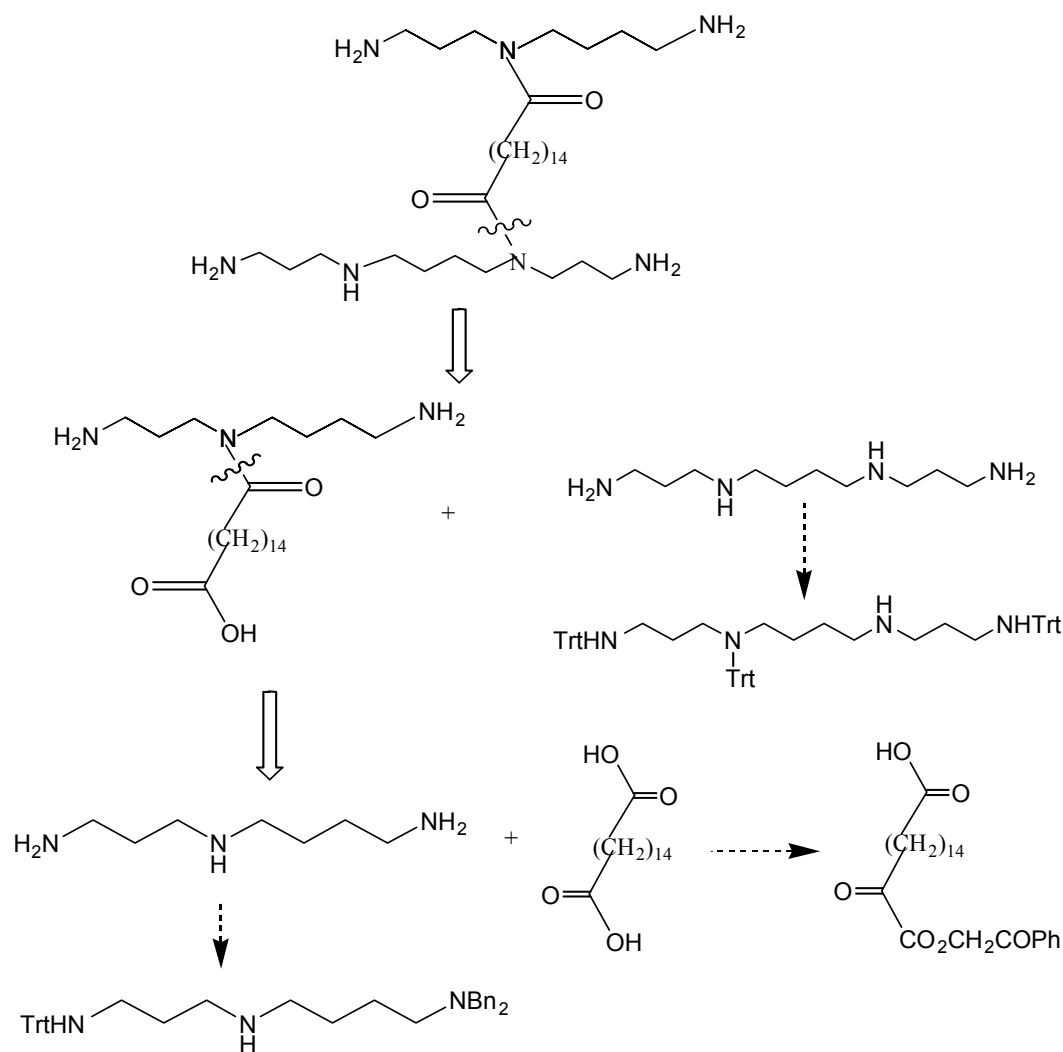
3.4 Τενουιλομπίνη

Το τελευταίο μόριο-στόχος που θέλαμε να συνθέσουμε ήταν η τενουιλομπίνη. Η αντίστροφη συνθετική ανάλυση της τενουιλομπίνης, που θα μας βοηθήσει στη σύνθεσή της, φαίνεται στο Σχήμα 3.18. Από αυτό βλέπουμε ότι η τενουιλομπίνη θα μπορούσε να προκύψει από δύο συνεχόμενες αντίστροφες ακυλίωσεις του 1,16-δεκαεξανοδιοϊκού οξέος με σπερμίνη και σπερμιδίνη. Τα δύο πολυαμινοκικά ανάλογα πρέπει να είναι κατάλληλα προστατευμένα έτσι ώστε να υπάρχει ελεύθερη μόνο μία δευτεροταγής αμινομάδα για ακυλίωση. Έτσι, το μόριο της τενουιλομπίνης με μια αντίστροφη ακυλίωση μας δίνει την σπερμίνη, που χρησιμοποιείται υπό την μορφή της N^1,N^4,N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης και το αμίδιο του διοξέος με την σπερμιδίνη, το οποίο με μια δεύτερη αντίστροφη ακυλίωση μας δίνει το διοξύ, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με την μορφή του μερικώς προστατευμένου διοξέος για την αποφυγή παραπροϊόντων και την σπερμιδίνη, της οποίας η αντιθετική ανάλυση έχει αναφερθεί αναλυτικά στο υποκεφάλαιο 3.2.2.

Όπως αναφέραμε παραπάνω, το μόριο της τενουιλομπίνης περιέχει ένα μόριο σπερμίνης. Η αντίστροφη συνθετική ανάλυση για το μόριο της N^1,N^4,N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης, που απαιτείται για την εισαγωγή της σπερμίνης στο μόριο της τενουιλομπίνης, φαίνεται στο Σχήμα 3.19.



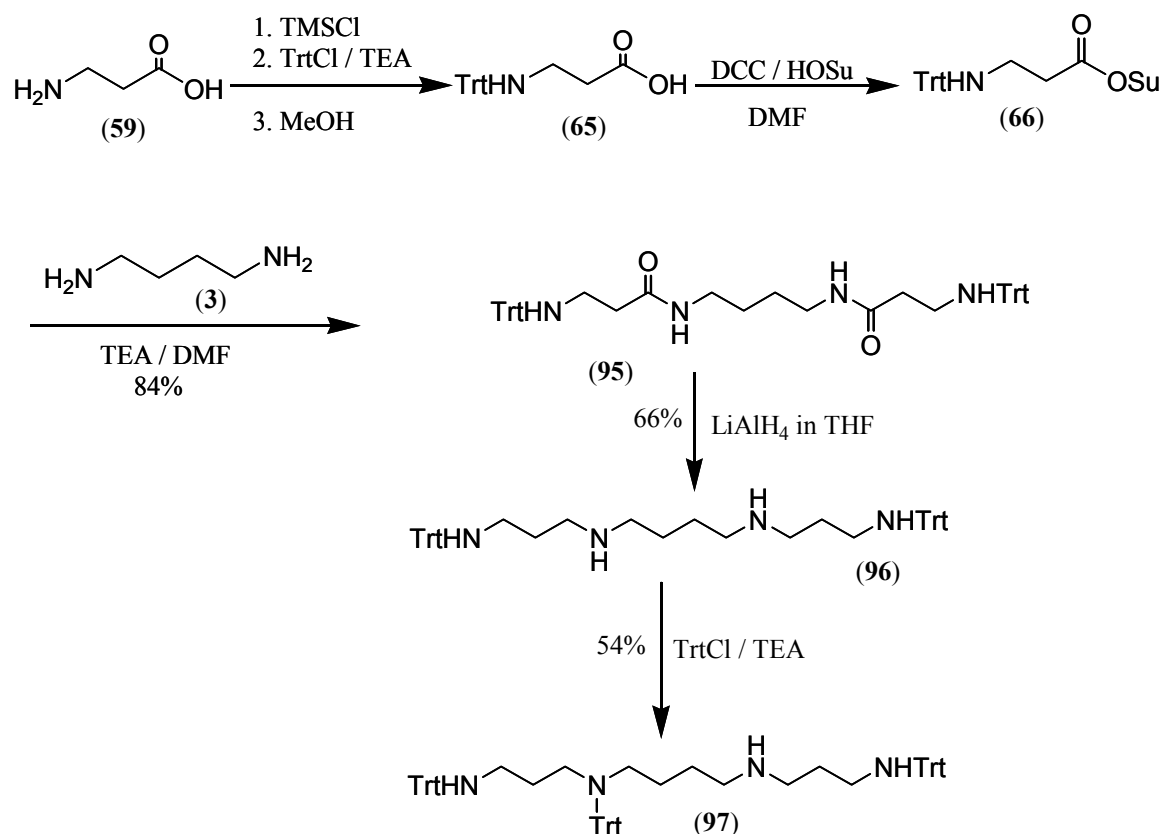
Σχήμα 3.19 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της N^1,N^4,N^{12} -τρις τριτυλοσπερμίνης



Σχήμα 3.18 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση της τενουλομπίνης

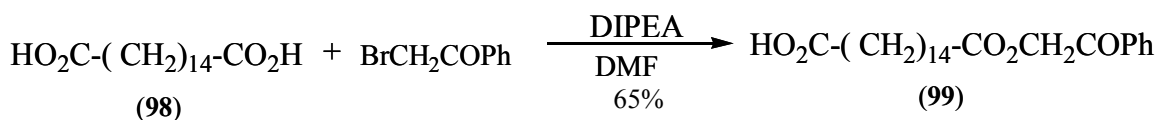
Η σύνθεση της απαιτούμενης *N*¹,*N*⁴,*N*¹²-τριτριτυλοσπερμίνης έγινε ως ακολούθως. *N*-τριτυλίωση της β-Ala (**59**) με τριτυλοχλωρίδιο παρουσία τριμεθυλοχλωροπυριτίου και Et₃N έδωσε τη κρυσταλλική Trt-β-Ala (**65**). Στην συνέχεια, η Trt-β-Ala μετατρέπεται στον ενεργό της εστέρα **66** με υδροξυηλεκτριμίδιο (HOSu), παρουσία *N,N'*-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου (DCC) σε διαλύτη DMF για 1h στους 0°C και 24 h σε RT, ο οποίος αντιδρά με την πουτρεσκίνη (**3**) (σε αναλογία 2:1) παρουσία TEA για τον σχηματισμό του δις-αμίδιου της *N*¹,*N*¹²-τριτυλοσπερμίνης **95** με απόδοση 84%. Τέλος το δις-αμίδιο **95** υφίσταται αναγωγή, κάτω από άνυδρες συνθήκες με το σύμπλοκο μεταλλικό υδρίδιο LiAlH₄ (LAH) σε άνυδρο THF για τέσσερις μέρες με τρία ισοδύναμα υδριδίου για κάθε μία καρβονυλομάδα του αμίδιου, λαμβάνοντας την *N*¹,*N*¹²-διτριτυλοσπερμίνη (**96**) με

66% απόδοση. Για να παρασκευάσουμε την N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλο-σπερμίνη (**97**), τριτυλιώνουμε στην θέση N^4 με τριτυλοχλωρίδιο που προστίθεται σε διάστημα 1 h, παρουσία Et_3N σε DCM για 1h στους $0\text{ }^\circ\text{C}$ και 3 h RT με απόδοση 54% (Σχήμα 3.20).



Σχήμα 3.20 Σύνθεση της N^1, N^{12} -διτριτυλοσπερμίνης και της N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης

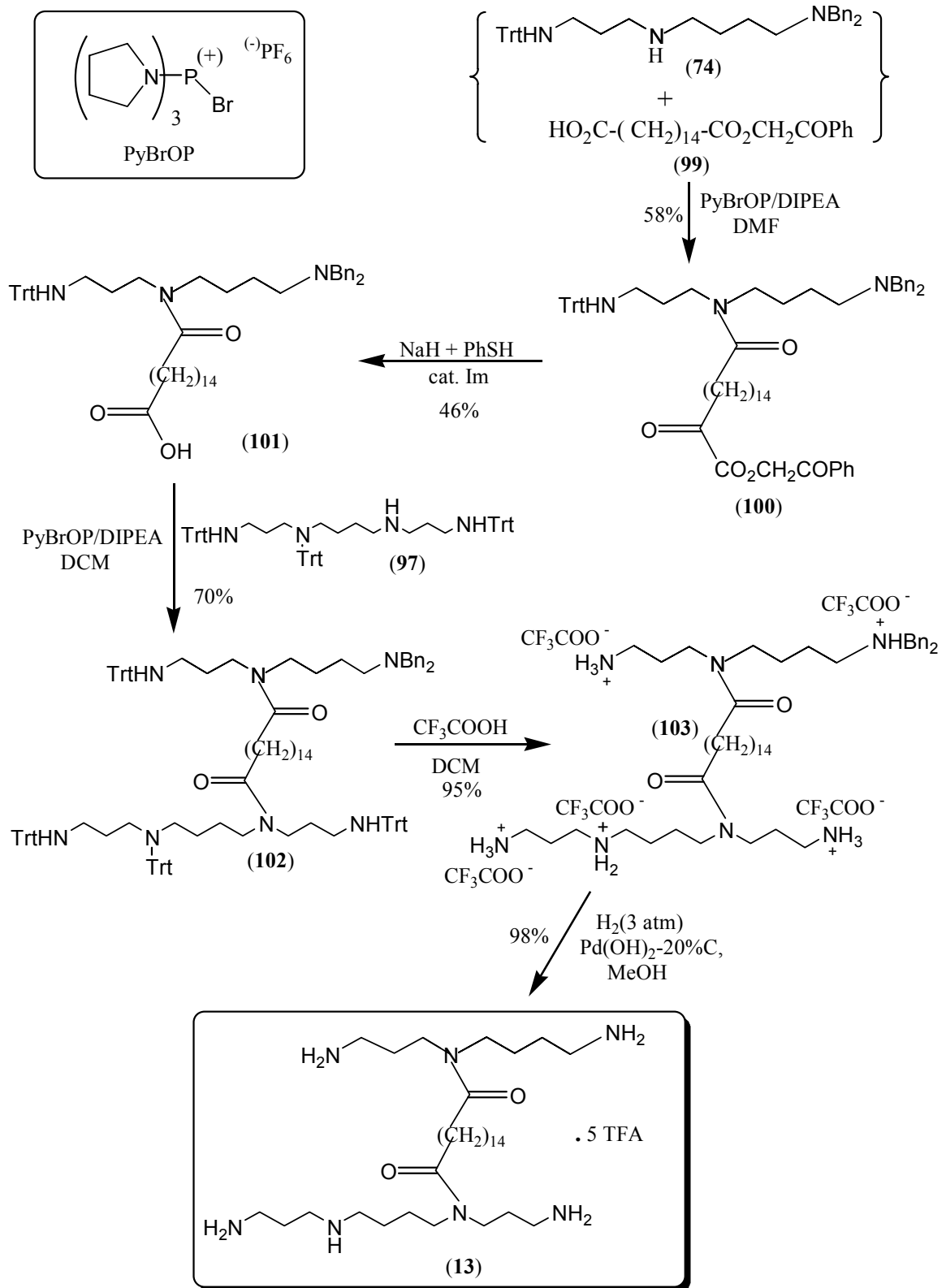
Για τις ανάγκες της σύνθεσης της τενουλομπίνης, είναι απαραίτητη η μερική προστασία του διοξέος (**98**), δηλαδή η μετατροπή της μιας καρβοξυλομάδας σε εστερομάδα. Επιλέξαμε τον φαινακυλεστέρα ως προστατευτική ομάδα του καρβοξυλίου αφού απομακρύνεται κάτω από νουκλεόφιλες συνθήκες (PhSNa) που είναι συμβατές με την αμινοπροστατευτική τριτυλομάδα. Έτσι παρασκευάσαμε τον μονο-φαινακυλεστέρα **99** (Σχήμα 3.21). Η προστασία αυτή είναι απαραίτητη γιατί διαφορετικά θα οδηγηθούμε στη δημιουργία παραπροϊόντων, τα οποία θα σχηματιστούν από ένα μόριο διοξέος και δύο μόρια σπερμιδίνης ή δύο μόρια σπερμίνης.



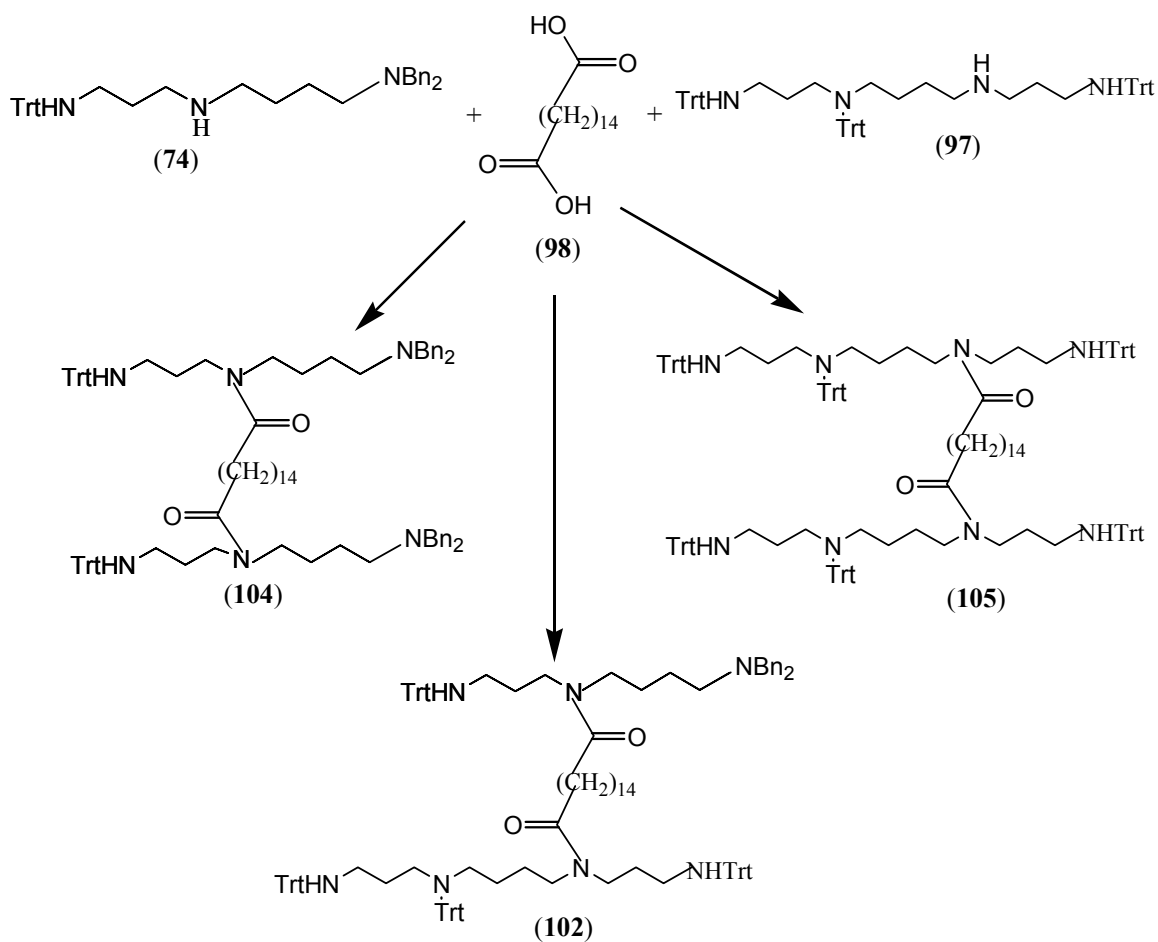
Σχήμα 3.21 Μερική προστασία του διοξέος **99**

Η σύνθεση της τενουιλομπίνης αρχίζει με την παρασκευή της προστατευμένης N^1 -τριτυλο- N^8, N^8 -διβενζυλοσπερμιδίνης (**74**), της οποίας η σύνθεση έχει περιγραφεί στο υποκεφάλαιο 3.2.2. Το παράγωγο αυτό στη συνέχεια αντιδρά με το προστατευμένο διοξύ **99**, παρουσία DIPEA και του αντιδραστηρίου σύζευξης PyBrOP σε DMF, για 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, δίνοντάς μας το παράγωγο **100** με 58% απόδοση (Σχήμα 3.22). Ακολούθως στο παράγωγο αυτό αποπροστατεύουμε την καρβοξυλομάδα με PhSNa, το οποίο παρασκευάσαμε *in situ* από NaH, PhSH και καταλυτική ποσότητα ιμιδαζολίου (Im) παίρνοντας το ενδιάμεσο **101** σε 46% απόδοση. Το επόμενο βήμα είναι η συμπύκνωση του παραγώγου **101** με ένα μόριο της N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης (**97**), παρουσία DIPEA και PyBrOP σε DMF, για 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, οπότε προκύπτει η πλήρως προστατευμένη τενουιλομπίνη (**102**) με απόδοση 70%. Ακολουθεί η αποπροστασία της τενουιλομπίνης, αρχικά διώχνοντας τις τριτυλομάδες με CF_3COOH σε DCM σε RT για 4 h παίρνοντας το ενδιάμεσο **103** και στη συνέχεια με καταλυτική υδρογονόλυση με καταλύτη Pearlman [20% Pd(OH)₂-C] σε MeOH για 2 d σε 3 atm H₂ και θερμοκρασία δωματίου, οπότε πράγματι παίρνουμε την τενουιλομπίνη (**13**) με 71% απόδοση.

Ένας εναλλακτικός, άμεσος, τρόπος σύνθεσης της τενουιλομπίνης (**13**) θα ήταν αυτός που φαίνεται στο Σχήμα 3.23. Όταν όμως ένα μόριο του διοξέος **98** συμπυκνωθεί με ένα μόριο της προστατευμένης σπερμιδίνης (**74**) και ένα μόριο της N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης (**97**) παρουσία DIPEA και PyBrOP σε DMF, για 60 min στους 0°C και 24 h σε RT, προκύπτει ένα μίγμα της προστατευμένης τενουιλομπίνης (**102**) καθώς επίσης και τα αναμενόμενα συμμετρικά συζεύγματα **104** και **105**. Τα τρία προαναφερθέντα προϊόντα απομονώθηκαν με την βοήθεια μιας FCC, οπότε και είδαμε ότι παράγονται σε αναλογία (102:104:105 = 1,5:1:1).

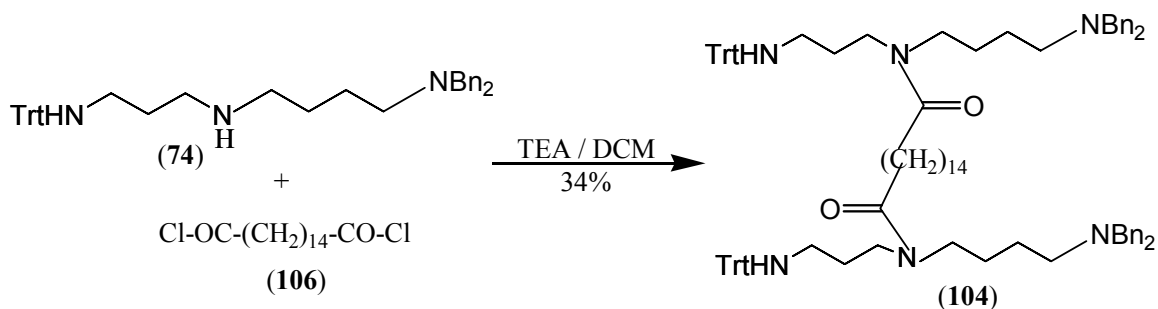


Σχήμα 3.22 Συνθετική πορεία της τενουιλομπίνης

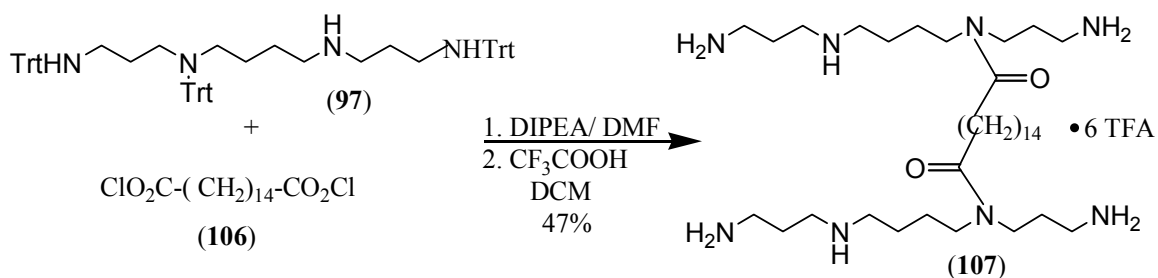


Σχήμα 3.23 Άμεσος τρόπος παρασκευής της τενουιλομπίνης

Η πιστοποίηση για την παρουσία των συζευγμάτων **104** και **105** στο ακατέργαστο μίγμα της παραπάνω αντίδρασης γίνεται με την σύνθεσή τους, σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις. Το προϊόν **104** παρασκευάστηκε αντιδρώντας τη προστατευμένη σπερμιδίνη (**74**) με το χλωρίδιο του διοξέος (**106**) (σε αναλογία 2:1), παρουσία TEA σε DCM για 2 h σε RT, οπότε παίρνουμε σε ποσοστό 34% το συμμετρικό σύζευγμα **104** που περιέχει τις δύο πλήρως προστατευμένες σπερμιδίνες. Το διχλωρίδιο του διοξέος (**106**), παρασκευάστηκε από το διοξύ (**98**) με κατεργασία με περίσσεια SOCl₂ ζέον βενζόλιο για 2 ώρες.



Επίσης, το σύζευγμα **105** παρασκευάστηκε αντιδρώντας την N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνες (**97**) με το διχλωρίδιο (**106**) (σε αναλογία 2:1), παρουσία DIPEA σε DCM για 2 σε RT, οπότε παίρνουμε με 47% απόδοση το συμμετρικό σύζευγμα που περιέχει τις δύο πλήρως προστατευμένες σπερμίνες. Στη συνέχεια στο προστατευμένο σύζευγμα **105** απομακρύνονται οι τριτυλομάδες με CF_3COOH σε DCM για 4 h σε RT παίρνοντας το προϊόν **107**.



Θα πρέπει να πούμε ότι προσπάθεια ‘one pot’ σύνθεσης προστατευμένης τενουλομπίνης με σταδιακή προσθήκη της προστατευμένης σπερμιδίνης (**74**) σε διάλυμα του διχλωριδίου (**98**), παρουσία DIPEA, ακολουθούμενη από σταδιακή προσθήκη του προκύπτοντος διαλύματος σε ένα διάλυμα N^1, N^4, N^{12} -τριτριτυλοσπερμίνης απέτυχε, αφού ελήφθη ένα μίγμα προϊόντων. Συνεπώς η καλύτερη μέθοδος σύνθεσης της τενουλομπίνης είναι η έμμεση (ίδη Σχήμα 3.22), που περιλαμβάνει τη μερική προστασία του διοξέος ως μονο-φαινακυλεστέρα.

4. ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Γενικά

Ο προσδιορισμός των σημείων τήξης (σ.τ.) έγινε σε ανοικτούς τριχοειδείς σωλήνες σε μια συσκευή Buchi SMP 20. Τα σημεία τήξης, που αναφέρονται στη παρούσα εργασία, δεν έχουν διορθωθεί. Τα φάσματα μάζας (MS) καταγράφηκαν σε ένα φασματόμετρο Micromass Platform LC, με τη μέθοδο ιονισμού δια ψεκασμού ηλεκτρονίων (ESI-MS). Τα φάσματα υπεράυθρου (IR) καταγράφηκαν σε ένα φασματόμετρο Perkin Elmer 16PC FT-IR με τη μορφή δισκίων KBr ή ως υγρά δείγματα. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν στα 400.131 MHz σε ένα φασματόμετρο Avance 400DPX της εταιρείας Bruker. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το CDCl_3 και ως ένωση αναφοράς το τριμεθυλοσιλάνιο (TMS).

Για τη χρωματογραφία στήλης ταχείας ανάπτυξης (Flash Column Chromatography, FCC) χρησιμοποιήθηκε γέλη (silica gel) πυριτίου 60 (230-400 mesh) της Merck, ενώ για τον έλεγχο της καθαρότητας των ενώσεων και την παρακολούθηση της εξέλιξης των αντιδράσεων χρησιμοποιήσαμε χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), σε πλάκες αλουμινίου επιστρωμένες με silica gel F₂₅₄ (0,2 mm), ομοίως της Merck.

Τα συστήματα διαλυτών, που χρησιμοποιήθηκαν είναι : (A) CHCl_3 / MeOH (9:1), (B) CHCl_3 / MeOH (95:5), (Γ) CHCl_3 / MeOH (99:1), (Δ) CHCl_3 / MeOH (98:2), (E) CHCl_3 / MeOH (8:2), (ΣΤ) CHCl_3 / MeOH/ $\pi.\text{NH}_3$ (9:1:0,1), (Z) CHCl_3 / MeOH/ $\pi.\text{NH}_3$ (8:2:0,2), (H) CHCl_3 / MeOH/ $\pi.\text{NH}_3$ (7:3:0,3), (Θ) Tol / AcOEt (9:1), (I) Tol / AcOEt (95:5), (Iα) Tol / AcOEt (7:3), (Iβ) Tol / AcOEt (6:4), (Iγ) Tol / AcOEt (1:1), (Iδ) Tol / AcOEt (3:7), (Iε) Tol / AcOEt (5:95), (Iστ) AcOEt , (Iζ) Tol / AcOEt (8:2), (Iη) Tol / AcOEt (85:15), (Iθ) Tol / AcOEt (2:8), (Iι) CHCl_3 / EtOH (98:2).

Οι κηλίδες των TLC χρωματογραφημάτων εμφανίστηκαν με λάμπα υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) στα 254 nm, με ψεκασμό με διάλυμα νινυδρίνης (0,3 g νινυδρίνη, 3 ml AcOH, 100 ml EtOH) και / ή με ψεκασμό με το αντιδραστήριο

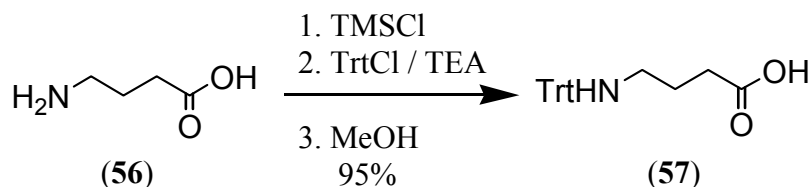
απανθράκωσης (charring agent : 10 gr (NH₄)₂ SO₄ - 5 ml π.H₂SO₄ σε 95 ml H₂O) και θέρμανση σε ηλεκτρική εστία.

Όλοι οι διαλύτες (Merck) στεγνώθηκαν σύμφωνα με πρότυπες διαδικασίες [61]. Για την ξήρανση των οργανικών διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκε άνυδρο Na₂SO₄ ενώ η εξάτμιση των διαλυτών έγινε σε υδρόλουτρο θερμοκρασίας περίπου 40°C υπό ελαττωμένη πίεση (υδραντλία κενού) με Buchi Rotavapor RE 111. Η ξήρανση των στερεών ουσιών έγινε στη συσκευή Chem-Dry (Laboratory Devices Inc, USA) υπό κενό (αντλία ελαίου).

Όλα τα αντιδραστήρια αγοράστηκαν από την Aldrich και χρησιμοποιήθηκαν ως είχαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Στο εργαστήριό μας ήταν διαθέσιμες, από προηγούμενα ερευνητικά προγράμματα, οι εξής ενώσεις : ο ενεργός εστέρας **66**, το δις-αμίδιο **95** και το ακόρεστο οξύ **85**.

4.1 Μέθοδοι τριτυλίωσης του αμινοξέος GABA και της N¹,N¹²-Trt₂ - SPM

Παρασκευή του 4-τριφαινυλομεθυλαμινοβουτυρικό οξύ



Πειραματική διαδικασία

Σε ένα καλά αναδευόμενο διάλυμα του γAba (**56**) (0.2 mol, 20.62 g) σε άνυδρο DCM (250ml), MeCN (50 ml) και 30,5 ml dry TEA, προστίθεται TMSCl (27.8 ml, 0.22 mol) και το διάλυμα που προκύπτει, ψύχεται στους 0°C για 1 h, ενώ παράλληλα ακολουθεί προσθήκη TrtCl (55.7 g, 0.2 mol). Στην συνέχεια αφήνεται αναδευεται 3 ώρες σε RT και αφού ελεγχθεί το τέλος της αντίδρασης με TLC με το σύστημα διαλυτών (A) ακολουθεί προσθήκη MeOH (20 ml) και το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα που προκύπτει κατεργάζεται με 1 N υδατικού διαλύματος NaOH (700ml) και το μίγμα εκχυλίζεται δύο φορές με DEE. Το καταβυθιζόμενο προϊόν διηθείται και πλένεται διαδοχικά δύο φορές με DEE

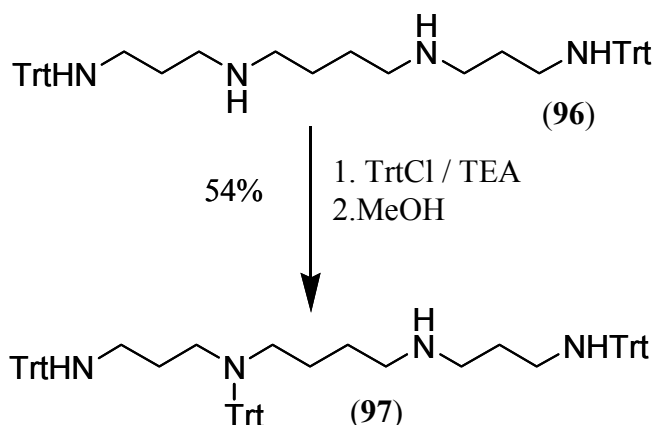
και δύο φορές με παγωμένο H₂O. Το προϊόν **57** ξηραίνεται στους 40°C ολονύκτια υπό κενό και ζυγίζεται.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂	345.41	136-138°C	R _f (A)=0.48

FT-IR : $\nu = 3310, 3056, 2864, 1710, 1594, 1490$ και 1448 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 346 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του *N*¹,*N*⁴,*N*¹²-τρις-τριφαινυλομεθυλο- 1,12-διαμινο-4,9-
διαζαδωδεκανίου**



Πειραματική διαδικασία

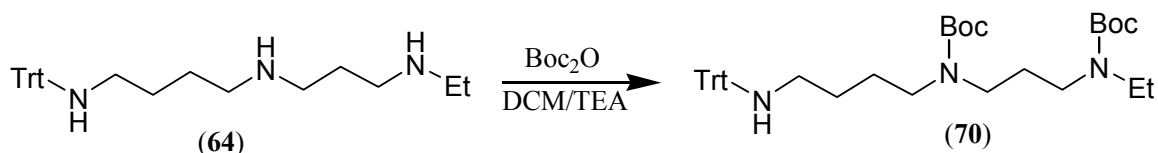
Σε δίλιαιμη σφαιρική φιάλη, που περιέχει την ένωση **96** (3.0 g, 4.36 mmol), προσθέτουμε 5 ml ξηρό DCM και 0,35 ml ξηρό TEA. Παγώνουμε και προσθέτουμε την ποσότητα του TrtCl (1.46 g, 5.24 mmol) σε διάστημα 1 ώρας. Αφήνουμε να αναδεύεται το διάλυμα στους 0°C για 1 ώρα και 3 ώρες σε RT, κάτω από άνυδρες συνθήκες και ατμόσφαιρα αργού. Αφού ελεγχθεί το τέλος της αντίδρασης με TLC και το σύστημα διαλυτών (A), αραιώνουμε με 50 ml CHCl₃ και πλένουμε διαδοχικά 2 φορές με 5% υδατικού διαλύματος NaHCO₃ και 2 φορές με H₂O, ξηραίνεται την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Ακολουθεί καθαρισμός του ελαιώδους προϊόντος **97** με FCC και διαλύτη έκλυσης Ιστ.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
55%	C ₆₄ H ₆₈ N ₄	928.68	-	R _f (Iδ)= 0.3

ESI-MS : (m/z) = 929 (M+H), 845 (M-PhH), 685 (M-Trt), 535 [M- {Trt + (2x)PhH}], 243 (Trt)

4.2 Προστασία πολυαμιμών με την Boc-ομάδα

Παρασκευή του N¹, N⁴-δι(τριτ.-βουτοξυκαρβονυλο)-N⁸-τριφαινυλομεθυλο)- N¹-αιθυλο-1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου



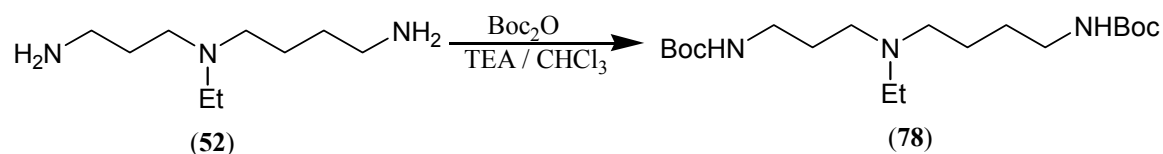
Γενική πειραματική διαδικασία

Σε ένα διάλυμα του ακατέργαστου (crude) σπερμιδικού παραγώγου **64** (2.05 mmol , 0.85 g) σε άνυδρο DCM (7 ml), (αφού πρώτα ψυχθεί) προστίθεται το Boc₂O (9.75 mmol, 2.12 g) και ακολούθως TEA (8.54 mmol, 1.19 ml) στάγδην. Το διάλυμα αναδεύεται για 15 min στους 0°C και 2,5 h σε RT. Το μίγμα της αντίδρασης, αφού ελεγχθεί το τέλος της αντίδρασης με TLC με το σύστημα διαλυτών (Z), αραιώνεται με CHCl₃ (100 ml) και πλένεται 2 φορές με brine. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, διηθείται και το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Ακολουθεί καθαρισμός του ελαιώδους προϊόντος **70** με FCC και με διαλύτη έκλουσης (Θ), οπότε παραλαμβάνεται η πλήρως προστατευμένη N¹-αιθυλοσπερμιδίνη ως υποκίτρινο λάδι.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
74.8%	C ₃₈ H ₅₃ N ₃ O ₄	615.44	-	R _f (ΣΤ)=0.36

ESI-MS : (m/z) = 616 (M+H), 243 (Trt), 165 (M-PhH)

Παρασκευή του N^1, N^8 -δι(τριπ.-βουτοξυκαρβονυλ)- N^4 -αιθυλο-1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

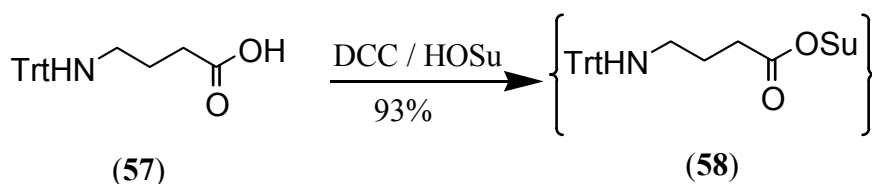
Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : παράγωγο N^4 -Et-SPD (**52**) (0.6 mmol, 0.35 g), CHCl_3 (2.5 ml), Boc_2O (2.1 mmol , 0.41g), TEA (3 mmol, 0.44 ml). Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC με το σύστημα διαλυτών (A), ύστερα από ανάδευση του μίγματος για 15 min στους 0°C και 1 ώρα σε RT. Ο καθαρισμός γίνεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (A) προκειμένου να παραληφθεί η προστατευμένη N^4 -αιθυλοσπερμιδίνη **78**, ως υποκίτρινο λάδι.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
65%	$\text{C}_{29} \text{H}_{55} \text{N}_3 \text{O}_8$	531.3	-	$R_f(\text{A})=0.32$

ESI-MS : (m/z) =532 (M+H)

4.3 Μέθοδος παρασκευής ενεργών εστέρων με HOSu

**Παρασκευή του 4-τριφαινυλομεθυλαμινοβουτυρικού ηλεκτριμιδυλεστέρα
'in situ'**



Γενική πειραματική διαδικασία

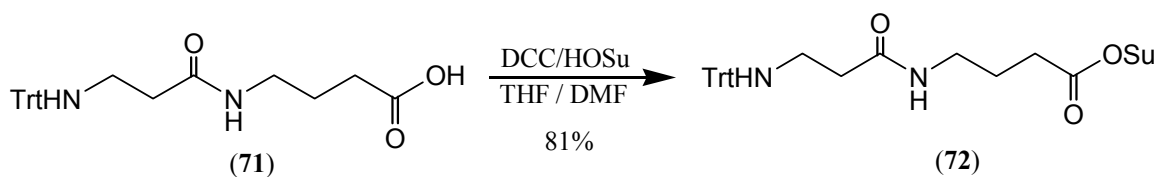
Σε ένα καλά αναδεδυμένο αιώρημα του Trt-γAba (57) (3.0 mmol, 1.04 g), στους 0°C, σε ξηρό THF (5 ml), προστίθεται αρχικά το HOSu (4.5 mmol, 0.52 g) και κατόπιν το DCC (3.3 mmol, 0.64 g). Το μίγμα που προκύπτει αναδεύεται για 1 ώρα στους 0°C και αφήνεται 2 h σε RT. Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iγ). Στη συνέχεια χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο στάδιο.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
-	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	442.47	-	R _f (Iα)=0.71

FT-IR : $\nu = 3320, 3280, 1814, 1782, 1736$ και 1628 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 443 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξοκτανοϊκού
ηλεκτριμιδυλεστέρα**



Πειραματική διαδικασία

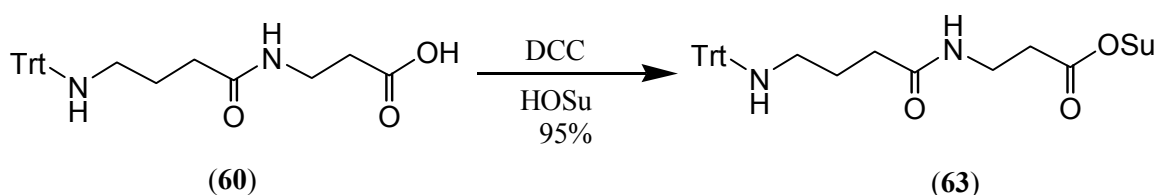
Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : παράγωγο **71** (11.65 mmol, 4.85 g), DCC (12.82 mmol, 2.65 g), THF (28 ml) και DMF (10 ml). Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC και σύστημα διαλυτών(A). Η καταβυθιζόμενη ουρία διηθείται υπό κενό και πλένεται με θερμό THF. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει αραιώνεται με AcOEt (75 ml) και πλένεται 2 φορές με Brine, στεγνώνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα διαλύεται σε DCM και αφού απομακρυνθεί η επιπρόσθετη ποσότητα DCU με διήθηση, συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, προστίθεται DEE και αφήνεται στο ψυγείο ολονύκτια. Το κρυσταλλικό προϊόν **72** συλλέγεται με διήθηση, πλένεται με παγωμένο DEE και στεγνώνεται.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
81%	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	513.57	101-104°C	R _f (A)=0.73

FT-IR : $\nu = 3336, 3020, 2934, 1788, 1740, 1596, 1554, 1490, 1448, 752$ και 708 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 514 (M+H), 436 (M- PhH), 339 [M- { N(COCH₂)₂ + Ph}], 243 (Trt), 165 (Trt- PhH)

**Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-4-αζα-5-οξο-
οκτανοϊκού ηλεκτριμιδυλεστέρα**



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην κλίμακα : ένωση **60** (13.09 mmol, 5.45 g), DMF (33 ml), SuOH (19.37 mmol, 2.23 g), DCC (14.0 mmol, 2.89 g). Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC και το σύστημα διαλυτών (A). Στη συνέχεια αραιώνεται με AcOEt (75 ml) και η οργανική φάση, αφού πλυθεί 2 φορές με παγωμένο Brine, στεγνώνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα διαλύεται σε DCM και αφού απομακρυνθεί η επιπρόσθετη

ποσότητα DCU με διήθηση, συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, προστίθεται αιθέρας και αφήνεται ολονύκτια στο ψυγείο. Το προϊόν **63** (υπό ελαιώδη μορφή) συλλέγεται με διήθηση, πλένεται με παγωμένο DEE και στεγνώνεται.

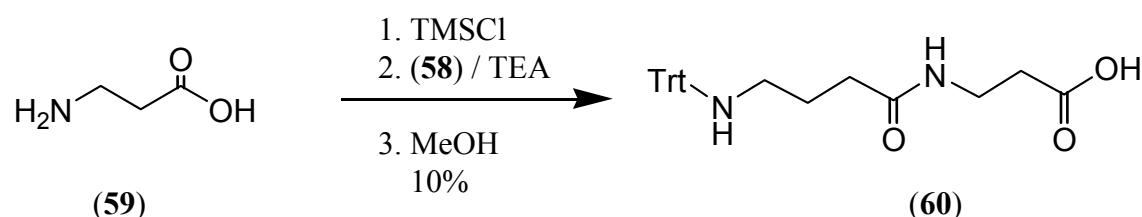
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	513.57	-	R _f (A)=0.71

FT-IR : $\nu = 3326, 3296, 1816, 1788, 1740$ και 1630 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 514 (M+H), 436 (M- PhH), 243 (Trt), 165 (Trt- PhH)

4.4. Συμπυκνώσεις αμινών με ενεργούς εστέρες

**Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλοαμινο-4-αζα-5-οξο-
οκτανοϊκού οξέος**



Γενική πειραματική διαδικασία

Σε ένα καλά αναδευόμενο διάλυμα της βAla (**59**) (0.02 mmol, 1.78 g) σε άνυδρο DCM (25 ml) και άνυδρο CH₃CN (5 ml), προσθέτουμε TMSCl (0.02 mmol, 2.78 ml) και το λαμβανόμενο μίγμα θερμαίνεται σε συνθήκες βρασμού κατά αντιρροή (reflux) για 30 min , με αποκλεισμό υγρασίας (σωλήνας CaCl₂). Το διάλυμα που προκύπτει ψύχεται στους 0°C για 1 h και υπό έντονη ανάδευση προστίθεται στάγδην TEA (0.03 mmol, 4.2 ml). Το διάλυμα που προκύπτει το προσθέτουμε σε μια σφαιρική φιάλη, στην οποία έχει ενεργοποιηθεί το Trt- γAba-OH, κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες : Trt- γAba-OH (0.019 mmol, 6.56 g), SuOH (28.5 mmol, 3.28 g), DCC (20.9 mmol, 4.32 g) και dry DMF (30 ml). Το όλο διάλυμα αναδεύεται για 24 h σε RT και στη συνέχεια ελέγχουμε το τέλος της

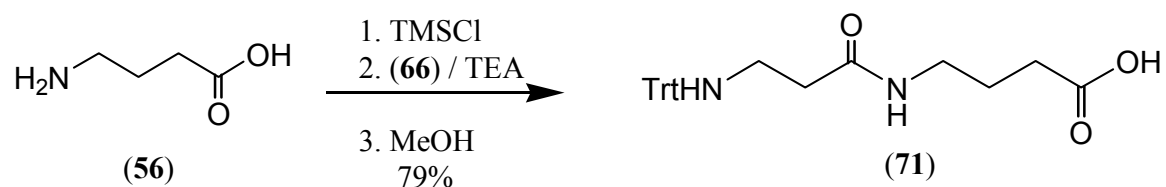
αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Ρίχνουμε 5-6 σταγόνες CH₃COOH και 1 ml H₂O και αφήνουμε το διάλυμα να αναδεύεται για 30 min. Έπειτα αραιώνουμε με 100 ml CHCl₃ και η οργανική φάση που προκύπτει, πλένεται (2x50 ml) με παγωμένο κιτρικό οξύ 5% και (2x50 ml) με διάλυμα Brine, στεγνώνεται με Na₂SO₄. Διήθηση και συμπύκνωση μέχρι ξηρού δίνει ελαιώδες προϊόν το οποίο διαλύουμε με AcOEt και το βάζουμε στο ψυγείο, όπου και καταβυθίζεται η ουρία. Στη συνέχεια διηθούμε, ξεπλένουμε 2 φορές με παγωμένο AcOEt και διώχνουμε τον διαλύτη μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό από FCC με διαλύτη έκλυσης (B) προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **60**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
10%	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃	416.5	155-157°C	R _f (A)=0.37

FT-IR : $\nu = 3315, 3063, 2931, 1712, 1550, 1498, 745$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 417 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξο-
οκτανοϊκού οξέος**



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : γAba (**56**) (32 mmol, 3.3 g) σε άνυδρο DCM (45 ml), ρίχνουμε TMSCl (35.2 mmol, 4.45 ml) και το διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 30 min σε RT. Στην συνέχεια ψύχεται στους 0°C και υπό έντονη ανάδευση προστίθεται στάγδην TEA (0.03 mmol, 4.2 ml). Στο διάλυμα που προκύπτει ρίχνουμε τον ενεργό εστέρα της Trt- βAla-OH (**66**) (29 mmol, 12.5 g).

Το διάλυμα αναδεύεται για 24 h και στη συνέχεια ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Ρίχνουμε 5-6 σταγόνες CH₃COOH

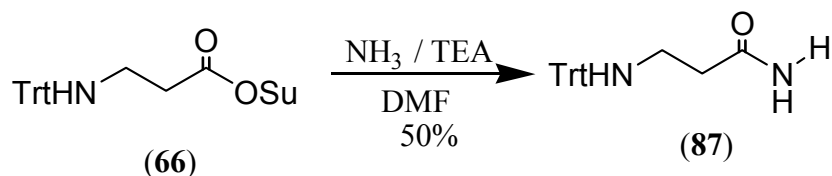
και 1 ml H₂O και αφήνουμε το διάλυμα να αναδεύεται για 30 min. Έπειτα ρίχνουμε 5 ml MeOH και 150 ml DCM. Η οργανική φάση που προκύπτει, πλένεται με παγωμένο κιτρικό οξύ 5% (2x100 ml) και με διάλυμα Brine(2x100 ml), στεγνώνεται με Na₂SO₄, διηθείται και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει το διαλύουμε με DCM και το βάζουμε στο ψυγείο, όπου και καταβυθίζεται η ουρία. Στη συνέχεια διηθούμε, ξεπλένουμε 2 φορές με DCM και διώχνουμε τον διαλύτη μέχρι ξηρού και το υπόλειμμα διαλύεται στον ελάχιστο όγκο θερμού AcOEt. Ολονύκτια ψύξη και διήθηση δίνει το κρυσταλλικό προϊόν **71**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
41%	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃	416.5	157-159°C	R _f (A)=0.38

FT-IR : $\nu = 3308, 3056, 2928, 1710, 1546, 1490, 1448, 740$ και 706 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 417 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 3-τριφαινυλομεθυλαμινοπροπαναμιδίου



Γενική πειραματική διαδικασία

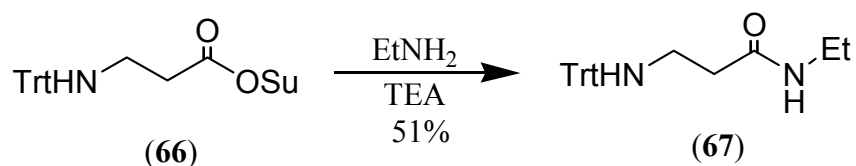
Σε ένα καλά αναδευόμενο αιώρημα του **66** (5 mmol, 2.14g) σε DMF (5 ml), αφού ψυχθεί πρώτα στους 0°C, προστίθεται στάγδην η ποσότητα της π. NH₃ (12 mmol , 0.7 ml). Μόλις ολοκληρωθεί η προσθήκη της π.NH₃, αφήνουμε το παγόλουτρο και αφήνουμε να αναδεύεται για 1 ώρα. Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Ιστ). Αραιώνουμε με 100 ml AcOEt και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5 %, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε στο 1/3 του όγκου της και αφήνεται ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε το κρυσταλλικό προϊόν υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο AcOEt και στεγνώνουμε.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
50%	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	330.17	170-172 °C	R _f (Iδ)=0.38

FT-IR : $\nu = 3488, 3424, 3056, 2928, 1682, 1490, 1442, 770$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 331 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 3-τριφαινυλομεθυλαμινοπροπανοϊκού αιθυλαμιδίου



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : ένωση **66** (7.5 mmol, 3.01 g), EtNH₂ (10.8 mmol, 1.5 ml), TEA (6.46 mmol, 0.9 ml) και DMF (7.5 ml) . Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Ιστ). Αραιώνουμε με 100 ml AcOEt και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5%, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε στο 1/3 του όγκου της και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο AcOEt και στεγνώνουμε.

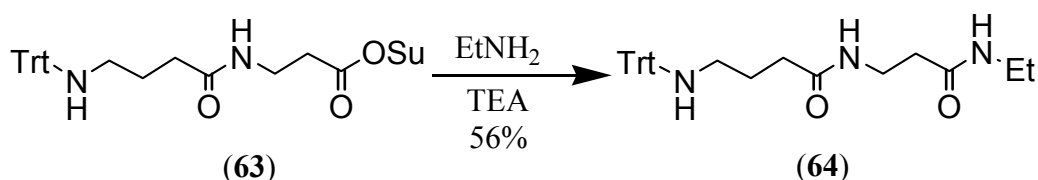
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
51%	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O	358.16	164-166 °C	R _f (Iδ)=0.41

FT-IR : $\nu = 3240, 3080, 2866, 1636, 1552, 1490, 1446, 770$ και 704 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 359 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξοοκτανοϊκού αιθυλαμιδίου

α' τρόπος (παρασκευής της ένωσης 64)



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : ένωση **63** (4.38 mmol, 2.25 g), EtNH₂ (30.56 mmol, 2 ml), TEA (3.8 mmol, 0.53 ml) και DMF (6 ml) . Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Αραιώνουμε με 100 ml CHCl₃ και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5%, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε τον όγκο της μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνεται ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο DEE και στεγνώνουμε.

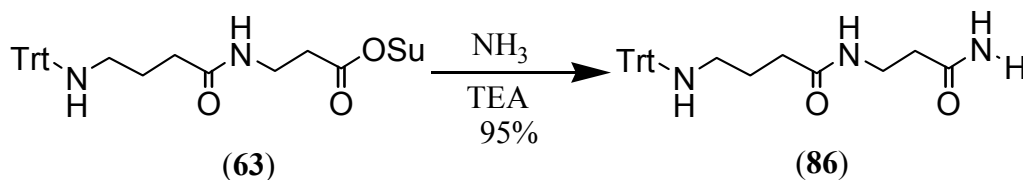
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
56%	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂	443.43	153-155°C	R _f (A)=0.29

FT-IR : $\nu = 3278, 3030, 1652, 1594, 1488, 1448$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 466 (M+Na), 444 (M+H), 323 [M- (PhH+EtNH)], 243(Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-4-αζα-5-οξοοκταναμιδίου

α' τρόπος (παρασκευής της ένωσης 86)



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : ένωση **63** (1.5 mmol, 0.66 g), π.NH₃ (5.3 mmol, 0.3 ml) και DMF (7.5 ml) . Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Αραιώνουμε με 30 ml CHCl₃ και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με Na HCO₃ 5%, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine.

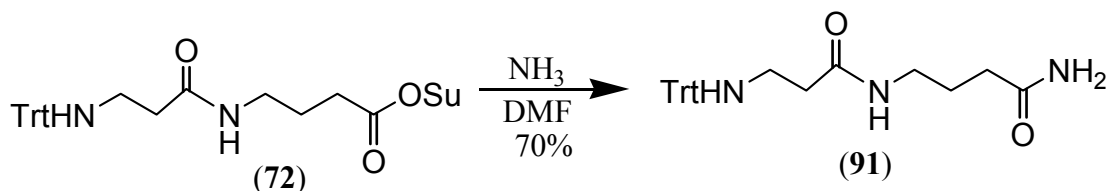
Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο DEE και στεγνώνουμε.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	415.17	168-170°C	R _f (A)=0.36

FT-IR : $\nu = 3350, 3302, 3030, 1652, 1448, 1594$ και 700 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 416 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξοοκταναμιδίου



Πειραματική διαδικασία

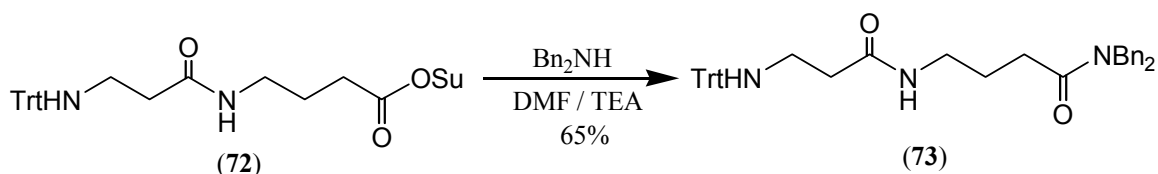
Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : ένωση **72** (8.7 mmol, 4.47 g), π.NH₃ (22 mmol, 1.3 ml) και DMF (8.9 ml). Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Αραιώνουμε με 50 ml CHCl₃ και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5%, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο DEE και στεγνώνουμε.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
70%	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	415.17	162-165°C	R _f (A)=0.33

FT-IR : $\nu = 3300, 3280, 3030, 2928, 1684, 1568, 1490, 1448, 744$ και 706 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 416 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξο-οκτανοϊκού
διβενζυλαμιδίου**



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην εξής κλίμακα : ένωση **72** (20 mmol, 10.28 g), Bn_2NH (22 mmol, 4,3 ml), TEA (20 mmol, 2.8 ml) και DMF (40 ml). Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iγ). Αραιώνουμε με 100 ml AcOEt και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO_3 5%, 2 φορές με H_2O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na_2SO_4 , διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο DEE και στεγνώνουμε.

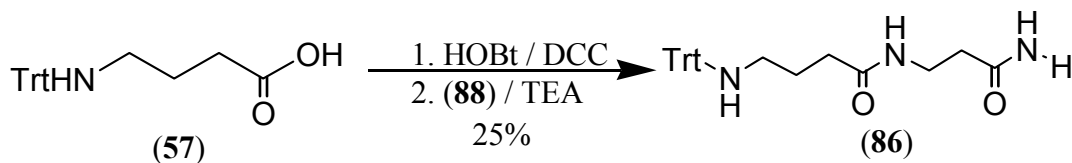
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
65%	$\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$	595.79	121-123°C	Rf(Iα)=0.3

FT-IR : $\nu = 3324, 3030, 2844, 1648, 1548, 1494, 1446, 730$ και 698 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 596 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-4-αζα-5-οξο-οκταναμιδίου

β' τρόπος (παρασκευής της ένωσης 86)



Γενική πειραματική διαδικασία

Σε ένα καλά αναδευόμενο διάλυμα του Trt-γAba-OH (**57**) (4.5 mmol, 1.55 g), σε DMF (7 ml), στους 0°C, προσθέτουμε αρχικά HOBt.H₂O (6.8 mmol, 1.05 g) και ακολούθως DCC (6.4 mmol, 1.32 g). Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για ½ h και αμέσως μετά προστίθεται το τριφθοροξικό άλας του αμιδίου Η-βAla-NH₂ (**88**) (5 mmol, 1.05 g). Κατά την διάρκεια της αντίδρασης ρυθμίζουμε το pH (pH~ 8) με προσθήκη TEA. Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A), αφού την αφήσουμε να αναδεύεται για 24 h σε RT. Ρίχνουμε 0.2 ml H₂O και 0.05 ml AcOH για την εξουδετέρωση της περίσσειας του DCC αναδεύοντας για 30 min. Η καταβυθιζόμενη DCU διηθείται υπό κενό, ξεπλένεται με CHCl₃ και το διήθημα αραιώνεται με 100 ml CHCl₃. Πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5% και 2 φορές με H₂O. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγομένο DEE και στεγνώνουμε.

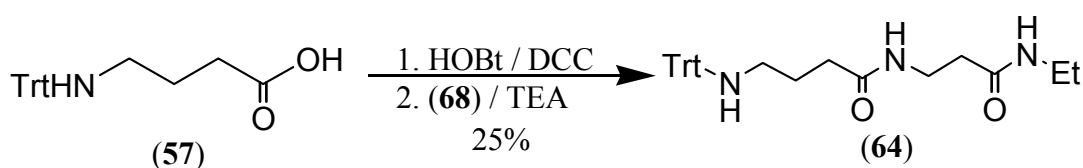
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
25%	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂	415.17	168-170°C	R _f (A)=0.36

FT-IR : ν = 3350, 3302, 3030, 1652, 1448, 1594 και 700 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 417 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-5-αζα-6-οξοοκτανοϊκού αιθυλαμιδίου

β' τρόπος (παρασκευής της ένωσης 64)



Πειραματική διαδικασία

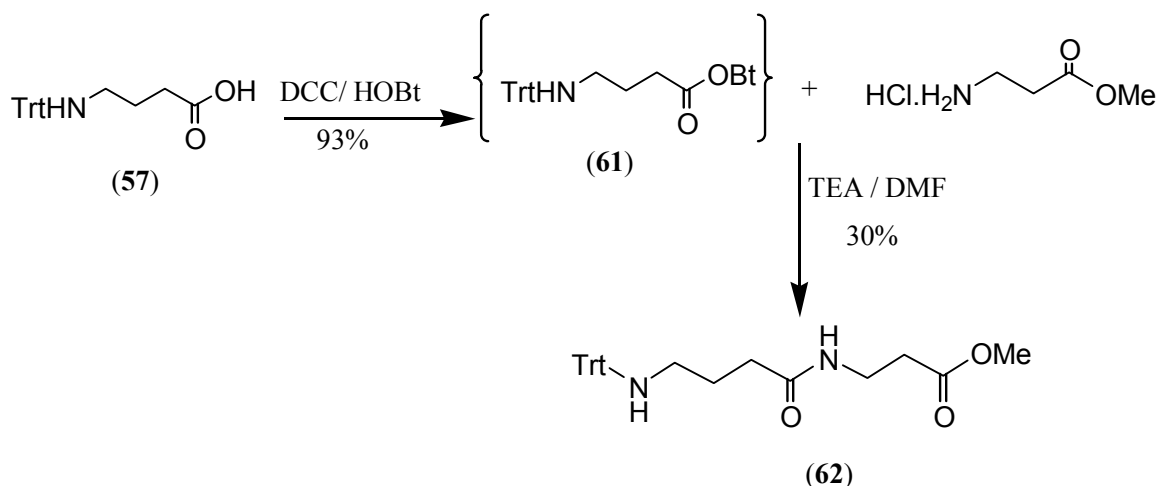
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : Trt-γAba-OH (3.5 mmol, 1.21 g), σε DMF (5 ml), στους 0°C, ρίχνουμε HOBt.H₂O (5.35 mmol, 1.21g) και DCC (3.87 mmol, 0.8 g). Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για ½ h (RT) και αμέσως μετά προστίθεται το τριφθοροξικό άλας του αμιδίου Η-βAla-NHEt (**68**) (3.8 mmol, 0.87 g) και TEA (3.5 mmol, 0.5 ml). Αφήνουμε την αντίδραση να αναδεύεται για 24 h σε RT και ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Ρίχνουμε 0.15 ml H₂O και 0.05 ml AcOH αναδεύοντας για 30 min. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό και το διήθημα αραιώνεται με 70 ml CHCl₃. Πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5% και 2 φορές με H₂O, στεγνώνουμε με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού, ρίχνουμε DEE και αφήνουμε ολονύκτια στο ψυγείο. Διηθούμε υπό κενό, ενώ ξεπλένουμε με παγωμένο DEE και στεγνώνουμε.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
25%	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂	443.43	153-155°C	R _f (A)=0.29

FT-IR : $\nu = 3278, 3030, 1652, 1594, 1488, 1448$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 444 (M+H), 323[M- (PhH+EtNH)], 243 (Trt)

Παρασκευή του 8-τριφαινυλομεθυλαμινο-4-αζα-5-οξοοκτανοϊκού μεθυλεστέρα



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : Trt-γAba-OH (30 mmol, 10.35 g), σε DMF (77 ml), στους 0°C, ρίχνουμε HOBt.H₂O (45.0 mmol, 6.9 g) και DCC (42 mmol, 8.8 g). Το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για ½ h (RT) και αμέσως μετά προστίθεται ο εστέρας HCl.H-βAla-OMe (33 mmol, 4.6 g) και TEA (33.0 mmol, 4.6 ml). Αφήνουμε την αντίδραση να αναδεύεται για 24 h σε RT και ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Ιστ). Ρίχνουμε 0.5 ml H₂O και 0.1 ml AcOH αναδεύοντας για 30 min. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό και το διήθημα αραιώνεται με 150 ml AcOEt. Η οργανική φάση πλένεται διαδοχικά 1 φορά με NaOH 1N, 1 φορά με H₂O, 1 φορά με NaOH 1N, 1 φορά με H₂O και 2 φορές με Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού. Ακολουθεί καθαρισμός του ελαιώδους μίγματος, που προκύπτει, από FCC σε διαλύτη έκλουσης (A).

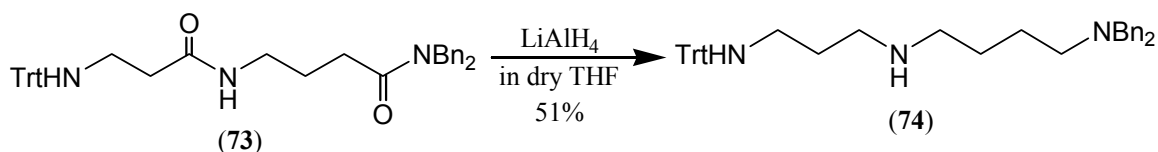
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
30%	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃	430.55	125-127°C	R _f (Δ)=0.41

FT-IR : ν = 3452, 3278, 3022, 2936, 1738, 1594, 1552, 1490, 750 και 706 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 431 (M+H), 243 (Trt)

4.5 Γενική μέθοδος αναγωγής πολυαμιδίων με LiAlH₄ προς πολυαμίνες

**Παρασκευή του *N*¹-τριφαινυλομεθυλο-*N*⁸,*N*⁸-διβενζυλο-1,8- διαμινο-4-
αζαοκτανίου**



Γενική πειραματική διαδικασία

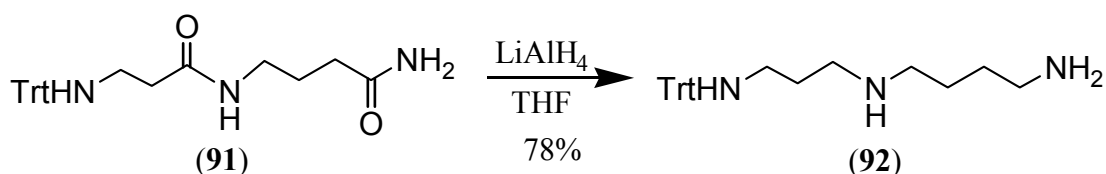
Σε ένα θερμαινόμενο, υπό συνθήκες βρασμού κατά αντιρροή (reflux), αιώρημα του LiAlH_4 (53 mmol, 2.02 g) σε άνυδρο THF (50 ml), κάτω από άνυδρες συνθήκες και ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται το δις-αμίδιο **73** (12 mmol, 7.15 g) σε δόσεις, μιας περιόδου 1 h και ο βρασμός συνεχίζεται για 2 μέρες. Αφού ελεγχθεί το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A), η περίσσεια του αναγωγικού εξουδετερώνεται με στάγδην προσθήκη κεκορεσμένου υδατικού διαλύματος Na_2SO_4 στους 0 °C. Μετά τη διήθηση υπό κενό το πλύσιμο με THF, το λαμβανόμενο διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει αραιώνεται με AcOEt και πλένεται 2 φορές με Brine. Η οργανική φάση στεγνώνεται με Na_2SO_4 , διηθείται και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Ο καθαρισμός του τελικού προϊόντος **74** γίνεται με FCC με διαλύτη έκλουσης AcOEt.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
51%	$\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3$	567.79	149-151 °C	$R_f(\text{A})=0.49$

FT-IR : $\nu = 3628, 3408, 3024, 2934, 1596, 1492, 1448, 752$ και 700 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 568 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του *N*¹-τριφαινυλομεθυλο- 1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

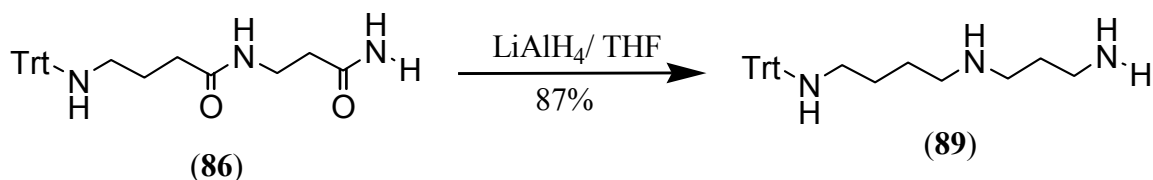
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : LiAlH₄ (26.35 mmol, 1 g), THF (20 ml), δις-αμίδιο **91** (5.0 mmol, 2.1 g). Έλεγχος της αντίδρασης, μετά από 2 μέρες, με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Το τελικό ελαιώδες προϊόν **92** καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Z).

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
78%	C ₂₆ H ₃₃ N ₃	387.27	-	R _f (Ιστ)=0.16

FT-IR : ν = 3395, 3350, 3030, 1648, 1440 και 695 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 410 (M+Na), 388 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του N⁸-τριφαινυλομεθυλο-1,8-διαμινο-4-αζοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

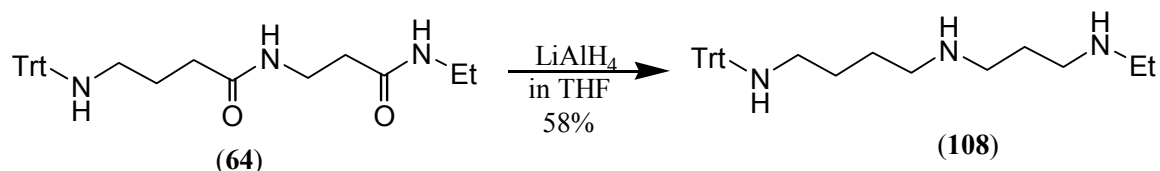
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : LiAlH₄ (6 mmol, 0.23 g), THF (4.6 ml), δις-αμίδιο **86** (1.13 mmol, 0.55 g). Έλεγχος της αντίδρασης, μετά από 2 μέρες, με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Το τελικό ελαιώδες προϊόν καθαρίζεται από FCC με διαλύτη έκλουσης (Z), προκειμένου να παραληφθεί καθαρή η προστατευμένη σπερμιδίνη **89**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
87%	C ₂₆ H ₃₃ N ₃	387.27	-	R _f (Ιζ)=0.18

FT-IR : $\nu = 3405, 3357, 3041, 1655, 1452$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 388,16 (M+H), 312 (M-PhH), 243 (Trt)

Παρασκευή του N^1 -αιθυλο- N^8 -τριφαινυλομεθυλο-1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

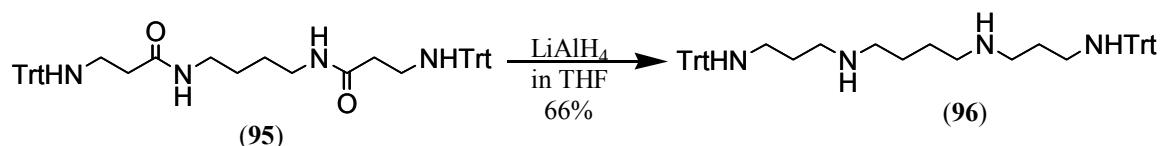
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : LiAlH_4 (13.17 mmol, 0.5 g), THF (8 ml), δις-αμίδιο **64** (2.14 mmol, 0.95 g). Έλεγχος της αντίδρασης, μετά από 2 μέρες, με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Το τελικό ελαιώδες προϊόν καθαρίζεται από FCC με διαλύτη έκλουσης (H), προκειμένου να παραληφθεί καθαρή η κατάλληλα προστατευμένη σπερμιδίνη **108**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
58%	$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3$	415.46	-	$R_f(\text{In})=0.26$

FT-IR : $\nu = 3282, 3088, 2871, 1558, 1498, 750$ και 701 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 416 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 1,12-δις-(τριφαινυλομεθυλαμινο)-4,9-διαζαδωδεκανίου



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : LiAlH_4 (168 mmol, 6.4 g), THF (220 ml), δις-αμίδιο **95** (28 mmol, 20 g). Έλεγχος της αντίδρασης, μετά από 3 μέρες, με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Στο τελικό ελαιώδες προϊόν ρίχνουμε DEE, οπότε

η ουσία μας κρυσταλλώνει και παραλαμβάνουμε καθαρή την κατάλληλα προστατευμένη σπερμίνη **96**.

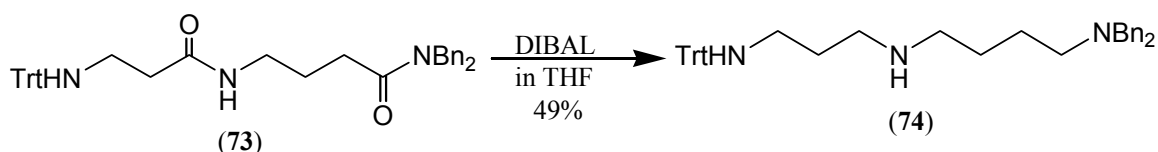
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
66%	C ₄₈ H ₅₄ N ₄	686.94	115-117°C	R _f (Iη)=0.23

FT-IR : $\nu = 3266, 3241, 3020, 2920, 1596, 1488, 1446, 742$ και 706 cm^{-1}

ESI-MS (m/z) = 711 (M+Na), 688 (M+H), 367 [M- (Trt+PhH)], 243 (Trt)

4.6 Γενική μέθοδος αναγωγής αμιδίων των πολυαμινών με DIBAL

Παρασκευή του N⁸,N⁸-διβενζυλο-N¹-τριφαινυλομεθυλο-1,8- διαμινο-4-αζαοκτανίου



Γενική πειραματική διαδικασία

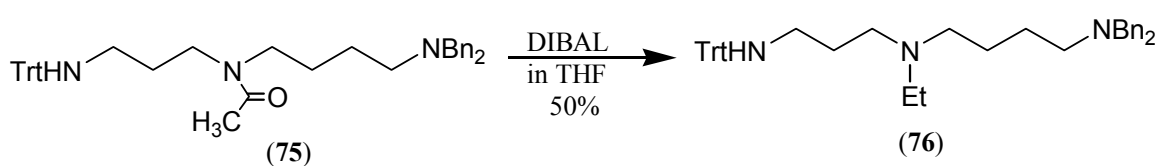
Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη, κάτω από άνυδρες συνθήκες και ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται το δις- αμίδιο **73** (8.0 mmol, 4.78 g). Στη συνέχεια και με τη βοήθεια αεροστεγούς σύριγγας ρίχνουμε σιγά- σιγά το DIBAL (60 mmol), που είναι διαλυμένο σε άνυδρο THF, με τον συνολικό όγκο του διαλύματος που προστίθεται να είναι 60 ml. Αφού ελεγχθεί το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Ιστ), ύστερα από 3 μέρες βρασμού, παγώνουμε και ρίχνουμε 6 ml MeOH, για να εξουδετερώσουμε την περίσσεια του αναγωγικού. Στη συνέχεια ρίχνουμε 100 ml κορεσμένου διαλύματος τρυγικού κάλιο-νατρίου (Rocelle's salt) και 100 ml DEE και το αφήνω να αναδεύεται για 1 h. Πλένουμε 2 φορές την υδατική φάση με DEE και ύστερα ενώνουμε τις οργανικές φάσεις και τις πλένουμε 2 φορές με Brine, στεγνώνουμε με Na₂SO₄, διηθούμε και διώχνουμε το διαλύτη μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται από FCC σε διαλύτη έκλυσης Ιστ, προκειμένου να παραληφθεί καθαρή η προστατευμένη σπερμιδίνη **74**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
49%	C ₄₀ H ₄₅ N ₃	567.79	149-151 °C	R _f (A)=0.49

FT-IR : $\nu = 3628, 3408, 3024, 2934, 1596, 1492, 1448, 752$ και 700 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 568 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του N⁴-αιθυλο-N⁸,N⁸-διβενζυλο-N¹-τριφαινυλομεθυλο-1,8-
διαμινο-4-αζαοκτανίου**



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : αμίδιο **75** (1.47 mmol, 0.9 g) και DIBAL (10 mmol) σε άνυδρο THF με συνολικό όγκο διαλύματος που προστίθεται να είναι 10 ml. Το τέλος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iθ), ύστερα από 24 h. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Iγ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **76**.

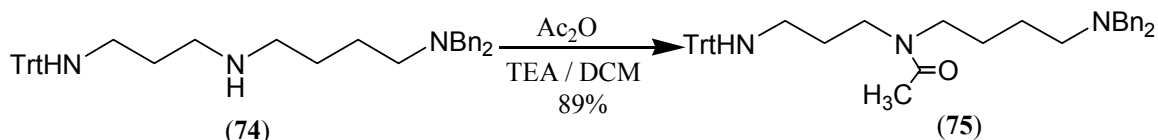
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
50%	C ₄₂ H ₄₉ N ₃	595.83	-	R _f (Iα)=0.2

ESI-MS : (m/z) = 596 (M+H), 243 (Trt)

4.7 Γενική μέθοδος ακυλίωσης πολυαμινών

**Παρασκευή του N^4 -ακετυλο- N^8, N^8 -διβενζυλο- N^1 -τριφαινυλομεθυλο-1,8-
διαμινο-4-αζαοκτανίου**

α' τρόπος



Πειραματική διαδικασία

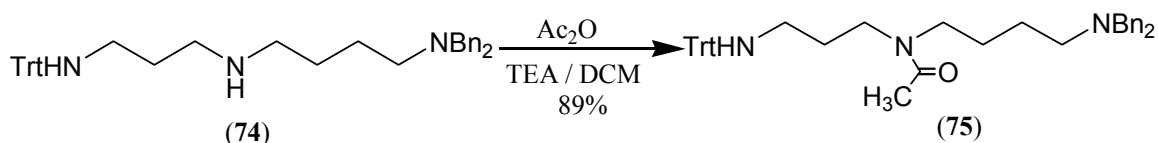
Σε ένα αναδευόμενο διάλυμα παραγώγου **74** (1.9 mmol, 1.1 g) σε άνυδρο DCM (5 ml), που περιέχει άνυδρη TEA (3 mmol, 0.42 ml) προστίθεται το Ac₂O (2.5 mmol, 0.24 ml) με ψύξη στους 0°C. Το μίγμα αφήνεται για 1 h στους 0°C και για 24 h σε RT. Ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A) και αραιώνουμε με 100 ml DCM και πλένουμε την οργανική φάση 2 φορές με NaHCO₃ 5 %, 2 φορές με H₂O και 2 φορές με διάλυμα Brine. Στεγνώνουμε την οργανική φάση με Na₂SO₄, διηθούμε και συμπυκνώνουμε μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλυσης (Iγ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **75**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
89%	C ₄₂ H ₄₇ N ₃ O ₁	609.83	-	R _f (H)=0.67

FT-IR : $\nu = 3666, 3054, 2938, 1652, 1557, 1504, 1457, 750$ και 708 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 610 (M+H), 413 [M- (CH₃CO) + (2x)PhH], 243 (Trt)

β' τρόπος



Πειραματική διαδικασία

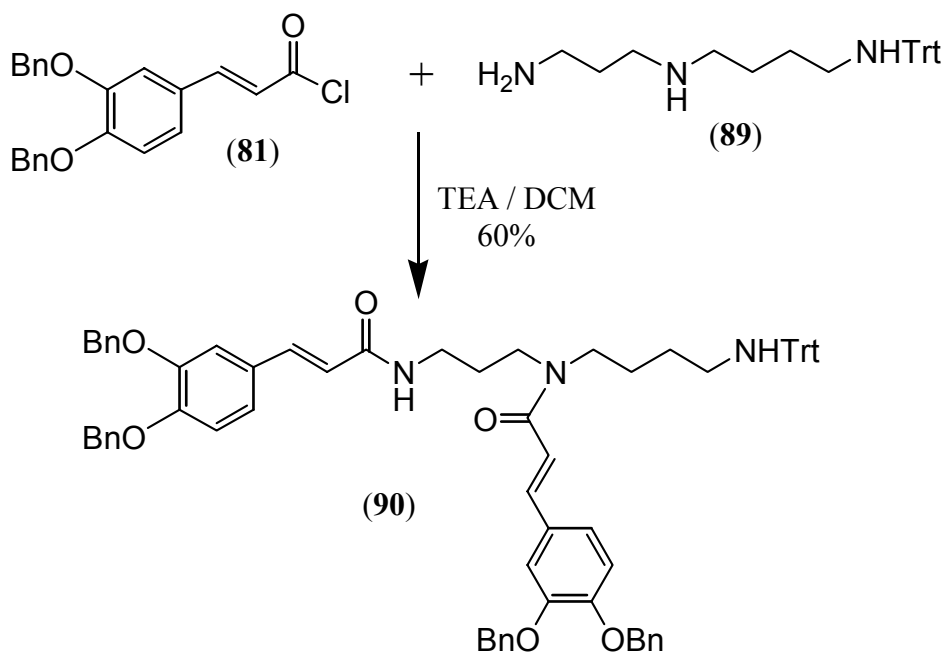
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : SPD παράγωγο **74** (2.1 mmol, 1.19 g) σε άνυδρο DCM (7 ml), άνυδρη TEA (8.5 mmol, 1.18ml) και CH₃COCl (4.5 mmol, 0.32 ml) Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (B). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Iθ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **75**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
71%	C ₄₂ H ₄₇ N ₃ O ₁	609.83	-	R _f (H)=0.67

FT-IR : $\nu = 3666, 3054, 2938, 1652, 1557, 1504, 1457, 750$ και 708 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 610 (M+H), 413 [M- (CH₃CO) + (2x)PhH], 243 (Trt)

Παρασκευή του *N*¹,*N*⁴-δισ-(*O,O'*-διβενζυλοκαφεύλο)-*N*⁸-τριφαινυλομεθυλο-4-αζα-1,8-διαμινοοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

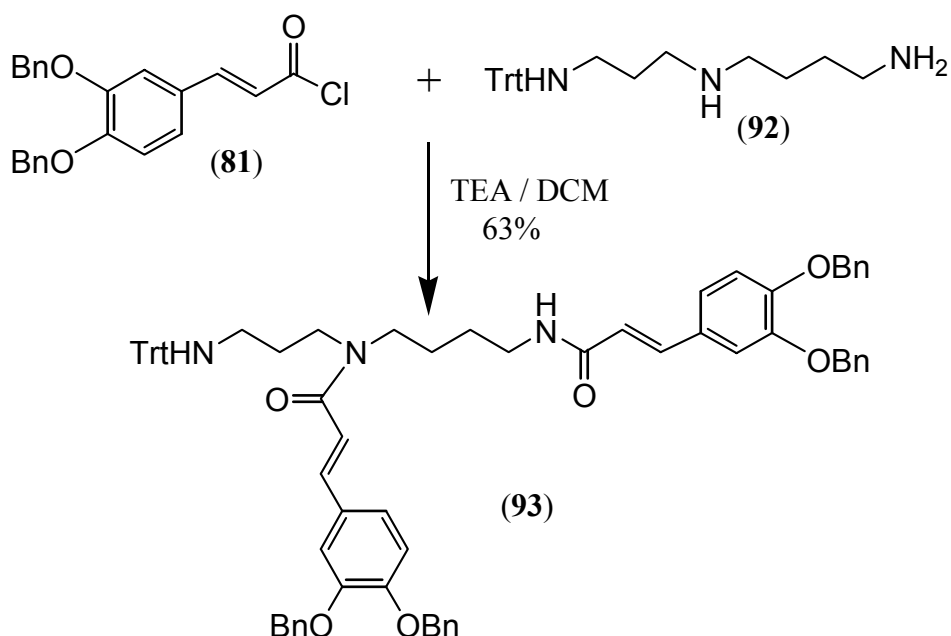
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^8 -Trt-SPD (**89**) (2.5 mmol, 1.0 g) σε άνυδρο DCM (4 ml), άνυδρη TEA (10,05 mmol, 1.4 ml), καταλυτική ποσότητα DMAP και χλωρίδιο **81** (5 mmol, 1.89 ml). Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε (H). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλυσης (Iγ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **90** υπό ελαιώδη μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
60%	C ₇₂ H ₆₉ N ₃ O ₆	1072.43	-	R _f (Iα)=0.27

FT-IR : $\nu = 3284, 3028, 2928, 2854, 1954, 1644, 1594$ και 700 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 1073 (M+H), 731[M- {COCH=CHPh(OBn)₂}], 243 (Trt), 471 [M- {Trt + (4x)Bn}]

Παρασκευή του N^4, N^6 -δι-(O, O' -διβενζυλοκαφεΐλο)- N^1 -τριφαινυλομεθυλο-4-αζα-1,8-διαμινοοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

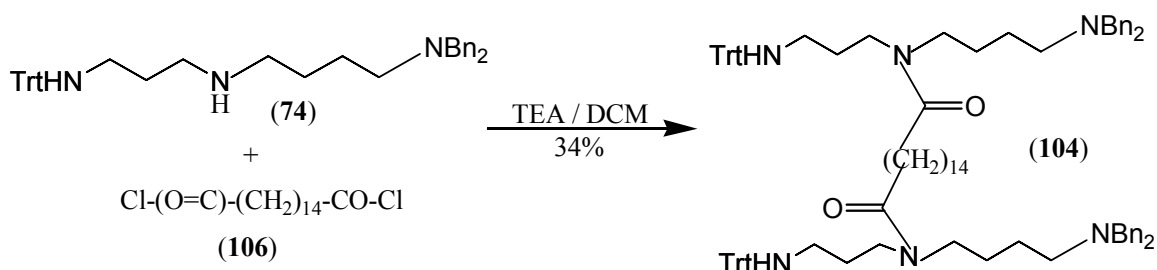
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^1 -Trt-SPD (**92**) (2.5 mmol, 1.0 g) σε άνυδρο DCM (4 ml), άνυδρη TEA (10,05 mmol, 1.4 ml), καταλυτική ποσότητα DMAP και χλωρίδιο **81** (5 mmol, 1.89 ml). Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε (H). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Iγ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **93**, υπό ελαιώδη μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
63%	C ₇₂ H ₆₉ N ₃ O ₆	1072.43	-	R _f (Iα)=0.28

FT-IR : $\nu = 3284, 3060, 2930, 2837, 1957, 1722, 1651, 1598$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 1073 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 1,26-δι-(διβενζυλαμινο)-5,22-δι-(3-τριφαινυλομεθυλαμινοπροπυλο)-5,22-διαζα-6,21-διοξαεικοσιεξανίου



Πειραματική διαδικασία

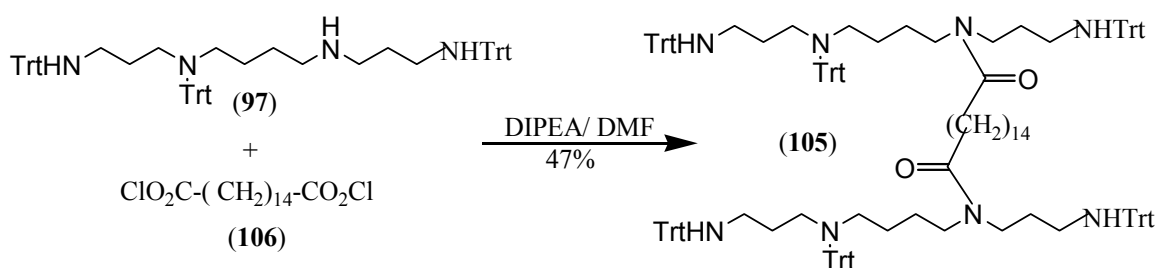
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^1 -Trt- N^8, N^8 - Bn₂- SPD (**74**) (0.88 mmol, 0.5 g) και διχλωρίδιο **106** (0.44 mmol, 0.15 g) σε άνυδρο DCM (2 ml) και άνυδρη TEA (2.44 mmol, 0.36 ml). .Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Iζ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **104**, υπό ελαιώδη μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
---------	-----	-----	-----	-----

34 %	C ₉₆ H ₁₁₆ N ₆ O ₂	1386.99	-	R _f (H)=0.41
------	--	---------	---	-------------------------

ESI-MS : (m/z) = 1387 (M+H), 243 (Trt)

**Παρασκευή του 4,31-δι-(τριφαινυλομεθυλο)-1,34-δι-(τριφαινυλομεθυλαμινο)-
9,26-δι-(3-τριφαινυλομεθυλαμινοπροπυλο)-4,9,26,31-τετρααζα-10,25-
διοξατριαντατεσερανίου**



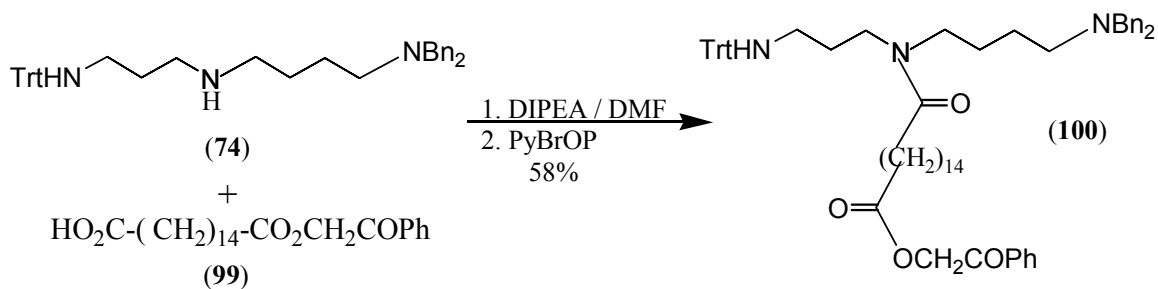
Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^1, N^4, N^{12} -Trt₃-SPM (97) (1.75 mmol, 1.09 g) σε άνυδρο DMF (2 ml) και άνυδρη DIPEA (0.65 mmol, 3.5 ml), διχλωρίδιο 106 (0.75 mmol, 0.17 g) και PyBrOP (1.4 mmol, 0.65 g). Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (I) αρχικά και στη συνέχεια με (Θ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν 105, υπό ελαιώδη μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
47 %	C ₁₅₀ H ₁₆₂ N ₈ O ₂	2106.41	-	R _f (A)=0,35

FT-IR : $\nu = 3342, 3021, 2892, 1712, 1597, 1493, 739$ και 710 cm^{-1}

**Παρασκευή του 22-διβενζυλαμινο-5-(3-τριφαινυλαμινοπροπυλο)-5-αζα-6-
οξαεικοσιδουϊκού φαινακυλεστέρα**



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^1 -Trt- N^8,N^8 -Bn₂-SPD (74) (2 mmol, 1.25 g) και μονοεστέρας 99 (2 mmol, 0.8 g) σε άνυδρο DMF (4 ml), άνυδρη DIPEA (6 mmol, 1.05 ml) και PyBrOP (4.4 mmol, 2.1 g)..Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (I). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης αρχικά με (I) και στη συνέχεια με σύστημα (Θ), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **100**, υπό ελαιώδη μορφή

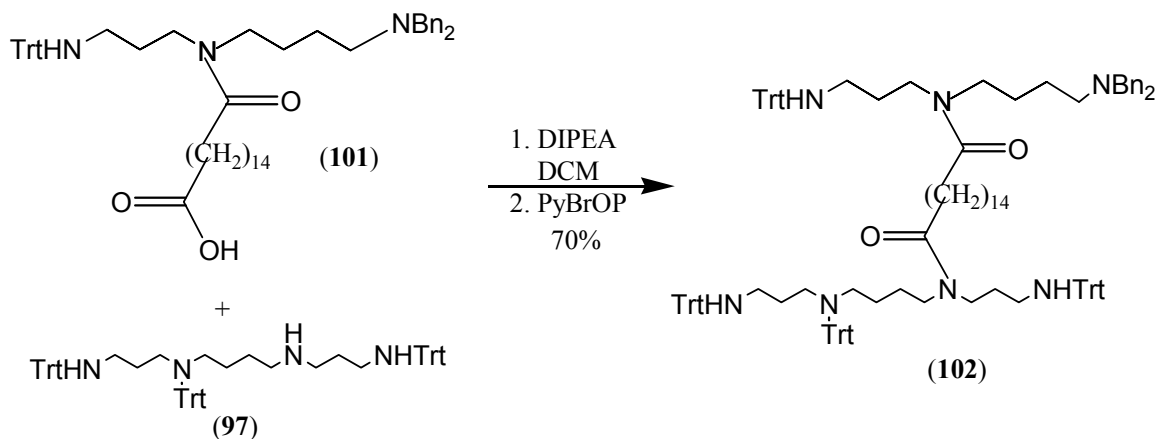
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
58 %	C ₆₃ H ₇₉ N ₃ O ₃	954.23	-	R _f (H)=0.53

FT-IR : $\nu = 3325, 2934, 2850, 2850, 1712, 1597, 1481, 1460, 752$ και 700 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 977 (M+Na), 955 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του 1-διβενζυλαμινο-27-τριφαινυλομεθυλο-30-τριφαινυλομεθυλαμινο-5,22-δι-(3-τριφαινυλμεθυλαμινοπροπυλο)-5,22,27-τριαζα-6,21-διοξατριαντάνιο

α' τρόπος



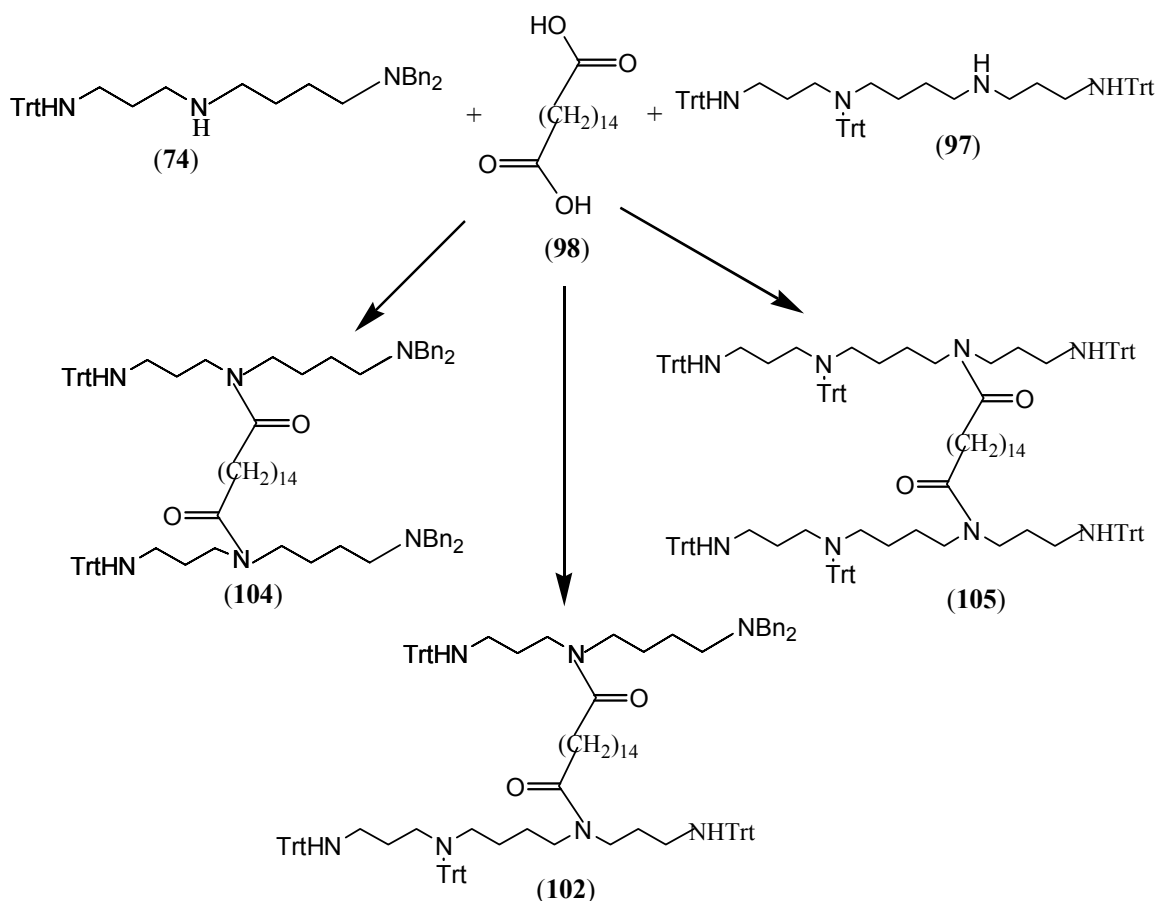
Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : N^1, N^4, N^{12} -Trt₃-SPM (**97**) (0.5 mmol, 0.46 g) και οξύ **101** (0.5 mmol, 0.4 g) σε άνυδρο DCM (1 ml), άνυδρη DIPEA (1.2 mmol, 0.2 ml) και PyBrOP (0.8 mmol, 0.4 g). Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Θ). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Iε), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **102**, υπό ελαιώδη μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
70%	C ₁₂₁ H ₁₃₅ N ₇ O ₂	1717.32	-	Rf(H)=0.46

FT-IR : $\nu = 3330, 3015, 2890, 1715, 1595, 1488, 740$ και 703 cm^{-1}

β' τρόπος



Πειραματική διαδικασία

Σε ένα καλά αναδευόμενο διάλυμα του διοξέος **98** (1 mmol, 0.29 gr) σε άνυδρο CHCl_3 (3 ml) και άνυδρη DIPEA (2 mmol, 0.35 ml), ρίχνουμε την N^1, N^4, N^{12} -Trt₃-SPM (**97**) (0.88 mmol, 0.78 gr) και την N^1 -Trt- N^8, N^8 -Bn₂-SPD (**74**) (0.88 mmol, 0.48 gr) και τέλος PyBrOP (0.8 mmol, 0.69 g), υπό ρεύμα Ar. Μετά από 30 min στους 0°C και 3 h σε RT, ελέγχουμε το τέλος της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Θ). Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Ιε), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **102**, καθώς και τα προϊόντα **104** και **105** υπό ελαιώδη μορφή.

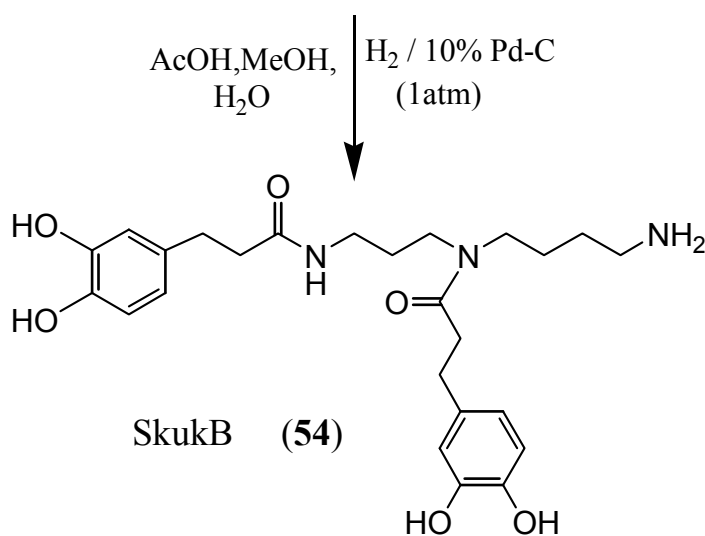
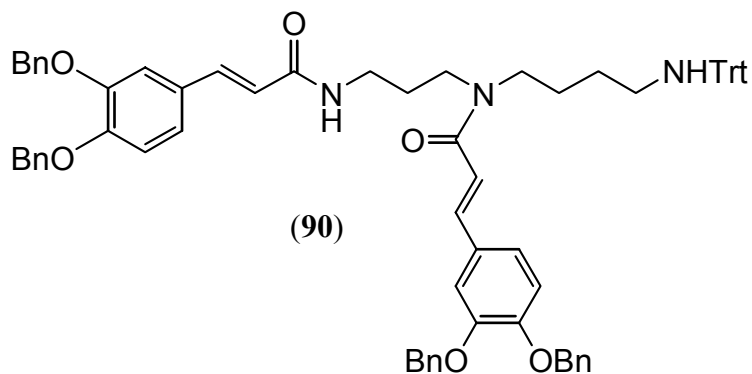
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
30%	$\text{C}_{121}\text{H}_{135}\text{N}_7\text{O}_2$	1717.32	-	$R_f(\text{H})=0.46$

FT-IR : $\nu = 3332, 3018, 2893, 1717, 1597, 1486, 742$ και 705 cm^{-1}

4.8 Γενική μέθοδος καταλυτικής υδρογόνωσης / υδρογονόλυσης των προστατευμένων με ομάδες βενζυλικού τύπου πολυαμινικών

παραγώγων

Παρασκευή της N^1, N^4 -δι-(διυδροκαφεύλο)-σπερμιδίνης



Γενική πειραματική διαδικασία

Σε ένα αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **90** (1.49 mmol, 1.5 g) σε AcOH / MeOH / H₂O = 4:1:0.1 (41 ml) με 20% κ.β καταλύτη [10% Pd-C] (0.3 g), διαβιβάζουμε αέριο H₂ (1 atm) για 7 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί έλεγχος του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Z) και διήθηση του καταλύτη από γη διατόμων (celite), μετατροπή του προϊόντος σε HCl άλας με προσθήκη στοιχειομετρικής ποσότητας π.HCl οξέος και συμπύκνωση του διαλύτη μέχρι ξηρού. Τέλος έχουμε προσθήκη MeOH και εξάτμιση αυτής για την παραλαβή του υγροσκοπικού προϊόντος **54**, υπό αφρώδη μορφή.

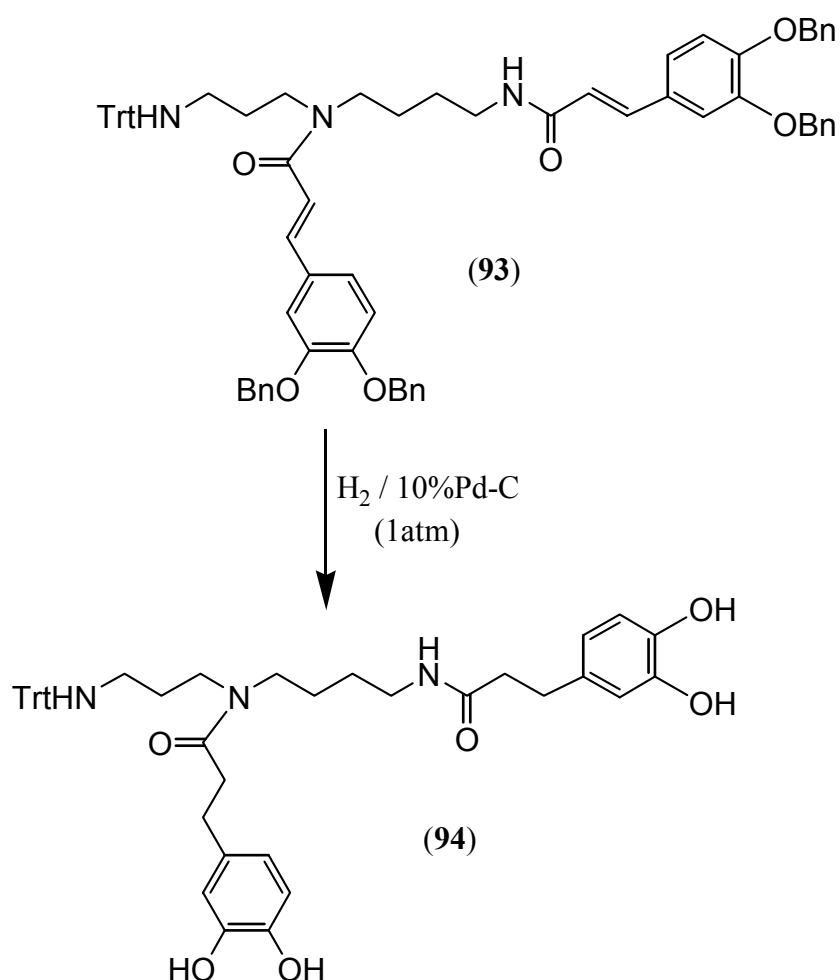
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	474.38	-	R _f (I ₂)=0.11

FT-IR : $\nu = 3380, 3030, 2931, 2754, 1670, 1594, 1495, 1213$ και 760 cm^{-1}

ESI-MS : $(m/z) = 474 (M+H)$

Παρασκευή της N^4, N^8 -δι-(διυδροκαφεύλο)-σπερμιδίνης

Πειραματική διαδικασία



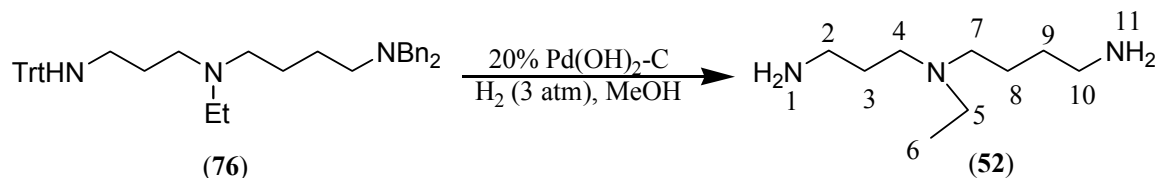
Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παραγώγο **93** (1.49 mmol, 1.5 g) σε $\text{AcOH} / \text{MeOH} / \text{H}_2\text{O} = 4:1:0.1$ (41 ml) με 20% κ.β καταλύτη [10% Pd-C] (0.3 g). Έλεγχος του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Z). Τέλος έχουμε προσθήκη MeOH και εξάτμιση αυτής για την παραλαβή του αφρώδους υγροσκοπικού προϊόντος **94**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
95%	$\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$	717.55	-	$R_f(\text{Iστ})=0.2$

ESI-MS : (m/z) = 718 (M+H), 474 (M-Trt), 243 (Trt)

Παρασκευή του 4-αιθυλο-1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου (N⁴-αιθυλοσπερμιδίνης)



Πειραματική διαδικασία

Σε ένα αναδευόμενο διάλυμα του παραγώγου **76** (0.6 mmol, 0.35 g) σε MeOH (20 ml) με 20% κ.β καταλύτη Pearlman [20% Pd(OH)₂-C] (0.22 g), εφαρμόζουμε πίεση 3 atm με αέριο H₂ για 24 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί διήθηση του καταλύτη από γη διατόμων (celite), μετατροπή του προϊόντος σε HCl άλας με προσθήκη στοιχειομετρικής ποσότητας π.HCl οξέος και συμπύκνωση του διαλύτη μέχρι ξηρού. Τέλος έχουμε προσθήκη MeOH και εξάτμιση αυτής για την παραλαβή προϊόντος **52**, υπό ελαιώδες μορφή.

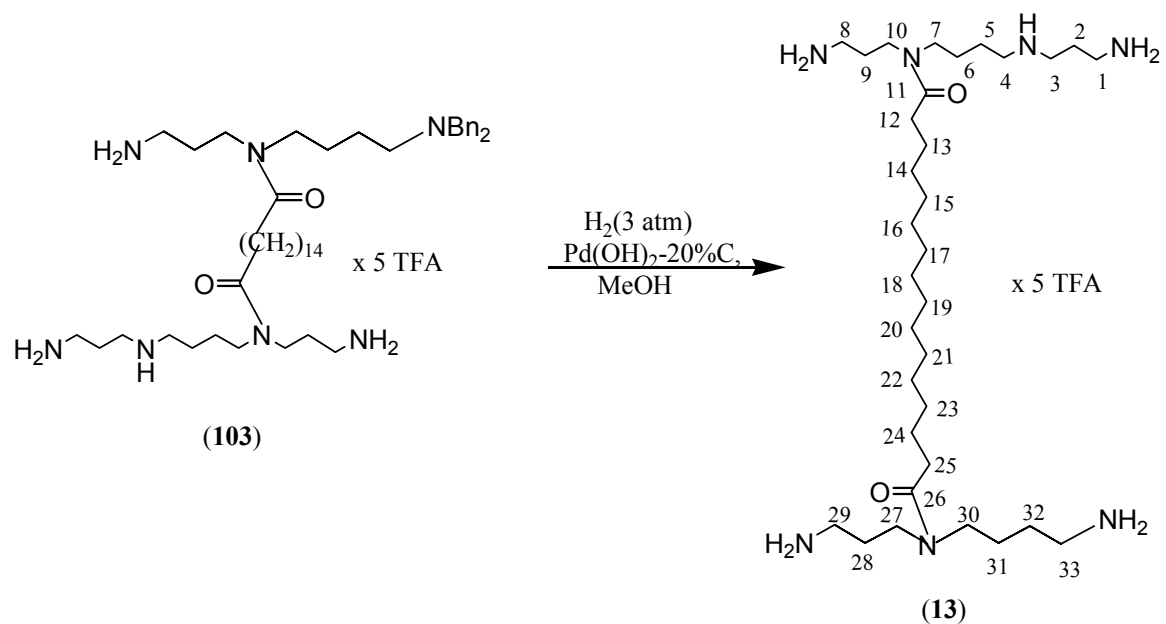
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₉ H ₂₃ N ₃	173.14	-	R _f (A)=0.28

FT-IR : ν = 2965, 2868, 2790 και 1209 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 174 (M+H), 112 [M- {(CH₂)₃NH₂}]

NMR-H¹: (400 MHz): δ = (1) 2.71, (2) 2.65, (3) 1.65, (4) 2.36, (5) 2.40, (6) 1.00, (7) 2.36, (8) 1.39, (9) 1.55, (10) 2.65, (11) 2.72

Παρασκευή της τενουιλομπίνης



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παραγώγο **103** (0.35 mmol, 0.47 g) MeOH (20 ml) με 20% κ.β καταλύτη [20% Pd(OH)₂-C] (0.3 g). Τέλος έχουμε προσθήκη MeOH και εξάτμιση αυτής για την παραλαβή προϊόντος **13**, υπό ελαιώδη μορφή.

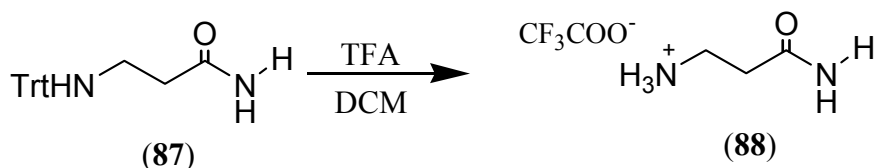
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
70%	C ₃₃ H ₇₁ N ₇ O ₂	598.12	-	R _f (H)= 0.10

ESI-MS : (m/z) = 598 (M+H), 541 [M - { H₂N(CH₂)₃}], 526 [M - { H₂N(CH₂)₄}], 510 [M - { H₂N(CH₂)₃-NH-CH₂}], 299 [(M+2)/2]

NMR-C¹³: (400 MHz): δ = (C11)172.53, (C26)172.34, (C4)50.07, (C30)49.94, (C7)48.41, (C3)48.35, (C27)47.79, (C10)45.74, (C33)45.70, (C1)42.97, (C8)42.93, (C29)42.29, (C2)42.22, (C9)41.00, (C28)39.74, (C12)39.65, (C25)43.14, (C32)34.00, (C16)33.29, (C17)33.24, (C18)32.16, (C19)31.48, (C20)31.25, (C21)29.98, (C22)29.92, (C15)29.88, (C14)27.94, (C24)27.74, (C5)27.39, (C6)26.98, (C31)26.19, (C13)26.07, (C24)25.72

4.9 Γενική μέθοδος απομάκρυνσης της Trt-ομάδας

Παρασκευή του τριφθοροξικού άλατος του 1,3-διαμινο-3-οξοπροπανίου



Γενική πειραματική διαδικασία

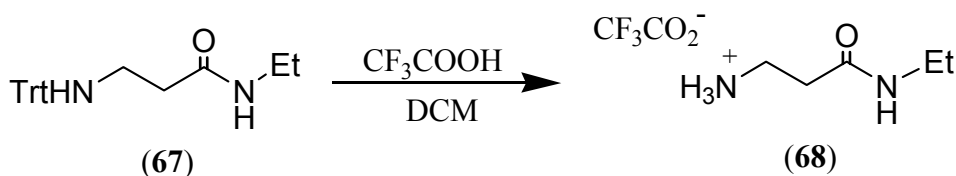
Σ' ένα διάλυμα 20%TFA σε DCM (10 ml) προστίθεται η Trt-βAla-NH₂ (**87**) (5 mmol, 1.65 g). Το μίγμα που προκύπτει μετά από 4 ώρες σε RT, αφού ελεγχθεί το μίγμα της αντίδρασης με TLC με σύστημα διαλυτών (Ιστ), συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού, προστίθεται DEE/ AcOEt =1:1 και αφήνεται στο ψυγείο. Μετά την απόχυση του DEE (επανάληψη του προηγούμενου βήματος) και ξήρανση στην αντλία κενού παραλαμβάνεται το προϊόν ως στερεό **88**.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
100%	C ₅ H ₉ N ₂ F ₃ O ₃	201.12	86-89°C	R _f (Iδ)=0.11

FT-IR : ν = 3039 και 1670 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 224 (M+Na), 202 (M+H)

Παρασκευή του τριφθοροξικού άλατος του 1-αμινο-4-αζα-3-οξο-εξανίου



Πειραματική διαδικασία

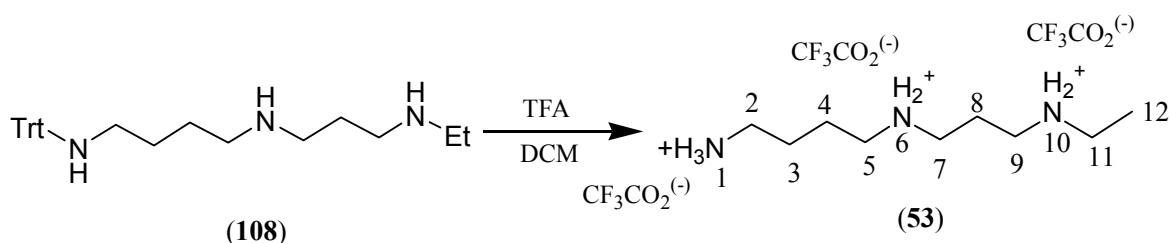
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : Trt-β-Ala-NHEt (**67**) (3.8 mmol, 1.31 g) σε 20% TFA σε DMF (10 ml). Μετά από ανάδευση για 2 h σε RT και τον έλεγχο του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (A), ρίχνουμε DEE, αποχύνουμε, ρίχνουμε εξάνιο, αποχύνουμε και λαμβάνουμε το προϊόν **68** ως στερεό.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
97%	C ₇ H ₁₃ N ₂ F ₃ O ₃	229.12	88-91°C	R _f (Iδ)=0.12

FT-IR : $\nu = 3058$ και 1636 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 252 (M+Na), 230 (M+H)

Παρασκευή του τρις-τριφθοροξικού άλατος του 1-αιθυλο-1,8-διαμινο-4-αζαοκτανίου



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παράγωγο **108** (1.78 mmol, 0.92 g) σε 20% TFA σε DMF (10 ml). Μετά από ανάδευση για 2 h σε RT και τον έλεγχο του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iα), ρίχνουμε DEE και αποχύνουμε, επαναλαμβάνουμε το προηγούμενο βήμα άλλη μία φορά και ξηραίνουμε στην αντλία κενού και λαμβάνουμε το προϊόν **53** υπό ελαιώδη μορφή.

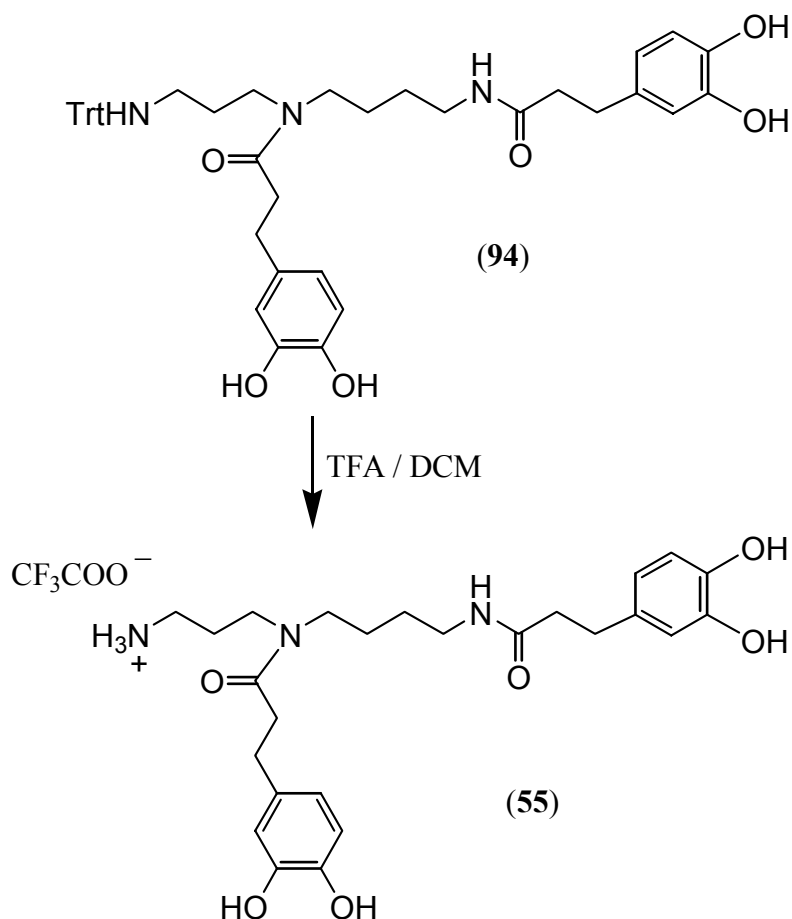
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
97%	C ₁₅ H ₂₆ F ₉ N ₃ O ₆	497.3	-	R _f (Iβ)=0.12

FT-IR : $\nu = 2950, 2860, 2783$ και 1204 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 174 (M+H)

NMR-H¹: (400 MHz): $\delta =$ (1) 2.71, (2) 2.65, (3) 1.55, (4) 1.41, (5) 2.56, (6) 2.73, (7) 2.55, (8) 1.53, (9) 2.55, (10) 2.72, (11) 2.59, (12) 1.00

Παρασκευή του τριφθοροξικού άλατος της N⁴,N⁸-δι-(διυδροκαφεύλο)-σπερμιδίνης



Πειραματική διαδικασία

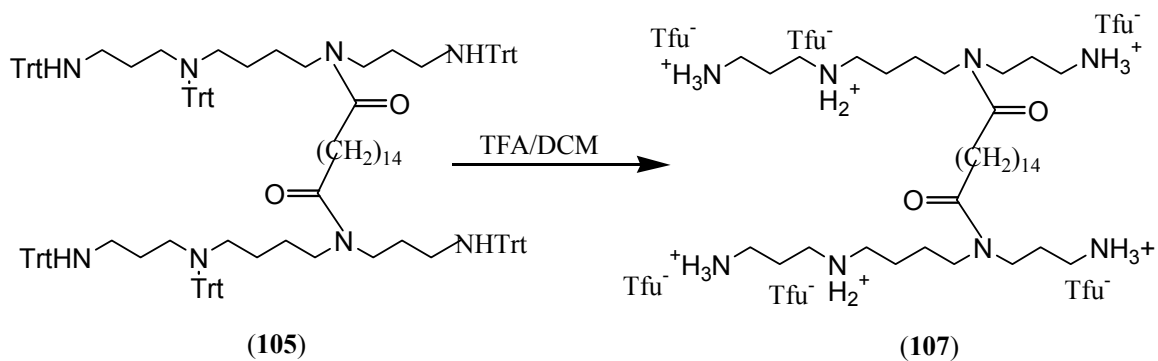
Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παράγωγο **94** (1.39 mmol, 1,5 g) σε 20% TFA σε DMF (10 ml). Μετά από ανάδευση για 2 h σε RT και τον έλεγχο του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Z), ρίχνουμε DEE και αποχύνουμε (την επανάληψη του προηγούμενου βήματος) ξηραίνουμε στην αντλία κενού και λαμβάνουμε το προϊόν **55**, ως λάδι.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
97%	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	474.38	-	Rf(Iζ)=0.11

FT-IR : $\nu = 3388, 3194, 2938, 2763, 1675, 1604, 1502, 1208$ και 755 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 474 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του εξα-τριφθοροξικού άλατος του δεκαεξανικού οξέος δις-{(3-αμινο-προπυλ)-[4-(3-αμινο-προπυλαμινο)-βουτυλ]-αμιδίου}



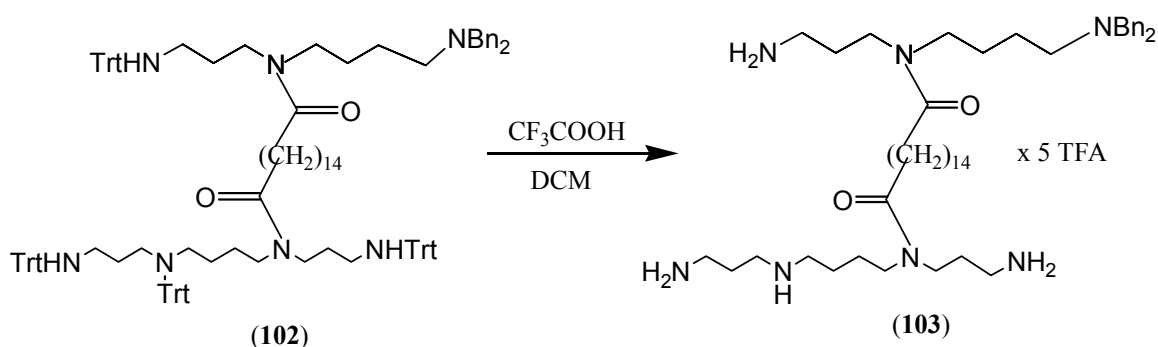
Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παράγωγο **105** (0.4 mmol, 0.84 g) σε 20% TFA σε DMF (6 ml). Μετά από ανάδευση για 4 h σε RT και τον έλεγχο του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iη), ρίχνουμε DEE και αποχύνουμε (την επανάληψη του προηγούμενου βήματος) ξηραίνουμε στην αντλία κενού και λαμβάνουμε το προϊόν **107** ως λάδι.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
98%	C ₅₂ H ₈₆ F ₂₄ N ₈ O ₁₈	1339.2	-	Rf(Iη)=0.10

ESI-MS : (m/z) = 655 (M+H), 243 (Trt)

Παρασκευή του πεντα-τριφθοροξικού άλατος της διβενζυλικής τενουλομπίνης



Πειραματική διαδικασία

Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : παράγωγο **102** (0.35 mmol, 0.62 g) σε 20% TFA σε DMF (6 ml). Μετά από ανάδευση για 2 h σε RT και τον έλεγχο του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iη), ρίχνουμε DEE και

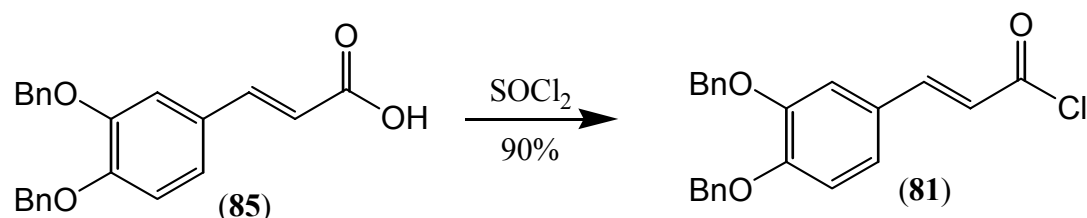
αποχύνουμε. Το προηγούμενο βήμα επαναλαμβάνεται και το προϊόν ξηραίνεται στην αντλία κενού, οπότε λαμβάνουμε το προϊόν **103**, ως λάδι.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
98%	C ₅₉ H ₈₉ F ₁₅ N ₇ O ₁₂	778.2	-	R _f (I _n)=0.15

ESI-MS : (m/z) = 779 (M+H), 390.09 [(M+2H⁺)/2]

4.10 Γενική μέθοδος παρασκευής ακυλοχλωριδίων

Παρασκευή του *O,O'*-διβενζυλοκαφεοϋλοχλωριδίου



Γενική πειραματική διαδικασία

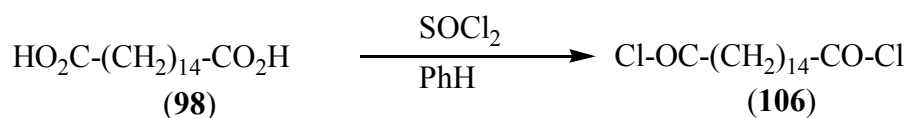
Σε ένα αναδευόμενο αιώρημα του *O,O'*-διβενζυλοκαφεϊκού οξέος (**85**) (13.85 mmol, 5 g) σε βενζόλιο (50 ml), προστίθεται το SOCl₂ (68.4 mmol, 5 ml) και τίθεται σε βρασμό κατ' αντιστροφή για 4 ώρες. Μετά τη συμπύκνωση των διαλυτών, προστίθεται εξάνιο και το καταβυθιζόμενο προϊόν **81** λαμβάνεται με διήθηση υπό κενό.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.Τ	TLC
95%	C ₂₃ H ₁₉ O ₃ Cl	387.83	168-171°C	-

FT-IR : ν = 1732 και 1666 cm⁻¹

ESI-MS : (m/z) = 501 (M+Na), 379 (M+H)

Παρασκευή του διχλωριδίου του δεκαεξαδιοϊκού διοξέος



Το πείραμα έγινε στην παρακάτω κλίμακα : δεκαεξαδιενικού διοξέος (**98**) (4 mmol, 1.14 g), βενζόλιο (20 ml), SOCl₂ (1.47 ml).

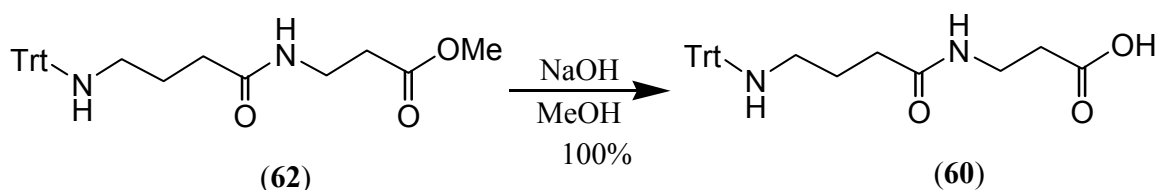
Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
95%	C ₁₆ H ₂₈ O ₂ Cl ₂	322.09	102-105°C	-

FT-IR : $\nu = 2895, 1802$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : (m/z) = 345 (M+Na), 323 (M+H)

4.11 Άλλες παρασκευές

**Παρασκευή του 8-(τριφαινυλομεθυλοαμινο)-4-αζα-5-οξο-
οκτανοϊκού οξέος**



Πειραματική διαδικασία

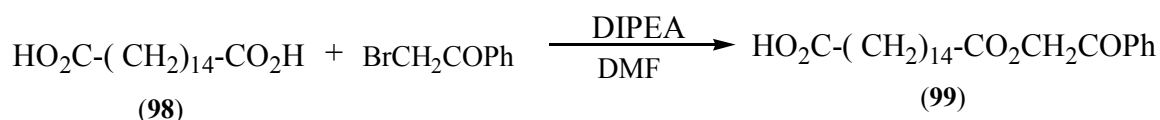
Σε ένα αναδευόμενο αιώρημα του εστέρα **62** (4.08 mmol, 1.78 g) σε MeOH (10 ml), ρίχνουμε NaOH (12 mmol, 0.48 g) διαλυμένο σε 2 ml H₂O, και αναδεύουμε για 30 min σε RT. Στη συνέχεια τίθεται βρασμός κατ' αντιρροή για 1 ώρα. Αφού γίνει έλεγχος του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (B), διώχνουμε τον διαλύτη μέχρι ξηρού, αραιώνουμε με 20 ml H₂O, παγώνουμε και εξουδετερώνουμε με 10% κιτρικού οξέος (pH~ 3). Η υδατική φάση πλένεται 3 φορές με AcOEt, στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση μέχρι ξηρού, οπότε λαμβάνεται το οξύ **60**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
100%	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃	416.5	155-157°C	R _f (A)=0.37

FT-IR : $\nu = 3315, 3063, 2931, 1712, 1550, 1498, 745$ και 710 cm^{-1}

ESI-MS : $(m/z) = 417 (M+H), 243 (\text{Trt})$

Παρασκευή του δεκαεξανοδιοϊκού μονοφαινακυλεστέρα



Πειραματική διαδικασία

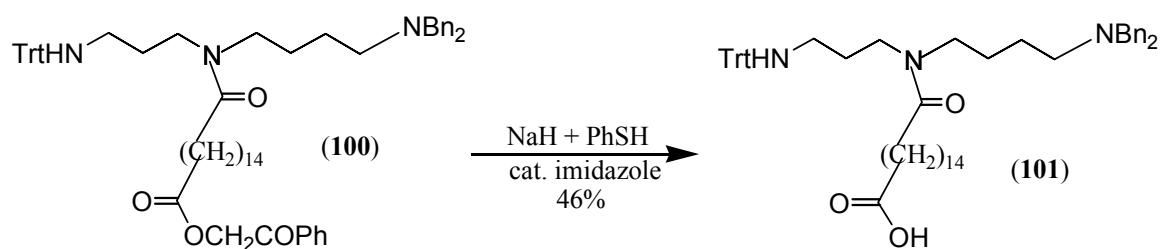
Σε ένα αναδευόμενο και σε άνυδρες συνθήκες διάλυμα του διοξέος **98** (5 mmol, 1.44 g) σε άνυδρο DMF (12 ml) και άνυδρη DIPEA (1 ml) και για διάστημα 1 h ρίχνουμε σε μικρές δόσεις το BrCH₂COPh (5 mmol, 0.99 ml). Μετά από 24 ώρες ανάδευση γίνεται έλεγχος του τέλους της αντίδρασης με TLC σε σύστημα διαλυτών (Iγ) και στη συνέχεια αραιώνουμε με 100 ml AcOEt και πλένουμε 2 φορές με διάλυμα κιτρικού οξέος 5%, 1 φορά με H₂O, 1 φορά με διάλυμα Brine, στεγνώνουμε με Na₂SO₄ και συμπυκνώνουμε τον διαλύτη μέχρι ξηρού. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με FCC με διαλύτη έκλουσης (Ii), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το μερικώς προστατευμένο διοξύ **99**, ως λευκό στερεό.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
65%	C ₂₄ H ₃₆ O ₅	404.15	92-94°C	R _f (Iα)=0.57

FT-IR : $\nu = 2918, 2850, 1738, 1700, 1598$ και 1470 cm^{-1}

ESI-MS : $(m/z) = 405 (M+H), 387 (M-H_2O)$

Παρασκευή του 21-διβενζυλαμινο-17-(3-τριφαινυλομεθυλαμινο)-17-αζα-16-οξαεικοσιενοϊκού οξέ



Πειραματική διαδικασία

Σε δίκλιμη σφαιρική φιάλη τοποθετούμε το NaH (1.5 mmol, 0.08 g), το οποίο βρίσκεται με περιεκτικότητα 55% σε λάδι, γι' αυτό και ζυγίζουμε διπλάσια ποσότητα NaH και ξεπλένουμε 2 φορές με εξάνιο, χύνοντας κάθε φορά το υπερκείμενο υγρό. Στη συνέχεια ρίχνουμε άνυδρο DMF (5 ml), το PhSH (1.5 mmol, 1.15 ml) και καταλυτική ποσότητα ιμιδαζολίου. Αφήνουμε το μίγμα να αναδεύεται για 15 min υπό ρεύμα Ar, οπότε και σχηματίζεται PhSNa. Αφού παγώσουμε ρίχνουμε το παράγωγο **100** και αφήνουμε να αναδεύεται το διάλυμα για 2 μέρες σε RT. Ελέγχουμε την αντίδραση με TLC σε σύστημα διαλυτών (Ia) και στη συνέχεια ρίχνουμε AcOH για να εξουδετερώσουμε την περίσσεια του PhSNa, αραιώνουμε με AcOEt και πλένουμε 2 φορές με διάλυμα Brine. Ακολουθεί καθαρισμός του ελαιώδους υπολείμματος με FCC σε διαλύτη έκλουσης (Ia), προκειμένου να παραληφθεί καθαρό το προϊόν **101**, υπό ελαιώδης μορφή.

Απόδοση	M.T	M.B	Σ.T	TLC
46%	C ₅₆ H ₇₃ N ₃ O ₃	835.14	-	R _f (Ia)=0.42

FT-IR : $\nu = 3325, 2934, 2918, 2850, 1748, 1707, 1597, 1481$ και 702 cm^{-1}

ESI-MS : 836 (M+H), 243 (Trt)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή είχαμε σαν στόχο την παρασκευή μονο- N-αιθυλο σπερμιδικών παραγώγων, των σπερμιδικών αναλόγων της κουκοαμίνης A (SkukA), καθώς και την σύνθεση της τενουίλομπίνης. Για να το πετύχουμε αυτό έπρεπε να συνθέσουμε τις σπερμιδίνη και σπερμίνη προστατευμένες κάθε φορά στις κατάλληλες θέσεις, καθώς και να παρασκευάσουμε τα κατάλληλα ακυλοπαραγώγα. Πιο συγκεκριμένα, η συμπύκνωση του Trt-γ-αμινοβουτυρικού οξέος με το υδροχλωρικό άλας του 3-αμινο-προπιονικού μεθυλεστέρα μας οδήγησε στο N⁸-(τριτυλ)-αμινο-6-οξο-5-αζαοκτανοϊκού μεθυλεστέρα, με υδρόλυση του οποίου παίρνουμε το αντίστοιχο οξύ. Στην συνέχεια και αφού πρώτα γίνει ενεργοποίηση της καρβοξυλικής ομάδας, γίνεται μετατροπή του οξέος σε αμίδιο και αιθυλαμίδιο. Αυτά με την σειρά τους ανάγονται με LiAlH₄ και μας δίνουν τις προστατευμένες σπερμιδίνες: N⁸-Trt-σπερμιδίνη και N⁸-Trt- N¹-αιθυλο-σπερμιδίνη, που από την τελευταία παίρνουμε την N¹-αιθυλο-σπερμιδίνη με απομάκρυνση της τριτυλομάδας. Με την συμπύκνωση του ενεργού εστέρα N-Trt-β-Ala-OSu με τον τριμεθυλοπυριτεστέρα του GABA παίρνουμε το N⁸-(τριτυλ)-αμινο-6-οξο-5-αζαοκτανοϊκό οξύ, που στην συνέχεια μετατροπή του οξέος (μέσω του ενεργού του εστέρα) σε αμίδιο και διβενζυλαμίδιο και αναγωγή αυτών λαμβάνουμε τις προστατευμένες σπερμιδίνες: N¹-Trt-σπερμιδίνη και N¹-Trt- N⁸,N⁸-διβενζυλ-σπερμιδίνη. Για την παρασκευή της N⁴-αιθυλο-σπερμιδίνης τα επόμενα στάδια είναι ακυλίωση στην θέση 4 της N¹-Trt- N⁸,N⁸-διβενζυλ-σπερμιδίνης, αναγωγή του προκύπτοντος αμιδίου, οπότε λαμβάνουμε το προστατευμένη N⁴-αιθυλο-σπερμιδίνη, που με καταλυτική υδρογονόλυση με καταλύτη Pearlman σε MeOH για 24 h σε 3 atm H₂, έχουμε την απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων. Για την σύνθεση των σπερμιδικών αναλόγων της κουκοαμίνης A (SkukA), δηλαδή των SkukB και SkukC είχαμε την συμπύκνωση του O,O'-διβενζυλοκαφεοϋλοχλωριδίου με την N⁸-Trt-σπερμιδίνη και N¹-Trt-σπερμιδίνη αντίστοιχα και στη συνέχεια την καταλυτική υδρογόνωση/υδρογονόλυση κατά την οποία έχουμε αναγωγή των διπλών δεσμών και απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων. Για την σύνθεση της τενουίλομπίνης έχουμε αρχικά την σύζευξη του δεκαεξαδιενικού διοξέος (στο οποίο έχουμε προστατέψει την μια

καρβοξυλομάδα του με φαινακυλομάδα) με την N¹-Trt- N⁸,N⁸-διβενζυλ-σπερμιδίνη και στην συνέχεια ακολουθεί αποπροστασία της καρβοξυλομάδας και μια δεύτερη σύζευξη με την N¹,N⁴,N¹²-τριτριτυλ-σπερμίνη, οπότε προκύπτει η προστατευμένη τενοϊλομπίνη, που με κατεργασία με CF₃COOH και ακολούθως με μια καταλυτική υδρογόνωση λαμβάνουμε την τενοϊλομπίνη. Τέλος πρέπει να σημειώσουμε ότι η αντίδραση του δεκαεξαδιενικού διοξέος με την Trt- N⁸,N⁸-διβενζυλ-σπερμιδίνη ή με την N¹,N⁴,N¹²-τριτριτυλ-σπερμίνη, μας δίνει τα αντίστοιχα συμμετρικά προϊόντα.

ABSTRACT

The aim of this dissertation was the development of a general methodology which would allow for the total synthesis of (a) N^1 - and N^4 -alkylated (e.g. ethylated) SPD analogs, (b) the SPD analogs of Kukoamine A SkukB and SkukC and (c) the alkaloid Tenuilobine. Key-intermediates for these syntheses were the isolable active esters Trt- β Ala-OSu, Trt- β Ala- γ Aba-OSu and Trt- γ Aba- β Ala-OSu, where Trt is the triphenylmethyl (trityl) group. The ester Trt- β Ala- γ Aba-OSu was obtained through the condensation of Trt- β Ala-OSu with the TMS ester of γ Aba, followed by the activation of the thus obtained dipeptide acid with HOSu and DCC.

The ester Trt- γ Aba- β Ala-OSu was obtained through the condensation of the Trt- γ Aba-OH with the methylester H- β Ala-OMe, in the presence of HOBt and DCC, followed by saponification and activation of the thus obtained dipeptide acid with HOSu and DCC.

Condensation of Trt- β Ala- γ Aba-OSu with dibenzylamine, followed by reduction with LiAlH_4 , provided the N^1 -Trt- N^8 , N^8 -Bn₂-SPD. The latter, with acetylation, followed by reduction with LiAlH_4 and complete deprotection with catalytic hydrogenolysis, provided the N^4 -Et-SPD. On the other hand, acylation with $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$ in the presence of the coupling agent PyBrOP and DIPEA, followed by phenacyl group removal with PhSNa, provided a new acid. This acid on condensation with N^1 , N^4 , N^{12} -Trt₃-SPM, followed by detritylation and catalytic hydrogenolysis gave the alkaloid Tenuilobine.

The required tritylated SPM was obtained through the double acylation of 1,4-diaminobutane with Trt- β Ala-OSu, followed by reduction with LiAlH_4 and finally monotritylation with Trt-Cl and Et_3N . Furthermore, N^1 -alkylated SPD such as N^1 -Et-SPD, were easily obtained from the active ester Trt- γ Aba- β -AlaOSu with aminolysis, followed by reduction with LiAlH_4 and detritylation.

Finally, the SPD Kukoamines SkukB and SkukC were prepared by using as starting materials the active esters Trt- γ Aba- β Ala-OSu and Trt- β Ala- γ Aba-OSu too, which through ammonolysis, followed by reduction with LiAlH_4 , provided the N^8 -Trt-SPD and N^1 -Trt-SPD derivatives, respectively.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Mann, T. *The Biochemistry of Semen and of the Male Reproductive Tract*, pp.1-493, Methuen, London **1964**
- [2] Tabor, C.W. and Tabor, H., *Annu. Rev. Biochemistry* **1976**; 45:285-306
- [3] Tabor, C.W. and Tabor, H., *Annu. Rev. Biochemistry* **1984**; 53:749-790
- [4] Pegg, A.E., *Biochem. J.* **1986**; 234: 249-262
- [5] Janne, J. , Poso, H. and Raina, A., *Biochemica and Biophysica Acta* **1978**; 473: 241-293
- [6] Marton. L.J. and Pegg, A.E., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1995**; 35:55-91
- [7] (a)S.S.Cohen, ‘*Introduction to the Polyamines*’, Prentice-Hall, New Jersey, **1971**;
(b)N. Seiler, J.-P. Moulinoux, *Medecine/Sciences* **1996**, 12, 745-755 and references quoted therein
- [8] Pegg. A., *Cancer Res.* **1988**; 48: 759-774
- [9] Mamont, P., Duchesne, M.,Gover, J. and Bey, P., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1978**; 81:58-66
- [10] Williams-Ashman, H.G and Schenone, A., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**; 46:288-295
- [11] (a) P. Seppanen, L. Alhonen-Hongisto, J. Janne, *Cancer Lett.* **1983**, 18, 1-10;
(b)S. Fujimoto, K. Igarashi, R. Shrestha, M. Miyazaki, K. Okui. *Int. J. Cancer* **1985**, 35, 821-825
- [12] M.M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Groger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith. M. Hesse. H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 81-108 and references cited therein. For a recent chiral total synthesis of (-)- oncinotine see: H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commyn.* **1995**, 1015-1016
- [13] J. S. Tropp. A. G. Redfield, *Nucleic Acids Res.* **1983**, 11, 2121-2134
- [14] S. Jain, G. Zon, M. Sundralingam, *Biochemistry*, **1989**, 28, 2360-2364
- [15] (a) T.J. Thomas, U.B. Gunnia, T. Thomas, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 6137-6141;
(b) H. Robinson, A.H-J. Wang, *Nucleic Acids Res.* **1996**, 24, 676-682

- [16] B. Frydman, W.M. Westler, K. Samejima, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2588-2589
- [17] K. Kusama-Eguchi, S. Watanabe, M. Irisawa, K. Watanabe, K. Igarashi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, 177, 745-750
- [18] I. Hamachi, Y. Yamada, R. Eboshi, T. Hiroaka, S. Shinkai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1215-1218
- [19] For most recent references see: (a) J.E. Olive, R.A. Collins, *Biochemistry* **1998**, 37, 6476-6484; (b) C. Hammann, R. Hormes, G. Sczakiel, M. Tabler, *Nucleic Acids Res.* **1997**, 25, 4715-4722; (c) R.G. Kuimelis, L.W. McLaughlin, *Biochemistry* **1996**, 35, 5308-5317.
- [20] For most recent references see: (a) Y. He, T. Suzyki, K. Kashiwagi, K. Kusama-Eguchi, A. Shirahata, K. Igarashi, *Eur. J. Biochem.* **1994**, 221, 391-398; (b) K. Mikulik, M. Anderova, *Arch. Microbiol.* **1994**, 161, 508-513; (c) P. Karahalios, I. Amarantos, P. Mamos, D. Papaioanou, D.L. Kaipaxis, *J. Bacteriol.* **1999**, 181, 3904-3911, (d) K. Ito, K. Igarashi, *Arch. Biochem. Biophys* **1990**, 278, 277-283; (e) K. Kashiwagi, K. Sakai, K. Igarashi, *Arch. Biochem. Biophys* **1989**, 268, 379-387 and references quoted therein.
- [21] Fujimoto, S., Igarashi, K., Shrestha, R., Miyazaki, M. And Okui. K., *Int. J. Cancer* **1985**; 35: 821-825
- [22] Schulz, S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**; 36: 314-326
- [23] Kalivretenos, A., Nakanishi, K., *J. Org. Chem.* **1993**; 58: 6596-6608
- [24] Blagbrough, I., Moya, E., *Tetrahedron Lett.* **1994**; 35: 2057-2060
- [25] (a) Blagbrough, I., Moya, E., *Tetrahedron Lett.* **1995**; 36: 9393-9396
(b) Ashton, M., Moya, E., Blagbrough, I., *Tetrahedron Lett.* **1995**; 36: 9397-9400
(c) Moya, E., Blagbrough, I., *Tetrahedron Lett.* **1995**; 36: 9401-9404
- [26] Veith, H.-J., Hesse, M., Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* **1970**; 53: 1355
- [27] Doll, M., Guggisberg, A., Hesse, M., *Phytochemistry* **1995**; 39: 689-694
- [28] Guggisberg, A., Veith, H.-J., Hesse, M., Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* **1976**; 53: 3026
- [29] Doll, M., Guggisberg, A. and Hesse, M., *Helv. Chim. Acta* **1996**; 79: 973-981
- [30] Guggisberg, A., Badawi, M., Hesse, M., Schmid, H., *Helv. Chim. Acta* **1974**; 57:414
- [31] Hiroji, I., Masayuki, I. And Chihiro, K., *J. Chem. Soc. CHEM. COMMUN.* **1995**;

1015-1016

- [32] Doll, M., Guggisberg, A. and Hesse, M., *Heterocycles* **1996**; 42: 319-324
- [33] Doll, M., Guggisberg, A. and Hesse, M., *Helv. Chim. Acta* **1996**; 79: 541-547
- [34] Boken, M., Witte, L., Wray V., Nimitz, M., Meurer-Grimes, B., *Phytochemistry* **1995**; 39: 1371-1375
- [35] Nimitz, M., Boken, M. and Meurer-Grimes, B., *Phytochemistry* **1996**; 43: 487 - 489
- [36] Werner, C., Hu, W., Lorenzi, A. and Hesse, M., *Phytochemistry* **1995**; 40: 461-465
- [37] H. Geneste, M. Hesse, *Tetrahedron* **1998**; 54, 15199-15214 and references quoted therein
- [38] Ponasik, J., Kassb, D. and Ganem, B., *Tetrahedron Lett.* **1996**; 37: 6041-6044
- [39] Ponasik, J., Conova, S., Kinghorn, D., Kinney, W., Rittschof, D. and Ganem, B., *Tetrahedron Lett.* **1998**; 54: 6977-6986
- [40] Ushio-Sata, N., Matsunaga, S., Fusetani, N., Honda, K. and Yasumuro, K., *Tetrahedron Lett.* **1996**; 37: 225-228
- [41] Chen, S., Lin, C.-H., Walsh, C. and Coward, J., *Bioorganic & Med. Chem. Lett* **1997**; 7: 505-510
- [42] Ponasik, J., Strickland, C., Faerman, C., Savvides, S., Karplus, A. and Ganem, B., *Biochem. J.* **1995**; 311: 371-375
- [43] Funayama, S., Yoshida, K., Konno, C. and Hikino, H., *Tetrahedron Lett.* **1980**; 21: 1355-1356
- [44] Funayama, S., Zhang, G.-R. and Nozoe, S., *Phytochemistry* **1995**; 38: 1529-1531
- [45] Chantapromma, K., and Ganem, B., *Tetrahedron Lett.* **1981**; 22: 23-24
- [46] Saito, S., Tamai, Y., Usui, M., Inaba, M. and Moriwake, T., *Chem. Lett.* **1974**; 1243
- [47] P. Page, S. Burrage, L. Baldock, M. Bradley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**; 8, 1751-1756
- [48] P. Mamos, G. Karigiannis, C. Athanassopoulos, S. Bichta, D. Kalpaxis, D. Papaioannou, G. Sindona, *Tetrahedron Lett.* **1995**; 5187-5190
- [49] G. Karigiannis, P. Mamos, G. Balayiannis, I. Katsoulis, D. Papaioannou, *Tetrahedron Lett.* **1998**; 5117-5120
- [50] G. Sosnovsky and J. Lukszo **1986**; 41: 122-129

- [51] Porter, C., Cavanaugh, P., Stolowich, N., Ganis, B., Kelley, E. and Bergeron, R., *Cancer Res.* **1985**; 45: 2050-2057
- [52] Porter, C., McManis, J., Casero, R. and Bergeron, R., *Cancer Res.* **1987**; 47: 2821-2825
- [53] Bergeron, R., Neims, A., McManis, J., Hawthorne, T., Vinson, J., *J. Med. Chem.* **1988**; 31: 1183-1190
- [54] Bergeron, R., Hawthorne, T., Vinson, J., Beck, D., Ingeno, M., *Cancer Res.* **1989**; 49: 2959-2964
- [55] Zang, E. and Sadler, P., *Synthetic Communications* **1997**; 27: 3145-3150
- [56] Cullis, P., Merson-Davies, L. and Weaver, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**; 117:8033
- [57] Morin, C. and Vidal, M., *Tetrahedron* **1992**; 48: 9277-9282
- [58] Cohen, G., Cullis, P., Hartley, J., Mather, A., Symons, M. and Wleelhouse, R., *J. Chem. Soc., CHEM. COMMUN.* **1992**: 298
- [59] L. Covassin, M. Desjardins, R. Chaest-Gaudreault, M. Audette, M.-J. Bonneau and R. Poulin, *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* **1999**; 9: 1709-1714
- [60] Karigiannis G., doctorate disquisition 'Synthesis polyanins with biologic activity' Patras **1999**: 85
- [61] Perrin, D., Armarego, F. and Perrin, F., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon, Oxford 1980
- [62] Pearlman, W.M. *Tetrahedron lett.* **1967**, 1663-1664