

**ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΣΥΝΘΕΣΗ β -ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ
ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ**

**ΔΙΑΣΤΕΡΕΟΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΥΣΚΑΜΠΤΩΝ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ ΒΕΝΖΟ[*f*]ΙΝΔΟΛΙΩΝ**

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΑΠΟΝΑΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 1999

Επταμελής εξεταστική επιτροπή

1. Χ.Ε.Κατερινόπουλος.

(Επιβλέπων, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

2. Μ.Ορφανόπουλος.

(Καθηγητής Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

3. Φ.Νταής

(Καθηγητής Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

4. Δ.Γανωτάκης

(Καθηγητής Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

5. Κ. Θερμού.

(Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήμα Ιατρικής Παν/μιο Κρήτης)

6. Κ. Βαρώτσης.

(Επίκουρος Καθηγητής Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

7. Ι.Σμόνου.

(Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης)

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο	Γεώργιος Ζαπτονάκης
Ημερομηνία Γέννησης	7 Απριλίου 1968
Τόπος Γέννησης	Αθήνα
Διεύθυνση κατοικίας	Τριφύτσου 27 Ηράκλειο

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1987-1988	Τ.Ε.Ι Αθηνών Τμήμα Πληροφορικής
1992	Πτυχίο Χημείας Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης Βαθμός πτυχίου 7.54 (Λίαν Καλώς)
1992-1999	Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης Επιβλέπων Καθηγητής Χ.Ε.Κατερινόπουλος Αναπλ/της Καθ/της Χημείας
1995	Δίπλωμα ειδίκευσης στην Οργανική Σύνθεση

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1991-1992	Διπλωματική εργασία. Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης, Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης Θέμα " Καταλυτικές Καρβονυλιώσεις με Χρήση Συμπλόκων Ενώσεων Παλλαδίου". Επιβλέπων Καθηγητής Χ.Ε.Κατερινόπουλος Αναπλ/της Καθ/της Χημείας
1993-1996	Βοηθός διδασκαλίας Εργ/ριο Οργανικής Χημείας & Εργ/ριο Γενικής Χημείας I , II Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης

1994	Ερευνητική εργασία στα πλαίσια του Προγράμματος ERASMUS. Εργαστήριο Ετεροκυκλικής Χημείας University Complutense Madrid "Σύνθεση και Προσπάθειες Διαχωρισμού σε Οπτικά Ισομερή Αναλόγων της Βάσεως Troeger. Επιβλέπων Καθηγητής Carmen Pardo
1995	Διατριβή Διπλώματος Ειδίκευσης Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης. Παν/μιο Κρήτης. Θέμα "Ασύμμετρη Σύνθεση β υποκατεστημένων Αρυλοαιθυλαμινών" Επιβλέπων Καθηγητής Χ.Ε.Κατερινόπουλος Αναπλ/τής Καθ/τής Χημείας
1996	Π.Ε.Κ Ηρακλείου. Διδασκαλία στο Πρόγραμμα "Εργαστηριακές Ασκήσεις Φυσικής και Χημείας" Υπεύθυνος Προγράμματος Χ.Ε.Κατερινόπουλος Αναπλ/τής Καθ/τής Χημείας
1998-99	Διδασκαλία Χημείας στο 5ο και στο 12ο Ενιαίο Λύκειο Ηρακλείου
1999	Διδ/λία Αναλυτικής Χημείας στο 2ο ΙΕΚ Ηρακλείου
10/97 -5/98	Αναλύσεις καυσίμων στην 115 Π.Μ.
5/98 -5/99	Υπεύθυνος Ποιότητας Καυσίμων στην 126 Σ.Μ.

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1989-1992	Υποτροφία Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών
1994	Υποτροφία Προγράμματος ERASMUS ICP-94-G-2002/13
1994-1996	Μεταπτυχιακός υπότροφος, Τμήμα Χημείας Παν/μιο Κρήτης

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Επαρκής γνώση Αγγλικής

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ- ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

1. G.Zaponakis, E.Tsapakis , H.E.Katerinopoulos "Alkoxy carbonylation of Aryl Sulfonates Catalyzed by Palladium Complexes"
Xth FEICHEM Conference in Organometallic Chemistry 1993
2. H.E.Katerinopoulos ,N.Tagmatarchis ,G.Zaponakis , K.Thermos "Conformationally Flexible Analogs of ABBOTT-68930. Studies on Dopaminergic and α -Adrenergic Activity".
208th Amer.Chem.Soc.Meeting Med.Chem.Section, Abst 172,1994
3. H.E.Katerinopoulos ,N.Tagmatarchis ,G.Zaponakis, N.Kefalakis, K. Kordatos ,E.Spyrakis K.Thermos " β -Alkoxy Substituted Phenethylamines: A Family of Potential Dopaminergic and α -Adrenergic Receptor Active Compounds"
Eur.J.Med.Chem 1995 **30** 949-954
4. G.Zaponakis ,H.E.Katerinopoulos "Asymmetric Synthesis of β alkoxy Substituted Phenethylamines"
Tetrahedron Letters 1996 **37** 3045-3048
5. Γ.Ζαπονάκης
"Ασύμμετρη Συνθεση Β-Υποκατεστημένων Αρυλοαιθυλαμινών"
M.Sc. Διατριβή 1995

CURRICULUM VITAE

Name	George Zaponakis
Date of Birth	7 April 1968
Plase of Birth	Athens

Education

1995 M.Sc in Synthetic Organic Chemistry
Chemistry Department, University of Crete

1992 B.Sc in Chemistry:7.54
Chemistry Department, University of Crete

6-9/1994 Laboratory of Heterocyclic Chemistry
Supervisor:
Carmen Pardo Professor of Chemistry
University Complutense de Madrid,

1992-1999 Postgraduate studies focused in
Asymmetric Organic
Synthesis, University of Crete
Supervisor: H.E.Katerinopoulos,
Associate Professor of Chemistry

Teaching Experience

1992-1996 Assistant in undergraduate laboratories
of Organic and General Chemistry
Chemistry Department, University of Crete

Research Experience 1991-1992

Diploma thesis: Alkoxy carbonylation of Aryl
Sulfonates Catalyzed by Palladium Complexes"

1992-1995 Master Degree thesis "Asymmetric synthesis of
b substituted phenethylamines"

Analytical Techniques

NMR, IR

Scholarships

1989-1992 Scholarship from National Scholarship Foundation

1994 Erasmus scholarship: ICP94 G-2002/13

1994-1996 Scholarship from University of Crete

Languages

Fluent English

Publications

1. G.Zaponakis, E.Tsapakis, H.E.Katerinopoulos "Alkoxy carbonylation of Aryl Sulfonates Catalyzed by Palladium Complexes"
Xth FECHEM Conference in Organometallic Chemistry 1993
2. H.E.Katerinopoulos, N.Tagmatarchis, G.Zaponakis, K.Thermos "Conformationally Flexible Analogs of ABBOTT-68930. Studies on Dopaminergic and α -Adrenergic Activity".
208th Amer.Chem.Soc.Meeting Med.Chem.Section, Abst 172,1994
3. H.E.Katerinopoulos, N.Tagmatarchis, G.Zaponakis, N.Kefalakis, K. Kordatos, E.Spyrakis, K.Thermos " β -Alkoxy Substituted Phenethylamines: A Family of Potential Dopaminergic and α -Adrenergic Receptor Active Compounds"
Eur.J.Med.Chem 1995 **30** 949-954
4. G.Zaponakis, H.E.Katerinopoulos "Asymmetric Synthesis of β alkoxy Substituted Phenethylamines"
Tetrahedron Letters 1996 **37** 3045-3048
5. Asymmetric synthesis of β substituted phenethylamines
Master Degree thesis in Organic Chemistry University of Crete 1995

Κατάλογος σχημάτων

σελίδα

Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση νευρώνα.	2
Σχήμα 2. Ηλεκτρικά δυναμικά του νευρώνα.	4
Σχήμα 3. Αναπαράσταση της σύναψης.	5
Σχήμα 4. Αντιπροσωπευτικές ενώσεις των κατεχολαμινών.	7
Σχήμα 5. Βιοσύνθεση των κατεχολαμινών.	7
Σχήμα 6. Οδοί δράσης της ντοπαμίνης.	8
Σχήμα 7. Σχηματική αναπαράσταση ντοπαμινεργικού υποδοχέα.	10
Σχήμα 8. Γωνίες περιστροφής της ντοπαμίνης.	16
Σχήμα 9. Διαμορφώσεις της ντοπαμίνης με περιστροφή της α_2 γωνίας.	16
Σχήμα 10. Διαμορφώσεις της ντοπαμίνης με περιστροφή της α_1 γωνίας.	17
Σχήμα 11. Πιθανές αλληλεπιδράσεις ντοπαμίνης με τον ντοπαμινεργικό υποδοχέα.	18
Σχήμα 12. Αμινοτετραλίνες.	20
Σχήμα 13. Η meta τυραμίνη και η 3-φαίνυλο πιπεριδίνη.	21
Σχήμα 14. Μη δραστικά παράγωγα της ντοπαμίνης.	22
Σχήμα 15. Τετραϋδροβενζαζεπίνες.	22
Σχήμα 16. Απομορφίνη και παράγωγα αυτής.	23
Σχήμα 17. Βενζο[f]κινολίνες και φαίνυλο πιπεριδίνες.	24
Σχήμα 18. Ηλεκτρικά φορτισμένες ενώσεις με ντοπαμινεργική δραστικότητα.	25
Σχήμα 19. Μορφές με τις οποίες αλληλεπιδρά η ντοπαμίνη με τον υποδοχέα.	26
Σχήμα 20. Ενώσεις που προσομοιάζουν το trans α ισομερές της ντοπαμίνης.	28

\

	σελίδα
Σχήμα 21. Παράγωγα της ντοπαμίνης με trans β διαμόρφωση.	28
Σχήμα 22. Παράγωγα της ντοπαμίνης με gauche διαμόρφωση.	29
Σχήμα 23. Διαμορφώσεις της αμινοτετραλίνης.	30
Σχήμα 24. Μοντέλο Seeman (1981).	32
Σχήμα 25. Μοντέλο Groll (1985).	32
Σχήμα 26. Μοντέλο Hilbert (1991).	33
Σχήμα 27. Μοντέλο Hacksell 1994.	34
Σχήμα 28. Μοντέλο Chidester (1993).	35
Σχήμα 29. Παράγωγα του 2-αμινομεθυλοϊσοχρωμανίου.	37
Σχήμα 30. Συσχετισμός των ενώσεων 4,5 με τις ενώσεις 6,7 .	38
Σχήμα 31. Σύνθεση των ρακεμικών μορφών των ενώσεων 6,7 .	40
Σχήμα 32. Ρετροσυνθετική πορεία ασύμμετρης παρασκευής των ενώσεων 6,7 .	42
Σχήμα 33. Ασύμμετρη σύνθεση των ενώσεων 6,7 .	43
Σχήμα 34. Αντίδραση σχηματισμού του Χλωρο διΐσοπνικοκαμφαινυλο βορανίου.	45
Σχήμα 35. Βενζο[e]ινδόλια και βενζο[f]ινδόλια.	48
Σχήμα 36. Οκταϋδροναφθοκινολιζίνες (trans - trans συμπίκνωση δακτυλίων).	49
Σχήμα 37. Δύσκαμπτο παράγωγο των Βενζο[f]ινδολίων.	49
Σχήμα 38. Συσχετισμός της ένωσης 15 με βιολογικά δραστικές ενώσεις.	51
Σχήμα 39. Ρετροσυνθετική προσέγγιση ασύμμετρης σύνθεσης της ένωσης 15 .	53
Σχήμα 40. trans 2,5 διυποκατεστημένες πυρολιδίνες.	55
Σχήμα 41. Παρασκευή ασύμμετρων trans 2,5 διυποκατεστημένων πυρολιδινών.	56
Σχήμα 42. Μηχανισμός δράσης των trans 2,5 διυποκατεστημένων πυρολιδινών.	58

Σχήμα 43. Ασύμμετρη σύνθεση του 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος.	60
	σελίδα
Σχήμα 44. Παρασκευή ρακεμικού 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος και οπτικός διαχωρισμός.	63
Σχήμα 45. Παρασκευή της ένωσης 33 .	64
Σχήμα 46. Μηχανισμός δράσης του δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμιδίου (DCC).	64
Σχήμα 47. Σχηματισμός παραπροϊόντων κατά τη παρασκευή του 4-βενζυλόξυ βουτυρικού ακυλοχλωριδίου.	65
Σχήμα 48. Συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης 36 .	66
Σχήμα 49. Μηχανισμός όξινης και βασικής υδρόλυσης αμιδίων των 2,5 trans υποκατεστημένων πυρολιδινών.	69
Σχήμα 50. Μηχανισμός παρασκευής εστέρων με τη χρήση τριμέθυλοσίλυλοχλωριδίου.	70
Σχήμα 51. Πρώτη συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης A .	72
Σχήμα 52. Παρασκευή ρακεμικού μίγματος της ένωσης A .	73
Σχήμα 53. Σχηματισμός υποκατεστημένης βουτυρολακτόνης.	74
Σχήμα 54. Παρασκευή των ενώσεων 49,50 .	75
Σχήμα 55. Παρασκευή της ένωσης 54 .	77
Σχήμα 56. Παρασκευή της ένωσης 58 .	78
Σχήμα 57. Πρώτη μελλοντική συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης 15 .	82
Σχήμα 58. Δεύτερη μελλοντική συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης 15 .	83

Κατάλογος Πινάκων

Σελίδα

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ντοπαμινεργικών υποδοχέων.	12
Πίνακας 2. Αποστάσεις σε (\AA) του meta υδροξυλίου από την αμινομάδα	31
Πίνακας 3. Τιμές (K_i , nM) σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς για παράγωγα του αμινομεθυλοισοχρωμανίου	37
Πίνακας 4. Τιμές (IC_{50} μM) για τις β -υποκατεστημένες αρυλοαιθυλαμίνες.	41
Πίνακας 4. Δεδομένα από πείραμα HETCOR για την ένωση 58	80
Πίνακας 5. Δεδομένα από πείραμα COSY για την ένωση 58	80

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση και πραγματοποίηση της διδακτορικής αυτής διατριβής, πολλά ήταν τα πρόσωπα που βοήθησαν στην ολοκλήρωση της.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης για την οικονομική και τεχνική υποστήριξη που μου παρείχε.

Βαθύτατες ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Χ.Ε.Κατερινόπουλο αναπληρωτή καθηγητή του Τμήματος Χημείας για τη εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση της παρούσης εργασίας. Μια εργασία η οποία δεν θα ήταν δυνατόν να τελειώσει, χωρίς τις χρήσιμες συμβουλές του και χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του τόσο σε θεωρητικό επίπεδο όσο και κατά τη συγγραφή της εργασίας αυτής. Σημαντικότερη δε ήταν και η οικονομική βοήθεια που μου παρείχε.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κ.κ Γ. Καραμπάτσο και Μ.Ορφανόπουλο για τον συμβουλευτικό τους ρόλο σαν μέλη της τριμελούς μου επιτροπής. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω την κ.Κυριακή Θερμού αναπληρώτρια καθηγήτρια του Τμήματος Ιατρικής για διαλέξεις, σημειώσεις και συμβουλές πάνω σε θέματα φαρμακολογίας, και στη θεωρία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Σημαντικότερη δε, ήταν η βοήθεια και από τα υπόλοιπα μέλη ΔΕΠ της επταμελούς μου επιτροπής, καθώς και από όλο το υπόλοιπο διδακτικό προσωπικό του Τμήματος Χημείας για τα μεταπτυχιακά μαθήματα που προσέφεραν, τις πολύτιμες συμβουλές τους, και τις χρήσιμες συζητήσεις σε αρκετά εξειδικευμένα θέματα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους συναδέλφους Διδάκτορες Χημικούς με τους οποίους δούλεψα στο ίδιο εργαστήριο, κ. Αντώνη Κουβαράκη, τη δ.Λίλια Φουκαράκη και το κ.Νίκο Ταγματάρχη, για την συνεργασία και την συμπαράστασή τους. Επίσης όλους τους υπόλοιπους μεταπτυχιακούς φοιτητές του Τμήματος Χημείας για τη φιλική διάθεση που έδειξαν όλο αυτό το διάστημα.

Ένα ιδιαίτερα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους εκείνους τους μεταπτυχιακούς φοιτητές ή γενικότερα επιστημονικό προσωπικό για την πραγματοποίηση ορισμένων εξειδικευμένων πειραμάτων φασματοσκοπίας NMR.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου, και τον αδελφό μου για την οικονομική και ηθική στήριξη καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου. Τελειώνοντας ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κ. Μαρία Δρακωνάκη για την ηθική στήριξη, την αγάπη, και την ατελείωτη υπομονή που έδειξε, καθόλη τη διάρκεια της εργασίας αυτής.

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Στη διδακτορική αυτή διατριβή περιγράφεται η συνθετική μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την ασύμμετρη σύνθεση παραγώγων ενώσεων της ντοπαμίνης με σκοπό τη μελέτη της δραστικότητας τους σε Ντοπαμινεργικούς και Αδρενεργικούς υποδοχείς.

Η διατριβή αυτή χωρίζεται σε δύο μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει την ασύμμετρη σύνθεση β υποκατεστημένων κατεχολαμινών. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει τις προσπάθειες ασύμμετρης σύνθεσης δύσκαμπτων παραγώγων των βενζο[*f*]ινδολίων

KEY WORDS

DOPAMINE ,

NEUROTRANSMITTER,

DOPAMINE RECEPTORS,

B-ALKOXY SUBSTITUTED PHENETHYLAMINES,

TRANS 2,5 DISUBSTITUTED PYROLIDINES,

BENZO[F]INDOLS

ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Νευρικό σύστημα, ένα τεράστιο σύμπλεγμα νευρικών κυττάρων που εκτείνεται σε όλο το μήκος του οργανισμού, συντηρώντας μαζί με το σύστημα των ενδοκρινών αδένων τις περισσότερες από τις λειτουργίες του οργανισμού.

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται σε δύο βασικά μέρη¹

- στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)
- στο Περιφερικό

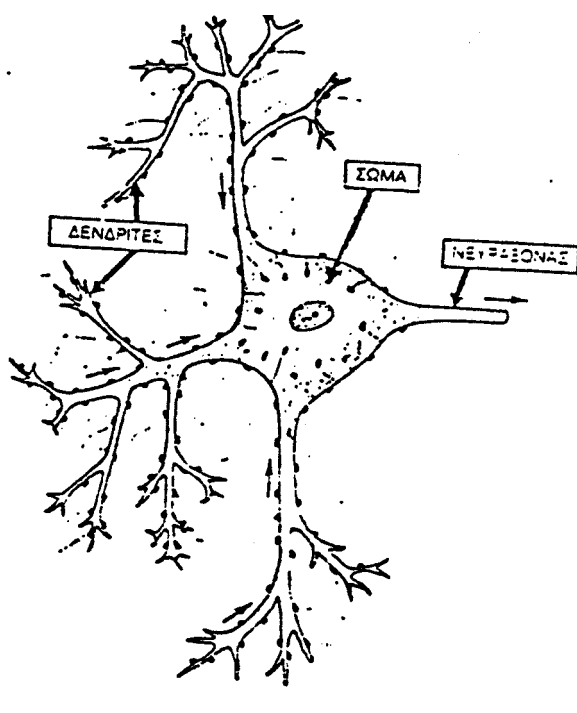
Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Το Περιφερικό διακρίνεται επίσης σε δύο τμήματα α) στο Αυτόνομο και β) στο Κινητικό. Το Αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει τη λειτουργία των αδένων και των λείων μυϊκών ινών, και διακρίνεται σε δύο υποσυστήματα το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό.

Η ομαλή και συνεχής λειτουργία του νευρικού συστήματος είναι απολύτως αναγκαία στον οργανισμό καθώς:

- **χρησιμεύει** στην επικοινωνία του οργανισμού με το εξωτερικό περιβάλλον.
- **εξασφαλίζει** την αρμονική συνεργασία διαφόρων οργάνων μεταξύ τους.
- **επιτυγχάνεται** η μεταβίβαση των νευρικών ώσεων-διεγέρσεων ανάμεσα στα διάφορα όργανα.
- **ελέγχει** τις σωματικές δραστηριότητες του οργανισμού.

Βασική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι ο νευρώνας ή νευρικό κύτταρο². Κάθε νευρώνας αποτελείται από τρία μέρη: α) το σώμα β) το

νευροάξονα και γ) τους δένδριτες. Στην επιφάνεια των δένδριτών βρίσκονται μικρές απολήξεις σχήματος βολβού, τα συναπτικά κομβία. Τα κομβία αυτά είναι απολήξεις νευρικών ινιδίων που ξεκινούν από πολλούς άλλους νευρώνες και συνήθως καθένα προέρχεται από ξεχωριστό προηγούμενο νευρώνα.(σχήμα 1)



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση νευρώνα

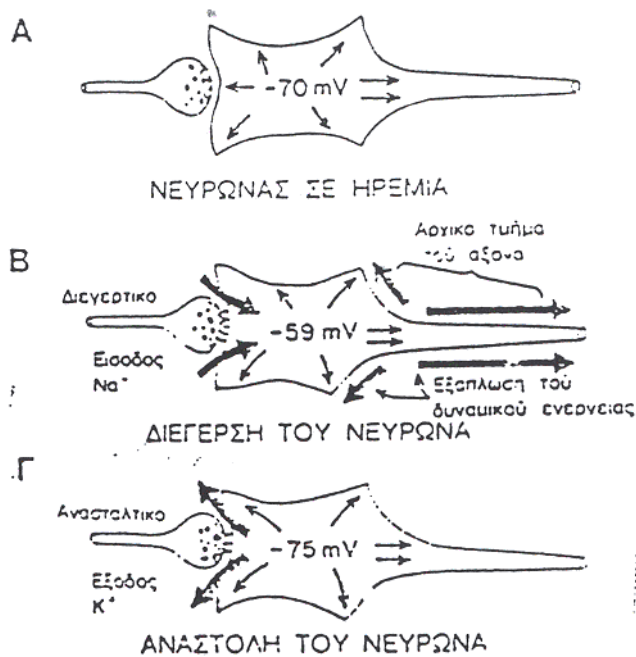
Οι νευρώνες διαφέρουν μεταξύ τους α) στο μέγεθος του κυτταρικού σώματος β) στον αριθμό και το μέγεθος των δένδριτών γ) στο μήκος και μέγεθος του άξονα και δ) στον αριθμό των συναπτικών κομβίων. Με βάση τις διαφορές αυτές είναι αναμενόμενη, η διαφορετική αντίδραση των νευρώνων διαφόρων περιοχών του νευρικού συστήματος στα ερεθίσματα που δέχονται, και κατά συνέπεια στην εκτέλεση διαφορετικών λειτουργιών.

Οι πληροφορίες που δέχεται κάθε οργανισμός μεταβιβάζονται μέσω του νευρικού συστήματος, με τη μορφή νευρικών ώσεων-διεγέρσεων, που μεταφέρονται διαμέσου μιας σειράς νευρώνων.

Η νευρική ώση, μέσω της οποίας διαβιβάζεται η πληροφορία, μπορεί να μετατραπεί σε πολλές ώσεις, να αποκλειστεί η μεταβίβασή της στον επόμενο νευρώνα, να συγχωνευτεί με άλλες ώσεις που προέρχονται από άλλους νευρώνες κ.α.

Η επεξεργασία των πληροφοριών αυτών γίνεται σε ορισμένα "κομβικά" σημεία όπως είναι οι συνάψεις². Η **σύναψη** είναι το σημείο σύνδεσης ενός νευρώνα με τον επόμενό του, και κατά συνέπεια, αποτελεί πλεονεκτική θέση για τον έλεγχο της μεταβίβασης των νευρικών ώσεων.

Το ερέθισμα-πληροφορία ή αλλιώς η νευρική ώση δεν είναι τίποτα άλλο από ένα ηλεκτρικό δυναμικό, το οποίο διαχέει το νευρώνα. Εξετάζοντας ένα νευρώνα παρατηρείται η ύπαρξη μίας αντλίας Καλίου-Νατρίου. Η αντλία αυτή μεταφέρει συνέχεια ιόντα νατρίου από το εσωτερικό του νευρώνα στο εξωκυττάριο υγρό. Ταυτόχρονα ιόντα καλίου περνάνε στο εσωτερικό του νευρώνα, είτε διαμέσου της αντλίας αυτής, είτε διαμέσου των πόρων της μεμβράνης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ότι, για κάθε τρία ιόντα νατρίου που βγαίνουν προς τα έξω δύο ιόντα καλίου εισέρχονται στον νευρώνα. Δεδομένου δε ότι, στο εσωτερικό του νευρώνα υπάρχουν αρνητικά φορτισμένα ιόντα (πρωτεϊνικά, φωσφονιακά, ιόντα χλωρίου κ.α), τα οποία δεν μπορούν να διέλθουν διαμέσου της μεμβράνης του νευρώνα, παρατηρείται μια συσσώρευση αρνητικών ιόντων στο εσωτερικό του και κατά συνέπεια ένα αρνητικό δυναμικό (**σχήμα 2α**).



Σχήμα 2. Ηλεκτρικά δυναμικά του νευρώνα α) σε ηρεμία β) σε διέγερση γ) σε αναστολή

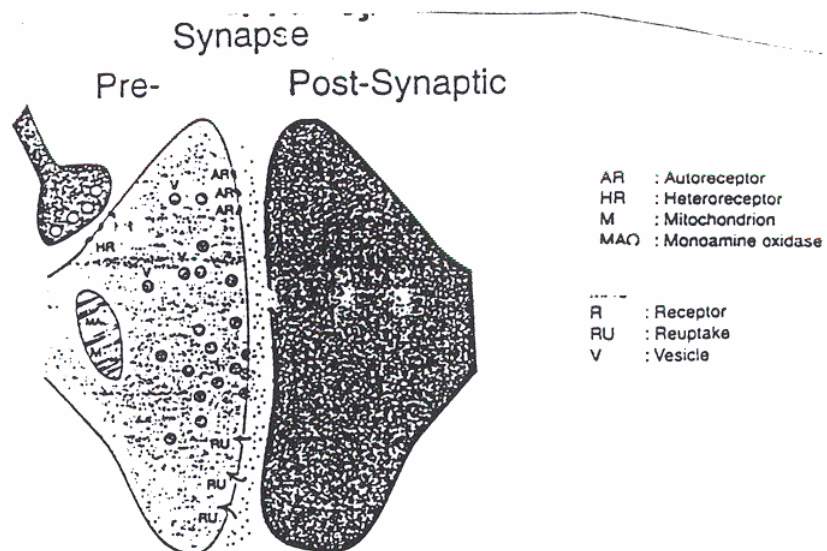
Όταν ο νευρώνας δεχθεί μια πληροφορία η οποία προκαλεί διέγερση, τότε αυξάνεται η διαπερατότητα της μεμβράνης σε όλα τα ιόντα. Αυτό προκαλεί είσοδο στο νευρώνα κυρίως ιόντων νατρίου. Με την αθρόα είσοδο ιόντων νατρίου εξουδετερώνεται μέρος του αρνητικού δυναμικού στο εσωτερικό του νευρώνα και το δυναμικό αυξάνεται. Αυτό έχει σαν συνέπεια ο νευρώνας αυτός να είναι ευκολότερα διεγέρσιμος, αφού έχει μικρότερο δυναμικό (**σχήμα 2β**).

Αντίθετα, όταν η πληροφορία που δέχεται ο νευρώνας προκαλεί αναστολή, τότε αυξάνεται η διαπερατότητα της μεμβράνης μόνο για τα ιόντα καλίου και χλωρίου. Παρατηρείται έξοδος ιόντων καλίου με αποτέλεσμα την ελάττωση των θετικών ιόντων στο εσωτερικό του νευρώνα και κατά συνέπεια την περαιτέρω αύξηση του αρνητικού δυναμικού. Είναι φανερό ότι η αύξηση

της ηλεκτρικής αγωγιμότητας καθιστά το νευρώνα λιγότερο διεγερσιμο, δεδομένου ότι χρειάζεται μεγαλύτερο διεγερτικό δυναμικό (**σχήμα 2 γ**).

Γενικεύοντας, οι νευρώνες ανταποκρίνονται στις περιβαλλοντικές αλλαγές τροποποιώντας τη διαφορά δυναμικού μεταξύ εσωτερικής και εξωτερικής μεμβράνης³. Η διαφορά αυτή δυναμικού διαχέεται σε όλο το νευρώνα και αποτελεί τη **νευρική ώση**.

Η νευρική αυτή ώση δεν παραμένει μόνο σ' ένα νευρώνα, αλλά περνάει από τον ένα στον άλλο. **Υπεύθυνες για αυτή τη μεταβίβαση είναι ορισμένες χημικές ουσίες που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές.**



Σχήμα 3. Αναπαράσταση της σύναψης, τόπος δράσης των νευροδιαβιβαστών

Οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες αποτελούν το υλικό των αποθηκευτικών κυστιδίων, τα οποία μαζί με τα μιτοχόνδρια αποτελούν δύο βασικά μορφώματα των συναπτικών κομβίων (**σχήμα 3**). Τα μιτοχόνδρια προμηθεύουν το ATP που απαιτείται για τη σύνθεση καινούργιας ποσότητας διαβιβαστικής ουσίας.

Υποστηρίζεται ότι, η εξάπλωση του δυναμικού προκαλεί την είσοδο μικρών ποσοτήτων ιόντων ασβεστίου προς το εσωτερικό του κομβίου,

έλκοντας έτσι τα αποθηκευτικά κυστίδια προς τη μεμβράνη, προκαλώντας ταυτόχρονα τη ρήξη ενός ή περισσότερων από αυτά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση της διαβιβαστικής ουσίας στο συναπτικό χάσμα.

Η διαβιβαστική ουσία, αφού περάσει στο συναπτικό χάσμα, ενώνεται με συγκεκριμένες ενώσεις της επιφάνειας του επόμενου νευρώνα. Οι ενώσεις αυτές ονομάζονται **υποδοχείς**. Οι υποδοχείς είναι ενώσεις πολυπεπτιδικής φύσεως και ενώνονται με ενδογενείς ουσίες ενεργοποιώντας ενδοκυτταρικά εκτελεστικά συστήματα για να διεκπεραιώσουν τη φυσιολογική τους δράση⁴.

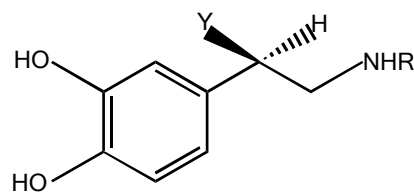
Όσο για τη δράση μιας διαβιβαστικής ουσίας δηλαδή αν προκαλεί διέγερση ή αναστολή, αυτό καθορίζεται όχι μόνο από τη φύση της ουσίας, αλλά και από τη φύση του υποδοχέα της μετασυναπτικής μεμβράνης. Για παράδειγμα η νοραδρεναλίνη μπορεί να προκαλεί αναστολή σε ορισμένες συνάψεις, ενώ σε άλλες διέγερση.

Μία ένωση μπορεί να δράσει σαν νευροδιαβιβαστής, όταν πληρούνται τα ακόλουθα⁵:

- Όταν υπάρχει μηχανισμός σύνθεσης της ένωσης αυτής. Επομένως θα πρέπει να υπάρχουν τα κατάλληλα ένζυμα ή ενώσεις παρασκευής της στον προσυναπτικό νευρώνα .
- Όταν υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς, με τους οποίους θα αλληλεπιδρά.
- Όταν υπάρχουν οι κατάλληλοι μηχανισμοί αδρανοποίησης του νευροδιαβιβαστή. Αυτοί μπορεί να είναι ένζυμα καταβολισμού, μηχανισμοί επαναπρόσληψης κ.α.

Εχουν αναφερθεί περί τις 30 διαφορετικές διαβιβαστικές ουσίες, όπου μερικές από τις πιο σημαντικές είναι η γλυκίνη, οι κατεχολαμίνες, το γ-άμινο βουτυρικό οξύ, η σεροτονίνη, η ακετυλοχολίνη κ.α.

Από τις πίο σπουδαίες κατηγορίες νευροδιαβιβαστών είναι οι κατεχολαμίνες με δράση στο Κ.Ν.Σ και στο Περιφερικό. Αντιπροσωπευτικές ουσίες των κατεχολαμινών είναι η νοραδρεναλίνη, η αδρεναλίνη, και τέλος η ντοπαμίνη με την οποία θα ασχοληθούμε εκτενέστερα (**σχήμα 4**).



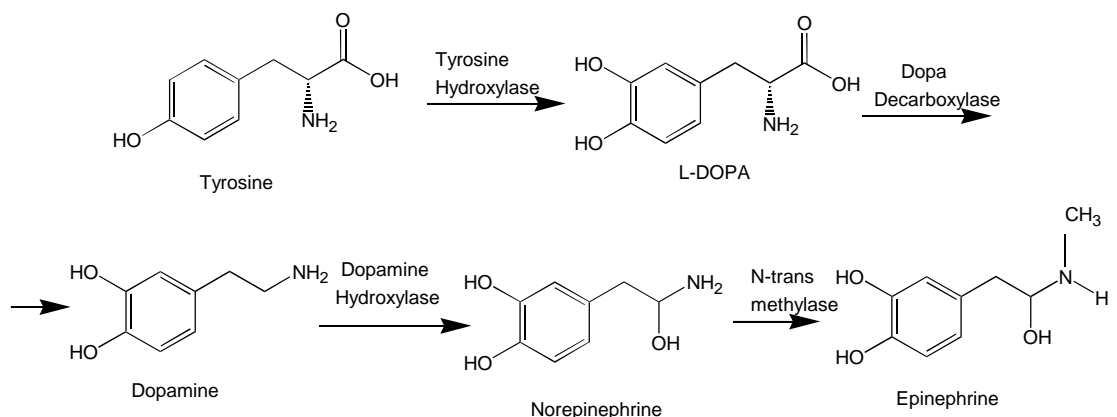
R=Y=H: Ντοπαμίνη **(1)**

R=H, Y=OH: Νοραδρεναλίνη **(2)**

R=Me, Y=OH: Αδρεναλίνη **(3)**

Σχήμα 4. Αντιπροσωπευτικές ενώσεις των κατεχολαμινών.

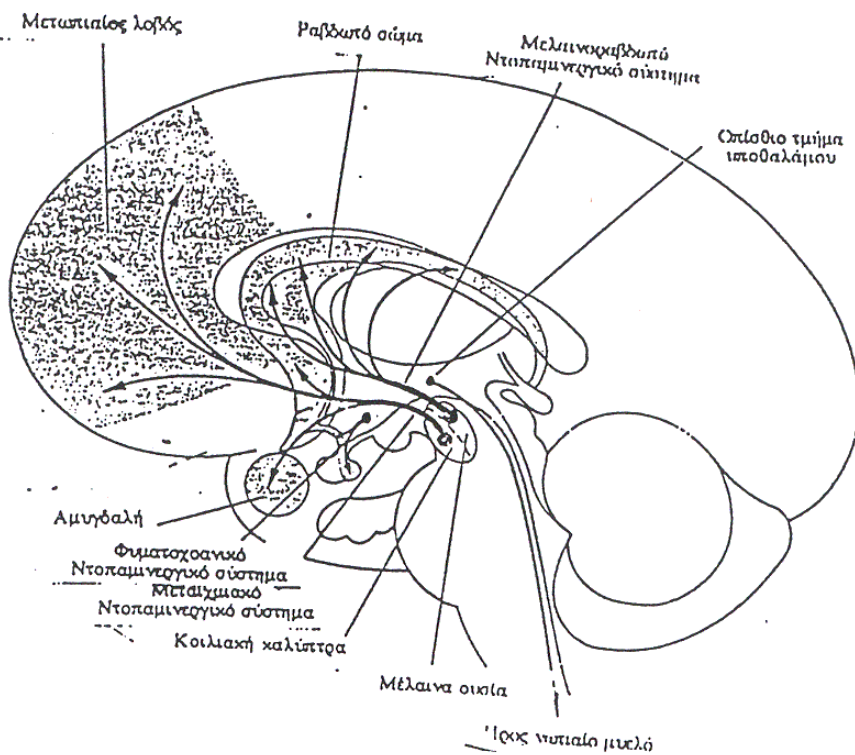
Η βιοσύνθεση των κατεχολαμινών πραγματοποιείται στο κυτταρικό σώμα με μια σειρά αντιδράσεων ξεκινώντας από το αμινοξύ τυροσίνη⁶ (**σχήμα 5**).



Σχήμα 5. Βιοσύνθεση των κατεχολαμινών.

Η δράση της ντοπαμίνης σαν νευροδιαβιβαστής παρουσιάζεται στα εξής σημεία⁷: (σχήμα 6).

- στη **μελαινοραβδωτή οδό**, που ξεκινάει από τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας και καταλήγει στο ραβδωτό σώμα. Η οδός αυτή σχετίζεται με την κίνηση.
- στη **μεταιχμιακή οδό** που ξεκινάει από την κοιλιακή καλύπτρα και καταλήγει στην αμυγδαλή, στα οσφρητικά φυμάτια και στο λοφίδιο του κερκοφόρου. Η οδός αυτή σχετίζεται με τον έλεγχο του συναισθήματος και της μνήμης.
- στη **φυματοχοανική οδό** που ξεκινάει από το έπαρμα του υποθαλάμου μέχρι το μίσχο της υπόφυσης. Η οδός αυτή σχετίζεται με τη έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση.



Σχήμα 6. Οδοί δράσης της ντοπαμίνης.

Η ντοπαμίνη, όπως και όλες οι νευροδιαβιβαστικές ουσίες, ενώνεται αντιστρεπτά με συγκεκριμένους υποδοχείς και μέσω αυτών επιτελούνται διάφορες λειτουργίες στον οργανισμό.

Οι υποδοχείς στους οποίους ενώνεται η ντοπαμίνη ονομάζονται **ντοπαμινεργικοί**. Από τις μέχρι τώρα γνώσεις που υπάρχουν πάνω στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς είναι γενικά αποδεκτό ότι αυτοί χωρίζονται σε δύο γενικές κατηγορίες οι οποίες ονομάζονται D_1 & D_2 ⁸ και η κάθε κατηγορία περιλαμβάνει μια πληθώρα μοριακών μορφών. Ο διαχωρισμός των δύο τύπων προέκυψε από τις διαφορές που εμφανίζουν τόσο σε φαρμακολογικό, όσο και σε βιοχημικό επίπεδο. Ολοι όμως οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς ανήκουν στους G πρωτεϊνικά συνδεδεμένους υποδοχείς.

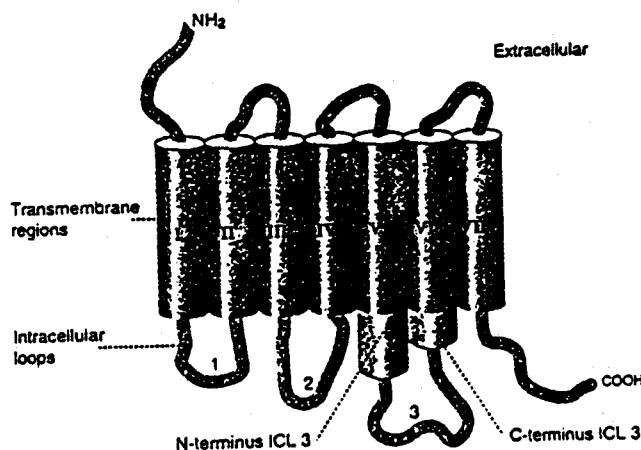
Ενεργοποίηση του D_1 υποδοχέα προκαλεί ενεργοποίηση της αδενυλοκυκλάσης, με αποτέλεσμα την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσύνης (cAMP) από ATP. Η διαδικασία οδηγεί τελικά - μέσω κυτταρικών διεργασιών - στη μεταβολή της διαπερατότητας της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα⁹. Αντίθετα, ενεργοποίηση του D_2 υποδοχέα έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής του cAMP¹⁰.

Από φαρμακολογική άποψη οι υποδοχείς τύπου D_1 ενώνονται εκλεκτικότερα με ενώσεις όπως οι 1-φαινυλοτετραϋδροβενζαζεπίνες (π.χ SCH23390), σε σχέση με βενζαμίδια όπως (ρακλοπρίδη, σουλπιρίδη) και τις κλασσικές νευροληπτικές ουσίες (βουτυροφαινόνης). Σε αντίθεση, οι υποδοχείς τύπου D_2 ενώνονται εκλεκτικότερα με βενζαμίδια και βουτυροφαινόνης σε σχέση με τις 1-φαινυλοβενζαζεπίνες, ενώ έχουν μεγάλη συγγένεια για τις φαινοθειαζίνες.

Διαφοροποίηση υπάρχει δε και στην κατανομή των δύο τύπων υποδοχέων στον ανθρώπινο οργανισμό. Υπάρχουν περιοχές όπου κυριαρχεί μόνο ο ένας τύπος υποδοχέα, ενώ σε άλλες υπάρχουν και οι δύο τύποι.¹¹

Σήμερα με την εφαρμογή της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA έχουν αυξηθεί κατά πολύ οι γνώσεις μας γύρω από τους υποδοχείς της ντοπαμίνης. Έχουν ταυτοποιηθεί με κλωνοποίηση δύο υποδοχείς τύπου D₁ και τρεις τύπου D₂. Οι μορφές οι οποίες προσομοιάζουν στον D₁ τύπο είναι οι D_{1A}¹² και D_{1B}^{13α} ή D₅^{13β}. Οι D₂ τύπου υποδοχείς περιλαμβάνουν τουλάχιστον τέσσερις υποτύπους τους (D₂long¹⁴, D₂sort¹⁵ D₃¹⁶ και D₄¹⁷).

Ανάλυση της αλληλουχίας των αμινοξέων των διαφόρων τύπων ντοπαμινεργικών υποδοχέων έχει δείξει μια σημαντική ομολογία ιδιαίτερα στα μέλη της ίδιας κατηγορίας. Κάθε υποδοχέας έχει δείχθει ότι περιέχει επτά τμήματα αμινοξέων τα οποία είναι υδροφοβικά και εκτείνονται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης.(**σχήμα 7**).



Σχήμα 7. Σχηματική αναπαράσταση ντοπαμινεργικού υποδοχέα, ο οποίος εκτείνεται κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης

Οι D_1 τύπου υποδοχείς έχουν μικρότερο τρίτο ενδοκυττάριο "loop" και μακρύτερο καρβοξυλικό άκρο, ενώ για τους D_2 ισχύει το αντίθετο. Η διαφορά αυτή δίνει μια βάση για διαχωρισμό των υποδοχέων σε δύο κατηγορίες, αλλά μπορεί να έχει και μια πολύ μεγαλύτερη σπουδαιότητα. Για παράδειγμα, δύο υποτύποι του D_2 υποδοχέα οι D_{2long} και D_{2sort} διαφέρουν κατά 29 αμινοξέα, στο τρίτο ενδοκυττάριο loop¹⁸

Σχετικά με τη φαρμακολογική δράση των υποδοχέων τύπου D_2 έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με αυτές του D_2 , αν και κάθε υποτύπος έχει τα δικά του φαρμακολογικά χαρακτηριστικά. Οι D_{2s} και D_{2l} εμφανίζουν υψηλή συγγένεια για σπιπερόνη και αλοπεριδόλη και χαμηλή για SK&F38393. Επίσης συνδέονται αρνητικά με την αδενυλοκυκλάση. Στον D_3 η ντοπαμίνη εμφανίζει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια σε σχέση με τους υπόλοιπους υποτύπους. Ο D_4 έχει υψηλή συγγένεια για κλοζαπίνη¹⁹ και γενικότερα οι περισσότεροι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης έχουν χαμηλότερη συγγένεια στον D_4 , παρά στον D_2 ή στον D_3 .

Οι δύο υποδοχείς τύπου D_1 έχουν παρόμοια φαρμακολογική και βιοχημική δράση με αυτή του D_1 , με τη διαφορά ότι η ντοπαμίνη έχει 10 φορές υψηλότερη συγγένεια για τον D_{1B} ²⁰

Οι υποδοχείς οι οποίοι ενώνονται αντιστρεπτά με την αδρεναλίνη και την νοραδρεναλίνη ονομάζονται **αδρενεργικοί** και διακρίνονται σε "άλφα" και "βήτα". Οι "άλφα" διακρίνονται σε " α_1 " και " α_2 " και οι "βήτα" σε " β_1 " και " β_2 ". Οι υποδοχείς " α_1 " είναι μετασυναπτικοί και διεγερόμενοι προκαλούν αγγειοσυσπαση²¹, ενώ οι " α_2 " είναι προσυναπτικοί και διεγερόμενοι αναστέλουν τη σύνθεση της νοραδρεναλίνης.

Η ύπαρξη τόσων υποτύπων ασφαλώς και γεννά το ερώτημα της φυσιολογικής ύπαρξής τους. Αν και ένα τέτοιο ερώτημα είναι δύσκολο να απαντηθεί, εντούτοις από τη μέχρι τώρα γνώση για τους υποδοχείς έχουν διατυπωθεί αρκετές εκδοχές.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι, με την ύπαρξη υποτύπων δίνεται η δυνατότητα στον οργανισμό να ανταποκριθεί διαφορετικά στην ίδια χημική ουσία. Για παράδειγμα οι D_1 και D_2 υποτύποι επιτρέπουν στη ντοπαμίνη είτε να διεγείρει, είτε να εμποδίσει την αδενυλοκυκλάση.

Ένα δεύτερο στοιχείο είναι οι διαφορετικές τάσεις δέσμησης της ντοπαμίνης με τους υποδοχείς, η οποία επιτρέπει σε διαφορετικούς υποδοχείς να διεγερθούν ανάλογα με το ποσό της ντοπαμίνης που έχει εκλυθεί. Πράγματι ανάμεσα στους D_1 υποτύπους υπάρχει μια διαφορά στην τάση δέσμησης περίπου 10 φορές, η οποία αυξάνεται σε περίπου 60 φορές στην περίπτωση των D_2 υποτύπων.

	D ₁ - like		D ₂ - like		
	D ₁	D ₅ / D _{1b}	D _{2(απορύση)}	D ₃	D ₄
Αμνοξέτα	446(h,r)	477(h) 475(r)	414/443(h) 415/444(r)	400(h) 446(r)	387(h) 368(r)
Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά (κd, nM)	SCH 23390 (0.35) Ντοπαμίνη (2340)	SCH 23390 (0.30) Ντοπαμίνη (228)	Σπιπερόνη(0.25) Ρακλοπριδία(1.8) Κλοζαπίνη(58) Ντοπαμίνη(1705)	Σπιπερόνη(0.81) Ρακλοπριδία(3.5) Κλοζαπίνη(180) Ντοπαμίνη(27)	Σπιπερόνη(0.05) Ρακλοπριδία(237) Κλοζαπίνη(9) Ντοπαμίνη(450)
ανταπόκριση αδενυλοκυκλάσης	αύξηση	αύξηση	μείωση	?	?
Ιντρονς	όχι	όχι	ναι	ναι	ναι
Σ ₁ ενδομαριακό Ισορ	κοντό	κοντό	μακρύ	μακρύ	
καρβοξυλικό άκρο	μακρύ	μακρύ	κοντό	κοντό	κοντό

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Ένα τρίτο σημείο είναι ότι, οι διαφορετικοί υποτύποι μπορούν να διαφέρουν στις ρυθμιστικές τους ιδιότητες, όπως επίσης μπορούν να επιτρέπουν περισσότερη διαφοροποίηση και εναλλακτικότητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

Η σημασία της γενικότερης έρευνας που γίνεται (είτε από χημική είτε από βιολογική άποψη) γύρω από τους υποδοχείς και τους νευροδιαβιβαστές έγκειται σε δύο σημεία :

- σε πλήθος λειτουργιών του Κ.Ν.Σ όπως τη συγκίνηση, τη συμπεριφορά, την εγρήγορση, τη σκέψη, την αντίληψη έχει αποδειχθεί η μεσολάβηση των νευροδιαβιβαστών.
- οι φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις του Κ.Ν.Σ προκύπτουν από τη δράση ορισμένων νευροδιαβιβαστών σε συγκεκριμένα κύτταρα.

Ειδικότερα το ντοπαμινεργικό σύστημα δηλαδή, οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς και η ντοπαμίνη, παίζουν ένα ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην λειτουργία των οργανισμών. Η ντοπαμίνη επηρεάζει αρκετές διεργασίες όπως την αντίληψη, τη ρύθμιση διαφόρων ορμονών, τον έλεγχο της κίνησης, το συναίσθημα, την αγγειακή κυκλοφορία κ.α.

Επίσης το ντοπαμινεργικό σύστημα σχετίζεται με διάφορες νευρολογικές και ψυχιατρικές δυσλειτουργίες όπως είναι η ασθένεια του Parkinson²² (έλλειψη ντοπαμίνης) και η σχιζοφρένεια (υπερλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος)²³.

Πιο συγκεκριμένα η ασθένεια του Parkinson προέρχεται από τον εκφυλισμό της μελαινораβδωτού οδού. Αυτό στηρίζεται στην παρατήρηση ότι, οι παρκινσονιακοί ασθενείς είχαν αφενός χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης και αφετέρου μειωμένη νευροδιαβιβαστικότητα στην περιοχή αυτή. Η επιτυχής

χορήγηση του φαρμάκου L-Dopa (**σχήμα 5**), το οποίο είναι πρόδρομη ένωση στην παραγωγή της ενδογενούς ντοπαμίνης υποδηλώνει ότι, ο εκφυλισμός του μελαινораβδωτού συστήματος μπορεί να ξεπεραστεί με τη χορήγηση πρόδρομων ενώσεων για τη σύνθεση της ντοπαμίνης.

Σχετικά με την σχιζοφρένεια, η σύνδεσή της με την υπερλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος, “Dopamine hypothesis of Schizophrenia” προήλθε από τα ακόλουθα:

- ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της ντοπαμίνης, όπως η αμφεταμίνη προκαλούν ψυχωτικά συμπτώματα²⁴.
- η λήψη νευροληπτικών φαρμάκων, τα οποία επενεργούν ευνοϊκά στην κλινική εικόνα του ασθενούς, καθώς έχουν την κοινή ιδιότητα να ανταγωνίζονται την ντοπαμίνη στη δέσμευση με τους υποδοχείς της. Η θεραπευτική ισχύς τους δε, είναι ανάλογη με το ποσοστό σύνδεσής τους στους υποδοχείς της ντοπαμίνης²⁵.
- αναστολή του ενζύμου υδροξυλάση της τυροσίνης (ένζυμο το οποίο χρησιμοποιείται στην παραγωγή της ενδογενούς ντοπαμίνης) (**σχήμα 5**) βελτιώνει την κλινική εικόνα, καθώς μειώνονται τα επίπεδα της ντοπαμίνης²⁶.

Από τα παραπάνω εύκολα γίνεται αντιληπτό ότι, όσο σημαντική είναι η έρευνα από βιολογικής άποψης (με την εύρεση διαφόρων υποτύπων των ντοπαμινεργικών υποδοχέων), τόσο σημαντική είναι και η έρευνα από χημικής άποψης με την εύρεση, πιστοποίηση και χρησιμοποίηση ενώσεων (φαρμάκων), οι οποίες ενώνονται εκλεκτικά με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, και μπορούν να παρουσιάσουν θεραπευτικές ιδιότητες.

Εξάλλου, αν και έχουν κλωνοποιηθεί έξι υποτύποι του ντοπαμινεργικού υποδοχέα και έχει γνωστοποιηθεί η αλληλουχία των αμινοξέων τους, εντούτοις αρκετά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Οι μηχανισμοί σύνδεσης του νευροδιαβιβαστή στον υποδοχέα και οι μηχανισμοί διάδοσης του ερεθίσματος παραμένουν άγνωστοι, όπως επίσης άγνωστη είναι και η δομή του υποδοχέα σχετικά με το σημείο δέσμευσής του με τη ντοπαμίνη και τα ντοπαμινικά παράγωγα.

Μια μέθοδος με την οποία μπορούν να εξαχθούν πληροφορίες για τα παραπάνω ερωτήματα είναι η μελέτη δομής-δραστικότητας συνθετικών παραγώγων, που περιέχουν βασικά το σκελετό της ντοπαμίνης. Με τις μελέτες αυτές επιτείνεται η προσπάθεια της μοριακής αναγνώρισης και τοπογράφησης δραστικών περιοχών του υποδοχέα, καταγράφονται οι ενεργές διαμορφώσεις των ενώσεων, εξάγονται συμπεράσματα για τις διαφορετικές φαρμακοφόρες απαιτήσεις των υποδοχέων, και σχεδιάζονται ευκολότερα και με περισσότερη άνεση και ευχέρεια ενώσεις-φάρμακα που συνδέονται εκλεκτικότερα με συγκεκριμένους τύπους υποδοχέων.

Παράγωγα της ντοπαμίνης

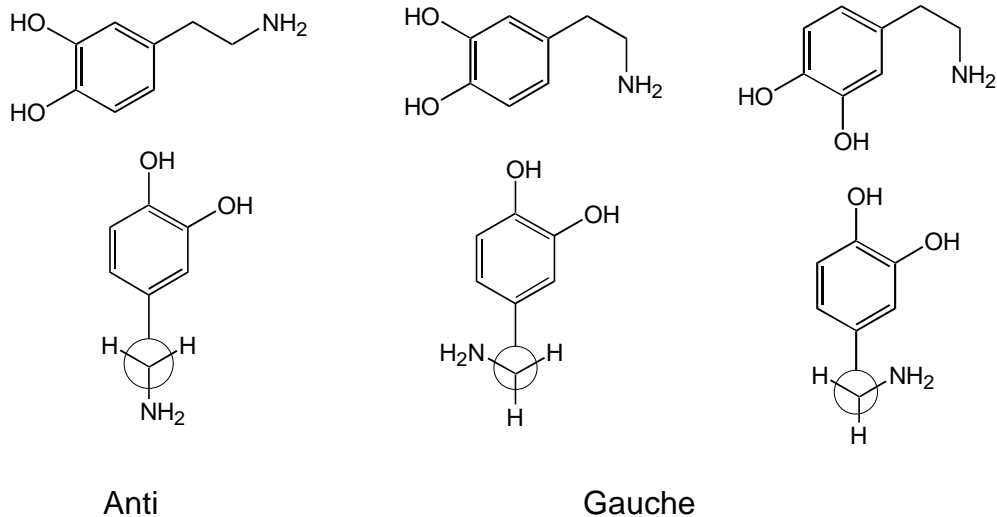
Στεreoχημικές απαιτήσεις υποδοχέων

Η ντοπαμίνη είναι ένα αρκετά εύκαμπτο μόριο, το οποίο μπορεί να υπάρχει σε έναν απεριόριστο αριθμό διαμορφώσεων, όπου η καθεμιά από αυτές μπορεί να ενωθεί με τον υποδοχέα. Οι διαμορφώσεις της ντοπαμίνης μπορούν να περιγραφούν με δύο διέδρες γωνίες α_1 και α_2 (σχήμα 8).



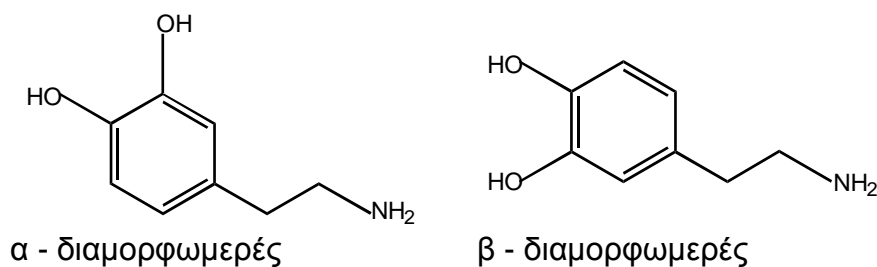
Σχήμα 8. Γωνίες περιστροφής της ντοπαμίνης

Με περιστροφή γύρω από τη γωνία α_2 υπάρχουν τρεις χαρακτηριστικές διαμορφώσεις (σχήμα 9).



Σχήμα 9. Διαμορφώσεις της ντοπαμίνης με περιστροφή της α_2 γωνίας.

Με περιστροφή της α_1 σημαντικές καταστάσεις είναι αυτές όπου ο δακτύλιος είναι κάθετος στο επίπεδο της αλειφατικής αλυσίδας και δύο που είναι συνεπίπεδος²⁷ (σχήμα 10).



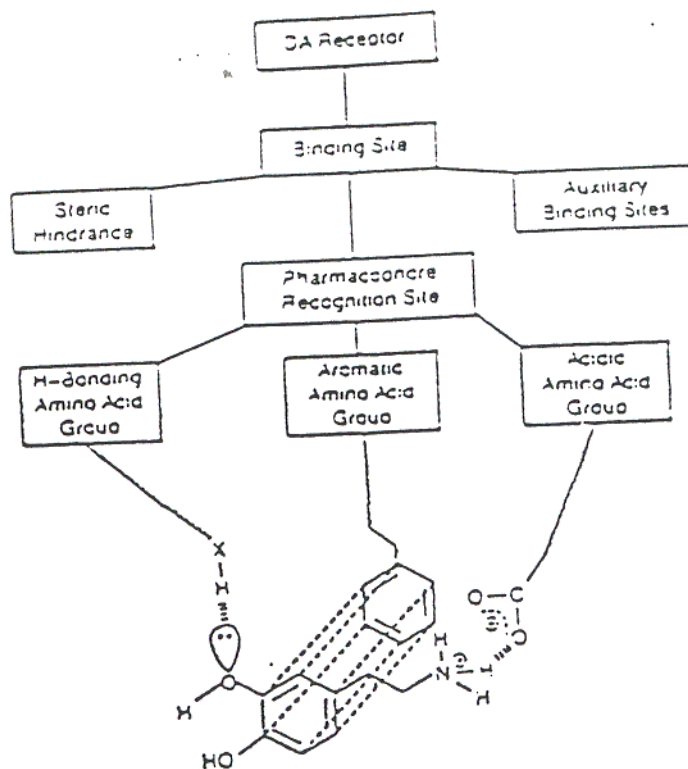
Σχήμα 10. Διαμορφώσεις της ντοπαμίνης. Στο α διαμορφωμερές το meta OH προβάλεται πάνω από την αλυσίδα της αιθυλαμίνης ενώ στο β διαμορφωμερές κατευθύνεται πίσω από την ανθρακική αλυσίδα

Εχουν πραγματοποιηθεί αρκετά πειράματα για να διαπιστωθεί η προτιμητέα διαμόρφωση της ντοπαμίνης σε στερεή φάση και σε διάλυμα, όπως επίσης και η αναγκαία διαμόρφωση για βιολογική δραστικότητα²⁸.

Θεωρητικοί υπολογισμοί έδειξαν μια trans διαμόρφωση του μορίου σαν τη διαμόρφωση εκείνη με την ελάχιστη ενέργεια²⁹. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα³⁰ του υδροχλωρικού άλατος της ντοπαμίνης έδειξαν ότι οι a_1 και a_2 έχουν τιμές 173 και 90 αντίστοιχα.

Πρέπει όμως να γίνει κατανοητό ότι, η προτιμητέα διαμόρφωση της ντοπαμίνης στη στερεή μορφή ή σε διάλυμα, δεν είναι κατά ανάγκη και αυτή με την οποία δεσμεύεται η ένωση με τον υποδοχέα. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι, η ενέργεια η οποία εκλύεται κατά την δέσμευση της ένωσης παίζει ένα σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της διαμόρφωσης με την οποία δεσμεύεται η ένωση στον υποδοχέα³¹.

Οι αλληλεπιδράσεις των νευροδιαβιβαστών γενικότερα με τους υποδοχείς μπορεί να είναι φυσικής ή χημικής φύσεως. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορούν να προκύψουν από αλληλοκάλυψη των π και p τροχιακών, διπολικές αλληλεπιδράσεις, δεσμούς υδρογόνου, δυνάμεις Wan der Waals κ.α.(**σχήμα 11**)



Σχήμα 11. Υποθετικές αλληλεπιδράσεις της ντοπαμίνης με τον ντοπαμινεργικό υποδοχέα

Η γνώση των ομάδων οι οποίες αλληλεπιδρούν, η διαμόρφωση και ο στεreoχημικός προσανατολισμός των νευροδιαβιβαστών με τον υποδοχέα δεν βοηθάει μόνο στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου δράσης του νευροδιαβιβαστή, αλλά επίσης παρέχει πληροφορίες για τη χημική φύση του υποδοχέα και των περιοχών δέσμησης.

Για να εξαχθούν συμπεράσματα για τον τρόπο της επίδρασης της ντοπαμίνης στους υποδοχείς, είναι σημαντικό να πραγματοποιηθούν αρκετά πειράματα σχέσης δομής-δραστικότητας σε διαφορετικές κατηγορίες ουσιών. Τα πειράματα αυτά παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις ομάδες εκείνες που είναι σημαντικές και αναγκαίες για δέσμηση, και το σχετικό ενδιαφέρον σε ερευνητικό επίπεδο έχει οδηγήσει στη σύνθεση και μελέτη ενός μεγάλου αριθμού παραγώγων της ντοπαμίνης.

Ο κύριος στόχος των προσπαθειών αυτών είναι να παρασκευασθούν ενώσεις που να δεσμεύονται εκλεκτικά μόνο με έναν τύπο υποδοχέα, να έχουν μια ισχυρή σύνδεση με αυτόν και να έχουν συγκεκριμένο φαρμακολογικό προφίλ, χωρίς να προκαλούν παρενέργειες.

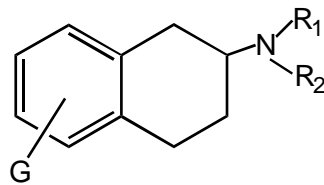
Η τεράστια ποικιλία των παραγώγων αυτών έχει οδηγήσει σε δύσκαμπτα ή ημιδύσκαμπτα συστήματα, εκλεκτικά ή μη ως προς συγκεκριμένο τύπο υποδοχέα και με ποικίλο φαρμακολογικό προφίλ (αγωνιστής ή ανταγωνιστής).

Τα παράγωγα αυτά προέρχονται από το σκελετό της ντοπαμίνης, ο οποίος μπορεί να τροποποιηθεί σε τρία βασικά σημεία:

- Στον **κατεχολικό δακτύλιο** με την αντικατάσταση των υδρόξυ-ομάδων από άλλες δραστικές ομάδες.
- Στην **άμινο** ομάδα της πλάγιας αλυσίδας εξετάζοντας την επίδραση υποκαταστατών στο άτομο του αζώτου, ή αντικατάστασή του από άλλες δραστικές ομάδες
- Στην **πλάγια αλυσίδα**, η οποία μπορεί να τροποποιηθεί με την προσθήκη ορισμένων ομάδων, ή περιορίζοντας την ελεύθερη περιστροφή του δεσμού άνθρακα-άνθρακα, μικραίνοντας ή επιμηκύνοντας την απόσταση του αζώτου από τον αρωματικό δακτύλιο.

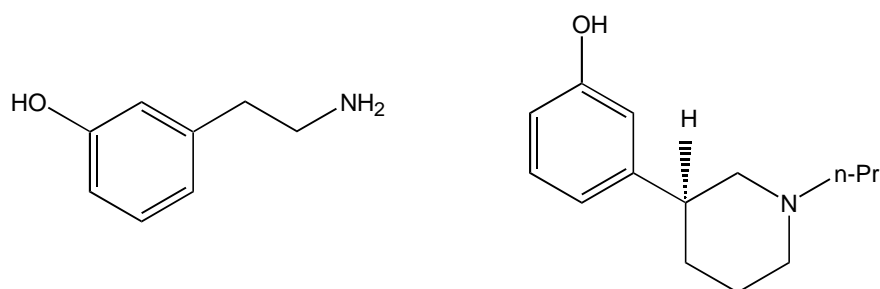
Κατεχολικός δακτύλιος.

Η αναγκαιότητα ύπαρξης του κατεχολικού δακτυλίου για δέσμευση και ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων είναι αβέβαιη. Από τις κατηγορίες ενώσεων που έχουν εξετασθεί μέχρι σήμερα προκύπτει ότι και τα δύο υδροξύλια είναι σημαντικά για την ενεργοποίηση κυρίως των D₁ υποδοχέων³². Κλασικό παράδειγμα για την αναγκαιότητα ύπαρξης των δύο υδροξυλίων είναι η 7,8 διυδρόξυ βενζαζεπίνη³³. Υπάρχουν όμως και αρκετές εξαιρέσεις κυρίως στις μονουδροξυλιωμένες αμινοτετραλίνες (**σχήμα 12**), οι οποίες δείχνουν μια σημαντική ικανότητα δέσμευσης σε D₁ ντοπαμινεργικούς υποδοχείς³⁴.



Σχήμα 12. Αμινοτετραλίνες (R₁,R₂=H, alkyl G= m-OH)

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το κατεχολικό σύστημα δεν είναι αναγκαίο για τη δέσμευση και ενεργοποίηση των D₂ τύπου υποδοχέων, όπως αυτό έχει προκύψει από μια πληθώρα δεδομένων. Τα βιολογικά αποτελέσματα όμως δείχνουν ότι για τους D₂ αγωνιστές είναι αναγκαία η ύπαρξη ενός τουλάχιστον υδροξυλίου σε "meta" θέση σε σχέση με την αιθυλαμίνη. Κλασικό παράδειγμα η meta τυραμίνη³⁵, επίσης σε ενώσεις όπως η 3 υδρόξυ-φαίνυλο πιπεριδίνη³⁶, τα αμινοινδάνια, οι αμινοτετραλίνες³⁴, και οι απομορφίνες³⁷ (**σχήμα 13**).



Σχήμα 13. Η meta τυραμίνη (αριστερά) και η 3-φαίνυλο πιπεριδίνη, (δεξιά) ενώσεις με ισχυρή ντοπαμινεργική δραστικότητα.

Ντοπαμινεργικές ιδιότητες επίσης έχουν βρεθεί και σε αρκετά μη υδροξυλιωμένα παράγωγα, αμινοινδάνια³⁸ και αμινοτετραλίνες^{38α}. Αρκετά επίσης εργολινοειδή παράγωγα, στα οποία υπάρχει αντικατάσταση του κατεχολικού δακτυλίου από ένα πυρολικό δακτύλιο, διατηρούν τις ντοπαμινεργικές ιδιότητες και μάλιστα είναι εκλεκτικοί D₂ αγωνιστές³⁹.

Πλευρική αλυσίδα

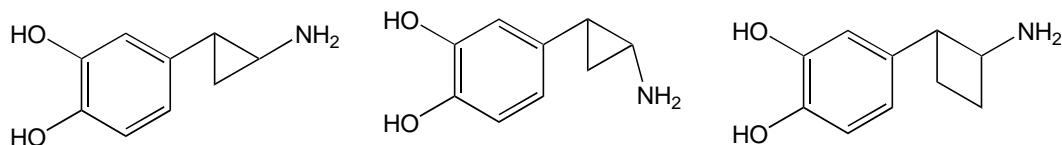
Η τροποποίηση της πλευρικής αλυσίδας έχει οδηγήσει σε πλήθος παραγώγων, τα οποία μπορούν να χωρισθούν σε δύο κατηγορίες, τα άκυκλα, και τα κυκλικά παράγωγα.

Στα άκυκλα παράγωγα η αίθυλο αμινομάδα της πλευρικής αλυσίδας τροποποιείται, έτσι ώστε οι δύο άνθρακες να μη συμμετέχουν σε κυκλικό σύστημα. Στη δεύτερη περίπτωση, η αίθυλο αμινομάδα της πλευρικής αλυσίδας συμμετέχει σε κυκλικό σύστημα οδηγώντας σε μια μεγάλη ποικιλία παραγώγων, στα οποία το άζωτο μπορεί να είναι μέρος του δακτυλίου.

Άκυκλα παράγωγα

Γενικά υποκατάσταση σε α ή β θέση σε σχέση με την αμινομάδα οδηγεί σε μείωση ή εξάλειψη της ντοπαμινεργικής δραστικότητας. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν και μελέτες, όπου η ανθρακική αλυσίδα έχει

επιμηκυνθεί ή έχει μικρύνει⁴⁰. Παρόμοια μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας υπάρχει και όταν οι α και β θέσεις είναι μέρος ενός κυκλοπροπυλικού ή κυκλοβουτυλικού δακτυλίου⁴¹ (**σχήμα 14**).

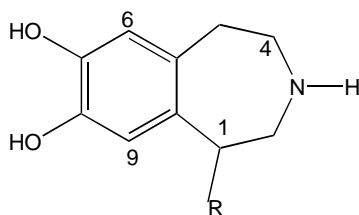


Σχήμα 14. Μη δραστικά παράγωγα της ντοπαμίνης

Εξαιρέσεις, όπως το α-καρβοξυλιωμένο παράγωγο L-DOPA, (**σχήμα 5**) μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

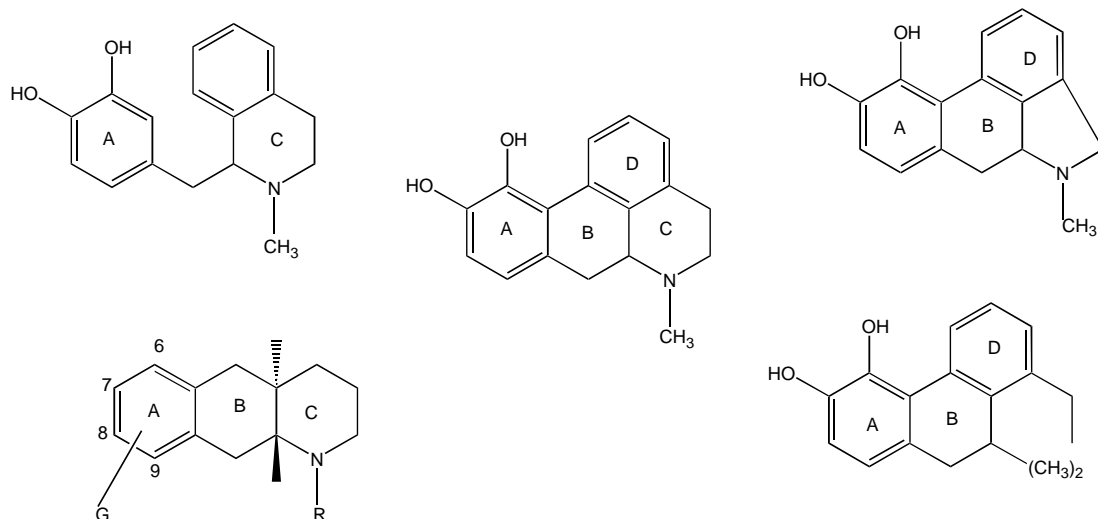
Κυκλικά παράγωγα

Τα κυκλικά παράγωγα είναι πολύ περισσότερα από τα άκυκλα, και αποτελούνται από αρκετές κατηγορίες ενώσεων, η καθε μία με τα δικά της ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Στα κυκλικά παράγωγα ανήκουν και οι τετραυδροβενζαζεπίνες (**σχήμα 15**) όπου, όταν R είναι η φαίνυλο ομάδα, είναι εκλεκτικές σε D₁ υποδοχείς⁴². Παράγωγα της ένωσης αυτής, με διαφορετική ομάδα R ή διαφορετική θέση των υδροξυλίων στον αρωματικό δακτύλιο π.χ στις θέσεις 6,7 ή 7,8 ή επιπλέον υποκατάσταση στις θέσεις 1,2,3,4 οδηγούν σε μείωση ή εξαφάνιση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας.



Σχήμα 15. Τετραυδροβενζαζεπίνες. Όταν R=Ph έχουμε μέγιστη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, και χρησιμοποιείται σαν συγκριτική ένωση αναφοράς.

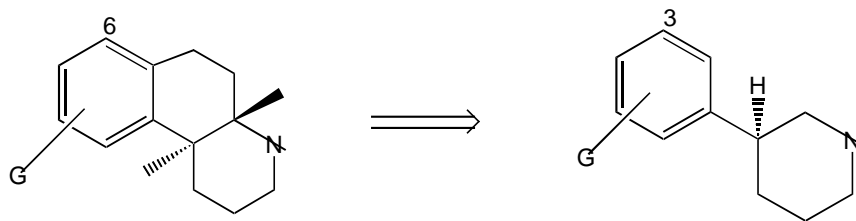
Παράγωγα όπου η άμινο ομάδα περιέχεται σε δακτύλιο, ο οποίος ενώνεται στην α ή β θέση οδηγεί σε ενώσεις όπως 2-(3,4 διυδρόξυβενζυλο)πιπεριδίνες οι οποίες γενικά είναι μη δραστικά μόρια⁴³. Παρόμοιο και πιο δύσκαμπτο μόριο είναι το αλκαλοειδές απομορφίνη, το οποίο δείχνει υψηλή ντοπαμινεργική δραστηριότητα⁴⁴. Με βάση το δομικό σκελετό της απομορφίνης έχουν γίνει αρκετά παράγωγα. Από την απομορφίνη προέρχονται και οι βενζο[g]κινολίνες, όπου το 6,7 διυδρόξυ παράγωγο είναι ενεργή ένωση⁴⁵ ενώ το αντίστοιχο 7,8 διυδρόξυ παράγωγο είναι ανενεργό⁴⁶ (σχήμα 16).



Σχήμα 16 Απομορφίνη (κέντρο) και παράγωγα αυτής.

Βενζο[g]κινολίνες (κάτω αριστερά).

Η σύνδεση της άμινο ομάδας με τη β θέση της πλευρικής αλυσίδας μέσω μίας προπτυλενικής ομάδας οδηγεί στις βιολογικά ενεργές⁴⁷ 3-φαίνυλοπιπεριδίνες. Από αυτές προέρχονται οι οκταυδροβενζο[f]κινολίνες με μια trans συμπύκνωση των δακτυλίων η οποία είναι αναγκαία για δραστηριότητα⁴⁸ (σχήμα 17).



Σχήμα 17. Βενζο[f]κινολίνες (αριστερά) προέρχονται από τις φαίνυλο πιπεριδίνες (δεξιά). Απαιτείται η *trans* σύμπτυξη των δακτυλίων στις βενζοκινολίνες για δραστηκότητα. Η ύπαρξη υδροξυλομάδας στις θέσεις 3 και 6 αυξάνει τη δραστηκότητα.

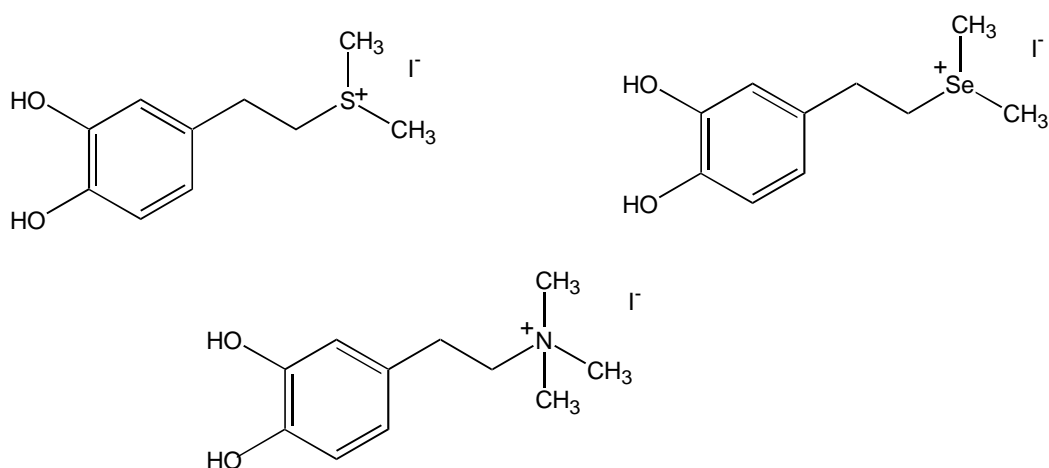
Παράγωγα στα οποία η αμινομάδα δεν περιέχεται σε δακτύλιο είναι τα αμινοινδάνια, όπου η α θέση της πλευρικής αλυσίδας ενώνεται με τον αρωματικό δακτύλιο μέσω μίας μεθυλενικής ομάδας. Τα παράγωγα αυτά γενικά δεν είναι ενεργά, σε αντίθεση με τις διυδροξυαμινο τετραλίνες.

Υποκατάσταση της αμινομάδας

Η υποκατάσταση της αμινομάδας έχει εξεταστεί διεξοδικά. Έχει δειχθεί ότι πρωτοταγή, δευτεροταγή και τριτοταγή αμινικά παράγωγα διατηρούν την ντοπαμινεργική δραστηκότητα^{28β}. Αν και τα αμινοϋποκατεστημένα παράγωγα δείχνουν δραστηκότητα, ένα φαινόμενο γνωστό σαν *n*-πρότυλο-φαινόμενο, οδηγεί στα παράγωγα με τη μέγιστη δραστηκότητα⁴⁹. Όταν δηλαδή ο ένας τουλάχιστον από τους υποκαταστάτες τους αζώτου είναι *n*-πρότυλο ομάδα έχουμε τη μεγαλύτερη δραστηκότητα ακόμα και αν ο δεύτερος υποκαταστάτης είναι μια αρκετά μεγάλη ομάδα π.χ φαιναιθυλομάδα. Η δραστηκότητα αυτή έχει εξηγηθεί με την ύπαρξη μιας υδρόφοβης περιοχής στον υποδοχέα, η οποία "χωράει" μόνο μια *n*-πρότυλο ομάδα.

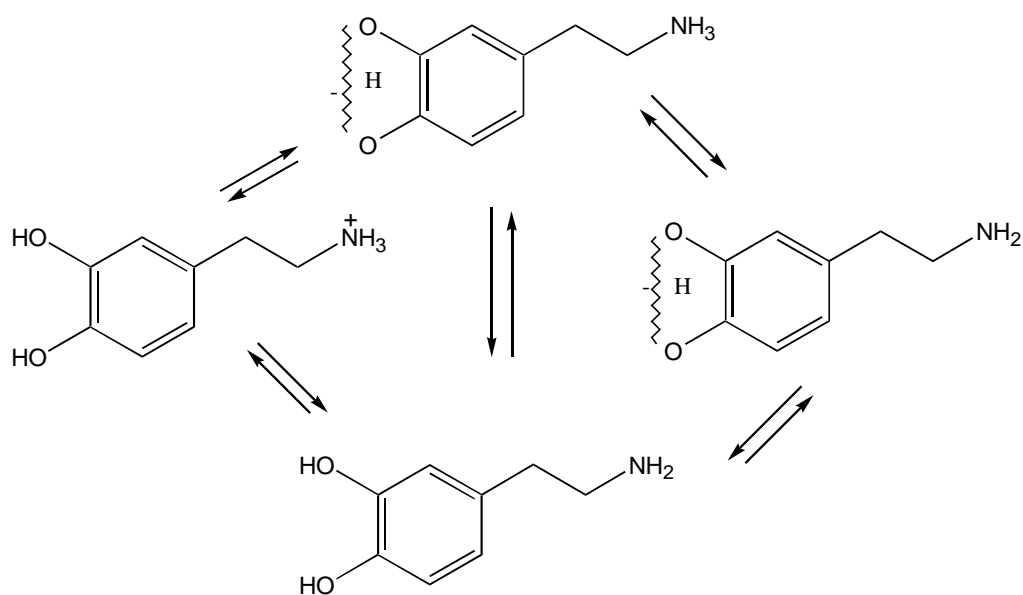
Πρέπει να ληφθεί υπόψη βέβαια ότι, η διϋποκατάσταση του αζώτου περιορίζει τις διευθύνσεις του ασύζευκτου ζεύγους ηλεκτρονίων του αζώτου, σε σχέση με τα μη υποκατεστημένα και μονοϋποκατεστημένα παράγωγα.

Έχουν γίνει πειράματα για να εξεταστεί, αν η παρουσία της αμινομάδος είναι αναγκαία. Για το σκοπό αυτό συντέθηκαν αρκετά παράγωγα (**σχήμα 18**), όπου έδειξαν μέτρια ντοπαμινεργική δραστικότητα σε D₂ υποδοχείς⁵⁰ υποδηλώνοντας ότι δεν είναι απολύτως απαραίτητη η παρουσία του αζώτου.



Σχήμα 18. Ηλεκτρικά φορτισμένες ενώσεις που δείχνουν ντοπαμινεργική δραστικότητα

Το επόμενο βασικό ερώτημα είναι, αν το άζωτο αλληλεπιδρά με την πρωτονιομένη του μορφή, ή αν είναι αναγκαίο το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων. Με άλλα λόγια, αν η ένωση δρα σαν δότης ή δέκτης ηλεκτρονίων. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής είναι αντικρουόμενα^{51α,β}. Η ντοπαμίνη και τα ντοπαμινικά παράγωγα (που είναι πρωτοταγείς, δευτεροταγείς και τριτοταγείς αμίνες) μπορούν να υπάρχουν σε φυσιολογικό διάλυμα σε φορτισμένη ή μη μορφή, οπότε είναι δύσκολο να καθοριστεί με ποια μοριακή μορφή εμφανίζεται ντοπαμινεργική δραστικότητα (**σχήμα 19**)^{51γ}.



Σχήμα 19. Διάφορες μορφές με τις οποίες αλληλεπιδρά η ντοπαμίνη με τον υποδοχέα.

Ειδικότερα, ο D1 υποδοχέας ενεργοποιείται από πρωτοταγείς αμίνες, που ανήκουν στις κατηγορίες των άκυκλων παραγώγων ή των κυκλικών, στα οποία η αμινομάδα είναι εξωκυκλική. Οι δευτεροταγείς αμίνες είναι ενεργές σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου το άτομο του αζώτου αποτελεί μέρος ενός ετεροκυκλικού δακτυλίου⁴² και συγχρόνως ο κατεχολικός δακτύλιος έχει τη β διαμόρφωση^{34,45,52}.

Στα άκυκλα παράγωγα, και σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου ένας από τους υποκαταστάτες του αζώτου είναι η n-πρότυλο ομάδα, οι ενώσεις παρουσιάζουν D₂ δραστικότητα. Για παράδειγμα η N,N-διπρότυλοντοπαμίνη είναι πολύ περισσότερο εκλεκτική στον D₂ τύπο υποδοχέα από ότι στον D₁. Αντίθετα σε κυκλικά παράγωγα, όπου η αμινο ομάδα είναι είτε εξωκυκλική είτε ενδοκυκλική, τότε υποκατάσταση του αζώτου κύρια με μία n-πρότυλο ομάδα προκαλεί D₁ ενεργοποίηση, εφόσον ο κατεχολικός δακτύλιος βρίσκεται σε α διαμόρφωση^{43,45,52}.

Στεreoχημικές απαιτήσεις

Από την εξέταση όλων των παραπάνω παραγώγων της ντοπαμίνης έχουν εξαχθεί σημαντικά συμπεράσματα για τις στερικές απαιτήσεις των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Η μέχρι τώρα γνώση στο θέμα αυτό εστιάζεται σε τρία σημεία:

- στην κατεύθυνση του αρωματικού δακτυλίου σε σχέση με την αλειφατική αλυσίδα (α_2 γωνία **σχήμα 8**).
- στη σπουδαιότητα των διαμορφωμένων του αρωματικού δακτυλίου.
- στην απόσταση του υδροξυλίου με το άζωτο (α_1 γωνία **σχήμα 8**).

Οι πληροφορίες για τα παραπάνω σημεία λαμβάνονται κυρίως από την εξέταση δύσκαμπτων παραγώγων, αν και τα δομικά στοιχεία που απαιτούνται για την δυσκαμψία αυτή μπορούν να έχουν επιπτώσεις (λόγω στερικών παρεμποδίσεων κ.α) στην αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα.

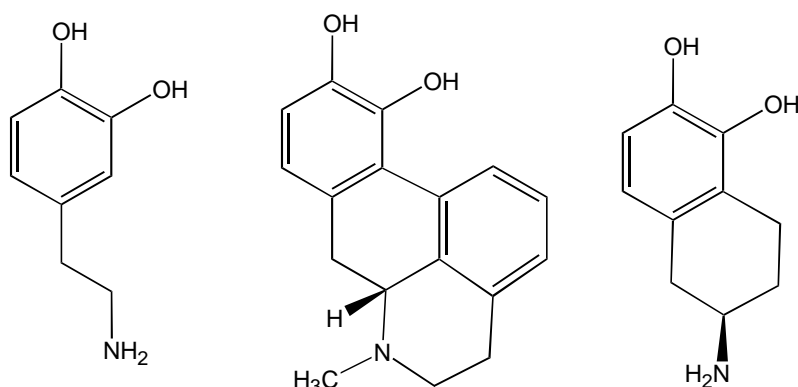
Κατεύθυνση του κατεχολικού δακτυλίου με την πλάγια αλυσίδα.

Σχετικά με τη διαμόρφωση του αρωματικού δακτυλίου σε σχέση με την πλάγια αλυσίδα, τρεις είναι οι καταστάσεις με την μικρότερη ενέργεια (**σχήμα 9 10**).

Παράγωγα, τα οποία περιέχουν τον α άνθρακα της πλάγιας αλυσίδας σε δακτύλιο είναι οι αμινοτετραλίνες και οι απορφίνες, τα οποία θεωρούνται ημιδύσκαμπτα ή δύσκαμπτα παράγωγα. Τα παράγωγα αυτά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για να δειχθεί η προτιμητέα κατεύθυνση του κατεχολικού δακτυλίου.

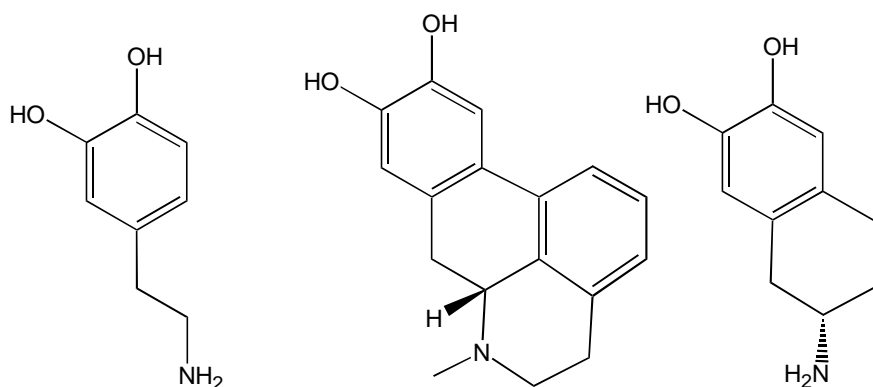
Στο *trans* α ισομερές της ντοπαμίνης αντιστοιχούν τόσο η 6α R απομορφίνη, όσο και η 5,6 διυδροξυ αμινοτετραλίνη (**σχήμα 20**), ενώσεις οι

οποίες είναι βιολογικά ενεργές. Από τα αποτελέσματα έχει δειχθεί ότι, ενώσεις με trans διαμόρφωση συνδέονται τόσο σε D₁ όσο και σε D₂ υποδοχείς^{44,34}.



Σχήμα 20. Ενώσεις που προσομοιάζουν το trans α ισομερές της ντοπαμίνης

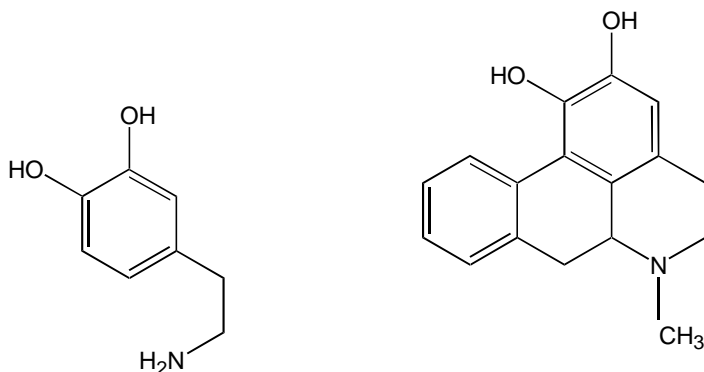
Στο αντίστοιχο trans β ισομερές αντιστοιχούν η ισοαπομορφίνη η οποία δεν έχει δείξει ντοπαμινεργική δραστηριότητα^{54,37α} και η 5,6 διυδρόξυ αμινοτετραλίνη, η οποία είναι μια αρκετά δραστική ένωση⁵⁵. Αυτά τα αντιδιαμετρικά αντίθετα αποτελέσματα έχει προταθεί ότι οφείλονται σε στερικές αλληλεπιδράσεις, κυρίως της ισοαπομορφίνης με τον υποδοχέα⁵⁶ (σχήμα 21).



Σχήμα 21. Παράγωγα της ντοπαμίνης με trans β διαμόρφωση.

Τέλος η cis β (gauche) διαμόρφωση της ντοπαμίνης αντιστοιχεί στην 1,2 διυδρόξυαπομορφίνη, η οποία είναι μια ανενεργή ένωση^{37α} (σχήμα 22). Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι η ντοπαμίνη ενώνεται

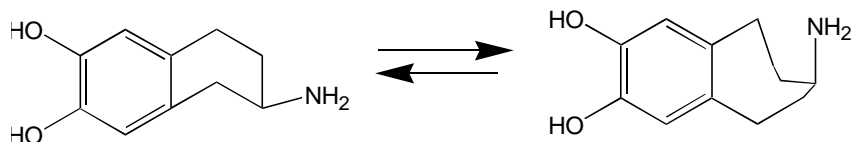
με τους υποδοχείς της σε μια πλήρως εκτεταμένη trans “antiperiplanar” διαμόρφωση⁵⁷, χωρίς όμως να υπάρχει ιδιαίτερη προτίμηση στο α ή β διαμορφωμένες.



Σχήμα 22. Παράγωγα της ντοπαμίνης με gauche διαμόρφωση.

Προτιμητέα διαμόρφωση

Αν και κρυσταλλογραφικά δεδομένα, NMR ανάλυση, και μελέτες μοριακών τροχιακών δείχνουν τον αρωματικό δακτύλιο κάθετο προς την πλάγια αλειφατική αλυσίδα^{58,10} στη διαμόρφωση με την μικρότερη ενέργεια, εντούτοις δεδομένα από τις απορφίνες, αμινοτετραλίνες, οκταυδροβενζοκινολίνες και εργολίνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο αρωματικός δακτύλιος και η αιθυλαμίνη βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο ή με μια μικρή απόκλιση. Αυτό φαίνεται καθαρά στις αμινοτετραλίνες. Όπως φαίνεται στο **(σχήμα 23)** το μόριο της αμινοτετραλίνης μπορεί να πάρει δύο ακραίες διαμορφώσεις. Όταν το μόριο έχει την αμινομάδα σε μια ψευδοϊσημερινή θέση υπάρχει trans εκτεταμένη διαμόρφωση, η οποία είναι αναγκαία για δραστικότητα και παρατηρείται ότι στη διαμόρφωση αυτή υπάρχει επιπεδότητα. Όταν η αμινομάδα είναι σε ψευδοαξονική θέση η διαμόρφωση είναι gauche και δεν υπάρχει συνεπιπεδότητα αρωματικού δακτυλίου και πλευρικής αλυσίδας.



Σχήμα 23. Διαμορφώσεις της αμινοτετραλίνης. Όταν η αμινομάδα καταλαμβάνει την ισημερινή θέση υπάρχει επιπεδότητα και *trans* εκτεταμένη διαμόρφωση.

Ένα άλλο παράδειγμα που δείχνει καθαρά τη σπουδαιότητα αυτής της συνεπιπεδότητας είναι οι διυδροξυβενζο[f]κινολίνες (**σχήμα 17**) και οι διυδροξυβενζο[g]κινολίνες (**σχήμα 16**), όπου τα *trans* παράγωγα πληρούν αυτή την προϋπόθεση και είναι βιολογικά ενεργά μόρια, ενώ τα αντίστοιχα *cis* παράγωγα, όπου υπάρχει απόκλιση από την επιπεδότητα, είναι ανενεργά⁴⁸. Αφού η συνεπιπεδότητα του αρωματικού δακτυλίου με την αιθυλαμίνη είναι σημαντικός παράγοντας για ντοπαμινεργική δραστηριότητα, αυτόματα είναι ενδιαφέρον να δειχθεί ποιο από τα δύο διαμορφωμερή α, β (**σχήμα 10**) είναι εκείνο το οποίο εξασφαλίζει τη δραστηριότητα στις ενώσεις. Σ' αυτό δεν έχει δοθεί ξεκάθαρη απάντηση δεδομένου ότι υπάρχουν βιολογικά ενεργές ενώσεις τόσο με α όσο και με β⁵² διαμόρφωση

Η **απόσταση** του αρωματικού δακτυλίου και της βασικής αμινομάδας σε μια εκτεταμένη διαμόρφωση πρέπει να είναι γύρω στα 7Å^{28α}.

Από τα δεδομένα που υπάρχουν δεν φαίνεται η απόσταση αυτή να είναι καθοριστικής σημασίας για ντοπαμινεργική δραστηριότητα. Όπως φαίνεται και από τον **πίνακα 2** κάθε ένωση όπου η απόσταση του *meta* υδροξυλίου με την αμινομάδα δεν υπερβαίνει τα 7,3Å (απόσταση στην ντοπαμίνη σε πλήρως εκτεταμένη διαμόρφωση) είναι ικανή για δραστηριότητα.

ΕΝΩΣΗ	N-p-OH	N-m-OH	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ
Ντοπαμίνη (trans)	7.8	7.3	δραστική
A-5,6-DTN	7.8	6.5	μη δραστική
N,N-Pr ₂ -A-5,6,- DTN	7.8	6.5	δραστική
ADTN	7.8	7.3	>>
Απομορφίνη	7.8	6.5	δραστική
Ισοαπομορφίνη	7.8	7.3	μη δραστική
4-OH-2-N,N-Pr ₂ - αμινοινδάνιο	-	5.5	δραστική

Πίνακας 2. Αποστάσεις σε (A°) του meta υδροξυλίου από την αμινομάδα σε παράγωγα της ντοπαμίνης.

Τοπογραφικά μοντέλα υποδοχέων

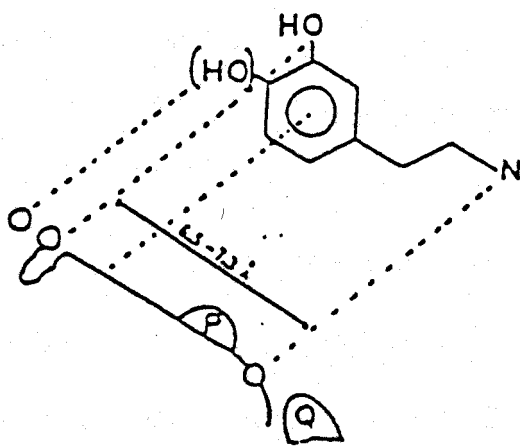
Από την επεξεργασία των πληροφοριών, από τη σύνθεση και μελέτη της δομής-δραστικότητας παραγώγων ενώσεων της ντοπαμίνης εξάχθηκαν χρήσιμα συμπεράσματα σχετικά με το ντοπαμινεργικό φαρμακοφόρο, όπως επίσης επιτεύχθηκε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση του τρόπου δράσης της ντοπαμίνης.

Τα παραπάνω δεδομένα σε συνδυασμό με την εξέλιξη που έχει επιτευχθεί στο τομέα της βιοτεχνολογίας με την κλωνοποίηση και εύρεση της αλληλουχίας των αμινοξέων των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, έχουν οδηγήσει αρκετούς ερευνητές στο σχεδιασμό μοντέλων για τους αντίστοιχους υποδοχείς.

Ήταν στις αρχές του 1980 όταν πρώτοι οι Seeman et.al⁵⁹ παρουσίασαν ένα μοντέλο για τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (**σχήμα 24**)

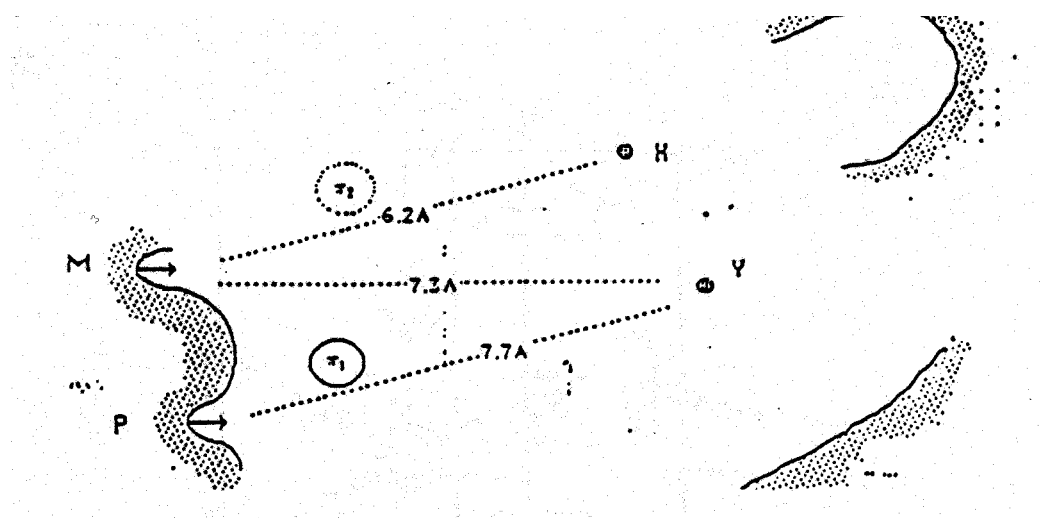
Τα χαρακτηριστικά του μοντέλου αυτού είναι:

- μια θέση σύνδεσης για δεσμό υδρογόνου με το m-OH και ίσως μιά δευτερεύουσα για το p-OH
- Απόσταση μικρότερη από 7.3Å ανάμεσα στο άζωτο και στο meta υδροξύλιο,
- εμπόδια στις θέσεις P και Q όπου με την ύπαρξή τους δικαιολογείται η μη δραστικότητα ορισμένων ενώσεων όπως η ισοαπομορφίνη και οι οκταυδροβενζο[h]κινολίνες.



Σχήμα 24. Μοντέλο Seeman (1981)

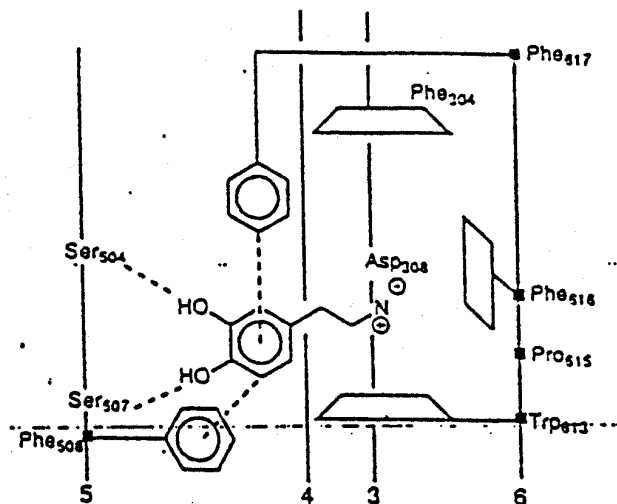
Ακολουθούν παρόμοια μοντέλα των Neumeyer et.al^{37α} το 1983 και των Wikstrom et.al⁶⁰ το 1984, ενώ το 1985 οι Groll et.al⁶¹ παρουσιάζουν το δικό τους μοντέλο (**σχήμα 25**) με κύρια χαρακτηριστικά δύο θέσεις σύνδεσης για τα meta και para υδροξύλια του αρωματικού πυρήνα, όπως επίσης και δύο περιοχές X και Y δέσμευσης του αζώτου.



Σχήμα 25. Μοντέλο Groll (1985)

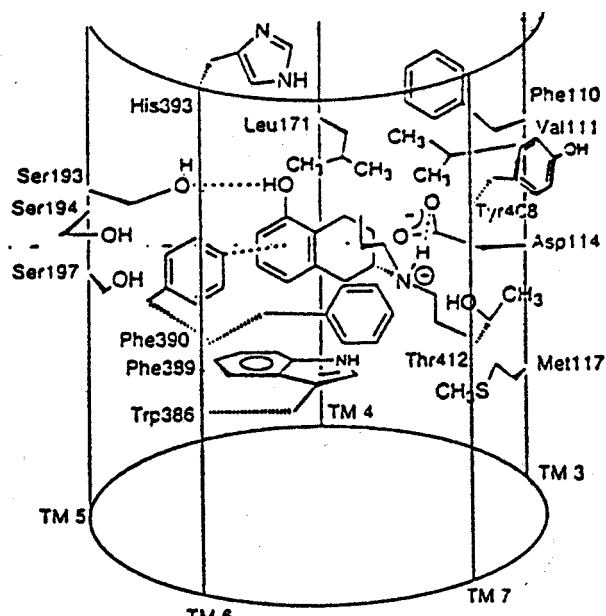
Η ύπαρξη των δύο περιοχών αυτών προτάθηκε για να εξηγηθεί η δραστικότητα ενώσεων, όπου η απόσταση του meta υδροξυλίου από το άζωτο ποικίλει από 5.5 ως 7.4Å⁰. Επίσης η περιοχή Π1 είναι ο χώρος αλληλεπίδρασης με τον αρωματικό δακτύλιο.

Το 1991 οι Hilbert et.al⁶² με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών χρησιμοποιώντας την αλληλουχία των αμινοξέων, προβλέψεις δευτεροταγούς δομής και έχοντας σαν πρότυπο την βακτηριοδοψίνη παρουσίασαν ένα νέο μοντέλο, όπου συγκεκριμένα αμινοξέα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον νευροδιαβιβαστή. Όπως φαίνεται στο (σχήμα 26) το αμινοξύ Asp308 βρίσκεται σε ευνοϊκή θέση δέσμευσης στην τρίτη έλικα (σχήμα 7) αλληλεπιδρώντας με το άζωτο. Επίσης τρία αρωματικά αμινοξέα η Phe304 η Trp613 και η Phe618 σχηματίζουν ένα υδρόφοβο περιβάλλον γύρω από το άζωτο του νευροδιαβιβαστή σταθεροποιώντας το σημαντικά. Τέλος υπάρχουν τα αμινοξέα Phe617 και Phe508 τα οποία αλληλεπιδρούν με το αρωματικό τμήμα του νευροδιαβιβαστή. Η δέσμευση ισχυροποιείται με δεσμούς υδρογόνου των υδροξυλίων της κατεχολικής ομάδας με τις Ser504 και Ser507.



Σχήμα 26 Μοντέλο Hilbert (1991)

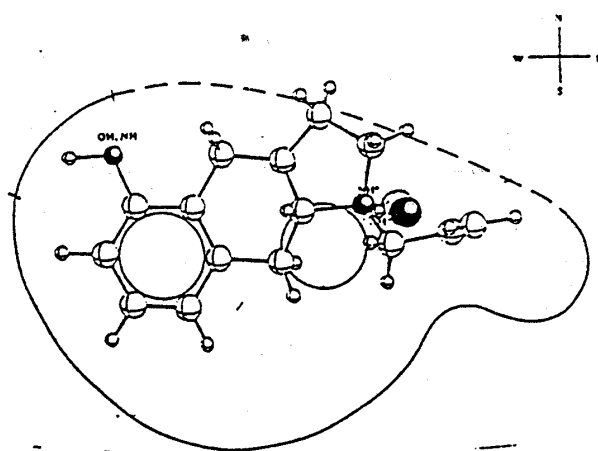
Δύο χρόνια αργότερα οι Hacksell et.al⁶³ προτείνουν ένα παρόμοιο μοντέλο με αυτό των Hilbert et.al όπου προσπαθούν να εξηγήσουν τη βιολογική δραστικότητα των αμινοτετραλινών με την επίδραση συγκεκριμένων αμινοξέων (σχήμα 27).



Σχήμα 27. Μοντέλο Hacksell 1994.

Την ίδια εποχή στο μοντέλο των Chidester et.al⁶⁴ παρουσιάζονται οι απαραίτητες προϋποθέσεις των ενώσεων για ντοπαμινεργική δραστικότητα.

Για τη δέσμευση του νευροδιαβιβαστή με τον υποδοχέα απαιτείται η ύπαρξη αρωματικού δακτυλίου και πρωτονιομένης αμινομάδας. Ο δεσμός του αζώτου με κάποιο αμινοξύ είναι το κύριο χαρακτηριστικό σύνδεσης. Αναγκαία είναι η ύπαρξη υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο, όπου μπορεί να σχηματίσει δεσμό υδρογόνου. Τέλος υπάρχει μιά περιοχή νοτίως της αμίνης που ελαττώνει τη δραστηκότητα (**σχήμα 28**).



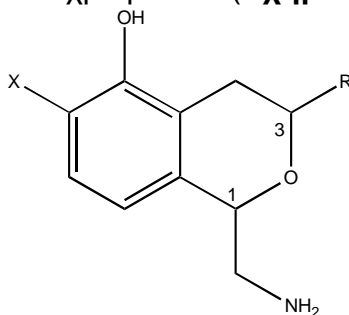
Σχήμα 28 Μοντέλο Chidester (1993)

Η ανάλυση των προηγούμενων μοντέλων τα οποία, πρέπει να σημειωθεί, είναι τα πλέον λεπτομερή από όσα αναφέρονται στη βιβλιογραφία, δε δίνουν την πλήρη περιγραφή των συνθηκών δέσμευσης της ντοπαμίνης με τους υποδοχείς της. Εύκολα όμως διαπιστώνεται ότι, από τη "θολή" περιγραφή στο μοντέλο του Seeman γίνεται σήμερα μια "απόπειρα" για περιγραφή των δραστικών περιοχών του υποδοχέα με συγκεκριμένα αμινοξέα, και με συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις. Σίγουρα, αν και έχουν γίνει σημαντικά βήματα προόδου εντούτοις ακόμα γνωρίζουμε πολύ λίγα από τα μυστικά του ντοπαμινεργικού υποδοχέα.

**Ασύμμετρη σύνθεση
β-υποκατεστημένων Κατεχολαμινών**

Αιτιολόγηση ασύμμετρης σύνθεσης β υποκατεστημένων κατεχολαμινών.

Το 1990 οι Kebarian et al⁶⁵ παρασκεύασαν μια σειρά παραγώγων ενώσεων του 2-αμινομεθυλοϊσοχρωμανίου (σχήμα 29).



4: (R=Ph, X=OH) 5: (R=C₆H₁₁, X=OH)

Σχήμα 29. Παράγωγα του 2-αμινομεθυλοϊσοχρωμανίου

Στα παράγωγα αυτά εξετάστηκε η ικανότητα σύνδεσης σε ντοπαμινεργικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα παράγωγα αυτά έδειξαν υψηλή ικανότητα σύνδεσης σε D₁ ντοπαμινεργικούς και α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς (πίνακας 3).

Ομάδα X	Ομάδα R	D ₁	D ₂	a ₁	a ₂
OH	H	1030	4610		
OH	Ph rac	3	776	10800	122
OH	Ph (1R, 3S)	1.6	807	>10000	40
OH	Ph (1S, 3R)	7200	8577	6060	2500
OH	C ₆ H ₁₁ (1R, 3S)	5.4	1120	>10000	271
Me	C ₆ H ₁₁	86.4	>30000	>30000	358
OMe	Ph (1R, 3S)	166	>30000		
Br	Ph (1R, 3S)	5.1	569	1820	360

SKF38393

64.1

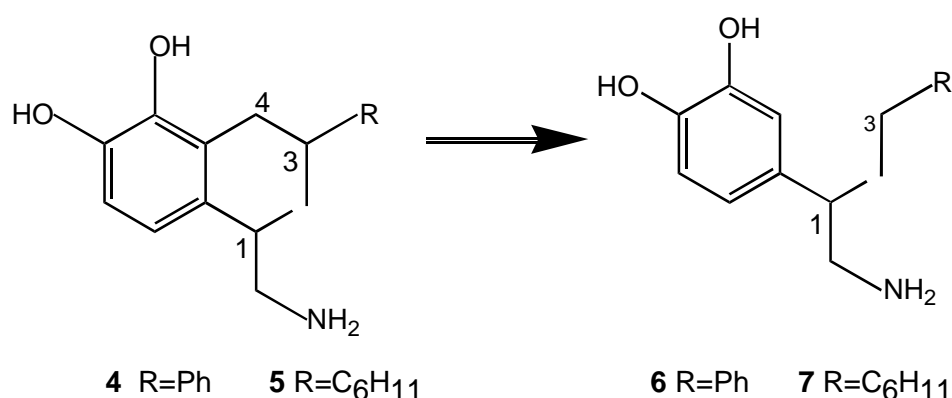
6870

Πίνακας 3. Τιμές (K_i, nM) σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς για τα παράγωγα του αμινομεθυλοϊσοχρωμανίου

Από τα δεδομένα του πίνακα 3 φαίνεται ότι η μεγαλύτερη δραστικότητα παρουσιάζεται στα παράγωγα εκείνα όπου η ομάδα R είναι η φαίνυλο- ή η κυκλοξυλομάδα. Οι ημιδύσκαμπτες αυτές ενώσεις περιέχουν δύο ασύμμετρα κέντρα, στους άνθρακες 1 και 3. Από όλα τα διαστερομερή μόνο το διαστερομερές με διαμόρφωση **1R, 3S** ήταν δραστικό (**πίνακας 3**).

Η βιολογική δραστικότητα των παραπάνω ενώσεων πρέπει να οφείλεται, τόσο στην ύπαρξη των υδροξυλομάδων στον αρωματικό δακτύλιο, σε συγκεκριμένες θέσεις, όσο και στη συγκεκριμένη στερεοχημεία των δύο ασύμμετρων κέντρων. Συμπληρωματικά βέβαια μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο, οι στερικοί περιορισμοί του ισοχρωμανικού δακτυλίου, καθώς και η ύπαρξη είτε της φαίνυλο- είτε της κυκλοξυλο-ομάδας σαν υποκαταστάτες του ισοχρωμανικού δακτυλίου.

Αν στις παραπάνω ενώσεις εξαλειφθεί ο άνθρακας 4 τότε προκύπτει μια νέα κατηγορία ενώσεων, οι β-υποκατεστημένες κατεχολαμίνες (**σχήμα 30**).



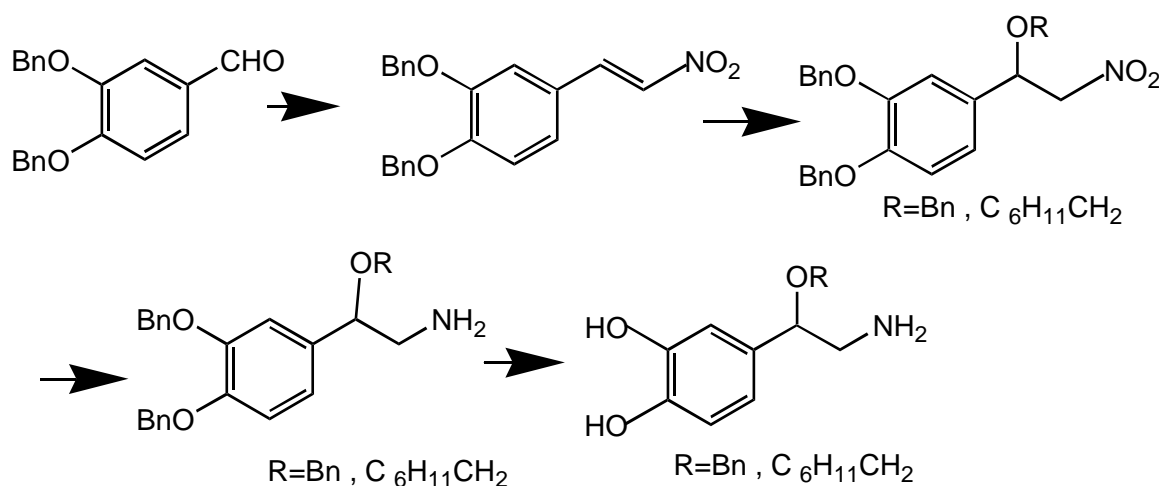
Σχήμα 30. Αποσύνδεση του άνθρακα 4 στις ενώσεις 4,5 οδηγεί στις ενώσεις 6,7.

Αν εξεταστεί η βιολογική δραστικότητα των β-υποκατεστημένων κατεχολαμινών (ενώσεις **6, 7**) και συγκριθεί με τις ενώσεις **4, 5**, θα εξαχθούν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την δραστικότητα των ενώσεων αυτών. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι, επειδή οι β-υποκατεστημένες κατεχολαμίνες περιέχουν ένα και μόνο ασύμμετρο κέντρο στον άνθρακα **1** (που αντιστοιχεί στον άνθρακα **1** των ενώσεων **4, 5**) παρέχουν επίσης πληροφορίες για τη σπουδαιότητα του ασύμμετρου κέντρου στον άνθρακα **3** (στις ενώσεις **4, 5**). Επιπλέον οι β-υποκατεστημένες κατεχολαμίνες (ενώσεις **6, 7**) είναι αρκετά εύκαμπτες, οπότε μπορεί να εξακριβωθεί η αναγκαιότητα των στερικών περιορισμών που προέρχονται από την ύπαρξη του ισοχρομανικού δακτυλίου στις ενώσεις **4, 5**.

Πέρα δε από τις παραπάνω πληροφορίες, οι β-υποκατεστημένες κατεχολαμίνες αποτελούν μια νέα κατηγορία ενώσεων, οι οποίες δεν έχουν εξετασθεί στο παρελθόν και ενδεχόμενα να έχουν ιδιαίτερα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά.

Με βάση τα παραπάνω ξεκίνησε από την ομάδα Κατερινόπουλου μια ερευνητική εργασία πάνω στη σύνθεση, σε πρώτη φάση, μιας σειράς από β-υποκατεστημένες *φαιναιθουλαμίνες*.

Οι β-μεθόξυ, β-βενζυλόξυ, και β-κυκλοεξυλομεθόξυ *φαιναιθουλαμίνες* χωρίστηκαν στους οπτικούς τους αντίποδες, με κλασικές μεθόδους, και μελετήθηκαν για τη δυνατότητα δέσμευσης με τους D1, D2, ντοπαμινεργικούς και α1, α2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρυντικά. Εμφανίστηκε εκλεκτική δέσμευση, στα (-) εναντιομερή, στους α2 υποδοχείς και επίσης μιά μικρή αλλά διακριτή δέσμευση στους D1 υποδοχείς. Επειδή οι τιμές δραστικότητας (IC50) ήταν ιδιαίτερα χαμηλές αποφασίστηκε να συντεθούν τα 3,4-διυδρόξυ ανάλογα των δύο τελευταίων παραγώγων (βενζυλόξυ- και κυκλοεξυλόξυ-) με την ελπίδα ότι η κατεχολαμινική ομάδα θα πρόσδιδε μεγαλύτερη δραστικότητα στα παράγωγα αυτά. Η συνθετική πορεία παρασκευής των 3,4 διυδρόξυ παραγώγων φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα⁶⁶.



Σχήμα 31. Σύνθεση των ρακεμικών ενώσεων **6,7**

Οι ενώσεις αυτές συντέθηκαν όπως φαίνεται στο **σχήμα 31** ως 3,4-διβενζυλόξυ παράγωγα με σκοπό να διαχωριστούν στο στάδιο αυτό, στους οπτικούς τους αντίποδες. Μετά τον οπτικό διαχωρισμό τα 3,4-διυδροξυ παράγωγα θα μπορούσαν να ανακτηθούν με υδρογονόλυση, μιά αντίδραση υψηλής απόδοσης ιδιαίτερα καθαρών προϊόντων.

Προσπάθειες όμως οπτικού διαχωρισμού των ενώσεων αυτών με τη δημιουργία διαστερομερών αλάτων (με τη χρήση είτε του ταρταρικού οξέος είτε του καμφοροσουλφονικού οξέος) ήταν άκαρπες⁶⁶.

Προσπάθειες να διαχωριστούν τα παραπάνω παράγωγα με την χρησιμοποίηση HPLC με ασύμμετρη κολώνα (chiracel OD και chiracel AD) σε συνεργασία με τα ABBOT Labs ILL , USA επίσης δεν έδωσαν τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Αποφασίστηκε τότε να γίνει η ασύμμετρη σύνθεση των β-υποκατεστημένων κατεχολαμινών προκειμένου:

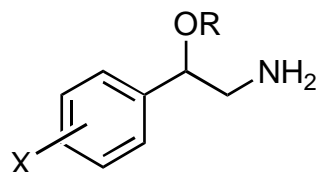
α) να παρασκευαστεί το ένα από τα δύο εναντιομερή, το οποίο θα είχε προφανώς μεγαλύτερη δραστικότητα από το ρακεμικό μίγμα.

β) να ταυτοποιηθεί η στερεοχημεία του δραστικού εναντιομερούς.

Κατά την περίοδο των συνθετικών προσεγγίσεων στην ασύμμετρη σύνθεση των β-υποκατεστημένων κατεχολαμινών (ενώσεων **6,7**), οι αντίστοιχες

ρακεμικές ενώσεις εξετάστηκαν για τη δυνατότητα δέσμευσης τους στους D1, D2, α1, α2 υποδοχείς.

Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα απογοητευτικά. Η δραστικότητα των ρακεμικών μορφών των ενώσεων **6**, **7** ήταν στα ίδια επίπεδα με αυτή των β-υποκατεστημένων φαιαιθλαμινών (**πίνακας 4**).



Ομάδα X	Ομάδα R	D ₁	D ₂	α ₁	α ₂
H	Bn	NA*	NA	NA	7
H	Me	NA	NA	NA	2
H	C ₆ H ₁₁ CH ₂	NA	NA	NA	6
3,4 -(OH) ₂	Bn	2.0	NA	NA	6.1
3,4-(OH) ₂	C ₆ H ₁₁ CH ₂	1.4	NA	NA	5.5
(-)APO		0.43	0.22	-	-
Noradrenaline		-	-	1.5	0.75

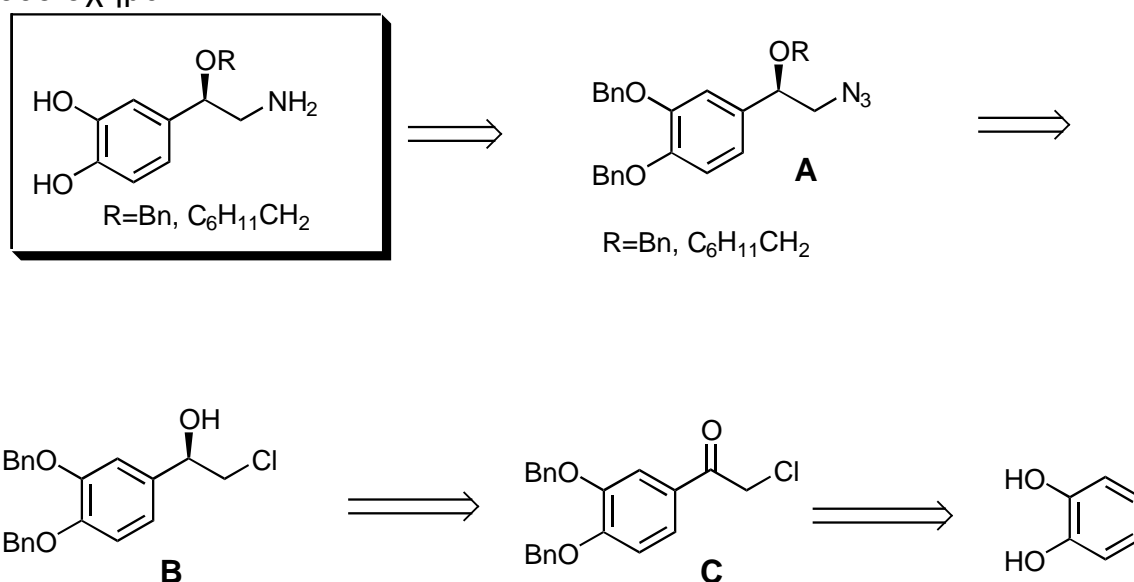
Πίνακας 4. Τιμές (IC₅₀ μM) για τις β υποκατεστημένες αρυλοαιαθλαμίνες. * (NA) μη δραστικά μέχρι τη συγκέντρωση των 10μM. APO = Απομορφίνη

Εαν ένα από τα δύο εναντιομερή ενός εν δυνάμει φαρμάκου είναι δραστικό, τότε και το ρακεμικό μίγμα παρουσιάζει σημαντική δραστικότητα αν και χαμηλότερη του εναντιομερούς (π.χ βλέπε δεδομένα στην 2^η και 3^η σειρά του **πίνακα 3**. Εφ'όσον τα ρακεμικά μίγματα παρουσίασαν τόσο χαμηλή δραστικότητα δεν ήταν πλέον αναμενόμενη η δραστικότητα σε οποιαδήποτε από τα εναντιομερή. Εξέλειπε λοιπόν ο πρώτος και κυριότερος λόγος για τον οποίο αποφασίστηκε το συγκεκριμένο συνθετικό πρόγραμμα. Θεωρήθηκε

όμως σημαντικό να συνεχισθεί η ασύμμετρη σύνθεση των παραπάνω ενώσεων με τη λογική ότι αποτελούσε μια πρωτότυπη μέθοδο παρασκευής ασύμμετρων β-υποκατεστημένων κατεχολαμινών που δεν είχε δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ρετροσυνθετική πορεία

Η ρετροσυνθετική προσέγγιση για την παρασκευή των ασύμμετρων β-υποκατεστημένων κατεχολαμινών περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα.



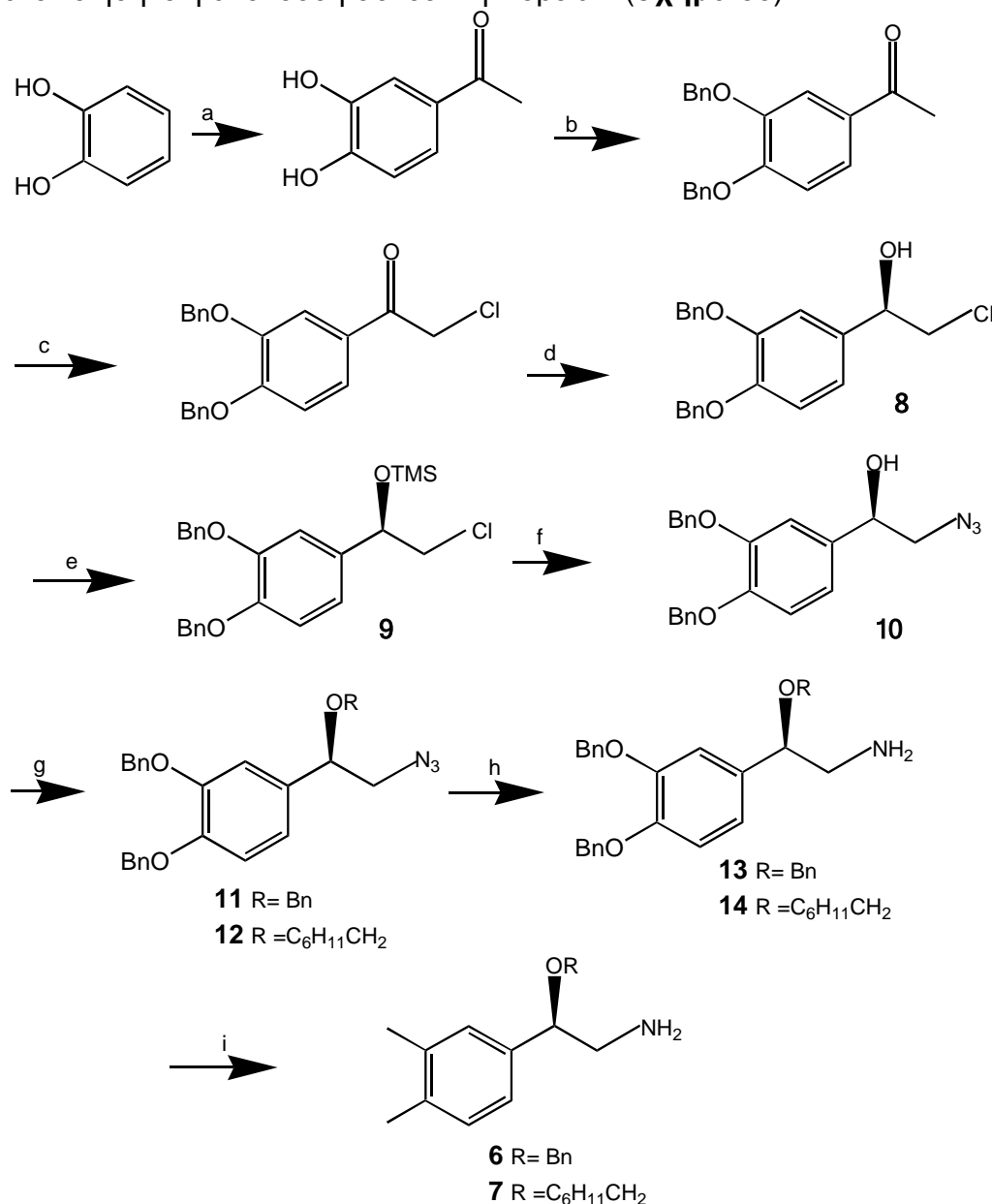
Σχήμα 32. Ρετροσυνθετική πορεία ασύμμετρης παρασκευής των ενώσεων **6,7**

Τα τελικά προϊόντα μπορούν να προκύψουν από τις αντίστοιχες **A** ενώσεις. Σε αυτές οι αρωματικές υδροξυλομάδες είναι προστατευμένες σαν βενζυλαιθέρες, ενώ η αμινομάδα ουσιαστικά προκύπτει από την άζιδο-ομάδα. Οι ενώσεις **A** μπορούν να προκύψουν από την ένωση **B** μέσω αιθεροποίησης του υδροξυλίου με βένζυλο- και κυκλοεξυλομέθυλο- χλωρίδια, και τέλος μέσω πυρηνόφιλης υποκατάστασης του χλωριδίου από το άζιδιο. Η ένωση **B** μπορεί να προέλθει από την ένωση **C** μέσω ασύμμετρης αναγωγής της καρβonyλομάδας. Το στάδιο αυτό είναι και το πιο σημαντικό, δεδομένου ότι πρέπει να χρησιμοποιηθούν στερεοειδικά αντιδραστήρια προκειμένου να

επιτευχθεί υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα. Τελικά η ένωση **C** μπορεί να προέλθει από κατεχόλη με μία αντίδραση Friedel-Crafts, και με ακόλουθη προστασία των αρωματικών υδροξυλίων.

ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Με βάσει την παραπάνω ρετροσύνθεση (σχήμα 32) πραγματοποιήθηκε η ακόλουθη συνθετική πορεία⁶⁷ (σχήμα 33).



Σχήμα 33. Ασύμμετρη σύνθεση των ενώσεων **6,7**
a) $\text{AlCl}_3, \text{CH}_3\text{COCl}$, 70% **b)** $\text{BnCl K}_2\text{CO}_3 \text{ NaI}$ 80% **c)** BnMe_3NCl 91% **d)** $(-)\text{ipr}_2\text{BCl}$ 55% **e)** TMSCl ιμιδαζόλιο DMAP 90% **f)** $\text{NaN}_3 \text{ Bu}_4\text{NI}$ 80c 12h μετά

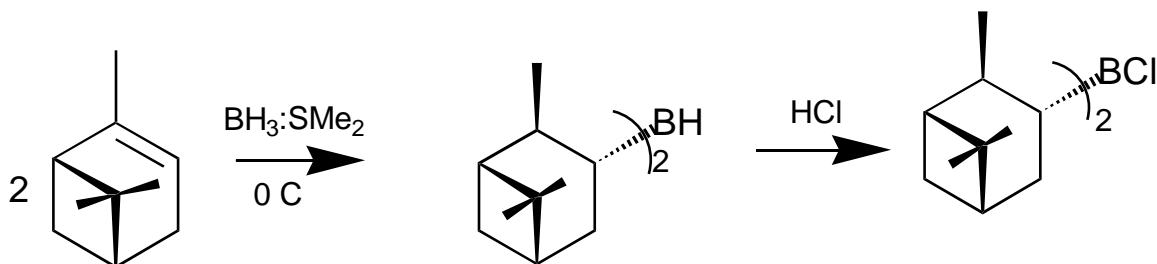
3% HCl 76% **g)** NaH, DMF C₆H₁₂CH₂OTS 31% ή PHCH₂Cl 90% **h)** 10%Pt /C H₂ EtOH 15h 94% **i)** 10%Pd/C H₂ EtOH 2h 90%

Η συνθετική πορεία ξεκινάει με μια αντίδραση Friedel-Crafts στην κατεχόλη οδηγώντας στην 3,4 διυδροξυ ακετοφαινόνη⁶⁸. Δεδομένου ότι κατά την εξέλιξη της συνθετικής πορείας χρησιμοποιούνται βασικές συνθήκες, πρέπει να προστατευθούν τα αρωματικά υδροξύλια. Από την πληθώρα των πιθανών προστατευτικών ομάδων επιλέχθηκε να προστατευθούν τα αρωματικά υδροξύλια σαν βενζυλαιθέρες. Η επιλογή αυτή προήλθε έπειτα από αρκετές αποτυχημένες προσπάθειες που έγιναν, χρησιμοποιώντας διάφορες προστατευτικές ομάδες. Η προστασία των αρωματικών υδροξυλίων για παράδειγμα, σαν δι(tert-βουτυλο διμεθυλοσίλυλο)-, ή σαν διμεθυλοαιθέρες παρουσίασαν προβλήματα κατά τη διάρκεια της αποπροστασίας των υδροξυλίων αυτών⁶⁹.

Η επόμενη αντίδραση είναι η μετατροπή της 3,4 διβενζυλοξυ ακετοφαινόνης⁷⁰ στην αντίστοιχη α-χλωρο ακετοφαινόνη. Η μετατροπή αυτή απαιτεί συνθήκες αντίδρασης οι οποίες οδηγούν σε μονοχλωρίωση. Η ρύθμιση των συνθηκών της αντίδρασης αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η επιθυμητή α-χλωρο ακετοφαινόνη μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε δι ή τριχλωρακετοφαινόνη καθώς είναι το ενδιάμεσο στάδιο της αντίστοιχης αλοφορμικής αντίδρασης. Η παρασκευή της επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας το βενζυλοτριμεθυλοαμμώνιο διχλωριούχο ιωδίδιο σαν καταλύτη μεταφοράς φάσεων με μια σχεδόν ποσοτική αντίδραση χωρίς να παραχθούν τα δι ή τρίχλωρο παραπροϊόντα⁷¹.

Η επόμενη αντίδραση είναι η εναντιοεκλεκτική αναγωγή της υποκατεστημένης ακετοφαινόνης προς την αντίστοιχη δευτεροταγή αλκοόλη. Για την αντίδραση αυτή ακολουθήθηκε η ήδη δοκιμασμένη μέθοδος, η οποία χρησιμοποιεί το χλωρο διίσοπινוקαμφαινυλο βοράνιο (**DIP-CI**) για την παραγωγή ασύμμετρων δευτεροταγών αλκοολών⁷².

Το χλωρο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βοράνιο (**DIP-Cl**) αν και είναι εμπορικά διαθέσιμο, εντούτοις παρασκευάστηκε μέσω υδροβορίωσης στο α-πινένιο, και προσθήκης άνυδρου αέριου υδροχλωρίου στο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βοράνιο το οποίο σχηματίζεται ενδιάμεσα⁷² (σχήμα 34).



Σχήμα 34. Αντίδραση σχηματισμού του Χλωρο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βορανίου.

Η εναντιομερική περίσσεια του 1R (α) πινενίου που χρησιμοποιήθηκε είναι 91%. Παρολα αυτά η εναντιομερική περίσσεια του χλωρο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βορανίου πρέπει να είναι πολύ πιά μεγάλη. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υπάρχουν, το ενδιάμεσο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βοράνιο (**lpc**)₂**BH** καθιζάνει σαν κρυσταλλικό στερεό, εμπλουτισμένο με το ισομερές (α)-πινένιο, το οποίο βρίσκεται σε περίσσεια, ενώ στο διάλυμα παραμένει η "πρόσμιξη" από το άλλο ισομερές. Μπορεί δηλαδή να θεωρηθεί ότι λαμβάνει χώρα μια εκλεκτική κρυστάλλωση⁷².

Το κρυσταλλικό διϊσοπιννοκαμφαινυλο βοράνιο (**lpc**)₂**BH** κατεργάστηκε με ισομοριακή ποσότητα HCl σε άνυδρο αιθέρα. Εξάτμιση του διαλύτη και ψύξη στους 0°C δεν οδήγησε στο σχηματισμό του αναμενόμενου στερεού χλωρο διϊσοπιννοκαμφαινυλο βορανίου το οποίο έχει σημείο τήξης⁷² $54\text{-}56^\circ\text{C}$. Αντίθετα το προϊόν το οποίο προέκυψε ήταν παχύρευστο υγρό. Γιαυτό το λόγο εναλλακτικά το κρυσταλλικό διϊσοπιννοκαμφαινυλο βοράνιο (**lpc**)₂**BH** διαλύθηκε σε συγκεκριμένη

ποσότητα άνυδρου τετραϋδροφουρανίου και στο διάλυμα αυτό προστέθηκε ισομοριακή ποσότητα διαλύματος HCl σε άνυδρο

τετραϋδροφουράνιο. Το διάλυμα⁷³ του **(Ipc)₂B-Cl** που προέκυψε χρησιμοποιήθηκε στην αντίδραση αναγωγής της υποκατεστημένης ακετοφαινόνης.

Ακολουθεί μια αντίδραση προστασίας του βενζυλικού υδροξυλίου με τριμεθυλοσιλοχλωρίδιο.

Η συνθετική πορεία συνεχίζεται με μετατροπή του χλωριδίου (της ένωσης **8**) στο αντίστοιχο αζίδιο (ένωση **10**) με την βοήθεια του τετραβουτυλοαμμωνιούχου ιωδίου σε καταλυτική ποσότητα, η παρουσία του οποίου κρίθηκε αναγκαία, λόγω της αδράνειας γενικά των χλωριδίων στην μετατροπή τους σε αζίδια⁷⁴. Σε ελαφρά όξινες συνθήκες ακολουθεί η απομάκρυνση της προστατευτικής τριμεθυλοσιλομάδας.

Στην ένωση **10** μετρήθηκε η εναντιομερική της περίσσεια με τη χρησιμοποίηση του tris (trifluoroacetyl d camphorato) europium (III) ασύμμετρου αντιδραστήριου χημικής μετατόπισης και ήταν 77%.

Ο σχηματισμός του βένζυλο (**11**) ή κυκλοεξυλομεθυλοαιθέρα (**12**) είναι το επόμενο βήμα χωρίς σημαντικά προβλήματα, όπως τέλος χωρίς δυσκολίες πραγματοποιείται και η ποσοτική μετατροπή της άζιδο ομάδας σε άμινο ομάδα κάτω από συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης (ενώσεις **13,14**).

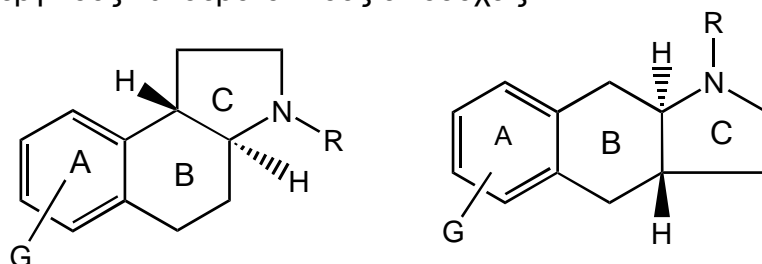
Για τη μετατροπή αυτή χρησιμοποιήθηκε καταλύτης 10% πλατίνα σε άνθρακα προκειμένου να μείνουν ανέπαφοι οι βενζυλαιθέρες, που υπάρχουν στα μόρια και οι οποίοι υδρογονολύονται παρουσία καταλυτών παλλαδίου.

Τα τελικά προϊόντα προκύπτουν μέσω αποπροστασίας των αρωματικών υδροξυλίων. Η αποπροστασία αυτή έγινε με μιά χρονικά ελεγχόμενη καταλυτική υδρογόνωση με καταλύτη αυτή τη φορά παλλάδιο σε άνθρακα. Αν και στις ενώσεις αυτές υπάρχουν τρεις βενζυλομάδες εντούτοις επιτεύχθηκε να υδρογονολυθούν μόνο οι αρωματικοί βενζυλαιθέρες. Η χημειοεκλεκτικότητα αυτή οφείλεται στη διαφορετική δραστικότητα των άρυλο βενζυλαιθέρων, σε σχέση με τους άλκυλο βενζυλαιθέρες.

**Διαστεροεκλεκτική σύνθεση δύσκαμπτων
παραγώγων των βενζο[*f*]ινδολίων**

**Αιτιολόγηση ασύμμετρης παρασκευής δύσκαμπτων
παραγώγων
των βενζο[*f*]ινδολίων**

Το 1993 οι Lin et al παρασκεύασαν ορισμένα παράγωγα των βενζο([*f*] και [*e*]) ινδολίων⁷⁵ (σχήμα 39), και εξέτασαν τη δραστηριότητά τους σε ντοπαμινεργικούς και σεροτονικούς υποδοχείς.



Σχήμα 35. Βενζο[*e*]ινδόλια και βενζο[*f*]ινδόλια (R=H, alkyl G=OH, OMe, H)

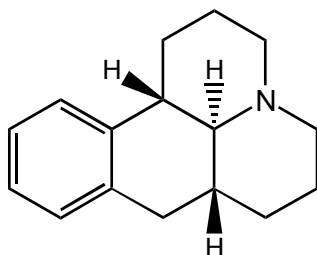
Οι ενώσεις αυτές είναι πανομοιότυπες με τις βενζο([*f*] και [*g*])κινολίνες (σχήμα 16,17), με τη διαφορά ότι ο τρίτος δακτύλιος **C** είναι πενταμελής και όχι εξαμελής. Από την εξέταση των αποτελεσμάτων δέσμευσης των ενώσεων σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς προέκυψε ότι, οι ενώσεις αυτές ακολουθούν τα ίδια γενικά χαρακτηριστικά δραστηριότητας με τις βενζο([*f*] και [*g*])κινολίνες, δηλαδή *trans* συμπύκνωση των δακτυλίων **B**, **C**, υδρόξυ υποκατάσταση στον αρωματικό πυρήνα σε *meta* θέση σε σχέση με την αιθυλοαμινομάδα, και υποκατάσταση στο άτομο του αζώτου μέχρι τρία άτομα άνθρακα.

Σε γενικές γραμμές όμως παρατηρείται μια αύξηση στη βιολογική δραστηριότητα των ενώσεων αυτών σε σχέση με τις βενζο([*f*] και [*g*])κινολίνες, η οποία μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη του πενταμελούς δακτυλίου **C**. Η αντικατάσταση του εξαμελούς δακτυλίου **C** στις βενζοκινολίνες από έναν πενταμελή δακτύλιο **C** στα βενζοινδόλια, έχει σαν συνέπεια τόσο την αύξηση

της δυσκαμψίας του μορίου, όσο και τη διαφορετική διαμόρφωση του ατόμου του αζώτου σε σχέση με τον αρωματικό δακτύλιο.

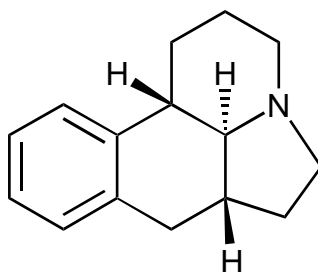
Συμπερασματικά το μόριο των βενζοινδολίων έχει πολύ μικρότερο αριθμό διαμορφώσεων σε σχέση με τις βενζοκινολίνες, ενώ επιτυγχάνεται σε μεγαλύτερο βαθμό η συνεπιπεδότητα της αιθυλοαμινομάδος με τον αρωματικό δακτύλιο.

Δύο χρόνια αργότερα οι Κατερινόπουλος και Κουβαράκης συνέθεσαν ένα ακόμα πιο δύσκαμπτο μόριο από τις βενζοκινολίνες, με τέσσερις δακτυλίους^{76α} (σχήμα 36). Τα βιολογικά αποτελέσματα αυτών, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των Schuster et al^{76β} παρουσίασαν εξαιρετικό ενδιαφέρον, καθώς οι ενώσεις αυτές έδειξαν αξιοσημείωτη δραστηριότητα σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.



Σχήμα 36. Οκταυδροναφθοκινολιζίνες (trans - trans συμπύκνωση δακτυλίων)

Ο συνδυασμός των μοριακών μορφών των βενζοινδολίων και των οκταυδροναφθοκινολιζινών οδηγεί σε μια καινούργια ένωση (σχήμα 37) με κοινά χαρακτηριστικά από τις παραπάνω μορφές.



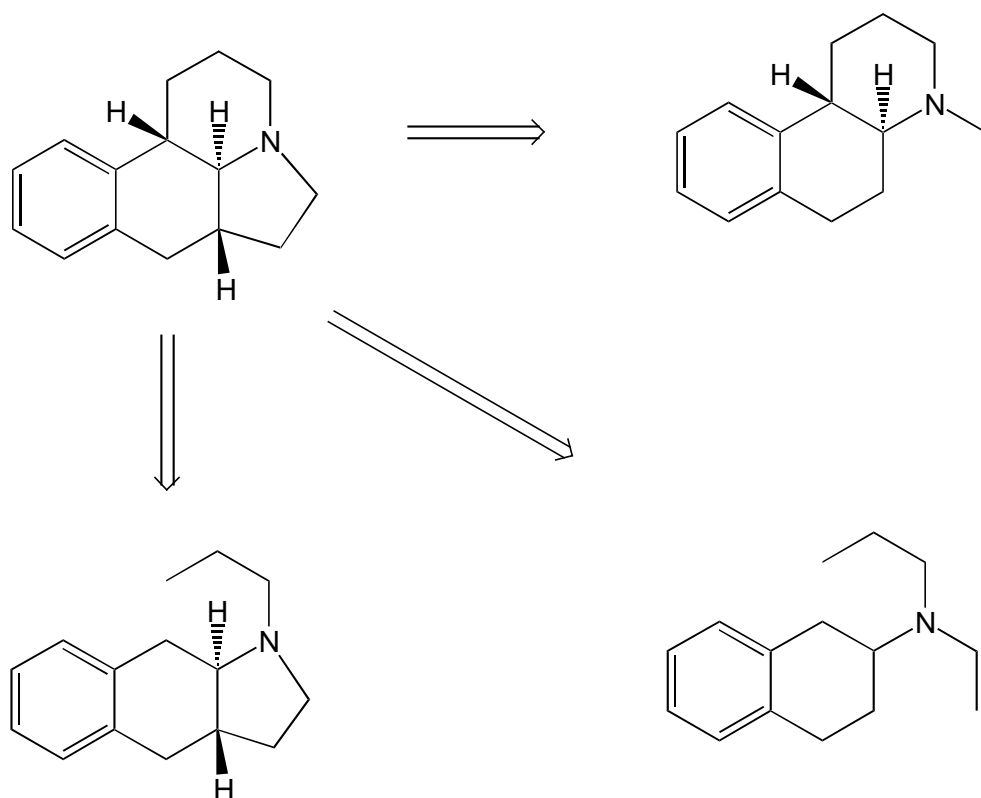
(15)

Σχήμα 37. Δύσκαμπτο παράγωγο των βενζο[β]ινδολίων.

Η ένωση αυτή περιέχει έναν πενταμελή δακτύλιο (χαρακτηριστικό των βενζοινδολίων) και το συνδυασμό του τέταρτου δακτυλίου με trans-trans συμπύκνωση (χαρακτηριστικό των οκταϋδροναφθοκινολιζινών).

Χαρακτηριστικά της ένωσης 15.

- Η ένωση **15** λόγω του πενταμελούς δακτυλίου αλλά και της γενικότερης συμπύκνωσης των δακτυλίων, είναι αρκετά **δύσκαμπτη** τουλάχιστον σε βαθμό συγκρίσιμο με τις οκταϋδροναφθοκινολιζίνες. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι οι διαμορφώσεις που μπορεί να πάρει το μόριο είναι περιορισμένες. Συνεπώς οι αλληλεπιδράσεις με τον υποδοχέα πιστεύεται ότι θα είναι πιο συγκεκριμένες, παρέχοντας πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την τοπογραφία των δραστικών περιοχών του.
- Δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στο παράγωγο με **trans-trans συμπύκνωση των δακτυλίων**. Αυτό συμβαίνει γιατί η trans συμπύκνωση των δακτυλίων εξασφαλίζει την συνεπιπεδότητα του αρωματικού δακτυλίου και της αμινομάδος, (anti periplanar conformation), η οποία είναι μια αναγκαία συνθήκη για ντοπαμινεργική δραστικότητα. Εξάλου τόσο στις βενζοκινολίνες όσο και στα βενζοινδόλια τα trans παράγωγα είναι βιολογικά ενεργά.
- Η ένωση **15** μπορεί να θεωρηθεί ότι προέρχεται από απλούστερα μόρια, τα οποία έχουν υψηλή ικανότητα σύνδεσης με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (**σχήμα 38**). Αρα υπάρχουν βάσιμες ελπίδες ότι και η ίδια η ένωση 15 θα έχει υψηλή δραστικότητα.



Σχήμα 38. Αποσύνδεση της **ένωσης 15** οδηγεί σε βιολογικά δραστικές ενώσεις

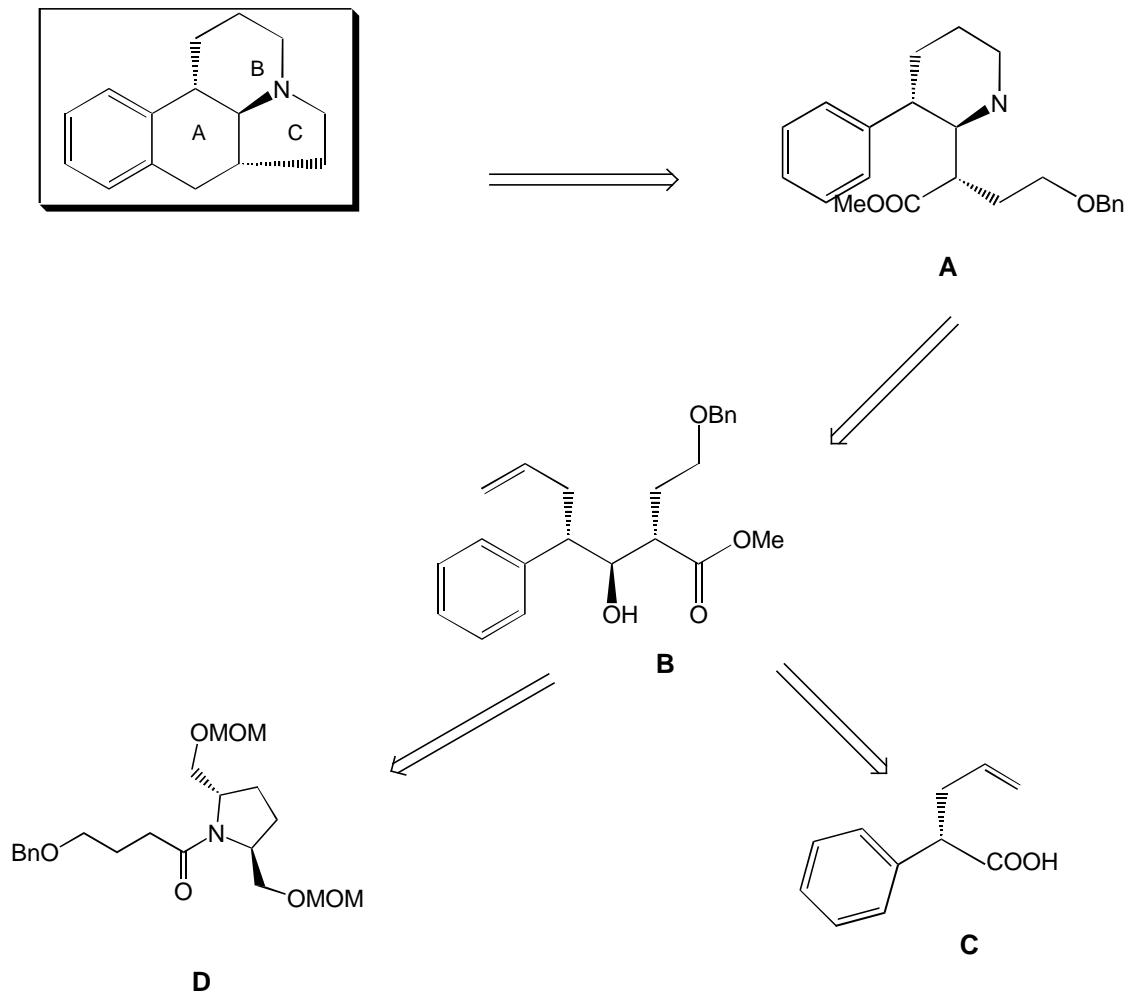
- Είναι γνωστό ότι η ύπαρξη υποκαταστατών στον αρωματικό πυρήνα, (κυρίως υδροξυλίων, σε συγκεκριμένες θέσεις) αυξάνει σε μέγιστο βαθμό τη δραστηριότητα των ενώσεων. Η **ένωση 15** παρότι δεν έχει αρωματικούς υποκαταστάτες μπορεί να λειτουργήσει σαν ένωση αναφοράς, δηλαδή η βιολογική δραστηριότητά της καθορίζει, κατά κάποιον τρόπο, και τη δραστηριότητα των αντίστοιχα υδρόξυ υποκατεστημένων ενώσεων. Το ίδιο συμβαίνει και με τις μη υδρόξυ υποκατεστημένες βενζοκινολίνες οι οποίες παρουσιάζουν δραστηριότητα.
- Είναι γενικά αποδεκτό ότι η φαρμακολογική εξέταση των εναντιομερών μορφών των ενώσεων είναι σημαντικότερη, δεδομένου ότι αυτές είναι ισχυρότερα εργαλεία στη μελέτη των στεreoχημικών αλληλεπιδράσεων της ντοπαμίνης με τον υποδοχέα. Όπως φαίνεται στο **σχήμα 37** η **ένωση 15** έχει τρία ασύμμετρα κέντρα με δεδομένη στεreoχημεία, άρα είναι αρκετά

σημαντική η φαρμακολογική εξέταση των **εναντιομερών** μορφών της. Από τα δύο δυνατά εναντιομερή πιστεύεται, ότι η πιο δραστική μορφή είναι αυτή που παρουσιάζεται στο **σχήμα 37** καθώς ανάλογη στεreoχημική διάταξη υπάρχει στις βιολογικά ενεργές μορφές τόσο των βενζοινδολίων όσο και των βενζοκινολινών.

Συνδυάζοντας όλα τα παραπάνω στοιχεία θεωρήθηκε αρκετά δόκιμο να παρασκευαστεί η ένωση 15 και να μελετηθεί η φαρμακολογική της συμπεριφορά.

Ρετροσυνθετική προσέγγιση ασύμμετρης παρασκευής δύσκαμπτων παραγώγων των βενζο[*f*]ινδολίων

Η ρετροσυνθετική προσέγγιση για την ασύμμετρη παρασκευή της
ένωσης **15** περιγράφεται διεξοδικά στο ακόλουθο σχήμα



Σχήμα 39. Ρετροσυνθετική προσέγγιση για την ασύμμετρη σύνθεση της ένωσης **15**

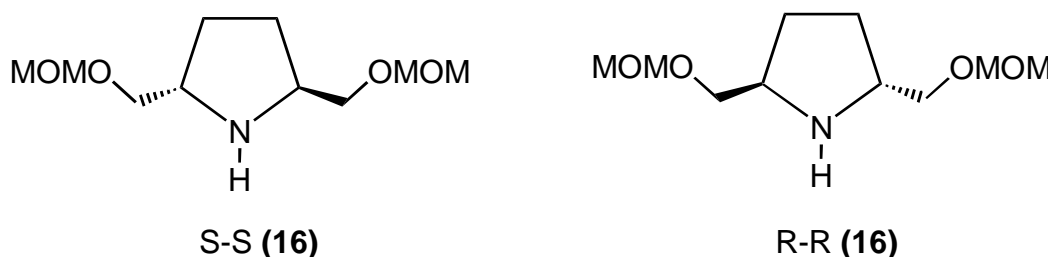
Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα η ρετροσυνθετική πορεία στηρίζεται σε τέσσερις βασικά ενώσεις, κομβικά σημεία, κάθε ένα από τα οποία έχει τη δική του σπουδαιότητα. Η ρετροσυνθετική πορεία ξεκινάει από την ένωση (2*S*,5*S*) δι(μεθοξυμεθοξυ) μέθυλο πυρολιδινικό [(4 βενζυλόξυ) βουτυρικό] αμίδιο (ένωση **D**) η οποία περιέχει ουσιαστικά την ανθρακική

αλυσίδα του δακτυλίου **C** της ένωσης **15**. Η ένωση **C** ((S)-2-φαίνυλο-4-πεντενοϊκό οξύ) παρασκευάζεται με τη βοήθεια της (2R,5R)-δι(μεθοξυμεθοξυ)μεθυλο πυρολιδίνης εμπεριέχοντας ήδη ένα ασύμμετρο κέντρο, καθώς επίσης και την ανθρακική αλυσίδα του δακτυλίου **B** της ένωσης **15**. Οι δύο αυτές ενώσεις ενώνονται μεταξύ τους οδηγώντας στην ένωση **B**. Η ένωση **B** είναι αρκετά σημαντική καθώς έχουν δημιουργηθεί και τα τρία ασύμμετρα κέντρα που υπάρχουν στην προς σύνθεση ένωση. Η ένωση **B** καταλήγει με μία σειρά αντιδράσεων στη ένωση **A**, όπου έχει εισαχθεί πλέον το άτομο του αζώτου και έχει δημιουργηθεί ο πρώτος ετεροκυκλικός δακτύλιος. Τέλος, με απλές μετατροπές των χαρακτηριστικών ομάδων κλείνουν και οι επόμενοι δύο δακτύλιοι οδηγώντας στην τελική ένωση.

Συνθετική πορεία ασύμμετρης παρασκευής δύσκαμπτων παραγώγων των βενζο[f]ινδολίων

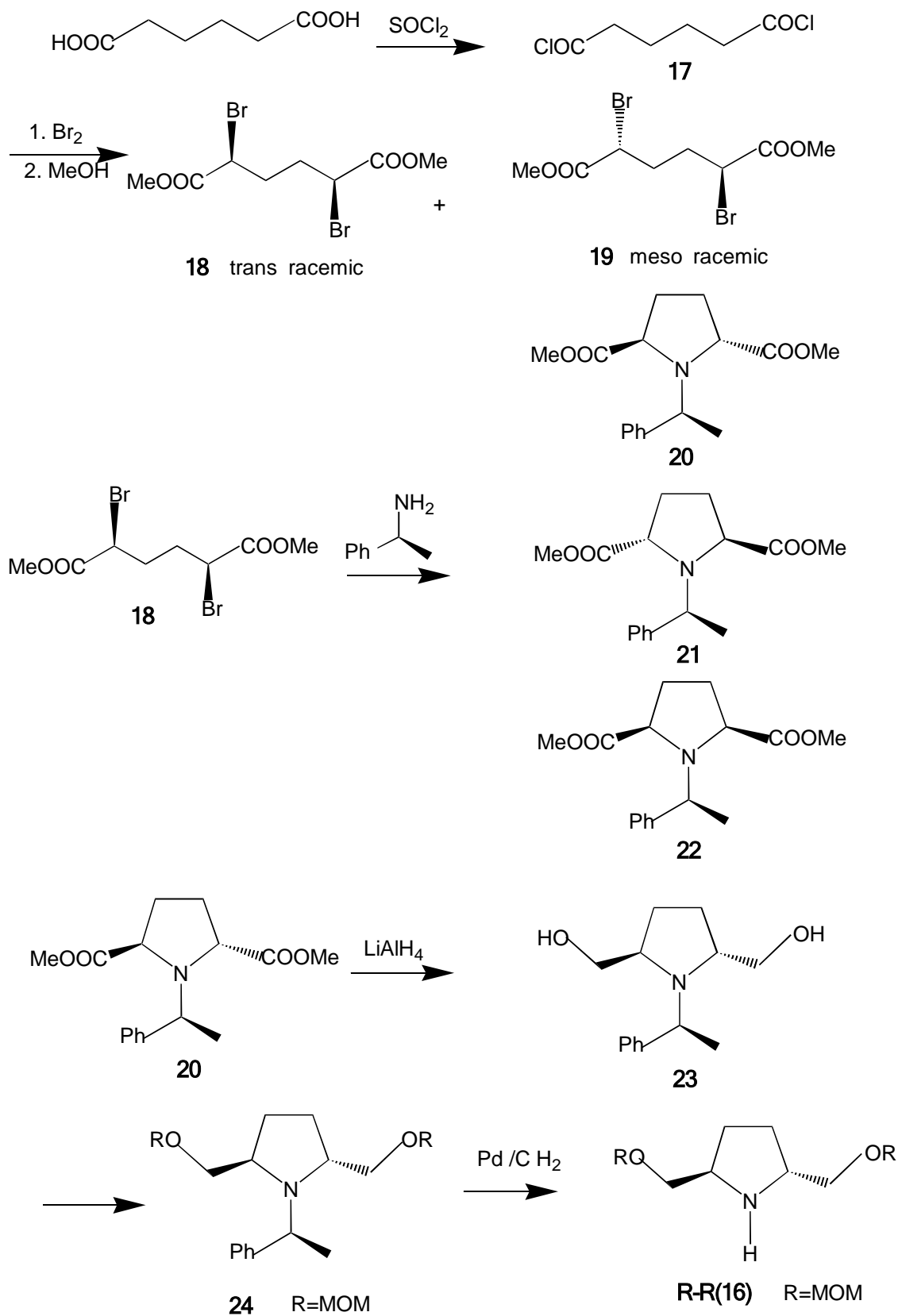
1. Σύνθεση των trans 2, 5 διϋποκατεστημένων πυρολιδινών

Στην παραπάνω ρετροσυνθετική πορεία (σχήμα 39) εμφανίζονται οι trans 2, 5- διϋποκατεστημένες πυρολιδίνες. Οι ενώσεις αυτές (σχήμα 40) παρασκευάστηκαν σύμφωνα με βιβλιογραφική αναφορά⁷⁷ και χρησιμοποιήθηκαν σαν χειρικά βοηθήματα. Από βιβλιογραφικά δεδομένα είναι γνωστή η συμμετοχή τους σε αντιδράσεις αλκυλίωσης⁷⁸ ακυλίωσης^{79,80} και αλδολικής συμπύκνωσης⁸¹ με αρκετά υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα, και σχετικά υψηλές χημικές αποδόσεις.



Σχήμα 40. trans 2,5-διϋποκατεστημένες πυρολιδίνες

Από τους διαφορετικούς τρόπους σύνθεσης των trans 2,5-διϋποκατεστημένων πυρολιδινών ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία του σχήματος 41 δεδομένου ότι με αυτή τη συνθετική πορεία μπορούν να παρασκευαστούν σχετικά μεγάλες ποσότητες από τις παραπάνω ενώσεις, ενώ παράγονται συγχρόνως και τα δύο ισομερή αυτών⁷⁷



Σχήμα 41. Παρασκευή ασύμμετρων 2,5 *trans* διϋποκατεστημένων πυρολιδινών

Η πρώτη αντίδραση είναι η ποσοτική μετατροπή του αδιπικού οξέος στο αντίστοιχο διχλωρίδιο. Ακολουθεί μία αντίδραση διβρωμίωσης του αδιπικού διχλωριδίου και σε δεύτερο στάδιο αντίδραση με μεθανόλη δίνοντας τον α,α-δίβρωμο αδιπικό διμεθυλεστέρα⁸² σαν μίγμα της cis και trans μορφής (**18,19**). Το meso παράγωγο **19** είναι στερεό με σχετικά υψηλό σημείο τήξης, ενώ το trans παράγωγο **18** είναι υγρό σε θερμοκρασία δωματίου. Παρότι το trans ισομερές διαχωρίζεται με διήθηση, εντούτοις περιέχει ή μετασχηματίζεται στο cis ισομερές. Μπορεί δηλαδή να ειπωθεί ότι, στο μίγμα των δύο ισομερών υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ των δύο μορφών και κατά τη διάρκεια διαχωρισμού τους έχουμε το φαινόμενο της αρχής του Le Chatelie. Στην αντίδραση αυτή το 50% περίπου είναι το meso ισομερές. Παρολα αυτά το ισομερές αυτό δεν αχρηστεύεται αλλά μετατρέπεται στο trans προϊόν. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με αντίδραση του meso ισομερούς με βρωμιούχο κάλιο.

Το trans παράγωγο (μαζί με κάποιο ποσοστό meso) αντιδρά με την (S) α-μεθυλο βενζυλαμίνη (98%ee) δίνοντας και τα τρία δυνατά διαστερομερή (**20,21,22**).

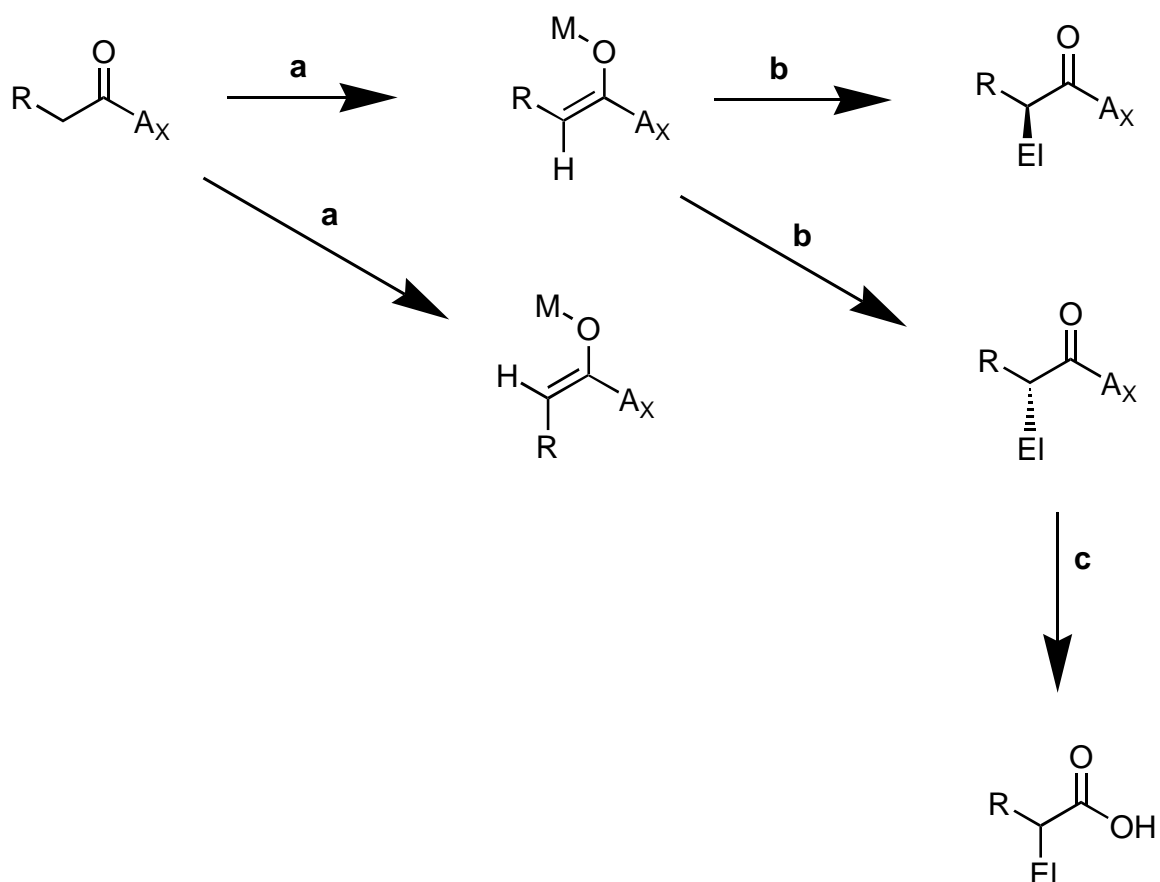
Η οπτικά ενεργή α-μέθυλο βενζυλαμίνη λειτουργεί τόσο σαν δότης της αμινομάδος, όσο και σαν χειρικό βοήθημα. Η αντίδραση όπως φαίνεται και στο **σχήμα 41** οδηγεί σε τρία προϊόντα, τα οποία μπορούν να διαχωριστούν με χρωματογραφικό διαχωρισμό. Δυστυχώς το ποσοστό του παραγώγου **22** το οποίο είναι οπτικά ανενεργό είναι μεγαλύτερο από 50%. Βασική υδρόλυση με MeONa στο μίγμα των τριών ισομερών οδηγεί σε εκλεκτική υδρόλυση του cis ισομερούς (**22**) αφήνοντας αμετάβλητα τα trans ισομερή (**20,21**). Το μίγμα των δύο trans ισομερών διαχωρίζεται, σε ένα ποσοστό, με εκλεκτική κρυσταλλοποίηση από όπου προκύπτει το 2R,5R ισομερές σαν στερεό. Το υπόλοιπο ποσό από τα δύο trans ισομερή διαχωρίζεται με χρωματογραφικό διαχωρισμό.

Ακολουθεί η αναγωγή της ένωσης **20** προς την αντίστοιχη διόλη **23**. Ακολουθεί μια αντίδραση αιθεροποίησης της διόλης **23** με μεθοξυ μεθυλο

χλωρίδιο χωρίς σημαντικά προβλήματα. Τέλος με μια αντίδραση καταλυτικής υδρογόνωσης προκύπτει το τελικό προϊόν R-R **16**.

Οι τρεις τελευταίες αντιδράσεις πραγματοποιούνται και για την ένωση **21** καταλήγωντας ανάλογα στην ένωση S-S **16**.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι *trans* 2,5 διϋποκατεστημένες πυρολιδίνες μπορούν να δράσουν σαν χειρικά βοηθήματα περιγράφεται στο επόμενο σχήμα



Σχήμα 42. Μηχανισμός δράσης των *trans* 2,5 διϋποκατεστημένων πυρολιδινών

Εστω ότι υπάρχει ένα καρβονυλικό παράγωγο και με A_x το χειρικό βοήθημα (*trans* 2,5 διϋποκατεστημένες πυρολιδίνες), τότε για να παρασκευαστεί μια ένωση με ένα ασύμμετρο κέντρο και με υψηλή εναντιομερική περίσσεια, αυτό είναι συνδυασμός τριών επιμέρους σταδίων.

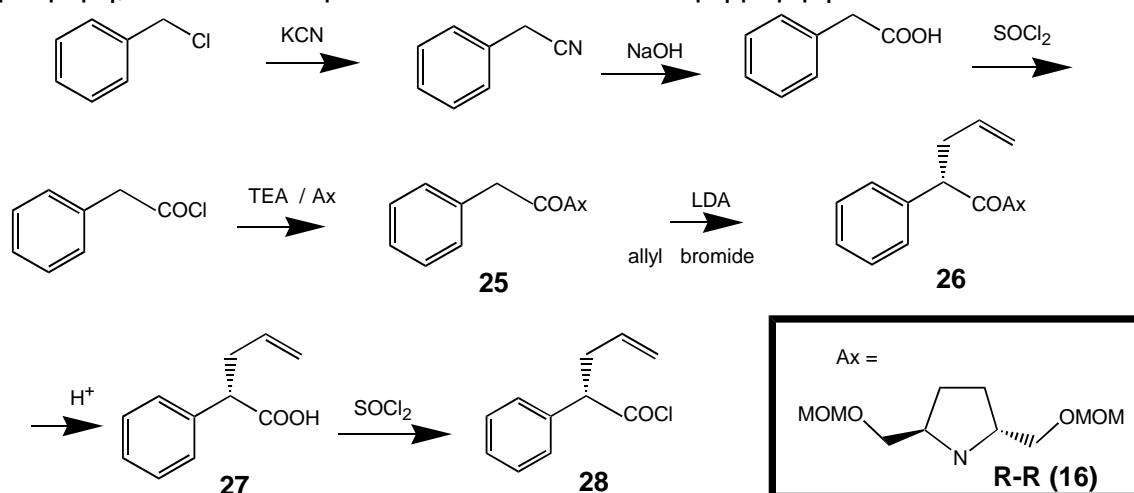
Στο **πρώτο στάδιο** η διαστερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης **a** (**σχήμα 42**) πρέπει να είναι πάνω από 98%. Δηλαδή θα πρέπει κατά τη διάρκεια της ενολοποίησης να παράγεται μόνο μία από τις δύο ενολικές διαμορφώσεις. Πιθανότερο είναι να σχηματίζεται, το παράγωγο με τη Z διαμόρφωση, η οποία ευνοείται λόγω μικρότερων στερικών παρεμποδίσεων ανάμεσα στην ομάδα R και το χειρικό βοήθημα.

Το **δεύτερο σημείο** είναι η εναντιοεκλεκτικότητα της αντίδρασης **b** (**σχήμα 42**) η οποία πρέπει να είναι τουλάχιστον 98%. Δηλαδή το χειρικό βοήθημα πρέπει να δημιουργεί ένα τέτοιο στερικό περιβάλλον, ώστε να παρεμποδίζει τη μία από τις δύο εναντιοτοπικές επιφάνειες, και άρα το ηλεκτρονιόφιλο να έρχεται από εκείνη τη επιφάνεια με τις μικρότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Το **τρίτο σημείο** είναι η αποχώρηση του χειρικού αντιδραστήριου (**σχήμα 42** αντίδραση **c**) η οποία πρέπει να γίνεται με λιγότερο από 1% ρακεμοποίηση και υπό τις πιο απλές συνθήκες.

2. Σύνθεση του (S) 2-φαίνυλο-4-πεντενοϊκού οξέος (ένωση C σχήμα 39)

Η παρασκευή του ασύμμετρου 2-φαίνυλο 4-πεντενοϊκού οξέος περιγράφεται στο **σχήμα 43**. Αντίδραση του βενζυλοχλωριδίου με κυανιούχο κάλιο και βασική υδρόλυση του παραγόμενου βενζυλονιτριλίου οδηγεί στο φαινυλοξικό οξύ. Ακολουθεί η παρασκευή του αντίστοιχου ακυλοχλωριδίου με θειονυλοχλωρίδιο. Αντίδραση του φαινυλο ακετυλοχλωριδίου με τη *trans* 2R,5R-δι(μεθοξυμεθοξυ) μεθυλο πυρολιδίνη, οδηγεί στο ασύμμετρο αμίδιο **25** σε βασικές συνθήκες. Παρουσία βάσης, όπως το LDA, σχηματίζεται σαν ενδιάμεσο το αντίστοιχο ενολικό παράγωγο, το οποίο αντιδρά με το άλλυλο βρωμίδιο που είναι το ηλεκτρονιόφιλο σε αυτή την αντίδραση αλκυλίωσης. Το προϊόν της αντίδρασης, ένωση **26**, είναι ένα από τα δύο δυνατά διαστερεομερή, το οποίο απομονώνεται σε οπτικά καθαρή μορφή.



Σχήμα 43. Ασύμμετρη παρασκευή του 2-φαίνυλο-4-πεντενοϊκού ακυλοχλωριδίου. **a)** KCN EtOH 4h reflux 82% **b)** NaOH 50% 3h reflux 94% **c)** SOCl₂ 60 C 3h 100% **d)** TEA Ax rt 12h CH₂Cl₂ 78% **e)** άλλυλο βρωμίδιο LDA -78C ->rt 3h 76% **f)** HCl 3N 3h reflux 72% >99%ee **g)** SOCl₂ rt 3h 100%.

Ακολουθεί όξινη υδρόλυση για την παραγωγή του 2-φαινυλο 4-πεντενοϊκού οξέος (ένωση **27**). Η υδρόλυση αυτή γίνεται σε σχετικά δραστικές συνθήκες τρεις ώρες αναβρασμός με 1N HCl. Η οπτική καθαρότητα του οξέος

είναι πάνω από 99%. Αυτό προκύπτει από την εξέταση του φάσματος ^1H NMR της αντίδρασης του οξέος με την ασύμμετρη α -φαινυλοαιθυλο αμίνη.

Ακολουθεί η μετατροπή του α υποκατεστημένου φαινυλο οξικού οξέος στο αντίστοιχο ακυλοχλωρίδιο χρησιμοποιώντας οξαλικό διχλωρίδιο είτε θειονυλοχλωρίδιο οδηγώντας στην ένωση **28**.

Η επιλογή του άλλου βρωμιδίου σαν ηλεκτρονιόφιλο δεν ήταν καθόλου τυχαία. Ουσιαστικά είναι αναγκαία η προσθήκη ενός ηλεκτρονιόφιλου αντιδραστήριου με τρία άτομα άνθρακα και με δύο δραστικές ομάδες. Οι αρχικές προσπάθειες στο σημείο αυτό ξεκίνησαν με τη χρησιμοποίηση του 3-βενζυλόξυ-ιωδοπροπανίου. Η χρησιμοποίηση του παραπάνω αντιδραστήριου εγκαταλείφθηκε γρήγορα, για λόγους ασυμβατότητας της βενζυλόξυ ομάδας με τις συνθήκες αντιδράσεων στα υπόλοιπα στάδια της συνθετικής πορείας.

Η άλλουλο-ομάδα αντιθέτως δεν παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα συμβατότητας, είναι πολύ μικρότερη σε μέγεθος (και άρα σε στερεοχημικές παρεμπόδισεις) σε σχέση με την 3-βενζυλόξυ προπυλική ομάδα, και επίσης το άλλουλο βρωμίδιο είναι εμπορικά διαθέσιμο.

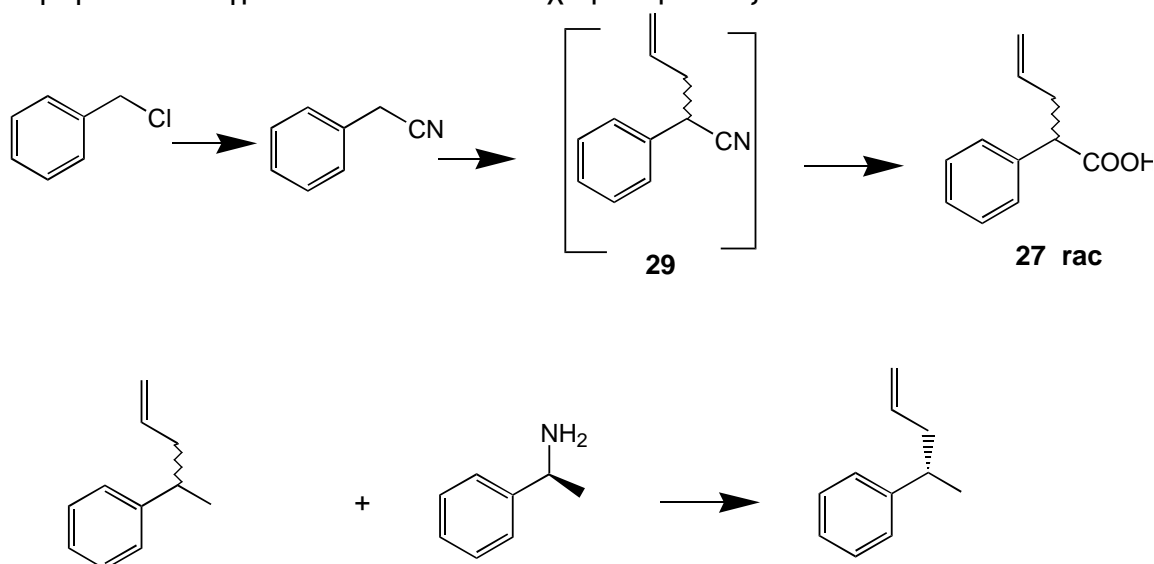
Το μεγάλο όμως προτέρημα της άλλουλο-ομάδας είναι το γεγονός ότι με τη χρήση της προκύπτει, έπειτα από την όξινη υδρόλυση του αμιδίου **26** το ασύμμετρο 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκό οξύ **27**. Για το οξύ αυτό υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα, ιδιαίτερα σχετικά με τα δύο εναντιομερή του^{83,84}. Από τη μέτρηση της οπτικής στροφής του οξέος **27** $[\alpha]_{\text{D}}=+94.5$ και σύγκριση της με τα βιβλιογραφικά δεδομένα $[\alpha]_{\text{D}}=+102.5$ προκύπτει ότι το οξύ **12** έχει (**S**) στερεοχημεία ενώ η εναντιομερική του περίσσεια είναι 92%

Αν και από τις αντιδράσεις του **σχήματος 43** παράγεται το 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκό οξύ με υψηλή εναντιομερική περίσσεια, εντούτοις η συνολική απόδοση δεν είναι αρκετά ικανοποιητική. Αυτό είναι σημαντικό μειονέκτημα δεδομένου ότι συμβαίνει στην αρχή αυτής της συνθετικής

πορείας, και χρειάζονται μεγάλες ποσότητες από το ασύμμετρο οξύ για την περαιτέρω συνέχιση της.

Οι απαιτούμενες ποσότητες μπορούν εναλλακτικά να προέλθουν από τον κλασικό εναντιοεκλεκτικό διαχωρισμό του ρακεμικού 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος στα οπτικά ισομερή του. Το πρώτο στάδιο σε αυτή τη διαδικασία είναι η παρασκευή του ρακεμικού οξέος μέσω αντίδρασης⁸⁵ του φαινυλο οξικού οξέος με άλλυλο βρωμίδιο παρουσία δύο ισοδύναμων βάσης (π.χ n-BuLi). Εντούτοις το κόστος των αντιδραστηρίων καθιστά τη μέθοδο ασύμφορη.

Τελικά για την παρασκευή του ρακεμικού οξέος ακολουθήθηκε η συνθετική πορεία του **σχήματος 44**. Από το βενζυλοχλωρίδιο με κυανουόχο κάλιο παράγεται το βενζυλονιτρίλιο σε υψηλή απόδοση⁸⁶. Ακολουθεί μια αντίδραση αλκυλίωσης με άλλυλο βρωμίδιο σε πυκνό υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου⁸⁷ παρουσία βένζυλοτριαιθυλαμμωνιούχου χλωριδίου σαν καταλύτη μεταφοράς φάσης⁸⁸. Χωρίς την ανάγκη απομόνωσης του υποκατεστημένου νιτριλίου (**29**), ακολουθεί μια χρονικά ελεγχόμενη βασική υδρόλυση η οποία οδηγεί τελικά στο αντίστοιχο ρακεμικό οξύ.



Σχήμα 44. Παρασκευή ρακεμικού 2-φαινυλο 4-πεντενοϊκού οξέος και διαχωρισμός σε οπτικά ισομερή. **a)** KCN EtOH 4h reflux 82% **b)** NaOH 50%

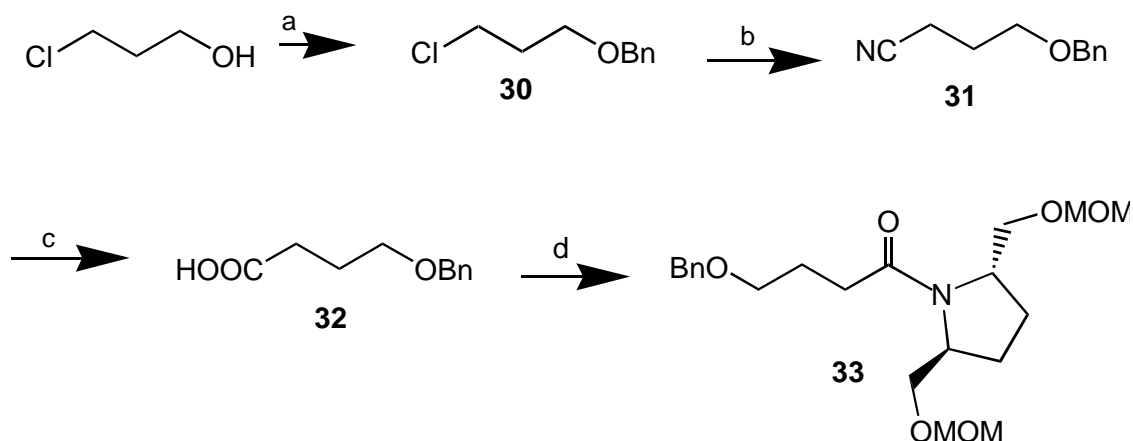
άλλυλο βρωμίδιο 5h rt **c)** NaOH 50% 8h reflux 60% για δύο στάδια **d)**
οπτικός διαχωρισμός 40%

Με την μεθοδολογία αυτή δεν παρασκευάζεται το α,α-διϋποκατεστημένο νιτρίλιο. Σε αντίθεση, η χρησιμοποίηση ισχυρής βάσης (π.χ λίθιο N-ισοπρόπυλο-N-κυκλοέξυλο αμιδίου) οδηγεί σε σημαντικό ποσοστό α,α-διϋποκατεστημένου προϊόντος⁸⁹.

Ο εναντιοεκλεκτικός διαχωρισμός του ρακεμικού οξέος στα οπτικά ισομερή από τον οποίο προκύπτει το επιθυμητό **S** ισομερές γίνεται με τη βοήθεια της **S** (-) φαινυλο αιθυλοαμίνης σύμφωνα με βιβλιογραφική αναφορά^{83,84}.

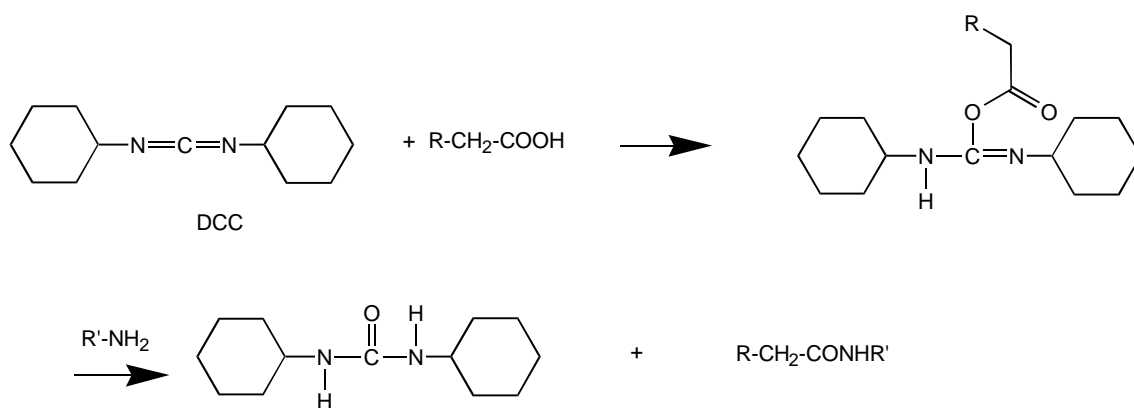
3. Σύνθεση του (2S,5S)-δι(μεθοξυμεθοξυ) μεθυλο πυρολιδινικού-[(4 βενζυλοξυ) βουτυρικού] αμιδίου (ένωση D σχήμα 39)

Η παρασκευή του ασύμμετρου αυτού αμιδίου περιγράφεται στο (σχήμα 45). Η 3-χλώρο προπανόλη-1 μετατρέπεται στον αντίστοιχο βενζυλαιθέρα⁹¹. Ακολουθεί η αντικατάσταση του χλωρίου από νιτρίλιο, και υδρόλυση αυτού σε βασικές συνθήκες, προκειμένου να μείνει ανέπαφη η φαίνυλο μέθυλο ομάδα. Αντίδραση του οξέος με δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο (DCC) παρουσία της (2S,5S)-δι(μεθοξυμεθοξυ) μεθυλο πυρολιδίνης οδηγεί στην ένωση 33.



Σχήμα 45. Παρασκευή της ένωσης 17 a)BnCl 50% κ.β NaOH Bu)₄NHSO₄ 60% b)KCN DMSO 4h 90C 72% c)NaOH 4h 92% d)DCC CH₂Cl₂ DMAP 86%

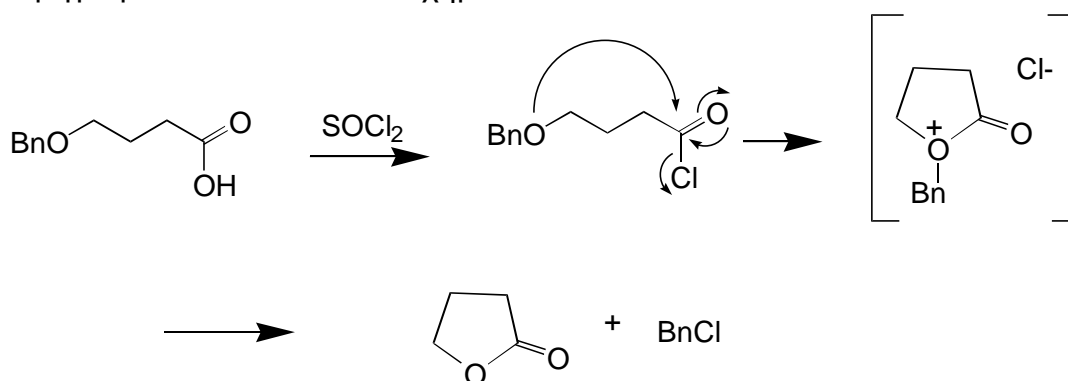
Ο μηχανισμός δράσης του δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμιδίου (DCC) περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα



Σχήμα 46. Μηχανισμός δράσης του δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμιδίου (DCC).

Η χρησιμοποίηση του (DCC) σαν αντιδραστήριο σύζευξης αποδείχθηκε απολύτως αναγκαία, καθώς δεν κατέστη δυνατόν να παρασκευαστεί το 4-βενζυλοξυ βουτυρικό ακυλοχλωρίδιο από το αντίστοιχο οξύ (33). Η αντίδραση παρασκευής του ακυλοχλωριδίου αυτού με διαφορετικές κάθε φορά συνθήκες, (θειονυλοχλωρίδιο με βρασμό, θειονυλοχλωρίδιο σε θερμοκρασία δωματίου σε διαλύτη εξάνιο, οξαλικό διχλωρίδιο σε χαμηλή θερμοκρασία), κατέληγε πάντα σε μίγμα βενζυλοχλωριδίου και βουτυρολακτόνης.

Τα προϊόντα αυτά μπορούν να εξηγηθούν με μια ενδομοριακή αντίδραση⁹² η οποία καταλύεται από το όξινο περιβάλλον του διαλύματος όπως περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα.

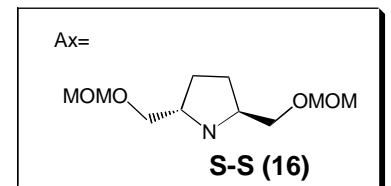
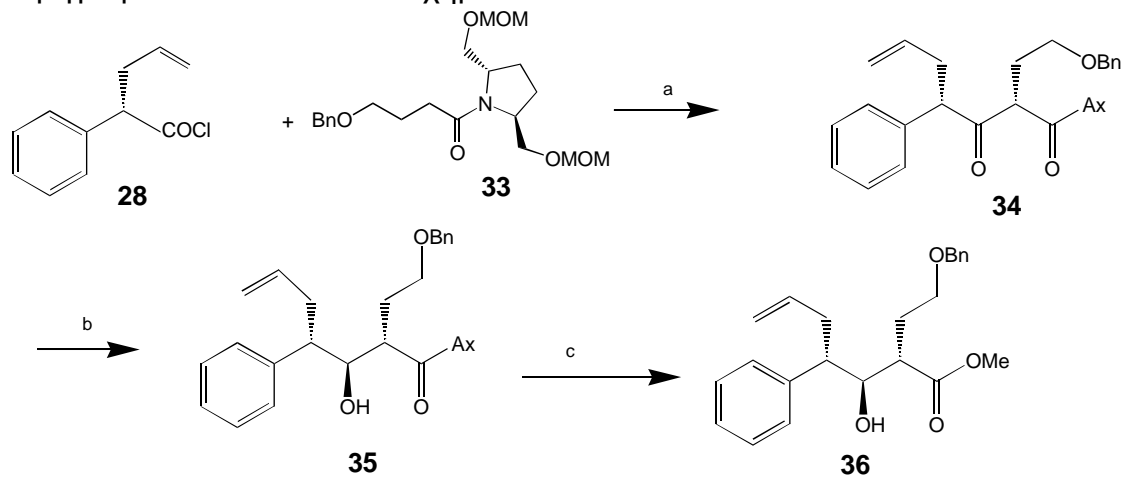


Σχήμα 47. Μηχανισμός παρασκευής παραπροϊόντων κατά την αντίδραση παρασκευής του 4-βενζυλόξυ βουτυρικού ακυλοχλωριδίου

Το μέγεθος του δακτυλίου της λακτόνης που σχηματίζεται φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο δεδομένου ότι το 5-βενζυλόξυ πεντανοϊκό οξύ ή το 6-βενζυλόξυ εξανοϊκό οξύ μετατρέπονται στα αντίστοιχα ακυλοχλωρίδια με ποσοτικές αντιδράσεις⁹³. Η ύπαρξη επίσης της βενζυλομάδας διευκολύνει την αντίδραση. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι το 4 μεθοξυ βουτυρικό οξύ μετατρέπεται με τον ίδιο μηχανισμό σε 4 χλωρο βουτανικό μεθυλεστέρα, ύστερα από δραστικές συνθήκες αντίδρασης (θειονυλοχλωρίδιο με αναβρασμό)⁹⁴.

4. Σύνθεση της ένωσης 2-(2-βενζυλοξυ αιθυλο)-3-υδροξυ-4-φαινυλο επτεν-6-ικός μέθυλεστέρας (ένωση B σχήμα 39)

Με δεδομένες τις ενώσεις **28** και **33** (ενώσεις C, D σχήμα 39) μπορεί να συνεχιστεί η συνθετική πορεία οδηγώντας στη ένωση **B** (σχήμα 39) η οποία περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα.



Σχήμα 48. Ασύμμετρη σύνθεση της ένωσης **20**. **a)** LDA -78C 5min 70% >97ee **b)** K(Et)₃BH 1h ether 0C 78% **c)** i. Conc HCl MeOH ii. NaOH 3N 60C 4h iii. TMSCl MeOH rt 15h 70%

Οι ενώσεις **28** και **33** αντιδρούν μέσω μιας ασύμμετρης ακυλίωσης, σε βασικές συνθήκες. Αν και για τις ασύμμετρες αλκυλίωσεις υπάρχουν πλήθος από βιβλιογραφικά δεδομένα, εντούτοις δε συμβαίνει το ίδιο και με ασύμμετρες ακυλίωσεις. Στις λιγοστές βιβλιογραφικές αναφορές που υπάρχουν τα ακυλιωτικά μέσα είναι τα πλέον απλούστερα (ακετυλοχλωρίδιο, βενζοϋλοχλωρίδιο),

χρησιμοποιούνται συνήθως σε περίσσεια (1,5-2 ισοδύναμα), ενώ λαμβάνει χώρα μια αντίθετη προσθήκη, δηλαδή προσθήκη του ενολικού ενδιάμεσου στο διάλυμα του ακυλοχλωριδίου σε χαμηλή θερμοκρασία.

Τα παραπάνω δεδομένα δημιούργησαν αρκετά προβλήματα. Η χρησιμοποίηση σε περίσσεια του ακυλοχλωριδίου **28** δεν ήταν πρόσφορη, λόγω του μεγάλου κόστους παρασκευής του. Κατά την προσθήκη δε του ενολικού ενδιάμεσου της ένωσης **33** στο ακυλοχλωρίδιο **28** παρουσιάστηκαν προβλήματα στο ρυθμό της προσθήκης.

Μετά από αρκετά πειράματα επιτεύχθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης, στην οποία χρησιμοποιείται μόνο 1.1 ισοδύναμο από το ακυλοχλωρίδιο **28**, γίνεται κανονική προσθήκη του ακυλοχλωριδίου στο ενολικό ενδιάμεσο, ενώ η διαστεροεκλεκτικότητα της αντίδρασης είναι περίπου 97% (κατά την αντίδραση αυτή παράγεται πέρα από το προϊόν και ένα δεύτερο διαστερομερές 2-3% το οποίο διαχωρίζεται με χρωματογραφικό διαχωρισμό).

Η παραγόμενη ένωση περιέχει ένα ασύμμετρο κέντρο ανάμεσα σε δύο καρβονυλομάδες, ένα σύστημα το οποίο εύκολα μπορεί να ρακεμοποιηθεί μέσω ενολοποίησης. Στη πραγματικότητα κάτι τέτοιο δε συνέβη και αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει με την παραδοχή ότι οι δύο καρβονυλομάδες - λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων- βρίσκονται σε επίπεδα κάθετα μεταξύ τους αποτρέποντας έτσι μια πιθανή ρακεμοποίηση. Η παραπάνω παραδοχή στηρίζεται σε κρυσταλλογραφικές⁹⁵ μελέτες που έχουν γίνει σε παρόμοια, πλην όμως απλούστερα συστήματα (μικρότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις).

Η επόμενη αντίδραση είναι η δημιουργία του τρίτου ασύμμετρου κέντρου, δηλαδή η στερεοεκλεκτική αναγωγή της κετονομάδας. Εξετάζοντας την απαιτούμενη στερεοχημεία της παραγόμενης αλκοόλης φαίνεται ότι απαιτείται το αντί προϊόν.

Από τις βιβλιογραφικές μεθόδους αναγωγής β-κετο καρβονυλικών ενώσεων οι περισσότερες οδηγούν κατά κύριο λόγο στη δημιουργία του syn ισομερούς.

Τα πρώτα πειράματα στερεοεκλεκτικής αναγωγής της ένωσης **34** πραγματοποιήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του $Zn(BH_4)_2$ οδηγώντας στην αποκλειστική δημιουργία του syn προϊόντος⁹⁶, το οποίο χρησιμοποιήθηκε σαν ένωση αναφοράς. Η αποκλειστική δημιουργία του syn ισομερούς εξηγείται με την δημιουργία σε πρώτο στάδιο ενός συμπλόκου μεταξύ του μετάλλου και των δύο καρβονυλομάδων, οδηγώντας σε μια εξαμελή μεταβατική κατάσταση και την πυρηνόφιλη προσβολή του υδριδίου στην κετονομάδα από την πλευρά με τις μικρότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις⁹⁷. Η αντίδραση δηλαδή έρχεται σε πλήρη συμφωνία με τα θεωρητικά μοντέλα των Gram και Καραμπάτσου.⁹⁸

Για τη δημιουργία όμως του anti ισομερούς πρέπει να ισχύουν δύο προϋποθέσεις:

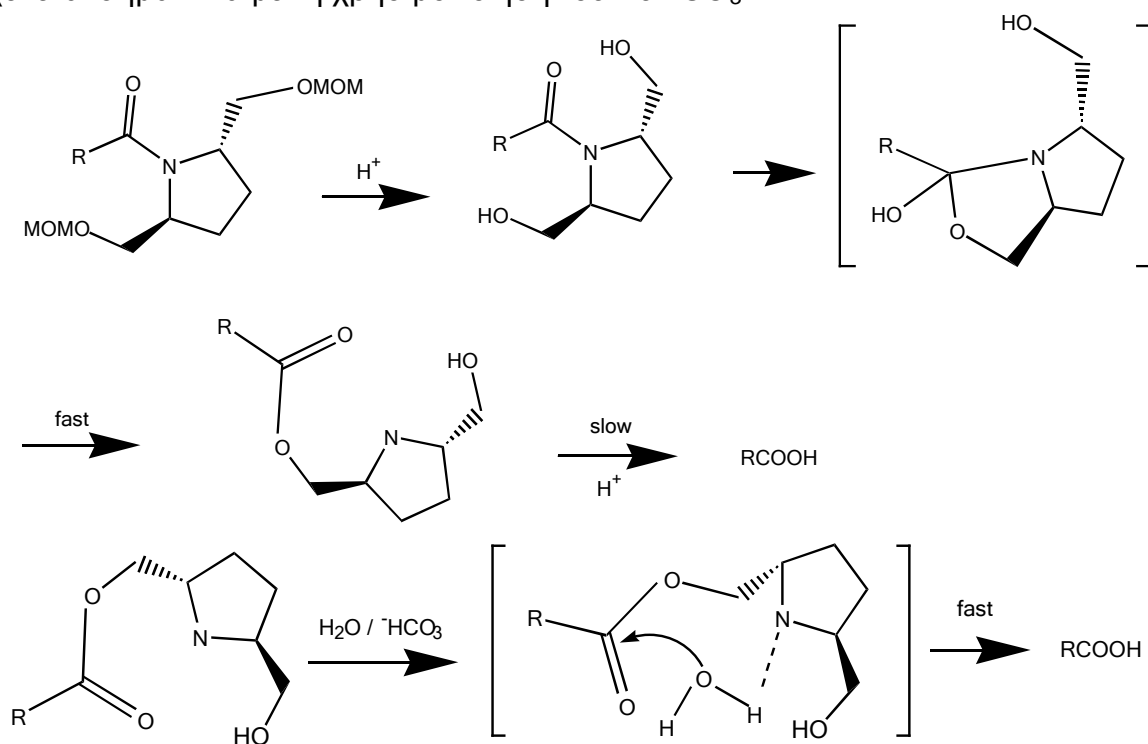
- το μέταλλο του αντιδραστήριου αναγωγής δεν πρέπει να συναρμόζεται με τα δύο καρβονυλικά οξυγόνα, (οπότε αποφεύγεται η δημιουργία κυκλικής μεταβατικής κατάστασης)
- πρέπει να είναι σχετικά ογκώδεις, επιτρέποντας κάποια εκλεκτικότητα λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων

Ένα αντιδραστήριο το οποίο πληρεί τις παραπάνω προϋποθέσεις είναι το $K(Et)_3BH$.⁸⁰ Η αναγωγή της κετόνης **34** με το εν λόγω αντιδραστήριο οδήγησε στην αποκλειστική δημιουργία του επιθυμητού anti προϊόντος. Η εκλεκτικότητα της αντίδρασης βασίζεται όχι μόνο στις παραπάνω ιδιότητες του αντιδραστήριου, αλλά και στο σημαντικό μέγεθος του πυρολιδινικού δακτυλίου. Η δημιουργία του anti ισομερούς μπορεί να εξηγηθεί με βάση θεωρητικά μοντέλα των Felkin et.al⁹⁹

Από τις δύο παραπάνω αντιδράσεις στερεοεκλεκτικής αναγωγής της ένωσης **34** προέκυψαν δύο ενώσεις με αναμενόμενη αντίστροφη

στεreoχημεία στον άνθρακα του υδροξυλίου. Δυστυχώς λόγω της πολυπλοκότητας των πρωτονιακών φασμάτων NMR των ενώσεων αυτών δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση της στεreoχημείας τους στο στάδιο αυτό.

Το επόμενο στάδιο είναι η αποχώριση της ασύμμετρης πυρολιδίνης δηλαδή η μετατροπή του β-υδροξυ αμιδίου στο αντίστοιχο β-υδροξυ οξύ. Η αποχώριση του χειρικού βοηθήματος (2, 5 trans διϋποκατεστημένες πυρολιδίνες) πραγματοποιείται συνήθως σε όξινες συνθήκες με ενδιάμεσο σχηματισμό ενός εστέρα, ο οποίος προέρχεται από ενδομοριακή μεταφορά του καρβονυλίου από το άζωτο στο οξυγόνο κάτω από τις όξινες συνθήκες της αντίδρασης (σχήμα 49). Η υδρόλυση του παραγώμενου εστέρα επιταχύνεται σημαντικά με τη χρησιμοποίηση του NaHCO_3 .



Σχήμα 49. Μηχανισμός όξινης υδρόλυσης αμιδίων των 2,5 trans διϋποκατεστημένων πυρολιδινών.

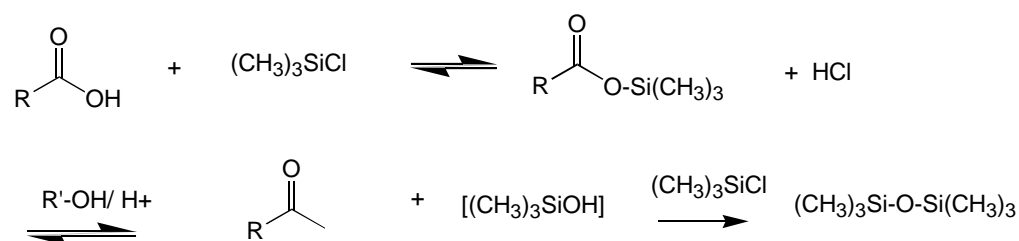
Πράγματι, κατά την όξινη υδρόλυση (αναβρασμός με 1N HCl για τρεις ώρες) του β-υδροξυ αμιδίου **35** σχηματίζεται ενδιάμεσα ο β-υδροξυ εστέρας (όπως αυτό φαίνεται καθαρά από τη μετατόπιση της απορρόφησης του καρβονυλίου από τα 1640cm^{-1} στα 1760cm^{-1}), πλην όμως, η βασική κατάλυση

στην υδρόλυση του εστέρα αυτού με κορεσμένο NaHCO_3 δεν έδωσε το επιθυμητό οξύ σε υψηλή απόδοση.

Ακολούθησαν αρκετά πειράματα με διαφορετικές συνθήκες (1N HCl 12 ώρες αναβρασμός, 6N HCl σε θερμοκρασία δωματίου, 4N HCl αναβρασμός 3 ώρες, κ.α) προκειμένου να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης, οδηγώντας πάντα σε μέτριες απόδοσεις (45% στην καλύτερη περίπτωση), είτε λόγω ατελούς υδρόλυσης, είτε λόγω καταστροφής της ένωσης.

Οι παραπάνω αποτυχημένες αντιδράσεις οδήγησαν στη δοκιμή βασικών συνθηκών υδρόλυσης¹⁰⁰ διακυνδυνεύοντας βέβαια μια πιθανή ρακεμοποίηση του υποστρώματος. Για το λόγο αυτό σε όξινες συνθήκες (σταγόνες πυκνού HCl σε MeOH) επιτεύχθηκε η αποχώρηση των μεθόξυ μέθυλο (MOM) προστατευτικών ομάδων, και κατόπιν πραγματοποιήθηκε η υδρόλυση σε βασικές συνθήκες (3N NaOH 80°C), δίνοντας το β-υδρόξυ οξύ σε αρκετά καλή απόδοση.

Το β-υδρόξυ οξύ που προέκυψε από την υδρόλυση αυτή, δεν απομονώθηκε σε καθαρή μορφή αλλά μετατράπηκε αμέσως στον αντίστοιχο β-υδρόξυ εστέρα **36** χρησιμοποιώντας τριμεθυλοσιλυλοχλωρίδιο¹⁰¹. Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα.



Σχήμα 50. Μηχανισμός παρασκευής εστέρων με τη χρησιμοποίηση τριμεθυλοσιλυλοχλωριδίου

Η ένωση **36** είναι στερεή κρυσταλλική, και η συνολική απόδοση από τις δύο τελευταίες αντιδράσεις (υδρόλυση και εστεροποίηση) είναι 73%. Στα προϊόντα της αντίδρασης υπάρχει ένα επιπλέον ποσοστό 10% περίπου από τρεις ενώσεις οι οποίες δεν ταυτοποιήθηκαν. Από τα παραπάνω δεδομένα

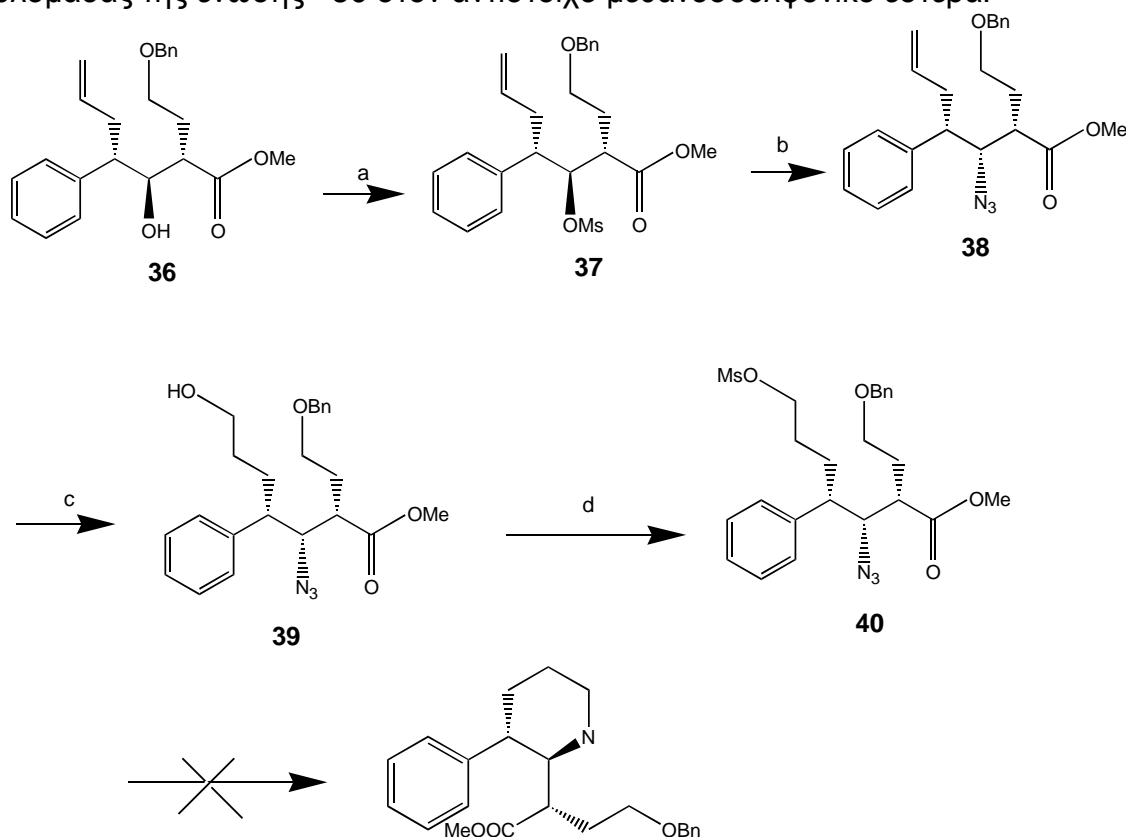
προκύπτει ότι στην αντίδραση βασικής υδρόλυσης του αμιδίου **35** το ποσοστό ρακεμοποίησης είναι εξαιρετικά μικρό σε αντιστοιχία με βιβλιογραφικά δεδομένα¹⁰⁰. Επειδή όλες οι ενώσεις που προκύπτουν είναι διαστερομερείς, και διαχωρίζονται με χρωματογραφικό διαχωρισμό, μία ενδεχόμενη ρακεμοποίηση (στην αντίδραση βασικής υδρόλυσης) δεν έχει επίπτωση στην οπτική καθαρότητα του β-υδρόξυ εστέρα **36** αλλά μόνο στη μείωση της χημικής απόδοσης της αντίδρασης.

5. Σύνθεση της ένωσης 2-[2'-(3-φαινυλοπιπεριδίνυλο)]-4- βενζυλοξυ

βουτανοϊκός μεθυλεστέρας] (ένωση **A** σχήμα 39)

Η ένωση **36** περιέχει και τα τρία ασύμμετρα κέντρα που υπάρχουν στο τελικό προϊόν, οπότε τα επόμενα βήματα που απαιτούνται είναι αφενός να εισαχθεί το άτομο του αζώτου στην ένωση, και αφετέρου να κλείσει ο πρώτος δακτύλιος οδηγώντας στην ένωση **A** (σχήμα 39). Το τμήμα αυτό της συνθετικής πορείας ήταν και το πλέον δυσκολότερο. Δύσκολο όχι τόσο για τις αντιδράσεις οι οποίες έπρεπε να γίνουν, όσο για τη "λογική" και την αλληλουχία αυτών.

Οι πρώτες προσπάθειες (σχήμα 51) ξεκινούν με την μετατροπή της υδροξυλομάδας της ένωσης **36** στον αντίστοιχο μεθανοσουλφονικό εστέρα.

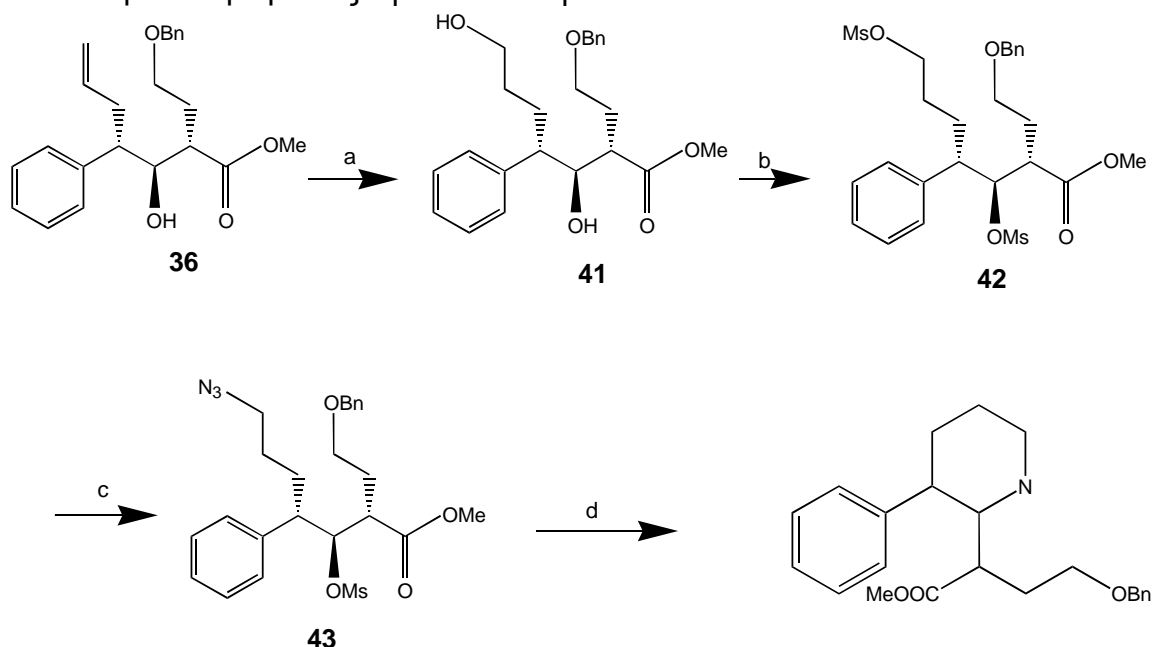


Σχήμα 51. Πρώτη συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης **A**. **a)** pyridine MsCl CH₂Cl₂ 12h 90% **b)** DMF NaN₃ 80 C 8h 55% **c)** BMS, 3N NaOH, H₂O₂ 2h 75% **d)** pyridine MsCl CH₂Cl₂ 12h 85%

Αντίδραση της ένωσης **37** με αζιδούχο νάτριο, παράγει την ένωση **38** σε μέτρια απόδοση. Μαζί με το προϊόν παράγεται και ένα παραπροϊόν απόσπασης το οποίο δικαιολογείται από το βασικό περιβάλλον της αντίδρασης, σε συνδυασμό με την οξύτητα του α υδρογόνου ως προς το καρβονύλιο. Παρά τα προβλήματα, η προσπάθεια αυτή συνεχίστηκε με την υδροβορίωση του διπλού δεσμού παράγοντας έτσι την πρωτοταγή αλκοόλη **39**, η οποία μετατρέπεται εύκολα στον αντίστοιχο μεθανοσουλφονικό εστέρα **40**. Η παρασκευή του ετεροκυκλικού δακτυλίου αναμένεται θεωρητικά να μην παρουσιάζει δυσκολίες, καθώς αναγωγή του αζιδίου δίνει την αντίστοιχη αμινο ομάδα η οποία είτε αυθόρμητα είτε κάτω από βασικές συνθήκες χωρεί προς την αντίδραση κυκλοποίησης .

Η αναγωγή του αζιδίου δεν έγινε εφικτή, είτε χρησιμοποιώντας πλατίνα σε άνθρακα και αέριο υδρογόνο, είτε χρησιμοποιώντας διχλωριούχο κασσίτερο σαν αναγωγικό μέσο¹⁰².

Μια δεύτερη προσπάθεια (**σχήμα 52**) ξεκίνησε με την υδροβορίωση του διπλού δεσμού παράγοντας την διαλκοόλη **41**.

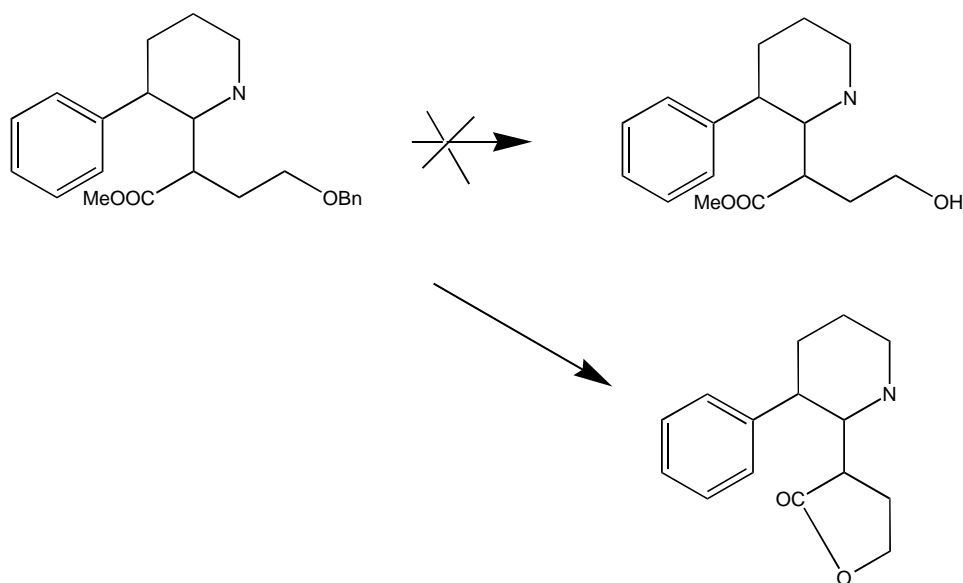


Σχήμα 52. a) BMS, 3N NaOH , H₂O₂ 2h 90% b) pyridine MsCl CH₂Cl₂ 12h 46% c) DMSO LiN₃ rt 6h 85% d) i SnCl₂ MeOH ii EtOH K₂CO₃

Ακολουθεί η μετατροπή των υδροξυλομάδων σε μεθανοσουλφονικούς εστέρες (**42**). Η χημειοεκλεκτική μετατροπή του παραγώγου **42** στο πρωτοταγές αζίδιο **43** επιτυγχάνεται με τη χρησιμοποίηση του αζιδούχου λιθίου σε θερμοκρασία δωματίου. Αναγωγή του αζιδίου με διχλωριούχο κασσίτερο δίνει την πρωτοταγή άμινο ομάδα η οποία κάτω από βασικές συνθήκες οδηγεί σε κυκλικό προϊόν.

Στην πραγματικότητα από την τελευταία αντίδραση κυκλοποίησης παράχθηκαν δύο ενώσεις, οι οποίες δεν ήταν δυνατόν να διαχωριστούν με χρωματογραφικό διαχωρισμό. Από την εξέταση του φάσματος μάζας του μίγματος αυτού προέκυψε ότι οι ενώσεις αυτές είναι διαστερομερείς. Θεωρήθηκε στο σημείο αυτό ότι υπήρχε ρακεμοποίηση στο δεύτερο ασύμμετρο κέντρο. Παρολα αυτά θεωρήθηκε ότι έπρεπε να συνεχισθεί η συνθετική πορεία έστω και σαν ρακεμικό μίγμα με την ελπίδα τα δύο διαστερομερή να διαχωρισθούν σε επόμενο στάδιο.

Τα δύο διαστερομερή κυκλικά προϊόντα, υποβλήθηκαν σαν μίγμα σε καταλυτική υδρογόνωση, με καταλύτη παλλάδιο σε άνθρακα, προκειμένου να αποπροστατευθεί η πρωτοταγής αλκοόλη, και με απώτερο σκοπό να κλείσει ο δεύτερος ετεροκυκλικός δακτύλιος. Το προϊόν της αντίδρασης αυτής όμως δεν ήταν η αναμενόμενη αλκοόλη αλλά υποκατεστημένη βουτυρολακτόνη (σχήμα **53**).

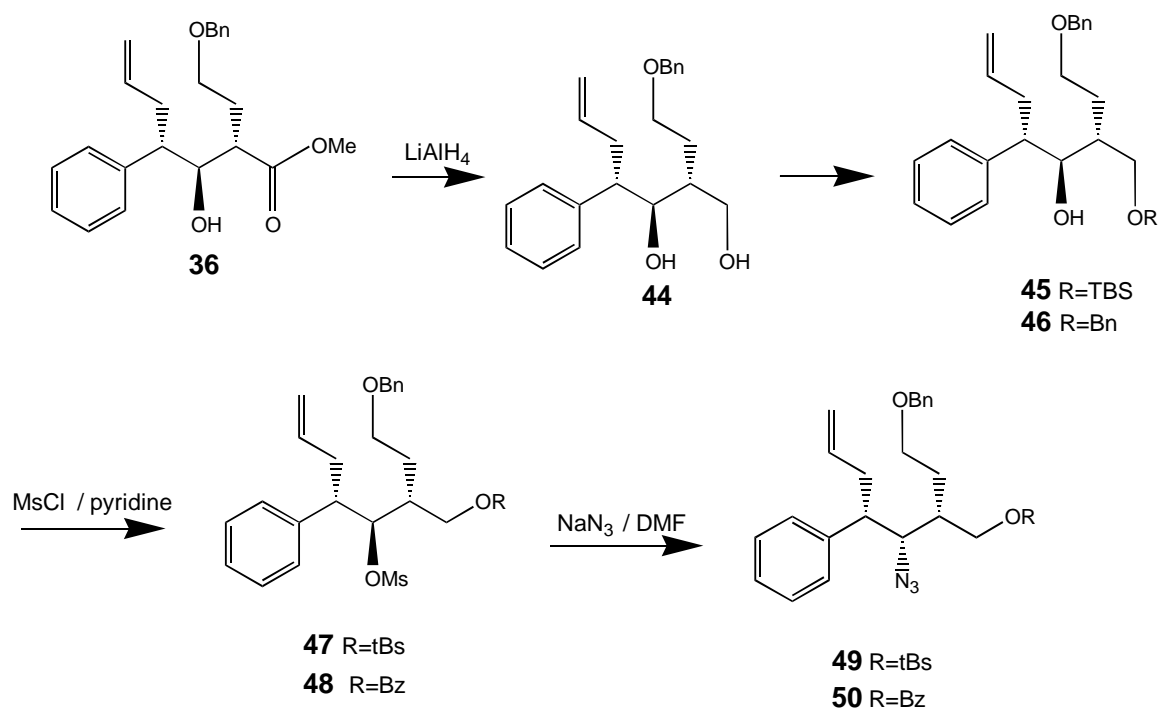


Σχήμα 53. Σχηματισμός υποκατεστημένης βουτυρολακτόνης.

Παράλληλα, το μίγμα των δύο διαστερομερών ενώσεων αντέδρασε με βενζυλοχλωρίδιο, σε βασικές συνθήκες παράγοντας τα δύο N-βένζυλο παράγωγα. Τα N-βενζυλικά αυτά παράγωγα διαχωρίστηκαν με χρωματογραφικό διαχωρισμό και εξετάστηκαν τα πρωτονιακά τους φάσματα NMR. Τα N-βενζυλικά πρωτόνια και των δύο παραγώγων, εμφανίζονται στο ^1H NMR σαν δύο διπλέτες με μεγάλη διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι και στα δύο κυκλικά προϊόντα οι υποκαταστάτες του πιπεριδινικού δακτυλίου είναι trans μεταξύ τους.¹⁰³ Από τα παραπάνω πρέπει να θεωρηθεί ότι τα δύο διαστερομερή κυκλικά προϊόντα έχουν διαφορετική στερεοχημεία στον άνθρακα α ως προς το καρβονύλιο. Αυτό δεν είναι απίθανο δεδομένου ότι το υδρογόνο του άνθρακα αυτού είναι σχετικά όξινο, ενώ χρησιμοποιούνται βασικές συνθήκες αντίδρασης κατά το στάδιο της κυκλοποίησης.

Με τα παραπάνω δεδομένα κρίθηκε επιβεβλημένη η αναγωγή της εστερομάδας στα πρώτα στάδια της συνθετικής πορείας, προκειμένου να μην εμφανιστούν διαστερομερή προϊόντα.

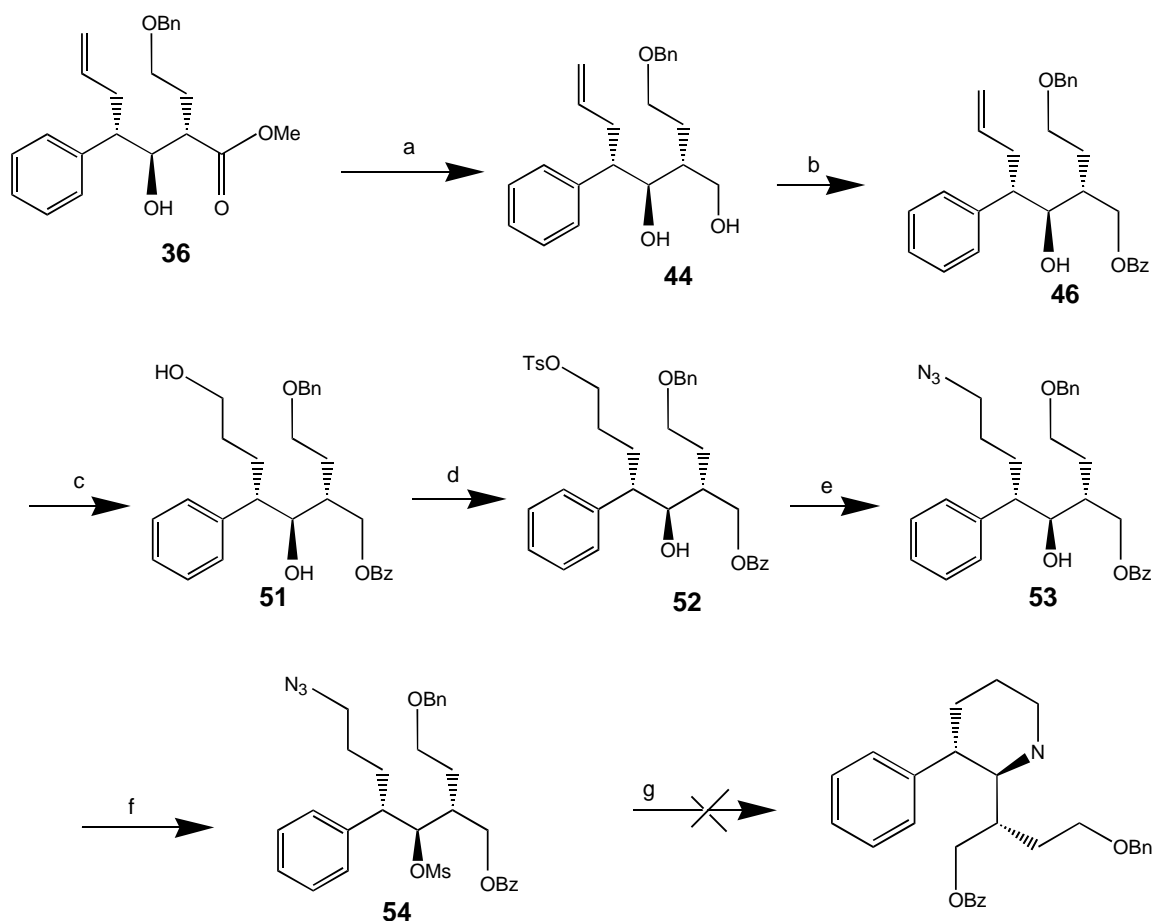
Οι πρώτες προσπάθειες που έγιναν με αυτή τη λογική παρουσιάζονται στο επόμενο σχήμα.



Σχήμα 54. Παρασκευή των ενώσεων 49,50

Με αναγωγή του εστέρα **36** παράγεται η διόλη **44** σε μια ποσοτική αντίδραση. Στην διόλη αυτή γίνεται μια εκλεκτική προστασία της πρωτοταγούς υδροξυλομάδας, είτε σαν τεταρτοταγή βουτυλο διμεθυλοσιλολαιθέρας **45**, είτε σαν βενζόυλο εστέρας **46**. Οι αντιδράσεις αυτές έγιναν σχεδόν ποσοτικά και με άριστη χημειοεκλεκτικότητα, εξαιτίας του όγκου των προστατευτικών ομάδων. Η μετατροπή της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας στις ενώσεις **45**, και **46** στους αντίστοιχους μεθανοσουλφονικούς εστέρες **47** και **48** γίνεται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Ακολουθεί η αντικατάσταση των μεθανοσουλφονικών ομάδων από ιόν αζιδίου οδηγώντας στις ενώσεις **49** και **50**. Στο τελευταίο όμως στάδιο οι αποδόσεις των αντιδράσεων αυτών ήταν ανέλπιστα χαμηλές καθιστώντας ανέφικτη τη συνέχιση της συνθετικής πορείας. Για παράδειγμα η αντίδραση της ένωσης **47** με αζιδούχο νάτριο οδήγησε σε σχηματισμό παραπροϊόντος με αποπροστατευμένη την πρωτοταγή αλκοόλη. Στην αντίδραση δε της ένωσης **48** με αζιδούχο νάτριο προέκυψαν εκτός του προϊόντος και πολικά παραπροϊόντα προσθήκης στο διπλό δεσμό.

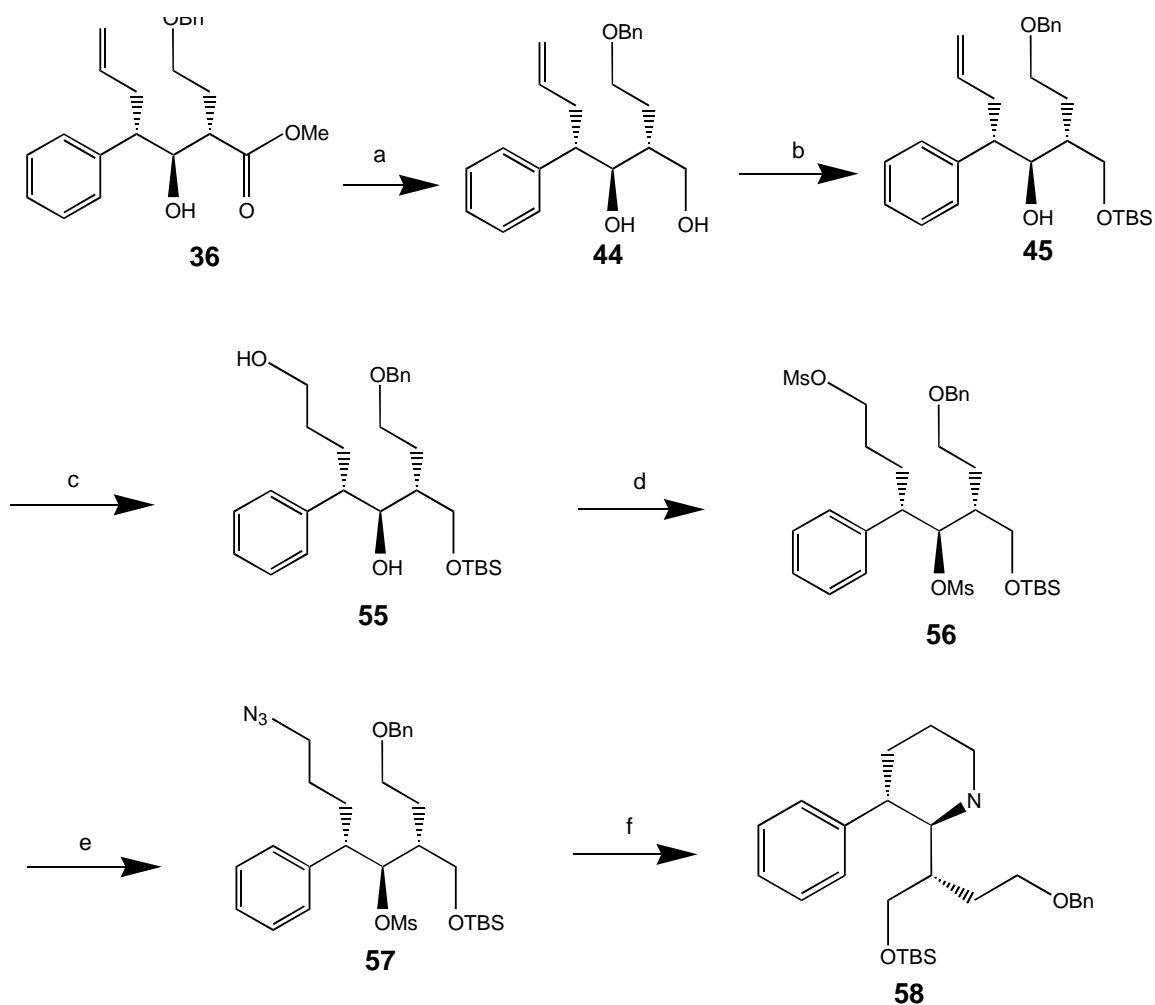
Αποτυχημένη ήταν και η επόμενη προσπάθεια η οποία φαίνεται στο σχήμα **55**. Η σύνθεση ουσιαστικά ξεκινάει από την ένωση **46**. Ακολουθεί η υδροβορίωση του διπλού δεσμού, όπου προκύπτει η διόλη **51** σε αρκετά καλή απόδοση. Η εκλεκτική μετατροπή της πρωτοταγούς υδροξυλομάδας της ένωσης **51** στον αντίστοιχο τόζυλο εστέρα **52**, επιτυγχάνεται λόγω στερεοχημικών παρεμποδίσεων καθώς δεν είναι εφικτή η εστεροποίηση της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας που υπάρχει στην ένωση **51**. Ο σουλφονικός εστέρας μετατρέπεται στο αντίστοιχο αζίδιο **53** σχεδόν ποσοτικά. Ακολουθεί η μετατροπή της δευτεροταγούς υδροξυλομάδας της ένωσης **53** στο μεθανοσουλφονικό εστέρα **54**. Αντίδραση του παραγώγου **54** με διχλωριούχο κασσίτερο οδηγεί στην αναγωγή του αζιδίου προς την πρωτοταγή αμίνη, η οποία όμως ακόμα και κάτω από βασικές συνθήκες δεν έδωσε το κυκλικό προϊόν.



Σχήμα 55. **a)** LiAlH_4 THF 3h rt 98% **b)** BzCl TEA CH_2Cl_2 3h 88% **c)** BMS, 3N NaOH, H_2O_2 2h 70% **d)** TsCl TEA CH_2Cl_2 12h 65% **e)** DMSO LiN_3 rt 6h 90% **f)** MsCl pyridine CH_2Cl_2 12h 40% **g)** **i)** SnCl_2 MeOH **ii)** EtOH K_2CO_3

Παράλληλα, είχε ξεκινήσει και μια δεύτερη συνθετική πορεία η οποία ουσιαστικά ξεκινάει από την ένωση **45**. Με την υδροβορίωση του διπλού δεσμού παράγεται η διαλκοόλη **55**. Ακολουθεί η μετατροπή και των δύο υδροξυλομάδων που υπάρχουν στην ένωση σε μεθανοσουλφονικούς εστέρες οδηγώντας στην ένωση **56**. Ακολουθεί η χημειοεκλεκτική μετατροπή του παραγώγου **56** στο πρωτοταγές αζίδιο **57**. Η χημειοεκλεκτική αυτή μετατροπή επιτεύχθηκε με τη χρήση ήπιων συνθηκών αντίδρασης. Η όλη διαδικασία έγινε σε θερμοκρασία δωματίου και με τη χρήση του αζιδούχου

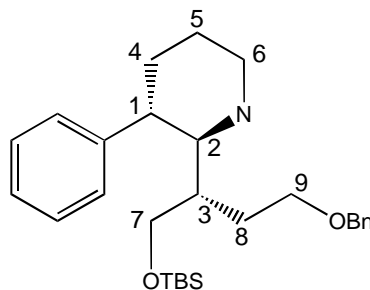
λιθίου το οποίο έχει ικανοποιητική διαλυτότητα στο διαλύτη της αντίδρασης. Αναγωγή του αζιδίου με καταλυτική υδρογόνωση χρησιμοποιώντας πλατίνα σε άνθρακα οδηγεί στην πρωτοταγή αμινο ομάδα η οποία κάτω από βασικές συνθήκες οδηγεί στο κυκλικό προϊόν **58** σαν ένα και μόνο διαστερομερές.



Σχήμα 56. **a)** LiAlH_4 THF 3h rt 95% **b)** TBDSCl ιμιδαζόλιο CH_2Cl_2 3h 93% **c)** BMS, 3N NaOH, H_2O_2 2h 65% **d)** πυριδίνη MsCl CH_2Cl_2 12h 75% **e)** DMSO LiN_3 rt 6h 60% **f)** i) Pt/c H_2 ii) CH_2Cl_2 K_2CO_3 55%

Φασματοσκοπικά δεδομένα για την ένωση 58.

Στην ένωση **58** πραγματοποιήθηκαν αρκετά πειράματα φασματοσκοπίας NMR με σκοπό να μελετηθούν πλήρως τα στεreoχημικά χαρακτηριστικά της ένωσης αυτής.



Τα πειράματα αυτά είναι :

Πείραμα **DEPT 135**. Με το πείραμα αυτό προκύπτουν πληροφορίες σχετικά με το είδος των ανθράκων που υπάρχουν στο μόριο. Πιο συγκεκριμένα στο φάσμα αυτό εξαφανίζονται οι τεταρτοταγείς άνθρακες, αναστρέφονται οι δευτεροταγείς, ενώ οι πρωτοταγείς και τριτοταγείς παραμένουν ανέπαφοι. Στο αντίστοιχο φάσμα της ένωσης **58** εμφανίστηκαν αντεστράμμενοι έξι άνθρακες οι (25.9 **C₅**) (34,39 **C₄**) (46,86 **C₆**) (65.5 **C₇**) (68.9 **C₉**) (72.6 **OCH₂Ph**) ενώ εξαφανίστηκαν οι τρεις τεταρτοταγείς που υπάρχουν στο μόριο (18.13 Si **C(Me)₃** (126.3, 138.4 **Ar**).

Πείραμα **HETCOR**. Το πείραμα αυτό συνδυάζει τα φάσματα ¹³C NMR και ¹H NMR. Με απλά λόγια, γίνεται αντιστοίχιση ανάμεσα στους άνθρακες και στα υδρογόνα με τα οποία είναι συνδεδεμένοι. Στην ένωση **58** από το πείραμα **HETCOR** έγινε η αντιστοίχιση που φαίνεται στο ακόλουθο πίνακα.

Ανθρακας ppm	Είδος	Αντίστοιχο Υδρογόνο ppm (No)
18.13	Τεταρτοταγής	-----

24.93	Δευτεροταγής	1,6 H5	&	1.7
25.8	Τριτοταγής	1.9 H8	&	1.6
25.9	Πρωτοταγής	1.0	Si-C-(Me) ₃	
34.39	Δευτεροταγής	2 H4	&	1.6
38.07	Τριτοταγής	1.5 H3		
46.85	Δευτεροταγής	2.8 H6	&	3.2
46.86	Τριτοταγής	2.7 H1		
64.53	Τριτοταγής	3.1 H2		
65.53	Δευτεροταγής	3.7 H7	&	3.6
68.94	Δευτεροταγής	3.4 H9	&	3.5
72.61	Δευτεροταγής	4.5 OCH ₂ Ph		

Πείραμα **COSY**. Από το πείραμα αυτό προκύπτουν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση γειτονικών υδρογόνων, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με σταθερά σύζευξης. Στην ένωση **58** από το συγκεκριμένο πείραμα φάνηκαν οι εξής αλληλεπιδράσεις.

Υδρογόνα No	ppm	Γειτονικά Υδρογόνα			
		ppm	No	ppm	No
2.7	H1	1.6	H4	3.1	H2
3.1	H2	2.7	H1		

1.5	H3	3.7	H7	1.6	H8
1.6	H4	2.7	H1	2	H4
2	H4	1.6	H4	1,6	H5
1,6	H5				
1.7	H5				
2.8	H6	1,6	H5	3.2	H6
3.2	H6	2.8	H6		
3.6	H7				
3.7	H7	1.5	H3		
1.6	H8	1.5	H3	1.9	H8
1.9	H8	1.6	H8		
3.4	H9	1.9	H8	1.6	H8
3.5	H9	1.9	H8	1.6	H8

Κάθε υδρογόνο της πρώτης στήλης αλληλεπιδρά με όσα υδρογόνα εμφανίζονται στις επόμενες δύο στήλες και στην ίδια γραμμή.

Πείραμα **NOESY**. Με το πείραμα αυτό εμφανίζονται αλληλεπιδράσεις μέσω χώρου ανάμεσα στα υδρογόνα. Είναι συνεπώς ιδανικό πείραμα για την ταυτοποίηση της στερεοχημικής διάταξης των υδρογόνων σε κάθε ένωση. Ειδικότερα στην ένωση **58** το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην ταυτοποίηση της σχέσης των υδρογόνων 1 και 2 (δηλαδή αν είναι cis ή trans μεταξύ τους).

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω φασματοσκοπικά δεδομένα, αλλά και από τη μεθοδολογία παρασκευής της ένωσης **58** προκύπτουν τα ακόλουθα.

1. Η στερεοχημεία του άνθρακα **1** στην ένωση **58** ουσιαστικά προκύπτει από το ασύμμετρο οξύ **27**, του οποίου η στερεοχημική διάταξη είναι γνωστή από τη σύγκριση της οπτικής στροφής του με βιβλιογραφικά δεδομένα^{83,84}

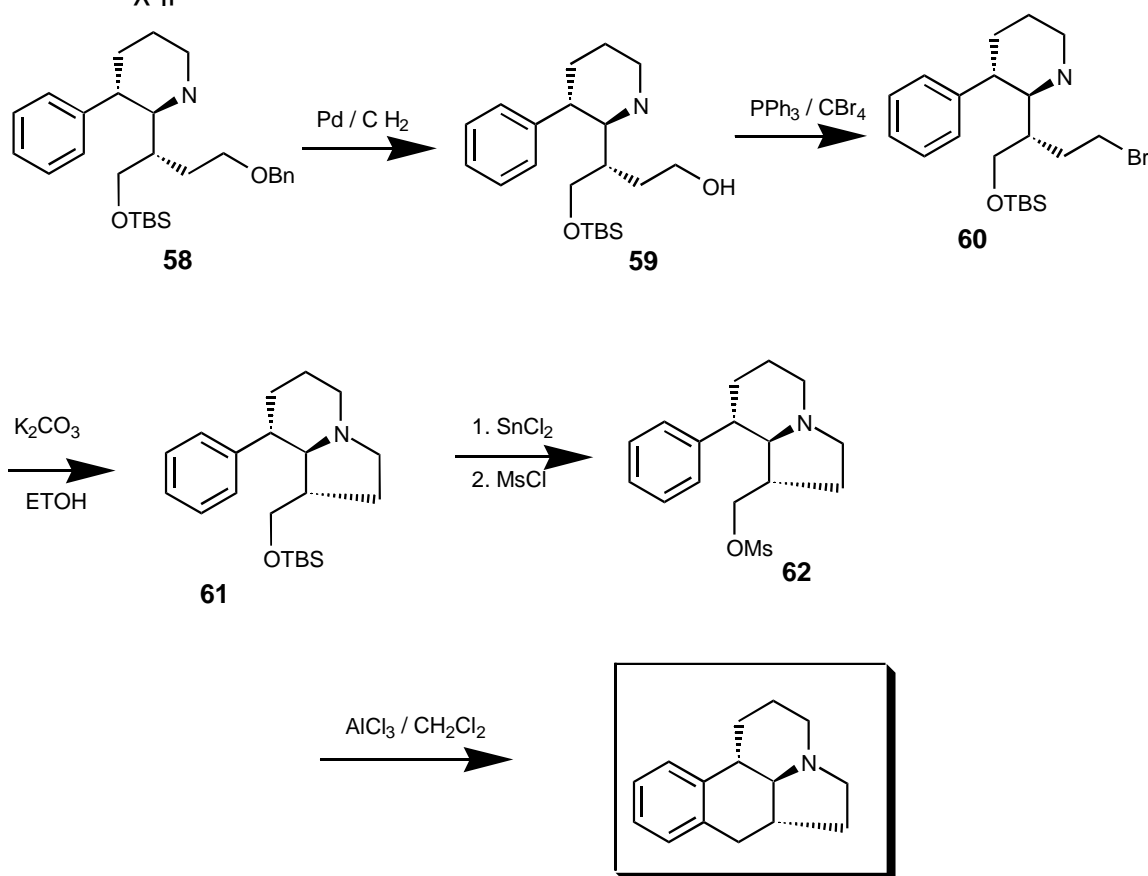
2. Η στερεοχημεία του άνθρακα **2** προέρχεται από στερεοειδικές αντιδράσεις παρασκευής των ενώσεων **35,58**. Τα υδρογόνα στους άνθρακες

1 και **2** βρίσκονται σε θέση trans μεταξύ τους, και αυτό προκύπτει **α)** από την παρασκευή του N-βένζυλο παραγώγου της ένωσης **58** όπου τα δύο βενζυλικά υδρογόνα εμφανίζονται στο φάσμα ^1H NMR σαν δύο διπλέτες με μεγάλη διαφορά στις χημικές τους μετατοπίσεις¹⁰³. **β)** Το υδρογόνο **2** στην ένωση **58** σχάζεται μόνο από το υδρογόνο **1** (όπως αυτό φαίνεται από το πείραμα COSY) και η σταθερά σύζευξης του είναι 10,3Hz. **γ)** Ενδεικτικό είναι (τουλάχιστον στις συγκεκριμένες συνθήκες πειράματος) ότι στο φάσμα NOESY της ένωσης **58** δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των υδρογόνων των ανθράκων **1** και **2**.

Ολοκλήρωση της συνθετικής πορείας. Μελλοντικά σχέδια.

Η ένωση **58** περιέχει τα τρία απαιτούμενα ασύμμετρα κέντρα, με σωστή στεreoχημεία, και με σχηματισμένο τον πρώτο ετεροκυκλικό δακτύλιο. Η συνέχιση και ολοκλήρωση της συνθετικής πορείας (**σχήμα 39**), ουσιαστικά μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω δύο συνθετικών σχημάτων.

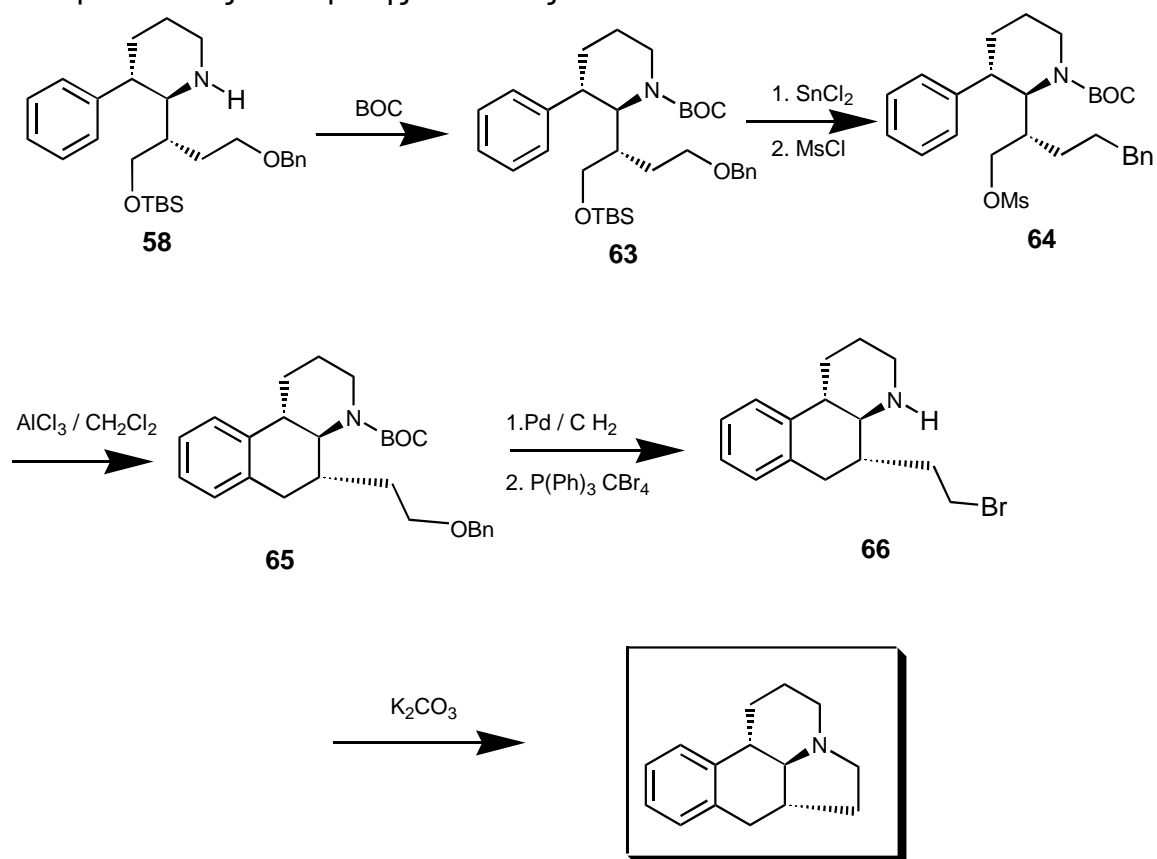
Η πρώτη συνθετική πορεία περιλαμβάνει σε πρώτο στάδιο τη δημιουργία του δεύτερου πενταμελούς ετεροκυκλικού δακτυλίου, και σε δεύτερο στάδιο τη δημιουργία και του τελευταίου δακτυλίου μέσω αντιδράσεως Friedel-Crafts. Σχηματικά αυτή η συνθετική πορεία περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα



Σχήμα 57. Πρώτη προτεινόμενη συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης **15**.

Θα πρέπει να υπενθυμιστεί βέβαια ότι η ένωση 8 είναι αρκετά δύσκαμπτη και ενδεχομένως να προκύψουν προβλήματα τουλάχιστον κατά τη δημιουργία του τρίτου δακτυλίου μέσω της αντίδρασης Friedel-Crafts, εξαιτίας στερεοχημικών παρεμποδισμών.

Εναλλακτικά στη παραπάνω συνθετική πορεία μπορεί να ακολουθηθεί η συνθετική πορεία του σχήματος 58, όπου η λογική του είναι ακριβώς αντίστροφη από την παραπάνω. Σε αυτήν παρασκευάζεται σε πρώτο στάδιο ο ένας δακτύλιος μέσω αντίδρασης Friedel-Crafts, και έπειτα κλείνει ο ετεροκυκλικός πενταμελής δακτύλιος.



Σχήμα 58. Δεύτερη προτεινόμενη συνθετική πορεία παρασκευής της ένωσης 15.

Το πρόβλημα των στερεοχημικών παρεμποδίσεων και της δυσκαμψίας του μορίου δεν εξαλείφεται βέβαια, πιστεύεται όμως, ότι υπάρχουν αρκετά καλές προοπτικές για την επιτεύξη του συνθετικού στόχου.

Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις είναι σχετικά απλές, δεν υπάρχουν ιδιαίτερες δυσκολίες στην πραγματοποίησή τους, ούτε περιέχονται σχηματισμοί ασύμμετρων κέντρων, τα οποία απαιτούν στερεοειδικές αντιδράσεις. Πιστεύεται λοιπόν ότι, αν και για πρακτικούς λόγους δεν μπορεί να συνεχιστεί τώρα αυτή η συνθετική πορεία, εντούτοις έχει πραγματοποιηθεί ένα μεγάλο και δύσκολο μέρος αυτής, και σίγουρα πρέπει να συνεχιστεί στο άμεσο μέλλον, οδηγώντας όχι μόνο στο παραπάνω τελικό παράγωγο, αλλά σε μια σειρά παρεμφερών ενώσεων οι οποίες θα αναδείξουν σαφέστερα το φαρμακολογικό προφίλ τέτοιων δύσκαμπτων ενώσεων.

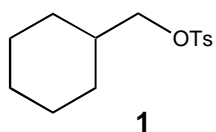
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν σε συσκευή Thomas-Hoover και δεν είναι διορθωμένα. IR φάσματα καταγράφηκαν σε φασματογράφο Perkin-Elmer 1760X FT-IR. ^1H NMR φάσματα καταγράφηκαν σε φασματογράφο AC 250MHz Bruker FT-NMR ή σε 500MHz Bruker FT NMR, ή σε 300MHz Bruker MSL ενώ οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο. Σε όλα τα φάσματα ο διαλύτης ήταν το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (εκτός αν αναφέρεται άλλος διαλύτης). Οπτικές στροφές καταγράφηκαν σε μηχανήμα JASCO DIP-360.

Άνυδρο τετραυδροφουράνιο και άνυδρος αιθέρας παρασκευάστηκαν με απόσταξη χρησιμοποιώντας νάτριο και βενζοφαινόνη πριν από τη χρησιμοποίησή τους. Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί πραγματοποιήθηκαν με Silica Gel 60 mesh (MERCK) ενώ για τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν γυάλινα πλακίδια TLC 25*25 (MERCK) με δείκτη φθορισμού στα 254 nm. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε ατμόσφαιρα αζώτου. Όπου απαιτήθηκαν άνυδρες συνθήκες οι σφαιρικές φιάλες πυράνθηκαν υπό κενό.

Κατάλογος ενώσεων

Η αρίθμηση των ενώσεων καθορίζει τη σειρά με την οποία αυτές εμφανίζονται στο πειραματικό μέρος και δεν αντιπροσωπεύουν την αρίθμηση με την οποία οι ενώσεις εμφανίζονται στο προηγούμενο κείμενο. Η αρίθμηση των υδρογόνων στα φάσματα NMR ορισμένων ενώσεων είναι καθαρά συμβατική.

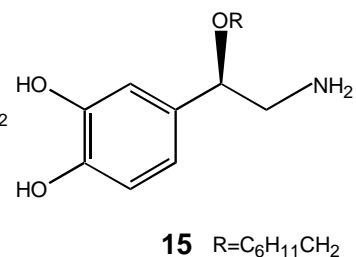
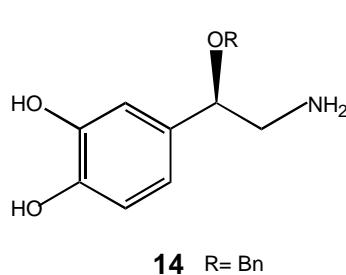
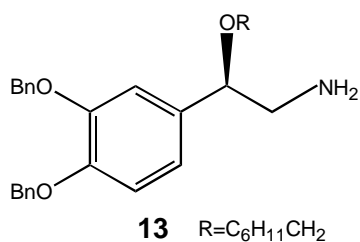
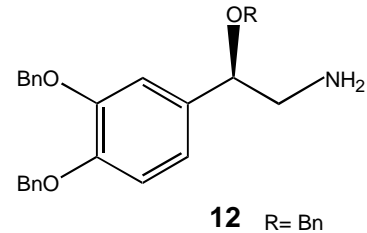
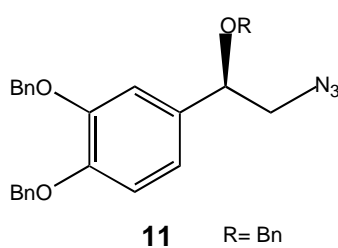
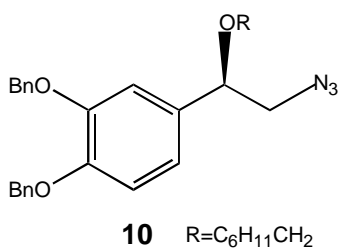
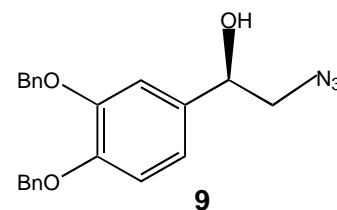
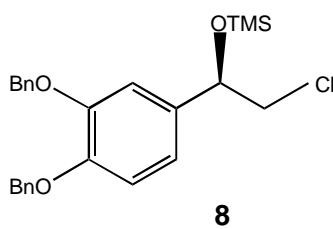
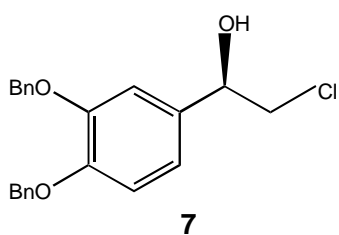
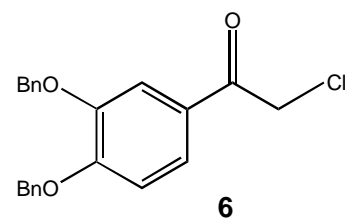
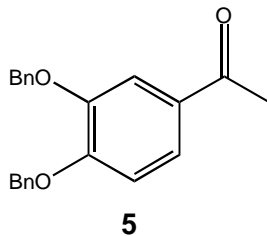
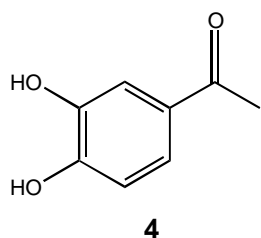


$\text{Bn}(\text{Me})_3\text{N ICl}$

2

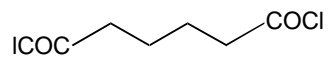
DIP-Cl

3

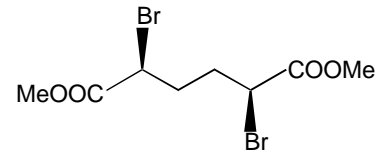


MOM-Cl

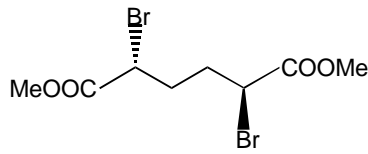
16



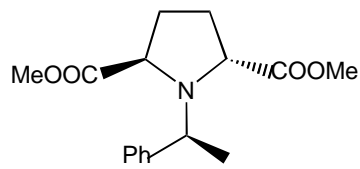
17



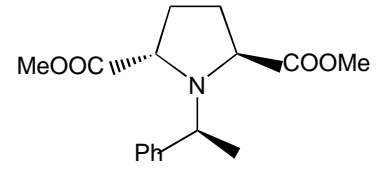
18



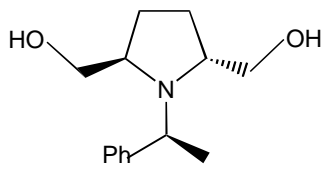
19



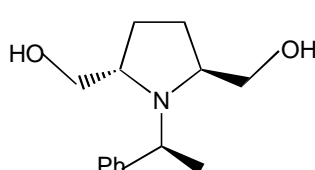
20



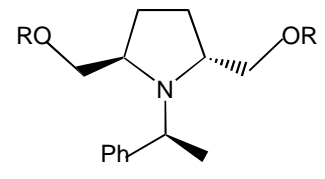
21



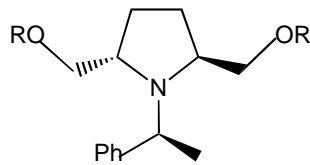
22



23

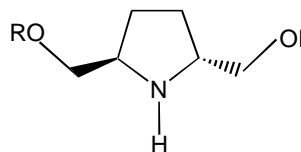


R= MOM
24



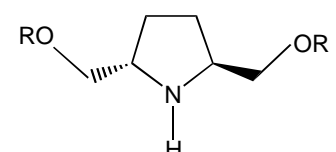
R= MOM

25



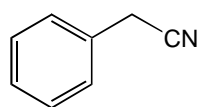
R= MOM

26

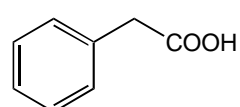


R= MOM

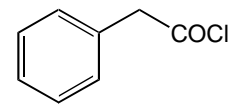
27



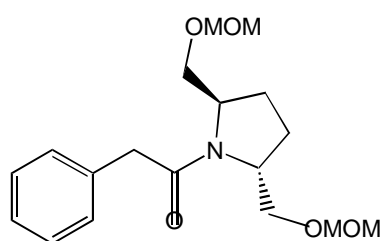
28



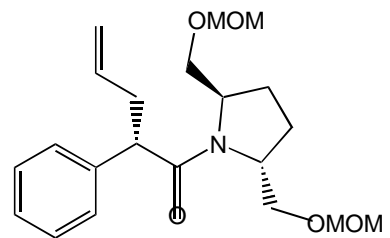
29



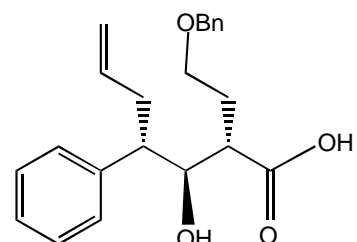
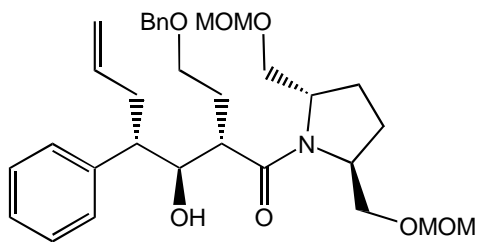
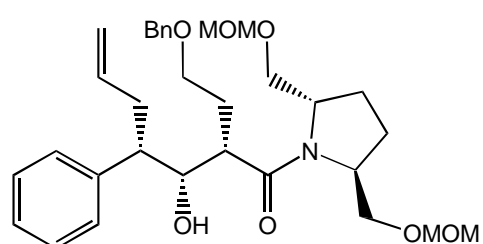
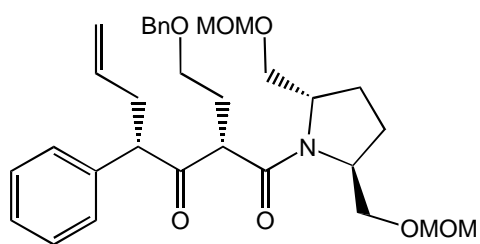
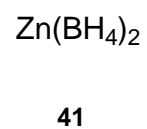
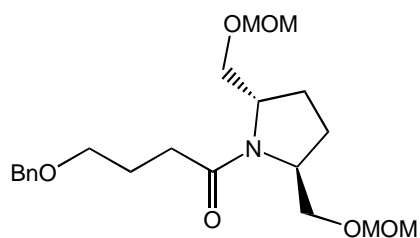
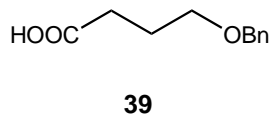
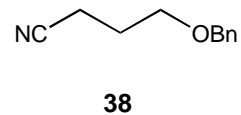
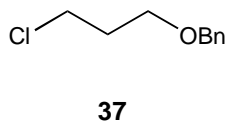
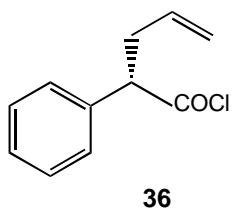
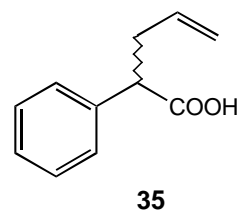
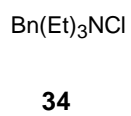
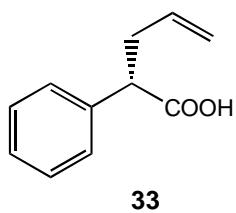
30

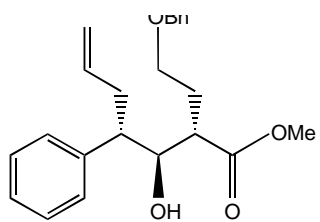


31

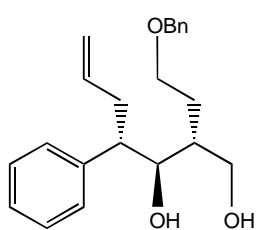


32

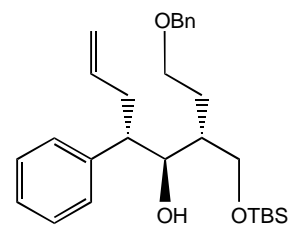




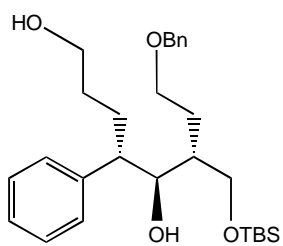
46



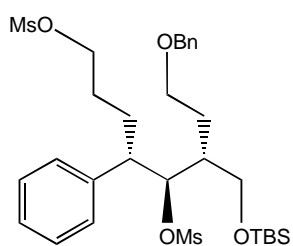
47



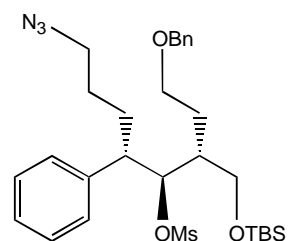
48



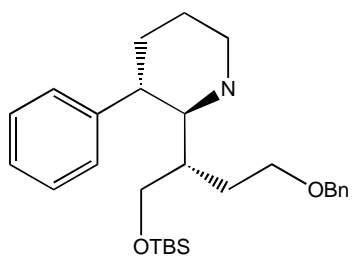
49



50



51



52

Παρασκευή του κυκλοεξυλομεθυλο τοζυλοεστέρα. (1)

Σε 20ml πυριδίνης προστέθηκαν σε 0°C κυκλοεξυλομεθυλοαλκοόλης (5gr,43mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε 10 λεπτά στη θερμοκρασία αυτή και κατόπιν 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα ξαναψύχθηκε στους 0°C και ακολούθησε σταδιακή προσθήκη τοζυλοχλωριδίου (8.35gr,43mmol). Ακολούθησε ανάδευση για μια ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα στο μίγμα προστέθηκε αιθέρας και έγιναν εκχυλίσεις με διάλυμα HCl (3N) και με διάλυμα θειικού χαλκού για την πλήρη απομάκρυνση της πυριδίνης, καθώς και με διάλυμα NaOH (3N) για την απομάκρυνση μη αντιδρώσας αλκοόλης. Η αιθερική στοιβάδα ξηράνθηκε με Na₂SO₄ και αποστάχθηκε υπό κενό. Απόδοση 7.5rg (65%) από παχύρευστο υγρό.

¹H NMR (250MHz) δ (0.8-0.95 m 3H, 1.1-1.15 m 3H , 1.57-1.67 m 5H C₆H₁₁) (2.45 s 3H Me) (3.77 d J=6.1Hz 2H CH₂O) (7.32 d J=8Hz 2H) (7.45 d J=8Hz 2H)

IR ν (cm⁻¹) 975, 1180, 1365, 2850, 2930

Σύνθεση του βενζυλοτριμεθυλοαμμώνιο διχλωροϊωδιδίου⁷¹ (2)

Διάλυμα βένζυλοτριμεθυλοαμμώνιου χλωριδίου (18.6gr,100mmol) σε 100 ml νερού, προστέθηκε στάγδην σε διάλυμα ιωδιούχου χλωρίου (16.2gr,100mmol) σε 200ml διχλωρομεθάνιο υπό συνεχή ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά ακόμα και κατόπιν διαχωρίστηκαν οι δύο φάσεις.

Η οργανική φάση ξηράνθηκε με θειικό νάτριο και αποστάχθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα, κόκκινο στερεό, ανακρυσταλώθηκε από μίγμα (3/1) διχλωρομεθανίου-αιθέρα δίνοντας 28.52gr (84%) από κίτρινο κρυσταλικό στερεό με 125-126°C σημείο τήξης.

Παρασκευή του χλωρο διΐσοπνικοκαμφαινυλο βορανίου. (3)

Σε διάλυμα BMS (5ml,50mmol) σε 15ml άνυδρου τετραυδροφουρανίου προστέθηκαν στάγδην με συνεχή ανάδευση στους 0°C 1R (+)α πινένιο (20ml 115mmol) σε διάστημα 10 λεπτών.

Αφού ολοκληρώθηκε η προσθήκη του πινενίου το όλο μίγμα αφέθηκε χωρίς ανάδευση στους 0°C για 17 ώρες. Από την πρώτη ώρα άρχισε να σχηματίζεται λευκό κρυσταλλικό στερεό, και η κρυσταλλοποίηση είχε τελειώσει κατά τη διάρκεια των 17 ωρών.

Επειτα το υπερκείμενο υγρό αποχύθηκε ενώ το στερεό, αφού διασπάστηκε σε μικρά κομμάτια, ξεπλύθηκε δύο φορές από 10ml πεντανίου. Σημαντικό είναι να σημειώσουμε ότι η όλη διαδικασία πρέπει να γίνεται κάτω από ατμόσφαιρα αζώτου. Το στερεό που είναι το διΐσοπνικοκαμφαινυλο βοράνιο ζύγιζε 12,6gr (88%).

Το διΐσοπνικοκαμφαινυλο βοράνιο (12.6gr 44mmol) διαλύθηκε έπειτα σε 20ml άνυδρο τετραυδροφουράνιο, ψύχθηκε στους -78°C, και κατόπιν έγινε στάγδην προσθήκη 9ml διαλύματος 5M HCl σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο. Κατόπιν το μίγμα αφέθηκε για ανάδευση για 30 λεπτά στους -78°C ακολούθως 30 λεπτά στους 0°C και τέλος σε θερμοκρασία δωματίου, μέχρι το στερεό να διαλυθεί πλήρως. Κατά τη διάρκεια της ανάδευσης παρατηρείται έκλυση αερίου H₂.

Το διάλυμα HCl σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο παρασκευάζεται ως εξής: Σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο στους 0°C και με συνεχή ανάδευση γίνεται εισροή αερίου HCl μέχρι την επιθυμητή συγκέντρωση. Η συγκέντρωση του διαλύματος γίνεται γνωστή από τιτλοδότηση αυτού με υδατικό διάλυμα 1N NaOH και δείκτη φαινολοφθαλείνη

Παρασκευή της 3,4-διυδρόξυ ακετοφαινόνης⁶⁸. (4)

Κατεχόλη (5.5gr 50mmol) αναμίχθηκε με ακετυλοχλωρίδιο (4.7gr 60mmol) σε 45ml χλωροβενζόλιο και το μίγμα αναδεύτηκε για μια ώρα στους 50°C. Έπειτα το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C και έγινε προσθήκη τριχλωριούχου αργιλίου (20gr, 150mmol) σταδιακά. Το μίγμα αναδεύτηκε για 2 ώρες στους 75°C. Κατόπιν ψύχθηκε στους 0°C και έγινε προσθήκη 100 gr πάγου και 12.5 ml πυκνού HCl.

Ακολουθεί διήθηση του μίγματος και το προϊόν εκχυλίστηκε με χλωροφόρμιο. Ξήρανση με Na₂SO₄ και απόσταξη υπό κενό έδωσε 5.2 gr (70%) στερεού με σημείο τήξης 115-116°C

¹H NMR (250 MHz) δ (2.5 s 3H Me) (6.92 d J=6.1Hz 1H) (7.46 d J=6Hz 1H) (7.57 d J=1.5 Hz 1H)

IR ν (cm⁻¹) 3360 br, 1666, 1600

Παρασκευή της 3,4-διβενζυλόξυ ακετοφαινόνης⁷⁰. (5)

Σε σφαιρική φιάλη των 50ml διαλύθηκε 3,4-διυδροξυ ακετοφαινόνη (5gr, 32.8mmol) σε 15ml αιθανόλης. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκαν άνυδρο ανθρακικό κάλιο (5.5gr, 40mmol) ακολουθούμενο από βενζυλοχλωρίδιο (8.5gr, 67mmole) και ιωδιούχο νάτριο (350mg, 2mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 5 ώρες. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος και εξάτμιση του διαλύτη δίνοντας 8.75 gr (80%) κρυσταλλικού στερεού με σημείο τήξης 87-88°C.

¹H NMR (250 MHz) δ (2.49 s 3H Me) (5.18 s 2H OCH₂Ph) (5.22 s 2H OCH₂Ph) (6.9 d J=8.4Hz 1H) (7.31-7.58 m 12 H)

IR ν (cm⁻¹) 697, 737, 1147, 1206, 1269, 1426, 1673

Παρασκευή της 3,4-διβενζυλόξυ ω-χλωρο ακετοφαινόνης. (6)

Σε διάλυμα της 3,4-διβενζυλοξυ ακετοφαινόνης (6.5gr, 19.2mmol) σε 200ml 1,2-διχλωροαιθάνιο και 80ml μεθανόλης προστέθηκαν βενζυλοτριμεθυλοαμμώνιο δίχλωρο ιωδιδιο (13.5gr,38.8mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για τρείς ώρες . Το κίτρινο χρώμα του μίγματος μετατράπηκε κατά τη διάρκεια της αντίδρασης σε σκούρο καφέ.

Το μίγμα διαλυτών αποστάχθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα διαλύθηκε σε αιθέρα. Το αιθερικό διάλυμα εκχυλίστηκε με 5% υδατικό διάλυμα $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Η οργανική φάση ξηράνθηκε και αποστάχθηκε υπό κενό δίνοντας 6.4gr (91%) από στερεό κρυσταλικό με σημείο τήξης 92-94°C.

$^1\text{H NMR}$ (250MHz) δ (4.58 s 2H CH_2Cl) (5.19 s 2H OCH_2Ph) (5.23 s 2H OCH_2Ph) (6.9 d $J=8.4\text{Hz}$ 1H) (7.25-7.8 m 12H)

IR ν (cm^{-1}) 1675, 1515, 1260, 697, 733

Παρασκευή της 1-(3,4-διβενζυλοξυ φαινυλο) 2-χλώρο αιθανόλης. (7)

Σε διάλυμα του (-) χλώρο διίσοπινokaμφαινυλο βορανίου (3.85gr,12mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10ml) προστέθηκαν στους 0°C (3,4-διβενζυλόξυ) ω-χλώρο ακετοφαινόνης (3.66gr,10mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για 24 ώρες.

Κατόπιν το τετραϋδροφουράνιο αποστάχθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα διαλύθηκε σε 40ml αιθέρα. Προστέθηκε διαιθανολαμίνη (3.2gr,20mmol) προκειμένου να σπάσει το σύμπλοκο του βορανίου, και το μίγμα αναδεύτηκε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Το στερεό που σχηματίζεται (σύμπλοκο του βορίου με την διαιθανολαμίνη) διαχωρίζεται με διήθηση και ξεπλένεται δύο φορές με αιθέρα. Ο αιθέρας, από το διήθημα και από τις εκπλύσεις αποστάχθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα αποστάχθηκε υπό κενό δίνοντας έτσι την 2-χλώρο-1(3,4 διβενζυλόξυ)-φαινυλο αιθανόλη η οποία καθαρίστηκε πλήρως από πινενοειδή

παραπροϊόντα με χρωματογραφία (5% οξικό αιθυλεστέρα σε τολουόλιο).
Απόδοση 2.4gr (65%)

¹H NMR (250MHz) δ (2.32 br 1H OH) (3.26-3.37 m 2H OCH₂Cl) (4.7-4.75 m 1 H CHOH) (5.14 s 4 H OCH₂Ph, OCH₂Ph) (6.8 d J=8.3 Hz 1H) (6.89 d J=8.3Hz 1H) (6.96 s 1H) (7.29-7.38 m 11H)

IR ν (cm⁻¹) 3435 br, 1515, 1265

Παρασκευή του 2-χλωρο-1-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) τριμεθυλοσιλιλοξυ αιθανίου (8)

Σε 8ml διμεθυλοφορμαμίδιο διαλύθηκαν 2-χλωρο-1-(3,4 διβενζυλοξυ) φαινυλο αιθανόλη (2.15gr,5.8mmol). Στους 0°C βαθμούς έγινε η προσθήκη ιμιδαζολίου (1.2gr,17.5mmol) ακολουθούμενου από τριμεθυλοσιλιλοχλωρίδιο (0.76gr, 7mmole) και από 4-διμεθυλάμινο πυριδίνη (50mg cat).

Το μίγμα αναδεύτηκε για μία ώρα, και κατόπιν προστέθηκαν 15ml αιθέρας. Το μίγμα εκχυλίστηκε με νερό και η οργανική στοιβάδα αφού ξηράνθηκε με θειικό νάτριο, αποστάχθηκε υπό κενό, δίνοντας 2.32gr (90%) από παχύρευστο υγρό.

Παρασκευή της 2-αζιδο-1-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) αιθανόλης. (9)

Σε 6ml διμεθυλοσουλφοξειδίου διαλύθηκαν από την 2-χλωρο-1-(3,4διβενζυλοξυ) φαινυλο τριμεθυλοσιλιλοξυ αιθανόλη (2.1gr,4.7mmol). Στο μίγμα προστέθηκαν αζίδιο του νατρίου (1.05gr,15mmol) και τετραβουτυλοαμμωνιούχο ιωδιδίο (0.19gr, 0.52mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε στους 80°C για 10 ώρες. Ακολούθησε προσθήκη 20ml αιθέρα και το μίγμα εκχυλίστηκε με νερό.

Στην οργανική στοιβάδα προστέθηκαν 2ml από αραιό HCl και το μίγμα αναδεύτηκε για μισή ώρα. Η αιθερική στοιβάδα διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε με θειικό νάτριο και ο αιθέρας αποστάχθηκε υπο κενό. Το προϊόν

απομονώθηκε με χρωματογραφικό διαχωρισμό (5% οξικό αιθυλεστέρα σε τολουόλιο).

Απόδοση 1.4gr (80%) από παχύρευστο υγρό. Σε δείγμα του προϊόντος έγινε διαδοχική προσθήκη του tris (trifluoroacetyl d-camphorato) eurorium (III) και ακολούθησε μελέτη της επίδρασης του στην ένωση με φασματοσκοπία ^1H NMR. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η ένωση είχε 77% εναντιομερική περίσσεια.

^1H NMR (250MHz) δ (2.18 br s 1H OH) (3.3 dd $J_1=4\text{Hz}$ $J_2=12.5\text{Hz}$ 1H CHN_3) (3.38 dd $J_1=7.5\text{Hz}$ $J_2=12.5\text{Hz}$ 1H CHN_3) (4.72 dd $J_1=4\text{Hz}$ $J_2=7.5\text{Hz}$ 1H CHOH) (5.14 s 4H OCH_2Ph , OCH_2Ph) (6.8 dd $J_1=8.3\text{ Hz}$ $J_2=1.6\text{Hz}$ 1H) (6.89 d $J=8.3\text{Hz}$ 1H) (6.95 d $J=1.6\text{Hz}$ 1H) (7.23-7.41m 10H)

IR ν (cm^{-1}) 697, 736, 1265, 1511, 2102, 3500 br

Παρασκευή του 2 αζιδο-1-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) βενζυλοξυ αιθανίου (10)

Σε 5ml διμέθυλοφορμαμίδιο προστέθηκε 2-αζιδο 1-(3,4 διβενζυλοξυ) φαινυλο αιθανόλη (0.7 gr, 1.86mmol). Το διάλυμα ψύχθηκε στους -10°C και με συνεχή ανάδευση έγινε η προσθήκη υδριδίου του νατρίου (0.06gr, 2.4mmol 70%). Αμέσως παρατηρήθηκε έκλυση αερίου. Μετά απο 10 λεπτά περίπου έγινε η προσθήκη του βενζυλοχλωριδίου (0.27gr, 0.21mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στο μίγμα προστέθηκε αιθέρας και εκχυλίστηκε με νερό. Ξήρανση της αιθερικής στοιβάδας και απόσταξη αυτής υπό κενό δίνει μίγμα προϊόντων που διαχωρίστηκε με χρωματογραφία (5% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαιοικό αιθέρα). Προϊόν 0.67gr (78%) από παχύρευστο υγρό.

^1H NMR (250MHz) δ (3.2 dd $J_1=3.6$ $J_2=13\text{Hz}$ 1H CHN) (3.4 dd $J_1=13\text{Hz}$ $J_2=8.5$ 1H CHN) (4.2 d $J=11\text{ Hz}$ 1H OCHPh) (4.37 d $J=11\text{Hz}$ 1H

OCHPh) (4.35-4.39 m 1H CHOBn) (5.14 s 4H OCH₂Ph, OCH₂Ph) (6.8 dd J₁=8.3 Hz J₂=1.6Hz 1H) (6.89 d J=8.3Hz 1H) (6.95 d J=1.6Hz 1H) (7.16-7.39 m 15 H)

IR v (cm⁻¹) 697, 736, 1266, 1511, 2100

1-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) 2-αζιδο κυκλοεξυλομεθυλοξυ αιθάνιο (11)

Σύμφωνα με τη παραπάνω διαδικασία 1-(3,4-διβενζυλοξυ φαινυλο) 2-αζιδο αιθανόλη (0.7gr, 1.86mmol) αντέδρασε με κυκλοεξυλομεθυλο τοξυλεστέρα (0.56gr, 2mmol) δίνοντας 0.25gr (29%) προϊόντος

¹H NMR (500MHz) δ (0.85-0.91 m 3H, 1.17-1.23 m 2H, 1.65-1.72 m 6H C₆H₁₁) (3.02 dd J₁=13.2Hz J₂=4Hz 1H CHN) (3.06-3.11 m 2H OCH₂C₆H₁₁) (3.35 dd J₁=8.5Hz J₂=13.2Hz 1H CHN) (4.27 dd J₁=3.5Hz J₂=8.5Hz 1H CHO CH₂C₆H₁₁) (5.13 s 2H OCH₂Ph) (5.15 d J=3Hz 2H OCH₂Ph) (6.75 dd J₁=8Hz J₂=2Hz 1H) (6.8-6.9m 2H) (7.23-7.28 m 2H) (7.31-7.35 m 4H) (7.4-7.43 m 4H) **IR v (cm⁻¹)**

740, 1266, 1511, 2110 ,2950

Παρασκευή της 2-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) 2-βενζυλοξυ αιθανολαμίνης (12)

Σε 3ml αιθανόλης προστέθηκαν 2-άζιδο-1-(3,4διβενζυλοξυ φαινυλο) βενζυλοξυ αιθάνιο (0.75gr,1.6mmol) και (10%)Pt/C 0.16gr. Στο μίγμα έγινε απαέρωση και εισαγωγή αέριου υδρογόνου. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος για την απομάκρυνση του καταλύτη και απόσταξη της αιθανόλης υπό κενό δίνοντας 0.65gr (90%) προϊόντος σαν παχύρευστο υγρό.

[a] =-37(c=1, EtOH)

¹H NMR (250 MHz) δ (2.15 s 2H NH₂) (2.85 dd J₁=12.5 Hz J₂=9Hz 1H CHN) (2.75 dd J₁=12.5 Hz J₂=4.7Hz 1H CHN) (4.24 d J=11Hz 1H OCHPh) (4.34 d J=11Hz 1H OCHPh) (4.52 dd J₁=4.7Hz J₂=9Hz 1H CHOBn)

(5.15 s 4H OCH₂Ph, OCH₂Ph) (6.86 d J=1.6Hz 1H) (6.92 d J=8.1Hz 1H)
(6.95 d J=1.6Hz 1H) (7.21-7.45 15 H)

IR v (cm⁻¹) 3370 , 3020 , 2926 , 1263 , 1510, 1026 , 736

2-(3,4διβενζυλόξυ φαινυλο) 2-κυκλοεξυλομεθυλοξυ αιθανολαμίνη (13)

Σύμφωνα με τη παραπάνω διαδικασία 1-(3,4-διβενζυλοξυφαινυλο)-2-αζιδο κυκλοεξυλομεθυλοξυ αιθάνιο (0.21gr, 0.44mmol) αντέδρασε με 0.044gr 10% Pt/C δίνοντας 0.182gr (92%) προϊόντος

[a] =-15.5 (c=1, EtOH)

¹H NMR (250 MHz) (0.7-0.96 m 2H, 1.06-1.21 m 3H, 1.47-1.69 m 6H C₆H₁₁) (2.65-2.77 m 2H OCH₂C₆H₁₁) (2.95- 3.065 m 2H CH₂N) (4.03 dd J₁=7.2Hz J₂=4Hz 1H CHOCH₂C₆H₁₁) (5.07 s 2H OCH₂Ph) (5.13 s 2H OCH₂Ph) (6.7d J=8.3Hz 1H) (6.85 d J=8.3 1H) (6.85 s 1H) (7.24-7.44 m 10H)

IR v (cm⁻¹) 3370 , 3032 , 2922, 2852 , 1452 , 1263 , 1170 , 1026 , 736

Παρασκευή της 2-(3,4 διϋδροξυ φαινυλο)-2-βενζυλοξυ αιθανολαμίνης (14)

Σε 3ml αιθανόλη προστέθηκαν 1-(3,4 διβενζυλοξυ φαινυλο)-2-βενζυλοξυ αιθανολαμίνη (0.5gr,1.1mmol) και 0.1gr 10%Pd/C. Στο μίγμα έγινε απαέρωση και εισαγωγή αέριου υδρογόνου. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος για την απομάκρυνση του καταλύτη και εξάτμιση της αιθανόλης υπό κενό. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώθηκε από αιθέρα δίνοντας 0.24gr (85%) προϊόντος

¹H NMR (250MHz) (CD₃OD) δ (7.3 m 5H) (6.87 s 1H) (6.83 d J=7.5Hz 1H) (6.75 d J=7.5Hz 1H) (4.55 br d J=12Hz 1H CHOBN) (4.48 d J=11Hz 1H OCHPh) (4.32 d J=11Hz 1H OCHPh) (3.3 dd J₁=J₂=12Hz 1H CHN) (3.15 br d J=12Hz 1H CHN).

Παρασκευή της 2-(3,4-διυδροξυ φαινυλο)-2-κυκλοεξυλομεθυλοξυ αιθανολαμίνης (15)

Σύμφωνα με τη παραπάνω διαδικασία 1-(3,4-διβενζυλοξυ-φαινυλο)-2-κυκλοεξυλομεθυλοξυ αιθανολαμίνη (0.19gr,0.4mmol) αντέδρασε με 40mg 10%Pd/C δίνοντας 96mg (90%) προϊόντος

¹H NMR (250MHz) (CD₃OD) δ (6.8 s 1H) (6.78 d J=8.4Hz 1H) (6.69 d J=8.45Hz 1H) (4.40 br d J=9.5Hz 1H CHOCH₂C₆H₁₁) (3.15 m 2H CH₂C₆H₁₁) (3.05 dd J₁=J₂=9.5Hz 1H CHN) (3.00 br d J=9.5Hz 1H CHN) (1.7 m 4H, 1.3m 5H, 0.95 m 2H C₆H₁₁)

Παρασκευή του μεθοξυ μεθυλοχλωριδίου (16)

Σε δίλαιομη σφαιρική φιάλη των 500ml προστέθηκαν 110ml μεθανόλης και 225ml φορμαλίνης 37%. Στο μίγμα αυτό και με συνεχή ανάδευση έγινε προσθήκη αέριου HCl για 6 ώρες. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης σχηματίζονται μετά τις 4 ώρες δύο στοιβάδες εκ των οποίων η υπερκείμενη είναι το μεθόξυ μέθυλοχλωρίδιο. Μετά το πέρας των 6 ωρών οι δύο στοιβάδες διαχωρίζονται ενώ και στην κατώτερη προστίθεται CaCl₂. Με την προσθήκη αυτή διαχωρίζεται επιπλέον προϊόν το οποίο προστίθεται στο αρχικό. Απομονώθηκαν 108gr έπειτα από απόσταξη με CaCl₂.

¹H NMR (250MHz) δ (3,49 s 3H OMe) (5.44 2H OCH₂Cl)

Σύνθεση του αδιπικού διακυλοχλωριδίου (17)

Σε σφαιρική φιάλη των 250ml συνδεδεμένη με κάθετο ψυκτήρα προστέθηκαν αδιπικό οξύ (50gr,342mmol) και θειονυλοχλωρίδιο (100gr,840mmol). Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 6 ώρες με το τέλος του οποίου προκύπτει ένα διαυγές διάλυμα. Η περίσσεια του θειονυλοχλωριδίου, αποστάχθηκε υπό κενό δίνοντας 62gr (100%), προϊόντος.

$^1\text{H NMR (250MHz)}$ δ (1.72-1.79 m 4H CH_2 CH_2) (2.89-2.94 m 4H CH_2CO CH_2CO)

Παρασκευή του α,α-διβρωμο αδιπικού διμεθυλεστέρα⁸². (18, 19)

Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 500ml εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα και προσθετική χοάνη προστέθηκε αδιπικό διακυλοχλωρίδιο (62gr,342mmol). Σε αυτό προστίθεται Br_2 (124gr,781mmol) στάγδην για 15 ώρες ενώ το μίγμα θερμαίνεται στους 90°C . Μετά το πέρας της προσθήκης το μίγμα θερμαίνεται περαιτέρω δύο ώρες.

Το μίγμα της αντίδρασης προστίθεται στάγδην σε 500ml μεθανόλης για μία ώρα στους 0°C . Μετά το πέρας της προσθήκης το μίγμα αναδεύεται για δύο ώρες ακόμα σε θερμοκρασία δωματίου.

Κατόπιν η περίσσεια της μεθανόλης αποστάζεται υπό κενό και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα και εκχυλίζεται με (5%) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ και κορ. NaHCO_3 . Ξήρανση και απόσταξη του διαλύτη δίνει μίγμα από υγρό και στερεό τα οποία διαχωρίζονται με διήθηση. Το στερεό, που είναι το meso προϊόν, έχει σημείο τήξης $74-75^\circ\text{C}$. Συνολικά απομονώθηκαν 48gr από το trans ισομερές και 59gr από το meso ισομερές (94%).

$^1\text{H NMR (250MHz)}$ δ (2.01-2.14 m 2H CH_2C) (2.14-2.26 m 2H CH_2C) (3.72 s 3H **OMe**) (3.77 s 3H **OMe**) (4.18-4.2 m 2H **CHBr**, **CHBr**)

IR ν (cm^{-1})1266, 1372, 1433, 1725, 1052

Μετατροπή του meso διβρωμοαδιπικού διμεθυλεστέρα στο αντίστοιχο trans

παράγωγο.

Meso διβρωμοαδιπικός διμεθυλεστέρας (100gr,0.33mol) διαλύθηκε σε 200ml διμεθυλοφορμαμίδιο και στο διάλυμα αυτό προστέθηκε βρωμιούχο κάλιο (3.5gr,3.3mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε στους 80°C για μιάμιση ώρα. Στο

μίγμα προστέθηκε νερό και εκχυλίστηκε με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολούθησε ξήρανση της οργανικής στοιβάδας και απόσταξη αυτής. Το υγρό υπόλειμμα αφέθηκε να κρυσταλλώσει για 12 ώρες. Το μίγμα του στερεού και υγρού που προκύπτει διαχωρίζεται με διήθηση. Απομονώθηκαν 58gr υγρού που είναι το trans ισομερές και 39gr στερεού που είναι το meso προϊόν.

Παρασκευή μίγματος διαστερομερών της 1-[(S)-1φαινυλοαιθυλο]-2,5 διμεθοξυκαρβόνυλο πυρολιδίνης⁷⁷ (20, 21)

Σε σφαιρική φιάλη των 250ml εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα προστέθηκε ο trans α,α-δίβρωμο αδιπικός διμεθυλοεστέρας (22gr,66mmol) ακολουθούμενα από τολουόλιο (48ml) νερό (22ml) και άνυδρο ανθρακικό κάλιο (11gr,80mmol) .

Στο μίγμα αυτό προστέθηκε S(-) φαινυλοαιθυλοαμίνη (8gr,66mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 20 ώρες. Ακολούθησε ψύξη του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου, οι δύο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκπλύθηκε με πετρελαϊκό αιθέρα. Ακολούθησε απόσταξη του οργανικού διαλύτη και διάλυση του μίγματος (16.3gr,56mmol) (84%) σε διάλυμα μεθοξειδίου του νατρίου (3gr,56mmol) σε μεθανόλη 50ml. Στο μίγμα προστέθηκε 1ml νερού και το μίγμα αναδεύτηκε για 36 ώρες. Προστέθηκε H₂SO₄ (2.4gr,25mmol) στους 0°C, και ακολούθησε απόσταξη της μεθανόλης. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε μεθυλενοχλωρίδιο και έγιναν εκπλύσεις με νερό.

Η οργανική φάση ξηράνθηκε και αποστάχθηκε υπό κενό δίνοντας 10.8gr από παχύρευστο υπόλειμμα σαν μίγμα των δύο trans διαστερομερών. Από τα 10.8gr

διαχωρίστηκαν με ανακρυστάλλωση 4gr από το (2R,5R) ισομερές. Τα υπόλοιπα 6.8gr διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης με 20% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα. δίνοντας 5.4gr από το (2S,5S) ισομερές,

σαν παχύρευστο υγρό και 1.3gr από το (2R,5R) ισομερές με σημείο τήξης 64-65°C. (βιβλ.⁷⁷ 65-66)

(2R,5R)-1-[(S)-1φαινυλοαιθυλο]-διμεθοξυκαρβονυλο πυρολιδίνη (20)

¹H NMR (250MHz) δ (1.34 d J=6.6Hz 3H CHMe) (1.76-1.82 m 2H H₃) (2.29-2.36 m 2H H₄) (3.43 s 6H OMe, OMe) (3.91-4 m 3H H₂, H₅, CHN) (7.13-7.3 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 1721 ,1147, 701

(2S,5S)-1-[(S)-1φαινυλοαιθυλο]-διμεθοξυκαρβονυλο πυρολιδίνη (21)

¹H NMR (250MHz) δ (1.28 d J=6.6Hz 3H CHMe) (1.7-1.9 m 2H H₃) (2.2-2.42 m 2H H₄) (3.64 s 6H OMe, OMe) (3.7-3.8 m 2H H₂, H₅) (4.02 q J=6.6Hz 1H CHN) (7.18-7.36 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 2952, 1733, 1164, 768, 705

Παρασκευή της (2S,5S) -1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο] -2,5 - διυδροξυμεθυλο- πυρολιδίνης⁷⁷ (22)

Σε δίλαιομη προξηραμένη σφαιρική των 250ml εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα προστέθηκαν LiAlH₄ (2.3gr,60mmol) σε 55ml THF. Στο αιώρημα αυτό προστέθηκε διάλυμα της (2S,5S)-1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο] διμεθοξυκαρβονυλο- πυρολιδίνης (6gr,20.6mmol) σε 27ml THF στάγδην. Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 2 ώρες. Στη συνέχεια αφού το μίγμα ψύχθηκε σε 0°C προστέθηκαν σταδιακά 5.5ml μεθανόλης, 2.3ml νερό, 2.3ml 15% NaOH και 7ml νερό.

Το μίγμα διηθήθηκε και το στερεό εκπλύθηκε με οξικό αιθυλεστέρα. Ξήρανση του διαλύτη και απόσταξη αυτού υπό κενό έδωσε 4.5gr (94%) στερεού προϊόντος με σημείο τήξης 74-75°C. (βιβλ.⁷⁷ 77-78)

¹H NMR (250MHz) δ (1.5 d J=6.7Hz 3H CHMe) (1.82-1.93 m 4H H₃, H₄) (2.0-2.2 m 2H) (3.36-3.39 m 2H H₂, H₅) (3.64 d J=4.1Hz 4H CH₂OH, CH₂OH) (4.2 q J=6.7Hz 1H CHN) (7.33-7.49 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 3348 (br) ,1037 , 765, 704

(2R,5R)- 1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο]- 2,5-διυδροξυμεθυλοπυρολιδίνη⁷⁷ (23)

Σύμφωνα με την παραπάνω διαδικασία (2R,5R) -1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο] διμεθοξυκαρβονυλοπυρολιδίνη (5.1gr,17mmol) σε 25ml THF προστέθηκαν σε αιώρημα LAH (2gr,51mmol) σε 50ml THF. Απομονώθηκαν 3.45gr (86%) στερεού προϊόντος με σημείο τήξης 115-116°C.

¹H NMR (250MHz) δ (1.54 d J=6.5Hz 3H CHMe) (1.8-2.0 m 2H H₃) (1.6-1.8 m 2H H₄) (2.9-3.03 m 2H H₂, H₅) (3.25 dd J₁=5.7Hz J₂=7.8Hz 2H CH₂OH) (3.42 dd J₁=2.3Hz J₂=10Hz 2H CH₂OH) (3.96 q J=6.5Hz 1H CHN) (7.23-7.36 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 3423 (br) 1029, 768, 706

Παρασκευή της (2S,5S)-1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο]-2,5-δι(μεθοξυ-μεθοξυ-μεθυλο) πυρολιδίνης⁷⁷ (24,25)

Σε σφαιρική φιάλη των 250ml προστέθηκαν διισοπροπυλοαιθυλο αμίνη 50ml και 25ml DMF. Στο μίγμα προστέθηκαν (6gr, 25mmol) από το μίγμα των ενώσεων (2R,5R),(2S,5S) 1-[(S)-1φαινυλοαιθυλο] 2,5 διυδροξυμέθυλο πυρολιδινών. Το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C και σε αυτό έγινε προσθήκη στάγδην του χλωρομεθυλο μεθυλο αιθέρα (11.23gr, 140mmol).

Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Κατόπιν το μίγμα εκπλύθηκε με πετρελαϊκό αιθέρα. Η απομόνωση των προϊόντων έγινε με χρωματογραφικό διαχωρισμό με 10% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα. Απομονώθηκαν 3.18gr από το (2S,5S) και 2.83gr από το (2R,5R) ισομερές (75% συνολικά).

(2S,5S)-1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο]-2,5-δι(μεθοξυ-μεθοξυμεθυλο) πυρολιδίνη
¹H NMR (250MHz) δ (1.35 d J=6.7 3H CHMe) (1.7-1.95 m 2H H₃) (1.97-2.15 m 2H H₄) (3.1-3.55 m 4H OCH₂C, OCH₂C) (3.3 s 6H OMe,

OMe) (3.47 d J=2.6Hz 1H , 3.44 d J=2.2Hz 1H **H₂**, **H₅**) (4.05 q J=6.7 1H **CHN**) (4.5-4.6 m 4H **OCH₂O**, **OCH₂O**) (7.14 -7.42 m 5H)

IR v (cm⁻¹) 2950 , 1450 ,1145 ,1116 , 1040, 775

(2R,5R)-1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο]-2,5-δι(μεθοξυ-μεθοξυμεθυλο) πυρολιδίνη⁷⁷ **¹H NMR (250MHz) δ** (1.48 d J=6.7 3H **CHMe**) (1.7-1.78 m 2H **H₃**) (1.86-2.05 m 2H **H₄**) (2.9-3 m 6H **H₂**, **H₅** **OCH₂C** **OCH₂C**) (3.2 s 6H **OMe**, **OMe**) (3.92 q J=6.7 1H **CHN**) (4.45 s 4H **OCH₂O**, **OCH₂O**) (7.2-7.45 m 5H)

IR v (cm⁻¹) 2950 , 1450 ,1150,1116 , 1040, 775

Παρασκευή της (2S,5S)- δι(μεθοξυ-μεθοξυ μεθυλο) πυρολιδίνης⁷⁷ (26)

Σε σφαιρική φιάλη των 250ml διαλύθηκαν σε 80ml μεθανόλης (2S,5S)-1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο]-2,5-δι(μεθοξυ-μεθοξυμεθυλο)-πυρολιδίνη (3.1gr 10mmol), και προστέθηκε στο διάλυμα 10%Pd/C (1gr). Στο αιώρημα έγινε απαέρωση και εισαγωγή H₂. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος και απόσταξη του διαλύτη δίνοντας έτσι 2.05 gr (92%) προϊόντος.

¹H NMR (250MHz) δ (1.45-1.5 m 2H **H₃**) (1.83-1.91 m 2H **H₄**) (1.89 s 1H **NH**) (3.32 s 6H **OMe** ,**OMe**) (3.35-3.5 m 6H **H₂**, **H₅**, **OCH₂C**, **OCH₂C**) (4.58 s 4H **OCH₂O**, **OCH₂O**)

IR v (cm⁻¹) 3349, 2932 , 1043 , 917

Παρασκευή της (2R,5R) -δι(μεθοξυ-μεθοξυμεθυλο) πυρολιδίνης⁷⁷ (27)

Σύμφωνα με την παραπάνω διαδικασία η (2R,5R) -1-[(S)-1-φαινυλοαιθυλο] δι(μεθοξυ-μεθοξυμεθυλο) πυρολιδίνη (1.6gr,4.8mmol) διαλύθηκε σε μεθανόλη (30ml) και στο διάλυμα προστέθηκε 10%Pd/C (0.5gr). Απομονώθηκαν 0.98gr (91%) προϊόντος.

Παρασκευή του βενζυλο νιτριλίου⁸⁶ (28)

Σε σφαιρική φιάλη των 250 ml προστέθηκε κυανουόχο κάλιο (19.5gr, 0.3mol) σε 15ml νερό. Το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά στους 50° C. Κατόπιν σε αυτή τη θερμοκρασία προστέθηκε διάλυμα βενζυλοχλωριδίου (30gr ,0.23mol) σε 35ml αιθανόλη κατά τη διάρκεια μιας ώρας. Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 4 ώρες. Επειτα το μίγμα αποστάχθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα εκχυλίστηκε με οξικό αιθυλεστέρα. Απόσταξη της οργανικής στοιβάδας έδωσε 22gr (82%) από παχύρευστο υγρό

$^1\text{H NMR (250MHz) } \delta$ (3.73 s 2H CH_2CN) (7.32-7.36 m 5H)

IR ν (cm^{-1}) 1455, 1417, 1497, 2250

Παρασκευή του φαινυλο οξικού οξέος (29)

Σε βενζυλονιτρίλιο (11.7gr, 100mmol) προστέθηκε καυστικό νάτριο (10gr,250mmol) σε 20ml νερού. Το μίγμα αναδεύτηκε με βρασμό για τρεις ώρες. Το μίγμα οξινίστηκε και εκχυλίστηκε με μεθυλενοχλωρίδιο. Ξήρανση και απόσταξη της οργανικής φάσης έδωσε 12.7gr (94%) προϊόντος σαν στερεό με σημείο τήξης 74-75 C (βιβλ.¹⁰⁴ 77-78)

$^1\text{H NMR (250MHz) } \delta$ (3.73 s 2H PhCH_2) (7.32-7.36 m 5H)

IR ν (cm^{-1}) 1455, 1417, 1497, 2250

Παρασκευή του φαινυλοακετυλοχλωριδίου (30)

Σε φαινυλο οξικό οξύ (6.8gr,50mmol) προστέθηκε στους 0°C θειονυλοχλωρίδιο (12gr,100mmol) και το μίγμα αφού έφτασε σε θερμοκρασία δωματίου θερμάνθηκε στους 50°C για τρεις ώρες. Ακολούθησε απόσταξη της περίσσειας του θειονυλοχλωριδίου δίνοντας 7.7gr (100%) προϊόντος σαν παχύρευστο υγρό.

Παρασκευή της ένωσης 31

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml προστέθηκε φαινυλοακετυλοχλωρίδιο (3gr,19.5mmol) σε 20ml μεθυλενοχλωρίδιο. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε σε 0°C διάλυμα από την (2R,5R)-δι(μεθοξυμεθοξυ)μέθυλο πυρολιδίνη (2.19gr,10mmol) και τριαιθυλαμίνη (2gr,20mmol) σε 20ml μεθυλενοχλωρίδιο. Το μίγμα αναδεύτηκε για 12 ώρες. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος και απόσταξη του διαλύτη. Το προϊόν διαχωρίστηκε με χρωματογραφικό διαχωρισμό 35% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα. Απομονώθηκαν 2.62gr (78%) προϊόντος.

$^1\text{H NMR (250MHz)}$ δ (1.83-1.98 ,1.98-2.14 m 4H H_4,H_5) (3.33 s 3H OMe) (3.27 s 3H OMe) (3.41-3.55 m 3H OCH_2C) (3.70 dd $J_1=3\text{Hz } J_2=10.3\text{Hz}$ 1H OCH_2C) (3.69 d $J=15\text{Hz}$ 1H H_1) (3.75 d $J=15\text{Hz}$ 1H H_1) (4.08 dd $J_1=7.1\text{Hz } J_2=12.5\text{Hz}$ 1H CHN) (4.18-4.25 m 1H CHN) (4.49 d $J=6.3\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.54 d $J=6.3\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.58 s 2H OCH_2O) (7.2-7.31 m 5H)

$\text{IR } \nu$ (cm^{-1}) (2885, 2947, 1641, 1407, 1110, 1045,)

Παρασκευή τη ένωσης 32

Στους -78°C έγινε προσθήκη nBuLi (5.7ml, 8.6mmol) σε διάλυμα άνυδρου THF (9ml) που περιείχε διϊσοπρόπυλο αμίνη (0.87gr,8.6mmol).

Το διάλυμα αναδεύτηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για 30 λεπτά. Στην ίδια θερμοκρασία έγινε η προσθήκη διαλύματος της ένωσης 31 (2.35gr,7.86mmol) σε 9ml άνυδρου THF. Το μίγμα αναδεύτηκε για 1 ώρα στους -78°C. Ακολούθησε προσθήκη του αλλυλοβρωμιδίου (1.4gr,11.5mmol) στους -78°C και το μίγμα αναδεύτηκε για 1 ώρα ακόμα.

Στο μίγμα προστέθηκε 1N HCl. Ακολούθησε διαχωρισμός της οργανικής στοιβάδας και απόσταξη αυτής. Ο χρωματογραφικός διαχωρισμός (35% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) έδωσε 2.28gr (76%) προϊόντος και 0.4gr από την ένωση **31**

¹H NMR (250MHz) δ (1.91-2 m 4H **H₈** **H₉**) (2.46 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=7.7\text{Hz}$ $J_3=7.3\text{Hz}$ 1H **H₄**) (2.8 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=9\text{Hz}$ $J_3=7.5\text{Hz}$ 1H **H₄**) (3.19-3.4 m 2H **OCH₂C**) (3.26 s 3H **OMe**) (3.37 s 3H **OMe**) (3.52 dd $J_1=7.3\text{Hz}$ $J_2=9.2\text{Hz}$ 1H **H₅**) (3.76-3.85 m 2H **OCH₂C**) (4.13-4.26 m 2H **CHN,CHN**) (4.41 d $J=7.6\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (4.45 d $J=7.6\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (4.61 d $J=6.4\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (4.66 d $J=6.4\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (5.04 dd $J_1=1.9\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H **H₁**) (5.07 dd $J_1=1.9\text{Hz}$ $J_2=15.3\text{Hz}$ 1H **H₂**) (5.7 ddt $J_1=10.2\text{Hz}$ $J_2=7.5\text{Hz}$ $J_3=15.3\text{Hz}$ 1H **H₃**) (7.23-7.48 m 3H) (7.48-7.51 m 2H)

IR v (cm⁻¹) (2948, 1407, 1046, 1110, 1151, 1641)

Παρασκευή του 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος (33)

Σε 15ml 1N HCl προστέθηκαν (0.9gr,2.38mmol) από την ένωση **32**. Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 3 ώρες. Στο διάλυμα προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ μέχρι εξουδετέρωσης του όξινου διαλύμματος. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίστηκε με μεθυλενοχλωρίδιο. Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε και αποστάχθηκε δίνοντας 0.3gr (72%) προϊόντος σαν παχύρευστο υγρό.

$[\alpha]=+94.5$ c=1 acetone (βιβλ.^{79,80} $[\alpha]=+102.5$ c=2.1 acetone)

Για την εύρεση της εναντιομερικής περιόσεως του ασύμμετρου οξέος ακολουθήθηκε η ακόλουθη διαδικασία. Ρακεμικό 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκό οξύ (0.176gr, 1mmol) αναμείχθηκε με δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο (0.22gr,

1,1mmol) σε 6ml μεθυλενοχλωρίδιο. Στο μίγμα αυτό προστέθηκε στους 0°C ασύμμετρη α-μέθυλο βενζυλαμίνη (98%ee) (0.125gr, 1mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε διήθηση του μίγματος και απόσταξη του διαλύτη. Στο υπόλειμμα έγινε χρωματογραφικός διαχωρισμός (5% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) και απομονώθηκαν σαν μίγμα τα δύο διαστερομερή προϊόντα. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για το οπτικά ενεργό οξύ. Η σύγκριση των φασμάτων ^1H NMR των δύο αντιδράσεων οδηγεί στην εύρεση της εναντιομερικής πλερίσσειας του οπτικά ενεργού οξέος.

^1H NMR (250MHz) δ (2.4 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=7.7\text{Hz}$ $J_3=7.5\text{Hz}$ 1H H_5) (2.7 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=7.7\text{Hz}$ $J_3=7.5\text{Hz}$ 1H H_4) (3.55 t $J=7.7\text{Hz}$ 1H H_6) (4.92 dd $J_1=1.4\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H H_1) (5 dd $J_1=1.4\text{Hz}$ $J_2=17\text{Hz}$ 1H H_2) (5.7 ddt $J_1=10.2\text{Hz}$ $J_2=7.5\text{Hz}$ $J_3=17\text{Hz}$ 1H H_3) (7.15-7.27 m 5H)

IR ν (cm^{-1}) (3079-2672 br) 1708, 920 .1417

Παρασκευή του βενζυλο τριαιθυλαμμωνιούχου χλωριδίου⁸⁸ (34)

Τριαιθυλαμίνη (3.37gr,33.4mmol) και βενζυλοχλωρίδιο (5gr,39.5mmol) αναμίχθηκαν με αιθανόλη (6 ml) και το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 64 ώρες. Επειτα στο μίγμα προστέθηκε αιθέρας (30ml) σε θερμοκρασία δωματίου και το στερεό προϊόν διαχωρίστηκε με διήθηση 7.8gr (93%). Σημείο τήξης 178°C.

Παρασκευή ρακεμικού 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος (35)

Βενζυλονιτρίλιο (22gr,0.18mol) προστέθηκε σε 45ml διαλύματος καυστικού νατρίου 50%, ακολουθούμενα από βένζυλο τριαιθυλαμωνιούχο χλωρίδιο (0.45gr,1.8mmol). Στο παραπάνω διάλυμα έγινε προσθήκη αλλυλοβρωμιδίου (20gr,0.16mol) κατά τη διάρκεια μιας ώρας. Το διάλυμα αναδεύτηκε 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και επιπλέον 3 ώρες στους 50°C. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε μεθανόλη 45ml και το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 4 ώρες. Ακολούθησε απόσταξη της μεθανόλης και εκχύλιση της υδατικής στοιβάδας με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα αποστάχθηκε και το υπόλειμμα αφού διαλύθηκε σε 40ml μεθανόλη προστέθηκε σε 40ml διαλύματος καυστικού νατρίου 50%. Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 8 ώρες. Ακολούθησε απόσταξη της μεθανόλης και εκχύλιση της υδατικής στοιβάδας με οξικό αιθυλεστέρα. Η υδατική στοιβάδα οξινίστηκε και εκχυλίστηκε με μεθυλενοχλωρίδιο. Απόσταξη της οργανικής στοιβάδας δίνει 17gr 60% από παχύρευστο υγρό.

Διαχωρισμός του 2-φαινυλο-4-πεντενοϊκού οξέος σε οπτικά ισομερή^{83,84}

2-φαινυλο-4-πεντενοϊκό οξύ (40gr, 0.22mol) προστέθηκε σε ζεστό νερό 400 ml. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε (S) (-) α φαινυλο αιθυλο αμίνη (27.5gr 0.22mol). Το μίγμα θερμάνθηκε και έπειτα αφέθηκε να κρυώσει σε θερμοκρασία δωματίου. Το στερεό που έπεσε σαν ίζημα (65gr) αφού ξηράνθηκε διαλύθηκε σε ζεστή αιθανόλη 350ml. Το ίζημα που προέκυψε μετά την ψύξη του διαλύματος διαλύθηκε και ανακρυσταλλώθηκε από τετραπλάσια ποσότητα αιθανόλης. Εξι παρόμοιες ανακρυσταλλώσεις έδωσαν 14gr άλατος με σημείο τήξης 161-163°C ((βιβλ.^{83,84} 162-163). Το αλάτι αυτό διαλύθηκε σε διάλυμα καυστικού νατρίου 2M και έγιναν εκχυλίσεις με

μεθυλενοχλωρίδιο. Η υδατική στοιβάδα οξινίστηκε και εκχυλίστηκε με μεθυλενοχλωρίδιο δίνοντας 8gr (40%) από το (S) (+) οξύ.

Παρασκευή του 2-φαινυλο 4-πεντενοϋλοχλωριδίου (36)

Θειονυλοχλωρίδιο (3.5gr, 28mmol) προστέθηκε στους 0°C σε S (+) 2-φαινυλο 4-πεντενοϊκό οξύ (2.53gr, 14mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε για τρεις ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η περίσσεια του θειονυλοχλωριδίου αποστάχθηκε υπό κενό δίνοντας 2.7gr 100% από παχύρευστο υγρό.

¹H NMR (250MHz) δ (2.45 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=7.7\text{Hz}$ $J_3=7.5\text{Hz}$ 1H **H₅**) (2.8 ddd $J_1=14\text{Hz}$ $J_2=7.7\text{Hz}$ $J_3=7.5\text{Hz}$ 1H **H₄**) (3.9 t $J=7.5\text{Hz}$ 1H **H₆**) (4.96.dd $J_1=1,4\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H **H₁**) (5 dd $J_1=1,4\text{Hz}$ $J_2=17\text{Hz}$ 1H **H₂**) (5.7 ddt $J_1=10.2\text{Hz}$ $J_2=7.5\text{Hz}$ $J_3=15.3\text{Hz}$ 1H **H₃**) (7.41-7.25 m 5H)

Παρασκευή του βενζυλαιθέρα της 3-χλωρο προπανόλης (37)

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml προστέθηκαν 20ml διαλύματος NaOH 50% ακολουθούμενα από 3-χλωρο προπανόλη (4gr, 42mmol) βενζυλοχλωρίδιο (7gr, 54mmol) και (Bu)₄NHSO₄. (0.7gr 0.2mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε για 5 ώρες στους 60°C. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα εκχυλίστηκε με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση ξηράνθηκε και αποστάχθηκε υπό κενό. Το προϊόν 4.58gr (60%) απομονώθηκε με απόσταξη υπό κενό.

¹H NMR (250MHz) δ (1.58 br 1H OH) (2.09-2.98 m 2H CH₂C) (3.56-3.68 m 4H CH₂Cl, CH₂OBn) (4.5 d $J=2.5\text{ Hz}$ 2H OCH₂Ph) (7.22-7.32 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 640, 670, 1170, 1510, 2900, 3050, 3400 (br)

Παρασκευή του 4-βενζυλοξυ προπανονιτριλίου (38)

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml προστέθηκαν 30ml DMSO και κυανιούχο κάλιο (4gr,65mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε στους 80°C για 30 min. Σε αυτή τη θερμοκρασία προστέθηκε ο βενζυλαιθέρας της 3-χλώρο προπανόλης (10gr,55mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για 4 ώρες. Στο μίγμα προστέθηκε νερό και εκχυλίστηκε με διχλωρομεθάνιο. Χρωματογραφικός καθαρισμός (5% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) έδωσε 6.9gr (72%) προϊόντος.

$^1\text{H NMR (250MHz) } \delta$ (1.87-1.97 m 2H H_2) (2.47 t J=7Hz 2H CH_2CN) (3.56 t J=5.7 Hz 2 H CH_2OBn) (4.5 s 2H OCH_2Ph) (7.28-7.35 m 5 H)
IR ν (cm^{-1}) (740, 699, 1028, 1367, 1108, 1455, 2860)

Παρασκευή του 4-βενζυλοξυ βουτυρικού οξέος (39)

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml προστέθηκαν 4-βενζυλοξυ-προπανονιτρίλιο (4.2gr,24mmol) σε 35ml νερού ακολουθούμενα από (6.7gr 168mmol) NaOH. Το μίγμα θερμάνθηκε με αναβρασμό για 5 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης το μίγμα οξινίστηκε και εκχυλίστηκε με CH_2Cl_2 . Απομονώθηκαν 4.3gr (92%) προϊόντος .

$^1\text{H NMR (250MHz) } \delta$ (1.85 dd $J_1=6\text{Hz } J_2= 7.2\text{Hz}$ 2H H_2) (2.4 t J=7.2Hz 2H CH_2COOH) (3.44 t J=6Hz 2H CH_2OBn) (4.42 s 2H OCH_2Ph) (7.2-7.29 m 5H)

IR ν (cm^{-1}) 699, 739, 1708, 1106 , 3064 ,2863

Παρασκευή της ένωσης 40

Σε 75ml μεθυλενοχλωρίδιο διαλύθηκε δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο (DCC)

(3.18gr, 15,4mmol). Ακολουθεί η προσθήκη του 4-βενζυλοξυβουτυρικού οξέος (3gr,14.6mmol) στους 0°C και παρατηρείται η δημιουργία άσπρου αιωρήματος. Στο αιώρημα αυτό και στους 0°C προστέθηκε η (2S,5S) δι(μεθοξυμεθοξυ) μέθυλο πυρολιδίνη (3.2gr,14.6mmol) ακολουθούμενη απο 4-διμεθυλαμινο πυριδίνη (DMAP) (0.16gr cat).

Το μίγμα αναδεύτηκε για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι πλήρους αντιδράσεως του 4-βενζυλόξυ βουτυρικού οξέος. Το μίγμα διηθήθηκε και το διήθημα αποστάχθηκε υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός του παχύρευστου υγρού υπολείμματος. Απομονώθηκαν 4.6gr 81% προϊόντος σαν παχύρευστο υγρό.

¹H NMR (250MHz) δ (1.85-2.14 m 6H **H₅,H₆,H₂**) (2.41-2.49 m 2H **H₁**) (3.29 s 3H **OMe**) (3.34 s 3H **OMe**) (3.41-3.55 m 4H **OCH₂C, BnOCH₂C**) (3.24-3.3 m 1H **OCHC**) (3.69 dd $J_1=3\text{Hz}$ $J_2=9.2\text{Hz}$ 1H **OCHC**) (4.01 ddd $J_1=7,7\text{Hz}$ $J_2=7,7\text{Hz}$ $J_3=4.2\text{Hz}$ 1H **CHN**) (4.17-4.23 m 1H **CHN**) (4.46 d $J=1\text{Hz}$ 2H **OCH₂O**) (4.53 s 2H **OCH₂Ph**) (4.55 d $J=7.5\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (4.57 d $J=7.5\text{Hz}$ 1H **OCHO**) (7.22-7.33 m 5H)

IR ν (cm⁻¹) 700, 740, 1044, 1110, 1641, 2824-2933

Παρασκευή του δι(βορουδριδίου) του Ψευδαργύρου Zn(BH₄)₂ (41)

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml προστέθηκε διχλωριούχος ψευδάργυρος (4gr,29mmol) σε 50ml άνυδρο αιθέρα. Το διάλυμα θερμάνθηκε μέχρι την διαλυτοποίηση του μεγαλύτερου μέρους του άλατος. Το υπερκείμενο αιθερικό διάλυμα του διχλωριούχου ψευδαργύρου διαχωρίστηκε από μικρή ποσότητα αδιάλυτου στερεού, και προστέθηκε στάγδην σε θερμοκρασία δωματίου σε αιώρημα του NaBH₄ (2.7gr, 69mmol) σε 150ml

άνυδρο αιθέρα Το διάλυμα αναδεύτηκε 12 ώρες. Το αιθερικό διάλυμα του $Zn(BH_4)_2$ διαχωρίστηκε από αδιάλυτο στερεό και αποθηκεύτηκε σε 0°C.

Παρασκευή της ένωσης 42

Διάλυμα n-Buli (10ml, 14mmol 1.4M) προστέθηκε σε διάλυμα διισοπροπυλαμίνης (1.45gr, 14.5mmol) σε 13ml άνυδρου τετραυδροφουρανίου στους -78°C και το διάλυμα αναδεύτηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για 30 λεπτά. Στην ίδια θερμοκρασία προστέθηκε η ένωση 40 (5.19gr, 13mmol) σε 13ml άνυδρου τετραυδροφουρανίου. Το μίγμα αναδεύτηκε σε αυτή τη θερμοκρασία για δύο ώρες. Ακολουθεί προσθήκη της ένωσης 36 (2.75gr, 14mmol) σε μία δόση και το μίγμα αναδεύτηκε για ένα λεπτό πριν από την προσθήκη 10ml νερού. Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε και εξατμίστηκε υπό κενό. Έπειτα από χρωματογραφικό διαχωρισμό 30% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα απομονώθηκαν 4.1gr προϊόντος (70%) και 0.9gr από την ένωση 40.

1H NMR (500MHz) δ (1.63-1.68 m 1H, 1.68-1.72 m 1H, 1.8-1.92 m 2H H_{11}, H_{12}) (2.07-2.14 m 1H, 2.26 m 1H H_7) (2.41 ddd $J_1=14Hz$ $J_2=7Hz$ $J_3=7Hz$ 1H H_4) (2.73 ddd $J_1=14Hz$ $J_2=7Hz$, $J_3=7Hz$ 1H H_4) (3.09-3.23 m 3H OCH_2C , H_5) (3.23 s 3H OMe) (3.37 s 3H OMe) (3.37-3.46 m 2H H_8) (3.7 dd $J_1=2.5Hz$, $J_2=9.3Hz$ 1H $OCHC$) (3.95 t $J=7.35Hz$ 1H $OCHC$) (4.04 dd $J_1=6Hz$ $J_2=8Hz$ 1H CHN) (4.17-4.19 m 2H CHN H_6) (4.35 d $J=6.45Hz$ 1H $OCHO$) (4.37 d $J=6.45Hz$ 1H $OCHO$) (4.43 d $J=11.8Hz$ 1H $OCHPh$) (4.48 d $J=11.8Hz$ 1H $OCHPh$) (4.6 d $J=6.5Hz$ 1H $OCHO$) (4.63 d $J=6.5Hz$ 1H $OCHO$) (4.94 d $J=10Hz$ 1H H_1) (5 d $J=17Hz$ 1H H_2) (5.6 ddt $J_1=10Hz$ $J_2=7Hz$, $J_3=17Hz$, 1H H_3) (7.23-7.48 m 10H)

IR ν (cm^{-1}) 1640, 1760, 1050, 1110, 1160, 1410

Παρασκευή της ένωσης 43

Η ένωση **42** (2.45gr, 4.44 mmol) διαλύθηκε σε 60ml μεθυλενοχλωρίδιο. Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε στους -78°C αιθερικό διάλυμα $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (55mmol, 8.8mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε για 3 ώρες στους 0°C . Ακολούθησε προσθήκη 5ml 5% H_3PO_4 . Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε και αποστάχθηκε υπό κενό. Χρωματογραφικός διαχωρισμός με 30% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα απομονώθηκαν 1.2 gr προϊόντος 50% σαν παχύρευστο υγρό.

$^1\text{H NMR}$ (250MHz) δ (1.76-2.1 m 6H) (2.2-2.3 m 2H) (2.4-2.45 m 1H) (2.79-2.95 m 4H) (3.19-3.23 m 1H) (3.09 s 3H OMe) (3.23-3.4 m 5H) (3.38 s 3H OMe) (3.5 dd $J_1=7\text{Hz}$ $J_2=7\text{Hz}$ 1H) (4 d $J=6.5\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.15-4.18m 1H H_7) (4.15 d $J=6.5\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.32 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (4.38 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (4.62 d $J=6.4\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.65 d $J=6.4\text{Hz}$ 1H OCHO) (4.85 dd $J_1=1.7\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H H_1) (4.96 dd $J_1=1.7\text{Hz}$ $J_2=17\text{Hz}$ 1H H_2) (5.55 ddt $J_1=10\text{Hz}$ $J_2=17\text{Hz}$ $J_3=7\text{Hz}$ 1H H_3) (7.14-7.35 m 10H)

IR ν (cm^{-1}) 3200-3600 br, 2800-3100, 1650, 1430, 1140

Παρασκευή της ένωσης 44

Η ένωση **42** (3.2gr 5.78mmol) διαλύθηκε σε 70ml άνυδρου αιθέρα και στο διάλυμα αυτό προστέθηκε στους 0°C $\text{K}(\text{Et})_3\text{BH}$ (6.6ml 6.6mmol 1M σε THF). Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 min και στο μίγμα προστέθηκαν 15ml από 4% φωσφορικό οξύ. Η οργανική στοιβάδα διαχωρίστηκε, ξηράνθηκε, και εξατμίστηκε υπό κενό. Χρωματογραφικός διαχωρισμός (50% οξικός

αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) έδωσε 2.4gr 75% στερεού προϊόντος με σημείο τήξης 58 C.

¹H NMR (500 MHz) δ (1.6 br s OH) (1.8-1.86 m 2H) (1.96-2 m 1H) (2-2.21 m 3H) (2.52-2.6 m 2H) (2.7-2.75 m 1H) (2.8-2.85 m 1H) (3.16 s 3H **OMe**) (3.27-3.29 m 1H) (3.39 s 3H **OMe**) (3.48-3.49 m 1H) (3.56 d J=8Hz 1H) (3.6 d J=6Hz 1H) (3.87-3.9 m 3H) (4.15 -4.2 m 1H **H₇**) (4.2 d J=6Hz 1H **OCHO**) (4.28 d J=6,5Hz 1H **OCHO**) (4.4 d J=12Hz 1H **OCHPh**) (4.45 d J=12Hz 1H **OCHPh**) (4.65 s 2H **OCH₂O**) (4.9 dd J₁=1Hz J₂=10Hz 1H **H₁**) (5 dd J₁=1Hz J₂=17Hz 1H **H₂**) (5.69 ddt J₁=10Hz J₂=17Hz J₃=7Hz 1H **H₃**) (7.2-7.6 m 10H)

IR ν (cm⁻¹) 1630, 1450, 1120 , 3500 br, 2800-2900

Παρασκευή της ένωσης 46

Η ένωση **44** (1.1gr,2mmol) διαλύθηκε σε 12ml μεθανόλης και στο διάλυμα προστέθηκαν 12 σταγόνες πυκνού υδροχλωρίου. Το διάλυμα αναδεύτηκε στους 60°C για 30 min. Η μεθανόλη αποστάχθηκε και το υπόλειμμα αφού διαλύθηκε σε μεθυλενοχλωρίδιο εκχυλίστηκε με νερό. Η οργανική στοιβάδα αποστάχθηκε και στο υπόλειμμα προστέθηκαν 12ml από 3N NaOH. Το μίγμα θερμάνθηκε για 4 ώρες στους 80°C .Το διάλυμα οξινίστηκε και εκχυλίστηκε με μεθυλενοχλωρίδιο. Η οργανική στοιβάδα ξηράνθηκε και αποστάχθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύθηκε σε 12ml μεθανόλης και στο διάλυμα αυτό προστέθηκε κλώρο τριμέθυλοσιλάνιο (0.54gr, 5mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Η μεθανόλη αποστάχθηκε και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφικό διαχωρισμό (10% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) δίνοντας 500mgr στερεού προϊόντος, με σημείο τήξης 77°C.

$^1\text{H NMR (300MHz) } \delta$ (1.71-2.04 m 2H **H₈**) (2.42-2.77 m 4H **H_{4,5,7}**) (3.35-3.5 m 2 H **H₉**) (3.42 s 3H **OMe**) (3.87-3.91 m 1H **H₆**) (4.43 s 2H **OCH₂Ph**) (4.9 d J=10Hz 1H **H₁**) (4.99 d J=17Hz 1H **H₂**) (5.59 ddt J₁=17Hz J₂=10Hz, J₃=7Hz 1H **H₃**) (7.17-7.32 m 1H)

IR v (cm⁻¹) 701, 739, 1169, 1729, 3501 br

Παρασκευή της ένωσης 47

Υδρίδιο του λίθιο αργιλίου (105mgr,2.8mmol) διαλύθηκε σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο (3ml). Στο διάλυμα αυτό προστέθηκε στάγδην στους 0°C διάλυμα από την ένωση **46** (1.05gr,2.85mmol) σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο (5ml). Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Ακολουθεί ψύξη του διαλύματος και προσθήκη 0.1ml νερού, 0.1ml καυστικού νατρίου 15% και 0.3ml νερού. Διαχωρίζεται η οργανική στοιβάδα, ξηραίνεται και αποστάζεται. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (30% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) δίνοντας 940mgr (97%) από παχύρευστο υγρό.

$^1\text{H NMR (300MHz) } \delta$ (1.77-1.89 m 3H **H_{7,8}**) (2.18-2.2 br 1H **OH**) (2.34-2.51 m 2H , 2.84-2.91 m 1H **H_{4,5}**) (3.52 t J=6Hz 2H **H₉**) (3.52-3.64 m 1H **H₁₀**) (3.85-3.88 m 2H **H₆ H₁₀**) (4.49 s 2H 2H **OCH₂Ph**) (4.87 dd J₁=1.2Hz J₂=10Hz 1H **H₁**) (4.97 dd J₁=1.2Hz J₂=17Hz 1H **H₂**) (5.5 ddt J₁=7Hz J₂=10Hz J₃=17Hz 1H **H₃**) (7.19-7.34 m 10H)

IR v (cm⁻¹) 3300-3500 br OH 1454, 1495, 1140, 1080, 700

Παρασκευή της ένωσης 48

Σε διάλυμα της ένωσης **47** (0.94gr, 2.6mmol) σε ξηρό μεθυλενοχλωρίδιο (8ml) προστέθηκαν στους 0°C ιμιδαζόλιο (0.28gr, 4.1mmol) ακολουθούμενα από tert-βουτυλο διμεθυλοσιλιλο χλωρίδιο (0.46gr, 3mmol) και 4-διμεθυλαμινο πυριδίνη (cat). Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Το μίγμα αποστάχθηκε υπό κενό και στο υπόλειμμα έγινε χρωματογραφικός διαχωρισμός (10% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) δίνοντας 1.1gr (94%) από παχύρευστο υγρό.

$^1\text{H NMR (300MHz) } \delta$ (0.1 s 6H Si(Me)₂) (0.85 s 9H SiC(Me)₃) (1.6-1.88 m 4H) (2.55-2.26 m 2H H₄) (2.78 ddd J₁=6Hz J₂=5.5Hz J₃=9Hz 1H H₅) (3.41 dt J₁=6Hz J₂=9.3Hz 1H H₉) (3.46 dt J₁=6Hz J₂=9.3Hz 1H H₉) (3.6 dd J₁=5Hz J₂=10.2Hz 1H H₁₀) (3.67 dd J₁=3Hz J₂=10.2Hz 1H H₁₀) (3.8 t J=5.3Hz 1H H₆) (4.44 s 2H OCH₂Ph) (4.85 dd J₁=1.1Hz J₂=10Hz 1H H₁) (4.94 dd J₁=1.1Hz J₂=17Hz 1H H₂) (5.5 ddt J₁=7Hz J₂=10Hz J₃=17Hz 1H H₃) (7.16-7.33 m 10H)

IR ν (cm⁻¹) 3300-3500 , 2700-3000 , 1280 , 1085.

Παρασκευή της ένωσης 49

Σε σφαιρική φιάλη των 10ml προστέθηκε σύμπλοκο βορανίου διμεθυλο σουλφιδίου (BMS) (0.3ml, 3mmol). Σε αυτό προστέθηκε στους 0°C στάγδην 2-μέθυλο 2-βουτένιο (0.66ml, 6.2mmol). Το μίγμα αναδεύτηκε για μία ώρα στους 0°C και έπειτα προστέθηκαν 3ml αιθέρα. Το προκύπτον διάλυμα δισαυλάμινο βορανίου αναδεύτηκε στους 0°C επιπλέον μια ώρα και προστέθηκε στάγδην σε διάλυμα της ένωσης **48** (0.56gr, 1.2mmol) σε 6ml άνυδρο THF. Το μίγμα αναδεύτηκε για μία ώρα στους 0°C και ακολούθησε προσθήκη 3N NaOH (1ml, 3mmol) και υπεροξειδίου του υδρογόνου 30%

(1.1ml, 3mmol). Ακολουθεί επιπλέον ανάδευση για μία ώρα. Οι δύο στοιβάδες διαχωρίζονται και η υδατική εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται και αποστάζεται υπό κενό. Απομονώθηκαν 0.38gr, 65% από παχύρευστο υγρό έπειτα από χρωματογραφικό διαχωρισμό με 30% οξικό αιθυλεστέρα σε πετρελαϊκό αιθέρα.

¹H NMR (300MHz) δ (0.1 s 6H Si(Me)₂) (0.83 s 9H SiC(Me)₃) (1.3-1.55 m 1H , 1.6-1.88 m 4H H_{2,3,7,6}) (2.72 ddd J₁=5.4Hz J₂=5.4Hz J₃=10.6Hz 1H H₄) (3.6 dd J₁=5.4Hz J₂=10.5Hz 1H H₉) (3.75 dd J₁=3.3Hz J₂=10.5Hz 1H H₉) (3.4-3.82 m 5H H_{5,8,1}) (4.5 s 2H OCH₂Ph) (7.17-7.34 m 10H)

IR ν (cm⁻¹) 3300-3500 br ,2800-3000 ,1285 ,1100

Παρασκευή της ένωσης 50

Σε διάλυμα της ένωσης **49** (0.37gr,0.78mmol) σε ξηρό μεθυλενοχλωρίδιο (6ml) προστέθηκε πυριδίνη (1.5ml) και 4-διμεθυλαμινο πυριδίνη (cat) στους 0°C. Έπειτα από 5min ακολουθεί η προσθήκη διαλύματος μεθυλοσουλφονυλοχλωριδίου (0.35gr,3mmol) σε ml ξηρό μεθυλενοχλωρίδιο. Το μίγμα αναδεύτηκε για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη αιθέρα και γίνονται εκχυλίσεις με νερό και με διάλυμα θειϊκού χαλκού. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται και αποστάζεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (20% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) δίνοντας 0.38gr (77%) από παχύρευστο υγρό.

¹H NMR (500MHz) δ (0.1 s 6H Si(Me)₂) (0.95 s H SiC(Me)₃) (1.44-1.48m 1H, 1.48-1.5 m 1H , 1.64-1.75 m 3H H_{7,2,3}) (1.94-1.99 m 1H H₂) (2.24 s 3H MeS) (2.2-2.32 m 1H H₆) (2.92 s 3H MeS) (3.26-3.3 m 1H H₄) (3.54-3.58 m 1H H₈) (3.6-3.64 m 1H H₈) (3.62 dd J₁=5Hz J₂=10.1Hz 1H H₉) (3.7

dd $J_1=7.1\text{Hz}$ $J_2=10.4\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_9) (4.08 dt $J_1=2.5\text{Hz}$ $J_2=6.4\text{Hz}$ 2H \mathbf{H}_1) (4.53 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (4.5 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (5.0 dd $J_1=3.3\text{Hz}$ $J_2=8.1\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_5) (7.21-7.4 m 10H)

IR ν (cm^{-1}) 2800-3000 ,1400 ,1220

Παρασκευή της ένωσης 51

Σε διάλυμα της ένωσης **50** (0.37gr,0.59mmol) σε ξηρό διμεθυλοσουλφοξείδιο (3ml) προστίθεται αζιδούχο λίθιο (45mgr,1mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 6 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη νερού και το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται και αποστάζεται υπό κενό. Ακολουθεί χρωματογραφικός διαχωρισμός (10% οξικός αιθυλεστέρας σε πετρελαϊκό αιθέρα) δίνοντας 210mgr (62%) από παχύρευστο υγρό.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz) δ (0.1 s 6H Si(**Me**)₂) (0.95 s 9H SiC(**Me**)₃) (1.25-1.33 m 1H, 1.35-1.4 m 1H , 1.62-1.75 m 3H $\mathbf{H}_{3,7,2}$) (1.94-1.99 m 1H \mathbf{H}_2) (2.19 s 3H **SMe**) (2.32-2.38 m 1H \mathbf{H}_6) (3.13 dt $J_1=7\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_1) (3.17 dt $J_1=7\text{Hz}$ $J_2=10\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_1) (3.24-3.29 m 1H \mathbf{H}_4) (3.55-3.65 m 3H $\mathbf{H}_{9,8}$) (3.8 dd $J_1=7.2\text{Hz}$ $J_2=10.4\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_9) (4.51 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (4.54 d $J=12\text{Hz}$ 1H OCHPh) (5.0 dd $J_1=2.9\text{Hz}$ $J_2=8.6\text{Hz}$ 1H \mathbf{H}_5) (7.21-7.38 m 10H)

IR ν (cm^{-1}) 2800-3000 , 2100 ,1390 ,1190 , 1150

Παρασκευή της ένωσης 52

Σε διάλυμα της ένωσης **51** (0.2gr,0.35mmol) σε αιθανόλη 3ml προστέθηκαν 40mg 10% πλατίνα σε άνθρακα. Στο μίγμα έγινε απαέρωση και το σύστημα αναδεύτηκε για 12 ώρες σε ατμόσφαιρα υδρογόνου. Στο μίγμα

έγινε διαχωρισμός του καταλύτη, στο διήθημα προστέθηκε ανθρακικό κάλιο (70mgr,0.5mmol) και το μίγμα αναδεύτηκε με αναβρασμό για 10 ώρες. Ακολουθεί διαχωρισμός των ανόργανων υλικών και απόσταξη του διαλύτη. Χρωματογραφικός διαχωρισμός με 5% μεθανόλη σε διχλωρομεθάνιο έδωσε 85mgr (55%) παχύρευστου υγρού.

¹H NMR (500MHz) δ (0.0 s 6H Si(Me)₂) (0.89 s 9H SiC(Me)₃) (1.5-1.55 m 1H H₃) (1.55-1.75 m 3H H_{4,5,8}) (1.8-1.87 m 2H H_{5,8}) (1.94-1.99 m 1H H₄) (2.6-2.65 m 1H H₁) (2.75 dt J₁=2.6Hz J₂=11.7Hz 1H H₆) (3.03 d J=10.3Hz 1H H₂) (3.18 d J=11.8Hz 1H H₆) (3.37 dd J₁=7.2Hz J₂=9Hz 1H H₉) (3.42-3.46 m 1H H₉) (3.5 dd J₁=3.85Hz J₂=10.25Hz 1H H₇) (3.61 dd J₁=5.9Hz J₂=10.15Hz 1H H₇) (4.38 d J=12Hz 1H OCHPh) (4.47 d J=12Hz 1H OCHPh) (7.15-7.35 m 10H)

¹³C NMR (125MHz) δ (1 Si(Me)₂) , (18.13 SiC(Me)₃) (24.9 C₈) (25.9 SiC(Me)₃) (25.9 C₅) (34,39 C₄) (38.07 C₃) (46,5 C₁) (46,86 C₆) (64.53 C₂) (65.5 C₇) (68.9 C₉) (72.6 OCH₂Ph) (126.3 , 127.4, 127.6 , 127.8, 128.3 , 128.5 , 138.4 Ar)

¹³C NMR (125MHz) δ DEPT 135*

Πρωτοταγείς , Τριτοταγείς (1 Si(Me)₂) (25.9 SiC(Me)₃) (38.07 C₃) (46,5 C₁) (64.53 C₂) (127.4, 127.6 , 127.8, 128.3 , 128.5 , Ar)

Τεταρτοταγείς (18.13 Si C(Me)₃) (126.3, 138.4 Ar)

Δευτεροταγείς (25.9 C₅) (34,39 C₄) (46,86 C₆) (65.5 C₇) (68.9 C₉) (72.6 OCH₂Ph)

MS 452 (M⁺-1) 438 , 396, 160, 91

IR ν (cm⁻¹) 2800-2900 , 1260, 1100 , 840

*(εξαφανίζονται οι τεταρτοταγείς άνθρακες , αναστρέφονται οι δευτεροταγείς , δεν επηρεάζονται πρωτοταγείς και τριτοταγείς)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Φυσιολογία του ανθρώπου Ν.Ασπιώτη εκδ 1984 τομος Α
- [2]. Φυσιολογία του ανθρώπου A.Guyton εκδ Λίτσας 1984
- [3]. Krassner.M.B , Chem and Eng.News, 22-33 (1983)
- [4]. Chidester C.G, Lin C.H, Robert. A.L, Haadsma-Svenson.S.R, Smith M.W
J.Med.Chem **36** 1301-1315 (1993)
- [5]. Kaiser.C, Jain T. Med Res Rev **5** 145-229 (1985)
- [6]. L.Stryer "Biochemistry" 3rd edition W.H.Freeman and Company New York 1988.
- [7]. L.Heimer The human brain and spinal cord. Funtional neuroanatomy and
dissection guide Springer-Verlag New York Inc. 1983 pp 232-234
- [8]. Keabian.J.W, Calne.D.B Nature **277** 93-96 (1979)
- [9]. Keabian.J.W, Petzold.G.L, Greengard.P Proc.Nat.Acad.Sci. USA **69**
2145-2149 1972
- [10]. α) Stoof.J.C, Keabian.J.W, Nature **294** 366-368 1981
β) Onali.P, Lianas.M.C, Gessa.G.L, Mol.Pharmacol. **28** 138-145 1985
- [11]. Advances in CNS drug-receptor interactions **Vol 1** pp 80-81 1991
- [12]. α) Dearry.J.R ,Gingrich.J.A ,Falardreu.R.T ,Bates.M.D ,Caron.M.G
Nature **347** 72-76 (1990) β) Zhou.Q.Y ,Grandy.D.K ,Thambi.L
Kusher.L.A, Van Tol.H.H, Cone.R, Pribnow.D, Salon.J, Bunzow.J.R
,Civelli.O Nature **247** 76-80 (1990)
- [13]. α)Tiberi.M ,Jarvie.K.R ,Silvia.C ,Faladreau.P ,Gingrich.J.A Cobinot.N
Bertrand.I ,Yang-Feng.T.L ,Fremeau.R.T ,Caron.M.G Proc.Natl.Acad.
Sci. U.S.A **88** 7491-7495 (1991) β) Sunahara.R.K ,Guan.H.C

- O'Dowd.B.F,Seeman.P,Laurier.L.G Torchia.J, Van Tol.H.H,Niznik.H.B
Nature **350** 614-619 (1991)
- [14]. Bunzow.J, VanTol.H ,Grandy.D ,Albert.P, Salon.J Christie.M
,Machida.C Neve.K ,Civelli.O Nature **336** 783-787 (1988)
- [15]. Giros.B ,Sokolof.P ,Martres.M.P ,Riou.J.F ,Emorine.L.J,Schwartz.J.C
Nature **342** 923-926 (1989)
- [16]. Giros.B ,Sokolof.P ,Martres.M.P ,Bouthenet.M ,Schwartz.J.C
Nature **347** 146-151 (1990)
- [17]. Grandy.D.K ,Allen.J.A ,Zhang.Y ,Magenis.R.E ,Civelli.O Genomics **13**
968-973 (1992)
- [18]. **α**) Giros.B, Sokoloff.P, Martres.M.P, Riow.J.F, Emorine.L.J, Nature **342**
926-929 1989 **β**) Monsma.F.J.Jr, McVittie.L.D, Gerfen.G.G, Mahan.L.C,
Sibley.D.R, Nature **342** 926-929 1989
- [19]. H.H.Vantol, J.R.Bunzow, H.C.Guan, R.K.Suhanara, P.Seeman,
H.B.Niznik, O.Civelli, Nature **350** 610 (1991)
- [20]. Tiberi M, Jarvie K.R , Faladrau P , Gingrich J.A Proc.Natl. Acad. Sci.
USA **88** 8111 (1991)
- [21]. R.R.Ruffolo, Tetrahedron **47** 9953 1991
- [22]. Lee.T , Seeman .P , Rajput A ,Farley I.J ,Hornykiewicz Nature **273** 59-
61 (1978)
- [23]. Snyder S.H Am.J.Psychiatry **133** 197-202 (1976)
- [24]. Seeman P , Lee.T ,Chau-Wong M , Wong K Nature **261** 717-718 (1976)
- [25]. J.J.Crow, E.C.Johnstone, J.F.W.Deakin, A.Longben, The Lancet 563
1976.
- [26]. G.Chuinard, B.D.Jonew, The Lancet 99 1978.

- [27]. α) Cannon J.G Adv.Neurol. **9** 177-183 (1975) β) Cannon J.G
Adv.Biosci. **20** 87-94 (1979)
- [28]. α) Katerinopoulos.H.E, Schuster.D.I, Drugs of the future **12** 223-253
 β) Miller.D.D, Fed.Proc. 2392-2395 Cannon.J.C, Adv.Neurol. **9**
177-183 1975.
- [29]. Pulman.B, Coubelis.J.L, Courriere.P, Gerois.J.P, J.Med.Chem. **15** 17-
23 1972.
- [30]. α) Bergin.R, Carlstrom.D, Acta Crystallogr. **B-24** 1506-1510 1968
 β) Giesecke.J, Acta Crystallogr. **B-36** 178-181 1980
- [31]. Ison.R.R, Partington.P, Roberts.G.C.K, Mol.Pharmacol. **9** 756-765 1973
- [32]. J.W.Kebabian, D.B.Calne Nature **277** 93 (1979)
- [33]. C.Kaiser, P.A.Dandridge, E.Carvey, R.A.Hahn, H.M.Sarau, P.E.Setler,
L.S.Bass, J.Clardy, J.Med.Chem **25** 697 (1982)
- [34]. M.P.Seiler, R.Markstein, Mol.Pharmacol. **22** 281 (1982)
- [35]. Sheppard.H, Burhardt.C.R, Mol.Pharmacol. **10** 721-726 1974
- [36]. U.Hacksell, L.E.Arvidsson, U.Svensson, J.L.G.Nilson, H.Wikstrom,
P.Lindberg, D.Sanchez, A.Carlsson, L.Palzow, J.Med.Chem **24** 429
(1981)
- [37]. α) J.L.Neumeyer, M.McCarthy, S.P.Battista, F.J.Rosenberg, D.G.Teiger,
J.Med.Chem **16** 1228 (1973) β) W.S.Saari, S.W.King, V.J.Lotti,
A.Scriabine, J.Med.Chem **17** 1080 (1974) γ) J.L.Neumeyer,
F.E.Granchelli, K.Fuxe, H.Corrodi, J.Med.Chem **17** 1090 (1974)
- [38]. α) D.B.Rusterhotz, J.G.Cannon, J.P.Long, J.R.Flynn, T.Lee, J.P.Pease,
J.A.Clemens, D.T.Wong, F.P.Bymaster, Eur.J.Pharmacol.**55**, 73, (1979)
 β) R.I.Mrongovius, A.G.Bolt, R.O.Heilyer Clin.Exp.Pharmacol.Physiol. **5**

635 (1978)

- [39]. N.J.Bach, E.C.Kornfeld, N.J.Jones, M.O.Chaney, D.E.Dorman,
J.W.Pashal, J.A.Clemens, E.B.Smalstig, J.Med.Chem **23** 481 1980
- [40]. **α**) L.Goldberg, P.Sonneville, J.L.McNay, J.Pharmacol.Exp.Ther. **163** 188
β) G.N.Woodruff Comp.Gen.Pharmacol. 2439 (1971)
γ) B.Costall, R.G.Naylor, R.M.Pinder, J.Pharm.Pharmacol.**26** 753 (1974)
δ) H.Sheppard, C.R.Burghardt, Mol.Pharmacol. **26** 721 (1974)
- [41]. **α**)R.G.Borgman, P.W.Erhardt, W.G.Anderson, R.J.Corzynski
J.Pharm.Pharmacol. **30** 193 (1978) **β**) P.W.Erhardt, W.G.Anderson,
R.J.Corzynski J.Med.Chem **22** 907 (1979) **γ**) P.W.Erhardt,
W.G.Anderson, R.J.Corzynski, D.M.Stout, J.Pharmacol.Exp.Ther. **210**
252 (1979) **d**) D.D.Miller Federation.Proc **37** 2392 (1978)
- [42]. **α**)P.E.Setler, H.M.Sarau, C.L.Zirkle, H.L.Saunders Eur.J.Pharmacol. **50**
419 (1978) **β**) C.Kaiser, P.A.Dandridge, J.Weinstock, D.M.Ackerman,
H.M.Sarau, P.E.Setler, L.Webb, J.W.Horodiak, E.D.Matz
Acta.Pharm.Seuc (**Suppl 2**) 132 (1983)
- [43]. J.Z.Ginos, G.C.Cotzias, E.Tolosa, L.C.Tang, A.LoMonte J.Med.Chem **18**
1194 (1975)
- [44]. **α**) G.W.Arana, R.J.Baldessarini, J.L.Neumeyer Acta.Pharm.Suec (**Suppl**
25 **β**) G.W.Arana, J.L.Neumeyer, S.J.Law, N.S.Kula, R.J.Baldessarini
J.Med.Chem **24** 1440 (1981)
- [45]. W.Maixner, J.R.Flynn, S.P.Arneric, J.G.Cannon, J.P.Long
J.Pharmacol.Exp.Ther. **224** 352 (1983)
- [46]. J.R.Flynn, J.G.Cannon, J.P.Long, T.Lee, H.D.Goldman, B.Costail,
R.J.Naylor, J.Med.Chem **23** 1 (1980)

- [47]. U.Hacksell, L.E.Arvidsson, U.Svensson, J.L.G.Nilson, H.Wikstrom,
P.Lindberg, D.Sanchez, A.Carlsson, L.Palzow, J.Med.Chem **24** 1475
(1981)
- [48]. J.G.Cannon, J.P.Long, T.Lee, B.Costall, D.H.Fortune, R.J.Naylor
J.Med.Chem **22** 341 (1979)
- [49]. D.F.Nichols Dopamine.Receptors, Am.Chem.Soc.Symp.Ser **224 C**
Washington D.C 201-218 1983
- [50]. Anderson.K, Kuriwilla.A, Uretsky.N.J, Miller.D.D,
J.Med.Chem **24** 683 1981
- [51]. α) Uretsky.N.J, Miller.D.D, Pharm.International **7** 95-98 1986.
 β) Uretsky.N.J, Miller.D.D, Harrold.M, Wallace.R.A, Wallace.L.J,
Trends in Pharmacol.Sci. **9** 282-284 1988 γ) Grol.C.J. In Neurobiology of
Dopamine Horn.A.S, Korf.J , Westerink.B Eds. Academic: London 1979 pp
7-27
- [52]. J.G.Cannon, B.Costall, R.J.Naylor, S.K.Lim J.Pharm.Pharmacol. **34** 246
(1982)
- [53]. L.I.Goldberg, J.D.Kohli Dopamine.Receptors Am.Chem.Soc.Symp.Ser
224 C
- [55]. G.N.Woodruff, Trends.Pharmacol.Sci. **3** 59 (1982)
- [56]. C.J.Crol, H.Rollema, J.Pharm.Pharmacol.**19** 153 1977
- [57]. α) A.S.Horn, J.R.Rodgers, J.Pharm.Pharmacol. **32** 521 (1980)
 β) H.L.Komiskey, J.F.Bossart, D.D.Miller, P.N.Patil Proc.Nat.Acad.Sci.
USA **75** 2641 (1978)
- [58]. C.Giessner-Prette, B.Pullman J.Mag.Resonance **18** 564 (1975)
- [59]. Seeman.P, Pharmacol.Rev **32** 229 1980

- [60]. Wikstrom.H, Anderson.B, Sanchez.D, Lindberg.P, Arvidsson.L.E,
Johansson.AM, Nilson.J.L.G, Svenson K, Carlsson A, J.Med.Chm **28**
215 1985
- [61]. GroL C.L, Jansen L.J, Rollema H. J.Med.Chem **28** 679 1985
- [62]. Hilbert M.F, Trumpp-Kallmeyer S, Bruinvels A, Hoflack J,
Mol.Pharmacol. **40** 8-15 1991
- [63]. Malmberg A, Nordvall G, Johansson A.M, Mohell.N, Hacksell.U,
Mol.Pharmacol.**46** 299-312 1994
- [64]. Chidester C.G, Lin C.H, Robert A.L, Haadsma-Svenson S.R,
Smith.M.W, J.Med.Chem **36** 1301 1315 1993
- [65]. α) DeNinno.M.P, Schoenleber.R, Asin.K.E, MacKenzie.R, Keabian.J.W
J.Med.Chem. 1990 **33** 2948-2950
 β) Michael.R.Michaelidies, Robert.Schonleber, S.Thomas,
D.M.Yamamoto ,D.R.Britton, R.Mackenzie John.W.Keabian
J.Med.Chem 1991 (2946-2953)
- [66]. H.E.Katerinopoulos ,N.Tagmatarchis, G.Zaponakis, K.kordatos,
N.Kefalakis ,K.Thermos Eur.J.Med.Chem 1995 **30** 949-954
- [67]. G.Zaponakis , H.E.Katerinopoulos Tet.Let 1996 **37** 3045-3048
- [68]. C.M.Sutter, A.Wayne Ruddy J.Am.Chem.Soc 1944 (747-748)
- [69]. N.Ταγματάρχης Διδακτορική Διατριβή Παν/μιο Κρήτης 1997
- [70]. H.D.Moed, J.Van.Dijk Rec. Chim 1958 (273-282)
- [71]. Shoji Kajigaesi , Takaaki Kalinami , Msayuki Moriwaki , Shizuo Fujisaki
Synthesis 1988 (545-546)
- [72]. α)H.C.Brown ,J.Chandrasekharan ,P.V.Ramachandran
J.Am.Chem.Soc 1988 (1539-1546) β) H.C.Brown , P.V.Ramachandran

- J.Chandrasekharan J.Org. Chem 1985 (5446-5448) γ H.C.Brown ,
B.Singaram J.Org. Chem 1984 **49** 945-947
- [73]. P.Simpson, D.Tschaen, T.R.Verhoven Synthetic Communications 1991
(1705-1714)
- [74]. William H.Pearson , Stephen C.Bergmeier , Jayne A.Chytra Synthesis
1990 (156-159)
- [75]. α) Chiu-Hong Lin ,Susanne R.Haadsma-Svensson ,Robert A.Lahti
Robert B.McCALL ,Montford F.Piercey , Peggy J.K.D.Schreur , Phillip
F.Von.Voigtlander ,Martin W.Smith, Connie G.Chidester J.Med.Chem
1993 1053-1068 β) Chiu-Hong Lin ,Susanne R.Haadsma-Svensson
Robert A.Lahti, Robert B.McCall ,Montford F.Piercey, Peggy K.D.Schreur
Martin W.Smith ,F.Von.Voigtlander ,Connie G.Chidester
J.Med.Chem
1993 1069-1083
- [76]. H.E.Katerinopoulos , A.Koubarakis Synthetic.Communications. 25 (19)
3035-3044 1995
- [77]. Yukio Yamamoto ,Junichi Hoshino ,Yukiko Fujimoto, Junko Ohmoto
Seiji Sawada Synthesis 1993 298-302
- [78]. Yasuhiro.Kawanaki ,Yoshio.Ito ,Toshiyuki.Kitagawa Tsutomou.Katsouki,
Masaru.Yamaguchi Tetrahedron Letters 1984 **25** 857-860
- [79]. α). Yoshio Ito , Masaru Yamaguchi Tetrahedron Letters **24** 5385-5386
(1983) β). Tadashi Nakata , Takeshi Oishi Tetrahedron Letters **21** 1641-
1644 (1980) γ). Yoshio Ito , Tsutomu Katsuki, Masaru Yamaguchi
Tetrahedron Letters **25** 6015-6016 (1984)
- [80]. Yoshio Ito , Tsutomu Katsuki, Masaru Yamaguchi Tetrahedron Letters

26 4643-4646 (1985)

- [81]. Tsutomou Katsouki ,Masaru Yamaguchi Tetahedron Letters 1985
5807-5810
- [82]. Cingarella.G ,Nathansohn.G J.Org.Chem 1961 1500
- [83]. H.Veldstra, C.Van De Westeringh Rec.Trav.Chim 1951 **70** 1113-1226
- [84]. Arne Fredga, Lars Westman Arkiv.for Kemi 1954 193
- [85]. α)Zhaozhang Ding, R.B.Silverman J.Med.Chem **35** 1992 885 β)
A.Padwa, D.J.Austin, A.T.Price , M.A.Semones, M.P.Doyle,
N.Protopova, W.Rwinchester J.Am.Chem.Soc 1993 **115** 8669-8680
- [86]. Organic Syntheses Vol vi pp. 233
- [87]. Organic Syntheses Vol vi pp. 597
- [88]. D.S.Watt , Tet.Let 1974 **9** 707-710
- [89]. S Mutti, C.Daubie, F.Decalonge, R.Fourier, O.Montori, P.Rossi Synthetic
communications 1996 **26** 2449-2454
- [90]. H.H.Freedman, R.A.Dubois Tet Let 1975 **38** 3251-3254
- [91]. L.Smith, J.Spring J.Am.Chem.Soc 1943 **65** 1271
- [92]. Rokuro Sudo, Akira. Kadedo, Nobuhiro.Itoh J.Org.Chem 1966 1844-
1846
- [93]. M.R.Gowravaram, B.E.Tomczuk, J.S.Jonhson, Daniel. Delecki, E.Rcook,
A.K.Ghose, A.M.Mathiwetz, J.Spurlino, B.Rubin, D.L.Smith, T.Pulvino,
R.C.Wahl, J.Med.Chem. 1995 **38** 2570-2581
- [94]. F.F.Blicke, W.B.Wright, M.F.Zienty J.Am.Chem.Soc 1941 2488
- [95]. D.A.Evans , M.D.Ennis , T.Lee J.Am.Chem.Soc 1984 **106** 1154
- [96]. Walter J.Gensler, Francis Johnson , David Sloan J.Am.Chem.Soc 1960
82 6074

- [97]. α). Yoshio Ito , Masaru Yamaguchi Tetrahedron Letters **24** 5385-5386
(1983) β). Tadashi Nakata , Takeshi Oishi Tetrahedron Letters **21** 1641-
1644 (1980) γ). Yoshio Ito , Tsutomu Katsuki, Masaru Yamaguchi
Tetrahedron Letters **25** 6015-6016 (1984)
- [98]. α). G.S.Karabatsos J.Am.Chem.Soc **89** 1367-1371 (1967) β) D.J.Gram,
D.R.Wilson J.Am.Chem.Soc **85** 1245 (1963)
- [99]. Marc Cherest, Hugh Felkin, Nicole Prudent Tetrahedron Letters **18**
2199- 2204 (1968)
- [100]. Andrew G.Myers, James.L.Cleason , Taeyoung Yoon J.Am.Chem.Soc
117 8488-8489 (1995)
- [101]. Michael A.Brook, T.H.Chan Synthesis 201-203 (1983)
- [102]. Maiti S.C, Choi K.N, Yeo Y.K Tetrahedron Letters 1986 **27** 1423
- [103]. David A.Walsh, Edward E.Smissman J.Org.Chem **39** 3705-3708 (1974)
- [104]. Aldrich catalogue handbook of fine chemicals pp1155 ed 1994-95

