

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

---

AcOH	οξικό οξύ
AIBN	αζωϊσοβουτυλονιτρίλιο
Ala	αλανίνη
Bn	βένζυλο
Boc	<i>tert</i> -βουτοξυκαρβόνυλο
dba	διβενζυλιδενο ακετόνη
DCC	<i>N,N'</i> -δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο
DEAD	αζωδικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας
DHP	3,4-δωδρο-2 <i>H</i> -πυράνιο
DIBAL-H	υδρίδιο δισοβούτυλο-αργιλίου
DMAP	4-διμεθυλαμινο-πυριδίνη
DME	διμεθυλαιθέρας της αιθυλενογλυκόλης
DMF	<i>N,N</i> -διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
EDC	1,2-διχλωροαιθάνιο
Fmoc	9-φλουορενυλομεθυλοξυκαρβόνυλο
GABA	γ-αμινοβουτυρικό οξύ
Glu	γλουταμινικό οξύ
HMPA	εξαμεθυλο-φωσφοραμίδιο
HOBt	1-υδροξυβενζοτριαζόλιο
HOSu	υδρόξυ σουκινιμίδιο
iBu	ισοβούτυλο
iPr	ισοπρόπυλο
KHMDS (ή NaHMDS)	εξαμεθυλο-δισιλυλο-αμίδιο καλίου (ή νατρίου)
LDA	δισοπροπυλαμίδιο του λιθίου
Leu	λευκίνη
Lys	λυσίνη
Me	μέθυλο
MOM	μεθοξυ μέθυλο
Ms	μεθανοσουλφόνυλο
MTPA	2-μεθοξυ-3,3,3-τριφθορο-2-φαινυλο προπανικό οξύ
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -βουτυλολίθιο
4-NMM	4- <i>N</i> -μεθυλομορφολίνη
PCC	χλωροχρωμική πυριδίνη
PDC	διχρωμική πυριδίνη
Ph	φαίνυλο
Phe	φαινυλαλανίνη
Pht	φθαλιμίδιο
PPTS	<i>p</i> -τολουολοσουλφονική πυριδίνη
PPE	πολυφωσφορικός αιθυλεστέρας
Py	πυριδίνη
TEMPO	2,2,6,6-τετραμεθυλο-πιπεριδινυλόξυ
TFA	τριφθοροοξικό οξύ
TFAA	τριφθοροοξικός ανυδρίτης

---

---

THF	τετραϋδροφουράνιο
TMS	τετραμεθυλοσιλάνιο
TMSE	2-τριμεθυλο-σιλυλο-αιθανόλη
tol	τολουόλιο
Ts	τολουολοσουλφόνυλο
WSCl	υδατοδιαλυτό καρβοδιμίδιο
Z	βενζυλοξυκαρβόνυλο

---

**Μέρος Α.**

**ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διερεύνηση του ρόλου των αμινοξέων στις βιολογικές λειτουργίες αποτελεί ένα ευρύτατο πεδίο μελέτης και ερευνών. Τα φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα είναι οι δομικές μονάδες των πεπτιδίων και των πρωτεϊνών, που χρησιμοποιούνται από τους οργανισμούς σε πλήθος βιοχημικών διαδικασιών. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη αρκετών φαρμακευτικών προϊόντων που η βάση τους είναι συνθετικά πεπτίδια αποτελούμενα από φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα. Παράλληλα όμως έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη σύνθεση και τη μελέτη της δράσης των μη φυσικών αμινοξέων.

Τα μη συνήθη ή μη πρωτεϊνογενή αμινοξέα καλύπτουν ένα φάσμα περισσότερων των 700 αμινοξέων και βρίσκονται στη φύση σε ελεύθερη μορφή ή ως δομικές μονάδες πολυπλόκων μορίων. Η ποικίλη δράση τους ως αντιβιοτικά, δακτύλιοι μεταλλικών ιόντων, νευροτοξίνες, αναστολείς ενζύμων τα έχει καταστήσει σημαντικούς συνθετικούς στόχους. Συνθετικά αμινοξέα έχουν παρασκευαστεί με σκοπό να μιμηθούν τις ιδιότητες των φυσικών αμινοξέων. Οι συνθετικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την παρασκευή οπτικά ενεργών  $\alpha$ -αμινοξέων, φυσικών και μη φυσικών, συνοψίζονται σε μια σειρά άρθρων ανασκοπήσεων<sup>1-10</sup>.

Η σύνθεση  $\beta$ -αμινοξέων είναι πλέον ένα αρκετά ευρύ πεδίο με αρκετές αναφορές και άρθρα ανασκόπησης<sup>11-15</sup>. Τα αντίστοιχα  $\beta$ -πεπτίδια λαμβάνουν σταθερές διαμορφώσεις έλικας, φύλλου ή στροφής, τόσο σε διάλυμα όσο και σε στερεά κατάσταση<sup>16-19</sup>. Η ανακάλυψη σταθερών διαμορφώσεων πιθανώς να οδηγήσει στη σύνθεση νέων πρωτεϊνών, όπου τμήματά τους αποτελούμενα από  $\beta$ -πεπτίδια θα είναι καθοριστικά στη διαμόρφωσή τους και ως εκ τούτου και στη δράση τους.

$\gamma$ -Αμινοξέα έχουν παρατηρηθεί ότι εμφανίζουν βιολογική δράση είτε μόνα τους, είτε ενωμένα σε μεγαλύτερα μόρια. Για παράδειγμα, η στατίνη ((3*S*,4*S*)-4-αμινο-3-υδροξυ-6-μεθυλο-επτανικό οξύ) είναι ένα συστατικό του φυσικού αντιβιοτικού πεψτατίνη, το οποίο δρα ως μη εκλεκτικός αναστολέας πρωτεασών όπως η ρενίνη, η πεψίνη και η καθεψίνη<sup>20,21</sup>. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η στατίνη αναστέλλει την πρωτεάση του ιού HIV<sup>22</sup>. Η *L*-καρνιτίνη ((3*R*)-4-τριμεθυλαμινο-3-υδροξυ-βουτυρικό οξύ) είναι ένα πολύ σημαντικό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση των λιπιδίων, αφού δρα ως μεταφορέας λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια<sup>23,24</sup>. Το σημαντικότερο όμως και το πιο μελετημένο  $\gamma$ -αμινοξύ είναι το  $\gamma$ -αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)<sup>25,26</sup>. Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Αρκετές νευρολογικές διαταραχές, όπως η ασθένεια Parkinson ή η επιληψία, σχετίζονται με την έλλειψη του GABA. Η αύξηση όμως της συγκέντρωσης του GABA στον εγκέφαλο δεν μπορεί να γίνει τεχνητά, επειδή το GABA δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει στη σύνθεση πλήθος αναλόγων του GABA και αναστολέων της  $\gamma$ -αμινοτρανσφεράσης, ενός μορίου που αποικοδομεί το GABA. Παρά το γεγονός ότι το GABA είναι ένα μη οπτικά ενεργό μόριο, τα εναντιομερή ενός οπτικά ενεργού αναλόγου του, που φέρουν υποκαταστάτη στην  $\alpha$ - ή  $\beta$ - θέση, εμφανίζουν συχνά διαφορετική φαρμακολογική δράση.

Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα  $\gamma$ -αμινοξέα, έχουν αρχίσει να μελετώνται και οι διαμορφώσεις των  $\gamma$ -πεπτιδίων οι οποίες παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, τα  $\gamma$ -πεπτίδια, σε αντίθεση με τα πεπτίδια των  $\alpha$ -αμινοξέων, λαμβάνουν σταθερές διαμορφώσεις ακόμα και όταν αποτελούνται από 4 μονομερή, τόσο σε πολικό όσο και σε μη πολικό περιβάλλον, όπως αναφέρεται αναλυτικά στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο.

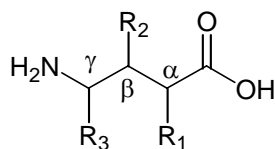
Η ανάγκη να μελετηθεί επιπλέον η δευτεροταγής δομή των  $\gamma$ -πεπτιδίων και ο ρόλος των πλευρικών ομάδων που ενδέχεται να φέρουν τα μονομερή, οδηγεί στην ανάγκη παρασκευής οπτικά καθαρών  $\gamma$ -αμινοξέων, που να μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση  $\gamma$ -πεπτιδίων.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

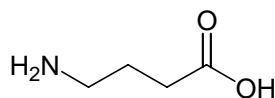
### Σύνθεση γ-αμινοξέων

Ο όρος γ-αμινοξέα (4-αμινοξέα) καλύπτει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων, όπου μια αμινομάδα βρίσκεται σε γ-θέση σε σχέση με ένα καρβοξύλιο (σχήμα 1). Το πλέον απλό γ-αμινοξύ θεωρείται το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (σχήμα 2). Τα γ-αμινοξέα μπορούν να θεωρηθούν ως παράγωγα του GABA με υποκατάσταση στην α-, β- ή γ-θέση.

Τα περισσότερα σημαντικά από συνθετικής άποψης οπτικώς ενεργά γ-αμινοξέα είναι τα γ-υποκατεστημένα γ-αμινοξέα, διότι στα μόρια αυτά το ασύμμετρο άτομο του άνθρακα είναι ενωμένο με την αμινομάδα. Όμως η υποκατάσταση στην α- ή β- θέση με υποκαταστάτες αλκύλια, αρύλια κ.τ.λ. έχει βρεθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των γ-πεπτιδίων. Σημαντική κατηγορία επίσης είναι τα υδροξυ γ-αμινοξέα που εμφανίζουν ποικίλη βιοδραστικότητα. Εξετάζεται τέλος η σύνθεση α,β ακόρεστων γ-αμινοξέων, γιατί είναι σημαντικά ενδιάμεσα στην παρασκευή των γ-αμινοξέων καθώς και των υδρόξυ γ-αμινοξέων.

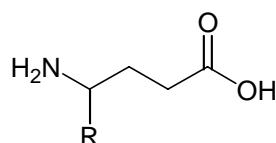


Σχήμα 1. Γενικός τύπος γ-αμινοξέων (4-αμινοξέων)



Σχήμα 2. γ-Αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)

#### 1.1. γ-Υποκατεστημένα γ-αμινοξέα.



Σχήμα 3. Γενικός τύπος  $\gamma$ -υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων

Η σύνθεση  $\gamma$ -υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί είναι οπτικά ενεργές ενώσεις με ασύμμετρο άτομο άνθρακα που φέρει αμινομάδα. Έχουν αναφερθεί αρκετές συνθέσεις  $\gamma$ -αμινοξέων με διάφορους υποκαταστάτες στη  $\gamma$ - θέση. Το ποια πορεία θα επιλεγεί για τη σύνθεση ενός συγκεκριμένου  $\gamma$ -υποκατεστημένου αμινοξέος εξαρτάται από τον υποκαταστάτη, την απόδοση και την οπτική καθαρότητα που πρέπει να επιτευχθεί. Ωστόσο μπορούμε να διακρίνουμε τις ακόλουθες τρεις στρατηγικές:

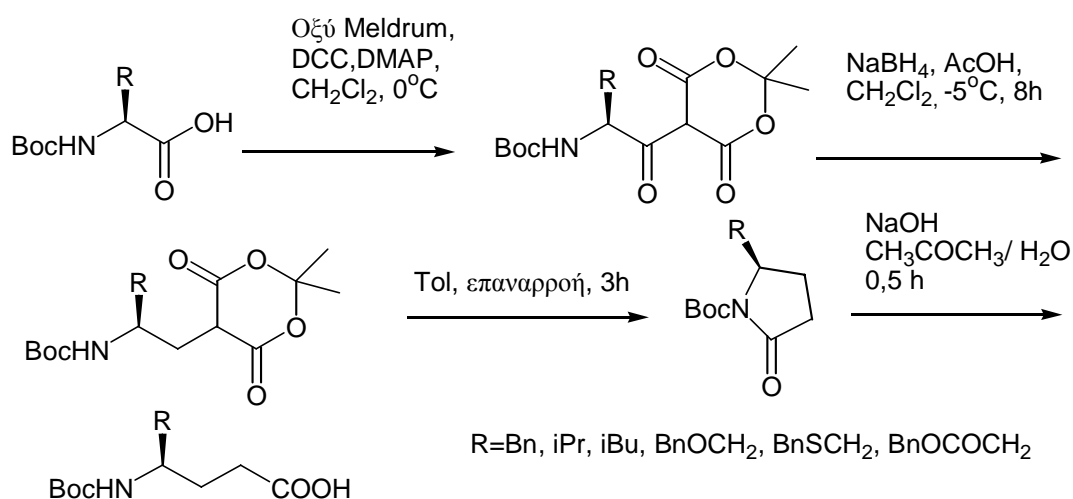
- α) Από  $\alpha$ -αμινοξέα με ανοικοδόμηση κατά δύο άτομα άνθρακα.
- β) Από το γλουταμινικό οξύ με τροποποίηση της  $\alpha$ -καρβοξυλομάδας.
- γ) Με εναντιοεκλεκτική σύνθεση.

Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικότερα αυτές οι στρατηγικές καθώς και παραδείγματα από συνθέσεις που έχουν δημοσιευθεί.

### 1.1.α. Ανοικοδόμηση $\alpha$ -αμινοξέων.

#### 1) Μέθοδος οξέος Meldrum.

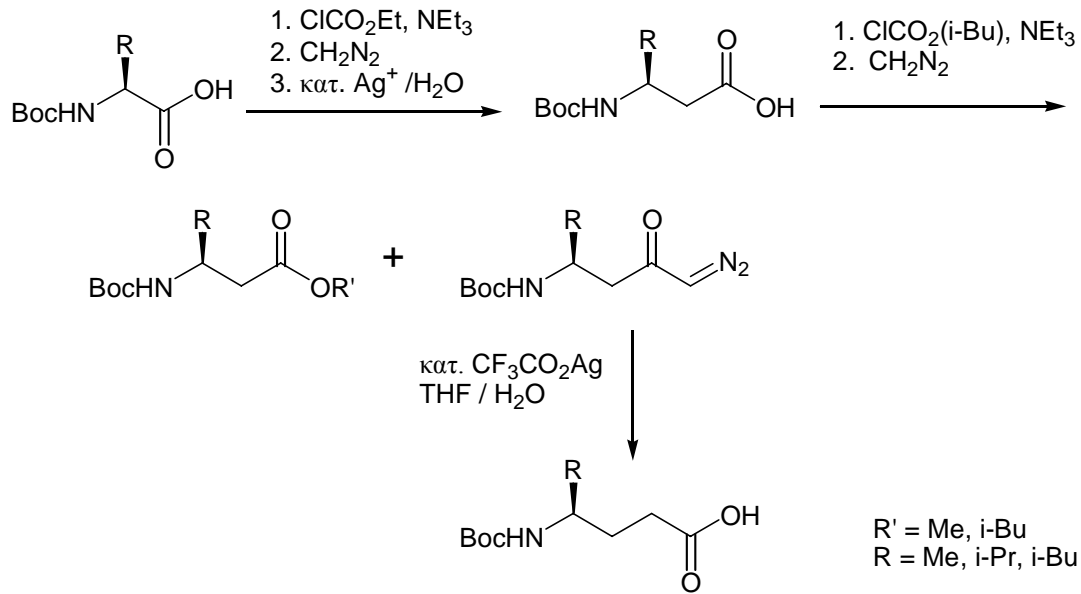
Μια στερεοεκλεκτική μέθοδος για τη σύνθεση  $\gamma$ -υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων είναι η μέθοδος με το οξύ Meldrum<sup>27</sup>. Η διαδικασία στηρίζεται στην πλήρη αναγωγή της κέτο ομάδας ενός άκυκλο  $\alpha$ -άμινο Meldrum οξέος από βορυδρίδιο του νατρίου παρουσία οξικού οξέος (σχήμα 4).



Σχήμα 4

#### 2) Δια μέσου $\beta$ -αμινοξέων.

Τα  $\gamma$ -αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από  $\beta$ -αμινοξέα με τρόπο ανάλογο με τον οποίο προκύπτουν τα  $\beta$ - από τα  $\alpha$ -αμινοξέα<sup>28</sup> (σχήμα 5). Η μέθοδος, η οποία βασίζεται στην παρασκευή της διαζωκετόνης δεν είναι εύχρηστη εξ αιτίας του σχηματισμού παραπροϊόντων.

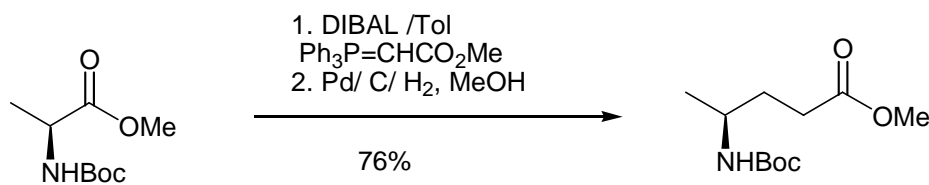


Σχήμα 5

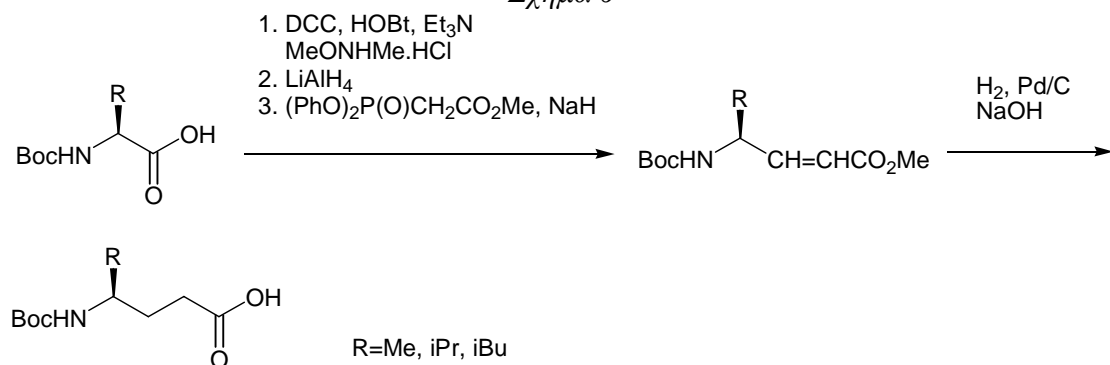
### 3) Μέσω $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης.

Το  $N$ -προστατευμένο  $\alpha$ -αμινοξύ μετατρέπεται προς την αντίστοιχη  $N$ -προστατευμένη  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδη μέσω ενός ενδιάμεσου σταδίου εστέρα<sup>29</sup> (σχήμα 6) ή αμιδίου<sup>28</sup> (σχήμα 7). Στη συνέχεια ακολουθεί αντίδραση Wittig ή Wittig-Horner με υλίδιο του οξικού μεθυλεστέρα (ή αιθυλεστέρα), οπότε παρασκευάζεται ο  $\alpha, \beta$ -ακόρεστος  $N$ -προστατευμένος  $\gamma$ -αμινοεστέρας. Το τελικό προϊόν λαμβάνεται με υδρογόνωση του διπλού δεσμού, σαπωνοποίηση και απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας.

Τα διαθέσιμα φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα δίνουν ένα πλεονέκτημα στη μέθοδο αυτή, όμως υπάρχει ο κίνδυνος ρακεμίσωσης συνήθως στο στάδιο παρασκευής της  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης.



Σχήμα 6

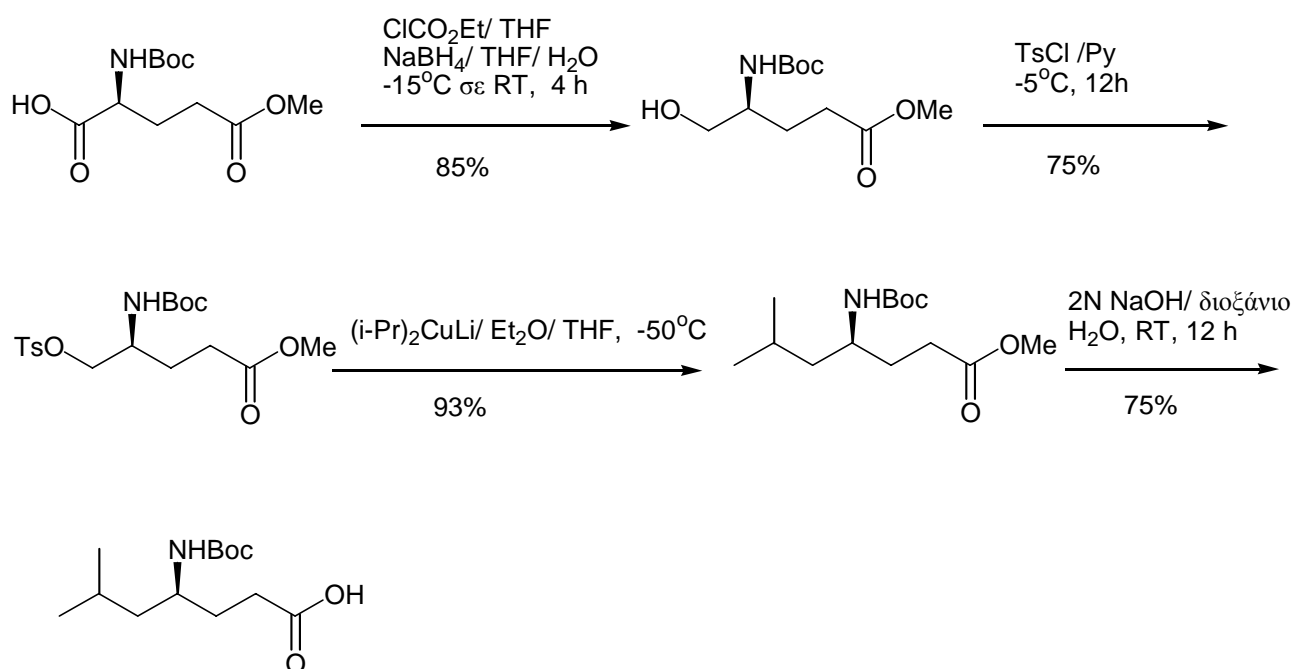




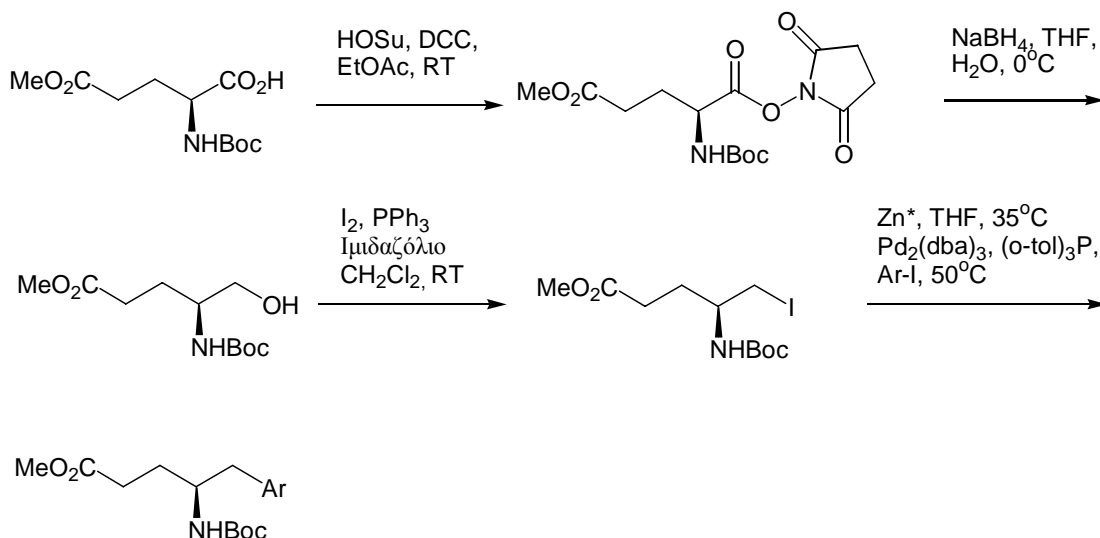
Σχήμα 7

### 1.1.β. Από γλουταμινικό οξύ.

Το γλουταμινικό οξύ προσφέρεται ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση  $\gamma$ -αμινοξέων κατά ανάλογο τρόπο που το ασπαρτικό προσφέρεται για τη σύνθεση  $\beta$ -αμινοξέων<sup>30,31,32</sup>. Η καρβοξυλομάδα που βρίσκεται σε  $\alpha$ - θέση ως προς την αμινομάδα ανάγεται προς την αντίστοιχη αλκοόλη η οποία υποκαθίσταται από μια καλώς αποχωρούσα ομάδα, συνήθως ιωδίδιο. Η άλκυλο ή η άρυλο ομάδα εισάγεται μέσω οργανομεταλλικών ενώσεων του χαλκού (σχήμα 8) ή με άρυλο ιωδίδιο παρουσία καταλύτη ενεργού ψευδαργύρου (σχήμα 9).



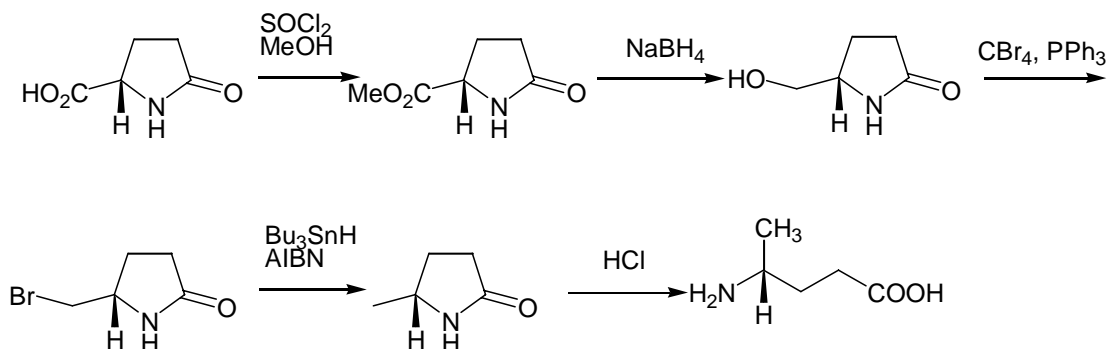
Σχήμα 8



Σχήμα 9

Με την παραπάνω μέθοδο έχουν παρασκευαστεί πλήθος 5-άρυλο υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων.

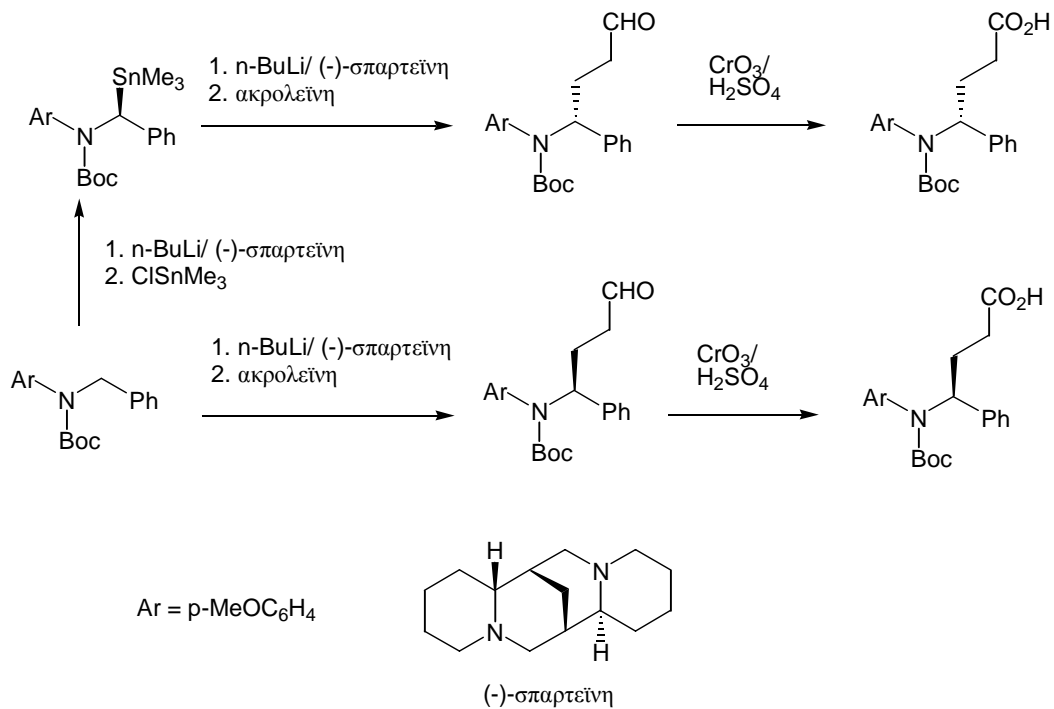
Η τροποποίηση της  $\alpha$ -καρβοξυλομάδας προς αλκυλο-ομάδα μπορεί να γίνει και ενώ το γλουταμινικό οξύ είναι με τη μορφή της  $\gamma$ -λακτάμης<sup>33</sup>. Οι  $\gamma$ -λακτάμες είναι πολύ σημαντικά ενδιάμεσα στη σύνθεση των  $\gamma$ -αμινοξέων, γιατί συνδυάζουν την ταυτόχρονη προστασία των αμινο- και καρβοξυλο- ομάδων με το κλείσιμο του σταθερού πενταμελούς ετεροκυκλικού δακτυλίου.  $\gamma$ -Αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από  $\gamma$ -λακτάμες με όξινη υδρόλυση. Η λακτάμη του σχήματος 10 προκύπτει από το γλουταμινικό οξύ και είναι εμπορικώς διαθέσιμη.



Σχήμα 10

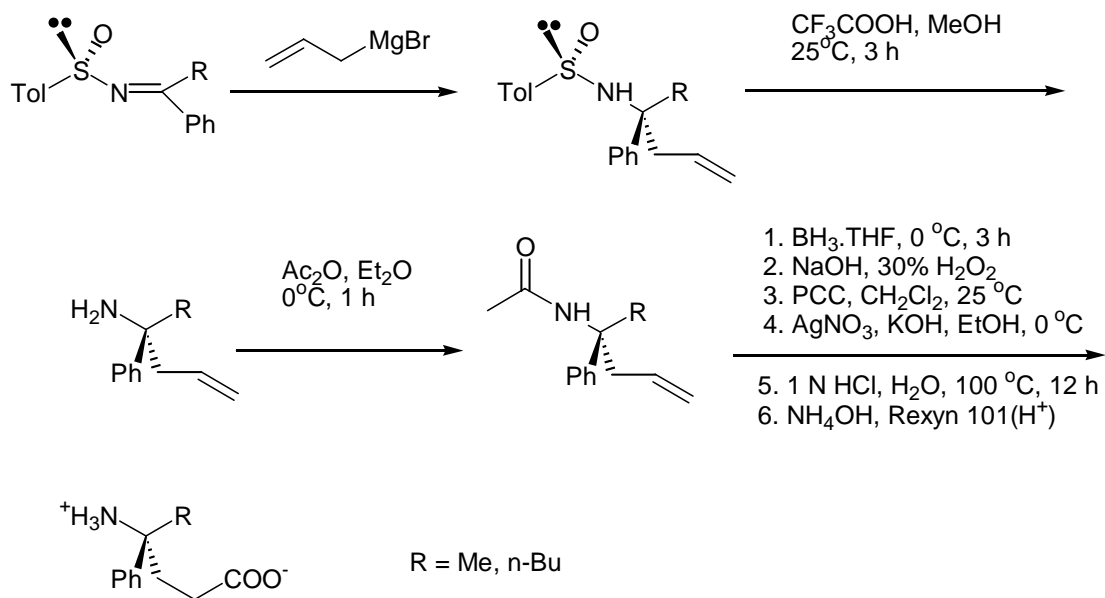
### 1.1.γ. Εναντιοεκλεκτική σύνθεση.

1) Εναντιοεκλεκτική σύνθεση  $\gamma$ -άρυλο υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων μπορεί να επιτευχθεί με την βοήθεια μιας χειρικής βάσης, όπως το σύμπλοκο  $n$ -BuLi/(-)-σπαρτεΐνη<sup>34</sup> (σχήμα 10). Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιείται η  $N$ -Boc- $N$ -( $p$ -μεθοξυφαινυλο)-βενζυλαμίνη.



Σχήμα 10

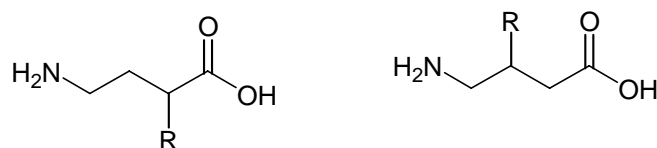
2) Εναντιοεκλεκτική σύνθεση έχει επιτευχθεί με αντίδραση Grignard σε οπτικά ενεργό σουλφιναμίδιο<sup>35</sup> (σχήμα 11).



Σχήμα 11

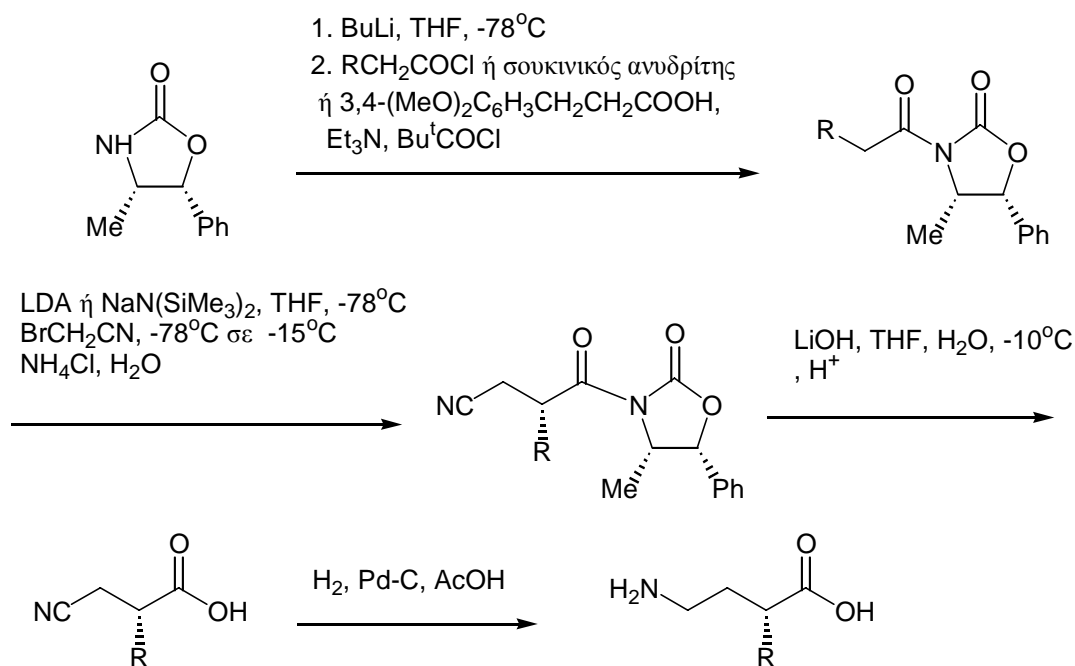
### 1.2. α- και β-υποκατεστημένα γ-αμινοξέα.

Η υποκατάσταση των  $\gamma$ -αμινοξέων στην  $\alpha$ - θέση από αλκύλια ή αρύλια παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των  $\gamma$ -πεπτιδίων και στη δευτεροταγή δομή τους.



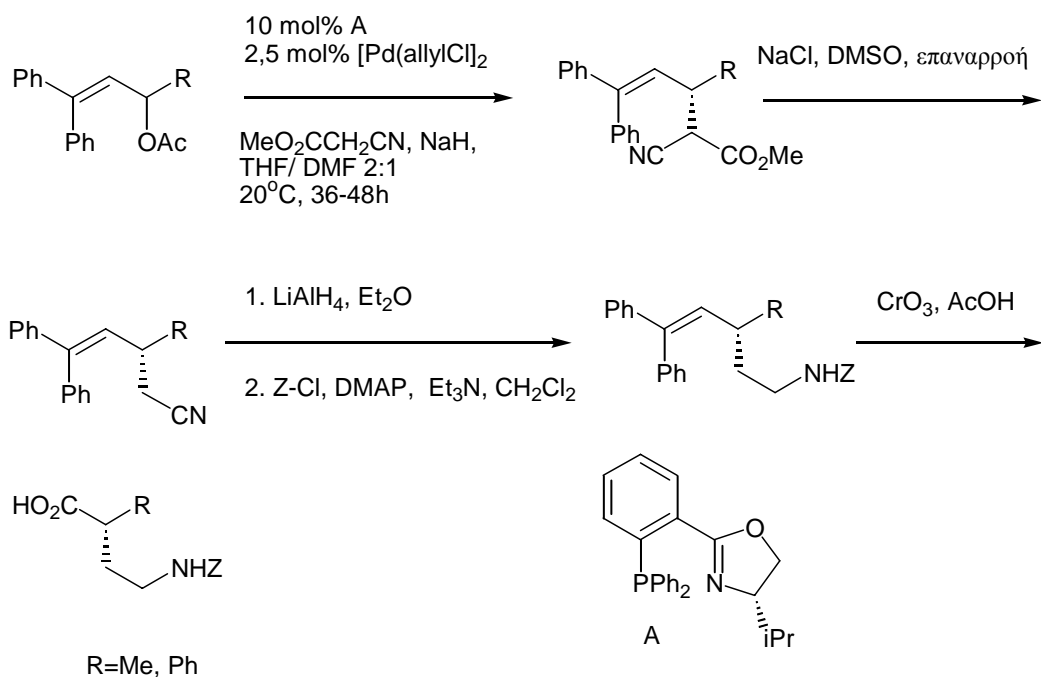
Σχήμα 12. Γενικός τύπος  $\alpha$ - και  $\beta$ -υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων

Η σύνθεση ενός οπτικά ενεργού  $\alpha$ -υποκατεστημένου  $\gamma$ -αμινοξέος μπορεί να γίνει εξ ολοκλήρου χρησιμοποιώντας οπτικώς ενεργά αντιδραστήρια<sup>36</sup> (σχήμα 13):



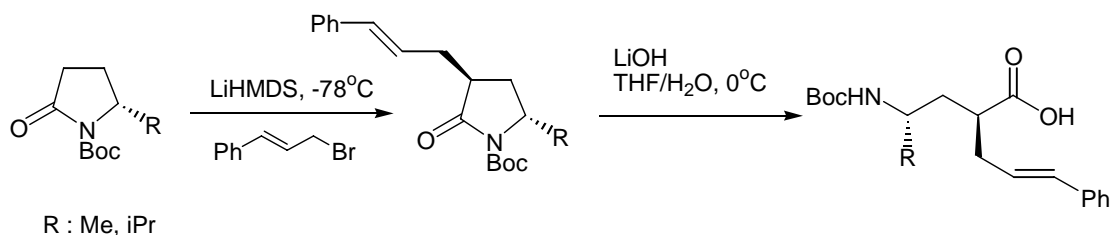
Σχήμα 13

Εναντιοεκλεκτική αλλυλική υποκατάσταση καταλυόμενη από παλλάδιο χρησιμοποιείται στην ασύμμετρη σύνθεση οπτικώς καθαρών  $\alpha$ -υποκατεστημένων  $\gamma$ -αμινοξέων<sup>37</sup>. Στη σύνθεση αυτή η στεreoχημεία της αντίδρασης καθορίζεται από την παρουσία οπτικώς ενεργού συναρμοτή (σχήμα 14).



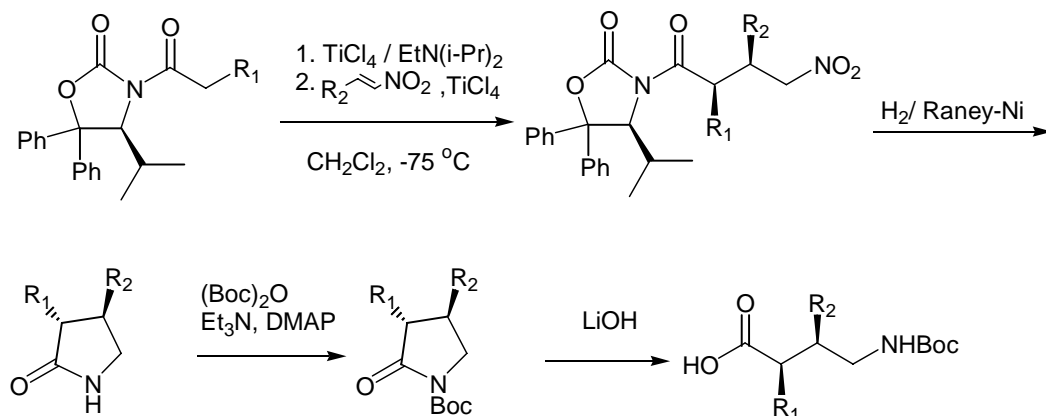
Σχήμα 14

$\alpha$ -Υποκατεστημένα  $\gamma$ -αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από προσθήκη αλλυλοβρωμιδίου σε  $\gamma$ -λακτάμη παρουσία LiHMDS<sup>29, 38</sup> (σχήμα 15).



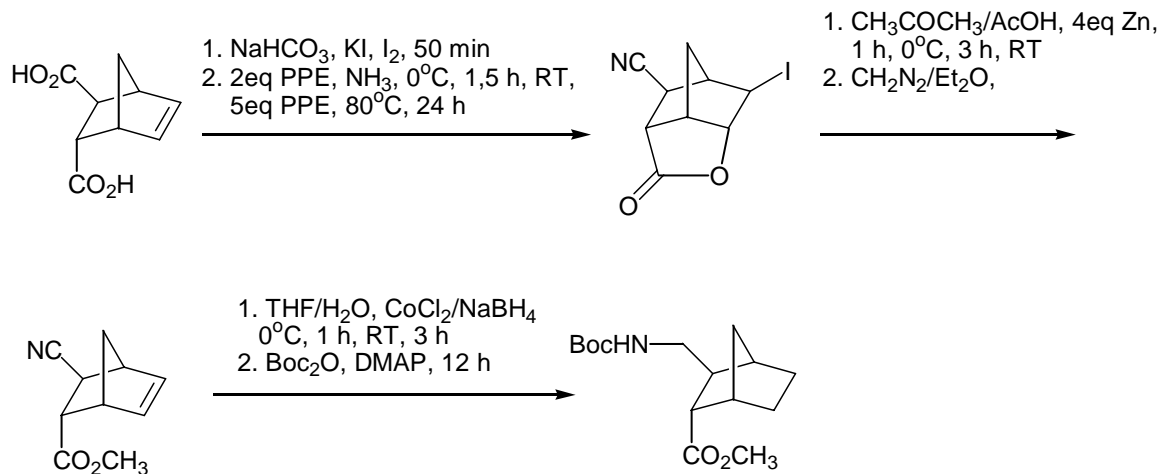
Σχήμα 15

Πολύ πρόσφατα έχει αναφερθεί μια νέα εναντιοεκλεκτική μέθοδος για την παρασκευή  $\gamma$ -αμινοξέων με υποκατάσταση στην  $\alpha$ - ή στη  $\beta$ - θέση<sup>39</sup>. Η πορεία είναι ασύμμετρη σύνθεση και ακολουθεί ένα ενδιάμεσο στάδιο  $\gamma$ -λακτάμης (σχήμα 16).



Σχήμα 16

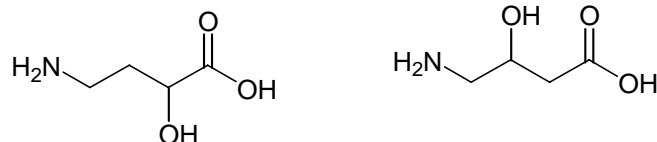
Αξίζει να αναφερθεί τέλος και η σύνθεση του παρακάτω  $\alpha$ -, $\beta$ -υποκατεστημένου  $\gamma$ -αμινοξέος με το σταθερό σκελετό του νορβορνάνιου<sup>40</sup> (σχήμα 17).



Σχήμα 17

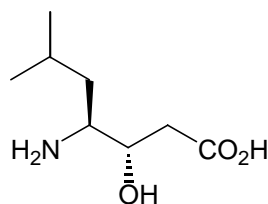
### 1.3. $\alpha$ - και $\beta$ -υδρόξυ $\gamma$ -αμινοξέα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι παρασκευές  $\alpha$ - και  $\beta$ -υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέων (σχήμα 18) καθώς θεωρείται ότι παρουσιάζουν σημαντική βιολογική δράση με πιο χαρακτηριστική περίπτωση της στατίνης ((3*S*,4*S*)-4-αμινο-3-υδροξυ-6-μεθυλοεπτανικό οξύ) (σχήμα 19). Γενικότερα, τα  $\alpha$ -υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέα λαμβάνουν γεωμετρικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά της  $\gamma$ -στροφής.



Σχήμα 18

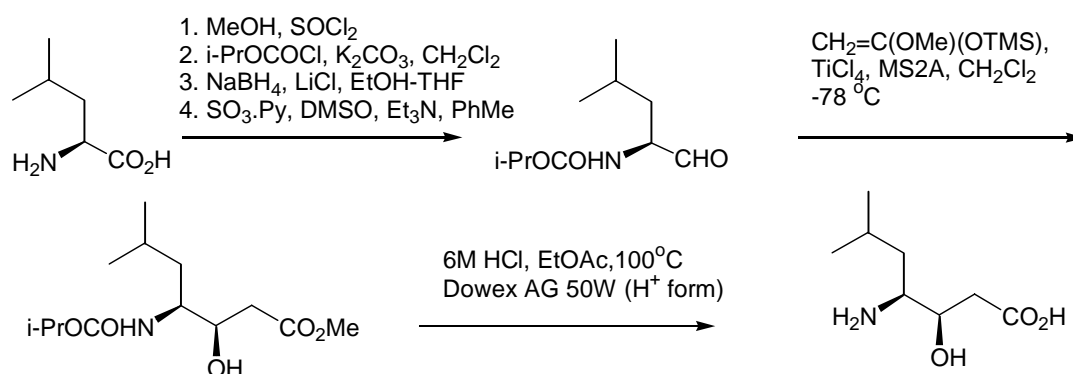
$\alpha$ - και  $\beta$ -υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέα



Σχήμα 19

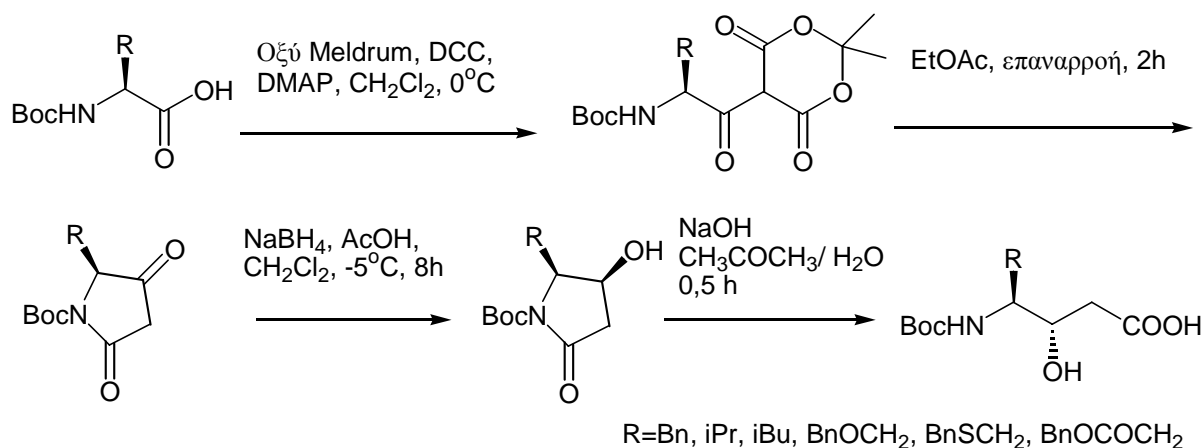
Στατίνη, αναστολέας της HIV πρωτεάσης

Η στατίνη παρασκευάζεται από την ισολευκίνη<sup>41</sup> (σχήμα 20). Με ανάλογη πορεία παρασκευάζεται η κυκλοεξυλοστατίνη από τη φαινυλαλανίνη.

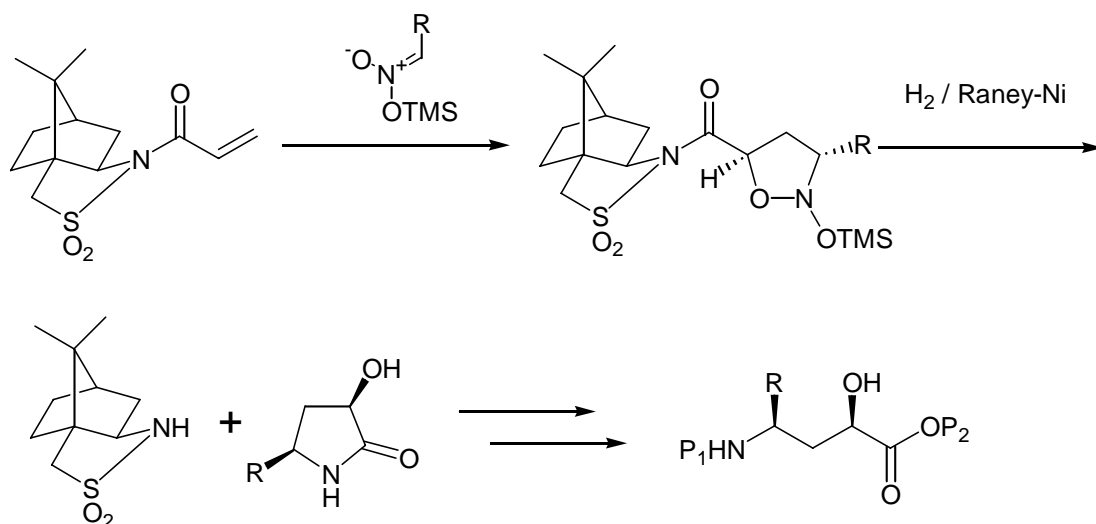


Σχήμα 20

Οι πορείες παρασκευής των υδρόξυ γ-αμινοξέων συμβαδίζουν πολλές φορές με αυτές των μη υδροξυλιωμένων αναλόγων τους. Έτσι τα β-υδρόξυ γ-αμινοξέα συνθέτονται με τη μέθοδο του οξέος Meldrum<sup>27</sup> (σχήμα 21) με τρόπο ανάλογο του σχήματος 4 και τα α-υδρόξυ γ-αμινοξέα με ασύμμετρη σύνθεση (σχήμα 22) που ακολουθεί ενδιάμεσο στάδιο γ-λακτάμης<sup>42</sup> με ανάλογο τρόπο του σχήματος 16.

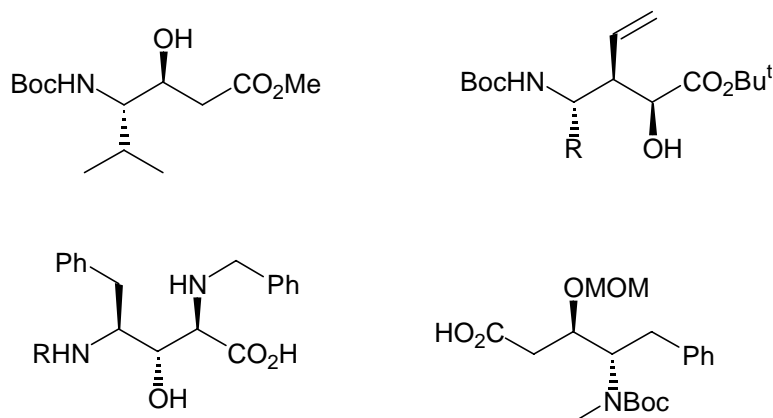


Σχήμα 21



Σχήμα 22

Έχουν δημοσιευτεί ειδικές συνθέσεις υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέων<sup>22,43,44,45</sup> που συνδυάζουν την  $\alpha$  και  $\beta$  υποκατάσταση με την παρουσία υδροξυλομάδας ή και άλλων λειτουργικών ομάδων. Η παρουσίαση όμως αυτών των συνθέσεων ξεφεύγει από το σκοπό αυτής της εργασίας.



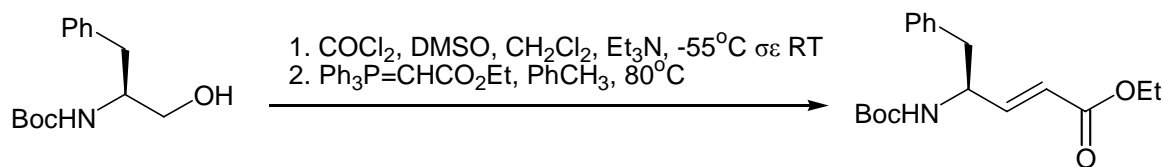
Σχήμα 23. Παραδείγματα υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέων που έχουν συντεθεί.

#### 1.4. $\alpha,\beta$ -Ακόρεστα $\gamma$ -αμινοξέα.

Τα  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα  $\gamma$ -αμινοξέα και οι αντίστοιχοι εστέρες τους δεν έχουν μελετηθεί ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα. Όμως, όπως αναφέρθηκε και στις προηγούμενες συνθέσεις μπορούν να αποτελέσουν πρόδρομες ενώσεις τόσο για τα κορεσμένα, όσο και για τα υδρόξυ  $\gamma$ -αμινοξέα.

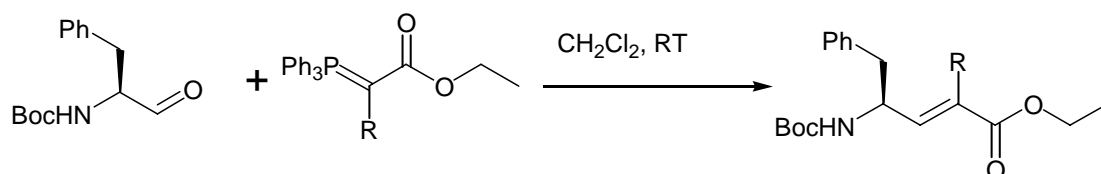
Στη βιβλιογραφία<sup>22</sup> έχει αναφερθεί η σύνθεση του  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου  $\gamma$ -αμινοξέος που προκύπτει από τη φαινυλαλανίνη δια μέσου της  $N$ -προστατευμένης  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης με αντίδραση Wittig (σχήμα 24).





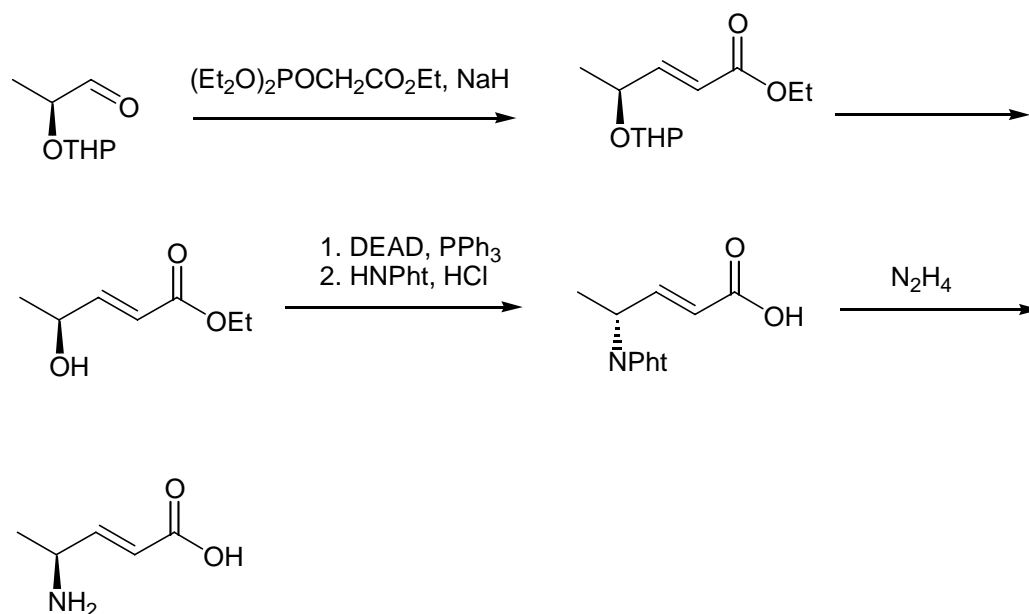
Σχήμα 24

Με κατάλληλη τροποποίηση του υλιδίου λαμβάνονται  $\alpha$ -υποκατεστημένοι,  $\alpha,\beta$ -ακόρεστοι  $\gamma$ -αμινοεστέρες<sup>46</sup> (σχήμα 25). Κατά αυτή την αντίδραση όμως παρατηρήθηκε μερική ή ολική ρακεμίωση.



Σχήμα 25

Οπτικώς ενεργά  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα  $\gamma$ -αμινοξέα μπορούν να παρασκευαστούν και από  $O$ -προστατευμένη  $\alpha$ -υδροξύ αλδεύδη, που προκύπτει από γαλακτικό οξύ, με αντίδραση Wittig-Horner<sup>47</sup> (σχήμα 26).



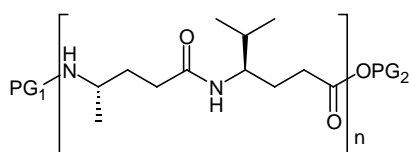
Σχήμα 26

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

### γ-Πεπτίδια και μελέτες διαμόρφωσης.

Το ενδιαφέρον για τα μη φυσικά αμινοξέα δεν περιορίζεται μόνο στις βιολογικές ιδιότητες των ίδιων των αμινοξέων αλλά και στα πεπτίδιά τους. Είναι γνωστό ότι τα α-πεπτίδια παίρνουν χαρακτηριστικές διαμορφώσεις (α-έλικα, β-φύλλο κ.τ.λ). Εκτός από τα α-πεπτίδια, ευρύτατα έχουν μελετηθεί και οι διαμορφώσεις των β-πεπτιδίων<sup>16-19</sup>. Πρόσφατα έχουν αρχίσει να μελετώνται και δευτεροταγείς δομές των γ-πεπτιδίων και αυτό κάνει επιτακτική την ανάγκη για σύνθεση οπτικά καθαρών γ-αμινοξέων.

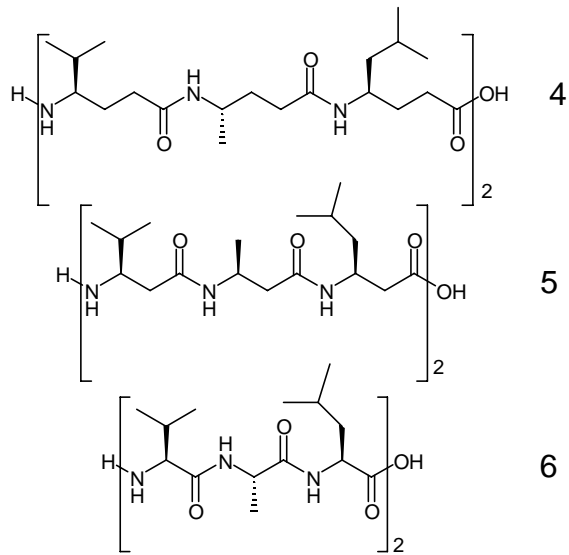
γ-Πεπτίδια έχουν αναφερθεί από το 1964 από πολυμερισμό του γλουταμινικού οξέος<sup>48</sup>, του μοναδικού πρωτεϊνογενούς γ-αμινοξέος. Ωστόσο την εποχή εκείνη ήταν γνωστά πολύ λίγα για τη δομή των α-πεπτιδίων, ώστε να υπάρχει σύγκριση και επιπλέον δεν ήταν διαθέσιμες οι τεχνικές του 2D-NMR. Σήμερα που τα χέρια των επιστημόνων είναι πιο εξοπλισμένα, τα γ-πεπτίδια μπορούν να μελετηθούν και να διατυπωθούν συμπεράσματα για τη δευτεροταγή δομή τους. Ότι γνωρίζουμε για τη διαμόρφωση των γ-πεπτιδίων προέρχεται από τις εργασίες των ερευνητικών ομάδων των καθηγητών Hannesian<sup>38,49</sup> και Seebach<sup>28,39</sup>. Η μελέτη αυτών των πεπτιδίων έχει γίνει τόσο σε στερεή κατάσταση όσο και σε διάλυμα, ενώ ένα μικρό μέρος αφορά αποτελέσματα υπολογιστικής χημείας. Το πεπτίδιο 1 (σχήμα 27) είναι τετραπεπτίδιο που παίρνει διαμόρφωση έλικας<sup>49</sup> κάτι που επίσης εμφανίζουν το εξαπεπτίδιο 2 και το οκταπεπτίδιο 3 (σχήμα 27).



1. n=2, PG<sub>1</sub>=Boc, PG<sub>2</sub>=TMSE
2. n=3, PG<sub>1</sub>=Boc, PG<sub>2</sub>=Bn
3. n=4, PG<sub>1</sub>=H, PG<sub>2</sub>=Bn

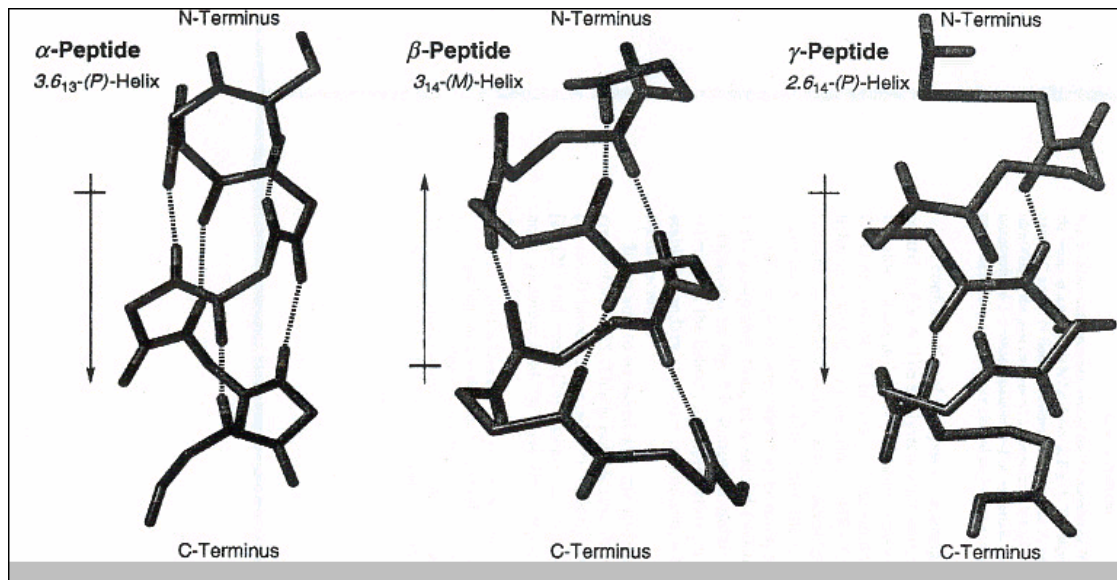
Σχήμα 27

Το εξαπεπτίδιο 4 (σχήμα 28) είναι ένα γ-πεπτίδιο με πλευρικούς υποκαταστάτες *i*Pr, Me και *i*Bu παρόμοιους με αυτούς που έχουν τα εξαπεπτίδια 5 και 6 (σχήμα 28) που είναι β- και α- πεπτίδια αντίστοιχα.

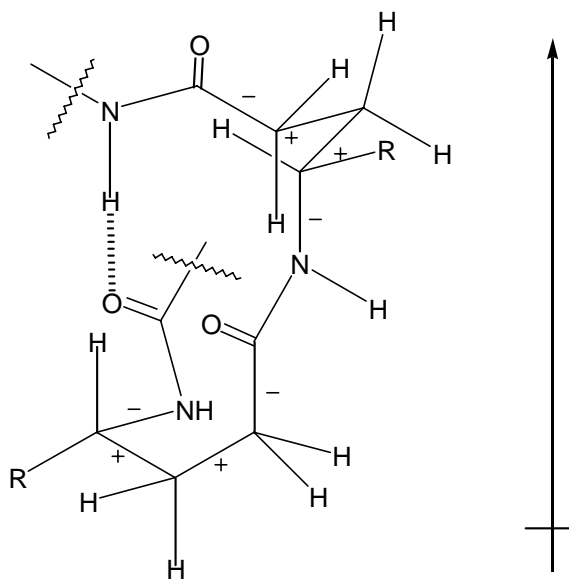


Σχήμα 28

Η έλικα του πεπτιδίου 4 είναι δεξιόστροφη με 2,6 αμινοξέα ανά σπείρα, βήμα 5 Å και δακτύλιο 14 ατόμων που περιλαμβάνουν ένα δεσμό υδρογόνου<sup>28</sup>. Τα αντίστοιχα στοιχεία για το πεπτιδίιο 5 είναι αριστερόστροφη έλικα με 3,0 αμινοξέα ανά σπείρα, βήμα 5 Å και δακτύλιο 14 ατόμων, ενώ για το πεπτιδίιο 6 η γνωστή α-έλικα, δεξιόστροφη, 3,6 αμινοξέα ανά σπείρα, βήμα 5,4 Å και δακτύλιο 13 ατόμων (σχήμα 29). Στο σχήμα 30 φαίνεται πιο παραστατικά ο δεσμός υδρογόνου που σταθεροποιεί την έλικα στο γ-πεπτιδίιο.

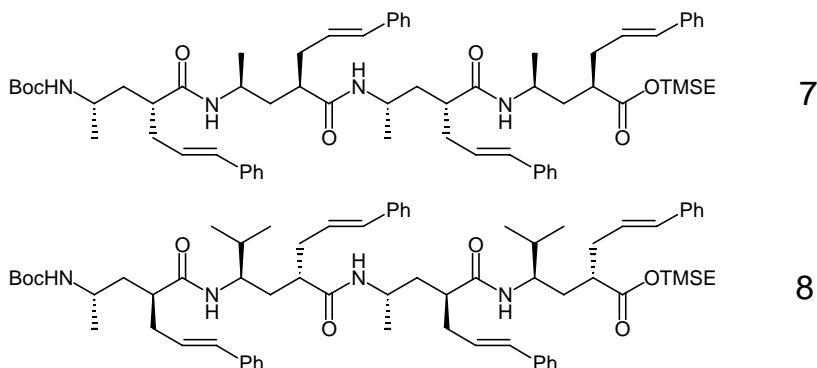


Σχήμα 29. Μοντέλα έλικας για ολιγομερή α-, β- και γ-αμινοξέων.

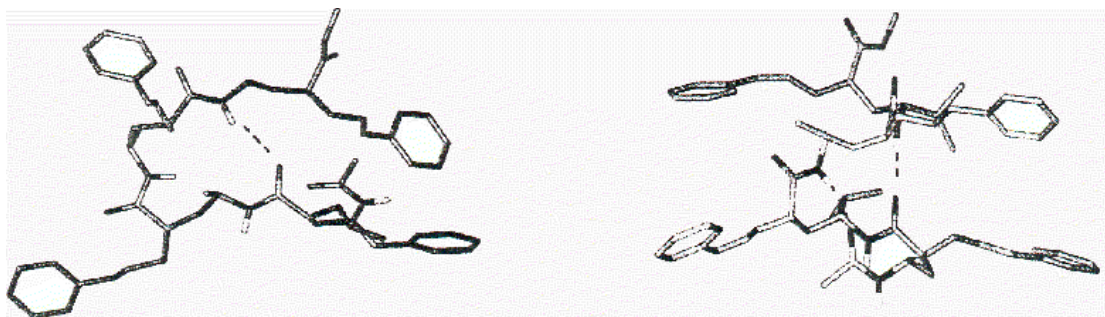


Σχήμα 30. Αναπαράσταση του δεκατετραμελούς δακτυλίου σε ένα  $\gamma$ -πεπτίδιο.

Έχει μελετηθεί επίσης και ο ρόλος της  $\alpha$ -υποκατάστασης στη διαμόρφωση των  $\gamma$ -πεπτιδίων. Με τη βοήθεια υπολογιστικής χημείας βασισμένης στα φάσματα COSY και NOE των τετραπεπτιδίων 7 και 8 (σχήμα 31) φαίνεται ότι η ( $\alpha$ ,  $S$ ) υποκατάσταση σταθεροποιεί ακόμα περισσότερο τη διαμόρφωση της έλικας, ενώ η ( $\alpha$ ,  $R$ ) δίνει στο πεπτίδιο διαμόρφωση στροφής<sup>38</sup> (σχήμα 32).

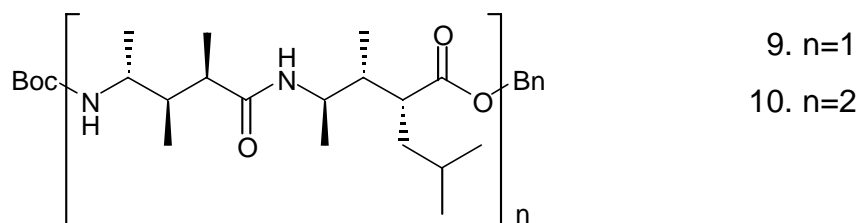


Σχήμα 31

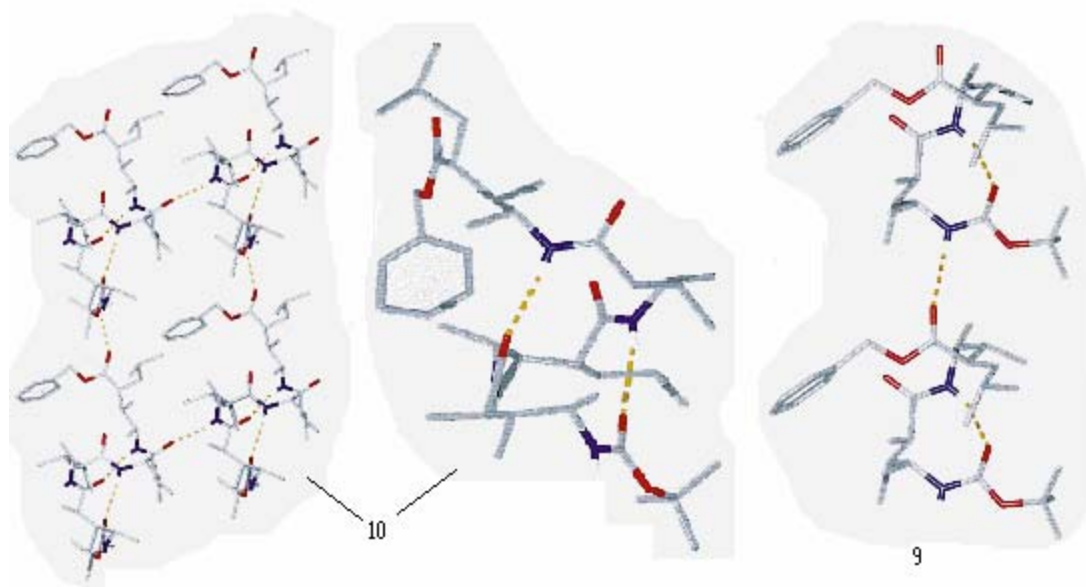


Σχήμα 32. Μοριακή αναπαράσταση των τετραπεπτιδίων 7 και 8

Πρόσφατα, ανακοινώθηκε η δομή  $\gamma$ -πεπτιδίων σε στερεή κατάσταση<sup>39</sup> με περίθλαση ακτίνων X και συγκεκριμένα του διπεπτιδίου 9 και του τετραπεπτιδίου 10 (σχήμα 33). Στο τετραπεπτίδιο εμφανίζεται επιπλέον ένας δεκατετραμελής δακτύλιος που περιλαμβάνει ένα δεσμό υδρογόνου, ενώ εμφανίζονται και διαμοριακοί δεσμοί υδρογόνου. Το διπεπτίδιο σταθεροποιείται με ενδομοριακό δεσμό υδρογόνου που σχηματίζει έναν εννεαμελή δακτύλιο (σχήμα 34).



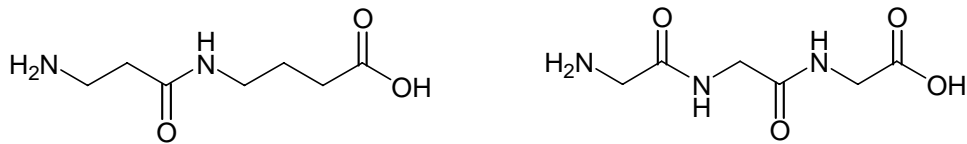
Σχήμα 33



Σχήμα 34. Διαμόρφωση των πεπτιδίων 9 και 10 σε στερεή κατάσταση.

Τα  $\gamma$ -πεπτίδια έχουν επιπλέον ιδιότητες που τα κάνουν να ξεχωρίζουν από τα  $\alpha$ - και  $\beta$ -πεπτίδια. Η σταθερή ελικοειδής διαμόρφωση που καταλαμβάνουν τα  $\gamma$ -τετραπεπτίδια είναι κάτι ασυνήθιστο για τα τετραμερή των  $\alpha$ - ή  $\beta$ -αμινοξέων. Επιπλέον, αυτές οι διαμορφώσεις είναι σταθερές τόσο σε πρωτικούς διαλύτες (MeOH), όσο και σε μη πρωτικούς (πυριδίνη)<sup>49</sup>.

Εκτός από πεπτίδια που αποτελούνται εξ ολοκλήρου από  $\gamma$ -αμινοξέα, έχουν συντεθεί και πεπτίδια όπου το GABA είναι τμήμα τους. Η δυάδα  $\beta$ -Ala- $\gamma$ -ABu είναι ένα πεπτίδιο που έχει δομή παραπλήσια με το τριπεπτίδιο Gly<sub>3</sub> (σχήμα 35). Η εισαγωγή μιας τέτοιας ομάδας σε ένα πεπτιδικό σκελετό προσφέρει επιπλέον ευκαμψία χωρίς να επηρεάζει σημαντικά τη δευτεροταγή διαμόρφωση<sup>50</sup>. Γενικότερα, διπεπτίδια αποτελούμενα από ένα  $\beta$ - και ένα  $\gamma$ -αμινοξύ είναι πιθανοί μιμητές της δομής τριπεπτιδίων.



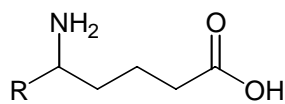
Σχήμα 35

Η χρησιμοποίηση των  $\gamma$ -πεπτιδίων, όπως και άλλων μη φυσικών πεπτιδίων στη σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων είναι ένας στόχος των επιστημόνων. Τα  $\gamma$ -πεπτίδια έχουν λιγότερους αμιδικούς δεσμούς στον κυρίως σκελετό από τα  $\alpha$ -πεπτίδια και άρα έχουν μεγαλύτερη αντοχή στην υδρόλυση. Η μελέτη των νέων, μη υδρολυόμενων  $\gamma$ -πεπτιδίων μπορεί να αποτελέσει ένα εργαλείο στη σύνθεση νέων πεπτιδίων. Σε αυτά τα  $\gamma$ -πεπτίδια ενδέχεται να έχουν το δικό τους βιολογικό ρόλο, ή να αποτελέσουν σταθερά τμήματα ενός σύνθετου πεπτιδίου που θα φέρει λειτουργικά τμήματα από  $\alpha$ -αμινοξέα. Η εισαγωγή τοπικά σταθερών μη λειτουργικών δομών σε μεγαλύτερα λειτουργικά πεπτίδια έχει ως στόχο την παραγωγή νέων χρήσιμων πρωτεϊνών.

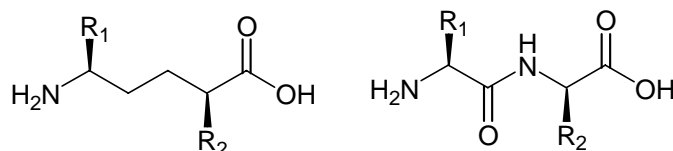
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### Σύνθεση δ-αμινοξέων

Η σύνθεση των δ-αμινοξέων (σχήμα 36) και γενικά χειρικών ω-αμινοξέων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, γιατί τα πεπτιδιά τους είναι πιθανό να παίρνουν σταθερές διαμορφώσεις, όπως εκείνες των β- και γ-πεπτιδίων<sup>51</sup>. Έχει ήδη δημοσιευτεί μια διαμόρφωση έλικας σε ένα δ-πεπτιδίο που προέρχεται από το νευραμινικό οξύ<sup>52</sup>. Επιπλέον τα δ-αμινοξέα και κυρίως τα α,δ-διυποκατεστημένα δ-αμινοξέα είναι πολύ πιθανοί μιμητές διπεπτιδίων λόγω παραπλήσιας δομής (σχήμα 37). Ένα δ-αμινοξύ μπορεί να θεωρηθεί διπεπτιδίο στο οποίο ο αμιδικός δεσμός έχει αντικατασταθεί από μια μη υδρολυόμενη μονάδα αιθυλενίου, ψ[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>].

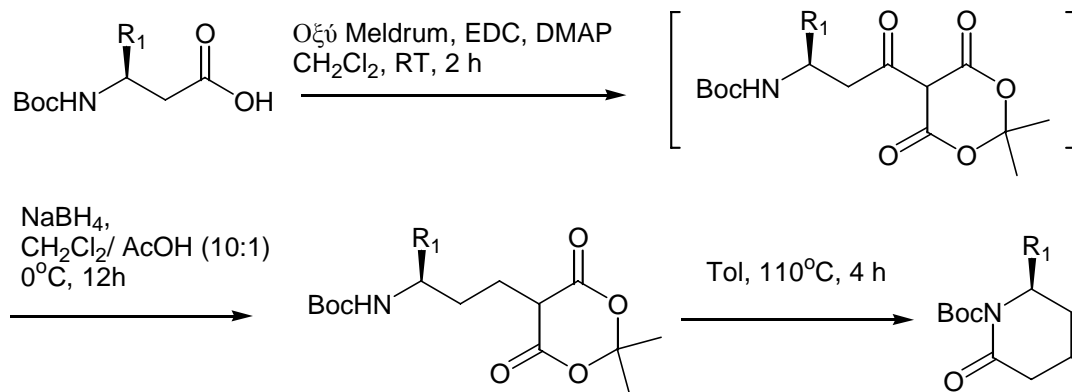


Σχήμα 36



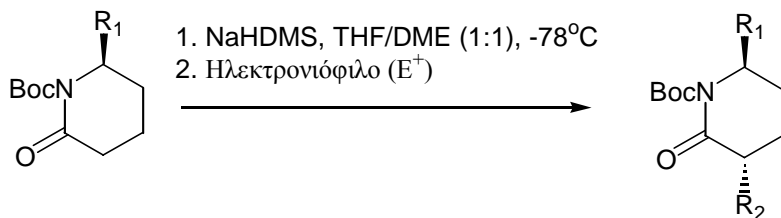
Σχήμα 37. α,δ-Διυποκατεστημένο αμινοξύ και διπεπτιδίο

Τα δ-αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από τα β-αμινοξέα με παρόμοιο τρόπο που τα γ- προκύπτουν από τα α-αμινοξέα<sup>53</sup> (σχήμα 38).



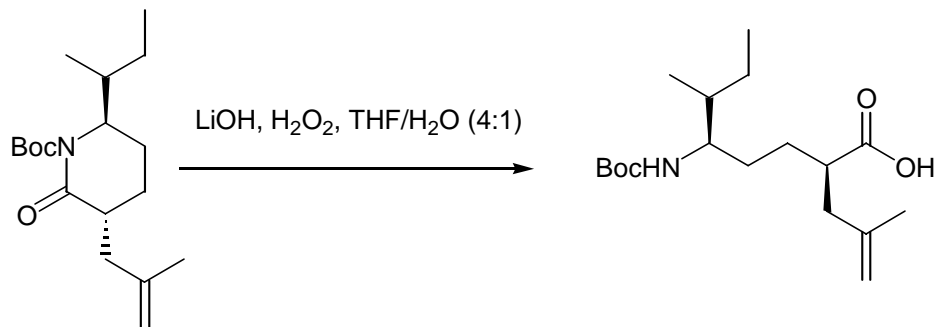
Σχήμα 38

Η  $\delta$ -λακτάμη που σχηματίζεται μπορεί να υποστεί  $\alpha$ -αλκυλίωση από ένα ηλεκτρονιόφιλο (σχήμα 39).



Σχήμα 39

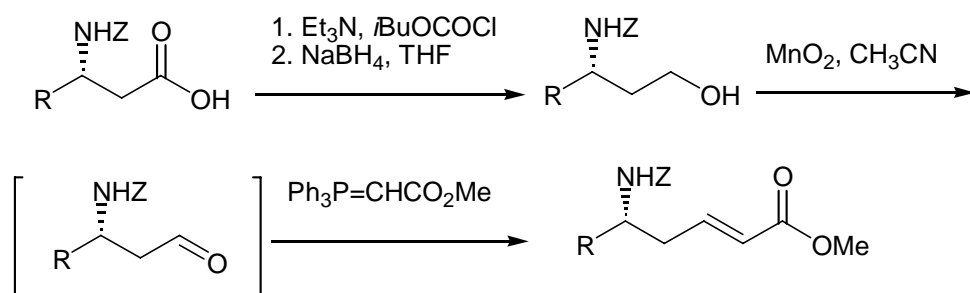
Τελικά οι  $\delta$ -λακτάμες μετατρέπονται εύκολα σε  $\delta$ -αμινοξέα (σχήμα 40).



Σχήμα 40

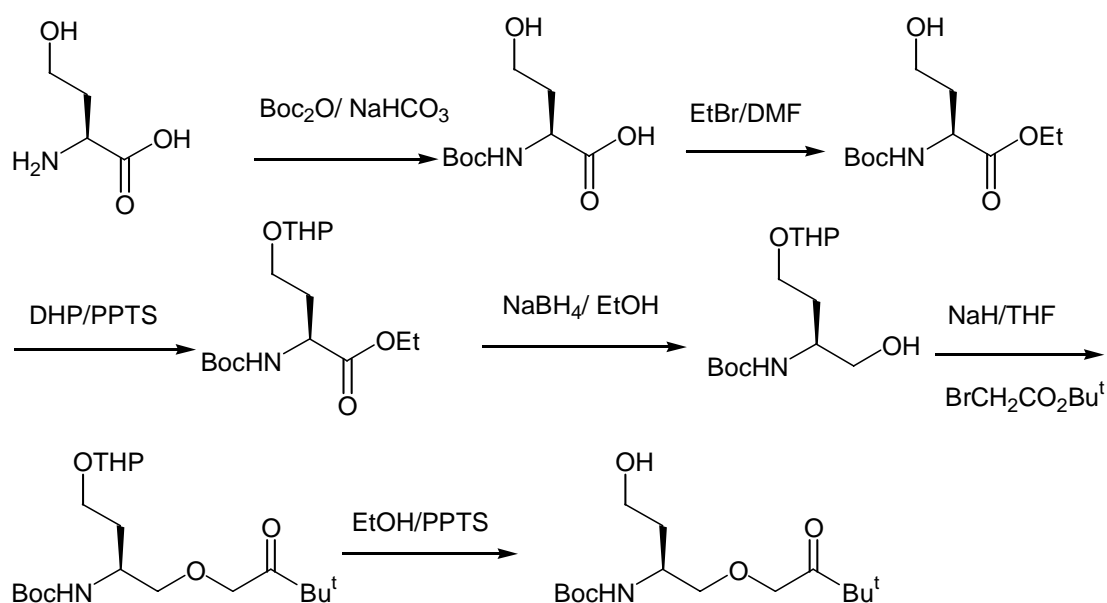
$\delta$ -Αμινοξέα μπορούν να προκύψουν επίσης από  $\beta$ -αμινοξέα μέσω  $\beta$ -αμινοαλδεΐδης και αντίδρασης Wittig<sup>54</sup> (σχήμα 41).





Σχήμα 41

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης συνθέσεις  $\delta$ -αμινοξέων με άτομο οξυγόνου στην κύρια αλυσίδα και βάσεις νουκλεοτιδίων στην πλευρική<sup>55,56</sup>. Παράδειγμα από σύνθεση τέτοιων αμινοξέων ακολουθεί παρακάτω (σχήμα 42).



Σχήμα 42

**Μέρος Β.**

**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### Σκοπός της εργασίας

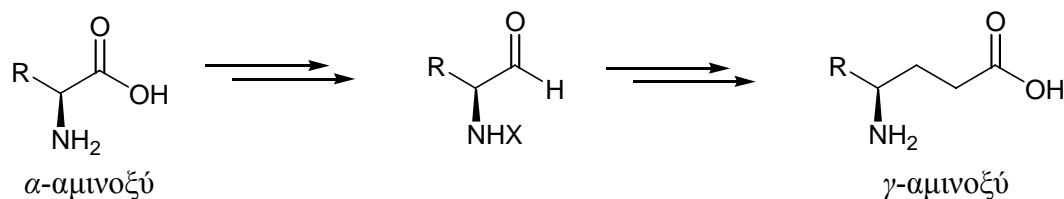
Τα μη φυσικά αμινοξέα τα τελευταία χρόνια έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για δύο λόγους. Πρώτον, γιατί από μόνα τους μπορούν να παρουσιάζουν αξιολογες βιολογικές δράσεις, για παράδειγμα ως ανάλογα του GABA. Δεύτερον, γιατί μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συστατικά πολυπλόκων μορίων που παρουσιάζουν είτε φαρμακευτικές δράσεις, είτε άλλου είδους ενδιαφέρουσες ιδιότητες. Συνθετικά πεπτίδια ή και πρωτεΐνες που περιέχουν μη φυσικά αμινοξέα, είναι δυνατόν να αποτελέσουν βιοδραστικές ενώσεις με τροποποιημένες ή εντελώς νέες ιδιότητες.

Σήμερα, είναι γνωστό ότι τα  $\beta$ -αμινοξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή πεπτιδίων που λαμβάνουν συγκεκριμένα διαμορφωτικά χαρακτηριστικά και εμφανίζουν αντίσταση στην ενζυμική υδρόλυση και βιοαποικοδόμηση. Μόνον κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών άρχισαν να εμφανίζονται στη βιβλιογραφία ανακοινώσεις σχετικά με τη δυνατότητα χρήσης  $\gamma$ -αμινοξέων στην παρασκευή  $\gamma$ -πεπτιδίων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης οπτικά ενεργών  $\gamma$ -αμινοξέων με πλευρικές αλυσίδες εκείνες των πρωτεϊνογενών  $\alpha$ -αμινοξέων. Ως πρώτες ύλες για την παρασκευή των  $\gamma$ -αμινοξέων θα χρησιμοποιηθούν τα φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα.

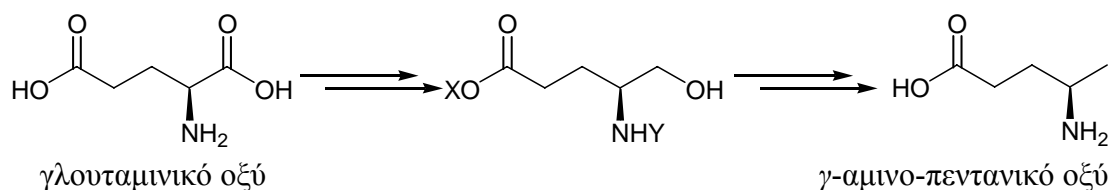
Μια γενική προσέγγιση για τη σύνθεση των  $\gamma$ -αμινοξέων είναι η ανοικοδόμηση κατά δύο ανθρακοάτομα των  $N$ -προστατευμένων  $\alpha$ -αμινοαλδεϋδών με κατάλληλα σταθεροποιημένα υλίδια (σχήμα 43). Η αντίδραση όμως αυτή απαιτεί λεπτομερή εξέταση της φύσης της προστατευτικής ομάδας των αμινομάδων, όπως επίσης και της

φύσης του σταθεροποιημένου υλιδίου. Με βελτιστοποίηση αυτών των δύο παραγόντων μπορεί να αναπτυχθούν πρωτόκολλα σύνθεσης  $\gamma$ -αμινοξέων που θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή τους σε μεγάλες ποσότητες, ικανές για την παρασκευή  $\gamma$ -πεπτιδίων. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στη μελέτη της οπτικής καθαρότητας των τελικών προϊόντων, γιατί η οπτική καθαρότητα ως γνωστόν επηρεάζει τις βιολογικές ιδιότητες.



Σχήμα 43

Το γλουταμινικό οξύ είναι ένα φυσικό  $\alpha$ -αμινοξύ το οποίο, επειδή φέρει στην πλευρική του αλυσίδα ένα καρβοξύλιο, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί ειδικά για τη σύνθεση  $\gamma$ -αμινο-πεντανικού οξέος αν τροποποιηθεί κατάλληλα το  $\alpha$ -καρβοξύλιό του (σχήμα 44).



Σχήμα 44

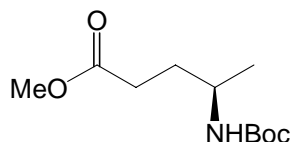
Η μεθοδολογία της σύνθεσης οπτικά ενεργών  $\gamma$ -αμινοξέων μπορεί να βρει επιπλέον εφαρμογές. Παρόμοιες αντιδράσεις μεταξύ  $N$ -προστατευμένων  $\alpha$ -αμινοαλδευδών, που προκύπτουν από  $\alpha$ -αμινοξέα και καταλλήλων υλιδίων μπορεί να οδηγήσουν σε οπτικώς ενεργές δι- και τετρα-αμίνες με πιθανές βιολογικές δράσεις. Θα πρέπει να τονιστεί ότι από θαλάσσιους οργανισμούς έχουν απομονωθεί σειρές λιποπολυαμίνων με ενδιαφέρουσες δράσεις.

Τέλος, από τις  $N$ -προστατευμένες  $\alpha$ -αμινοαλδεύδες, με τη χρήση κατάλληλου υλιδίου, μπορεί να προκύψουν εκτός από  $\gamma$ - και οπτικά ενεργά  $\epsilon$ -αμινοξέα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

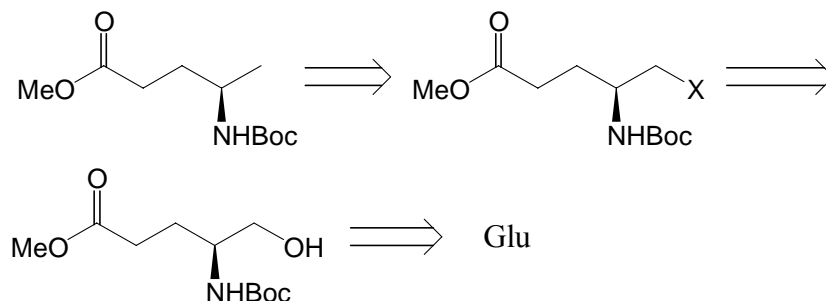
### Σύνθεση του (4*R*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)- πεντανοϊκού μεθυλεστέρα

Το πρώτο  $\gamma$ -αμινοξύ που παρασκευάστηκε ήταν ο (4*R*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-πεντανικός μεθυλεστέρας (σχήμα 45). Η επιλογή του συγκεκριμένου μορίου, που είναι το προστατευμένο παράγωγο ενός  $\gamma$ -υποκατεστημένου  $\gamma$ -αμινοξέος, έγινε λόγω της χρήσης του στην παρασκευή διαφόρων  $\gamma$ -πεπτιδίων<sup>28,49</sup>.



Σχήμα 45

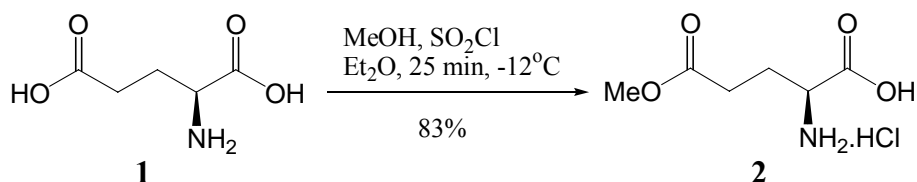
Η παραπάνω ένωση μπορεί να προκύψει από το γλουταμινικό οξύ όπως φαίνεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα.



Σχήμα 46

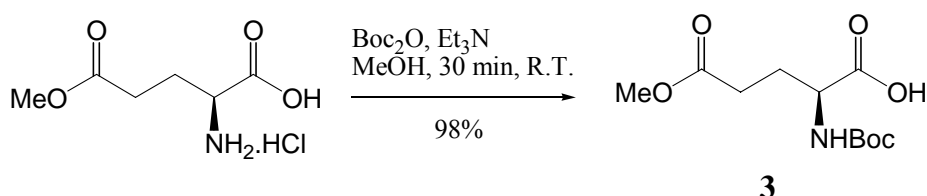
Η ομάδα X- μπορεί να είναι μια καλώς αποχωρούσα ομάδα, συνήθως ιωδίδιο ή αλκυλοσουλφονυλόξυ ομάδα.

Η αλκοόλη παρασκευάστηκε από το *L*-γλουταμινικό οξύ με τη μέθοδο των μικτών ανυδριτών- $\text{NaBH}_4$ <sup>57</sup>, μετά από προστασία της αμινο και  $\gamma$ -καρβοξύλο ομάδας. Ως πρώτο βήμα για την παρασκευή της ήταν η προστασία της  $\gamma$ -καρβοξύλομάδας με τη μορφή του  $\gamma$ -μεθυλεστέρα. Η προστασία γίνεται σε χαμηλή θερμοκρασία και συγκεκριμένο χρόνο για την αποφυγή εστεροποίησης του  $\alpha$ -καρβοξυλίου<sup>58</sup>.



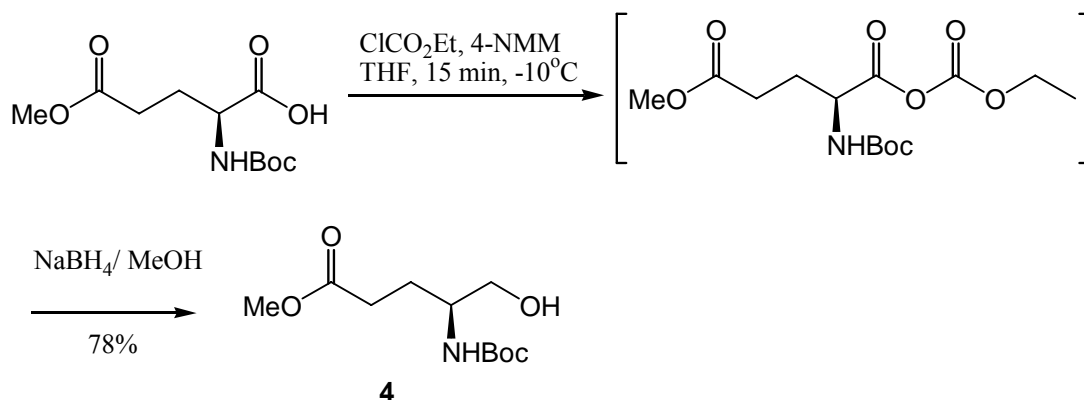
Σχήμα 47

Η προστασία της αμινομάδας έγινε με τη χρήση της *tert*-βουτοξυκαρβόνυλο ομάδας (Boc)<sup>59</sup>.



Σχήμα 48

Η αναγωγή ενός  $\alpha$ -αμινοξέος σε αλκοόλη μπορεί να γίνει με πολλές μεθόδους<sup>60,61,62</sup>, από τις οποίες περισσότερο διαδεδομένη είναι η μέθοδος των μικτών ανυδριτών- $\text{NaBH}_4$ . Για την αναγωγή του *N*-προστατευμένου  $\alpha$ -αμινοξέος χρησιμοποιήθηκε χλωρομυρμηκικός αιθυλεστέρας – 4-μεθυλομορφολίνη και αναγωγή του ανυδρίτη που σχηματίζεται από  $\text{NaBH}_4$  παρουσία  $\text{MeOH}$ . Η μέθοδος αυτή έχει βρει εφαρμογή σε πλήθος παρόμοιων αναγωγών με διάφορες προστατευτικές ομάδες και πλευρικές αλυσίδες και δίνει πολύ καλές αποδόσεις χωρίς να επηρεάζει την στεreoχημεία του ασύμμετρου ατόμου<sup>57</sup>.

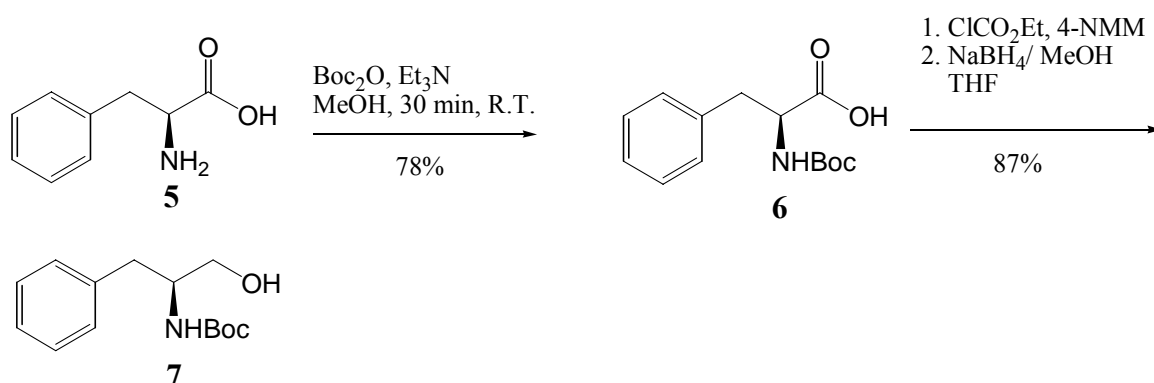


Σχήμα 49

Για την αποϋδροξυλίωση της αλκοόλης, αποχωρούσα ομάδα επιλέχθηκε η μέξυλο ομάδα (Ms, μεθανοσουλφόνυλο,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ) για δύο λόγους. Ο πρώτος είναι

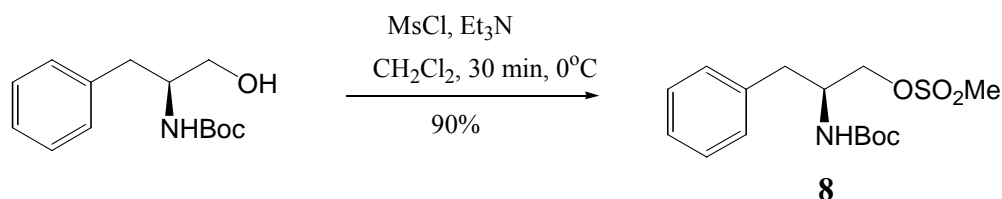
ότι η παρασκευή του μεθανοσουλφονικού εστέρα μιας αλκοόλης γίνεται εύκολα και σε μεγάλη απόδοση<sup>63</sup>. Ο δεύτερος ότι η μεθανοσουλφονυλόξυ ομάδα μπορεί να απομακρυνθεί με σχετικά ήπια αναγωγικά μέσα ώστε να μην επηρεάζεται η υπάρχουσα  $\gamma$ -εστερομάδα.

Ως ένωση, στην οποία δοκιμάστηκε η αντίδραση, επιλέχθηκε η *N*-Boc-φαινυλαλαλινόλη<sup>57</sup>, η οποία παρασκευάζεται από την φαινυλαλανίνη όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



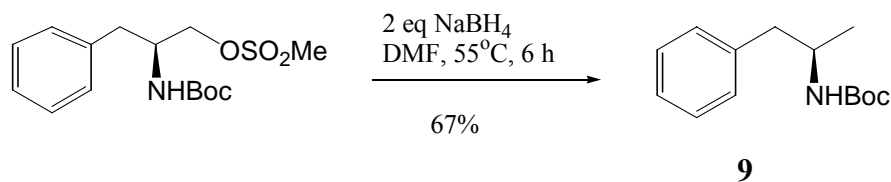
Σχήμα 50

Η μεθανοσουλφονυλο ομάδα εισάγεται με καλή απόδοση σε ελαφρώς αλκαλικό περιβάλλον με επίδραση μεθανοσουλφονυλοχλωρίδιου ( $\text{MsCl}$ )<sup>64</sup>.



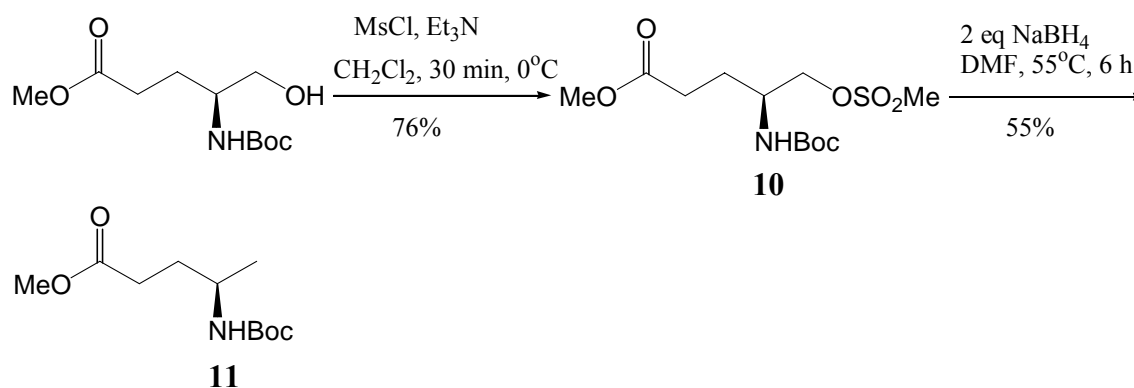
Σχήμα 51

Για την αναγωγή μεθανοσουλφονυλόξυ ομάδων προς τις αντίστοιχες μέθυλο ενώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά δραστικές συνθήκες, όπως τα αναγωγικά μέσα  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ <sup>65,66</sup> ή θέρμανση σε υψηλές θερμοκρασίες για πολλές ώρες και χρησιμοποιώντας διάφορους διαλύτες ( $\text{DMSO}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{THF}$ ). Σε έντονες όμως αναγωγικές συνθήκες δεν μπορεί να εξασφαλιστεί χημειοεκλεκτικότητα. Αυτό σημαίνει ότι στο μόριο που θα προκύψει από το γλουταμινικό οξύ, θα υποστεί αναγωγή και η εστερική ομάδα. Για αυτό το λόγο, αναγωγικό μέσο επιλέχθηκε το βοροϋδρίδιο του νατρίου ( $\text{NaBH}_4$ ). Η ένωση αυτή είναι μια αποτελεσματική πηγή ιόντων  $\text{H}^-$  σε μη πρωτικό περιβάλλον, όπως  $\text{DMSO}$ ,  $\text{HMPA}$ ,  $\text{DMF}$  ή διγλυμίμη<sup>67,68,69</sup>. Επιπλέον, γνωρίζοντας ότι η αντίδραση προχωρεί με μηχανισμό  $\text{S}_{\text{N}}2$  και άρα ευνοείται από πολικούς μη πρωτικούς διαλύτες επιλέχθηκε ως διαλύτης το  $\text{DMF}$ . Η όλη αντίδραση έγινε σε συνθήκες ελεγχόμενης θέρμανσης (σχήμα 52).



Σχήμα 52

Η παρασκευή του (*R*)-4-*N*-Boc-αμινο-πεντανικού μεθυλεστέρα έγινε χρησιμοποιώντας τις ίδιες ακριβώς συνθήκες με αυτές των σχημάτων 51 και 52. Η απόδοση είναι χαμηλότερη λόγω σχηματισμού παραπροϊόντος, πιθανώς από την αναγωγή της εστερομάδας.



Σχήμα 53

Η ένωση **11** παρασκευάστηκε από το γλουταμινικό οξύ με συνολική απόδοση πέντε σταδίων 27%. Το προϊόν έχει εναντιομερική περίσσεια >95%, όπως προκύπτει από την φασματοσκοπική ανάλυση των αμιδίων Mosher (Παράγραφος 6.6). Η μέθοδος αυτή, δηλαδή η αντικατάσταση μιας καλώς αποχωρούσας ομάδας από ιόν  $H^+$ , παρόλη την οπτική καθαρότητα του προϊόντος, δίνει τη δυνατότητα παρασκευής μόνο ενός  $\gamma$ -αμινοξέος. Εξ αιτίας αυτού του περιορισμού, μελετήσαμε γενική μεθοδολογία για τη σύνθεση  $\gamma$ -αμινοξέων μέσω  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης με αντίδραση Wittig.

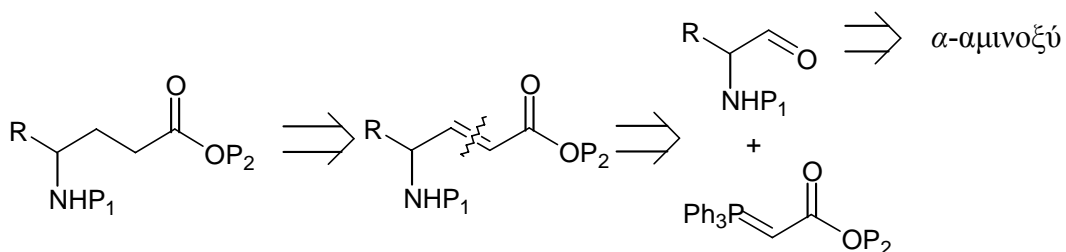


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>

### Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης $\gamma$ -αμινοξέων

#### 6.1. Σχεδιασμός - Επιλογή αντιδραστηρίων και μεθόδων παρασκευής τους

Τα  $\gamma$ -αμινοξέα μπορούν να προκύψουν από τα φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα με ανοικοδόμηση κατά δύο άτομα άνθρακα. Αυτή η ανοικοδόμηση μπορεί να επιτευχθεί με αντίδραση Wittig. Όπως φαίνεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα, ένας  $N$ -προστατευμένος  $\gamma$ -αμινοεστέρας μπορεί να προκύψει από την  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη ένωση και αυτή με τη σειρά της από την αντίδραση της  $N$ -προστατευμένης  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδας με σταθεροποιημένο υλίδιο.

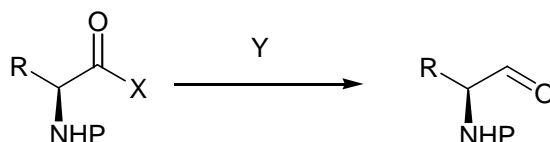


Σχήμα 54

#### 6.2. $N$ -Προστατευμένες $\alpha$ -αμινοαλδεΐδες

Οι *N*-προστατευμένες  $\alpha$ -αμινοαλδεύδες είναι πολύ σημαντικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση και κυρίως στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, αμινοσακχάρων, συνθετικών πεπτιδίων, φαρμάκων κ.τ.λ.<sup>70,71,72</sup>. Αυτές οι αλδεύδες μπορούν να προκύψουν από τα φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα μέσω αναγωγής ενός παραγώγου τους, όπως εστέρα, αμιδίου ή χλωριδίου<sup>70</sup> (πίνακας 1).

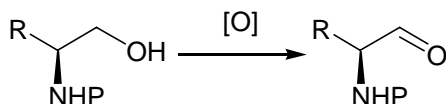
Πίνακας 1



<i>X</i>	<i>Y</i>	θερμοκρασία (°C)	χρόνος	<i>P</i>	απόδοση (%)
OMe, OEt	DIBAL	-50	50 min	Z	33-68
	DIBAL	-78	6 min	Boc	85-97
	LiAlH <sub>4</sub>	-20	45 min	Z	50
	DIBAL	-40	30 min	Z, Boc	52-83
	LiAlH <sub>4</sub>	-20	2 h	Z, Boc	85-95
-N(OMe)Me	LiAlH <sub>4</sub>	0	20 min	Boc	86-96
	LiAlH <sub>4</sub>	0	20 min	PhFl	90
-Cl	H <sub>2</sub> / Pd-C	100	3 h	Pht	60

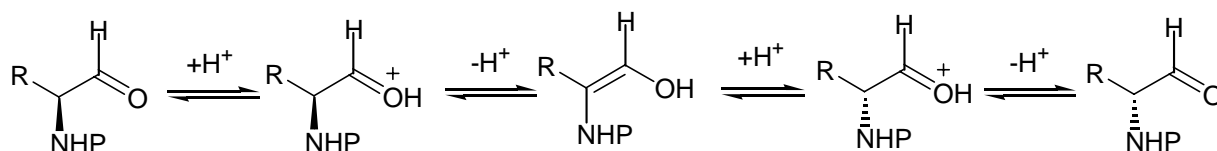
Η οξείδωση *N*-προστατευμένων 2-αμινοαλκοολών είναι ένας διαφορετικός δρόμος που χρησιμοποιείται στην παρασκευή των αντίστοιχων αλδευδών<sup>70</sup> (πίνακας 2).

Πίνακας 2



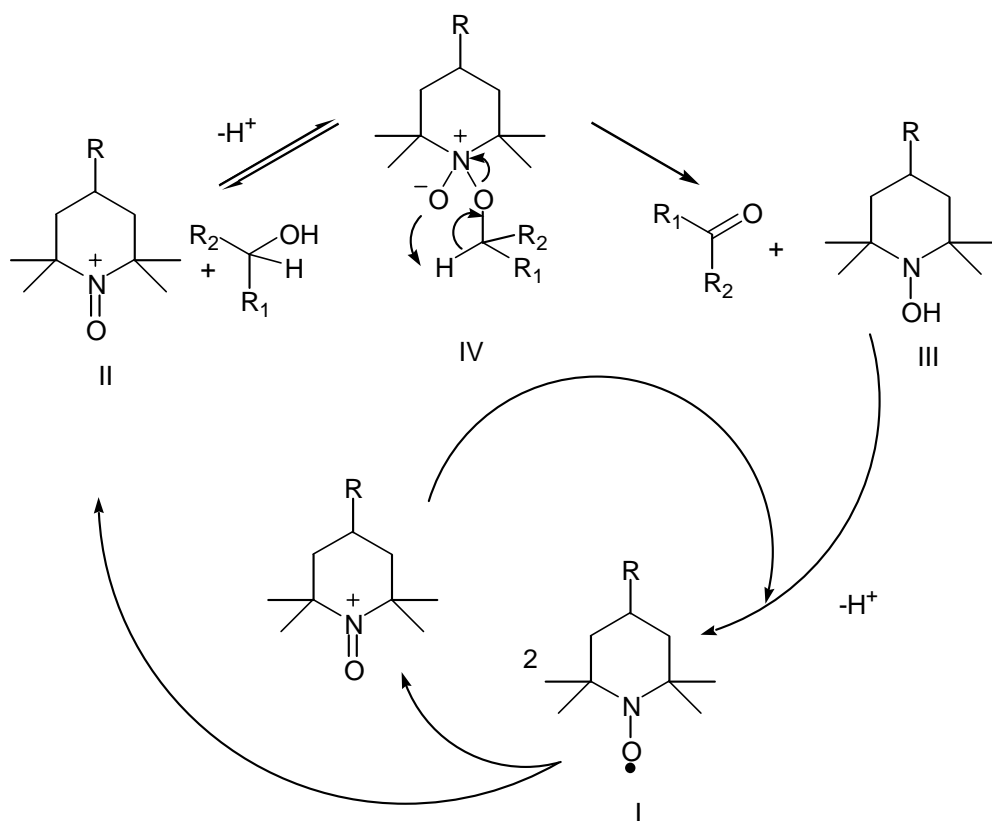
[O]	θερμοκρασία ( $^{\circ}$ C)	χρόνος	P	απόδοση (%)
CrO <sub>3</sub> /Py	-10	30 min	Boc	56-67
DMSO/SO <sub>3</sub> ·Py	20	10 min	Boc	50-95
DMSO/(COCl) <sub>2</sub> (αντίδραση Swern)	-63	30 min	Boc	90
DMSO/TFAA	-78	1 h	Boc	88
PCC	25	4 h	Bzl, Ts	75
PDC	20	24 h	Boc	75-95

Το σημαντικότερο πρόβλημα στη χρησιμοποίηση των *N*-προστατευμένων  $\alpha$ -αμινοαλδευδών είναι η ρακεμίωση τους κατά την παρασκευή τους, τον καθαρισμό τους με χρωματογραφική στήλη silica gel και τη φύλαξη τους. Η ρακεμίωση γίνεται μέσω ενός πρωτονιωμένου σταδίου και ενός σταδίου ενόλης<sup>70</sup> (σχήμα 55).



Σχήμα 55

Η μέθοδος TEMPO – NaOCl<sup>73,74,75</sup> ξεχωρίζει από τις μεθόδους παρασκευής γιατί δίνει και καλές αποδόσεις και μεγάλο βαθμό οπτικής καθαρότητας και έχει χρησιμοποιηθεί σε πλήθος υποστρωμάτων παρέχοντας *N*-προστατευμένες  $\alpha$ -άμινο και  $\alpha$ -αμινο- $\beta$ -υδροξυ-αλδεΐδες. Η μέθοδος αυτή είναι μέθοδος οξείδωσης πρωτοταγών και δευτεροταγών αλκοολών προς τις αντίστοιχες καρβονυλικές τους ενώσεις. Η ρίζα TEMPO είναι η 2,2,6,6-τετραμεθυλο-1-πιπεριδινυλόξυ ελεύθερη ρίζα (I) η οποία οξειδώνεται από το υποχλωριώδες ανιόν προς το οξοαμμωνιακό άλας (II), το οποίο με τη σειρά του οξειδώνει την αλκοόλη προς την καρβονυλική ένωση ενώ παράγεται η υδροξυλαμίνη (III). Η ελεύθερη ρίζα αναγεννάται από το αμμωνιακό άλας και την υδροξυλαμίνη. Ο μηχανισμός που έχει προταθεί περιλαμβάνει το ενδιάμεσο (IV) (σχήμα 56).



Σχήμα 56

Εκτός από το TEMPO χρησιμοποιούνται επίσης τα παράγωγα του 4-μεθόξυ και 4-ακετάμιδο TEMPO (AcNH-TEMPO). Όλη η αντίδραση γίνεται στους 0 °C και σε διφασικό σύστημα τολουολίου-οξικού αιθυλεστέρα / H<sub>2</sub>O 3:3:0,5.

Η μέθοδος TEMPO-NaOCl έχει βρεθεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα από πλευράς οπτικής καθαρότητας σε συγκεκριμένες *N*-προστατευμένες  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδες σε σχέση με την οξείδωση Swern και την αναγωγή των μεθυλεστέρων από DIBAL-H<sup>76</sup>.

Πολύ πρόσφατα, μελέτες που έγιναν σε *N*-Fmoc  $\alpha$ -αμινοαλκοόλες έδειξαν ότι η μέθοδος TEMPO-NaOCl παράγει αλδεΐδες με βαθμό ρακεμίωσης 4-6% σε αντίθεση με τη μέθοδο Dess-Martin που δίνει προϊόντα με ακόμα μεγαλύτερη οπτική καθαρότητα<sup>77</sup>.

### 6.3. Υλίδια - Αντίδραση Wittig

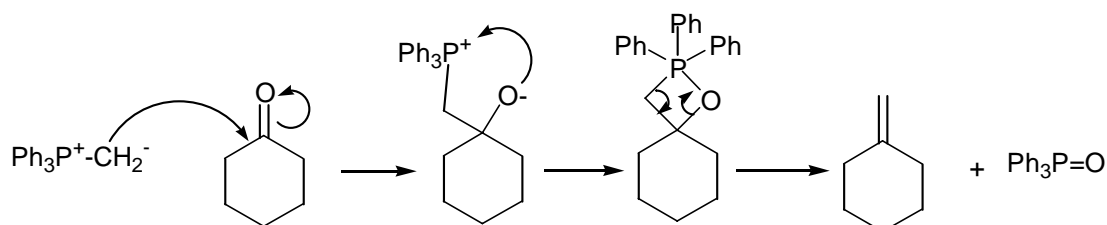
Αντίδραση Wittig<sup>78</sup> ονομάζεται η αντίδραση που γίνεται μεταξύ μιας καρβονυλικής ένωσης και ενός υλιδίου. Είναι μια από τις περισσότερο εύχρηστες αντιδράσεις ανοικοδόμησης και ένας από τους πιο σημαντικούς τρόπους για το σχηματισμό διπλού δεσμού.

Τα υλίδια είναι οργανικές ρίζες με ιοντικό χαρακτήρα του τύπου  $X^+C^-$  όπου το X είναι ένα ετεροάτομο συνήθως P, N, As, S, I. Τα περισσότερο γνωστά υλίδια είναι τα υλίδια του φωσφόρου που έχουν γενικό τύπο  $R_3P^+-C^-R'R''$ . Οι ομάδες R που συνδέονται με τον P είναι συνήθως αρύλια, αλκύξυ ομάδες, ετεροκυκλικοί δακτύλιοι, κ.τ.λ. Για λόγους ευκολίας, προτιμάται η γραφή με διπλό δεσμό μεταξύ φωσφόρου και άνθρακα, δηλαδή  $R_3P=CR'R''$ .

Η παρασκευή των υλιδίων γίνεται από φωσφονιακά άλατα με επίδραση βάσεων:

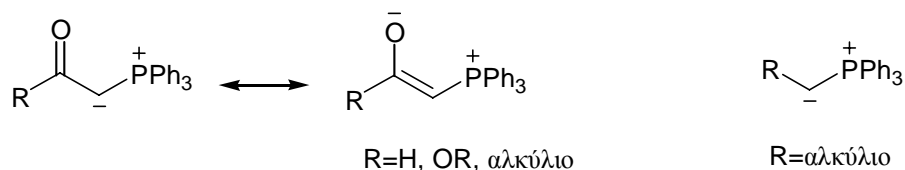


Ο μηχανισμός της αντίδρασης (σχήμα 57) ξεκινά με μια πυρηνόφιλη προσβολή του καρβονυλικού άνθρακα από τον αρνητικά φορτισμένο άνθρακα του υλιδίου. Με την προσβολή αυτή δημιουργείται ένα αρνητικά φορτισμένο άτομο οξυγόνου που προσβάλλει με τη σειρά του το θετικά φορτισμένο άτομο φωσφόρου δημιουργώντας έναν τετραμελή δακτύλιο που ονομάζεται οξαφωσφετάνιο. Ο ασταθής τετραμελής δακτύλιος σπάει σε δύο διπλούς δεσμούς μέσω ενός κυκλικού μηχανισμού δίνοντας έναν διπλό δεσμό και ένα φωσφινοξείδιο.



Σχήμα 57

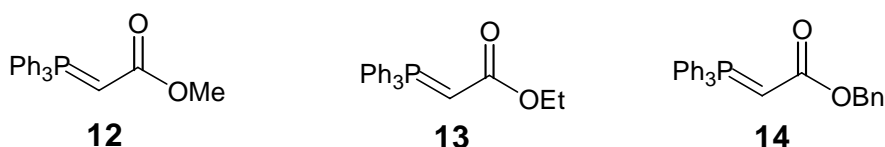
Η αντίδραση Wittig εμφανίζει στερεοεκλεκτικότητα που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση του υλιδίου. Τα υλίδια χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τις ομάδες που φέρει ο άνθρακας. Υλίδια με ομάδες που απεντοπίζουν το αρνητικό φορτίο του άνθρακα με φαινόμενο συντονισμού (όπως καρβονυλικές ομάδες) ονομάζονται σταθεροποιημένα υλίδια, ενώ τα υπόλοιπα είναι τα μη σταθεροποιημένα (σχήμα 58).



## Σχήμα 58

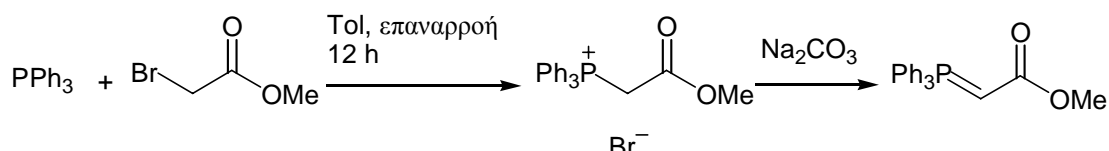
Ο γενικός κανόνας κατά την αντίδραση Wittig είναι ότι σταθεροποιημένα υλίδια δίνουν κυρίως *E* προϊόντα ενώ μη σταθεροποιημένα δίνουν κυρίως *Z*. Τα σταθεροποιημένα υλίδια είναι και τα λιγότερο δραστικά και άρα οι αντιδράσεις τους γίνονται σε κανονικές ή υψηλές θερμοκρασίες. Από την άλλη τα μη σταθεροποιημένα υλίδια είναι ευπαθή και παρασκευάζονται *in situ* από τα φωσφονιακά τους άλατα λίγο πριν αντιδράσουν.

Για τη σύνθεση των *N*-προστατευμένων  $\gamma$ -αμινοξέων χρησιμοποιήθηκαν τα υλίδια τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικός μεθυλεστέρας και αιθυλεστέρας και ο εμπορικά διαθέσιμος βενζυλεστέρας (σχήμα 59).



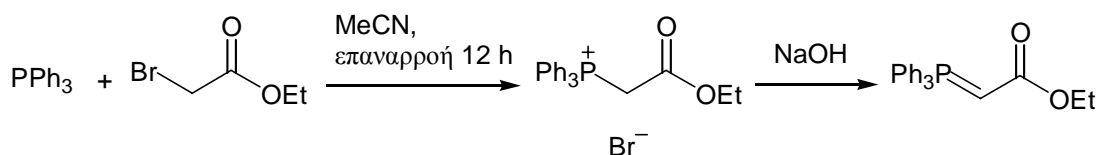
## Σχήμα 59

Ο τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικός μεθυλεστέρας παρασκευάστηκε από βρωμοοξικό μεθυλεστέρα και τριφαινυλο φωσφίνη που έδωσαν το φωσφονιακό άλας<sup>79</sup>. Το υλίδιο σχηματίστηκε μετά την κατεργασία του άλατος με  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (σχήμα 60).



## Σχήμα 60

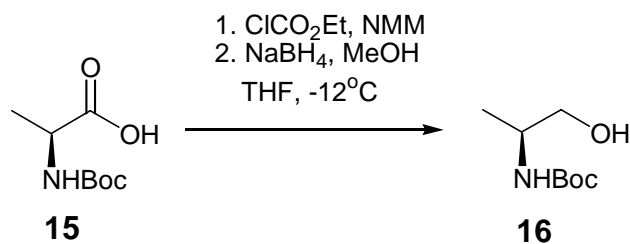
Με παρόμοιο τρόπο παρασκευάστηκε και ο τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικός αιθυλεστέρας<sup>80</sup> (σχήμα 61).



## Σχήμα 61

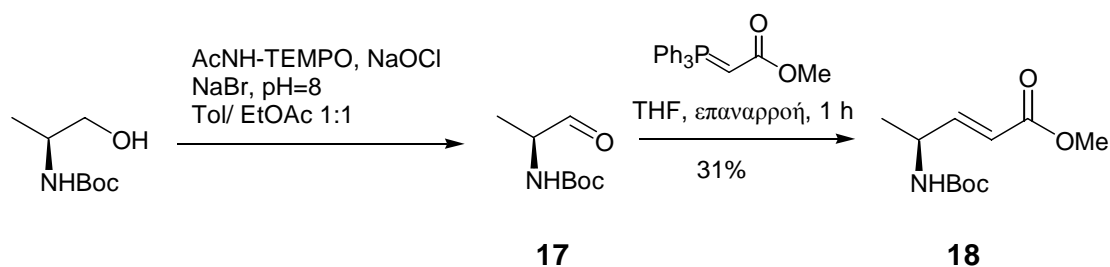
### 6.4. Συνθετικές πορείες

Ως πρώτη ένωση επιλέχθηκε να παρασκευαστεί ο (4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-πεντανικός μεθυλεστέρας, ως οπτικός αντίποδας της ένωσης που είχε ήδη παρασκευαστεί από πρώτη ύλη γλουταμινικό οξύ. Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκε η *N*-Boc-*L*-αλανίνη η οποία μετατράπηκε στην αντίστοιχη αλκοόλη με τη μέθοδο μικτών ανυδριτών- $\text{NaBH}_4$ .



Σχήμα 62

Η αλκοόλη οξειδώθηκε προς την αντίστοιχη αλδεΐδη η οποία αντέδρασε απ' ευθείας με τον τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικό μεθυλεστέρα δίνοντας το προστατευμένο  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο- $\gamma$ -αμινοξύ.

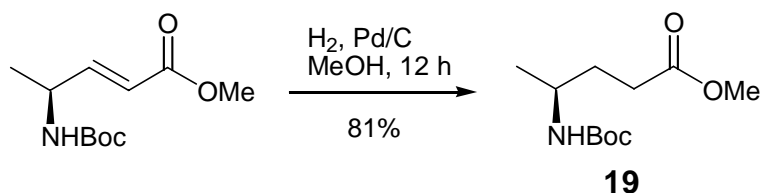


Σχήμα 63

Η θερμοκρασία της οξείδωσης με τη μέθοδο TEMPO – NaOCl τόσο στη *N*-Boc-*L*-αλαλινόλη, όσο και στις υπόλοιπες αλκοόλες επιλέχθηκε να είναι  $-5^{\circ}\text{C}$  και όχι  $0^{\circ}\text{C}$  για να αποφευχθεί ο κίνδυνος οξείδωσης προς το αντίστοιχο οξύ.

Η απόδοση της παρασκευής του  $\alpha,\beta$ -ακόρεστου  $\gamma$ -αμινοεστέρα ήταν συνολικά 31%. Στο προϊόν ελέγχθηκε η οπτική καθαρότητα και βρέθηκε μεγαλύτερη του 95% (παράγραφος 6.6).

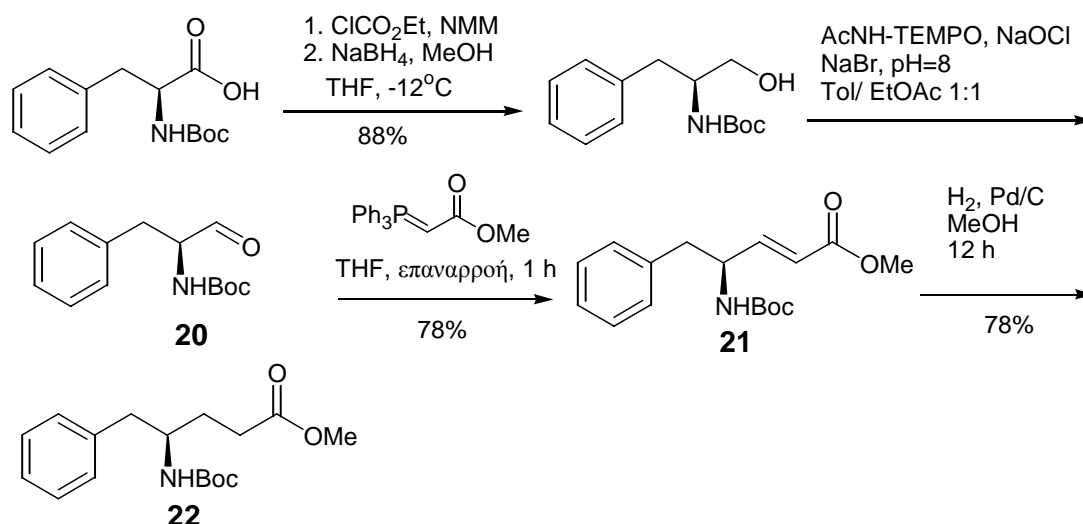
Ο διπλός δεσμός υδρογονώθηκε με καταλύτη παλλάδιο 10% σε ενεργό άνθρακα δίνοντας το τελικό προϊόν.



Σχήμα 64

Το τελικό προϊόν παρασκευάστηκε με πρώτη ύλη το *N*-προστατευμένο  $\alpha$ -αμινοξύ και με συνολική απόδοση 22%. Η ειδική στροφική ικανότητα βρέθηκε  $+4,0^{\circ}$  ( $c=1,0$ , CHCl<sub>3</sub>), περίπου αντίθετη με αυτή του οπτικού του αντίποδα ( $-4,1^{\circ}$ ).

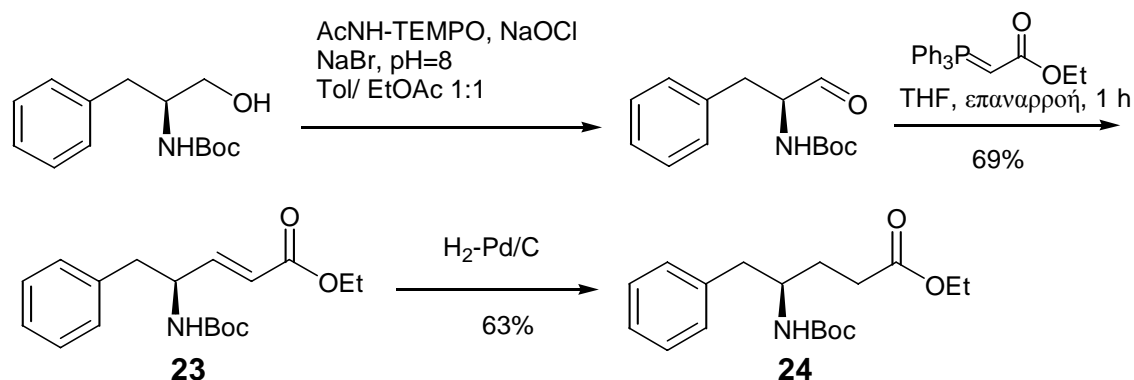
Η ίδια πορεία ακολουθήθηκε για την (*L*)-Boc-φαινυλαλανίνη οδηγώντας στο *N*-Boc- $\gamma$ -αμινο μεθυλεστέρα με σαφώς καλύτερη συνολική απόδοση 54%.



Σχήμα 65

Η οπτική καθαρότητα του προϊόντος της αντίδρασης Wittig ελέγχθηκε και σε αυτή την περίπτωση δίνοντας και εδώ εναντιομερική περίσσεια μεγαλύτερη του 95% (παράγραφος 6.6).

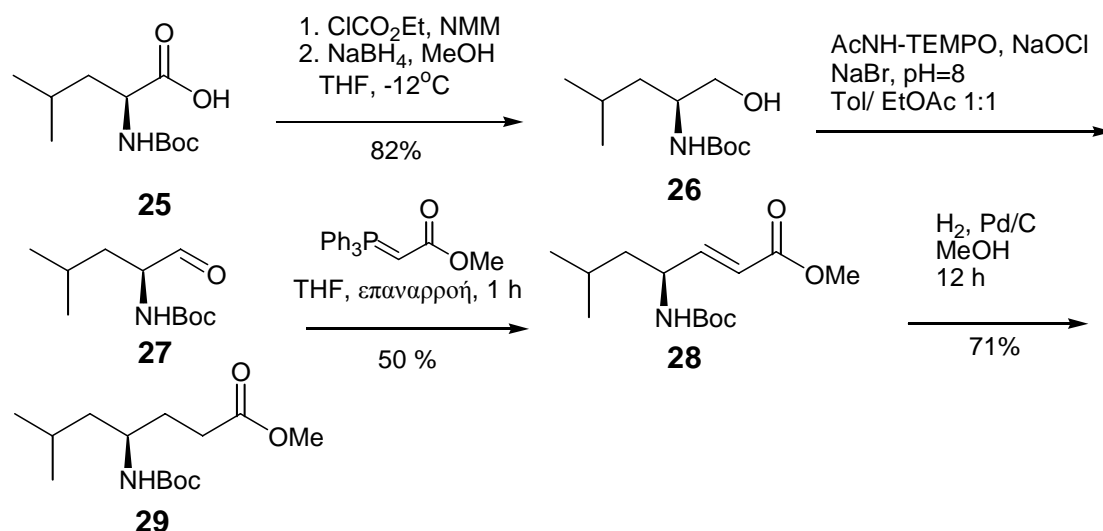
Η αντίδραση Wittig δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά αν χρησιμοποιήσουμε τον τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικό αιθυλεστέρα αντί του μεθυλεστέρα (Σχήμα 66).



Σχήμα 66

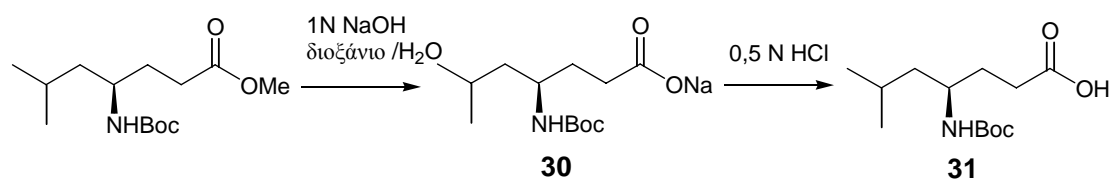
Η αντίδραση δοκιμάστηκε και στη *N*-Boc-*L*-λευκίνη, με σκοπό να παρασκευαστεί  $\gamma$ -υποκατεστημένο  $\gamma$ -αμινοξύ με υποκαταστάτη ισοβουτύλιο, δίνοντας μια συνολική απόδοση από το *N*-προστατευμένο  $\alpha$ -αμινοξύ 29%.





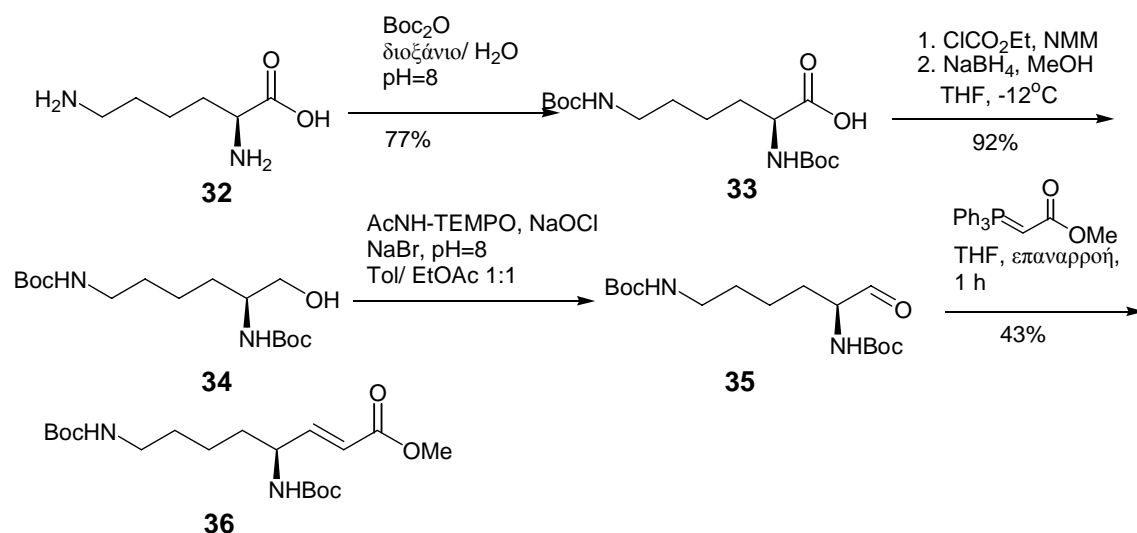
Σχήμα 67

Η σαπωνοποίηση έγινε σε αλκαλικές συνθήκες χρησιμοποιώντας NaOH σε σύστημα διοξάνης/ $\text{H}_2\text{O}$  9:1<sup>30</sup> (Σχήμα 68). Το προστατευμένο  $\gamma$ -αμινοξύ παραλήφθηκε μετά από οξίνιση με αραιό υδροχλωρικό οξύ.



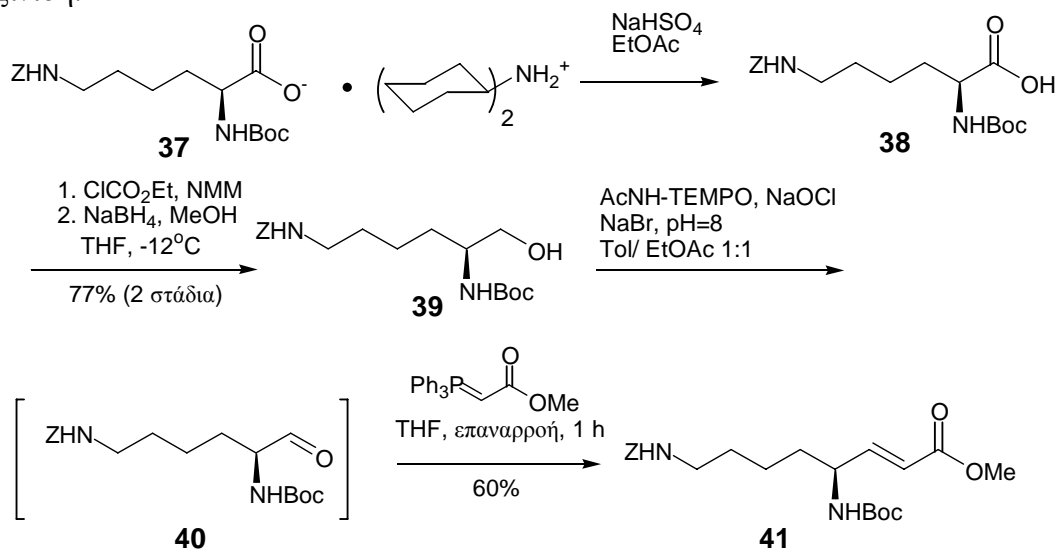
Σχήμα 68

Θέλοντας να δοκιμάσουμε τη μέθοδο σε αμινοξύ με πλευρική δραστική ομάδα επιλέξαμε τη λυσίνη. Προηγήθηκε προστασία των  $\alpha$ - και  $\epsilon$ -αμινομάδων παρασκευάζοντας τα *tert*-βουτοξυκαρβόνυλο παράγωγα.



Σχήμα 69

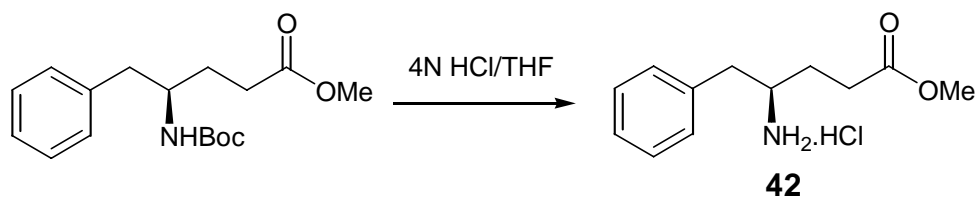
Το παραπάνω παράγωγο διαθέτει δύο Boc-προστατευμένες αμινομάδες και ως εκ τούτου δεν προσφέρεται για προσδιορισμό της οπτικής του καθαρότητας με το αντιδραστήριο Mosher. Έτσι, η μέθοδος δοκιμάστηκε σε λυσίνη που φέρει στις αμινομάδες της δύο διαφορετικές προστατευτικές ομάδες. Η  $\epsilon$ -Z,  $\alpha$ -Boc (L)-λυσίνη παρασκευάστηκε από το εμπορικά διαθέσιμο άλας της με δικυκλοεξυλαμίνη με οξίνιση.



Σχήμα 70

Η οπτική καθαρότητα του προϊόντος μετρήθηκε και βρέθηκε μεγαλύτερη από 95% (παράγραφος 6.6).

Η Boc-ομάδα αποσπάται με ψυχρό TFA, HCOOH, αέριο HCl σε THF (συνήθως 4N HCl/THF) ή σε HCOOH. Για την απομάκρυνση της Boc ομάδας από την ένωση 22 καθώς και από όλες τις ενώσεις που έγινε σύζευξη με τα αντιδραστήρια Mosher χρησιμοποιήθηκε 4N HCl/THF (Σχήμα 71).

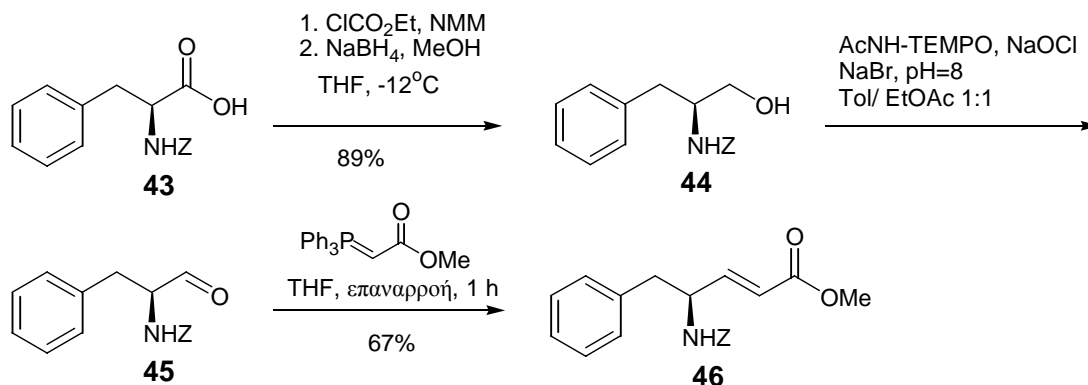


Σχήμα 71

Στη συνέχεια μελετήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου σε αμινοξέα που φέρουν προστατευτική ομάδα διαφορετική της Boc. Οι πιο γνωστές και περισσότερο χρησιμοποιούμενες προστατευτικές ομάδες της αμινομάδας είναι η βενζυλοξυκαρβόνυλο ομάδα (Z)<sup>81</sup> και η 9-φλουορενυλομεθυλοξυκαρβόνυλο (Fmoc)<sup>82,83</sup>.

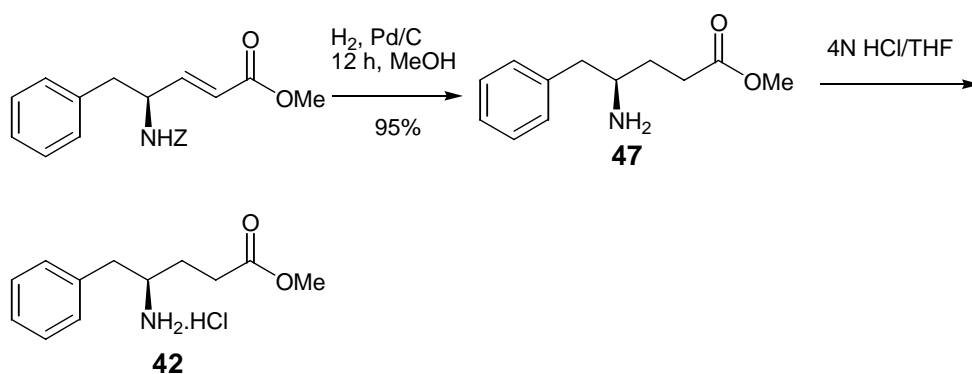
Ο στόχος των συνθέσεων αυτών είναι διπλός. Αφ' ενός, και οι δύο αυτές ομάδες χρησιμοποιούνται στην πεπτιδική σύνθεση σε συνδυασμό με τη Boc ομάδα εξ αιτίας των διαφορετικών συνθηκών απομάκρυνσής τους. Αφ' ετέρου, θα μπορούσε να γίνει εκμετάλλευση των συνθηκών απομάκρυνσης των παραπάνω προστατευτικών ομάδων σε συνδυασμό με τα στάδια της πορείας που προαναφέρθηκε. Δηλαδή, να γίνει ταυτόχρονη ανόρθωση του διπλού δεσμού και απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας του καρβοξυλίου ή της αμινομάδας.

Ως πρώτη ύλη χρησιμοποιήθηκαν τα εμπορικά διαθέσιμα Z και Fmoc παράγωγα της L-φαινυλαλανίνης.



Σχήμα 72

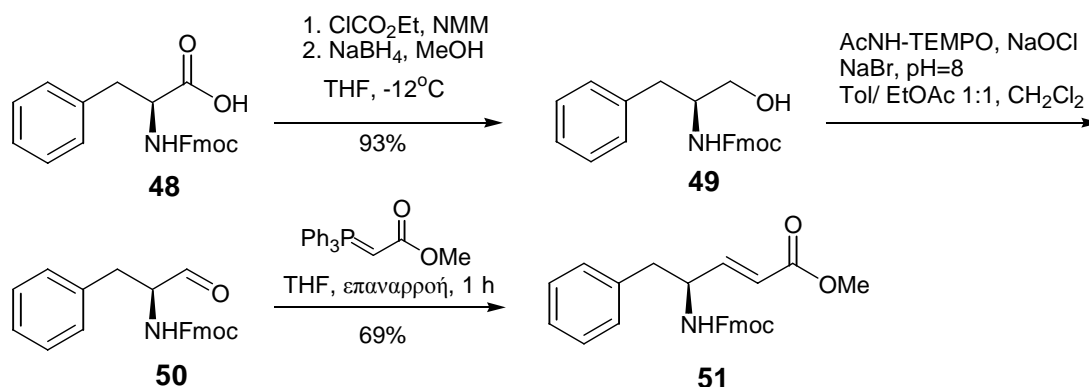
Η Z-ομάδα απομακρύνεται με καταλυτική υδρογόνωση, με καταλυτική υδρογόνωση μεταφοράς, με νάτριο σε υγρή NH<sub>3</sub> ή με άνυδρα οξέα όπως με βόριο-τρις(τριφθοροοξικό) εστέρα, μεθανοσουλφονικό οξύ, φθοροσουλφονικό οξύ κ.τ.λ. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της καταλυτικής υδρογόνωσης πετυχαίνουμε διπλό στόχο. Μαζί με την απόσπαση της Z-ομάδας, έχουμε ταυτόχρονα και ανόρθωση του διπλού δεσμού. Ο μη προστατευμένος γ-αμινοεστέρας μετατράπηκε στο αντίστοιχο υδροχλωρικό άλας, μια ένωση που είχε ήδη παρασκευαστεί και έδωσε ταυτόσημο φάσμα NMR και παραπλήσιες σταθερές (σχήμα 73).



Σχήμα 73

Οι πολύ καλές αποδόσεις, τόσο της αντίδρασης Wittig, όσο και της απομάκρυνσης της *Z*-ομάδας, σε συνδυασμό με την ανόρθωση του διπλού δεσμού εξασφαλίζουν μια συνολική απόδοση 51% παρασκευής του  $\gamma$ -αμινοξέος με ελεύθερη την αμινομάδα.

Στη χρησιμοποίηση της *N*-Fmoc-(*L*)-φαινυλαλανίνης ως πρώτης ύλης για την παρασκευή του αντίστοιχου  $\gamma$ -αμινοξέος αντιμετωπίσαμε δύο δυσκολίες. Η πρώτη έχει να κάνει με τη διαλυτότητα της *N*-Fmoc- $\beta$ -αμινοαλκοόλης στο σύστημα τολουολίου/*EtOAc*. Η διαλυτότητα υποβοηθήθηκε με την προσθήκη μικρής ποσότητας  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  η οποία δεν διέλυσε τελείως την ένωση και τελικά η αντίδραση έγινε με την ουσία να βρίσκεται στο σύστημα διαλυτών με τη μορφή αιωρήματος.

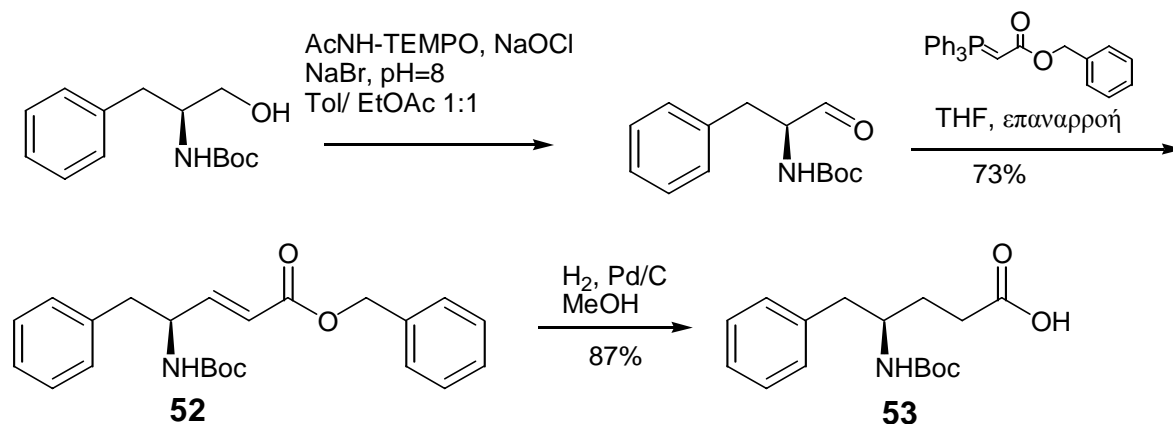


Σχήμα 74

Η δεύτερη δυσκολία ήταν η ευαισθησία της ομάδας στην καταλυτική υδρογόνωση. Πρακτικά, στις συνθήκες που έγιναν όλες οι παραπάνω υδρογονώσεις, (καταλύτης Pd/C, ανάδευση για μία νύχτα), η Fmoc-ομάδα αποσπάται, τουλάχιστον εν μέρει.

Η καταλυτική υδρογόνωση μπορεί να οδηγήσει όχι μόνο στην απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας της αμινομάδας, αλλά και στην αποπροστασία του καρβοξυλίου. Μία από τις προστατευτικές ομάδες του καρβοξυλίου που αποχωρούν με καταλυτική υδρογόνωση είναι η βένζυλο ομάδα. Άρα, αν χρησιμοποιηθεί ως υλίδιο ο τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικός βενζυλεστέρας, μπορούμε να επιτύχουμε ταυτόχρονη αποπροστασία του καρβοξυλίου και ανόρθωση του διπλού δεσμού.

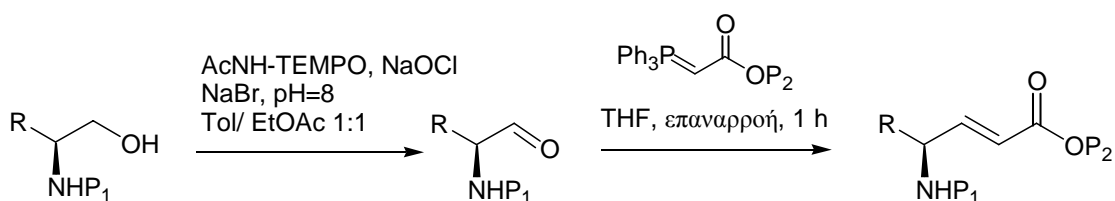
Ως πρώτη ύλη, επιλέξαμε τη Boc-φαινυλαλαλινόλη. Τόσο η αντίδραση Wittig, όσο και η απόσπαση της βενζυλομάδας έγιναν με πολύ καλές αποδόσεις.



Σχήμα 75

Με βάση όσα προαναφέρθηκαν, ξεκινώντας από τη *N*-προστατευμένη  $\alpha$ -αμινοαλκοόλη είναι δυνατόν να παρασκευαστεί σε μια διαδικασία δύο σταδίων είτε το *N*-προστατευμένο  $\gamma$ -αμινοξύ, είτε το *C*-προστατευμένο  $\gamma$ -αμινοξύ.

Ανακεφαλαιώνοντας, μελετήθηκε μέθοδος παρασκευής προστατευμένων  $\gamma$ -αμινοξέων που βασίζεται στην οξείδωση με τη μέθοδο AcNH-TEMPO – NaOCl μιας *N*-προστατευμένης 2-αμινοαλκοόλης και εν συνεχεία αντίδραση Wittig της *N*-προστατευμένης  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης που σχηματίζεται προς τον *N*-προστατευμένο  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο  $\gamma$ -αμινοεστέρα. Η γενική αντίδραση έχει τύπο:



Σχήμα 76

### 6.5. Χαρακτηριστικά φάσματα παραγώγων $\gamma$ -αμινοξέων

Στην παράγραφο 9.2 γίνεται αναλυτική καταγραφή των φασματοσκοπικών δεδομένων για κάθε ένωση που έχει συντεθεί σε αυτή την εργασία. Όμως, κρίνουμε σκόπιμο να παρουσιάσουμε σ' αυτό το σημείο ορισμένα χαρακτηριστικά φάσματα παραγώγων  $\gamma$ -αμινοξέων.

Οι ακόρεστοι *N*-προστατευμένοι  $\gamma$ -αμινοεστέρες χαρακτηρίζονται από τη χημική μετατόπιση των πρωτονίων του διπλού δεσμού στα 5,80-6,00 ppm ( $\text{CH=CHCO}$ ) και στα 6,80-7,00 ppm ( $\text{CH=CHCO}$ ). Έτσι στο  $^1\text{H NMR}$  φάσμα του *N*-

Z-προστατευμένου ακόρεστου γ-αμινοεστέρα **46** (σχήμα 77) παρατηρούμε δύο χαρακτηριστικά σήματα. Το πρώτο οφείλεται στη μετατόπιση του β-πρωτονίου που σχάζεται σε μία διπλή διπλών στα 6,92 ppm με σταθερές σύζευξης  $J_1=15,6$  Hz (trans-αλληλεπίδραση) και  $J_2=5,0$  Hz (αλληλεπίδραση με το H<sub>γ</sub>). Το δεύτερο οφείλεται στη μετατόπιση του α-πρωτονίου που σχάζεται σε μία διπλή με  $J=15,6$  Hz, λόγω της trans-αλληλεπίδρασης. Το πρωτόνιο του ασύμμετρου ατόμου άνθρακα εμφανίζεται ως ευρεία κορυφή στα 4,68 ppm. Η χημική μετατόπιση αυτού του πρωτονίου διαφέρει από ένωση σε ένωση ανάλογα με τη φύση του γ-υποκαταστάτη και πολλές φορές είναι παραπλήσια με τη χημική μετατόπιση των πρωτονίων του μεθυλεστέρα. Το πρωτόνιο του καρβαμιδικού δεσμού εμφανίζεται στο φάσμα της ένωσης **46** ως διπλή κορυφή στα 5,01 ppm με σταθερά σύζευξης  $J=6,6$  Hz. Τέλος, στο ίδιο φάσμα παρατηρούμε τη μετατόπιση των πρωτονίων του μεθυλίου στα 3,71 ppm, των δ-πρωτονίων στα 2,89 ppm, του μεθυλενίου της καρβοβενζόξυ ομάδας στα 5,06 ppm και των αρωματικών πρωτονίων στην περιοχή 7,10-7,40 ppm.

Στο <sup>13</sup>C NMR φάσμα της ένωσης **46** (σχήμα 78) οι άνθρακες του μεθυλίου και του ασύμμετρου ατόμου εμφανίζονται στα 51,6 και στα 52,7 ppm αντίστοιχα, ενώ ο δ-C στα 40,4 ppm. Αξίζει να επισημανθεί ότι στους προστατευμένους γ-αμινοεστέρες ο ασύμμετρος άνθρακας εμφανίζεται σε μια περιοχή 47-53 ppm. Ο μεθυλενικός άνθρακας της καρβοβενζόξυ ομάδας δίνει σήμα στα 66,7 ppm. Οι άνθρακες του διπλού δεσμού εμφανίζονται στα 120,8 (α-C) και 147,4 (β-C) αντίστοιχα. Οι αρωματικοί ε',στ' συγκεντρώνονται στην περιοχή 127,0-129,4 ppm ενώ οι ε,στ εμφανίζονται στα 136,0 ppm. Τέλος, οι καρβονυλικοί άνθρακες δίνουν σήματα στα 155,5 (καρβαμιδικός) και 166,4 (εστερικός).

Στα κορεσμένα παράγωγα των γ-αμινοξέων παρατηρούμε την απουσία των χημικών μετατοπίσεων των πρωτονίων του διπλού δεσμού στην περιοχή που προαναφέρθηκε. Τα α πρωτόνια της ένωσης **22** (σχήμα 79) εμφανίζονται ως τριπλή κορυφή με  $J=7,0$  Hz στα 2,34 ppm. Τα δύο β πρωτόνια σχάζονται ως διαστερεοτοπικά σε δύο πολλαπλές κορυφές που εμφανίζονται στην περιοχή 1,55-1,95. Παρόμοια, τα δύο δ πρωτόνια εμφανίζονται ως πολλαπλή στα 2,77 ppm. Τα πρωτόνια των μεθυλίων της tert-βουτοξυκαρβόνυλο ομάδας εμφανίζουν μια χαρακτηριστική απλή κορυφή στα 1,40 ppm. Το πρωτόνιο του καρβαμιδικού δεσμού εμφανίζεται στα 4,39 ppm, του ασύμμετρου ατόμου στα 3,80 ppm, του μεθυλεστέρα ως απλή κορυφή στα 3,64 ppm και των αρωματικών πρωτονίων στην περιοχή 7,15-7,35 ppm.

Στο <sup>13</sup>C NMR φάσμα της ένωσης **22** (σχήμα 80) και γενικά των ενώσεων που φέρουν τη Boc προστατευτική ομάδα παρατηρούμε σήματα στα 28,3 και 79,1 ppm. Τα σήματα αυτά οφείλονται στα μεθύλια ζ και στον στ άνθρακα της Boc ομάδας αντίστοιχα. Οι α και β άνθρακες δίνουν σήματα στα 29,2 και 30,8 ppm. Το μεθυλενικό δ-C μετατοπίζεται λόγω του γειτονικού φαινυλίου στα 41,7 ppm. Ο άνθρακας του μεθυλίου και ο ασύμμετρος άνθρακας εμφανίζονται μαζί στα 51,4 και 51,6 ppm. Οι αρωματικοί άνθρακες ε' που φέρουν άτομο υδρογόνου εμφανίζονται σε μια περιοχή 126-130 ppm, ενώ ο άνθρακας ε εμφανίζεται στα 137,7 ppm. Τέλος, οι καρβονυλικοί άνθρακες δίνουν σήματα στα 155,4 (καρβαμιδικός) και 173,9 (εστερικός).

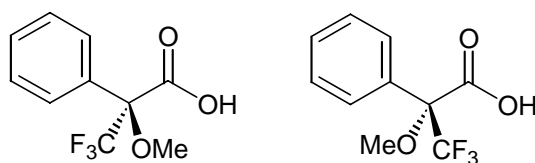
Το σχήμα 81 είναι το <sup>1</sup>H NMR φάσμα ενός Boc-N-προστατευμένου γ-αμινοξέος (ένωση **31**). Τα σήματα στα 4,33 και 5,84 αντιστοιχούν, μετά από

ολοκλήρωση, σε ένα πρωτόνιο και αποδίδονται στο πρωτόνιο του καρβαμιδικού δεσμού. Στο ίδιο φάσμα, το πρωτόνιο του ασύμμετρου ατόμου εμφανίζεται στα 3,65 ppm, τα  $\alpha$  πρωτόνια στα 2,39 ppm και τα μεθυλικά εμφανίζουν μια διπλή με  $J=6,2$  ppm στα 0,90 ppm. Όλα τα υπόλοιπα μεθυλικά υδρογόνα καθώς και τα μεθύλια της Boc ομάδας βρίσκονται στην περιοχή 1,20-1,92 ppm. Όπως φαίνεται στο  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης **42** (σχήμα 82) τα πρωτόνια της ελεύθερης αμινομάδας μετατοπίζονται σε χαμηλότερα πεδία. Επίσης, τα διαστεροτοπικά  $\delta, \delta'$  πρωτόνια διαχωρίζονται σε δύο διπλές διπλών κορυφές λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους και της αλληλεπίδρασης με το  $\gamma$  πρωτόνιο.

## 6.6. Προσδιορισμός οπτικής καθαρότητας με $^1\text{H}$ NMR και $^{19}\text{F}$ NMR ανάλυση – Αντιδραστήρια Mosher

Για τον προσδιορισμό της οπτικής καθαρότητας των παραγώγων των  $\gamma$ -αμινοξέων που προέκυψαν από τις συνθετικές πορείες του κεφαλαίου 5 καθώς και της παραγράφου 6.4 και συγκεκριμένα των ενώσεων **11**, **18**, **21** και **41**, έγινε η μετατροπή τους σε αμίδια Mosher.

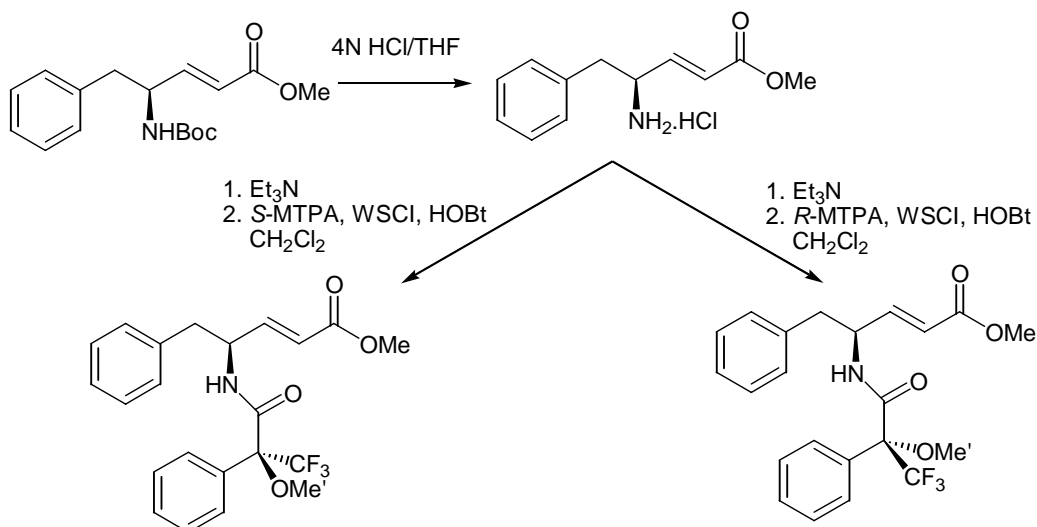
Τα αντιδραστήρια Mosher<sup>84</sup> (*R*- και *S*-MTPA) (σχήμα 83) είναι το (*R*)- και το (*S*)-2-μεθοξυ-3,3,3-τριφθορο-2-φαινυλο-προπανικό οξύ. Τα αντιδραστήρια Mosher αντιδρούν με πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αλκοόλες ή αμίνες σχηματίζοντας εστέρες ή αμίδια, χωρίς να παρατηρείται ρακεμίσωση επειδή δεν έχουν  $\alpha$ -H ως προς το καρβοξύλιο. Στα φάσματα ενός ζεύγους εναντιομερών, δεν υπάρχει διαφορά στις χημικές μετατοπίσεις της ίδιας ομάδας χημικώς ισοδυνάμων πρωτονίων. Όταν όμως εναντιομερείς ενώσεις συζευκτούν προς αμίδια ή εστέρες με τα παραπάνω αντιδραστήρια, μετατρέπονται σε διαστερεομερείς ενώσεις. Τότε, οι χημικές μετατοπίσεις των παραπάνω πρωτονίων είναι δυνατόν να διαφέρουν. Η ολοκλήρωση των κορυφών δίνει κατευθείαν την αναλογία των δύο ισομερών. Η ύπαρξη του φθορίου στα παραπάνω αντιδραστήρια μας δίνει το πλεονέκτημα να μελετήσουμε την οπτική καθαρότητα και με φασματοσκοπία  $^{19}\text{F}$  NMR.



Σχήμα 83. *S*- και *R*-MTPA.

Οι ενώσεις **11**, **18**, **21** και **41** είναι *N*-Boc προστατευμένα παράγωγα  $\gamma$ -αμινοξέων. Για τη σύζευξή τους με τα αντιδραστήρια Mosher απαιτείται η απομάκρυνση της Boc ομάδας μετά από κατεργασία με 4N HCl/THF. Το υδροχλωρικό άλας που σχηματίζεται εξουδετερώνεται με  $\text{Et}_3\text{N}$ , ενώ η σύζευξη γίνεται παρουσία υδατοδιαλυτού καρβοδιιμιδίου (WSCl). Στο σχήμα 84 παρουσιάζεται, ως παράδειγμα, η σύνθεση των αμιδίων Mosher του (*2E,4S*)-4-*N*-Boc-5-φαινυλο-πεντ-2-ενικού μεθυλεστέρα (**21**).





Σχήμα 84

Στα φάσματα των διαστερομερών που παρασκευάστηκαν τα πρωτόνια των οποίων οι χημικές μετατοπίσεις διαφοροποιούνται είναι τα  $\alpha$  και  $\beta$  πρωτόνια των  $\alpha, \beta$ -ακόρεστων παραγώγων, τα πρωτόνια του αμιδικού δεσμού (CONH) και της μεθόξυ ομάδας (OMe'). Σε διαφορετικές συχνότητες απορροφά και το φθόριο στο  $^{19}\text{F}$  NMR φάσμα (Πίνακας 4). Σε αυτές τις συχνότητες, δεν παρατηρήθηκαν ταυτόσημες κορυφές στα διαστερομερή, γεγονός που θα υποδήλωνε την ύπαρξη εναντιομερούς ποσότητας του οπτικά ενεργού  $\gamma$ -αμινοεστέρα. Έτσι θεωρούμε ότι οι ενώσεις **11**, **18**, **21** και **41** είναι οπτικά καθαρές με εναντιομερική περίσσεια >95%.

Πίνακας 4

No	Ένωση	Αμίδιο με	$^1\text{H}$ NMR				$^{19}\text{F}$ NMR
			$\alpha$ -H	$\beta$ -H	NH	OMe'	
<b>11</b>		R-MTPA			6,79	3,35	8,94
		S-MTPA			6,71	3,44	8,90
<b>18</b>		R-MTPA	5,85	6,84		3,40	8,91
		S-MTPA	5,96	6,91		3,37	9,09
<b>21</b>		R-MTPA	5,75	6,88	6,72	3,20	8,88
		S-MTPA	5,95	6,98	6,92	3,24	9,06
<b>41</b>		R-MTPA	5,83		6,91	3,38	9,04
		S-MTPA	5,94		6,84	3,42	9,19

Στα σχήματα 85, 86 δίνονται τα  $^1\text{H}$  NMR φάσματα των αμιδίων της ένωσης **21** με R- και S-MTPA αντίστοιχα, ενώ στα σχήματα 87, 88 τα φάσματα  $^{19}\text{F}$  NMR των ιδίων ενώσεων.

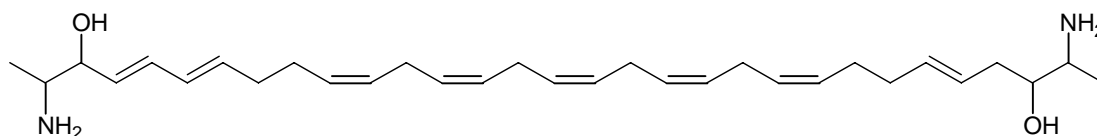
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>

### Σύνθεση δι- και τετρα- αμινών από φυσικά α-αμινοξέα

#### 7.1. Λιποπολυαμίνες θαλασσίων οργανισμών.

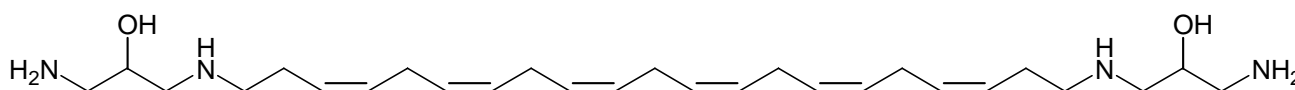
Την τελευταία δεκαετία υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για προϊόντα που απομονώνονται από θαλάσσιους οργανισμούς και παρουσιάζουν βιολογική δράση. Λιποπολυαμίνες, κυρίως διαμίνες και τετραμίνες, έχουν απομονωθεί ως φυσικά προϊόντα από θαλάσσιους οργανισμούς και έχει μελετηθεί η βιολογική τους δραστηριότητα.

Η ένωση BRS1<sup>85</sup> (σχήμα 89) που αναστέλλει το ένζυμο C-κινάση είναι ένα αμινολιπίδιο από ένα μη ταξινομημένο σπόγγο της Αυστραλίας.



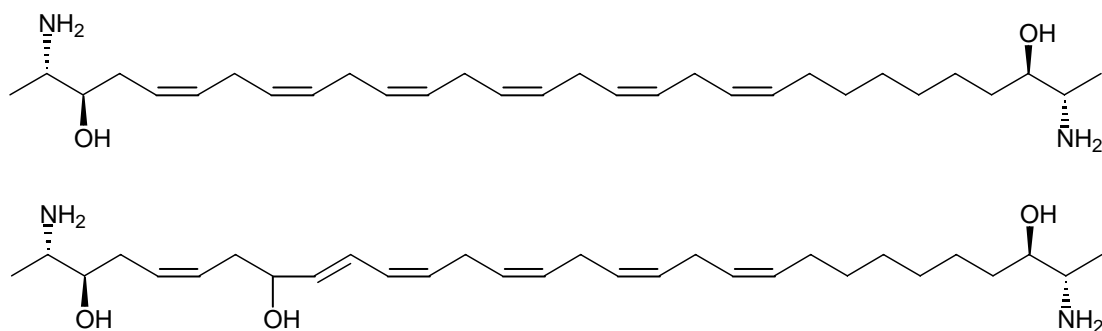
Σχήμα 89

Ο σπόγκος *Leucetta leptorhaphis*<sup>86</sup> από την Ανταρκτική περιέχει την ένωση ραπσαμίνη (σχήμα 90) που εμφανίζει κυτταροτοξική δράση.



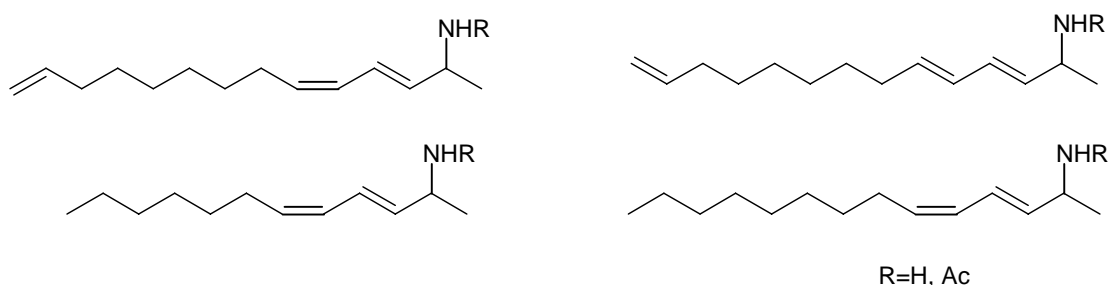
Σχήμα 90

Από το σπόγγο του γένους *leucetta*<sup>87,88</sup> επίσης, έχουν απομονωθεί πολλές ενώσεις με βιολογική δράση μεταξύ των οποίων οι λευκεταμόλες Α και Β (σχήμα 91) που εμφανίζουν αντιμικροβιακή δράση και ειδικότερα στον οργανισμό του *B. Subtilis*



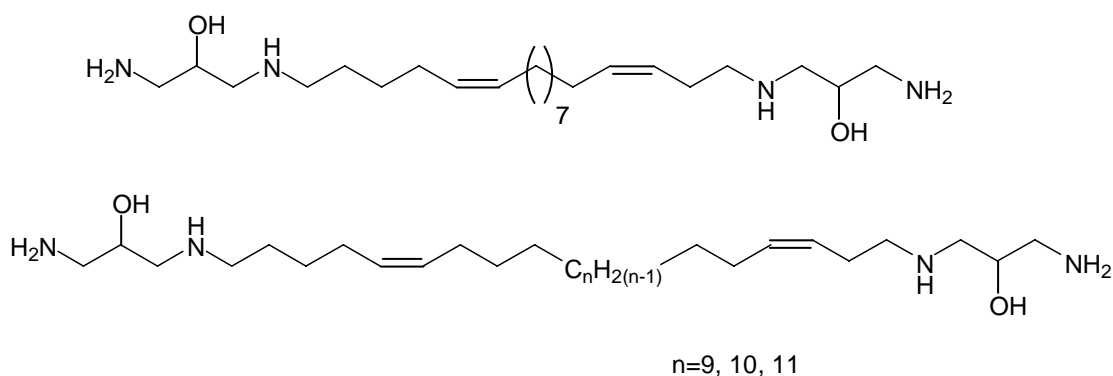
Σχήμα 91

Κυτταροτοξική και αντιφλεγμονώδη δράση εμφανίζουν επίσης λιπιδικές αμίνες που απομονώνονται από τον οργανισμό *Pseudodistoma Novaehelandiae*<sup>89</sup>, που ζει στην Νέα Ζηλανδία, όπως αυτές του σχήματος 92.



Σχήμα 92

Ο Μεσογειακός σπόγγος *Clathrina Coriacea*<sup>88</sup> περιέχει μια σειρά αμινοαλκοολών μακριάς αλυσίδας (σχήμα 93) που ονομάζονται κοριασενίνες και ανήκουν σε μια νέα τάξη αλκαλοειδών.

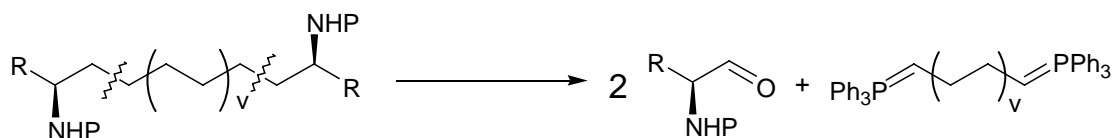


Σχήμα 93

Η ύπαρξη σε διάφορους θαλάσσιους οργανισμούς αμινών μακριάς αλυσίδας μας οδήγησε στη μελέτη σύνθεσης τέτοιου είδους ενώσεων από α-αμινοξέα. Η χρήση των φυσικών α-αμινοξέων ως πρώτη ύλη πλεονεκτεί για τη σύνθεση οπτικά ενεργών προϊόντων.

## 7.2. Συνθετικές πορείες

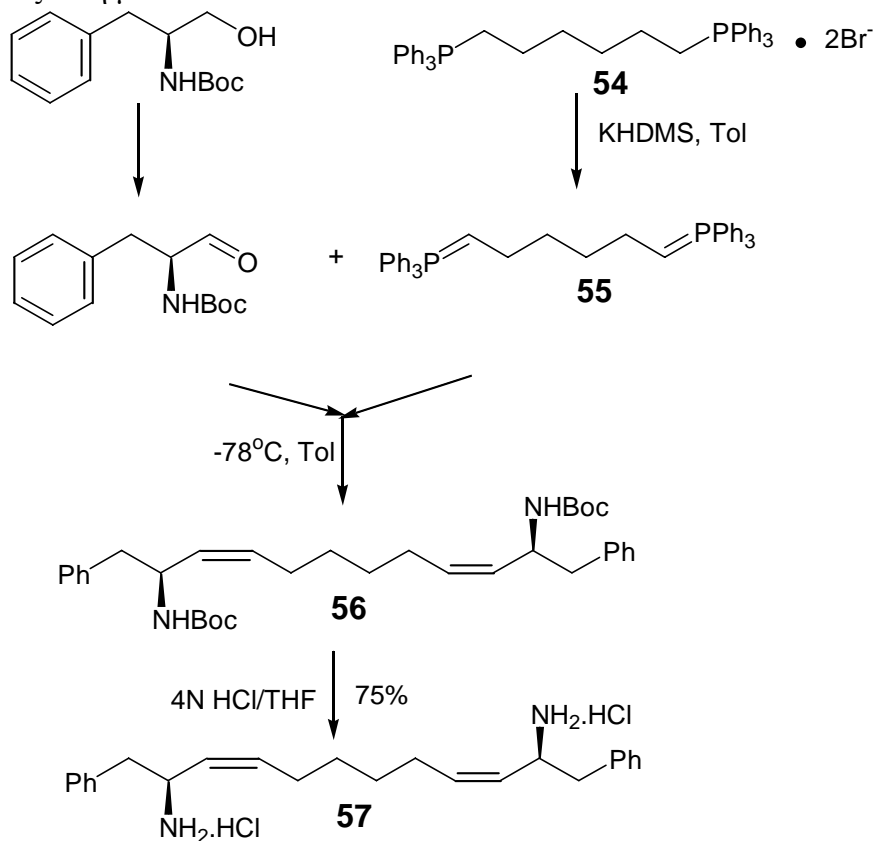
Συνθετικές, οπτικά ενεργές και συμμετρικές διαμίνες μπορούν να προκύψουν από *N*-προστατευμένες αμινοαλδεύδες όταν αυτές αντιδράσουν με δι-λειτουργικά υλίδια όπως φαίνεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα.



Σχήμα 94

Τα υλίδια του σχήματος 94 είναι μη σταθεροποιημένα. Τα μη σταθεροποιημένα υλίδια εξ αιτίας της δραστηρότητας τους παρασκευάζονται από τα αντίστοιχα άλατά τους με επίδραση ισχυρής βάσης και σε αδρανείς συνθήκες λίγο πριν αντιδράσουν. Τα προϊόντα της αντίδρασης Wittig που προκύπτουν χαρακτηρίζονται σχεδόν 100% από *Z* στεreoχημεία όταν η αντίδραση γίνει σε θερμοκρασία  $-78^{\circ}\text{C}$ . Σε μεγαλύτερες θερμοκρασίες παίρνουμε μίγμα *E* και *Z*<sup>78</sup>.

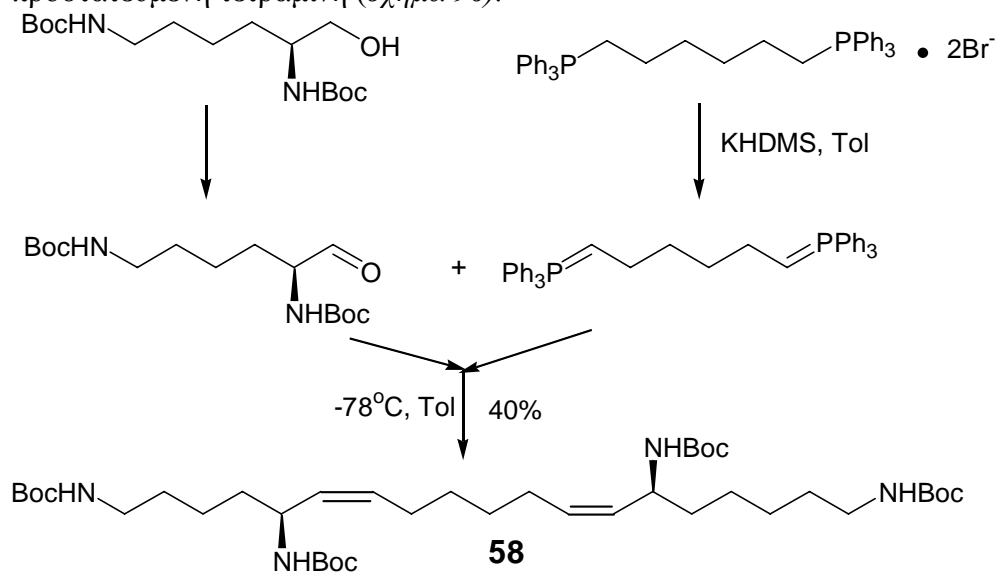
Ως *N*-προστατευμένη αμινοαλδεύδη επιλέχθηκε η *N*-Boc-*L*-φαινυλαλαλινάλη που προέκυψε από την *N*-Boc-φαινυλαλαλινόλη με οξείδωση με τη μέθοδο AcNH-TEMPO – NaOCl. Το διλειτουργικό υλίδιο που επιλέχθηκε για την αντίδραση Wittig ήταν το δι(τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο)-εξάνιο δίνοντας τη συμμετρική δι-*N*-προστατευμένη διαμίνη. Το δι(τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο)-εξάνιο προέκυψε από το άλας του με HBr με επίδραση KHDMS<sup>90</sup>. Οι αμινομάδες αποπροστατεύτηκαν μετά από οξίνιση με 4N HCl/THF.



Σχήμα 95

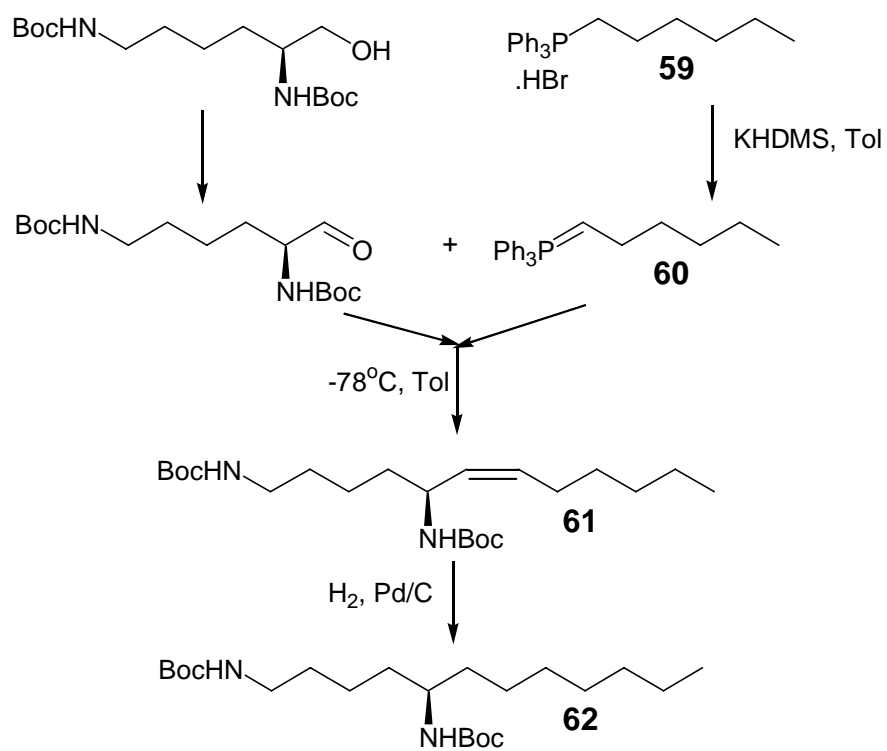
Η αντίδραση Wittig πρέπει να γίνει με περίσσεια αλδεύδης έτσι ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός του μονοπαραγώγου. Όμως, επειδή η αλδεύδη δεν απομονώνεται, δεν μπορούμε να προβλέψουμε την ποσότητά της και έτσι υπολογίζουμε θεωρητική απόδοση της οξείδωσης 80%. Με βάση αυτά τα δεδομένα αντέδρασαν 1 eq υλιδίου με 2,2 eq *N*-Boc-*L*-φαινυλαλαινάλης δίνοντας απόδοση 57% με βάση τη *N*-Boc-*L*-φαινυλαλαινόλη (2 στάδια) ή 63% με βάση το υλίδιο (1 στάδιο).

Η λυσίνη είναι ένα  $\alpha$ -αμινοξύ που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση οπτικά ενεργών δι- και τετρα- αμινών εξ αιτίας της πλευρικής  $\epsilon$ -αμινομάδας που φέρει. Με τρόπο παρόμοιο του σχήματος 95 προέκυψε μια συμμετρική ακόρεστη *N*-Boc-προστατευμένη τετραμίνη (σχήμα 96).



Σχήμα 96

Η λυσίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη ύλη για την παρασκευή 1,5-διάμινο ενώσεων που φέρουν λιπιδική αλυσίδα. Μετά από την αντίδρασή της δι-*N*-Boc-*L*-λυσινάλης με το τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο εξάνιο και την καταλυτική υδρογόνωση του προϊόντος παρασκευάστηκε το (*R*)-1,5-δι-*N*-Boc-διάμινο δωδεκάνιο.



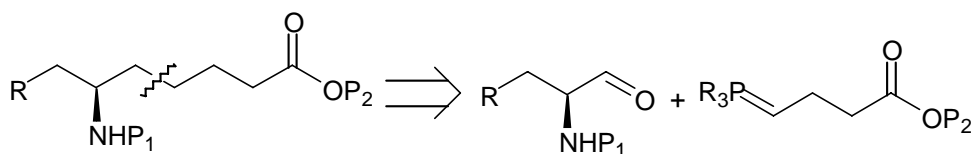
Σχήμα 97

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8<sup>ο</sup>

### Σύνθεση του (6*R*)-6-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-7-φαινυλο-επτανοϊκού μεθυλεστέρα

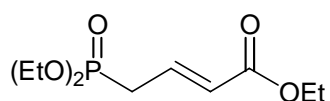
#### 8.1 Συνθετική πορεία

$\epsilon$ -Αμινοξέα μπορούν να προκύψουν με μέθοδο ανάλογη αυτής που εφαρμόστηκε στη σύνθεση των  $\gamma$ -αμινοξέων, αν χρησιμοποιηθεί υλίδιο με 4 άτομα στην ανθρακική αλυσίδα αντί για δύο (σχήμα 98).



Σχήμα 98

Έτσι, προκειμένου να παρασκευάσουμε ένα  $\epsilon$ -αμινοξύ, επιλέξαμε ως υλίδιο τον εμπορικά διαθέσιμο φωσφορανυλιδένο κρωτονικό τριαιθυλεστέρα (σχήμα 99). Το μόριο αυτό είναι ένα φωσφινικός εστέρας.



Σχήμα 99

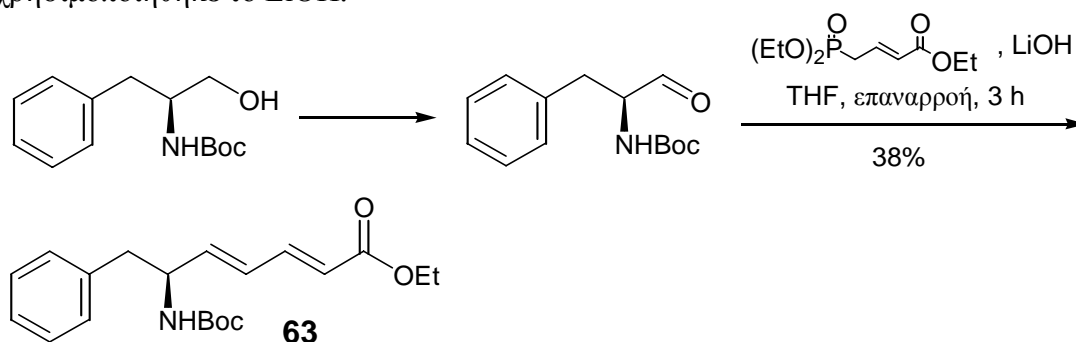
Οι φωσφινικοί εστέρες σε συνδυασμό με καρβονυλικές ενώσεις δίνουν αντιδράσεις ανάλογες της Wittig, οι οποίες ονομάζονται αντιδράσεις Wittig-Horner ή Horner-Wadsworth-Emmons.



Για την ενεργοποίηση του μορίου προκειμένου να παραχθεί το φωσφινόξυ καρβανιόν που θα προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα απαιτείται μια ισχυρή βάση.

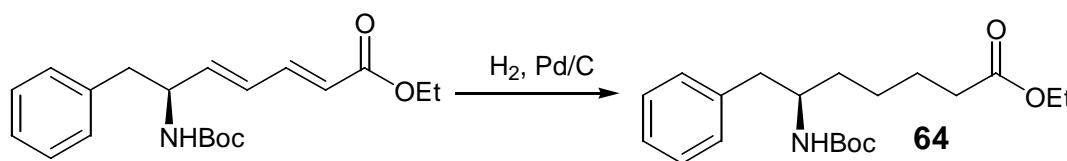
Η *N*-προστατευμένη  $\alpha$ -αμινοαλδεύδη που χρησιμοποιήθηκε ήταν η *N*-Boc *L*-φαινυλαλαλινάλη που προέκυψε από την οξείδωση της *N*-Boc-φαινυλαλαλινόλης με τη μέθοδο AcNH-TEMPO – NaOCl.

Ο φωσφορανυλιδένο κρωτονικός τριαθυλεστέρας είναι αρκετά σταθεροποιημένος και ως εκ τούτου απαιτούνται αρκετά δραστικές συνθήκες για την αντίδρασή του. Η αντίδραση έγινε σε διαλύτη THF υπό ατμόσφαιρα  $\text{N}_2$ , ενώ ως βάση χρησιμοποιήθηκε το LiOH.



Σχήμα 100

Το ακόρεστο προστατευμένο  $\epsilon$ -αμινοξύ υδρογονώθηκε δίνοντας τελικά τον (6*R*)-6-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-7-φαινυλο-επτανικό αιθυλεστέρα (**64**).



Σχήμα 101

## 8.2 Φασματοσκοπική ανάλυση

Στο  $^1\text{H}$  NMR φάσμα της ένωσης **63** (σχήμα 102) παρατηρούμε τις χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων του αιθυλίου στα 1,27 ppm ( $\text{CH}_3$ ) και 4,18 ppm ( $\text{CH}_2$ ) με σταθερά σύζευξης 7,0 Hz. Επίσης, παρατηρούμε την κορυφή στα 1,40 ppm, χαρακτηριστική της Boc ομάδας και στα 2,85 ppm που οφείλεται στα  $\sigma$ -πρωτόνια.



Οι απορροφήσεις των πρωτονίων του ασύμμετρου άνθρακα και του καρβαμιδικού δεσμού στα 4,52 και 4,62 ppm αντίστοιχα είναι μετατοπισμένες σε υψηλότερες συχνότητες σε σχέση με αυτές των  $\gamma$ -αμινο- $\alpha,\beta$ -ακόρεστων αμινοεστέρων. Από τις ολοκληρώσεις  $^1\text{H}$  NMR αλλά και από το φάσμα συσχέτισης  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NMR (σχήμα 103) συμπεραίνουμε ότι τα  $\alpha$ ,  $\gamma$  και  $\delta$  πρωτόνια δίνουν σήματα στα 5,87, 6,25 και 6,07 ppm αντίστοιχα. Η χημική μετατόπιση του  $\beta$  πρωτονίου είναι στην ίδια περιοχή με αυτές των αρωματικών πρωτονίων (7,17-7,37 ppm). Όπως αναμενόταν, το  $\alpha$  πρωτόνιο διασχίζεται σε μία διπλή κορυφή με  $J_{\alpha\beta}=15,4$  Hz λόγω της αλληλεπίδρασης με το γειτονικό  $\beta$  πρωτόνιο (σχήμα 104). Το  $\gamma$  πρωτόνιο διασχίζεται σε μία διπλή διπλών με  $J_{\gamma\delta}=15,0$  Hz και  $J_{\beta\gamma}=10,4$  Hz. Το  $\delta$  πρωτόνιο διασχίζεται επίσης σε μια διπλή διπλών με  $J_{\gamma\delta}=15,0$  Hz και  $J_{\delta\epsilon}=5,0$  Hz λόγω της σύζευξης με τα  $\gamma$  και  $\epsilon$  πρωτόνια αντίστοιχα. Από τις τιμές των σταθερών σύζευξης  $J_{\alpha\beta}$  και  $J_{\gamma\delta}$  συμπεραίνουμε ότι το προϊόν της αντίδρασης Wittig χαρακτηρίζεται από  $E,E$  στερεοχημεία.

Στο σχήμα 105 δίνεται το  $^1\text{H}$  NMR φάσμα του αντίστοιχου κορεσμένου παραγώγου του  $\epsilon$ -αμινοξέος (64).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9<sup>ο</sup>

### Πειραματικές πορείες και δεδομένα

#### 9.1. Γενικά

Σε όλες τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν χημικώς καθαρά αντιδραστήρια. Το THF αναδεύτηκε με οξείδιο του αργιλίου, αποστάχθηκε πάνω από  $\text{CaH}_2$  και φυλάχτηκε πάνω από μοριακά κόσκινα. Το ξηρό τολουόλιο παρασκευάστηκε με την παραμονή τολουολίου πάνω από μοριακά κόσκινα 4-8 mesh.

Η προμήθεια των αντιδραστηρίων και διαλυτών έγινε από τις εταιρίες Fluka, Merck, LabScan, Sigma, Aldrich. Ειδικότερα, η προμήθεια του AcNH-TEMPO έγινε από την Aldrich.

Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση σε θερμοκρασία 35-45°C ανάλογα με το διαλύτη. Ο καθαρισμός των προϊόντων που παρασκευάστηκαν έγινε με χρωματογραφία στήλης ή με ανακρυστάλλωση. Στις χρωματογραφίες στήλης η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης στο πάνω μέρος της στήλης (στήλη flash) ή απλά με τη δύναμη της βαρύτητας (απλή στήλη). Για τις χρωματογραφίες στήλης χρησιμοποιήθηκε silica gel (70-230 mesh) που αγοράστηκε από τη Merck και η χρησιμοποιούμενη αναλογία ουσίας / silica gel κυμαινόταν ανάλογα με την περίπτωση από 1/60 – 1/100, ενώ για τις στήλες flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) και η χρησιμοποιούμενη αναλογία ήταν 1/20 – 1/40.

Για τον έλεγχο της πορείας της αντίδρασης και της καθαρότητας των προϊόντων έγινε χρήση της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν πλάκες αλουμινίου 0,2 mm επιστρωμένες με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη  $F_{254}$ . Για την εμφάνιση των χρωματογραφημάτων χρησιμοποιήθηκαν λυχνία UV, διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7,5% σε αιθανόλη και νινυδρίνης 0,5% σε αιθανόλη. Ως διαλύτες ανάπτυξης των χρωματογραφιών λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα συστήματα:

1. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 9:1
2. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 7:3
3. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 6:4
4. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 1:1
5. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 4:6

6. Πετρελαϊκός αιθέρας / Οξικός αιθυλεστέρας 3:7
7. Οξικός αιθυλεστέρας
8. Χλωροφόρμιο
9. Χλωροφόρμιο / Μεθανόλη 9,5:0,5
10. Χλωροφόρμιο / Μεθανόλη 9:1
11. Χλωροφόρμιο / Μεθανόλη/Οξικό οξύ 9:1:σταγόνες
12. Χλωροφόρμιο / Μεθανόλη/Οξικό οξύ 3:3:1

Τα σημεία τήξεως μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και δεν δίνονται διορθωμένα.

Οι οπτικές στροφικές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 141 χρησιμοποιώντας κυψελίδα 10 cm και σε θερμοκρασία δωματίου. Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε όργανο VG Analytical ZAB-SE με Fast Atom Bombardment, στο Τμήμα Φαρμακευτικής και Βιολογικής Χημείας του Πανεπιστημίου του Λονδίνου, το διευθυντή του οποίου, καθηγητή William Gibbons ευχαριστούμε θερμά.

Τα φάσματα IR ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Perkin-Elmer 841.

Τα φάσματα NMR ελήφθησαν σε όργανο Varian Mercury (200 MHz) και σε Varian Unity (300 MHz) και σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$ . Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm. Οι σταθερές σύζευξης εκφράζονται σε Hz.

## 9.2 Συνθετικές πορείες

Ακολούθως περιγράφονται για κάθε ένωση η μέθοδος παρασκευής, οι φυσικές σταθερές και τα φασματοσκοπικά δεδομένα που προσδιορίστηκαν.

### Αναγωγή *N*-προστατευμένων $\alpha$ -αμινοξέων προς τις αντίστοιχες αλκοόλες

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του *N*-προστατευμένου  $\alpha$ -αμινοξέος (10,0 mmol) σε THF (50,0 mL) προστίθενται στους  $-10^\circ\text{C}$  *N*-μεθυλομορφολίνη (1,10 mL, 10,0 mmol) και χλωρομυρμηκικός αιθυλεστέρας (0,97 mL, 10,0 mmol) οπότε καταβυθίζεται λευκό ίζημα. Το μίγμα παραμένει στη θερμοκρασία των  $-10^\circ\text{C}$  για 10 min. Ακολούθως προστίθενται  $\text{NaBH}_4$  (1,14 g, 30,0 mmol) και στάγδην  $\text{MeOH}$  (100,0 mL). Κατά τη διάρκεια της προσθήκης η θερμοκρασία δεν υπερβαίνει τους  $0^\circ\text{C}$ . Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min και ακολούθως οι διαλύτες απομακρύνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Στο υπόλειμμα προστίθεται  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) και το διάλυμα εκχυλίζεται με  $\text{EtOAc}$  (3 x 40 mL). Οι οργανικές στοιβάδες συλλέγονται, εκπλένονται με  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), ξηραίνονται με

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το καθαρό προϊόν λαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης (αρχικά CHCl<sub>3</sub> και ακολούθως CHCl<sub>3</sub> / MeOH 9:1)

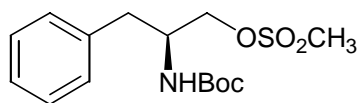
Σύμφωνα με την παραπάνω πορεία παρασκευάστηκαν, με αναγωγή των αντίστοιχων προστατευμένων αμινοξέων, οι παρακάτω αλκοόλες:

- Boc-*L*-φαινυλαλανινόλη (7)
- Boc-*L*-αλανινόλη (16)
- Boc-*L*-λευκινόλη (26)
- *Z*-*L*-φαινυλαλανινόλη (44)
- Fmoc-*L*-φαινυλαλανινόλη (49)
- *N*<sup>α</sup>, *N*<sup>ε</sup>-δι-Boc-*L*-λυσινόλη (34)
- *N*<sup>α</sup>-Boc-*N*<sup>ε</sup>-*Z*-*L*-λυσινόλη (39)
- $\gamma$ -μεθυλεστέρας της Boc-*L*-γλουταμινινόλης (4)

### Παρασκευή μεθανοσουλφονικού εστέρα *N*-προστατευμένων 2-αμινοαλκοολών (8,10)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της *N*-προστατευμένης 2-αμινοαλκοόλης (5,0 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 mL) προστίθενται στους 0°C τριαιθυλαμίνη (1,05 mL, 7,5 mmol) και μεθανοσουλφονυλογλωρίδιο (0,60 mL, 7,5 mmol) κατά δόσεις. Η ανάδευση συνεχίζεται για 30 min σε θερμοκρασία 0°C και 30 min σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθως ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται H<sub>2</sub>O (20 mL) και το διάλυμα εκχυλίζεται με EtOAc (3 x 25 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ενώνονται, εκπλένονται διαδοχικά με H<sub>2</sub>O, διάλυμα 1N HCl, H<sub>2</sub>O, διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> 5%, H<sub>2</sub>O και ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 4:6).

- (2*S*)-2-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1-μεθανοσουλφονυλοξυ-3-φαινυλοπροπάνιο (8)



M.T. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S

M.B. 329,41

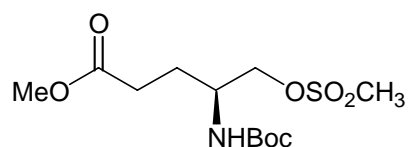
Λευκό στερεό. Απόδοση 1,48 g (90%)

Σ.T. 111-112°C (βιβλ.<sup>64</sup> 110-111°C)

Rf(2)=0,1, Rf(7)=0,7

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17,1° (c= 1,0, CHCl<sub>3</sub>). (βιβλ.<sup>64</sup> -16,7° c=0,95, CHCl<sub>3</sub>)

• (4S)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-μεθανοσουλφονυλοξυ-πεντανικός μεθυλεστέρας (10)



M.T. C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>S

M.B. 325,384

Λευκό στερεό. Απόδοση 1,24 g (76%)

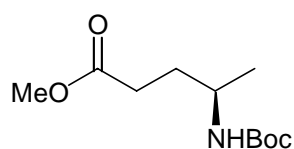
Rf(5)=0,6, Rf(8)=0,3

[α]<sub>D</sub>=-24,5° (c=0,5 CHCl<sub>3</sub>)

### Αναγωγή του μεθανοσουλφονικού εστέρα των *N*-προστατευμένων 2-αμινοαλκοολών (9,11)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του μεθανοσουλφονικού εστέρα της *N*-προστατευμένης 2-αμινοαλκοόλης (2,0 mmol) σε DMF (20,0 mL) και στους 55 °C προστίθεται NaBH<sub>4</sub> (0,15 g, 4,0 mmol) και η ανάδευση συνεχίζεται για 6 h. Στο διάλυμα προστίθεται H<sub>2</sub>O (20 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με EtOAc (3 x 20 mL). Οι οργανικές στοιβάδες ενώνονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 6:4).

• (4R)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-πεντανικός μεθυλεστέρας (11)



M.T. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 231,293

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,25 g (55%)

Σ.Τ. 44-45°C

Rf(2)=0,3, Rf(5)=0,7

[α]<sub>D</sub>=+4,0° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

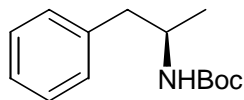
IR (ν cm<sup>-1</sup>): 3375 (NH), 1738 (OCOCH<sub>3</sub>), 1708 (OCONH)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,13 (d, *J*=6,6, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 2,37 (t, *J*=7,4, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3,67 (m, 4H, CH, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (br, 1H, NH)

<sup>13</sup>C NMR (50MHz): δ = 21,4 (CH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30,8 και 32,2 (CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH), 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 79,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155,3 (OCONH), 174,0 (COOCH<sub>3</sub>)

MS (FAB):  $m/z$  (%): 254 (31)  $[M+Na^+]$ , 232 (32)  $[M+H^+]$ , 176 (100), 147 (27).

- (2*R*)-2-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1-φαινυλο-προπάνιο (**9**)



M.T.  $C_{14}H_{21}NO_2$

M.B. 235,327

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,32 mg (67%).

Σ.Τ. 54-55 °C (βιβλ.<sup>91</sup> 59-60°C)

Rf(2)=0,8, Rf(8)=0,6

$[\alpha]_D^{25} = +10,0^\circ$  (c=0,89,  $CHCl_3$ ) (βιβλ.<sup>91</sup> +10,91°, c=10,086, MeOH)

$^1H$  NMR (200 MHz):  $\delta$  = 1,10 (d,  $J=6,6$ , 3H,  $CHCH_3$ ), 1,43 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 2,66 (m, 1H,  $CHH$ ), 2,86, (m, 1H,  $CHH$ ), 3,90 (m, 1H, CH), 4,37 (br, 1H, NH), 7,15-7,35 (m, 5H,  $C_5H_6$ ).

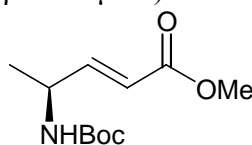
## Οξείδωση *N*-προστατευμένων 2-αμινοαλκοολών προς *N*-προστατευμένες $\alpha$ -αμινοαλδεΐδες με τη μέθοδο NaOCl – AcNH-TEMPO

Σε διάλυμα της *N*-προστατευμένης 2-αμινοαλκοόλης (5,0 mmol) σε μίγμα τολουολίου – οξικού αιθυλεστέρα 1:1 (60 ml) προστίθεται διάλυμα NaBr (0,57 g, 5,5 mmol) σε H<sub>2</sub>O (2,5 mL) και ακολούθως AcNH-TEMPO (11 mg, 0,05 mmol) και το διάλυμα ψύχεται στους –5°C. Στο προκύπτον διφασικό σύστημα προστίθεται στάγδην σε διάστημα 1 h και υπό ισχυρή ανάδευση υδατικό διάλυμα NaOCl 4% w/v (10,2 mL, 5,5 mmol) και NaHCO<sub>3</sub> (0,84 g, 10,0 mmol) σε H<sub>2</sub>O (5,8 mL). Μετά το πέρας της προσθήκης, το μίγμα παραμένει για 15 min υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται EtOAc (50 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με διάλυμα κιτρικού οξέος 5% (25 mL) που περιέχει KI (1,0 g), υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 5% (25 mL), κορεσμένο διάλυμα NaCl (25 mL), ξηραίνεται με προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και απομακρύνεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση. Η αλδεΐδη χρησιμοποιείται απ' ευθείας για τις αντιδράσεις Wittig.

## Αντίδραση Wittig των *N*-προστατευμένων $\alpha$ -αμινοαλδεΐδών με σταθεροποιημένο υλίδιο (18,21,23,28,36,41,46,51,52)

Σε διάλυμα της *N*-προστατευμένης  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης (5,0 mmol) σε άνυδρο THF (50 mL) προστίθεται τριφαινυλοφωσφορανυλιδένο οξικός μεθυλεστέρας (ή αιθυλεστέρας) (5,5 mmol). Το μίγμα θερμαίνεται με επαναροή για 1 h. Ακολούθως, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται Et<sub>2</sub>O (20 mL) και το μίγμα εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (10 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται με την προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 7:3).

- (2*E*,4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-πεντ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**18**)



M.T. C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 229,28

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,36 mg (31%)

Σ.Τ. 39-41°C

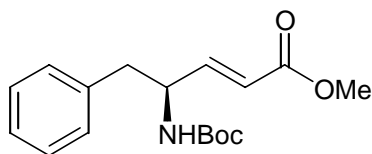
Rf(3)=0,6, Rf(10)=0,9

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -25° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz):  $\delta$  = 1,27 (d, *J*=6,6, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,40 (m, 1H, CH), 4,56 (br, 1H, NH), 5,89 (d, *J*=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,87 (dd, *J*<sub>1</sub>=15,4, *J*<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz):  $\delta$  = 20,2 (CHCH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47,0 (CH), 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 79,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 119,6 (CH=CHCO), 149,8 (CH=CHCO), 154,8 (NHCO), 166,8 (COOCH<sub>3</sub>).

• (2*E*,4*S*) - 4 - (*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο) - 5 - φαινυλο - πεντ - 2 - ενικός μεθυλεστέρας (**21**)



M.T. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 305,37

Λευκό στερεό. Απόδοση 1,19 g (78%).

Σ.Τ. 73-74 °C

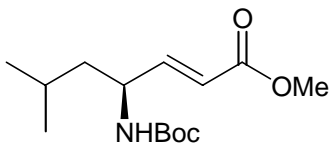
Rf(4)=0,8, Rf(9)=0,7

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+4,5° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,88 (d, *J*=5,8, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,60 (br, 2H, CH, NH), 5,87 (d, *J*=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,90 (dd, *J*<sub>1</sub>=15,4, *J*<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO), 7,15-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40,7 (CH<sub>2</sub>), 51,6 και 52,3 (OCH<sub>3</sub> και CH), 79,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120,6 (CH=CHCO), 126,9-129,5 (φαινυλικά CH), 136,3 (φαινυλικό C), 147,7 (CH=CHCO), 154,9 (NHCO), 166,5 (COOCH<sub>3</sub>).

• (2*E*,4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-6-μεθυλο-επτ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**28**)



M.T. C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 271,36

Λευκό ελαιώδες. Απόδοση 0,68 g (50%)

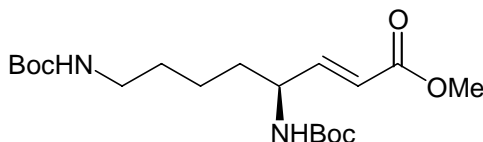
Rf(4)=0,7

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>= -17,0° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 0,90 (d, *J*=6,6, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,20-1,45 (m, 10H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (br, 1H, CH), 4,6 (d, *J*=8,6, 1H, NH), 5,87 (d, *J*=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,80 (dd, *J*<sub>1</sub>=15,4, *J*<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 22,1, 22,6, 24,6 και 43,6 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49,6 (CHNH), 51,5 (OCH<sub>3</sub>), 79,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 119,8 (CH=CHCO), 149,2 (CH=CHCO), 155,0 (NHCO), 166,8 (COOCH<sub>3</sub>).

• (2*E*,4*S*)-4,8-δι-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-οκτ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**36**)





M.T. C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M.B. 386,507

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,83 g (43%)

Σ.Τ. 68-69°C

Rf(4)=0,8, Rf(10)=0,9

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8,2° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

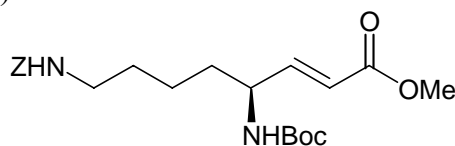
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,20-1,58 (m, 24H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,05 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,22 (br, 1H, CH), 4,69 (br, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 4,82 (d, J=8,2, 1H, CHNH), 5,87 (d, J=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,80 (dd, J<sub>1</sub>=15,4, J<sub>2</sub>=5,3, 1H, CH=CHCO)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22,6, 29,6, 33,9, 39,8 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 51,4 (OCH<sub>3</sub>), 78,9 και 79,5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120,1 (CH=CHCO), 148,7 (CH=CHCO), 155,2 και 156,0 (NHCO), 166,7 (COOCH<sub>3</sub>).

Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	59,05	H	8,87	N	7,25
Βρεθ.		59,38		9,09		7,25

• (2*E*,4*S*)-8-(βενζυλοξυκαρβονυλαμινο)-4-(*tert*-βοιτοξυκαρβονυλαμινο)-οκτ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**41**)



M.T. C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

M.B. 420,505

Λευκό λάδι. Απόδοση 1,26 g (60%)

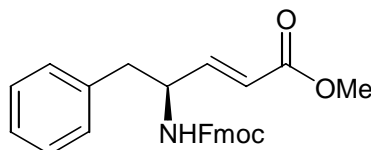
Rf(4)=0,6

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7,2° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,25-2,05 (m, 15H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,17 (m, 2H, ZHNCH<sub>2</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,21 (br, 1H, CH), 4,75 (br, 1H, ZHN) 4,95 (br, BocHN), 5,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,89 (d, J=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,82 (dd, J<sub>1</sub>=15,4, J<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO), 7,25-7,40 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22,6, 29,5, 33,9, 40,4 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 66,5 (CH<sub>2</sub>OCO), 79,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120,2 (CH=CHCO), 128,0-129,8 και 136,4 (αρωματικοί C), 148,8 (CH=CHCO), 155,2 και 156,5 (OCONH), 166,7 (COOCH<sub>3</sub>).

• (2*E*,4*S*)-5-φαινυλο-4-(9-φλουορενυλομεθοξυκαρβονυλαμινο)-πεντ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**51**)



M.T. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 427,50

Λευκό στερεό. Απόδοση 1,47 g (69%)

Σ.Τ. 113-115 °C

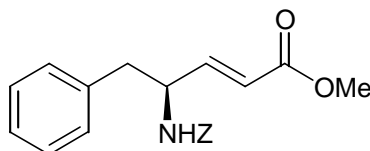
Rf(4)=0,9

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9,1° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 2,90 (br, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,17 (t, J=6,6, 1H, CHCH<sub>2</sub>OCO), 4,43 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>OCO), 4,70 (m, 1H, NHCH), 5,01 (br, 1H, NH), 5,88 (d, J=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,95 (dd, J<sub>1</sub>=15,4, J<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO), 7,10-7,78 (m, 13H, αρωματικά H)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 40,5 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 47,2 (CHCH<sub>2</sub>OCO), 51,5 (OCH<sub>3</sub>), 52,8 (CH), 66,6 (CHCH<sub>2</sub>OCO), 119,7-147,2 (CH=CH και αρωματικά C), 155,3 (OCNH), 166,2 (COOCH<sub>3</sub>)

• (2*E*,4*S*)-4-(βενζυλοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**46**)



M.T. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 339,39

Λευκό στερεό. Απόδοση 1,14 g (67%)

Σ.Τ. 79-80°C

Rf(4)=0,9, Rf(8)=0,5

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4,1° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

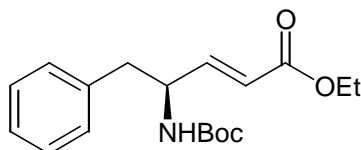
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 2,89 (d, J=6,6, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,68 (br, 1H, CH), 5,01 (d, J=6,6, 1H, NH), 5,06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 5,88 (d, J=15,6, 1H, CH=CHCO), 6,92 (dd, J<sub>1</sub>=15,6, J<sub>2</sub>=5,0, 1H, CH=CHCO), 7,10-7,40 (m, 10H, αρωματικά H)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 40,4 (CH<sub>2</sub>), 51,6 και 52,7 (OCH<sub>3</sub> και CH), 66,7 (CH<sub>2</sub>O), 120,8 (CH=CHCO), 127,1-129,4 (φαινυλικά CH), 136,3 (φαινυλικό C), 147,4 (CH=CHCO), 155,5 (NHCO), 166,4 (COOCH<sub>3</sub>).

Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	70,78	H	6,24	N	4,13
Βρεθ.		70,91		6,31		4,11

• (2*E*,4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντ-2-ενικός μεθυλεστέρας (**23**)



M.T. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 321,42

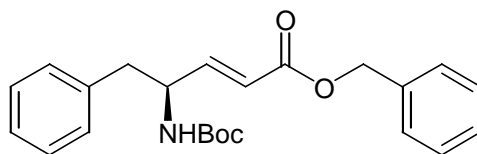
Λευκό λάδι. Απόδοση 0,98 g (61%)

Rf(9)=0,8, Rf(4)=0,4

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +2,3° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,28 (t, J=7,0, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,87 (d, J=6,6, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 4,18 (q, J=7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,45-4,70 (m, 2H, CH και NH), 5,85 (d, J=15,8, 1H, CH=CHCO), 6,94 (dd, J<sub>1</sub>=15,8, J<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO), 7,15-7,38 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

• (2*E*,4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντ-2-ενικός βενζυλεστέρας (**52**)



M.T. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 381,465

Λευκό στερεό. Απόδοση 1,39 g (73%)

Σ.Τ. 88-90° C

Rf(9)= 0,5, Rf(10)= 0,9

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1,8 (c=1,1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,88 (d, J=6,4, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 4,42-4,71 (m, 2H, CH και NH), 5,17 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,91 (d, J=15,6, 1H, CH=CHCO), 6,96 (dd, J<sub>1</sub>=15,6, J<sub>2</sub>=4,8, 1H, CH=CHCO), 7,10-7,38 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40,7 (CH<sub>2</sub>CH), 52,2 (CH), 66,3 (OCH<sub>2</sub>), 79,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120,7 (CH=CHCO), 127,0-129,5 (φαινυλικά CH), 135,8 και 136,3 (φαινυλικά C), 148,1 (CH=CHCO), 154,9 (OCONH), 165,9 (OCO).

M.S. (FAB) : m/z (%) : 404 (22) [M+Na<sup>+</sup>], 326 (5), 282 (11), 91 (100), 57 (49)

Στοιχειακή Ανάλυση:

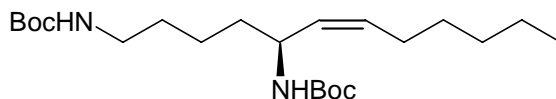
Υπολ.	C	72,42	H	7,13	N	3,67
Βρεθ.		72,38		7,21		3,64

**Αντίδραση Wittig N-προστατευμένης α-αμινοαλδεΐδης με μη σταθεροποιημένο υλίδιο (61).**

Σε υπό ανάδευση αιώρημα του Ph<sub>3</sub>P=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>.HBr (0,43 g, 1,0 mmol) σε ξηρό τολουόλιο (5 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και στους -10°C προστίθεται διάλυμα 0,5M KHDMS (1,0 mmol) σε τολουόλιο (2,0 mL). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 15 min και ακολούθως σε θερμοκρασία -78°C προσθέτουμε διάλυμα της N-προστατευμένης α-αμινοαλδεΐδης (1,0 mmol) σε ξηρό τολουόλιο (5 mL). Η θερμοκρασία διατηρείται σταθερή στους -78°C για 10 min και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Ο διαλύτης απομακρύνεται

υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 7:3).

- (6*E*,8*S*)-8,12-δι(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-δωδεκ-6-ένιο (**61**)



M.T. C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M.B. 378,586

Κίτρινο λάδι. Απόδοση 166 mg (44 %)

Rf(2)=0,5, Rf(4)=0,9

[α]<sub>D</sub>= +4,3° (c=1,05, CHCl<sub>3</sub>)

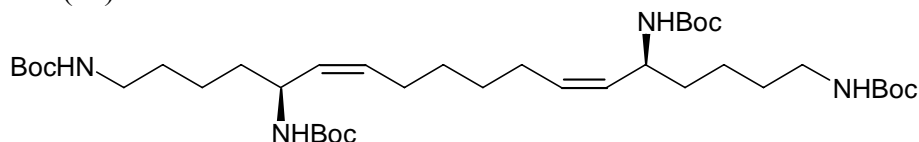
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 0,87 (t, *J*=6,6, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,20-1,55 (m, 30H, HNCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,07 (m, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3,08 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,25-4,45 (br, CH και NH), 4,55 (br, NH), 5,14 (dd, *J*<sub>1</sub>=10,8, *J*<sub>2</sub>=8,8, 1H, CHCH=CH), 5,44 (dt, *J*<sub>1</sub>=10,8, *J*<sub>2</sub>=7,4, 1H, CHCH=CHCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz) : δ=14,0 (CH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22,5-35,9 (CH<sub>2</sub>), 40,3 (CH<sub>2</sub>NH), 47,6 (CHNH), 79,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 130,2 και 132,6 (CH=CH), 155,2 και 156,0 (OCONH).

#### Αντίδραση Wittig *N*-προστατευμένης $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης με διλειτουργικό μη σταθεροποιημένο υλίδιο (**56,58**).

Σε υπό ανάδευση αιώρημα βρωμιούχου 1,6-*n*-εξυλο-δι-τριφαινυλοφωσφονιακού άλατος (0,38 g, 0,5 mmol) σε ξηρό τολουόλιο (5,0 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και στους 0°C, προσθέτουμε στάγδην διάλυμα 0,5 M KHMDS (1,1 mmol) σε τολουόλιο (2,2 mL) σε διάρκεια 5 min. Το διάλυμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 15 min και ακολούθως ψύχεται στους -78°C, οπότε προστίθεται διάλυμα της *N*-προστατευμένης  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδης (1,1 mmol) σε τολουόλιο (2,8 mL). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 1:1).

- (5*S*,14*S*,6*Z*,12*Z*)-1,5,14,18-τετρα(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-δεκαοκτα-6,12-διένιο (**58**)



M.T. C<sub>38</sub>H<sub>70</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>

M.B. 710,996

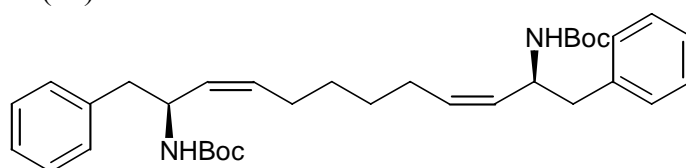
Λευκό στερεό. Απόδοση 0,31 g (40 %)

Rf(9)=0,7

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,15-1,55 (m, 52H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> και (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHN), 2,07 (m, 4H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 3,06 (m, 4H, HNCH<sub>2</sub>), 4,27 (m, 2H, CH), 4,55 και 4,67 (br, 4H, NH), 5,12 (dd, J<sub>1</sub>=10,4, J<sub>2</sub>=10,2, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5,40 (dt, J<sub>1</sub>=10,4, J<sub>2</sub>=7,7, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ= 20,9-40,3 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47,6 (CH), 79,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 129,2-132,2 (CH=CH), 155,2 και 156,0 (OCONH).

• (2*S*,11*S*,3*Z*,9*Z*)-2,11-δι(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-1,12-διφαινυλο-δώδεκα-3,9-διένιο (**56**)



M.T. C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M.B. 548,77

Κίτρινο στερεό. Απόδοση 0,35 g (57 %)

Σ.Τ. 91-93° C

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4,7° (c=0,9, CHCl<sub>3</sub>)

Rf(9)=0,7

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,05 (m, 4H, CH=CHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,43 (s, 18H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,86 (m, 4H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 2,80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,29-4,66 (m, 4H, NHCH), 5,18 (dd, J<sub>1</sub>=10,4, J<sub>2</sub>= , 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>), 5,38 (dt, J<sub>1</sub>=10,4, J<sub>2</sub>=7,7, 2H, CH=CHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 24,4 – 32,0 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 28,3 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 42,1 (CH<sub>2</sub>Ph), 49,3 (CH), 79,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126,3-132,5 (CH=CH και αρωματικά CH), 137,7 (αρωματικό C), 155,0 (OCONH).

Στοιχειακή Ανάλυση:

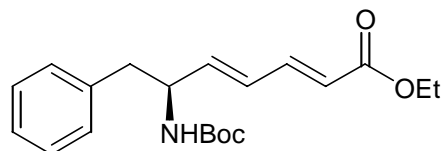
Υπολ.	C	74,42	H	8,82	N	5,10
Βρεθ.		74,71		8,91		4,85

**Αντίδραση Wittig–Horner της *N*-προστατευμένης α-αμινοαλδεΐδης με φωσφορανυλιδένο κρωτονικό τριαιθυλεστέρα (63).**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της *N*-προστατευμένης α-αμινοαλδεΐδης (2,0 mmol) σε THF (10 mL) προστίθενται μοριακά κόσκινα 4-8 mesh (3,0 g) και διάλυμα του (EtO)<sub>2</sub>PO=CHCH=CHCOOEt (0,55 g, 2,2 mmol) σε THF (10 mL). Στο μίγμα, που βρίσκεται υπό ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται LiOH (0,09 g, 2,2 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται με επαναροή για 3 h. Ακολούθως, προστίθεται Et<sub>2</sub>O (20 mL), το μίγμα διηθείται δια μέσου celite και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη

πίεση. Το καθαρό προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 7:3).

• (2*E*,4*E*,6*S*)-6-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-7-φαινυλο-επτανικός αιθυλεστέρας (**63**)



M.T. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 345,439

Κίτρινο στερεό χαμηλού Σ.Τ. Απόδοση 262 mg (38%)

Rf(2)=0,4, Rf(4)=0,8

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +0,4° (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

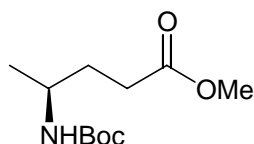
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,27 (t, *J*=7,0, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4,18 (q, *J*=7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,52 (br, 1H, CH), 4,62 (br, 1H, NH), 5,87 (d, *J*=15,4, 1H, CH=CHCO), 6,07 (dd, *J*<sub>1</sub>=15,0, *J*<sub>2</sub>=5,0, 1H, CH=CHCH=CHCO), 6,25 (dd, *J*<sub>1</sub>=15,0, *J*<sub>2</sub>=10,4, 1H, CH=CHCH=CHCO), 7,17-7,37 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> και CH=CHCH=CHCO)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 14,3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 41,3 (CH<sub>2</sub>Ph), 60,3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121,5-142,1 (CH=CH και αρωματικά C), 155,0 (CONH), 167,0 (COOEt).

**Υδρογόνωση των ακόρεστων *N*-προστατευμένων αμινοεστέρων προς τους αντίστοιχους κορεσμένους (19,22,29,64)**

Σε διάλυμα του ακόρεστου *N*-προστατευμένου αμινοεστέρα (2,0 mmol) σε MeOH (20,0 mL) προστίθεται καταλύτης Pd/C (20 mg). Το μίγμα παραμένει υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub> και ανάδευση για μία νύχτα. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 1:1).

• (4*S*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-πεντανικός μεθυλεστέρας (**19**)



M.T. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 231,29

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,40 g (86%)

Σ.Τ. 44-45°C

Rf(2)=0,3, Rf(5)=0,7

[α]<sub>D</sub>= -4,1 (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

IR (ν cm<sup>-1</sup>): 3375 (NH), 1738 (OCOCH<sub>3</sub>), 1708 (OCONH)

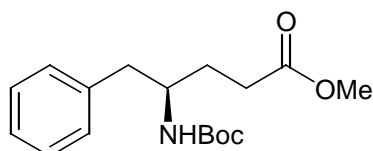
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,13 (d, J=6,6, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 2,37 (t, J=7,4, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3,67 (m, 4H, CH, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (br, 1H, NH)

<sup>13</sup>C NMR (50MHz): δ = 21,4 (CH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30,8 και 32,1 (CH<sub>2</sub>), 46,2 (CH), 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 79,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155,3 (OCONH), 173,9 (COOCH<sub>3</sub>)

Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	57,12	H	9,15	N	6,06
Βρεθ.		57,14		9,11		6,08

• (4R)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντανικός μεθυλεστέρας  
(22)



M.T. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 307,39

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,48 g (78%)

Σ.Τ. 81-83°C

Rf(4)=0,8

[α]<sub>D</sub>= +3,7 (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

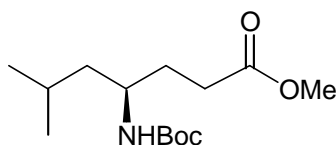
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,55-1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,34 (t, J=7,0 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (br, 1H, CH), 4,39 (br, 1H, NH), 7,15-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29,2 και 30,8 (CH<sub>2</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 51,4 και 51,6 (OCH<sub>3</sub> και CH), 79,1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 126,2-137,7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 155,4 (CONH), 173,9 (COOMe)

Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	66,43	H	8,20	N	4,56
Βρεθ.		66,73		7,63		4,55

• (4R)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-6-μεθυλο-επτανικός μεθυλεστέρας  
(29)



M.T. C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 273,373

Κίτρινο λάδι. Απόδοση 0,39 g (71%)

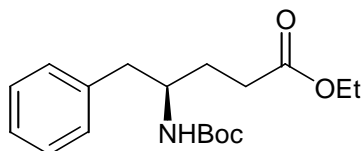
Rf(4)=0,7

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15,2 (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>) (βιβλ.<sup>30</sup> -12,61 c=1,2 CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 0,90 (d, J=6,6, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,20-1,92 (m, 14H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,38 (t, J=7,7, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3,67 (m, 4H, OCH<sub>3</sub> και CHNH), 4,22 (d, J=8,8, 1H, NH)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 22,2, 22,9, 24,8, 30,7, 31,1 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45,1 (CH<sub>2</sub>CO), 48,4 (CHNH), 51,6 (OCH<sub>3</sub>), 79,0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155,6 (OCONH), 174,2 (COOCH<sub>3</sub>).

• (4R)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντανικός μεθυλεστέρας  
(24)



M.T. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

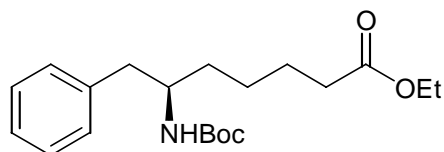
M.B. 324,42

Λευκό λάδι. Απόδοση 0,41 g (63%)

Rf(8)=0,8, Rf(4)=0,4

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz) : δ = 1,26 (t, J=7,0, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,36 (t, J=7,0, CH<sub>2</sub>CO), 2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,84 (br, 1H, CH), 4,12 (q, J=7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,39 (br, 1H, NH), 7,15-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

• (6R)-6-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-7-φαινυλο-επτανικός αιθυλεστέρας  
(64)





M.T. C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 349,464

Κίτρινο στερεό χαμηλού Σ.Τ. Απόδοση 0,55 g (79%)

Rf(8)=0,3, Rf(4)=0,8

[α]<sub>D</sub> = +3,6 (c=1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,23 (t, J=7,0, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,30-1,70 (m, 15H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,27 (t, J=7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2,75 (d, J=7,4, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,80 (br, 1H, CH), 4,11 (q, J=7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,30 (br, 1H, NH), 7,15-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 14,1 (CH<sub>3</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24,7-34,2 ((CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 41,3 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 51,4 (CH), 60,2 (OCH<sub>2</sub>), 123,5-129,6 (φαινυλικά CH), 138,1 (φαινυλικό C), 155,4 (OCONH), 173,6 (COOEt).

MS (FAB) : m/z (%): 350 (8) [M+H<sup>+</sup>], 294 (5), 250 (100), 236 (19), 187 (22), 158 (37), 91 (31), 57 (74)

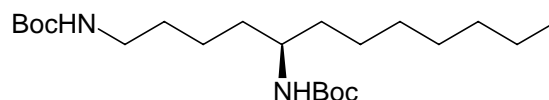
Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	68,74	H	8,94	N	4,01
Βρεθ.		68,40		8,78		4,03

### Υδρογόνωση ακόρεστης *N*-προστατευμένης διαμίνης (62)

Σε διάλυμα του ακόρεστης διαμίνης (1,0 mmol) σε MeOH (10,0 mL) προστίθεται καταλύτης Pd/C (10 mg). Το μίγμα παραμένει υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub> και ανάδευση για μία νύχτα. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης (Πετρελαϊκός αιθέρας 40-60°C / EtOAc 1:1).

- (5*R*)-1,5-δι(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-δωδεκάνιο (62)



M.T. C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

M.B. 380,602

Λευκό στερεό Σ.Τ.63-64°C

Απόδοση 0,69 g, 91%

Rf(2)=0,5

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2,3° (c=1,0 CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 0,85 (t, J=6,4, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,30-1,60 (m, 36H, CH<sub>2</sub> και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,08 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,49 (br, 1H, CH), 4,28 (d, J=9,2, 1H, CHNH), 4,64 (br, 1H, NHCH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 14,0 (CH<sub>3</sub>), 22,6-40,3 (CH<sub>2</sub>), 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50,3 (CH), 78,8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155,8 και 156,0 (OCONH)

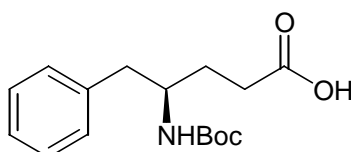
Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	65,96	H	11,07	N	6,99
Βρεθ.		65,89		11,01		7,03

### Παρασκευή των *N*-προστατευμένων γ-αμινοξέων (31,53)

Μέθοδος Α. Σε διάλυμα του ακόρεστου *N*-προστατευμένου γ-αμινο βενζυλεστέρα (2,0 mmol) σε MeOH (20,0 mL) προστίθεται καταλύτης Pd/C (20 mg). Το μίγμα παραμένει υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub> και ανάδευση για μία νύχτα. Ο καταλύτης απομακρύνεται με διήθηση και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν λαμβάνεται καθαρό μετά από ανακρυστάλλωση (Et<sub>2</sub>O, πετρελαϊκός αιθέρας) και ξήρανση πάνω από P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> για μια νύχτα.

- (4*R*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-5-φαινυλο-πεντανικό οξύ (53)



M.T. C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 293,358

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. Απόδοση 0,51 g (87%)

Σ.Τ.132-134°C (βιβλ.<sup>27</sup> 114-114,5° C)

Rf(10)=0,5, Rf(9)=0,1

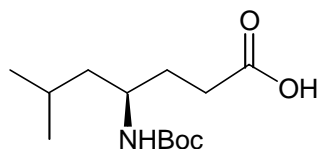
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -2,5 (c=1,0 EtOH) (βιβλ.<sup>27</sup> -0,7° c=0,87 EtOH)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 1,40 και 1,33 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,62-1,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>), 3,60-3,95 (m, 1H, CH), 4,44 (d, J=9,0, 3/5H, NH) και 6,07 (d, J=9,6, 2/5H, NH), 7,16-7,33 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

M.S. (FAB): m/z (%): 316 (4) [M+Na<sup>+</sup>], 294 (32) [M+H<sup>+</sup>], 238 (66), 194 (27), 176 (31), 102 (31), 57 (100).

Μέθοδος Β. Σε διάλυμα *N*-προστατευμένου  $\gamma$ -αμινοεστέρα (0,25 mmol) σε διάλυμα διοξάνης / H<sub>2</sub>O 9:1 (2,25 / 0,25 mL) προστίθεται 1N NaOH (0,30 mL, 0,30 mmol) και τίθεται υπό ανάδευση για 2,5 h. Οι διαλύτες απομακρύνονται υπό ελαττωμένη πίεση και στο υπόλειμμα προστίθεται στάγδην και υπό ισχυρή ανάδευση 0,5N HCl σε H<sub>2</sub>O έως pH=3. Το διάλυμα εκχυλίζεται με EtOAc (2 x 10 mL), ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση.

- (4*R*)-4-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλαμινο)-6-μεθυλο-επτανικό οξύ (**31**)



M.T. C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

M.B. 259,346

Λευκό κρυσταλλικό στερεό. Απόδοση 45 mg (70%)

Σ.Τ. 107-108°C (βιβλ.<sup>30</sup> 115-117°C, βιβλ.<sup>27</sup> 109,5-111,5, βιβλ.<sup>28</sup> 108-110° C)

Rf(10)=0,4

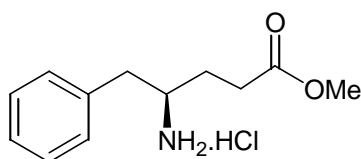
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -10,2° (c=0,5 CHCl<sub>3</sub>) (βιβλ.<sup>27</sup> -10,3° c=0,77 CHCl<sub>3</sub>, βιβλ.<sup>30</sup> -10,7° c=2,9 EtOH, βιβλ.<sup>28</sup> -11,4 c=2,5 EtOH)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz):  $\delta$  = 0,90 (d, *J*=6,2, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,20-1,92 (m, 14H, CHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> και C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3,64 (m, 1H, CH), 4,33 (d, *J*=9,2, 2/3H, NH) και 5,84 (d, *J*=9,6, 1/3H, NH)

### Απομάκρυνση της *tert*-βουτυλοξυκαρβόνυλο προστατευτικής ομάδας

Οι *N-tert*-βουτυλοξυκαρβονυλαμινο εστέρες (1,5 mmol) τίθενται σε διάλυμα 4N HCl σε THF (20 mL) για μία ώρα υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης και η περίσσεια του οξέος απομακρύνονται με συμπίκνωση υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα επανασυμπυκνώνεται δύο φορές από άνυδρο THF (20 mL) και τέλος από άνυδρο Et<sub>2</sub>O (20 mL).

- υδροχλωρικό άλας του (4*R*)-4-αμινο-5-φαινυλο-πεντανικού μεθυλεστέρα (**42**)



M.T. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>

M.B. 243,734

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,23 g (63%)

Σ.Τ. 44-45°C

Rf(9)=0,2

[α]<sub>D</sub>= +9,1 (c=0,87, CHCl<sub>3</sub>)

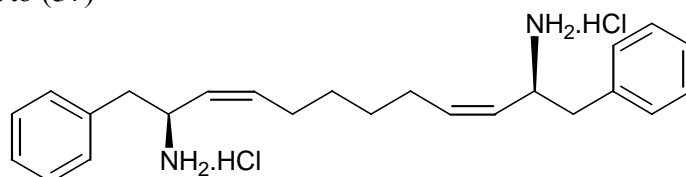
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz): δ = 2,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 3,56 (m, 4H, CH και OCH<sub>3</sub>), 3,28 (m, 1H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,92 (m, 1H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,20-7,35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,48 (br, 2H, NH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 26,9, 30,0, 39,2 (CH<sub>2</sub>), 51,9 και 53,1 (CH και OCH<sub>3</sub>), 127,4-129,5 (αρωματικά CH), 135,5 (αρωματικό C), 173,0 (COOCH<sub>3</sub>)

Στοιχειακή Ανάλυση:

Υπολ.	C	59,13	H	7,44	N	5,75
Βρεθ.		59,21		7,46		5,76

• υδροχλωρικό άλας του (2S,11S,3Z,9Z)-2,11-διαμινο-1,12-διφαινυλο-δωδεκα-3,9-διένιο (**57**)



M.T. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>.2HCl

M.B. 421,452

Λευκό στερεό. Απόδοση 0,48 g (75 %)

Rf(10)=0,2

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOH): δ = 1,42-1,92 (m, 8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,76 (dd, J<sub>1</sub>=12,8, J<sub>2</sub>=10,2, 2H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,14 (dd, J<sub>1</sub>=12,8, J<sub>2</sub>=4,4, 2H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,19 (m, 2H, CH), 5,32 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=10,0, CH<sub>2</sub>CH=CH), 5,54 (dt, J<sub>1</sub>=10,0, J<sub>2</sub>=8,0, CH<sub>2</sub>CH=CH), 7,17-7,37 (m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz): δ = 28,4 και 29,4 (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 40,8 (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 51,4 (CH), 125,2 (CH=CHCH<sub>2</sub>), 128,4-131,0 (φαινυλικά CH), 137,1 και 138,6 (CH=CHCH<sub>2</sub> και φαινυλικά C)

### Παρασκευή αμιδίων Mosher

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του υδροχλωρικού άλατος του κατάλληλου αμινοεστέρα (0,2 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) προστίθεται Et<sub>3</sub>N (0,06 mL, 0,44 mmol). Το διάλυμα ψύχεται στους 0°C και προστίθεται (R) ή (S)-MTPA (51 mg, 0,22 mmol), υδατοδιαλυτό καρβοδιιμίδιο (42 mg, 0,22 mmol) και υδροξυβενζοτριάζολιο (30 mg, 0,22 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία 0°C για 1 h και σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Το διάλυμα συμπυκνώνεται, προστίθεται CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), η οργανική στοιβάδα εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (2 mL), ξηραίνεται με

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το καθαρό προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης ( $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  9,5:0,5).

## ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vogel A., *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Ed., Longman, New York, 1978.
2. Τσουγκράκη Χ., Κόκοτος Γ., *Θέματα Βιοοργανικής Χημείας*, Αθανασόπουλος-Παπαδάμης&Σια Ε.Ε, Αθήνα, 1993.
3. Larock R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989.
4. Kocienski P.J., *Protecting Groups*, George Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994.
5. Trost B.M., Fleming I., *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, 1991.
6. Bodanszky M., Bodanszky A., *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1984.

## ΕΙΔΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Barret G.C., *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids*, Chapman and Hall, London, 1985.
2. Donell M. J., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253.
3. Williams R. M., *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergammon Press, London, 1989.
4. Ohfuné Y., *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360.
5. Duthaler R.O., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539.
6. Kreuzfeld H. J., Dobler C., Schmidt U. and Krause H.W., *Amino Acids* **1996**, *11*, 269.
7. Hannesian S., McNaughton-Smith G., Lombart H.G. and Lubell W.D., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.
8. Miyazawa T., *Amino Acids* **1999**, *16*, 191.
9. Calnes M., Dannis J., *Amino Acids*, **1999**, *16*, 215.
10. Constantinou-Kokotou V., Kokotos G., *Amino Acids*, **1999**, *16*, 273.
11. Juaristi E., Quintana D., Escalante J., *Aldrichima Acta* **1994**, *27*, 3.
12. Cole D.C., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517.
13. Cardillo G., Tomasini C., *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, *23*, 117.
14. Juaristi E., Ed., *Enantioselective synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, Willey-VCH: New York, 1997.
15. Juaristi E. and Lopez-Ruiz H., *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983.
16. Gellman S., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
17. Seebach D., Mathius J. L., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1997**, 2015.
18. Gademann K., Hintermann T., Schreiber J. V., *Curr. Med. Chem.*, **1999**, *6*, 905.
19. Seebach D., Abele S., Gademann K., Guichard G., Hintermann T., Jaun B., Matthews J.L., Schreiber J.V., Oberer L., Hommel U. and Widmer H., *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932.
20. Majer P., Collins J.R., Gulnik S.V., Erickson J.W., *Protein Sc.* **1997**, *6*, 1458-1466.
21. Kang S.H., Ryu D.H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2959.
22. Scholz D., Billich A., Chapriot B., Ettmajer P., Lehr P., Rosenwirth B., Schreiner E. and Gstach H., *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3079.
23. Bremer J., *Physiol. Rev.* **1983**, *63*, 1420.
24. Bieber L.L., *Ann. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 261.
25. Krogsgaard -Larsen P., Scheel-Kruger J., Kofod H., *GABA-Neurotransmitters*, Munksgaard, Copenhagen, 1979.
26. Enna S. J., Bowery N. G., *The GABA receptors*, Humana Press, Totowa New Jersey, 1997.
27. Smrcina M., Majer P., Majerova E., Guerassina T. A. and Eissenstat M. A., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12867.
28. Hintermann T., Gademan K., Jaun B. and Seebach D., *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 983.
29. Hanessian S., Schaum R., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 163.
30. Marini El.A., Roumenstat L. M., Viallefont Ph., Razafindramboa D., Bonato M. and Follet M., *Synthesis* **1992**, 1104.

31. Dexter C. S. and Jackson R.F.W., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7579.
32. Dexter C. S. and Jackson R.F.W., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 75.
33. Otsuka M., Masuda T., Haupt A., Masaji O., Shiraki T., Sugiura Y. and Maeda K., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8569.
34. Park S. Y. and Beak P., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1574.
35. Hua D. H., Miao S. W., Chen J. C. and Iguchi S., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4.
36. Azam Sh., D'Souza A. A. and Wyatt P. B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 621.
37. Martin C. J., Rawson D. J. and Williams M. J., *Tetrahedron: Assym.* **1998**, *9*, 3723.
38. Hannesian S., Luo X. and Schaum R., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *20*, 4925.
39. Brenner M., Rueping M. and Seebach D., *J. Peptide Sci.* **2000**, *6*, S136.
40. Duwenhorst J. and Montforts F. P., *Synlett* **1999**, 994.
41. Takemoto Y., Matsumoto T., Ito Y. and Terashima S., *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 217.
42. Brenner M. and Seebach D., *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2365.
43. Schmidt U., Riedl B., Haas G., Griesser H., Vetter A. and Weinbrenner S., *Synthesis* **1993**, 216.
44. Reetz M. T., Griebenow N. and Goddard R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1605.
45. Maier M. E. and Herman C., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 557.
46. Scholz D., Weber-Roth S., Macoratti E. and Francotte E., *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1143.
47. Mulzer J. and Funk G., *Synthesis* **1995**, 101.
48. Rydon H. N., *J. Chem. Soc.* **1964**, 1328.
49. Hannesian S., Luo X., Schaum R. and Michnick S., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8569.
50. Karle I. L., Pramanik A., Banerjee A., Bhattacharjya S. and Balaram P., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9087.
51. Banerjee A., Pramanik A., Bhattacharjya S. and Balaram P., *Biopolymers* **1996**, *39*, 769.
52. Szabo L., Smith B.L., McReynolds K.D., Parrill A.L., Morris E.R. and Gervay J., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1074.
53. J. R. Casimir, C. Didierjean, A. Aubry, M. Rodriguez, J.-P. Briant and G. Guichard, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 895.
54. Davis S. B. and McKerverey A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1229.
55. Atmann K.-H., Chiesi C. S. and Garcia-Echeverria C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 1119.
56. Kuwahara M., Arimitsu M. and Sisido M., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10067.
57. Kokotos G., *Synthesis* **1990**, 299.
58. Garbers C. F., Schmid H., *Helv. Chim. Acta* **1955**, *XXXVIII*, 1491.
59. Ponnusamy E., Fotadar U., Spisni A., Flat D., *Synthesis* **1986**, 48.
60. Soai K., Oyamada H., Takase M., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1984**, *57*, 2327.
61. Hamada Y., Shibata M., Sugiura T., Kato S., Shiori T., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252.
62. Nikawa J., Shiba T., *Chem. Lett.* **1979**, 981.



63. Crossland R.K., Servis K.L., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195.
64. Kokotos G., Constantinou-Kokotou V., *J. Chem. Res.* **1992**, 3117.
65. Thies R.W. and Stephen T.Y., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2685.
66. Brown H.C., Kim S.C. and Krishnamurthy S., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1.
67. Schmid H. and Karrer P., *Helv. Chim. Acta* **1949**, *37*, 1371.
68. Bell H.M., Vauderslice C.W. and Spehar A., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3923.
69. Weidmann H., Wolf N. and Timpe W., *Carbohydr. Res.*, **1972**, *24*, 184.
70. Jurczak J., Golebiowski A., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149.
71. Coppola G.M., Schuster H.F., *Asymmetric Synthesis of Chiral Molecules Using Amino Acids*, Wiley, New York, 1987.
72. Reetz M.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531.
73. De Nooy A.E.J., Besemer A.C., Bekkum H., *Synthesis* **1996**, 1153.
74. Anelli P.L., Biffi C., Montamari F., Quici S., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.
75. Leanna M. R., Sowin T. J., Morton H. E., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5029.
76. Jurczak J., Kobrzycka E., Gruza H., Prokopowicz P., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6051.
77. Myers A.G., Zhong B., Movassaghi M., Kung D., Lanman B. A. and Kwon S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1359.
78. Johnson A.W., *Ylides and Imines of Phosphorus*, Wiley, New York, 1993.
79. Elemen Y., Foote C.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6044.
80. Isler O., Gutmann H., Montavor M. Ruegg R., Ryser G., Zeller P., *Helv. Chim. Acta* **1957**, *XL*, 1242.
81. Bergman M., Zervas L., *Ber.* **1932**, *65*, 1192.
82. Carpino L.A. and Han G.Y., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404.
83. Chang C., Waki M., Ahmad M., Meienhofer J., Lundell E.Q., Hang J., *J. Pept. Protein Res.* **1980**, *15*, 59.
84. Dale J. A., Mosher H.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512
85. Willis R. H and deVries D. J., *Toxicon*, **1997**, *35*, 1125.
86. Jayatilake G. S., Baker B. J. and McClintock J. B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7507.
87. Jares-Erijman E. A., Barat C. P., Lithgow-Bertelloni A., Rinehart K. L. and Sakai R., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5732.
88. Casapullo A., Fontana A. and Cimino G., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7415.
89. Perry N. B., Blunt J. W. and Murray H. G., *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 627.
90. Schlosser M., Schamb B., Oliveira-Neto J., Jeganathan S., *Chimia* **1986**, *40*, 244.
91. Quagliato D.A., Andrae P.M. and Matelan E., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5037.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση οπτικά ενεργών  $\gamma$ -αμινοξέων και δι- και τετρα-αμινών.

Τα  $\gamma$ -αμινοξέα εμφανίζουν βιολογική δραστηριότητα είτε μόνα τους, είτε ως συστατικά πολυπλόκων μορίων. Το  $\gamma$ -αμινοβουτυρικό οξύ, το περισσότερο μελετημένο  $\gamma$ -αμινοξύ, είναι ένας νευροδιαβιβαστής και η σύνθεση αναλόγων του αποτελεί αφετηρία για την καταπολέμηση μιας σειράς ασθενειών.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στις υπάρχουσες στη βιβλιογραφία συνθέσεις  $\gamma$ -αμινοξέων ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - υποκατεστημένων), καθώς και των υδροξυ- $\gamma$ -αμινοξέων και  $\alpha,\beta$ -ακόρεστων  $\gamma$ -αμινοξέων.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναφέρονται οι μελέτες που έχουν γίνει πάνω στις διαμορφώσεις των  $\gamma$ -πεπτιδίων και οι οποίες παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον. Τα  $\gamma$ -πεπτίδια εμφανίζουν σταθερές διαμορφώσεις τόσο σε πολικό όσο και σε μη πολικό περιβάλλον, ακόμα και όταν αποτελούνται από 4 μονομερή, γεγονός που δεν παρατηρείται στα πεπτίδια των  $\alpha$ -αμινοξέων. Αυτή η ανακάλυψη, ανοίγει το δρόμο για τη σύνθεση μη υδρολυόμενων πεπτιδίων και πρωτεϊνών που θα έχουν βελτιωμένη βιολογική δράση.

Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη αναφορά στα  $\delta$ -αμινοξέα, ενώσεις που έχουν παρόμοιες συνθετικές οδούς με τα  $\gamma$ -αμινοξέα.

Η σύνθεση του προστατευμένου  $\gamma$ -αμινο-πεντανικού οξέος έγινε από πρώτη ύλη το γλουταμινικό οξύ με τροποποίηση της  $\alpha$ -καρβοξυλομάδας. Η συνθετική πορεία περιγράφεται στο κεφάλαιο 5.

Ο παραπάνω τρόπος οδηγεί στη σύνθεση ενός μόνο  $\gamma$ -αμινοξέος. Έτσι, μελετήθηκε γενική πορεία σύνθεσης  $\gamma$ -αμινοξέων από φυσικά  $\alpha$ -αμινοξέα. Το  $\alpha$ -αμινοξύ μετατρέπεται στη  $N$ -προστατευμένη  $\alpha$ -αμινοαλδεΐδη, η οποία μέσω αντίδρασης Wittig με το κατάλληλο υλίδιο, μετατρέπεται σε ένα  $N$ -προστατευμένο  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο αμινοεστέρα. Το προστατευμένο  $\gamma$ -αμινοξύ προκύπτει μετά από καταλυτική υδρογόνωση. Η παραπάνω πορεία μελετήθηκε ως προς τη φύση της πλευρικής αλυσίδας του  $\alpha$ -αμινοξέος, τη φύση της προστατευτικής ομάδας της αμινομάδας και τέλος τη φύση του υλιδίου. Η οπτική καθαρότητα των προϊόντων ελέγχθηκε και βρέθηκε ότι δεν παρατηρείται ρακεμίωση. Συνδυάζοντας την ανόρθωση του διπλού δεσμού με την απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας της αμινομάδας ή του καρβοξυλίου, μπορούμε να επιτύχουμε τη σύνθεση του  $N$ - ή του  $C$ -προστατευμένου  $\gamma$ -αμινοξέος σε μία διαδικασία δύο σταδίων με μια πολύ ικανοποιητική απόδοση. Οι συνθετικές πορείες της παραπάνω μεθόδου περιγράφονται στο κεφάλαιο 6.

Η μέθοδος που προαναφέρθηκε μπορεί να βρει εφαρμογή στη σύνθεση οπτικά ενεργών δι- και τετρα-αμινών, ενώσεων που έχουν απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς και που εμφανίζουν αξιόλογη βιολογική δράση. Επίσης, με τη χρήση καταλλήλου υλιδίου, μπορεί να προκύψουν προστατευμένα  $\epsilon$ -αμινοξέα. Αυτές οι συνθετικές πορείες αναφέρονται στα κεφάλαια 7 και 8.

## ABSTRACT

The subject of this study was the synthesis of optically pure  $\gamma$ -amino acids and di- and tetra-amines.

The  $\gamma$ -amino acids exhibit biological activity either on their own or as components of more complicated molecules.  $\gamma$ -Amino butyric acid (GABA), the most widely studied  $\gamma$ -amino acid, is a neurotransmitter and the synthesis of its analogs is the starting point for the development of new medicinal agents.

In chapter one, there is a report of the on the literature on the synthesis of  $\gamma$ -amino acids ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -substituted), hydroxy- $\gamma$ -amino acids and  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -amino acids.

In chapter two, the studies on the conformations of  $\gamma$ -peptides, are summarized.  $\gamma$ -Peptides show stable conformations either in polar or non polar environment, even if they contain four monomers, something that is not observed in  $\alpha$ -amino acid peptides. This discovery is a pathfinder for the synthesis of non-hydrolyzable peptides and proteins that will have improved biological activity.

In chapter three, there is a short report on  $\delta$ -amino acids, compounds which can be prepared by similar synthetic routes as  $\gamma$ -amino acids.

The synthesis of protected  $\gamma$ -amino pentanoic acid has been performed using as starting material the glutamic acid, by modification of the  $\alpha$ -carboxylic group. The synthetic route is described in chapter five.

The above route leads to the synthesis of one only  $\gamma$ -amino acid. Thus, a general route for the synthesis of  $\gamma$ -amino acids from naturally  $\alpha$ -amino acids was studied. An  $\alpha$ -amino acid is converted to *N*-protected  $\alpha$ -amino aldehyde, which through a Wittig reaction with the appropriate ylide, is converted to *N*-protected  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\gamma$ -amino ester. The protected  $\gamma$ -amino acid is obtained after catalytic hydrogenation. The above procedure was studied according to the nature of the side chain of the  $\alpha$ -amino acid, the type of *N*-protecting group and finally the ylide. The optical purity of the products was verified and no racemization was found. The synthesis of *C*- or *N*-protected  $\gamma$ -amino acid can be achieved in a two step procedure in a very satisfactory yield by simultaneous reduction of the double bond and removal of the *N*- or *C*-protecting group. The synthetic routes of the above method are described in chapter 6.

The above approach may also be applied in the synthesis of optically pure di- and tetra- amines, compounds that have been isolated by marine products and exhibit interesting biological activity. In addition, by using the appropriate ylide the synthesis of protected  $\varepsilon$ -amino acids can be achieved. These synthetic routes are reported in chapters 7 and 8.