



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**"ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ"**

**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

**ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΑΠΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ *N*-ΒΟΣ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΔΑΚΤΥΛΙΩΝ**

**ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΑΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

**ΔΙΥΔΡΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟ-4,6 (1*H*, 5*H*)-ΔΙΟΝΩΝ**

**ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗ ΕΥΓΕΝΙΑ**

**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020**



## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**

Εκλεκτική αποπροστασία *N*-Βoc ετεροκυκλικών δακτυλίων και ανάπτυξη νέας μεθοδολογίας για τη σύνθεση διυδροπυριμιδινό-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών

**ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗ ΕΥΓΕΝΙΑ**

**A.M.:181501**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Παναγιώτα Μηνακάκη-Μουτεβελή**, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Π. Μηνακάκη-Μουτεβελή**, Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

**Δ. Γεωργιάδης**, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

**Β. Μαγκριώτη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

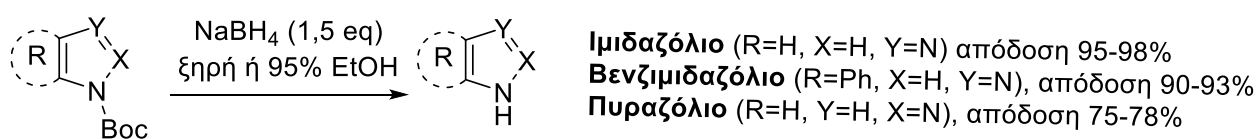
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 06/10/2020**



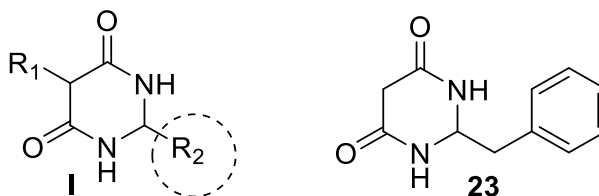
## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκαν δύο θέματα, με τα ακόλουθα αποτελέσματα:

➤ Παρουσιάζεται η ανάπτυξη μιας απλής μεθόδου για την εκλεκτική απόσπαση της *N*-Boc ομάδας, ως προστατευτικής, του ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου, πυραζολίου αλλά και παραγώγων τους και μάλιστα σε εξαιρετικές αποδόσεις (75-98%). Αξίζει να σημειωθεί, ότι η παρούσα μέθοδος δεν οδηγεί στην απόσπαση της *Boc*-ομάδας από *Boc*-προστατευμένες πρωτοταγείς αμίνες καθώς και από τις *Boc*-προστατευμένες ετεροκυκλικές ενώσεις του ινδολίου και πυρρολίου. Επιπλέον, η γνώση της ενδεχόμενης αποπροστασίας των *N*-*Boc*-ετεροκυκλικών δακτυλίων (ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου) με τη χρήση ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου αναγωγικού αντιδραστηρίου όπως το  $\text{NaBH}_4$ , θεωρούμε ότι είναι πολύ χρήσιμη στην περίπτωση σύνθεσης ενώσεων πολλών σταδίων, με ποικιλία λειτουργικών ομάδων, ορθογωνικά προστατευμένων, διότι αν η συγκεκριμένη αναγωγή επιχειρηθεί σε κάποιο μεταγενέστερο στάδιο της συνολικής σύνθεσης θα δημιουργηθούν εμπλοκές από την αποπροστασία των ως άνω δακτυλίων.



➤ Εισάγεται μια νέα μεθοδολογία σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών (**I**). Σύμφωνα με τη μεθοδολογία αυτή, θα είναι δυνατόν να εντάσσονται στη θέση-2 του δακτυλίου, ποικίλες ομάδες, και μάλιστα, θεωρητικά τουλάχιστον, οι παράπλευρες ομάδες των αμινοξέων ( $\text{R}_2$ ).



Ακολουθώντας το νέο συνθετικό σχήμα συντέθηκε η ένωση **23**

**Θεματική περιοχή:** Εκλεκτική αποπροστασία *N*-*Boc*-ετεροαρωματικών δακτυλίων. Σύνθεση ετεροκυκλικών δακτυλίων.

**Λέξεις κλειδιά:** *tert*-βουτοξυκαρβονυλομάδα, αποπροστασία, ιμιδαζόλιο, πυραζόλιο, πυριμιδίνες.

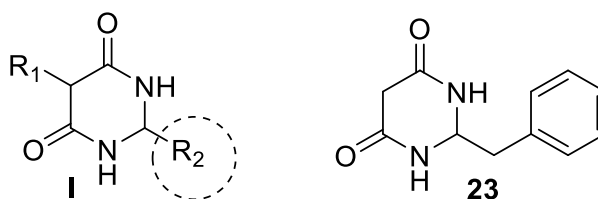
## ABSTRACT

In this project, two subjects were studied with the following results:

➤ A simple method for the selective cleavage of the *N*-Boc protecting group from imidazole, benzimidazoles, pyrazole and their derivatives in good to excellent yields (75-98%) has been developed. It is worth noting that the present method does not lead to the cleavage of the *Boc* group from *Boc*-protected primary amines and from the *Boc*-protected heterocyclic compounds of indole and pyrrole. In addition, the knowledge of a possible deprotection of the *N*-Boc-heterocyclic rings (imidazole, benzimidazole and pyrazole) with the use of a widely-used reducing agent, such as NaBH<sub>4</sub>, we believe it is very useful in the case of a multistep synthesis of compounds with a variety of orthogonally protected functional groups because, if such reduction is attempted at a later stage in the synthetic process, it will result in complications from the deprotection of the aforementioned rings.



➤ A new methodology is introduced for the synthesis of heterocyclic compounds of dihydropyrimidin-4,6 (1*H*, 5*H*)-dione (**I**) derivatives. According to this methodology, it will be possible to insert several groups, as well as, at least in theory, the side chains of the amino acids (R<sub>2</sub>) in the 2-position of the ring. Compound **23** was synthesized following the new synthetic process.



**Subject area:** Selective deprotection of aromatic *N*-Boc heterocycles. Synthesis of heterocycles.

**Keywords:** *tert*-butoxycarbonyl group, deprotection, imidazole, pyrazole, pyrimidines.



**Στην οικογένειά μου**



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα. Μηνακάκη-Μουτεβελή Παναγιώτα, αρχικά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, επιλέγοντας με για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, για τη συνεχή της καθοδήγηση αλλά και για το αμέριστο ενδιαφέρον, τις πολύτιμες συμβουλές και υποστήριξή της σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεωργιάδη Δημήτριο και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Μαγκριώτη Βικτωρία, για τις συμβουλές, καθώς και τις υποδείξεις τους, που συντέλεσαν στην τελική διαμόρφωση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Διδάκτορα του τμήματος Χημείας Γεροκωνσταντή Τριαντάφυλλο-Δημήτριο για την πολύτιμη βοήθειά του και την ουσιαστική συνεργασία που είχαμε καθ'όλη τη διάρκεια της πραγματοποίησης της ερευνητικής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους Καθηγητές και τους συναδέλφους μεταπτυχιακούς φοιτητές του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τα μέλη ΕΔΙΠ του εργαστηρίου για τη βοήθεια τους και την ομαλή συνεργασία που είχαμε κατά τη διάρκεια αυτών των δύο ετών. Ιδίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη διδάκτορα κα. Σακκή Εσθήρ για τη λήψη των φασμάτων μάζας, αλλά και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Μαγκριώτη Βικτωρία, για τη λήψη φασμάτων μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας.

Τέλος, εκτός από τα άτομα με τα οποία συνεργάστηκα στο Πανεπιστήμιο, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, τους γονείς και τον αδερφό μου για την υποστήριξή τους καθώς και για την ηθική τους συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....</b>	<b>18</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>20</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>20</b>
1.1 Προστασία λειτουργικών ομάδων .....	20
1.1.1 Εισαγωγή Boc-προστατευτικής ομάδας .....	21
1.1.2 Αποπροστασία της Boc ομάδας σε όξινες συνθήκες .....	22
1.1.3 Αποπροστασία της Boc ομάδας σε αλκαλικές συνθήκες .....	23
1.2 Ετεροκυκλικοί δακτύλιοι με δομή διυδροπυριμιдино-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διόνης .....	26
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>30</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....</b>	<b>30</b>
2.1 Εκλεκτική αποπροστασία του N-Boc-ιμιδαζολίου με NaBH <sub>4</sub> σε απόλυτη ή / και 95% EtOH .....	30
2.2 Νέα μέθοδος σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιдино-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διονών. ....	31
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>32</b>
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ .....</b>	<b>32</b>
3.1 Εκλεκτική αποπροστασία των N-Boc-παραγώγων των ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου με NaBH <sub>4</sub> σε απόλυτη ή 95 % EtOH. ....	32
3.2 Νέα μέθοδος σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιдино-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διονών. ....	37
3.2.1.1 Μετάθεση Curtius σε αμινοξέα που οδηγεί σε gem διαμίνες. ....	38
3.2.1.2 Από αλδεΐδες και αμίδια προκύπτουν gem-διαμίνες .....	40
3.2.2 Χρήση gem-διαμινών στη διερεύνηση της βιολογικής δραστηριότητας των retro-inverso ισομερών πεπτιδίων. ....	40

3.2.3 Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα των διυδροπυριμιδινο-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διονών ....	42
3.2.4.1 Πορεία αντιδράσεων για τη σύνθεση της ένωσης (23).....	43
3.2.4.2 Αποτίμηση των φασμάτων <sup>1</sup> H NMR <sup>13</sup> C NMR της ένωσης 36 .....	44
3.2.4.3 Ανεπιτυχείς προσπάθειες κυκλοποίησης για τη σύνθεση του προϊόντος 23.	49
3.2.4.4 Πορεία αντιδράσεων για τη σύνθεση των ενώσεων (24–26) .....	51
3.2.4.5 Αποτίμηση των φασμάτων μάζας των ενώσεων 24-26 .....	53
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>55</b>
4.1 Γενικά .....	55
4.2 Εκλεκτική αποπροστασία του <i>N</i> -Boc-ιμιδαζολίου με NaBH <sub>4</sub> σε EtOH (απόλυτη και 95 %). .....	57
4.3. Γενική πορεία της αντίδρασης των υποστρωμάτων με NaBH <sub>4</sub> σε dry ή 95% EtOH (πίνακας 1) .....	66
4.4 Σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιδινο-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διονών. ....	69
<b>Συντμήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια .....</b>	<b>89</b>
<b>ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>92</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Χρήση των αντιδραστηρίων Boc <sub>2</sub> O (I) και BocON (II) για την προστασία αμινομάδας.....	22
Σχήμα 2: Μηχανισμός απόσπασης Boc-προστατευτικής ομάδας σε όξινες συνθήκες. .	22
Σχήμα 3: Προσθήκη ZnBr <sub>2</sub> παρουσία CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> για εκλεκτική Boc αποπροστασία του δι-Boc παραγώγου της ισταμίνης. ....	23
Σχήμα 4: Εκλεκτική αποπροστασία N-Boc παραγώγων ετεροκυκλικών αμινών χρησιμοποιώντας silica gel παρουσία διχλωρομεθανίου.....	23
Σχήμα 5: Αποπροστασία του Boc παραγώγου του ιμιδαζολίου παρουσία διαλύματος NH <sub>3</sub> σε MeOH <sup>23</sup> . ....	24
Σχήμα 6: Απόσπαση της Boc ομάδας, από δομή πυρρολίου χρησιμοποιώντας μεθοξείδιο του νατρίου (NaOMe) ως καταλύτη <sup>24</sup> .....	24
Σχήμα 7: Απόσπαση της Boc ομάδας από δακτύλιο ινδολίου με Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>25</sup> στους 70 °C. ....	24
Σχήμα 8: Εκλεκτική αποπροστασία του N-Boc παραγώγου της θρυπταμίνης, μέσω προσθήκης διαλύματος TBAF <sup>26</sup> .....	24
Σχήμα 9: Διάσπαση της Boc ομάδας του ινδολίου παρουσία καταλύτη Sn(OTf) <sub>2</sub> και διαλύτη CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>27</sup> . ....	25
Σχήμα 10: Θερμική διάσπαση της Boc ομάδας σε παράγωγο πυρρολίου σε θερμοκρασία 180 °C <sup>28</sup> . ....	25
Σχήμα 11: Αποπροστασία του Boc-βενζιμιδαζολίου, χρησιμοποιώντας H <sub>2</sub> O στους 100°C <sup>29</sup> . ....	25
Σχήμα 12: Boc αποπροστασία πρωτοταγών αμινών, παρουσία περίσσειας NaOtBu και διαλύτη 2-MeTHF <sup>30</sup> .....	25
Σχήμα 13: Προσθήκη K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> παρουσία διαλύτη MeOH, για εκλεκτική Boc αποπροστασία του δι-Boc παραγώγου της ισταμίνης <sup>31</sup> . ....	26
Σχήμα 14: Αποπροστασία του N-Boc παραγώγου της οξινδόλης παρουσία Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> και διαλύτη DME σε αναρροή <sup>32</sup> . ....	26

Σχήμα 15: Υδρολυτική διάσπαση της Boc ομάδας του <i>N</i> -Boc παραγώγου του ιμιδαζολίου, καταλυόμενη από ιοντικά υγρά. <sup>33</sup>	26
Σχήμα 16: Δομή πυριμιδίνης και φυσικών προϊόντων, όπου αυτή απαντάται.	27
Σχήμα 17: Παράγωγα 1,3 πυριμιδίνης με φαρμακευτική δράση.	27
Σχήμα 18: Διυδροπυριμιδινό-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διόνες με αναγωγή παραγώγων βαρβιτουρικού και θειοβαρβιτουρικού οξέος.	28
Σχήμα 19: Διυδροπυριμιδινό-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διόνες από παράγωγα μηλονικού οξέος με καρβοξυλικά οξέα και παράγωγά τους	29
Σχήμα 20: Αποπροστασία της <i>N</i> -Boc-προστατευτικής ομάδας ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου με NaBH <sub>4</sub> σε απόλυτη ή 95 % EtOH	30
Σχήμα 21: Δομή διυδροπυριμιδινό-4,6 (1 <i>H</i> , 5 <i>H</i> )-διονών, η σύνθεση των οποίων αποτελεί στόχο της παρούσας εργασίας.	31
Σχήμα 22: Αποπροστασία των <i>N</i> <sup>im</sup> -Boc παραγώγων του ιμιδαζολίου παρουσία NaBH <sub>4</sub> και διαλύτη ξηρή ή 95 % EtOH.	32
Σχήμα 23: Αποπροστασία των <i>N</i> -Boc παραγώγων του βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου παρουσία NaBH <sub>4</sub> και διαλύτη ξηρή ή 95 % EtOH.	33
Σχήμα 24: Οι χημικές δομές των ενώσεων <b>23-26</b> .	37
Σχήμα 25: Μηχανισμός της μετάθεσης Curtius	38
Σχήμα 26: Αντιδράσεις του ισοκυανικού εστέρα.	39
Σχήμα 27: Σύμπλοκο τριτοταγούς βάσης και ισοκυανικού εστέρα.	39
Σχήμα 28: <i>N</i> , <i>N'</i> -διυποκατεστημένη <i>gem</i> -διαμίνη από <i>L</i> -φαινυλαλανίνη.	39
Σχήμα 29: Σύνθεση <i>gem</i> -διαμινών από αλδεΐδες και BocNH <sub>2</sub> .	40
Σχήμα 30: Μερικώς τροποποιημένα retro-inverso ισομερή ενός μητρικού πεπτιδίου.	41
Σχήμα 31: Αντίστροφη πορεία σύνθεσης για τις ενώσεις <b>23-26</b> .	42
Σχήμα 32: Πορεία σύνθεσης της ένωσης <b>23</b> .	43
Σχήμα 33: Ανεπιτυχείς προσπάθειες κυκλοποίησης για τη σύνθεση του προϊόντος <b>23</b> .	49
Σχήμα 34: Μηχανισμός κυκλοποίησης τύπου 6-exo-trig για τη σύνθεση του <b>23</b> .	49
Σχήμα 35: Αντίδραση αλδιμινών με πυρηνόφιλα.	50
Σχήμα 36: Σύνθεση των ενώσεων <b>24-26</b> .	51

Σχήμα 37: Σύνθεση των ενώσεων <b>53</b> και <b>54</b> . .....	51
Σχήμα 38: Μερική σαπωνοποίηση του C-φαινυλο- μηλονικού οξέος. ....	51

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Φάσμα $^1\text{H}$ -NMR της ένωσης <b>36</b> σε διαλύτη DMSO- <i>d</i> 6. ....	45
Εικόνα 2: Φασμα $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης <b>36</b> σε διαλύτη DMSO- <i>d</i> 6. ....	46
Εικόνα 3: Φασμα $^1\text{H}$ -NMR της ένωσης <b>23</b> σε διαλύτη DMSO- <i>d</i> 6. ....	46
Εικόνα 4: Φασμα $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης <b>23</b> σε διαλύτη DMSO- <i>d</i> 6. ....	47
Εικόνα 5: Φάσμα μάζας του προϊόντος <b>23</b> . ....	48
Εικόνα 6: Φάσμα μάζας της ένωσης <b>24</b> . ....	53
Εικόνα 7: Φάσμα μάζας της ένωσης <b>25</b> . ....	53
Εικόνα 8: Φάσμα μάζας της ένωσης <b>26</b> . ....	54





## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Αποπροστασία των <i>N</i> -Boc παραγώγων ετεροκυκλικών ενώσεων παρουσία $\text{NaBH}_4$ .....	35
--	----

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η παρούσα ερευνητική εργασία διεκπεραιώθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, από τον Οκτώβριο του 2018 έως το Σεπτέμβριο του 2020, υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας κας Μηνακάκη-Μουτεβελή Παναγιώτας.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Προστασία λειτουργικών ομάδων

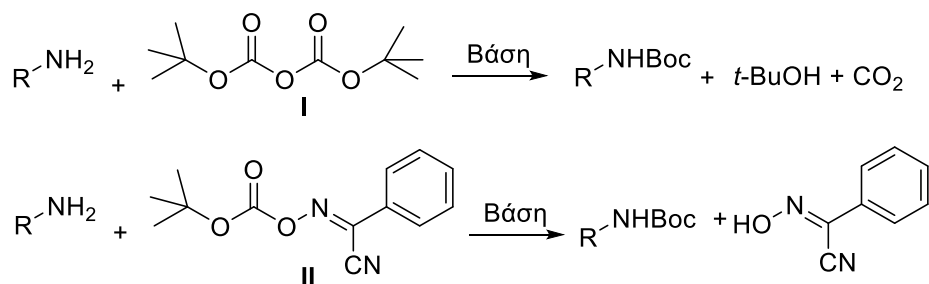
Ο ρόλος των προστατευτικών ομάδων στην οργανική σύνθεση, είναι αναμφίβολα ιδιαίτερα σημαντικός, όπως διαπιστώνεται από την εκτεταμένη χρήση των ομάδων αυτών για τη σύνθεση ενώσεων με ποικίλες λειτουργικές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, οι προστατευτικές ομάδες χρησιμοποιούνται με σκοπό την επιλεκτική διεξαγωγή μιας χημικής αντίδρασης σε μια συγκεκριμένη θέση της ένωσης, χωρίς να συμμετέχουν οι «προστατευμένες» λειτουργικές ομάδες. Προκειμένου μια ομάδα να θεωρείται ως προστατευτική θα πρέπει η αντίδραση προστασίας να γίνεται υπό ήπιες συνθήκες και να έχει τέτοια χαρακτηριστικά ώστε να μην επιφέρει μόνιμη αλλοίωση της λειτουργικής ομάδας. Συγχρόνως πρέπει να μπορεί να απομακρύνεται στο τέλος της συνθετικής πορείας με ήπιες συνθήκες, με γρήγορο και εύκολο τρόπο, χρησιμοποιώντας αντιδραστήρια και διαλύτες που είναι οικονομικά, μη τοξικά και φιλικά προς το περιβάλλον, ώστε και η λειτουργική ομάδα να αποκαλύπτεται και τα παραπροϊόντα να απομακρύνονται εύκολα και, το σημαντικότερο, να μην προσβάλλεται το τελικό προϊόν. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία προστατευτικών ομάδων, που σχετίζονται με όλες τις λειτουργικές ομάδες (υδροξυλομάδες, θειόλες, αμινομάδες, καρβοξυλομάδες κ.ά.). Πολλές φορές απαιτείται η συνύπαρξη περισσότερων της μιας προστατευτικών ομάδων διαφορετικών λειτουργικών ομάδων. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να επιλέγεται τέτοιο προστατευτικό σχήμα ώστε να αποπροστατεύεται μια λειτουργική ομάδα υπό συνθήκες που να μην θίγονται άλλες προστατευτικές ομάδες. Σε αυτές τις περιπτώσεις που είναι και οι περισσότερες, το συνθετικό σχήμα προστασίας χαρακτηρίζεται ως ορθογωνικό. Η ανάπτυξη ήπιων και εκλεκτικών μεθόδων για την προστασία των λειτουργικών ομάδων, αποτελεί διαχρονικά αντικείμενο έρευνας για τους συνθετικούς οργανικούς χημικούς. Ειδικότερα, η προστασία της αμινομάδας στοιχειοθετεί έναν από τους πιο θεμελιώδεις και χρήσιμους μετασχηματισμούς κατά τη διάρκεια της σύνθεσης πληθώρας φυσικών προϊόντων και μάλιστα πεπτιδίων. Μια ομάδα που

χρησιμοποιείται εκτεταμένα στην ετεροκυκλική και πεπτιδική σύνθεση για την προστασία των αμινών είναι η ***tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο** προστατευτική ομάδα (**Boc ομάδα**). Η Boc ομάδα χρησιμοποιείται ευρύτατα στην οργανική σύνθεση, για την προστασία της αμινομάδας, με στόχο την παρασκευή ποικίλων ετεροκυκλικών ενώσεων, καθώς και στον τομέα της πεπτιδικής χημείας για τη σύνθεση διάφορων βιοδραστικών προϊόντων πεπτιδικής φύσεως. Οι καρβαμικοί *tert*-βουτυλεστέρες είναι ασταθείς παρουσία ισχυρών οξέων, ενώ παραμένουν σταθεροί υπό βασικές συνθήκες και κατά τη διάρκεια καταλυτικής υδρογόνωσης. Επιπλέον, οι παραπάνω μπορούν να συνυπάρξουν με μία ποικιλία προστατευτικών ομάδων στο ίδιο μόριο (*N*-Cbz, *N*-Fmoc, βενζυλεστέρες), καθιστώντας έτσι εφικτή τη σύνθεση διαφόρων πρωτεϊνών, πεπτιδίων και φυσικών προϊόντων τα οποία απαιτούν ορθογωνική προστασία κατά τη διάρκεια της σύνθεσής τους<sup>1, 2</sup>.

#### 1.1.1 Εισαγωγή Boc-προστατευτικής ομάδας

Διάφορα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν για την εισαγωγή της Boc-προστατευτικής ομάδας. Ο *tert*-βουτυλεστέρας του χλωρομυρμηγκικού οξέος<sup>3</sup>, ο *tert*-βουτυλεστέρας του φθορομυρμηγκικού οξέος<sup>4</sup>, σταθερότερος του πρώτου και στη συνέχεια ο *tert*-βουτυλεστέρας του αζιδομυρμηγκικού οξέος<sup>5</sup>. Ο τελευταίος παρασκευαζόταν *in situ* από Boc-υδραζίδιο με νιτρώδες οξύ, αλλά είχε το μειονέκτημα ότι ήταν εκρηκτικό και ότι το υδραζωτικό οξύ (HN<sub>3</sub>), που παραγόταν κατά την αντίδραση προστασίας, είναι πολύ τοξικό.

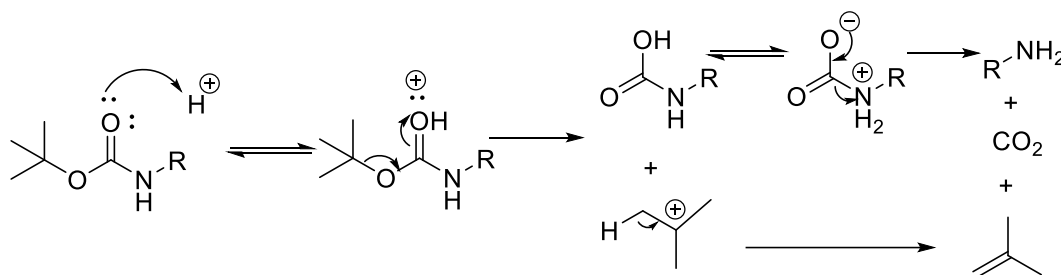
Τελικά επικράτησε το ασφαλέστερο αντιδραστήριο Boc<sub>2</sub>O (**I**, Boc ανυδρίτης ή *tert*-βουτυλεστέρας του πυρανθρακικού οξέος, **Σχήμα 1**),<sup>6,7</sup> που προστατεύει την αμινομάδα, αμίδια αλλά και τις NH ομάδες ετεροκυκλικών δακτυλίων ιμιδαζολίου, ινδολίου, πυραζολίου, πυρρολίου παρουσία βάσης (NaOH, DMAP, κ. ά.). Πολύ αποτελεσματικά επίσης αντιδραστήρια αποδείχθηκαν και τα *tert*-βουτοξυκαρβονυλο παράγωγα διαφόρων οξιμών που προέρχονταν από το χλωρομυρμηγκικό οξύ, με κύριο αντιπρόσωπο την ένωση Boc-ON [**II**, 2-(*t*-βουτοξυκαρβονυλοξυ-ιμινο)-2-φαινυλοακετονιτρίλιο, **Σχήμα 1**)<sup>8</sup>.



**Σχήμα 1:** Χρήση των αντιδραστηρίων  $\text{Boc}_2\text{O}$  (I) και  $\text{BocON}$  (II) για την προστασία αμινομάδας.

### 1.1.2 Αποπροστασία της *Boc* ομάδας σε όξινες συνθήκες

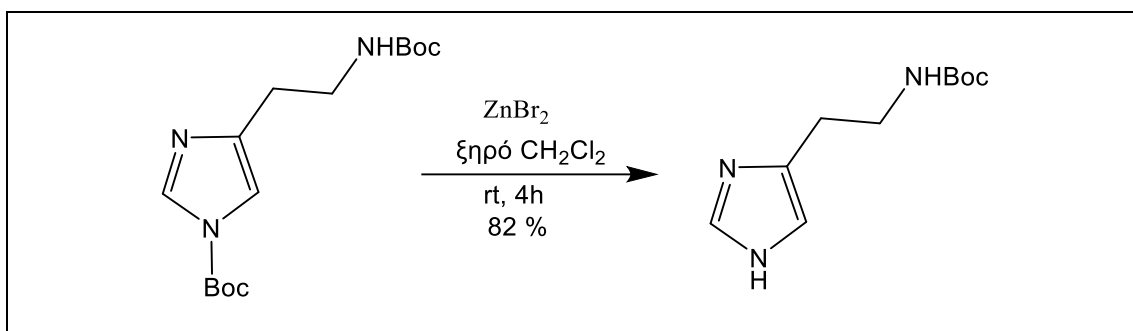
Η απομάκρυνση της *tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο- προστατευτικής ομάδας, επιτυγχάνεται κυρίως σε όξινες συνθήκες, όπως φαίνεται στον παρακάτω μηχανισμό.



**Σχήμα 2:** Μηχανισμός απόσπασης *Boc*-προστατευτικής ομάδας σε όξινες συνθήκες.

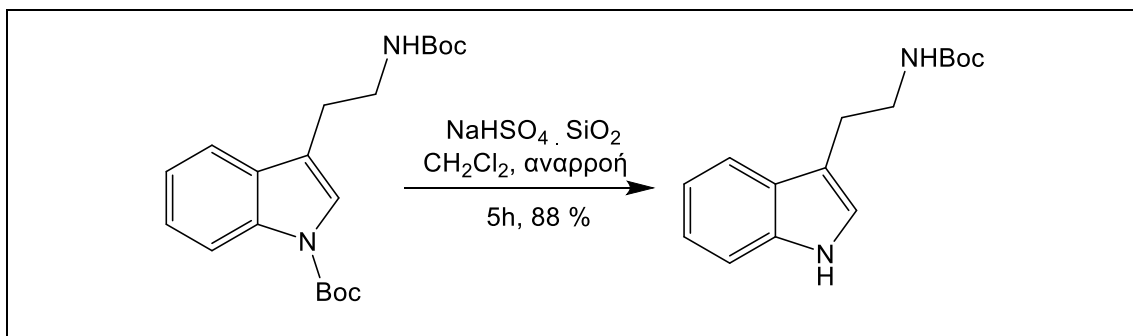
Ως οξέα χρησιμοποιούνται  $\text{HCl}$  σε οργανικούς διαλύτες όπως διοξάνη<sup>9</sup> και οξικό αιθυλεστέρα<sup>10</sup>,  $\text{TFA}$  σε  $\text{DCM}$ <sup>11</sup>, 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  /διοξάνη<sup>12</sup>, 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ <sup>13</sup>, ή  $\text{HNO}_3$  σε  $\text{DCM}$ <sup>14</sup>. Άλλα αντιδραστήρια όξινου χαρακτήρα είναι ο συνδυασμός  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  σε συνδυασμό με  $\text{PhOH}$  για τη διάσπαση της *Boc* ομάδας κατά τη διάρκεια της πεπτιδικής σύνθεσης σε στερεά φάση<sup>15</sup>, ή ακόμη και οξέα Lewis όπως  $\text{SnCl}_4/\text{AcOEt}$  για θειοαμίδια<sup>16</sup> και  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6/\text{CH}_3\text{CN}$ <sup>17</sup>. Για *Boc*-προστατευμένες ανιλίνες ως μέσον αποπροστασίας έχει επίσης αναφερθεί το  $\text{H}_2\text{O}$  στους 150 °C<sup>18</sup>. Στην περίπτωση δι-*Boc*-προστατευμένων αμινών και για την απομάκρυνση της μιας μόνον *Boc*-ομάδας ως αντιδραστήρια έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία τα αντιδραστήρια  $\text{LiBr}/\text{CH}_3\text{CN}$ <sup>19</sup> καθώς και  $\text{Zn}$  ή  $\text{In}/\text{MeOH}$ <sup>20</sup>.

Χαρακτηριστική είναι και η εκλεκτική αποπροστασία με οξύ Lewis ( $\text{ZnBr}_2$ )/ $\text{DCM}$ <sup>21</sup> της *Boc*-ομάδας από τον ετεροκυκλικό δακτύλιο του ιμιδαζολίου, παρουσία *Boc*-προστατευμένης αμινομάδας.



**Σχήμα 3:** Προσθήκη  $\text{ZnBr}_2$  παρουσία  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  για εκλεκτική Boc αποπροστασία του δι-Boc παραγώγου της ισταμίνης.

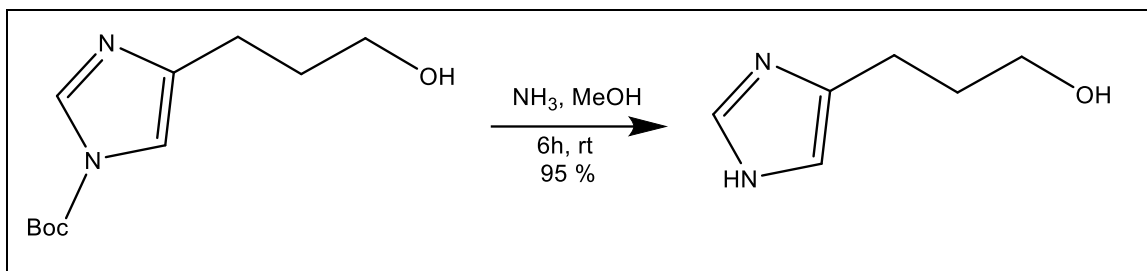
Επίσης με  $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2 / \text{DCM}$  και θέρμανση<sup>22</sup> μπορεί να επιτευχθεί η αποπροστασία του Boc-ινδολίου παρουσία Boc-προστατευμένης αμινομάδας.



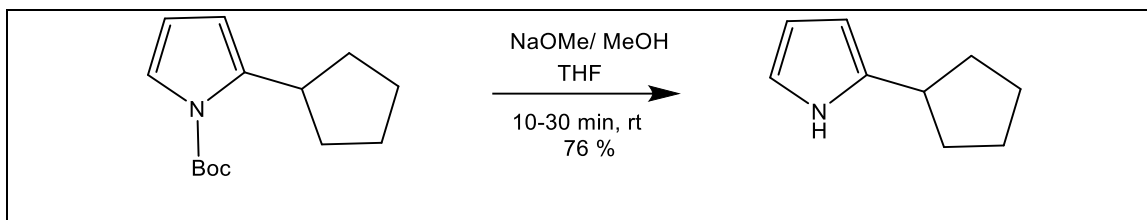
**Σχήμα 4:** Εκλεκτική αποπροστασία *N*-Boc παραγώγων ετεροκυκλικών αμινών χρησιμοποιώντας silica gel παρουσία διχλωρομεθανίου.

### 1.1.3 Αποπροστασία της Boc ομάδας σε αλκαλικές συνθήκες

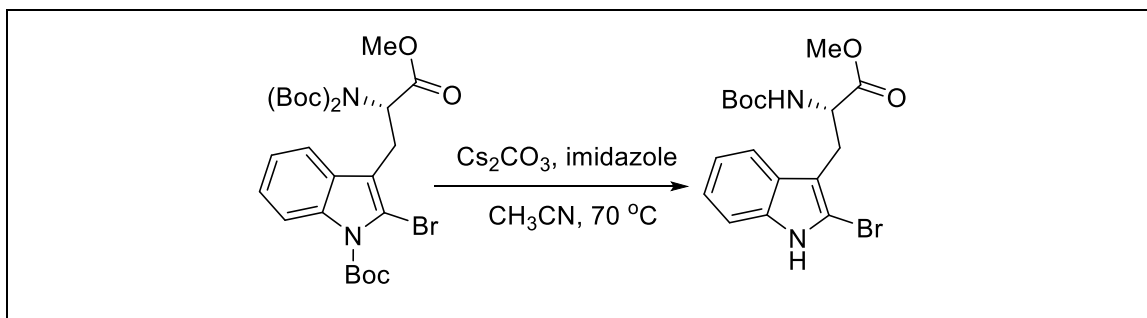
Η Boc-ομάδα ως προστατευτική ομάδα ετεροκυκλικών ενώσεων (με εξαίρεση την περίπτωση υπ. αρ. 8), μπορεί να απομακρυνθεί και σε αλκαλικές συνθήκες, όπως φαίνεται στις παρακάτω περιπτώσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορες τέτοιες συνθήκες, συχνά χωρίς να διευκρινίζεται αν η εφαρμογή τους αφορά όλους τους ετεροκυκλικούς δακτυλίους ή μόνον αυτούς που εμφανίζονται ως παραδείγματα στις αντίστοιχες δημοσιεύσεις. Παραθέτουμε συνοπτικά τις περιπτώσεις αυτές, όπως εμφανίζονται στη βιβλιογραφία.



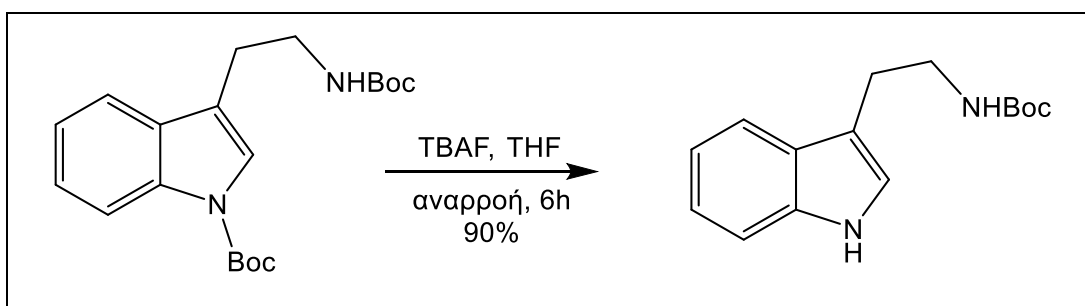
Σχήμα 5: Αποπροστασία του Boc παραγώγου του ιμιδαζολίου παρουσία διαλύματος  $\text{NH}_3$  σε  $\text{MeOH}$ <sup>23</sup>.



Σχήμα 6: Απόσπαση της Boc ομάδας, από δομή πυρρολίου χρησιμοποιώντας μεθοξείδιο του νατρίου ( $\text{NaOMe}$ ) ως καταλύτη<sup>24</sup>.

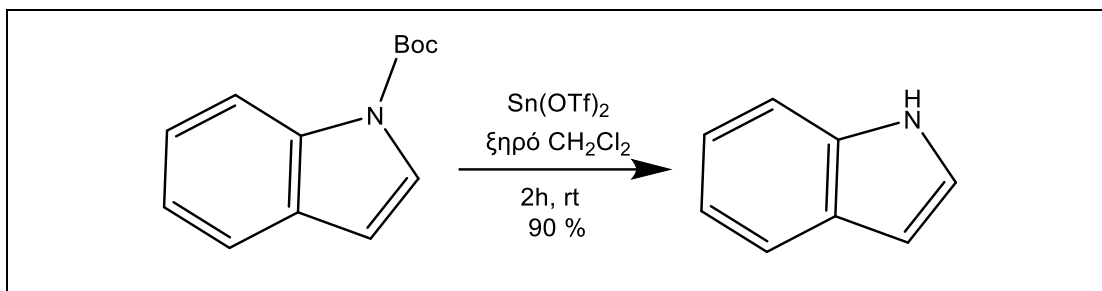


Σχήμα 7: Απόσπαση της Boc ομάδας από δακτύλιο ινδολίου με  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ <sup>25</sup> στους  $70^\circ\text{C}$ .

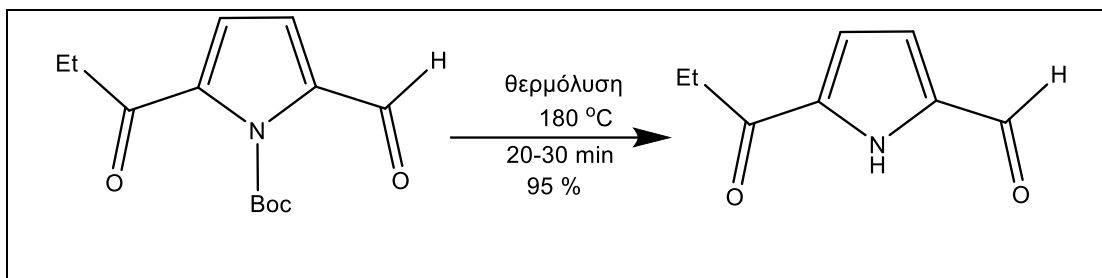


Σχήμα 8: Εκλεκτική αποπροστασία του *N*-Boc παραγώγου της θρυπταμίνης, μέσω προσθήκης διαλύματος  $\text{TBAF}$ <sup>26</sup>.

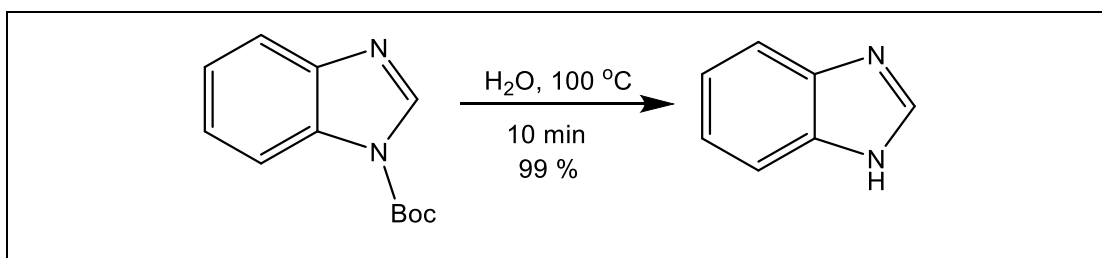




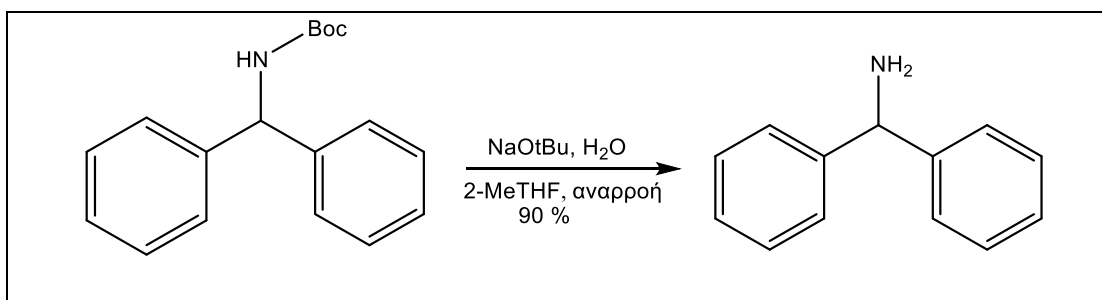
Σχήμα 9: Διάσπαση της Boc ομάδας του ινδολίου παρουσία καταλύτη  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  και διαλύτη  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>27</sup>.



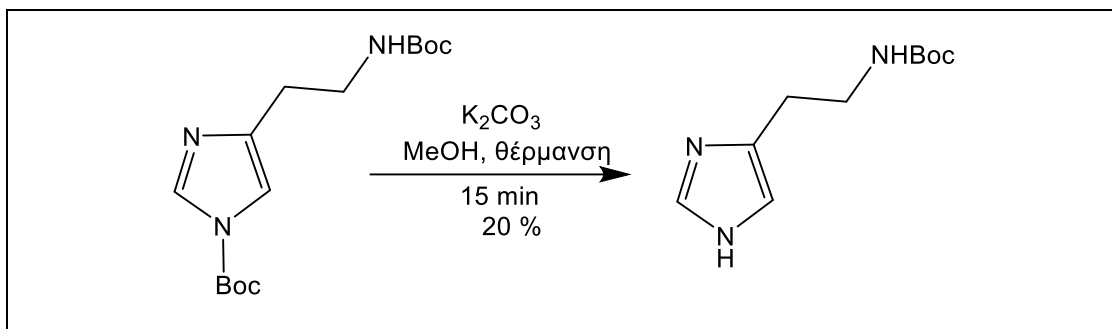
Σχήμα 10: Θερμική διάσπαση της Boc ομάδας σε παράγωγο πυρρολίου σε θερμοκρασία  $180^\circ\text{C}$ <sup>28</sup>.



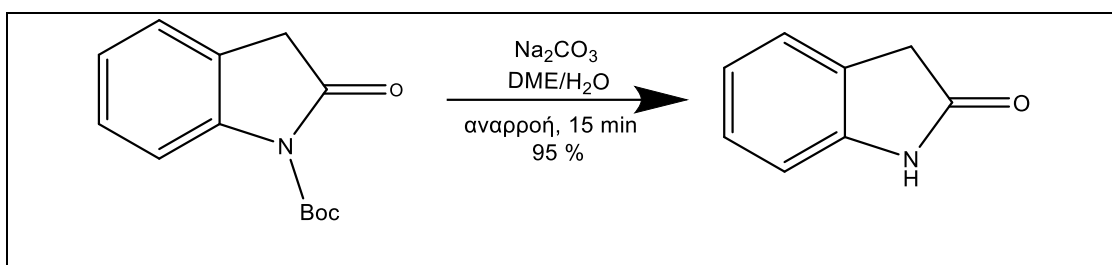
Σχήμα 11: Αποπροστασία του Boc-βενζιμιδαζολίου, χρησιμοποιώντας  $\text{H}_2\text{O}$  στους  $100^\circ\text{C}$ <sup>29</sup>.



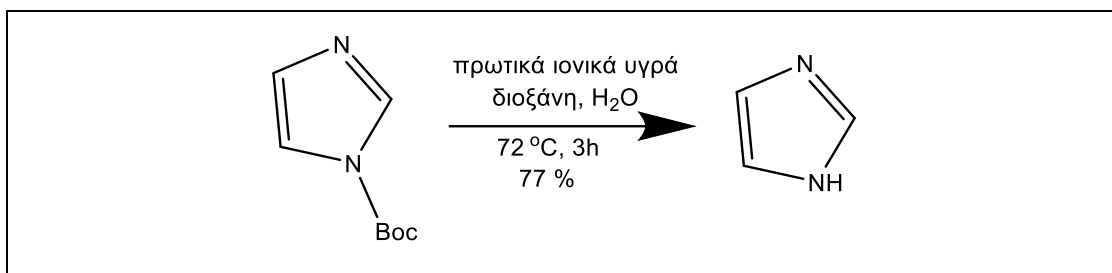
Σχήμα 12: Boc αποπροστασία πρωτοταγών αμινών, παρουσία περίσσειας  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  και διαλύτη 2-MeTHF<sup>30</sup>.



**Σχήμα 13:** Προσθήκη  $K_2CO_3$  παρουσία διαλύτη MeOH, για εκλεκτική Boc αποπροστασία του δι-Boc παραγώγου της ισταμίνης<sup>31</sup>.



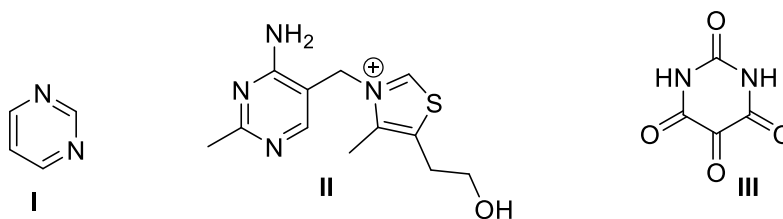
**Σχήμα 14:** Αποπροστασία του *N*-Boc παραγώγου της οξινδόλης παρουσία  $Na_2CO_3$  και διαλύτη DME σε αναρροή<sup>32</sup>.



**Σχήμα 15:** Υδρολυτική διάσπαση της Boc ομάδας του *N*-Boc παραγώγου του ιμιδαζολίου, καταλυόμενη από ιοντικά υγρά.<sup>33</sup>

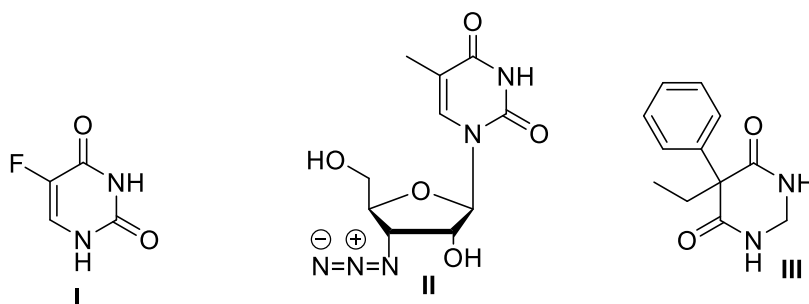
## 1.2 Ετεροκυκλικοί δακτύλιοι με δομή διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διόνης

**1.2.1** Η πυριμιδίνη ή 1,3 διαζίνη (I) είναι εξαμελής αρωματικός δακτύλιος με δύο άτομα N σε θέση 1,3 του δακτυλίου. Η δομή της, είτε ως υποκατεστημένος δακτύλιος είτε σε συμπυκνωμένα συστήματα με άλλους δακτυλίους απαντάται σε πλήθος φυσικών προϊόντων<sup>34</sup> όπως τα νουκλεοτίδια αφού η δομή της βρίσκεται στις βάσεις του DNA και RNA, η θειαμίνη ή βιταμίνη B<sub>1</sub> (II) και η αλλοξάνη (III), (Σχήμα 16).



**Σχήμα 16: Δομή πυριμιδίνης και φυσικών προϊόντων, όπου αυτή απαντάται.**

Μία σειρά συνθετικών ενώσεων επίσης, με φαρμακοφόρο ομάδα τον πυριμιδινικό δακτύλιο, έχουν επιδείξει δραστικότητα αντιβακτηριακή, αντικαρκινική, αντί HIV-1, καθώς και δραστικότητα έναντι του ιού της ερυθράς<sup>35</sup>. Στο παρακάτω **σχήμα 17** δίνονται οι χημικοί τύποι διαφόρων φαρμάκων, παραγώγων 1,3 πυριμιδινών και συγκεκριμένα της 2-φθοροουρακίλης (**I**)<sup>36</sup> με αντικαρκινική δράση, του φαρμάκου AZT<sup>37</sup> για την αντιμετώπιση του ιού του AIDS και τέλος την ένωση 5-αίθυλο, 5-φαινυλοδιυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διόνη (**III**)<sup>38</sup>, που έχει χρησιμοποιηθεί φαρμακευτικά για την αντιμετώπιση των σπασμών κατά την επιληψία.



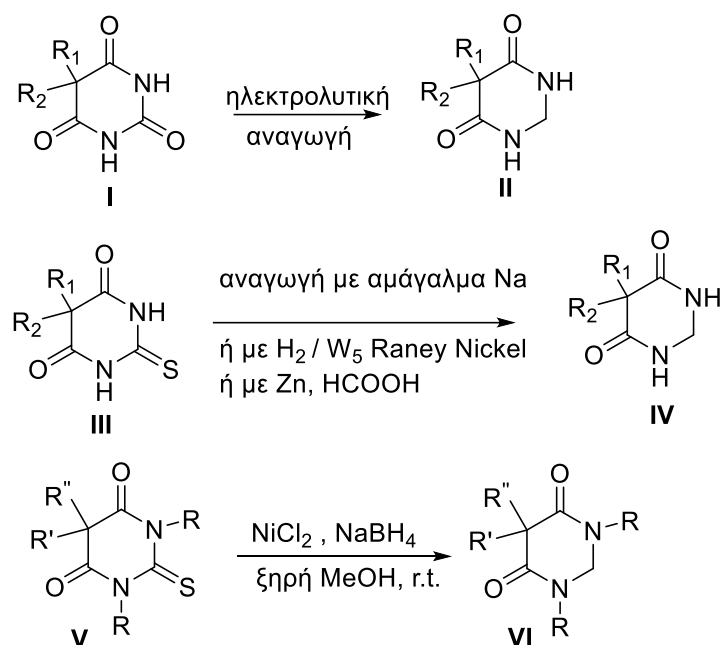
**Σχήμα 17: Παράγωγα 1,3 πυριμιδίνης με φαρμακευτική δράση.**

**1.2.2** Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στις, μέχρι τώρα γνωστές, συνθετικές πορείες των διυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών, γιατί αυτές αποτελούν το 2<sup>ο</sup> μέρος της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Οι ενώσεις αυτές μπορούν να συντεθούν<sup>39</sup> μέσω δύο πορειών A, B όπως παρουσιάζονται στα **σχήματα 18** και **19** αντίστοιχα.

**A.** Με ηλεκτρολυτική αναγωγή παραγώγων του βαρβιτουρικού (**I**) ή με αναγωγή του 2-θειοβαρβιτουρικού οξέος (**II**). Στην περίπτωση των ενώσεων (**II**) η αναγωγή γίνεται με αμάγαλμα Na ή με υδρογόνωση και χρήση καταλύτη W<sub>5</sub> Raney Nickel ή με Zn/HCOOH. Όλες αυτές οι αντιδράσεις αναγωγής εμφανίζουν χαμηλές αποδόσεις λόγω παραπροϊόντων. Ένα μεταγενέστερο

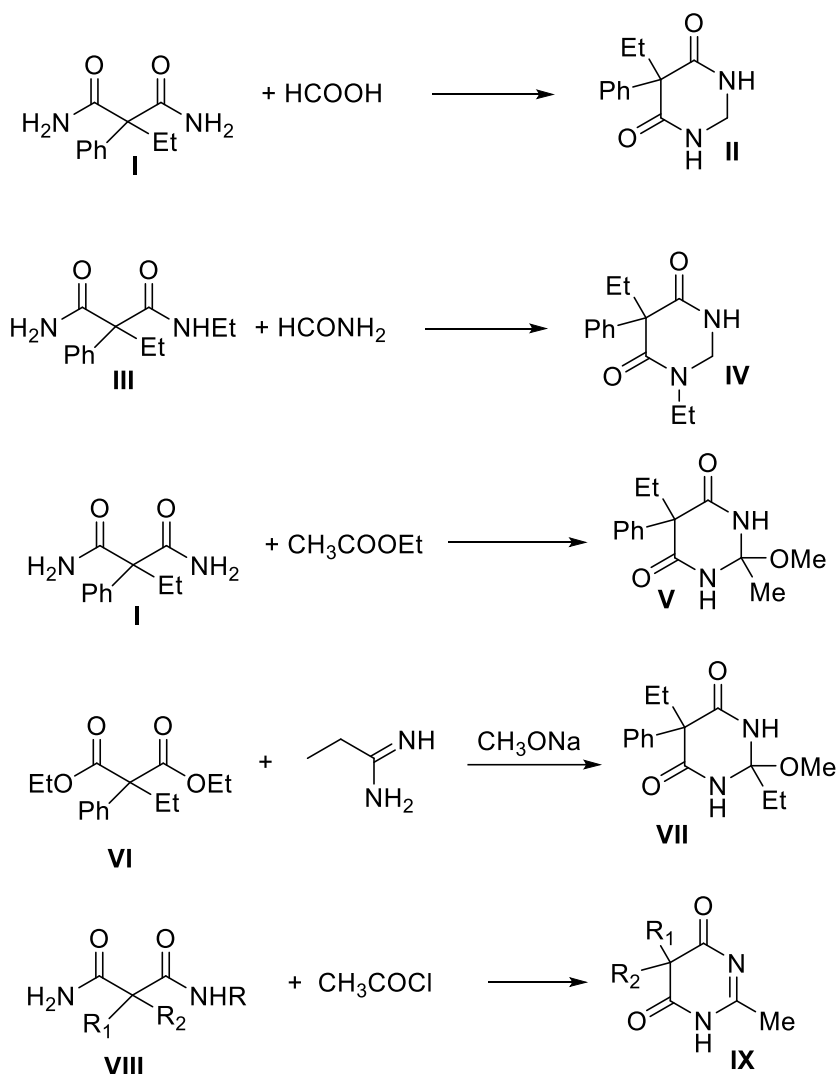
αναγωγικό σχήμα με πολύ καλύτερα αποτελέσματα<sup>40</sup> είναι αυτό του  $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$  σε διαλύτη απόλυτη  $\text{MeOH}$  και θερμοκρασία δωματίου. Με το αναγωγικό αυτό σχήμα συντέθηκαν πολλές εξαϋδρο-πυριμιдино-διόνες (**VI**) όπως φαίνεται στο **σχήμα 18**.



**Σχήμα 18: Διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διόνες με αναγωγή παραγώγων βαρβιτουρικού και θειοβαρβιτουρικού οξέος.**

**B.** Παράγωγα του μηλονικού οξέος αντιδρούν με καρβοξυλικά οξέα ή παράγωγά τους.<sup>41</sup> Ειδικότερα, C-διυποκατεστημένα μηλονυλοδιαμίδια (**I**, **III**) αντιδρούν με μυρμηκικό οξύ ή φορμαμίδιο αντίστοιχα οδηγώντας στις ενώσεις **II** και **IV**. Από C-υποκατεστημένα μηλονυλοδιαμίδια με εστέρες οξέων (πχ οξικό αιθυλεστέρα) καθώς και από C-υποκατεστημένους μηλονυλοδιεστέρες (**VI**) με αμιδίνες προκύπτουν εξαϋδρο-διοξο-2-αλκοξυ-πυριμιδίνες (**V**, **VII**) αντίστοιχα. Τέλος από C-υποκατεστημένα μηλονυλοδιαμίδια (**VIII**) και χλωρίδια οξέων (πχ ακετυλοχλωρίδιο), λαμβάνονται τετραϋδρο-διοξο-πυριμιδίνες (**IX**).

Αναγωγή των ενώσεων **V**, **VII** και **IX** οδηγεί στις αντίστοιχες επιθυμητές εξαϋδρο-διοξο-πυριμιδίνες.



**Σχήμα 19: Διυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διόνες από παράγωγα μηλονικού οξέος με καρβοξυλικά οξέα και παράγωγά τους.**

Η βιβλιογραφία για τις ενώσεις αυτές δεν είναι ιδιαίτερος πρόσφατη αλλά ούτε και εκτενής. Σε όλες τις μεθόδους παρασκευής αναφέρονται μέτριες αποδόσεις και αρκετά παραπροϊόντα. Είναι επομένως ενδιαφέρουσα -κατά την άποψή μας- η αναζήτηση και νέων συνθετικών πορειών που να οδηγούν σε συγκεκριμένες δομές εξαΰδρο-πυριμιδινών και αυτό αποτέλεσε τον δεύτερο στόχο της παρούσας εργασίας, όπως θα αναλυθεί και στο επόμενο κεφάλαιο.

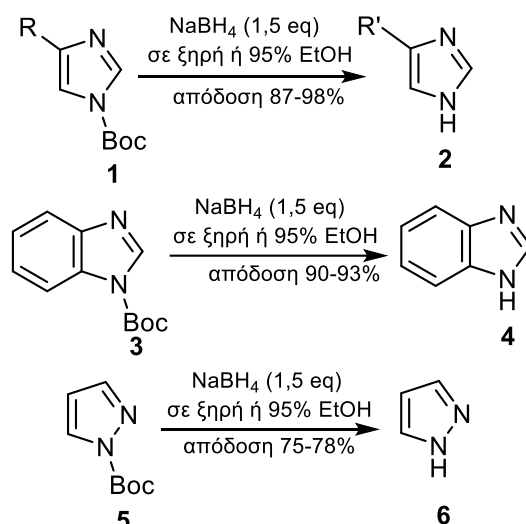
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

#### 2.1 Εκλεκτική αποπροστασία του *N*-Boc-ιμιδαζολίου με $\text{NaBH}_4$ σε απόλυτη ή / και 95% EtOH

Σε προηγούμενη εργασία του εργαστηρίου μας<sup>42</sup>, κατά την αντίδραση αναγωγής της λειτουργικής ομάδας μεθυλεστέρα προς αλκοόλη με  $\text{NaBH}_4$  με διαλύτη απόλυτη EtOH σε ένωση με δομή που συμπεριελάμβανε *N*-Boc-βενζιμιδαζόλιο, είχε παρατηρηθεί αποπροστασία του ετεροκυκλικού αρωματικού δακτυλίου του βενζιμιδαζολίου. Η αποπροστασία αυτή ήταν απρόσμενη και μάλιστα έλαβε χώρα σε σύντομο χρονικό διάστημα (< 1 h), χωρίς να αναφέρεται κάτι στη σχετική βιβλιογραφία.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας ερευνητικής εργασίας κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί η εν λόγω αποπροστασία για να διαπιστωθεί αν υπήρχε διαφοροποίηση με την *N*-Boc-προστατευμένη πρωτοταγή αμινομάδα και κυρίως με άλλους *N*-Boc-προστατευμένους ετεροκυκλικούς δακτυλίους (πυρρόλιο, πυραζόλιο, ινδόλιο). Συνοπτικά, η αποπροστασία λαμβάνει χώρα εκλεκτικά στον δακτύλιο ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου σε υψηλή απόδοση, με χρήση του αναγωγικού αντιδραστήριου  $\text{NaBH}_4$ .

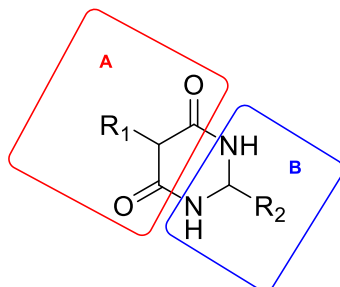


Σχήμα 20: Αποπροστασία της *N*-Boc-προστατευτικής ομάδας ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου με  $\text{NaBH}_4$  σε απόλυτη ή 95 % EtOH

## 2.2 Νέα μέθοδος σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών.

Δεύτερος στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η ανάπτυξη μιας νέας μεθοδολογίας για τη σύνθεση διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών, για τις οποίες οι γνωστές στη βιβλιογραφία μέθοδοι παρασκευής είναι περιορισμένες, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της εισαγωγής.

Συγκεκριμένα στόχος της εργασίας ήταν η σύνθεση ενώσεων με την παρακάτω δομή, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως αποτελούμενη από δύο τμήματα, A και B. Το τμήμα A προέρχεται από το μηλονικό οξύ, ενώ το τμήμα B από μία *gem*-διαμίνη.



Σχήμα 21: Δομή διυδροπυριμιдино-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών, η σύνθεση των οποίων αποτελεί στόχο της παρούσας εργασίας.

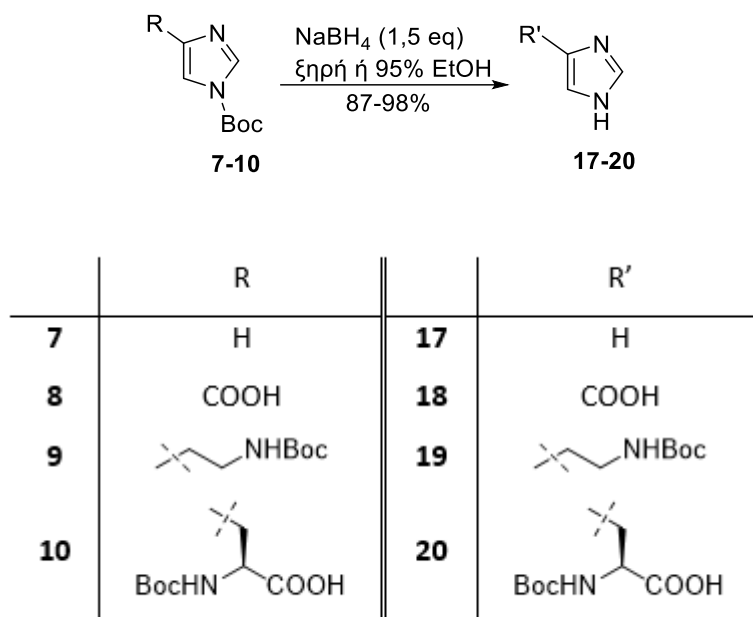
Η απλούστερη ένωση ( $R_1=H$ ,  $R_2=H$ )<sup>43</sup>, είναι ισομερής ένωση της διυδροουρακίλης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

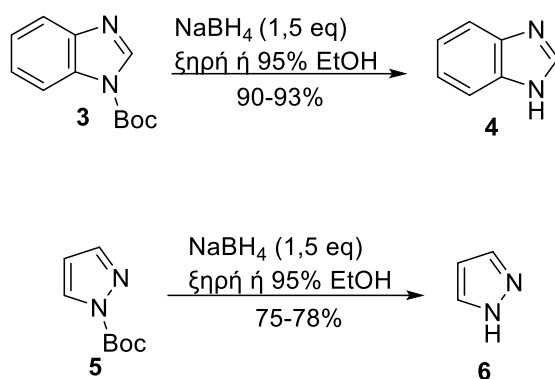
#### 3.1 Εκλεκτική αποπροστασία των *N*-Boc-παραγώγων των ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου με NaBH<sub>4</sub> σε απόλυτη ή 95 % EtOH.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται μία απλή και αποτελεσματική μέθοδος για την αποπροστασία των *N*-Boc-προστατευμένων παραγώγων του ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου, χρησιμοποιώντας NaBH<sub>4</sub>, σε διαλύτη ξηρή ή 95% EtOH και σε θερμοκρασία δωματίου. Υπό τις συνθήκες αυτές, σχηματίζονται οι ενώσεις με αποπροστατευμένο τον δακτύλιο του ιμιδαζολίου (**Σχήμα 22**, **Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 1-10), του βενζιμιδαζολίου και του πυραζολίου σε πολύ καλή έως και εξαιρετική απόδοση (**Σχήμα 23**, **Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 15-18).



**Σχήμα 22:** Αποπροστασία των *N*<sup>im</sup>-Boc παραγώγων του ιμιδαζολίου παρουσία NaBH<sub>4</sub> και διαλύτη ξηρή ή 95 % EtOH.





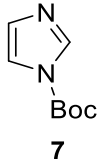
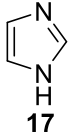
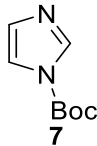
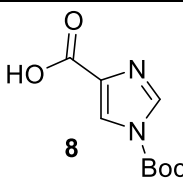
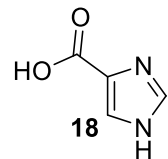
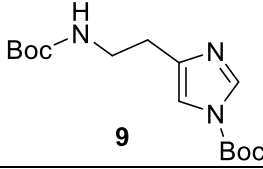
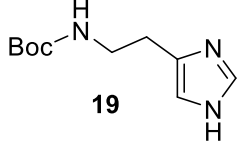
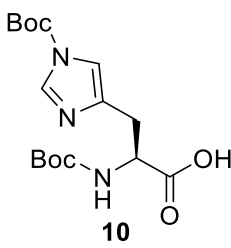
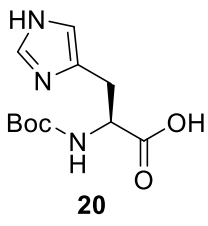
**Σχήμα 23:** Αποπροστασία των *N*-Boc παραγώγων του βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου παρουσία  $\text{NaBH}_4$  και διαλύτη ξηρή ή 95 % EtOH.

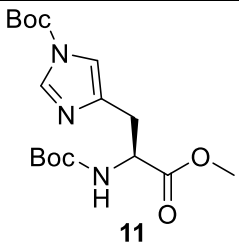
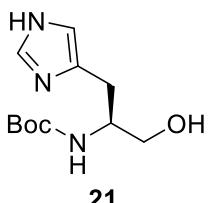
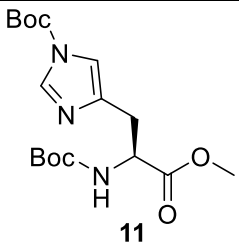
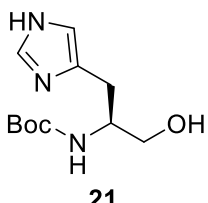
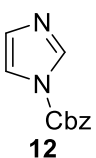
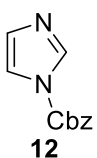
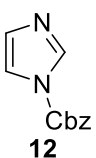
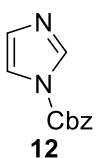
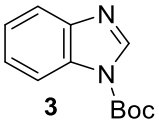
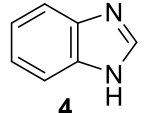
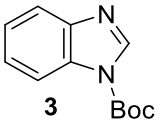
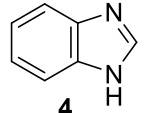
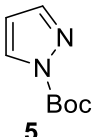
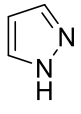
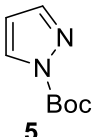
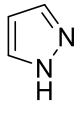
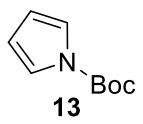
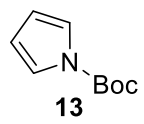
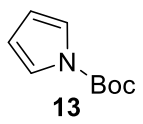
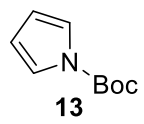
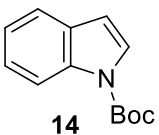
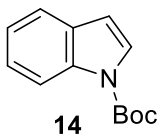
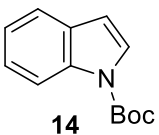
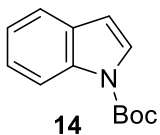
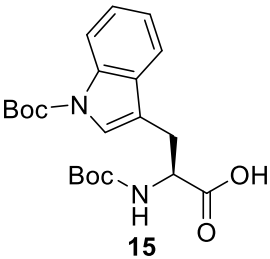
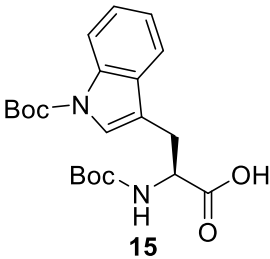
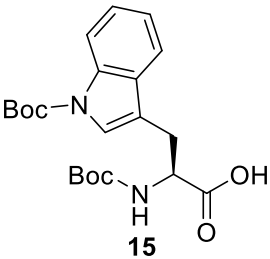
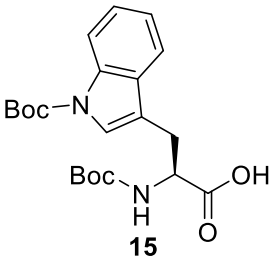
Όταν χρησιμοποιήθηκε διάλυμα του βασικού αντιδραστήριου  $\text{NaH}$  (60 % σε παραφινέλαιο), σε διαλύτη ξηρό THF, παρατηρήθηκε μερική αποπροστασία (Πίνακας 1, καταχώριση 3), ενώ στην περίπτωση όπου χρησιμοποιήθηκε εναιώρημα αντιδραστήριου  $\text{NaBH}_4$  σε ξηρό THF, δεν παρατηρήθηκε κάποια αντίδραση (Πίνακας 1, καταχώριση 4). Όσον αφορά, το *N*-Ζ-ιμιδαζόλιο (12) (Πίνακας 1, καταχωρίσεις 13, 14) δεν παρατηρήθηκε κάποια αντίδραση έπειτα από 4h, αλλά ανακτήθηκε πλήρως το αρχικό υπόστρωμα παρότι χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης EtOH. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί<sup>44</sup> ότι η βενζυλοξυκαρβονυλομάδα απομακρύνεται από *N*-Ζ-ιμιδαζόλιο, βενζιμιδαζόλιο και πυραζόλιο παρουσία αλκοολών με λίγα άτομα C ( $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$  και *tert*- $\text{BuOH}$ ). Στην περίπτωση του υποστρώματος 1-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-1*H*-ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (8) που φέρει ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα (Πίνακας 1, καταχωρίσεις 5, 6), χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη περίσσεια  $\text{NaBH}_4$ , ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου αντίδρασης, πιθανότατα λόγω του όξινου χαρακτήρα της καρβοξυλικής ομάδας που φέρει το υπόστρωμα και της επακόλουθης αντίδρασής της με το  $\text{NaBH}_4$ . Επιπλέον, στις περιπτώσεις της δι-Boc ισταμίνης (9) (Πίνακας 1, καταχωρίσεις 7, 8) και της *N,N'*-δι-*tert*-βουτοξυκαρβονυλο-*L*-ιστιδίνης (10) (Πίνακας 1, καταχωρίσεις 9, 10), επιτεύχθηκε εκλεκτική αποπροστασία όσον αφορά την *N*<sup>lim</sup>-Boc ομάδα, με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα προϊόντα (19) και (20), να ληφθούν σχεδόν σε ποσοτική απόδοση. Ωστόσο, στην περίπτωση του μεθυλεστέρα της *N,N'*-δι-*tert*-βουτοξυκαρβονυλο-*L*-ιστιδίνης (11) (Πίνακας 1, καταχωρίσεις 11,12) ανιχνεύθηκε μέσω φασματομετρίας μάζας η αναγωγή του μεθυλεστέρα, έπειτα από 3h. Όταν διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση ολοκληρώθηκε ακολούθησε ο κατάλληλος καθαρισμός και απομονώθηκε ως προϊόν ο *tert*-

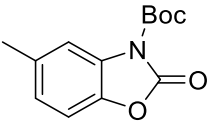
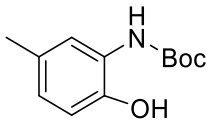
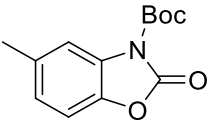
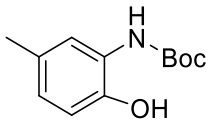
βουτυλεστέρας του (S)-(1-υδροξυ-3-(1*H*-ιμιδαζολο-4-υλο)προπανο-2-υλο) καρβαμιδικού οξέος (21) σε απόδοση 72-77 %. Εντούτοις, χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες δεν παρατηρήθηκε κάποια αποπροστασία για τις περιπτώσεις του *tert*-βουτυλεστέρα του 1*H*-πυρρολο-1-καρβοξυλικού οξέος (13) (**Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 19, 20), του *tert*-βουτυλεστέρα του 1*H*-ινδολο-1-καρβοξυλικού οξέος (14) (**Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 21, 22) και της *N*<sup>α</sup>, 1-δι(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-*L*-θρυπτοφάνης (15) (**Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 23, 24). Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από 5h παρακολούθησης, οι αρχικές ενώσεις ανακτήθηκαν πλήρως. Επιπλέον, όσον αφορά τον *tert*-βουτυλεστέρα του 5-μεθυλο-2-οξοβενζο[*d*]οξαζολο-3(2*H*)-καρβοξυλικού οξέος (16) (**Πίνακας 1**, καταχωρίσεις 25, 26), το αποτέλεσμα ήταν η αναγωγή της αρχικής ένωσης και το προϊόν που απομονώθηκε ήταν ο *tert*-βουτυλεστέρας του (2-υδροξυ-5-μεθυλοφαινυλο)-καρβαμιδικού οξέος (22).

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται η ανάπτυξη μιας απλής μεθόδου για την εκλεκτική απόσπαση της *N*-Boc ομάδας, ως προστατευτικής, του ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου, πυραζολίου αλλά και σε παράγωγά τους και μάλιστα σε εξαιρετικές αποδόσεις. Ουσιαστικά, η συγκεκριμένη μέθοδος συμπληρώνει τις ήδη γνωστές μεθόδους στη βιβλιογραφία, μεθόδους που σχετίζονται με τη Boc αποπροστασία σε όξινες ή βασικές συνθήκες και που αναλύθηκαν στο κεφάλαιο της εισαγωγής. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η παρούσα μέθοδος δεν οδηγεί στην απόσπαση της Boc ομάδας από Boc-προστατευμένες πρωτοταγείς αμίνες καθώς και από Boc-προστατευμένες ετεροκυκλικές ενώσεις του ινδολίου και πυρρολίου. Προκειμένου περί των αμινοξέων ιστιδίνη και θρυπτοφάνη, προστατευμένων με την Boc-ομάδα στις πλευρικές ομάδες ιμιδαζολίου και ινδολίου αντίστοιχα, η χρήση NaBH<sub>4</sub> σε EtOH αποτελεί έναν τρόπο διαφοροποίησης της αποπροστασίας τους, που έχει σημασία, όταν αυτά τα αμινοξέα είναι ενταγμένα στην πρωτοταγή δομή ενός πεπτιδίου. Επιπλέον, η γνώση της ενδεχόμενης αποπροστασίας των *N*-Boc-ετεροκυκλικών δακτυλίων (ιμιδαζολίου, βενζιμιδαζολίου και πυραζολίου) με τη χρήση ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου αναγωγικού αντιδραστήριου όπως το NaBH<sub>4</sub>, θεωρούμε ότι είναι πολύ χρήσιμη στην περίπτωση σύνθεσης ενώσεων πολλών σταδίων, με ποικιλία λειτουργικών ομάδων, ορθογωνικά προστατευμένων.

**Πίνακας 1: Αποπροστασία των *N*-Boc παραγώγων ετεροκυκλικών ενώσεων παρουσία NaBH<sub>4</sub>.**

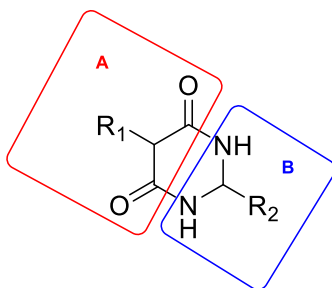
Καταχώριση	Υπόστρωμα	Αντιδραστήριο (eq) / Διαλύτης / Χρόνος Αντίδρασης	Προϊόν	Απόδοση (%)
1		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 3,5h		98
2	 7	NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 4 h	 17	95
3		60% NaH σε παραφινέλαιο (1,5)/ ξηρό THF/ 24h		38
4		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρό THF / 24h	 7	Καμία αντίδραση
5	 8	NaBH <sub>4</sub> (3,0) / ξηρή EtOH / 48h	 18	90
6		NaBH <sub>4</sub> (3,0) / 95% EtOH / 45h		95
7	 9	NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 4 h	 19	95
8		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 3,5 h		90
9	 10	NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 29 h	 20	87
10		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 7 h		92

11		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 7 h		72
12		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 6 h		77
13		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 4h		Καμία αντίδραση
14		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 4h		Καμία αντίδραση
15		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 5h		90
16		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 6 h		93
17		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 4 h		75
18		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 3,5 h		78
19		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση
20		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση
21		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση
22		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση
23		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση
24		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 5 h		Καμία αντίδραση

25		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / ξηρή EtOH / 3 h		92
26		NaBH <sub>4</sub> (1,5) / 95% EtOH / 3 h		95

### 3.2 Νέα μέθοδος σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, 2<sup>ος</sup> στόχος της ερευνητικής μας εργασίας ήταν η σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων του παρακάτω γενικού τύπου, οι οποίες θα μπορούσαν να προκύψουν από το μηλονικό οξύ συμπεριλαμβανομένων και των *C*-υποκατεστημένων παραγώγων του (A), καθώς και από *gem*-διαμίνες (B). Οι τελευταίες, σύμφωνα με τον σχεδιασμό μας, θα μπορούσαν να προκύψουν από α αμινοξέα, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα να εντάσσονται στη θέση-2 του ετεροκυκλικού δακτυλίου οι παράπλευρες ομάδες των α αμινοξέων, φυσικών ή μη.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>23</b>	H	Bn
<b>24</b>	H	Ph
<b>25</b>	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>26</b>	Ph	Bn

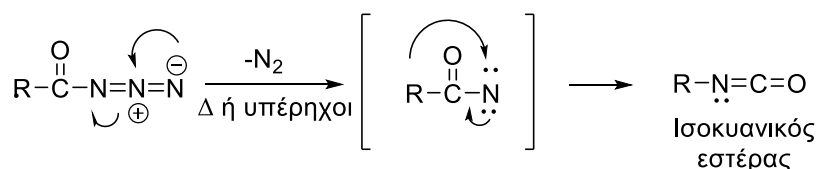
Σχήμα 24: Οι χημικές δομές των ενώσεων 23-26.

Στην παρούσα εργασία και στην προσπάθειά μας να αναπτύξουμε τη γενική μεθοδολογία σύνθεσης των ενώσεων αυτών χρησιμοποιήσαμε το μηλονικό οξύ σε συνδυασμό με τα αμινοξέα *L*-φαινυλαλανίνη (**23**), *L*-φαινυλογλυκίνη (**24**) και *L*-λευκίνη (**25**). Επίσης χρησιμοποιήσαμε και το *C*-φαινυλομηλονικό οξύ σε συνδυασμό με την *L*-φαινυλαλανίνη (**26**).

Στη συνθετική μεθοδολογία που αναπτύχθηκε κυρίαρχο ρόλο έχουν οι *gem*-διαμίρες. Πριν αναλυθούν τα αποτελέσματά μας, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν συνοπτικά ορισμένα γενικά στοιχεία που αφορούν στη σύνθεσή τους και στην εφαρμογή τους στη σύνθεση ενώσεων βιολογικού ενδιαφέροντος, ενώ χαρακτηριστικές ιδιότητές τους θα αναφερθούν αργότερα και σε συνδυασμό με τα δικά μας αποτελέσματα.

### 3.2.1.1 Μετάθεση Curtius σε αμινοξέα που οδηγεί σε *gem* διαμίρες.

Σε αυτό το σημείο, είναι σκόπιμο να αναφέρουμε το μηχανισμό καθώς και ορισμένα χαρακτηριστικά της μετάθεσης η οποία εισήχθη από τον Curtius το 1894<sup>45</sup> και εφαρμόζεται ευρύτατα μέχρι και σήμερα. Ο μηχανισμός της αντίδρασης φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

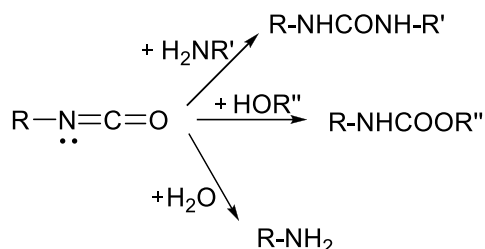


**Σχήμα 25: Μηχανισμός της μετάθεσης Curtius.**

Με θέρμανση ή εφαρμογή υπερήχων ένα ακυλοαζίδιο υφίσταται απόσπαση αζώτου και συγχρόνως μετάθεση της R ομάδας στο άζωτο το οποίο έχει ηλεκτρονιακό κενό. Τελικά λαμβάνουμε ως προϊόν τον ισοκυανικό εστέρα. Μηχανιστικά έχει διευκρινιστεί ότι η μετάθεση της R ομάδας γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να διατηρείται η στερεοχημεία της. Για το γεγονός αυτό υπάρχουν διάφορες αποδείξεις μεταξύ των οποίων και αυτή που έχει πραγματοποιηθεί στο εργαστήριό μας<sup>46</sup>.

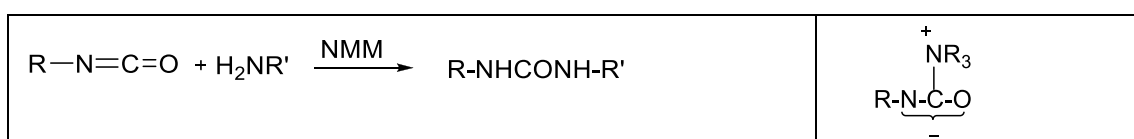
Οι ισοκυανικοί εστέρες που προκύπτουν από την μετάθεση αυτή είναι εν γένει ασταθείς ενώσεις και μπορούν στη συνέχεια να αντιδράσουν με διάφορα υποστρώματα όπως για παράδειγμα με μία αμίνη οδηγώντας σε παράγωγο

ουρίας ή αλκοόλη προς ουρεθάνη. Παρουσία νερού οδηγούν σε αμίνες (Σχήμα 26).



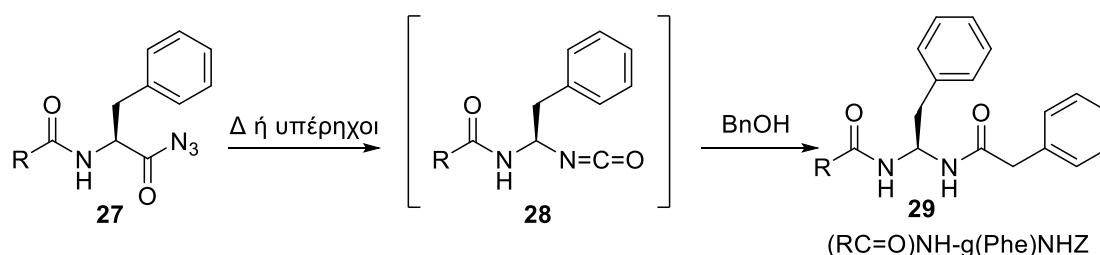
Σχήμα 26: Αντιδράσεις του ισοκυανικού εστέρα.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η αντίδραση του ισοκυανικού εστέρα με αλκοόλες και αμίνες επιταχύνεται με τη χρησιμοποίηση τριτοταγών βάσεων ( $\text{Et}_3\text{N}$ , NMM) οι οποίες δρουν καταλυτικά μέσω του σχηματισμού συμπλόκου ενός μορίου ισοκυανικού εστέρα με ένα μόριο τριτοταγούς βάσης που συντελεί στην αύξηση του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του καρβονυλικού άνθρακα<sup>46</sup> (Σχήμα 27).



Σχήμα 27: Σύμπλοκο τριτοταγούς βάσης και ισοκυανικού εστέρα.

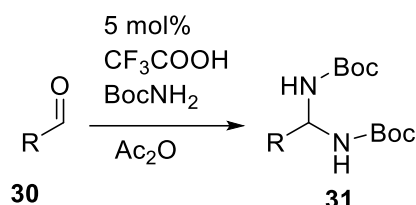
Στην περίπτωση που ως άκυλο αζίδιο χρησιμοποιηθεί ένα *N*-άκυλο αζίδιο αμινοξέος (**28**), προκύπτει μία *gem*-διαμίνη και μάλιστα προστατευμένη με προστατευτική ομάδα τύπου ουρεθάνης (πχ *Z*-ομάδα), αν ο ενδιαμέσος ισοκυανικός εστέρας αντιδράσει με την κατάλληλη αλκοόλη (πχ βενζυλική αλκοόλη).



Σχήμα 28: *N*, *N'*-διυποκατεστημένη *gem*-διαμίνη από *L*-φαινυλαλανίνη.

### 3.2.1.2 Από αλδεΐδες και αμίδια προκύπτουν *gem*-διαμίνες

Από αλδεΐδες (**30**) και BocNH<sub>2</sub> παρουσία τριφθοροξικού οξέος και οξικού ανυδρίτη μπορούν επίσης να προκύψουν συμμετρικά διυποκατεστημένες *gem*-διαμίνες (**31**)<sup>47</sup> όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 29: Σύνθεση *gem*-διαμινών από αλδεΐδες και BocNH<sub>2</sub>.

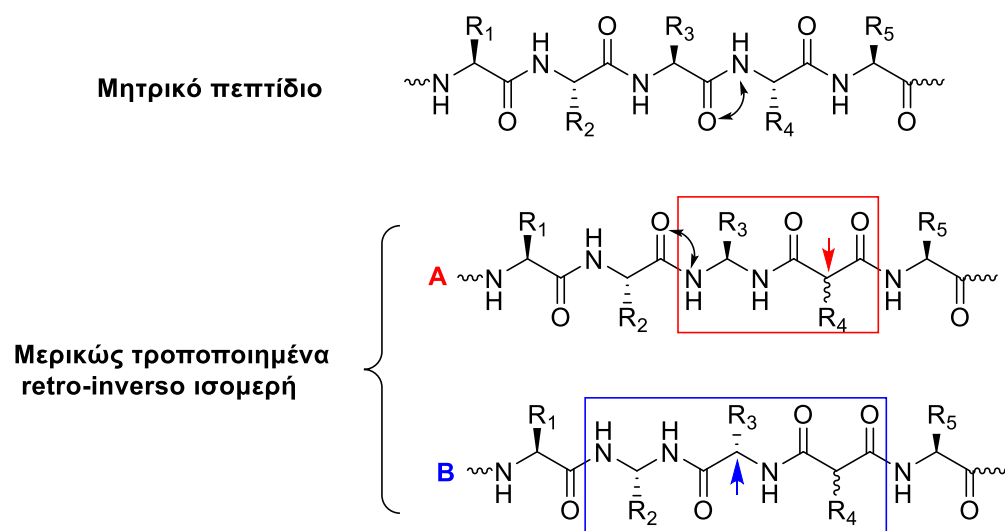
### 3.2.2 Χρήση *gem*-διαμινών στη διερεύνηση της βιολογικής δραστηρότητας των *retro-inverso* ισομερών πεπτιδίων.

Στο **σχήμα 30** που ακολουθεί φαίνεται σχηματικά η δομή των *retro-inverso* ισομερών πεπτιδίων. Συγκεκριμένα, ένα μητρικό πεπτίδιο με δεδομένη κάποια βιολογική δραστηρότητα μπορεί να μετατραπεί χημικά έτσι ώστε να προκύψουν τα ισομερή:

**A:** Στο πεπτίδιο αυτό έχει αναστραφεί ο πεπτιδικός δεσμός μεταξύ των αμινοξέων με πλευρικές ομάδες R<sub>3</sub> και R<sub>4</sub>. Η αναστροφή αυτή μπορεί να επιτευχθεί όταν το αμινοξύ με πλευρική ομάδα R<sub>3</sub> μετατραπεί σε *gem*-διαμίνη και το αμινοξύ με πλευρική ομάδα R<sub>4</sub> σε ρακεμοποιημένο παράγωγο C-R<sub>4</sub> μηλονικού οξέος.

**B:** Στο πεπτίδιο αυτό έχει αναστραφεί ένας επιπλέον πεπτιδικός δεσμός μεταξύ των αμινοξέων με πλευρικές ομάδες R<sub>2</sub> και R<sub>3</sub>. Η αναστροφή αυτή μπορεί να επιτευχθεί όταν το αμινοξύ με πλευρική ομάδα R<sub>2</sub> μετατραπεί σε *gem*-διαμίνη και το αμινοξύ με πλευρική ομάδα R<sub>3</sub> αναστραφεί στεreoχημικά (εν προκειμένω σε *D*-αμινοξύ) έτσι ώστε η απόλυτη στεreoχημεία να διατηρηθεί του συγκεκριμένου αμινοξέος αλλά και συνολικά του πεπτιδίου να διατηρηθεί, με εξαίρεση τη ρακεμοποίηση του C-R<sub>4</sub> παραγώγου του μηλονικού οξέος. Υπάρχουν βέβαια και ισομερή, όπου συνθετικά έχει αντιμετωπιστεί το μειονέκτημα αυτής της τελευταίας ρακεμοποίησης.

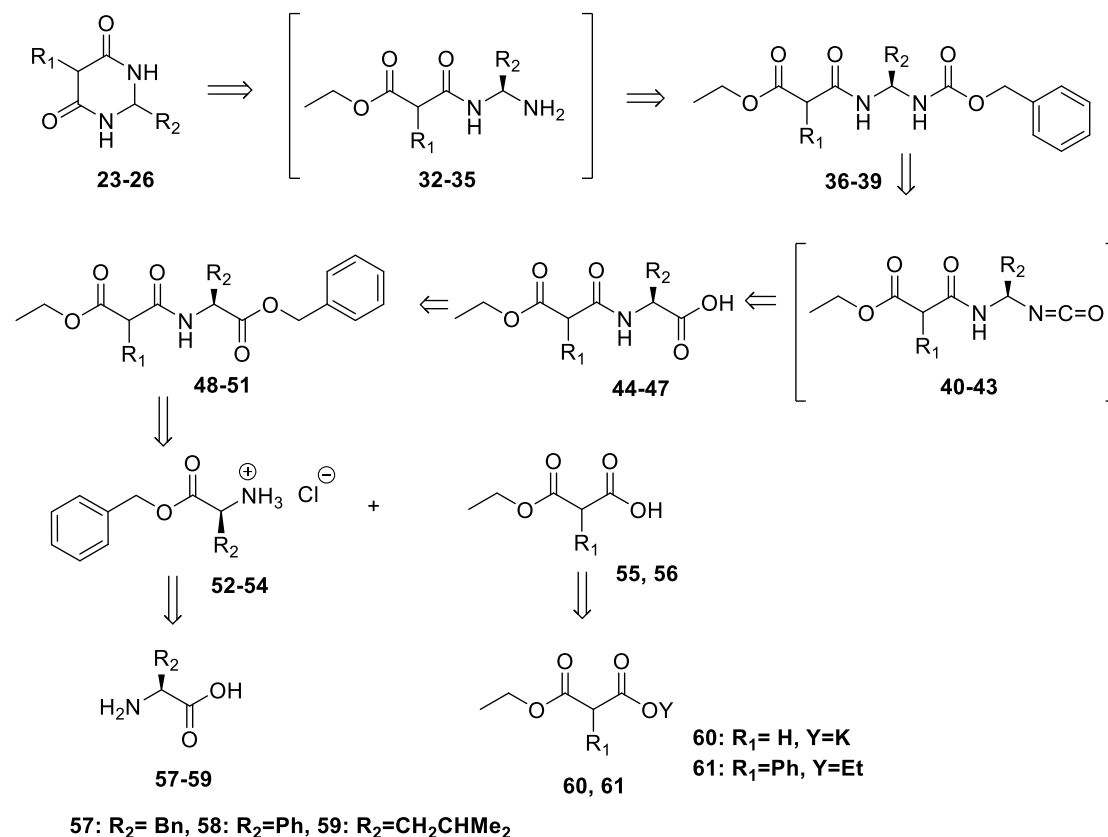




**Σχήμα 30: Μερικώς τροποποιημένα retro-inverso ισομερή ενός μητρικού πεπτιδίου.**

Μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας τέτοιων ισομερών πεπτιδίων *in vitro* και *in vivo* οδήγησε άλλοτε σε απώλεια της βιολογικής δράσης και άλλοτε σε αύξηση, ως αποτέλεσμα της μειωμένης δυνατότητας επίδρασης πρωτεολυτικών ενζύμων πάνω στα retro-inverso ισομερή, με ανεστραμμένο τον πεπτιδικό δεσμό<sup>48,49</sup>.

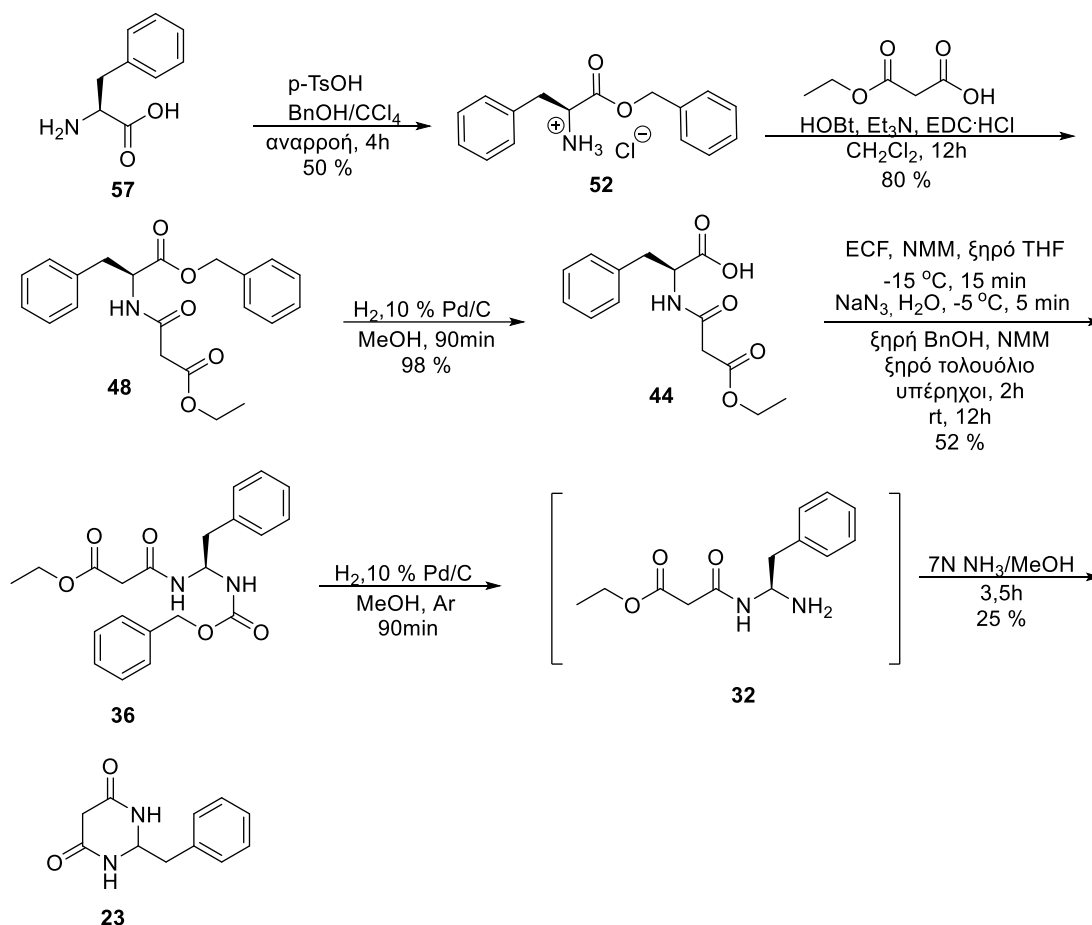
### 3.2.3 Γενικό ρετροσυνθετικό σχήμα των διυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διονών.



Σχήμα 31: Αντίστροφη πορεία σύνθεσης για τις ενώσεις 23-26.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω σχήμα οι επιθυμητές διυδροπυριμιδινο-4,6 (1*H*, 5*H*)-διόνες (**23-26**) θα μπορούσαν να προκύψουν από τις *gem*-διαμίνες (**32-35**) με κυκλοποίηση και οι τελευταίες από τις *gem*-διαμίνες (**36-39**), η μία αμινομάδα των οποίων είναι προστατευμένη με την ομάδα βενζυλοξυκαρβόνυλο (*Z*). Αυτές θα μπορούσαν να προκύψουν από τους μη απομονώσιμους ισοκυανικούς εστέρες (**40-43**), οι οποίοι με τη σειρά τους θα προέκυπταν από τα καρβοξυλικά οξέα (**44-47**) με εφαρμογή της μετάθεσης Curtius. Τα καρβοξυλικά οξέα θα μπορούσαν να προκύψουν από τους αντίστοιχους βενζυλεστέρες (**48-51**) και οι τελευταίοι από τη σύζευξη αιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος ή παραγώγων του (**55, 56**) με τους βενζυλεστέρες των επιθυμητών αμινοξέων (**52-54**).

### 3.2.4.1 Πορεία αντιδράσεων για τη σύνθεση της ένωσης (23)



Σχήμα 32: Πορεία σύνθεσης της ένωσης 23.

Η *L*-φαινυλαλανίνη μετατράπηκε στον αντίστοιχο βενζυλεστέρα με γνωστή μέθοδο<sup>50</sup>, χρησιμοποιώντας βενζυλική αλκοόλη, *p*-TosOH, σε διαλύτη  $\text{CCl}_4$  με αζεοτροπική απομάκρυνση  $\text{H}_2\text{O}$ . Ο βενζυλεστέρας **52** συζεύχθηκε με τον μονοαιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος (**55**) με το γνωστό πρωτόκολλο υδατοδιαλυτού EDC·HCl/HOBT/ $\text{Et}_3\text{N}$ . Ο βενζυλεστέρας απομακρύνθηκε στη συνέχεια σχεδόν ποσοτικά, με διαβίβαση  $\text{H}_2$ , παρουσία Pd/C ως καταλύτη, σε MeOH.

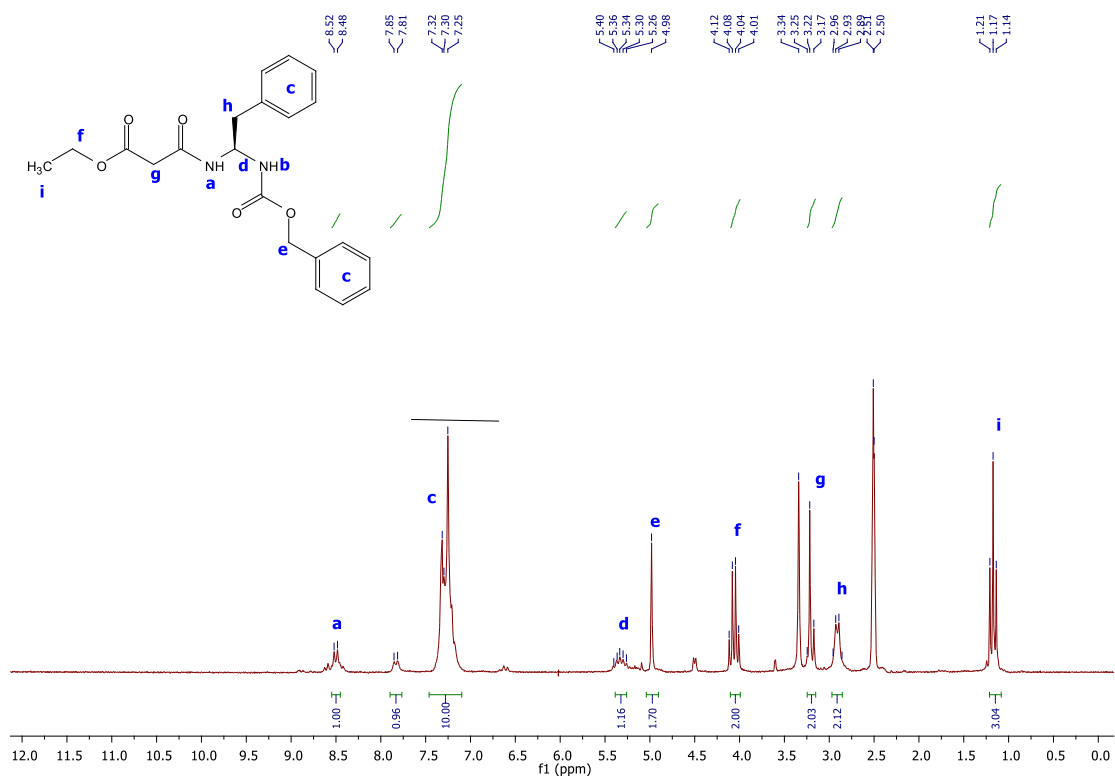
Το ελεύθερο καρβοξυλικό οξύ **44** μετατράπηκε στην *gem*-διαμίνη **36**, η μία αμινομάδα της οποίας έχει προστατευθεί με την βενζυλοξυκαρβονυλομάδα. Αρχικά η καρβοξυλομάδα μετατράπηκε στον μικτό ενεργό ανυδρίτη με αιθυλοξυκαρβονυλοχλωρίδιο ( $\text{EtOCOC}\text{Cl}$ , ECF), *N*-μεθυλομορφολίνη (NMM) και νατραζίδιο ( $\text{NaN}_3$ ), σε διαλύτη ξηρό THF.<sup>51,52</sup> Μετά από κατεργασία, το υπόλειμμα, που περιείχε το αζίδιο του καρβοξυλικού οξέος, χωρίς να

απομονωθεί, διαλύθηκε σε ξηρό τολουόλιο, προστέθηκε ξηρή βενζυλική αλκοόλη και το μείγμα υποβλήθηκε στην επίδραση υπερήχων για 2 h, ενώ στη συνέχεια αφέθηκε υπό ανάδευση σε r.t. για 12 h. Μετά από κατεργασία και καθαρισμό, απομονώθηκε η ένωση **36** σε απόδοση 52%. Η ένωση αυτή μετά από διάλυση σε MeOH, η οποία είχε περάσει από στήλη με alumina, για τη δέσμευση τυχόν όξινων προσμείξεων και με καταλυτική υδρογόνωση έδωσε την ένωση **32**, η οποία πιστοποιήθηκε μόνο με φασματομετρία μάζας. Μετά τη συμπύκνωση του διαλύτη σε r. t., το υπόλειμμα διαλύθηκε σε διάλυμα 7N NH<sub>3</sub>/MeOH<sup>53</sup> και το μείγμα παρέμεινε υπό ανάδευση σε φιαλίδιο υψηλής πίεσης επί 3,5 h σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται ανά 30 min με φασματομετρία μάζας. Το προϊόν **23** κρυσταλλώθηκε σε MeOH και απομονώθηκε σε απόδοση 25%.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι οι συνθήκες επιτυχούς κυκλοποίησης βρέθηκαν έπειτα από διάφορες ανεπιτυχείς προσπάθειες που θα αναλυθούν στη συνέχεια.

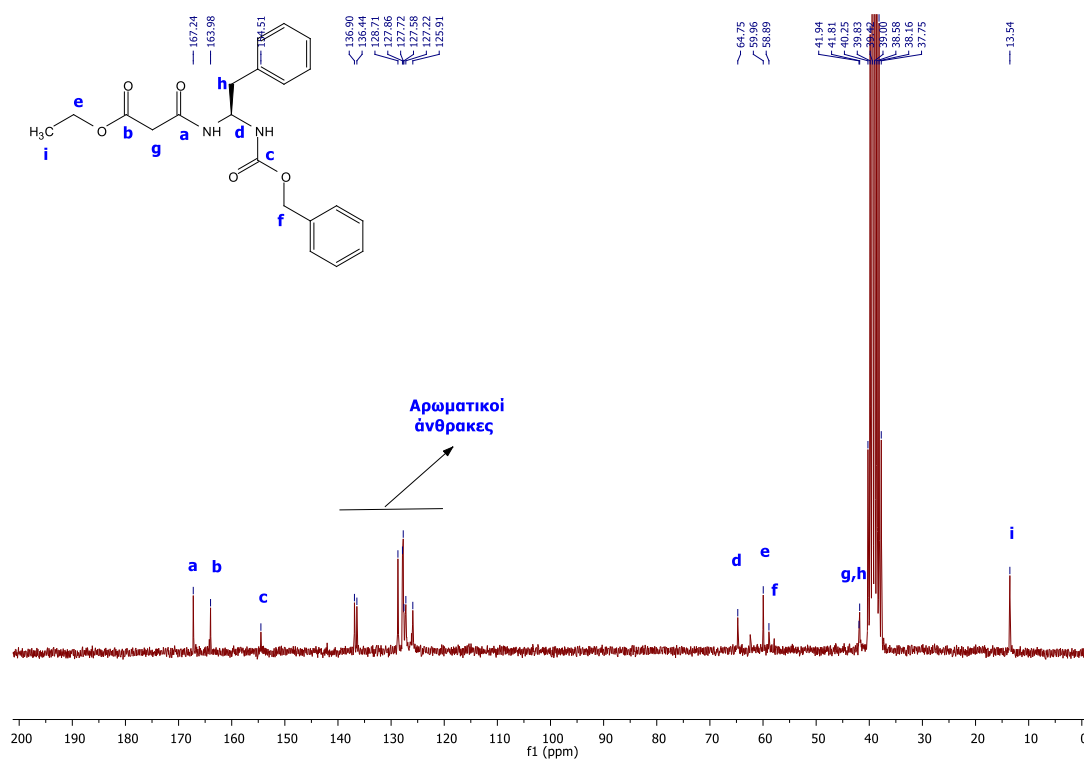
#### 3.2.4.2 Αποτίμηση των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR <sup>13</sup>C NMR της ένωσης **36**

Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης **36** σε διαλύτη DMSO-*d*<sub>6</sub> (Εικόνα 1), παρατηρούνται σε χημικές μετατοπίσεις 8,50 ppm και 7,83 ppm δύο διπλές κορυφές με ολοκλήρωση 1H η κάθε κορυφή και σταθερές σύζευξης 7,5 Hz και 8,0 Hz αντίστοιχα στις οποίες συντονίζονται τα δύο αμιδικά πρωτόνια της ένωσης (**a**, **b**). Σε χημικές μετατοπίσεις 7,32-7,25 ppm συντονίζονται τα 10 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Σε υψηλότερα πεδία στα 5,40-5,26 ppm συντονίζεται σε μια πολλαπλή κορυφή το πρωτόνιο (**d**) του στερεογονικού κέντρου και στα 4,98 ppm συντονίζονται σε μια απλή κορυφή τα δύο ισοδύναμα πρωτόνια **e** της καρβοβενζοξυ-προστατευτική ομάδας. Στα 4,06 ppm συντονίζονται σε μια τετραπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης 7,1 Hz, τα πρωτόνια **f** της ομάδας του αιθυλεστέρα και στα 3,25-3,17 ppm συντονίζονται τα δύο πρωτόνια **g**. Στα 2,96-2,86 ppm συντονίζονται τα δύο διαστερεοτοπικά πρωτόνια **h** σε μια πολλαπλή κορυφή και τέλος στα 1,17 ppm σε μια τριπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης 7,1 Hz, συντονίζονται τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου (**i**).



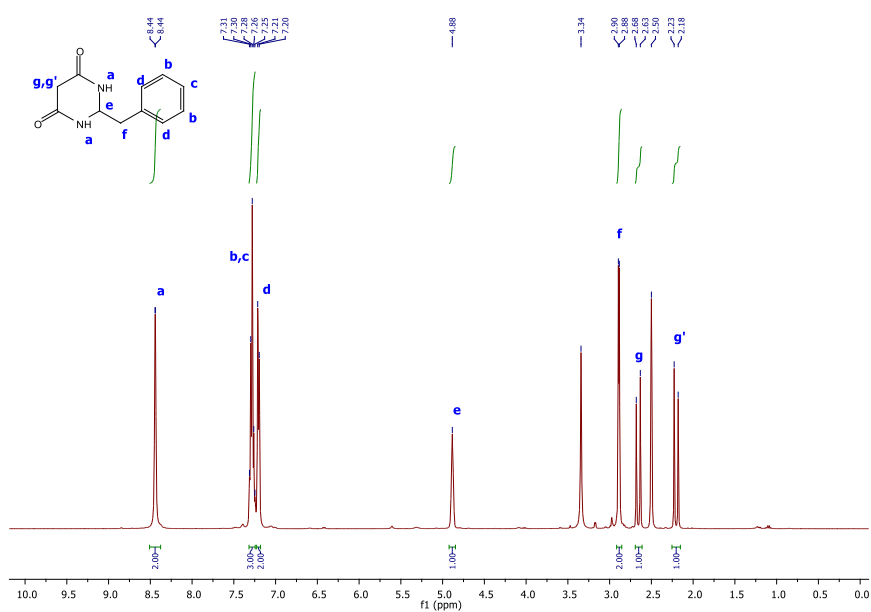
Εικόνα 1: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 36 σε διαλύτη DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR της ένωσης 36 σε διαλύτη DMSO-*d*<sub>6</sub> παρατηρούμε σε χημικές μετατοπίσεις 167,24, 163,98 και 154,51 ppm να συντονίζονται οι καρβονυλικοί άνθρακες **a**, **b** και **c** της ένωσης. Σε χημικές μετατοπίσεις 136,90-125,91 ppm συντονίζονται οι 8 αρωματικοί άνθρακες. Σε υψηλότερα πεδία στα 64,75 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του στερεογονικού κέντρου (**d**) και σε χημικές μετατοπίσεις 59,96, 58,89 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των μεθυλενίων **e** και **f**. Στα 41,94 και 41,81 ppm συντονίζονται οι μεθυλενικοί άνθρακες **g**, **h**. Τέλος, σε υψηλά πεδία στα 13,54 ppm συντονίζεται ο άνθρακας του μεθυλίου (**i**).



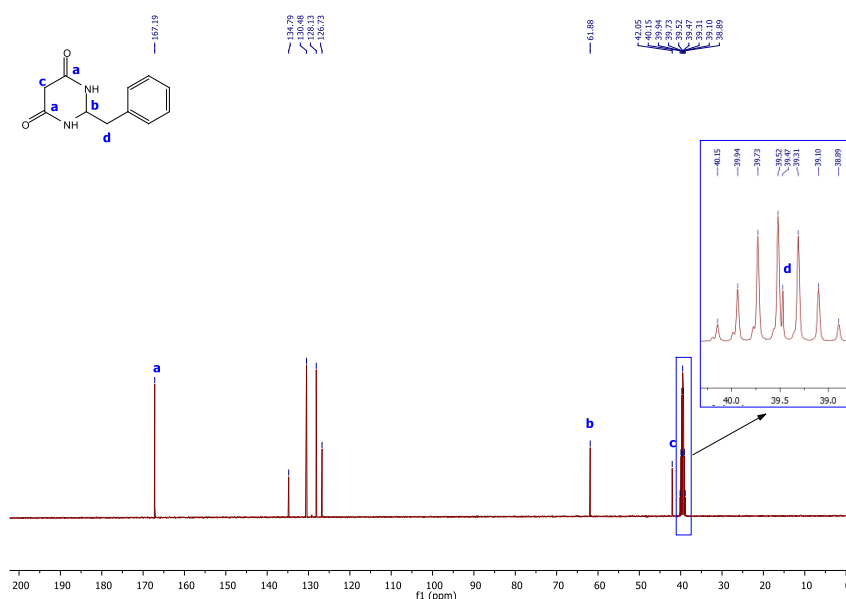
Εικόνα 2: Φασμα  $^{13}\text{C}$  NMR της ένωσης 36 σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$ .

Αποτίμηση των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR και μάζας της ένωσης-στόχου 23



Εικόνα 3: Φασμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 23 σε διαλύτη  $\text{DMSO}-d_6$ .

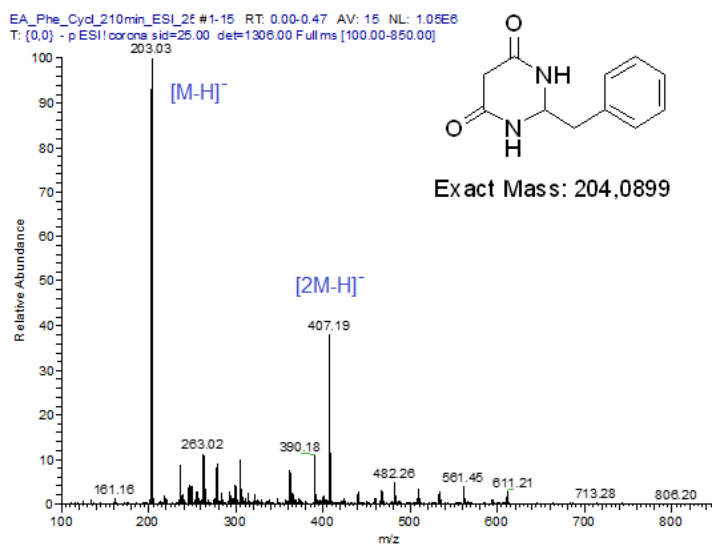
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR, το οποίο λήφθηκε σε όργανο 400 MHz, σε διαλύτη DMSO- $d_6$  παρατηρούμε σε χαμηλά πεδία στα 8,44 ppm μια διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης 1,4 Hz, στην οποία συντονίζονται τα δύο αμιδικά πρωτόνια (**a**). Σε χημικές μετατοπίσεις 7,31-7,25 και 7,20 ppm παρατηρούμε μια πολλαπλή και μια διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης 7,4 Hz, και ολοκληρώσεις 3 και 2H αντίστοιχα, στις οποίες συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Σε χημικές μετατοπίσεις 4,92-4,85 ppm συντονίζεται σε μια πολλαπλή κορυφή το πρωτόνιο **e**, ενώ σε υψηλότερα πεδία στα 2,89 ppm συντονίζονται τα δύο πρωτόνια **f** σε μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης 4,5 Hz. Τέλος, σε χημικές μετατοπίσεις 2,66 και 2,20 ppm συντονίζονται σε δύο διπλές κορυφές με την ίδια σταθερά σύζευξης 19,3 Hz τα δύο μεθυλενικά πρωτόνια **g**, **g'**.



**Εικόνα 4: Φάσμα  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 23 σε διαλύτη DMSO- $d_6$ .**

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR σε διαλύτη DMSO- $d_6$  παρατηρούμε στα 167,19 ppm να συντονίζονται οι δύο ισοδύναμοι καρβονυλικοί άνθρακες (**a**) και στην περιοχή 134,79-126,73 ppm συντονίζονται οι 4 αρωματικοί άνθρακες της ένωσης. Σε υψηλότερα πεδία στα 61,88 ppm συντονίζεται ο άνθρακας **b** της gem-διαμίνης και στα 42,05 συντονίζεται ο μεθυλενικός άνθρακας **c**. Τέλος, ανάμεσα στην κορυφή του διαλύτη συντονίζεται στα 39,47 ppm ο μεθυλενικός άνθρακας **d**.

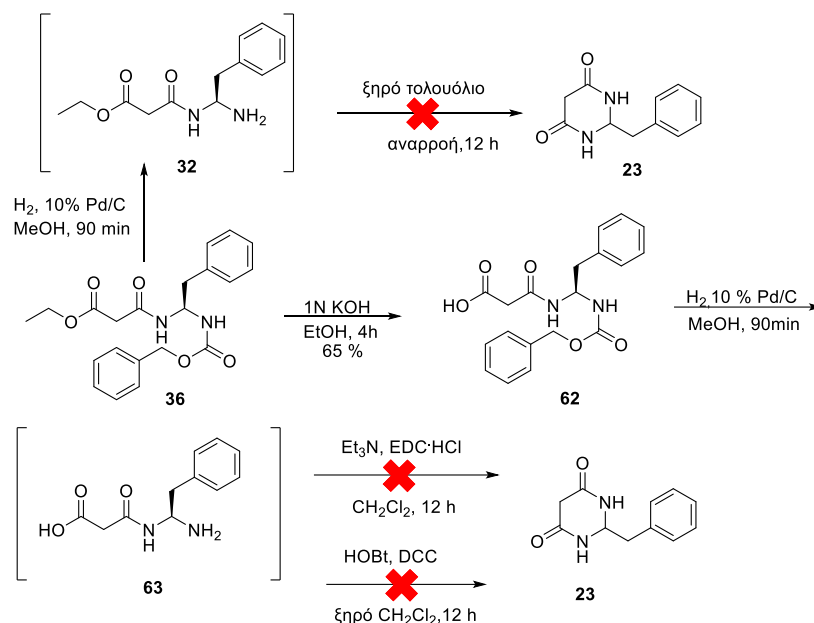
Η ένωση **23** ταυτοποιήθηκε με φασματομετρία μάζας. Συγκεκριμένα, στον αρνητικό ιοντισμό (Εικόνα 5) παρατηρούμε στο 100% της κλίμακας την κορυφή 203,03 η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό ιόν της ένωσης μειωμένο κατά ένα κατιόν υδρογόνου,  $[M-H]^-$ . Με μικρότερη ένταση ανιχνεύονται οι κορυφές 407,19 (42%) και 263,02 (10%) οι οποίες αντιστοιχούν στα ιόντα  $[2M-H]^-$  και  $[M+Hac-H]^-$ , αντίστοιχα.



Εικόνα 5: Φάσμα μάζας του προϊόντος **23**.

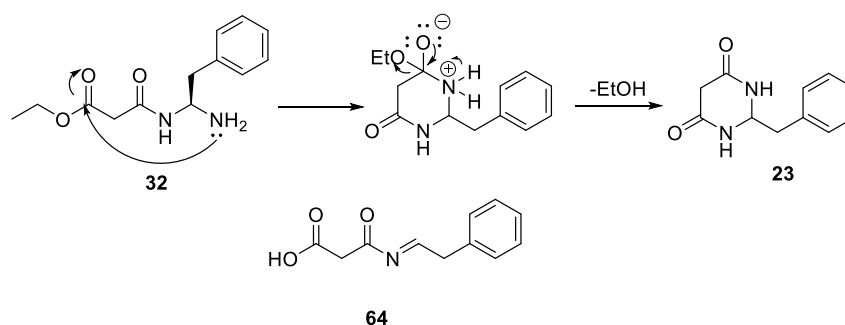


### 3.2.4.3 Ανεπιτυχείς προσπάθειες κυκλοποίησης για τη σύνθεση του προϊόντος 23.



**Σχήμα 33:** Ανεπιτυχείς προσπάθειες κυκλοποίησης για τη σύνθεση του προϊόντος 23.

Η διυποκατεστημένη διαμίνη **36**, μετά από καταλυτική υδρογόνωση έδωσε τη *gem*-διαμίνη **32** με ελεύθερη τη μία αμινομάδα. Στο προϊόν της υδρογόνωσης ελήφθη φάσμα μάζας και ανιχνεύθηκε ως κύριο προϊόν η ένωση αιθυλεστέρας του 3-((1-αμινο-2-φαινυλοαιθυλο)αμινο-3-οξοπροπανοϊκού οξέος (**32**) ( $m/z$  251,16). Μετά τη συμπύκνωση της MeOH, το υπόλειμμα διαλύθηκε σε ξηρό τολουόλιο και υποβλήθηκε σε βρασμό υπό αναρροή επί 12h, για να επιτευχθεί η εσωτερική αμινόλυση του αιθυλεστέρα και να ληφθεί ο επιθυμητός εξαμελής δακτύλιος (**23**). Η κυκλοποίηση αυτή εξ άλλου, σύμφωνα και με τους κανόνες Baldwin, είναι του τύπου 6-*exo-trig* και θεωρείται ως θερμοδυναμικά ευνοούμενη, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα 34.



**Σχήμα 34:** Μηχανισμός κυκλοποίησης τύπου 6-*exo-trig* για τη σύνθεση του 23.

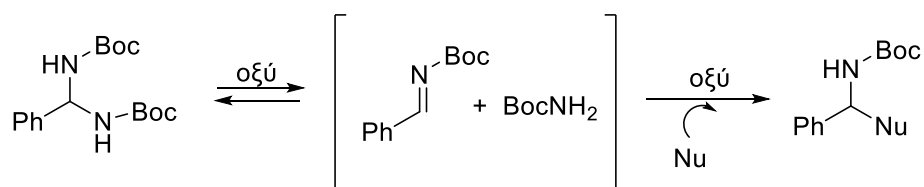
Εν τούτοις στο τέλος της αντίδρασης δεν ελήφθη το αναμενόμενο προϊόν, αλλά μείγμα διαφόρων προϊόντων από τα οποία το κύριο προϊόν ήταν αυτό της αλδιμίνης **64**, (αιθυλεστέρας του (*E*)-οξο-3-((2-φαινυλοαιθυλιδENO) αμινο) προπανοϊκού οξέος, **σχήμα 34**), όπως διαπιστώθηκε από φασματομετρία μάζας (*m/z* 234,25). Ανεπιτυχείς ήταν οι προσπάθειες κυκλοποίησης όταν έγινε σαπωνοποίηση του αιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος, αποπροστασία της *Z*-ομάδας με υδρογόνωση και προσπάθεια σύζευξης της αμινομάδας και της καρβοξυλομάδας του **63** είτε με DCC/HOBt είτε με υδατοδιαλυτό EDC.HCl παραλείποντας το όξινο χαρακτήρα αντιδραστήριο, HOBt.

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι οι *gem*-διαμίνες με ελεύθερη αμινομάδα είναι πολύ ευαίσθητες σε όξινες συνθήκες και με θέρμανση οδηγούνται σε αλδεΐδες με απόσπαση αμμωνίας. Η μέθοδος αυτή είχε προταθεί από τους Bergmann, Zervas το 1936<sup>54</sup>, ως μέθοδος σταδιακής αποικοδόμησης πεπτιδίων για τη διεκρίνιση της πρωτοταγούς τους δομής.

Σε άλλη εργασία του εργαστηρίου μας<sup>55</sup>, έχει γίνει επίσης χρήση της ιδιότητας αυτής των *gem*-διαμινών, για τη σύνθεση της λακταλδεΐδης από *L*-θρεονίνη.

Σχετικά με τη δημιουργία αλδιμινών του τύπου της ένωσης **64**, αλλά και του ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα αυτών των ενώσεων, που οδηγεί σε ενδιαφέροντα προϊόντα μέσω αντίδρασης με διάφορα πυρηνόφιλα, υπάρχει βιβλιογραφική αναφορά από το εργαστήριό μας<sup>46</sup>.

Επιπλέον, από την περισσότερη πρόσφατη βιβλιογραφία<sup>47</sup> είναι γνωστή η δημιουργία αλδιμινών, τύπου ένωσης **64**, οι οποίες έχουν σημαντικότερες εφαρμογές, κατά την αντίδρασή τους με πυρηνόφιλα, πχ σε αντιδράσεις τύπου Mannich, όπως φαίνεται στο παρακάτω **σχήμα 35**.

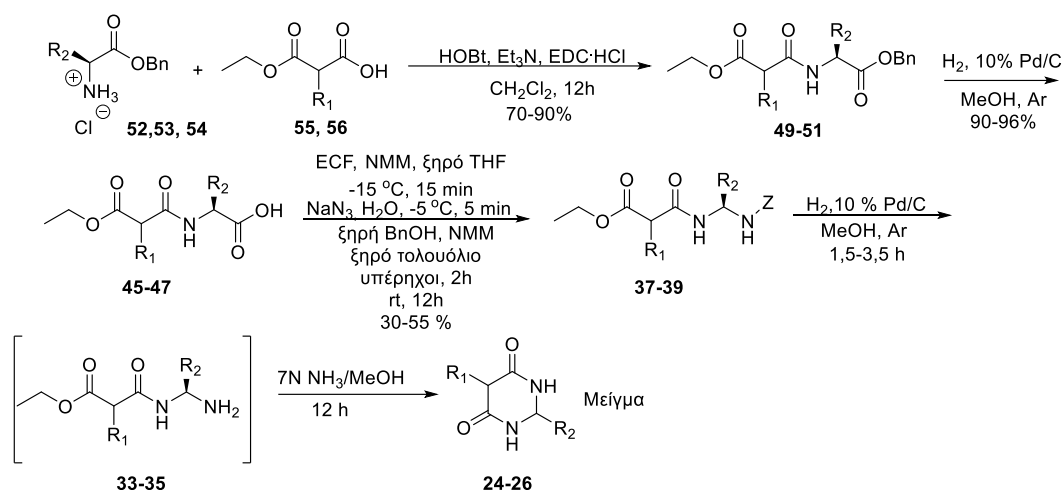


**Σχήμα 35: Αντίδραση αλδιμινών με πυρηνόφιλα.**

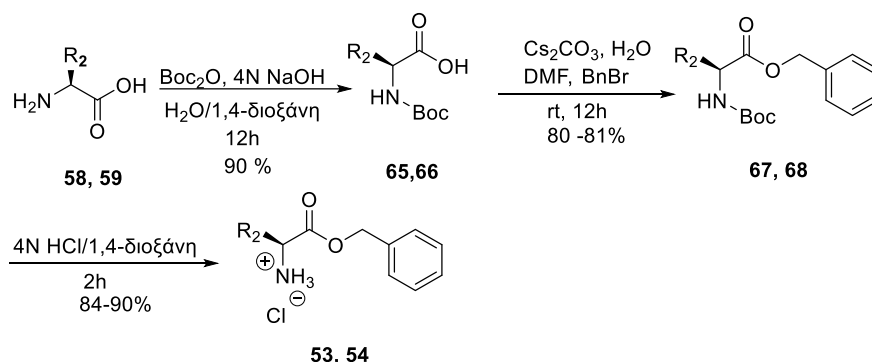
Μετά από τα ανωτέρω βιβλιογραφικά δεδομένα, χρησιμοποιήσαμε τελικά 7*N* NH<sub>3</sub>/MeOH ως διαλύτη, ώστε η NH<sub>3</sub> να δράσει ως πυρηνόφιλο, και να αντιδράσει με την ένωση **32**, **σχήμα 32**, με περαιτέρω αμινόλυση του

αιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος. Το πρωτόκολλο αυτό σύνθεσης αποδείχθηκε επιτυχές.

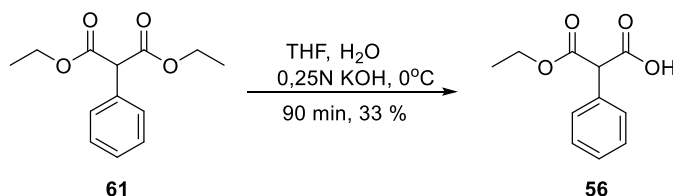
### 3.2.4.4 Πορεία αντιδράσεων για τη σύνθεση των ενώσεων (24–26)



Σχήμα 36: Σύνθεση των ενώσεων 24-26.



Σχήμα 37: Σύνθεση των ενώσεων 53 και 54.



Σχήμα 38: Μερική σαπωνοποίηση του C-φαινυλο- μηλονικού οξέος.

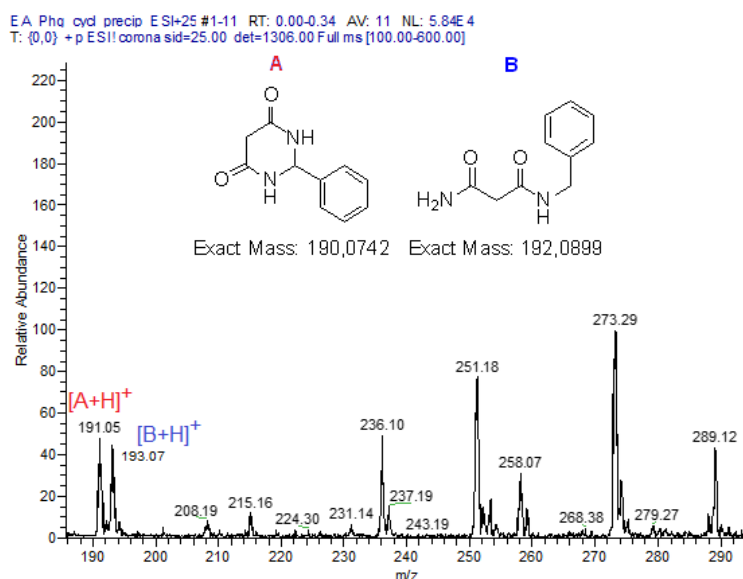
Για τη σύνθεση των υπολοίπων προϊόντων (**24–26**), ακολουθήθηκε η πορεία του σχήματος **36**, όμοια με εκείνη του σχήματος **32**. Οι βενζυλεστέρες των αμινοξέων *L*-φαινυλογλυκίνη και *L*-λευκίνη (**53, 54**) συζεύχθηκαν με τον

μονοαιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος με χρήση του πρωτοκόλλου EDC.HCl/HOBt/Et<sub>3</sub>N σε διαλύτη DCM. Ο βενζυλεστέρας της *L*-φαινυλαλανίνης συζεύχθηκε με τον μονοαιθυλεστέρα του *C*-φαινυλο-μηλονικού οξέος και το προϊόν της αντίδρασης (**51**), καθώς και οι επόμενες ενώσεις **47**, **39**, **35**, ήταν μείγματα διαστερεομερών. Οι ενώσεις **49**, **50**, **51** με καταλυτική υδρογόνωση έδωσαν τα καρβοξυλικά οξέα **45**, **46**, **47** και τα τελευταία μετατράπηκαν διαδοχικά σε αζίδια, ισοκυανικούς εστέρες (με υπερήχους) και τέλος στις *gem*-διαμίνες **37**, **38**, **39** προστατευμένες με την ομάδα *Z* στη μία από τις δύο αμινομάδες. Τα φάσματα <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR καθώς και τα φάσματα μάζας ήταν απολύτως ικανοποιητικά και για τις τρεις περιπτώσεις. Ακολούθησε αποπροστασία της *Z*-ομάδας με καταλυτική υδρογόνωση η οποία ειδικώς για την περίπτωση της ένωσης **33** διήρκεσε 3,5 h, γεγονός που ίσως ευθύνεται για ένα παραπροϊόν που ανιχνεύθηκε στο τελικό προϊόν (**24**). Οι παραχθείσες αμίνες **33**, **34**, **35** χωρίς να απομονωθούν, διαλύθηκαν σε 7N NH<sub>3</sub> / MeOH εντός φιαλιδίου υψηλής πίεσης, και έμειναν υπό ανάδευση για 12 h, σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την τελική κυκλοποίηση, τα προϊόντα απομονώθηκαν ως μείγματα, όπου με φασματομετρία μάζας διαπιστώθηκε η παρουσία μοριακών μαζών που αντιστοιχούν στις αναμενόμενες για τα προϊόντα **24**, **25**, **26**. Αυτό φυσικά δεν αποτελεί πλήρη απόδειξη για τη σύνθεσή τους, αλλά ως αποχρώσα ένδειξη, με τη συνεκτίμηση της επιτυχούς σύνθεσης της ένωσης **23**, που έγινε μέσω όμοιων συνθετικών βημάτων. Καθαρισμός των τελικών προϊόντων δεν ήταν εφικτός, διότι οι αποδόσεις ήταν μικρές. Επανάληψη των συνθετικών αυτών πορειών επίσης ήταν αδύνατη λόγω υποκειμενικής δυσκολίας στην εύρεση χρόνου.

Στο **σχήμα 37** φαίνεται η σύνθεση των βενζυλεστέρων της *L*-φαινυλογλυκίνης και *L*-λευκίνης από τα αντίστοιχα Boc-αμινοξέα, με Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> και βενζυλοβρωμίδιο σε DMF<sup>56</sup> σε πολύ καλές αποδόσεις.

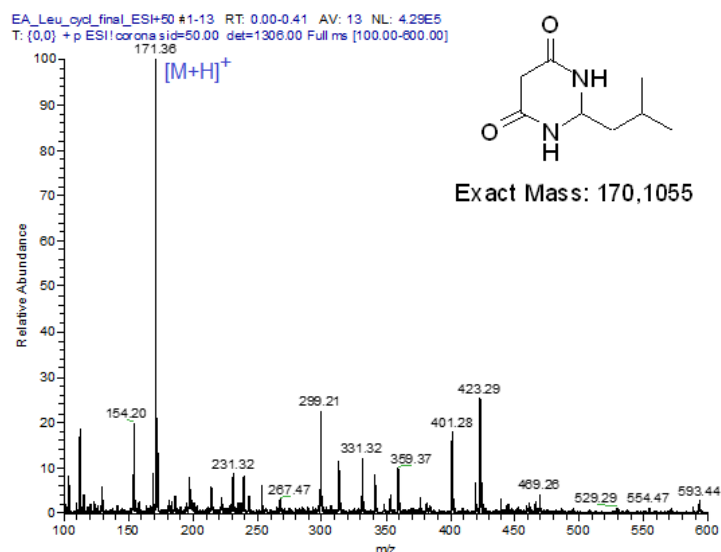
Επίσης, στο **σχήμα 38** φαίνεται η μερική σαπωνοποίηση του εμπορικώς διαθέσιμου *C*-φαινυλο-μηλονικού διαιθυλεστέρα με 0,25 N NaOH σε διαλύτη THF/H<sub>2</sub>O<sup>57</sup> και σε απόδοση 33%.

### 3.2.4.5 Αποτίμηση των φασμάτων μάζας των ενώσεων 24-26



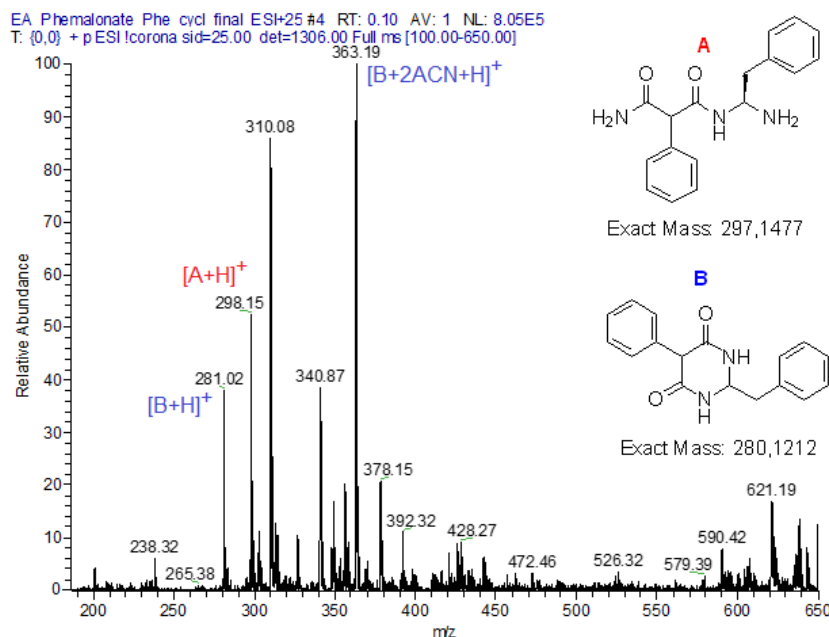
Εικόνα 6: Φάσμα μάζας της ένωσης 24.

Η ένωση A έχει τη μοριακή μάζα της επιθυμητής ένωσης **24**. Η ένωση B έχει μοριακή μάζα που αντιστοιχεί στην υδρογονωμένη αντίστοιχη αλδιμίνη υπό μορφή αμιδίου, που μπορεί να έχει προκύψει από την αμμωνιόλυση του αιθυλεστέρα του μηλονικού οξέος. Εικάζεται ότι ο παρατεταμένος χρόνος υδρογόνωσης στο στάδιο λήψης του προϊόντος **33** (3,5 h), ίσως έχει επιδράσει στο να ληφθεί το παραπροϊόν αυτό.



Εικόνα 7: Φάσμα μάζας της ένωσης 25.

Το κύριο μοριακό ιόν του προϊόντος αντιστοιχεί στην επιθυμητή ένωση **25**, αλλά η ένωση αυτή δεν ήταν καθαρή σε ικανοποιητικό βαθμό (TLC, NMR).



Εικόνα 8: Φάσμα μάζας της ένωσης **26**.

Το προϊόν στην περίπτωση της ένωσης **26** εμφανίζει μοριακό ιόν που αντιστοιχεί στην επιθυμητή ένωση (B) αλλά και μοριακό ιόν που αντιστοιχεί στην ένωση A. Η τελευταία αντιστοιχεί σε μη κυκλοποιημένη *gem*-διαμίνη, όπου συγχρόνως ο αιθυλεστέρας του μηλονικού έχει αμμωνιολυθεί.

Συμπερασματικά, με την παρούσα μεθοδολογία εισάγεται ένας νέος τρόπος σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιδino-4,6 (1*H*, 5*H*)-δionών, που εξασφαλίζει την υποκατάσταση της θέσης-2 του δακτυλίου με διάφορους υποκαταστάτες. Η σύνθεση της ένωσης **23** αποτελεί την επιβεβαίωση του ισχυρισμού μας, ενώ αναγνωρίζεται, για μια ακόμη φορά, το ήδη γνωστό στη βιβλιογραφία, ότι δηλ. η χημεία των *gem*-διαμινών παρουσιάζει ποικίλες δυσκολίες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 4.1 Γενικά

Σε όλες τις αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιήθηκαν χημικώς καθαρά αντιδραστήρια και διαλύτες. Η προμήθεια των αντιδραστηρίων και των διαλυτών έγινε από τις εταιρίες Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar, Fluka, Acros Organics, Merck και TCI. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν άνω από 99% και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόλυτοι διαλύτες:

- Ξηρό THF: αγοράστηκε από την εταιρεία Acros Organics και χρησιμοποιήθηκε φυλασσόμενο πάνω από μοριακά κόσκινα σε θερμοκρασία 4 °C.
- Ξηρή BnOH: αγοράστηκε από την εταιρεία Acros Organics και διατηρήθηκε πάνω από μοριακά κόσκινα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.
- Ξηρό τολουόλιο: παρασκευάστηκε από κοινό τολουόλιο με παραμονή υπεράνω μοριακών κοσκίων για τουλάχιστον 25 h.

Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών πραγματοποιήθηκαν υπό ελαττωμένη πίεση σε θερμοκρασία 25-40 °C ανάλογα με το είδος του διαλύτη και τη θερμική ευαισθησία της ένωσης. Για τη συμπύκνωση διαλυτών με μικρό σημείο ζέσεως (AcOEt, MeOH, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, κλπ), χρησιμοποιήθηκε περιστροφικός συμπυκνωτής σε κενό δικτύου, ενώ για την συμπύκνωση διαλύτη DMF χρησιμοποιήθηκε περιστροφικός συμπυκνωτής σε αντλία υψηλού κενού με παγίδα αζώτου για προστασία της αντλίας.

Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων αλλά και της καθαρότητας των τελικών προϊόντων έγινε χρήση της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν πλάκες αλουμινίου πάχους 0,2 mm επιστρωμένες με silica gel 60 με φθορίζοντα δείκτη στα 254 nm (silica gel 60 F<sub>254</sub>) της εταιρείας Merck. Για την εμφάνιση

των χρωματογραφικών πλακιδίων χρησιμοποιήθηκε υπεριώδης ακτινοβολία στα 254 nm (λάμπα UV) αλλά και χρήση διαφόρων χρωστικών διαλυμάτων, ανάλογα με το είδος των χαρακτηριστικών ομάδων που διέθετε η ένωσή μας. Τα χρωστικά διαλύματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- Διάλυμα φωσφορομολυβδαινικού άλατος: 7,5% w/v  $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  σε EtOH.
- Διάλυμα νινυδρίνης: 0,5% w/v νινυδρίνη σε EtOH.

Για τον καθαρισμό των προϊόντων πραγματοποιήθηκε κυρίως χρωματογραφία στήλης. Σε ελάχιστες περιπτώσεις ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με καταβύθιση ή με ανακρουστάλλωση. Στη χρωματογραφία στήλης η έκλουση, ανάλογα με την καθαρότητα του προϊόντος, πραγματοποιήθηκε είτε λόγω βαρύτητας (στήλη gravity), ή υπό πίεση (στήλη flash). Στη στήλη, στην οποία η έκλουση πραγματοποιήθηκε με τη δύναμη της βαρύτητας, ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε silica gel 70-230 mesh (0,060-0,200 mm) της εταιρείας Acros Organics και κινητή φάση η οποία καθοριζόταν κατά περίπτωση από την πολικότητα της ουσίας και των παραπροϊόντων της αντίδρασης. Στη στήλη, στην οποία η έκλουση πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή πίεσης, ως στατική φάση χρησιμοποιήθηκε silica gel 230-400 mesh (0,040-0,063 mm) της εταιρείας Acros Organics ενώ η κινητή φάση καθοριζόταν και πάλι, όπως παραπάνω. Σε κάθε περίπτωση η αναλογία ουσίας / silica gel κυμαινόταν κατά περίπτωση από 1 / 60 μέχρι 1 / 100 κατά βάρος.

Για την ταυτοποίηση των τελικών προϊόντων μετρήθηκαν τα σημεία τήξεως εφόσον τα προϊόντα ήταν στερεά, οι γωνίες στροφής εφόσον το μόριο ήταν οπτικά ενεργό, λήφθηκαν τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR και πραγματοποιήθηκε φασματομετρία μάζας των ενώσεων. Τα σημεία τήξεως των στερεών ενώσεων μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530 και δε δίνονται διορθωμένα. Οι γωνίες στροφής των οπτικών ενεργά ενώσεων μετρήθηκαν σε ηλεκτρονικό πολωσίμετρο της Perkin-Elmer 343 χρησιμοποιώντας κυψελίδα μήκους 10 cm σε θερμοκρασία 20 °C. Ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της γωνίας στροφής ταυτίζεται με αυτόν που υπήρχε στη βιβλιογραφία για τις ενώσεις που είναι βιβλιογραφικά γνωστές, ενώ σε



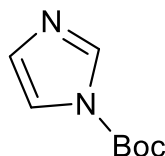
διαφορετική περίπτωση η επιλογή του διαλύτη γινόταν με βάση την καλύτερη δυνατή διαλυτότητα της ουσίας.

Τα φάσματα μάζας των ενώσεων ελήφθησαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών σε φασματόμετρο, ThermoFinnigan Synges MSQ Plus στο οποίο ο ιονισμός πραγματοποιήθηκε μέσω της τεχνικής του ηλεκτροψεκασμού (Electro Spray Ionization, ESI). Στα τελικά προϊόντα ελήφθησαν φάσματα μάζας με απευθείας έγχυση (direct infusion) σε φασματόμετρο υψηλής διακριτικής ικανότητας. Το φασματόμετρο που χρησιμοποιήθηκε είναι επίσης εξοπλισμένο με πηγή ιοντισμού ESI και περιέχει αναλυτή μαζών τετράπολο-χρόνου πτήσης (QTOF-MS, Maxis Impact, Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Τα φάσματα NMR των ενώσεων ελήφθησαν σε όργανο 200 MHz Varian Mercury, καθώς και σε όργανο 400 MHz, της εταιρείας Bruker. Η συχνότητα συντονισμού NMR για το  $^1\text{H}$  ήταν στα 200 MHz, για το  $^{13}\text{C}$  στα 50 MHz στην περίπτωση του οργάνου της εταιρείας Varian Mercury, ενώ για το όργανο της εταιρείας Bruker η συχνότητα συντονισμού NMR για το  $^1\text{H}$  ήταν στα 400 MHz και για το  $^{13}\text{C}$  στα 100 MHz. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm ενώ οι σταθερές σύζευξης σε Hz.

#### 4.2 Εκλεκτική αποπροστασία του *N*-Boc-ιμιδαζολίου με $\text{NaBH}_4$ σε EtOH (απόλυτη και 95 %).

##### *Tert*-βουτυλεστέρας του 1*H*-ιμιδαζολο-1-καρβοξυλικού οξέος (7)

##### *Tert*-butyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate



M.B: 168,19 ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ )

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται ιμιδαζόλιο (681 mg, 10,0 mmol) σε MeOH (40 mL). Ακολουθεί προσθήκη  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,40 mL, 1 eq, 10,0 mmol) και Boc ανυδρίτη (2,40 g, 1,1 eq, 11,0 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με AcOEt και εκχυλίζεται διαδοχικά με 5 %

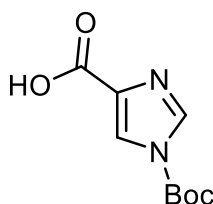
NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O και κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 8:2 και κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 1,60 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 92 %, mp 46-48 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>58</sup> 45-47,5 °C), Rf (AcOEt:PE 8:2) 0,58.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,99 (m, 1H, NCHN), 7,31-7,29 (m, 1H, Ar-H), 6,96-6,95 (m, 1H, Ar-H), 1,54 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 147,05 (CON), [137,01 130,19, 117,07] (Ar), 85,51, 27,83. **MS** (ESI) *m/z* (%) 169,14 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

**1-(*Tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-1*H*-ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (8)**

**1-(*Tert*-butoxycarbonyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid**



M.B: 212,21 (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)

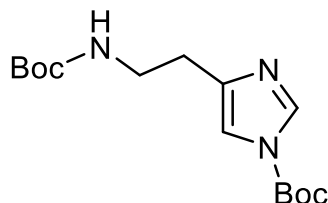
Για τη σύνθεση της ένωσης (8) ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος (7) χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το 1*H*-ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (300 mg, 2,68 mmol). Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση της MeOH, το υπόλειμμα διαλύεται σε AcOEt και στη συνέχεια μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου οξινίζεται με στάγδην προσθήκη διαλύματος 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (pH ~ 5). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό. Απομονώνονται 530 mg λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 93 %, mp 258-260 °C, Rf (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 8:2) 0,45.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (s, 1H, COOH), 8,23 (s, 1H, NCHN), 8,11(s, 1H, NCHC<sub>2</sub>), 1,66 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 164,94 (COOH), 146,02 (CON), [137,50, 134,41, 123,23] (Ar), 87,42, 27,82. **MS** (ESI) *m/z* (%), 211,05 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

***Tert*-βουτυλεστέρας του 4-(2-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο) αιθυλο)-  
1*H*-ιμιδαζολο-1-καρβοξυλικού οξέος (9)**

***Tert*-butyl 4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-1*H*-imidazole-1-  
carboxylate**



M.B: 311,38 ( C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

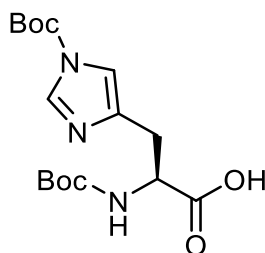
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η διυδροχλωρική ισταμίνη (200 mg, 1,08 mmol) σε MeOH (5 mL). Ακολουθεί η προσθήκη Et<sub>3</sub>N (685 μL, 4,5 eq, 4,89 mmol) και έπειτα από λίγα λεπτά προστίθεται Boc ανυδρίτης (542 mg, 2,3 eq, 2,48 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα και την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση του διαλύτη (MeOH). Το υπόλειμμα διαλύεται σε AcOEt και στη συνέχεια μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με διάλυμα 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, διάλυμα 5% NaHCO<sub>3</sub> και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Απομονώνονται 300 mg λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 89 %, mp 124-126 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>59</sup> 129,5-130,5 °C), R<sub>f</sub> (AcOEt) 0,66.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H, NCHN), 7,10 (s, 1H, NCHC), 5,05 (br s, 1H, NH), 3,45-3,34 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2,70 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,57 (s, 9H, ImCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ [156,00, 147,05] (NCOO), [141,21, 136,88, 113,76] (Ar), 85,49, 79,12, 39,84, 28,46, 27,94, 26,47. **MS** (ESI) *m/z* (%) 312,13 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

***N<sup>a</sup>,N<sup>t</sup>*-δι-*tert*-βουτοξυκαρβονυλο-*L*-ιστιδίνη<sup>60</sup> (10)**

***N<sup>a</sup>,N<sup>t</sup>*-bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-histidine**



M.B: 355,39 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>)

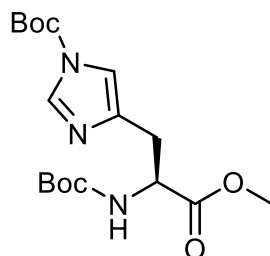
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η *L*-ιστιδίνη (1,00 g, 6,44 mmol) σε μείγμα διαλυτών διοξάνης/νερού 2:1 (15 mL). Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος 4N NaOH (3,50 mL, 13,0 mmol) και έπειτα από λίγα λεπτά προστίθεται Boc ανυδρίτης (2,82 g, 2 eq, 12,9 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα και την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση της διοξάνης. Το υπόλειμμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O για την απομάκρυνση τυχόν οργανικών ενώσεων που δεν αντέδρασαν. Η υδατική φάση οξινίζεται στη συνέχεια με χρήση διαλύματος 10 % KHSO<sub>4</sub> (pH ~3) και εκχυλίζεται 2 φορές με AcOEt. Οι δύο οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl μέχρι pH ~7. Το προϊόν καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης silica gel, διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών CHCl<sub>3</sub>:MeOH 8:2 και κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 1,59 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 70 %, [α]<sub>D</sub> +19,0 ° (c 2, CHCl<sub>3</sub>) ([α]<sub>D(βιβλ)</sub><sup>61</sup> +19,5 ° (c 2, CHCl<sub>3</sub>)), mp 75-77 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>62</sup> 76-79 °C), R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 8:2) 0,76.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, 1H, Ar-H, NCHN), 7,16 (s, 1H, Ar-H), 5,61-5,57 (m, 1H, NHCH), 4,37 (s, 1H, NH), 3,16-3,13 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1,59 (s, 9H, ImCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,44 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,36 (COOH), [155,24, 146,40] (NCOO), [137,07, 136,44, 115,69] (Ar), 86,51, 79,69, 52,84, 45,66, 28,46, 27,91. **MS** (ESI) *m/z* (%) 354,04 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

***Tert*-Βουτυλεστέρας του (S)-4-(2-((*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-3-μεθοξυ-3-οξοπροπυλο)-1*H*-ιμιδαζολο-1καρβοξυλικού οξέος<sup>63</sup> (11)**

***Tert*-butyl (S)-4-(2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)-1*H*-imidazole-1-carboxylate**



M.B: 369,42 (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>)

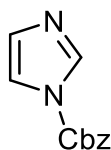
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται ο διυδροχλωρικός μεθυλεστέρας της *L*-ιστιδίνης (730 mg, 3,01 mmol) σε MeOH (10 mL). Ακολουθεί η προσθήκη Et<sub>3</sub>N (1,90 mL, 4,5 eq, 13,5 mmol) και έπειτα από λίγα λεπτά ακολουθεί η προσθήκη Boc ανυδρίτη (1,50 g, 2,3 eq, 6,90 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα και την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση του διαλύτη (MeOH). Το υπόλειμμα διαλύεται σε AcOEt και στη συνέχεια μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με διάλυμα 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, διάλυμα 5% NaHCO<sub>3</sub> και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίζεται με flash χρωματογραφίας στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 8:2. Απομονώνονται 550 mg λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 50 %, [α]<sub>D</sub> +23,47 ° (c 1,21, CHCl<sub>3</sub>) ([α]<sub>D(βιβλ)</sub><sup>63</sup> +19,9 ° (c 1,16, CHCl<sub>3</sub>)), mp 99,2-100,8 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>64</sup> 105-107 °C), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 8:2) 0,7.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1H, Ar-H, NCHN), 7,12 (s, 1H, Ar-H), 5,73-5,69 (m, 1H, NHCH), 4,54 (s, 1H, NH), 3,72 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,04-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 1,59 (s, 9H, ImCOO(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,43 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 172,17 (COOMe), [155,34, 146,71] (NCOO), [138,50, 136,78, 114,42] (Ar), 85,44, 79,52, 77,36, 53,04, 52,18, 28,18, 27,73. **MS** (ESI) *m/z* (%) 370,04 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

### Βενζυλεστέρας του 1*H*-ιμιδαζολο-1-καρβοξυλικού οξέος<sup>65</sup> (12)

#### Benzyl 1*H*-imidazole-1-carboxylate



M.B: 202,21 (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

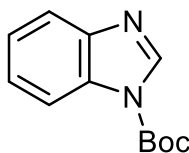
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται υπό ψύξη στους 0 °C ο βενζυλεστέρας του χλωροφορμικού οξέος (1,40 mL, 10,0 mmol) σε DCM (6mL). Έπειτα, ακολουθεί η στάγδην προσθήκη διαλύματος ιμιδαζολίου (1,36 g, 2 eq, 20,0 mmol) σε DCM και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min. Στη συνέχεια, η οργανική φάση, εκχυλίζεται 3 φορές με 10 % υδατικό διάλυμα κιτρικού οξέος. Έπειτα, η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται σε καθαρή κατάσταση υπό μορφή υποκίτρινου ελαίου (1,96 g).

**Απόδοση:** 97 %, R<sub>f</sub> (DCM:MeOH 9:1) 0,61.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 1H, NCHN), 7,46-7,31 (m, 6H, Ar-H), 7,04 (s, 1H, Ar-H), 5,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 148,59 (CON), [137,14 133,94, 130,65, 129,17, 128,85, 128,74, 117,14] (Ar), 69,83. **MS** (ESI) *m/z* (%) 203,08 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

### *Tert*-βουτυλεστέρας του 1*H*-βενζο[*d*]ιμιδαζολο-1-καρβοξυλικού οξέος (3)

#### *Tert*-butyl 1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-carboxylate



M.B: 218,26 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Για τη σύνθεση της ένωσης (3) ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος (7) χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το βενζιμιδαζόλιο (1,12 g, 10,0 mmol). Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel, διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών

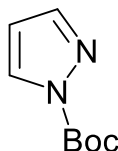
AcOEt:PE 8:2 και κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 1,28 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 59 %, mp 88-90 °C, Rf (AcOEt:PE 8:2) 0,65.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 1H, NCHN), 7,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,78 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,63 Hz, 1H, Ar-H), 7,40-7,33 (m, 2H, Ar-H) 1,70 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 148,31 (CON), [144,40, 142,22, 131,67, 125,63, 124,41, 120,81, 114,55] (Ar), 85,68, 28,27. **MS** (ESI) *m/z* (%) 219,29 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

***Tert*-βουτυλεστέρας του 1*H*-πυραζολο-1-καρβοξυλικού οξέος<sup>66</sup> (5)**

***Tert*-butyl 1*H*-pyrazole-1-carboxylate**



M.B: 168,19 (C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

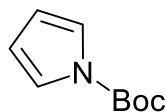
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται πυραζόλιο (681 mg, 10,0 mmol) σε DCM (10 mL). Ακολουθεί προσθήκη Et<sub>3</sub>N (2,10 mL, 1,5 eq, 15,0 mmol) και Boc ανυδρίτη (2,61 g, 1,2 eq, 12,0 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με AcOEt και εκχυλίζεται διαδοχικά με 5 % NaHCO<sub>3</sub> και H<sub>2</sub>O. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν απομονώνεται σε καθαρή κατάσταση υπό μορφή κίτρινου ελαίου (1,04 g).

**Απόδοση:** 61 %, Rf (AcOEt:PE 2:8) 0,59.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,58 (m, 1H, Ar-H), 6,26 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,8 Hz & *J*<sub>2</sub> = 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 1,52 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 147,44 (CON), [143,68, 130,39, 108,41] (Ar), 85,10, 27,70. **MS** (ESI) *m/z* (%) 169,32 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

***Tert*-βουτυλεστέρας του 1*H*-πυρρόλο-1-καρβοξυλικού οξέος<sup>67</sup> (13)**

***Tert*-butyl 1*H*-pyrrole-1-carboxylate**



MB: 167,21 (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>)

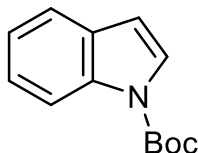
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται πυρρόλιο (694  $\mu$ L, 10,0 mmol) σε AcN (65 mL) υπό αδρανείς συνθήκες Ar. Ακολουθεί προσθήκη καταλυτικής ποσότητας DMAP (183 mg, 15 mol %, 1,50 mmol) και Boc ανυδρίτη (2,62 g, 1,2 eq, 12,0 mmol). Η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται χρωματογραφικά σε σύστημα ανάπτυξης AcOEt:PE 1:1 και ολοκληρώνεται μετά από 2h. Ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύματος και αραίωση με H<sub>2</sub>O. Η υδατική φάση εκχυλίζεται 3 φορές με DCM, οι οργανικές φάσεις ενώνονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθούνται και συμπυκνώνονται. Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα AcOEt:PE 1:1. Το προϊόν απομονώνεται υπό μορφή κίτρινου ελαίου (830 mg).

**Απόδοση:** 50 %, R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 1:1) 0,79.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,26-7,24 (m, 2H, 2xNCH), 6,23-6,20 (m, 2H, Ar-H), 1,60 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  148,90 (NCO), [119,94, 111,84] (Ar), 83,45, 27,95. **MS** (ESI) *m/z* % 168,22 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

***Tert*-βουτυλεστέρας του 1*H*-ινδόλο-1-καρβοξυλικού οξέος (14)**

***Tert*-butyl 1*H*-indole-1-carboxylate**



MB: 217,27 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>)

Για τη σύνθεση της ένωσης (14) ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος (13) χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα το ινδόλιο (1,17 g, 10,0 mmol). Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα AcOEt:PE 3:7. Το προϊόν απομονώνεται υπό μορφή κίτρινου ελαίου (1,02 g).

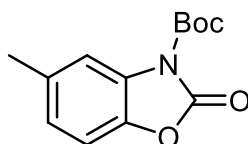


**Απόδοση:** 47 %, Rf (AcOEt:PE 3:7) 0,77.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, NCH), 7,66 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,64-7,59 (m, 1H, Ar-H), 7,42-7,33 (m, 1H, Ar-H), 7,32-7,24 (m, 1H, Ar-H), 6,61 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3,6 Hz & *J*<sub>2</sub> = 0,6 Hz, 1H, Ar-H), 1,72 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 149,82 (CON), [135,22, 130,61, 125,90, 124,23, 122,67, 120,98, 115,21, 107,33] (Ar), 83,60, 28,21. **MS** (ESI) *m/z* (%) 218,24 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

***Tert*-βουτυλεστέρας του 5-μεθυλο-2-οξοβενζο[α]οξαζολο-3(2*H*)-  
καρβοξυλικού οξέος (16)**

***Tert*-butyl 5-methyl-2-oxobenzo[α]oxazole-3(2*H*)-carboxylate**



M.B : 249,27 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>)

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η 4-μεθυλο-2-αμινοφαινόλη (500 mg, 4,06 mmol) σε 80 mL ξηρό THF υπό αδρανείς συνθήκες Ar. Ακολουθεί η προσθήκη 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (724 mg, 4,47 mmol), και η αντίδραση αφήνεται υπό αναρροή. Η πρόοδος της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας σε AcOEt:PE 1:1 και έπειτα από 4h διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Στη συνέχεια, το διάλυμα συμπυκνώνεται σε θερμοκρασία δωματίου για την απομάκρυνση του THF. Το υπόλειμμα της συμπύκνωσης αραιώνεται με AcOEt και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, όπου εκπλένεται διαδοχικά με H<sub>2</sub>O, διάλυμα 2N HCl, H<sub>2</sub>O (pH~7) και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν, 5-μεθυλοβενζο[α]οξαζολο-2(3*H*)-ονη, κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 590 mg υποκίτρινου στερεού.

**Απόδοση:** 98 %, mp 128,0-129,8 °C, (mp<sub>(βιβλ)</sub>)<sup>68</sup> 129-131 °C), Rf (AcOEt:PE 1:1) 0,50.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,11 (br s, 1H, NH), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 6,95-6,86 (m, 2H, Ar-H), 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 156,89 (NCOO),

[141,95, 134,28, 129,55, 123,14, 110,91, 109,63] (Ar), 21,50. **MS** (ESI)  $m/z$  (%), 148,10 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η 5-μεθυλοβενζο[α]οξαζολο-2(3*H*)-όνη (200 mg, 1,34 mmol) σε AcN (1mL). Στη συνέχεια, ακολουθεί η προσθήκη DMAP (17,0 mg, 0,1 eq, 0,134 mmol) και Boc ανυδρίτη (350 mg, 1,2 eq, 1,61 mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24h. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα της συμπύκνωσης αραιώνεται με AcOEt και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, όπου εκχυλίζεται διαδοχικά με υδατικό διάλυμα H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5%, H<sub>2</sub>O και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 2:8. Το προϊόν απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού (200 mg).

**Απόδοση:** 95 %, mp 88-89 °C, Rf (AcOEt:PE 2:8) 0,27.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,53 (m, 1H, Ar-H), 7,06-7,03 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,01-7,00 (ddd,  $J_1$  = 8,2 Hz,  $J_2$  = 1,7 Hz,  $J_3$  = 0,7 Hz, 1H, Ar-H), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,67 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ [149,69, 147,80] (2xCON), [139,73, 134,32, 127,41, 125,04, 115,14, 109,46] (Ar), 86,02, 27,98, 21,61. **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 267,07 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

#### 4.3. Γενική πορεία της αντίδρασης των υποστρωμάτων με NaBH<sub>4</sub> σε dry ή 95% EtOH (πίνακας 1)

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται το *N*-Boc παράγωγο (1mmol) και διαλύεται σε dry EtOH ή 95 % EtOH (3 mL). Ακολουθεί, η σταδιακή προσθήκη NaBH<sub>4</sub> [57,0 mg, 1,5 eq, 1,50 mmol, (στην περίπτωση της ένωσης **8** 114,0 mg, 3 eq, 3,00 mmol)] σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και η πρόοδος της ελέγχεται χρωματογραφικά (ή μέσω φασματομετρίας μάζας). Όταν διαπιστωθεί ότι η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί η σφαιρική φιάλη ψύχεται στους 0 °C και η περίσσεια του αντιδραστήριου καταστρέφεται με στάγδην προσθήκη διαλύματος 3N HCl (pH~ 7). Ακολουθεί, η συμπύκνωση της EtOH με αντλία υψηλού κενού. Το υπόλειμμα της συμπύκνωσης αραιώνεται με CHCl<sub>3</sub> (3 mL), ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται

και συμπυκνώνεται. Ακολουθεί, καθαρισμός και απομόνωση του προϊόντος, υπό συνθήκες που θα καθορίζονται σε κάθε περίπτωση.

Το προϊόν **17**, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. Mp 90-91 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>69</sup> 89-91 °C), Rf (AcOEt) 0,34.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (br s, 1H, NH), 7,70(s, 1H, NHCHN), 7,11(d, *J* = 0,84 Hz, 2H, Ar-H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 135,28 (NHCHN), 121,92. **MS** (ESI) *m/z* (%), 69,25 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

Το προϊόν **18** απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. Mp 292-294 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>70</sup> 294-295 °C), Rf (AcOEt) 0,14.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,73 (s, 1H, NHCHN), 7,62 (s, 1H, Ar-H). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163,83, 137,59. **MS** (ESI) *m/z* (%), 111,03 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

Ο καθαρισμός του προϊόντος **19** επιτεύχθηκε, με flash χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης AcOEt. Το προϊόν, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. Mp 83-85 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>71</sup> 83 °C), Rf (AcOEt) 0,50.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1H, NHCHN), 7,43 (s, 1H, Ar-H), 6,84 (s, 1H, CHNHCH), 5,10 (s, 1H, NH), 3,42-3,43 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2,84-2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,42 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 156,72 (CON), [134,83, 133,73, 112,45] (Ar), 79,54, 40,30, 28,59, 27,40. **MS** (ESI) *m/z* (%), 212,21 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

Το προϊόν **20**, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. [α]<sub>D</sub> +27° (c 1, MeOH) ([α]<sub>D(βιβλ)</sub><sup>72</sup> +26,5 ° (c 1, MeOH)), mp 210 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>72</sup> 198 °C), Rf (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 8:2) 0,34.

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,45 (s, 1H, NCHN), 7,18 (s, 1H, Ar-H), 4,24 (m, 1H, CH), 3,24-2,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,40 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 178,47 (COOH), 173,75 (CON), [135,47, 133,42, 118,92] (Ar), 81,28, 56,37, 30,49, 29,24. **MS** (ESI) *m/z* (%) 254,05 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

Το προϊόν **21**, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. [α]<sub>D</sub> - 67 ° (c 0,43, MeOH), mp 173-175 °C, Rf (AcOEt) 0,29.

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,63 (s, 1H, NHCHN), 7,26 (s, 1H, Ar-H), 3,87-3,83 (m, 1H, CH), 3,62-3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 15,0 Hz & *J*<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H, CHH), 2,79 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9,7 Hz, 1H, CHH), 1,40 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C**

**NMR** (MeOH-*d*4)  $\delta$  156,75 (CON), [133,58, 131,78, 116,93] (Ar), 79,06, 63,38, 52,02, 28,53, 27,49. **MS** (ESI) *m/z* (%), 242,24 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

Το προϊόν **4**, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. Mp 170-171 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>73</sup> 169-170 °C), Rf (AcOEt) 0,44.

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*4)  $\delta$  8,14 (s, 1H, NHCHN), 7,60 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,08 Hz & *J*<sub>2</sub> = 3,18 Hz, 2H, Ar-H), 7,25 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,10 Hz & *J*<sub>2</sub> = 3,16 Hz, 2H, Ar-H), 5,08 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*4)  $\delta$  [142,44, 138,72, 123,75, 116,14] (Ar). **MS** (ESI) *m/z* (%) 119,30 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

Το προϊόν **6**, που απομονώνεται έχει λευκή κρυσταλλική μορφή. Mp 67-69 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>73</sup> 68 °C), Rf (AcOEt:PE 2:8) 0,29.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11,36 (s, 1H, NH), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H, Ar-H), 6,38 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  [133,71, 105,14] (Ar). **MS** (ESI) *m/z* (%) 69,46 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

Δεν παρατηρείται καμία πρόοδος στην αντίδραση και για τις δύο περιπτώσεις διαλυτών. Ανάκτηση, της ένωσης **15**. Η ένωση αυτή ήταν εμπορικώς διαθέσιμη και παραθέτουμε τις φυσικές σταθερές και τα φασματοσκοπικά δεδομένα που προσδιορίσαμε.

[α]<sub>D</sub> = +15,5° (c 1, MeOH), Rf (AcOEt) 0,44.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,14-8,12 (m, 1H, NCH), 7,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (s, 1H, Ar-H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H), 5,10-5,09 (m, 1H, NHCH), 4,70-4,68 (m, 1H, NH), 3,35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 14,5 Hz & *J*<sub>2</sub> = 5,1 Hz, 1H, NHCHCHH), 3,24-3,19 (m, 1H, NHCHCHH), 1,69, 1,45 (2 x s, 18H, 2x(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176,34 (COOH), [155,64, 149,22] (CON), [135,56, 130,76, 124,72, 124,47, 122,84, 119,17, 115,49, 115,32] (Ar), 83,95, 80,52, 53,67, 28,41, 27,94. **MS** (ESI) *m/z* (%) 402,99 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

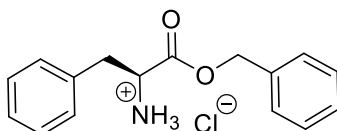
Το προϊόν **22**, απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού. Mp 96,2 - 97,8 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>74</sup> 98-99 °C), Rf (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,67.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,02 (br s, 1H, NH), 7,13 (s, 1H, Ar-H), 6,90- 6,84 (m, 1H, Ar-H), 6,80-6,79 (m, 1H, Ar-H), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1,52 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  154,96 (CON), [144,84, 130,34, 125,90, 125,43, 121,69, 118,26] (Ar), 81,92, 28,38, 20,65. **MS** (ESI) *m/z* (%) 241,02 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

#### 4.4 Σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων παραγώγων διυδροπυριμιдино-4,6 (1H, 5H)-διονών.

Υδροχλωρικό άλας του βενζυλεστέρα της (S)-φαινυλαλανίνης<sup>50</sup>(52)

(S)-1-(Benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-aminium chloride



M.B: 291,77 (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>)

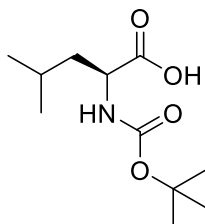
Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται η *L*-φαινυλαλανίνη ( 4,30 g, 26,0 mmol) και το *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (5,50 g, 1,1 eq, 29,0 mmol) σε ένα μείγμα διαλυτών BnOH/CCl<sub>4</sub> 1:1 (26 mL). Το μείγμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε αναρροή, υπό συνθήκες Dean-Stark για την απομάκρυνση 1,50 mL νερού. Έπειτα, από 4h η αντίδραση ολοκληρώνεται και το περιεχόμενο της σφαιρικής συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του CCl<sub>4</sub>. Το υπόλειμμα της συμπύκνωσης αραιώνεται με DCM και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με διάλυμα 8 % NaHCO<sub>3</sub> (pH~ 9) και H<sub>2</sub>O (pH~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και διηθείται. Το διήθημα οξινίζεται με στάγδην προσθήκη διαλύματος 2N HCl / Et<sub>2</sub>O (pH~1). Ο διαλύτης συμπυκνώνεται και το προϊόν κρυσταλλώνεται με την προσθήκη αιθέρα και ψύξη. Μετά, ακολουθεί διήθηση και ξήρανση υπό κενό. Απομονώνονται 3,80 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 50 %,  $[\alpha]_D^{22}$  -22 ° (c 1 , 0,25 N HCl) ( $[\alpha]_{D(β\beta\lambda)}^{75}$  -22,5 ° ( c 1, 0,25 N HCl)), mp 190-192 °C (mp<sub>(β\beta\lambda)</sub><sup>75</sup> 196-200 °C), Rf (AcOEt:PE 8:2) 0,7.

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,34-7,15 (m, 10H, Ar-H), 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,38-4,31 (m, 1H, CH), 3,20-3,15 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 168,42 (COO), [134,73, 133,77, 129,11, 128,76, 128,57, 128,42, 128,25, 127,52] (Ar), 67,81, 53,72, 36,20. **MS** (ESI) *m/z* (%) 256,05 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

**(*Tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-*L*-λευκίνη<sup>76</sup> (66)**

**(*Tert*-butoxycarbonyl)-*L*-leucine**



M.B: 231,29 (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>)

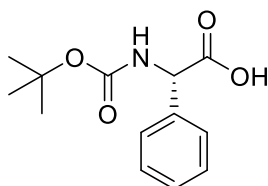
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η *L*-λευκίνη (6,56 g, 50,0 mmol) σε μείγμα διαλυτών διοξάνης/νερού 2:1 (150 mL). Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος 4N NaOH (25 mL, 100 mmol) υπό ψύξη στους 0 °C και έπειτα από λίγα λεπτά προσθήκη Boc ανυδρίτη (12,0 g, 1,1 eq, 55,0 mmol). Το παγόλουτρο αφαιρείται έπειτα από 30 min και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση της διοξάνης και το υπόλειμμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O για την απομάκρυνση τυχόν οργανικών ενώσεων που δεν αντέδρασαν. Η υδατική φάση οξινίζεται στη συνέχεια με χρήση διαλύματος 10 % KHSO<sub>4</sub> (pH ~3) και εκχυλίζεται 2 φορές με AcOEt. Οι δύο οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 60:80 σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 10,35 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 90 %,  $[\alpha]_D$  -24,0 ° (c 2,11, CH<sub>3</sub>COOH) ( $[\alpha]_{D(β\beta\lambda)}^{77}$  -24,7 ° (c 2, CH<sub>3</sub>COOH)), mp 83-85 °C (mp<sub>(β\beta\lambda)</sub><sup>77</sup> 85-87 °C), R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,59.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,91 (s, 1H, COOH), 4,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, NH), 4,30 (br s, 1H, NHCH), 1,79-1,54 (m, 3H, NHCHCH<sub>2</sub> & (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,50 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 0,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 178,27 (COOH), 155,66 (NCOO), 80,07, 52,01, 41,53, 28,29, 24,78, 22,81. **MS** (ESI) *m/z* (%), 230,19 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

**(S)-2-((*Tert*-βουτοξυκαρβονυλο)αμινο)-2-φαινυλοξικό οξύ (65)**

**(S)-2-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetic acid**



M.B:251,28 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>)

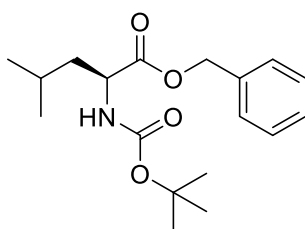
Για τη σύνθεση της ένωσης **65** ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος **66** χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα την *L*-φαινυλογλυκίνη (4,53 g, 30,0 mmol). Το προϊόν απομονώνεται υπό μορφή υποκίτρινου ελαίου (7,10 g).

**Απόδοση:** 94 %,  $[\alpha]_D^{+133}$  ° (c 2, EtOH) ( $[\alpha]_{D(β\lambda)}^{+139}$  ° (c 2, EtOH)), R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,34.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,48 (br s, 1H, COOH), 8,15 (s, 1H, NH), 7,46-7,31 (m, 5H, Ar-H), 5,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, CH), 1,21 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,62 (COOH), 157,30 (NCOO), [138,64, 128,64, 128,17, 127,43] (Ar), 81,89, 59,10 28,19. **MS** (ESI) *m/z* (%) 250,19 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

**Βενζυλεστέρας της (*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-*L*-λευκίνης<sup>56</sup> (68)**

**Benzyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-leucinate**



M.B: 321,42 (C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>)

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η Boc-λευκίνη (3,50 g, 15,0 mmol) σε DMF (30 mL) και αμέσως μετά ακολουθεί η προσθήκη Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,45 g, 7,50 mmol) μαζί με μικρή ποσότητα H<sub>2</sub>O (2 mL). Έπειτα, το μείγμα συμπυκνώνεται σε αντλία υψηλού κενού. Το υπόλειμμα αραιώνεται με μικρότερες ποσότητες DMF (5 mL) και συμπυκνώνεται ακόμη 2 φορές. Στη συνέχεια, το άλας καισίου διαλύεται σε DMF (30 mL) και ακολουθεί η προσθήκη BnBr (2,1 mL, 17,25

mmol). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται σε αντλία υψηλού κενού για απομάκρυνση του DMF. Το υπόλειμμα αραιώνεται με AcOEt και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με H<sub>2</sub>O, 5 % NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O και τέλος με κορεσμένο διάλυμα NaCl. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 5:95. Απομονώνονται 3,85 g του προϊόντος ως άχρωμο έλαιο.

**Απόδοση:** 80 %,  $[\alpha]_D -37,5^\circ$  (c 1, MeOH) ( $[\alpha]_{D(β\beta\lambda)}^{76} -38^\circ$  (c 0,99, MeOH)), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 0,5:9,5) 0,45.

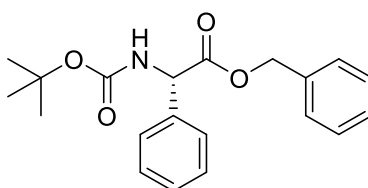
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,15 (m, 5H, Ar-H), 5,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, NH), 5,05-4,89 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4,38-4,17 (m, 1H, NHCH), 1,58-1,39 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub> & (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1,28 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,41 (COOCH<sub>2</sub>), 155,66 (NCOO), [135,77, 128,58, 128,30, 128,18] (Ar), 79,45, 66,74, 52,30, 41,37, 28,40, 24,77, 22,96, 21,85.

**MS** (ESI) *m/z* (%) 339,24 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

### Βενζυλεστέρας του (S)-2-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-2-φαινυλοξικού οξέος (67)

#### Benzyl (S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetate



M.B: 341,41 (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>)

Για τη σύνθεση της ένωσης **67** ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος **68** χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα τη Boc-*L*-φαινυλογλυκίνη (4,92 g, 19,60 mmol). Το προϊόν απομονώνεται υπό μορφή λευκού στερεού (5,20 g).

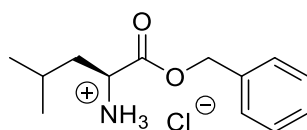
**Απόδοση:** 81 %,  $[\alpha]_D +57^\circ$  (c 1,50 CHCl<sub>3</sub>), mp 64-66 °C R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 0,5:9,5) 0,37.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,08 (m, 10H, Ar-H), 5,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH), 5,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH), 5,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,37 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 171,31 (COOCH<sub>2</sub>), 154,75 (NCOO), [136,74, 135,33, 128,96, 128,61, 128,52, 128,36, 128,02, 127,50] (Ar), 79,98, 67,21, 57,74, 28,73. **MS** (ESI) *m/z* (%) 359,19 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

### Υδροχλωρικό άλας του βενζυλεστέρα της (*S*)-λευκίνης<sup>79</sup> (54)

#### Benzyl *L*-leucinate hydrochloride



M.B: 257,76 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>)

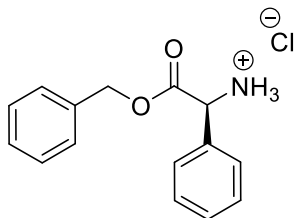
Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται ο βενζυλεστέρας της (*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-*L*-λευκίνης (2,31 g, 7,20 mmol) σε 4N HCl σε διοξάνη (35 mL) υπό ψύξη στους 0 °C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC σε AcOEt:PE 4:6. Έπειτα από 2h διαπιστώνεται ότι η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί και το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση της διοξάνης. Στη συνέχεια, το προϊόν κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε ελάχιστη ποσότητα διοξάνης, με την προσθήκη αιθέρα και ψύξη. Μετά από διήθηση και ξήρανση υπό κενό, απομονώνονται 1,64 g λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 90 %, [α]<sub>D</sub> -5 ° (c 2, 0,1N HCl) ([α]<sub>D(βιβλ)</sub><sup>75</sup> -6,6 ° (c 2,06, MeOH)), mp 146 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>80</sup> 144-145 °C), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 4:6) 0,38.

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42-7,35 (m, 5H, Ar-H), 5,28-5,21 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4,10-4,03 (m, 1H, COCH), 1,83-1,63 (m, 3H, CH<sub>2</sub> & CH), 0,97-0,93 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 171,27 (CO), [136,79, 130,23, 130,12] (Ar), 69,56, 52,94, 41,11, 25,98, 22,91, 22,78. **MS** (ESI) *m/z* (%), 222,11 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

### Υδροχλωρικό άλας του βενζυλεστέρα της (S)-φαινυλογλυκίνης (53)

#### Benzyl (S)-2-amino-2-phenylacetate hydrochloride



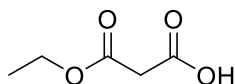
M.B: 277,75 (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>)

Για τη σύνθεση της ένωσης **53** ακολουθήθηκε πειραματική πορεία όμοια με αυτή για τη σύνθεση του προϊόντος **54** χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα τον βενζυλεστέρα του (S)-2-(*tert*-βουτοξυκαρβονυλο)-2-φαινυλοξικού οξέος (2,68 g, 7,84 mmol). Απομονώνονται 1,82 g προϊόντος υπό μορφή λευκού στερεού. **Απόδοση:** 84 %,  $[\alpha]_D +22,0^\circ$  (c 1, H<sub>2</sub>O) ( $[\alpha]_{D(β\beta\lambda)}^{81} -23,2^\circ$  (c 1, H<sub>2</sub>O) (το άρθρο αναφέρεται στο *R* παράγωγο)), mp 170 °C (mp<sub>(β\beta\lambda)}^{81} 171-173 °C), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 4:6) 0,17.</sub>

**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,45-7,22 (m, 10H, Ar-H), 5,25 (s, 3H, CH<sub>2</sub> & CH). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 167,81 (COO), [135,33, 131,99, 130,04,129,39, 128,45, 128,39, 128,18, 128,09] (Ar), 68,28, 56,61. **MS** (ESI) *m/z* (%), 242,15 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

### 3-Αιθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό οξύ (55)

#### 3-Ethoxy-3-oxopropanoic acid



M.B: 132,12 (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)

Σε ένα ποτήρι ζέσεως διαλύεται το 3-αιθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό κάλιο (2,00 g, 11,7 mmol) σε H<sub>2</sub>O και το υπόλειμμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O για την απομάκρυνση τυχόν οργανικών ενώσεων. Η υδατική φάση οξινίζεται στη συνέχεια με χρήση διαλύματος 3N HCl (pH ~2) και εκχυλίζεται 2 φορές με AcOEt. Οι δύο οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~6). Η οργανική φάση

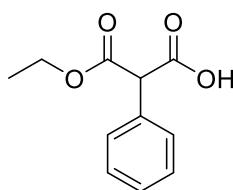
συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται, συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό. Απομονώνονται 1,10 g λευκού ελαίου.

**Απόδοση:** 71 %, R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,40.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,62 (br s, 1H, COOH), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 172,12 (COOH), 167,20 (CO), 62,05, 41,24, 14,30. **MS** (ESI) *m/z* (%), 263,09 (100) ([2M-H]<sup>-</sup>).

### 3-Αιθοξυ-3-οξο-2-φαινυλοπροπανοϊκό οξύ<sup>57</sup> (56)

#### 3-Ethoxy-3-oxo-2-phenylpropanoic acid



M.B: 208,21 (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>)

Σε μία σφαιρική φιάλη διαλύεται φαινυλομηλονικός διαιθυλεστέρας (2,40 g, 10,0 mmol) σε μείγμα διαλυτών THF:H<sub>2</sub>O 1:4 (100 mL). Το μείγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 0 °C και ακολουθεί η στάγδην και υπό ανάδευση προσθήκη υδατικού διαλύματος 0,25 N KOH. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και η πρόοδος της ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε σύστημα AcOEt:PE 8:2 και έπειτα από 90 min διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Στη συνέχεια, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση του THF και το υπόλειμμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκχυλίζεται 3 φορές με Et<sub>2</sub>O για την απομάκρυνση τυχόν οργανικών ενώσεων που δεν αντέδρασαν. Η υδατική φάση οξινίζεται με χρήση διαλύματος HCl 1M (pH ~2) στους 0 °C και έπειτα εκχυλίζεται 2 φορές με AcOEt. Οι δύο οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με H<sub>2</sub>O και κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Το προϊόν καθαρίζεται με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 6:4. Απομονώνονται 680 mg λευκού στερεού.

**Απόδοση:** 33 %, mp 75-77 °C (mp<sub>(βιβλ)</sub><sup>57</sup> 76-77 °C), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 6:4) 0,67.

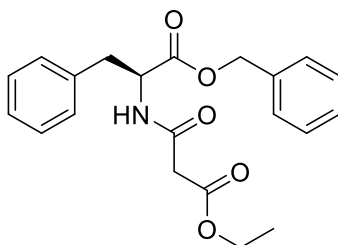
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,23 (br s, 1H, COOH), 7,45-7,35 (m, 5H, Ar-H), 4,68 (s, 1H, CH, 4,31-4,23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 173,35 (COOH), 168,26 (COO), [132,20, 129,17, 128,78, 128,56] (Ar), 62,05, 57,52, 13,95. **MS (ESI)** *m/z* (%) 226,13 (100) ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

#### A. Γενική πορεία σύζευξης παραγώγων μηλονικού οξέος με υδροχλωρικά άλατα βενζυλεστέρων A

Το παράγωγο του μηλονικού οξέος (5,50 mmol) τοποθετείται σε σφαιρική φιάλη και διαλύεται σε DCM (12 mL). Ακολουθεί η προσθήκη του υδροχλωρικού άλατος του βενζυλεστέρα του εκάστοτε αμινοξέος (1,1 eq, 6,00 mmol), υπό ψύξη στους 0 °C. Έπειτα, από λίγα λεπτά προστίθεται HOBT (0,743 g, 1,0 eq, 5,50 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,68 mL, 2,2 eq, 12,0 mmol) και τέλος EDC.HCl (1,15 g, 1,1 eq, 6,00 mmol). Το παγόλουτρο αφαιρείται μετά από 30 min και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα, το διάλυμα συμπυκνώνεται για απομάκρυνση του DCM. Το υπόλειμμα διαλύεται σε AcOEt και στη συνέχεια μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με διάλυμα 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (pH ~2), H<sub>2</sub>O (pH ~7), διάλυμα 8 % NaHCO<sub>3</sub> (pH ~9) και τέλος με H<sub>2</sub>O και κορεσμένο διάλυμα NaCl (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται. Ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος σύζευξης υπό συνθήκες που θα καθορίζονται σε κάθε περίπτωση.

#### Βενζυλεστέρας της (3-αιθοξυ-3-οξοπροπανούλο)-L-φαινυλαλανίνης (48)

##### Benzyl (3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-L-phenylalaninate



M.B: 369,42 (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>)

Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύζευξης A με οξύ την ένωση **55** και υδροχλωρικό άλας αμίνης την ένωση **52**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και

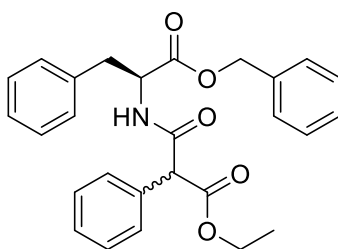
διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 3:7. Το προϊόν είναι υποκίτρινο στερεό (1,62 g).

**Απόδοση:** 80 %,  $[\alpha]_D^{+8}$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>), mp 60-63 °C, Rf (AcOEt:PE 3:7) 0,33.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-7,01 (m, 10H, Ar-H), 5,19-5,06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,94-4,85 (m, 1H, CH), 4,15 (q,  $J = 6,4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,27-3,18 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3,14-3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ (171,39, 168,9, 166,41) [CON & 2xCOO], [136,44, 135,77, 129,99, 129,27, 129,20, 127,74] (Ar), 68,00, 62,01, 54,17, 42,01, 38,75, 14,70. **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 370,30 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

**Αιθυλεστέρας του 3(((S)-1-(βενζυλοξυ)-1-οξο-3-φαινυλοπροπανο-2-υλο)αμινο)-3-οξο-2-φαινυλοπροπανοϊκού οξέος (51)**

**Ethyl 3-(((S)-1-(benzyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-3-oxo-2-phenylpropanoate**



M.B: 445,52 (C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>)

Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύζευξης A με οξύ την ένωση **56** και υδροχλωρικό άλας αμίνης την ένωση **52**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 4:6. Το προϊόν απομονώθηκε ως μείγμα διαστερομερών υπό μορφή λευκού στερεού (1,72 g).

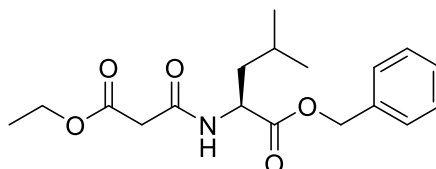
**Απόδοση:** 70 %, Rf (AcOEt:PE 4:6) 0,87.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47-7,03 (m, 15H, Ar-H), 6,97-6,92 (m, 1H, NH), 5,22-5,08 (m, 2H, -COO-CH<sub>2</sub>-Ph), 4,96-4,83 (m, 1H, NHCH), [4,71, 4,52] (2 x s, 1H,CHPh) ( μείγμα διαστερομερών), 4,28-4,16 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,20-3,04 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH), 1,26 (q,  $J = 6,9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ [170,92, 170,81] (NHCO), [170,29, 169,95] (COOBn), [166,83,166,79] (COOEt), [135,60, 135,49, 135,15, 135,09, 133,77, 133,57, 129,46, 129,34, 129,30,

129,00, 128,97, 128,61, 128,58, 128,52, 128,49, 128,25, 128,21, 127,58, 127,03, 126,96, 126,89, 125,04, 120,23, 109,41] (Ar), [67,26, 67,24], [61,86, 61,91], 58,48, [53,95, 53,46], [38,55, 37,58], [13,98, 13,93]. **MS (ESI)**  $m/z$  (%) 446,11 (100) ( $[M+H]^+$ ).

**Βενζυλεστέρας της (3-αιθοξυ-3-οξοπροπανούλο)-L-λευκίνης (50)**

**Benzyl (3-ethoxy-3-oxopropanoyl)-L-leucinate**



M.B: 335,40 ( $C_{18}H_{25}NO_5$ )

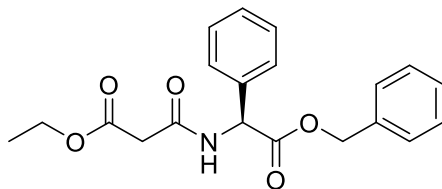
Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύζευξης A με οξύ την ένωση **55** και υδροχλωρικό άλας αμίνης την ένωση **54**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 2:8. Το προϊόν είναι υποκίτρινο έλαιο (1,48 g).

**Απόδοση:** 80 %,  $[\alpha]_D -15^\circ$  (c 1,  $CHCl_3$ ),  $R_f$  (AcOEt:PE 2:8) 0,23.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, NH), 7,20-7,15 (m, 5H, Ar-H), 4,99-4,92 (m, 2H,  $PhCH_2$ ), 4,60-4,49 (m, 1H, CH), 3,99 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $CH_3CH_2$ ), 3,21 (s, 2H,  $COCH_2CO$ ), 1,59-1,42 (m, 3H,  $CH_2$  & CH), 1,08 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ ), 0,76 (d,  $J = 5,7$  Hz, 6H,  $2 \times CH_3$ ).  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (172,68, 169,53, 165,00] (CON &  $2 \times COO$ ), [135,49, 128,74, 128,52, 128,33] (Ar), 67,32, 62,18, 51,37, 41,43, 41,34, 25,32, 23,01, 21,91, 14,22. **MS (ESI)**  $m/z$  (%) 336,13 (100) ( $[M+H]^+$ ).

**Αιθυλεστέρας του (S)-3-((2-(βενζυλοξυ)-2-οξο-1-φαινυλαιθυλο)αμινο)-3-οξοπροπανοϊκού οξέος (49)**

**Ethyl (S)-3-((2-(benzyloxy)-2-oxo-1-phenylethyl)amino)-3-oxopropanoate**



M.B: 355,39 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>)

Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύζευξης Α με οξύ την ένωση **55** και υδροχλωρικό άλας της αμίνης την ένωση **53**. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του προϊόντος με gravity χρωματογραφία στήλης silica gel και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 3:7. Το προϊόν είναι λευκό στερεό (1,65 g).

**Απόδοση:** 90 %,  $[\alpha]_D^{25} +39^\circ$  (c 2, CHCl<sub>3</sub>), mp 71-73 °C, R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 3:7) 0,35.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H, NH), 7,34-7,17 (m, 10H, Ar-H), 5,64 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H, CH), 5,22-5,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4,15 (q,  $J = 6,4$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ [170,58, 169,28, 164,86] (CON & 2xCOO), [136,31, 135,38, 129,18, 128,80, 128,71, 128,51, 128,11, 127,54] (Ar), 67,57, 61,89, 56,92, 41,21, 14,27. **MS** (ESI)  $m/z$  (%) 354,21 (100) (M-H)<sup>-</sup>.

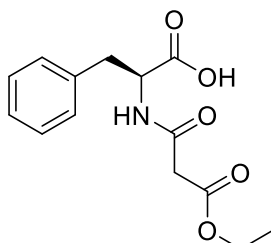
**Β. Γενική πορεία υδρογόνωσης των προϊόντων σύζευξης των παραγώγων του μηλονικού οξέος με υδροχλωρικά άλατα βενζυλεστέρων**

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται το προϊόν της σύζευξης των παραγώγων του μηλονικού οξέος με τα αντίστοιχα υδροχλωρικά άλατα των βενζυλεστέρων (3,00 mmol), σε MeOH (5 mL) και προστίθεται καταλυτική ποσότητα 10 % Pd/C. Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση και η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας σε CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1. Όταν διαπιστωθεί ότι η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί το περιεχόμενο της

φιάλης διηθείται από celite, για την πλήρη απομάκρυνση του καταλύτη. Το διήθημα που συλλέγεται συμπυκνώνεται και ξηραίνεται υπό κενό.

**(3-Αιθοξυ-3-οξοπροπανοΐλο)-L-φαινυλαλανίνη (44)**

**(3-Ethoxy-3-oxopropanoyl)-L-phenylalanine**



M.B: 279,29 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>)

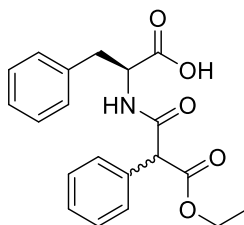
Ακολουθήθηκε η γενική πορεία υδρογόνωσης B στην ένωση **48**. Το προϊόν είναι κίτρινο έλαιο.

**Απόδοση:** 98 %, [α]<sub>D</sub> +26 ° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,43.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15 (s, 1H, COOH), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH), 7,31-7,14 (m, 5H, Ar-H), 4,85 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H, NHCH), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,29 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 3,21-3,03 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 174,30 (COOH), 168,97 (NHCO), 166,29 (COOCH<sub>2</sub>) [135,97, 129,60, 128,77, 127,34] (Ar), 61,98, 53,79, 41,09, 37,90, 14,20. **MS** (ESI) *m/z* (%) 277,99 (100) (M-H)<sup>-</sup>.

**(3-Αιθοξυ-3-οξο-2-φαινυλοπροπανοΐλο)-L-φαινυλαλανίνη (47)**

**(3-Ethoxy-3-oxo-2-phenylpropanoyl)-L-phenylalanine**



M.B: 355,39 (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>)

Ακολουθήθηκε η γενική πορεία υδρογόνωσης B στην ένωση **51**. Το προϊόν απομονώνεται ως μείγμα διαστερεομερών υπο μορφή υποκίτρινου ελαίου.

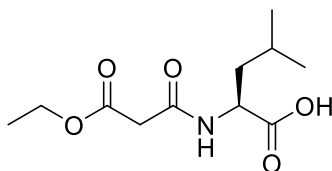
**Απόδοση:** 96 %, R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 8:2) 0,61.



**<sup>1</sup>H NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,89 (s, 1H, COOH), 7,33-7,12 (m, 10H, Ar-H), 7,01-6,99 (m, 1H, NH), 4,73-4,66 (m, 2H, 2xCH), 4,20-4,12 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,24-2,95 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), [1,24 (t, *J* = 6,0 Hz), 1,20 (t, *J* = 6,0 Hz)] (3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ [172,64, 172,59] (COOH), [169,38, 169,36] (NHCO), [168,41 168,31] (COOEt), [136,62, 136,36, 133,90, 133,87, 129,03, 128,94, 128,84, 128,78, 128,66, 128,18, 128,17, 128,08, 127,97, 127,61, 126,46, 126,36] (Ar), [61,34, 61,30], [57,86, 57,74], [53,77, 53,57], [36,74, 37,72], 12,95. **MS** (ESI) *m/z* (%) 354,16 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

**(3-Αιθοξυ-3-οξοπροπανοΐλο)-L-Λευκίνη (46)**

**(3-Ethoxy-3-oxopropanoyl)-L-leucine**



M.B: 245,27 (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>)

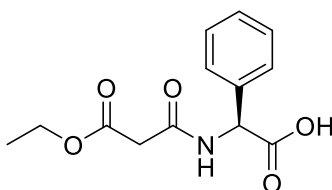
Ακολουθήθηκε η γενική πορεία υδρογόνωσης Β στην ένωση **50**. Το προϊόν είναι υποκίτρινο έλαιο.

**Απόδοση:** 96 %, [α]<sub>D</sub> -19 ° (c 1, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 1:1) 0,46.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,34 (s, 1H, COOH), 7,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, NH), 4,62-4,56 (m, 1H, CH), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,42-3,36 (s 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 1,66-1,55 (m, 3H, CH<sub>2</sub> & CH), 1,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,91 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 176,06 (COOH), 169,84 (CON), 166,03 (COO), 61,78, 51,13, 41,15, 41,00, 25,33, 23,28, 22,20, 14,17. **MS** (ESI) *m/z* (%) 244,03 (100) ([M-H]<sup>-</sup>).

**(S)-2-(3-Αιθοξυ-3-οξοπροπαναμιδο)-2-φαινυλοξικό οξύ (45)**

**(S)-2-(3-Ethoxy-3-oxopropanamido)-2-phenylacetic acid**



M.B: 265,26 (C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>)

Ακολουθήθηκε η γενική πορεία υδρογόνωσης B στην ένωση **49**. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 90 %,  $[\alpha]_D +85^\circ$  (c 1, MeOH), mp 112-115 °C, Rf (AcOEt:PE 1:1) 0,28.

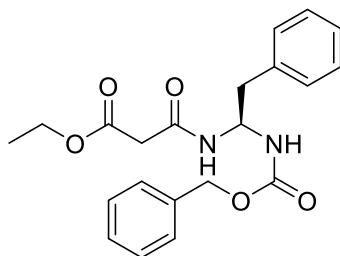
**$^1\text{H}$  NMR** (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,45-7,31 (m, 5H, Ar-H), 5,45 (s, 1H, CH), 4,15(q,  $J=7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3,38 (d,  $J=2,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,23 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  172,34 (COOH), 168,43 (CON), 166,73(COO) [136,36,128,74, 128,36, 127,51] (Ar), 61,56, 57,09, 41,45,13,21. **MS (ESI)**  $m/z$  (%) 264,15 (100) ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

### Γ. Γενική πορεία σύνθεσης gem διαμινών μέσω μετάθεσης Curtius

Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται τα προϊόντα της ανωτέρω υδρογόνωσης (2,00 mmol) σε dry THF (9 mL) υπό ψύξη στους  $-15^\circ\text{C}$ . Ακολουθεί, η προσθήκη NMM (0,242 mL, 1,1 eq, 2,20 mmol), ECF (0,210 mL, 1,1 eq, 2,20 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση και ψύξη στους  $-10^\circ\text{C}$  για 15 min. Έπειτα, η θερμοκρασία ανέρχεται στους  $-5^\circ\text{C}$  και ακολουθεί προσθήκη διαλύματος  $\text{NaN}_3$  (358 mg, 2,75 eq, 5,50 mmol) σε  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους  $-5^\circ\text{C}$  για 5 min και στη συνέχεια το μείγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του THF. Το υπόλειμμα διαλύεται σε DCM, μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη όπου εκπλένεται διαδοχικά με διάλυμα 5 %  $\text{NaHCO}_3$  (pH ~9),  $\text{H}_2\text{O}$  (pH ~7), διάλυμα 10 % κιτρικού οξέος (pH~2) και τέλος με κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$  (pH ~7). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , διηθείται και συμπυκνώνεται. Στη συνέχεια, το υπόλειμμα αραιώνεται με ξηρό τολουόλιο (8 mL), προστίθενται NMM (0,242 mL, 1,1 eq, 2,20 mmol), ξηρή  $\text{BnOH}$  (0,227 mL, 1,1 eq, 2,20 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης τοποθετείται σε λουτρό με υπερήχους για 2h στους  $35^\circ\text{C}$ . Έπειτα, η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία νύχτα. Την επόμενη μέρα ακολουθεί καθαρισμός του προϊόντος υπό συνθήκες που θα καθορίζονται σε κάθε περίπτωση.

**Αιθυλεστέρας του (*R*)-3-((1-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-2-φαινυλαιθυλο)αμινο)-3-οξοπροπανοϊκού οξέος (36)**

**Ethyl (*R*)-3-((1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylethyl)amino)-3-oxopropanoate**



M.B: 384,43 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)

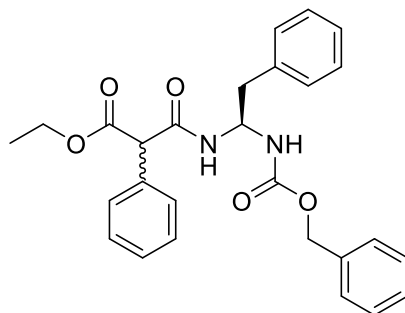
Το καρβοξυλικό παράγωγο **44** αντιδρά με τη γενική πορεία σύνθεσης Γ. Την επόμενη μέρα το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του τολουολίου και το προϊόν κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Μετά από διήθηση, το στερεό προϊόν επανακαταβυθίζεται κατά τον ίδιον τρόπο 3-4 φορές για την πλήρη απομάκρυνση της βενζυλικής αλκοόλης. Στη συνέχεια, το προϊόν διηθείται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 52 %,  $[\alpha]_D +5,5^\circ$  (c 1, MeOH), mp 182-183 °C, R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 6:4) 0,53.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, NH), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, NH), 7,32-7,24 (m, 10H, Ar-H), 5,39-5,25 (m, 1H, CH), 4,98 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,25-3,16 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 2,96-2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167,82 (NHCO), 165,30 (COOCH<sub>2</sub>), 155,79 (NHCO), [143,14, 138,15, 137,55, 129,83, 128,83, 128,69, 128,33, 127,05] (Ar), 65,86, 61,07, 59,00, 42,92, 39,05, 14,65. **MS** (ESI) *m/z* (%) 383,05 (100) ([M-H]<sup>-</sup>). **HRMS** ακριβής μάζα υπολογισμένη για [M+Na]<sup>+</sup>, αναμενόμενη τιμή *m/z* 407,1577, βρέθηκε *m/z* 407,1577.

**Αιθυλεστέρας του (R)-3-((1-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-2-φαινυλ αι-  
θυλο)αμινο)-3-οξο-2-φαινυλοπροπανοϊκού οξέος (39)**

**Ethyl (R)-3-((1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-phenylethyl)amino)-3-oxo-  
2-phenylpropanoate**



M.B: 460,53 (C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)

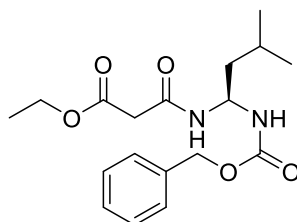
Το καρβοξυλικό παράγωγο **47** αντιδρά με τη γενική πορεία σύνθεσης Γ. Την επόμενη μέρα το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του τολουολίου και το προϊόν κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Στη συνέχεια, το προϊόν διηθείται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 55 %, R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 3:7) 0,30.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,11 (m, 15H, Ar-H), 6,54-5,76 (m, 1H, NHCHNH), 5,43-5,09 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,47 (m, 1H, CHPh), 4,27-4,16 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,23-3,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). **MS (ESI)** m/z (%) 461,26 (100) ([M+H]<sup>+</sup>).

**Αιθυλεστέρας του (R)-3-((1-(((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)-3-  
μεθυλοβουτυλο)αμινο)-3-οξοπροπανοϊκού οξέος (38)**

**Ethyl (R)-3-((1-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methylbutyl)amino)-3-  
oxopropanoate**



M.B: 350,42 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)

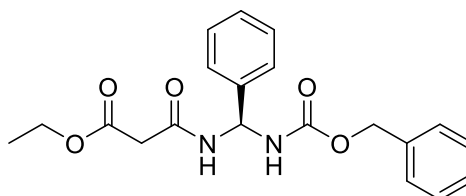
Το καρβοξυλικό παράγωγο **46** αντιδρά με τη γενική πορεία σύνθεσης Γ. Την επόμενη μέρα το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του τολουολίου και το προϊόν κρυσταλλώνεται διαλυμένο σε μικρή ποσότητα αιθέρα, με την προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα 40:60 και ψύξη. Στη συνέχεια, το προϊόν διηθείται και ξηραίνεται υπό κενό. Το προϊόν είναι λευκό στερεό.

**Απόδοση:** 42 %,  $[\alpha]_D -14,1^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ), mp 85-89 °C, Rf (AcOEt:PE 1:1) 0,20.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68-7,17 (m, 6H, Ar-H & NH), 5,70-5,63 (m, 1H, CH), 5,08 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4,23-4,10 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3,26 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 1,86-1,56 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  & CH), 1,26 (q,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 0,91 (d,  $J = 5,9$  Hz, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [169,16, 169,01] (CONH), [165,02, 164,88] (COOEt), [157,07, 155,54] (COOBn), [141,03, 136,31, 128,68, 128,50, 128,28, 128,11, 127,99, 126,97] (Ar), [66,75, 66,25], [61,65, 61,58], [57,65, 56,15], [43,12, 42,35], [41,58, 41,35], [24,83, 24,74], [22,38, 22,27], [14,02 14,00] (διαμορφωμερή). **MS (ESI)**  $m/z$  (%) 349,24 (100) ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ). **HRMS** ακριβής μάζα υπολογισμένη για  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , αναμενόμενη τιμή  $m/z$  373,1734, βρέθηκε  $m/z$  373,1735.

**Αιθυλεστέρας του (*R*)-3-((((βενζυλοξυ)καρβονυλο)αμινο)(φαινυλο) μεθυλο)αμινο)-3-οξοπροπανοϊκού οξέος (37)**

**Ethyl (*R*)-3-((((benzyloxy)carbonyl)amino)(phenyl)methyl)amino)-3-oxopropanoate**



M.B: 370,41 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ )

Το καρβοξυλικό παράγωγο **45** αντιδρά με τη γενική πορεία σύνθεσης Γ. Την επόμενη μέρα το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση του

τολουολίου και το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης silica gel (0,060-0,200 mm) και διαλύτη έκλουσης μείγμα διαλυτών AcOEt:PE 2:8. Το προϊόν είναι υποκίτρινο έλαιο.

**Απόδοση:** 30 %,  $[\alpha]_D^{+12,4}$  (c 2,2, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> (AcOEt:PE 2:8) 0,18.

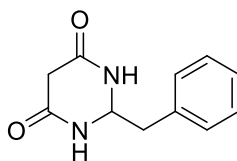
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26-8,18 (m, 1H, NH), 7,39-7,30 (m, 10H, Ar-H), 6,58-6,53 (m, 1H, NHCHNH), 5,62 (m, 1H, NH), 5,21-5,07 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4,24-4,16 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,35 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>CO), 1,31-1,26 (m, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ [169,46, 169,36] (CON), [165,61, 165,05] (COOEt), [156,55, 155,83] (NHCOO), [138,92, 138,17, 136,46, 129,40, 129,10, 128,90, 128,83, 128,66, 128,58, 128,47, 127,65, 126,23] (Ar), 67,48, [62,12, 62,08], [60,64, 60,30], [41,72, 41,33], [14,40, 14,39] (διαμορφωμερή). **MS** (ESI) *m/z* (%), 369,19 (100) ([M-H]<sup>-</sup>). **HRMS** ακριβής μάζα υπολογισμένη για [M+Na]<sup>+</sup>, αναμενόμενη τιμή *m/z* 393,1421, βρέθηκε *m/z* 393,1426.

#### **Δ. Γενική πορεία κυκλοποίησης**

Σε σφαιρική φιάλη διαλύεται η gem διαμίνη (0,50 mmol) σε 5 mL MeOH η οποία είχε περάσει από στήλη με alumina, για την απομάκρυνση όξινων προσμίξεων, και υπό αδρανείς συνθήκες Ar προστίθεται καταλυτική ποσότητα 10% Pd/C. Στη συνέχεια ακολουθεί υδρογόνωση, η πρόοδος της οποίας ελέγχεται με TLC σε AcOEt:PE 1:1 και φασματομετρία μάζας. Όταν διαπιστωθεί ότι η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί, το περιεχόμενο της σφαιρικής φιάλης διηθείται από celite, το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση σε θερμοκρασία δωματίου και το προϊόν χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο βήμα. Το υπόλειμμα της συμπύκνωσης μεταφέρεται σε αυτόκλειστο δοχείο υψηλής πίεσης και διαλύεται σε 5 mL διαλύματος 7N NH<sub>3</sub> σε MeOH. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου ενώ η πρόοδος της ελέγχεται μέσω φασματομετρία μάζας. Όταν διαπιστωθεί ότι η αντίδραση έχει ολοκληρωθεί ακολουθεί συμπύκνωση του διαλύματος, αραίωση με MeOH και επανασυμπύκνωση με στόχο την απομάκρυνση της περίσσειας της NH<sub>3</sub>. Το προϊόν κρυσταλλώνεται υπό συνθήκες που θα καθορίζονται για κάθε περίπτωση.

**2-Βενζυλοδιυδροπυριμιδινο-4,6(1*H*,5*H*)-διόνη (23)**

**2-Benzylidihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione**



M.B: 204,23 (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

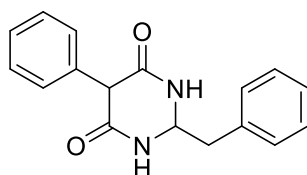
Η *gem*-διαμίνη **36** αντιδρά με τη γενική πορεία Δ. Το προϊόν κρυσταλλώνεται σε μικρή ποσότητα MeOH. Το προϊόν είναι λευκό στερεό (26 mg).

**Απόδοση:** 26 %, mp 274-276 °C, R<sub>f</sub> (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 9:1) 0,36.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H, 2 x NH), 7,31-7,25 (m, 3H, Ar-H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-H), 4,88 (m, 1H, CH), 2,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2,66 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H, COCHHCO), 2,20 (d, *J* = 19,3 Hz, 1H, COCHHCO). **<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167,19 (2xCON), [134,79, 130,48, 128,13, 126,73] (Ar), 61,88, 42,05, 39,47. **MS** (ESI) *m/z* (%), 203,03 (100) ([M-H]<sup>-</sup>). **HRMS** ακριβής μάζα υπολογισμένη για [M+H]<sup>+</sup>, αναμενόμενη τιμή *m/z* 205,0972, βρέθηκε *m/z* 205,0972.

**2-Βενζυλο-5-φαινυλοδιυδροπυριμιδινο-4,6(1*H*,5*H*)-διόνη (26)**

**2-Benzyl-5-phenyldihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione**

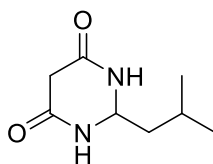


M.B: 280,33 (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Η *gem*-διαμίνη **39** αντιδρά με τη γενική πορεία Δ. Το προϊόν κρυσταλλώνεται με Et<sub>2</sub>O. Το προϊόν ως μείγμα είναι λευκό στερεό.

**2-Ισοβουτυλοδιυδροπυριμιδινό-4,6(1*H*,5*H*)-διόνη (25)**

**2-Isobutyldihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione**

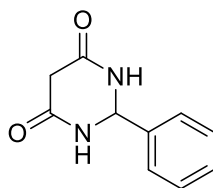


M.B: 170,21 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Η *gem*-διαμίνη **38** αντιδρά με τη γενική πορεία Δ. Το προϊόν κρυσταλλώνεται με Et<sub>2</sub>O . Το προϊόν ως μείγμα είναι λευκό στερεό.

**2-Φαινυλοδιυδροπυριμιδινό-4,6(1*H*,5*H*)-διόνη (24)**

**2-Phenyldihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione**



M.B<sup>π</sup>: 190,20 (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Η *gem*-διαμίνη **37** αντιδρά με τη γενική πορεία Δ. Το προϊόν κρυσταλλώνεται με MeOH/Et<sub>2</sub>O . Το προϊόν ως μείγμα είναι λευκό στερεό.



## Συντμήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια

### Ακρωνύμια και ανάπτυξή τους

ACN	<b>Acetonitrile</b> Ακετονιτρίλιο
AZT	<b>Azidothymidine</b> Αζιδοθυμιδίνη
Boc	<i>tert</i> - <b>Butyloxy</b> carbonyl-group <i>tert</i> -βουτοξυκαρβόνυλο-ομάδα
CDI	1,1'- <b>Carbonyldiimidazole</b> 1,1'-καρβονυλοδιιμιδαζόλιο
DCC	<i>N,N'</i> - <b>Dicyclohexylcarbodiimide</b> <i>N,N'</i> -Δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο
DCM	<b>Dichloromethane</b> Διχλωρομεθάνιο
DCU	<b>Dicyclohexylurea</b> Δικυκλοεξυλουρία
DMAP	4-( <b>Dimethylamino</b> )pyridine 4-(Διμεθυλαμινο)πυριδίνη
DME	<b>Dimethyl ether</b> Διμεθυλαιθέρας
DMF	<b>Dimethylformamide</b> Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	<b>Dimethylsulfoxide</b> Διμεθυλοσουλφοξειδίο
EDC.Cl ή EDAC ή EDCI ή WSCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide hydrochloride Υδροχλωρικό άλας του <i>N</i> -(3-Διμεθυλαμινοπροπυλο)- <i>N'</i> -αιθυλοκαρβοδιιμιδίου
em	<b>exact mass</b> ακριβής μάζα

ESI	<b>E</b> lectro <b>S</b> pray <b>I</b> onization Ιονισμός μέσω ηλεκτρο-ψεκασμού
Fmoc	<b>F</b> luorenyl <b>m</b> ethyloxy <b>c</b> arbonyl protecting group Προστατευτική ομάδα φθορενυλομεθυλοξυκαρβονυλίου
His	<b>H</b> istidine Ιστιδίνη
HOBt	1- <b>H</b> ydroxy <b>b</b> enzotriazole 1-Υδροξυβενζοτρίαζόλιο
HRMS	<b>H</b> igh <b>R</b> esolution <b>M</b> ass <b>S</b> pectrometry Φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας
IR	<b>I</b> nfrared <b>r</b> adiation Υπέρυθρη ακτινοβολία
mp	<b>m</b> elting <b>p</b> oint σημείο τήξης
MS	<b>M</b> ass <b>S</b> pectrometry Φασματομετρία μάζας
NMM	<b>N</b> - <b>M</b> ethyl <b>m</b> orpholine N-Μεθυλομορφολίνη
NMR	<b>N</b> uclear <b>M</b> agnetic <b>R</b> esonance Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
TBAF	<b>T</b> etra- <i>n</i> - <b>b</b> utyl <b>a</b> mmonium <b>f</b> luoride Φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο
THF	<b>T</b> etra <b>h</b> ydro <b>f</b> uran Τετραϋδροφουράνιο
TFA	<b>T</b> ri <b>f</b> luoroacetic <b>a</b> cid Τριφθοροοξικό οξύ
TLC	<b>T</b> hin <b>L</b> ayer <b>C</b> hromatography Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας
Tos ή Ts	<b>T</b> osyl-group Τόζυλο-ομάδα

ΕΚΠΑ	<b>Ε</b> θνικό και <b>Κ</b> αποδιστριακό <b>Π</b> ανεπιστήμιο <b>Α</b> θηνών
Z ή Cbz	<b>C</b> arbo <b>b</b> enzyloxy-group (ή benzyloxycarbonyl-group) Καρβοβενζόξυ-ομάδα (ή Βενζυλοξυκαρβόνυλο-ομάδα)
MB	<b>Μ</b> οριακό <b>Β</b> άρος
ΜΔΕ	<b>Μ</b> εταπτυχιακό <b>Δ</b> ίπλωμα <b>Ε</b> ιδίκευσης
MT	<b>Μ</b> οριακός <b>Τ</b> ύπος

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. P. J. Kociensky, Protecting Groups, 3<sup>rd</sup> edition, George Thieme: Stuttgart, New York, **2005**.
2. T.W. Green, P. G. Wuts, M. Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons: New York, **2007**, (α) 725-732, (β) 876-877.
3. L. A. Carpino, K. N. Parameswaran, R. K. Kirkley, J. W. Spiewak, E. Schmitz, New methods of introducing the carbo-*t*-butoxy amino-protecting group. Investigation of *tert*-Alkyl chloroformates substituted with electron-withdrawing substituents. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3291-3295.
4. V. A. Dang, R. A. Olofson, P. R. Wolf, M. D. Piteau, J. P. G. Senet, A simple conversion of 1-chloroethyl carbonates to fluoroformates: value in the preparation of tertiary alkyl fluoroformates. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1847-1851.
5. L. A. Carpino, B. A. Carpino, P. J. Crowley, C. A. Giza, P. H. Terry, *T*-butyl azidoformate. *Org. Synth. Coll.*, **1973**, 5, 157.
6. B. M. Pope, Y. Yamamoto, D. S. Tarbell, Di-*tert*-butyl dicarbonate, *Org. Synth. Coll.*, **1988**, 6, 418.
7. L. Moroder, A. Hallett, E. Wünsch, O. Keller, G. Wersin, Di-*tert*-butyldicarbonat- ein vorteilhaftes reagenz zur einföhrung der *tert*-butyloxycarbonyl-schutzgruppe, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **1976**, 357, 1651-1653.
8. M. Itoh, D. Hagiwara, T. Kamiya, Peptides. VI. Some oxime carbonates as novel *t*-butoxycarbonylating reagents, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1977**, 50, 718-721.
9. G. Han, M. Tamaki, V. J. Hruby, Fast, efficient and selective deprotection of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group using HCl/dioxane (4M), *J. Peptide Res.*, **2001**, 58, 338-341.
10. G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith. General Procedure for the Synthesis of mono-*N*-acylated 1,6-diaminohexanes, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2285-2286.

11. T. W. Green, P.G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 5<sup>th</sup> ed., John Wiley & Sons: New Jersey, **2014**, 936.
12. R. A. Houghten, A. Beckman, J. M. Ostresh, Use of 10% sulfuric acid/dioxane for removal of *N*- $\alpha$ -tertiary-butyloxycarbonyl group during solid phase peptide synthesis. *Int. J. Peptide Protein Res*, **1986**, 27, 653-658.
13. B. Li, M. Berliner, R. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, T. Kaneko, N. Keene, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, B. Marquez, R. Morris, L. Newell, S. Wunderwald, M. Witt, J. Weaver, Z. Zhang, Z. Zhang, Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of *tert*-butyl carbamates, esters, and ethers. *J. Org. Chem.*, **2006**, 9045-9050.
14. P. Strazzolini, T. Melloni, A. G. Giumanini, Selective nitrolytic deprotection of *N*-*boc*-amines and *N*-*boc*-amino acids derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 57, 9033-9043.
15. E. Kaiser, Sr., F. Picart, T. Kubiak, J. P. Tam, R. B. Merrifield, Selective deprotection of the *N*-*tert*-butyloxycarbonyl group in solid phase peptide synthesis with chlorotrimethylsilane and phenol. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5167-5175.
16. R. Frank, M. Schutkowski, Extremely mild reagent for Boc deprotection applicable to the synthesis of peptides with thioamide linkages, *Chem. Commun.*, **1996**, 22, 2509-2510.
17. J. R. Hwu, M. L. Jain, S. Tsay, G. H. Hakimelahi, Ceric ammonium nitrate in the deprotection of *tert*-butoxycarbonyl group, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2035-2038.
18. G. Wang, C. Li, J. Li, X. Jia, Catalyst-free water-mediated *N*-Boc protection, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1438-1440.
19. J. N. Hernandez, M. A. Ramirez, V. S. Martin, A new selective cleavage of *N,N*-dicarbamoyl-protected amines using lithium bromide, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 743-746.
20. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. S. Reddy, K. B. Reddy, Indium-mediated facile cleavage of the *t*-butoxycarbonyl group from di-*t*-butylimidodicarbonate, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 43, 1549-1551.
21. S. C. Nigama, A. Mann, M. Taddei, C. Wermutha, Selective removal of the *tert*-butoxycarbonyl group from secondary amines: ZnBr<sub>2</sub> as the deprotecting reagent, *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 3139-3142.

22. N. Ravindranath, C. Ramesh, M. R. Reddy, B. Das, Selective Removal of *N*-Boc protecting group from aromatic amines using silica gel-supported sodium hydrogen sulfate and HY-zeolite as heterogeneous catalysts, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 1207-1208.
23. M. Krause, X. Ligneau, H. Stark, M. Garbarg, J. Schwartz, W. Schunack, 4-Alkynylphenyl imidazolylpropyl ethers as selective histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonists with high oral central nervous system activity, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4171-4176.
24. I. Hasan, E. R. Marinelli, L. Chang Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy, Synthesis and reactions of *N*-protected 2-lithiated pyrroles and indoles. The *tert*-butoxycarbonyl substituent as a protecting Group, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 157-164.
25. D. K. Mohapatra, K. A. Durugkar, Efficient and selective cleavage of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group under basic condition, *Arkivoc*, **2005**, XIV, 20-28.
26. U. Jacquemard, V. Beneteau, M. Lefoix, S. Routier, J. Y. Merour, G. Coudert, Mild and selective deprotection of carbamates with Bu<sub>4</sub>NF, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 60, 10039-10047.
27. D. S. Bose, K. K. Kumar, A. V. N. Reddy, A new protocol for selective deprotection of *N-tert*-butoxycarbonyl protective group (*t*-Boc) with Sn(OTf)<sub>2</sub>, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 445-450.
28. V. H. Rawal, M. P. Cava, Thermolytic removal of *t*-butyloxycarbonyl (boc) protecting group on indoles and pyrroles, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6141-6142.
29. J. Wang, Y. L. Liang, J. Qu, Boiling water-catalyzed neutral and selective *N*-Boc deprotection, *Chem. Commun.*, **2009**, 34, 5144-5146.
30. N. J. Tom, W. M. Simon, H. N. Frost, M. Ewing, Deprotection of a primary Boc group under basic conditions, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 905-906.
31. (a) J. E. Dancer, M.J. Ford, K. Hamilton, M. Kilkelly, S. D. Lindell, M. J. O' Mahony, E.A. Saville-Stones, Synthesis of potent inhibitors of histidinol dehydrogenase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2131-2136.  
 (b) M.C. Saada, D. Vullo, J. L. Montero, A. Scozzafava, J.Y. Winum, C. T. Supuran. Carbonic anhydrase I and II activation with mono- and

dihalogenated histamine derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 16, 4884-4887.

32. S. Kazzouli, J. Koubachi, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet. A mild and selective method for the *N*-Boc deprotection by sodium carbonate, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8575-8577.

33. S. Majumdar, J. De, A. Chakraborty, D. Roy, D. K. Maiti. A protic ionic liquid catalyzed strategy for selective hydrolytic cleavage of *tert*-butyloxycarbonyl amine (*N*-Boc), *RSC Adv.*, **2015**, 5, 3200-3205.

34. K. Undheim, T. Benneche. Pyrimidines and their benzo derivatives. In: *Comprehensive heterocyclic chemistry II*, Oxford: Pergamon, **1996**.

35. A. Mahmood Dar, S. Uzzaman. Pathways for the synthesis of pyrimidine and pyran based heterocyclic derivatives: A concise review, *Eur. Chem. Bull.*, **2015**, 4(5), 249-259.

36. C. Heidelberger, F. J. Ansfield. Experimental and clinical use of fluorinated pyrimidines in cancer chemotherapy, *Cancer Res.*, **1963**, 26, 1226-1243.

37. J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel. Nucleosides. V. The monomesylates of 1-(2'-deoxy- $\beta$ -D-lyxofuranosyl)thymine, *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2076-2078.

38. R. Handley, A.S.R. Stewart. Mysoline: A new drug in the treatment of epilepsy, *Lancet*, **1952**, 259, 742-744.

39. W. R. Boon, H. C. Carrington, N. Greenhalgh, C. H. Vasey, Some derivatives of tetra- and hexa-hydro-4 : 6-dioxypyrimidine, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3263-3272.

40. J. M. Khurana, G. Kukreja, G. Bansal. Desulfurization of thioureas, benzimidazoline-2-thiones and 1,3-dihydro-1,3-diaryl-2-thioxypyrimidine-4,6(2*H*, 5*H*)-diones with nickel boride at ambient temperature, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2002**, 2520-2524.

41. (a) M. Freund, K. Fleischer. *Liebigs Ann.*, **1910**, 373(3), 291-336. (b) C. H. Vasey, BP 734511/1955 (*Chem. Abstr.*, **1956**, 50, 7881), (c) W. R. Boon, H. C. Carrington, N. Greenhalgh, C. H. Vasey, Some derivatives of tetra- and hexa-hydro-4: 6-dioxypyrimidine. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3263-3273.

42. T. Δ. Γεροκωνσταντής. Σύνθεση αμιδικών παραγώγων φυσικών αμινοξέων και αναλόγων τους και μελέτη των παραγώγων αυτών ως εν δυνάμει αναστολέων της αυτοταξίνης. Διδακτορική διατριβή, ΕΚΠΑ, **2019**.
43. J. Igarashi, T. Nishimura, M. Sunagawa. Sumitomo pharmaceutical company. Novel pyrimidine derivatives efficacious as psychotropic drug and process for the production thereof. Patent EP 0 826674A1, **1996**.
44. G. Song, F. Qin, X. Huang, X. Lv, B. Yang, Removal of *N*-carboxy benzyl (Cbz) protective group by low-carbon alcohol, *Lett. Org. Chem.*, **2016**, 13, 177-180.
45. T. Curtius, Hydrazide und Azide organischer Sauren, *J. Prakt. Chem.*, **1894**, 50, 275-294.
46. P. Moutevelis-Minakakis, I. Photaki. Some applications in Curtius rearrangement, *J. Chem. Perkin Trans. I*, **1985**, 2227-2281.
47. T. Kano, T. Yurino, D. Asakawa, K. Maruoka, Acid-catalyzed in situ generation of less accessible or unprecedented *N*-Boc imines from *N*-Boc amins. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 5532-5534.
48. M. Chorev, R. Shavitz, M. Goodman. Partially modified retro-inverso-enkephalinamides: Topochemical long-acting analogs in vitro and in vivo. *Science*, **1979**, 204, 1210-1212.
49. M. Chorev. The partial retro-inverso modification: A road traveled together. *Biopolymer*, **2005**, 80, 67-84.
50. K. Thorn, C. U. Nielsen, P. Jakobsen, B. Steffansen, C. K. Zercher, M. Begtrup, The tandem chain extension aldol reaction used for synthesis of ketomethylene tripeptidomimetics targeting hPEPT1, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 21, 4597-4601.
51. V. V. Sureshababu, N. Narendra & Kantharaju. Pentafluorophenyl-(*tert*-butoxycarbonylamino)methylcarbamates: Synthesis, isolation and application to the synthesis of ureidopeptides. *Ind. J. Chem.*, **2008**, 47B, 920-926.
52. P. Revelou, C. G. Kokotos, P. Moutevelis-Minakakis. Novel-prolinamide-ureas as organocatalysts for the asymmetric aldol reaction. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8732-8738.
53. J. L. García Ruano, T. de Haro, R. Singh, M. Belén Cid. An efficient method for the synthesis of nitropiperidones. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1150-1153.



54. M. Bergmann, L. Zervas. A method for the stepwise degradation of polypeptides. *J. Biol. Chem.*, **1936**, 113, 341-357.
55. I. Zabetakis, P. Moutevelis-Minakakis, J. W. Gramshaw. The role of 2-hydroxypropanal in the biosynthesis of 2,5-dimethyl-4-hydroxy-2*H*-furan-3-one in strawberry (*Fragaria x ananassa*, cv. Elsanta) callus cultures, *Food Chemistry*, **1999**, 64, 311-314.
56. S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, Facile synthesis of amino acid and peptide esters under mild conditions via cesium salts, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1286-1290.
57. S. Niwayama, H. Cho, C. Lin, Highly efficient selective monohydrolysis of dialkyl malonates and their derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4434–4436.
58. H. A. Staab, A. Mannschrek, Synthese von Carbonsäureestern nach der Imidazolidmethode. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1284-1297.
59. Y. Shimasaki, H. Kiyota, M. Sato, S. Kuwahara, Synthesis of (S)-gizzerosine, a potent inducer of gizzard erosion in chicks, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 62, 9628-9634.
60. A. Karmakar, M. Basha, G.T. V. Babu, M. Botlagunta, N. A. Malik, R. Rampulla, A. Mathur, A. K. Gupta, Tertiary-butoxycarbonyl (Boc) - A strategic group for *N*-protection / deprotection in the synthesis of various natural/unnatural *N*-unprotected aminoacid cyanomethyl esters, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 4267-4271.
61. O. Keller, W.E. Keller, G. van Look, G. Wersin, *Tert*-butoxy-carbonylation of amino acids and their derivatives: *N-tert*-butoxycarbonyl-*L*-phenylalanine, *Org. Synth.*, **1985**, 63, 160-165.
62. E. Schnabel. J. Stoltefu, H. A. Offe, E. Klauke, Umsetzungen von *tert*-butyloxycarbonylfluorid mit trifunktionellen aminosäuren, *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 743, 57-68.
63. M.R. Abdo, P. Joseph, R. A. Boigegrain, J. P. Liautard, J. L. Montero, S. Kochler, J.Y. Winum, Brucella suis histidinol dehydrogenase: Synthesis and inhibition studies of a series of substituted benzylic ketones derived from histidine, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 35, 4427-4433.
64. J. Xu, J. C. Yadan, Synthesis of *L*-(+)-Ergothionein, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6296-6301.

65. S. K. Sharma, M. J. Miller, S. M. Payne, Spermexatin and Spermexatol: New Synthetic Spermidine-Based Siderophore Analogues, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 357-367.
66. R. Mazeikaite, J. Sudzius, G. Urbelis, L. Labanauska, Synthesis of substituted-3-iodo-1*H*-pyrazole derivatives and their further modification under Sonogashira cross-coupling reaction conditions, *ARKIVOC*, 2014, 6, 54-71.
67. H. Salman, Y. Abraham, S. Tal, S. Meltzman, M. Kapon, N. Tessler, S. Speiser, Y. Eichen, 1,3-Di(2-pyrrolyl)azulene: An Efficient Luminescent Probe for Fluoride, *J. Org. Chem.*, **2005**, 11, 2207-2212.
68. B. Vasanthkumar V. Prabhu, K. R. Prabhu, Regioselective Thiolation of Arenes and Heteroarenes: C–H Functionalization Strategy for C–S Bond Formation, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 9655-9668.
69. C. M. Griffiths-Jones, D. W. Knight, A total synthesis of (+)- $\alpha$ -cyclopiazonic acid using a cationic cascade as a key step, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 67, 8515-8528.
70. A. V. Gadakh, D. Chikanna, S. S. Rindhe, B. K. Karale, Heteroaryl hydroxycarbonylation: an efficient, robust, practically scalable approach using formyl acetate as the co source, *Synth. Commun.*, **2012**, 42, 658-666.
71. Komatsu, Yuzo, Mohri, Haruhiko, Aoyama, Hirokazu, Daikin Industries, Method for production of heteroaromatic ring compound having *N*-Rf group, Patent EP1975157, **2008**.
72. V. F. Pozdnev, Improved methods of obtaining *N*<sup>m</sup>-trityl-substituted histidine derivatives, *Chemistry of Natural Compounds*, **1982**, 18, 322-327.
73. M. Tomanová, L. Jedinák, P. Cankař, Reductive dehalogenation and dehalogenative sulfonation of phenols and heteroaromatics with sodium sulfite in an aqueous medium, *Green Chem.*, **2019**, 21, 2621-2628.
74. A. Sarkar, S. R. Roy, N. Parikh, A. K. Chakraborti, Nonsolvent Application of Ionic Liquids: Organo-Catalysis by 1-Alkyl-3-methylimidazolium Cation Based Room-Temperature Ionic Liquids for Chemoselective *N*-*tert*-Butyloxycarbonylation of Amines and the Influence of the C-2 Hydrogen on Catalytic Efficiency, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7132-7140.
75. B. F. Erlanger, R. M. Hall, Improved Synthesis of Amino Acid Benzyl Esters, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5781-5782.

76. F. E. Dutton, B. H. Lee, S. S. Johnson, E. M. Coscarelli, P. H. Lee, Restricted Conformation Analogues of an Anthelmintic Cyclodepsipeptide, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 2057-2073.
77. O. Keller, W. E. Keller, G. van Look, G. Wersin, *Tert*-butoxycarbonylation of amino acids and their derivatives: *N-tert*-butoxycarbonyl-*L*-phenylalanine, *Organic Syntheses*, **1985**, 63, 160-166.
78. M. A. Ondetti, P. L. Thomas, Synthesis of a peptide lactone related to Vernamycin B<sub>a</sub>, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4373-4380.
79. F. Ulatowski, J. Jurczak, Chiral Recognition of Carboxylates by a Static Library of Thiourea Receptors with Amino Acid Arms, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 4235-4243.
80. Y. Iwakura, K. Hayashi, S. Kang, K. Nakaoji, Benzyl esters of  $\alpha$ -amino acids, *BCSJ.*, **1964**, 37, 1707-1709.
81. J. Juarez, D. Gnecco, A. Galindo, R. G. Enriquez, C. Marazano, W. F. Reynolds, Synthesis of  $\alpha$ -phenyl-1-(*R*)-(-)-piperidineacetic esters, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 8, 203-206.