

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΤΜΗΜΑ
ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
" ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ"**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Η Χρήση της Εφαιναμίνης και Ισομερών της στην Ασύμμετρη
Αλκυλίωση β-Φωσφινυλο Καρβοξυλικών Παραγώγων**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΖΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Η Χρήση της Εφαιναμίνης και Ισομερών της στην Ασύμμετρη Αλκυλίωση β-Φωσφινυλο Καρβοξυλικών Παραγώγων

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΖΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ

A.M.: 181507

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Δημήτριος Γεωργιάδης, Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Γεωργιάδης, Καθηγητής ΕΚΠΑ

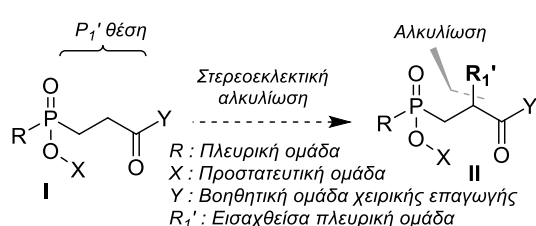
Βικτωρία Μαγκριώτη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Σταματία Βασιλείου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ 08/10/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φωσφινικά οξέα συνιστούν μια σημαντική κατηγορία βιοδραστικών ενώσεων και η ενσωμάτωση φωσφινικών ομάδων σε αλυσίδες πεπτιδικού τύπου αποτελεί μια επιτυχή στρατηγική για την ανάπτυξη αναστολέων μεταλλοπρωτεασών και άλλων ενζύμων. Η υψηλή βιοδραστικότητα αυτών των ενώσεων εξαρτάται από τα στερεοχημικά χαρακτηριστικά τους, συνεπώς οι μέθοδοι που στοχεύουν στη στερεοεκλεκτική σύνθεση αυτών των δομών καθίστανται απαραίτητες. Η ανάπτυξη τέτοιων μεθόδων παρουσιάζει ιδιαίτερες συνθετικές προκλήσεις και η ανακάλυψη πρακτικών στρατηγικών για την παραγωγή στερεοχημικά καθορισμένων φωσφινοπεπτιδικών ενώσεων αποτελεί πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας.



Στο πλαίσιο αυτό, στόχο της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η ασύμμετρη αλκυλίωση β-φωσφινυλο προπιονικών παραγώγων τα οποία αποτελούν δομικές μονάδες φωσφινοπεπτιδικών κορμών. Με την

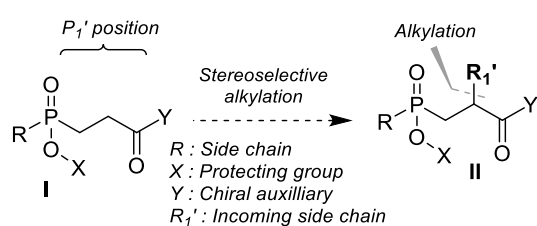
προτεινόμενη μεθοδολογία επιχειρείται και η διαφοροποίηση τελικού σταδίου της P_{1'} θέσης αυτών των ενώσεων, δίνοντας την δυνατότητα στερεοεκλεκτικής πρόσβασης σε ποικιλία αλυσίδων. Για τον σκοπό αυτό, αξιολογήθηκε η χρήση χειρόμορφων βοηθημάτων τύπου εφαιναμίνης και εντοπίστηκαν τα ισομερή που έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα απόδοσης και στερεοεκλεκτικότητας. Περιγράφονται τα πλεονεκτήματα αλλά και οι περιορισμοί της μεθόδου και εξάγονται συμπεράσματα σχετικά με τη γενικότητα της μεθόδου και την καταλληλότητα των επιλεγέντων χειρόμορφων βοηθημάτων. Τα αποτελέσματα της εργασίας αναμένεται να καθοδηγήσουν μελλοντικές μελέτες από το εργαστήριό μας για την ανάπτυξη μιας γενικής και αξιόπιστης μεθόδου για την στερεοεκλεκτική αλκυλίωση β-φωσφινυλο προπιονικών δομών .

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Οργανική Σύνθεση, Εφαιναμίνη, Αλκυλίωση, Στερεοεκλεκτικότητα, Φωσφινικό οξύ

ABSTRACT

Phosphinic acids constitute an important class of bioactive compounds and the incorporation of such groups in short peptide chains is a successful strategy towards the development of inhibitors of enzymes (e.g. metalloproteases, aspartyl proteases). The enhanced bioactivity of these compounds depends on their stereochemical features, thus methods aiming to their stereoselective synthesis are necessary. The development of such methods presents significant synthetic challenges and the discovery of practical approaches for the production of stereochemically defined phosphinopeptidic compounds is a field of intense research activity.



To this respect, the main objective of the present thesis is the asymmetric alkylation of β -phosphinyl propionic derivatives, structural units of phosphinopeptidic building blocks. The proposed methodology is also suitable for the

late-stage diversification of $P_{1'}$ position of target compounds, providing stereoselective access to a large variety of compounds. In particular, the use of ephenamine-based chiral auxiliaries was evaluated and the most efficient isomers in terms of yield and stereoselectivity were identified. The scope and limitations of the proposed methodology are described and useful conclusions for the generality of the method and the suitability of selected auxiliaries were drawn. The results described in this thesis are expected to guide future studies from our laboratory towards the development of a reliable and general method for the stereoselective alkylation of β -phosphinyl propionic scaffolds.

SUBJECT AREA: Organic Chemistry

KEYWORDS: Organic Synthesis, Ephenamine, Alkylation, Stereoselectivity, Phosphinic Acid

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το συγκεκριμένο πόνημα αποτελεί το προϊόν της διεικούς εργασίας μου στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, μια προσπάθεια που συνέβαλε στην προσωπική μου αναζήτηση να κατανοήσω το φάσμα της οργανικής σύνθεσης.

Φθάνοντας στο τέλος της συγγραφής της παρούσας διατριβής θα ήθελα να εκφράσω ξεχωριστά τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα Καθηγητή **κ. Δημήτριο Γεωργιάδη** για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας και την πολύτιμη συνεισφορά του κατά τη διάρκεια της μεταπτυχιακής μου διατριβής. Τον ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, το αμείωτο ενδιαφέρον, την αμέριστη βοήθεια καθώς επίσης και για τις εύστοχες υποδείξεις του τόσο κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής του πειραματικού μέρους όσο και κατά τη συγγραφή της παρούσας διατριβής. Πέρα από πολύ καλός δάσκαλος και συνεργάτης αποτελεί πλέον και έναν πολύ καλό φίλο και τον ευχαριστώ για όλα όσα μου προσέφερε τόσο σε επιστημονικό όσο και σε επίπεδο ανθρωπίνων σχέσεων.

Ευχαριστώ επίσης τα άλλα δύο μέλη που απαρτίζουν την τριμελή εξεταστική επιτροπή, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια **κα. Μαγκριώτη Βικτώρια** και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια **κα. Βασιλείου Σταματία**, για τις διορθώσεις τους και τη συμβολή τους στην αρτιότερη παρουσίαση της εργασίας αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους υποψήφιους διδάκτορες Άγγελο Λέλη και Κωνσταντίνο Πατηνιώτη καθώς και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Ζήση Σκαρπέτη, Τόνια Παπασάββα και Μαριάννα Στόλη για τη συνεργασία, την παρέα, τη στήριξη, τις ενδιαφέρουσες συζητήσεις και το ευχάριστο κλίμα στο εργαστήριο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΦΩΣΦΙΝΙΚΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	16
1.1 Φωσφινικά οξέα.....	16
1.2 Βιολογικές και φαρμακευτικές εφαρμογές φωσφινικών ενώσεων	17
1.2.1 Αντιφλεγμονώδης δράση.....	17
1.2.2 Άντι-HIV δράση	18
1.2.3 Δράση κατά της ηπατίτιδας	19
1.2.4 Δράση κατά της ελονοσίας	20
1.2.5 Άντιγριπική δράση.....	21
1.2.6 Δράση κατά νευρολογικών διαταραχών	21
1.2.7 Φωσφινικά πεπτιδία	22
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ MYERS ΓΙΑ ΣΤΕΡΕΟΕΚΛΕΚΤΙΚΕΣ α-ΑΛΚΥΛΙΩΣΕΙΣ ΕΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.....	33
2.1 Εισαγωγή: Χειρομορφία και ασύμμετρη σύνθεση.....	33
2.2 Χειρόμορφα βοηθητικά μόρια	34
2.3 Εφεδρίνη και ισομερή: ασύμμετρες α -αλκυλιώσεις.....	36
2.3.1 Εφεδρίνη	37
2.3.2 Ψευδοεφεδρίνη	38
2.3.3 Μέθοδος Myers: ευρύτητα και εφαρμογές.....	39
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ.....	43
3.1 Στόχος της εργασίας.....	43
3.2 Σύνθεση παραγώγων εφεδρίνης	49
3.2.1 Προσπάθειες σύνθεσης της (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-ψευδοεφαιναμίνης.....	49
3.2.2 Προσπάθειες σύνθεσης της (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-εφαιναμίνης	53
3.3 Σύνθεση φωσφινικών υποστρωμάτων	53

3.3.1	Σύνθεση ενώσεων ελέγχου 22α και 22β.....	55
3.4	Συνθετικές προσπάθειες στερεοεκλεκτικής α-αλκυλίωσης των 14α, 14β	60
3.4.1	Στερεοεκλεκτική α-αλκυλίωση της 14α	60
3.4.2	Προσπάθειες στερεοεκλεκτικής α-αλκυλίωσης της 14β.....	64
3.4.3	Στερεοεκλεκτικότητα της α-αλκυλίωσης της 14α	66
3.5	Διερεύνηση μεθόδου υγρής χρωματογραφίας για διαχωρισμό εναντιομερών των ενώσεων τύπου 17'	67
3.6	Διερεύνηση της στερεοεκλεκτικής μεθόδου και σύνθεση υποστρωμάτων	69
3.6.1	Αρχικές προσπάθειες σύνθεσης της ένωσης 24	69
3.6.2	Μηχανισμός της α-αλκυλίωσης με τη χρήση αμιδίων ψευδοεφεδρίνης	70
3.6.3	Ανάπτυξη νέων συνθηκών αλκυλίωσης και σύνθεση υποστρωμάτων	73
3.6.4	Αναθεώρηση των συνθηκών αλκυλίωσης	77
3.6.5	Έλεγχος νέων συνθηκών αλκυλίωσης και σύνθεση υποστρωμάτων	77
3.6.6	Αποπροστασία της φωσφινικής ομάδας των ενώσεων 23-24, 30-33, 36.81	
3.7	Σύγκριση υποστρωμάτων ψευδοεφαιναμίνης και εφεδρίνης και τελικά συμπεράσματα.....	82
4.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ	85
4.1	Γενικό πειραματικό μέρος.....	85
4.1.1	Αντιδραστήρια	85
4.1.2	Χρωματογραφική ανάλυση και χρωματογραφικός καθαρισμός.....	85
4.1.3	Χαρακτηρισμοί ενώσεων	86
4.2	Συνθετικές μέθοδοι – Χαρακτηρισμοί	87
5.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: Φάσματα NMR χαρακτηριστικών ενώσεων.....	107
	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	117

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 Διαστερεοεκλεκτική σύνθεση με χειρόμορφα βοηθητικά μόρια.....	34
Σχήμα 2 Ασύμμετρη αλκυλίωση με τη χρήση αμιδίων εφεδρίνης.	38
Σχήμα 3 Ασύμμετρη αλκυλίωση με τη χρήση αμιδίων ψευδοεφεδρίνης.	39
Σχήμα 4 Μέθοδοι διάσπασης των αμιδίων και μετασχηματισμός σε χειρόμορφα καρβοξυλικά οξέα, αλκοόλες, αλδεΐδες και κετόνες.	40
Σχήμα 5 Παραδείγματα εφαρμογών της αλκυλίωσης του Myers.	41
Σχήμα 6 Γενικές ρετροσυνθετικές προσεγγίσεις για στερεοχημικά καθορισμένο φωσφινικό ψευδοπεπτιδίο στην P_1 και P_1' θέση.	43
Σχήμα 7 Διαστερεοεκλεκτικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση φωσφινικών πεπτιδίων μέσω αντίδρασης <i>P</i> -Michael.....	44
Σχήμα 8 Διαστερεοεκλεκτική σύνθεση φωσφινικών διπεπτιδικών ισοστερών από την ερευνητική ομάδα του Yamagishi.	45
Σχήμα 9 Σύνθεση φωσφινικών αναλόγων Leu-Pro και Pro-Phe από τον Yamagishi et al.	46
Σχήμα 10 Στερεοεκλεκτική μέθοδος παρασκευής φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων μέσω αντίδρασης <i>P</i> -Michael που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας.....	46
Σχήμα 11 Πορεία στερεοεκλεκτικής αλκυλίωσης της VIII.....	47
Σχήμα 12 Στόχος της παρούσας εργασίας: διερεύνηση στερεοεκλεκτικής μεθόδου για τη σύνθεση ενώσεων τύπου Χ.	48
Σχήμα 13 Πορεία σύνθεσης της (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-ψευδοεφαιναμίνης με διαχωρισμό διαστερεοϊσομερικών αλάτων.	49
Σχήμα 14 Μέθοδος σύνθεσης της ένωσης 5.....	51
Σχήμα 15 Μηχανισμός της αντίδρασης για τη σύνθεση της αμινοαλκοόλης 8.	52
Σχήμα 16 Αναγωγή της ένωσης 7 προς την (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-εφαιναμίνη.	53
Σχήμα 17 Σύνθεση φωσφινικών υποστρωμάτων 14α και 14β.....	54
Σχήμα 18 Εναλλακτικές πορείες σύνθεσης της ένωσης 17.....	56
Σχήμα 19 Αντιδράσεις σύζευξης προς σχηματισμό των 22α, 22β.	57

Σχήμα 20 Πιθανός μηχανισμός της σύζευξης της ένωσης 17 με το παράγωγο εφαιναμίνης 11 και δομές των κυκλικών ενδιάμεσων IIα και IIβ.....	59
Σχήμα 21 Σύνθεση της ένωσης 23 με τις συνθήκες A και δομή του διαλκυλιωμένου παραπροϊόντος 23-I.....	61
Σχήμα 22 Διάσπαση της αδαμαντυλο-ομάδας με TFA σε CH ₂ Cl ₂	68
Σχήμα 23 Αποτυχημένες προσπάθειες σύνθεσης της 24.	70
Σχήμα 24 Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση από τον Myers [112].	71
Σχήμα 25 Προτεινόμενες ενδιάμεσες δομές των παραγώγων των ενολικών ιόντων των αμιδίων ψευδοεφεδρίνης.	72
Σχήμα 26 Προτεινόμενες μεταβατικές καταστάσεις για την αλκυλίωση της 25.....	73
Σχήμα 27 Σύνθεση των ιωδιδίων 34 και 35.	75
Σχήμα 28 Οξύλυση της αδαμαντυλομάδας και σχηματισμός των υποστρωμάτων 37-42.	82
Σχήμα 29 Συγκριτικές αλκυλίωσεις των VIII και 14α με αλλυλοβρωμίδιο.	83

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Φωσφινικά οξέα και βιοϊσοστερή.	17
Εικόνα 2 Βιοδραστικές φωσφινικές ενώσεις.	18
Εικόνα 3 Φωσφινικές ενώσεις με δράση κατά της ηπατίτιδας, της ελονοσίας και της γρίπης.....	20
Εικόνα 4 Φωσφινικές δομές με φαρμακολογική δράση κατά των νευρολογικών διαταραχών.....	21
Εικόνα 5 Α) Γενική δομή φωσφονικών, φωσφοναμιδικών και φωσφινικών ψευδοπεπτιδίων και σχηματική αναπαράσταση των αλληλεπιδράσεων με το ενεργό κέντρο των μεταλλοπρωτεασών ψευδαργύρου Β) Η κρυσταλλική δομή της θερμολυσίνης με την καλά οργανωμένη μεταβατική κατάσταση του φωσφοναμιδικού αναστολέα Cbz-Phe[P(O)(OH)NH]Leu-Ala, $K_i = 68 \text{ pM}$ (PDB: 4TMN) [1].....	23
Εικόνα 6 Δομές αναστολέων του ACE.	25
Εικόνα 7 Δομές RXP407 (ACE N-domain), RXPA380 (ACE C-domain) και 9c (ACE C-domain, ECE).	26
Εικόνα 8 Αναστολείς της καρβοξυπεπτιδάσης CPB (BX528 και EF6265).	26
Εικόνα 9 Δομές των αναστολέων αμινοπεπτιδασών.	27
Εικόνα 10 Δομές των φωσφινικών μικτών αναστολέων 14, 15, 16 και του εκλεκτικού αναστολέα 17.....	28
Εικόνα 11 : Δομή φωσφινικών αναστολέων των ER αμινοπεπτιδασών.	29
Εικόνα 12 Δομές αναστολέων των ματριξινών.	30
Εικόνα 13 Δομές αναστολέων των διπεπτιδασών D-Ala-D-Ala και RDP.	32
Εικόνα 14 Ενεργειακά διαγράμματα (α) μη στερεοεκλεκτικής και (β) στερεοεκλεκτικής πυρηνόφιλης προσβολής σε κετόνες.....	34
Εικόνα 15 Επιλεγμένα χειρόμορφα βοηθητικά μόρια τα οποία έχουν εφαρμοσθεί επιτυχώς στην ασύμμετρη σύνθεση.	35
Εικόνα 16 Οι στερεοϊσομερείς ενώσεις εφεδρίνη και ψευδοεφεδρίνη.	37
Εικόνα 17 Δομές των ενώσεων 22α και 22β.....	55

Εικόνα 18 Συγκριτικά ^{31}P -NMR για το σχηματισμό της 22α στις 2.5h, 2d, 6d και του μίγματος μετά την κατεργασία.....	58
Εικόνα 19 Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 23.	62
Εικόνα 20 Φάσματα ^{13}C -NMR και ^{31}P -NMR της ένωσης 23.	63
Εικόνα 21 Φάσματα ^{31}P -NMR και MS του κλάσματος που απομονώθηκε κατά την προσπάθεια σύνθεσης της ένωσης 24 μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.	66
Εικόνα 22 Φάσματα ^{31}P -NMR της 23 (μίγμα μετά την κατεργασία), της 22α και μίγματος των δύο σε αναλογία 1:1.....	67
Εικόνα 23 Ενδεικτικά HPLC χρωματογραφήματα 4 και 5 της ένωσης 17'.....	68
Εικόνα 24 Συγκριτικά φάσματα ^{31}P -NMR των μιγμάτων των αλκυλιώσεων με αλλυλοβρωμίδιο, με 3.5 & 6 eqivn LDA και φάσμα MS του τελευταίου.....	79
Εικόνα 25 Συγκριτικά φάσματα ^{31}P -NMR των αντιδράσεων αλκυλίωσης των 14α και VIII.	84

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Προσπάθειες καταβύθισης του διαστερομερικού άλατος (<i>R, R, R</i>)-4a.	50
Πίνακας 2 Διερεύνηση των συνθηκών Α στερεοεκλεκτικής α-αλκυλίωσης της ένωσης 14β.	64
Πίνακας 3 Προσπάθειες διαχωρισμού των εναντιομερών της 17' με χειρόμορφη HPLC.	69
Πίνακας 4 Διερεύνηση συνθηκών αλκυλίωσης Β και σύνθεση υποστρωμάτων 24, 30-33.	74
Πίνακας 5 Αναλογίες που προκύπτουν με βάση του Myers.....	78
Πίνακας 6 Διερεύνηση συνθηκών αλκυλίωσης Γ και σύνθεση υποστρωμάτων 24, 32 και 33.....	80

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Διαπανεπιστημιακού Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «*Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές στη Χημική Βιομηχανία*» που οργανώνει το Τμήμα Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη του Καθηγητή **κ. Δ. Γεωργιάδη**. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών, το Ακαδημαϊκό Έτος 2019 – 2020.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

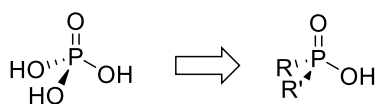
ΦΩΣΦΙΝΙΚΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

1.1 Φωσφινικά οξέα

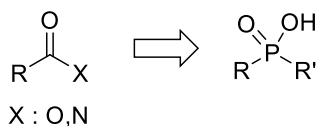
Η κατηγορία των **φωσφινικών οξέων** έχει ξεχωρίσει μεταξύ των οργανοφωσφορικών ενώσεων, καθώς αποτελούν χρήσιμα συνθετικά υποστρώματα με φαρμακευτικές και θεραπευτικές ιδιότητες [1, 2]. Ανακαλύφθηκαν το 1855 από τον August Wilhelm Hofmann [3] και έκτοτε έχουν μελετηθεί εκτενώς και έχουν βρει εφαρμογή ως παράγοντες κατά της κατάθλιψης, της φλεγμονής, του καρκίνου, της νόσου Alzheimer, του HIV, της γρίπης, της ηπατίτιδας, της ελονοσίας κ.ά. [2, 4]. Επίσης, έχει αναφερθεί και η χρήση τους ως αγροχημικά, σε βιομηχανικές εφαρμογές, αλλά και ως υποκαταστάτες για σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης [2, 5, 6].

Ο σχεδιασμός νέων φαρμάκων και χημικών φυτοπροστασίας έχουν ως στόχο τη βελτίωση της δράσης και της εκλεκτικότητας των ενώσεων, ή την τροποποίηση των μεταβολικών μετασχηματισμών μέσω της τροποποίησης των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους (pK_a , διαλυτότητα). Για αυτόν το σκοπό πολλές φορές εκμεταλλεύονται το **φαινόμενο του βιοϊσοστερισμού** [7]. Χρησιμοποιούν, δηλαδή, μόρια ή λειτουργικές ομάδες οι οποίες προκαλούν σε γενικές γραμμές παρόμοια βιολογική δράση, παρότι μπορεί να έχουν διαφορετικό σχήμα και φυσικοχημικές ιδιότητες. Τα φωσφινικά οξέα μπορούν να δράσουν ως βιοϊσοστερή: 1) των φωσφορικών οξέων, 2) των καρβοξυλικών οξέων και των παραγώγων τους και, με μικρότερη εφαρμογή, 3) των κυκλικών ημιακεταλών (Εικόνα 1) που συναντώνται σε παράγωγα σακχάρων, γεγονός που εξηγεί την ποικιλία των βιολογικών δράσεων που παρουσιάζουν [2].

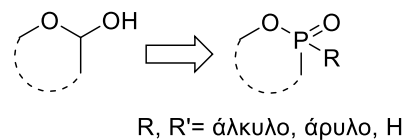
1) Βιοϊσοστερές φωσφορικής ομάδας



2) Βιοϊσοστερές καρβοξυλικών οξέων/παραγώγων



3) Βιοϊσοστερές κυκλικών ημιακεταλών



Εικόνα 1 Φωσφινικά οξέα και βιοϊσοστερή.

Επιπλέον, παρουσιάζουν και κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά: δρουν ως ανάλογα μεταβατικής κατάστασης, αλληλεπιδρούν ηλεκτροστατικά, σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου και τέλος έχουν την ικανότητα σύμπλεξης με μεταλλικά ιόντα [8]. Όλα αυτά σε συνδυασμό με την ικανότητα τους να δρουν ως βιοϊσοστερή του αμιδικού δεσμού (καρβοξυλικό παράγωγο) καθιστούν τα φωσφινικά οξέα ιδανικά για την ανάπτυξη αναστολέων ποικίλων ενζύμων [2, 4].

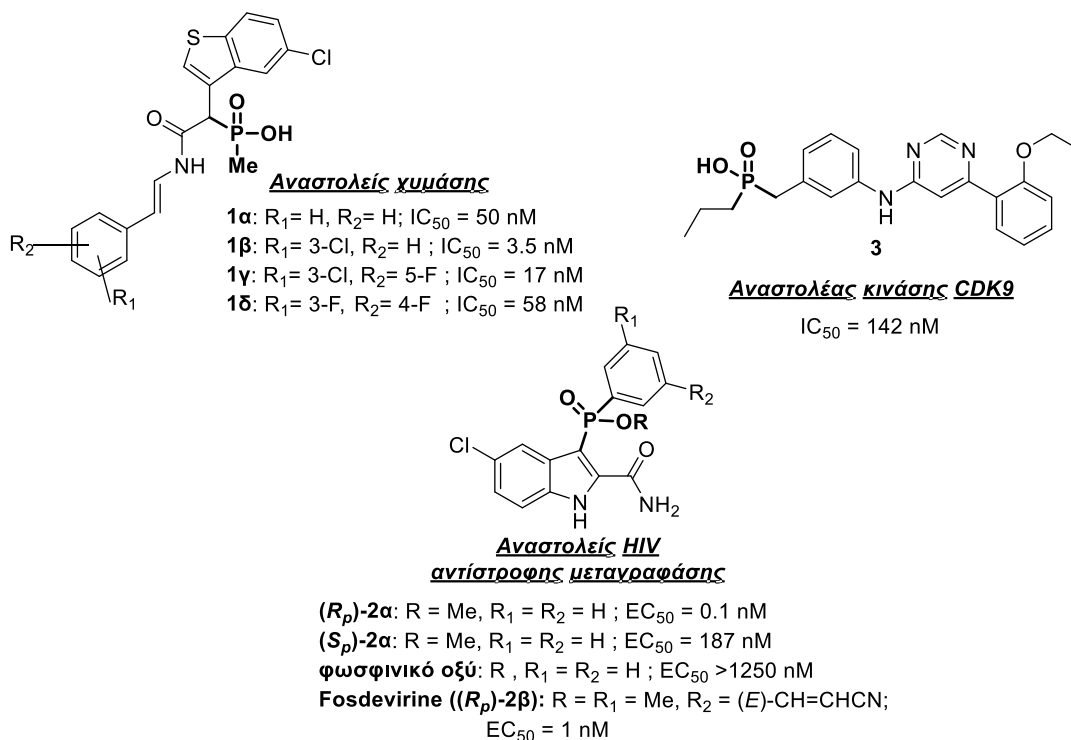
1.2 Βιολογικές και φαρμακευτικές εφαρμογές φωσφινικών ενώσεων

Όπως έχει αναφερθεί, παράγωγα φωσφινικών οξέων έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε πλήθος φαρμακευτικών στόχων. Στη συνέχεια παρατίθενται ορισμένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα.

1.2.1 Αντιφλεγμονώδης δράση

Ο πιο σημαντικός παράγοντας που επιδεινώνει τις φλεγμονώδεις ασθένειες είναι η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεασών και των αντιπρωτεασών (ή των φυσικών αναστολέων των πρωτεασών). Βασικό φαρμακευτικό στόχο σε αυτές τις καταστάσεις αποτελούν οι χυμάσες, ένα είδος πρωτεασών, οι οποίες απελευθερώνονται όταν υπάρχει φλεγμονή και αναστέλλουν την καταστροφή του εξωκυττάριου πλέγματος (matrix) και την αναδόμηση των ιστών. Επαναφορά της ισορροπίας θα μπορούσε να έχει θεραπευτική δράση για φλεγμονώδεις πνευμονοπάθειες, όπως το άσθμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD). Στοχεύοντας αυτά τα ένζυμα ο Greco και οι συνεργάτες του πρότειναν μια σειρά από β-καρβοξαμιδο φωσφινικά οξέα (**1α-δ**, Εικόνα 2) ως αναστολείς [9]. Το παράγωγο **1β** είναι αυτό που εμφάνισε την υψηλότερη ανασταλτική ισχύ, αλλά το **1γ**

βρέθηκε πως είχε την μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα σε ποντίκια (F=39%) και δραστηριότητα κατά της φλεγμονής σε χάμστερ *in vivo* [9, 10].



Εικόνα 2 Βιοδραστικές φωσφινικές ενώσεις.

1.2.2 Άντι-HIV δράση

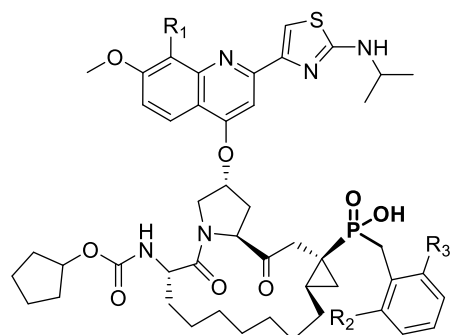
Η ανάπτυξη φαρμάκων κατά του ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι επιτακτική ανάγκη από την εμφάνιση του στις αρχές της δεκαετίας του '80. Τα πρώτα φάρμακα που αναπτύχθηκαν κατά του HIV ήταν οι μη νουκλεοζιδικοί αναστολείς της HIV αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) [2]. Η φαρμακευτική εταιρία Idenix, στην προσπάθεια να αναπτύξει νέους αναστολείς HIV-RT, παρουσίασε μια σειρά φωσφινικών παραγώγων (**2**, Εικόνα 2) και ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της αναστολής σε διάφορα στελέχη του ιού HIV-1 και σε ανθεκτικά μεταλλαγμένα στελέχη [11, 12]. Πιο αποτελεσματικό από αυτά φάνηκε να είναι το παράγωγο **2α**, ενώ αποδείχθηκε ότι η χειρομορφία του φωσφόρου επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα του μορίου. Το (R_p)-**2α** φάνηκε να έχει 1800 φορές μεγαλύτερη ανασταλτική ισχύ σε σχέση με το εναντιομερές του (S_p)-**2α**, ενώ το αντίστοιχο φωσφινικό οξύ παρουσίασε δραματική πτώση στη δραστηριότητα [12]. Επιπροσθέτως, τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί ότι η εξαρτώμενη από κυκλίνη κινάση CDK9 θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο για τη θεραπεία του HIV.

Βασιζόμενος σε αυτήν τη λογική ο Nemeth και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν τον φωσφινικό αναστολέα κινάσης **3**, ο οποίος εμφάνισε υψηλή ανασταλτική ισχύ αλλά και εκλεκτικότητα για το σύμπλοκο CDK9/CycT1 [13].

Τέλος, αξίζει να γίνει ειδική αναφορά στο **Fosdevirine** το οποίο ανακαλύφθηκε παράλληλα με τα παράγωγα **2** και η περαιτέρω ανάπτυξή του συνεχίστηκε από τις εταιρείες GSK και ViiV Healthcare. Αποδείχθηκε πως πρόκειται για έναν ισχυρό αναστολέα και σε περαιτέρω μελέτες που έγιναν παρουσίασε εξαιρετική αντι-ϊική δράση *in vitro* έναντι του HIV-RT, αλλά και μεταλλάξεων αυτού [12, 14]. Ταυτόχρονα οδήγησε σε μείωση των επιπέδων RNA του HIV και αύξηση των κυττάρων CD4+ [15]. Όμως, παρά το εξαιρετικό φαρμακοκινητικό προφίλ της, το 2011 οι κλινικές δοκιμές διακόπηκαν στην φάση IIb από τον FDA λόγω αυξημένου ποσοστού περιστατικών επιληψίας [16].

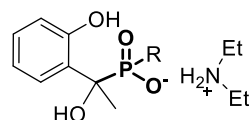
1.2.3 Δράση κατά της ηπατίτιδας

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, καθώς μολύνει το 3% του παγκόσμιου πληθυσμού [17]. Έχοντας ως στόχο νέα θεραπευτικά μονοπάτια ανακαλύφθηκε ένας νέος ενζυμικός στόχος, η σερινοπρωτεάση NS3 του ιού. Το ένζυμο αυτό φαίνεται να είναι υπεύθυνο για την αντιγραφή αλλά και για την ανοσοδιαφυγή του ιού [18]. Τρεις αναστολείς της σερινοπρωτεάσης NS3 αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες: Ciluprevir, Telaprevir και Bosceprevir και οι δυο τελευταίοι εγκρίθηκαν από τον FDA [2]. Παρ' όλα αυτά, λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών που εμφάνισε το Telaprevir έπρεπε να γίνουν κάποιες αλλαγές στον σχεδιασμό νέων φαρμάκων. Έτσι, ο Clarke και η ομάδα του παρουσίασαν και αξιολόγησαν μια σειρά μη κυκλικών φωσφινικών οξέων και τα μακροκυκλικά τους ανάλογα, τα οποία μοιάζουν δομικά στο Ciluprevir [18, 19], ενώ ο Romprei και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα φωσφινικό ανάλογο της ήδη υπάρχουσας ένωσης κατά του HCV, MK-7009 [20]. Σε σημαντικά αποτελέσματα κατέληξε η βελτιστοποίηση των παραγώγων που βασίστηκαν στη δομή του Ciluprevir από τον Clarke, καθώς οδήγησε στο παράγωγο **4a** (**GS-9256**, Εικόνα 3) [19]. Η ανασταλτική ισχύς και το φαρμακολογικό προφίλ του φαρμάκου του επέτρεψαν να φτάσει στη φάση IIb κλινικών δοκιμών, όπου φάνηκε πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως συστατικό συνδυαστικής θεραπείας, είτε ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση του HCV [21].



Αναστολείς HCV NS3/4A πρωτεάσης

4α (GS-9256) R₁ = Cl, R_{2,3} = F ; IC₅₀ = 4 nM



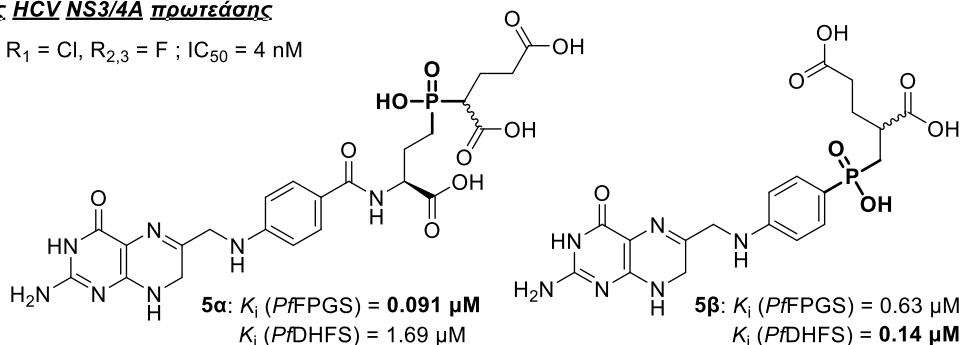
Αντιγριπική δράση (H3N2)

6α: R = Ph, R_{1,2} = H

6β: R = Me, EC₅₀ = 28 nM

6γ: R = Et

Αναστολείς των συνθασών P_fFPGS και P_fDHFS



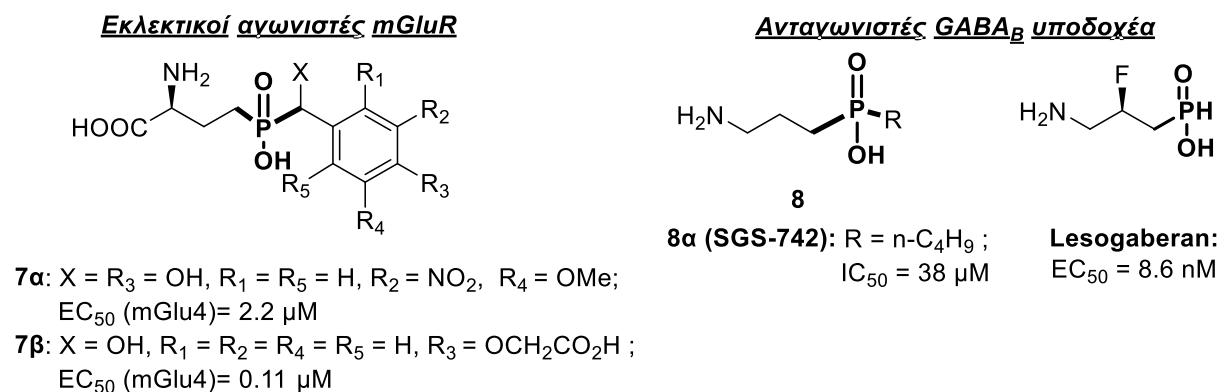
Εικόνα 3 Φωσφινικές ενώσεις με δράση κατά της ηπατίτιδας, της ελονοσίας και της γρίπης.

1.2.4 Δράση κατά της ελονοσίας

Σε αντίθεση με τα ευκαρυωτικά κύτταρα το παράσιτο *Plasmodium falciparum*, στο οποίο οφείλεται η ελονοσία, εκφράζει τις συνθάσες του διϋδροπτεροϊκού (DHFS) και φολυλοπολυ-γ-γλουταμικού (FPGS) ως μια πρωτεΐνη με διπλό ρόλο. Η διπλή λειτουργία συνεισφέρει στο μονοπάτι της βιοσύνθεσης του φολικού οξέος και των παραγώγων του, το οποίο είναι ζωτικής σημασίας για το κύτταρο [22]. Με δεδομένη τη σημασία των DHFS–FPGS για το παράσιτο, αλλά και το γεγονός ότι η DHFS δεν υπάρχει στα ανθρώπινα κύτταρα, οι Coward και Yang σχεδίασαν ποικιλία αρυλοφωσφινικών παραγώγων ως πιθανούς αναστολείς για την P_fDHFS-FPGS. Το φυσικό υπόστρωμα των ενζύμων είναι ένα 7,8-διϋδρο παράγωγο, συνεπώς τα πλήρως οξειδωμένα υποστρώματα εμφάνιζαν στην καλύτερη περίπτωση μέτρια αναστολή των ενζύμων [23]. Έτσι, έγινε έλεγχος στα 7,8-διϋδρο παράγωγα **5α** και **5β** (Εικόνα 3), τα οποία μπορούν να δράσουν ως μιμητές της μεταβατικής κατάστασης της ενζυμικής αντίδρασης. Στα *in vitro* πειράματα εμφάνισαν ισχυρή αναστολή για τις P_fFPGS και P_fDHFS, αλλά η ανασταλτική τους δράση σε καλλιέργειες ήταν μειωμένη λόγω της αστάθειας των μορίων κατά την παραμονή τους στους 37°C ή/και της πολικής δομής τους που μειώνει την διαπερατότητά τους στις κυτταρικές μεμβράνες [22].

1.2.5 Αντιγριπική δράση

Ο ιός της γρίπης είναι ο παράγοντας που προκαλεί την επαναλαμβανόμενη πανδημία της γρίπης και είναι υπεύθυνος για βασικά προβλήματα στη δημόσια υγεία και την οικονομία. Δυστυχώς, ο ιός έχει την ικανότητα του γενετικού ανασυνδυασμού με αποτέλεσμα να υπάρχουν μόνο τέσσερα φάρμακα μικρού μοριακού βάρους για την αντιμετώπιση του [24]. Η έρευνα συνεχίζεται εντατικά για την ανακάλυψη νέων αντιικών φαρμάκων, ώστε να αντιμετωπιστεί η ανθεκτικότητα που αναπτύσσεται στα ήδη υπάρχοντα φάρμακα. Το 2013 οι Khorshin και Rozdeen συνέθεσαν α,γ -διϋδροξυ φωσφινικούς εστέρες **6α-γ** (Εικόνα 3), οι οποίοι εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι του ιού της γρίπης H3N2. Αν και μόνο το παράγωγο **6β** εμφάνισε αντιγριπική δράση *in vitro*, *in vivo* όλες οι ενώσεις επέδειξαν σημαντική προστατευτική δράση, η οποία μπορεί να αποδοθεί σε πιθανούς μεταβολίτες των ενώσεων **6α-γ** [25].



Εικόνα 4 Φωσφινικές δομές με φαρμακολογική δράση κατά των νευρολογικών διαταραχών.

1.2.6 Δράση κατά νευρολογικών διαταραχών

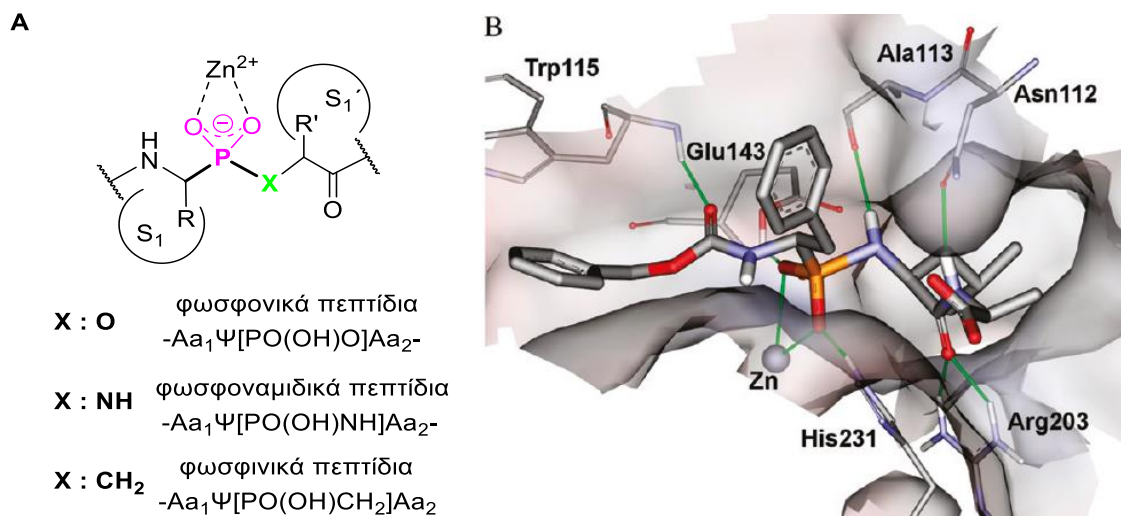
Στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) των θηλαστικών ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής είναι το γλουταμινικό οξύ, ενώ το γ -αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής. Συνδυαστικά ρυθμίζουν τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου και αποτελούν θεραπευτικούς στόχους για ποικίλες ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια, η νόσος Parkinson, οι σπασμοί, ο πόνος κ.ά. [26, 27, 28]. Πιο συγκεκριμένα, ένας σημαντικός στόχος είναι οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς γλουταμινικού (mGluR), οι οποίοι είναι υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες (GPCR) και χωρίζονται σε τρεις ομάδες [26]. Το 2007 συντέθηκαν νέοι, ισχυροί φωσφινικοί αγωνιστές για τους mGluR από την Acher και την ερευνητική της ομάδα [29] και πιο πρόσφατα παρουσίασαν μια νέα σειρά αγωνιστών (**7**, Εικόνα 4)

[30]. Τα μόρια αυτά ενεργοποιούν εκλεκτικά ορισμένους υποδοχείς της ομάδας III (mGlu4, mGlu6, mGlu7, mGlu8), ενώ τα **7α**, **7β** ξεχώρισαν για την ισχύ και εκλεκτικότητα που παρουσιάζουν για τον mGlu4 [30]. Επιπλέον, σε *in vivo* πειράματα σε τρωκτικά εμφάνισαν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, καλή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και φάνηκαν να είναι αποτελεσματικά κατά της νόσου του Parkinson [31, 32]. Όσον αφορά το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), έχει βρεθεί ότι διαταραχή της GABAεργικής αναστολής είναι υπεύθυνη για νευρολογικές διαταραχές, όπως η επιληψία, οι αγχώδεις διαταραχές και η σχιζοφρένεια [33]. Οι έρευνες για τον GABA ενισχύθηκαν από την ανακάλυψη φωσφινικών αναλόγων του που προσδένονται στον υποδοχέα. Το baclofen είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός αγωνιστής για τον υποδοχέα GABA_B και 25 χρόνια μετά την ανακάλυψη του αποτέλεσε τη βάση για τη σύνθεση του φωσφινικού του αναλόγου, rhaclufen, από τον Kerr και τους συνεργάτες του [34]. Όμως, λόγω της μειωμένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού δεν εμφάνιζε δραστηριότητα *in vivo* και έτσι δε μπορούσε να μελετηθεί και η θεραπευτική χρησιμότητα των ανταγωνιστών του GABA_B. Για να αντιμετωπίσει αυτά τα προβλήματα, η φαρμακευτική εταιρεία Ciba-Geigy (νυν Novartis) διερεύνησε φωσφινικά παράγωγα τύπου **8** (Εικόνα 4) [35, 36]. Πολλά από αυτά φάνηκαν να είναι αποτελεσματικοί GABA_B ανταγωνιστές, αλλά το **8α** ξεχώρισε ενισχύοντας σε πειραματόζωα την ικανότητα μάθησης και μνήμης [36]. Η ένωση τύπου **8** με την νέα κωδική ονομασία **SGS-742** βρίσκεται σήμερα στην φάση κλινικών δοκιμών II για την θεραπεία ήπιων γνωσιακών βλαβών και συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer [37]. Επιπλέον, η εταιρία AstraZeneca, στοχεύοντας στην ανάπτυξη ενός καινούργιου GABA_B αγωνιστή για τη θεραπεία του συνδρόμου γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (GERD), ανέπτυξε το **Lesogaberan** (Εικόνα 4). Ο φωσφινικός αυτός αγωνιστής βρίσκεται στην φάση IIb των κλινικών δοκιμών και δεν παρουσιάζει παρενέργειες σχετιζόμενες με το κεντρικό νευρικό σύστημα σε ένα μεγάλο εύρος δόσεων. Τέλος, λόγω της διακριτής φαρμακολογίας, φυσιολογίας και δομής του υποδοχέα GABA_C, σε σχέση με τους GABA_A and GABA_B, έχει αναπτυχθεί πληθώρα φωσφινικών παραγώγων ώστε να γίνει κατανοητός ο ρόλος και η δομή του [38, 39].

1.2.7 Φωσφινικά πεπτιδία

Μια ειδική κατηγορία βιοδραστικών ενώσεων φωσφινικού τύπου αποτελούν τα **φωσφινικά ψευδοπεπτιδία** ή **φωσφινικά πεπτιδία** [8, 40]. Τα ψευδοπεπτιδία είναι

πεπτιδικά ανάλογα που δημιουργούνται όταν οργανοφωσφορικές τετραεδρικές δομές του τύπου $-Aa_1\psi[P(O)(OH)X]Aa_2-$ αντικαταστήσουν τον κλασικό αμιδικό δεσμό. Η αντικατάσταση αυτή μπορεί να γίνει με μια από τις εξής τρεις ομάδες: τη **φωσφοναμιδική** ($X = NH$, μεγαλύτερος βαθμός ομοιότητας με τη μεταβατική κατάσταση), τη **φωσφονική** ($X = O$, ψευδοδεσιπεπτιδία) ή τη **φωσφινική** ομάδα ($X = CH_2$). Οι ομάδες αυτές παρουσιάζουν ισοστερικές και ισοηλεκτρονιακές ομοιότητες με τον κλασικό αμιδικό δεσμό, ενώ ταυτόχρονα διαθέτουν την ικανότητα ισχυρής σύμπλεξης με μεταλλικά ιόντα (Εικόνα 5) [4, 8, 41].



Εικόνα 5 Α) Γενική δομή φωσφονικών, φωσφοναμιδικών και φωσφινικών ψευδοπεπτιδίων και σχηματική αναπαράσταση των αλληλεπιδράσεων με το ενεργό κέντρο των μεταλλοπρωτεασών ψευδαργύρου **Β)** Η κρυσταλλική δομή της θερμολυσίνης με την καλά οργανωμένη μεταβατική κατάσταση του φωσφοναμιδικού αναστολέα Cbz-Phe[P(O)(OH)NH]Leu-Ala, $K_i = 68 \text{ pM}$ (PDB: 4TMN) [1].

Η ανασταλτική δράση αυτών των δομών βασίζεται σε μια θεμελιώδη αρχή της ενζυμολογίας. Σύμφωνα με αυτήν, σε μια ενζυμικά καταλυόμενη αντίδραση, η ανάπτυξη ισχυρών αλληλεπιδράσεων ενζύμου-υποστρώματος στη μεταβατική κατάσταση (TS) μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ενέργειας ενεργοποίησης. Έτσι, ψευδοπεπτιδικά ανάλογα τα οποία προσαρμόζονται με βέλτιστο τρόπο στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου αναμένεται να επιτρέπουν βελτιστοποιημένη ισχύ πρόσδεσης, παρόμοια με αυτήν των φυσικών υποστρωμάτων στην υψηλής ενέργειας μεταβατική κατάσταση της ενζυμικής αντίδρασης [41, 42]. Ενώσεις αυτού του τύπου στοχεύουν δυο τάξεις ενζύμων: τις λιγάσες και τις υδρολάσες, και πιο συγκεκριμένα τις μεταλλοπρωτεάσες [4, 8]. Τα ένζυμα αυτά σχετίζονται με σημαντικές ανθρώπινες

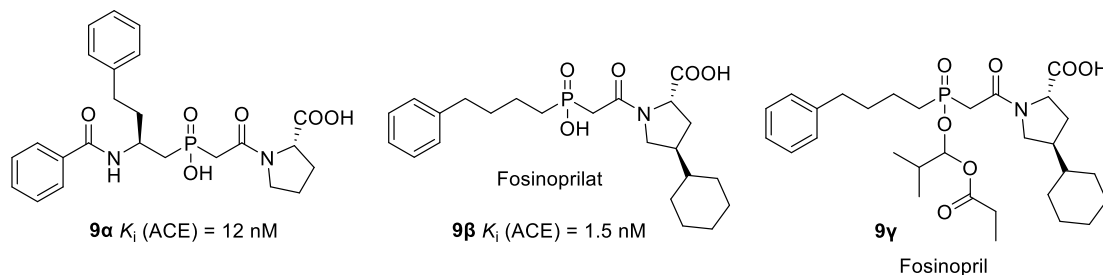
ασθένειες, όπως ο καρκίνος (ματριξίνες, MMPs), ή αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες πρωτοζωικών και βακτηριακών μολύνσεων πχ αμινοπεπτιδάσες [43, 44]. Αρχικά, αναπτύχθηκαν ισχυροί φωσφονικοί και φωσφοναμιδικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεασών Zn, λόγω των μειωμένων συνθετικών απαιτήσεων και της μεγαλύτερης δομικής ομοιότητας με τη μεταβατική κατάσταση των φυσικών υποστρωμάτων [45]. Αποτέλεσαν εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία για μηχανιστικές, δομικές και φαρμακολογικές μελέτες με χρήση των ενζύμων θερμολυσίνη και καρβοξυπεπτιδάση A (CPA) [46]. Αργότερα διαπιστώθηκε πως παρουσιάζουν κάποια μειονεκτήματα, τα οποία αφορούν κυρίως την υδρολυτική αστάθεια του δεσμού P-N των φωσφοναμιδικών, ενώ τα φωσφονικά παράγωγα συμπλέκονται λιγότερο ισχυρά με το ιόν Zn^{2+} του ενεργού κέντρου ορισμένων μεταλλοπρωτεασών, οδηγώντας σε λιγότερο ισχυρούς αναστολείς [8, 45, 47]. Τα φωσφινικά ανάλογα δεν παρουσιάζουν τέτοιου είδους προβλήματα. Είναι σταθερά σε όλο το εύρος του pH και η ανασταλτική ισχύς τους επηρεάζεται ελάχιστα από την αντικατάσταση της ομάδας NH από CH_2 , καθώς αντισταθμίζεται από τη διαφορά στην ενέργεια επιδιάλυτωσης των δύο ομάδων [8, 48].

Ορισμένα παραδείγματα φωσφινικών ενζυμικών αναστολέων περιγράφονται παρακάτω:

1.2.7.1 Αναστολείς καρβοξυπεπτιδασών

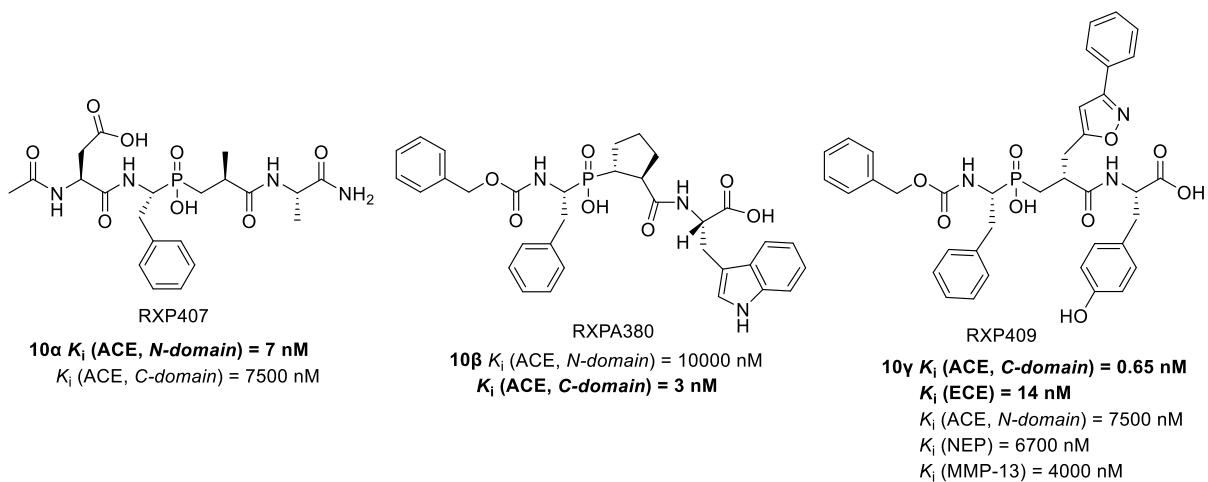
Ίσως το πιο επιτυχημένο παραδείγματα αναστολέα φωσφινικού τύπου που έχει βρει ευρεία φαρμακευτική χρήση είναι το fosinopril (**9γ**), ένας ισχυρός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE) που εισήχθη στην αγορά το 1991 από την εταιρία Bristol-Myers-Squibb με την εμπορική ονομασία Monopril [49]. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης-I (ACE) είναι μια τύπου I μεμβρανική διπεπτιδυλο-καρβοξυπεπτιδάση που εκφράζεται στην επιφάνεια των επιθηλιακών, ενδοθηλιακών και νευροεπιθηλιακών κυττάρων [50]. Οι πιο γνωστές λειτουργίες του ACE αφορούν την *in vivo* μετατροπή του βιολογικά ανενεργού πεπτιδίου Ang I προς το ισχυρό αγγειοσυσταλτικό Ang II και την αποικοδόμηση της βραδυκινίνης και άλλων βιοδραστικών πεπτιδίων [51]. Λόγω της δράσης του αποτελεί έναν από τους κύριους θεραπευτικούς στόχους για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και των σχετιζόμενων καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ένωση-οδηγός που αποτέλεσε τη βάση για την ανακάλυψή του ήταν το ψευδοτριπεπτιδικό παράγωγο **9α**. Αφαίρεση του βενζαμιδίου και εισαγωγή ενός κυκλοεξανικού υποκαταστάτη στην προλίνη οδήγησαν στο

φαρμακοκινητικά βελτιωμένο fosinoprilat (**9β**) [52], ενώ εστεροποίηση του φωσφινικού οξέος αύξησε την λιποφιλικότητα βελτιώνοντας την δια στόματος βιοδιαθεσιμότητα. Το προφάρμακο fosinopril διασπάται ταχύτατα *in vivo* στο ενεργό fosinoprilat (Εικόνα 6). Γενικά είναι καλά ανεκτό, ενώ σπάνια μπορεί να προκαλέσει ζαλάδα, πονοκέφαλο, κούραση και γαστρεντερικές διαταραχές [53].



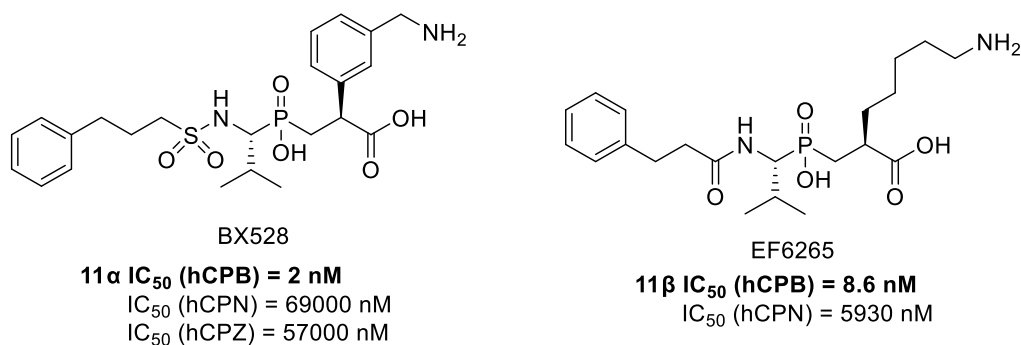
Εικόνα 6 Δομές αναστολέων του ACE.

Δομικά το ACE αποτελείται από δύο εξωκυτταρικές περιοχές (N και C) κάθε μια από τις οποίες φιλοξενεί ένα ενεργό καταλυτικό κέντρο. Παρά τον υψηλό βαθμό ομολογίας, έχουν ξεχωριστές προτιμήσεις ως προς τα υποστρώματα και ρυθμίζουν διαφορετικές λειτουργίες. Η C-περιοχή είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ η N-περιοχή ελέγχει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων [51]. Για την αποσαφήνιση του ρόλου των δυο ενεργών κέντρων, το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας σε συνεργασία με το Γαλλικό Ερευνητικό Ινστιτούτο DIEP/CEA, περιέγραψε δύο *in vivo* σταθερούς, εκλεκτικούς, φωσφινοπεπτιδικούς αναστολείς, τον N-εκλεκτικό ($K_i = 7$ nM) **RXP407** και το C-εκλεκτικό ($K_i = 3$ nM) **RXPA380** (Εικόνα 7) [54, 55]. Η εκλεκτικότητα αυτών των αναστολέων είναι εξαιρετική και η μεγαλύτερη που έχει επιτευχθεί έως σήμερα από οποιοδήποτε φυσικό ή συνθετικό μόριο. Περαιτέρω μελέτες οδήγησαν στο **RXP409**, ενός ACE C-εκλεκτικού αναστολέα ο οποίος παράλληλα αναστέλλει εκλεκτικά το μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης (ECE), μια ενδοπεπτιδάση που καταλύει τον σχηματισμό της αγγειοσυσταλτικής ενδοθηλίνης I [56]. Ως αποτέλεσμα μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις της αγγειοτενσίνης I και της ενδοθηλίνης I χωρίς να επηρεαστούν τα επίπεδα της βραδυκινίνης. Ο φωσφινικός αναστολέας δεν εμφάνισε δράση για άλλες μεταλλοπρωτεάσες, πιθανόν λόγω της ασυνήθιστης διαμόρφωσης της αλυσίδας στο κατάλοιπο της P1' [57].



Εικόνα 7 Δομές RXP407 (ACE *N-domain*), RXPA380 (ACE *C-domain*) και 9c (ACE *C-domain*, ECE).

Ισχυροί και εκλεκτικοί φωσφινικοί αναστολείς έχουν επίσης αναφερθεί για την Ζη-μεταλλοκαρβοξυπεπτιδάση Β (CPB). Πρόκειται για ένα προένζυμο που ενεργοποιείται από την θρομβίνη (TAF1a, η ενεργός μορφή του ενζύμου) και αναστέλλει την ινωδόλυση. Η τροποποίηση της δράσης της CPB θεωρείται νέος φαρμακευτικός στόχος για παθήσεις σχετιζόμενες με θρόμβωση [58]. Οι βιβλιογραφικά γνωστές ενώσεις **EF6265** και **BX 528** (Εικόνα 8) αναστέλλουν την CPB με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα έναντι άλλων καρβοξυπεπτιδασών και ενδεχομένως να αποτελέσουν φάρμακα για τη θεραπεία της ινωδόλυσης [59, 60].



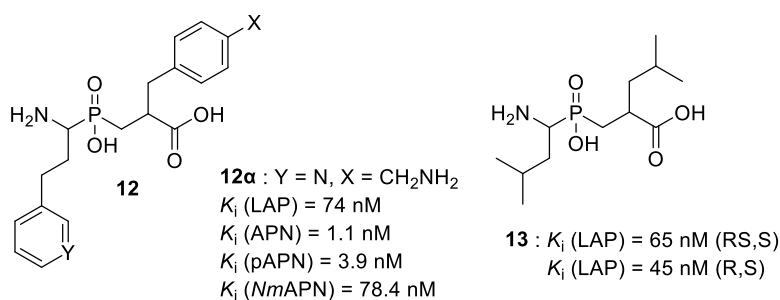
Εικόνα 8 Αναστολείς της καρβοξυπεπτιδάσης CPB (BX528 και EF6265).

1.2.7.2 Αναστολείς αμινοπεπτιδασών

Ένας ακόμα στόχος των φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων βρέθηκε πως είναι οι αμινοπεπτιδάσες ψευδαργύρου που ανήκουν στις οικογένειες μεταλλοπρωτεασών M1 (APN) και M17 (LAP). Πρόκειται για πολυλειτουργικές εξωπεπτιδάσες με εξειδίκευση για μεγάλο εύρος ενζύμων και εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές

λειτουργίες των ευκαρυωτικών και προκαρυωτικών κυττάρων. Ορισμένες από αυτές σχετίζονται με την καρκινογένεση και την καρκινική διήθηση, ενώ βρέθηκε πως η APN εμπλέκεται στην ανάπτυξη της υπέρτασης [61, 62, 63, 64]. Είναι, λοιπόν, κατανοητό πως παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως φαρμακολογικοί στόχοι.

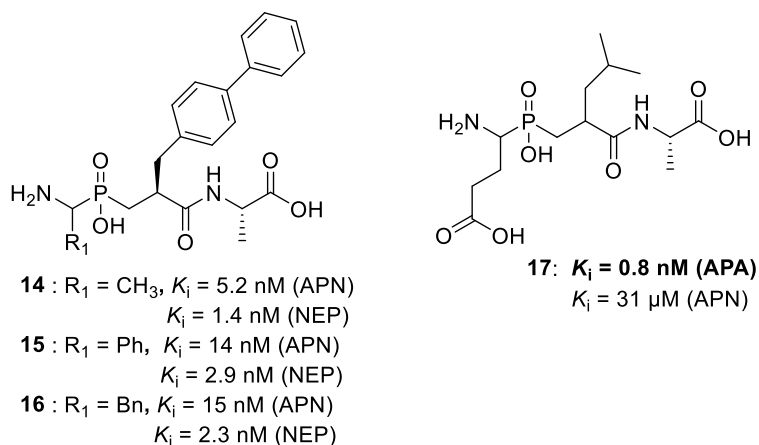
Η μελέτη των σχέσεων δομής-δραστικότητας (SAR) και οι υπολογιστικές μελέτες σε κρυσταλλικές δομές της LAP έπαιξαν σημαντικό ρόλο στο σχεδιασμό και την ανάπτυξη ψευδοδιπεπτιδικών αναστολέων για τις αμινοπεπτιδάσες [65, 66, 67]. Έπειτα από μια σειρά πειραμάτων αναδείχθηκε ο φωσφινικός αναστολέας **13** (Εικόνα 9) ως ο πιο δραστικός σε σχέση με τον αντίστοιχο φωσφονικό και φωσφωναμιδικό [66]. Περαιτέρω βελτιστοποίηση των υποκαταστατών στις θέσεις P₁ και P₁' οδήγησε στους αναστολείς **12β** και **12γ**, φωσφινικά ανάλογα των hPhe-Phe και hPhe-Tyr αντίστοιχα. Έδειξαν παρόμοια αναστολή (ως μείγματα των τεσσάρων διαστερεομερών) για την LAP και εντυπωσιακή ήταν η αποτελεσματική αναστολή της APN από το **12γ** με K_i = 36 nM, ενώ αποδείχθηκαν εξαιρετικοί αναστολείς για τις M1 και M17 αμινοπεπτιδάσες *P. falciparum* (P_fM1 και P_fM17) που αποτελούν στόχο για την αντιμετώπιση της ελονοσίας [68]. Πιο πρόσφατα, και έπειτα από κατάλληλες τροποποιήσεις της δομής **12**, ανακαλύφθηκε η ένωση **12α** που αποτελεί ισχυρό αναστολέα των APN ανθρώπου και χοίρου και είναι εκλεκτικός έναντι των LAP και NmAPN (Εικόνα 9) [69, 70].



Υπόστρωμα (Y = H)	K _i [nM]			
	M1		M17	
	Porcine kidney (APN)	rec. <i>P.</i> <i>falciparum</i>	Porcine kidney (LAP)	rec. <i>P.</i> <i>falciparum</i>
12β (X = H)	276	78.4	66	13.2
R,S- 12β			45	
12γ (X = OH)	36	232.2	67	10.4

Εικόνα 9 Δομές των αναστολέων αμινοπεπτιδασών.

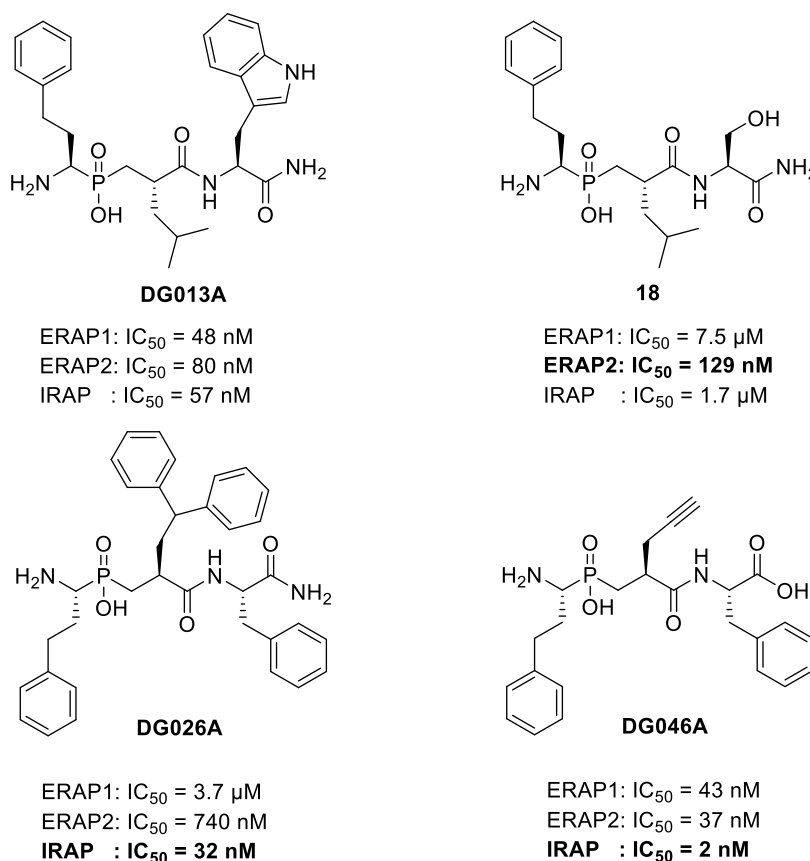
Η NEP είναι μια άλλη μεταλλοπρωτεάση Zn (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση), η οποία εμπλέκεται στον καταβολισμό βιοδραστικών πεπτιδίων ρυθμιστικών για την πίεση του αίματος. Στους ιστούς παρατηρείται συχνά συνύπαρξη της APN με τη NEP, που έχουν σε μεγάλο βαθμό συμπληρωματική καταβολική δράση [71], ο Roques και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μία σειρά μικτών φωσφινικών αναστολέων των δύο αυτών ενζύμων με στόχο την αναλγητική τους δράση [72]. Από τα παράγωγα αυτά, την ισχυρότερη διπλή ανασταλτική δράση *in vitro* έδωσαν οι ενώσεις **14**, **15** και **16** (οι σταθερές αναστολής τους K_i είναι της τάξεως των nM) (Εικόνα 10). Όμως, *in vivo* η δράση περιορίζεται σημαντικά λόγω της υψηλής πολικότητας των αναστολέων. Επίσης, φωσφινικά ψευδοπεπτιδία έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναστολή της APA, μιας μεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης που διασπά εξειδικευμένα N-τελικό ασπαρτικό ή γλουταμινικό οξύ από υποστρώματα, όπως η αγγειοτενσίνη II του εγκεφάλου [73]. Το φωσφινικό πεπτιδίο **17** αποτελεί ισχυρό ($K_i = 0.8$ nM) και εκλεκτικό αναστολέα της APA, σε σχέση με τα άλλα ομόλογα ένζυμα APN, NEP και ACE (Εικόνα 10) [74].



Εικόνα 10 Δομές των φωσφινικών μικτών αναστολέων **14**, **15**, **16** και του εκλεκτικού αναστολέα **17**.

Τέλος, οι αμινοπεπτιδάσες Zn του ενδοπλασματικού δικτύου ERAP1, ERAP2 και IRAP ανήκουν στην υποοικογένεια ωκυτοκινασών και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παραγωγή των αντιγονικών πεπτιδίων συνεπώς έμμεσα ρυθμίζουν την ανθρώπινη επίκτητη ανοσολογική απόκριση. Αυτά τα τρία ένζυμα έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ελκυστικοί στόχοι για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου και τον έλεγχο των αυτοάνοσων αντιδράσεων, τροφοδοτώντας το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη ισχυρών και εκλεκτικών αναστολέων τους [75, 76]. Το 2013 δημοσιεύτηκε από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας σε συνεργασία με το ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» μια πολύ σημαντική εργασία που περιγράφει τον ορθολογικό σχεδιασμό του ισχυρού

αναστολέα **DG013A** (Εικόνα 11) [77]. Περαιτέρω μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση ανέδειξε τις σχέσεις δομής-δραστικότητας που διέπουν την αναστολή των ενζύμων αυτών και οδήγησε και σε άλλους φωσφινικούς αναστολείς με ενδιαφέρον προφίλ ισχύος και εκλεκτικότητας, όπως φαίνεται στην Εικόνα 11 [78]. Έτσι, η ένωση **18** εμφανίζει υψηλή εκλεκτικότητα για τον ERAP2 ενώ η **DG026A** είναι εκλεκτική για τον IRAP. Επίσης, το παράγωγο **DG046A** αποτελεί τον ισχυρότερο αναστολέα για τον IRAP που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, με $IC_{50} = 2\text{nM}$. Οι πρόσφατες κρυσταλλικές δομές της ERAP1 με το **DG046** και της IRAP με το **DG026** αναμένεται να συμβάλλουν στην πλήρη κατανόηση των σχέσεων δομής-δραστικότητας και τον σχεδιασμό βελτιωμένων αναλόγων [79, 80].



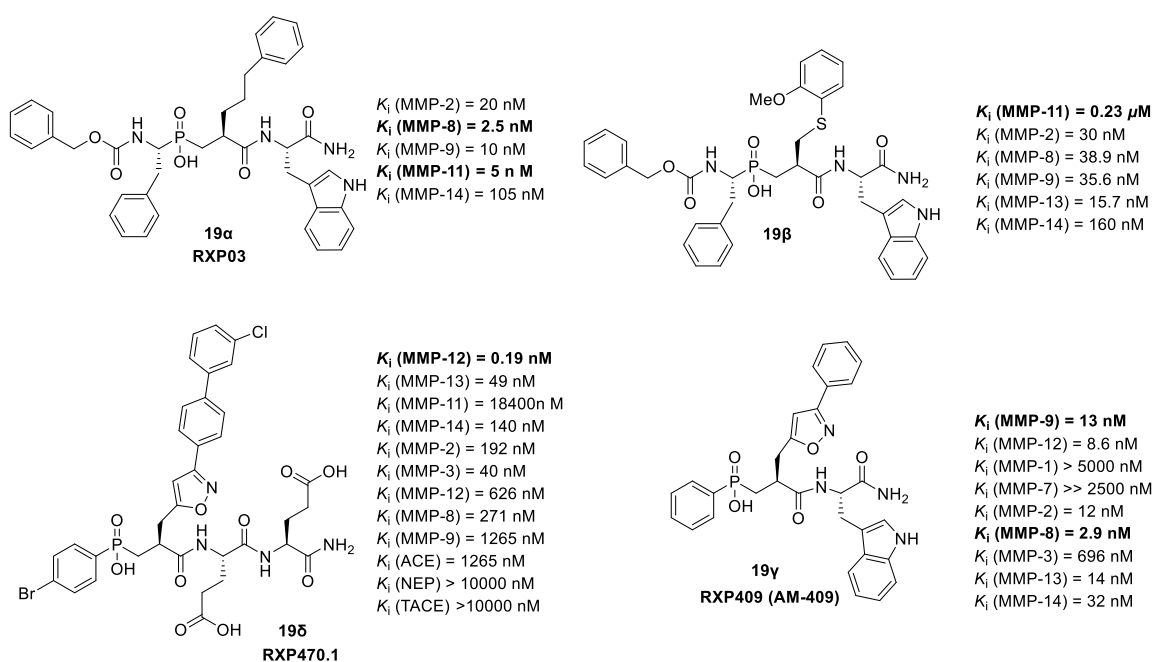
Εικόνα 11 : Δομή φωσφινικών αναστολέων των ER αμινοπεπτιδασών.

1.2.7.3 Αναστολείς ενδοπεπτιδασών

Στη διάρκεια των ετών έχει αναδειχθεί και η ικανότητα των φωσφινικών ψευδοπεπτιδίων να ρυθμίζουν τη δράση των ματριξινών (MMPs), μιας οικογένειας ενδοπεπτιδασών που εμπλέκονται με παθήσεις σχετιζόμενες με την αποικοδόμηση συστατικών της εξωκυττάριας μήτρας [81]. Η αποικοδόμηση των συστατικών της μήτρας (πχ κολλαγόνο, ελαστίνη, ζελατίνη) είναι αναγκαία για τις διαδικασίες

αναδιαμόρφωσης των ιστών, όπως η μορφογένεση, η εμβρυογένεση και η αναπαραγωγή. Ανισορροπία της πρωτεολυτικής δράσης των MMPs οδηγεί σε παθολογικές (οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενώ είναι άμεσα συνδεδεμένη με την καρκινογένεση. Η τροποποίηση της δραστηριότητας των ματριξινών αποτελεί έναν υποσχόμενο στόχο για τη θεραπεία του καρκίνου [82, 83, 84, 85].

Στην πρώτη απεικόνιση της στρομελυσίνης-3 (MMP-11) με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ, ο Dive και οι συνεργάτες του συγκρυστάλλωσαν τον φωσφινικό αναστολέα **RXP03**. Ο **RXP03** έδειξε πολλά υποσχόμενη ανασταλτική ισχύ της τάξης των nM για πέντε διαφορετικές ματριξίνες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 12 [86, 87]. Διαφοροποίηση των υποκαταστατών της P₁' θέσης έχοντας σαν ένωση-οδηγό τον αναστολέα **RXP03**, οδήγησε στην ανακάλυψη εκλεκτικών ενώσεων για την MMP-11 έναντι άλλων μελών της οικογένειας (MMP-2, -7, -8, -9, -13 και -14). Μεταξύ των δομών που αναπτύχθηκαν ενδιαφέρον παρουσιάζει ο υψηλής εκλεκτικότητας αναστολέας **19β** για τη στρομελυσίνη-3, ο οποίος φέρει μια αρυλοθειομέθυλο ομάδα στην P₁' θέση [88]. Το 2006 συντέθηκε από τους Devel et al. η ένωση **19γ** (**RXP409**, Εικόνα 12) για την αναστολή της MMP-12 [89], ωστόσο παρουσίασε δράση για διάφορες ματριξίνες και για αυτό στη συνέχεια οι Tochowicz et al. εκμεταλλεύτηκαν τη δομή για διερεύνηση της εκλεκτικότητάς της ως προς την MMP-9 [90].



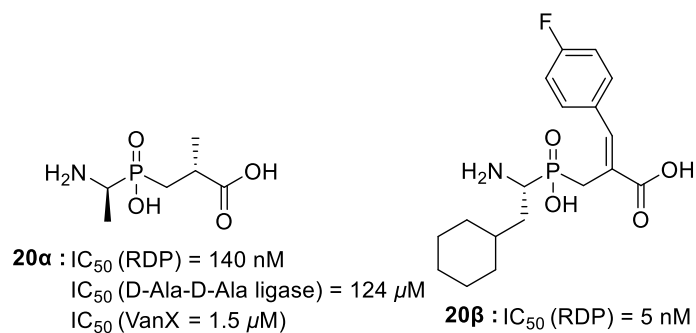
Εικόνα 12 Δομές αναστολέων των ματριξινών.

Παρά τις εκτεταμένες προσπάθειες, έχουν αναπτυχθεί πολύ λίγοι εκλεκτικοί αναστολείς για τις ματριξίνες. Η ανεξέλεγκτη αναδιαμόρφωση των ιστών που ελέγχεται από τις MMPs έχει μεταβάλει το καρκινικό μικροπεριβάλλον και την ανάπτυξη του και συνεπώς είναι αναγκαία η ρύθμιση του κατά τις αντικαρκινικές θεραπείες [85]. Όπως φαίνεται η διερεύνηση για την ανάπτυξη στοχευμένων αναστολέων των ματριξινών έχει επικεντρωθεί στη βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με τον S1' θύλακα. Οι έρευνες αυτές οδήσαν στην ανακάλυψη του αναστολέα **RXP470.1 (195)**, ο οποίος στοχεύει εκλεκτικά την MMP-12 (ελασάση μακροφάγων) έναντι όλων των MMPs και άλλων ενδοπεπτιδασών, από το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας σε συνεργασία με το ερευνητικό ινστιτούτο CEA (Saclay, Γαλλία) [89]. Ακόλουθες κρυσταλλογραφικές μελέτες, καθώς και θερμοχημικές μελέτες αποκάλυψαν ότι ο συγκεκριμένος αναστολέας σχηματίζει πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με το ενεργό κέντρο της MMP-12, χάρη στην μακρά P1' πλευρική αλυσίδα που καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της S1' κοιλότητας [91]. Δοκιμασίες σε μυοειδή έδειξαν πως η ένωση **195** επιβραδύνει σημαντικά την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και άλλαξε τον φαινότυπο των αθηρωματικών πλακών [92]. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι μπορεί να διεγείρει την ανοσολογική απόκριση σε μία ποικιλία ιογενών λοιμώξεων μέσω ενός νέου μηχανισμού δράσης [93].

1.2.7.4 Αναστολείς διπεπτιδασών

Η D-Ala-D-Ala λιγάση είναι ένα ένζυμο υπεύθυνο για τη βιοσύνθεση της πεπτιδογλυκάνης (συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος) και σημαντικός στόχος για τα αντιβακτηριακά φάρμακα [45, 94]. Το 1988 ο Parson έπειτα από μελέτες έδειξε ότι η ένωση **20a** (Εικόνα 13) είναι ισχυρός αναστολέας της D-Ala-D-Ala λιγάσης [94]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο μηχανισμός δράσης, καθώς το φωσφινικό διπεπτίδιο προσδένεται και αναστέλλει τη λιγάση στη φωσφορυλιωμένη του μορφή. Δρα λοιπόν ως αναστολέας «αυτοκτονίας» [95]. Αργότερα, χρησιμοποιήθηκε για την αναστολή της VanA, μιας Zn-διπεπτιδάσης που έχει υψηλή συγγένεια με το διπεπτίδιο D-Ala-D-Ala και είναι υπεύθυνο για την αντίσταση κάποιων στελεχών στο αντιβιοτικό βανκομυκίνη [96]. Η διπλή αυτή δράση προσέδωσε ενδιαφέρουσες αντιμικροβιακές ιδιότητες στα φωσφινικά πεπτίδια. Επιπλέον, βρέθηκε πως αναστέλλει ισχυρά και την νεφρική διπεπτιδάση (RDP), ένα Zn-υδρολυτικό ένζυμο που δείχνει προτίμηση σε διπεπτίδια με D-, L- ή δεϋδρο αμινοξέα στην P1' θέση τους και αποτελεί πιθανό βιοδείκτη πρώιμων σταδίων

καρκίνου του παχέος εντέρου καθώς υπερεκφράζεται είτε σε καλοήθεις είτε σε κακοήθεις όγκους [97]. Το 2003 ο Khan και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν και μελέτησαν μια σειρά αμινοφωσφινικών ψευδοδιπεπτιδικών παραγώγων ως αναστολείς της νεφρικής διπεπτιδάσης (RDP) [98, 99]. Η ερευνητική δραστηριότητα της ομάδας οδήγησε στον αναστολέα **20β** με $IC_{50} = 5 \text{ nM}$ (Εικόνα 13) [99].



Εικόνα 13 Δομές αναστολέων των διπεπτιδάσων D-Ala-D-Ala και RDP.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Η ΜΕΘΟΔΟΣ ΤΟΥ MYERS ΓΙΑ ΣΤΕΡΕΟΕΚΛΕΚΤΙΚΕΣ α -ΑΛΚΥΛΙΩΣΕΙΣ ΕΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

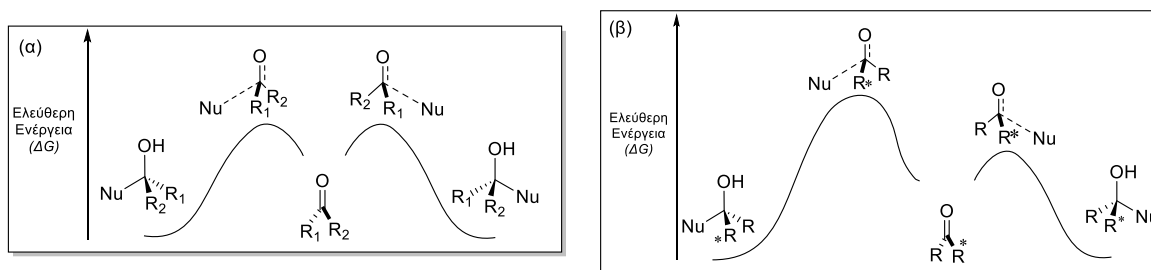
2.1 Εισαγωγή: Χειρομορφία και ασύμμετρη σύνθεση

Γενικά, με τον όρο **χειρομορφία** αναφερόμαστε σε μια γεωμετρική ιδιότητα ενός άκαμπτου τρισδιάστατου συστήματος, το οποίο δεν ταυτίζεται με το κατοπτρικό του είδωλο. Μόρια τα οποία ταυτίζονται με τα κατοπτρικά τους είδωλα δεν είναι **χειρόμορφα**. Η **χειρομορφία** είναι ιδιότητα της ύλης και χαρακτηρίζει κάθε βιολογικό σύστημα, από βασικές δομικές μονάδες, όπως είναι για παράδειγμα τα αμινοξέα, μέχρι μεγάλα βιολογικά μακρομόρια [100].

Τα χειρόμορφα φαινόμενα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φύση. Όλες οι μορφές ζωής περιλαμβάνουν μοριακές δομικές μονάδες με τρισδιάστατη στερεοχημεία, όπως είναι για παράδειγμα τα αμινοξέα, τα σάκχαρα, τα τερπένια και τα αλκαλοειδή. Η βιολογική δραστηριότητα πολλών φαρμακολογικών ουσιών, αλλά και γευστικών και αρωματικών προσθέτων στα τρόφιμα και αγροχημικών σχετίζεται με την απόλυτη διαμόρφωσή τους. Επειδή κάθε εναντιομερές μιας χειρόμορφης ένωσης παρουσιάζει διαφορετική βιολογική δραστηριότητα στο σύστημα ενός οργανισμού, η ανάπτυξη **στερεοεκλεκτικών** συνθετικών μεθόδων και στρατηγικών για τη δημιουργία αυτών των πολύτιμων δομικών οντοτήτων προσελκύει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τόσο στη χημική, όσο και στη φαρμακευτική βιομηχανία, αλλά και σε άλλους βιομηχανικούς τομείς, όπως στον τομέα των αγροχημικών, των τροφίμων, των πετρελαίων, καθώς επίσης και στον τομέα της βιοτεχνολογίας [100].

Για να επιτευχθεί μια **ασύμμετρη** ή **στερεοεκλεκτική** σύνθεση, θα πρέπει τουλάχιστον ένας από τους συντελεστές της αντίδρασης να είναι χειρόμορφος και μη ρακεμικός. Διαφορετικά, αν δεν υπάρχει ασύμμετρος συντελεστής, οι δομές της μεταβατικής κατάστασης θα είναι εναντιομερείς (ίσης ενέργειας) και επομένως θα παράγονται δυο εναντιομερικά προϊόντα σε ίση ποσότητα, θα σχηματίζεται δηλαδή ένα ρακεμικό μίγμα (Εικόνα 14α). Αντίθετα, η χρήση ενός χειρόμορφου, μη ρακεμικού υποστρώματος, αντιδραστήριου, διαλύτη, ή καταλύτη θα οδηγεί, θεωρητικά, σε ασύμμετρη σύνθεση. Αν κάποιο από τα χαρακτηριστικά ενός αντιδρώντος συστήματος οδηγεί σε διαστερομερείς δομές μεταβατικής κατάστασης τότε μπορεί

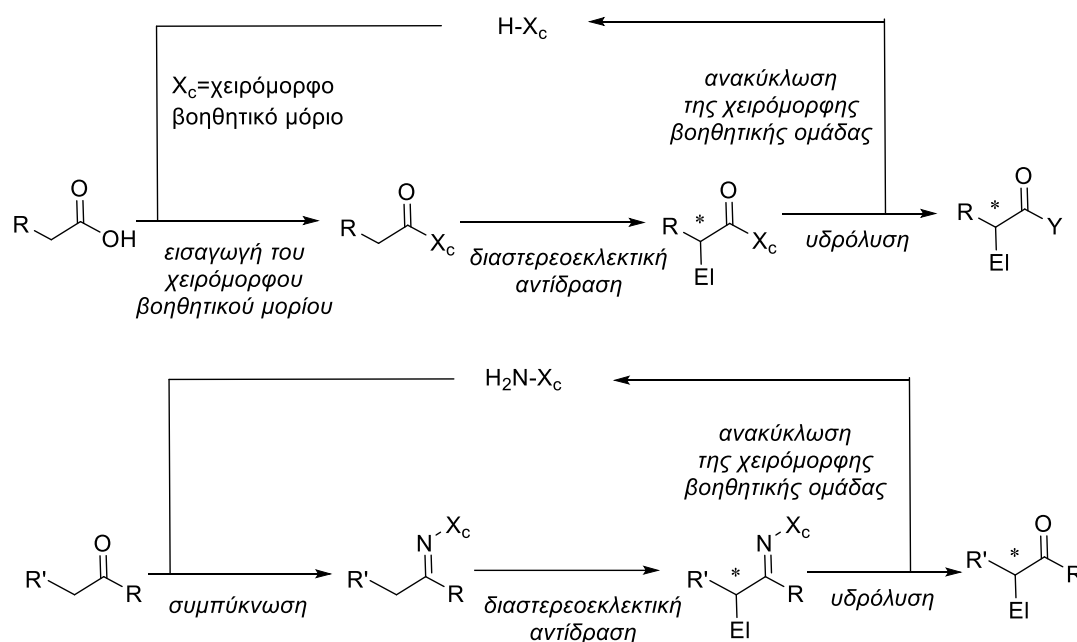
να οδηγήσει και σε εκλεκτικό σχηματισμό ενός διαστερομερούς ή εναντιομερούς. Αυτό απορρέει από το γεγονός ότι οι διαστερομερείς μεταβατικές καταστάσεις δεν είναι απαραίτητα ίσης ενέργειας με αποτέλεσμα ένα από τα πιθανά προϊόντα να σχηματίζεται ταχύτερα (Εικόνα 14β) [101, 102].



Εικόνα 14 Ενεργειακά διαγράμματα (α) μη στερεοεκλεκτικής και (β) στερεοεκλεκτικής πυρηνόφιλης προσβολής σε κετόνες.

2.2 Χειρόμορφα βοηθητικά μόρια

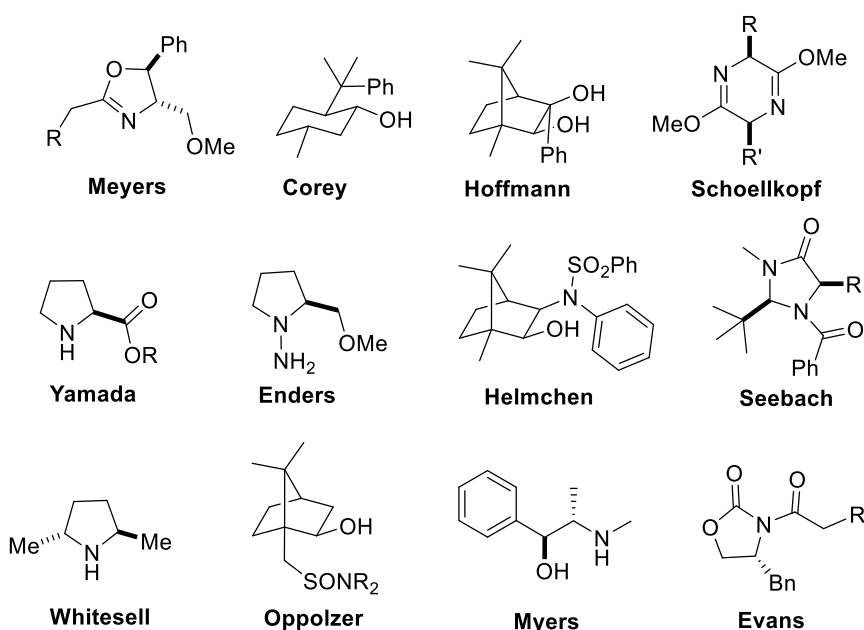
Τα **χειρόμορφα βοηθητικά μόρια** είναι εναντιομερικά καθαρές οργανικές ενώσεις που προσδένονται προσωρινά στο προχειρικό υπόστρωμα πριν την αντίδραση και επάγουν χειρομορφία στην τελική ένωση. Από τα διαστεροεισομερή προϊόντα που σχηματίζονται κάποιο θα βρίσκεται σε περίσσεια. Διαχωρισμός των διαστεροεισομερών και απομάκρυνση της χειρόμορφης βοηθητικής ομάδας στη συνέχεια παρέχουν το τελικό χειρόμορφο, μη ρακεμικό προϊόν [101, 103].



Σχήμα 1 Διαστεροεκλεκτική σύνθεση με χειρόμορφα βοηθητικά μόρια.

Ένα ιδανικό χειρόμορφο βοηθητικό μόριο θα πρέπει να πληροί κάποιες προϋποθέσεις: 1) να είναι εμπορικά διαθέσιμο ή εύκολα προσβάσιμο και στις δυο εναντιομερικές μορφές, 2) να συντίθεται εύκολα και γρήγορα, 3) η σύνδεσή του με το υπόστρωμα θα πρέπει να πραγματοποιείται σε υψηλές αποδόσεις, με εύκολες μεθόδους και να εφαρμόζεται σε μια ποικιλία υποστρωμάτων, 4) το χειρόμορφο μη ρακεμικό μόριο που θα προκύπτει μετά την σύνδεση με το χειρόμορφο βοηθητικό μόριο θα πρέπει να μπορεί να υποβληθεί σε μια πληθώρα αντιδράσεων, 5) να προσφέρει υψηλή και προβλέψιμη διαστεreoεκλεκτικότητα, 6) να αποσπάται εύκολα και με ήπιες συνθήκες, ώστε να μην καταστρέφεται, 7) να ανακυκλώνεται, 8) με την αφαίρεση του δε θα πρέπει να καταστρέφει την οπτική καθαρότητα του τελικού προϊόντος, και τέλος 9) τα διαστερομερή που προκύπτουν να μπορούν να διαχωριστούν με απλές μεθόδους, όπως χρωματογραφία, κρυστάλλωση [103, 104].

Τα χειρόμορφα βοηθητικά μόρια ανακαλύφθηκαν από τον E. J. Corey το 1975 και εκ τότε έχουν βρει εφαρμογή σε μια μεγάλη ποικιλία αντιδράσεων. Οι πιο διαδεδομένες κατηγορίες αντιδράσεων, στις οποίες έχει επιτευχθεί η σύνθεση εναντιομερικά καθαρών ενώσεων με τη χρήση χειρόμορφων βοηθητικών μορίων είναι οι αλδολικές αντιδράσεις, οι αντιδράσεις Diels-Alder και οι ασύμμετρες αλκυλιώσεις [103, 105].



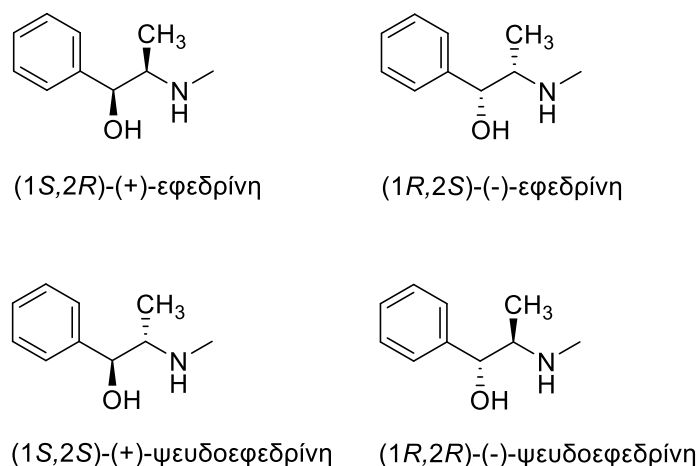
Εικόνα 15 Επιλεγμένα χειρόμορφα βοηθητικά μόρια τα οποία έχουν εφαρμοσθεί επιτυχώς στην ασύμμετρη σύνθεση.

Πρωταρχικά παραδείγματα για το σχηματισμό δεσμών C-C με υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα αποτελούν οι οξαζολινόνες του Meyer, οι υδραζόνες του Ender (RAMP και SAMP) και οι δилаκτιμικοί αιθέρες Schollkopf, ενώ στην πορεία αναπτύχθηκαν ποικίλα παράγωγα βασισμένα σε οξαζολιδινόνες, ιμιδαζολιδινόνες, καμφορά, εφεδρίνη, σάκχαρα κτλ [103, 106]. Ενδεικτικά, το 1980 οι Evans και Takacs και οι Sonnet και Heath ανέπτυξαν ανεξάρτητα τις αλκυλιώσεις ενολικών ιόντων με τη χρήση τεταρτοταγών αμιδίων προλινόλης, οι οποίες και έδωσαν υψηλές διαστερεοεκλεκτικότητες σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες οξαζολινόνες. Ένα χρόνο αργότερα ο Evans εισήγαγε τις C-4 υποκατεστημένες οξαζολιδιν-2-όνες, ένα από τα πιο αποτελεσματικά και ευρέως χρησιμοποιούμενα χειρόμορφα βοηθητικά μόρια, ενώ ο Orrolzer ανέπτυξε το 1989 τα καμφοροσουλφονικά παράγωγα του Orrolzer, τα οποία έχουν βρει εφαρμογή σε πληθώρα ασύμμετρων αντιδράσεων [107, 108].

Ωστόσο μια εναλλακτική και αποτελεσματική μέθοδος ασύμμετρης α-αλκυλίωσης ήρθε να προστεθεί στις ήδη υπάρχουσες το 1994 από τον Andrew Myers και τους συνεργάτες του. Οι τελευταίοι επέκτειναν τη δουλειά της ομάδας του Larchevequigne, η οποία περιέγραψε για πρώτη φορά το 1978 την ασύμμετρη αλκυλίωση ενολικών ιόντων αμιδίων της (1*S*,2*R*)-εφεδρίνης. Πρότειναν τη χρήση αμιδίων ψευδοεφεδρίνης και τόνισαν διάφορα πλεονεκτήματα που παρείχε έναντι στη διαστερομερή της εφεδρίνη [109, 110, 111, 112].

2.3 Εφεδρίνη και ισομερή: ασύμμετρες α-αλκυλιώσεις

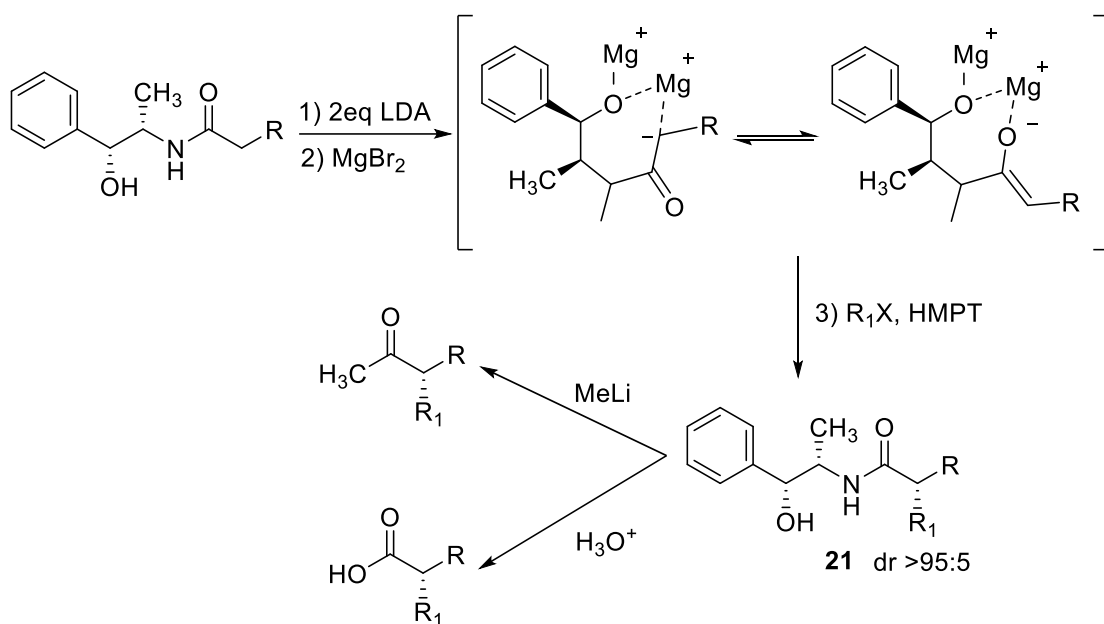
Η εφεδρίνη και τα ισομερή της προέρχονται από το φυτό εφέδρα και ανήκουν στην κατηγορία των αλκαλοειδών. Διαθέτουν έναν σκελετό β-αμινοαλκοόλης, όπου το φαινύλιο και το μεθύλιο, που βρίσκονται στο κάθε άτομο άνθρακα του αιθυλενικού κορμού, δημιουργούν δυο ασύμμετρα κέντρα από τα οποία προκύπτουν τέσσερα οπτικώς ενεργά στερεοϊσομερή (Εικόνα 16). Υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών για τη χρήση των ενώσεων αυτών ως χειρόμορφα βοηθητικά μόρια και χειρόμορφα αντιδραστήρια σε ένα μεγάλο εύρος αντιδράσεων [113, 114]. Ιδιαίτερη εφαρμογή βρήκανε ως χειρόμορφα βοηθήματα για ασύμμετρες αλκυλιώσεις σύμφωνα με τη μέθοδο που πρότεινε ο Myers το 1994.



Εικόνα 16 Οι στερεοϊσομερείς ενώσεις εφεδρίνη και ψευδοεφεδρίνη.

2.3.1 Εφεδρίνη

Το 1978 ο Larcheveque και οι συνεργάτες του διερεύνησαν μια σειρά από (1*R*,2*S*)-*N*-ακυλο-εφεδρίνες ως μόρια που επάγουν ασυμμετρία για να παρασκευάσουν χειρόμορφες κετόνες και καρβοξυλικά οξέα με υψηλή στερεοεκλεκτικότητα σε ήπιες συνθήκες. Η αλληλουχία των αντιδράσεων φαίνεται στο Σχήμα 2. Το εφεδριναμίδιο υφίσταται διπλή αποπρωτονίωση με τη χρήση 2 equiv LDA και ενακολούθως προστίθεται βρωμιούχο μαγνήσιο το οποίο, αντικαθιστώντας το λίθιο, προκαλεί τρανσμεταλλείωση σε ενολικό ιον με μαγνήσιο. Η αλκυλίωση του ενολικού ιόντος πραγματοποιείται με αλκυλαλογονίδιο παρουσία τρισ(διμεθυλάμινο)φωσφίνης (HMPT) και το τελικό προϊόν **21** παραλαμβάνεται με διαστερομερική περίσσεια μεγαλύτερη από 95% (Σχήμα 2). Η παρουσία του MgBr₂ είναι απαραίτητη για να επιτευχθεί η υψηλή διαστεροεκλεκτικότητα και η προσθήκη HMPT διασφαλίζει τις καλές αποδόσεις της αντίδρασης. Τέλος, τα υποστρώματα μπορούν είτε να υδρολυθούν προς το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ, σε καλές αποδόσεις και μέτριες εναντιομερικές περίσσειες, είτε να μετατραπούν με τη χρήση μεθυλολιθίου στην αντίστοιχη κετόνη, στην οποία περίπτωση θα υποστούν και μερική ρακεμοποίηση [109, 110].



Σχήμα 2 Ασύμμετρη αλκυλίωση με τη χρήση αμιδίων εφεδρίνης.

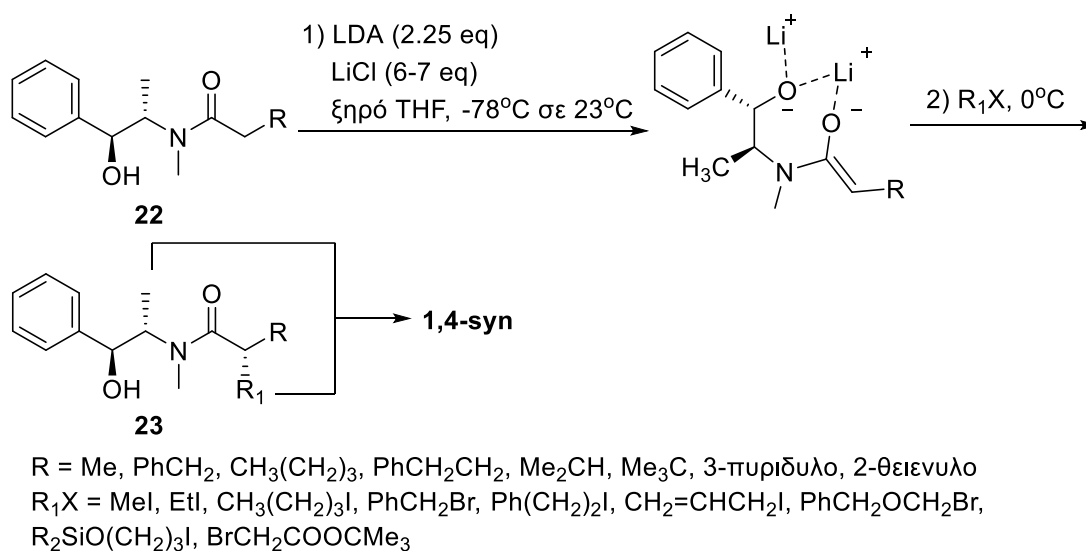
2.3.2 Ψευδοεφεδρίνη

Σχεδόν δυο δεκαετίες μετά, ο Myers και οι συνεργάτες του επέκτειναν τη δουλειά των Γάλλων χημικών χρησιμοποιώντας παράγωγα *N*-ακυλο ψευδοεφεδρίνης. Αρχικά, σύνθεση των ακυλιωμένων παραγώγων ψευδοεφεδρίνης **22** πραγματοποιείται εύκολα με ενεργοποιημένα καρβοξυλικά παράγωγα (π.χ. συμμετρικοί ή μικτοί ανυδρίτες) και σε ακυλαλογονίδια. Η ευκολία αυτή αποδίδεται σε μια ταχεία *O*→*N* μετανάστευση ακυλίου μετά τον αρχικό, ταχύ, σχηματισμό β -αμινοεστέρων. Η μετανάστευση ευνοείται παρουσία βάσης και έτσι καθίσταται δυνατή η χρήση απροστάτευτης εφεδρίνης κατά το στάδιο της σύζευξης. Ο ισχυρά πυρηνόφιλος χαρακτήρας και η εξαιρετική θερμική σταθερότητα που παρουσιάζουν τα ενολικά ιόντα των αμιδίων ψευδοεφεδρίνης επέτρεψε την στερεοεκλεκτική αλκυλίωση ακόμα και με τη χρήση λιγότερο δραστικών ηλεκτρονιόφιλων, όπως τα πρωτοταγή αλκυλαλογονίδια με β -διακλάδωση. Η ερευνητική ομάδα του Myers τόνισε ως πλεονεκτήματα της μεθόδου την κρυσταλλικότητα των προϊόντων της αλκυλίωσης, την υψηλή διαστεροεκλεκτικότητα και το γεγονός ότι αποφεύγεται και η χρήση του καρκινογόνου συνδιαλύτη HMPA. Αντί για αυτό χρησιμοποιείται χλωριούχο λίθιο ως πρόσθετο, το οποίο είναι απαραίτητο για την επιτάχυνση της αλκυλίωσης του ενδιάμεσου ενολικού. Τα προϊόντα **23** παραλαμβάνονται σε καλές αποδόσεις και στη συνέχεια με διάσπαση του αμιδικού δεσμού τα αλκυλιωμένα υποστρώματα μπορούν

να μετασχηματιστούν σε κετόνες, καρβοξυλικά οξέα, αλκοόλες και αλδεΐδες με υψηλές εναντιομερικές περισσειες [111, 112].

2.3.3 Μέθοδος Myers: ευρύτητα και εφαρμογές

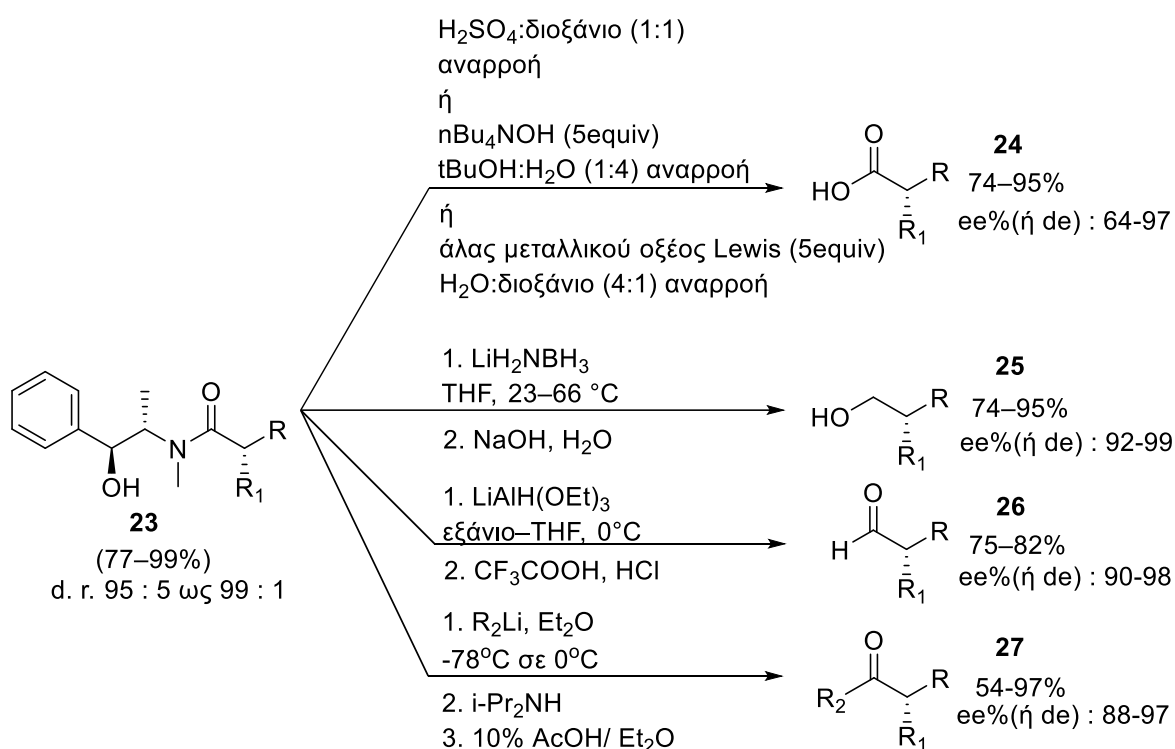
Η αλκυλίωση επιτυγχάνεται με το σχηματισμό του ενολικού διανιόντος με LDA (2.25 eq, -78°C για 1h, 0°C για 15 min και 23°C για 5 min) σε THF και 6 eq. χλωριούχο λιθίου, και ακολουθεί προσθήκη του αλκυλιωτικού παράγοντα. Η χρήση του χλωριούχο λιθίου βρέθηκε ότι είναι αναγκαία καθώς επιταχύνει τον ρυθμό της αλκυλίωσης και ταυτόχρονα μειώνεται το φαινόμενο της Ο-αλκυλίωσης του δευτεροταγούς υδροξυλίου της ψευδοεφεδρίνης. Η διαστερεοεκλεκτικότητα της μεθόδου δε φαίνεται να επηρεάζεται από το χλωριούχο λίθιο, αλλά είναι απαραίτητη η χρήση 6-7 eq. του αντιδραστηρίου, ώστε να εξασφαλιστεί η υψηλή ταχύτητα και η περάτωση της αντίδρασης. Σύμφωνα με πειράματα βελτιστοποίησης, αντιδράσεις με λιγότερο από 4 eq. παρουσιάζουν χαμηλό ρυθμό και ποσοστό μετατροπής [112].



Σχήμα 3 Ασύμμετρη αλκυλίωση με τη χρήση αμιδίων ψευδοεφεδρίνης.

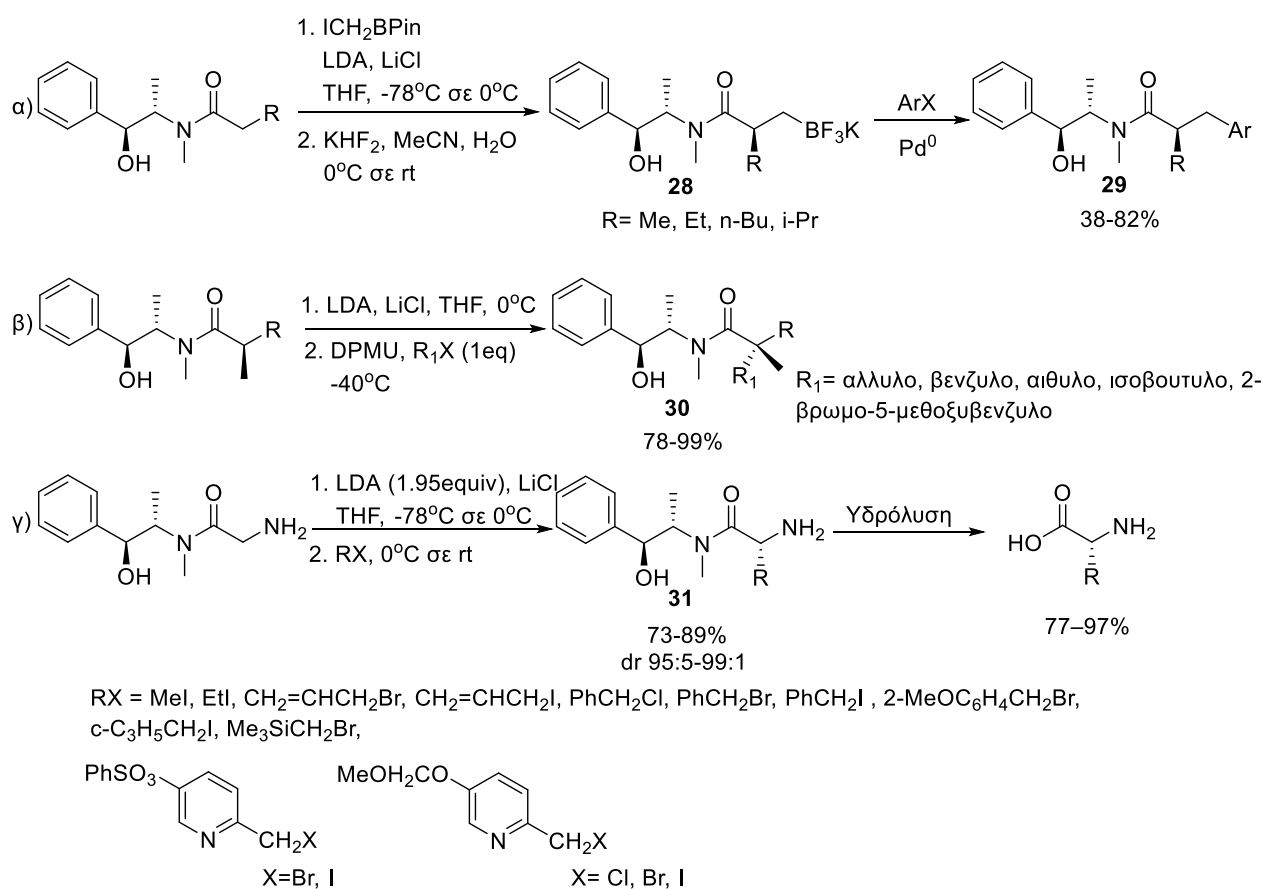
Η ομάδα του Myers ανέπτυξε μεθόδους για τη διάσπαση των αμιδίων της ψευδοεφεδρίνης και τη μετατροπή των αλκυλιωμένων υποστρωμάτων σε χειρόμορφα καρβοξυλικά οξέα, αλκοόλες, αλδεΐδες και κετόνες σε υψηλές εναντιομερικές περισσειες (Σχήμα 4). Η πιο απαιτητική από αυτές είναι η υδρόλυση προς καρβοξυλικά οξέα. Διερευνήθηκαν όξινης, βασικές και ελαφρώς όξινης συνθήκες με τη χρήση οξέων Lewis, όπως το FeCl₃ ή το Yb(OTf)₃. Η επιλογή της μεθόδου εξαρτάται από τις ιδιαιτερότητες του εκάστοτε υποστρώματος, αλλά και το

κόστος. Η υδρόλυση κάτω από όξινες συνθήκες με τη χρήση H_2SO_4 : διοξάνιο = 1 : 1 και βράσιμο με αναρροή έδωσε τα επιθυμητά καρβοξυλικά οξέα **24** σε εξαιρετικές αποδόσεις και με μικρή επιμερείωση. Σε όξινες συνθήκες τα αμίδια υφίστανται ταχεία ενδομοριακή $\text{N}\rightarrow\text{O}$ ακυλο-μεταφορά και ακολουθεί η υδρόλυση του αμμωνιακού εστέρα προς καρβοξυλικό οξύ, η οποία καθορίζει και την ταχύτητα της μετατροπής. Ως εναλλακτική για υποστρώματα τα οποία είναι ευαίσθητα σε οξέα χρησιμοποιήθηκε $n\text{Bu}_4\text{NOH}$ και βασικές συνθήκες για την υδρόλυση αλλά παρατηρήθηκε μερική ρακεμείωση σε κάποια υποστρώματα. Για την ανάπτυξη μιας ηπιότερης μεθόδου υδρόλυσης διερευνήθηκε ποικιλία αλάτων οξέων Lewis σε συνδυασμό με βράσιμο με αναρροή σε μείγμα διαλυτών H_2O : διοξάνιο = 4 : 1. Οι αποδόσεις της μεθόδου είναι καλές και οι εναντιομερικές περισσειες εξαιρετικές. Για τον σχηματισμό των αντίστοιχων πρωτοταγών αλκοολών **25** χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία το λιθιο αμιδοτριυδροβοράνιο (LAB), ενώ το λίθιο τριαιθοξυαλουμίνιο υδρίδιο με αναγωγή της ένωσης οδήγησε σε αλδεΐδες **26**, χωρίς να παρατηρείται ρακεμείωση. Τέλος, το κατάλληλο οργανολιθιακό αντιδραστήριο αποδίδει την αντίστοιχη κετόνη **27** σε εξαιρετικές αποδόσεις και με μικρή ως καθόλου ρακεμείωση [106, 112].



Σχήμα 4 Μέθοδοι διάσπασης των αμιδίων και μετασχηματισμός σε χειρόμορφα καρβοξυλικά οξέα, αλκοόλες, αλδεΐδες και κετόνες.

Η ασύμμετρη αλκυλίωση με τη χρήση ψευδοεφεδρίνης βρήκε εφαρμογή σε μεγάλο εύρος υποστρωμάτων με ποικίλους στόχους. Ορισμένα παραδείγματα φαίνονται στο Σχήμα 5. Με τη σύνθεση οπτικώς εμπλουτισμένων α -τριφθοροβορικών αμιδίων ψευδοεφεδρίνης τύπου **28** διεξάχθηκαν αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki-Miyaura με ποικιλία άρυλο και ετεροάρυλο χλωριδίων **29**. Επιπλέον, με τις κατάλληλες προσαρμογές στη μέθοδο αλκυλίωσης, κατέστη δυνατή η σύνθεση των ενώσεων **30** και η δημιουργία ενός στερεοχημικά καθορισμένου α -τεταρτοταγούς χειρόμορφου κέντρου. Οι δομές τύπου **30** μπορούν να διαφοροποιηθούν προς καρβοξυλικά οξέα, αλκοόλες, αλδεΐδες και κετόνες. Η μέθοδος του Myers επεκτείνεται επίσης στο αμίδιο ψευδοεφεδρίνης του γλυκιναμιδίου (Σχήμα 5γ) δίνοντας έτσι τη δυνατότητα για ασύμμετρη σύνθεση α -αμινοξέων. Δεδομένου ότι με τη χρήση του γλυκιναμιδίου υπάρχουν πλέον τρεις ομάδες που μπορούν να αποπρωτονιωθούν χρησιμοποιείται έλλειμμα βάσης, καθώς η περίσσεια οδηγεί σε πολλές παράπλευρες αντιδράσεις [112, 115, 116].



Σχήμα 5 Παραδείγματα εφαρμογών της αλκυλίωσης του Myers.

Φυσικά τα παραπάνω είναι μόνο ορισμένα παραδείγματα των εφαρμογών της μεθόδου. Έχει αναφερθεί, επίσης, η αλκυλίωση με εποξειδία και αζιριδίνες με ταυτόχρονη διάνοιξη των δακτυλίων στην πορεία της αντίδρασης. Υδρόλυση των προϊόντων αποδίδει τις στερεοχημικά καθορισμένες λακτόνες και λακτάμες αντίστοιχα [117, 118]. Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί η χρήση της ψευδοεφεδρίνης για το στερεοχημικό έλεγχο κλασικών αντιδράσεων, όπως οι αλδολικές, η Mannich αλλά και προσθήκες Michael [119, 120, 121, 122].

Η στερεοεκλεκτικότητα και η ευρύτητα της μεθόδου κατέστησαν δυνατή τη χρήση της και για τη σύνθεση οπτικά ενεργών ενώσεων με φαρμακολογική και βιολογική δράση [123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130]. Αρχικά, το 2000 έγινε διπλή εφαρμογή της ασύμμετρης αλκυλίωσης για τη σύνθεση του αναστολέα ρενίνης CGP60536B από τη Novartis [131]. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε για το διαχωρισμό των ισομερών του φθοροιωδοξικού οξέος και στη συνέχεια η σύνθεση μιας σειράς νέων αναστολέων πρωτεασών κατά του HIV [132] και το 2003 χρησιμοποιήθηκε για την ασύμμετρη σύνθεση ισοφλαβονών από τη Badía και τους συνεργάτες της [133]. Πιο πρόσφατα οι Νικολάου και Paterson εφάρμοσαν την ασύμμετρη αλκυλίωση για την ολική σύνθεση των (-)-πλατενσιμυκίνη και μπρασιλινολιδίων, αντίστοιχα [134, 135]. Τέλος, έχει αναφερθεί η πρόσδεση της ψευδοεφεδρίνης πάνω στη ρητίνη του Merrifield για ασύμμετρες αλκυλιώσεις σε στερεά φάση [136, 137].

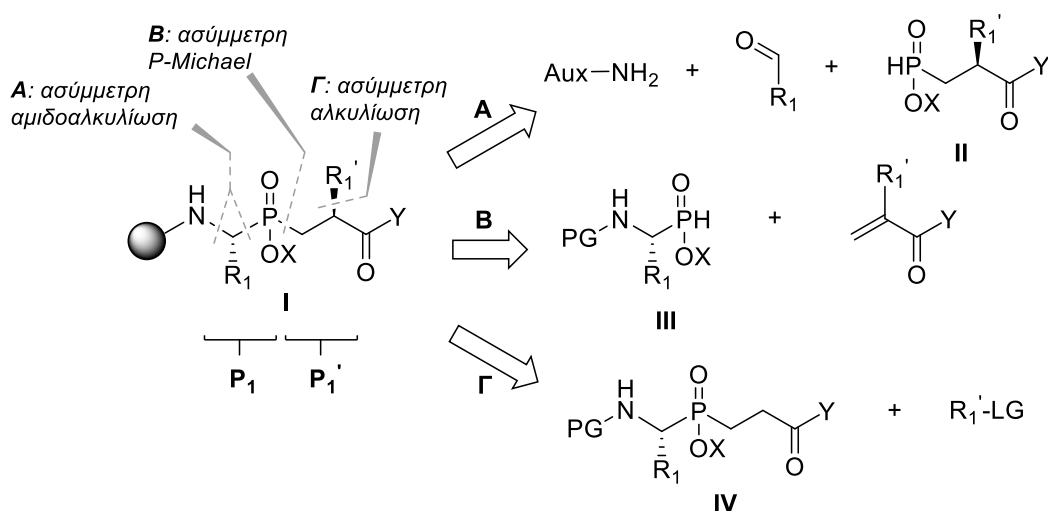
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

3.1 Στόχος της εργασίας

Όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο τα φωσφινικά οξέα είναι συνθετικά χρήσιμες δομές με πολύ σημαντικές βιολογικές και φαρμακευτικές εφαρμογές. Στο πεδίο αυτό και ειδικά για τα φωσφινικά πεπτιδία, που δρουν ως αναστολείς ενζύμων, η καθορισμένη στερεοχημική απεικόνιση είναι συνυφασμένη με τη βιολογική δράση και κατά συνέπεια με τη χρήση τους στην αντιμετώπιση πολλών ασθενειών [40]. Η σύνθεση λοιπόν στερεοχημικά καθορισμένων φωσφινικών ενώσεων είναι ένας στόχος μείζονος σημασίας.

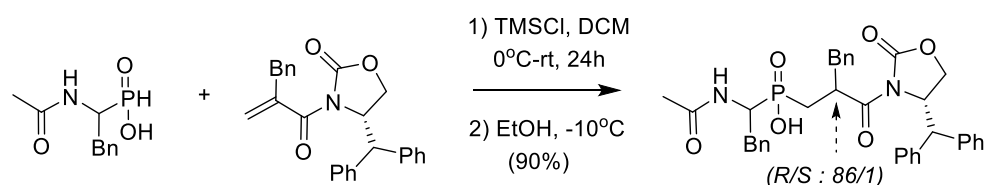
Ευρύτερο ερευνητικό στόχο του εργαστηρίου αποτελεί η σύνθεση των ψευδοδιπεπτιδικών μορίων τύπου **I** (Σχήμα 6). Η σύνθεση αυτών των ενώσεων απαιτεί τον στερεοχημικό έλεγχο και των δύο στερεογονικών κέντρων στις θέσεις P_1 και P_1' , όμως η βιβλιογραφία στο θέμα είναι περιορισμένη. Ιδιαίτερα οι στερεοεκλεκτικές προσεγγίσεις είναι ελάχιστες και με σημαντικούς περιορισμούς. Οι τρεις κύριες προσεγγίσεις που μπορούν να οδηγήσουν στις ενώσεις τύπου **I** είναι: α) μέσω ασύμμετρης αμιδοαλκυλίωσης φωσφινικών ενώσεων τύπου **II** με χειρόμορφα αμιδικά παράγωγα και αλδεΐδες, β) μέσω ασύμμετρης *P*-Michael αντίδρασης μεταξύ αμινοφωσφινικών παραγώγων τύπου **III** και υποκατεστημένων ακρυλικών οξέων και γ) μέσω ασύμμετρης αλκυλίωσης φωσφινικών κορμών τύπου **IV**.



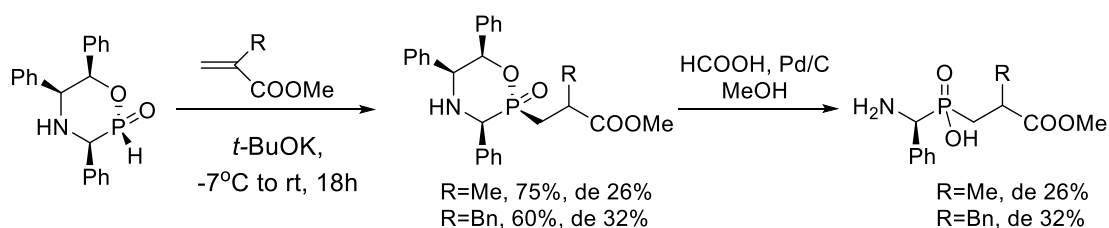
Σχήμα 6 Γενικές ρετροσυνθετικές προσεγγίσεις για στερεοχημικά καθορισμένο φωσφινικό ψευδοπεπτιδίο στην P_1 και P_1' θέση.

Είναι χαρακτηριστικό ότι υπάρχουν ελάχιστες αναφορές στη βιβλιογραφία για προσπάθειες στερεοχημικού ελέγχου της θέσης P1', οι οποίες έχουν βρει πολύ περιορισμένη εφαρμογή. Το 2002 η ερευνητική ομάδα του Ebetino ανέφερε τη διαστερεοεκλεκτική προσθήκη Michael φωσφινικών ή αμινοφωσφινικών οξέων σε ακρυλικά παράγωγα που φέρουν χειρόμορφο βοήθημα οξαζολιδιόνης τύπου Evans. Με τη μέθοδο αυτή και τη χρήση διφαινυλομεθυλο-υποκατεστημένων (DPM) οξαζολιδινών μπορεί να επιτευχθεί ως και 98% ee (Σχήμα 7) [138]. Όμως, η εισαγωγή αλλά και η απομάκρυνση των χειρόμορφων βοηθητικών ομάδων αυξάνει τις συνθετικές απαιτήσεις, αλλά και το κόστος (κυρίως λόγω της διαθεσιμότητας της οξαζολιδιόνης που δεν προέρχεται από φυσικό αμινοξύ), καθιστώντας τη μέθοδο μη ελκυστική. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι παρά την εξαιρετική διαστερεοεκλεκτικότητα, στην μόνη εφαρμογή που έχει βρει στη βιβλιογραφία από άλλη ερευνητική ομάδα, η διαστερεοεκλεκτικότητα δεν ξεπέρασε το 1.5:1 [139]. Μια ακόμα μέθοδος που ακολουθεί την προσέγγιση τύπου **B** διερευνήθηκε από τον Cristau et al. και οδήγησε στη διαστερεοεκλεκτική προσθήκη P-Michael 2*H*-2-οξο-1,4,2-οξαζαφωσφινανίων σε α -υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα (Σχήμα 7) [140, 141]. Η αντίδραση αυτή όμως μπορεί να οδηγήσει σε υψηλή διαστερεοεκλεκτικότητα μόνο όταν χρησιμοποιηθούν β -υποκατεστημένα ακρυλικά υποστρώματα.

Ebetino 2002



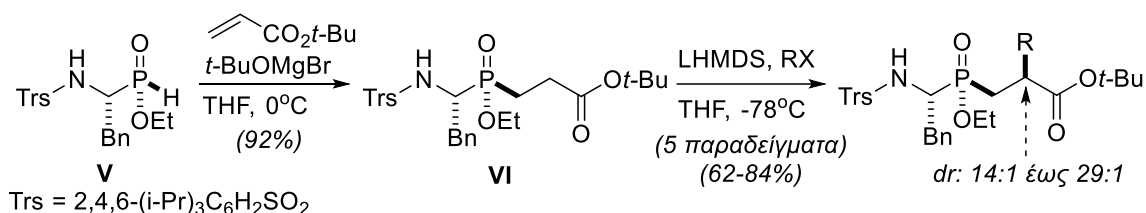
Cristau 2005



Σχήμα 7 Διαστερεοεκλεκτικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση φωσφινικών πεπτιδίων μέσω αντίδρασης P-Michael.

Πιο πρόσφατα, ο Yamagishi και οι συνεργάτες του παρουσίασαν μια νέα μέθοδο στερεοεκλεκτικής σύνθεσης φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων, η οποία βασίζεται στη

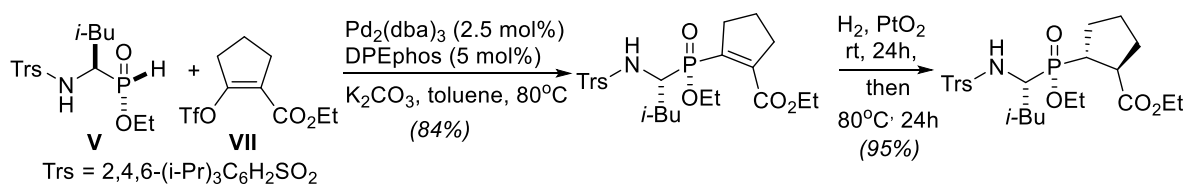
ρετροσυνθετική πορεία τύπου **Γ** και ξεκινάει από εναντιομερικά καθαρές ενώσεις του τύπου **V** (Σχήμα 8) [142]. Συγκεκριμένα, το υπόστρωμα **VI** που προκύπτει από μία *P*-Michael αντίδραση του αμινοφωσφινικού εστέρα **V** με τον ακρυλικό *tert*-βουτυλεστέρα αλκυλιώνεται διαστερεοεκλεκτικά στην *P*₁' θέση με d.r. που κυμαίνονται από 14:1 έως 29:1. Παρ' όλα αυτά το στερεοχημικό αποτέλεσμα ελέγχεται αυστηρά από τη χειρομορφία στο άτομο του P, τον όγκο και τη φύση της αμινοπροστατευτικής ομάδας. Δεδομένων των υψηλών συνθετικών απαιτήσεων για την παρασκευή των εστέρων τύπου **V** σε εναντιομερικά καθαρή μορφή και της δύσκολης *N*-αποπροστασίας για την Trs ομάδα, η μέθοδος αυτή δεν έχει βρει εφαρμογή έως σήμερα.



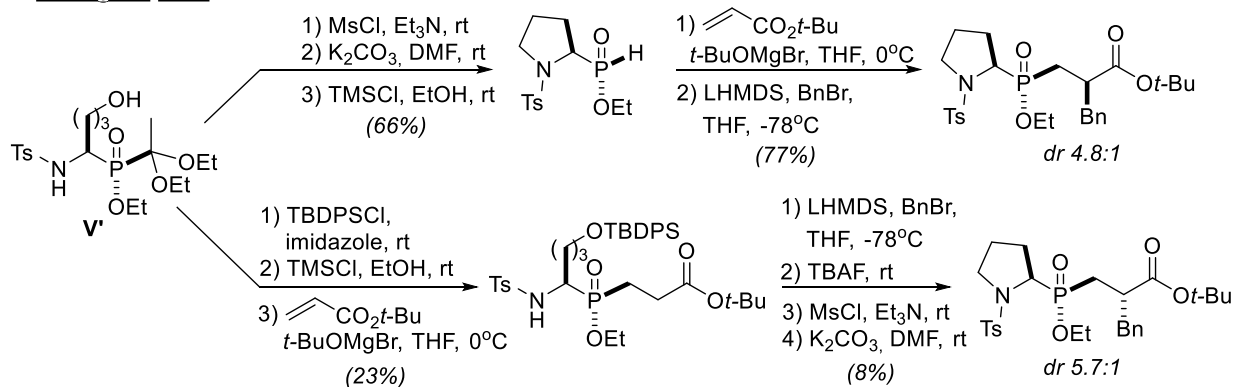
Σχήμα 8 Διαστερεοεκλεκτική σύνθεση φωσφινικών διπεπτιδικών ισοστερών από την ερευνητική ομάδα του Yamagishi.

Βασισμένοι στην παραπάνω πορεία, η ίδια ερευνητική ομάδα παρουσίασε το 2011 την στερεοεκλεκτική σύνθεση του φωσφινικού διπεπτιδίου τύπου Leu-Pro, μέσω μίας Pd-καταλυόμενης διασταυρωτής σύζευξης του οπτικώς καθαρού *H*-αμινοφωσφινικού εστέρα **V** με τον τριφλικό εστέρα **VII** ακολουθούμενη από μία στερεοεκλεκτική υδρογόνωση της παραγώμενης ολεφίνης με καταλύτη PtO₂ και θέρμανση, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 9 [143].

Yamagishi 2011

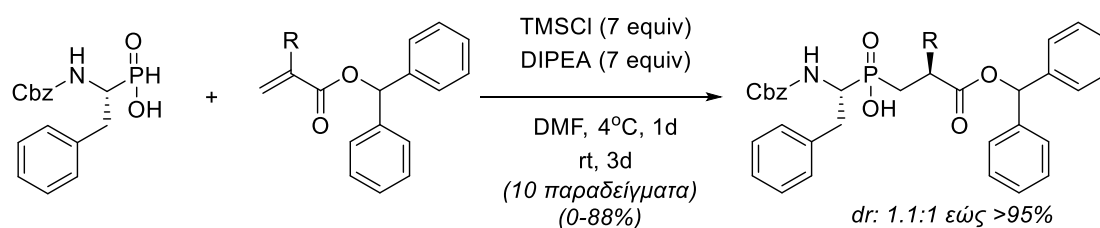


Yamagishi 2012



Σχήμα 9 Σύνθεση φωσφινικών αναλόγων Leu-Pro και Pro-Phe από τον Yamagishi et al.

Αντίστοιχα, το 2012 χρησιμοποίησαν πρώτες ύλες με καθορισμένη στεreoχημεία στο άτομο του φωσφόρου για να συνθέσουν ανάλογα του ψευδοδιπεπτιδίου Pro-Phe, με στόχο την αξιολόγηση τέτοιων δομών ως προς την ανασταλτική τους δράση έναντι του ενζύμου ACE2 [144]. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η στερεοεκλεκτικότητα της αλκυλίωσης στην P₁' θέση αντιστρέφεται ανάλογα με το αν αυτό το βήμα έπεται ή προηγείται της κυκλοποίησης στην P₁ θέση (Σχήμα 9).

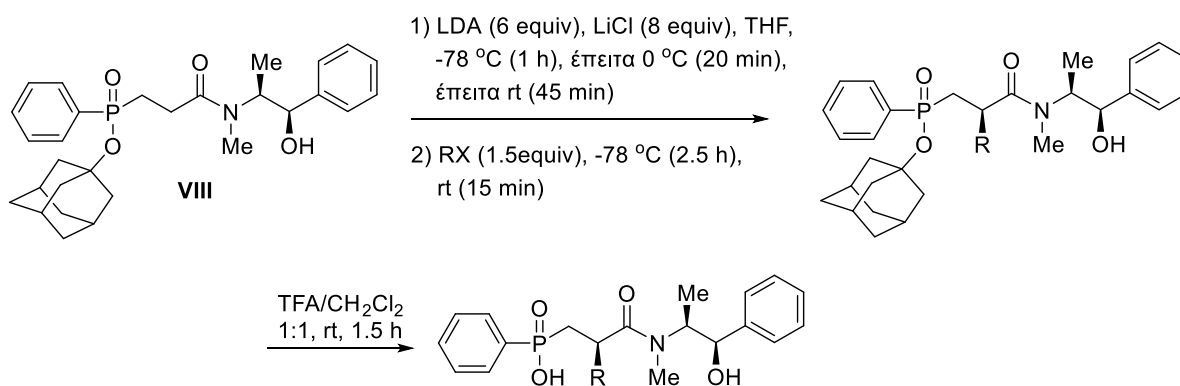


Σχήμα 10 Στερεοεκλεκτική μέθοδος παρασκευής φωσφινικών ψευδοδιπεπτιδίων μέσω αντίδρασης P-Michael που αναπτύχθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας.

Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας αναπτύχθηκε το 2016 μια καινούργια μέθοδος για τον έλεγχο της στεreoχημείας της P₁'. Η μέθοδος βασίστηκε στο γεγονός ότι κατά τη ρετροσυνθετική πορεία B πηγή της διαστεροεκλεκτικότητας μπορεί να είναι το ήδη υπάρχον στερεογονικό κέντρο της P₁. Έπειτα από βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης P-Michael, αλλά και της εστερικής ομάδας των

υποστρωμάτων οριστικοποιήθηκαν οι παράμετροι για μια διαστερεοεκλεκτική μέθοδο. Προτάθηκε μια καλά οργανωμένη εξαμελής μεταβατική κατάσταση, που λαμβάνει τη διαμόρφωση λουτήρα, και οδηγεί στη διαστερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης λόγω της ενεργειακής διαφοράς των κυκλικών μεταβατικών καταστάσεων που οδηγούν στα δύο διαφορετικά διαστερεοϊσομερή [145]. Με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία επετεύχθησαν d.r. >95%, όμως πρόκειται για μια πορεία που απαιτεί ύπαρξη στερεογονικού κέντρου στην P₁ θέση, συνεπώς δεν είναι κατάλληλη για απλούστερα, μη χειρόμορφα H-φωσφινικά οξέα.

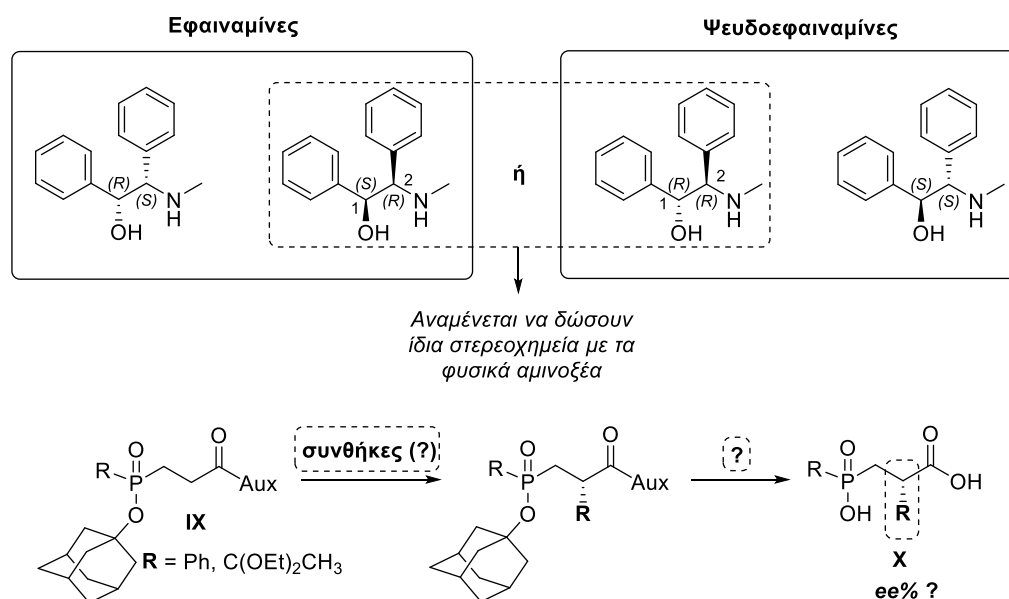
Όπως προκύπτει από την παραπάνω συζήτηση, ο έλεγχος της στερεοχημείας της P₁' είναι μια συνθετική πρόκληση. Οι ελάχιστες μέθοδοι που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα υπόκεινται σε περιορισμούς, καθώς δεν υπάρχει εύκολα προσβάσιμη μέθοδος που να επιτρέπει ταυτόχρονα την ευρεία διαφοροποίηση και τον στερεοχημικό έλεγχο της θέσης P₁'. Συνεπώς, στόχο της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση μιας ρετροσυνθετικής πορείας τύπου **A** (Σχήμα 6) για την οποία δεν υπάρχει καμία βιβλιογραφική αναφορά, με ιδιαίτερη έμφαση στον στερεοχημικό έλεγχο της P₁' θέσης κατά τη σύνθεση του φωσφινικού οξέος **II**. Η ερευνητική μας ομάδα, και συγκεκριμένα ο Βασίλης Ρούτης στα πλαίσια της ερευνητικής του εργασίας για την απόκτηση μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης, ξεκίνησε μια προσπάθεια διερεύνησης για στερεοχημικό έλεγχο της P₁' θέσης και τη σύνθεση δομών τύπου **II** [146]. Από αυτήν την έρευνα προέκυψε για πρώτη φορά ένα αποτελεσματικό πρωτόκολο για τον εύκολο στερεοχημικό έλεγχο της P₁' αλυσίδας φωσφινικών ψευδοπεπτιδίων μέσω της στερεοεκλεκτικής αλκυλίωσης της **VIII**, η οποία φέρει την εφεδρική ως χειρόμορφο βοήθημα.



Σχήμα 11 Πορεία στερεοεκλεκτικής αλκυλίωσης της **VIII**.

Όμως, η ψευδοεφεδρίνη και η εφεδρίνη μπορούν να μετατραπούν σε μεθαμφεταμίνες και άλλου είδους ναρκωτικές ουσίες και η πώληση τους έχει περιοριστεί ή και απαγορευτεί σε πολλές χώρες. Με σκοπό να αναπτυχθεί μια πιο προσβάσιμη μεθοδολογία, στην παρούσα εργασία θα διερευνηθεί η χρήση των παραγώγων της εφαιναμίνης και της ψευδοεφαιναμίνης αντί των παραγώγων εφεδρίνης ως χειρόμορφα βοηθήματα. Η τελευταία σύμφωνα με την βιβλιογραφία δίνει ίδια ή και καλύτερα αποτελέσματα με την ψευδοεφεδρίνη [147].

Προκειμένου να προσεγγίσουμε τον συνθετικό μας στόχο είναι αναγκαίο να: (α) συντεθούν τα χειρόμορφα βοηθήματα που, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δίνουν μετά την αλκυλίωση στερεοχημεία φυσικών αμινοξέων, (β) γίνει έλεγχος των αντιδράσεων με το εκάστοτε χειρόμορφο μόριο και επιλογή ενός εκ των δυο, (γ) βελτιστοποιηθούν οι συνθήκες της αλκυλίωσης των υποστρωμάτων τύπου **IX** που θα έχουν ως χειρόμορφο βοήθημα είτε την εφαιναμίνη είτε την ψευδοεφαιναμίνη και τέλος, (δ) πραγματοποιηθεί διερεύνηση των συνθηκών απομάκρυνσης του χειρόμορφου βοηθήματος προς την επιθυμητή δομή **X**. Σχηματικά, τα σημεία που τέθηκαν ως στόχοι προς διερεύνηση στην παρούσα εργασία συνοψίζονται στο Σχήμα 12:



Σχήμα 12 Στόχος της παρούσας εργασίας: διερεύνηση στερεοεκλεκτικής μεθόδου για τη σύνθεση ενώσεων τύπου **X**.

Τέλος, εφαρμογή του πρωτοκόλλου για την αποτελεσματική σύνθεση δομών τύπου **II** (Σχήμα 6) θα μπορούσε να μας δώσει την ευκαιρία να επεκταθούμε στις επιθυμητές διπεπτιδικές δομές τύπου **I**. Ακολουθώντας τη λογική μιας ρετροσυνθετικής πορείας

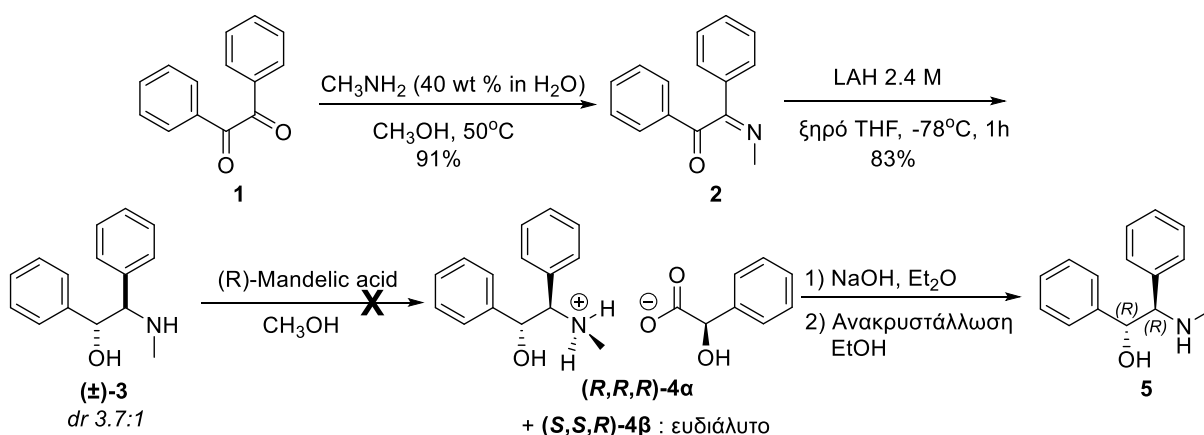
τύπου **A**, αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με την εφαρμογή ασύμμετρων προσεγγίσεων, όπως π.χ. ενός πρωτοκόλλου που αναπτύχθηκε από τους Yuan και Yao για τη σύνθεση α-αμινο-*H*-φωσφινικών οξέων και χρησιμοποιεί το σουλφιναμίδιο του Ellman ως χειρόμορφο βοήθημα παρουσία Rb_2CO_3 [148].

3.2 Σύνθεση παραγώγων εφεδρίνης

Για να μπορέσει να ξεκινήσει η διερεύνηση των συνθηκών της αλκυλίωσης έπρεπε πρώτα να συντεθούν στο εργαστήριο τα απαραίτητα χειρόμορφα βοηθήματα. Όπως είναι γνωστό, η στεreoχημική απεικόνιση επηρεάζει άμεσα τη βιολογική δράση των ενώσεων και συνήθως οι βιοδραστικές ενώσεις διαθέτουν στεreoχημεία των φυσικών αμινοξέων. Έτσι, θελήσαμε να συνθέσουμε και να ελέγξουμε τα χειρόμορφα βοηθήματα, τα οποία σύμφωνα με τη βιβλιογραφία θα δώσουν την στεreoχημεία των φυσικών αμινοξέων σε παράγωγα τύπου **X**. Αυτά ήταν η (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνη και η (1*S*,2*R*)-εφαιναμίνη. Από τη βιβλιογραφία ήταν ήδη γνωστές δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για τη σύνθεση των ψευδοεφαιναμινών [147, 149] ενώ για τη σύνθεση και τη χρήση των εφαιναμινών η βιβλιογραφία ήταν πιο περιορισμένη [150, 151].

3.2.1 Προσπάθειες σύνθεσης της (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνης

Αρχικά επιχειρήσαμε να συνθέσουμε την (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνη ακολουθώντας τη μέθοδο που αναπτύχθηκε από τον Mellem το 2013 [149], καθώς ξεκινάει από το φθηνό και εμπορικά διαθέσιμο βενζίλιο **1** και μέσω μιας πορείας τεσσάρων απλών βημάτων θα απέδιδε το επιθυμητό προϊόν **5** (Σχήμα 13).



Σχήμα 13 Πορεία σύνθεσης της (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνης με διαχωρισμό διαστεreoϊσομερικών αλάτων.

Ακολουθώντας το πρωτόκολλο, το βενζίλιο μετατράπηκε στην ιμίνη **2** μέσω θέρμανσης ως τους 50°C με υδατική μεθυλαμίνη 40%. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας και η αποφυγή της παρατεταμένης θέρμανσης ήταν απαραίτητα ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός της διιμίνης. Ακολούθως, με τη σταδιακή προσθήκη λιθιοαργιλιοϋδριδίου (LAH) σε αδρανείς συνθήκες, στους -78°C, η **2** ανάχθηκε προς την αμινοαλκοόλη **3** η οποία παρελήφθη ως μίγμα διαστερεομερών με dr 3.7:1. Είναι σημαντικό να τονίσουμε πως η προσθήκη του αναγωγικού αντιδραστήριου πρέπει να είναι αργή, ειδικά στην αρχή, καθώς λόγω μεγάλης έκλυσης θερμότητας στα αρχικά στάδια μπορεί να επηρεαστεί το dr του μείγματος. Πιο αργή προσθήκη του LAH βρέθηκε πως διατηρεί χαμηλά τη θερμοκρασία και δίνει υψηλότερα dr για τις επιθυμητές δομές των ψευδοεφαιναμινών [149]. Στο επόμενο στάδιο, η πορεία περιελάμβανε την ανάμιξη της **3** με το αντίστοιχο χειρόμορφο μανδελικό οξύ και θέρμανση στους 50°C σε διαλύτη MeOH μέχρι τη διάλυση των στερεών. Στόχος ήταν ο διαχωρισμός της (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνης, συνεπώς χρησιμοποιήσαμε το (*R*)-μανδελικό οξύ, αφού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία το άλας (*R,R,R*)-**4α** που θα προκύψει καταβυθίζεται, ενώ το (*S,S,R*)-**4β** παραμένει διαλυτό. Η αντίδραση δοκιμάστηκε σε δυο κλίμακες, των 0.7g και των 28g. Από την πρώτη και μετά από ένα μήνα σε rt προέκυψε μια μικρή προσότητα στερεού η οποία κρατήθηκε για να χρησιμοποιηθεί ως πυρήνας κρυστάλλωσης για την επόμενη. Παρ'όλα αυτά καμία προσπάθεια που έγινε δε φάνηκε να είναι επιτυχής, όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1.

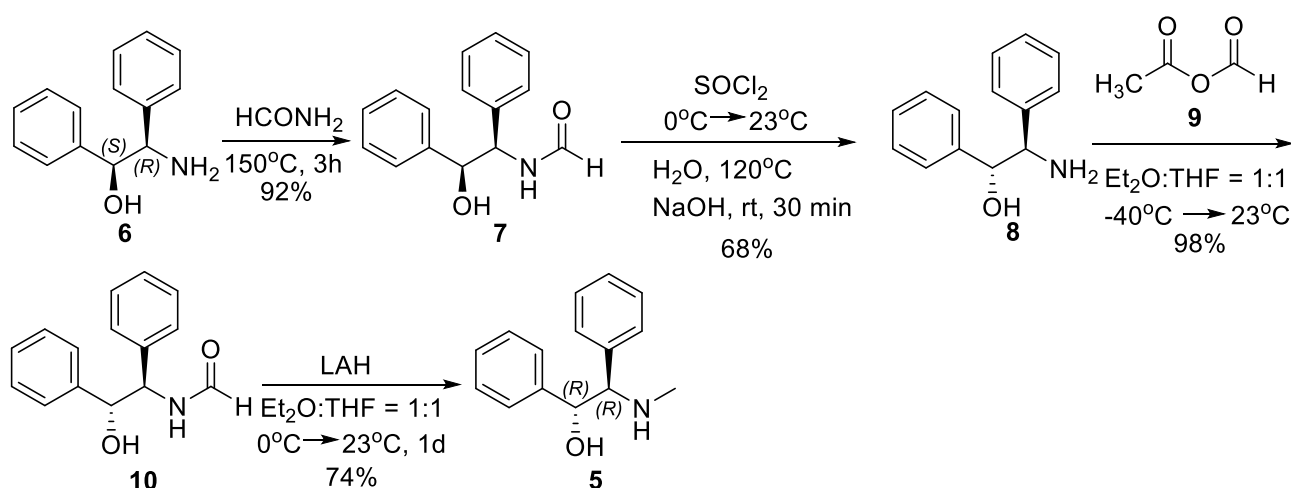
Πίνακας 1 Προσπάθειες καταβύθισης του διαστερεομερικού άλατος (*R, R, R*)-**4α**.

	T (°C)	Διαλύτες	Χρόνος (d)	Παρατηρήσεις
1	-20	MeOH	3	Δεν κρυστάλλωσε.
2	-20	MeOH	3	Προσθήκη κρύσταλλου. Δεν κρυστάλλωσε.
3	rt	MeOH	4	Προσπάθεια κρυστάλλωσης με αργή εξάτμιση, ανεπιτυχώς.
4*	-20	MeOH	60	Προσπάθεια κρυστάλλωσης με προσθήκη κρύσταλλου. Απέτυχε.

5	rt	MeOH	2	Σε κρυσταλλωτήριο με αργή εξάτμιση. Απέτυχε.
6	-20	MeOH _(HPLC) / Hexane: 1/1	3	Απέτυχε.
7	-20	απ. EtOH	3	Απέτυχε.
8	4	MeOH	14	Με αργή ανάδευση. Απέτυχε.

*Οι προσπάθειες μετά την 4 έγιναν έπειτα από διήθηση του μίγματος ώστε να φύγουν τυχόν στερεά υπολείμματα που μπορεί να εμποδίζουν την καταβύθιση.

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα αποφασίσαμε να αλλάξουμε τη μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **5** και να ακολουθήσουμε μια εναλλακτική πορεία, όπως αυτή αναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα του Myers [147].

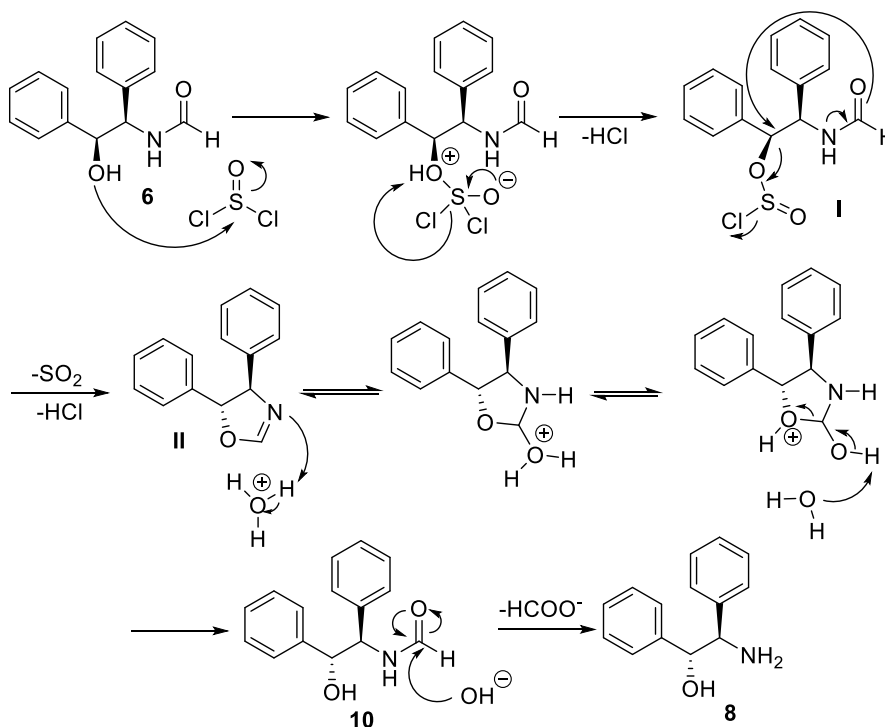


Σχήμα 14 Μέθοδος σύνθεσης της ένωσης 5.

Η πορεία ξεκίνησε με τη χρήση της στερεοχημικά καθορισμένης αμινοαλκοόλης **6**. Η τελευταία μετά από αντίδραση συμπύκνωσης με φορμαμίδιο στους 150°C έδωσε το αμίδιο **7**. Για να ληφθεί η επιθυμητή στερεοχημεία στο τελικό μόριο, έπρεπε να γίνει αναστροφή του στερεογονικού κέντρου της αλκοόλης. Έτσι, στην ένωση **7** προστέθηκε θειονυλοχλωρίδιο στους 0°C και έπειτα θερμάνθηκε σε rt . Με προσθήκη H_2O και βρασμό με αναρροή για 2h στους 120°C επετεύχθη η αναστροφή του στερεογονικού κέντρου, ενώ σαπωνοποίηση με 5M NaOH για 30min σε rt έδωσε την επιθυμητή δομή **8**. Για να εξασφαλιστεί η στερεοχημική καθαρότητα του μορίου (παρότι δεν φάνηκαν άλλες κορυφές στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$), έγινε μια

ανακρυστάλλωση από απ. EtOH. Η χρήση του δραστικού μικτού ανυδρίτη **9** για τη φορμυλίωση της αμινοαλκοόλης **8** απέδωσε εύκολα, σε ήπιες συνθήκες και σε υψηλή απόδοση το αμίδιο **10**. Αναγωγή σε αδρανείς συνθήκες με λιθιοαργιλιοϋδρίδιο και ακόλουθη ανακρυστάλλωση του προϊόντος μετά από κατεργασία οδήγησε στην επιθυμητή (1*R*,2*R*)-ψευδοεφαιναμίνη **5** με απόδοση 74% (Σχήμα 14).

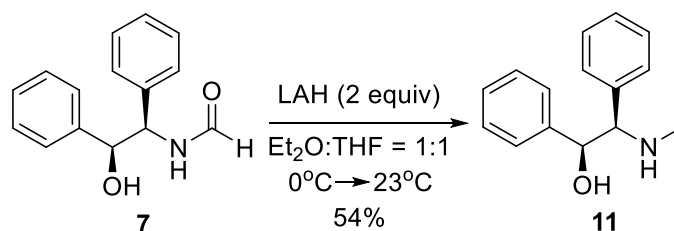
Όσον αφορά τον μηχανισμό της αντίδρασης αναστροφής της στερεοχημείας με το SOCl₂ φαίνεται πως προχωράει με το σχηματισμό μιας ενδιάμεσης οξαζολίνης (Σχήμα 15) [152]. Αρχικά το θειονυλοχλωρίδιο υφίσταται μια πυρηνόφιλη προσβολή από το υδροξύλιο της **6** προς τον χλωροσουλφίτη **I** με ταυτόχρονη απομάκρυνση ενός μορίου HCl. Στη συνέχεια, μέσω ενός μηχανισμού ενδομοριακής πυρηνόφιλης προσβολής του καρβονυλίου της φορμυλομάδας στον άνθρακα που φέρει τον χλωροσουλφίτη από την πίσω πλευρά οδηγεί στον σχηματισμό της οξαζολίνης **II** και ταυτόχρονη αναστροφή της στερεοχημείας του προσβαλλόμενου άνθρακα. Ακολούθως, με βρασμό στο όξινο περιβάλλον μετά την προσθήκη του H₂O πραγματοποιείται υδρολυτική διάσπαση της οξαζολίνης προς τον φορμαμίδιο **10** όπου η στερεοχημεία του ατόμου άνθρακα που φέρει την υδροξυλομάδα έχει αναστραφεί. Στο τελικό στάδιο, αλκαλική υδρόλυση του φορμαμιδίου οδηγεί στο επιθυμητό παράγωγο **8**.



Σχήμα 15 Μηχανισμός της αντίδρασης για τη σύνθεση της αμινοαλκοόλης **8**.

3.2.2 Προσπάθειες σύνθεσης της (1*S*,2*R*)-εφαιναμίνης

Για την (1*S*,2*R*)-εφαιναμίνη αποφασίσαμε να ακολουθήσουμε αντίστοιχη λογική με τη σύνθεση της **5**, καθώς το μόνο που απαιτούνταν ήταν αναγωγή της **7** με LAH η οποία έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά (Σχήμα 16) [153]. Έτσι επιχειρήσαμε να επαναλάβουμε τη μέθοδο αναγωγής που εφαρμόστηκε για την **10**. Παρ'όλα αυτά δεν είχε την ίδια επιτυχία στο υπόστρωμα **7**.



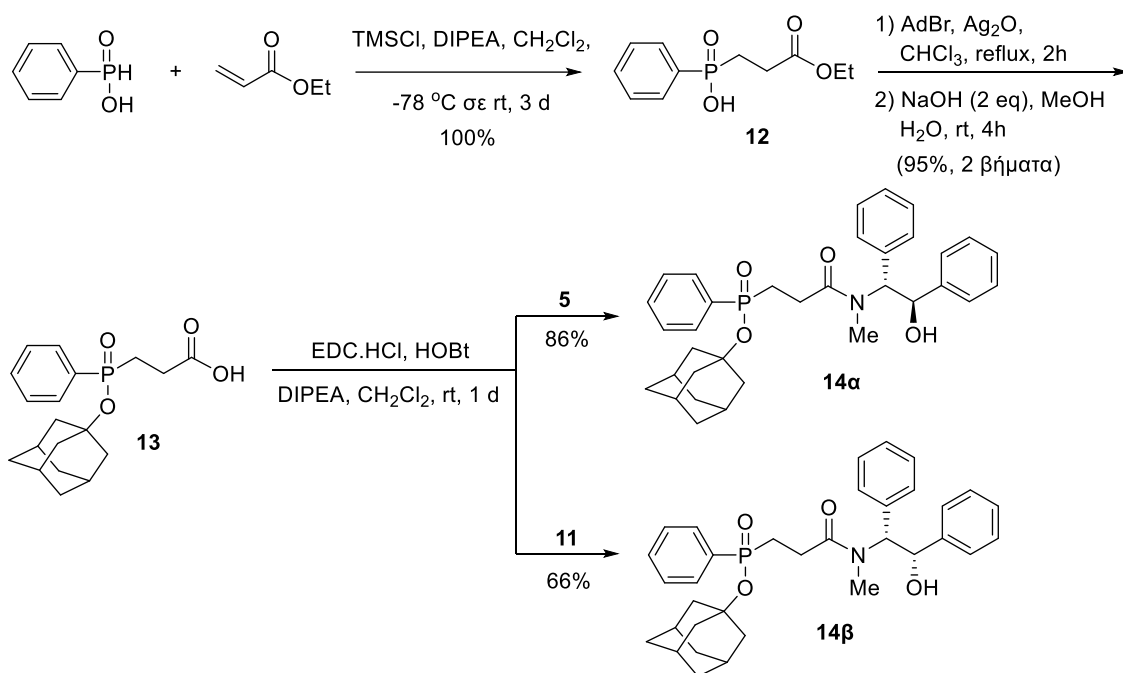
Σχήμα 16 Αναγωγή της ένωσης **7** προς την (1*S*,2*R*)-εφαιναμίνη.

Κατά την κατεργασία παρατηρούταν δυσδιάλυτο λευκό στερεό, το οποίο αρχικά αποδόθηκε στα άλατα του LAH, έπειτα όμως από φάσμα ¹H-NMR και MS διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για την αρχική ύλη **7** που δεν είχε αντιδράσει. Η αντίδραση επαναλήφθηκε και αφέθηκε υπό ανάδευση για 4 μέρες (αντί για μια που ανέφερε το βιβλιογραφικό πρωτόκολο), όμως και πάλι πήραμε την ίδια εικόνα. Παρ'όλα αυτά προσπαθήσαμε να καθαρίσουμε την ένωση, ώστε να προχωρήσει στο επόμενο στάδιο. Έχοντας υπόψη τη διαφορά των ενώσεων **7** και **11** στη διαλυτότητα (με την ένωση **7** να είναι πολύ πιο δυσδιάλυτη), το μείγμα των δυο στερεών ενώσεων εκπλύθηκε με κρύο CH₂Cl₂, ώστε να περάσει στο διήθημα το μεγαλύτερο μέρος του προϊόντος. Ακολούθησε προσπάθεια ανακρυστάλλωσης του προϊόντος από απ. EtOH, χωρίς να επιτευχθεί πλήρης απομάκρυνση του **7**. Αποφασίσαμε να προχωρήσουμε με την ποσότητα που συλλέξαμε στα επόμενα βήματα, αφού μικρή ποσότητα του αρχικού δεν μας επηρέαζε, και να επανέλθουμε εφόσον χρειαστεί για βελτιστοποίηση.

3.3 Σύνθεση φωσφινικών υποστρωμάτων

Επόμενος στόχος ήταν η σύνθεση των υποστρωμάτων **14a** και **14b** που φέρουν τα χειρόμορφα βοηθήματα. Βασιζόμενοι σε μεθοδολογία που είχε αναπτυχθεί στο εργαστήριο, ακολουθήθηκε η πορεία που φαίνεται στο Σχήμα 17. Στο πρώτο στάδιο λαμβάνει χώρα μια προσθήκη τύπου *P*-Michael του φαινυλοφωσφινικού οξέος στον ηλεκτρονιόφιλο ακρυλικό αιθυλεστέρα. Για την αντίδραση χρησιμοποιήθηκε TMSCl

παρουσία βάσης DIPEA για την σιλιλίωση του φωσφινικού οξέος στον ενδιάμεσο τρισθενή φωσφονίτη, στους -78°C ώστε να αποφευχθούν παραπροϊόντα οξειδωσης. Έπειτα από 3 ημέρες ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, παρελήφθη η ένωση **12** ποσοτικά και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς χρωματογραφικό καθαρισμό. Καθώς το φωσφινικό υδροξύλιο πρέπει να προστατευθεί πριν γίνει η σύζευξη με το χειρόμορφο βοηθητικό μόριο, η ένωση **12** υπέστη αδαμαντυλίωση με χρήση 1-AdBr και Ag_2O . Έπειτα από 2 h αντίδρασης η μετατροπή ήταν ποσοτική και το προϊόν υποβλήθηκε σε σαπωνοποίηση με χρήση διαλύματος NaOH σε μίγμα $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Έπειτα από 4 ώρες, η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί και παραλήφθηκε το οξύ **13** σε απόδοση 2 σταδίων 95%. Για το τελικό προϊόν **13** δεν απαιτήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός σε κανένα στάδιο της σύνθεσης, γεγονός που διευκόλυνε την παρασκευή του σε μεγάλη κλίμακα.



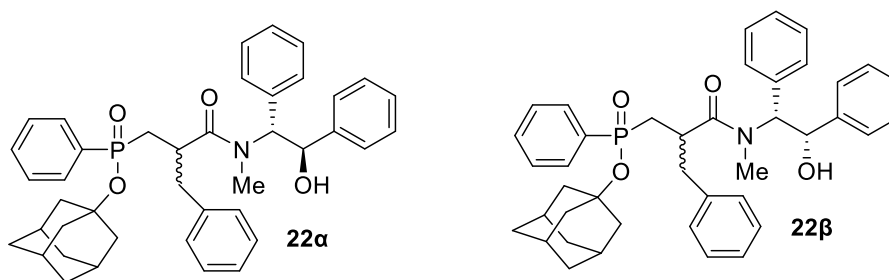
Σχήμα 17 Σύνθεση φωσφινικών υποστρωμάτων **14a** και **14b**.

Στη συνέχεια, έγινε σύζευξη της ένωσης **13** με τα παράγωγα εφαιναμίνης **5** και **11** ενεργοποιώντας το καρβοξυλικό υπόστρωμα ως μικτό ανυδρίτη με τα συζευκτικά αντιδραστήρια EDC/HOBT και DIPEA ως βάση (Σχήμα 17). Η αντίδραση ολοκληρώθηκε έπειτα από μια μέρα ενώ η πορεία της ελέγχονταν με TLC. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 86% για τη **14a** και 66% για τη **14b**, έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και επιβεβαιώθηκε η καθαρότητα τους με φάσμα ^{31}P -NMR. Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί πως οι ενώσεις **14** και **14b** παρουσιάζουν

στο φάσμα ^{31}P -NMR 4 κορυφές αντί των 2 αναμενόμενων. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη 2 στροφομερών για κάθε διαστερεοϊσομερές, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία για τα αμίδια παραγώγων εφαιναμίνης και ψευδοεφαιναμίνης [149]. Από τις δυο συζεύξεις και από τις αποδόσεις των αντιδράσεων φάνηκε ότι η ψευδοεφαιναμίνη παρουσιάζει πιο ευνοϊκά χαρακτηριστικά.

3.3.1 Σύνθεση ενώσεων ελέγχου 22α και 22β

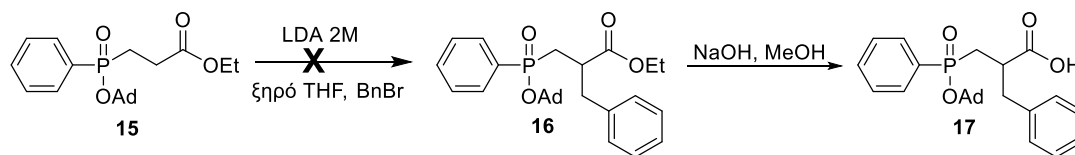
Πριν προχωρήσουμε στο επόμενο στάδιο κρίθηκε σκόπιμο να υπάρχει μια ένωση ελέγχου για τα προϊόντα των αλκυλίωσεων που θα επιχειρήσουμε, ώστε να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα αυτών ως προς την στερεοεκλεκτικότητά τους. Έτσι, αποφασίσαμε να συνθέσουμε τις ενώσεις **22α** και **22β** (Εικόνα 17) που θα προέκυπταν από τη μη στερεοεκλεκτική αλκυλίωση των **14α** και **14β** με βενζυλοβρωμίδιο το οποίο επελέγη ως το ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα για τις αρχικές αντιδράσεις αλκυλίωσης.



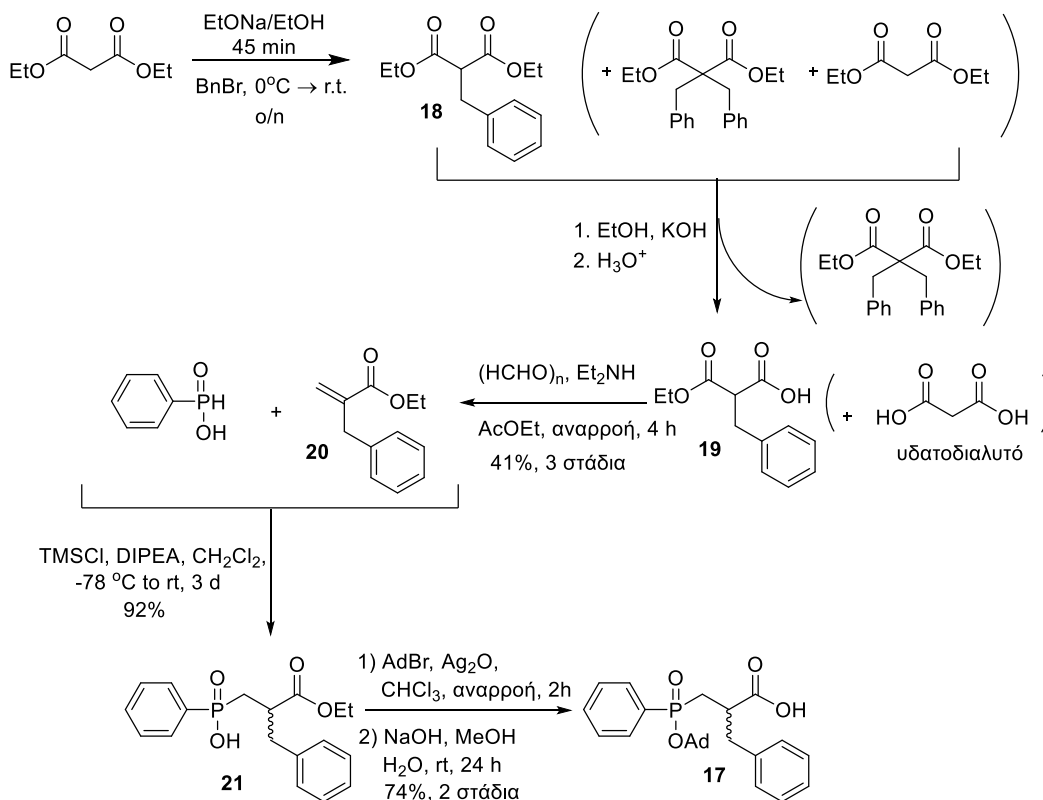
Εικόνα 17 Δομές των ενώσεων 22α και 22β.

Πρώτος στόχος ήταν η σύνθεση της ένωσης **17** και στη συνέχεια σύζευξη του τελευταίου με το **5** και το **11**, ώστε να προκύψουν οι **22α** και **22β** αντίστοιχα (Σχήμα 18). Σε μια προσπάθεια να συνθέσουμε το **17** με μια πορεία 3 βημάτων (Πορεία A, Σχήμα 18) επιχειρήσαμε μια αλκυλίωση στο υπόστρωμα **15** το οποίο ήταν διαθέσιμο στο εργαστήριο. Με LDA ως βάση θα μπορούσε να προκύψει το ενολικό ιόν της **15** και στη συνέχεια προσθήκη του ηλεκτρονιόφιλου βένζυλοβρωμιδίου θα οδηγούσε στο υπόστρωμα **16**. Όμως η αντίδραση δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα καθώς μετά την κατεργασία το TLC έδειξε ένα πολύπλοκο μίγμα, το οποίο επιβεβαιώθηκε και από το φάσμα MS του μίγματος της αντίδρασης. Έτσι αποφασίσαμε να εγκαταλείψουμε αυτήν τη μέθοδο και να προχωρήσουμε με την Πορεία B η οποία, αν και πιο χρονοβόρα, αποδίδει καθαρά το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 18).

Πορεία A



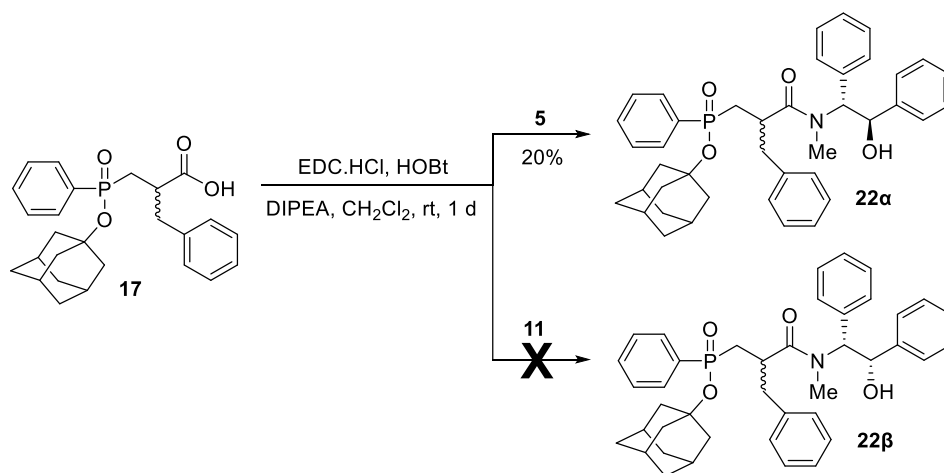
Πορεία B



Σχήμα 18 Εναλλακτικές πορείες σύνθεσης της ένωσης 17.

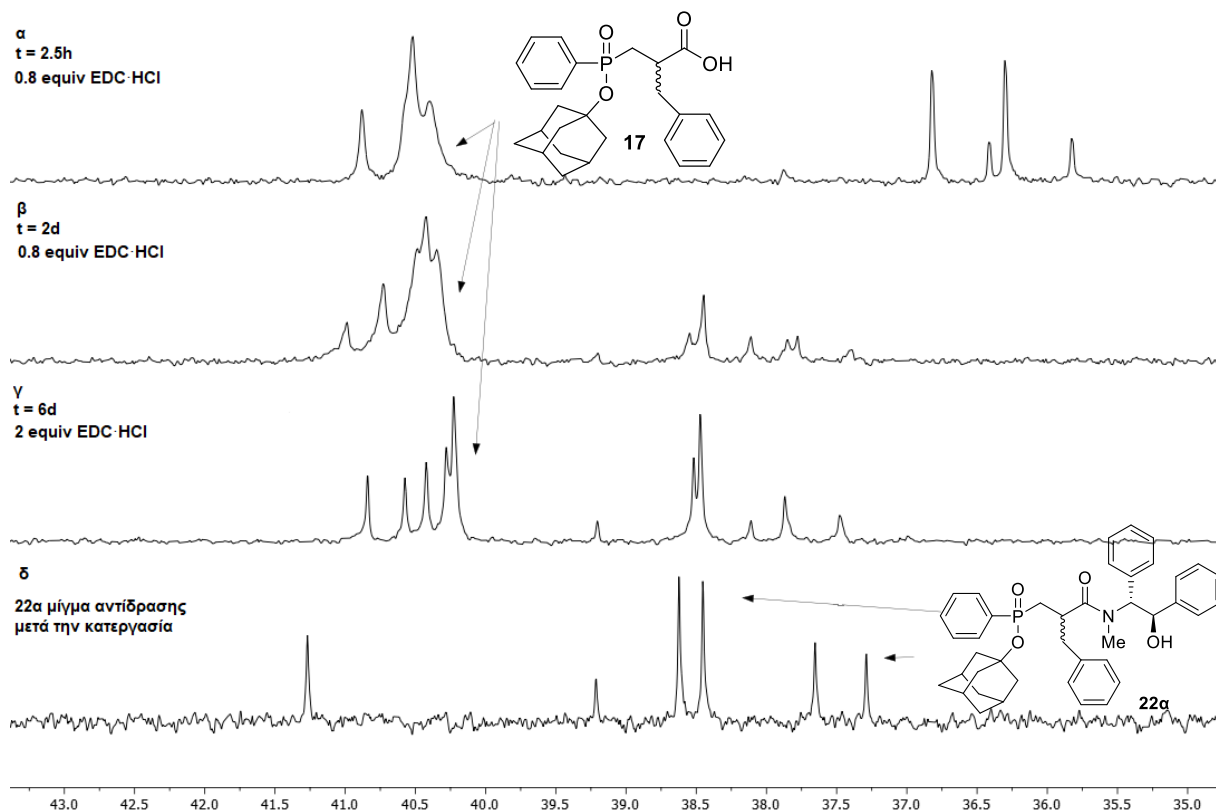
Στο πρώτο στάδιο, ο μηλονικός διαιθυλεστέρας προστέθηκε σε διάλυμα EtONa/EtOH και μετά από 45 min ακολούθησε αργή προσθήκη βενζυλοβρωμιδίου. Το τελευταίο αντιδρά γρήγορα με το ανιόν του μηλονικού διαιθυλαιθέρα ενώ σε κάποιο βαθμό το προϊόν **18** αποπρωτονιώνεται στις συνθήκες της αντίδρασης και γίνεται προσθήκη μιας επιπλέον βενζυλομάδας (διαλκυλιωμένο παραπροϊόν). Τελικά, παραλαμβάνεται ένα μίγμα του **18**, του παραπροϊόντος καθώς και αρχικού μηλονικού διαιθυλεστέρα, αφού τα αντιδραστήρια βρίσκονται σε στοιχειομετρική αναλογία. Στο δεύτερο στάδιο έγινε μονόσαπυνοποίηση με KOH σε EtOH όπου παρατηρείται υδρόλυση μόνο του **18** και του μηλονικού διαιθυλεστέρα, ενώ το διαλκυλιωμένο προϊόν δεν αντιδρά λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Το τελευταίο και το μηλονικό οξύ απομακρύνονται κατά την κατεργασία. Στο τρίτο στάδιο πραγματοποιείται μια αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel με παραφορμαλδεΐδη, διαιθυλαμίνη και βρασμό με αναρροή ώστε να προκύψει ο 2-βενζυλακρυλικός αιθυλεστέρας **20** σε απόδοση 3-

σταδίων 41%. Ακολούθησε πορεία αντίστοιχη με αυτήν που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της ένωσης **13**. Το προϊόν **21** της προσθήκης τύπου *P*-Michael λήφθηκε ποσοτικά και ακολούθησε διαδοχικά αδαμαντυλίωση και σαπωνοποίηση της ένωσης. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως το εν λόγω υπόστρωμα, εξαιτίας της αυξημένης στερεοχημικής παρεμπόδισης, χρειάστηκε συνολικά 4 eq. βάσης. Για τον καθαρισμό της ένωσης έγινε κατάλληλη υδατική κατεργασία και παραλήφθηκε η ένωση **17** με απόδοση δυο σταδίων 74%.



Σχήμα 19 Αντιδράσεις σύζευξης προς σχηματισμό των **22a**, **22b**.

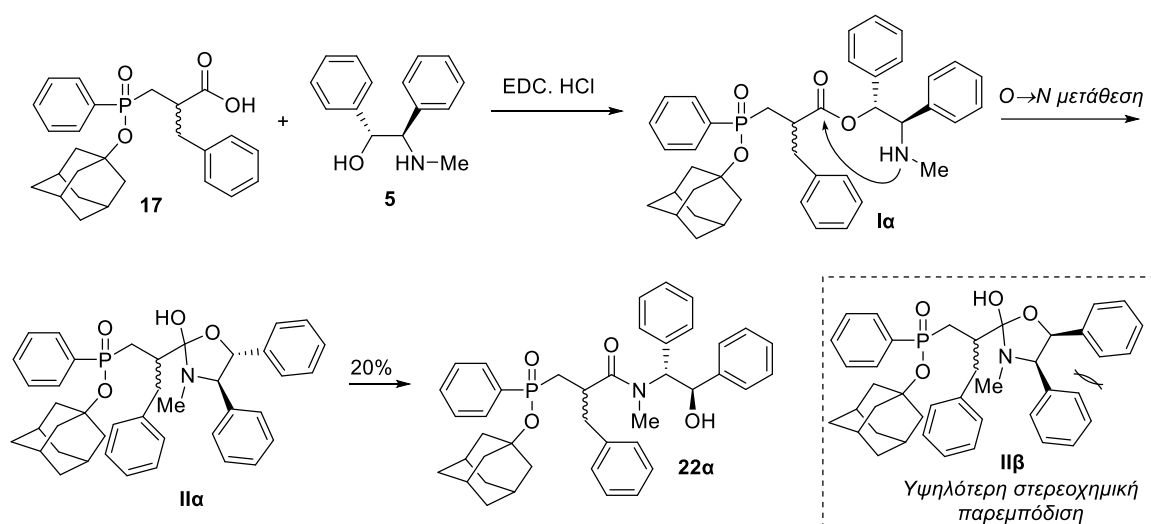
Για τη σύνθεση των υποστρωμάτων χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες συνθήκες που αναφέρθηκαν για τα **14a** και **14b**. Παρ'όλα αυτά, σε αυτήν την περίπτωση συναντήθηκαν δυσκολίες, λόγω της επιπλέον στερεοχημικής παρεμπόδισης που προκαλείται από την βενζυλομάδα. Για το υπόστρωμα **22b** η αντίδραση δεν προχώρησε καθόλου. Η πορεία της ελεγχόταν με TLC αλλά παρά την προσθήκη επιπλέον 1 eq. EDC·HCl και παραμονή για 4d δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός του προϊόντος. Εντούτοις, λόγω αποτελεσμάτων από πειράματα που εξελίσσονταν παράλληλα στο εργαστήριο, και θα αναλυθούν παρακάτω, δεν επιχειρήθηκε ξανά η σύνθεση της **22b**. Η αντίδραση σύζευξης για τον σχηματισμό του **22a** χρειάστηκε επιπλέον 0.5 eq. EDC·HCl, επιπλέον παραμονή και ενώ η αντίδραση ελεγχόταν μέσω TLC και φάνηκε πλήρης κατανάλωση της αρχικής ύλης **17**, η ένωση **22a** ελήφθη σε χαμηλή απόδοση. Επίσης, από το φάσμα ³¹P-NMR ακόμα και μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό της ένωσης διαπιστώθηκε η παρουσία παραπροϊόντων, ενώ δεν είχε παρατηρηθεί κάτι τέτοιο κατά τη σύνθεση των **14a** και **14b**.



Εικόνα 18 Συγκριτικά ^{31}P -NMR για το σχηματισμό της 22α στις 2.5h, 2d, 6d και του μίγματος μετά την κατεργασία.

Η μη ικανοποιητική πορεία της αντίδρασης σύνθεσης των **22α** και **22β**, καθώς και η εικόνα που παρουσίασε στο φάσμα ^{31}P -NMR μας οδήγησαν στο να μελετήσουμε την πορεία της αντίδρασης σύνθεσης του **22α** με φασματοσκοπία NMR (Εικόνα 18). Θέλοντας να παρατηρήσουμε τον ρόλο που ενδεχομένως παίζει το επιπλέον EDC·HCl στον σχηματισμό επιπλέον κορυφών στον ^{31}P και στην πορεία της αντίδρασης ξεκινήσαμε με 0.8 equiv και σταδιακά προσθέσαμε μέχρι και 2 equiv συνολικά. Όπως φαίνεται και από την Εικόνα 18α, 2.5 h μετά την προσθήκη των 0.8 equiv EDC·HCl είχε σχηματιστεί ένα προϊόν που αντιστοιχεί σε 4 κορυφές στα 35.7-36.7 ppm. Δυο μέρες αργότερα, τα σήματα στα 35.7-36.7 ppm έδωσαν τη θέση τους σε ένα σετ κορυφών στα 37.0 – 38.5 ppm (Εικόνα 18β), γεγονός που υποδεικνύει ότι αρχικά σχηματίζεται κάποιο ενδιάμεσο το οποίο σταδιακά μετατρέπεται στο προϊόν **22α**. Ωστόσο, υπήρχε ακόμα αρχική ύλη στα 40-41 ppm και ακολούθησε αρχικά προσθήκη 0.2 equiv του συζευκτικού χωρίς να παρατηρηθεί κάποια μεταβολή στο φάσμα ^{31}P -NMR έπειτα από μια μέρα. Μικρή μεταβολή σε προϊόντα παρατηρήθηκε ακόμα και μετά από επιπλέον 1 equiv, και συνολικά 2 equiv, συζευκτικού και 6d συνολικά αντίδραση (Εικόνα 18γ). Οδηγηθήκαμε λοιπόν στο συμπέρασμα πως κατά

η αντίδραση υπόκειται σε σημαντικούς περιορισμούς, πιθανώς λόγω της στερεοχημικής παρεμπόδισης από την βενζυλική ομάδα και πως στα αρχικά στάδια της αντίδρασης σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο (**IIα** & **IIβ**) το οποίο σταδιακά μετατρέπεται στο επιθυμητό προϊόν [112].



Σχήμα 20 Πιθανός μηχανισμός της σύζευξης της ένωσης **17** με το παράγωγο εφαιναμίνης **11** και δομές των κυκλικών ενδιάμεσων **IIα** και **IIβ**.

Στο Σχήμα 20 περιγράφεται μια πιθανή ερμηνεία της προαναφερθείσας συμπεριφοράς της αντίδρασης σύζευξης του οξέος **17** με τα παράγωγα εφαιναμίνης. Το ενδιάμεσο που εντοπίστηκε κατά την παρακολούθηση της αντίδρασης με φασματοσκοπία ^{31}P -NMR είναι πιθανόν να αντιστοιχεί στον εστέρα **Ia** ο οποίος σχηματίζεται στα πρώτα στάδια της αντίδρασης και στη συνέχεια υφίσταται μια $\text{O} \rightarrow \text{N}$ μετάθεση προς το τελικό προϊόν τύπου **22** μέσω μιας ασταθούς οξαζολίνης (**IIα**). Η διαδικασία της $\text{O} \rightarrow \text{N}$ μετάθεσης έχει αναφερθεί στο παρελθόν από τον Myers ο οποίος κατάφερε να απομονώσει ίχνη των εστέρων **Ia** από μίγματα αντιδράσεων σύζευξης [112]. Η διαφορά δραστηριότητας που παρατηρήθηκε μεταξύ των παραγώγων εφαιναμίνης **5** και **11** και περιγράφηκε στο Σχήμα 19 πιθανώς να οφείλεται στην δομή των ενδιάμεσων οξαζολίνων **IIα** και **IIβ** που φαίνονται στο Σχήμα 20. Συγκεκριμένα, η δομή **IIβ** χαρακτηρίζεται από υψηλότερη στερεοχημική παρεμπόδιση σε σχέση με την δομή **IIα** καθώς η πρώτη έχει τους δύο υποκαταστάτες σε σχετική θέση *cis*. Το γεγονός αυτό είναι πιθανό να εμποδίζει την $\text{O} \rightarrow \text{N}$ μετάθεση που αποτελεί βήμα-κλειδί για την σύζευξη. Η ίδια διαφορά δραστηριότητας μεταξύ των **5** και **11** πιθανός να είναι η αιτία της χαμηλότερης απόδοσης του **14β** σε σχέση με το **14α** που αναφέρθηκε στο Σχήμα 17.

3.4 Συνθετικές προσπάθειες στερεοεκλεκτικής α-αλκυλίωσης των 14α, 14β

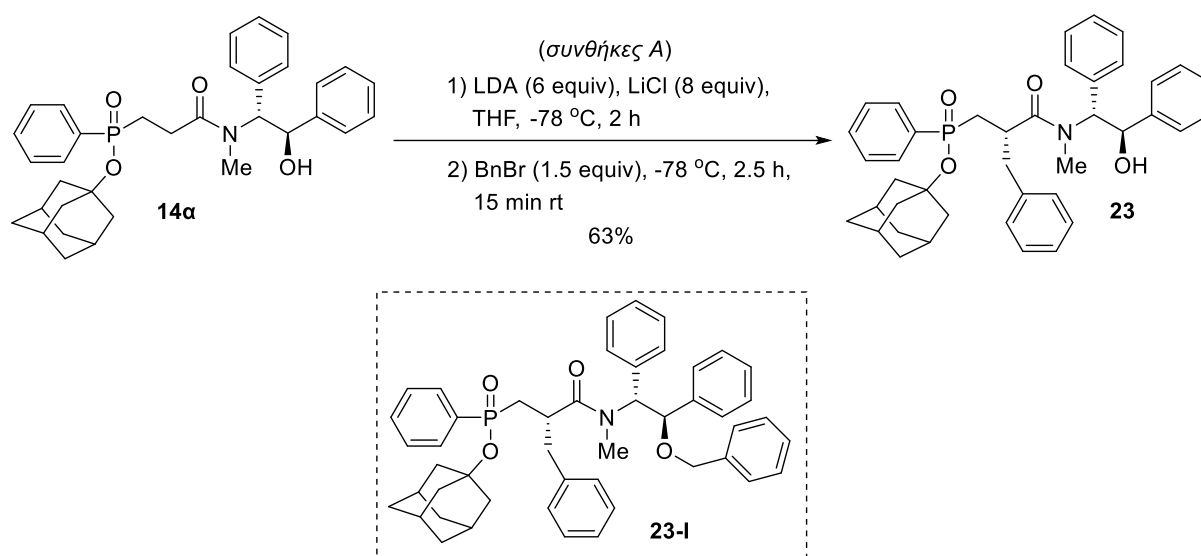
Έχοντας συνθέσει τις απαραίτητες αρχικές ύλες επόμενος στόχος μας ήταν η διερεύνηση της στερεοεκλεκτικής α-αλκυλίωσης των 14α και 14β και στη συνέχεια αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ώστε να βρεθεί το καταλληλότερο υπόστρωμα για τη συνέχεια της μελέτης.

3.4.1 Στερεοεκλεκτική α-αλκυλίωση της 14α

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία αλλά και προηγούμενα πειράματα που διεξάχθηκαν στο εργαστήριο στην ένωση VIII (Παράγραφος 3.1, Σχήμα 11) καταλήξαμε ως πρώτη δοκιμή στις συνθήκες που φαίνονται στο Σχήμα 21. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η περίσσεια LiCl είναι απαραίτητη καθώς επιταχύνει το ρυθμό της αντίδρασης και μειώνει το φαινόμενο της Ο-αλκυλίωσης του δευτεροταγούς υδροξυλίου της ψευδοεφεδρίνης [112, 147]. Η περίσσεια του LDA με βάση τη βιβλιογραφία δεν κρίνεται απαραίτητη, αφού μόνο 2 equiv βάσης λειτουργούν στις περισσότερες περιπτώσεις. Παρ'όλα αυτά, από πειράματα στο εργαστήριο με λιγότερα ισοδύναμα βάσης φάνηκε πως η περίσσεια είναι αναγκαία για την πρόοδο της αντίδρασης στα υποστρώματα του τύπου VIII και 14. Συνεπώς, αποφασίσαμε να προχωρήσουμε χρησιμοποιώντας 6 equiv LDA. Η τελευταία παράμετρος που θέλαμε να καθορίσουμε είναι η θερμοκρασία. Μια έρευνα στη βιβλιογραφία έδειξε πως η πλειονότητα των αλκυλίωσεων με τη μέθοδο του Myers ακολουθεί το πρωτόκολλο σταδιακής ανόδου της θερμοκρασίας κατά το σχηματισμό του ενολικού ενδιάμεσου. Ωστόσο, δεν καθίσταται σαφές γιατί είναι αναγκαία αυτή η μεταβολή στις θερμοκρασίες. Θελήσαμε, λοιπόν, να δοκιμάσουμε αρχικά μια διαφορετική πορεία με ηπιότερες συνθήκες κρατώντας σταθερή τη θερμοκρασία στους -78°C καθ'όλη τη διάρκεια του πειράματος.

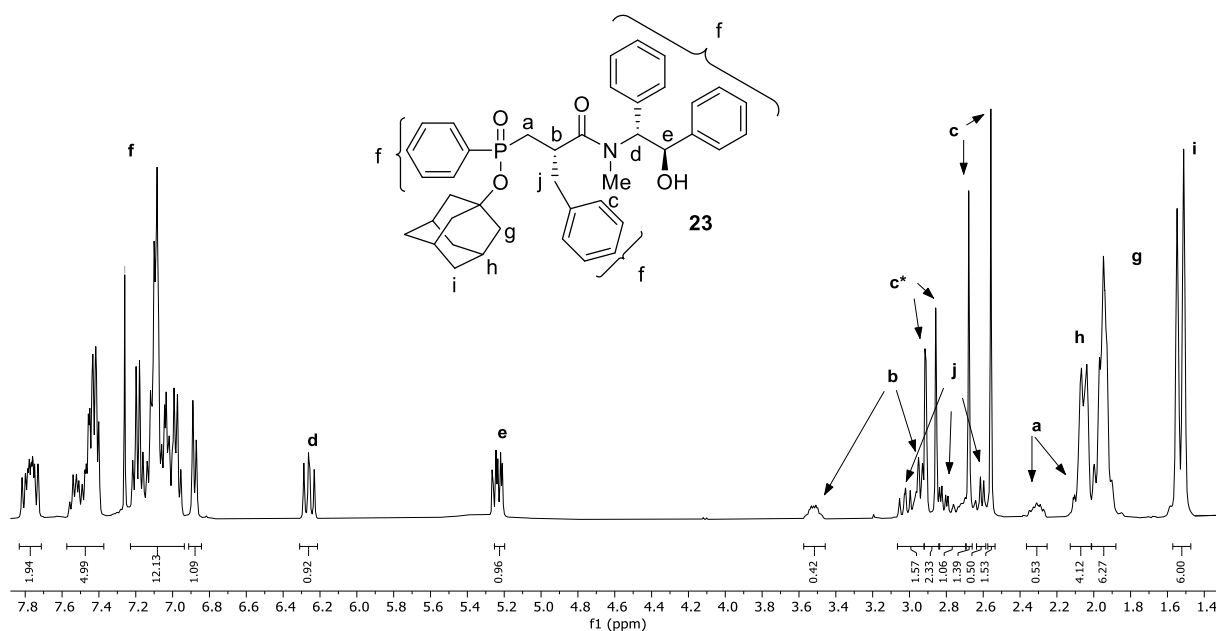
Έτσι, αρχικά σχηματίστηκε το ενολικό ανιόν με προσθήκη 8 equiv LiCl και 6 equiv LDA σε άνυδρο THF στους -78°C για 2 h. Στη συνέχεια, προστέθηκε το βενζυλοβρωμίδιο (1.5 equiv) στους -78°C όπου αφήνεται για 2.5 h και σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min (Συνθήκες A, Σχήμα 21). Από ανάλυση του φάσματος ³¹P NMR προέκυψε ότι το αρχικό υπόστρωμα καταναλώθηκε πλήρως και προέκυψαν δύο κύριες κορυφές, όπως αναμένεται για ένα ζεύγος διαστερεοϊσομερών λόγω του μη καθορισμένου στερεογονικού κέντρου του φωσφόρου. Ωστόσο, μέσω φάσματος MS διαπιστώθηκε ο σχηματισμός του

διαλκυλιωμένου παραπροϊόντος 23-I σε ένα μικρό ποσοστό. Όπως έχει ήδη αναφερθεί το LiCl αποτρέπει την αλκυλίωση του υδροξυλίου της ψευδοεφαιναμίνης, ωστόσο στην περίπτωση μας δεν αποφεύχθηκε ακόμα και στις πιο χαμηλές θερμοκρασίες που χρησιμοποιήθηκαν.



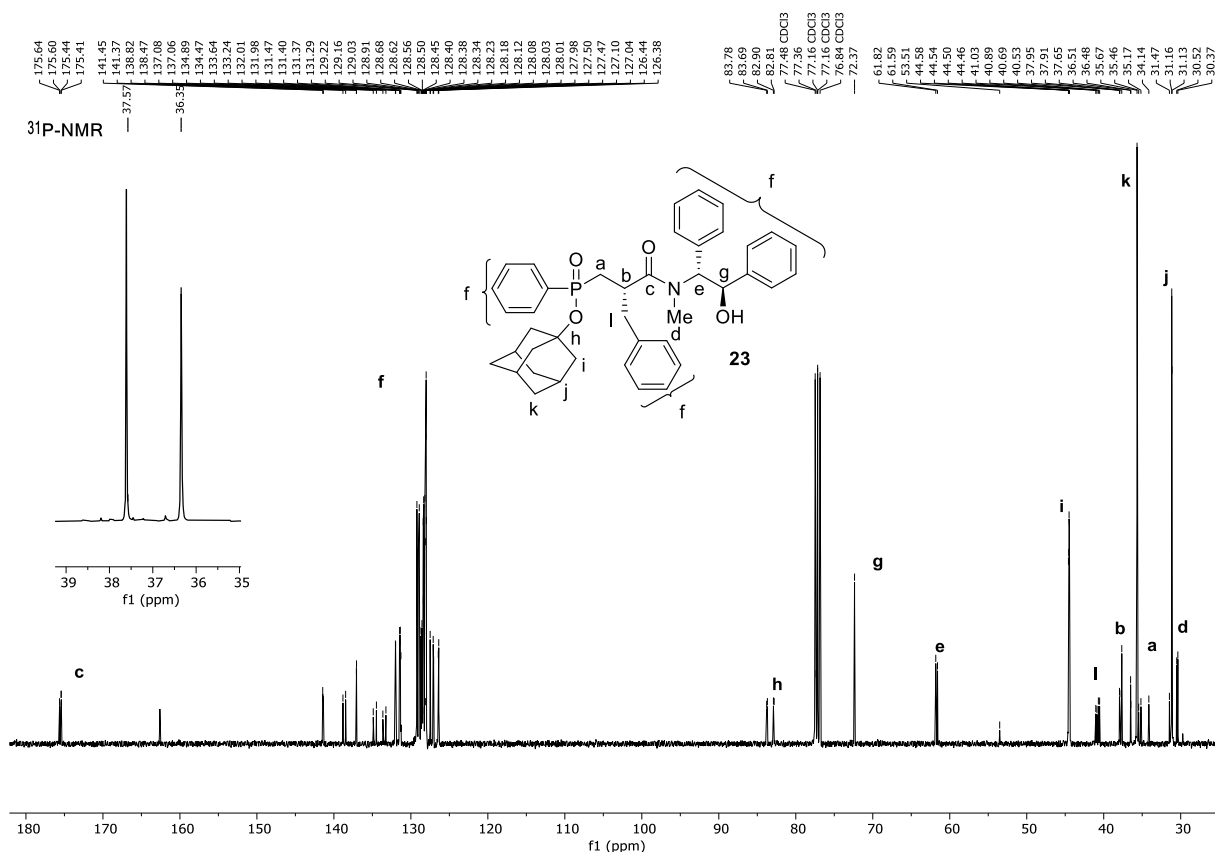
Σχήμα 21 Σύνθεση της ένωσης **23** με τις συνθήκες **A** και δομή του διαλκυλιωμένου παραπροϊόντος **23-I**.

Έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό παρελήφθη η ένωση **23** ως μίγμα δυο διαστερομερών με απόδοση 63% και χαρακτηρίστηκε πλήρως με φασματοσκοπία NMR και HRMS. Η αποτίμηση των φασμάτων NMR έγινε με χρήση φασμάτων COSY, HSQC και HMBC.



Εικόνα 19 Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης **23**.

Στο φάσμα ¹H NMR (Εικόνα 19) της ένωσης **23**, φαίνονται τα χαρακτηριστικά πρωτόνια της ψευδοεφαιναμίνης d και e στα 6.26 και 5.23 ppm, αντίστοιχα. Και οι δυο εμφανίζονται ως δυο διπλες κορυφές, καθώς η ένωση **23** απομονώθηκε ως μίγμα δυο διαστερομερών λόγω του στερεογονικού κέντρου του φωσφόρου, με $J \sim 10$ Hz. Το μεθύλιο της ψευδοεφαιναμίνης εμφανίζεται στα 2.56 και 2.68 ppm ως δυο απλές κορυφές και αντίστοιχα στα 2.86 και 2.92 συντονίζονται τα μεθύλια που αντιστοιχούν στα στοφομερή της ένωσης. Όπως έχει αναφερθεί στην παράγραφο 3.3.1, είναι γνωστή από τη βιβλιογραφία η ύπαρξη στροφομερών για τα αμίδια παραγώγων εφαιναμίνης και ψεύδοεφαιναμίνης [147]. Τα πρωτόνια της αδαμάντυλο ομάδας συντονίζονται σε υψηλά πεδία·στα 1.52 ppm & 1.55 ppm τα i και στις περιοχές 1.85-1.99 ppm και 1.99-2.16 ppm τα g και τα h αντίστοιχα. Τα πρωτόνια a και j της ένωσης είναι διαστεροετοπικά (CH₂) και συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες:[a (2.01-2.13 ppm & 2.25-2.37 & 2.69-2.77 ppm) και j (2.58-2.65 & 2.77-2.84 & 2.97-3.07)]. Το πρωτόνιο b εμφανίζεται στα 2.92-3.00 & 3.46-3.58 ppm, ενώ τα αρωματικά πρωτόνια των βενζυλομάδων συντονίζονται στην περιοχή 6.82-7.85 ppm.



Εικόνα 20 Φάσματα ^{13}C -NMR και ^{31}P -NMR της ένωσης **23**.

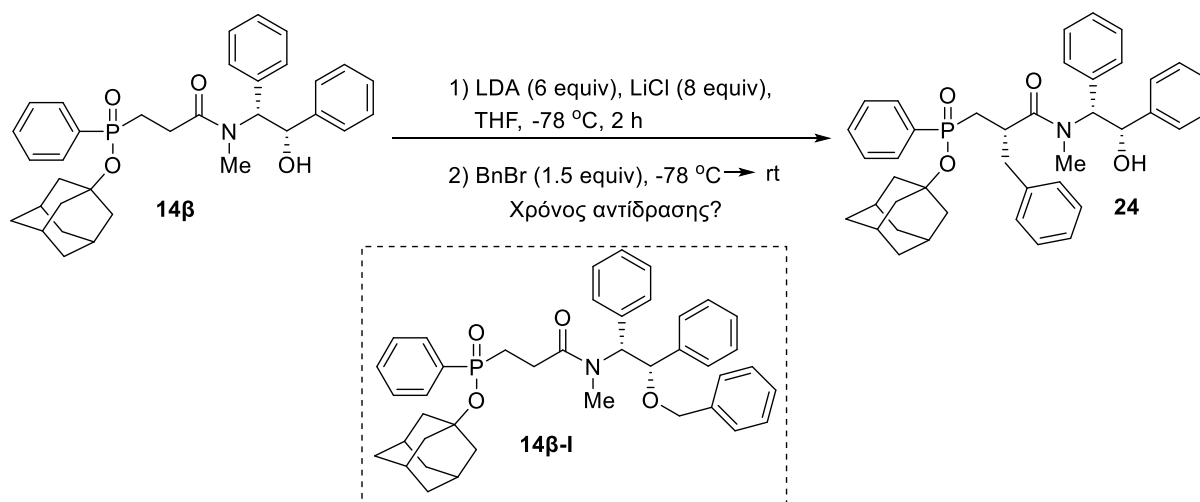
Στο φάσμα ^{13}C NMR (Εικόνα 20) της ένωσης **23** φαίνονται οι άνθρακες e και g της ψευδοεφαιναμίνης στα 61.6 & 61.8 ppm και 72.3 ppm αντίστοιχα. Ο άνθρακας a που βρίσκεται δίπλα στο άτομο P εμφανίζεται ως διπλή στα 34.6 & 35.9 ppm με χαρακτηριστικά υψηλές τιμές $^1J_{\text{PC}}$, 103.4 και 102.7 Hz, αντίστοιχα για τα δύο διαστεροϊσομερή. Ο άνθρακας b συντονίζεται στα 37.9 ppm με $^2J_{\text{PC}} = 4.3$ Hz, ενώ ο άνθρακας του μεθυλενίου l εμφανίζεται ως δυο διπλές κορυφές (λόγω των δυο διαστερομερών) στα 40.6 και 40.9 ppm με σχέσεις λόγω του P : $^3J_{\text{PC}}$: 16.2 και 14.8 Hz. Το μεθύλιο d συντονίζεται στα 30.3 και 30.5 ppm ενώ λόγω των διαμορφωμερών εμφανίζεται και μια κορυφή που αντιστοιχεί στο μεθύλιο στα 33.4 ppm. Τα καρβονύλια των δυο διαστερομερών της ένωσης εμφανίζονται στα 175.4 ($^3J_{\text{PC}} = 2.9$ Hz) & 175.6 ($^3J_{\text{PC}} = 3.6$ Hz). Τα σήματα των ανθράκων j, k, i της αδαμαντυλομάδας εμφανίζονται σε υψηλά πεδία στα 31.1 & 31.13, 35.6 και 44.4 ($^3J_{\text{PC}} = 3.92$ Hz) & 44.5 ($^3J_{\text{PC}} = 3.92$ Hz), αντίστοιχα. Σε πιο χαμηλά πεδία εμφανίζεται ο άνθρακας h στα 82.8 και 83.7 με $^2J_{\text{PC}} = 9.36$ Hz. Τέλος οι αρωματικοί άνθρακες της ένωσης εμφανίζονται στην περιοχή 126-141 ppm. Στο φάσμα ^{31}P NMR εμφανίζονται οι κορυφές των δύο ισομερών της **23** (36.3 & 37.6 ppm), ενώ πρέπει να σημειωθεί πως δε βρίσκονται σε

αναλογία 1:1 καθώς τα δύο ισομερή δεν απομονώθηκαν στο ίδιο ποσοστό κατά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.

3.4.2 Προσπάθειες στερεοεκλεκτικής α -αλκυλίωσης της **14β**

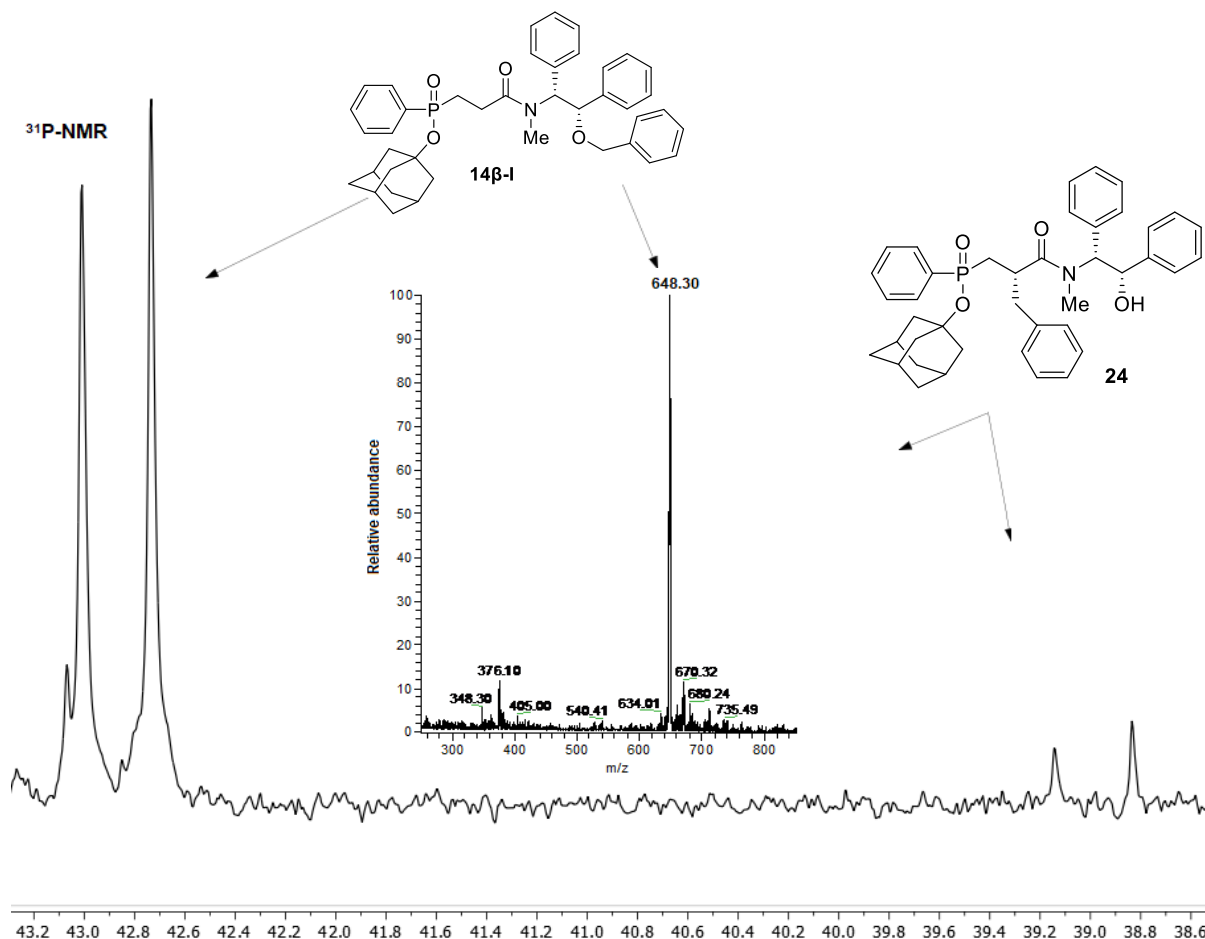
Μετά την επιτυχή αλκυλίωση της **14α** επιχειρήθηκε και η αλκυλίωση της **14β** με τις ίδιες συνθήκες. Στην πρώτη μας προσπάθεια, η εικόνα των φασμάτων ήταν πολύπλοκη και είχε περισσέψει αρχική ουσία (Πίνακας 2). Οπότε, σε μια προσπάθεια βελτιστοποίησης, επαναλήφθηκε η πορεία και μετά την προσθήκη του ηλεκτρονιόφιλου το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση για 4 h στους -78°C και 20min σε rt. Ωστόσο και πάλι τα αποτελέσματα δεν ήταν τα επιθυμητά. Στο φάσμα ^{31}P -NMR εμφανίστηκαν επιπλέον κορυφές στα 39.5 και 39.8 ppm και στο φάσμα ^1H -NMR οι κορυφές του προϊόντος ήταν πολύ χαμηλές. Σε αντίθεση με την πολύ καλή εικόνα που πήραμε για την ένωση **23** και οι δυο προσπάθειες σύνθεσης της **24** έδωσαν μια πιο πολύπλοκη εικόνα και ελάχιστο προϊόν. Παρ'όλα αυτά επιχειρήσαμε να απομονώσουμε το προϊόν από τα μείγματα της αντίδρασης. Παρά τις προσπάθειες μας δεν κατέστη εφικτός ο διαχωρισμός και ο υπολογισμός της απόδοσης σε καμία από τις δυο περιπτώσεις.

Πίνακας 2 Διερεύνηση των συνθηκών A στερεοεκλεκτικής α -αλκυλίωσης της ένωσης **14β**.



	Χρόνος αντίδρασης	Παρατηρήσεις φασμάτων NMR και MS
1	1.5 h στους -78°C και 15 min rt.	³¹ P-NMR: Αρχικό (14β) και κορυφές στα ~38.8, 39 ppm (προϊόν 24), 42.7 & 43 ppm (Ο-αλκυλιωμένο) MS: Αρχικό, προϊόν 24 & διαλκυλιωμένο
2	4 h στους -78°C και 20 min rt.	³¹ P-NMR: ~38.8, 39.2, 39.5, 39.8, 43.3 & 43.6 ppm ¹ H-NMR: Πολύ χαμηλές κορυφές της ομάδας Ad- & του μεθυλίου εφαιναμίνης.

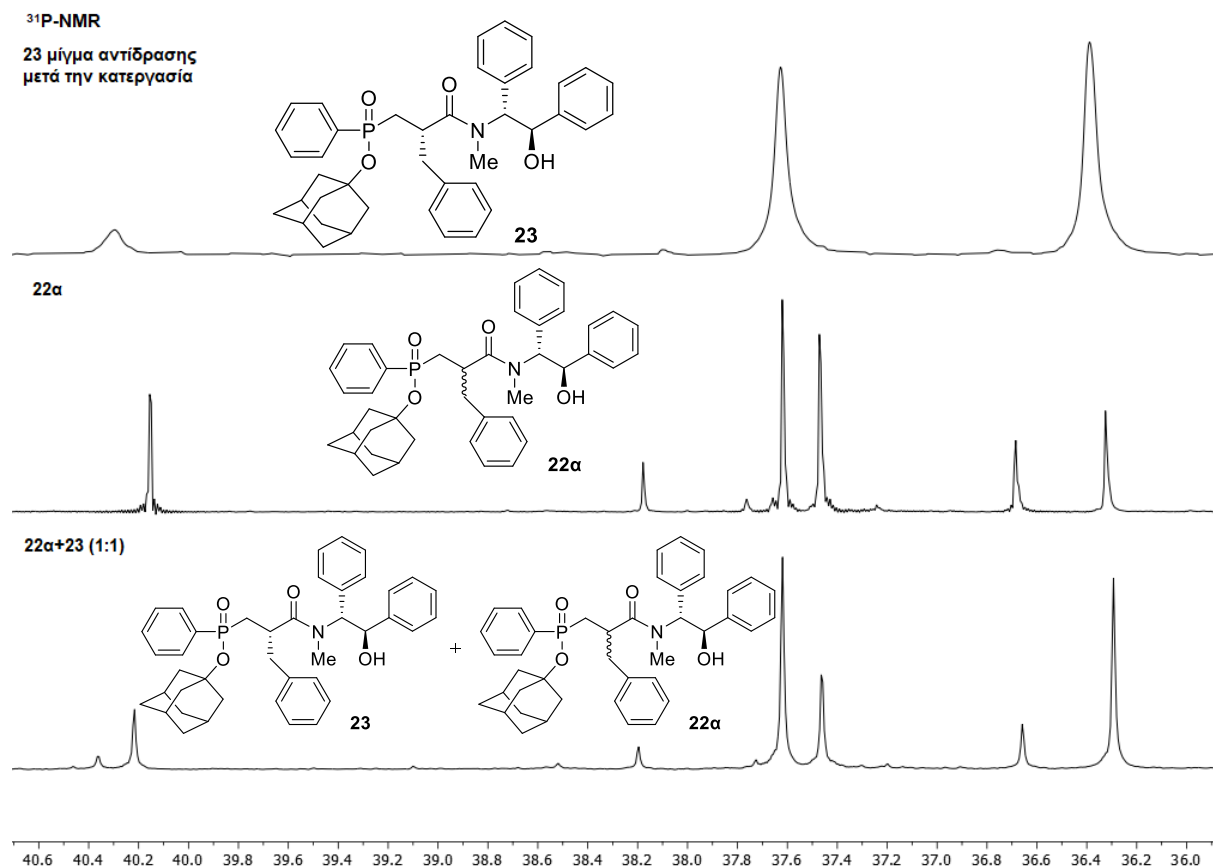
Συγκεκριμένα, κατά την προσπάθεια χρωματογραφικού καθαρισμού κατέστη εφικτή η απομόνωση ενός κλάσματος, το οποίο στο φάσμα μάζας έδωσε μια κύρια κορυφή που αντιστοιχούσε στη μάζα του προϊόντος **24**, όμως στο φάσμα ³¹P-NMR οι κύριες κορυφές ήταν στα 42.7 και 43.0 ppm και σε πολύ μικρό ποσοστό φαίνονταν οι κορυφές του προϊόντος στα 38.8 και 39.1 ppm (Εικόνα 21). Με αυτήν τη σύγκριση καταλήξαμε στην υπόθεση πως εκτός από το επιθυμητό προϊόν παράγεται σε μεγάλο βαθμό και το Ο-αλκυλιωμένο παραπροϊόν **14β-I** (Πίνακας 2). Οι δυσκολίες που αντιμετωπίσαμε για το υπόστρωμα **14β**, τόσο κατά την αλκυλίωση της ένωσης όσο και στη σύνθεση του ρακεμικού **22β**, καθώς και τα πολύ καλά αποτελέσματα που είχε η αλκυλίωση της **14α**, κατέδειξαν την τελευταία ως την καλύτερη επιλογή για να συνεχίσουμε τη διερεύνηση.



Εικόνα 21 Φάσματα $^{31}\text{P-NMR}$ και MS του κλάσματος που απομονώθηκε κατά την προσπάθεια σύνθεσης της ένωσης 24 μετά τον χρωματογραφικό καθαρισμό.

3.4.3 Στερεοεκλεκτικότητα της α -αλκυλίωσης της 14α

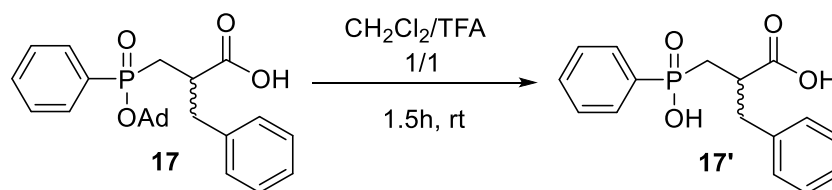
Τελευταίο βήμα ήταν να επιβεβαιώσουμε την υψηλή στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 22 στο φάσμα της ένωσης **23** (πριν το χρωματογραφικό καθαρισμό) φαίνονται σε μικρό ποσοστό κάποιες κορυφές που αντιστοιχούν στο άλλο διαστερομερές στα 36.7 και 37.5 ppm. Στο φάσμα του ρακεμικού **22α** φαίνονται τα 4 διαστερομερή και ανά δυο εναντιομερή της ένωσης. Στο τρίτο φάσμα φαίνεται το φάσμα $^{31}\text{P-NMR}$ ενός μίγματος 1:1 της **22α** με την **23**. Με την προσθήκη της **23** στην **22α** φαίνεται αύξηση των κορυφών στα 36.3 και 37.6 ppm που αντιστοιχούν στο επιθυμητό διαστερομερές **23**, αντίθετα οι κορυφές στα 36.7 και 37.5 ppm, που αντιστοιχούν στο άλλο διαστερομερές, φάνηκαν μειωμένες αναλογικά. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι η αντίδραση αλκυλίωσης κατά τη σύνθεση της ένωσης **23** πραγματοποιήθηκε με πολύ υψηλή στερεοεκλεκτικότητα ($dr > 99\%$).



Εικόνα 22 Φάσματα ³¹P-NMR της 23 (μίγμα μετά την κατεργασία), της 22α και μίγματος των δύο σε αναλογία 1:1.

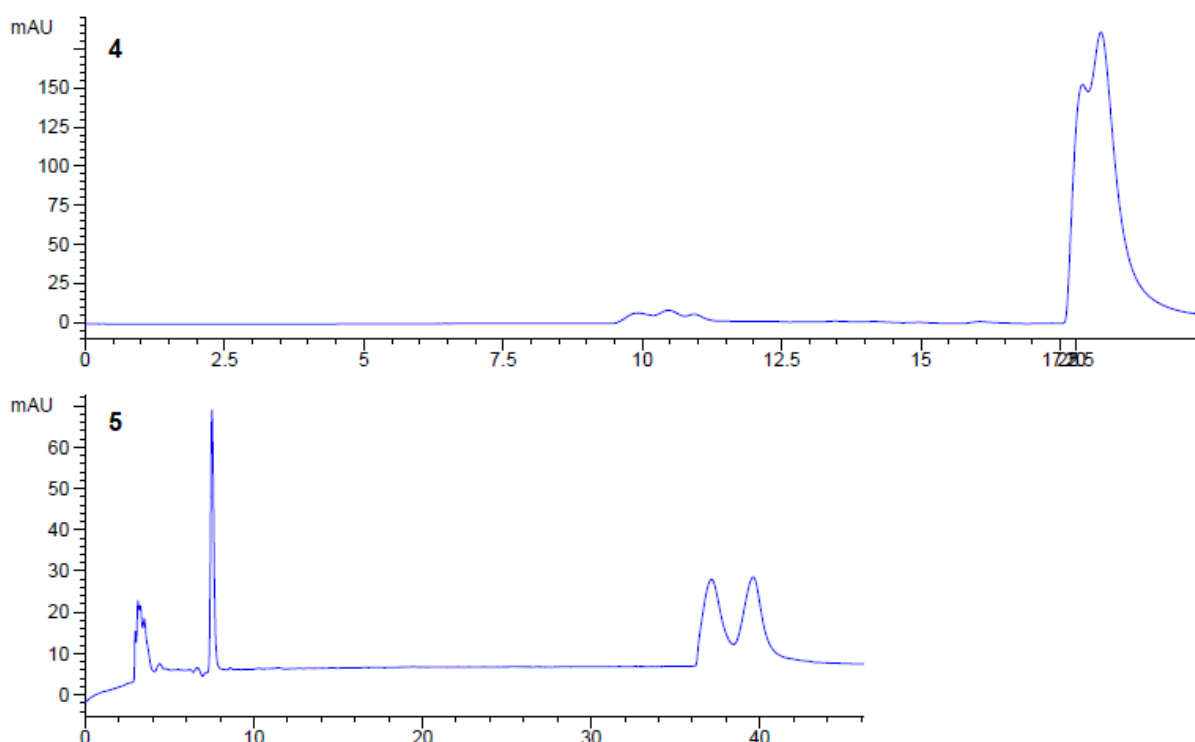
3.5 Διερεύνηση μεθόδου υγρής χρωματογραφίας για διαχωρισμό εναντιομερών των ενώσεων τύπου 17'

Έχοντας πλέον καταφέρει να παραλάβουμε στερεοεκλεκτικά την **23** θελήσαμε να προετοιμάσουμε μια μέθοδο η οποία θα επιβεβαιώσει τη διατήρηση της στερεοχημείας των αλκυλιωμένων ενώσεων **17'**, που θα προκύψουν μετά τη απομάκρυνση της ψευδοεφαιναμίνης. Έτσι σκεφτήκαμε να χρησιμοποιήσουμε χειρόμορφη HPLC στην οποία θα ήταν δυνατός ο διαχωρισμός των εναντιομερών ενώσεων **17'**. Για να το πετύχουμε αυτό έπρεπε να βρεθεί ένα σύστημα έκλουσης κατάλληλο για τις ενώσεις που θα αναλύαμε. Με διάσπαση της αδαμαντυλο-ομάδας από την ένωση **17** προέκυψε η ένωση τύπου **17'**, (Σχήμα 22) με την οποία αποφασίσαμε να ξεκινήσουμε τη διερεύνηση της μεθόδου διαχωρισμού.



Σχήμα 22 Διάσπαση της αδαμαντυλο-ομάδας με TFA σε CH₂Cl₂.

Η χειρόμορφη στήλη HPLC που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των ενώσεων **17'** είναι κανονικής φάσης και ως διαλύτες για το σύστημα έκλουσης χρησιμοποιήθηκαν εξάνιο και ισοπροπανόλη ή μεθανόλη ως πολικό συστατικό. Στον Πίνακα 3, παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των προσπαθειών μας. Ξεκινήσαμε τις δοκιμές με βαθμιδωτή έκλυση 40%→55% iPrOH, όπως φαίνεται στην καταχώρηση 1 του Πίνακα 3. Με τη μέθοδο αυτή δεν επετεύχθη ο διαχωρισμός των εναντιομερών και συνεχίσαμε τη διερεύνηση ισοκρατικών συστημάτων ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα διαχωρισμού. Δοκιμάσαμε διάφορα συστήματα από 40% έως 5% i-PrOH. Σε 20% i-PrOH επιτυγχάνεται διαχωρισμός σε μικρό βαθμό ενώ σε 5% i-PrOH ο διαχωρισμός ήταν ικανοποιητικός. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένη καταβύθιση μέσα στη στήλη που δεν βελτιώθηκε με χρήση TFA ως πρόσθετο.



Εικόνα 23 Ενδεικτικά HPLC χρωματογραφήματα 4 και 5 της ένωσης **17'**.

Πίνακας 3 Προσπάθειες διαχωρισμού των εναντιομερών της 17' με χειρόμορφη HPLC.

	Σύστημα έκλουσης			Παρατηρήσεις ¹
	i-PrOH%	Εξάνιο%	TFA%	
1 ²	40→55	55→45	-	Μη επιτυχής διαχωρισμός. 1 κορυφή, 13 min.
2 ²	40	60	-	Μη επιτυχής διαχωρισμός. 1 κορυφή, 12 min.
3 ²	30	70	-	Μη επιτυχής διαχωρισμός. 1 κορυφή, 14 min.
4 ²	20	80	-	Μικρός διαχωρισμός, κορυφή στα 17 min.
5 ²	10	90	-	Δυο κορυφές, σχετικά ικανοποιητικός διαχωρισμός. Στα ~25-27 min.
7 ³	5	95	-	Δυο κορυφές, σχετικά ικανοποιητικός διαχωρισμός. Στα 37 & 40 min.

¹ Όλα τα δείγματα ήταν της ίδιας συγκέντρωσης 1 mg/ml και οι απορροφήσεις αναφέρονται στα 254 nm. ² Η ροή στα 0.5 ml/min. ³ Η ροή στο 1 ml/min. ⁴ Η ροή στα 1.3 ml/min.

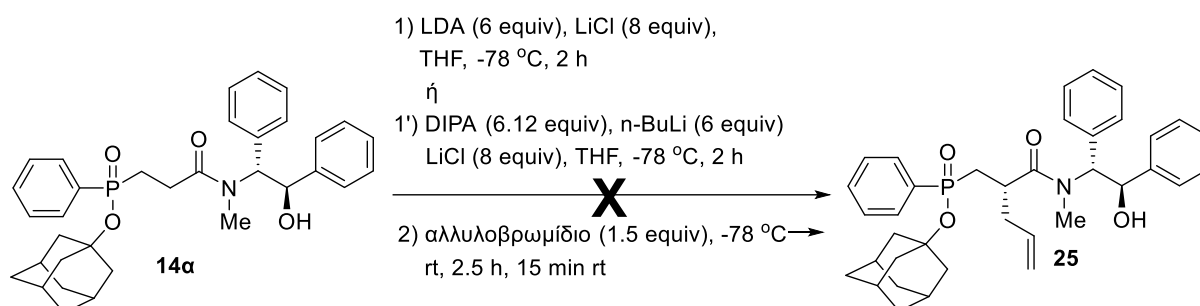
3.6 Διερεύνηση της στερεοεκλεκτικής μεθόδου και σύνθεση υποστρωμάτων

Στη συνέχεια επιχειρήσαμε να εφαρμόσουμε τη μέθοδο στερεοεκλεκτικής αλκυλίωσης με τις συνθήκες A που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 3.4.1 (Σχήμα 21) για τη σύνθεση υποστρωμάτων με ποικίλες πλευρικές αλυσίδες κάποιες εκ των οποίων θα επέτρεπαν και την περαιτέρω διαφοροποίηση της θέσης.

3.6.1 Αρχικές προσπάθειες σύνθεσης της ένωσης 25

Πρώτος μας στόχος ήταν η σύνθεση του υποστρώματος **25** με τις συνθήκες A και αλλυλοβρωμίδιο ως ηλεκτρονιόφιλο (Σχήμα 23). Προς έκπληξη μας τα αποτελέσματα δεν ήταν τα αναμενόμενα, αφού σε κάθε προσπάθεια πήραμε πίσω την αρχική ύλη. Επιχειρήθηκε η αλκυλίωση σε δυο κλίμακες των 50 και 200 mg με τις συνθήκες A, χωρίς αποτέλεσμα, ενώ ανακτήθηκε το αρχικό και στις δυο περιπτώσεις. Αναζητώντας την αιτία αυτών των αποτυχιών σκεφτήκαμε να πραγματοποιήσουμε μια δοκιμαστική αντίδραση με in situ σύνθεση του LDA. Με τη συγκεκριμένη πορεία σχηματίστηκε πρώτα το LDA με προσθήκη του n-BuLi σε διάλυμα της

δισοπροπυλαμίνης (DIPA) σε άνυδρο THF στους -78°C [112] και στη συνέχεια προστέθηκε διάλυμα της **14a** σε άνυδρο THF, ώστε να σχηματιστεί το ενολικό ιόν. Ωστόσο και αυτή η προσπάθεια είχε τα ίδια αποτελέσματα καθώς τα φάσματα ^1H και ^{31}P NMR έδειξαν ξεκάθαρα την αρχική ένωση **14a** και καθόλου προϊόν.

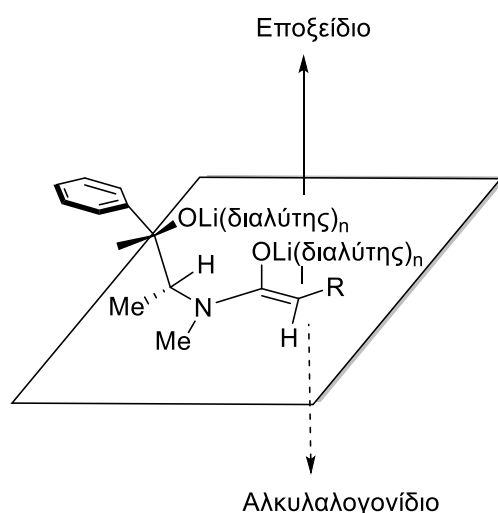


Σχήμα 23 Αποτυχημένες προσπάθειες σύνθεσης της **25**.

Για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε καλύτερα τη φύση της αντίδρασης και να βρούμε την αιτία για αυτές τις αποτυχίες αναζητήσαμε στη βιβλιογραφία αναφορές για τον μηχανισμό της αντίδρασης, ο οποίος μέχρι και σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

3.6.2 Μηχανισμός της α -αλκυλίωσης με τη χρήση αμιδίων ψευδοεφεδρίνης

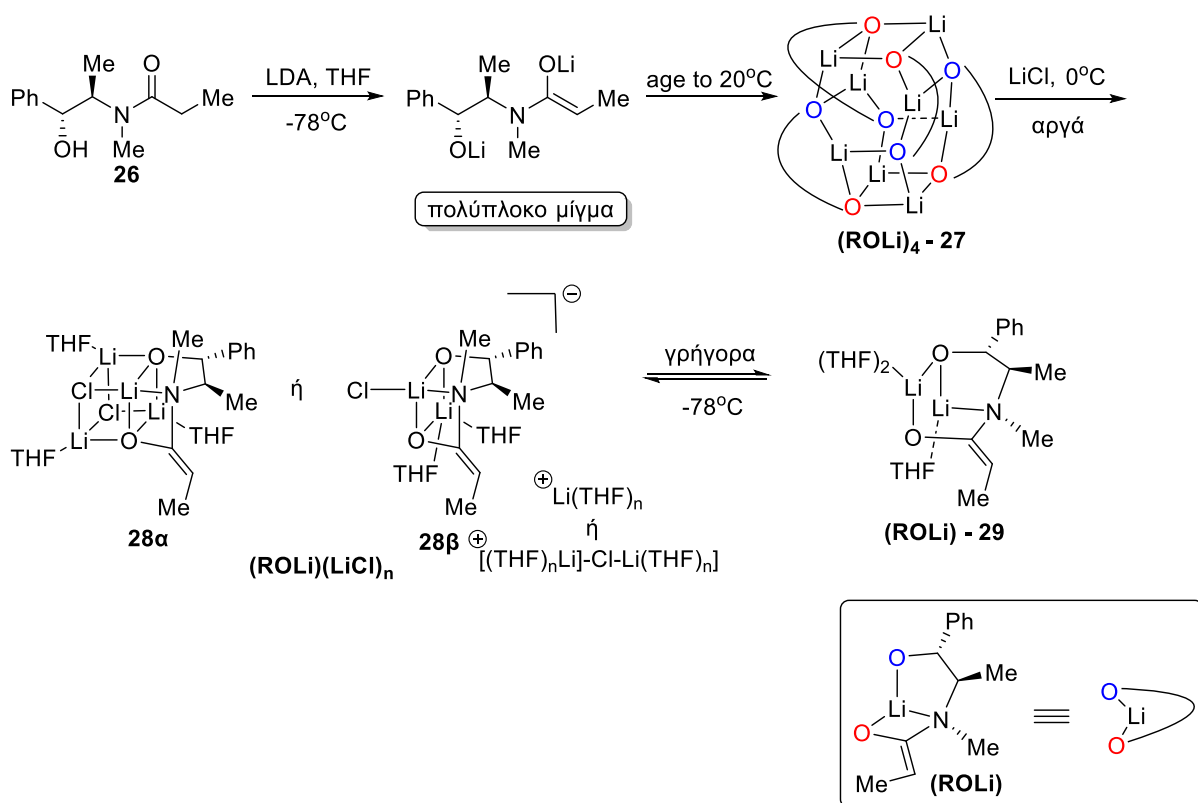
Το 1997 οι προσπάθειες του Myers να μελετήσει τις ενδιάμεσες ενολικές δομές των αμιδίων της ψευδοεφεδρίνης στάθηκαν ανεπιτυχείς [112]. Έτσι, για να αιτιολογήσει την απροσδόκητα υψηλή στερεοεκλεκτικότητα των αλκυλίωσεων συνέκρινε τα αμίδια ψευδοεφεδρίνης με αυτά της προλινόλης. Η δομική ομοιότητα τους αλλά και η διαφορετική στερεοεκλεκτικότητα των προϊόντων της αλκυλίωσης, ανάλογα με το αν χρησιμοποιούνται αλκυλαλογονίδια ή εποξειδία, οδήγησε στο συμπέρασμα πως η πηγή της στερεοεκλεκτικότητας για τα δυο μόρια μπορεί να είναι κοινή [112]. Με βάση την υπόθεση που είχε διατυπώσει ο Askin για τα αμίδια προλίνης [154], ο Myers υπέθεσε πως η μεταβατική κατάσταση ευνοεί την προσβολή του ηλεκτρονιόφιλου μόνο από την μια μεριά του σχηματιζόμενου ενολικού ανιόντος. Οι μηχανιστικές υποθέσεις του Myers υποστηρίζουν ότι το κύριο προϊόν προκύπτει από την ηλεκτρονιόφιλη προσβολή του (*Z*)-ενολικού ενδιαμέσου (το οξυγόνο του ενολικού διπλού δεσμού να είναι *syn* με τον υποκατάσταση στο άλλο άκρο του ενολικού διπλού δεσμού, Σχήμα 24) [112]. Παρότι το σκεπτικό αυτό εξηγεί το στερεοχημικό αποτέλεσμα πολλές παράμετροι που επηρεάζουν τη δομή της μεταβατικής κατάστασης δε λήφθηκαν υπόψη [112].



Σχήμα 24 Προτεινόμενη μεταβατική κατάσταση από τον Myers [112].

Το 2018 ο Collum και οι συνεργάτες ήρθαν να συμπληρώσουν κάποια από αυτά τα κενά, ενώ έφεραν στο φως νέες πληροφορίες για τις συνθήκες και το μηχανισμό της αντίδρασης. Παρότι μελετήθηκε πληθώρα ενολικών παραγώγων οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στο ενολικό ιόν του προπιονικού παραγώγου **26** (Σχήμα 25) για τις δομικές τους μελέτες, καθώς και την μελέτη της επίδρασης που έχει το LiCl και η θέρμανση στα ενδιάμεσα της αντίδρασης. Πειράματα φασματοσκοπίας NMR και IR, καθώς και κρυσταλλογραφικές και υπολογιστικές μελέτες έδειξαν πως τα διανιόντα που προκύπτουν μετά την αποπρωτονίωση οργανώνονται σε συσσωματώματα με δομή **27**. Ωστόσο η ενολοποίηση στους -78°C που λαμβάνει χώρα η αντίδραση παρέχει ένα πολύπλοκο μίγμα, το οποίο μόνο έπειτα από θέρμανση σε rt παρέχει το επιθυμητό **27**. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται ως ωρίμανση (aging). Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε πως το **27** είναι ένα αδρανές μόριο, το οποίο χρειάζεται ενεργοποίηση και ακριβώς αυτό πετυχαίνει η χρήση περίσσειας LiCl. Το χλωριούχο λίθιο σχηματίζει δραστικά μικτά συσσωματώματα με τα ενολικά ιόντα, τα οποία δεν έχουν ταυτοποιηθεί, αλλά προτάθηκαν ως πιθανές δομές οι **28α** και **28β**. Εντούτοις, σύμφωνα με τις μελέτες ο σχηματισμός τους σε χαμηλές θερμοκρασίες, της τάξης των -80°C , είναι πολύ αργός και χρειάζεται θέρμανση για να σχηματιστούν οι δραστικές αυτές δομές. Εν ολίγοις, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το LiCl και η θέρμανση λειτουργούν συνδυαστικά καταλύοντας το δύσκολο μετασχηματισμό του αδρανούς $(\text{ROLi})_4\text{-27}$ προς το δραστικότερο $(\text{ROLi})(\text{LiCl})_n$. Αυτό ακριβώς, το πρόβλημα του αργού σχηματισμού του $(\text{ROLi})(\text{LiCl})_n$, ξεπέρασε ο Myers και οι συνεργάτες του θερμαίνοντας το μίγμα της αντίδρασης, ακόμα και αν δεν τους ήταν τότε γνωστό. Αντίθετα με την προηγούμενη μετατροπή, η ισορροπία του

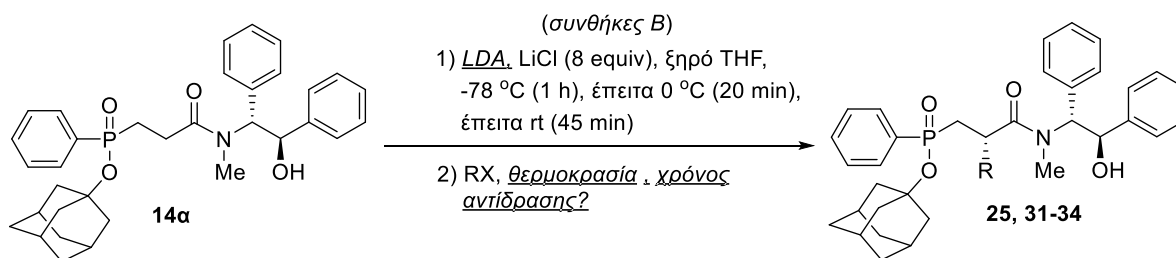
(ROLi)(LiCl)_n με το διλιθιωμένο μονομερές **(ROLi)-28** φαίνεται να υφίσταται ταχεία εναλλαγή (Σχήμα 25) [155].



Σχήμα 25 Προτεινόμενες ενδιάμεσες δομές των παραγώγων των ενολικών ιόντων των αμιδίων ψευδοεφεδρίνης.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 25, οι ερευνητές επιβεβαίωσαν μια άγνωστη μέχρι τότε αλληλεπίδραση μεταξύ του αζώτου της ψευδοεφεδρίνης και του λιθίου, η οποία υποθέτουν πως παίζει ρόλο και στο στεreoχημικό έλεγχο της αντίδρασης. Λαμβάνοντας όλες τις παραπάνω παρατηρήσεις υπόψη και σε συνδυασμό με υπολογιστικές μελέτες η ερευνητική ομάδα του Collum πρότεινε τρεις πιθανές μεταβατικές καταστάσεις **30α**, **30β** και **30γ** που βασίζονται στις δομές **28α**, **28β** και **29** αντίστοιχα (Σχήμα 26). Από αυτές οι **30β** και **30γ** φαίνεται να συμφωνούν με τα πειραματικά δεδομένα και την εξάρτηση που φάνηκε να έχει ο ρυθμός της αντίδρασης από το THF. Από την άλλη, ενώ η **30α** συμφωνούσε με τα πειραματικά αποτελέσματα, δεν ήταν αυτή που υπέδειξαν οι υπολογιστικές μελέτες ως προτιμητέα. Παρά τις προσπάθειες, δεν έλαβαν κάποια συγκεκριμένη απάντηση που θα εξηγούσε το στεreoχημικό αποτέλεσμα της αντίδρασης. Καμία από τις προτεινόμενες δομές που μελετήθηκαν δεν υπέδειξε κάποια συγκεκριμένη κοιλότητα που να προτιμάει το ηλεκτρονιόφιλο για να προσεγγίσει το μόριο. Παρατηρήθηκε

Πίνακας 4 Διερεύνηση συνθηκών αλκυλίωσης B και σύνθεση υποστρωμάτων 24, 30-33.

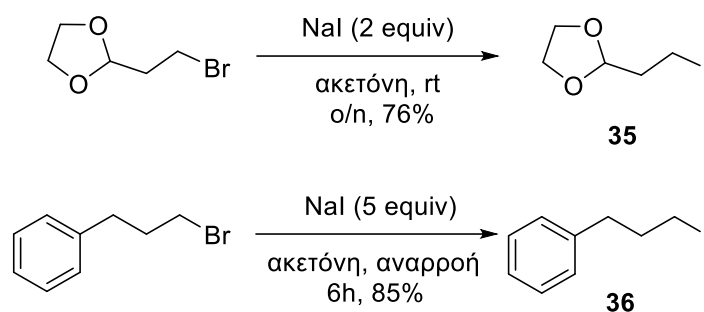


	Ηλεκτρονιόφιλο	LDA (equiv)	RX (equiv)	T (°C) και χρόνος αντίδρασης	α	Παρατηρήσεις
25		5	1.5	-78 °C, 2.5 h & 15 min rt	30% ²	Δεν ολοκληρώθηκε. Αρκετές επιπλέον κορυφές στο ³¹ P-NMR.
31		5	1.5	-78 °C → -20 °C, 2.5 h & 15 min rt	42% ¹	Δεν ολοκληρώθηκε. Αρχικό και κορυφή στα 41ppm (ίσως διαλκυλιωμένο παραπροϊόν)
32		6	2.5	-78 °C → 0 °C, 2.5 h & 15 min rt	6% ²	Πολύ χαμηλή μετατροπή, μη επιτυχής χρωματογραφικός καθαρισμός.
33		5	1.5	-78 °C, 2.5 h & 15 min rt	8% ¹	~10% από ³¹ P-NMR. Παραπροϊόν β-απόσπασης του ιωδιδίου.
		5	3	-78 °C → -30 °C o/n		~20% από ³¹ P-NMR. Παραπροϊόν β-απόσπασης.
34		3	3.5	-78 °C → 0 °C, o/n & 2 h rt	-	Η αντίδραση δεν προχώρησε.
		5	3.5	-78 °C → 0 °C, o/n & 2 h rt	13% ¹	Πολύπλοκο μίγμα ³¹ P-NMR

¹ Έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό της ένωσης. ² Από ολοκλήρωση ³¹P-NMR του μίγματος της αντίδρασης.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί πως τα ιωδιδια **35** και **36** που χρησιμοποιήθηκαν για τις αλκυλίωσεις παρασκευάστηκαν από τα αντίστοιχα

βρωμίδια, τα οποία ήταν διαθέσιμα στο εργαστήριο. Για την μετατροπή ακολουθήθηκαν οι πορείες που φαίνονται στο Σχήμα 27. Για το **35** ακολουθήθηκαν οι αναλογίες που αναφέρουν οι Louafi et al. με κάποιες τροποποιήσεις. Έτσι σε διάλυμα του αντίστοιχου βρωμιδίου σε ακετόνη προστέθηκε ιωδιούχο νάτριο και αφήθηκε υπό ανάδευση ο/ν [156]. Το επιθυμητό προϊόν παρελήφθη με απόδοση 76% έπειτα από κατεργασία. Αντίστοιχα για τη σύνθεση του 3-ιωδο-πρόπυλοβενζολίου χρησιμοποιήθηκε περίσσεια NaI και έπειτα από βρασμό με αναρροή παραλήφθηκε η ένωση **36** με απόδοση 85% [157].



Σχήμα 27 Σύνθεση των ιωδιδίων **35** και **36**.

Όσον αφορά τη διερεύνηση των αντιδράσεων αλκυλίωσης, αρχικά, δοκιμάστηκε η σύνθεση της **25** με τις νέες συνθήκες με προσθήκη 1.5 equiv αλλυλοβρωμιδίου στους $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ για 2.5 h και για 15 min σε rt, όπως και στις συνθήκες A. Η αντίδραση προχώρησε, ωστόσο έμεινε και αρχική ύλη και παράχθηκαν πολλά επιπλέον παραπροϊόντα, όπως έγινε εμφανές από τις κορυφές στα 42-42.7 ppm στο φάσμα ^{31}P -NMR. Η απόδοση της αντίδρασης βρέθηκε $\sim 30\%$, από ολοκλήρωση του ^{31}P -NMR του μίγματος της αντίδρασης. Η εικόνα που πήραμε μπορεί να μην ήταν η βέλτιστη, αλλά φάνηκε η πορεία της αντίδρασης να επηρεάζεται από το ηλεκτρονιόφιλο που θα χρησιμοποιηθεί. Έτσι, θελήσαμε να δοκιμάσουμε τις συνθήκες και σε άλλα υποστρώματα, ώστε να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα συνολικά. Για την ένωση **31** με σκοπό να αυξήσουμε την απόδοση της αντίδρασης αποφασίσαμε να αυξήσουμε τη θερμοκρασία σταδιακά στους $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, όπου παρέμεινε υπό ανάδευση για 2.5h και τέλος αυξήθηκε σε rt για 15 min. Αυτήν τη φορά η απόδοση της αντίδρασης ήταν 42%, ωστόσο και πάλι δεν ολοκληρώθηκε, αλλά παρατηρήθηκε σε ποσοστό 16% και μια κορυφή στα 41 ppm, ενδεχομένως διαλκυλιωμένο παραπροϊόν.

Από προηγούμενη μελέτη του εργαστηρίου με τα αμίδια της εφεδρίνης, όπως αναφέρθηκε στην Παράγραφο 3.1 (Σχήμα 11), γνωρίζαμε πως η προσθήκη ηλεκτρονιόφιλου με την ομάδα του διοξολανίου παρουσίαζε προβλήματα. Έτσι αποφασίσαμε να αυξήσουμε τα ισοδύναμα από 1.5 σε 2.5, τη θερμοκρασία στους 0 °C, ενώ θελήσαμε να ελέγξουμε αν επιπλέον βάση (6 equiv) θα βελτίωνε την εικόνα της αντίδρασης. Παρ'όλα αυτά η αντίδραση δεν προχώρησε όπως περιμέναμε. Η μετατροπή σε προϊόν ήταν χαμηλή ενώ η προσπάθεια χρωματογραφικού καθαρισμού της **32** στάθηκε ανεπιτυχής. Η πολύ χαμηλή μετατροπή αποδόθηκε στη δραστηριότητα του ηλεκτρονιόφιλου, αν και χρησιμοποιήθηκε ιωδίδιο, οπότε συνεχίσαμε τις προσπάθειες σύνθεσης υποστρωμάτων με άλλα ηλεκτρονιόφιλα.

Για τη σύνθεση της **33** έγιναν δυο προσπάθειες αλκυλίωσης του υποστρώματος **14a**. Στην πρώτη επαναλήφθηκαν οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για την ένωση **25** με απογοητευτικά αποτελέσματα, καθώς η αντίδραση φάνηκε να προχώρησε μόλις 10%, ενώ παρατηρήθηκαν και κορυφές στο φάσμα ¹H-NMR που αποδόθηκαν στο παραπροϊόν β-απόσπασης του αλκυλαλογονιδίου. Για να αποφύγουμε τα παραπάνω, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε μεγαλύτερη περίσσεια του 2-ιωδο-αιθυλοβενζολίου (3 equiv) και να αφεθεί το μίγμα της αντίδρασης υπό ανάδευση στους -30 °C ο/η. Ωστόσο και αυτή η αλλαγή δεν έφερε ικανοποιητικά αποτελέσματα, αφού φάνηκε να έχει προχωρήσει μόλις 20%. Μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό της ένωσης **33** λήφθηκε συνολική απόδοση 8%. Στη συνέχεια θελήσαμε να δοκιμάσουμε να προσθέσουμε ένα αντίστοιχο ηλεκτρονιόφιλο, απλά με έναν επιπλέον άνθρακα για δυο λόγους: 1) να αποφύγουμε το φαινόμενο της β-απόσπασης που υφίσταται το 2-ιωδο-αιθυλοβενζόλιο και 2) να ελέγξουμε μήπως ευθύνεται η στερεοχημική παρεμπόδιση για τη χαμηλή μετατροπή. Οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για την ένωση **34** ήταν οι πιο δραστικές από όσες είχαμε χρησιμοποιήσει μέχρι εκείνη τη στιγμή, καθώς προστέθηκαν 3.5 equiv αλκυλαλογονιδίου **36** και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση στους 0 °C ο/η και 2h σε rt. Ταυτόχρονα θελήσαμε να ελέγξουμε αν αυτή η περίσσεια LDA που χρησιμοποιούσαμε ήταν πράγματι απαραίτητη, οπότε διεξάχθηκαν δυο πειράματα με 3 και 5 ισοδύναμα βάσης αντίστοιχα. Η πρώτη δεν έδωσε την επιθυμητή εικόνα στο φάσμα ³¹P-NMR, αφού προέκυψαν μη αναμενόμενες κορυφές, τις οποίες δε μπορούσαμε να αποδώσουμε σε ούτε σε προϊόν, ούτε σε αρχικό. Αντιθέτως, η

αντίδραση με τα 5 eqivn βάσης προχώρησε και έδωσε προϊόν, χωρίς να φαίνεται αρχικό, όμως μετά τον καθαρισμό του **34** η απόδοση ήταν μόλις 13%.

3.6.4 Αναθεώρηση των συνθηκών αλκυλίωσης

Παρά τις αλληπάλληλες προσπάθειες και τις τροποποιήσεις που κάναμε για να βελτιστοποιήσουμε τις συνθήκες της αντίδρασης τα αποτελέσματα δεν ήταν τα επιθυμητά. Η δραστικότητα του ηλεκτρονιόφιλου φάνηκε να παίζει καθοριστικό ρόλο για το αποτέλεσμα, αλλά δεν είναι ο μόνος παράγοντας που οδήγησε σε τόσο χαμηλές μετατροπές. Σκεφτήκαμε πως κομβική διαφορά στις συνθήκες που αναπτύξαμε εμείς σε σχέση με αυτές που χρησιμοποίησε ο Myers, και για την ψευδοεφεδρίνη [112] και την ψευδοεφαιναμίνη [147], αποτελεί η χρήση μεγάλης περίσσειας LDA. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η περίσσεια βάσης είναι απαραίτητη, καθώς πειράματα με λιγότερα ισοδύναμα δεν έφεραν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Ταυτόχρονα, ανατρέχοντας σε δημοσίευση του 2019 [155], όπου οι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση που έχουν διάφορες παράμετροι στην αντίδραση αλκυλίωσης της **26**, και δυο από τα αποτελέσματα που προέκυψαν είναι τα εξής:

1. Κινητικές μελέτες έδειξαν πως ο σχηματισμός του συσσωματώματος **27** εξαρτάται από τη συγκέντρωση τόσο του LiCl όσο και του ενολικού ιόντος.
2. Το THF φάνηκε να παίζει και αυτό ρόλο στο σχηματισμό του **27**, και μάλιστα αυξανόμενης της συγκέντρωσης του αυξάνεται ο ρυθμός σχηματισμού του τελευταίου.

Λαμβάνοντας υπόψη όλες τις παραπάνω παραμέτρους καταλήξαμε πως ίσως ο σχηματισμός του δραστικού ενδιάμεσου να επηρεάζεται συνολικά από τη στοιχειομετρία της αντίδρασης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία μας, για να μπορέσει να προχωρήσει ομαλά ο σχηματισμός του ενδιάμεσου τύπου **27** θα πρέπει το LDA, το LiCl και το THF να βρίσκονται σε μια ορισμένη αναλογία μεταξύ τους, η οποία θα είναι σύμφωνη με αυτήν που είχε αναπτύξει ο Myers [147].

3.6.5 Έλεγχος νέων συνθηκών αλκυλίωσης και σύνθεση υποστρωμάτων

Έπειτα από τις παραπάνω διαπιστώσεις αποφασίσαμε να προχωρήσουμε στον έλεγχο των νέων συνθηκών αλκυλίωσης. Αφού ελέγξαμε τις αναλογίες που χρησιμοποίησε ο Myers [147] τροποποιήσαμε ανάλογα και αυτές που θα

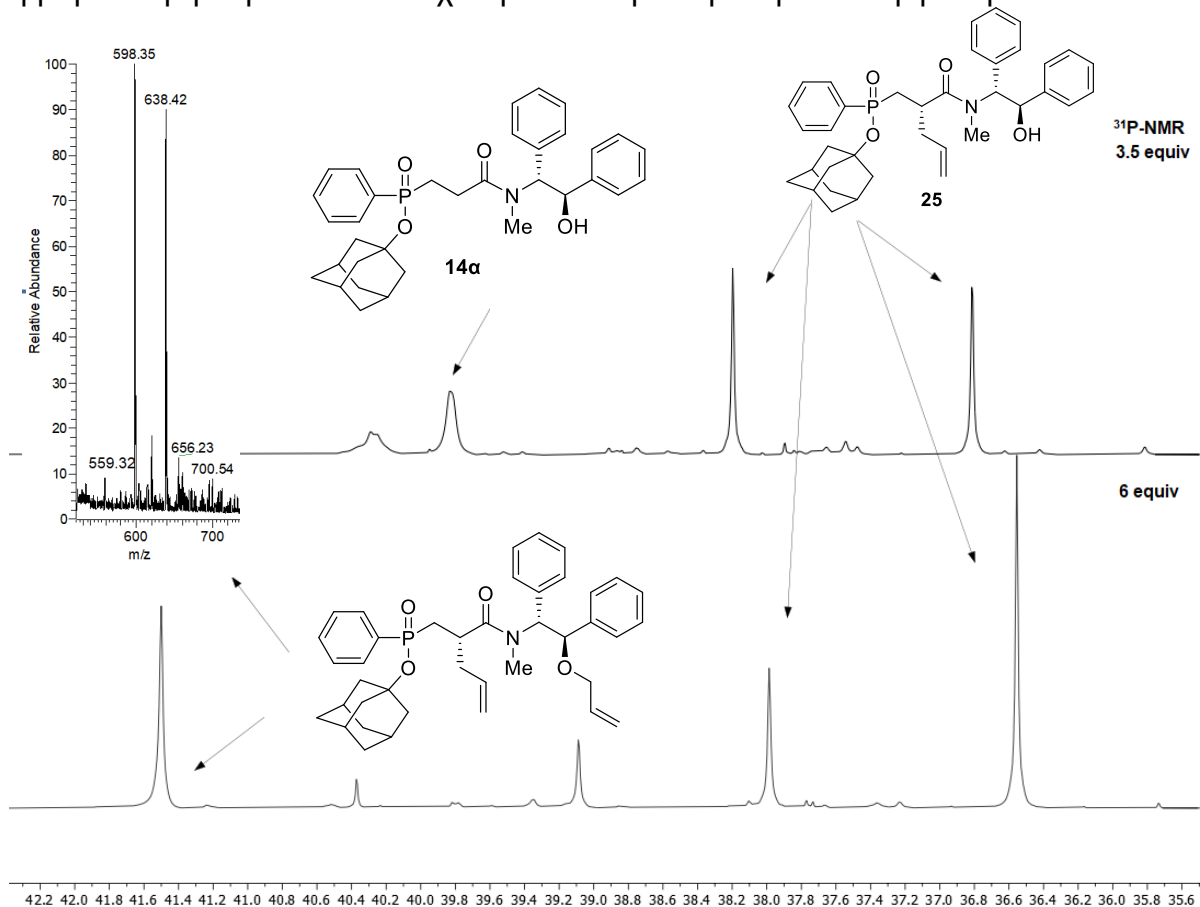
χρησιμοποιούσαμε (Πίνακας 5). Οι πειραματικές μας προσπάθειες φαίνονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 5 Αναλογίες που προκύπτουν με βάση του Myers.

Αναλογίες	LDA (equiv)	LiCl (equiv)	THF (mL/mmol)
Myers	2	6	6.5
(A)	3.5	10.5	11
(B)	6	18	20
(Γ)	5	15	16

Οι πρώτες δοκιμές έγιναν χρησιμοποιώντας ως ηλεκτρονιόφιλο το αλλυλοβρωμίδιο, με την ελπίδα πως θα βελτιωθεί η πορεία της αντίδρασης και η απόδοση σε σχέση με την προηγούμενη (Πίνακας 4). Ταυτόχρονα, θελήσαμε να επιβεβαιώσουμε την ανάγκη για μεγάλη περίσσεια LDA με τις νέες συνθήκες. Έτσι, για την αλκυλίωση με το αλλυλοβρωμίδιο πραγματοποιήσαμε δυο πειράματα, ένα με 3.5 και ένα με 6 equiv LDA και αντίστοιχες αναλογίες LiCl και THF. Χρησιμοποιήθηκαν 2.5 equiv αλκυλαλογονιδίου και η αλκυλίωση πραγματοποιήθηκε στους 0°C. Η αντίδραση με τις αναλογίες A δεν περατώθηκε και εκτός από τις κορυφές του προϊόντος στο φάσμα ³¹P-NMR παρατηρήθηκαν και πολλές μικρές κορυφές από τα 35.8-39 ppm. Αντιθέτως, με τις αναλογίες B το αρχικό καταναλώθηκε πλήρως αλλά παρατηρήθηκε σε μεγάλο ποσοστό και διαλκυλίωση, η οποία επιβεβαιώθηκε και με φάσμα MS (Εικόνα 24). Μια παρατήρηση που κάναμε σε αυτό το σημείο αφορά τη μεγαλύτερη τάση που έχει το ένα από τα δυο διαστερομερή για διαλκυλίωση. Ενώ οι κορυφές του προϊόντος σχηματίζονται στην ίδια αναλογία στην προκειμένη περίπτωση η μια παρουσιάζεται μικρότερη (Εικόνα 24), πιθανώς λόγω της μετατροπής της προς το διαλκυλιωμένο παραπροϊόν. Έγιναν προσπάθειες καθαρισμού του προϊόντος από τα μίγματα και των δυο αντιδράσεων, ωστόσο ο καθαρισμός ήταν εφικτός μόνο στην πρώτη για την οποία βρέθηκε απόδοση 28%. Το αποτέλεσμα της αλκυλίωσης με τα 6 equiv LDA αποδόθηκε στη μεγαλύτερη περίσσεια (2.5 equiv) του ηλεκτρονιόφιλου που χρησιμοποιήθηκε. Αρχικά θεωρήσαμε πως ήταν απαραίτητα για να περατωθεί η αντίδραση, αφού με τις συνθήκες B, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε 1.5 equiv,

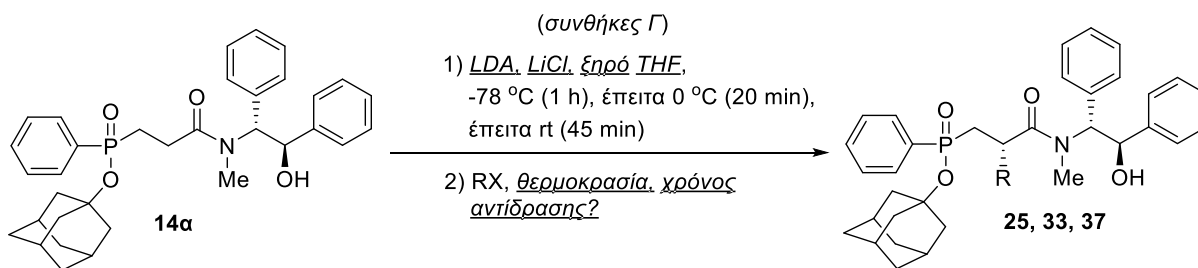
παρέμεινε αρχικό. Ωστόσο το αλλυλοβρωμίδιο είναι ένα δραστικό ηλεκτρονιόφιλο και η μεγαλύτερη περίσσεια δεν είχε την ευνοϊκή επίδραση που περιμέναμε.



Εικόνα 24 Συγκριτικά φάσματα $^{31}\text{P-NMR}$ των μιγμάτων των αλκυλιώσεων με αλλυλοβρωμίδιο, με 3.5 & 6 equiv LDA και φάσμα MS του τελευταίου.

Με βάση όλα τα παραπάνω, αποφασίσαμε στις υπόλοιπες προσπάθειες να συνεχίσουμε με 5 equiv LDA, όπως είχαμε κάνει και στις προηγούμενες προσπάθειες μας, ενώ τα ισοδύναμα που χρησιμοποιήθηκαν από το εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλο προσαρμόστηκαν ανάλογα. Για τη σύνθεση του υποστρώματος **37**, που φέρει ως πλευρική αλυσίδα ένα μεθύλιο, χρησιμοποιήσαμε 1.5 equiv ιωδομεθάνιο και η αλκυλίωση διεξάχθηκε στους $-78\text{ }^\circ\text{C}$ με σταδιακή άνοδο στους 0°C με στόχο να αποφευχθεί το φαινόμενο της διαλκυλίωσης. Έπειτα από 1.5 h η αντίδραση διακόπηκε και έλεγχος με φασματοσκοπία $^{31}\text{P-NMR}$ έδειξε μετατροπή $\sim 30\%$. Εκτός της κορυφής που αντιστοιχεί στο αρχικό παρατηρήθηκαν και πολλές άλλες μικρές κορυφές στα 38.5 και 40.5-42 ppm. Έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό απομονώθηκε το προϊόν σε απόδοση 27%.

Πίνακας 6 Διερεύνηση συνθηκών αλκυλίωσης Γ και σύνθεση υποστρωμάτων 25, 33 και 37.



	Ηλεκτρονιόφιλο	Αναλογίες ¹	RX (equiv)	T (°C) και χρόνος αντίδρασης	α ²	Παρατηρήσεις
25		(A)	2.5	0 °C, 1.5 h	28%	Δεν ολοκληρώθηκε.
		(B)	2.5	0 °C, 1.5 h	-	Σχηματισμός διαλκυλιωμένου. Δεν ήταν εφικτός ο διαχωρισμός.
37	MeI	(Γ)	1.5	-78 °C → 0 °C, 1.5 h	27%	Προχώρησε ~30% από ³¹ P-NMR. Σχηματισμός παραπροϊόντων.
33		(Γ)	1.5	0 °C, 3 h	-	Δεν προχώρησε. Παραπροϊόν β-απόσπασης.
		(Γ)	2	0 °C → rt, o/n	-	Διαλκυλιωμένο παραπροϊόν και άγνωστα παραπροϊόντα.

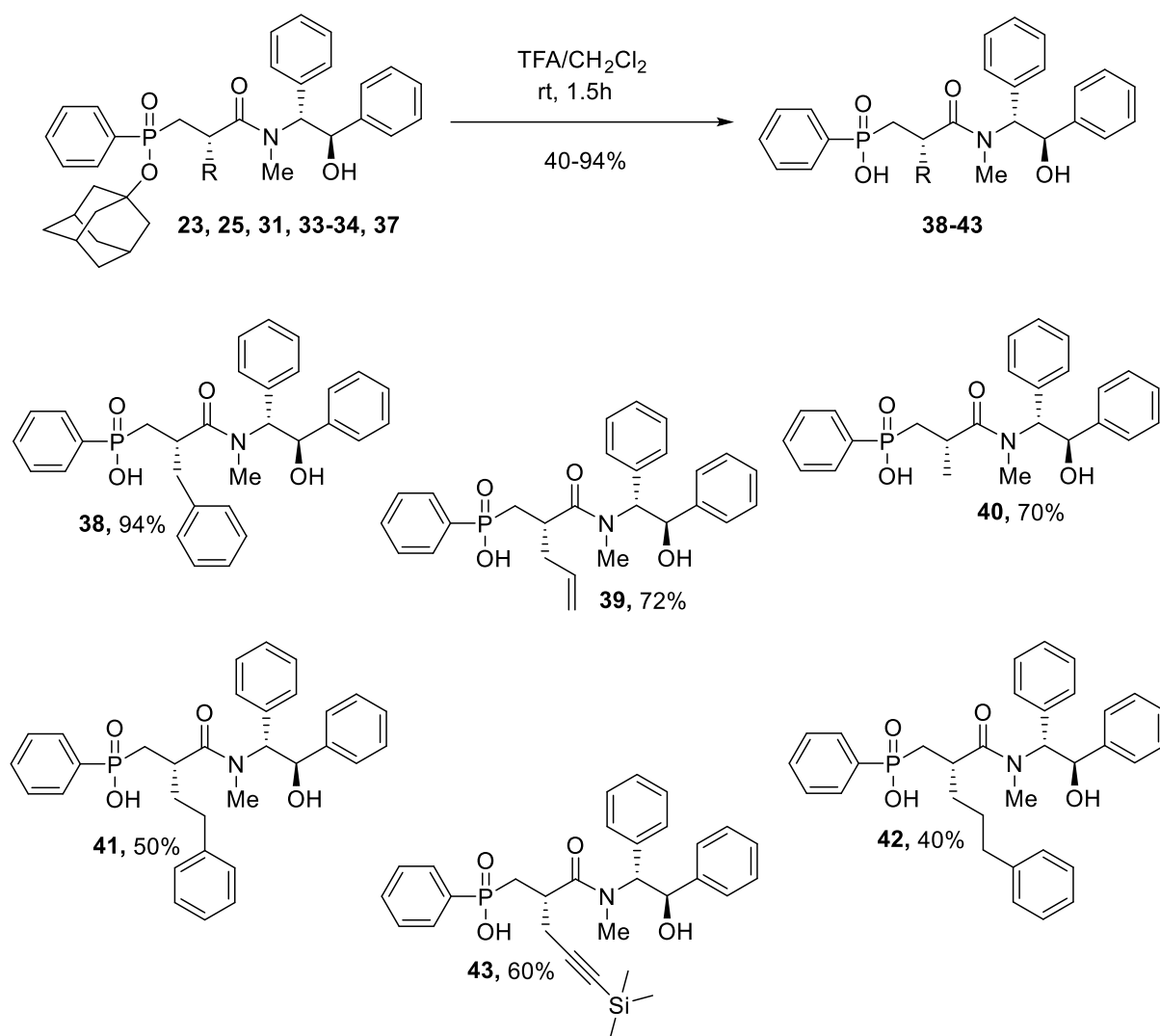
¹ Φαίνονται στον Πίνακα 6. ² Έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό της ένωσης.

Παρά τις προσπάθειες μας η πορεία των αντιδράσεων δεν ήταν η αναμενόμενη. Οπότε ελέγξαμε τις νέες συνθήκες αλκυλίωσης Γ για το **33**. Αποφασίσαμε να αυξήσουμε τη θερμοκρασία αλκυλίωσης και συγκεκριμένα δοκιμάσαμε την προσθήκη 1.5 equiv 2-ιωδο-αιθυλοβενζολίου στους 0°C για 3 h, ωστόσο το φάσμα ³¹P-NMR

έδειξε πολύ μικρή μετατροπή σε προϊόν. Αντίδραση με 2 eqivn ηλεκτρονιόφιλου, τα οποία προστέθηκαν στους 0 °C, σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας της αντίδρασης και ανάδευση ο/η σε θερμοκρασία δωματίου δεν οδήγησε σε προϊόν, αλλά κυρίως στο διαλκυλιωμένο παραπροϊόν και σε άγνωστα παραπροϊόντα.

3.6.6 Αποπροστασία της φωσφινικής ομάδας των ενώσεων 23, 25, 31-34, 37

Με σκοπό να απλοποιηθούν τα φάσματα των αλκυλιωμένων ενώσεων έγινε όξινη διάσπαση του αδαμαντυλεστέρα με TFA/CH₂Cl₂, ώστε το κέντρο του φωσφόρου να μην είναι πια χειρόμορφο. Σε όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε διάλυμα αναλογίας 1:1, εκτός από την περίπτωση του **31** που χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 20%. Η TMS ομάδα είναι γνωστό πως σπάει σε ελαφρώς βασικές υδατικές συνθήκες. Ωστόσο βρέθηκε μια βιβλιογραφική αναφορά σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιείται TFA για τη διάσπαση της TMS ομάδας [145]. Έτσι θελήσαμε να χρησιμοποιήσουμε πιο ήπιες συνθήκες για το συγκεκριμένο υπόστρωμα, ώστε να αποφύγουμε τη διάσπαση της και φάνηκε να έχουμε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Έπειτα από χρωματογραφία στήλης παρελήφθησαν τα προϊόντα **38-43** (Σχήμα 28) σε αποδόσεις 40-94%, όπου σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρήθηκε μία κορυφή στο φάσμα ³¹P-NMR.

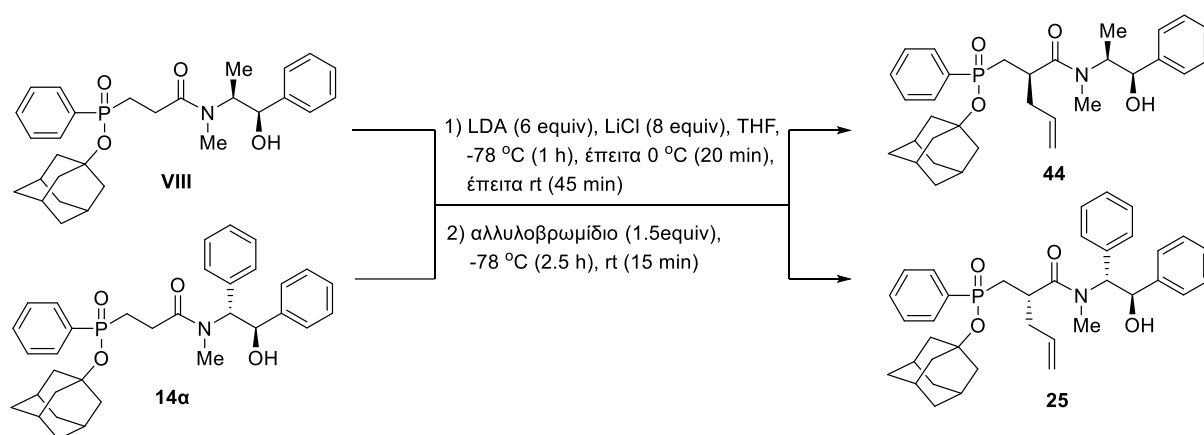


Σχήμα 28 Οξύλυση της αδαμαντυλομάδας και σχηματισμός των υποστρωμάτων 38-43.

3.7 Σύγκριση υποστρωμάτων ψευδοεφαιναμίνης και εφεδρίνης και τελικά συμπεράσματα

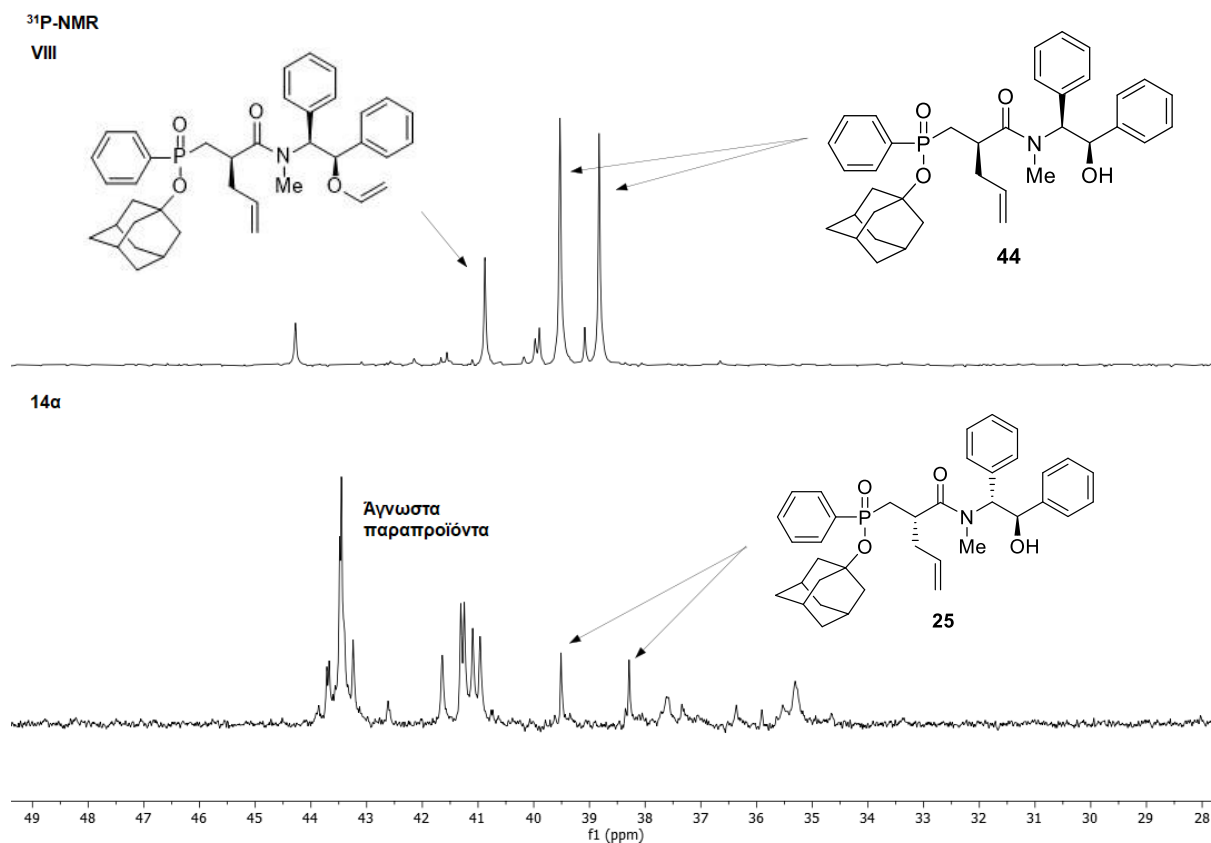
Όπως έχουμε ήδη αναφέρει στην Παράγραφο 3.1, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η ψευδοεφαιναμίνη αποτελεί ένα χειρόμορφο βοήθημα που παρουσιάζει παρόμοια, αν όχι ανώτερη δράση [147]. Συνεπώς θα μπορούσε να αντικαταστήσει την ψευδοεφεδρίνη και την εφεδρίνη, καθώς η χρήση τους είναι πλέον περιορισμένη λόγω κανονισμών. Ξεκινώντας την έρευνα μας ελπίζαμε αυτή η αλλαγή να μας επιτρέψει να διερευνήσουμε μια νέα μέθοδο στερεοεκλεκτικής σύνθεσης ενώσεων τύπου **X** (Σχήμα 12), ωστόσο φάνηκε να μην έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Εντούτοις από προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου η χρήση της εφεδρίνης ως χειρόμορφο βοήθημα έδωσε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα και μάλιστα με υψηλή

στερεοεκλεκτικότητα. Για να μπορέσουμε να επιβεβαιώσουμε την ανωτερότητα που φαίνεται να παρουσιάζει η εφεδρίνη για τα δικά μας υποστρώματα θελήσαμε να κάνουμε ένα συγκριτικό τεστ μεταξύ των δυο χειρόμορφων βοηθημάτων. Έτσι πραγματοποιήσαμε δυο συγκριτικές αλκυλιώσεις μεταξύ της **14α** και της **VIII**. Ο μόνος τρόπος για να έχουμε αξιόπιστα και συγκρίσιμα αποτελέσματα ήταν να χρησιμοποιηθεί η ίδια μέθοδος αλκυλίωσης και για τα δυο υποστρώματα. Προχωρήσαμε λοιπόν με τις συνθήκες που είχανε χρησιμοποιηθεί για την αλκυλίωση της **VIII** σε προηγούμενη δουλειά του εργαστηρίου (Σχήμα 11). Έτσι διεξήχθησαν οι αντιδράσεις που φαίνονται στο Σχήμα 29.



Σχήμα 29 Συγκριτικές αλκυλιώσεις των **VIII** και **14α** με αλλυλοβρωμίδιο.

Μετά το πέρας των αντιδράσεων και έπειτα από κατεργασία λήφθηκαν φάσματα ^{31}P -NMR των ακαθάριστων μιγμάτων (Εικόνα 25). Συγκρίνοντας τα φάσματα των δυο αντιδράσεων φάνηκε η μετατροπή του **VIII** στο **44** σε μεγάλο βαθμό και ένα σχετικά καθαρό μίγμα αντίδρασης, ενώ το αρχικό (40 ppm) φάνηκε να έχει καταναλωθεί. Αντιθέτως το φάσμα ^{31}P -NMR για την **25** φάνηκε αρκετά πιο πολύπλοκο. Δε φάνηκε αρχική ύλη, αλλά οι κορυφές του προϊόντος ήταν αρκετά χαμηλές και υπήρχε πλήθος κορυφών στα 40.8-43.8 ppm. Μετά και από αυτό κατέστη εμφανές πως μεταξύ των δυο υποστρωμάτων υπάρχει διαφορά δραστηκότητας. Κάτω από τις ίδιες ακριβώς συνθήκες η συμπεριφορά τους διέφερε σημαντικά και ενδεχομένως για τα υποστρώματα του τύπου **IX** η εφεδρίνη να είναι αποτελεσματικότερη σε σχέση με την ψευδοεφαιναμίνη ή ισομερή της.



Εικόνα 25 Συγκριτικά φάσματα ³¹P-NMR των αντιδράσεων αλκυλίωσης των 14a και VIII.

Σημαντικό είναι να τονίσουμε πως βιβλιογραφικά έχει αναφερθεί πως η εφεδρίνη δε δίνει τόσο καλά αποτελέσματα από άποψη διαστερεοεκλεκτικότητας όπως η ψευδοεφεδρίνη και η ψευδοεφαιναμίνη. Πειράματα που διεξήγαγε ο Myers με αμίδια της εφεδρίνης έδωσαν μέτρια διαστερεοεκλεκτικότητα (70% de) [112]. Ωστόσο αυτή η παρατήρηση δε συμφωνεί με τα πειράματα που διεξάχθηκαν στο εργαστήριο μας, καθώς τα αποτελέσματα προηγούμενης έρευνας έδωσαν >95% dr [146]. Απόσο γνωρίζουμε είναι η πρώτη φορά που παρατηρείται τέτοια διαφορά στη δραστικότητα αμιδίων ψευδοεφαιναμίνης και εφεδρίνης και ενδεχομένως να οφείλεται στη φύση των υποστρωμάτων. Με βάση τις παρατηρήσεις μας μελλοντικό στόχο του εργαστηρίου αποτελεί η διερεύνηση των υποστρωμάτων **IX** με εφεδρίνη ως χειρόμορφο βοηθητικό μόριο και βελτιστοποίηση τόσο των συνθηκών της αλκυλίωσης όσο και της ακόλουθης απομάκρυνσης του χειρόμορφου βοηθήματος χωρίς να προκαλείται επιμερίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΙ ΕΝΩΣΕΩΝ

4.1 Γενικό πειραματικό μέρος

4.1.1 Αντιδραστήρια

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται σ' αυτήν την εργασία ήταν εμπορικά προϊόντα των εταιρειών Aldrich, Fluka, Merck, Fluorochem, Acros και Alfa Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν 99% και άνω και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Οι διαλύτες ήταν υψηλής καθαρότητας (99%) των εταιρειών LabScan και Merck. Στις περιπτώσεις που απαιτήθηκε η χρήση ξηρών διαλυτών, οι εμπορικοί διαλύτες υπέστησαν περαιτέρω επεξεργασία (THF: απόσταξη υπεράνω μεταλλικού νατρίου, CH₂Cl₂: ανάδευση με ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα MS 4Å). Οι χλωριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν στις αντιδράσεις είχαν ως σταθεροποιητή αμυλένιο.

4.1.2 Χρωματογραφική ανάλυση και χρωματογραφικός καθαρισμός

Για τον έλεγχο της πορείας των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδος (thin layer chromatography, TLC). Οι χρωματογραφικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε πλάκες πάχους 0.25mm επιστρωμένες με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254nm της εταιρείας Merck (Silica gel 60 F254).

Για την εμφάνιση των χρωματογραφιών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω μέθοδοι, ανάλογα με την περίπτωση:

- α) Υπεριώδης ακτινοβολία (254nm)
- β) Έκθεση σε ατμούς ιωδίου
- γ) Ψεκασμός με υδατικό διάλυμα 1% θειικού δημητρίου [Ce(SO₄)₂], 5% μολυβδαινικού αμμωνίου [(NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O] και 10% π. H₂SO₄ και θέρμανση
- δ) Εμβάπτιση σε KMnO₄ και θέρμανση
- ε) Ψεκασμός με νινυδρίνη και θέρμανση

Η εμφάνιση κοντινών αλλά διακριτών κηλίδων στην χρωματογραφία λεπτής στιβάδος (TLC) κάποιων εκ των ενώσεων αυτής της εργασίας οφείλεται στη συνύπαρξη

διαστερεοϊσομερών. Οι τιμές R_f που αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους αντιστοιχούν στο μέσο όρο των R_f των διαστερεοϊσομερών.

Οι ενώσεις που περιγράφηκαν σ' αυτήν την εργασία καθαρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης Silica gel 60 (0.063-0.200mm) της εταιρείας Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται στις πειραματικές μεθόδους για κάθε ένωση ξεχωριστά.

4.1.3 Χαρακτηρισμοί ενώσεων

Σημείο τήξεως: Τα σημεία τήξεως των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία μετρήθηκαν σε συσκευή Electrothermal. Πριν τη μέτρηση, τα δείγματα ξηράνθηκαν σε υψηλό κενό υπεράνω P_2O_5 στους $40^\circ C$ σε συσκευή Statotherm (ξηραντικό πιστόλι).

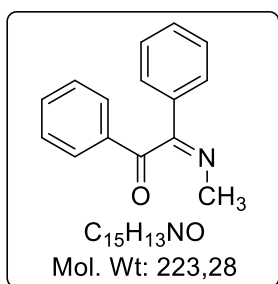
Φασματομετρία μάζας: Τα φάσματα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ που διαθέτει το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας με τη μέθοδο ESI (ιονισμός μέσω ηλεκτροψεκασμού). Για τα φάσματα θετικού ή αρνητικού ιονισμού απαιτήθηκε αντίστοιχη ρύθμιση του φορτίου της ακίδας και του κώνου. Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε φασματογράφο μαζών QTOF Maxis Impact (Bruker) που διαθέτει το Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ

Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR): Όλες οι ενώσεις που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με 1H , ^{13}C και ^{31}P φασματοσκοπία NMR. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε όργανο 200 MHz Varian τύπου Mercury ή σε όργανο 400 MHz Avance Neo. Τα φάσματα ^{13}C -NMR και ^{31}P -NMR είναι πλήρως αποσυζευγμένα από 1H . Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των δειγμάτων ήταν $CDCl_3$, D_2O , CD_3OD και d^6 -DMSO της εταιρείας EuroIsotop. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ) δίνονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης (J) σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα 1H NMR παρουσιάζονται ως εξής: s (απλή), d (διπλή), t (τριπλή), q (τετραπλή), p (πενταπλή), m (πολλαπλή), br (ευρεία). Η κλίμακα δ (ppm) των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα 1H -NMR είναι βαθμονομημένη σύμφωνα με τη χημική μετατόπιση του πρωτονιωμένου συστατικού που βρίσκεται ως πρόσμιξη στους δευτεριωμένους διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν. Οι τιμές αυτές ορίστηκαν

βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων και είναι: α) CDCl_3 (7.26 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης CHCl_3), β) D_2O (4.79 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης HDO), γ) $\text{d}_6\text{-DMSO}$ [2.50 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης $\text{d}^5\text{-DMSO}$] και δ) CD_3OD (3.31 ppm, χημική μετατόπιση πρόσμιξης CD_2HOD). Όμοια, στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ η κλίμακα δ (ppm) είναι βαθμονομημένη βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων σε: α) CDCl_3 (77.16 ppm), β) $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (39.52 ppm) και γ) CD_3OD (49.00 ppm) [158]. Η βαθμονόμηση της κλίμακας στα φάσματα $^{31}\text{P-NMR}$ έγινε βάσει εξωτερικού προτύπου που περιέχει διάλυμα H_3PO_4 85% όπου η χημική μετατόπιση του H_3PO_4 ορίζεται κατά σύμβαση να βρίσκεται στην αρχή της κλίμακας ($\delta = 0$ ppm). Στα φάσματα NMR, οι τιμές που συνοδεύονται από (*) αποδίδονται στο διαστερεοϊσομερές που βρίσκεται σε μικρότερη αναλογία. Οι τιμές χημικής μετατόπισης που σημειώνονται με αστερίσκο (*) αντιστοιχούν σε στροφομερή, όπου υπάρχουν και διακρίνονται.

4.2 Συνθετικές μέθοδοι – Χαρακτηρισμοί

(Z)-2-(Μεθυλιμινο)-1,2-διφαινυλοαιθανόνης (2) [149]



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται βενζίλιο (35 g, 0.166 mol) και η μεθανόλη (166 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 5min σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια προστίθεται υδατική CH_3NH_2 40% wt (43.2 mL, 0.499 mol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό ανάδευση έως τους 55°C . Αφήνεται να κρυώσει σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε καταβυθίζεται στερεό. Ακολουθεί διήθηση του στερεού και εκπλύσεις με κρύο H_2O (x 3) και κρύο PE (x 3). Μετά από ξήρανση παραλαμβάνονται 33.8 g της ένωσης **2** ως κρυσταλλικό στερεό (92%).

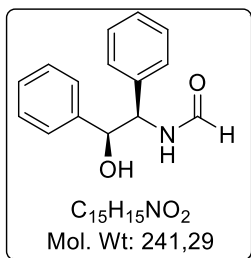
Σ.Τ. 86°C

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35 (s, 1H, CH_3), 7.35-7.47 (m, 3H, Ph), 7.48-7.56 (m, 2H, Ph), 7.62-7.69 (m, 1H, Ph), 7.69-7.76 (m, 2H, Ph), 7.91-7.98 (m, 2H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 41.2, 127.3, 128.8, 129.3, 129.5, 131.0, 134.8, 135.4, 168.3, 199.2.

ES-MS m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 224.1 βρέθηκε 224.2.

***N*-[(1*S*, 2*R*)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλ]φορμαμίδιο (**7**) [147]**



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται η (+)-(1*S*,2*R*)-2-αμινο-1,2-διφαινυλαιθανόλη (1.0 g, 4.71 mmol) και το φορμαμίδιο (3.74 mL, 94.2 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται στους 150°C για 3h. Έπειτα αφήνεται να κρυώσει σε θερμοκρασία δωματίου, οπότε σχηματίζεται στερεό. Ακολουθεί διήθηση του στερεού και εκπλύσεις με κρύο H₂O (x 2). Μετά από ξήρανση παραλαμβάνονται 1.05 g της ένωσης **7** ως λευκό στερεό (92%).

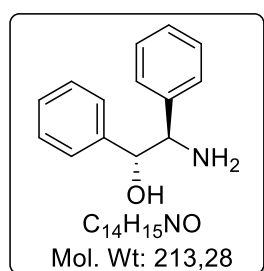
Σ.Τ. 195-197 °C

[α]_D= +9.9 (c = 1, DMSO)

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO) δ 4.57* (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHOH), 4.70-4.76* (m, 1H, CHN), 4.75-4.85 (m, 1H, CHOH), 5.04 (app t, 1H, CHN), 5.43-5.47* & 5.48-5.54 (m, 1H, OH), 7.09-7.49 (m, 10H, Ph), 7.75* (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CHNH), 7.91 + 7.92* (2 x s, 1H, HCO), 8.52* + 8.76 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, d⁶-DMSO) δ 56.9, 61.8*, 74.8, 75.5*, 126.68, 126.72, 127.0, 127.1*, 127.2*, 127.4, 127.5, 127.68*, 127.74*, 127.8* 128.2, 139.9, 140.9*, 142.69, 142.73*, 159.9, 164.0*.

(1*R*,2*R*)-(+)-2-Αμινο-1,2-διφαινυλοαιθανόλη (8**) [147]**



Η ένωση **7** (5.54 g, 22.96 mmol) ψύχεται στους 0°C και στη συνέχεια γίνεται αργή προσθήκη του SOCl₂ (11.7 mL, 160.7 mmol). Το διαυγές διάλυμα που προκύπτει αναδεύεται για 10 min στους 0°C και για 30 min σε r.t.. Προστίθεται προσεκτικά πάγος (138.0 g) με προσοχή και ακολουθεί σχηματισμός λευκού στερεού. Το μίγμα θερμαίνεται με αναρροή στους 120°C για 2h, στη συνέχεια αφήνεται να έρθει σε r.t. και προστίθεται διάλυμα 5M NaOH (123.5 mL, 617.6 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 30min. Το λευκό στερεό που προκύπτει διηθείται υπό κενό και εκπλένεται με H₂O (x 2). Ακολουθούν ανακρυσταλλώσεις με απόλυτη EtOH για το διαχωρισμό των διαστερεομερών. Παραλαμβάνονται 496 mg της ένωσης **8** ως λευκό στερεό (68%).

Σ.Τ. 115-116 °C

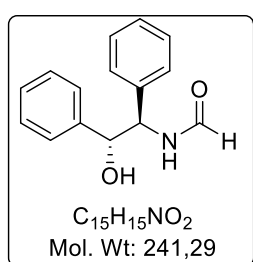
$[\alpha]_D = +121.6$ ($c = 0.64$, EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.27 (s, 1H, CHOH), 4.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH_2CHPh), 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, HOCHPh), 7.14-7.35 (m, 10H, 2xPh).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 62.7, 78.2, 126.6, 127.1, 127.5, 127.6, 128.2, 128.5, 141.9, 142.6.

ES-MS m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 214.3 βρέθηκε 214.2.

***N*-[(1*R*, 2*R*)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο]φορμαμίδιο (10) [147]**



Σε σφαιρική φιάλη θερμαίνεται υπό ανάδευση μίγμα οξικού ανυδρίτη (2.93 ml, 30.76 mmol) με φορμικό οξύ (1.22 ml, 32.32 mmol) στους 60°C για 1h και στη συνέχεια αφήνεται να ψυχθεί σε r.t.. Το διάλυμα προστίθεται στάγδην και υπό ανάδευση στους -40°C σε διάλυμα της **8** (3.28 g, 15.39 mmol) σε THF : Et₂O = 1 : 1 (78.9 ml). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 45min στους -

40°C και για 1h 45min σε r.t.. Έπειτα το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και ακολουθούν εκχυλίσεις με NaOH 2N (x 2) και κορ. NaCl. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται και συμπυκνώνεται. Λαμβάνεται η ένωση ως λευκό στερεό 103.4 mg (91.4%).

Σ.Τ. 111-114 °C

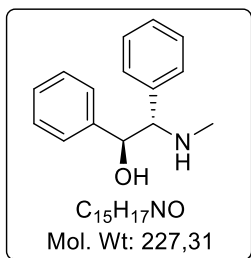
$[\alpha]_D = -13.0$ ($c = 0.52$, EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d^6 -DMSO) δ 4.59* (dd, $J = 6.4, 9.9$ Hz, 1H, OCH), 4.74* (dd, $J = 4.9, 6.4$ Hz, 1H, CHNH), 4.83 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, OCH), 5.05 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H, CHNH), 5.60* & 5.62 (2 x d, 1H, $J = 4.6$ Hz, OH), 7.13-7.39 (m, 10H, Ph), 7.86* (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHNH), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, HCO), 8.58 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, NH).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, d^6 -DMSO) δ 57.3, 75.0, 75.7*, 126.4, 126.6, 126.8*, 126.9, 127.3, 127.5*, 127.6*, 127.7*, 127.8, 127.9*, 140.7*, 141.3, 142.8*, 143.1, 160.6, 164.5*.

ES-MS m/z υπολογίζεται για $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 240.1 βρέθηκε 239.9.

(+)-(1*R*, 2*R*)-Ψευδοεφαιναμίνη (5) [147]



Διάλυμα της ένωσης **10** (3.4 g, 15.1 mmol) σε μίγμα ξηρού THF:Et₂O= 1:1 (94 mL) ψύχεται στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αργού και ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος 2.4M LAH σε THF (12.4 mL, 30.2 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 min στους 0°C και για 1 d σε r.t.. Η αντίδραση διακόπτεται στους 0°C με προσθήκη H₂O (1.2 mL), 2M NaOH (2.5 mL) και H₂O (3.7 mL). Ακολουθεί προσθήκη σχεδόν κορεσμένου διαλύματος NaCl και εκχύλιση της υδατικής με Et₂O (× 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, συμπυκνώνεται και ανακρυσταλλώνεται από απ. EtOH. Παραλαμβάνονται 2.53 g της ένωσης **5** κ ως λευκό κρυσταλλικό στερεό (74%).

Σ.Τ. 114-115 °C

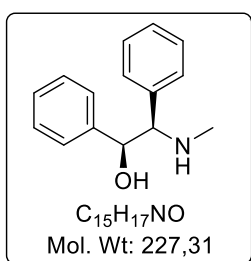
[α]_D= +107, (c = 1.15, EtOH)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 3H, NCH₃), 3.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHNH), 4.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHOH), 7.01-7.29 (m, 10H, Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 34.3, 72.3, 77.6, 126.9, 127.42, 127.43, 127.8, 127.9, 128.3, 139.6, 141.3.

HRMS (m/z): [M + H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₅H₁₈NO⁺ 228.1383, βρέθηκε 228.1390.

(1*S*, 2*R*)-Εφαιναμίνη (11)



Διάλυμα της ένωσης **10** (431 mg, 1.788 mmol) σε μίγμα ξηρού THF:Et₂O= 1:1 (11.1 mL) ψύχεται στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αργού και ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος LAH 2.4M (1.49 mL, 3.58 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 10 min στους 0°C και για 1 μέρα σε r.t.. Η αντίδραση διακόπτεται στους 0°C με προσθήκη 1M τρυγικού καλιονατρίου. Ακολουθεί προσθήκη σχεδόν κορεσμένου διαλύματος NaCl και εκχύλιση της υδατικής με Et₂O (× 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, συμπυκνώνεται και ανακρυσταλλώνεται από απ. EtOH. Παραλαμβάνονται 211.3 g της ένωσης **5** κ ως λευκό κρυσταλλικό στερεό (54%).

Σ.Τ. 127.5-132 °C

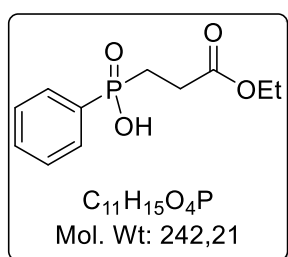
$[\alpha]_D = +27.3$, ($c = 1$, EtOH)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.27 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CHNH), 4.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CHOH), 7.08-7.34 (m, 10H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34.5, 71.2, 76.7, 127.0, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 139.2, 140.7.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 228.1383, βρέθηκε 228.1393.

(3-Αιθοξυ-3-οξοπροπυλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (**12**)



Σε διάλυμα *H*-φαινυλοφωσφινικού οξέος (2.00 g, 14 mmol) σε CH_2Cl_2 (80 mL) προστίθεται ακρυλικός αιθυλεστέρας (2.24 mL, 21 mmol) και DIPEA (12.24 mL, 50 mmol). Το μίγμα ψύχεται στους -78 °C σε ατμόσφαιρα αργού, ακολουθεί γρήγορη προσθήκη TMSCl (8.8 mL, 50 mmol) και το τελικό μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 μέρες. Ακολουθεί προσθήκη EtOH (12 mL) και ανάδευση για 15 min. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% NaHCO_3 και εκπλένεται με Et_2O ($\times 2$). Ακολουθεί οξίνιση της υδατικής φάσης με 6M HCl ($\text{pH}=1$) και εκχυλίσεις με AcOEt ($\times 3$). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο NaCl, ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Παρελήφθησαν 3.39 g της ένωσης **12** ως άχρωμο κολλώδες στερεό (100%).

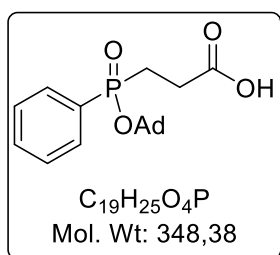
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.02-2.23 (m, 2H, PCH_2), 2.36-2.54 (m, 2H, CH_2CO), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 7.24-7.77 (m, 5H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 25.7 (d, $^1J_{\text{PC}} = 101.5$ Hz), 27.1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 1.8$ Hz), 60.7, 128.4 (d, $J_{\text{PC}} = 12.9$ Hz), 131.2 (d, $J_{\text{PC}} = 10.3$ Hz), 131.2 (d, $^1J_{\text{PC}} = 133.2$ Hz), 132.2 (d, $J_{\text{PC}} = 2.8$ Hz), 172.1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 18.5$ Hz).

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 44.9.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{K}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{KO}_4\text{P}^+$ 281.0332, βρέθηκε 281.0325.

3-[[[(Αδαμανταν-1-υλ)οξυ](φαινυλο)φωσφορυλο}προπανοϊκό οξύ (13)



Σε διάλυμα της ένωσης **12** (1.63 g, 6.74 mmol) σε $CHCl_3$ (40 ml) προστίθεται AdBr (1.74 g, 8.09 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται υπό αναρροή και προστίθεται Ag_2O (1.87 g, 8.09 mmol) σε 5 δόσεις για διάστημα 1.5 h. Μισή ώρα μετά την τελευταία προσθήκη η αντίδραση περατώθηκε. Το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με Et_2O , διηθείται από Celite και συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα συμπυκνώθηκε και η μισή ποσότητα του προϊόντος χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Ακολούθως, διαλύεται σε MeOH (25 ml), προστίθεται υδατικό διάλυμα 4M NaOH (1.69 ml, 6.74 mmol) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4h. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% $NaHCO_3$ και στη συνέχεια εκχυλίζεται με Et_2O (x 3). Η υδατική φάση οξινίζεται υπό ψύξη με διάλυμα 6M HCl, έπειτα προστίθεται NaCl έως κορεσμού και εκχυλίζεται με AcOEt (x 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Παρελήφθησαν 2.3 g λευκού αφρώδους στερεού (82.7%).

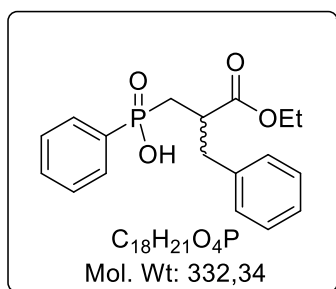
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 1.54 (s, 6H, Ad), 1.96 (s, 6H, Ad), 2.07 (s, 3H, Ad), 1.90-2.43 (m, 2H, PCl_2), 2.48-2.68 (m, 2H, CH_2CO), 7.39-7.88 (m, 5H, Ph).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 26.5, 26.8 (d, $^1J_{PC} = 101.5$ Hz), 30.9, 35.3, 44.0 (d, $^3J_{PC} = 3.8$ Hz), 83.3 (d, $^2J_{PC} = 9.6$ Hz), 128.2, 128.4, 131.0, 131.2, 132.0, 133.6, 174.3 (d, $^3J_{PC} = 18.3$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 40.9.

HRMS (m/z): $[M + Na]^+$ υπολογίστηκε για $C_{19}H_{25}NaO_4P^+$ 371.1392, βρέθηκε 371.1392.

(2- Βενζυλο-3-αιθοξυ-3-οξοπροπυλο)(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (21)



Μεταλλικό Na (0.72 g, 31.2 mmol) διαλύεται σε EtOH (40 mL) και ακολούθως προστίθεται μηλονικός διαιθυλεστέρας (4.74 mL, 31.2 mmol) εντός 30 min. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 45 min και ακολούθως ψύχεται στους $0^\circ C$ και προστίθεται στάγδην εντός 30 min βενζυλοβρωμίδιο (3.70 mL, 31.2 mmol). Έπειτα από

ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24h, γίνεται συμπύκνωση και στη συνέχεια προσθήκη H₂O και εκπλύσεις με Et₂O (x 3), έκπλυση των οργανικών σιβάδων με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξήρανση με Na₂SO₄ και συμπύκνωση. Το προϊόν που παραλαμβάνεται (6.77 g υποκίτρινου υγρού) διαλύεται σε EtOH (5 mL) και προστίθεται διάλυμα KOH (1.53 g, 27 mmol) σε EtOH (46 mL) σταδιακά και υπό ψύξη. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 h, συμπυκνώνεται και ακολουθεί προσθήκη H₂O και κατόπιν εκπλύσεις της υδατικής φάσης με Et₂O (x 5). Στη συνέχεια η υδατική φάση οξινίζεται, γίνονται εκχυλίσσεις με AcOEt (x 5), η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το στερεό που προκύπτει (3.9 g) διαλύεται σε AcOEt (35 mL) και στο διάλυμα αυτό προστίθεται διαιθυλαμίνη (2.08 mL, 20.2 mmol) σταδιακά και υπό ψύξη. Το μίγμα αφήνεται να πάρει θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται παραφορμαλδεΰδη (738 mg, 24.6 mmol). Ακολουθεί βρασμός με αναρροή για ~4 h. Έπειτα από συμπύκνωση αραιώνεται με AcOEt και ακολουθούν εκχυλίσσεις της οργανικής με 2M HCl, H₂O, διάλυμα 5% NaHCO₃, και κορ. NaCl. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Παραλαμβάνονται 2.44 g της **20** ως υποκίτρινο έλαιο (41%).

Σε διάλυμα Η-φαινυλοφωσφινικού οξέος (500 mg, 3.52 mmol) σε CH₂Cl₂ (20 mL) προστίθεται η **20** (1.0 g, 5.28 mmol) και DIPEA (2.15 mL, 12.32 mmol). Το μίγμα ψύχεται στους -78 °C σε ατμόσφαιρα αργού, ακολουθεί γρήγορη προσθήκη TMSCl (1.56 mL, 12.32 mmol) και το τελικό μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 d. Ακολουθεί προσθήκη EtOH (3 mL) και ανάδευση για 30 min. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% NaHCO₃/H₂O και εκπλένεται με Et₂O (x 1). Ακολουθεί οξίνιση της υδατικής φάσης με 6M HCl (pH=1) και εκχυλίσσεις με AcOEt (x 3). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο NaCl, ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Παρελήφθησαν 3.39 g της ένωσης **21** ως άχρωμο κολλώδες στερεό (100%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.95 (td, *J* = 15.4, 4.9 Hz, 1H, PCHH), 2.29 (ddd, *J* = 15.4, 13.6, 8.2 Hz, 1H, PCHH), 2.83 - 2.87 (m, 2H, CH₂Ph), 2.88-3.00 (m, 1H, CHCO), 3.77-3.90 (m, 2H, OCH₂), 6.99-7.08 & 7.13-7.23 & 7.32-7.39 & 7.43-7.49 & 7.62-7.71 (m, 10H, Ph).

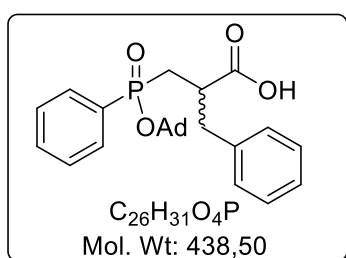
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 32.1 (d, ¹*J*_{PC} = 100.1 Hz), 39.6 (d, ³*J*_{PC} = 11.2 Hz), 41.3 (d, ²*J*_{PC} = 2.4 Hz), 60.7, 126.7, 128.45, 128.45 (d, *J*_{PC} = 12.9 Hz), 129.2,

131.3 (d, $J_{PC} = 10.5$ Hz), 132.2 (d, $J_{PC} = 2.6$ Hz), 132.7, 138.1, 174.0 (d, $^3J_{PC} = 7.2$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 43.4.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NaO}_4\text{P}^+$ 355.1069, βρέθηκε 355.1070.

3-[[[(Αδαμανταν-1-υλ)οξυ](φαινυλο)φωσφορυλο]-2-βενζυλοπροπανοϊκό οξύ (17)



Σε διάλυμα της ένωσης **21** (971 mg, 2.92 mmol) σε CHCl_3 (21 mL) προστίθεται AdBr (753 mg, 3.50 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται υπό αναρροή και προστίθεται Ag_2O (811 mg, 3.50 mmol) σε 5 δόσεις για διάστημα 1.5 h. Μισή ώρα μετά την τελευταία προσθήκη η αντίδραση περατώθηκε. Το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με Et_2O , διηθείται από Celite και συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα συμπυκνώθηκε και προέκυψε το ακαθάριστο προϊόν (1.48 g). Ένα μέρος αυτού χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Συγκεκριμένα, 429 mg του ακαθάριστου προϊόντος διαλύονται σε MeOH (6.8 mL), προστίθεται υδατικό διάλυμα 4M NaOH (0.69 mL, 2.57 mmol) και το προκύπτον μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου o/n. Την επόμενη προστέθηκε επιπλέον ποσότητα 4M NaOH (0.23 mL, 0.92 mmol) και αφέθηκε για ακόμα 1 h. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, το υπόλειμμα διαλύεται σε 5% NaHCO_3 και στη συνέχεια εκχυλίζεται με Et_2O (x 3). Η υδατική φάση οξινίζεται υπό ψύξη με διάλυμα 6M HCl, έπειτα προστίθεται NaCl έως κορεσμού και εκχυλίζεται με AcOEt (x 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Παρελήφθησαν 277 mg λευκού αφρώδους στερεού (74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.57 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ of Ad), 1.86-2.00 (m, 7H, CH_2CHCH_2 of Ad, PCHH), 2.00-2.27 (m, 4H, CH_2CHCH_2 of Ad, PCHH), 2.36-2.49 & 2.69-2.78 & 3.03-3.11 (m, 1H, CHCO), 2.84-2.99 & 3.11-3.23 (m, 2H, CH_2Ph), 6.98-7.03 & 7.12-7.28 & 7.35-7.52 & 7.63-7.78 (m, 10H, Ph).

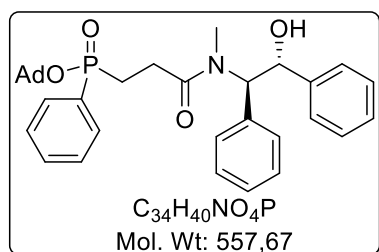
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 31.2, 31.9* (d, $^1J_{PC} = 103.6$ Hz), 32.5 (d, $^1J_{PC} = 103.2$ Hz), 35.6*, 35.7, 38.9 (d, $^3J_{PC} = 11.2$ Hz), 39.2* (d, $^3J_{PC} = 13.5$ Hz), 40.7*, 41.1 (d, $^2J_{PC} = 3.6$ Hz), 44.3* (d, $^3J_{PC} = 4.0$ Hz), 44.4 (d, $^3J_{PC} = 4.0$ Hz), 84.0 (d, $^2J_{PC} = 9.2$

Hz), 84.2* (d, $^2J_{PC} = 9.4$ Hz), 126.4*, 126.5, 128.4, 128.5*, 129.1*, 129.3, 131.4 (d, $J_{PC} = 10.3$ Hz), 131.6* (d, $J_{PC} = 10.4$ Hz), 132.15* (d, $J_{PC} = 2.8$ Hz), 132.6* (d, $^1J_{PC} = 128$ Hz), 133.3 (d, $^1J_{PC} = 127.7$ Hz), 138.0*, 138.4, 176.3 – 176.5 (m).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 39.2, 39.5.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NaO}_4\text{P}^+$ 461.1852, βρέθηκε 461.1856.

{3-[[((1*R*,2*R*)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλαιθυλο)(μεθυλο)αμινο]-3-οξοπροπυλο](φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (14α)



Σε διάλυμα της ένωσης **13** (1.2 g, 3.44 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (1.72 mL) προστίθενται κατά σειρά η ένωση **5** (821 mg, 3.61 mmol), HOBt (558 mg, 4.13 mmol), DIPEA (1.8 mL, 10.32 mmol), EDC·HCl (641 mg, 4.13 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία

δωματίου για 4h. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με AcOEt και εκπλένεται με διάλυμα 0.5M HCl (pH=1), 5% NaHCO_3 (pH=12) και κορ. NaCl. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60°C)/ AcOEt (& 1% MeOH & 0.1 % AcOH) : 2/8 → 1/0. Παρελήφθησαν 1.65 g της ένωσης **14α** ως λευκό αφρώδες στερεό (86 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.52 – 1.61 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ of Ad), 1.92 – 2.14 (m, 10H, CH_2CHCH_2 of Ad, PCHH), 2.17 – 2.32 (m, 1H, PCHH), 2.34 – 2.47 & 2.49 – 2.66 (m, 2H, CH_2CO), 2.88 + 2.91 (2 × s, 3H, NCH_3), 2.98* + 3.00* (2 × s, 3H, NCH_3), 3.61* (br s) & 4.01 + 4.05 (2 × s, 1H, OH), 5.11* (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NCHPh), 5.31* (m, 1H, CHOH), 5.32-5.40 (m, 1H, CHOH), 5.68 & 5.72 (2 × d, 1H, $J = 8.4$ Hz, NCHPh), 7.11-7.57 & 7.75-7.85 (m, 15H, Ph).

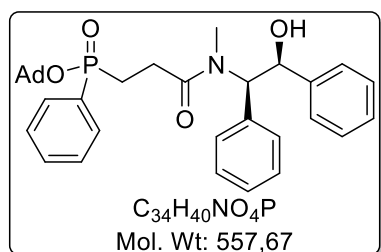
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 25.9*, 26.0*, 26.7, 27.4 (I, d, $^1J_{PC} = 105.5$ Hz), 27.5 (II, d, $^1J_{PC} = 105.5$ Hz), 27.8* (d, $^1J_{PC} = 104.6$ Hz), 29.9* (I), 30.1* (II), 31.2, 33.5 (I), 33.7 (II), 35.8, 44.6, 65.2 (I), 65.5 (II), 65.9* (I), 66.0* (II), 73.4 (I)*, 73.50 (I), 73.53 (II), 73.6* (II), 82.5*, 82.6*, 82.66 (I, d, $^2J_{PC} = 9.2$ Hz), 82.75 (II, d, $^2J_{PC} = 9.2$ Hz), 127.0, 127.1, 127.2*, 127.3*, 127.6, 127.8*, 128.0*, 128.2*, 128.4, 128.41, 128.47, 128.5, 128.57, 128.6, 128.68, 128.7, 131.4, 131.44, 131.5, 131.54, 131.9, 131.98, 133.39,

133.4, 133.6*, 134.6, 134.7, 134.8*, 136.9*, 137.16, 137.2, 141.4*, 141.5*, 141.7, 141.8, 172.6*, 172.8*, 173.3, 173.5. (τα διαφορετικά διαστερεοϊσομερή, όπου διακρίνονται, δίνονται με I, II).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 38.8, 38.9, 39.2*, 39.4*.

HRMS (m/z): [M + Na]⁺ υπολογίστηκε για C₃₄H₄₀NNaO₄P⁺ 580.2587, βρέθηκε 580.2599.

{3-[[[(1*R*,2*S*)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο](μεθυλο)αμινο]-3-οξοπροπυλο](φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (14β)}



Σε διάλυμα της ένωσης **13** (186 mg, 0.534 mmol) σε άνυδρο CH₂Cl₂ (267 μL) προστίθενται κατά σειρά η ένωση **11** (121 mg, 0.534 mmol), HOBT (86 mg, 0.64 mmol), DIPEA (279 μL, 1.60 mmol) και EDC·HCl (99 mg, 0.64 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε

θερμοκρασία δωματίου για 4h. Έπειτα, το μίγμα συμπυκνώνεται, αραιώνεται με AcOEt και εκπλένεται με διάλυμα 0.5M HCl (pH=1), 5% NaHCO₃ (pH=12) και κορ. NaCl. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE (40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH : 50/ 50/ 1 → 0/ 100/ 1. Παρελήφθησαν 136 mg της ένωσης **14β** ως λευκό αφρώδες στερεό (46 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 – 1.68 (m, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.84 – 2.02 & 2.03 – 2.40 (m, 9H, OCH₂CHCH₂ of Ad, PCH₂CH₂), 2.65 & 2.67 (2 × s, 3H, NCH₃), 2.69* (s, 3H, NCH₃), 4.62 – 4.68* (m, 1H, NCHPh), 5.00-5.12* (m, 1H, CHOH), 5.29-5.36 (m, 1H, CHOH), 5.70 & 5.77 (2 × d, J = 8.3 Hz, 1H, NCHPh), 6.94-7.77 (m, 15H, Ph).

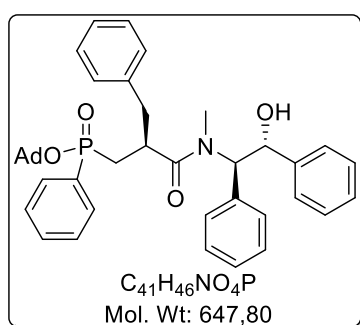
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 25.2*, 25.4*, 26.1, 26.1, 27.0 (I, d, ¹J_{PC} = 104.8 Hz), 27.1 (II, d, ¹J_{PC} = 104.8 Hz), 27.7* (I, ¹J_{PC} = 104.8 Hz), 27.9* (II, ¹J_{PC} = 104.8 Hz), 29.6*, 31.1, 32.1, 32.3, 35.7, 44.4, 61.76*, 61.83*, 62.6 (I), 62.9 (II), 72.5*, 73.5, 82.5 (I, d, ²J_{PC} = 9.3 Hz), 82.6 (II, d, ²J_{PC} = 9.3 Hz), 126.9, 127.0, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.25, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 131.2, 131.3, 131.32, 131.4, 131.8, 131.84, 132.9, 133.1, 133.13, 134.1, 134.3, 134.4, 137.2, 141.2, 141.3, 141.4, 141.6, 171.1*, 171.3*, 171.5 (I, d, ³J_{PC} = 9.4 Hz), 171.7 (II, d,

$^3J_{PC} = 8.9$ Hz). (τα διαφορετικά διαστερεοϊσομερή, όπου διακρίνονται, δίνονται με I, II).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 38.8, 38.9, 39.2*.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{NNaO}_4\text{P}^+$ 580.2587, βρέθηκε 580.2600.

{(3S)-2-Βενζυλο-3-[[[(1R,2R)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο](μεθυλο)αμινο]-3-οξοπροπυλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (23)}



Διάλυμα της ένωσης **14a** (200 mg, 0.358 mmol) σε άνυδρο THF (1 mL) προστίθεται υπό ατμόσφαιρα Ar σε άνυδρο LiCl (122 mg, 2.87 mmol, ξηραμένο στους 210 °C για 1d). Το μίγμα ψύχεται στους -78 °C και προστίθεται αργά διάλυμα 2M LDA σε εξάνιο (1.07 mL, 2.15 mmol). Έπειτα από ανάδευση για 2h στους -78 °C προστίθεται αργά διάλυμα του βενζυλοβρωμιδίου (0.54 mmol) σε THF

(1 mL). Το μίγμα αναδεύεται στους -78 °C για 2.5h και σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min. Έπειτα, η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη 2M HCl και ακολουθεί εκχύλιση της υδατικής με AcOEt (x 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Το προϊόν **23** (146.4 mg) παρελήφθη σε απόδοση 63% ως κολλώδες στερεό έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 70/ 30/ 1/ 0.1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.51 + 1.55 (2xs, 6H, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$ of Ad), 1.88-2.01 (m, 6H, CH_2CHCH_2 of Ad), 2.01-2.13 (m, 4H, CH_2CHCH_2 of Ad, PCHH), 2.25-2.37 + 2.69-2.77 (m, 1H, PCHH), 2.56+2.68 (2xs, 3H, NCH_3), 2.58-2.65 + 2.77-2.84 + 2.97-3.07 (m, 2H, CH_2Ph), 2.92-3.00 + 3.46-3.58 (m, 1H, CHCO), 5.22 + 5.24 (2xd, 1H, $J = 9.9$ Hz, CHOH), 6.25 + 6.28 (2xd, 1H, $J = 10.0$ Hz, NCHPh), 6.84-7.83 (m, 15H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 30.3, 30.5, 31.1, 31.13, 31.4*, 34.6 (d, $^1J_{PC} = 103.4$ Hz), 35.6, 35.9 (d, $^1J_{PC} = 102.7$ Hz), 36.5, 37.6, 37.9 (d, $^2J_{PC} = 4.3$ Hz), 40.6 (d, $^3J_{PC} = 16.2$ Hz), 40.9 (d, $^3J_{PC} = 14.8$ Hz), 44.4 (d, $^3J_{PC} = 3.92$ Hz), 44.5 (d, $^3J_{PC} = 3.92$ Hz), 61.6, 61.8, 72.3, 82.8 (d, $^2J_{PC} = 9.36$ Hz), 83.7 (d, $^2J_{PC} = 9.36$ Hz), 126.3, 126.4,

127.0, 127.1, 127.4, 127.5, 127.9, 128.0, 128.03, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.56, 128.6, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 131.3, 131.37, 131.4, 131.5, 131.9, 132.0, 133.2, 133.6, 134.4, 134.9, 137.0, 137.1, 138.4, 138.8, 141.3, 141.4, 162.6, 175.4 (d, $^3J_{PC} = 2.9$ Hz), 175.6 (d, $^3J_{PC} = 3.6$ Hz).

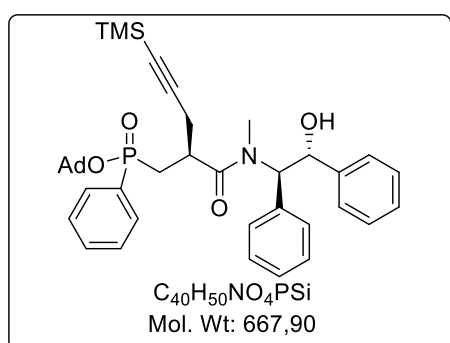
^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 36.3, 37.6

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{41}\text{H}_{46}\text{NNaO}_4\text{P}^+$ 670.3067, βρέθηκε 670.3056.

Γενική μέθοδος αλκυλίωσης με τις συνθήκες B

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το LiCl (121.6 mg, 2.87 mmol), και έχει προηγουμένως ξηρανθεί στους 210 °C για 1 d, προστίθεται υπό ατμόσφαιρα αργού άνυδρο THF (1.8 mL) και το μίγμα ψύχεται στους -78 °C, οπότε γίνεται προσθήκη της DIPA (260 μL , 1.82 mmol). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του n-BuLi (1.12 mL, 1.79 mmol) προς σχηματισμό του LDA. Το μίγμα θερμαίνεται για 5 min στους 0 °C, ξαναψύχεται στους -78 °C και γίνεται η προσθήκη διαλύματος του υποστρώματος **14a** (200 mg, 0.358 mmol) σε άνυδρο THF (1mL). Το μίγμα αναδεύεται για 1 h στους -78 °C, για 20 min στους 0 °C και για 45 min σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια ψύχεται στους -78 °C και ακολουθεί προσθήκη του εκάστοτε ηλεκτρονιόφιλου. Το μίγμα αναδεύεται σε κατάλληλη θερμοκρασία και για ορισμένο χρόνο αντίδρασης για το κάθε υπόστρωμα, όπως αναφέρεται σε κάθε ένωση ξεχωριστά. Έπειτα, η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη 2M HCl και ακολουθεί εκχύλιση της υδατικής με AcOEt (\times 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Τα επιθυμητά προϊόντα παραλαμβάνονται μετά από χρωματογραφία στήλης.

{(S)-2-(((1R,2R)-2-υδροξυ-1,2-δифαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]-5-(τριμεθυλοσιλυλο)πεντ-4-ιν-1-υλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (31)



Για τη σύνθεση της ένωσης **14a** χρησιμοποιήθηκε το 3-βρωμο-1-(τριμεθυλοσιλυλο)-1-προπίνιο (87.7 μL , 0.537 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους -20 °C για 2.5h και σε θερμοκρασία δωματίου για 15 min. Το προϊόν **31** (97.8 mg) παρελήφθη ως κολλώδες

στερεό σε απόδοση 42% έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 80/ 20/ 1/ 0.1 → 70/ 30/ 1/ 0.1.

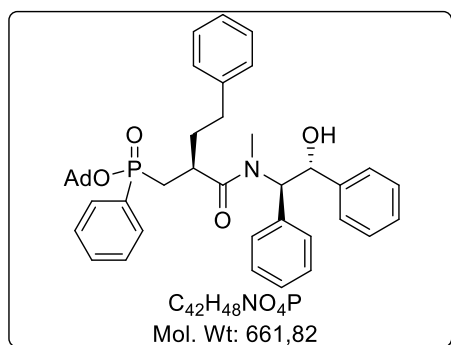
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.06 + 0.00 (2xs, 8H, Si(CH₃)₃), 0.04-0.2 (2xs, 1H, Si(CH₃)₃), 1.51 & 1.57 (2xs, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.88-2.01 (m, 3H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 2.05 & 2.10 (2xs, 3, OCH₂CHCH₂ of Ad), 2.11-2.37 (m, 2H, PCH₂), 2.37-2.78 (m, 1H, CH₂CC), 2.85-2.96 & 3.47-3.60 (m, 1H, CHCO), 2.99 & 3.22 (2xs, 3H, NCH₃), 5.35 & 5.33 (2xd, *J* = 10.2 Hz, 1H, CHOH), 6.36 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, NCHPh), 7.05-7.60 & 7.73-7.94 (m, 15H, Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -0.13, -0.1, 25.3 (d, ³*J*_{PC} = 17.5 Hz), 25.5 (d, ³*J*_{PC} = 15.2 Hz), 30.7, 31.0, 31.2, 34.5 (d, ¹*J*_{PC} = 104.54 Hz), 35.7 (d, ¹*J*_{PC} = 103.3 Hz), 35.3, 35.7, 35.75, 44.5 (d, ²*J*_{PC} = 4.04 Hz), 44.6 (d, ²*J*_{PC} = 4.04 Hz), 62.1, 62.2, 72.4, 83.0 (d, ²*J*_{PC} = 9.2 Hz), 84.1 (d, ²*J*_{PC} = 9.4 Hz), 86.5, 86.57, 86.6, 103.6 (d, *J*_{PC} = 1.7 Hz), 103.9 (d, *J*_{PC} = 1.7 Hz), 127.4, 127.5, 127.6, 127.9, 128.1, 128.2, 128.23, 128.25, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.5, 131.3, 131.4, 131.6, 131.7, 132.1, 132.13, 132.18, 132.2, 133.1, 133.5, 134.4, 134.8, 137.45, 137.5, 141.3, 141.4, 174.7 (d, ³*J*_{PC} = 1.6 Hz), 175.0 (d, ³*J*_{PC} = 2.4 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 35.7, 37.3.

HRMS (m/z): [M + Na]⁺ υπολογίστηκε για C₄₀H₅₀NNaO₄PSi⁺ 690.3139, βρέθηκε 690.3149.

{(S)-2-[[[(1R,2R)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο](μεθυλο)καρβαμοϋλο]-4-φαινυλοβουτυλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδμαντ-1-υλεστέρας (33)



Για τη σύνθεση της ένωσης **14a** χρησιμοποιήθηκε το 2-ιωδο-αιθυλοβενζόλιο (155 μL, 1.07 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους -30 °C ο/ν. Το προϊόν **33** (35.8 mg) παρελήφθη ως κολλώδες στερεό σε απόδοση 7% έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 70/ 30/ 1/ 0.1

→ 50/ 50/ 1/ 0.1.

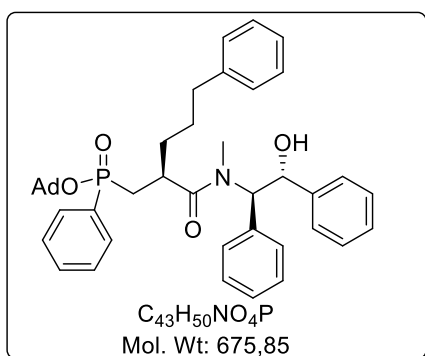
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 & 1.55 (2xs, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.66-1.81 (m, 1H, CH₂CHHPh), 1.85-1.99 (m, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.99-2.16 (m, 4H, OCH₂CHCH₂ of Ad, CH₂CHHPh), 2.16-2.67 (m, 4H, CH₂CH₂Ph, PCH₂), 2.69 & 2.84 (2xs, 3H, NCH₃), 3.13-3.26 (m, 1H, CHCO), 5.31 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHOH), 6.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, NCHPh), 6.73-6.81 & 6.93-7.32 & 7.34-7.60 & 7.69-7.89 (m, 20H, Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.7, 30.8, 31.2, 31.23, 32.8, 33.0, 34.5 (d, ²*J*_{PC} = 4.2 Hz), 35.0, 35.4, 35.7, 35.8, 35.86, 35.9, 36.0, 36.03, 62.1, 62.3, 72.3, 72.4, 82.9 (d, ²*J*_{PC} = 9.3 Hz), 83.8 (d, ²*J*_{PC} = 9.5 Hz), 125.9, 126.1, 127.4, 127.6, 127.63, 128.06, 128.1, 128.26, 128.3, 128.37, 128.4, 128.48, 128.5, 128.7, 12.8, 129.3, 131.4, 131.47, 131.5, 131.6, 132.0, 132.04, 132.1, 133.5, 133.6, 134.7, 134.8, 137.5, 137.6, 141.0, 141.2, 141.3, 141.4, 176.0 (d, ³*J*_{PC} = 1.6 Hz), 176.2 (d, ³*J*_{PC} = 3.8 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 36.4, 37.9.

HRMS (m/z): [M + Na]⁺ υπολογίστηκε για C₄₂H₄₈NNaO₄P⁺ 684.3213, βρέθηκε 684.3228.

{(S)-2-(((1R,2R)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]-5-φαινυλοπεντυλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (34)



Για τη σύνθεση της ένωσης **14a** χρησιμοποιήθηκε το 3-ιωδο-προπυλοβενζόλιο **36** (201 μL, 1.25 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 0 °C ο/η και για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου. Το προϊόν **34** (30.0 mg) παρελήφθη ως κολλώδες στερεό σε απόδοση 13% έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 70/ 30/ 1/ 0.1 → 50/ 50/ 1/ 0.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.43 (m, 1H, CH₂CH₂CHHPh), 1.51 & 1.55 (2xs, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.57-1.89 (m, 3H, CH₂CH₂CHHPh), 1.90-1.99 (m, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 2.00-2.12 (s, 3H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 2.13-2.68 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂Ph, PCH₂), 2.90 & 3.10 (2xs, 3H, NCH₃), 2.68-2.76 & 3.22-3.34 (m, 1H,

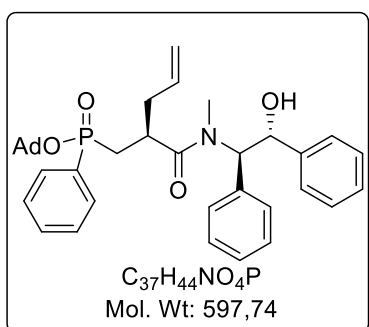
CHCO), 5.32 & 5.12 (2xd, $J = 2.6$ Hz, 1H, CHOH), 6.37 & 6.40 (2xd, $J = 1.8$ Hz, 1H, NCHPh), 6.90-6.96 & 7.02-7.30 & 7.34-7.58 & 7.23-7.89 (m, 20H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 28.7, 29.0, 30.9, 31.1, 31.2, 31.24, 34.7, 34.8, 35.0 (d, $^2J_{\text{PC}} = 2.0$ Hz), 35.1, 35.15, 35.4, 35.5, 35.7, 35.8, 35.9, 36.5, 61.9, 62.1, 72.3, 72.36, 82.9 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.4$ Hz), 83.8 (d, $^2J_{\text{PC}} = 9.5$ Hz), 125.9, 125.91, 127.4, 127.6, 127.63, 128.2, 128.26, 128.28, 128.3, 128.35, 128.4, 128.44, 128.5, 128.7, 128.8, 129.3, 131.4, 131.5, 131.54, 131.6, 133.8, 134.9, 135.0, 137.6, 137.7, 141.3, 141.5, 141.9, 142.1, 176.2 (d, $^3J_{\text{PC}} = 2.4$ Hz), 176.5 (d, $^3J_{\text{PC}} = 3.0$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 36.2, 37.8.

HRMS (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{NNaO}_4\text{P}^+$ 698.3369, βρέθηκε 698.3388.

{(3S)-2-(((1R,2R)-2-υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]πεντ-4-εν-1-υλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (25)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το LiCl (273 mg, 6.44 mmol), και έχει προηγουμένως ξηρανθεί στους 210 °C για 1 d, προστίθεται υπό ατμόσφαιρα αργού άνυδρο THF (2.2 mL) και το μίγμα ψύχεται στους -78 °C, οπότε γίνεται προσθήκη της DIPA (307 μL , 2.19 mmol). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του n-BuLi (1.35 mL, 2.15 mmol) προς σχηματισμό του LDA. Το μίγμα θερμαίνεται για 5 min στους 0 °C, ξαναψύχεται στους -78 °C και γίνεται η προσθήκη διαλύματος του υποστρώματος **14a** (200 mg, 0.358 mmol) σε άνυδρο THF (4.8mL). Το μίγμα αναδεύεται για 1 h στους -78 °C, για 45 min στους 0 °C και για 5 min σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια ψύχεται στους 0 °C και προστίθεται το αλλυλοβρωμίδιο (77.3 μL , 0.895 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 1.5 h και έπειτα η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη 2M HCl. Ακολουθεί εκχύλιση της υδατικής με AcOEt ($\times 3$). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 και συμπυκνώνεται. Το προϊόν **25** (56.9 mg) παρελήφθη ως κολλώδες στερεό σε απόδοση 28% έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 70/ 30/ 1/ 0.1.

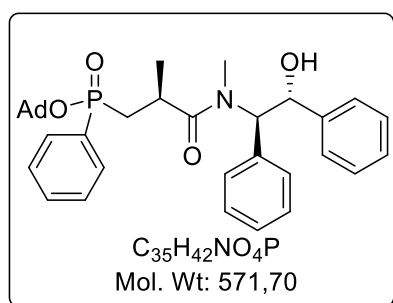
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 + 1.56 (2xs, 6H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.94 + 1.97 (2xs, 6H, CH₂CHCH₂ of Ad), 2.04 + 2.08 (2xs, 3H, CH₂CHCH₂ of Ad), 1.99-2.71 (m, 4H, PCH₂, CHCH₂CH=CH₂), 2.71-2.82 + 3.29-3.39 (m, 1H, CHCO), 2.30 + 3.09 (2xs, 3H, NCH₃), 4.84-5.13 (m, 2H, CHCH₂CH=CH₂), 5.33 (d, J = 10.0 Hz, 1H, CHOH), 5.37-5.49 + 5.61-5.73 (m, 1H, CHCH₂CH=CH₂), 6.31 + 6.39 (2xd, J = 10.0 Hz, 1H, NCHPh), 7.07-7.92 (m, 15H, Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.8, 30.9, 31.1, 31.1, 34.3 (d, ¹J_{PC} = 103.7 Hz), 35.2 (d, ¹J_{PC} = 102.7 Hz), 35.1, 35.4 (d, ²J_{PC} = 4.4 Hz), 35.6, 35.65, 38.6 (d, ³J_{PC} = 12.9 Hz), 38.8 (d, ³J_{PC} = 11.4 Hz), 44.4 (d, ³J_{PC} = 3.9 Hz), 44.5 (d, ³J_{PC} = 3.9 Hz), 61.8, 62.0, 72.2, 72.3, 82.8 (d, ²J_{PC} = 9.3 Hz), 83.7 (d, ²J_{PC} = 9.4 Hz), 117.7, 117.8, 127.2, 127.5, 128.07, 128.1, 128.16, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.29, 129.3, 131.3, 131.36, 131.4, 131.5, 131.9, 131.93, 131.97, 132.0, 133.4, 133.6, 134.4, 134.6*, 134.7, 134.9*, 137.4, 137.5, 141.2, 141.3, 175.6 (d, ³J_{PC} = 2.3 Hz), 175.8 (d, ³J_{PC} = 2.9 Hz).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 36.3, 37.9.

HRMS (m/z): [M + Na]⁺ υπολογίστηκε για C₃₇H₄₄NNaO₄P⁺ 620.2900, βρέθηκε 620.2909.

{{(3S)-3-[[[(1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλο(αιθυλο)(μεθυλο)αμινο]]-2-μεθυλ-3-οξοπροπυλο}(φαινυλο)φωσφινικός αδαμαντ-1-υλεστέρας (37)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το LiCl (228 mg, 5.37 mmol), και έχει προηγουμένως ξηρανθεί στους 210 °C για 1 d, προστίθεται υπό ατμόσφαιρα αργού άνυδρο THF (1.8 mL) και το μίγμα παγώνει στους -78 °C, οπότε γίνεται προσθήκη της DIPA (256 μL, 1.82 mmol). Ακολουθεί στάγδην προσθήκη του n-BuLi (1.12 mL,

1.79 mmol) προς σχηματισμό του LDA. Το μίγμα θερμαίνεται για 5 min στους 0 °C, ξαναψύχεται στους -78 °C και γίνεται η προσθήκη διαλύματος του υποστρώματος **14a** (200 mg, 0.358 mmol) σε άνυδρο THF (4.1 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 1 h στους -78 °C, για 45 min στους 0 °C και για 5 min σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια ψύχεται στους -78 °C και προστίθεται το μεθυλωιδίδιο (33 μL, 0.54 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε για 1.5 h στους 0 °C και έπειτα η αντίδραση διακόπτεται με

προσθήκη 2M HCl. Ακολουθεί εκχύλιση της υδατικής με AcOEt (× 3). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνεται. Το προϊόν **37** (53.5 mg) παρελήφθη ως κολλώδες στερεό σε απόδοση 28% έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης PE(40-60°C)/ AcOEt/ i-PrOH/ AcOH : 50/ 50/ 1/ 0.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (dd, 1.5H, *J* = 1.4, 6.7 Hz, CHCH₃), 1.20 (dd, 1.5H, *J* = 1.0, 6.8 Hz, CHCH₃), 1.54 (dt, 6H, *J* = 12.6, 3.1 Hz, OCH₂CHCH₂ of Ad), 1.85-2.02 (m, 7H, OCH₂CHCH₂ of Ad, PCHH), 2.02-2.11 (m, 3H, OCH₂CHCH₂ of Ad), 2.16-2.34 + 2.59-2.79 (m, 1H, PCHH), 2.80-2.90 + 3.18-3.38 (m, 0.5H, PCH₂CH), 2.93 + 3.05 (2xs, 3H, NCH₃), 5.32 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CHOH), 6.14 (d, *J* = 9.9 Hz, 0.5H, NCHPh), 6.16 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.5H, NCHPh), 7.09-7.89 (m, 15H, Ph).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.5 (d, ³J_{PC} = 13.4 Hz), 19.52 (d, ³J_{PC} = 14.9 Hz), 30.6 (d, ²J_{PC} = 4.0 Hz), 31.18, 31.2, 31.5, 31.7, 35.8, 36.4 (d, ¹J_{PC} = 103.5 Hz), 36.9 (d, ¹J_{PC} = 103.0 Hz), 44.5 (d, ³J_{PC} = 4.0 Hz), 44.6 (d, ³J_{PC} = 4.0 Hz), 62.8, 62.9, 72.7, 72.8, 82.8 (d, ²J_{PC} = 9.4 Hz), 83.5 (d, ²J_{PC} = 9.4 Hz), 127.38, 127.4, 127.56, 127.6, 127.8, 128.2, 128.29, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 129.1, 129.15, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6, 131.9, 131.95, 132.0, 133.88, 133.9, 135.1, 135.15, 137.49, 137.5, 141.5, 141.6, 177.0 (d, ³J_{PC} = 4.84 Hz), 177.2 (d, ³J_{PC} = 5.4 Hz).

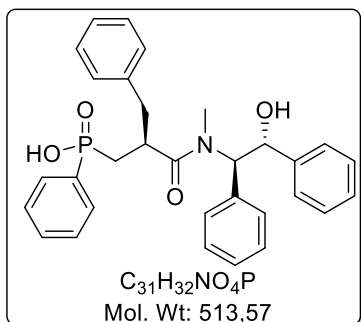
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 36.5, 37.9.

HRMS (m/z): [M + Na]⁺ υπολογίστηκε για C₃₅H₄₂NNaO₄P⁺ 594.2743, βρέθηκε 594.2759.

Γενική μέθοδος οξύλυσης της αδαμαντυλομάδας των αλκυλιωμένων παραγώγων

Η αλκυλιωμένη ένωση διαλύεται σε άνυδρο CH₂Cl₂ και προστίθεται TFA, όπως αναγράφεται σε κάθε προϊόν ξεχωριστά. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 1.5h και έπειτα συμπυκνώνεται έως ξηρού. Γίνεται συμπύκνωση με τολουόλιο μέχρι ξηρού. Τα επιθυμητά προϊόντα παραλαμβάνονται μετά από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα έκλουσης CHCl₃/ MeOH/ AcOH : 7/ 0.05/ 0.05 → 7/ 0.3/ 0.3.

{{(S)-2-Βενζυλο-3-[(1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοισοπροπυλο](μεθυλο)αμινο]-3-οξοπροπυλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (38)



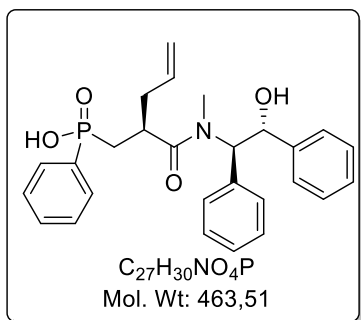
Διάλυμα της ένωσης **23** (56.6 mg, 0.087 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (1 mL) και προστίθεται TFA (1 mL). Το προϊόν **38** (42.3 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό σε απόδοση 94%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.97 - 2.10 (m, 1H, PCHH), 2.32 - 2.43 (m, 1H, PCHH), 2.47 (s, 3H, NCH₃), 2.66 (dd, 1H, $J = 13.6, 6.2$ Hz, CHHPh), 2.89 (dd, 1H, $J = 13.6, 9.0$ Hz, CHHPh), 3.57-3.69 (m, 1H, CHCO), 4.26 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, CHPh), 6.12 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, CHOH), 6.72-6.79 & 6.91-7.13 & 7.20-7.54 & 7.75-7.84 (m, 20H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 31.7, 34.3 (d, $^1J_{PC} = 95.3$ Hz), 39.8 (d, $^3J_{PC} = 14.7$ Hz), 41.4 (d, $^2J_{PC} = 4.0$ Hz), 68.3, 77.4, 126.6, 127.0, 128.38, 128.4, 128.5, 128.6, 129.1, 129.4, 129.9, 130.3, 130.9, 131.0, 131.9, 131.96, 135.6, 137.8, 173.7 (d, $^3J_{PC} = 3.3$ Hz).

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 36.6.

{{(S)-2-(((1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμούλο]πεντ-4-εν-1-υλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (39)



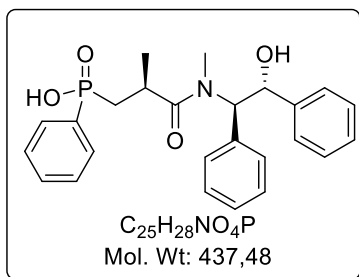
Διάλυμα της ένωσης **25** (56 mg, 0.099 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (1 mL) και προστίθεται TFA (1 mL). Το προϊόν **39** (33.0 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό 72%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.89-2.04 (m, 1H, PCHH), 2.12-2.25 (m, 1H, CHCH=CH₂), 2.27-2.42 (m, 2H, PCHH, CHCH=CH₂), 3.37-3.51 (m, 1H, CHCO), 4.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CHPh), 4.76-4.91 (m, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.40-5.56 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 6.18 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz, CHOH), 7.02-7.17 & 7.20-7.53 & 7.75-7.91 (m, 15H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 31.6, 33.2 (d, $^1J_{PC} = 95.2$ Hz), 37.7 (d, $^3J_{PC} = 13.4$ Hz), 38.5, 67.8, 77.2, 118.0, 127.4, 128.3, 128.4, 128.6, 129.3, 129.8, 130.4, 130.9, 131.0, 131.7, 133.8, 135.9, 173.6.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 36.5.

{{(S)-3-(((1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)αμινο]-2-μεθυλο-3-οξοπροπυλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (40)



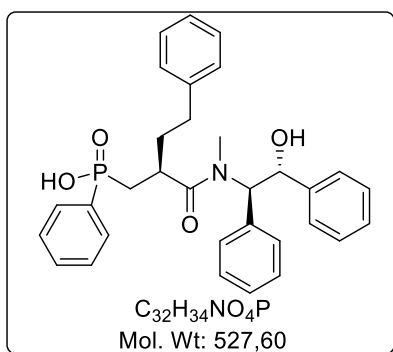
Διάλυμα της ένωσης **37** (53 mg, 0.093 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (1 mL) και προστίθεται TFA (1 mL). Το προϊόν **40** (28.5 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό 70%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $CHCH_3$), 1.89-2.01 (m, 1H, $PCHH$), 2.42-2.62 (m, 4H, $PCHH$, NCH_3), 3.34-3.54 (m, 1H, $CHCO$), 4.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $CHPh$), 6.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $CHOH$), 7.00-7.55 & 7.75-7.93 (m, 15H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4 (d, $^3J_{PC} = 12.8$ Hz), 31.8, 33.7, 35.6 (d, $^1J_{PC} = 94.9$ Hz), 68.0, 77.4, 127.3, 128.5, 128.6, 128.7, 129.3, 129.4, 129.9, 130.6, 131.0, 131.1, 131.8, 136.2, 174.7.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 36.1.

{{(S)-2-(((1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]-4-φαινυλοβουτυλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (41)



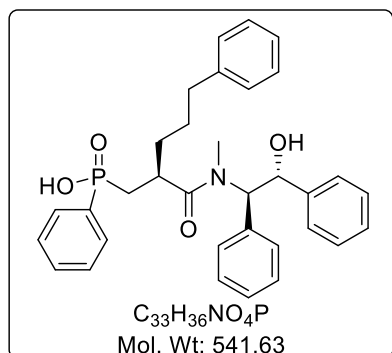
Διάλυμα της ένωσης **33** (35 mg, 0.053 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (400 μ L) και προστίθεται TFA (400 μ L). Το προϊόν **41** (14.3 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό 51%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64-1.80 (m, 1H, $CHHCH_2Ph$), 1.84-2.07 (m, 2H, $CHHCH_2Ph$, $PCHH$), 2.26-2.39 (m, 4H, $PCHH$, NCH_3), 3.30-3.48 (m, 1H, $CHCO$), 4.46 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $CHPh$), 6.24 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, $CHOH$), 6.83-6.96 & 7.02-7.55 & 7.78-7.91 (m, 20H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 31.7, 32.9, 34.4 (d, $^1J_{PC} = 92.8$ Hz), 35.9 (d, $^3J_{PC} = 12.9$ Hz), 38.9, 68.0, 77.4, 126.0, 127.5, 128.38, 128.4, 128.6, 128.9, 129.4, 129.9, 130.6, 131.0, 131.1, 131.8, 136.2, 141.2, 174.1.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 36.5.

{{(S)-2-[[((1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]-5-φαινυλοπεντυλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (42)}



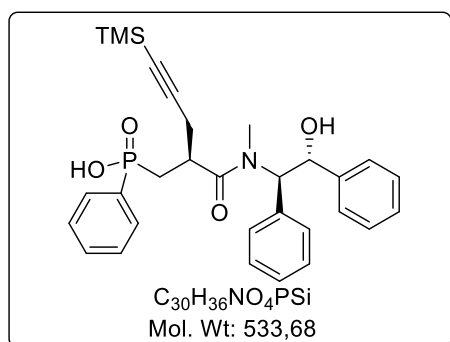
Διάλυμα της ένωσης **34** (27 mg, 0.04 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (300 μ L) και προστίθεται TFA (300 μ L). Το προϊόν **42** (12.3 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό 57%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30-1.53 (m, 3H, $CHHCH_2CH_2Ph$), 1.57-1.71 (m, 1H, $CHHCH_2CH_2Ph$), 1.85-2.0 (m, 1H, $PCHH$), 2.27-2.57 (m, 6H, $PCHH$, NCH_3 , $CH_2CH_2CH_2$), 3.30-3.50 (m, 1H, $CHCO$), 4.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $CHPh$), 6.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, $CHOH$), 6.89-7.58 & 7.74-7.91 (m, 20H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 28.4, 31.7, 33.9 (d, $^3J_{PC} = 15.1$ Hz), 34.5 (d, $^1J_{PC} = 92.0$ Hz), 35.4, 39.0, 68.1, 77.4, 125.8, 127.4, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 129.4, 129.9, 130.5, 131.0, 131.1, 131.8, 136.1, 141.9, 174.4.

^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 36.2.

{{(S)-2-[[((1R,2R)-2-Υδροξυ-1,2-διφαινυλοαιθυλο)(μεθυλο)καρβαμοϋλο]-5-(τριμεθυλοσιλυλο)πεντ-4-ιν-1-υλο}(φαινυλο)φωσφινικό οξύ (43)}



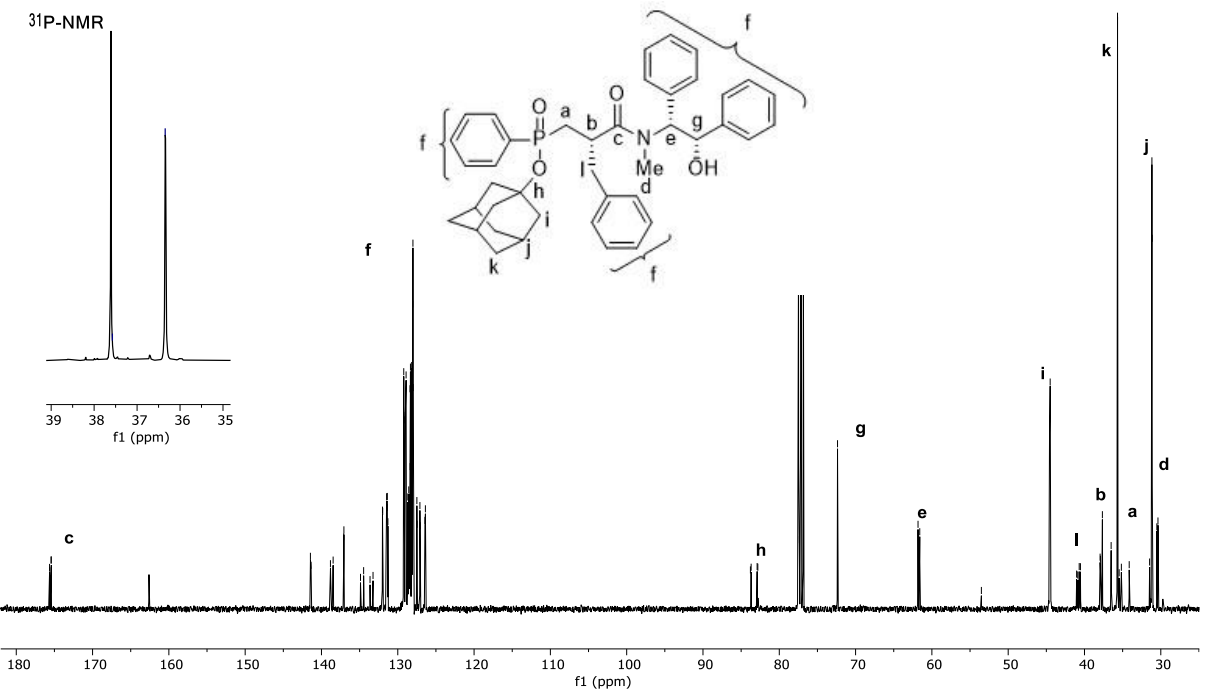
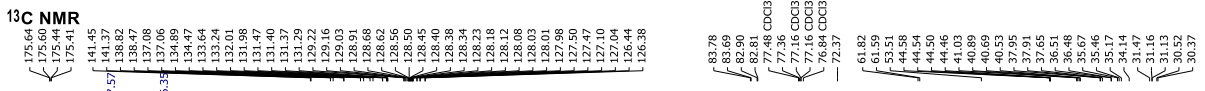
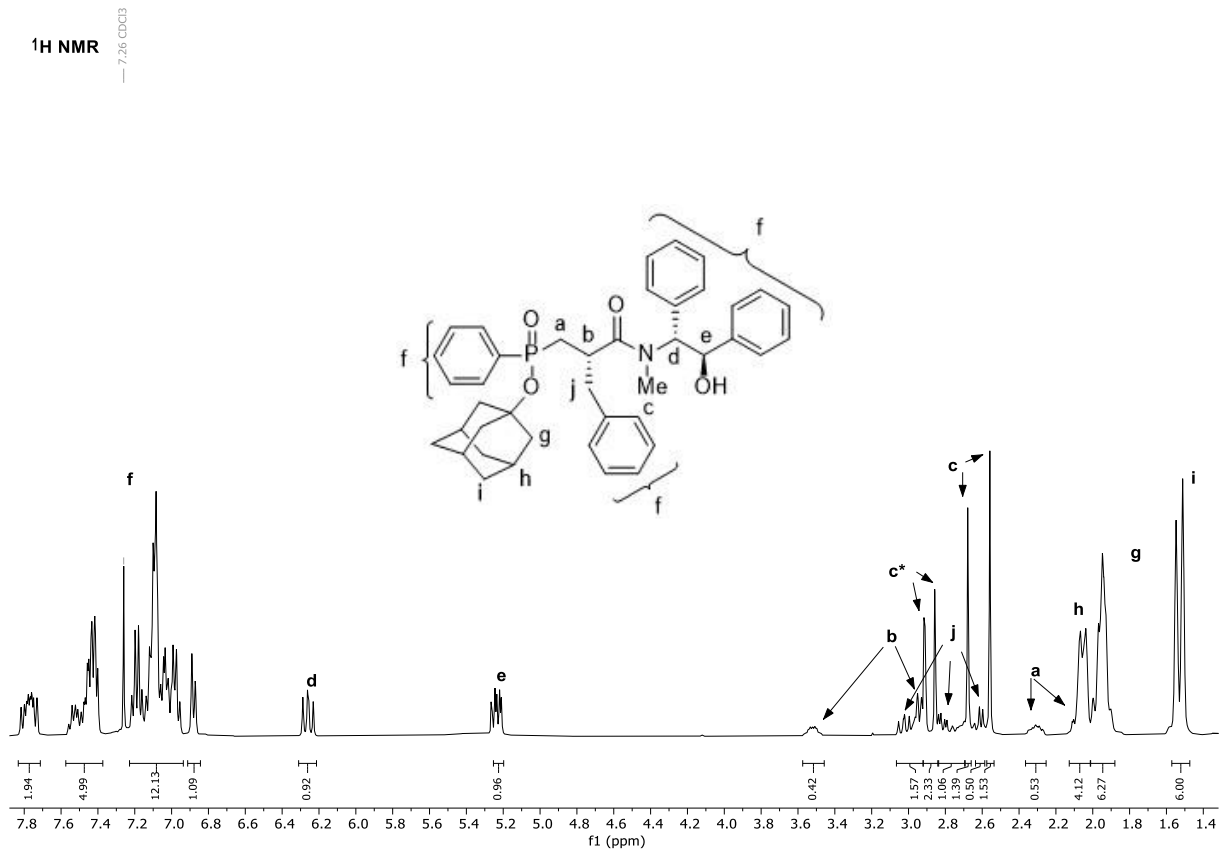
Διάλυμα της ένωσης **31** (35 mg, 0.052 mmol) σε άνυδρο CH_2Cl_2 (200 μ L) και προστίθεται TFA (40 μ L). Το προϊόν **43** (19.1 mg) παρελήφθη ως λευκό στερεό 69%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -0.05 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 2.17-2.33 (m, 1H, $PCHH$), 2.34-2.62 (m, 6H, $PCHH$, $CH_2C\equiv C$, NCH_3), 3.38-3.54 (m, 1H, $CHCO$), 4.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, $CHPh$), 6.21 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $CHOH$), 6.98-7.17 & 7.19-7.55 & 7.74-7.93 (m, 15H, Ph).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 0.0, 0.28, 24.4 (d, $^3J_{PC} = 13.2$ Hz), 31.8, 32.9 (d, $^1J_{PC} = 97.0$ Hz), 38.7, 68.2, 77.7, 87.4, 102.8, 127.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.4, 129.9, 130.7, 131.1, 131.2, 131.7, 136.1, 172.5.

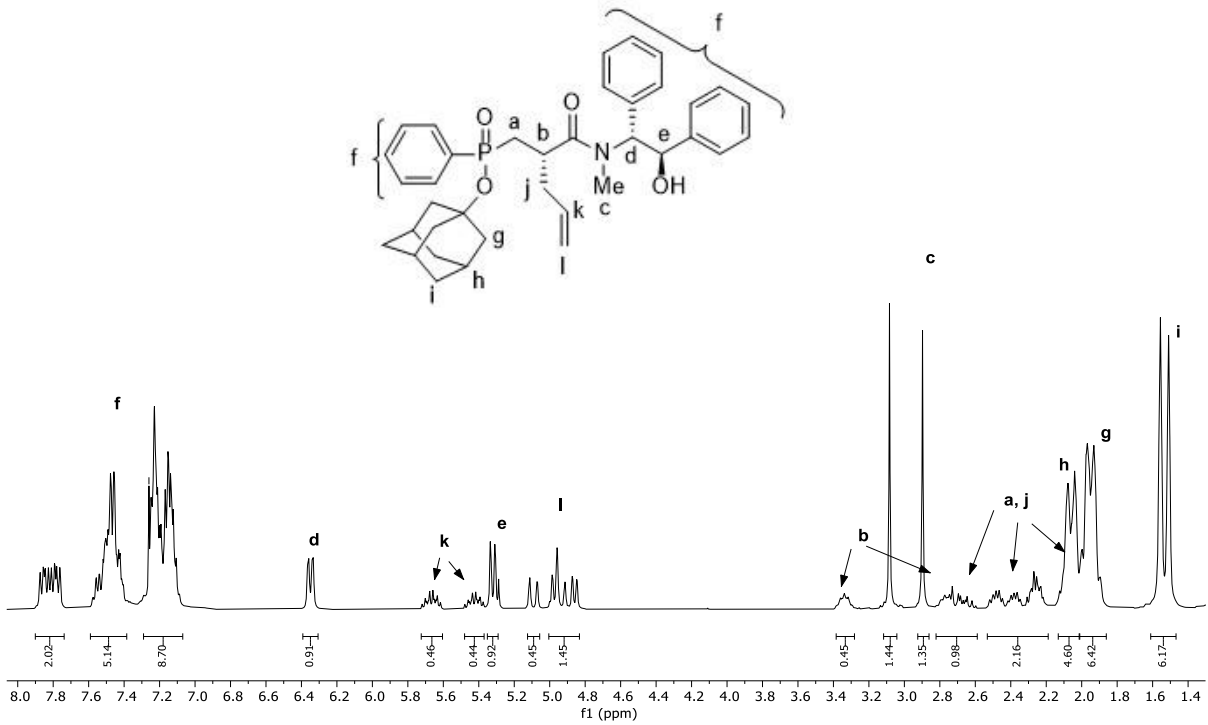
^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 35.2.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: Φάσματα NMR χαρακτηριστικών ενώσεων



¹H NMR

— 7.26 CDCl₃

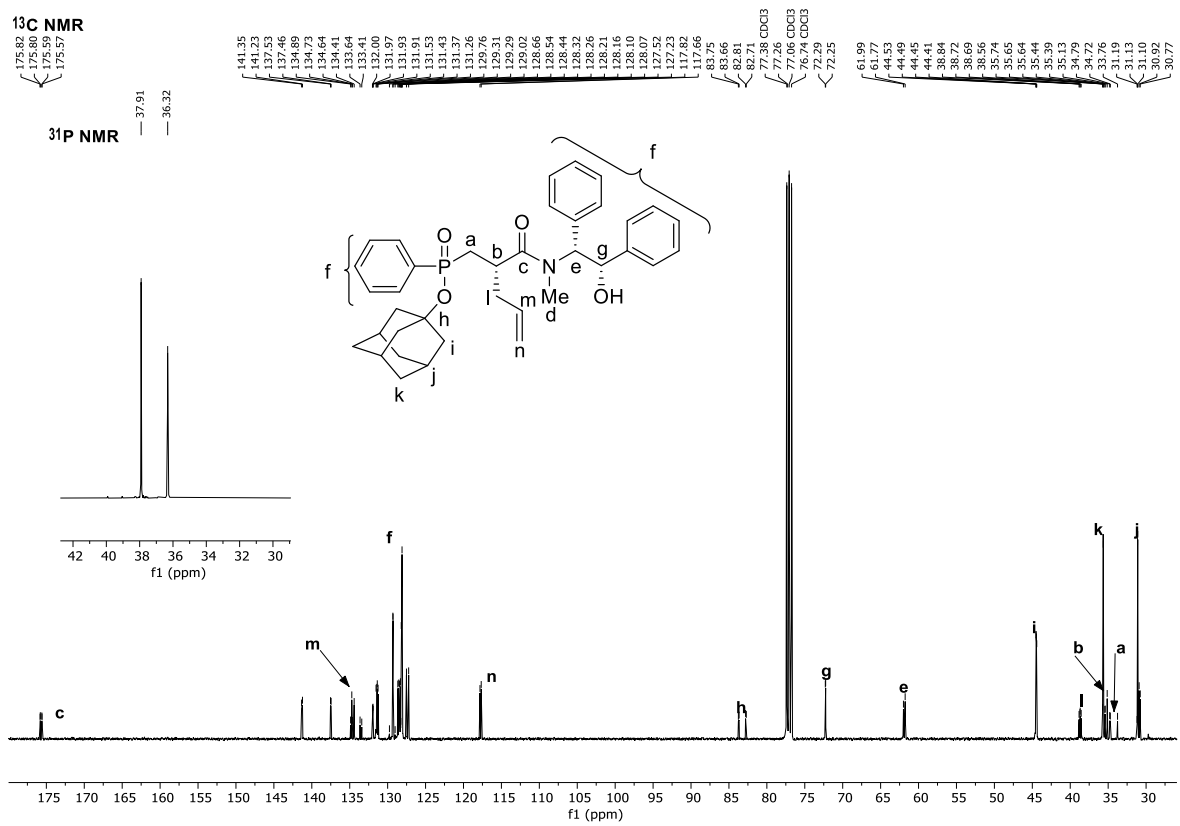


¹³C NMR

175.82
175.80
175.57

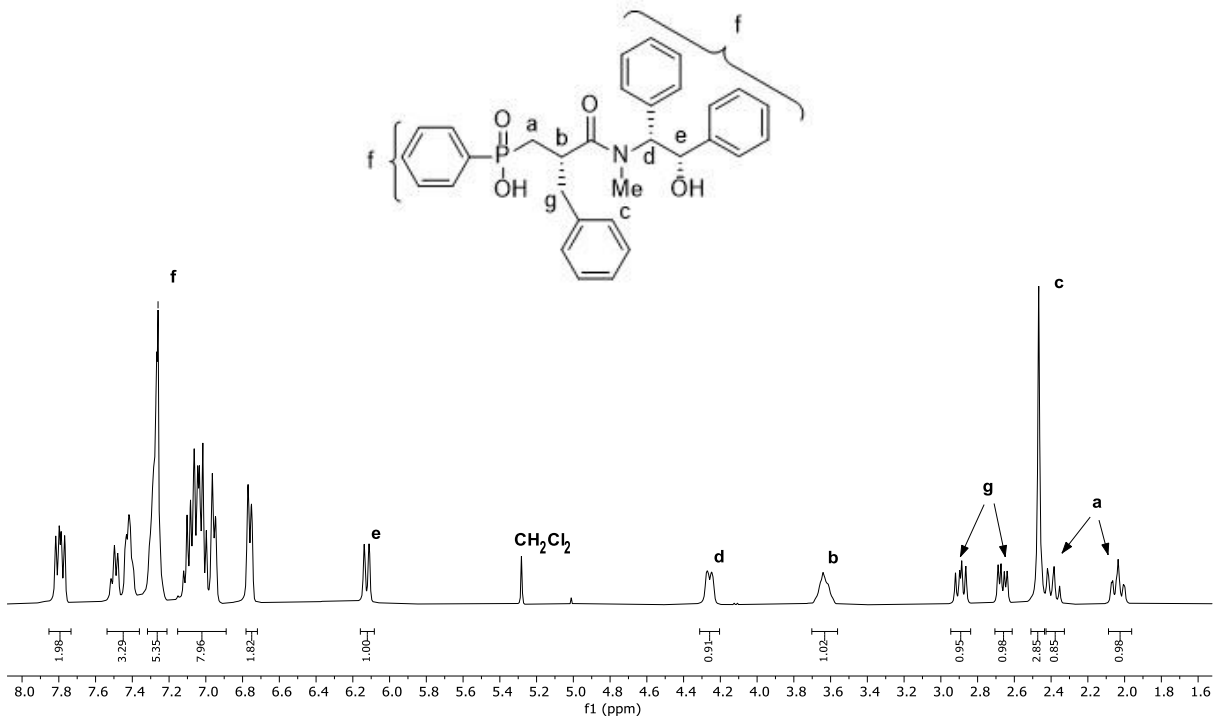
³¹P NMR

— 37.91
— 36.32



¹H NMR

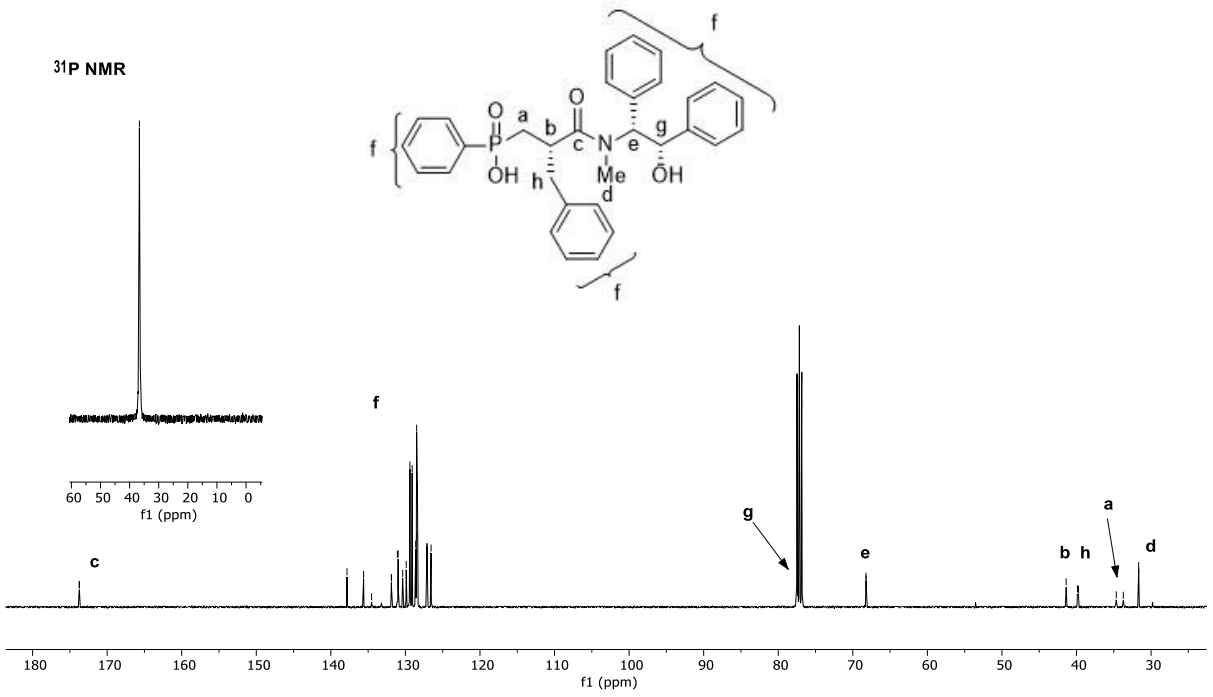
— 7.26 CDCl₃



¹³C NMR

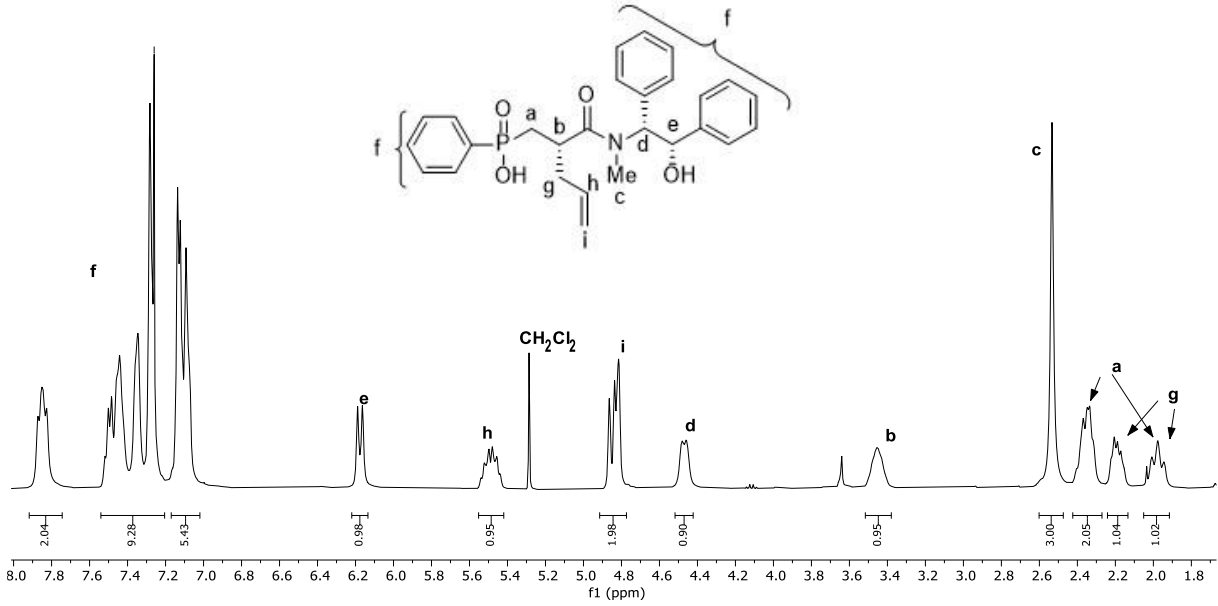


³¹P NMR



¹H NMR

— 7.26 CDCl₃



¹³C NMR

— 173.71

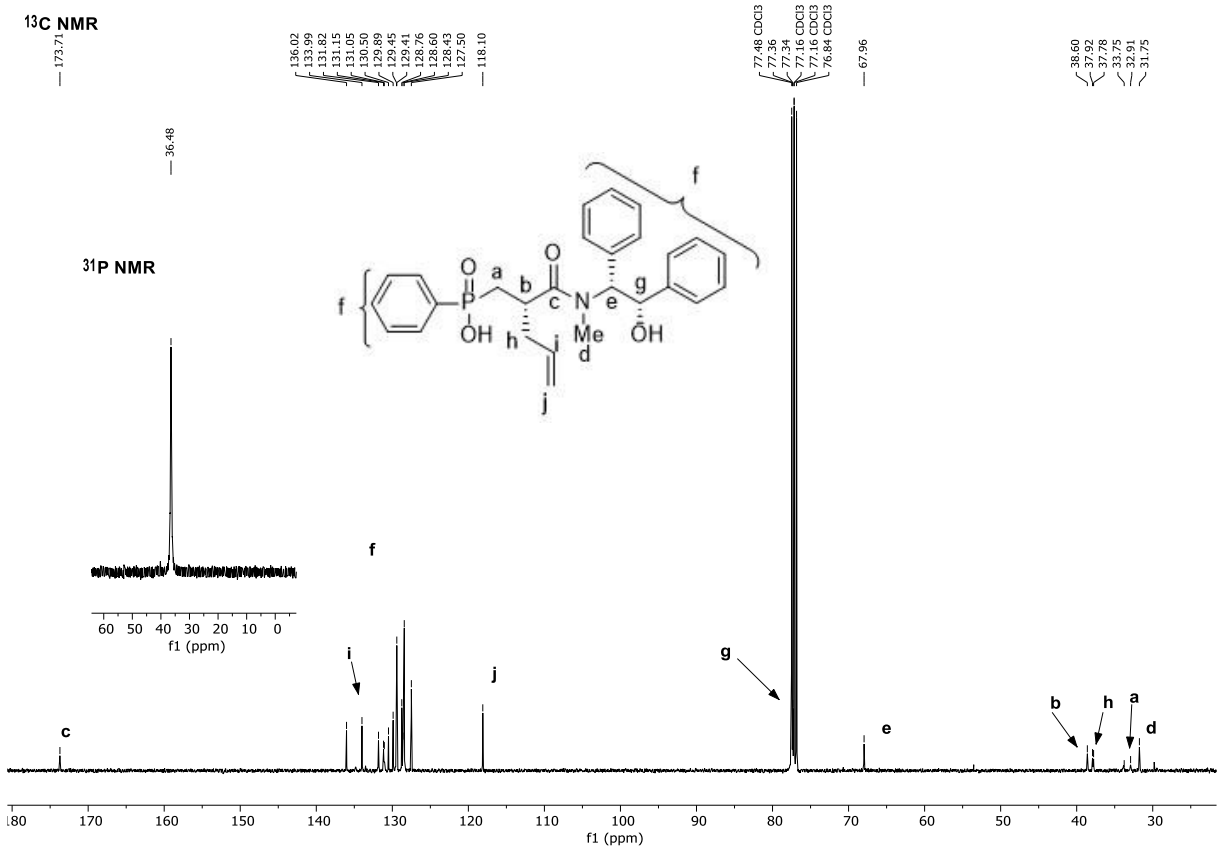
136.02
133.99
131.82
131.15
131.05
130.50
129.89
129.45
128.76
128.60
128.43
127.50

— 118.10

77.46 CDCl₃
77.36
77.30
77.16 CDCl₃
77.16 CDCl₃
76.84 CDCl₃

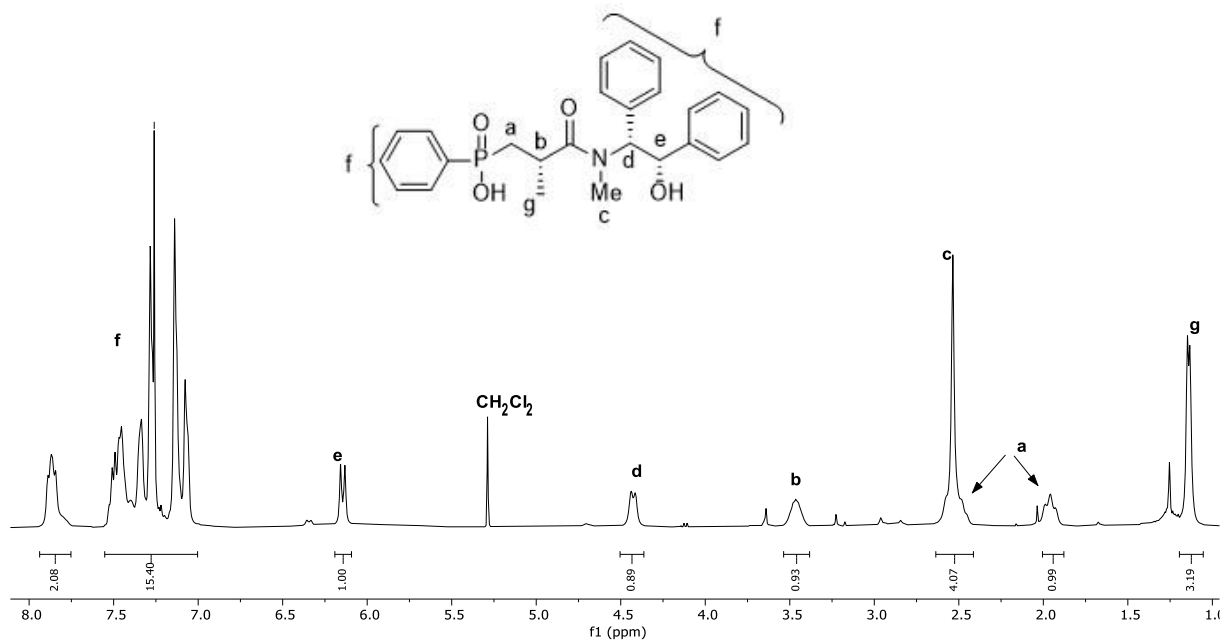
— 67.96

38.60
37.76
33.75
32.91
31.75



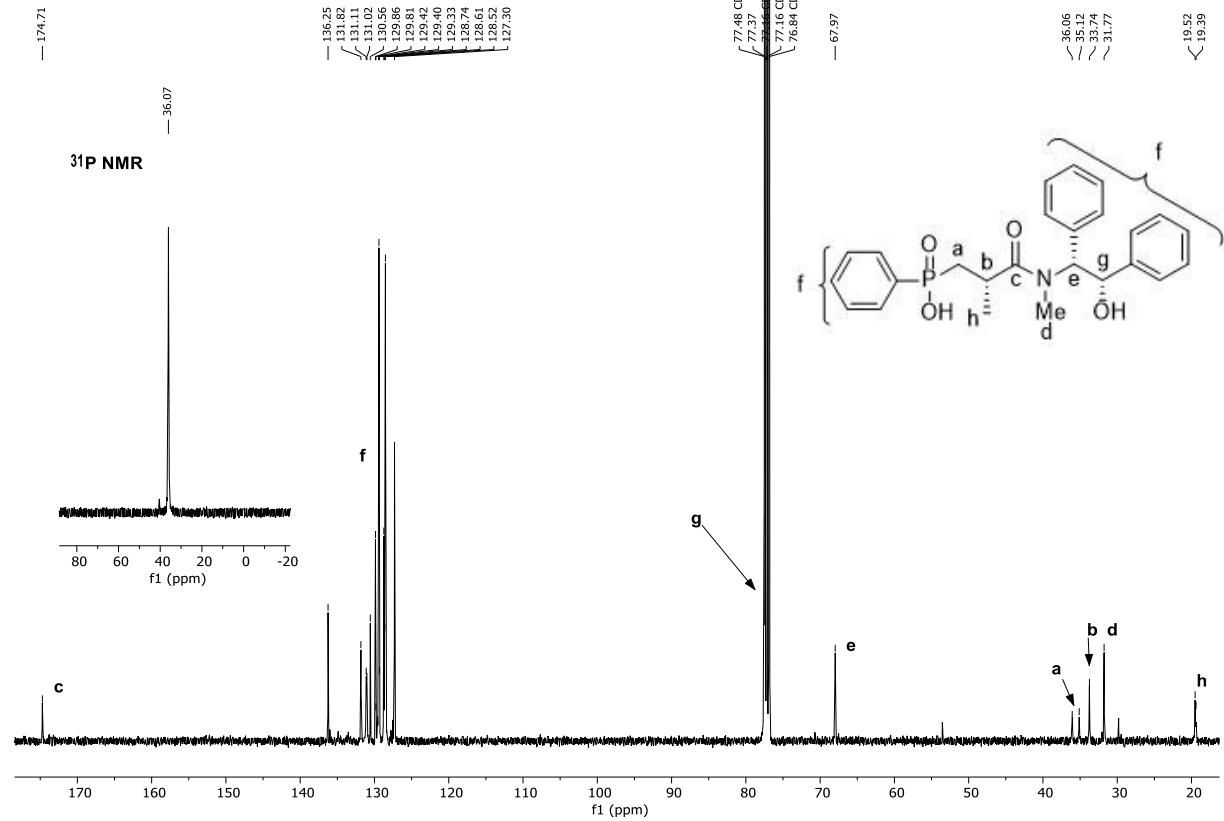
¹H NMR

— 7.26 CDCl₃



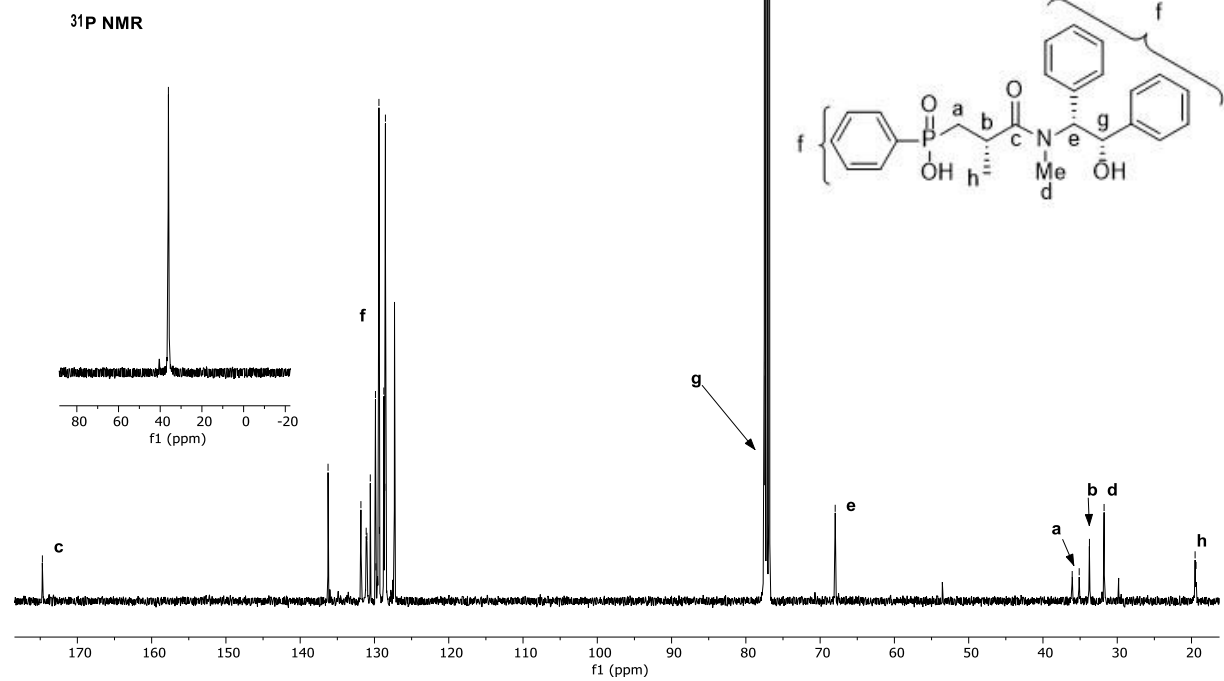
¹³C NMR

— 174.71



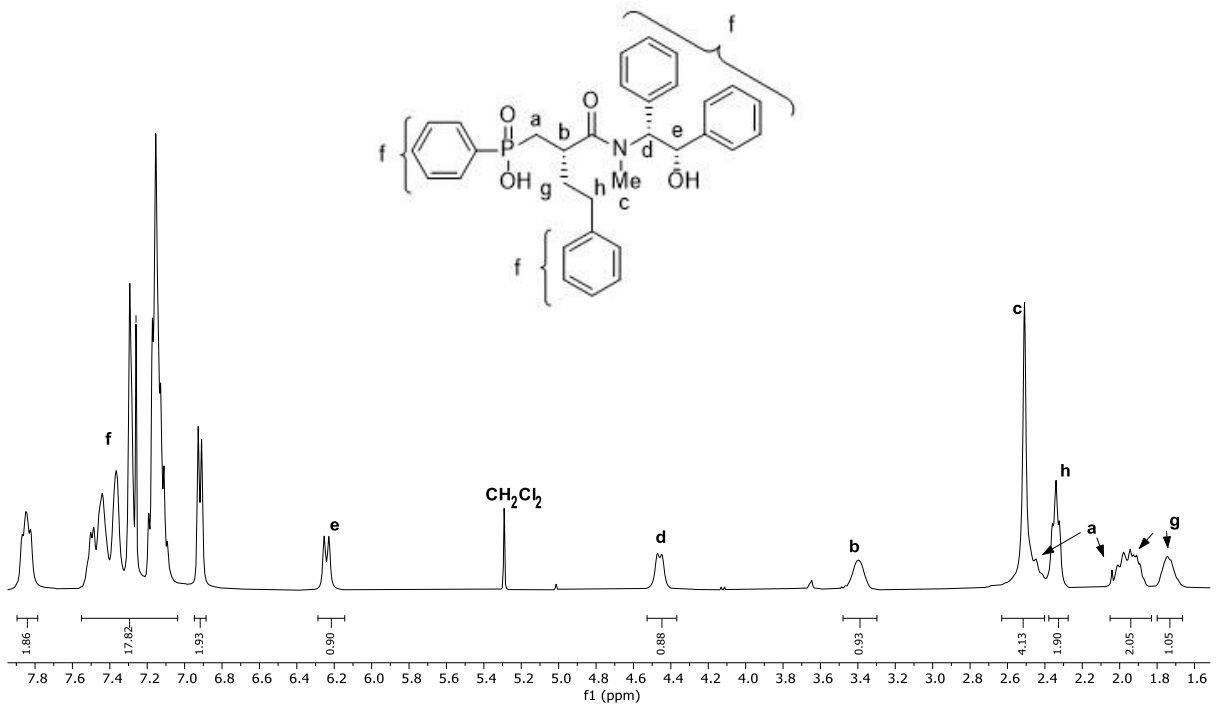
³¹P NMR

— 36.07



¹H NMR

— 7.26 CDCl₃



¹³C NMR

— 174.12

— 141.22

— 136.18

— 131.77

— 131.15

— 130.59

— 129.90

— 129.45

— 128.88

— 128.59

— 128.49

— 128.34

— 127.49

— 126.02

77.48 CDCl₃

77.40

77.38

77.16 CDCl₃

76.84 CDCl₃

— 68.00

38.94

35.99

35.86

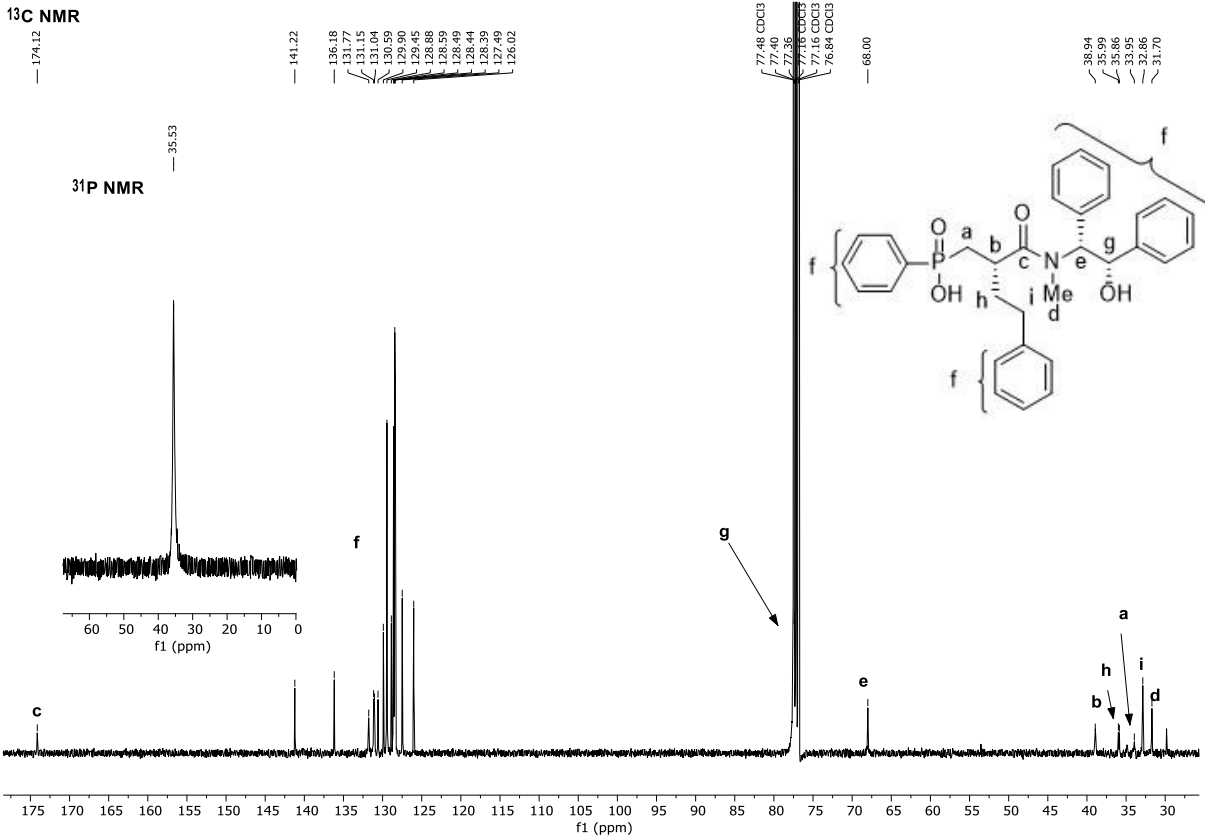
33.95

32.86

31.70

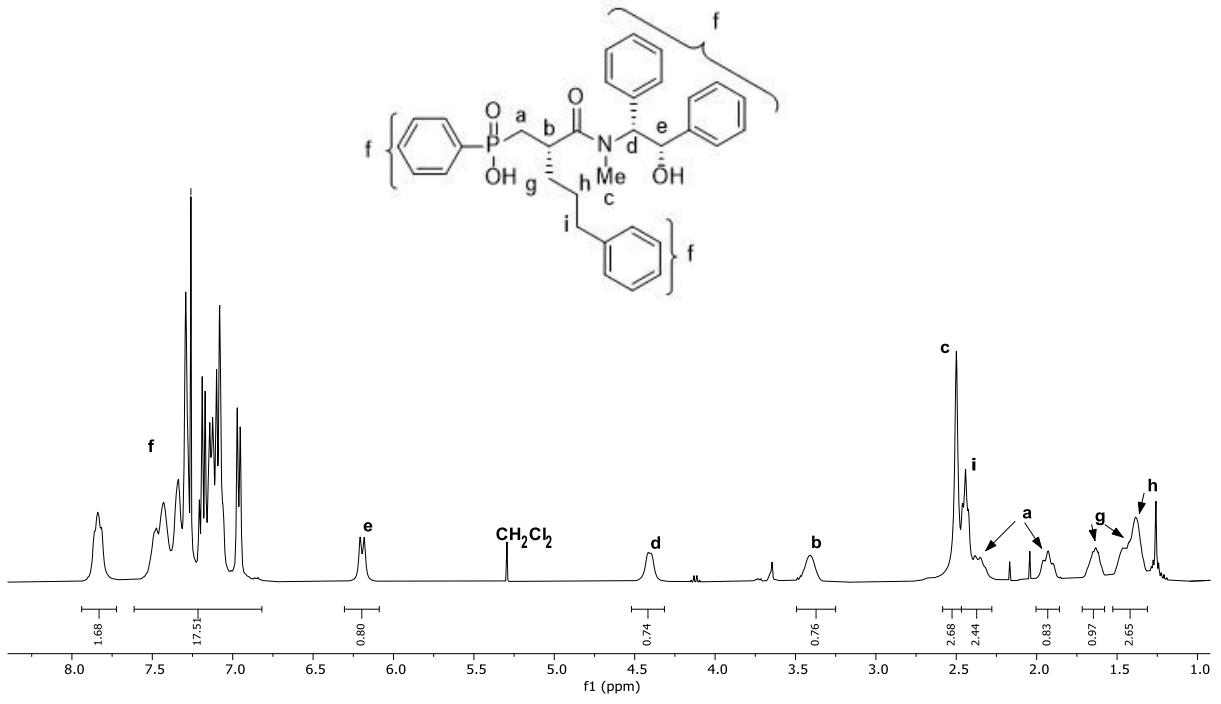
³¹P NMR

— 35.53

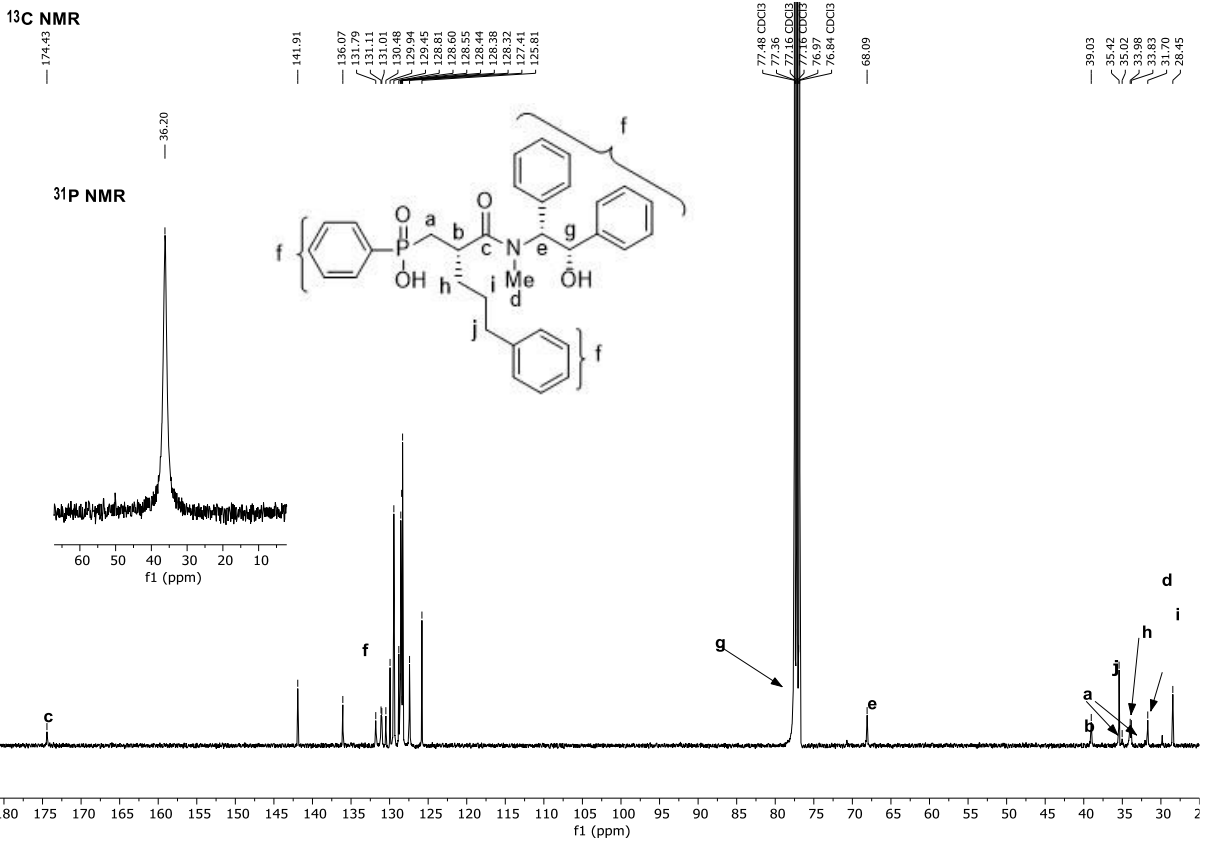


¹H NMR

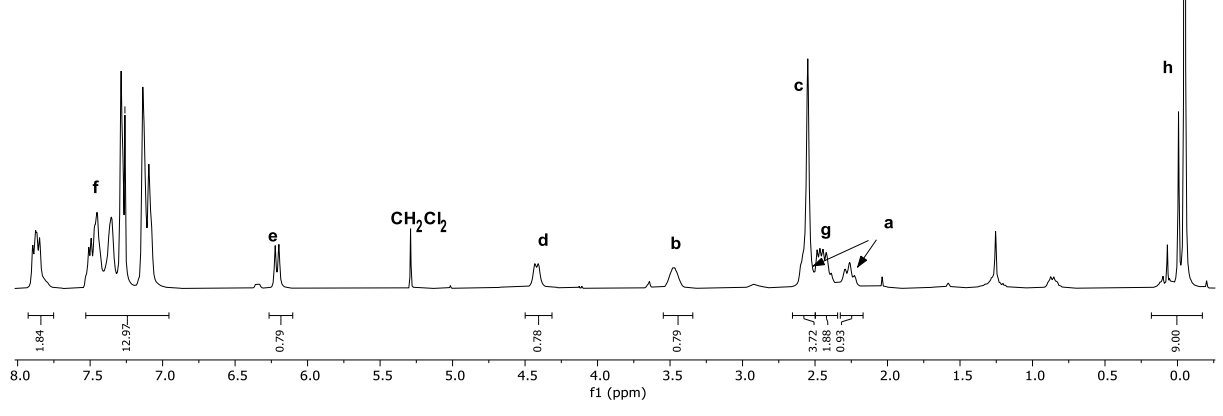
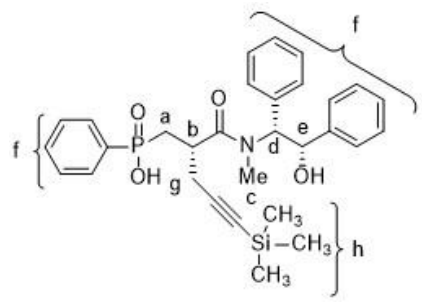
— 7.36 CDCl₃



¹³C NMR



¹H NMR
— 7.26 CDCl₃



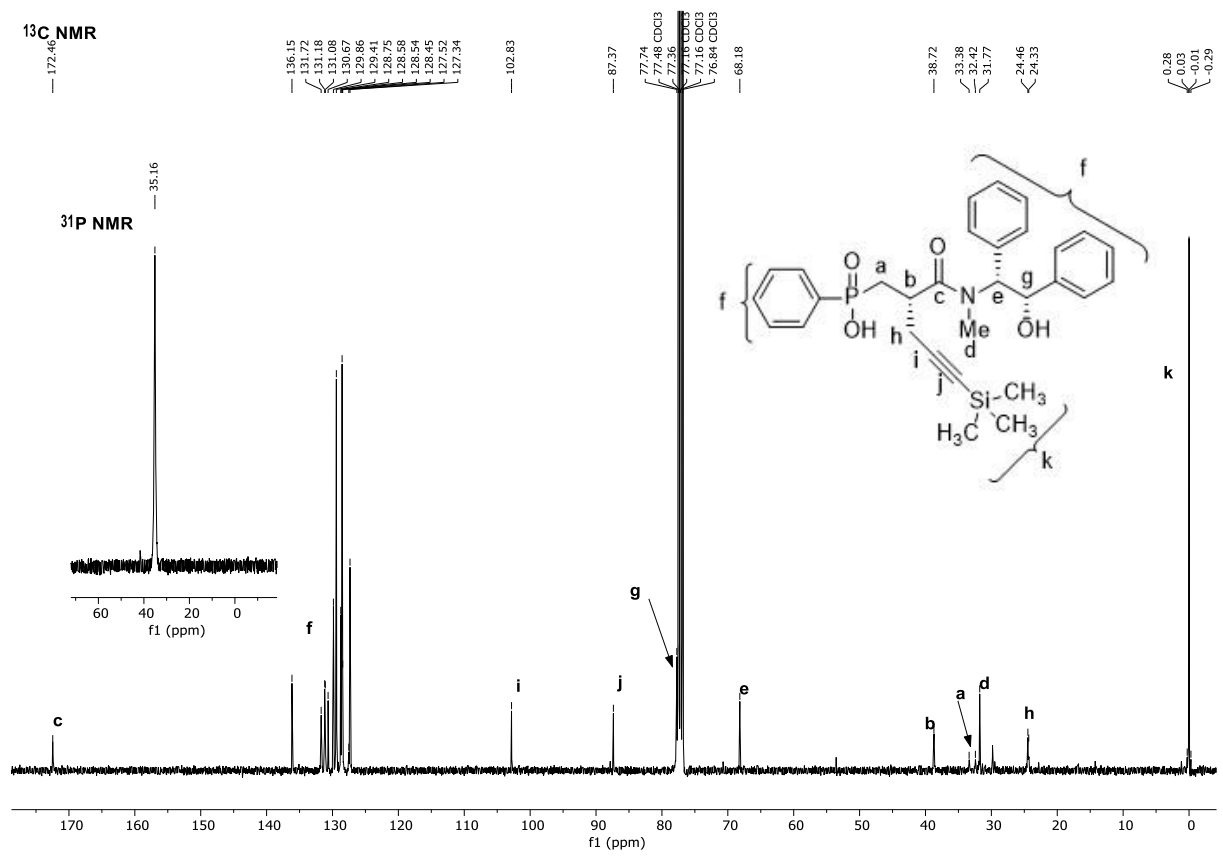
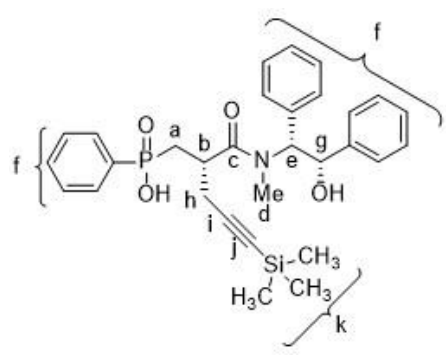
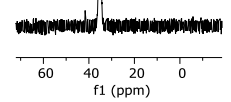
¹³C NMR
— 172.46

- 136.15
- 131.72
- 131.18
- 131.08
- 130.67
- 129.86
- 129.74
- 128.75
- 128.58
- 128.54
- 128.45
- 127.52
- 127.34

- 102.83
- 87.37
- 77.74
- 77.48 CDCl₃
- 77.36
- 77.16 CDCl₃
- 76.84 CDCl₃
- 68.18

- 38.72
- 33.38
- 32.42
- 31.77
- 24.46
- 24.33
- 0.28
- 0.03
- 0.01
- 0.29

³¹P NMR
— 35.16



ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

Ακρωνύμια και ανάπτυξή τους

Ac	ακέτυλο
Ad	αδαμάντυλο
Ang	αγγειοτενσίνη
APA	Αμινοπεπτιδάση A
APN	Αμινοπεπτιδάση N
Bn	βένζυλο
Boc	<i>tert</i> -Βουτυλοξυκαρβόνυλο
Bu	βούτυλο
Cbz	βενζυλοξυκαρβόνυλο
CPA	καρβοξυπεπτιδάση A
dba	δισ(διβενζυλιδενακετόνη)
DCM	διχλωρομεθάνιο
DIPEA	διίσοπροπυλοαιθυλαμίνη
DMAP	4-(διμεθυλαμινο)πυριδίνη
DMF	<i>N,N'</i> -Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμέθυλοσουλφοξείδιο
DMPU	<i>N,N'</i> -διμεθυλοπροπυλενουρία
EDC.HCl	υδροχλωρικό <i>N</i> -αιθυλο- <i>N'</i> -διμεθυλαμινο-προπυλο-καρβοδιίμιδιο
ERAP	Αμινοπεπτιδάση ενδοπλασματικού δικτύου
Et	αίθυλο
HOBt	υδροξυβενζοτριαζόλιο
HPLC	υγροχρωματογραφία υψηλής απόδοσης
iPr	ισοπρόπυλο
IRAP	αμινοπεπτιδάση που ρυθμίζεται από την ινσουλίνη
LAP	Αμινοπεπτιδάση λευκίνης
LDA	λίθιο διισοπρόπυλαμίδιο
LHMDS	λιθιο εξαμέθυλδισιλαζίδιο
Me	μέθυλο

MS	φασματοσκοπία μάζας
MsCl	μεθανοσουλφονυλο χλωρίδιο
NEP	ουδέτερη ενδοπεπτιδάση
NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός
PE	πετρελαϊκός αιθέρας
Ph	φαίνυλο
Phe	φαινυλαλανίνη
Pin	πινακολική ομάδα
rt	θερμοκρασία δωματίου
TBAF	φθοριούχο τετρα-n-βουτυλαμμώνιο
TBDPSCI	τετραβουτυλδιφαινυλσίλυλο χλωρίδιο
t-Bu	τριτοταγές βούτυλο
TFA	τριφθοροξικό οξύ
TfO	τριφθωρομεθανοσουλφονικό
THF	τετραυδροφουράνιο
TLC	χρωματογραφία λεπτής στιβάδας
TMS	τριμεθυλοσίλυλο
Trs	2,4,6-τριισοπροπύλ βενζυλοσουλφόνυλο
Ts	τόζυλο

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Mucha, A., Kafarski, P., and Berlicki, Ł. Remarkable Potential of the A-Aminophosphonate/Phosphinate Structural Motif in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5955-5980.
- [2] Virieux, D., Volle, J.-N., Bakalara, N., and Pirat, J.-L., "Synthesis and Biological Applications of Phosphinates and Derivatives", *Phosphorus Chemistry I: Asymmetric Synthesis and Bioactive Compounds*, J.-L. Montchamp, ed., Springer International Publishing, 2015, pp. 39-114.
- [3] Quin, L. D. A Case for August Wilhelm Hofmann as the Originator of the Field of Organophosphorus Chemistry, *Heteroat. Chem*, **2013**, *24*, 243-251.
- [4] Collinsova, M., and Jiracek, J. Phosphinic Acid Compounds in Biochemistry, Biology and Medicine, *Curr. Med. Chem.*, **2000**, *7*, 629-647.
- [5] van der Veen, I., and de Boer, J. Phosphorus Flame Retardants: Properties, Production, Environmental Occurrence, Toxicity and Analysis, *Chemosphere*, **2012**, *88*, 1119-1153.
- [6] Carson, I., Healy, M. R., Doidge, E. D., Love, J. B., Morrison, C. A., and Tasker, P. A. Metal-Binding Motifs of Alkyl and Aryl Phosphinates; Versatile Mono and Polynucleating Ligands, *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, *335*, 150-171.
- [7] Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 2529-2591.
- [8] Mucha, A. Synthesis and Modifications of Phosphinic Dipeptide Analogues, *Molecules*, **2012**, *17*, 13530-13568.
- [9] Greco, M. N., Hawkins, M. J., Powell, E. T., Almond, H. R., de Garavilla, L., Hall, J., Minor, L. K., Wang, Y., Corcoran, T. W., Di Cera, E., Cantwell, A. M., Savvides, S. N., Damiano, B. P., and Maryanoff, B. E. Discovery of Potent, Selective, Orally Active, Nonpeptide Inhibitors of Human Mast Cell Chymase, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1727-1730.
- [10] Kervinen, J., Crysler, C., Bayoumy, S., Abad, M. C., Spurlino, J., Deckman, I., Greco, M. N., Maryanoff, B. E., and de Garavilla, L. Potency Variation of Small-Molecule Chymase Inhibitors across Species, *Biochem. Pharmacol.*, **2010**, *80*, 1033-1041.
- [11] Zhou, X.-J., Pietropaolo, K., Damphousse, D., Belanger, B., Chen, J., Sullivan-Bólyai, J., and Mayers, D. Single-Dose Escalation and Multiple-Dose Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idx899, a Candidate Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Healthy Subjects, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2009**, *53*, 1739-1746.
- [12] Alexandre, F.-R., Amador, A., Bot, S., Caillet, C., Convard, T., Jakubik, J., Musiu, C., Poddesu, B., Vargiu, L., Liuzzi, M., Roland, A., Seifer, M., Standing, D., Storer, R., and Dousson, C. B. Synthesis and Biological

- Evaluation of Aryl-Phospho-Indole as Novel Hiv-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 392-395.
- [13] Németh, G., Greff, Z., Sipos, A., Varga, Z., Székely, R., Sebestyén, M., Jászay, Z., Béni, S., Nemes, Z., Pirat, J.-L., Volle, J.-N., Virieux, D., Gyuris, Á., Kelemenics, K., Áy, É., Minarovits, J., Szathmary, S., Kéri, G., and Órfi, L. Synthesis and Evaluation of Phosphorus Containing, Specific Cdk9/Cyct1 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 3939-3965.
- [14] Dousson, C., Alexandre, F.-R., Amador, A., Bonaric, S., Bot, S., Caillet, C., Convard, T., da Costa, D., Lioure, M.-P., Roland, A., Rosinovsky, E., Maldonado, S., Parsy, C., Trochet, C., Storer, R., Stewart, A., Wang, J., Mayes, B. A., Musiu, C., Poddesu, B., Vargiu, L., Liuzzi, M., Moussa, A., Jakubik, J., Hubbard, L., Seifer, M., and Standing, D. Discovery of the Aryl-Phospho-Indole Idx899, a Highly Potent Anti-Hiv Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 1891-1898.
- [15] Klibanov, O., and Kaczor, R. Idx-899, an Aryl Phosphinate-Indole Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor for the Potential Treatment of Hiv Infection, *Curr Opin Investig Drugs*, **2010**, *11*, 237-245.
- [16] Castellino, S., Groseclose, M. R., Sigafos, J., Wagner, D., de Serres, M., Polli, J. W., Romach, E., Myer, J., and Hamilton, B. Central Nervous System Disposition and Metabolism of Fosdevirine (Gsk2248761), a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: An Lc-Ms and Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Ms Investigation into Central Nervous System Toxicity, *Chem. Res. Toxicol.*, **2013**, *26*, 241-251.
- [17] Sheldon, J., Barreiro, P., and Vincent, V. Novel Protease and Polymerase Inhibitors for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **2007**, *16*, 1171-1181.
- [18] Clarke, M. O., Chen, X., Cho, A., Delaney, W. E., Doerffler, E., Fardis, M., Ji, M., Mertzman, M., Pakdaman, R., Pyun, H.-J., Rowe, T., Yang, C. Y., Sheng, X. C., and Kim, C. U. Novel, Potent, and Orally Bioavailable Phosphinic Acid Inhibitors of the Hepatitis C Virus Ns3 Protease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 3568-3572.
- [19] Sheng, X. C., Casarez, A., Cai, R., Clarke, M. O., Chen, X., Cho, A., Delaney, W. E., Doerffler, E., Ji, M., Mertzman, M., Pakdaman, R., Pyun, H.-J., Rowe, T., Wu, Q., Xu, J., and Kim, C. U. Discovery of Gs-9256: A Novel Phosphinic Acid Derived Inhibitor of the Hepatitis C Virus Ns3/4a Protease with Potent Clinical Activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 1394-1396.
- [20] Pompei, M., Francesco, M. E. D., Koch, U., Liverton, N. J., and Summa, V. Phosphorous Acid Analogs of Novel P2–P4 Macrocycles as Inhibitors of Hcv–Ns3 Protease, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2574-2578.
- [21] Mo, H., Hedskog, C., Lawitz, E., Brainard, D. M., Yang, J., Delaney, W., Worth, A., and Miller, M. D. Antiviral Response and Resistance Analysis of Treatment-Naïve Hcv Infected Patients Receiving Multiple Doses of the Ns3 Protease Inhibitor Gs-9256, *Antivir. Res.*, **2017**, *140*, 151-157.

- [22] Wang, P., Wang, Q., Yang, Y., Coward, J. K., Nzila, A., Sims, P. F. G., and Hyde, J. E. Characterisation of the Bifunctional Dihydrofolate Synthase–Folypolyglutamate Synthase from *Plasmodium Falciparum*; a Potential Novel Target for Antimalarial Antifolate Inhibition, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **2010**, *172*, 41-51.
- [23] Yang, Y., and Coward, J. K. Synthesis of P-Aminophenyl Aryl H-Phosphinic Acids and Esters Via Cross-Coupling Reactions: Elaboration to Phosphinic Acid Pseudopeptide Analogues of Pteroyl Glutamic Acid and Related Antifolates, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5748-5758.
- [24] Das, K. Antivirals Targeting Influenza a Virus, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 6263-6277.
- [25] Korshin, E. E., and Pozdeev, O. K. [1-Hydroxy-1-(2-Hydroxyphenyl)Ethyl]Phosphonates and -Phosphinates: Convenient Synthesis through Intramolecular Abramov Reaction and Protective Activity against Influenza A, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 11109-11115.
- [26] Foster, A. C., and Kemp, J. A. Glutamate- and Gaba-Based Cns Therapeutics, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2006**, *6*, 7-17.
- [27] Duty, S. Therapeutic Potential of Targeting Group Iii Metabotropic Glutamate Receptors in the Treatment of Parkinson's Disease, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *161*, 271-287.
- [28] Niswender, C. M., and Conn, P. J. Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease, *Annu. Rev. Pharmacool. Toxicol.*, **2010**, *50*, 295-322.
- [29] Selvam, C., Goudet, C., Oueslati, N., Pin, J.-P., and Acher, F. C. L-(+)-2-Amino-4-Thiophosphonobutyric Acid (L-Thioap4), a New Potent Agonist of Group Iii Metabotropic Glutamate Receptors: Increased Distal Acidity Affords Enhanced Potency, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4656-4664.
- [30] Selvam, C., Lemasson, I. A., Brabet, I., Oueslati, N., Karaman, B., Cabaye, A., Tora, A. S., Commare, B., Courtiol, T., Cesarini, S., McCort-Tranchepain, I., Rigault, D., Mony, L., Bessiron, T., McLean, H., Leroux, F. R., Colobert, F., Daniel, H., Goupil-Lamy, A., Bertrand, H.-O., Goudet, C., Pin, J.-P., and Acher, F. C. Increased Potency and Selectivity for Group Iii Metabotropic Glutamate Receptor Agonists Binding at Dual Sites, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 1969-1989.
- [31] Beurrier, C., Lopez, S., Révy, D., Selvam, C., Goudet, C., Lhérondel, M., Gubellini, P., Kerkerian-LeGoff, L., Acher, F., Pin, J.-P., and Amalric, M. Electrophysiological and Behavioral Evidence That Modulation of Metabotropic Glutamate Receptor 4 with a New Agonist Reverses Experimental Parkinsonism, *FASEB J.*, **2009**, *23*, 3619-3628.
- [32] Goudet, C., Vilar, B., Courtiol, T., Deltheil, T., Bessiron, T., Brabet, I., Oueslati, N., Rigault, D., Bertrand, H.-O., McLean, H., Daniel, H., Amalric, M., Acher, F., and Pin, J.-P. A Novel Selective Metabotropic Glutamate Receptor 4 Agonist Reveals New Possibilities for Developing Subtype Selective Ligands with Therapeutic Potential, *FASEB J.*, **2012**, *26*, 1682-1693.

- [33] Paredes, R. G., and Ågmo, A. Gaba and Behavior: The Role of Receptor Subtypes, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **1992**, *16*, 145-170.
- [34] Kerr, D. I. B., Ong, J., Prager, R. H., Gynther, B. D., and Curtis, D. R. Phaclofen: A Peripheral and Central Baclofen Antagonist, *Brain Res.*, **1987**, *405*, 150-154.
- [35] Froestl, W., Mickel, S. J., Hall, R. G., von Sprecher, G., Strub, D., Baumann, P. A., Brugger, F., Gentsch, C., and Jaekel, J. Phosphinic Acid Analogs of Gaba. 1. New Potent and Selective Gabab Agonists, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3297-3312.
- [36] Froestl, W., Mickel, S. J., von Sprecher, G., Diel, P. J., Hall, R. G., Maier, L., Strub, D., Melillo, V., and Baumann, P. A. Phosphinic Acid Analogs of Gaba. 2. Selective, Orally Active Gabab Antagonists, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3313-3331.
- [37] Froestl, W., Gallagher, M., Jenkins, H., Madrid, A., Melcher, T., Teichman, S., Mondadori, C. G., and Pearlman, R. Sgs742: The First Gabab Receptor Antagonist in Clinical Trials, *Biochem. Pharmacol.*, **2004**, *68*, 1479-1487.
- [38] Gavande, N., Yamamoto, I., Salam, N. K., Ai, T.-H., Burden, P. M., Johnston, G. A. R., Hanrahan, J. R., and Chebib, M., in *ACS Med. Chem. Lett., Vol. 2*, **2011**, pp. 11-16.
- [39] Naffaa, M. M., Hung, S., Chebib, M., Johnston, G. A. R., and Hanrahan, J. R. Gaba-P Receptors: Distinctive Functions and Molecular Pharmacology, *Br. J. Pharmacol.*, **2017**, *174*, 1881-1894.
- [40] Georgiadis, D., and Dive, V. Phosphinic Peptides as Potent Inhibitors of Zinc-Metalloproteases, *Top. Curr. Chem.*, **2015**, *360*, 1-38.
- [41] Talma, M., Maślanka, M., and Mucha, A. Recent Developments in the Synthesis and Applications of Phosphinic Peptide Analogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, *29*, 1031-1042.
- [42] Wolfenden, R. Transition State Analogues for Enzyme Catalysis, *Nature*, **1969**, *223*, 704-705.
- [43] McGowan, S., Porter, C. J., Lowther, J., Stack, C. M., Golding, S. J., Skinner-Adams, T. S., Trenholme, K. R., Teuscher, F., Donnelly, S. M., Grembecka, J., Mucha, A., Kafarski, P., Degori, R., Buckle, A. M., Gardiner, D. L., Whisstock, J. C., and Dalton, J. P. Structural Basis for the Inhibition of the Essential Plasmodium Falciparum M1 Neutral Aminopeptidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2009**, *106*, 2537-2542.
- [44] Vassiliou, S., Węglarz-Tomczak, E., Berlicki, Ł., Pawełczak, M., Nocek, B., Mulligan, R., Joachimiak, A., and Mucha, A. Structure-Guided, Single-Point Modifications in the Phosphinic Dipeptide Structure Yield Highly Potent and Selective Inhibitors of Neutral Aminopeptidases, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 8140-8151.
- [45] Yiotakis, A., Georgiadis, D., Matziari, M., Makaritis, A., and Dive, V. Phosphinic Peptides: Synthetic Approaches and Biochemical Evaluation as Zn-Metalloprotease Inhibitors, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, *8*, 1135-1158.

- [46] Matthews, B. W. Structural Basis of the Action of Thermolysin and Related Zinc Peptidases, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 333-340.
- [47] Hanson, J. E., Kaplan, A. P., and Bartlett, P. A. Phosphonate Analogues of Carboxypeptidase a Substrates Are Potent Transition-State Analogue Inhibitors, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 6294-6305.
- [48] Morgan, B., Scholtz, J. M., Ballinger, M. D., Zipkin, I. D., and Bartlett, P. A. Differential Binding Energy: A Detailed Evaluation of the Influence of Hydrogen-Bonding and Hydrophobic Groups on the Inhibition of Thermolysin by Phosphorus-Containing Inhibitors, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 297-307.
- [49] Wagstaff, A. J., Davis, R., and McTavish, D. Fosinopril: A Reappraisal of Its Pharmacology and Therapeutic Efficacy in Essential Hypertension, *Drugs*, **1996**, *51*, 777-791.
- [50] Soffer, R. L. Angiotensin Converting Enzyme and the Regulation of Vasoactive Peptides, *Annu. Rev. Biochem*, **1976**, *Vol. 45*, 73-94.
- [51] Bernstein, K. E., Shen, X. Z., Gonzalez-Villalobos, R. A., Billet, S., Okwan-Duodu, D., Ong, F. S., and Fuchs, S. Different in Vivo Functions of the Two Catalytic Domains of Angiotensin-Converting Enzyme (Ace), *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2011**, *11*, 105-111.
- [52] Krapcho, J., Turk, C., Cushman, D. W., Powell, J. R., DeForrest, J. M., Spitzmiller, E. R., Karanewsky, D. S., Duggan, M., and Rovnyak, G. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Mercaptan, Carboxyalkyl Dipeptide, and Phosphinic Acid Inhibitors Incorporating 4-Substituted Prolines, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1148-1160.
- [53] Murdoch, D., and McTavish, D. Fosinopril. A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in Essential Hypertension, *Drugs*, **1992**, *43*, 123-140.
- [54] Dive, V., Cotton, J., Yiotakis, A., Michaud, A., Vassiliou, S., Jiracek, J., Vazeux, G., Chauvet, M. T., Cuniasse, P., and Corvol, P. Rxp 407, a Phosphinic Peptide, Is a Potent Inhibitor of Angiotensin I Converting Enzyme Able to Differentiate between Its Two Active Sites, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1999**, *96*, 4330-4335.
- [55] Georgiadis, D., Cuniasse, P., Cotton, J., Yiotakis, A., and Dive, V. Structural Determinants of Rxp380, a Potent and Highly Selective Inhibitor of the Angiotensin-Converting Enzyme C-Domain, *Biochemistry*, **2004**, *43*, 8048-8054.
- [56] Jullien, N., Makritis, A., Georgiadis, D., Beau, F., Yiotakis, A., and Dive, V. Phosphinic Tripeptides as Dual Angiotensin-Converting Enzyme C-Domain and Endothelin-Converting Enzyme-1 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 208-220.
- [57] Masuyer, G., Akif, M., Czarny, B., Beau, F., Schwager, S. L. U., Sturrock, E. D., Isaac, R. E., Dive, V., and Acharya, K. R. Crystal Structures of Highly Specific Phosphinic Tripeptide Enantiomers in Complex with the Angiotensin-I Converting Enzyme, *FEBS J.*, **2014**, *281*, 943-956.

- [58] Willemse, J. L., Heylen, E., Nesheim, M. E., and Hendriks, D. F. Carboxypeptidase U (Tafia): A New Drug Target for Fibrinolytic Therapy?, *J. Thromb. Haemost.*, **2009**, *7*, 1962-1971.
- [59] Suzuki, K., Muto, Y., Fushihara, K., Kanemoto, K.-i., Iida, H., Sato, E., Kikuchi, C., Matsushima, T., Kato, E., Nomoto, M., Yoshioka, S., and Ishii, H. Enhancement of Fibrinolysis by Ef6265 [(S)-7-Amino-2-[[[(R)-2-Methyl-1-(3-Phenylpropanoylamino)Propyl]Hydroxyphosphinoyl]Methyl]Heptanoic Acid], a Specific Inhibitor of Plasma Carboxypeptidase B, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, *309*, 607-615.
- [60] Wang, Y.-X., Zhao, L., Nagashima, M., Vincelette, J., Sukovich, D., Li, W., Subramanyam, B., Yuan, S., Emayan, K., Islam, I., Hrvatin, P., Bryant, J., Light, D., Vergona, R., Morser, J., and Buckman, B. A Novel Inhibitor of Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (Tafia) – Part I: Pharmacological Characterization, *Thromb. Haemost.*, **2007**, *97*, 45-53.
- [61] Grembecka, J., and Kafarski, P. Leucine Aminopeptidase as a Target for Inhibitor Design, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2001**, *1*, 133-144.
- [62] Luan, Y., and Xu, W. The Structure and Main Functions of Aminopeptidase N, *Curr. Med. Chem.*, **2007**, *14*, 639-647.
- [63] Zhang, X., and Xu, W. Aminopeptidase N (Apn/Cd13) as a Target for Anti-Cancer Agent Design, *Curr. Med. Chem.*, **2008**, *15*, 2850-2865.
- [64] Amin, S. A., Adhikari, N., and Jha, T. Design of Aminopeptidase N Inhibitors as Anti-Cancer Agents, *J. Med. Chem.*, **2018**, *61*, 6468-6490.
- [65] Strater, N., and Lipscomb, W. N. Transition State Analog L-Leucinephosphonic Acid Bound to Bovine Lens Leucine Aminopeptidase: X-Ray Structure at 1.65 Å Resolution in a New Crystal Form, *Biochemistry*, **1995**, *34*, 9200-9210.
- [66] Grembecka, J., Mucha, A., Cierpicki, T., and Kafarski, P. The Most Potent Organophosphorus Inhibitors of Leucine Aminopeptidase. Structure-Based Design, Chemistry, and Activity, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 2641-2655.
- [67] Drag, M., Grembecka, J., Pawelczak, M., and Kafarski, P. Alpha-Aminoalkylphosphonates as a Tool in Experimental Optimisation of P1 Side Chain Shape of Potential Inhibitors in S1 Pocket of Leucine- and Neutral Aminopeptidases, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 764-771.
- [68] Skinner-Adams, T. S., Lowther, J., Teuscher, F., Stack, C. M., Grembecka, J., Mucha, A., Kafarski, P., Trenholme, K. R., Dalton, J. P., and Gardiner, D. L. Identification of Phosphinate Dipeptide Analog Inhibitors Directed against the Plasmodium Falciparum M17 Leucine Aminopeptidase as Lead Antimalarial Compounds, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6024-6031.
- [69] Vassiliou, S., Weglarz-Tomczak, E., Berlicki, L., Pawelczak, M., Nocek, B., Mulligan, R., Joachimiak, A., and Mucha, A. Structure-Guided, Single-Point Modifications in the Phosphinic Dipeptide Structure Yield Highly

- Potent and Selective Inhibitors of Neutral Aminopeptidases, *J. Med. Chem.*, **2014**.
- [70] Mucha, A., Lämmerhofer, M., Lindner, W., Pawelczak, M., and Kafarski, P. Individual Stereoisomers of Phosphinic Dipeptide Inhibitor of Leucine Aminopeptidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1550-1554.
- [71] Roques, B. P., Noble, F., Dauge, V., Fournie-Zaluski, M. C., and Beaumont, A. Neutral Endopeptidase 24.11: Structure, Inhibition, and Experimental and Clinical Pharmacology, *Pharmacol. Rev.*, **1993**, *45*, 87-146.
- [72] Chen, H., Noble, F., Mothé, A., Meudal, H., Coric, P., Danascimento, S., Roques, B. P., George, P., and Fournié-Zaluski, M. C. Phosphinic Derivatives as New Dual Enkephalin-Degrading Enzyme Inhibitors: Synthesis, Biological Properties, and Antinociceptive Activities, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 1398-1408.
- [73] Zini, S., Fournie-Zaluski, M. C., Chauvel, E., Roques, B. P., Corvol, P., and Llorens-Cortes, C. Identification of Metabolic Pathways of Brain Angiotensin Ii and Iii Using Specific Aminopeptidase Inhibitors: Predominant Role of Angiotensin Iii in the Control of Vasopressin Release, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1996**, *93*, 11968-11973.
- [74] Georgiadis, D., Vazeux, G., Llorens-Cortes, C., Yiotakis, A., and Dive, V. Potent and Selective Inhibition of Zinc Aminopeptidase a (Ec 3.4.11.7, Apa) by Glutamyl Aminophosphinic Peptides: Importance of Glutamyl Aminophosphinic Residue in the P1 Position, *Biochemistry*, **2000**, *39*, 1152-1155.
- [75] Stratikos, E. Modulating Antigen Processing for Cancer Immunotherapy, *Oncoimmunology*, **2014**, *3*, e27568.
- [76] Stratikos, E. Regulating Adaptive Immune Responses Using Small Molecule Modulators of Aminopeptidases That Process Antigenic Peptides, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *23C*, 1-7.
- [77] Zervoudi, E., Saridakis, E., Birtley, J. R., Seregin, S. S., Reeves, E., Kokkala, P., Aldhamen, Y. A., Amalfitano, A., Mavridis, I. M., James, E., Georgiadis, D., and Stratikos, E. Rationally Designed Inhibitor Targeting Antigen Trimming Aminopeptidases Enhances Antigen Presentation and Cytotoxic T-Cell Responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2013**, *110*, 19890-19895.
- [78] Kokkala, P., Mpakali, A., Mauvais, F. X., Papakyriakou, A., Daskalaki, I., Petropoulou, I., Kavvalou, S., Papathanasopoulou, M., Agrotis, S., Fonsou, T. M., van Endert, P., Stratikos, E., and Georgiadis, D. Optimization and Structure-Activity Relationships of Phosphinic Pseudotriptide Inhibitors of Aminopeptidases That Generate Antigenic Peptides, *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 9107-9123.
- [79] Mpakali, A., Saridakis, E., Harlos, K., Zhao, Y., Kokkala, P., Georgiadis, D., Giastas, P., Papakyriakou, A., and Stratikos, E. Ligand-Induced Conformational Change of Insulin-Regulated Aminopeptidase: Insights on Catalytic Mechanism and Active Site Plasticity, *J. Med. Chem.*, **2017**, *60*, 2963-2972.

- [80] Giastas, P., Neu, M., Rowland, P., and Stratikos, E. High-Resolution Crystal Structure of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 with Bound Phosphinic Transition-State Analogue Inhibitor, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, *10*, 708-713.
- [81] Zitka, O., Kukacka, J., Krizkova, S., Huska, D., Adam, V., Masarik, M., Prusa, R., and Kizek, R. Matrix Metalloproteinases, *Curr. Med. Chem.*, **2010**, *17*, 3751-3768.
- [82] Coussens, L., Fingleton, B., and Matrisian, L. Matrix Metalloproteinase Inhibitors and Cancer—Trials and Tribulations, *Science*, **2002**, *295*, 2387-2392.
- [83] Konstantinopoulos, P. A., Karamouzis, M. V., Papatsoris, A. G., and Papavassiliou, A. G. Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Anticancer Agents, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **2008**, *40*, 1156-1168.
- [84] Nian-Guang, L., Zhi-Hao, S., Yu-Ping, T., and Jin-Ao, D. Selective Matrix Metalloproteinase Inhibitors for Cancer, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, *16*, 3805-3827.
- [85] Kessenbrock, K., Plaks, V., and Werb, Z. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment, *Cell*, **2010**, *141*, 52-67.
- [86] Vassiliou, S., Mucha, A., Cuniasse, P., Georgiadis, D., Lucet-Levannier, K., Beau, F., Kannan, R., Murphy, G., Knäuper, V., Rio, M.-C., Basset, P., Yiotakis, A., and Dive, V. Phosphinic Pseudo-Tripeptides as Potent Inhibitors of Matrix Metalloproteinases: A Structure–Activity Study, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2610-2620.
- [87] Gall, A. L., Ruff, M., Kannan, R., Cuniasse, P., Yiotakis, A., Dive, V., Rio, M. C., Basset, P., and Moras, D. Crystal Structure of the Stromelysin-3 (Mmp-11) Catalytic Domain Complexed with a Phosphinic Inhibitor Mimicking the Transition-State, *J. Mol. Biol.*, **2001**, *307*, 577-586.
- [88] Matziari, M., Beau, F., Cuniasse, P., Dive, V., and Yiotakis, A. Evaluation of P1'-Diversified Phosphinic Peptides Leads to the Development of Highly Selective Inhibitors of Mmp-11, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 325-336.
- [89] Devel, L., Rogakos, V., David, A., Makaritis, A., Beau, F., Cuniasse, P., Yiotakis, A., and Dive, V. Development of Selective Inhibitors and Substrate of Matrix Metalloproteinase-12, *J. Biol. Chem.*, **2006**, *281*, 11152-11160.
- [90] Tochowicz, A., Maskos, K., Huber, R., Oltenfreiter, R., Dive, V., Yiotakis, A., Zanda, M., Pourmotabbed, T., Bode, W., and Goettig, P. Crystal Structures of Mmp-9 Complexes with Five Inhibitors: Contribution of the Flexible Arg424 Side-Chain to Selectivity, *J. Mol. Biol.*, **2007**, *371*, 989-1006.
- [91] Czarny, B., Stura, E. A., Devel, L., Vera, L., Cassar-Lajeunesse, E., Beau, F., Calderone, V., Fragai, M., Luchinat, C., and Dive, V. Molecular Determinants of a Selective Matrix Metalloprotease-12 Inhibitor: Insights from Crystallography and Thermodynamic Studies, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 1149-1159.

- [92] Johnson, J. L., Devel, L., Czarny, B., George, S. J., Jackson, C. L., Rogakos, V., Beau, F., Yiotakis, A., Newby, A. C., and Dive, V. A Selective Matrix Metalloproteinase-12 Inhibitor Retards Atherosclerotic Plaque Development in Apolipoprotein E^{-/-} Knockout Mice, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **2011**, *31*, 528-535.
- [93] Marchant, D. J., Bellac, C. L., Moraes, T. J., Wadsworth, S. J., Dufour, A., Butler, G. S., Bilawchuk, L. M., Hendry, R. G., Robertson, A. G., Cheung, C. T., Ng, J., Ang, L., Luo, Z., Heilbron, K., Norris, M. J., Duan, W., Bucyk, T., Karpov, A., Devel, L., Georgiadis, D., Hegele, R. G., Luo, H., Granville, D. J., Dive, V., McManus, B. M., and Overall, C. M. A New Transcriptional Role for Matrix Metalloproteinase-12 in Antiviral Immunity, *Nat. Med.*, **2014**, *20*, 493-502.
- [94] Parsons, W. H., Patchett, A. A., Bull, H. G., Schoen, W. R., Taub, D., Davidson, J., Combs, P. L., Springer, J. P., Gadebusch, H., Weissberger, B., Valiant, M. E., Mellin, T. N., and Busch, R. D. Phosphinic Acid Inhibitors of D-Alanyl-D-Alanine Ligase, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1772-1778.
- [95] Ellsworth, B. A., Tom, N. J., and Bartlett, P. A. Synthesis and Evaluation of Inhibitors of Bacterial D-Alanine: D-Alanine Ligases, *Chem. Biol.*, **1996**, *3*, 37-44.
- [96] Wu, Z., and Walsh, C. T. Phosphinate Analogs of D-, D-Dipeptides: Slow-Binding Inhibition and Proteolysis Protection of Vanx, a D-, D-Dipeptidase Required for Vancomycin Resistance in *Enterococcus Faecium*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1995**, *92*, 11603-11607.
- [97] Buckhaults, P., Rago, C., St. Croix, B., Romans, K. E., Saha, S., Zhang, L., Vogelstein, B., and Kinzler, K. W. Secreted and Cell Surface Genes Expressed in Benign and Malignant Colorectal Tumors, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 6996.
- [98] Gurulingappa, H., Buckhaults, P., Kumar, S. K., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., and Khan, S. R. Design, Synthesis and Evaluation of New Rdp Inhibitors, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1871-1873.
- [99] Gurulingappa, H., Buckhaults, P., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., and Khan, S. R. Synthesis and Evaluation of Aminophosphinic Acid Derivatives as Inhibitors of Renal Dipeptidase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 3531-3533.
- [100] Andrushko, V., and Andrusko, N., *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, Wiley-Interscience, **2013**.
- [101] Ager, D. J., and East, M. B., *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC Press, **1995**.
- [102] Gawley, R. E., and Aube, J., *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **2012**.
- [103] Heravi, M. M., Zadsirjan, V., and Farajpour, B. Applications of Oxazolidinones as Chiral Auxiliaries in the Asymmetric Alkylation Reaction Applied to Total Synthesis, *RSC Advances*, **2016**, *6*, 30498-30551.

- [104] Hintermann, T., and Seebach, D. A Useful Modification of the Evans Auxiliary: 4-Isopropyl-5,5- Diphenyloxazolidin-2-One, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 2093-2126.
- [105] Evans, D., Helmchen, G., and Rping, M. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, **2008**.
- [106] Manfred, B. Enolates with Chiral Auxiliaries in Asymmetric Syntheses, *Modern Enolate Chemistry*, **2015**, 115-256.
- [107] Evans, D. A., Bartroli, J., and Shih, T. L. Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations Via Boron Enolates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127-2129.
- [108] Oppolzer, W., Moretti, R., and Thomi, S. Asymmetric Alkylation of N-Acylsultams: A General Route to Enantiomerically Pure, Crystalline C(A,A)-Disubstituted Carboxylic Acid Derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5603-5606.
- [109] Larcheveque, M., Ignatova, E., and Cuvigny, T. Asymmetric Synthesis of A-Substituted Ketones and Acids Via Chiral N,N- Substituted Amides, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 3961-3964.
- [110] Larcheveque, M., Ignatova, E., and Cuvigny, T. Asymmetric Alkylation of Chiral N,N-Disubstituted Amides, *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *177*, 5-15.
- [111] Myers, A. G., Yang, B. H., Chen, H., and Gleason, J. L. Use of Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9361-9362.
- [112] Myers, A. G., Yang, B. H., Chen, H., McKinstry, L., Kopecky, D. J., and Gleason, J. L. Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6496-6511.
- [113] Hitchcock, S. R., and Dore, D. D. 3.10 Alkaloid-Derived Auxiliaries: Ephedra Alkaloids, *Comprehensive Chirality*, **2012**, *3*, 248-283.
- [114] Alejandro, C., Itzia, I. P.-M., and Maria, E. B.-R. Ephedrines as Chiral Auxiliaries in Enantioselective Alkylation Reactions of Acyl Ephedrine Amides and Esters: A Review, *Curr. Org. Synth.*, **2018**, *15*, 38-83.
- [115] Kummer, D. A., Chain, W. J., Morales, M. R., Quiroga, O., and Myers, A. G. Stereocontrolled Alkylative Construction of Quaternary Carbon Centers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13231-13233.
- [116] Molander, G. A., Shin, I., and Jean-Gérard, L. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions of Enantiomerically Enriched Potassium B-Trifluoroboratoamides with Various Aryl- and Hetaryl Chlorides, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4384-4387.
- [117] Myers, A. G., and McKinstry, L. Practical Syntheses of Enantiomerically Enriched Γ -Lactones and Γ -Hydroxy Ketones by the Alkylation of Pseudoephedrine Amides with Epoxides and Their Derivatives, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2428-2440.

- [118] Vicario, J. L., Badía, D., and Carrillo, L. Aziridine Ring-Opening Reactions with Chiral Enolates. Stereocontrolled Synthesis of 5-Substituted-3-Methyl-Pyrrolidin-2-Ones, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5801-5807.
- [119] Vicario, J. L., Badía, D., Domínguez, E., Rodríguez, M., and Carrillo, L. Asymmetric Aldol Reactions Using (S,S)-(+)-Pseudoephedrine-Based Amides: Stereoselective Synthesis of A-Methyl-B-Hydroxy Acids, Esters, Ketones, and 1,3-Syn and 1,3-Anti Diols, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3754-3760.
- [120] Vicario, J. L., Badía, D., and Carrillo, L. Asymmetric Synthesis of B-Substituted A-Methyl-B-Amino Esters by Mannich Reaction of (S,S)-(+)-Pseudoephedrine Acetamide Derived Enolate with Imines, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 773-776.
- [121] Smitrovich, J. H., Boice, G. N., Qu, C., DiMichele, L., Nelson, T. D., Huffman, M. A., Murry, J., McNamara, J., and Reider, P. J. Pseudoephedrine as a Chiral Auxiliary for Asymmetric Michael Reactions: Synthesis of 3-Aryl- Δ -Lactones, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1963-1966.
- [122] Smitrovich, J. H., DiMichele, L., Qu, C., Boice, G. N., Nelson, T. D., Huffman, M. A., and Murry, J. Michael Reactions of Pseudoephedrine Amide Enolates: Effect of LiCl on Syn/Anti Selectivity, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1903-1908.
- [123] Keck, G. E., Knutson, C. E., and Wiles, S. A. Total Synthesis of the Immunosuppressant (-)-Pironetin (Pa48153c), *Org. Lett.*, **2001**, 3, 707-710.
- [124] White, J. D., Xu, Q., Lee, C.-S., and Valeriote, F. A. Total Synthesis and Biological Evaluation of (+)-Kalkitoxin, a Cytotoxic Metabolite of the Cyanobacterium *Lyngbya Majuscula*, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2092-2102.
- [125] Zhou, X.-T., Lu, L., Furkert, D. P., Wells, C. E., and Carter, R. G. Synthesis of the Southern Fghi Ring System of Azaspiracid-1 and Investigation into the Controlling Elements of C28- and C36-Ketalization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7622-7626.
- [126] Szpilman, A. M., Cereghetti, D. M., Wurtz, N. R., Manthorpe, J. M., and Carreira, E. M. Synthesis of 35-Deoxy Amphotericin B Methyl Ester: A Strategy for Molecular Editing, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4335-4338.
- [127] Chen, A., Dubé, D., Dubé, L., Gagné, S., Gallant, M., Gaudreault, M., Grimm, E., Houle, R., Lacombe, P., Laliberté, S., Liu, S., MacDonald, D., Mackay, B., Martin, D., McKay, D., Powell, D., and Lévesque, J.-F. Addressing Time-Dependent Cyp 3a4 Inhibition Observed in a Novel Series of Substituted Amino Propanamide Renin Inhibitors, a Case Study, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 5074-5079.
- [128] Williams, D. R., and Shah, A. A. Total Synthesis of (+)-Ileabethoxazole Via an Iron-Mediated Pauson-Khand [2 + 2 + 1] Carbocyclization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 8829-8836.

- [129] Rao, N. N., and Cha, J. K. Concise Synthesis of Alkaloid (-)-205b, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 2243-2246.
- [130] Essig, S., Schmalzbauer, B., Bretzke, S., Scherer, O., Koeberle, A., Werz, O., Müller, R., and Menche, D. Predictive Bioinformatic Assignment of Methyl-Bearing Stereocenters, Total Synthesis, and an Additional Molecular Target of Ajudazol B, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 1333-1357.
- [131] Sandham, D. A., Taylor, R. J., Carey, J. S., and Fässler, A. A Convergent Synthesis of the Renin Inhibitor Cgp60536b, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 10091-10094.
- [132] Myers, A. G., Barbay, J. K., and Zhong, B. Asymmetric Synthesis of Chiral Organofluorine Compounds: Use of Nonracemic Fluoroiodoacetic Acid as a Practical Electrophile and Its Application to the Synthesis of Monofluoro Hydroxyethylene Dipeptide Isosteres within a Novel Series of Hiv Protease Inhibitors, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7207-7219.
- [133] Vicario, J. L., Badía, D., and Carrillo, L. An Easy and Straightforward Approach to the Asymmetric Synthesis of Isoflavanones, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 489-495.
- [134] Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J., Li, A., and Tria, G. S. Asymmetric Total Syntheses of Platensimycin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3942-3945.
- [135] Paterson, I., Mühlthau, F. A., Cordier, C. J., Housden, M. P., Burton, P. M., and Loiseleur, O. Toward the Total Synthesis of the Brasilinolides: Stereocontrolled Assembly of a C1-C19 Polyol Segment, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 353-356.
- [136] McGhee, A. M., Kizirian, J.-C., and Procter, D. J. Synthesis and Evaluation of a New Polymer-Supported Pseudoephedrine Auxiliary for Asymmetric Alkylations on Solid Phase, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1021-1024.
- [137] Hutchison, P. C., Heightman, T. D., and Procter, D. J. Application of a Recyclable Pseudoephedrine Resin in Asymmetric Alkylations on Solid Phase, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 790-801.
- [138] Liu, X., Hu, X. E., Tian, X., Mazur, A., and Ebetino, F. H. Enantioselective Synthesis of Phosphinyl Peptidomimetics Via an Asymmetric Michael Reaction of Phosphinic Acids with Acrylate Derivatives, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *646*, 212-222.
- [139] Bartley, D. M., and Coward, J. K. A Stereoselective Synthesis of Phosphinic Acid Phosphopeptides Corresponding to Glutamyl- Γ -Glutamate and Incorporation into Potent Inhibitors of Folylpoly- Γ -Glutamyl Synthetase, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6757-6774.
- [140] Cristau, H. J., Pirat, J. L., Virieux, D., Monbrun, J., Ciptadi, C., and Bekro, Y. A. Synthesis, Reactivity and Stereochemistry of New Phosphorus Heterocycles with 5- or 6-Membered Rings, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 2472-2481.

- [141] Monbrun, J., Dayde, B., Cristau, H. J., Volle, J. N., Virieux, D., and Pirat, J. L. Diastereoselective Michael Addition of 2h-2-Oxo-1,4,2-Oxaza Phosphinanes to Olefins, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 540-545.
- [142] Yamagishi, T., Ichikawa, H., Haruki, T., and Yokomatsu, T. Diastereoselective Synthesis of A,B'-Disubstituted Aminomethyl(2-Carboxyethyl)Phosphinates as Phosphinyl Dipeptide Isosteres, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4347-4350.
- [143] Yamagishi, T., Tashiro, N., and Yokomatsu, T. Diastereoselective Synthesis of the Leu-Pro Type Phosphinyl Dipeptide Isostere, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5472-5476.
- [144] Yamagishi, T., Kinbara, A., Okubo, N., Sato, S., and Fukaya, H. Diastereoselective Synthesis of Pro-Phe Phosphinyl Dipeptide Isosteres, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1633 - 1639.
- [145] Λέλης, Α., Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης thesis, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών **2017**.
- [146] Ρούτης, Β. Μ., Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης thesis, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών **2016**.
- [147] Morales, M. R., Mellem, K. T., and Myers, A. G. Pseudoephedrine: A Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 4568-4571.
- [148] Yao, Q., and Yuan, C. Enantioselective Synthesis of H-Phosphinic Acids Bearing Natural Amino Acid Residues, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6962-6974.
- [149] Mellem, K. T., and Myers, A. G. A Simple, Scalable Synthetic Route to (+)- and (-)-Pseudoephedrine, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5594-5597.
- [150] Wheatley, W. B., Fitzgibbon, W. E., and Cheney, L. C. 1,2-Diphenyl-2-Aminoethanols. I. Synthesis of Some Erythro-1,2-Diphenyl-2-Alkylaminoethanols, *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 1564-1571.
- [151] Kaur, R., and Pandey, S. K. Enantioselective Synthesis of (1s,2r)-Ephedrine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 338-340.
- [152] Weijlard, J., Pfister, K., Swanezy, E. F., Robinson, C. A., and Tishler, M. Preparation of the Stereoisomeric A,B-Diphenyl-B-Hydroxyethylamines, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1216-1218.
- [153] Hirayama, L. C., Gamsey, S., Knueppel, D., Steiner, D., DeLaTorre, K., and Singaram, B. Indium-Mediated Barbier-Type Allylation of Aldehydes as a Convenient Method for the Highly Enantioselective Synthesis of Homoallylic Alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2315-2318.
- [154] Askin, D., Volante, R. P., Ryan, K. M., Reamer, R. A., and Shinkai, I. Alkylation of Chiral Prolinol Propionamide Enolates with Epoxides: Complete Reversal of Predicted Facial Selectivity, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4245-4248.
- [155] Zhou, Y., Jermaks, J., Keresztes, I., MacMillan, S. N., and Collum, D. B. Pseudoephedrine-Derived Myers Enolates: Structures and Influence of

- Lithium Chloride on Reactivity and Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5444-5460.
- [156] Louafi, F., Moreau, J., Shahane, S., Golhen, S., Roisnel, T., Sinbandhit, S., and Hurvois, J.-P. Electrochemical Synthesis and Chemistry of Chiral 1-Cyanotetrahydroisoquinolines. An Approach to the Asymmetric Syntheses of the Alkaloid (-)-Crispine a and Its Natural (+)-Antipode, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9720-9732.
- [157] Wang, X., Ji, X., Shao, C., Zhang, Y., and Zhang, Y. Palladium-Catalyzed C–H Alkylation of 2-Phenylpyridines with Alkyl Iodides, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 5616-5624.
- [158] Fulmer, G. R., Miller, A. J. M., Sherden, N. H., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Stoltz, B. M., Bercaw, J. E., and Goldberg, K. I. Nmr Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176-2179.