

اصطناع حمض S-3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك اللاتلازري انطلاقاً من المزيج الراسيمي لمشتقات N-فتاليل

الدكتور أحمد حنونه*

(تاريخ الإيداع 4 / 2 / 2010. قبل للنشر في 12 / 4 / 2010)

□ ملخص □

حضرنا المزيج الراسيمي لحمض فتاليل N - 3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك ، وذلك من خلال تفاعل فينيل خلات بنزيل الأستر مع N-بروموميتيل الفتاليميد متبعاً بتفاعل هدرجة .
قمنا بعملية التحويل اللاتلازري الحمض N - 3 - أmino - 2 - فينيل البروبيونيك، وذلك من خلال تفاعله مع ثلاثي ايتيل أمين حيث يتشكل الكيتين كمرحلة وسطية ، ومن ثم يتبع بتفاعل ضم المحرض الكيرال R-بنتولاكتون، وذلك وفق انتقائية فراغية ، وتجدر الإشارة إلى أن تشكل الكيتين وضم المحرض الكيرال تتمان معاً بأن واحد .
وأخيراً تتم حلمة الإستر البنتولاكتوني حمضيّاً ، وعندئذ نحصل على حمض (S)-3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك بمردود جيد وفعالية ضوئية جيدة.

الكلمات المفتاحية: راسيمي، بروبيونيك، اللاتلازري، بنتولاكتون

* أستاذ مساعد - قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

Thermalisation de capteurs photovoltaïques à l'aide d'un Matériau à Changement de Phase (MCP)

Dr. Ahmad Hanouneh*

(Déposé le 4 / 2 / 2010 . Accepté 12/4/2010)

□ Résumé □

Lorsqu'un panneau photovoltaïque est soumis au flux radiatif solaire, une partie de l'énergie reçue est absorbée par le capteur et participe à son échauffement. Le rendement de conversion électrique diminue lorsque la température augmente, il est important de limiter cet échauffement.

Ce travail participe à un projet recherchant des solutions permettant de refroidir le panneau photovoltaïque ou de le maintenir à une température aussi proche que possible de la température ambiante.

Pour cette étude, nous avons réalisé une simulation numérique à l'aide du logiciel de conduction thermique « Heating » en couplant le capteur photovoltaïque avec un Matériau à Changement de Phase (MCP). On montre que ce dispositif est efficace si la conductivité thermique apparente du MCP est améliorée.

Mots clés: Capteur photovoltaïque ; Matériau à Changement de Phase (MCP) ; Simulation numérique ; Heating ; Chaleur latente.

*Enseignant, Département de mécanique, Faculté de génie mécanique et électrique, Université Tichrine, Lattaquié, Syrie.

مقدمة:

تتمتع β -الأحماض الأمينية ومشتقاتها بأهمية كبيرة جداً كونها توجد في البيتايدات النشطة بيولوجياً، وكذلك بالشكل الحر أيضاً، وتتميز بأنها تمتلك فعالية دوائية [1]، بالإضافة إلى أنها تعد المادة الرئيسية التي تدخل في تركيب مركبات β -اللاكتام الموجودة في بعض المضادات الحيوية [1].

تم كتابة الكثير من التقارير عن اصطناع مركبات β -الأحماض الأمينية الراسيمية ولكن تم حديثاً تحضير مثل هذه المركبات بشكل نقى [2-1].

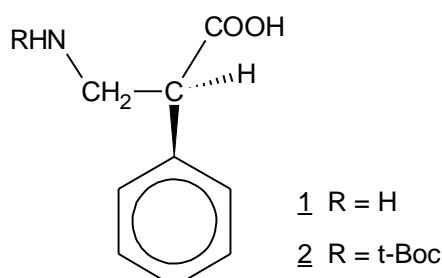
لقد لقى حمض 3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك 1 الذي يعدّ نظيراً لمركب فينيل آلانين اهتماماً خاصاً كون مشتقه الأستر الایتيلي (\pm) يمتلك نشاطاً كبيراً كمركب دوائي في مجال طب الاعصاب [3]، ومن جهة أخرى فهو جزء من السلسلة الجانبية في مركب بيتاسين البنسلين المتوازن [4].

تم الإعلان عن تحضيرات معدودة فقط للمركب حمض (-) 3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك 1 المتاجنس [4-6]، ففي عام 1964 تم اصطناع المزيج الراسمي وذلك بواسطة الملح السلفوني (+)-كامفر-10 سلفونات [4]، وكذلك تم اصطناع المماكب الفراغي -(S)-للمرة الأولى وتم تحديد الإينانيتومير (+) بمعادل كيميائي مع (+)-(S)-1-أمينو-2-فينيل البوتان [7].

وصف العالم وايت-أي-إيل Wyatt ei al [5] البنية اللا تناظرية لحمض (+)-3-أمينو-2-فينيل البروبيونيك من خلال تفاعل الكلة بوساطة زمرة متيل أمينية لمركب 3-فينيل اسيتات اوكسازوليدون مع 1-(N-بنزيل اوکسی کربونیل امینو متیل) بنزو تريازول. على كل حال، فإن تحديد بنية التشكيل المعاكس للإينانيتومير (R) الذي كان غامضاً، قد تمت بوساطة اشعة X، وعندئذ تم اصطناعه بشكل تفصيلي، وذلك من خلال خطوات مهمة باستخدام البلاديوم كحافظ لتفاعل الركازة الآليلية اللا متاظرة مع تفاعل كوريوس المعدل لإعطاء النتروجين.

وقد استخدم نفس التفاعل السابق لاصطناع (+)-2-فينيل ثالثي بوتيل اوکسی کربونیل أمین المشتق 2، ولكن بمرود معتدل.

تم حديثاً الحصول على المشتق النقى اللاتاظري 2 باستخدام خطوة مهمة، وذلك من خلال أسيلة الفينيل اسيتو نتريل مع كلوريد الكربونيل [8].



لقد اظهرت الدراسة العملية [9] بأنه في التفاعلات التي تتم فيها عملية التحول اللا تناظري للمزيج الراسيمي عبر سلسلة من التفاعلات أهمها تفاعل نزع البروتون، ومن ثم تفاعل برتنة، بما فيها بروكيرال الكيتينات تجري بشكل جيد وتحتاج مثل هذه التفاعلات بأنها بسيطة وفعالة وملائمة.

أهمية البحث وأهدافه:

تتجلى أهمية البحث في أنه يعرض طريقة جديدة لاصطناع حمض 3-أمينو-2-فينيل البروبينونيك، وذلك من خلال تفاعل التحول اللاتناظري لمزيج حمض 3-أمينو-2-فينيل البروبانويك الراسيمي باستخدام محرض الكيرال (R)-بانتولاكتون.

طائق البحث ومواده:

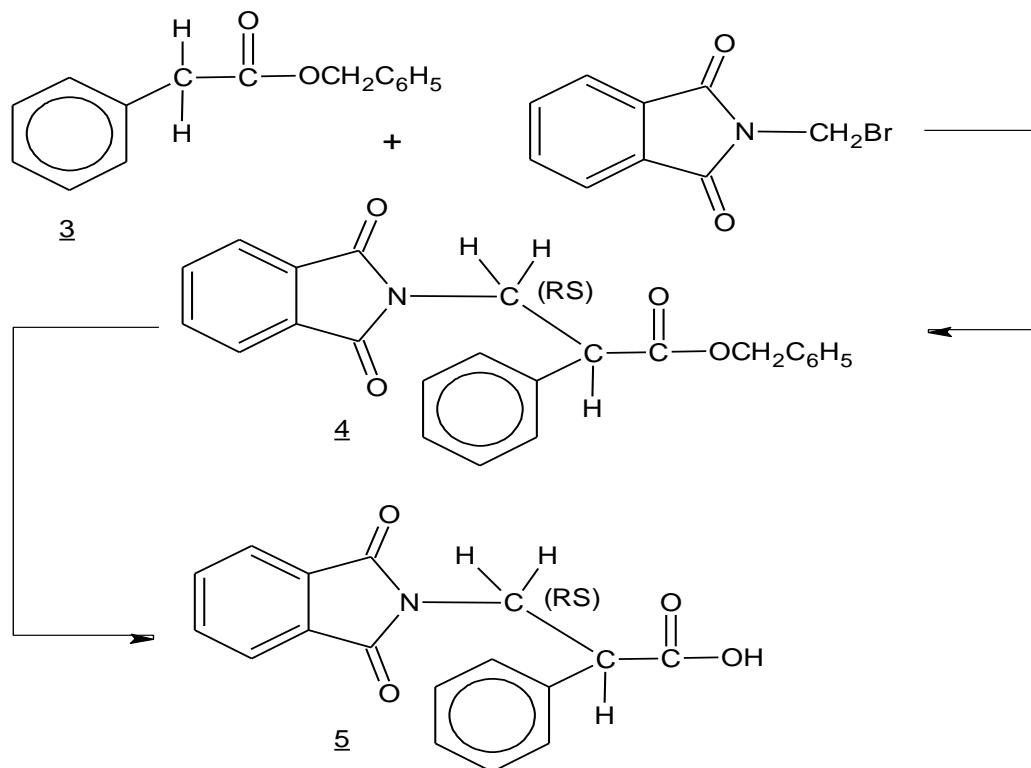
نفذ البحث في جامعة مونبلية 2 (فرنسا) ، حيث تم تحضير المركبات الأولية وتم اجراء التفاعلات اللاحقة عليها ، حيث تم تطوير طريقة [9]، بحيث تم الحصول على المركب المراد اصطناعه بمروود جيد وفعالية ضوئية عالية التي لم تستخدم حسب علمنا حتى الآن، حيث تم اجراء هذا البحث خلال فترة الایفاد الى فرنسا بمهنتين علميتين عام 2006 وعام 2002

الأجهزة والتقنيات المستخدمة:

- تم تحديد درجات الانصهار بواسطة جهاز Buchi
- تم حساب R_f باستخدام صفائح طبقات رقيقة قياس 5×10
- تمت دراسات HPLC باستخدام جهاز WATERS ASSOCIATED مع مراقبة على برنامج خاص على الحاسوب.في مختبر الأحماض الأمينية والبيبيتيدات والبروتين /جامعة مونبلية II فرنسا.
- تمت قراءة الأرقام $[a]_D$ في مختبر الأحماض الأمينية والبيبيتيدات والبروتين /جامعة مونبلية II فرنسا/
- تم أخذ طيف RMN على جهاز (250H7) في مختبر الأحماض الأمينية والبيبيتيدات والبروتين /جامعة مونبلية II فرنسا/.

النتائج والمناقشة:

قبل إجراء التحول اللاتناظري، لا بد من تحضير المزيج الراسيمي للمركب حمض 3-أمينو-2-فينيل البروبانويك، مع حماية لمجموعة الأمين وذلك لتجنب تفاعل ضم NH إلى الكيتيين.
لقد تم اجراء التفاعل وفق المخطط (I) حيث بدأنا من المركب فينيل خلات البنزيل 3 (الذي يتم تحضيره بسهولة من الحمض المواافق المتوفر تجارياً بسعر رخيص)، ومن ثم تمت مفاعلة الاستر مع N-برومو مينيل الفتاليميد.



المخطط I

مخطط اصطناع المزيج الراسي

تمت أكلة المركب 3 في الموقع α بالنسبة إلى مجموعة الكربونيل (كونها تمتلك هيدروجينات حامضية) وذلك بمزدوج وصل إلى (75%) من خلال استخدام تتراهيدروفوران (THF)، وذلك بعد حذف البروتون في درجة حرارة منخفضة (-10°C) بوساطة دي ايزو بروبيل أمين كأساس مع N,N'-dimethyl- DMPU [10] ك محل مساهم (propyleneurea).

وعند استخدام N,N'-dimethyl-propyleneurea (DMPU) تم الحصول على المركب 4 ولكن بمزدوج قليل (35%) بالرغم من محاولة إضافة مركبات أخرى مثل (كلور الليتيوم) Li Cl.

تم فصل الأستر البنزيلي بسهولة، وذلك بوساطة تفاعل هدرجة من دون انحلال مجموعة الفتاليل وتمكننا من الحصول على المركب الناتج حمض N-فتاليل-3-أمينو-2-فينيل البروبانوثيك على شكل مزيج راسيمي بمزدوج جداً 95%.

وفقاً لهذه الطريقة فقد قمنا بتفاعل التحول اللا تناهري للمركب 5، مما استدعى قيامنا بتفاعل ضم وفق انتقائية فراغية للكحول الكيرالي إلى المركب N-فتاليل-3-أمينو ميتيل-2-فينيل الكيتين 7 (انظر المخطط II).

ينجز هذا التفاعل بوجود THF تترا هيدرو فوران و(R)-بانتولاكتون الذي يتميز بأنه محضر كيرال جيد جداً، وبأنه متوفّر تجاريّاً بشكل جيد ويستخدم للكحول الكيرالي من جهة أخرى [15-17].

تمكننا من الحصول على الكيتين 7 في هذه الحالة وذلك من خلال عملية حذف كلوريدي الهيدروجين من كلوريدي الأسيل 6، والمتشكل بدوره من المركب 5 من خلال معالجته مع كلوريدي الاوكسازيل بدرجة حرارة الغرفة.

كما هو معروف سابقاً [11-9]، فإن الأمين الثالثي يستخدم بشكل ناجح كمحفز في تفاعل ضم الكحول إلى الكيتين، وذلك بانتقائية فراغية جيدة، وتجدر الاشارة إلى أن تشكيل الكيتين وضم الكحول يحدثان في الوقت نفسه معاً في مرحلة واحدة.

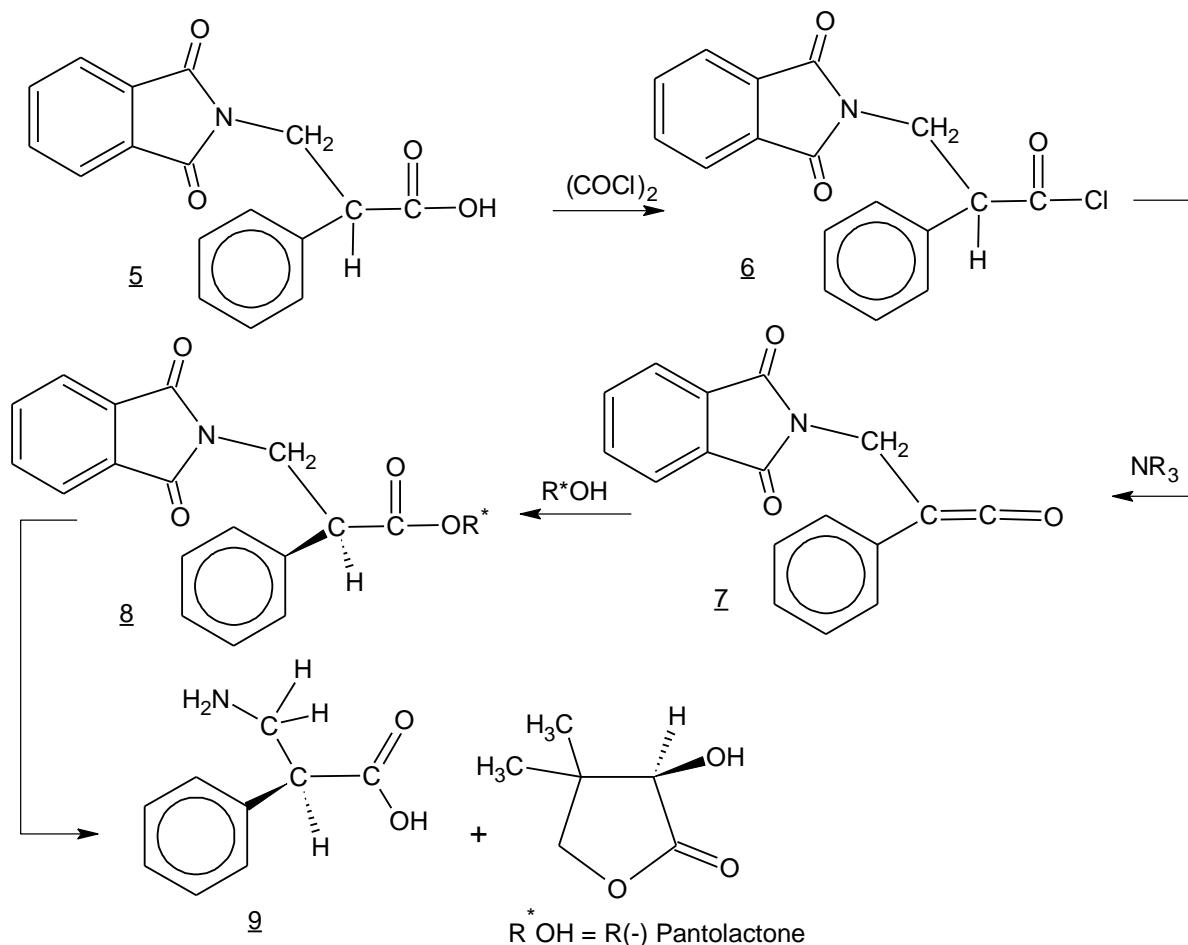
قمنا أولاً بالتحكم في عملية تشكيل الكيتين، ويمكن الافتراض بتشكيل هذه النتيجة (أي البنية المتشابهة) فالكيتين يتشكل من المركب 6 ومن مركبات حمض اريل البروبانوئيك التي تمتلك قابلية استقرار من جهة وقابلية تفاعلية من جهة أخرى.

ففي المحاولة الأولى استخدمنا الشروط التجريبية المستخدمة نفسها سابقاً على الأحماض اريل البروبانوئيك، فتلت عملية تحول الكيتين من خلال معالجة المركب 6 مع ثلاثي ايتيل أمين لمدة ثلاثة ساعات، وذلك عند درجة حرارة الغرفة، ولكن قد تحدث تفاعلات ثانية في الشروط المستخدمة نفسها.

تلافياً لحدوث مثل هذه التفاعلات الجانبية، فقد قمنا بتعديل شروط التفاعل التجريبية مثل التراكيز ودرجة الحرارة وزمن التفاعل، وتبين أنه يفضلأخذ تراكيز منخفضة، وذلك بسبب ضعف اتحلال المركب 6 في تترا هيدروفوران (THF).

تم الحصول على كمية قليلة من الكيتين، وذلك في درجة حرارة منخفضة (من 0°C حتى -20°C)، ومن ناحية ثانية، فإن معالجة كلوريد الأسيل 6 مع ثلاثي ميتيل أمين عند درجة الصفر المئوية أولاً ومن ثم التحرير ل لمدة ساعة عند درجة حرارة الغرفة، وقد سمح ذلك بالحصول على كمية جديدة وفعالة من الكيتين 7 القادرة على تشكيل الاستر البنتولاكتوني الموفق لاحقاً.

تم تشكيل الاستر البنتولاكتوني لمركب N-فتاليل (R,S)-3-أمينو-2-فينيل البروبانوئيك 8، وذلك من خلال إضافة (R)-بنتولاكتون إلى المركب 7 عند نفس درجة الحرارة، وقد تميز هذا التفاعل بمزدوج مرتفع (%) وبزيادة الفعالية الضوئية التي وصلت إلى (d.e = 94%).



المخطط II

تحويل المزيج الراسمي إلى المماكب (S)

تم الحصول على نقاوة جيدة للمزيج الراسمي للاستر (R,S) 8 ، وذلك من خلال عملية إعادة بلورة ثانية. قمنا بتفاعل هدرجة المركب 8، وذلك في وسط حمضي [9] وحصلنا على حمض (S)-3-أمينو-2-فينيل البروبانويك 9 من دون تشكل مزيج راسمي، وقد تم التتحقق منها بوساطة التحليل الطيفي لطيف NMR [12]. إن تشكل حمض (S)-3-أمينو-2-فينيل البروبانويك 9 قد حدد بمقارنة قيمة القدرة الدورانية الضوئية التي تم شرحها سابقاً [5]، وهذا ما يفسر تمكننا من الحصول على الاستر المستقر 8.

(1) تحضير فينيل خلات البنزيل 3

قمنا بتحضير فينيل خلات البنزيل 3، وذلك انطلاقاً من فينيل حمض الخل (1.36، 10 ملي مول) والكحول البنزيلي ، وهي طريقة معروفة وموصوفة في المراجع العلمية [13,14] ويبلغ وزن الناتج الزيتي 2.1 غ، 9.3 ملي مول ، مع مردود نقاوماً 93%.

$R_f = 0.53$ (Hexan: AcOEt 1:1)

NMR ^1H (CDCl_3) $\delta=3.74$ (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$), 5.21 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.38 (m, 10H, H -phenyl).

اصطناع N - فتاليل-(R,S)-3-أمينو-2-فينيل بروبيونات البنزيل 4 (2)

يضاف على محلول مؤلف من n-بوتيل الليثيوم (M 2.5) بعد حله في الهكسان (2.4 مل، 6 ملي مول) ثبائي ايزوبروبيل أمين (0.91 مل، 6.5 ملي مول) إلى المزيج بالدرجة -30°م لمدة ساعة، وذلك من خلال قمع تقطير، يضاف بعدها محلول مؤلف من فينيل خلات البنزيل (1.13 غ، 5 ملي مول) في الدا THF (7 مل) خلال 10 دقائق، يحافظ على درجة الحرارة 30°م خلال الإضافة. وبعد تحريك المزيج لمدة ساعة في نفس درجة الحرارة يضاف (1.44 غ، 6 ملي مول) من بروموميتيل فتاليميد في 9 مل من الدا THF الإضافية تتم مع الحفاظ على الدرجة -30°م. نحرك لمدة ساعة تقريباً ويترك محلول ليبرد بدرجة الحرارة العادي (المدة 16 ساعة).

بعد ذلك نحمس بوساطة 1 M HCl (60 مل) ونفصل بوساطة الايتير (3×100 مل)، نغسل الايتير بالماء ومن ثم نجف بوساطة MgSO₄ ثم نbxr الايتير وتنقي بوساطة الكرومومتوغرافيا العمومية على عمود من السيليكا جل CH₂Cl₂ مع مردود تفاعل .%75.

R_f = 0.55(Hexan: AcOEt 1:1)

M.p = 98°C

NMR ¹H (CDCl₃) δ=4.20 (dd, J=8.4 Hz and J=13.6 Hz, 1H, HCH-N), 4.31 (dd, J=7.6 Hz and J=13.6 Hz, 1H, HCH-N), 4.38 (dd, J=8.4 Hz and J=7.6 Hz, 1H, CH-CH₂-N), 5.11 (d, J=12.4 Hz, 1H, HCHC₆H₅), 5.17 (d, J= 12.4 Hz, 1H, HCHC₆H₅), 7.17 (m, 5H, H-phenyl), 7.59 (m, 2H, H-phthalyl), 7.67 (m, 2H, H-phthalyl).

N-فتاليل-(RS)-3-أمينو-2-فينيل حمض البروبينيك 5 (3)

يضاف N - فتاليل (RS)-3-أمينو-2-فينيل بروبيونات البنزيل 4 (578 مل، 1.5 ملي مول) بالدرجة (-20°م) إلى محلول مؤلف من 20% من هيدروكسيد البلاديوم في الكربون (100 ملخ) في اسيتات الايتيل (4مل) ويحرك المزيج لمدة 5-6 ساعات في درجة حرارة الغرفة تحت H₂ (يراقب التفاعل بواسطة رقائق الكرموغرافية الورقية)، نرشح ونبخر الرشاحة فتحصل على محلول مركز من المركب 5 (420 ملخ، 1.4 ملي مول، مردود تفاعل %95).

M.p. 175°C

NMR ¹H (CDCl₃) δ=4.23 (m, 3H, CH₂-N and CH-CH₂-N), 7.28 (m, 5H, H-phenyl), 7.67 (m, 2H, H-phthalyl), 7.80 (m, 2H, H-phthalyl).

N-فتاليل-(RS)-3-أمينو-2-فينيل كلوريد حمض البروبينيك 6 (4)

نحرك المزيج مؤلف من N - فتاليل-(RS)-3-أمينو-2-فينيل حمض البروبينيك (1مكافي غرامي) مع كلور الأوكزاليل (10 مكافي غرامي) بالدرجة 30°م لمدة 12 ساعة. نbxr الزيادة من كلور الأوكزاليل فتحصل على الناتج المواافق والذي يستعمل كما هو في المرحلة التالية.

تحضير المزيج الراسيمي من N-فتاليل بنتالاكتونيل الإستر 8 (5)

نضيف 1 مكافي غرامي من ثبائي حلقي الهكسيل كربو دي أميد DCC (206 ملخ) في الدرجة 0°م على محلول مؤلف من N-فتاليل-(R,S)-3-أمينو-2-فينيل حمض البروبينيك (295 ملخ، 1ملي مول)، (R)-بنتالاكتون (130 ملخ، 1 ملي مول) و-ثبائي ميتيل أمينو بريدين (122 ملخ، 1 مكافي غرامي) في 6 مل من CH₂Cl₂. نحرك المزيج بدرجة الحرارة العادي لمدة 12 ساعة. نرشح ونغسل الرشاحة بوساطة محلول مركز من

حمض الخل (6×3 مل) ومحلول مركز من NaHCO_3 (6×3 مل) ونGF بوساطة Na_2SO_4 ونبخر الناتج فنحصل على المزيج الراسمي (S,R)/(R,R)-NMR, HPLC من بنتالاكتونيل الإستر 8 ونحلل بوساطة .

(S,R)-8: HPLC:r.t. 18.70min; ^1H NMR (CDCL₃) δ =0.94 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.06 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.89 (d, J=9 Hz, 1H.5' -HCH), 3.92 (d, J=9 Hz, 1H, 5' -HCH), 4.12 (dd, J=8 Hz and J=13.8 Hz, 1H, HCH-N), 4.27 (dd, J=8 Hz and J=13.8Hz, 1H, HCH-N), 4.41 (t, J₁=J₂=8 Hz, 1H, HC-C₆H₅), 5.30 (s, 1H, 3' -CH), 7.20 (m, 3H, H-phenyl), 7.30 (m, 2H, H-phenyl), 7.60 (m, 2H, H-phthalyl), 7.72 (m, 2H, H-phthalyl).

(R,R)-8: HPLC: r.t. 20.80 min; ^1H NMR (CDCL₃) δ =0.70 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.06 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.92 (s, 2H,5'-CH₂), 4.18 (dd, J=8.5 Hz and J=13.5 Hz, 1H, HCH-N), 4.26 (dd, J=7.2 Hz and J=13.5 Hz, 1H, HCH-N), 4.46 (dd, J=7.2 and J=8.5 Hz, 1H, HC-C₆H₅), 5.36 (s, 1H, 3' - CH), 7.20 (m, 3H, H-phenyl), 7.30 (m, 2H, H-phenyl), 7.60 (m, 2H, H-phthalyl), 7.72 (m, 2H, H-phthalyl).

الإضافة النوعية لـ (R)-بنتالاكتون على N-فتاليل أمينو ميتيل فينيل الكيتين 7 . (6)

نصيف 154 ميكرو ليتر (1.1 مكافئ) من Et₃N المنحل في THF الخلالي من الرطوبة(1مل) على محلول مؤلف من N- فتاليل (SR)-3- أمينو -2- فينيل كلوريد حمض البروبينيك 6 (313 ملغ، 1ميلى مول) في 3مل من THF مبرد حتى الدرجة 0°، نصيف 154 ميكرو ليتر (1.1 مكافئ) من Et₃N المنحل في THF الخلالي من الرطوبة(1مل) نحرك لمدة ساعة في الدرجة العادمة من الحرارة. بعد ذلك نضيف محلول مؤلف من 153 ملغ (1.2 ميلي مول) من (R)-بنتالاكتون في 1 مل من THF. بعد التحريل لمدة 3 ساعات في الدرجة العادمة من الحرارة (مع مراقبة التفاعل بوساطة رقائق الكروماتوغرافيا الورقية) نصيف بعد ذلك N1 محلول من حمض الخل 5مل في الدرجة 0°م بعد ذلك نغسل بوساطة AcOEt (15×3مل) ثم نغسل الطور العضوي بالماء ومحلول من NaHCO₃ ونGF بالنهاية بوساطة Na₂SO₄ فنحصل على الناتج.

358 ملغ: 0.88 ملي مول

%88 مردود التفاعل:

M.p = 156°C

حملة N-فتاليل بنتالاكتونيل الإستر 8 (7)

نقطر المزيج المؤلف من المركب 8 (0.5 ملي مول) وحمض الخل (1.4 مل) و 14 مل من 6N HCl تقطيراً مرتدأً لمدة 4-5 ساعات عند الدرجة 150°، نرافق التفاعل بوساطة (يعنى مراقبة التفاعل بوساطة رقائق الكروماتوغرافيا الورقية) TLC. ترك محلول حتى يبرد إلى الدرجة العادمة من الحرارة ثم نقطر الناتج. نصيف 15 مل من الماء، ومن ثم نغسل بوساطة AcOEt (15×3 مل) ثم نبخر تحت مصخة للطور المائي ونعالج بوساطة اوكسيد بروبيلين فنحصل على الناتج حمض (S)-3- أمينو -2- فينيل بروبيونيك 9 .

.M.p. = 222-220 °.

[α]_D = -92 (c=0.2 in H₂O).

94% = الفعالية الضوئية

NMR ^1H (DMSO-d_6) $\delta=3.00$ (dd, $J=6$ Hz and $J=12.8$ Hz, 1H, HCH-N), 3.40 (dd, $J=8.5$ Hz and $J=12.8$ Hz, 1H, HCH-N), 4.00 (dd, $J=6$ Hz and $J=8.5$ Hz, 1H, Hc-C₆H₅), 7.36 (m, 5H, H-phenyl);

الاستنتاجات والتوصيات:

يمكنا القول إننا تمكنا من وصف تأثير وجودة الانتقائية الفراغية لتفاعل اصطناع حمض (S)-3-أمينو-2-فينيل البروبانويك، ذو المردود الجيد 90% والفعالية الضوئية 94% العالية الذي يتشكل من خلال ضم R(-) بانتوكتون إلى N-فتاليل الكيتين المواقف الذي يعد تفاعل ضم بواسطة التحفيز القلوي.

المراجع:

1. JUARISTI,E. WILEY, V. . WILEY, J . *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*,: New York, 1997. 1-66.
2. COLE, D.C., *Tetrahedron*, Vol, 50,1994, 9517; E. JUARISuaristi, *Recent stereoselective synthetic approaches to β -amino acids. Aldrichimica Acta*, No,1, 1994, 27. Sewald, *Amino Acids*, 11, 1996, 397.
3. F. LEONARD, A. WAJNGURT, M. KLIEN , C.M. SMITH, J. *Centrally active 2-(substituted phenyl)- β -alanines. Org. Chem.*,26, 1961, 4062.
4. TESTA, E. CIGNARELLA, G. PIFFERI, G. FURESZ, S. TIMBAL, M. T. SCHIATTI, P.and MFFU, G. *6-Aminopenicillanic acids. IV. A new broad spectrum penicillin: D-(-)- α -phenyl- β -aminoethylpenicillin (Betacin). Il Farmaco (Sci. Ed.)*, 1964, 895.
5. D'SOUZA, A.A. MOTEVALLI, M. ROBINSON, A.J. and WYATT, P.B. J. *(R)-(+)-3-Amino-2-phenylpropanoic acid: a revised absolute configuration based on an enantioselective synthesis and an x-ray crystal structure of the salt with (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid. Chem. Soc., Perkin Trans. Vol*, 1, 1995, 1.
6. BOWER, J. F.and WILLIAMS, M. J. *Synlett*, 1996, 685; BOWER, J. FJUMNAH, R. WILLIAMS,M.J.. and WILLIAMS,A.O, *Chem. Soc., Perkin Trans. Intramolecular anionic Friedel-Crafts equivalents. A general regiospecific route to substituted and naturally occurring xanthen-9-ones. Vol*,1.1997, 1411.
7. GARBARINO, J. A.and NUNEZ, O. *Stereochemical studies on aromatic amino-acids. Part 4. Absolute configuration of 3-amino-2-phenylpropionic acid.Chem. Soc., Perkin Trans. Vol*,1. 1981, 906.
8. PONSINET, R. CHASSAING, G. and LAVIELLE, S. *Chiral N-protected β -iodoamines from α -aminoacids: a general synthesis Tetrahedron: Asymmetry*, Vol, 9.1998, 865.
9. (a) CALMES, M. DAUNIS, J.JACQUIER, R. and NATT, F. *Asymmetric synthesis of ketoprofen : a surprising base catalyst effect during asymmetric addition of pantolactone to methyl (3-benzoylphenyl) ketene.Tetrahedron Lett.* Vol, 50.1994, 6875; (b) CALMES, M. DAUNIS, J. MAI, N. *A convenient synthesis of optically active phenyl glycine.Tetrahedron Lett.*, Vol, 37.1996, 379; (c) CALMES, M. DAUNIS, J. and MAI, N. *Asymmetric synthesis of α -amino acids via diastereoselective addition of (R)-pantolactoneto their ketene. Tetrahedron*

- Asymmetry, Vol, 8.1997, 1641; (d)) CALMES, M. DAUNIS, J. and MAI, N. *Tertiary amines : a decisive factor in the stereoselective addition of (R)-pantolactone to N-phthalyl valine ketenes.* Tetrahedron Lett. Vol, 53.1997. 13719.
10. MUKHAPADHYAY, T. and SEEBACH, D. *Helv. Enantioselective synthesis of β-amino acids. 6. High 1,2-stereoinduction in the preparation of enantiopure 2(R)-hydroxy-3(R)-N-benzoylamino-3-phenylpropionic acid (like stereoisomer of taxol's side chain Chim. Acta, Vol, 65.1982, 385; JUARISTY, E. MURER, P. SEEBACH, D. Synthesis, 1993, 1243.*
11. TIDWELL, T. KETENES, W. *EnterScience Publication,:* New York, 1995, 299 and 642; SALTZ, U. and RUCHARDT, C. *Tetrahedron Lett.* Vol, 23.1982, 4017; JAHME, J. and RUCHARDT, C. *Chem. Int. Ed. Engl.,* Vol, 20.1981, 885.
12. CALMES, M. DAUNIS, J. HANOUNEH, A. JACQUIER, R. *Tetrahedron Asymmetry Determination of the chiral purity of benzlic amines using Marfey's reagent* Vol, 4.1993, 2437-2440
13. MARFEY, P. *Carlsberg Res. Commun. Determination of D-amino acids. I. Hydrolysis of DNP-L-amino acid methyl esters with carboxypeptidase-Y,* 49,1984, 591.
14. EHASSNER, A. and ALEXANIAN, V. *Synthetic methods. 12. Direct room temperature esterification of carboxylic acids.* Tetrahedron Lett., 46,1978, 4475.
15. VISCONTINI, M. KAISER, K. and LEIDNER, H. A. *Substituted 2,6-dioxo-2,3,4,6-tetrahydropyrido[2,1-a]isoindole derivatives. II. Helv. Chim. Acta,* 1965, 48,1221. 11.1.2006.
16. HAYASHI, Y. URUSHIMA, T. ; SHIN, M. SHAJI, M. *Synthesis and properties of the octaethylporphyrin-dihexylbithiophene-pyridine system (OEP-DHBTh-Py) connected with diacetylene linkage. Proton-mediated and heat-driven spectral changes.* Tetrahedron Lett, Vol 61,2005, 11393-11404. 1.5.2006.
17. NANDA,S. *Diastereoselective Petasis Mannich reactions accelerated by hexafluoroisopropanol: a pyrrolidine-derived arylglycine synthesis.* Tetrahedron Lett, Vol 46, 2005, 3661-3663. 1.1.2006.

