

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΟΞΕΙΔΩΣΕΙΣ ΟΞΙΜΩΝ ΚΑΙ ΥΔΡΑΖΟΝΩΝ ΤΗΣ
2-ΥΔΡΟΞΥ-1-ΝΑΦΘΑΛΛΕΪΔΗΣ
ΚΑΙ ΤΗΣ 2-ΑΚΕΤΥΛΟ-1-ΝΑΦΘΟΛΗΣ**

**ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΔΟΛΚΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009

Στους γονείς μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διδακτορική αφορά την οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και 2-ακετυλο-1-ναφθαλδεΐδης με δύο κυρίως οξειδωτικά. Εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και στο Καθολικό Πανεπιστήμιο της Λουβέν στο Βέλγιο στα πλαίσια του προγράμματος Erasmus.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα της διατριβής μου Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και για τη σωστή καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της διατριβής. Τον ευχαριστώ θερμά για την απλόχερη προσφορά γνώσεων, τη στήριξη, τις εύστοχες συμβουλές του και τη διαρκή μετάδοση των ερευνητικών και εργαστηριακών εμπειριών κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω και στα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Λ. Χατζηαράπογλου και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ι. Ελεμέ για τις υποδείξεις και τις συμβουλές τους. Ευχαριστώ την κ. Σκούλικα για τις φιλικές και επιστημονικές υποδείξεις της, τον κ. Τσίκαρη και τον κ. Πηλίδη για τις συμβουλές και παρατηρήσεις τους και τέλος τον κ. Φωκά.

Αισθάνομαι, επίσης, την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους ερευνητές στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης, με τους οποίους μοιραστήκαμε τις ευχάριστες αλλά και τις δύσκολες στιγμές όλα αυτά τα χρόνια.

Ευχαριστώ το προσωπικό του κέντρου NMR του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Δρ. Βασιλική Εξάρχου και Δρ Κώνσταντίνο Τσαφούλη για τη λήψη φασμάτων και πρακτική βοήθεια σε θέματα NMR. Ευχαριστώ τους Kristof Van Hecke και Luc Van Meervelt στο Καθολικό Πανεπιστήμιο της Λουβέν στο Βέλγιο (Katholieke Universiteit Leuven) για τη λήψη των κρυστάλλων και την ερμηνεία των κρυσταλλογραφικών δεδομένων.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τους φίλους και συναδέλφους μου, Δρ. Δημήτρη. Αλίβερτη, Κωνσταντίνα Κοριατοπούλου, Γιώργο Παρασκευόπουλο, Δήμητρα Γεωργίου, Ευαγγελία Ιωάννου, Φώτη Κουτσιανόπουλο, Ιωάννα Παρηγορίδη, Λουκά Κύρο καθώς επίσης και τον Μάριο Ζαχαρή για την αμέριστη συμπαράστασή τους.

I would also like to thank my one whole year colleagues in the Katholieke Universiteit in Leuven (LOMAC), Pavel Donets, Claudia Cavalluzzo, Stijn Claerhout, Dr. Denis Ermolat'ev, Dr. Nikolay Gorobets, and Dr. Brajendra Kumar Singh. Of course I wouldn't forget to thank Prof. Dr. Erik Van der Eycken for having me in his lab and giving me all the help I needed to complete my work.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου Γιώργο και Σοφία Δόλκα, τα αδέρφια μου, Κωνσταντίνο και Μαρίτα, την Κική, τον Φώτη και τη γιαγιά μου για την υποστήριξή τους σε όλους τους τομείς της ζωής μου. Χωρίς την συμπαράστασή τους και την οικονομική υποστήριξη τους δεν θα ολοκληρωνόταν αυτή η εργασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχομενα.....	i
1 Θεωρητικο μερος	1
1.1 Διοξειδιο του μαγγανίου	1
1.2 Διυδρο τριοξικό μαγγάνιο.....	3
1.3 N-Βρωμοσουκινιμίδιο.....	4
1.3.1 Βρωμίωση και οξείδωση με N-Βρωμοσουκινιμίδιο σε διαλύτη N,N- διμεθυλοφορμαμίδιου ή διχλωρομεθανίου.	4
1.3.2 Οξείδωση υδραζονών με NBS και NCS.....	5
1.3.3 Αντίδραση υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με NBS	6
1.3.4 Το NBS και η κυκλοδεξτρίνη ως οξειδωτικό μέσο	7
1.3.5 Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με N-βρωμοσουκινιμίδιο και β-κυκλοδεξτρίνη	8
1.4 Χλωραμίνη-T	9
1.5 2,3-Διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνη (DDQ)	9
1.6 Υποχλωριώδες νάτριο	11
1.7 Υπερβορικό νάτριο και υπερανθρακικό νάτριο	11
1.8 Το νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου (IV)	13
1.8.1 Αντιδράσεις οξείδωσης.....	14
1.8.2 Σύνθεση ισοξαζολίων και συμπυκνωμένων παραγώγων αυτών μέσω νιτριλοξειδίων από οξίμες και ολεφίνες με CAN.....	16
1.8.3 Σχηματισμός δεσμών C-N διαμέσου του CAN	18
1.8.4 Εισαγωγή νίτρο ομάδων διαμέσου του CAN	18
1.8.5 Αντίδραση νίτρωσης των N,N-διαλκυλανιλινών διαμέσου του CAN	19
1.8.6 Νίτρωση φαινολικού τύπου ετεροκυκλικών ενώσεων διαμέσου του CAN	20
1.8.7 Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυβενζαλδεΐδης και της οξίμης της 2- υδροξυναφθαλδεΐδης με νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου(IV) (CAN).....	23
1.9 Τετραοξικός μόλυβδος.....	25
1.9.1 Οξείδωση N-ακυλοϋδραζονών.....	25
1.10 Διακετοξυϊωδοβενζόλιο (IBD)	29
1.10.1 Το ιωδοβενζόλιο, το διακετοξυϊωδοβενζόλιο και ο τετραοξικός μόλυβδος.....	30
1.10.2 Σύνθεση κινόξαλινο-N-οξειδίων με χρήση διακετοξυϊωδοβενζολίου	30

1.10.3	Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης με διακετοξυϊωδοβενζόλιο σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο.	31
1.10.4	Οξείδωση <i>N</i> -ακυλοϋδραζονών με διακετοξυϊωδοβενζόλιο	32
1.11	Η ακτινοβολία μικροκυμάτων στην οργανική σύνθεση.....	33
1.11.1	Διαλύτες και μικροκύματα	34
1.11.2	Εξοπλισμός.....	36
1.11.3	Τεχνικές εργασίας.....	37
1.11.4	Οξείδωση και μικροκύματα.....	39
1.11.5	Ακτινοβολία μικροκυμάτων και IBD	41
1.12	Πράσινη Χημεία και εφαρμογές της	43
1.13	1,3,4-οξαδιαζόλια	45
1.13.1	Μέθοδοι σύνθεσης των 1,3,4-οξαδιαζολίων	46
1.13.2	Σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων σε ένα στάδιο.....	46
1.13.3	Οξειδωτική σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων	50
1.14	Ναφθαλεν-2(1 <i>H</i>)-όνες	54
2	Συζήτηση-αποτελεσματα.....	59
2.1	Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με διακετοξυϊωδοβενζόλιο και άλλα οξειδωτικά	59
2.2	Σύνθεση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης	59
2.3	Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με NBS/NCS	60
2.4	Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με DDQ	60
2.5	Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με SPB.....	63
2.6	Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με IBD.....	66
2.6.1	Σύνθεση των Ναφθαλεν-2(1 <i>H</i>)-όνων	66
2.6.2	Σύγκριση φασμάτων 133 και 134.....	77
2.7	Οξείδωση άκυλο υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και 2-ακετυλο-1-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN και IBD	81
2.7.1	Σύνθεση <i>N</i> -ακυλοϋδραζονών	81
2.7.2	Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN	83
2.7.3	Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN	87
2.8	Αντιδράσεις υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης με CAN	100
2.9	Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με IBD.....	108
3	Πειραματικό μέρος.....	113

3.1	Συσκευές και όργανα	113
3.1.1	Πειράματα με ακτινοβολία μικροκυμάτων:.....	114
	Σύνθεση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης 3.....	115
3.1.2	Σύνθεση υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης.....	128
3.1.3	Σύνθεση υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης.	133
3.1.4	Οξείδωση των υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN.	136
3.1.5	Οξείδωση των υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης με CAN	142
3.1.6	Οξείδωση των υδραζονών της 2-ακετυλο-1-ναφθαλδεΐδης με IBD	144

1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ο σχηματισμός ενός δακτυλίου οξειδωτικά είναι σπουδαίο εργαλείο για τη σύνθεση πληθώρας 5-μελών και 6-μελών ετεροκυκλικών ενώσεων. Πρόσφατα υπάρχει συνεχή ανάπτυξη εκλεκτικών, αλλά συγχρόνως και ήπιων μεθόδων οξείδωσης οι οποίες έχουν βρει σημαντικές εφαρμογές στη συνθετική οργανική χημεία με σημαντικές επεκτάσεις στη βιομηχανική χρήση. Η έρευνά μας σε αυτό το πεδίο της χημείας, αφορά την οξειδωτική κυκλοποίηση οξιμών και ιδιαίτερα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης αλλά και υδραζονών προερχόμενες από τη συμπύκνωση μεταξύ υδραζινών και υδραζιδίων με την 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδη και την 1-υδροξυ-2-ναφθο-αιθανόνη.

Σε διεθνές επίπεδο η χρήση οξειδωτικών αντιδραστηρίων έχει παγιωθεί για ένα πλήθος χημικών μετατροπών. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθεί η χρήση επιλεγμένων οξειδωτικών αντιδραστηρίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στην παρούσα διδακτορική διατριβή και αφορούν κυρίως αρωματικές οξίμες και υδραζόνες.

1.1 Διοξείδιο του μαγγανίου

Το διοξείδιο του μαγγανίου έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για τη μετατροπή των αλδοξιμών και κετοξιμών σε αλδεΐδες και κετόνες, αντίστοιχα. Η αντίδραση αυτή γίνεται συνήθως σε θερμοκρασία δωματίου και ως διαλύτης χρησιμοποιείται διχλωρομεθάνιο¹. Παρόλα αυτά, η αντίδραση των οξιμών με διοξείδιο του μαγγανίου, υπό κατάλληλες συνθήκες, δίνει διαμέσου των νιτριλοξειδίων και άλλου είδους προϊόντα.

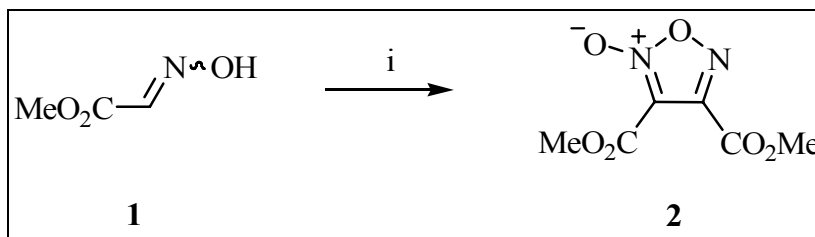
Το διοξείδιο του μαγγανίου είναι χρήσιμο για την οξείδωση των αλδοξιμών και κετοξιμών προς νιτριλοξειδία για τους παρακάτω λόγους^{1,2}

- 1) Δίνει πολύ καλή απόδοση νιτριλοξειδίων
- 2) Χρησιμοποιείται και με τις *syn* αλλά και με τις *anti* οξίμες
- 3) Δεν παρατηρείται στην αντίδραση ο ισομερισμός της γεωμετρίας του ολεφινικού διπλού δεσμού των α,β -ακόρεστων οξιμών.
- 4) Οι οξίμες που παρασκευάζονται από α -κετοεστέρες είναι ανενεργές στο διοξείδιο του μαγγανίου³ (Σχήμα 1).

¹ Shinada, T.; Yoshihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6701.

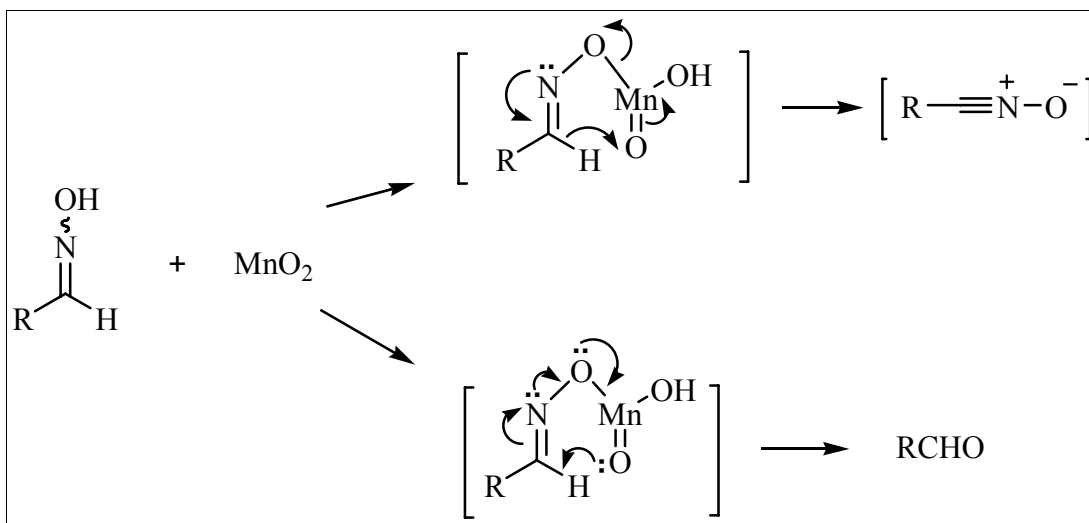
² Jager, V.; Bub, V.; Schwab, W. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 3133.

³ Kiegiel, J.; Poplawska, M.; Jozwik, J.; Kosior, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5605.



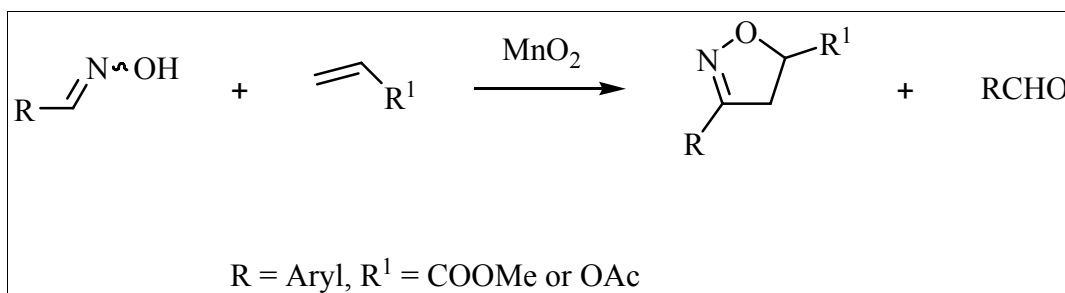
Σχήμα 1. Συνθήκες αντίδρασης: MnO_2

Ένας πιθανός μηχανισμός για την οξείδωση των οξιμών από το διοξείδιο του μαγγανίου προς νιτριλοξειδία και αλδεύδες περιγράφεται στο Σχήμα 2.



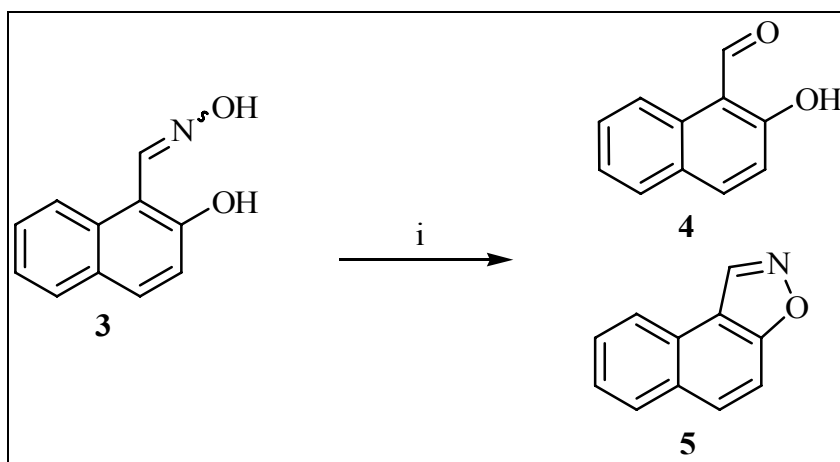
Σχήμα 2

Όταν η οξείδωση αρωματικών αλδοξιμών με διοξείδιο του μαγγανίου γίνει παρουσία αλκενίων σε περίσσεια, η αντίδραση οδηγείται προς τα 4,5-διυδροϊσοξαζόλια ως κύρια προϊόντα, και τις αλδεύδες ως παραπροϊόντα (Σχήμα 3).³



Σχήμα 3

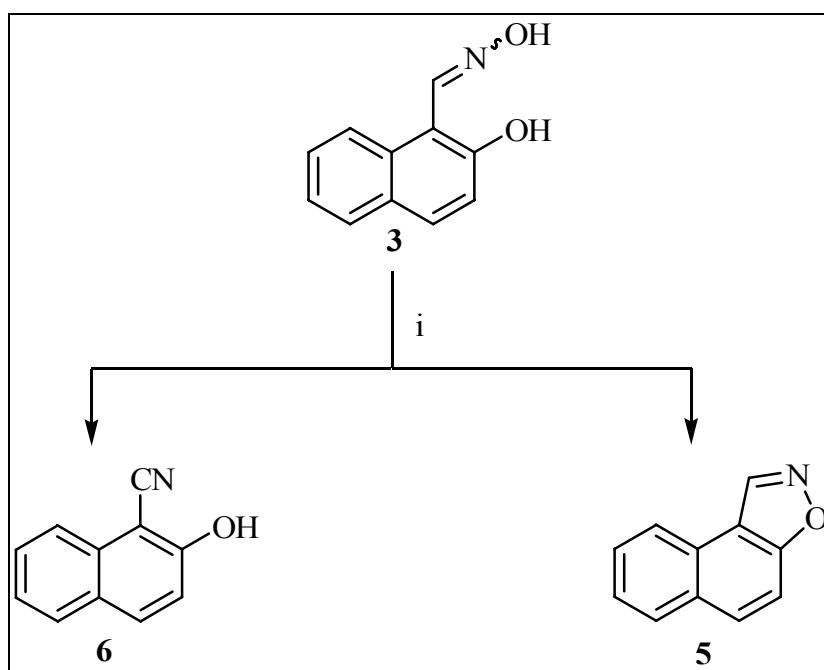
Η αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυναφθαλδεΐδης με διοξείδιο του μαγγανίου έδωσε δύο προϊόντα, το ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **5** και την 2-υδροξυναφθαλδεΐδη **4** (Σχήμα 4).⁴



Σχήμα 4. Συνθήκες αντίδρασης: MnO_2 , CH_2Cl_2 , $0^\circ C$

1.2 Δίυδρο τριοξικό μαγγάνιο

Παρόμοιο αποτέλεσμα με το παραπάνω έδωσε η αντίδραση της οξίμης **3** με δίυδρο τριοξικό μαγγάνιο σε ακετονιτρίλιο υπό βρασμό (Σχήμα 5)⁹ αλλά αυτή τη φορά προέκυψε οξειδωτική αφυδάτωση της ομάδας της οξίμης με σχηματισμό του νιτριλίου **6**.



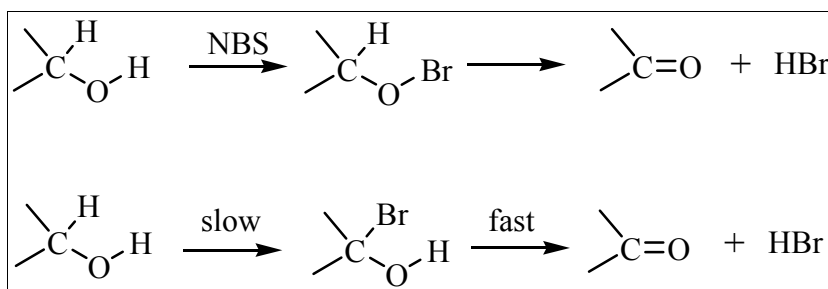
Σχήμα 5. Συνθήκες αντίδρασης: $Mn(OAc)_3$, CH_3CN , Δ

⁴ Dolka, C. M.Sc Thesis, 2007, Ioannina, Greece

1.3 N-Βρωμοσουκινιμίδιο

Το *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (NBS) είναι ένα χημικό αντιδραστήριο εμπορικά διαθέσιμο το οποίο επίσης μπορεί να παρασκευασθεί με βρωμίωση του ηλεκτριμιδίου σε αλκαλικό περιβάλλον. Χρησιμοποιείται ως ήπια πηγή βρωμίου με υψηλή εκλεκτικότητα εξαιτίας της δυνατότητας που έχει να ελευθερώνει βρώμιο με χαμηλή και σταθερή συγκέντρωση αλλά έχει χρησιμοποιηθεί και ως ήπιο οξειδωτικό.

Για το μηχανισμό δράσης του NBS ως οξειδωτικού είναι πλέον αποδεκτό ότι σε ένα πολικό σύστημα διαλυτών ένα 'θετικό' άτομο βρωμίου είναι αυτό που κάνει την προσβολή. Μία μελέτη πάνω στον πιθανό μηχανισμό δράσης της οξείδωσης των αλκοολών με NBS παρουσιάστηκε από τους Thiagarajan et al⁵. Και οι δύο πιθανές πορείες της αντίδρασης όπως αναφέρεται από τους παραπάνω παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.



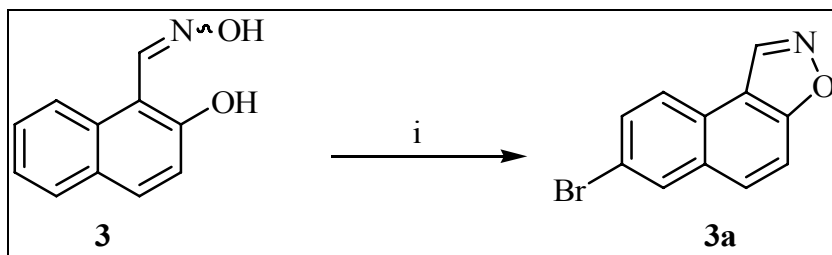
Σχήμα 6

1.3.1 Βρωμίωση και οξείδωση με *N*-Βρωμοσουκινιμίδιο σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιου ή διχλωρομεθανίου.

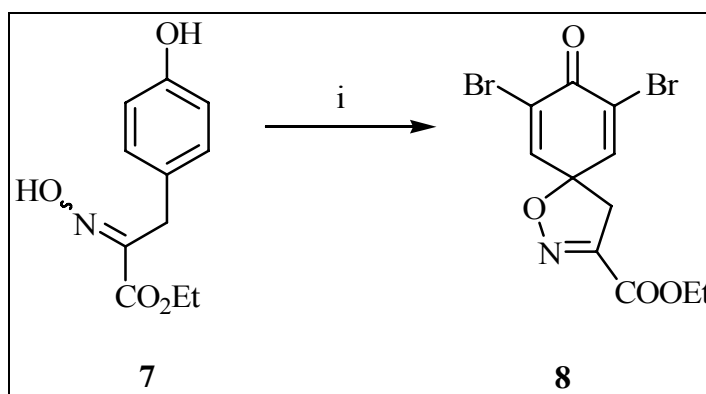
Ενδιαφέρον έχει η παρασκευή του 7,9-διβρωμο-8-οξο-1-οξα-2-αζα-σπειρο[4,5]δεκα-2,6,9-τριενο-3 καρβοξυλικού αιθυλεστέρα **8** κατά την αντίδραση περίσσειας *N*-βρωμοσουκινιμιδίου (NBS) με 2-υδροξυ-3-(4-υδροξυφαινυλο)-προπιονικό αιθυλεστέρα **7**, σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 8).⁶ Στην αντίδραση αυτή το NBS βρωμιώνει αλλά και οξειδώνει τη φαινόλη **7** προς την κινόνη **8**. Ενώ η οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυναφθαλδεύδης **3** με NBS σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο έδωσε το 7-βρωμοναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **3a** σε 78 % απόδοση (Σχήμα 7).⁴

⁵ Venkatasubramanian, N.; Thiagarajan, V. *Canadian Journal of Chemistry*, **1969**, 47, 694

⁶ Boehlow, T.; Harburn, J.; Spilling, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3111



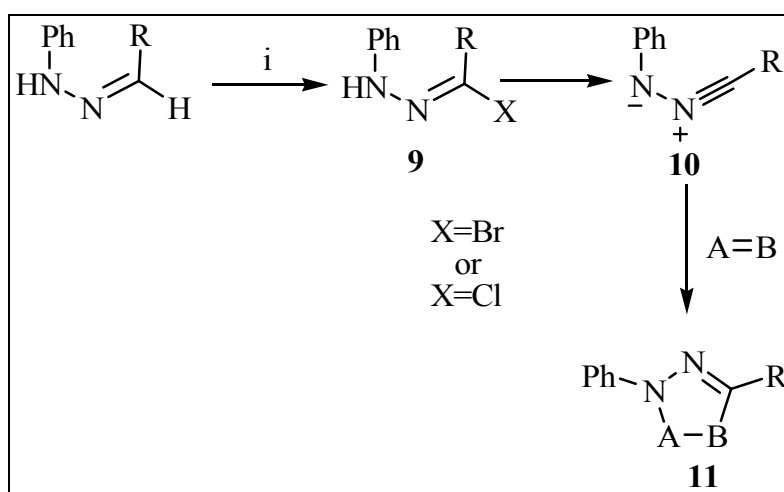
Σχήμα 7. Συνθήκες αντίδρασης: NBS, CH_2Cl_2



Σχήμα 8. Συνθήκες αντίδρασης: NBS, DMF, $25^\circ C$

1.3.2 Οξείδωση υδραζονών με NBS και NCS

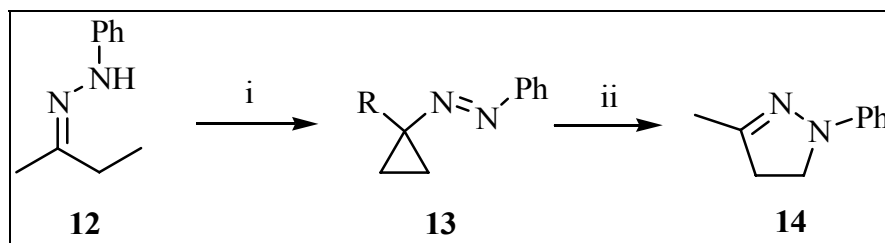
Οι υδραζόνες αντιδρούν με NBS ή *N*-χλωροσουκινιμίδιο (NCS) και διμεθυλοσουλφίδιο (Me_2S) σχηματίζοντας υδραζονυλο-αλογονίδια **9** σε καλή απόδοση. Τα υδραζονυλο-αλογονίδια χρησιμοποιούνται στη σύνθεση νιτριλοϊμινών **10** οι οποίες με τη σειρά τους μέσω 1,3-κυκλοπροσθήκης με αλκένια σχηματίζουν τα κυκλοποιημένα προϊόντα **11** (Σχήμα 9).⁷



Σχήμα 9. Συνθήκες αντίδρασης: NBS ή NCS, Me_2S

⁷ Patel H. V; Vyas, K. A; Pandey, S. P; Fernandes, P. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 661

Η *N*-*sec*-βουτυλιδενο-*N*-φαινυλδραζίνη **12** όταν οξειδωθεί με NBS σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο στους 0°C, σχηματίζει κυκλοποιημένα προϊόντα, όπως το διυδροφαινυλοπυραζόλιο **14** σε καλή απόδοση, αφού πρώτα γίνει κατεργασία με διχλωριούχο κασσίτερο (Σχήμα 10).⁸



Σχήμα 10. Συνθήκες αντίδρασης: (i) NBS, CH₂Cl₂, 0°C, (ii) SnCl₂, benzene

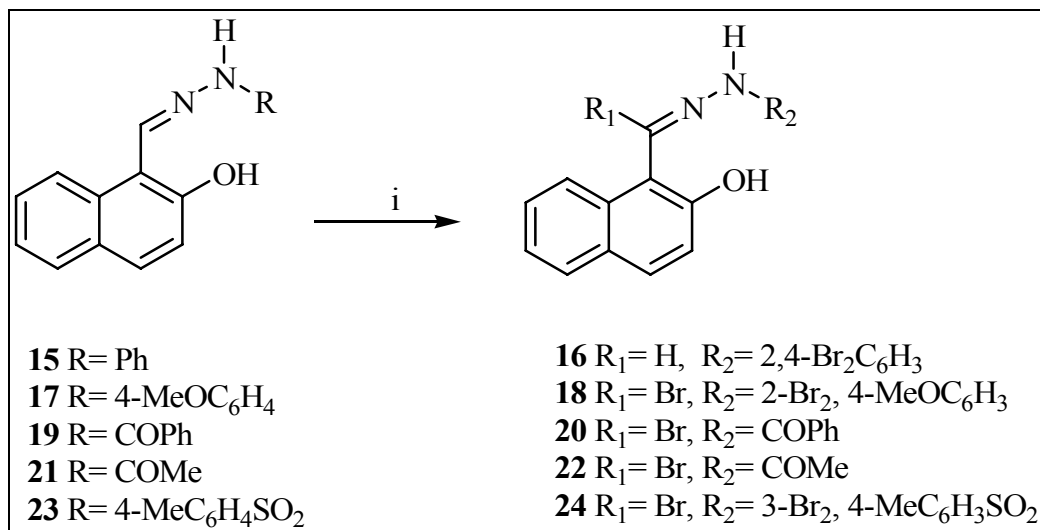
1.3.3 Αντίδραση υδραζονών της 2-υδροξυναφθο-1-ναφθαλδεΐδης με NBS

Σε προηγούμενη έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον κ. Βαρβούνη και τους συνεργάτες του,⁹ κάποιες από τις αρυλο και ακυλο υδραζόνες μελετήθηκαν ως προς την οξείδωση τους με το NBS. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η χρήση του NBS ως οξειδωτικού έχει γίνει κυρίως σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο.¹⁰ Στις οξειδώσεις με NBS των ενώσεων **15**, **17**, **19**, **21** και **23** το αποτέλεσμα ήταν η βρωμίωση του ιμινικού άνθρακα σε όλα τα προϊόντα των αντιδράσεων εκτός από το προϊόν **16**, ενώ στις αντιδράσεις που απ'έδωσαν τα προϊόντα **16**, **18** και **24** συνέβη βρωμίωση και του βενζολικού δακτυλίου (Σχήμα 11).

⁸ Nishiyama, H; Arai, H.; Kanai, Y; Kawashima, H; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 361

⁹ Liaskopoulos, T.M.Sc Thesis, **2005**, Ioannina, Greece

¹⁰ Shimizu, T.; Hayashi, Y.; Kitora, Y.; Teramura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2450.



Σχήμα 11. Συνθήκες αντίδρασης : NBS, CH₂Cl₂

1.3.4 Το NBS και η κυκλοδεξτρίνη ως οξειδωτικό μέσο

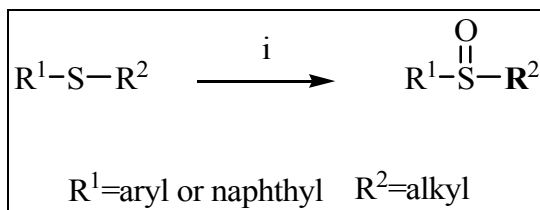
Πρόσφατα ένας συνδυασμός των NBS με την β-κυκλοδεξτρίνη (β-CD) σε υδατικό διάλυμα ως καταλύτης, έχει αποδειχθεί εκλεκτικό και ικανό οξειδωτικό μέσο. Οι κυκλοδεξτρίνες είναι κυκλικοί ολιγοσακχαρίτες που καταλύουν αντιδράσεις με υπερμοριακή κατάλυση η οποία περιλαμβάνει τον αντιστρεπτό σχηματισμό των υποδοχέων συμπλόκων με ετεροπολικούς δεσμούς όπως στα ένζυμα. Έχουν πλούσια ιστορία ως φορείς υδρόφοβων μορίων στο νερό μέσω μοριακού εγκλεισμού. Έτσι με χρήση β-κυκλοδεξτρίνης τα υδρόφοβα υποστρώματα μπορούν να διαλυτοποιηθούν και να ενθαρρυνθεί η χωρο-εκλεκτικότητα στα προϊόντων. Η β-κυκλοδεξτρίνη μπορεί επίσης εύκολα να ανακτηθεί και να ξαναχρησιμοποιηθεί χωρίς να χάσει τη δράση ή την εκλεκτικότητά της.

Ένα παράδειγμα τέτοιας αντίδρασης αποτελεί η οξείδωση των σουλφιδίων σε σουλφοξείδια με NBS παρουσία β-κυκλοδεξτρίνης σε νερό,¹¹ (Σχήμα 12). Προηγούμενες συνθήκες περιελάμβαναν την οξείδωση αυτή σε άνυδρη μεθανόλη ενώ αργότερα τα σουλφίδια οξειδώνονταν σε διαλύτη 70% διοξάνιο σε νερό, πάντα με το NBS. Στην περίπτωση αυτή όμως κάποια υποστρώματα όπως το 1-μεθυλο-4-(μεθυλοθειο)βενζόλιο (p-MeC₆H₄SMe) δεν έδωσαν το αναμενόμενο σουλφοξείδιο αλλά διάσπαση του δεσμού C-S.

¹¹(a) Krishnaveni, N. S.; Surendra, K.; Rao, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346

(b) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4994

(c) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Reddy, M. A.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2058

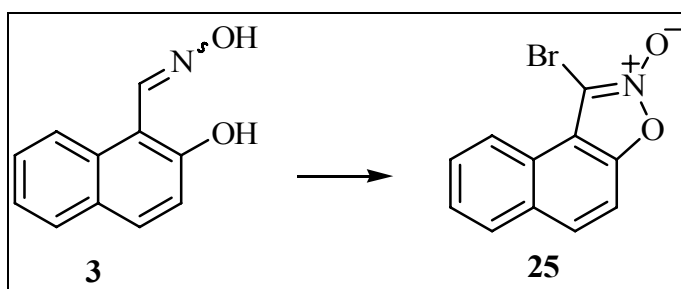


Σχήμα 12. Συνθήκες αντίδρασης :NBS, β-CD, H₂O

Ο συνδυασμός των δύο, *N*-βρωμοσουκινιμίδιου και β-κυκλοδεξτρίνης, έχει και άλλες εφαρμογές όπως στην περίπτωση της σύνθεσης αλογονοαλκοολών¹² από αλκένια σε πολύ καλές αποδόσεις.

1.3.5 Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με *N*-βρωμοσουκινιμίδιο και β-κυκλοδεξτρίνη

Σε προηγούμενη έρευνα⁴ έγινε προσπάθεια χρήσης του συγκεκριμένου συνδυασμού, *N*-βρωμοσουκινιμίδιο και β-κυκλοδεξτρίνης, για την οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3**. Το αποτέλεσμα ήταν το 1-βρωμοναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολυλο-2-οξείδιο **25** σε απόδοση 35% (Σχήμα 13).



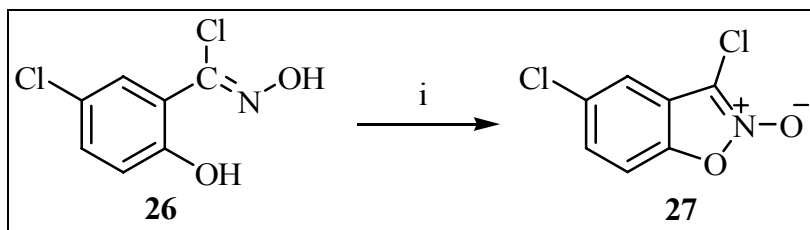
Σχήμα 13. Συνθήκες αντίδρασης :NBS, β-CD, H₂O, acetone

Η σταθερότητα της ένωσης **25** (Σχήμα 13), η οποία στην περίπτωση αντικατάστασης του ατόμου του βρωμίου με άτομο υδρογόνου δεν είναι σταθερή¹³ υποστηρίζεται από την ύπαρξη του 1-χλωροβενζοϊσοξαζολυλο-2-οξειδίου **27** (Σχήμα 14), που προέρχεται από την exo-trig οξειδωτική κυκλοποίηση της οξίμης του 5-χλωρο-*N*,2-διδυδροξυβενζολιοκαρβοξυμιδοϋλοχλωριδίου **26** με τετραοξικό μόλυβδο σε διαιθυλαιθέρα.¹⁴

¹² Narender, M.; Somi Reddy, M.; Nageswar, Y. V. D.; Rama Rao, K. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *10*, 258

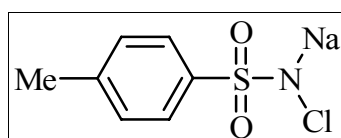
¹³ Supsana, P.; Tsoungas, P. G.; Aubry, A.; Skoulika, S.; Varvounis, G. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3445

¹⁴ Supsana, P. M.Sc. Thesis **2001**, Ioannina

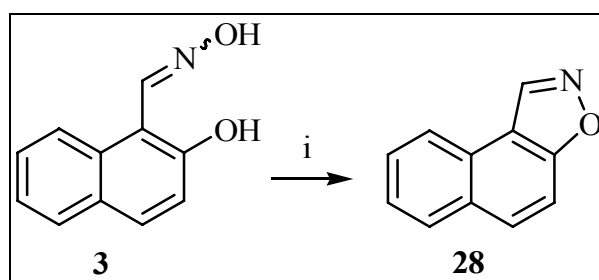


Σχήμα 14. Συνθήκες αντίδρασης : $Pb(OAc)_4$, Et_2O

1.4 Χλωραμίνη-T



Το αντιδραστήριο αυτό είναι αντιπροσωπευτικό των *N*-αλογονο-*N*-μεταλλοσουλφοναμιδίων και είναι ένα ευέλικτο αντιδραστήριο στην οργανική σύνθεση. Αντιδρά με πλήθος λειτουργικών ομάδων επιδρώντας σε σειρά μετασχηματισμών εξαιτίας της ικανότητάς του να δρα ως πηγή διαφόρων τύπων ιόντων όπως α) χλωριωμένων ιόντων β) υποχλωριώδους, γ) *N*-ανιόντων που δρουν τόσο ως βάσεις και ως πυρηνόφιλα, δ) τοσυλονιτρένια, κλπ. Μια χρήση της χλωραμίνης-Τ ως οξειδωτικό έχει στο παρελθόν χρησιμοποιηθεί για την οξείδωση οξιμών και υδραζονών αλδευδών με αποτέλεσμα την παραγωγή νιτριλοξειδίων και νιτριμιδίων, αντίστοιχα τόσο σε βασικό, όσο και σε όξινο περιβάλλον. Η αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** πραγματοποιήθηκε⁴ χρησιμοποιώντας μεθανόλη, σε θερμοκρασία δωματίου και απουσία φωτός με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ναφθοϊσοξαζολίου **28** με κυκλοαφυδάτωση (Σχήμα 15).

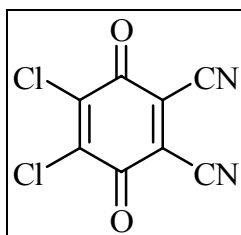


Σχήμα 15. Συνθήκες αντίδρασης: *chloramine-T*, $MeOH$

1.5 2,3-Διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνη (DDQ)

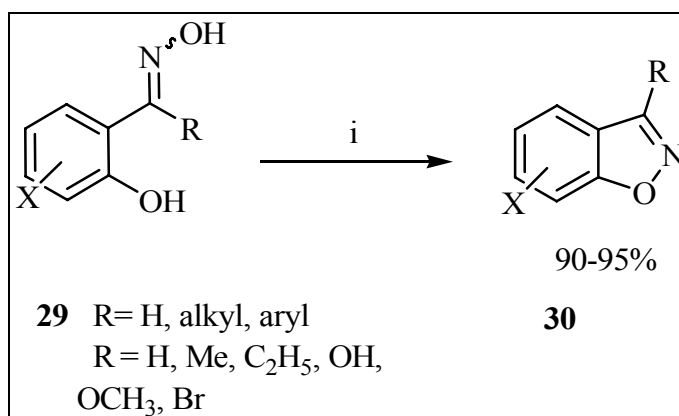
Η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινόνη (DDQ) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο οξειδωτικό μέσο. Το γεγονός ότι η DDQ είναι πλέον εμπορικά διαθέσιμη την κάνει ακόμα

πιο ελκυστική. Αντιδρά με το νερό και είναι διαλυτή σε THF και σε οξικό αιθυλεστέρα και λιγότερο διαλυτή σε διχλωρομεθάνιο, τολουόλιο, διοξάνιο και οξικό οξύ.



Κύριο χαρακτηριστικό του αντιδραστήριου αυτού είναι η μεγάλη εκλεκτικότητα που παρουσιάζει σε όλα τα είδη οργανικών αντιδράσεων που έχει χρησιμοποιηθεί. Συμμετέχει σε πλήθος εφαρμογών όπως την χημεία των στεροειδών και στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όπου η μοναδική τοποεκλεκτικότητά της είχε εξαιρετικά αποτελέσματα στο σχηματισμό ενδιαμέσων. Αν και οι κύριες αντιδράσεις είναι η αφυδρογόνωση και η οξείδωση, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων οξειδωτικής σύζευξης, πολλές δημοσιεύσεις και πατέντες αναφέρουν τη DDQ ως ένα ισχυρό και ιδιαίτερα εκλεκτικό αντιδραστήριο για αποπροστασία.

Η DDQ έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την τριφαινυλοφωσφίνη (PPh_3) από τον Iranpoor και τους συνεργάτες του¹⁵ για το σχηματισμό των 1,2-βενζοϊσοξαζολίων **30** (Σχήμα 16) σε ουδέτερες και ήπιες συνθήκες και χωρίς το σχηματισμό παραπροϊόντων. Η μέθοδος αυτή πλεονεκτεί έναντι άλλων παλαιότερων μεθόδων ως προς το χρόνο της αντίδρασης και της τελικής απόδοσης.

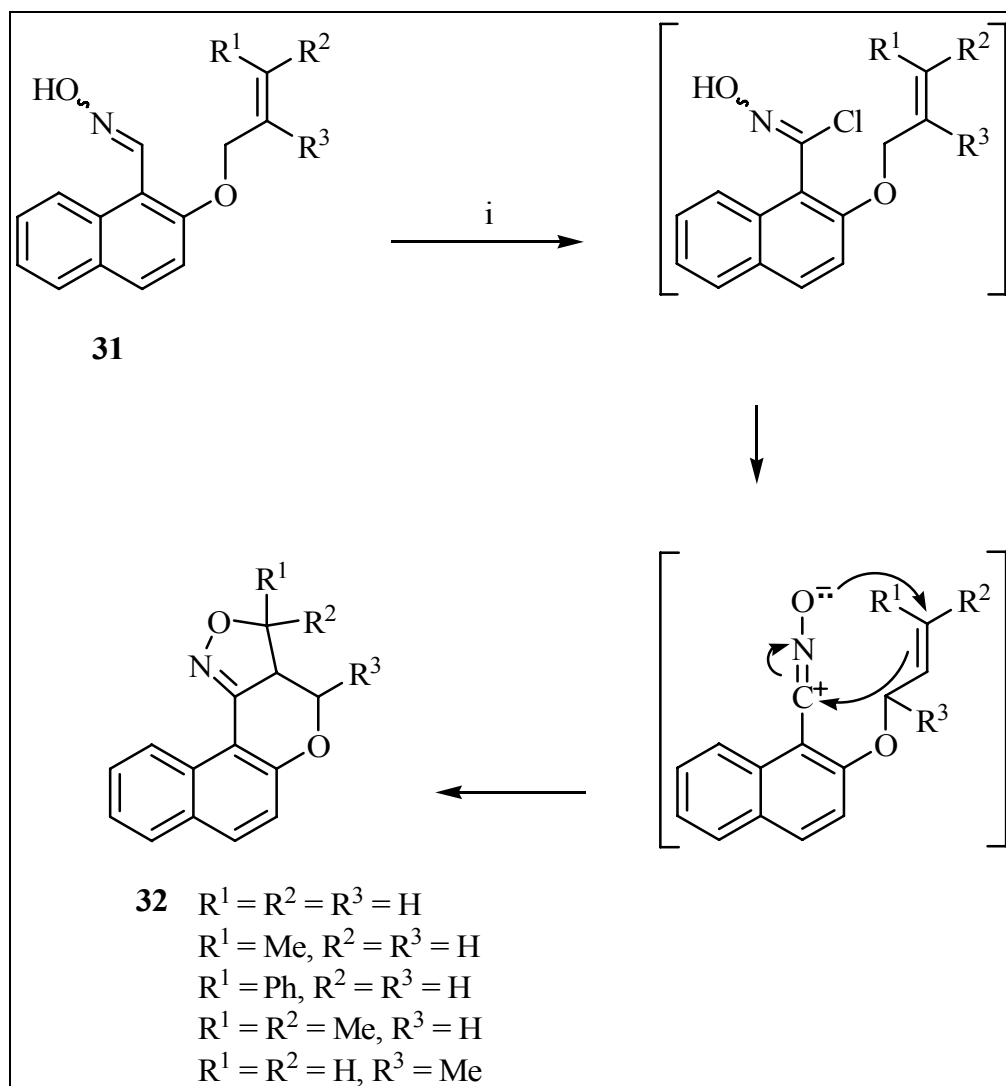


Σχήμα 16. Συνθήκες αντίδρασης: PPh_3 , DDQ, CH_2Cl_2

¹⁵ Iranpoor N.; Firouzabadi, H.; Nowrouzi N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8247

1.6 Υποχλωριώδες νάτριο

Το υποχλωριώδες νάτριο έχει χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία για την οξείδωση των οξιμών των 2-αλκενυλοξυβενζοκαρβαλδεΐδων δίνοντας βενζοχρωμενιοϊσοξαζόλια^{16,17} (Σχήμα 17).



Σχήμα 17. Συνθήκες αντίδρασης: NaOCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C

1.7 Υπερβορικό νάτριο και υπερανθρακικό νάτριο

Το υπερβορικό νάτριο (SPB, sodium perborate) και το υπερανθρακικό νάτριο (SPC, sodium percarbonate) χαρακτηρίζονται ως ισχυρά οξειδωτικά αλλά όχι προς το παρόν ευρέως χρησιμοποιούμενα. Είναι στερεά υπεροξυ αντιδραστήρια, φθηνά, μη τοξικά, σταθερά και

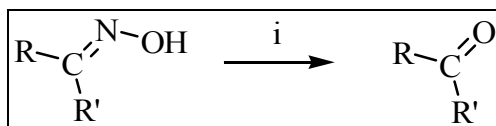
¹⁶ Hassner, A.; Rai, L. *Synthesis* **1989**, 57

¹⁷ Liaskopoulos, T.; Skoulika, S.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *Synthesis* **2008**, 5, 711

εύκολα στη χρήση τους, όπου αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως καθαριστικά. Αν και έχουν παρόμοια ονόματα, τα δύο αυτά οξειδωτικά είναι τελείως διαφορετικά μεταξύ τους. Το SPB είναι ένα κυκλικό δις υποκατεστημένο υπεροξείδιο ενώ το SPC είναι απλά ένα υπεροξείδιο. Γενικά μπορεί να λεχτεί ότι το SPB είναι πιο αποτελεσματικό σε υδατικές συνθήκες και το SPC προτιμάται σε αντιδράσεις στερεάς φάσης. Ένα επιπλέον στοιχείο δείχνει ότι το SPB μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης οξείδωσης και το SPC σε ηλεκτρονιόφιλες.



Η αναγέννηση των καρβονυλικών ενώσεων από αλδοξίμες ή κετονοξίμες εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια¹⁸. Το γεγονός ότι οι οξίμες μπορούν να παρασκευαστούν από μη καρβονυλικές ενώσεις¹⁹ έχει σαν αποτέλεσμα η αναγέννηση των αλδεϋδων και κετονών από τις οξίμες να αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο για την παρασκευή τους. Πολλές είναι οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αναγέννηση καρβονυλικών ενώσεων από τις οξίμες αλλά οι περισσότερες περιλαμβάνουν τη χρήση αντιδραστηρίων που είτε είναι ακριβά ή δεν είναι άμεσα διαθέσιμα. Το υπερβορικό νάτριο είναι φθηνό, ασφαλές και εύκολο στη χρήση του αλλά και ικανό να χρησιμοποιηθεί για μεγάλης κλίμακας αντιδράσεις και έχει αποδειχθεί ικανό οξειδωτικό αντιδραστήριο. Ο Bandgar και οι συνεργάτες του²⁰ το χρησιμοποίησαν με οξικό οξύ για την αναγέννηση κάποιων οξιμών στις αντίστοιχες καρβονυλικές τους ενώσεις (Σχήμα 18). Η αντίδραση αποδείχθηκε περισσότερο ικανή να μετατρέψει τις κετονοξίμες στις αντίστοιχες τους κετόνες αφού η ίδια αντίδραση για της αλδοξίμες απαιτούσε περισσότερο χρόνο και πολλές φορές είχε ως αποτέλεσμα την υπεροξείδωση στα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα. Έτσι ενώ η απόδοση στην περίπτωση των κετονών κυμάνθηκε σε υψηλές τιμές, 75-91%, οι αποδόσεις για την περίπτωση των αλδεϋδών ήταν χαμηλότερες, 40-43%.



Σχήμα 18. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, CH_3COOH , 90-95°C

¹⁸ Khurana, J.M.; Ray, A. and Sahoo, P.K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1091.

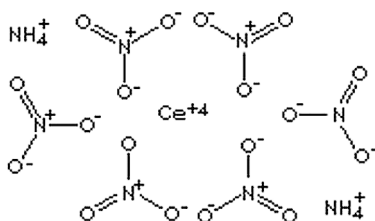
¹⁹ Kabalka, G.W.; Pace, R.D. and Wadgaonkar, P.P. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2453

²⁰ Bandgar B. P.; Shaikh S. I.; Iyer S. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1163

1.8 Το νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου (IV)

Το 1936 οι Smith et al²¹ ανακάλυψαν ένα καινούργιο χημικό αντιδραστήριο, το νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου(IV) [CAN, cerium(IV) ammonium nitrate], το οποίο επίσης βρίσκεται στην Αγγλική ορολογία με τα ονόματα ammonium cerium(IV) nitrate, ammonium hexanitratocerate(IV) ή ammonium nitroacetate(IV). Παρασκευάζεται από υδροξείδιο ή οξείδιο του δημητρίου (IV) σε περίσσεια νιτρικού οξέος και ισομοριακή αναλογία αμμωνιακών αλάτων. Όντας ένα μη υγροσκοπικό στερεό, το αντιδραστήριο αυτό είναι εμπορικά διαθέσιμο σε καθαρή μορφή και εύκολο στη χρήση.

Δύο συστατικά συνθέτουν αυτό το αντιδραστήριο, το ανιόν $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ και ένα ζεύγος NH_4^+ ως αντισταθμιστικά ιόντα, τα οποία όμως δε συμμετέχουν στις αντιδράσεις. Στο ανιόν κάθε νιτρική ομάδα συμπλέκεται με το άτομο του Ce με διδοντικό τρόπο όπως φαίνεται και παρακάτω. Έτσι ο μοριακός τύπος του είναι $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$.



Αν και οι δεσμοί N-O (στη μεταλλική πλευρά της νιτρώδο ομάδας) είναι ασύμμετροι το ανιόν $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ έχει ιδανική T_h συμμετρία ενώ ο πυρήνας CeO_{12} ορίζει ένα εικοσάεδρο. Η διαλυτότητα του στο νερό είναι 1.14 g/mL στους 25 °C και 2.27g/mL στους 80°C, ενώ σε μικρότερη κλίμακα σε πολικούς οργανικούς διαλύτες όπως το οξικό οξύ. Το CAN είναι ένα ισχυρότατο οξειδωτικό ($E^\circ \sim 0.96$ V) περισσότερο και από το Cl_2 . Στην οξειδοαναγωγική διαδικασία το Ce(IV) μετατρέπεται σε Ce(III), με μεταβολή ενός ηλεκτρονίου, το οποίο και φαίνεται με τον αποχρωματισμό του πορτοκαλο-κόκκινου διαλύματος (με την προϋπόθεση ότι το υπόστρωμα και το προϊόν δεν είναι έντονα χρωματισμένα).

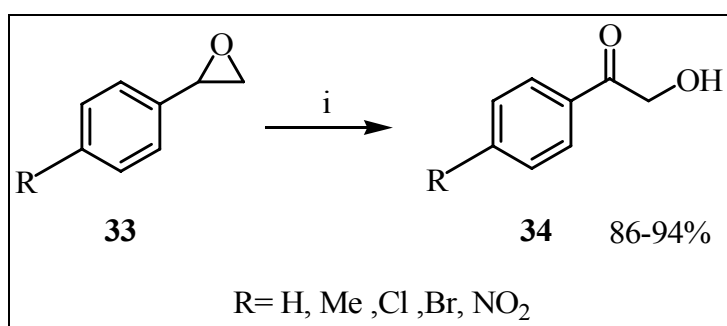
Το CAN έχει αποδειχθεί ένα πολυχρηστικό αντιδραστήριο και το πλήθος των αναφορών αποτελεί αναμφίβολη απόδειξη για τους πολλούς μετασχηματισμούς που έχουν μεγάλη συνθετική σημασία.

²¹ Smith, G. F.; Sullivan, V. R. ; Frank, G. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **1936**, *8*, 449

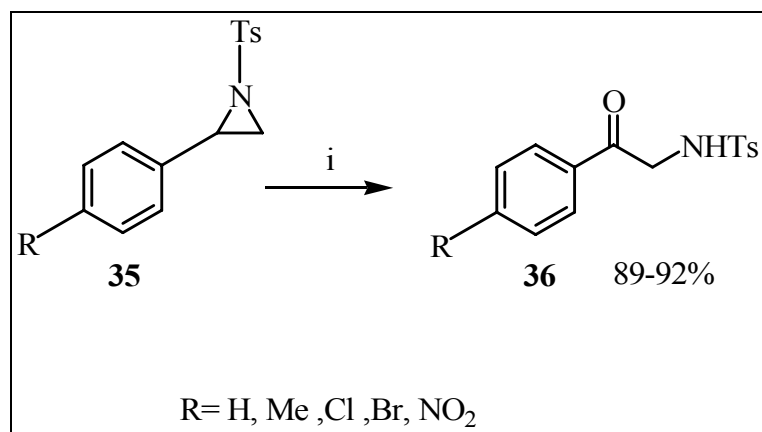
Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον προσφάτως στη χρήση του Ce(IV) και ιδιαίτερος του CAN ως ένα από τα σημαντικότερα οξειδωτικά αντιδραστήρια στην οργανική σύνθεση.

1.8.1 Αντιδράσεις οξείδωσης

Ένα παράδειγμα της οξειδωτικής ικανότητας του CAN μαζί με το ήπιο οξειδωτικό NBS αποτελεί η σύνθεση πολυσχιδών α -υδροξυκετονών και α -αμινο-κετονών από οξιράνια και αζιριδίνες, αντίστοιχα σε πολύ καλές αποδόσεις. Η συνθετική μέθοδος αφορά αντίδραση ενός σταδίου και πραγματοποιείται σε ήπιες συνθήκες και σε μίγμα διαλυτών ακετονιτρίλιο:νερό (9:1) (Σχήματα 19 και 20).

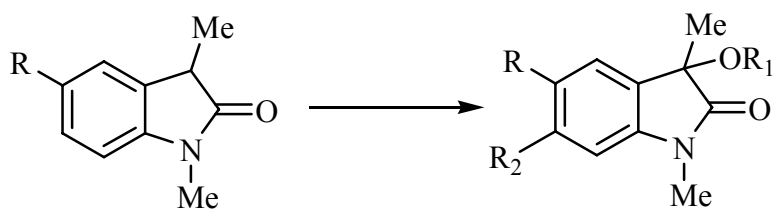


Σχήμα 19. Συνθήκες αντίδρασης: CAN:NBS (ratio, 0.2:1).



Σχήμα 20. Συνθήκες αντίδρασης: CAN:NBS (ratio, 0.2:1).

Ένα ακόμα παράδειγμα οξειδωτικής δράσης του CAN αποτελεί η αντίδρασή του με παράγωγα των ινδολιν-2-ονών. Η αντίδραση πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη αλκοόλη με αποτέλεσμα το σχηματισμό των 3-αλκοξυϊνδολιν-2-ονών σε καλές αποδόσεις. Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε άπολο διαλύτη π.χ τετραϋδραφουράνιο (THF) ή ακετονιτρίλιο (CH₃CN) τότε το αποτέλεσμα ήταν να σχηματιστούν τα 3-νιτρο-παράγωγα.



R=H, OMe, COOMe

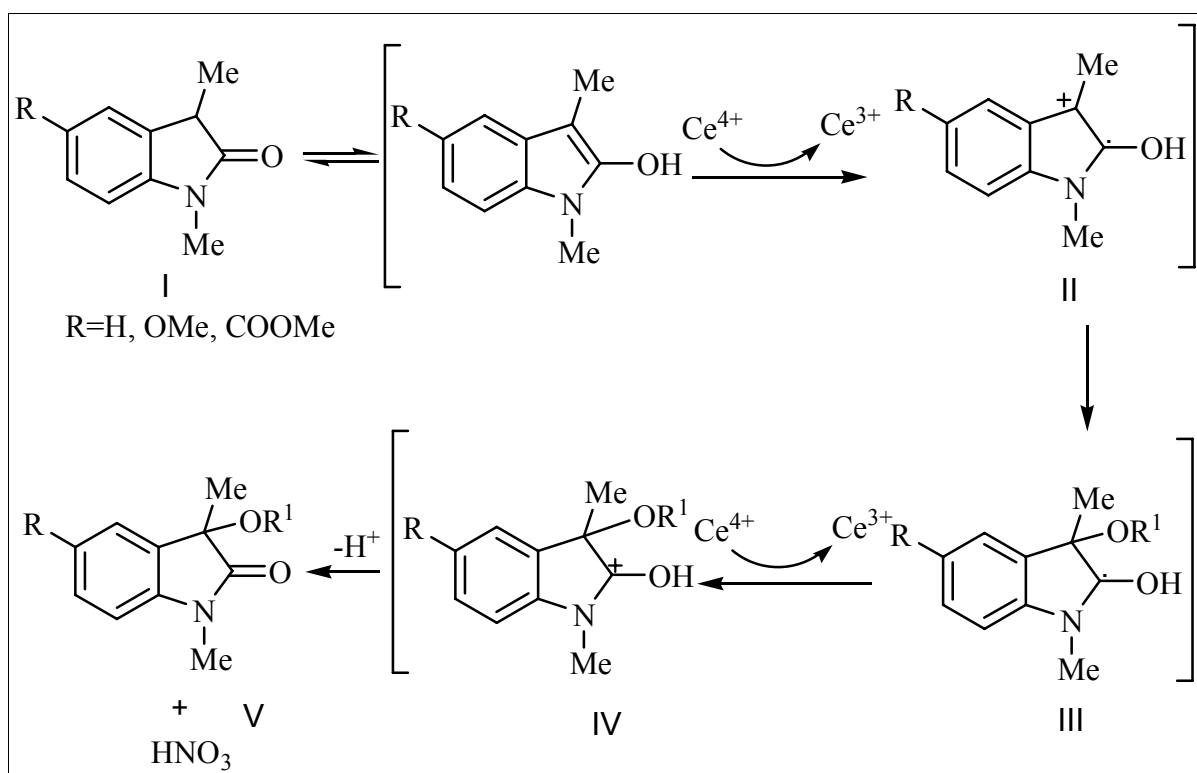
Σχήμα 21

Η μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση 2.2 ισοδυνάμων του οξειδωτικού σε μεθανόλη, αιθανόλη ή ισοπροπανόλη με αποτέλεσμα το σχηματισμό των επιθυμητών οξινδολίων. Όταν χρησιμοποιήθηκε t-βουτανόλη η αντίδραση δεν προχώρησε. Τέλος επισημαίνεται ότι όταν ο αρωματικός δακτύλιος περιλαμβάνει μία ομάδα δότη ηλεκτρονίων τότε η υποκατάσταση στον C-3 συνοδεύεται και με νίτρωση του αρωματικού δακτυλίου. Ο παρακάτω πίνακας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα και τις αποδόσεις.

Πίνακας 1

R	R ₁	R ₂	Απόδοση (%)
H	CH ₃	H	71
H	CH ₂ CH ₃	H	72
H	CH(CH ₃) ₂	H	66
H	H	H	68
H	NO ₂	H	74/69
OCH ₃	CH ₃	NO ₂	70
OCH ₃	CH ₂ CH ₃	NO ₂	64
OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	NO ₂	64
OCH ₃	NO ₂	NO ₂	57/60
COOCH ₃	CH ₃	H	72
COOCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	88
COOCH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	53
COOCH ₃	NO ₂	H	80/84

Ο μηχανισμός της αντίδρασης όπως προτάθηκε από τους Escolano, Vallverdu και Jones²² γίνεται μέσω ριζών. Η οξείδωση της ινδολιν-2-όνης με CAN οδηγεί στο ενδιάμεσο II το οποίο με την παρουσία της αλκοόλης οδηγείται στο ενδιάμεσο III. Περαιτέρω οξείδωση με το δεύτερο ισοδύναμο του CAN δίνει το σχετικά σταθερό κατιόν IV το οποίο με απόσπαση ενός πρωτονίου δίνει το επιθυμητό προϊόν και νιτρικό οξύ. Ο σχηματισμός του νιτρικού οξέως, όπως αναφέρουν, αποτελεί πιθανή εξήγηση για τη νίτρωση που συμβαίνει σε μερικές περιπτώσεις.



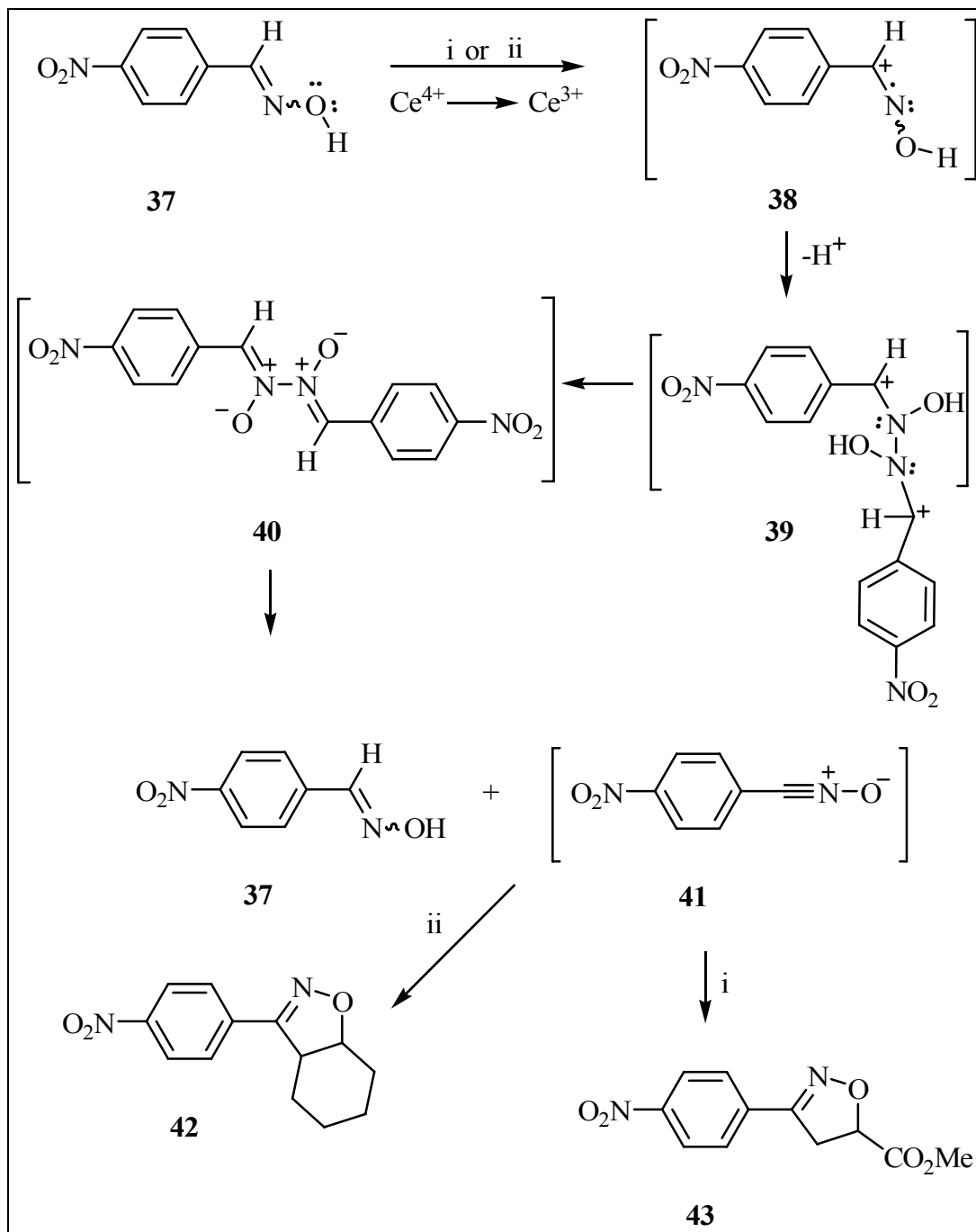
Σχήμα 22 Μηχανισμός αντίδρασης

1.8.2 Σύνθεση ισοξαζολίων και συμπυκνωμένων παραγώγων αυτών μέσω νιτριλοξειδίων από οξίμες και ολεφίνες με CAN.

Οι Giurg και Młochowski²³, θέρμαναν την οξίμη **37** με CAN και σε ακρυλικό μεθυλεστέρα στους 80°C ή σε κυκλοεξένιο στο σημείο βρασμού και απομόνωσαν σε περίπου 15% απόδοση, το καθένα, τα ισοξαζόλια **42** και **43** αντίστοιχα.

²² Escolano, C.; Vallverdu, L.; Jones, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9541–9545

²³ Giurg, M.; Młochowski, *J. Polish. Chem.* **1997**, *71*, 1093



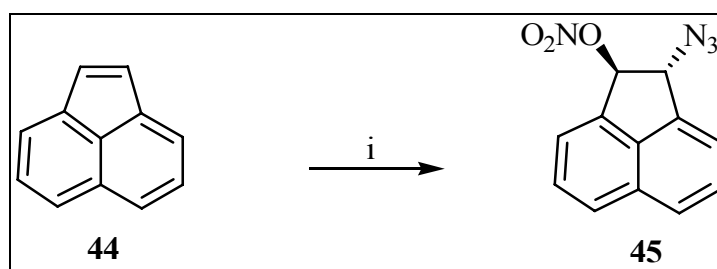
Σχήμα 23. Συνθήκες αντίδρασης: i) CAN, $CH_2=CHCO_2Me$, $80^\circ C$, ii) CAN, cyclohexane, Δ

Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το, CAN ως οξειδωτικό ενός-ηλεκτρονίου (one-electron oxidant), οξειδώνει την οξιμη **37** προς την κατιονική ρίζα **38** η οποία χάνει ένα ηλεκτρόνιο δίνοντας τη ρίζα **39**, που διμερίζεται προς το δι-N-οξειδιο **40**. Εικάζεται ότι ένα λευκό ίζημα που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης το οποίο εξαφανίζεται αργά στη συνέχεια, είναι το δι-N-οξειδιο **40**. Προτείνεται επίσης ότι το δι-N-οξειδιο **40** διασπάται προς

την οξίμη **37** και το νιτριλοξείδιο **41**. Διαμοριακή 1,3-κυκλοπροσθήκη του νιτριλοξειδίου **41** με ακρυλικό μεθυλεστέρα ή κυκλοεξένιο δίνει τα προϊόντα **42** και **43**, αντίστοιχα.

1.8.3 Σχηματισμός δεσμών C-N διαμέσου του CAN

Το πρώτο παράδειγμα αντίδρασης σχηματισμού δεσμών άνθρακα-ετεροατόμου αναφέρθηκε από τον Trahanovsky²⁴ το 1971. Η αντίδραση αφορά την παγίδευση ρίζας αζιδίου, προερχόμενη από την οξειδωση του αζιδίου του νατρίου με CAN σε MeCN από αλκένια όπως π.χ το ακεναφθαλένιο **44** που δίνει το **45** (Σχήμα 24). Ο μηχανισμός που προτάθηκε για την εν λόγω αντίδραση περιλαμβάνει την προσθήκη της ρίζας του αζιδίου ή του συμπλόκου δημητρίου-αζιδίου στην ομάδα του αλκενίου της ένωσης **44**.



Σχήμα 24. Συνθήκες αντίδρασης: NaN_3 , CAN, MeCN

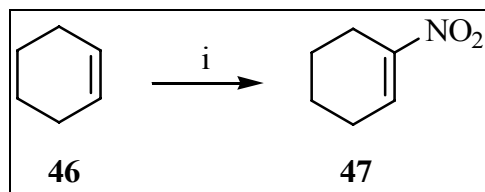
1.8.4 Εισαγωγή νίτρο ομάδων διαμέσου του CAN

Τα νιτρο-προϊόντα είναι σημαντικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση και ευρέως χρησιμοποιούμενα στη βιομηχανία, ενώ δρουν ως πρώτη ύλη για πλήθος χρήσιμων υλικών όπως βαφές, φαρμακευτικά παρασκευάσματα, αρώματα και πλαστικά. Επομένως, η έρευνα για την εύρεση νέων μεθόδων για τη νίτρωση αρωματικών υποστρωμάτων με σκοπό την αντικατάσταση της κλασικής μεθόδου που βασίζεται στη χρήση νιτρικού οξέος σε θειικό οξύ, αποτέλεσε έναν ενδιαφέρον στόχο. Τόσο η αντικατάσταση του διαλύτη αλλά και του αντιδραστηρίου έγιναν με σκοπό την υψηλότερη τοποεκλεκτικότητα αλλά και την αποφυγή σχηματισμού πολλών ισομερών. Πρόσφατα το CAN χρησιμοποιήθηκε για την εισαγωγή τέτοιων ομάδων σε διάφορα υποστρώματα με πολλά πλεονεκτήματα.

Οι Hwu et al.^{25 26} αναφέρουν ότι τα αλκένια με περίσσεια νιτρώδους νατρίου παρουσία CAN και σε διαλύτη οξικό οξύ και χλωροφόρμιο, δίνουν τα αντίστοιχα νιτροαλκένια (Σχήμα 25).

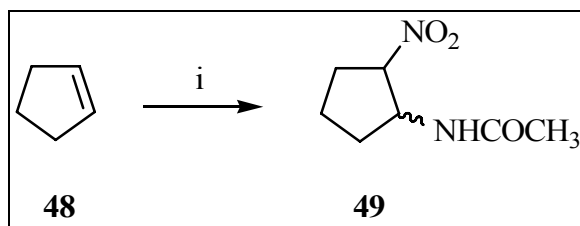
²⁴ Trahanovsky, W. S.; Robbins, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5256

²⁵ Hwu, J. R.; Chen, K. L.; Ananthan, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1425.



Σχήμα 25. Συνθήκες αντίδρασης: NaNO_2 , CAN , AcOH , CHCl_3 , $25\text{-}73^\circ\text{C}$

Η αρχική εξήγηση του μηχανισμού ήταν ότι το νιτρώδες οξύ, που σχηματίζεται από το νιτρώδες νάτριο σε όξινες συνθήκες, είναι η πηγή της νιτρικής ρίζας. Η προσθήκη στο αλκένιο αναγεννά την καρβονυλική ρίζα που υφίσταται οξείδωση από το CAN και μετέπειτα η αποβολή πρωτονίου οδηγεί στο αντίστοιχο νιτροαλκένιο. Με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης της νιτρικής ρίζας η αντίδραση πραγματοποιείται σε αυτόκλειστο. Όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε διαλύτη MeCN και θερμοκρασία δωματίου προστίθεται στο αλκένιο η νιτρώδω ομάδα και η ακετάμιδο ομάδα. Τέτοιου είδους προσθήκη σε διπλό δεσμό σε ένα στάδιο δεν έχει αναφερθεί μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία (Σχήμα 26).



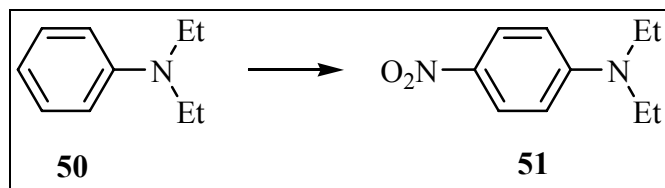
Σχήμα 26. Συνθήκες αντίδρασης: NaNO_2 , CAN , MeCN

1.8.5 Αντίδραση νίτρωσης των N,N -διαλκυλανιλινών διαμέσου του CAN

Μία ακόμα αντίδραση κατά την οποία γίνεται νίτρωση είναι η αντίδραση των N,N -διαλκυλανιλινών με CAN σε ακετονιτρίλιο προς σχηματισμό N,N -διαλκυλο-4-νιτροανιλινών σε καλές αποδόσεις.²⁷ Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου με 1 ισοδύναμο CAN που βρέθηκε ότι είναι και η κατάλληλη αναλογία για την αντίδραση αυτή. Το CAN φαίνεται να δρα ως ηλεκτρονιόφιλος δότης της νιτρικής ομάδας. Η νίτρωση αυτού του τύπου μοιάζει με αυτές άλλων νιτρικών συμπλοκών όπως των Ti^{IV} , Zr^{IV} και Fe^{III} .

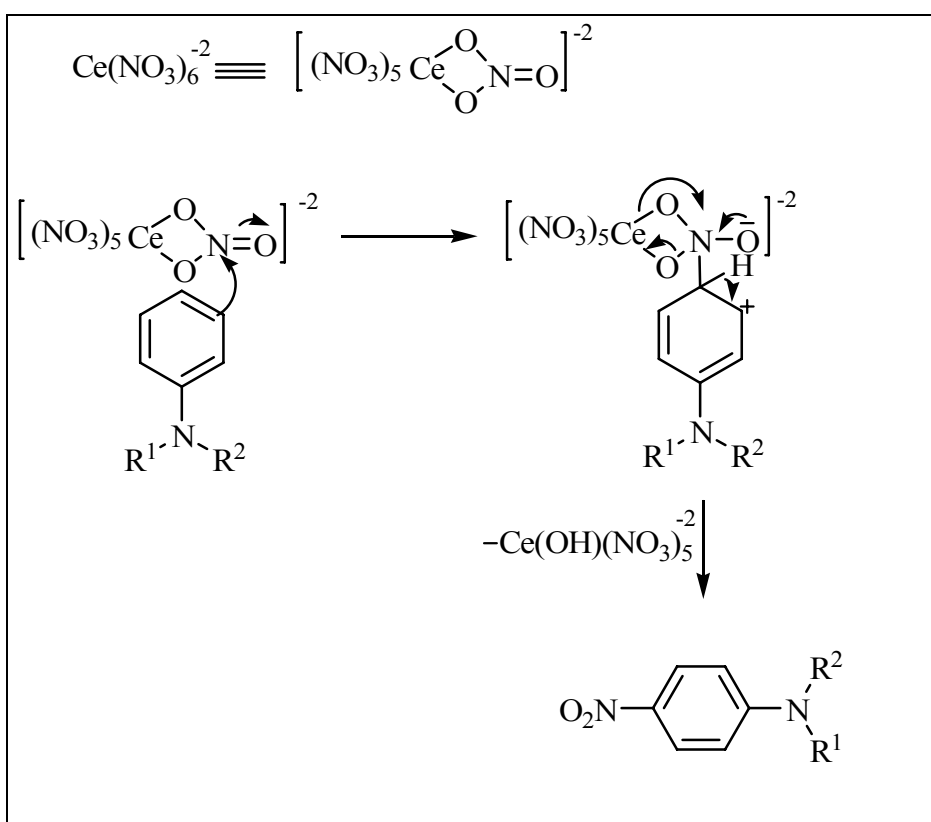
²⁶ Hwu, J. R.; Chen, K. L.; Ananthan, S.; Patel, H. V. *Organometallics* **1996**, *15*, 499

²⁷ Xianghua Yang; Chanjuan Xi; Yanfeng Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8781



Σχήμα 27

Η αντίδραση (Σχήμα 28) χαρακτηρίζεται ως ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση που παίρνει μέρος εντός ενός συμπλόκου μεταξύ του υποστρώματος και της οργανομεταλλικής ένωσης. Η συμπεριφορά της νιτρικής ομάδας ως δισχιδής υποκαταστάτης έχει αποδειχθεί ότι είναι προϋπόθεση για την αντίδραση νίτρωσης.

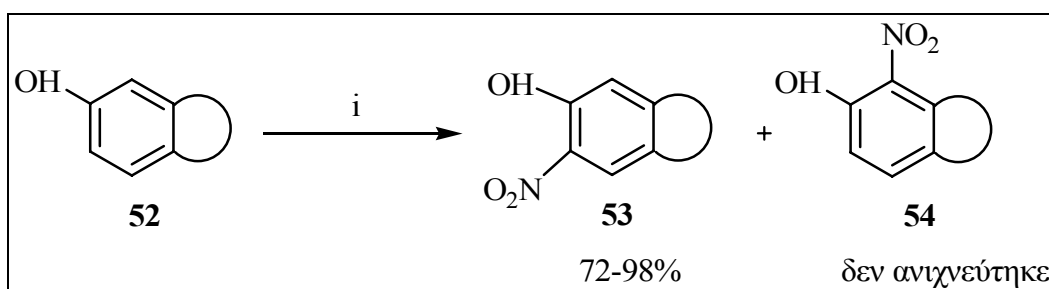


Σχήμα 28: Μηχανισμός νίτρωσης των N,N-διαλκυλανιλινών.

1.8.6 Νίτρωση φαινολικού τύπου ετεροκυκλικών ενώσεων διαμέσου του CAN

Ένα ακόμη παράδειγμα αφορά τη νίτρωση των υδροξυ υποκατεστημένων ετεροκυκλικών ενώσεων με φαινολικό δακτύλιο όπου υπάρχει τουλάχιστον μία μη υποκατεστημένη όρθο θέση ως προς την υδροξυ ομάδα. Οι ενώσεις αυτές υφίστανται ταχύτερη και τοποεκλεκτική

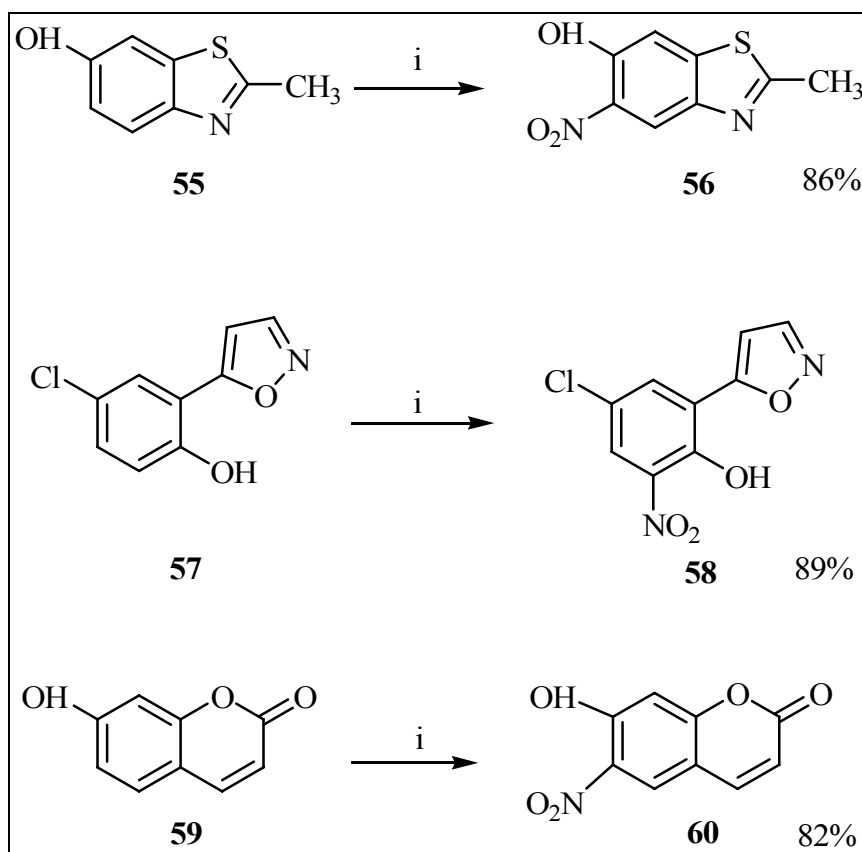
όρθο νίτρωση με CAN παρουσία όξινου ανθρακικού νατρίου σε θερμοκρασία δωματίου, δίνοντας τις αντίστοιχες ο-νιτροφαινόλες σε καλές αποδόσεις. Οι υποκαταστάτες των ενώσεων αυτών είναι ενεργοποιητές δακτυλίου όπως MeO και Me ομάδες αλλά και μέτριοι απενεργοποιητές όπως Cl, Br, CHO και CO₂Me. Σε αντίθεση, φαινόλες με ισχυρούς απενεργοποιητές όπως NO₂ και CN ομάδες, ή 2,6-υποκατεστημένες φαινόλες δεν υφίστανται νίτρωση με το αντιδραστήριο αυτό (Σχήμα 29).



Σχήμα 29. Συνθήκες αντίδρασης: CAN, NaHCO₃, MeCN

Στα παρακάτω παραδείγματα η αντίδραση νίτρωσης με το CAN πραγματοποιείται σε όλες τις περιπτώσεις τοποεκλεκτικά στη λιγότερο παρεμποδισμένη θέση και δίνει προϊόντα με καλές αποδόσεις 72-98% (Σχήμα 30). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κάποια νιτρο προϊόντα που λαμβάνονται με τον τρόπο αυτό έχουν ξαναπαρασκευασθεί με χρήση άλλων αντιδραστηρίων νίτρωσης. Παράδειγμα αποτελεί το 7-υδροξυκουμαρένιο **59** το οποίο με CAN, όξινο ανθρακικό νάτριο σε ακετονιτρίλιο δίνει ως αποκλειστικό προϊόν το 7-υδροξυ-6-νιτρο-κουμαρένιο **60** με απόδοση 82%, ενώ με χρήση CAN σε οξικό οξύ²⁸ η απόδοση της ένωσης μειώνεται σε 68% καθώς σχηματίζεται 7-υδροξυ-8-νιτρο-κουμαρένιο με απόδοση 18%.

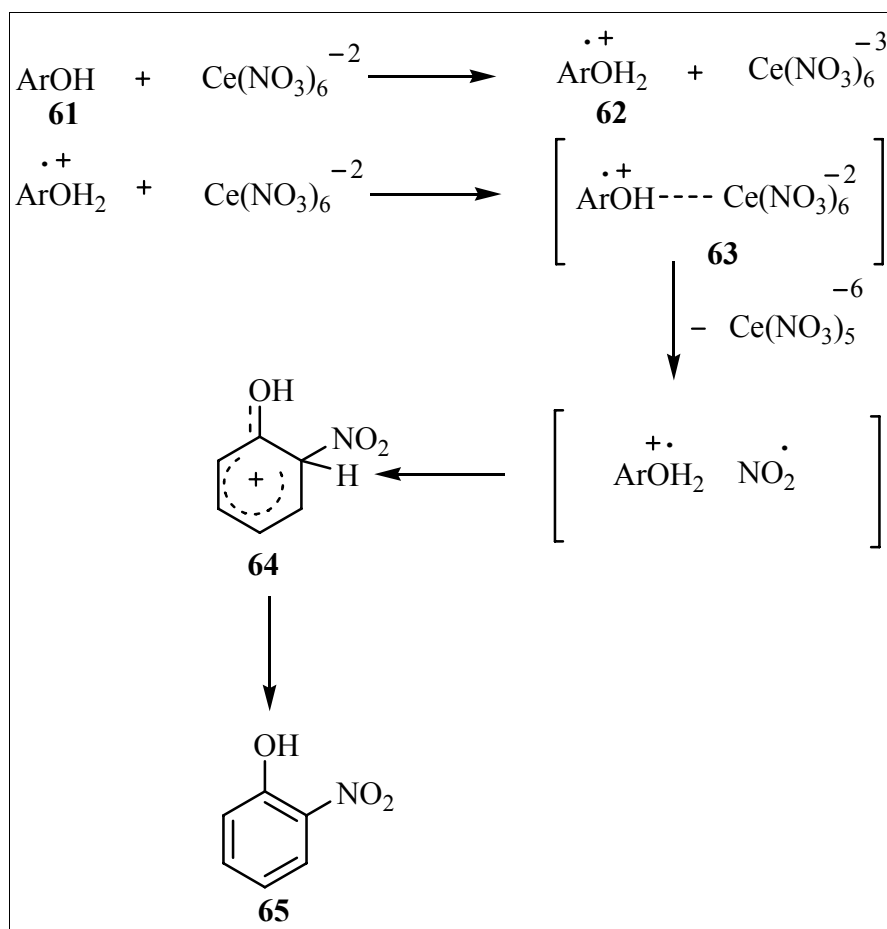
²⁸ Ganguly, N.; Sukai, A. K.; De, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 301



Σχήμα 30: Συνθήκες αντίδρασης : *CAN*, *NaHCO₃*, *MeCN*

Ο μηχανισμός αυτής της τοποεκλεκτικής νίτρωσης προτάθηκε από τον Ganguly et al²⁹ (Σχήμα 31). Η ηλεκτρονικά πλούσια φαινόλη **61** οξειδώνεται από το $\text{Ce}(\text{NO}_2)_6^{-2}$ και σχηματίζεται μία φαινολική κατιονική ρίζα **62** μέσω μηχανισμού μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου. Στην διαδικασία αυτή το $\text{Ce}(\text{NO}_2)_6^{-2}$ μετατρέπεται σε $\text{Ce}(\text{NO}_2)_6^{-3}$. Ένα δεύτερο μόριο $\text{Ce}(\text{NO}_2)_6^{-2}$ μαζί με τη ρίζα **62** σχηματίζουν το σύμπλοκο **63** από το οποίο αποσπάται μία ρίζα NO_2 και μεταφέρεται στη φαινολική ρίζα **62** σχηματίζοντας τελικά το ενδιάμεσο Wheland **64** από το οποίο αποσπάται ένα πρωτόνιο και σχηματίζεται η νιτροφαινόλη **65**. Δεν είναι ξεκάθαρη η φύση του μηχανισμού, θεωρείται όμως ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των ατόμων Ce και O που ευθύνονται για την όρθο εκλεκτικότητα.

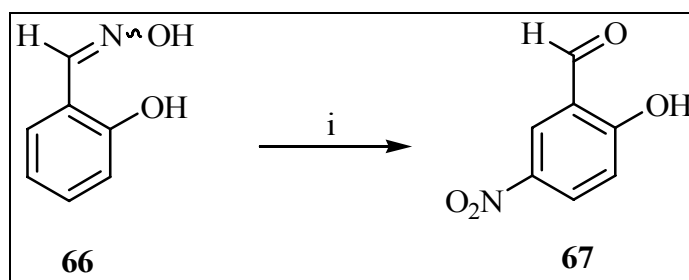
²⁹ Ganguly, N. C.; Datta, M.; De, P.; Chakravarty, R. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 647



Σχήμα 31. Μηχανισμός νίτρωσης φαινολών με CAN.

1.8.7 Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυβενζαλδεΐδης και της οξίμης της 2-υδροξυαφθαλδεΐδης με νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου(IV) (CAN).

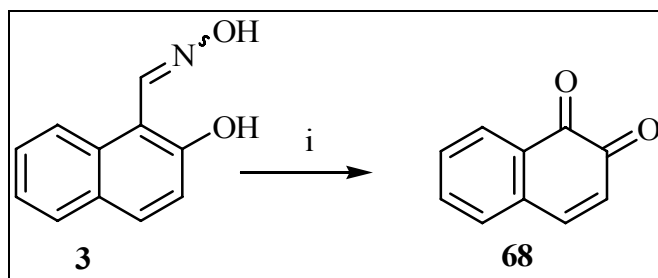
Η αντίδραση της οξίμης **66** πραγματοποιήθηκε σε προηγούμενη μελέτη⁴ σε θερμοκρασία δωματίου και προστασία από το φως με 2 ισοδύναμα CAN σε ακετονιτρίλιο. Κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν η 2-υδροξυ-5-νιτροβενζαλδεΐδη **67** με απόδοση 68% (Σχήμα 32). Η υδρόλυση οξιμών προς αλδεΐδες έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.³⁰



Σχήμα 32. Συνθήκες αντίδρασης: CAN, CH_3CN

³⁰ Ho, T. L. *Synthesis*, **1973**, 347

Με όμοιο τρόπο η αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτατη ολοκλήρωση της αντίδρασης σε ελάχιστο χρόνο (~10 λεπτά) και την απομόνωση του προϊόντος **68** (Σχήμα 33) με χρωματογραφία στήλης με απόδοση 67%.⁴

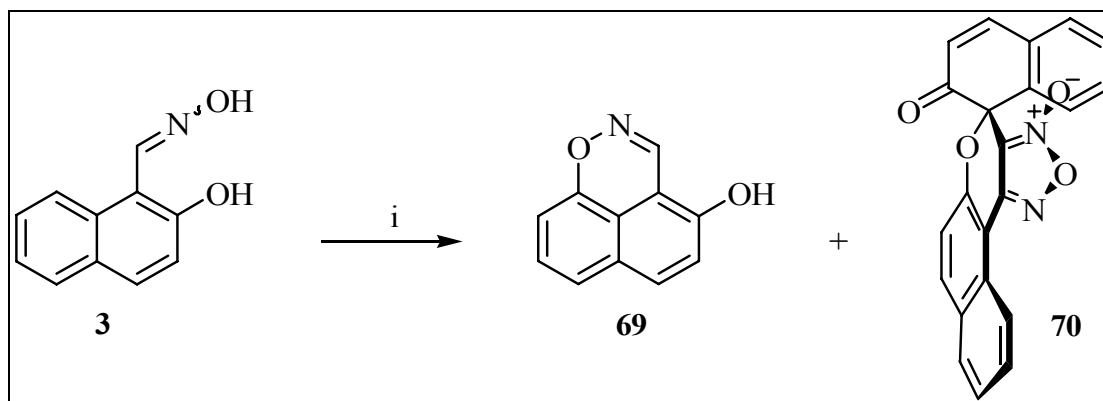


Σχήμα 33. Συνθήκες αντίδρασης: CAN, CH₃CN

1.9 Τετραοξικός μόλυβδος

Ο τετραοξικός μόλυβδος, $[Pb(OAc)_4, LTA]$ εκτός από ισχυρό οξειδωτικό είναι πηγή ακετοξυλιωτικών ομάδων αλλά και ένα αντιδραστήριο το οποίο χρησιμοποιείται για την εισαγωγή μολύβδου σε οργανομεταλλικές ενώσεις. Η χρήση του ως οξειδωτικό συμπεριλαμβάνει το σχηματισμό διαζω ενώσεων από υδραζόνες, οξείδωση αλκοολών στους αντίστοιχους αιθέρες αλλά και οξείδωση οξιμών όπως έχει αναφερθεί από τον Boulton και τους συνεργάτες του,^{31,32} σύμφωνα με τους οποίους η οξείδωση των 1-ακυλο-2-φαίνυλο οξιμών από τετραοξικό μόλυβδο οδηγεί σε κυκλοποίηση των παραπάνω, δίνοντας βενζοϊσοξαζολο-2-οξείδια.

Αν και ο τετραοξικός μόλυβδος δρα και ως ακετοξυλιωτικό μέσο όπως ήδη αναφέρθηκε παραπάνω, σύμφωνα με τη Supšana³³ στην περίπτωση της οξείδωσης της οξίμης της 2-υδροξυναφθαλδεΐδης **3**, κυριαρχεί ο οξειδωτικός χαρακτήρας του αντιδραστήριου δίνοντας μίγμα δύο κυρίως προϊόντων, τη ναφθοοξαζίνη **69** και τη σπείρα ένωση **70**.



Σχήμα 34. Συνθήκες αντίδρασης: $Pb(OAc)_4, THF$

1.9.1 Οξείδωση *N*-ακυλοϋδραζονών

Η Kotali και οι συνεργάτες της³⁴ πραγματοποίησαν την αντίδραση των υδραζιδίων **71** με τετραοξικό μόλυβδο σε τετραϋδροφουράνιο με την ελπίδα ότι θα απομονώσουν τα βενζοϊσοξαζολο-*N*-ιμίδια **73**. Η αντίδραση όμως ακολούθησε άλλη πορεία δίνοντας, μετά από

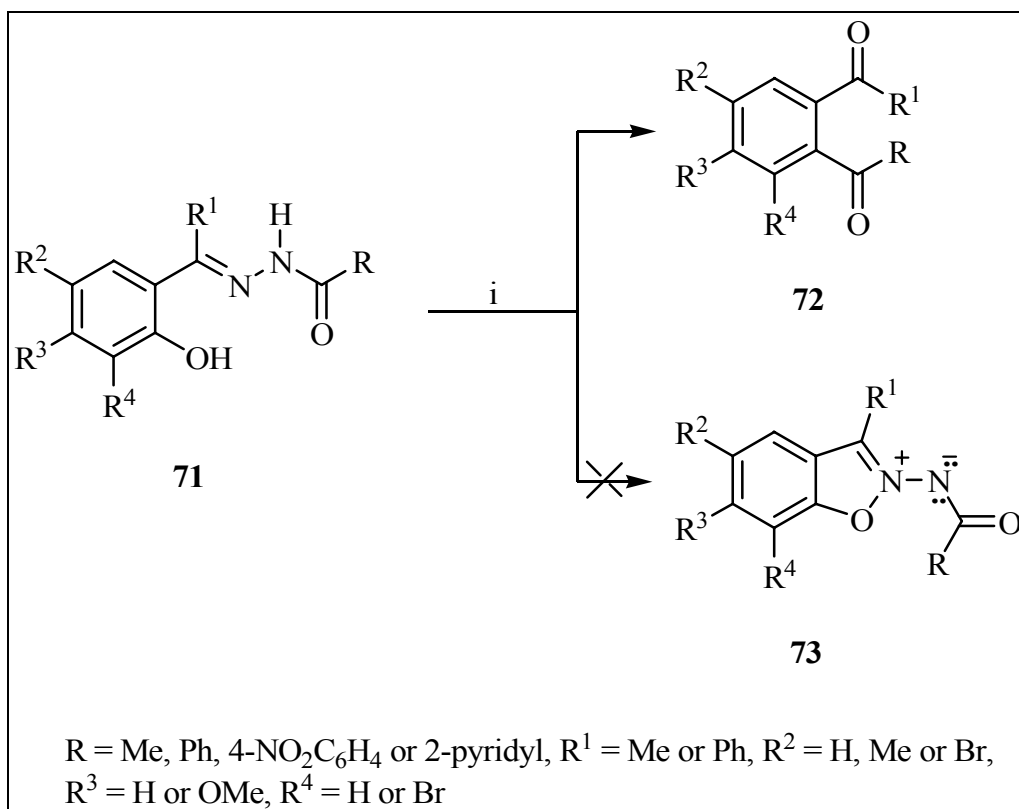
³¹ Boulton, A. J.; Tsoungas, P. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 421.

³² Boulton, A. J.; Tsoungas, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 1665.

³³ (a) Supšana, P.; Tsoungas, P. G.; Aubry, A.; Skoulika, S.; Varvounis, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3445, (b) Supšana, P.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1845

³⁴ Kotali, A.; Tsoungas, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4321

οξειδωτικό μετασχηματισμό στην ουσία αντικατάσταση του φαινολικού υδροξυλίου από τον ακυλο ή αροϋλο υποκαταστάτη, τα 1,2-διακυλοβενζόλια **72** (Σχήμα 35). Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης προτάθηκε αργότερα από τους Katritzky, Harris και Kotali.³⁵

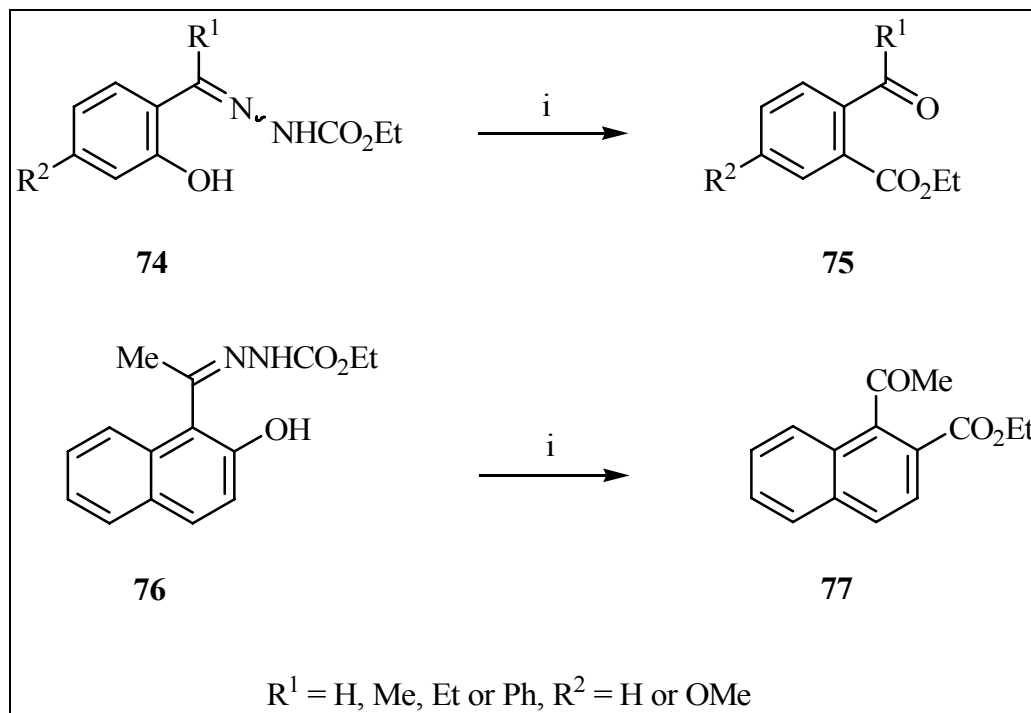


Σχήμα 35. Συνθήκες αντίδρασης: Pb(OAc)₄, THF

Επίσης οι Katritzky και Kotali³⁶ απέδειξαν ότι οι βενζο-αιθοξυκαρβονυλο υδραζόνες **74** με τετραοξικό μόλυβδο σε τετραϋδροφουράνιο οξειδώνονται και μετασχηματίζονται στους βενζο *o*-κετοεστέρες **75**. Με τον ίδιο τρόπο η ναφθοαιθοξυκαρβονυλο υδραζόνη **76** μετατρέπεται στον ναφθο *o*-κετοεστέρα **77** (Σχήμα 36).

³⁵ Katritzky, A. R; Harris, P.A; Kotali, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5049

³⁶ Katritzky, A. R; P.A; Kotali *Tetrahedron Lett.* **1990**, *47*, 6781

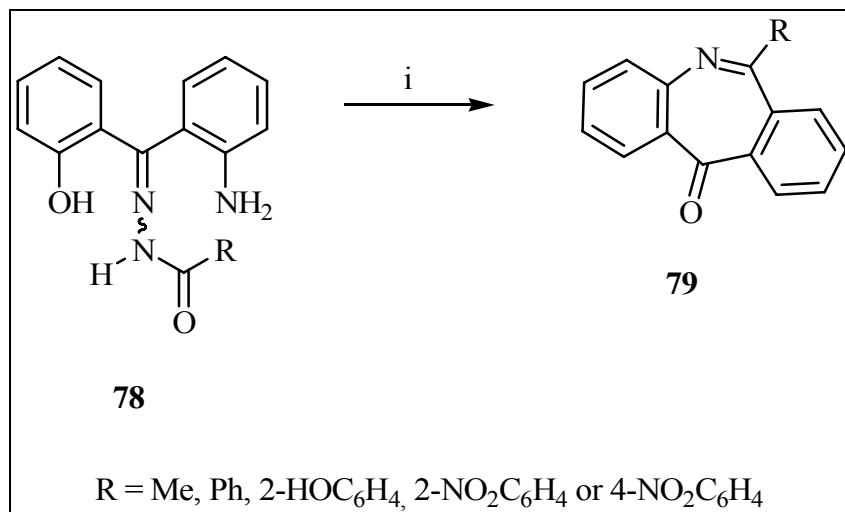


Σχήμα 36. Συνθήκες αντίδρασης: $Pb(OAc)_4$, THF

Πρόσφατα η Kotali³⁷ παρασκεύασε τις 11*H*-διβενζο[b,e]αζεπιν-11-όνες **79** από οξειδωτικό μετασχηματισμό και αφυδατική κυκλοποίηση των *N*-ακυλοϋδραζονών **78** με τετραοξικό μόλυβδο σε τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 37). Η αντίδραση εκτελείται εξίσου καλά με χρήση διακετοξυιωδοβενζολίου. Εξάλλου από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι το διακετοξυιωδοβενζόλιο παρουσιάζει δραστηριότητα ανάλογη με αυτή του τετραοξικού μόλυβδου.³⁸

³⁷ Kotali, A.; Lazaridou, E.; Papageorgiou, V.; Harris, P. A. *Heterocycles*, **2001**, 55, 1057.

³⁸ Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19 1730



Σχήμα 37. Συνθήκες αντίδρασης: *Pb(OAc)₄*, THF

1.10 Διακετοξυϊωδοβενζόλιο (IBD)

Το ιώδιο έχει την μεγαλύτερη ατομική ακτίνα από τα υπόλοιπα αλογόνα, είναι το λιγότερο ηλεκτραρνητικό και διαθέτει την ικανότητα να σχηματίζει πολλούς δεσμούς “συναρμογής”, κυρίως με ηλεκτραρνητικά στοιχεία ή ομάδες. Η ονομασία οργανικές ενώσεις του πολυσθενούς ή υπερσθενούς (hypervalent) ιωδίου αναφέρεται σε εκείνες τις ενώσεις όπου το άτομο ιωδίου σχηματίζει από δύο μέχρι πέντε δεσμούς συναρμογής με ένα τουλάχιστον οργανικό υποκαταστάτη. Οι όροι “πολυσθενές” και “υπερσθενές” αναφέρονται στο σθένος του κεντρικού ατόμου και στη φύση του δεσμού μεταξύ κεντρικού ατόμου-υποκαταστάτη, αντίστοιχα.

Τα (διακυλοξυιωδο)αρένια, AgI(OCOR)_2 , είναι από τα πιο σημαντικά, καλύτερα μελετημένα και πιο χρήσιμα αντιδραστήρια του ιωδίου(III). Ειδικότερα το (διακετοξυιωδο)βενζόλιο, (IBD ή PIDA) και το [δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδο]βενζόλιο (BTI) είναι εμπορικά διαθέσιμα ή μπορούν να παρασκευαστούν πολύ εύκολα με οξείδωση του ιωδοβενζολίου με το κατάλληλο υπεροξύ. Οι περισσότερες ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου που χρησιμεύουν ως αντιδραστήρια παρασκευάζονται από προσιτές πρώτες ύλες, όπως το ιωδοβενζόλιο ή άλλα υποκατεστημένα παράγωγα. Η σύνθεσή τους δεν περιλαμβάνει επικίνδυνες ή χρονοβόρες διαδικασίες, ενώ μερικά αντιδραστήρια είναι εμπορικά διαθέσιμα.

Οι ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για μια σειρά χημικών μετατροπών και ειδικότερα ως αντιδραστήρια οξείδωσης. Σε τέτοιες αντιδράσεις το IBD, το ιωδοζοβενζόλιο (PhIO), το 2-ιωδοξυβενζοϊκό οξύ (IBX), το συγγενές αντιδραστήριο Dess-Martin periodinane (DMP) και το υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδο βενζόλιο (HTIB) κ.α., είναι τα αντιδραστήρια που επιλέγονται ως ιδιαίτερα αποτελεσματικά.

Οι οργανικές ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου έχουν να επιδείξουν πλούσια χημεία. Αυτό οφείλεται κυρίως στον ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του ιωδίου, καθώς και στο ευκόλως αποχωρόν ιωδοβενζόλιο. Το ιώδιο στις ενώσεις του είναι ένα “μαλακό” ηλεκτρονιόφιλο κέντρο που μπορεί να προσβληθεί πρακτικά από οποιοδήποτε πυρηνόφιλο. Έτσι στις αντιδράσεις τους, περιλαμβάνονται σχεδόν όλες οι τάξεις οργανικών ενώσεων από απλούς υδρογονάνθρακες μέχρι πολύπλοκα φυσικά προϊόντα.

Το 1886, ο C. Willgerodt³⁹ συνέθεσε το διχλωροϊωδοβενζόλιο (PhICl_2) επιδρώντας τριχλωριούχο ιώδιο σε βενζόλιο. Μια καλύτερη μέθοδος για τη σύνθεση της ίδιας ένωσης

³⁹ Willgerodt, C. J. *Prakt. Chem.* **1886**, 33, 154

είναι η διαβίβαση αερίου χλωρίου σε διάλυμα ιωδοβενζολίου σε διαλύτη χλωροφόρμιο, οπότε και καταβυθίζονται κρύσταλλοι του προϊόντος. Έπρεπε όμως να περάσουν 50 χρόνια για να ανακοινωθεί η πρώτη αντίδραση αυτής της ένωσης και πολλά περισσότερα για να βρεθούν συνθετικές εφαρμογές. Εκτός από τα διχλωροϊωδοαρένια, ο Willgerodt παρασκεύασε το ιωδοζοβενζόλιο, το (διακετοξυιωδο)βενζόλιο, το ιωδοξυβενζόλιο, ένα μεγάλο αριθμό ιωδωνιακών αλάτων καθώς και πολλά παράγωγα του ιωδοβενζολίου όπως διάφορα δις(ακυλοξυ)ιωδοβενζόλια.

1.10.1 Το ιωδοβενζόλιο, το διακετοξυϊωδοβενζόλιο και ο τετραοξικός μόλυβδος

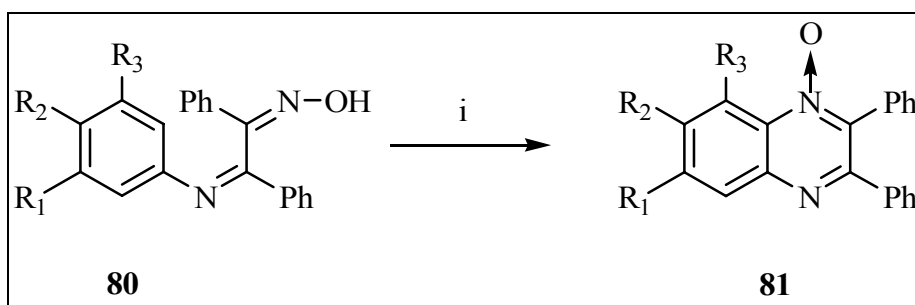
Στα πλαίσια της πράσινης χημείας το διακετόξυ-ιωδοβενζόλιο μπορεί να αντικαταστήσει τον τετραοξικό μόλυβδο με αποτέλεσμα την ελάττωση της τοξικότητας της αντίδρασης. Το ιωδοζοβενζόλιο (PhIO) και το διακετόξυ ιωδοβενζόλιο $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]_4$ χρησιμοποιούνται ευρέως ως δότες ατόμων οξυγόνου σε αντιδράσεις καταλυτικής οξυγόνωσης. Παρ'όλα αυτά το PhIO είναι αδιάλυτο στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Το PhIO παρασκευάζεται από την υδρόλυση του $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ το οποίο είναι διαλυτό στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες. Πρόσφατα πολλές ερευνητικές ομάδες αναφέρουν ότι χρησιμοποίησαν το $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ως τερματικό καταλυτικό οξειδωτικό, για παράδειγμα στην οξείδωση των αλκοολών προς τις αντίστοιχες καρβονυλικές ενώσεις, χρησιμοποιώντας αλούμινα ως μέσο προσρόφησης του αντιδραστήριου και μικροκύματα. Σημαντικό στα πλαίσια της πράσινης χημείας είναι το γεγονός ότι ενώ το ιωδοβενζόλιο ως παραπροϊόν δε μπορεί να χαρακτηριστεί φιλικό προς το περιβάλλον μπορεί εύκολα να ανακυκλωθεί με οξείδωση χρησιμοποιώντας υπεροξικό οξύ για να δώσει αρχικά το διοξεικό ιωδοβενζόλιο το οποίο στη συνέχεια υδρολύεται προς το ιωδοζοβενζόλιο.⁴⁰

1.10.2 Σύνθεση κινολινο-*N*-οξειδίων με χρήση διακετοξυϊωδοβενζολίου

Η σύνθεση κινολινο-*N*-οξειδίων από οξίμες μέσω διαφόρων ετεροκυκλικών παραγώγων περιελάμβανε την οξείδωση αυτών με οξειδωτικά μέσα όπως $\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}_2$, 3-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ, 3-υπεροξυφθαλικό οξύ, κ.α. Παρ'όλα αυτά η μέθοδος αυτή υστερεί ως προς την εκλεκτικότητα και το σχηματισμό μιγμάτων μονο και δι *N*-οξειδίων. Επίσης η χρήση τέτοιων οξειδωτικών απαιτεί την προσεκτική παρακολούθηση των αντιδράσεων αφού

⁴⁰ (a) Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Organic Syntheses* **1973**, V, 660. (b) Sharefkin, J. G.; Saltzman, H. *Org.Synth.* **1963**, 43, 62.

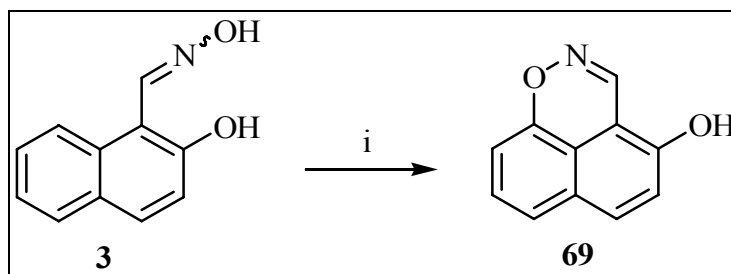
υπάρχει έστω και ο ελάχιστος κίνδυνος της έκρηξης. Οι Maroulis et al.⁴¹ αναφέρουν μια εναλλακτική μέθοδο για την πραγματοποίηση τέτοιων αντιδράσεων χρησιμοποιώντας τετραοξικό μόλυβδο. Αν και πέτυχαν την εκλεκτικότητα, η υψηλή τοξικότητα του τετραοξικού μολύβδου το κάνει αρκετά ανεπιθύμητο στη χρήση. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα οι Aggarwal et al.⁴² χρησιμοποίησαν το IBD για την οξείδωση σε διχλωρομεθάνιο των οξιμών **80** προς τα κινολαλνινο-*N*-οξειδία **81** με 60-75% απόδοση (Σχήμα 38). Η μέθοδος είναι εύκολη, τοποεκλεκτική και αποφεύγεται η χρήση τοξικών και επικίνδυνων αντιδραστηρίων.



Σχήμα 38. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, CH₂Cl₂

1.10.3 Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-ναφθαλδεύδης με διακετοξυϊοδοβενζόλιο σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο.

Η αντίδραση της οξίμης **3** με 2 ισοδύναμα IBD που πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και διχλωρομεθάνιο, είχε ως αποτέλεσμα την απομόνωση της ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης **69** με απόδοση 75% (Σχήμα 39). Η ένωση αυτή είναι γνωστή από προηγούμενη έρευνα⁹. Η αντίδραση αυτή δίνει μόνο την ένωση **69** σε αντίθεση με τη χρήση τετραοξικού μολύβδου που είχε δώσει και τη σπείρο ένωση **70**. Η εκλεκτικότητα της αντίδρασης αυτής με το αντιδραστήριο IBD δε μπορεί προς το παρόν να εξηγηθεί.



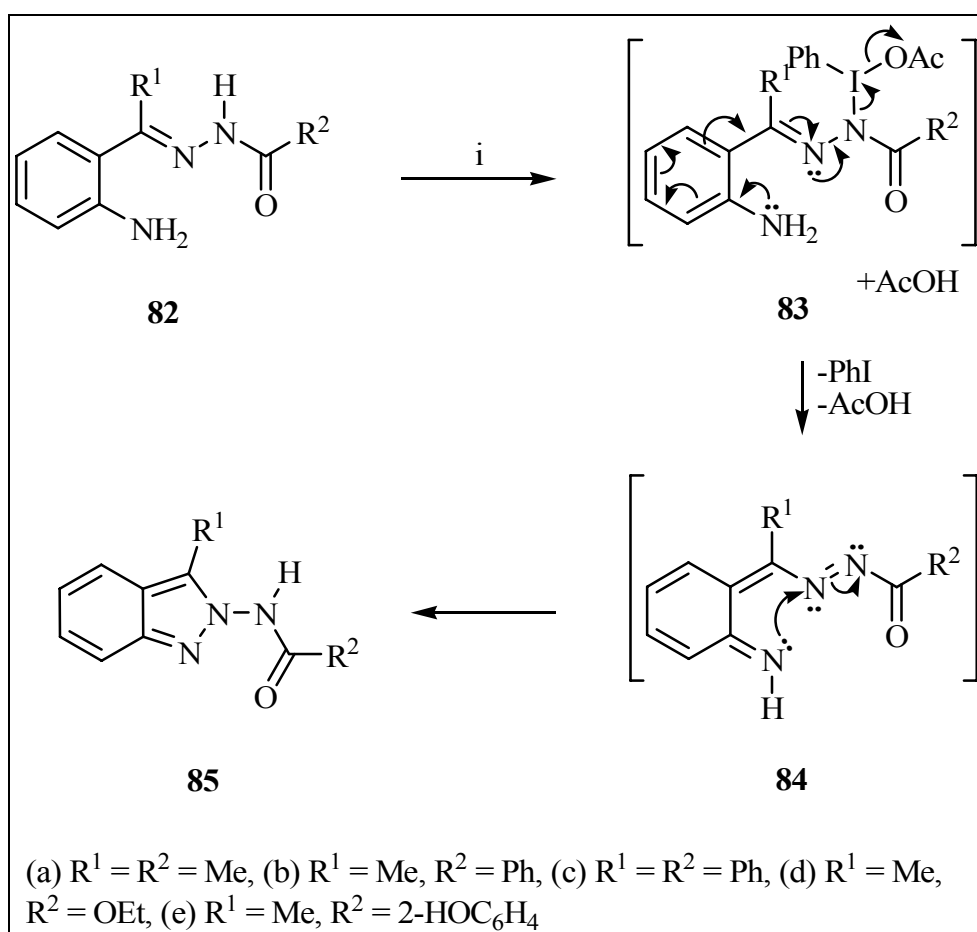
Σχήμα 39. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, CH₂Cl₂

⁴¹ Maroulis, A. J.; Domzaridou, K. C.; Hadjiantoniou-Maroulis, C. P. *Synthesis* **1998**, 1769

⁴² Aggarwal, R.; Sumran, G; Saini, A.; Sing S. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4969

1.10.4 Οξείδωση *N*-ακυλοϋδραζονών με διακετοξυϊδοβενζόλιο

Τα *N*-[3-(μεθυλο ή φαινυλο)ινδαζολ-2-υλο]αμίδια **85a-c,e** και ο (3-μεθυλοϊνδαζολ-2-υλο)καρβαμικός αιθυλεστέρας **85d** έχουν συντεθεί από τους Kotali και Harris³⁵ μετά από οξειδωτική κυκλοποίηση των αντίστοιχων υδραζιδίων **82a-e** με διακετοξυϊδοβενζόλιο (Σχήμα 40). Είναι πιθανόν ότι η αντίδραση συμβαίνει με προσβολή του ατόμου του ιωδίου του διακετοξυϊδοβενζολίου από το αμιδικό άτομο αζώτου του υδραζιδίου **82** για να δώσει το σύμπλοκο **83**. Απόσπαση ιωδοβενζολίου και οξικού οξέος από το **83** δίνει το ενδιάμεσο **84** το οποίο κυκλοποιείται προς το προϊόν **85**.



Σχήμα 40. Συνθήκες αντίδρασης: IBD , CH_2Cl_2

1.11 Η ακτινοβολία μικροκυμάτων στην οργανική σύνθεση

Η οργανική σύνθεση με τη χρήση μικροκυμάτων είναι ιδιαίτερος δημοφιλής τα τελευταία χρόνια.⁴³ Πάνω από 2000 είναι οι δημοσιεύσεις στον τομέα της οργανικής σύνθεσης υποβοηθούμενη από ακτινοβολία μικροκυμάτων (microwave assisted organic synthesis MAOS) από τη στιγμή της εμφάνισης των πρώτων εφαρμογών. Πρωτοπόροι στη χρήση μικροκυμάτων για την οργανική σύνθεση ήταν οι ομάδες των Gedye και Giguere/ Majetich το 1986.^{44,45} Η αρχική αργή προώθηση της τεχνολογίας αυτής στο τέλος της δεκαετίας του 80 και στις αρχές του 1990 αποδόθηκε στη μη ικανότητα ελέγχου και επαναληψιμότητας μαζί και με τη γενικότερη μη κατανόηση των βασικών αρχών της διηλεκτρικής θέρμανσης στη χρήση των μικροκυμάτων. Αρχικά η χρήση της νέας αυτής μεθόδου μειονεκτούσε ως προς τη δυνατότητα ελέγχου και επαναληψιμότητας αλλά και ως προς τη γενικότερη έλλειψη αντίληψης των βασικών λειτουργιών στη χρήση των μικροκυμάτων. Οι κίνδυνοι που είχαν να κάνουν με την ανάφλεξη των οργανικών διαλυτών αλλά και η έλλειψη οργάνων για άριστες θερμοκρασίες και όργανα ελέγχου της πίεσης, ήταν κάποιες από τις βασικές ανησυχίες. Μετά το 1990 ο αριθμός των δημοσιεύσεων σχετικά με το θέμα αυτό αυξήθηκε κατακόρυφα σε σημείο που δείχνει ότι ίσως η χρήση των μικροκυμάτων υποσκελίζει το συμβατικό τρόπο θέρμανσης κάποια στιγμή.

Η χρήση των μικροκυμάτων στην οργανική σύνθεση έχει πολλά πλεονεκτήματα με αποτέλεσμα πολλές ερευνητικές ομάδες να χρησιμοποιούν ήδη τη μέθοδο αυτή καθημερινά στην έρευνά τους επιβεβαιώνοντας τη διεθνή βιβλιογραφία στην οποία τα τελευταία χρόνια όλο και πιο συχνά τονίζεται ότι η παρουσία των μικροκυμάτων βελτιώνει εκπληκτικά την ταχύτητα πολλών χημικών αντιδράσεων, με αξιοπρόσεκτη μείωση του χρόνου, χωρίς αρνητική μεταβολή της τελικής απόδοσης, συγκεντρώνοντας όλα τα παρακάτω πλεονεκτήματα. Ένα επίσης πολύ σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η αποφυγή χρησιμοποίησης διαλύτη, αποφεύγοντας έτσι πιθανή εισπνοή τοξικών ατμών και την ανάγκη τυχόν επαναπόσταξης.

Η ακτινοβολία με τη χρήση μικροκυμάτων είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε συχνότητα που κυμαίνεται από 0.3 έως 300 GHz. Όλοι οι οικιακής χρήσης φούρνοι μικροκυμάτων αλλά και οι τροποποιημένοι φούρνοι μικροκυμάτων που χρησιμοποιούνται

⁴³ D. Adam, *Nature* **2003**, 421.

⁴⁴ Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279

⁴⁵ R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945 .

στη σύνθεση λειτουργούν σε συχνότητα 2.45GHz (που αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 12.24 cm) ώστε να αποφευχθούν τυχόν παρεμβολές με συχνότητες τηλεπικοινωνιών. Η ενέργεια του φωτονίου είναι της τάξης των 0.0016eV και είναι πολύ μικρή ώστε να διασπαστούν χημικοί δεσμοί και είναι επίσης και μικρότερη από την ενέργεια της κίνησης Brown. Γίνεται αντιληπτό δηλαδή ότι τα μικροκύματα δεν προκαλούν τις χημικές αντιδράσεις αλλά παρέχουν μόνο θερμική ενέργεια.

Η χημεία με τη μέθοδο των μικροκυμάτων στηρίζεται στην ικανή θέρμανση των υλικών μέσω του διηλεκτρικού φαινομένου των μικροκυμάτων. Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από την ικανότητα ενός συγκεκριμένου υλικού (διαλύτης ή αντιδραστήριο) να απορροφήσει την ενέργεια των μικροκυμάτων και να τη μετατρέψει σε θερμότητα. Η ηλεκτρική συνιστώσα ενός ηλεκτρομαγνητικού πεδίου προξενεί θερμότητα με δύο κυρίως μηχανισμούς, διπολική πόλωση και ιονική αγωγιμότητα. Όπως το εφαρμοζόμενο πεδίο ταλαντώνεται, το διπολικό ή ιονικό πεδίο προσπαθεί να ευθυγραμμιστεί ξανά με το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο και στη διαδικασία αυτή χάνεται θερμική ενέργεια διαμέσου μοριακών τριβών και διηλεκτρικής απώλειας. Η ποσότητα της θερμότητας που παράγεται από τη διαδικασία αυτή έχει άμεση σχέση με την ικανότητα του υλικού που ακτινοβολείται να ευθυγραμμιστεί με τη συχνότητα του εφαρμοζόμενου πεδίου. Εάν το δίπολο δεν έχει αρκετό χρόνο να ευθυγραμμιστεί ξανά ή προσαρμόζεται πολύ γρήγορα με το εφαρμοζόμενο πεδίο, δεν παράγεται θερμότητα. Η κατανεμημένη συχνότητα των 2.45 GHz που χρησιμοποιείται σε όλα τα εμπορικά συστήματα βρίσκεται μεταξύ των δύο άκρων και δίνει στο μοριακό δίπολο χρόνο να ευθυγραμμιστεί με το πεδίο αλλά όχι να ακολουθήσει με ακρίβεια το εναλλασσόμενο πεδίο.

1.11.1 Διαλύτες και μικροκύματα

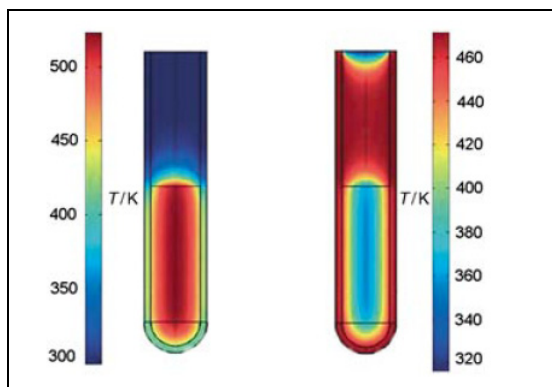
Τα χαρακτηριστικά της θέρμανσης ενός διαλύτη ως προς την ακτινοβολία με μικροκύματα εξαρτάται από τη διηλεκτρική σταθερά του. Η ικανότητα του να μετατρέψει την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θερμότητα σε μία δεδομένη συχνότητα και θερμοκρασία καθορίζεται από τον παράγοντα $\tan \delta$. Ο παράγοντας αυτός εκφράζεται ως ϵ'' / ϵ' όπου ϵ'' είναι η διηλεκτρική σταθερά η οποία δείχνει την ικανότητα μετατροπής της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας σε θερμότητα και ϵ' η διηλεκτρική σταθερά που δείχνει την ικανότητα των μορίων να πολωθούν από το ηλεκτρικό πεδίο. Ένας διαλύτης με μεγάλο $\tan \delta$ (> 0.5) απαιτείται για την ικανοποιητική απορρόφηση άρα και την ταχύτερη θέρμανση. Τυπικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται με μικροκύματα είναι το νερό, η μεθανόλη, η

αιθανόλη, η ακετόνη, ο οξικός αιθυλεστέρας, το χλωροφόρμιο, το οξικό οξύ και το διχλωρομεθάνιο. Το *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο είναι επίσης χρήσιμο διότι είναι πλήρως αναμίξιμο με το νερό, είναι καλός διαλύτης για πολικές και λιγότερο πολικές ουσίες, ενώ έχει υψηλό σ.ζ., επιτρέποντας διεξαγωγή αντιδράσεων σε ανοιχτά δοχεία. Διαλύτες όπως το βενζόλιο, το τολουόλιο, το εξάνιο, ο διαιθυλαιθέρας που δεν μπορούν να απορροφήσουν μικροκύματα, θερμαίνονται μόνο παρουσία άλλων υλικών που αλληλεπιδρούν με τα μικροκύματα. Ο παράγοντας $\tan \delta$ για κάποιους διαλύτες παρουσιάζεται παρακάτω.

<u>Διαλύτης</u>	<u>$\tan \delta$</u>	<u>Διαλύτης</u>	<u>$\tan \delta$</u>
Αιθυλενογλυκόλη	1.350	DMF	0.161
Αιθανόλη	0.941	1,2-Διχλωροαιθάνιο	0.127
DMSO	0.825	Νερό	0.123
Προπανόλη-2	0.799	Χλωροβενζόλιο	0.101
Φορμικό οξύ	0.722	Χλωροφόρμιο	0.091
Μεθανόλη	0.659	Ακετονιτρίλιο	0.062
Νιτροβενζόλιο	0.589	Οξικός αιθυλεστέρας	0.059
Βουτανόλη-1	0.571	Ακετόνη	0.054
Βουτανόλη-2	0.447	THF	0.047
1,2-Διχλωροβενζόλιο	0.280	DCM	0.042
NMP	0.275	Τολουόλιο	0.040
Οξικό οξύ	0.174	Εξάνιο	0.020

Πίνακας 2

Παραδοσιακά στην οργανική σύνθεση η θέρμανση πραγματοποιείται με μία εξωτερική πηγή θερμότητας, για παράδειγμα ένα ελαιόλουτρο. Αυτή η μέθοδος είναι σχετικά αργή και αναποτελεσματική για τη μεταφορά ενέργειας στο μίγμα της αντίδρασης αφού εξαρτάται από τη θερμική ικανότητα των διαφόρων υλικών με αποτέλεσμα η θερμότητα των υλικών να είναι μεγαλύτερη από αυτή της αντίδρασης. Αντίθετα η χρήση μικροκυμάτων παράγει ικανοποιητική θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης με τη σύνδεση της ακτινοβολίας με τα μόρια (διαλύτες, αντιδραστήρια, καταλύτες) που υπάρχουν στο κάθε μίγμα. Από τη στιγμή που τα υλικά που χρησιμοποιούνται για τους φούρνους μικροκυμάτων είναι ως επί των πλείστων κατασκευασμένα από γυαλί ή τεφλόν ή quartz επακόλουθο είναι η ανεστραμμένη βαθμιαία μεταβολή της θερμοκρασίας συγκριτικά με τη συμβατή παροχή θερμότητας, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1

1.11.2 Εξοπλισμός

Τα πρώτα πειράματα με χρήση μικροκυμάτων γίνονταν σε οικιακούς και ορισμένες φορές τροποποιημένους φούρνους. Μειονέκτημα των οικιακών φούρνων μικροκυμάτων είναι ότι παρόλο που είναι φθηνοί και προσιτοί στην αγορά τους, παράγουν ανομοιόμορφη θέρμανση που θα μπορούσε να προκαλέσει προβλήματα σε κάποιες χημικές αντιδράσεις, ενώ είναι επίσης δύσκολη η παρακολούθηση της θερμοκρασίας μέσα στο θάλαμο των μικροκυμάτων. Πλέον χρησιμοποιούνται ειδικές συσκευές οι οποίες μόλις τα τελευταία χρόνια έγιναν διαθέσιμες για το σκοπό της οργανικής σύνθεσης. Στις συσκευές αυτές η θερμοκρασία και η πίεση είναι δυνατόν να προσαρμοστούν ανάλογα με τις απαιτήσεις του πειράματος. Δύο διαφορετικές τεχνικές όσον αφορά τη χρήση των μικροκυμάτων έχουν προς το παρόν εμφανιστεί, η πολύτροπη (multimode) (Εικόνα 2) και η μονότροπη (monomode ή single mode) (Εικόνα 3). Η πρώτη εκδοχή είναι περισσότερο κοντά στους οικιακούς φούρνους μικροκυμάτων με αποτέλεσμα η ενέργεια να διαχέεται όσο το δυνατόν περισσότερο ομογενώς στο χώρο. Στις μονοτροπικές συσκευές η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία κατευθύνεται ακριβώς από την πηγή στην αντίδραση με συνεχόμενη ροή κύματος. Η διαφορά μεταξύ των δύο είναι επίσης ότι στην πρώτη περίπτωση μπορούν να ακτινοβοληθούν την ίδια στιγμή περισσότερα από ένα δείγματα. Πρέπει βέβαια να τονιστεί το γεγονός ότι οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται με τη χρήση των μονοτροπικών συσκευών είναι για μικρότερους όγκους διαλύτη, συγκρινόμενα με αυτά των πολυτροπικών συσκευών, αλλά έχουν σύστημα ψύξης που επιτρέπει την αντίδραση να έρθει σε συνθήκες περιβάλλοντος μετά το τέλος της περιόδου ακτινοβολήσης.



Εικόνα 2



Εικόνα 3

Οι μονοτροπικές συσκευές που είναι διαθέσιμες αυτή τη στιγμή στο εμπόριο αναφέρονται σε όγκους 0.2 έως 50 ml για κλειστού τύπου αντιδράσεις (250°C , ~ 20 bar) και λίγο μεγαλύτερους όγκους $\sim 150\text{ml}$ για ανοιχτού τύπου αντιδράσεις. Για την περίπτωση των πολυτροπικών συσκευών ο επιτρεπόμενος όγκος διαλύτη είναι αρκετά λίτρα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ανοιχτού ή κλειστού τύπου αντιδράσεις.

1.11.3 Τεχνικές εργασίας

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική είναι αυτή που περιλαμβάνει την απουσία διαλύτη και χαρακτηρίζεται ως αντίδραση στερεάς φάσης. Συχνά οι οργανικές ενώσεις προσροφώνται στην επιφάνεια ανόργανων οξειδίων όπως η αλουμίνα, η síλικά, ή ο πηλός (clay) και στα οποία επιπλέον μπορεί να υπάρξει επιπρόσθετα και ένας καταλύτης ή ένα ακόμα αντιδραστήριο. Η μέθοδος αυτή ήταν πολύ δημοφιλής στην αρχή της χρήσης των μικροκυμάτων με συσκευές οικιακής χρήσης σε ανοιχτού τύπου δοχεία. Αν και είναι μεγάλος ο αριθμός των δημοσιεύσεων σχετικά με τον τρόπο αυτό παρ'όλα αυτά τεχνικές δυσκολίες όπως μη ενιαία θέρμανση και ανάμιξη αλλά και η αδυναμία ελέγχου της θερμοκρασίας της αντίδρασης παραμένουν άλυτες, κυρίως όσον αφορά τις αντιδράσεις μεγαλύτερης κλίμακας.

Η κατάλυση σε στερεά φάση από την άλλη πλευρά είναι μία τεχνική που έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί. Έχει το πλεονέκτημα ότι ο καταλύτης μπορεί να ανακτηθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί και η αντίδραση μπορεί να γίνει σε μεγάλη κλίμακα διότι είναι οικονομική και πρακτική αφού δε χρησιμοποιείται διαλύτης. Ο μικρός χρόνος αντίδρασης ίσως αποβεί μεγάλης σημασίας για την παραγωγή ραδιοφαρμάκων, τα οποία έχουν περιορισμένο χρόνο δράσης. Με ισότοπα η εξοικονόμηση έστω και λίγων λεπτών είναι σημαντική για τη δραστηριότητα τους. Είναι μέθοδος ασφαλής αφού δεν ενέχει ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλών πιέσεων ή εκρήξεως. Σε σύγκριση με συμβατικές μεθόδους αποδείχθηκε ότι είναι οικονομικότερη, με μεγαλύτερες αποδόσεις και περιβαλλοντικά ηπιότερη. Οι αντιδράσεις σε στερεά φάση είναι πολύ πρακτικές. Τα προσροφημένα αντιδρώντα τοποθετούνται σε ένα δοχείο και ακτινοβολούνται ενώ τα προϊόντα παραλαμβάνονται με έκπλυση και διήθηση. Με τη μεθοδολογία αυτή δίδεται η δυνατότητα πραγματοποίησης αντιδράσεων σε ανοιχτά δοχεία και σε μεγάλη κλίμακα, αποφεύγοντας την ανάπτυξη υψηλών πιέσεων. Η απουσία του διαλύτη σε συνδυασμό με τις υψηλές αποδόσεις και τους μικρούς χρόνους αντίδρασης κάνουν αυτούς τους τύπους των αντιδράσεων πολύ ελκυστικές στη σύνθεση.

Εναλλακτικά η σύνθεση πραγματοποιείται με τους συνήθεις διαλύτες σε ανοιχτά ή κλειστά σκεύη. Αν οι διαλύτες θερμανθούν σε ανοιχτού τύπου σκεύη το σημείου βρασμού του διαλύτη όπως και σε ένα πείραμα που πραγματοποιείται σε ελαιόλουτρο τυπικά περιορίζει τη θερμοκρασία της αντίδρασης. Απουσία κάποιου συγκεκριμένου ή μη θερμικού φαινομένου μικροκυμάτων, όπως η υπερθέρμανση σε ατμοσφαιρική πίεση που έχει αναφερθεί ότι μπορεί να είναι έως 408°C, η αναμενόμενη ενίσχυση θα είναι συγκριτικά μικρή. Παρ' αυτά διαλύτες με υψηλά σημεία ζέσης όπως DMSO, N-μέθυλο-2- πυρολιδόνη (NMP), 1,2-διχλωροβενζόλιο (DCB), είτε αιθυλενογλυκόλη χρησιμοποιούνται ευρέως. Πάντως η χρήση των διαλυτών αυτών παρουσιάζει προβλήματα κατά την απομόνωση των προϊόντων. Η πρόσφατη διαθεσιμότητα οργάνων μικροκυμάτων με απευθείας παρακολούθηση της θερμοκρασίας και της πίεσης, μιας τεχνικής που λάνσαρε ο Strauss περί τα μέσα του 1990, έχει κάνει την επανεμφάνισή της τα τελευταία χρόνια. Αυτό είναι προφανές από τις πρόσφατες δημοσιεύσεις και φαίνεται ότι η τεχνική αυτή που συνδυάζει την άμεση θέρμανση με τα μικροκύματα σε κλειστού τύπου δοχεία θα είναι κατά πάσα πιθανότητα η πρώτη επιλογή για την πραγματοποίηση αντιδράσεων με τη χρήση μικροκυμάτων και στο μέλλον.

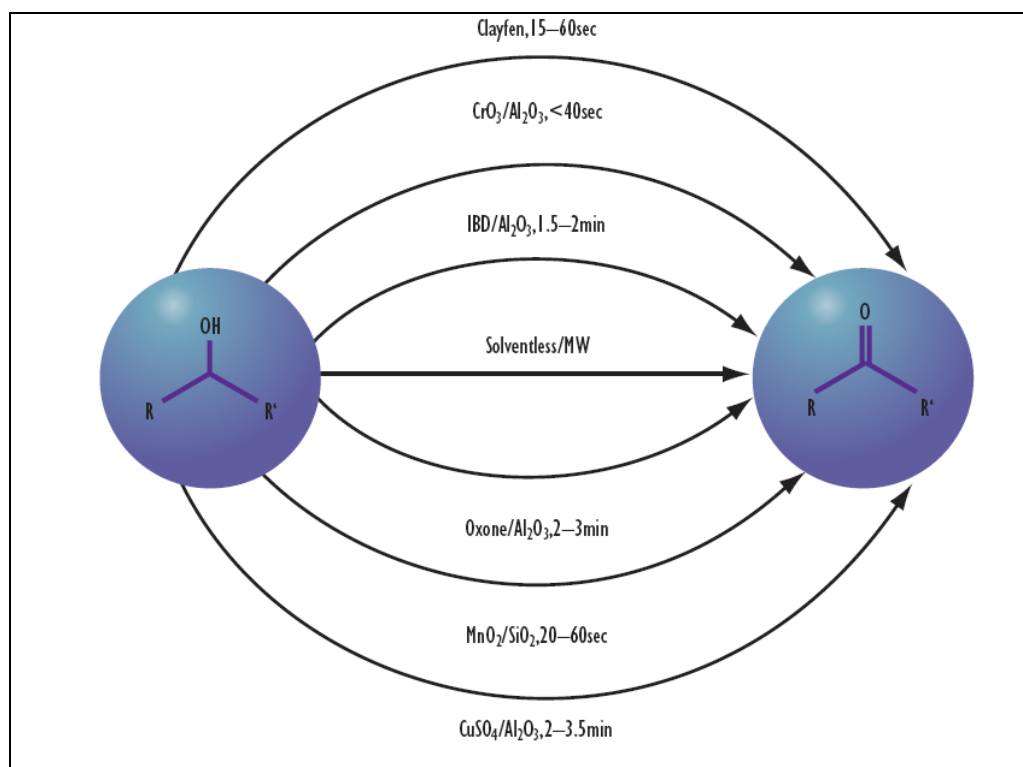
1.11.4 Οξείδωση και μικροκύματα

Είναι αξιοπρόσεκτη η πρόοδος τα τελευταία χρόνια, η χημεία που έχει να κάνει με την οξείδωση έχει ταυτόχρονα το πλεονέκτημα να αποτελεί μία από τις σημαντικότερες και ταυτόχρονα μία από τις περισσότερο επιβλαβής για το περιβάλλον διαδικασίες. Είναι ασφαλώς σημαντική εξαιτίας του ότι οξειδωτικοί μετασχηματισμοί είναι η βάση πολλών δομικών λίθων. Από τη στιγμή που η χημική βιομηχανία βασίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε πρώτες ύλες με βάση το πετρέλαιο και οι οποίες είναι στην αναγώγιμη κατάσταση τους η οξειδωτική διαδικασία είναι αυτή που οδηγεί τις ύλες αυτές στη μορφή που απαντώνται στην ευρεία κατανάλωση.

Η χρήση των μικροκυμάτων έχει χρησιμοποιηθεί για τη διεξαγωγή πλήθους αριθμών πειραμάτων, όπως οι αντιδράσεις Heck, Suzuki, Sonogashira, Stille, Negishi, Kumada, ασύμμετρες αλληλικές αλκυλιώσεις, για αντιδράσεις μέσω ετεροκυκλικής σύνθεσης, στερεάς φάσης, κυκλοπροσθήκης, αναδιάταξης, πυρινόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, οξείδωσης και πολλών ακόμα.

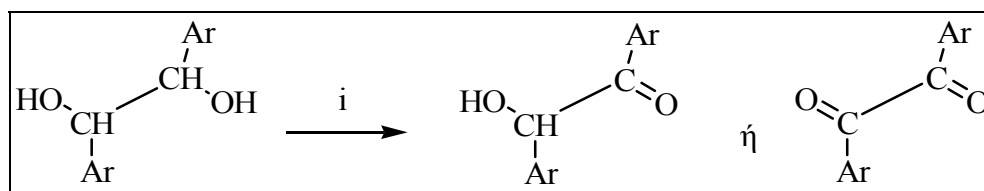
Μεταξύ πολλών άλλων αντιδράσεων οι αντιδράσεις οξείδωσης είναι περιβαλλοντικά περισσότερο επιβλαβής⁴⁶ αφού προϋποθέτουν κίνδυνο κατά το χειρισμό μεταλλικών συμπλόκων, εγγενή τοξικότητα και προβλήματα διάθεσης των αποβλήτων. Η χρήση των μικροκυμάτων μαζί με καταλύτες έχει εκτεταμένως ερευνηθεί όπως φαίνεται στην Εικόνα 4.

⁴⁶ R. S. Varma, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235



Εικόνα 4

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετά παραδείγματα στα οποία συνδυάζεται η οξειδωτική διαδικασία και η χρήση της ακτινοβολίας μικροκυμάτων όπως π.χ. η οξείδωση αλκοολών στις αντίστοιχες καρβονυλικές ενώσεις με NBS και αλούμινα⁴⁷ με απόδοση 97-99% και χρόνο που κυμαίνεται από 20 δευτερόλεπτα ως 2.5 λεπτά (Σχήμα 41) ή χλωριούχο ιρίδιο(III) με θειικό δημήτριο(IV)⁴⁸, η οξείδωση αρωματικών αμινών⁴⁹ με KMnO₄ αλλά και η οξείδωση αλκοολών με KMnO₄ σε υπόστρωμα⁵⁰ CuSO₄·5H₂O το οποίο θεωρήθηκε περισσότερο δραστικό και κάνει την αντίδραση αυτή να ανήκει στην κατηγορία των αντιδράσεων που είναι φιλικές για το περιβάλλον.



Σχήμα 41. Συνθήκες αντίδρασης: αλκοόλη:NBS (1:2), αλκοόλη:ουδέτερη αλούμινα Al₂O₃ (1:3)

⁴⁷ Khurana, J. M.; Arora R. *ARKIVOC* **2008**, 211

⁴⁸ Tandon, P. K.; Srivastava, M.; Singh, S. B; Singh, S. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2125

⁴⁹ Z. Wu; Ondruschka, B.; Cravotto, G.; Garella, D.; Asgari, J. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2619

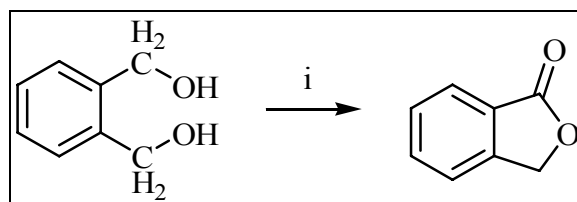
⁵⁰ Luu, T. X. T.; Christensen, P.; Duus, F.; Le, T. N. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 2011

Δύο χαρακτηριστικά, επίσης, παραδείγματα περιλαμβάνουν τη χρήση NaIO_4 σε σίλικα⁵¹ για την εκλεκτική οξειδωση των σουλφιδών σε σουλφοξείδια ή σουλφόνες αλλά και τη χρήση NaBH_4 σε αλούμινα για την αναγωγή των αλδευδών και κετονών η οποία προχωρεί σε στερεά φάση και επιταχύνεται με τη χρήση των μικροκυμάτων.⁵²

Μία σημαντική για τη βιομηχανία αντίδραση οξειδωσης είναι η μετατροπή του κυκλοεξενίου σε αδιπδικό οξύ. Η γνωστή μέθοδος Noyori⁵³ χρησιμοποιεί 30% υπεροξείδιο του υδρογόνου, έναν καταλύτη με βάση το βολφραμικό και έναν καταλύτη στερεάς φάσης όπου γίνεται πλήρη οξειδωση του κυκλοεξενίου. Ο Ondruschka⁵³ και οι συνεργάτες του παρουσίασαν ένα ειδικά τροποποιημένο πρωτόκολλο το οποίο χρησιμοποιεί τη θέρμανση μέσω των μικροκυμάτων, και απουσία διαλύτη δίνει το επιθυμητό προϊόν σε ανάλογη απόδοση αλλά πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα.

1.11.5 Ακτινοβολία μικροκυμάτων και IBD

Αντιδράσεις οξειδωσης και μετασχηματισμούς με ακτινοβολία μικροκυμάτων και χρήση του διακετοξυϊδοβενζολίου έχουν πραγματοποιηθεί με διάφορα υποστρώματα σε αντιδράσεις στερεάς φάσης αλλά και με χρήση κοινών διαλυτών. Ενεργοποιημένες ολεφίνες⁵⁴ και αλκοόλες⁵⁵ οξειδώνονται στις καρβονυλικές τους ενώσεις (Σχήματα 42 και 43) και σουλφίδια οξειδώνονται στα σουλφοξείδια⁵⁶ (Σχήμα 44).



Σχήμα 42. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, alumina, MW, 1.5 min.

⁵¹ Varma R. S.; Saini R. K.; Meshram H. M, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6525.

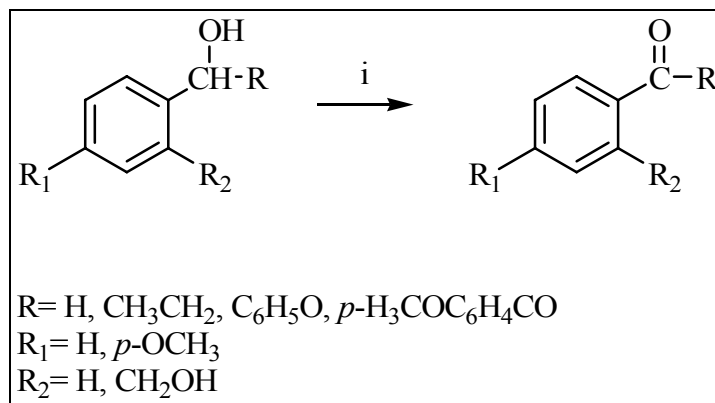
⁵² Varma R. S.; Saini R. K, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4337.

⁵³ Kappe, C. O, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250

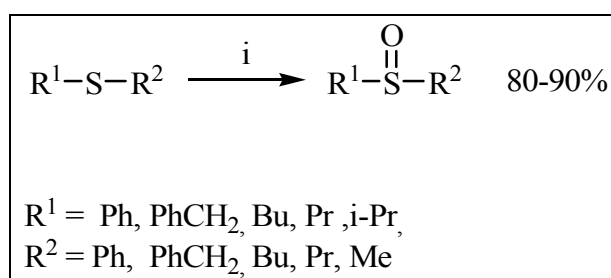
⁵⁴ Alvarez, H. M.; Barbosa, D. P.; Fricks, A. T.; Aranda, D. A. G.; Valdés, R. H.; Antunes, O. A. C. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 941

⁵⁵ Varma, R. S.; Dahiya, R.; Saini, R. K. *Tetrahedron.Lett.* **1997**, 38, 7029

⁵⁶ Varma, R. S.; Saini, R.; Dahiya, R. *JCR(S)*, **1998**, 120



Σχήμα 43. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, alumina, MW, 1-3 min.



Σχήμα 44. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, alumina, MW, 40-90 sec.

Χρησιμοποιώντας νερό ως διαλύτη, η ακτινοβολία μικροκυμάτων του IBD με τετραφαινυλοβορικό νάτριο είχε σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό διφαινυλο ενώσεων⁵⁷ σε πολύ καλές αποδόσεις μέσω καταλύτη και αντιδράσεις σύζευξης ενώ με κετόνες και 2,4-δινιτροβενζοσουλφονικά οξέα σχηματίστηκαν α-υδροξυκετόνες⁵⁸. Απουσία διαλυτών, οργανοσουλφονικά οξέα αντέδρασαν παρουσία IBD με διάφορες καρβονυλικές ενώσεις δίνοντας τις αντίστοιχες οργανοσουλφονυλόξυ καρβονυλικές ενώσεις.⁵⁹ Αντιδράσεις χρησιμοποιώντας το IBD και την μικροκυματική ακτινοβολία αλλά και διάφορους οργανικούς διαλύτες έχουν χρησιμοποιηθεί μεταξύ άλλων και για τη μετατροπή αλκοολών στους αντίστοιχους 2-τετραϋδροφουράνυλο αιθέρες.⁶⁰

⁵⁷ a) Yan, J.; Zhu, M.; Zhou, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2060. b) Jie Yan, J.; Zhou, Z.; Zhu, M. *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 1495.

⁵⁸ Lee, J. C.; Yoo, E. S.; Park, J. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1457

⁵⁹ Lee, J. C.; Ju-H. Choi, J.-H. *Synlett.* **2001**, 234

⁶⁰ French, A. N.; Cole, J.; Wirth, T. *Synlett.* **2004**, *13*, 2291

1.12 Πράσινη Χημεία και εφαρμογές της

Πολλά από τα οξειδωτικά αντιδραστήρια και καταλύτες αποτελούνται από τοξικές ουσίες όπως μέταλλα (π.χ. χρώμιο), νιτρικό οξύ και θειϊκό οξύ, οξόνη (oxone) κτλ. τα οποία και χρησιμοποιούνται στοιχειομετρικά. Επειδή οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνταν σε μεγάλες ποσότητες υπήρχαν πολλά προβλήματα ως προς τη διαχείριση τους ως προς το περιβάλλον και τα αρνητικά αποτελέσματα που είχαν για τον άνθρωπο. Με σκοπό λοιπόν την αλλαγή της κακής φήμης της χημείας όσον αφορά τα οξειδωτικά μέσα, έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται μέθοδοι που περιλαμβάνουν τεχνικές φιλικότερες προς το περιβάλλον (green chemistry) αλλά ταυτόχρονα και περισσότερο αποδοτικές και εκλεκτικές με σκοπό το οικονομικό κέρδος. Το κλειδί για την χημεία αυτή είναι η χρησιμοποίηση ουσιών φιλικότερων προς το περιβάλλον με τις μέγιστες δυνατότητες.

Σημαντικό στοιχείο αποτελεί η επιλογή των κατάλληλων αντιδραστηρίων αλλά και διαλυτών προκειμένου να πραγματοποιηθεί μια χημική αντίδραση. Φιλικότερα στο περιβάλλον οξειδωτικά όπως το οξυγόνο, το υπεροξειδίο του υδρογόνου και οργανικά υπεροξειδία προτιμώνται. Ενώ σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η χρήση τοξικών υλικών αυτά χρησιμοποιούνται καταλυτικά.

Πολύ σημαντική είναι και η επιλογή των διαλυτών μιας και αποτελούν κύριο μέρος στην πραγματοποίηση των χημικών αντιδράσεων και παίζουν ρόλο εξαιτίας του κόστους και της ασφάλειας ή μή που παρέχουν κατά τη χρησιμοποίησή τους. Η ιδέα των “πράσινων” διαλυτών δείχνει το σκοπό ανάγκης της μείωσης του περιβαλλοντικού αντίκτυπου κατά τη χρησιμοποίησή τους. Η ερώτηση βέβαια που προκύπτει είναι το κατά πόσο αλλά και με ποια κριτήρια ένας διαλύτης χαρακτηρίζεται ως “πράσινος” διαλύτης δηλαδή ένας διαλύτης με χαρακτήρα φιλικό προς το περιβάλλον. Σίγουρα η πρώτη απάντηση που έρχεται στο μυαλό είναι το νερό η χρήση του οποίου προτιμάται αλλά τις περισσότερες φορές δεν είναι δυνατή. Έτσι γίνονται προσπάθειες εύρεσης άλλων διαλυτών οι οποίοι θα αντικαταστήσουν αυτούς που θεωρούνται περισσότερο επιβλαβής. Ο Capello⁶¹ και οι συνεργάτες του παρουσίασαν 26 διαλύτες σύμφωνα με τους οποίους οι αλκοόλες (μεθανόλη και αιθανόλη) ή τα αλκάνια (εξάνιο και επτάνιο) είναι διαλύτες φιλικότεροι στο περιβάλλον απ’ότι είναι το 1,4-διοξάνιο, το ακετονιτρίλιο, τα οξέα, η φορμαλδεΰδη και το τετραϋδροφουράνιο τα οποία από περιβαλλοντικής πλευράς δεν συνιστώνται. Επίσης στην ίδια μελέτη φαίνεται ότι τα μίγματα

⁶¹ Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927

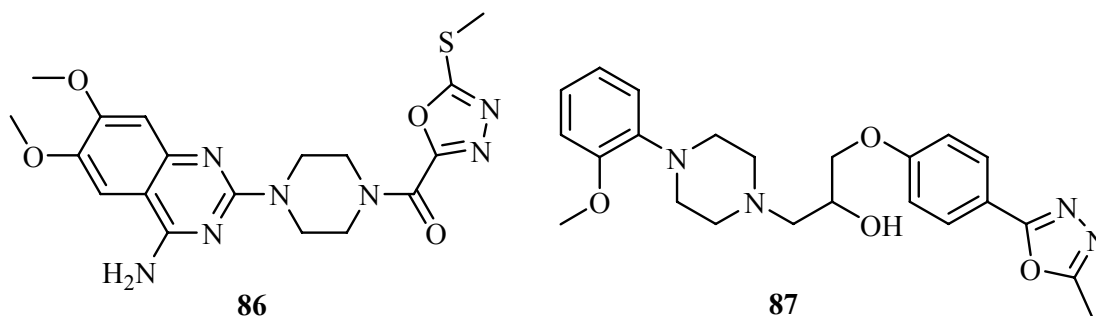
μεθανόλης-νερού και αιθανόλης-νερού συνιστώνται έναντι της χρήσης μόνο αλκοολών ή μίγματος προπανόλης-νερού.

Τα πειράματα αυτά μαζί με μια πληθώρα άλλων που εμφανίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία, τονίζουν την τεράστια δυναμική της συνθετικής Πράσινης Χημείας. Αναμφίβολα, η Πράσινη Χημεία κατέχει ένα ρόλο-κλειδί στην επίτευξη της αειφόρου ανάπτυξης.

1.13 1,3,4-οξαδιαζόλια

Τα 1,3,4-οξαδιαζόλια⁶² εμφανίζουν ενδιαφέρον για τη φαρμακευτική χημεία ως εστέρες και άμινο βιοϊσοεστέρες για μεγάλο αριθμό βιολογικών δράσεων.⁶³ Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν πλήθος βιολογικών εφαρμογών τόσο στη φαρμακευτική όσο και στην αγροχημεία όπως αντιβακτηριαδική, αντιφλεγμονώδη, αντιμιτοτική, αντιαρρυθμιακή και αντιεντομοκτόνο δράση. Τα μόρια αυτά χρησιμοποιούνται και ως φαρμακοφόρα εξαιτίας της ικανής μεταβολικής παρουσίας τους και της ικανότητάς τους να δεσμεύονται με δεσμό υδρογόνου. Κάποια πολύ σημαντικά αντιυπερτασικά μέσα όπως τα tiodazosin **86**, και nesapidil **87** και αντιβιοτικά όπως το furamizole περιλαμβάνουν το συγκεκριμένο δακτύλιο. Είναι επίσης χρήσιμα ως HIV αναστολείς της ιντεγκράσης και αναστολείς της αγγειογένεσης.

Επίσης τα παράγωγα των 1,3,4-οξαδιαζολίων είναι σημαντικές αρχικές ενώσεις για αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης⁶⁴ στη σύνθεση των φουρανίων αλλά και φυσικών προϊόντων.⁶⁵ Μεταξύ αυτών τα 2,5-ασύμμετρα παράγωγά τους παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον εξαιτίας των βιολογικών και ηλεκτροχημικών δυνατοτήτων τους.



⁶² a) Hetzheim, A.; Moeckel, K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, 7, 183 b) Hill, J. In 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry'; Potts, K. T. Ed.; Pergamon: Oxford, **1984**, 6, 427

⁶³ a) Hashem, A. I.; Youssef, A. S. A.; Kandeel, K. A.; Abou-Elmagd, W. S. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 934. b) Kuecuekguezal, S. G.; Kuecuekguezal, I.; Tatar, E.; Rollas, S.; Sahin, F.; Guelluece, M.; De Clercq, E.; Kabasakal, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 893.

⁶⁴ Vasil'ev, N. V.; Romanov, D. V.; Bazhenov, A. A.; Lyssenko, K. A.; Zatonksy, G. V. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 740.

⁶⁵ Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7361.

1.13.1 Μέθοδοι σύνθεσης των 1,3,4-οξαδιαζολίων

Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι σύνθεσης των 1,3,4-οξαδιαζολίων περιλαμβάνουν αντιδράσεις σχηματισμού δακτυλίου. Μέθοδοι όπως κυκλοαφυδάτωση των 1,2-διακυλοϋδραζονών με διάφορα αντιδραστήρια όπως θειόνυλο χλωρίδιο, φωσφόρυλο χλωρίδιο, πολυφωσφορικό οξύ (PPA) ή θειικό οξύ, οξειδωση των ακυλο υδραζονών με διαφορετικά οξειδωτικά αντιδραστήρια και απευθείας αντίδραση ακυλο χλωριδίων ή καρβοξυλικών οξέων με υδραζίνες ή όξινα υδραζίδια. Μέθοδοι σύνθεσης μέσω δέσμευσης μετάλλων σε δακτύλιο είναι λιγότερο συνήθεις. Για το λόγο αυτό η σύνθεση υποκατεστημένων 1,3,4-οξαδιαζολίων διαμέσου παραγώγων λιθίου περιγράφηκε μόλις 9 χρόνια πριν. Μέθοδοι όπως αντίδραση με ακυλο υδραζίνες με όρθο εστέρες παρουσία όξινου καταλύτη⁶⁶ και σύνθεση στερεάς φάσης⁶⁷ έχουν επίσης αναφερθεί. Επίσης μόνο λίγα είναι τα παραδείγματα που έχουν σχέση με την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση των 1,3,4-οξαδιαζολίων όπως και ακυλίωση, φωσφορυλίωση και σιλυλίωση. Τέλος, πολύ λίγα είναι τα παραδείγματα σύνθεσης των 1,3,4-οξαδιαζολίων που πραγματοποιούνται σε ένα βήμα τα οποία είναι και αξιόπιστα και λειτουργικά. Αυτά είναι κυρίως από καρβοξυλικά οξέα και υδραζίδια οξέων.⁶⁸

1.13.2 Σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων σε ένα στάδιο

Παλαιότερα είχε αναφερθεί μέθοδος ενός μόνο σταδίου για τη σύνθεση 1,3,4-οξαδιαζολίων⁶⁹ από καρβοξυλικά οξέα και υδραζίνες αλλά μία νέα μέθοδος σύνθεσης ασύμμετρων 2,5-διυποκατεστημένων 1,3,4-οξαδιαζολίων αναφέρθηκε από τον Dabiri⁷⁰ και τους συνεργάτες του οι οποίοι αφού μελέτησαν την αντίδραση μέσω πορείας δύο σταδίων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 45, κατάφεραν μετέπειτα τη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων σε ένα μόλις στάδιο. Η σύνθεσή τους αυτή είναι η πρώτη η οποία οδηγεί στο σημαντικό αυτό ετεροκυκλικό δακτύλιο μέσω φθηνών και εύκολων στη χρήση αλδευδών.

Η αντίδραση που λαμβάνει μέρος σε δύο στάδια περιλαμβάνει πρώτα το σχηματισμό των αντίστοιχων ακυλο υδραζονών **90** όταν τα υδραζίδια **88** θερμανθούν με τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεύδες **89** σε αιθανόλη παρουσία καταλυτικής ποσότητας CAN και στη

⁶⁶ Shekari, M. J. *Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1235.

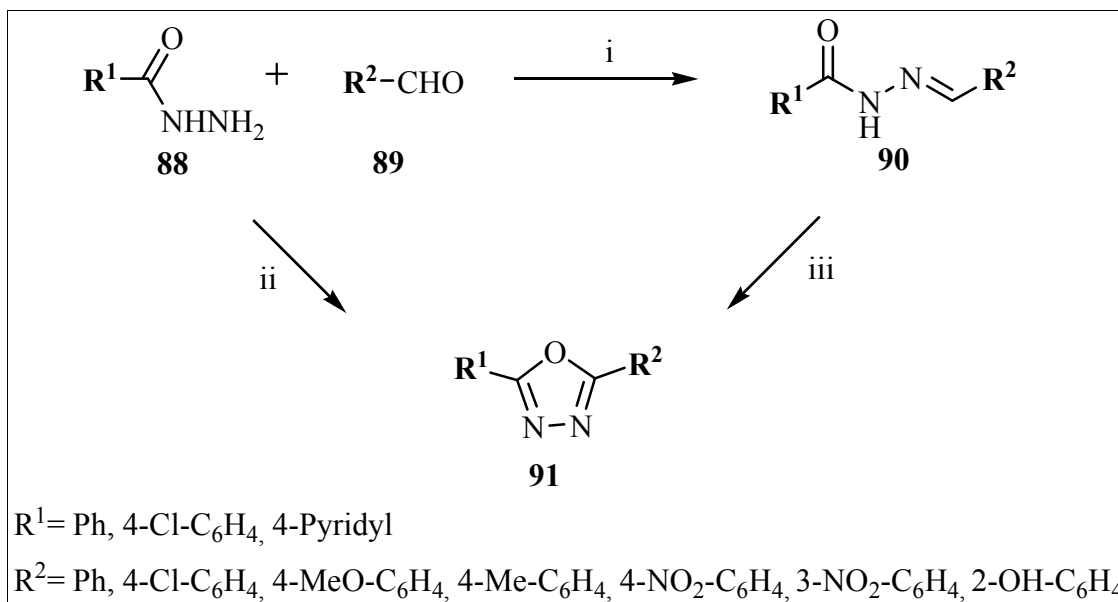
⁶⁷ a) Brown, B. J.; Clemens, I. R.; Neesom, J. K. *Synlett* **2000**, 131. b) Brain, C. T.; Brunton, Sh. A. *Synlett* **2001**, 382 (c) Brain, C. T.; Paul, J. M.; Loong, Y.; Oakley, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3275; (d) Wipf, P.; Venkatraman, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4659.

⁶⁸ Cesarini, S.; Colombo, N.; Pulici, M.; Felder, E. R.; Brill, W. K. D. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10223.

⁶⁹ Bentiss, F.; Lagrenee, M. J. *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1029

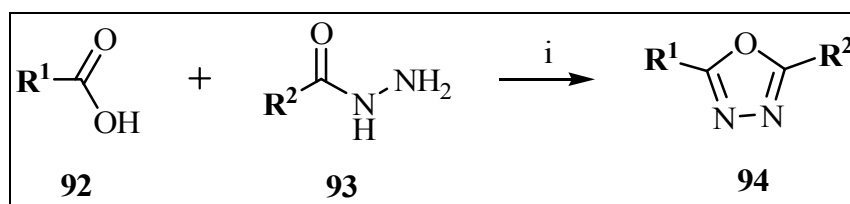
⁷⁰ Dabiri, M.; Salehi, P.; Baghbanzadeh, M.; Bahramnejad, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6983

συνέχεια χωρίς διαλύτη με 1 ισοδύναμο CAN και θερμοκρασία δωματίου οξειδώνονται στα 1,3,4-οξαδιαζόλια **91**. Η απόδοση των αντιδράσεων είναι πολύ καλή. Η αντίδραση μέσω ενός μόνο βήματος οδηγήθηκε προς τα επιθυμητά 1,3,4-οξαδιαζόλια **91** με 1 ισοδύναμο CAN σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο και βρασμό.



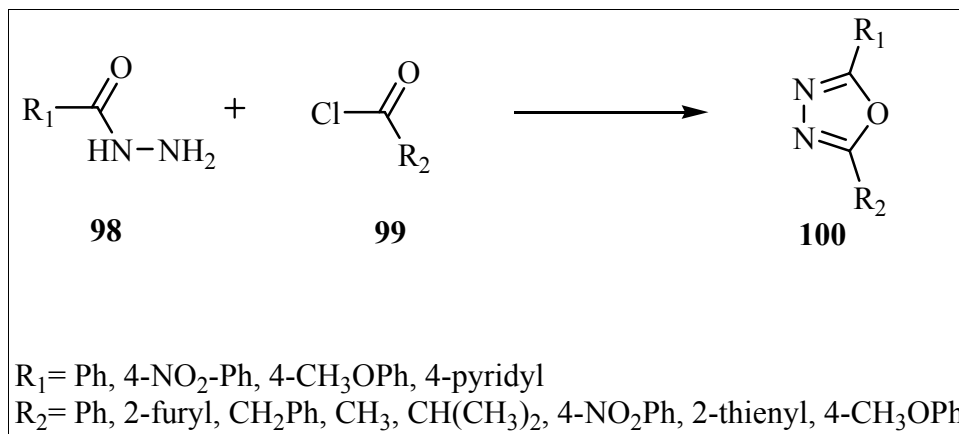
Σχήμα 45. Συνθήκες αντίδρασης: i) CAN, EtOH, reflux, 30 min, ii) CAN, CH₂Cl₂, reflux, 11 h, iii) CAN, solvent free, rt. 20 min

Ο Wang⁷¹ και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων σε υψηλές αποδόσεις χρησιμοποιώντας διαθέσιμα καρβοξυλικά οξέα **92** και υδραζίδια οξέων **93** κάτω από ήπιες συνθήκες αντίδρασης (Σχήμα 46). Η χρησιμοποίηση αντιδραστηρίων στερεάς φάσης σε συνδυασμό με τη χρήση μικροκυμάτων σταδιακά απλοποίησε τη διαδικασία καθαρισμού με αποτέλεσμα τις υψηλές αποδόσεις και την επαναληψιμότητα της μεθόδου.



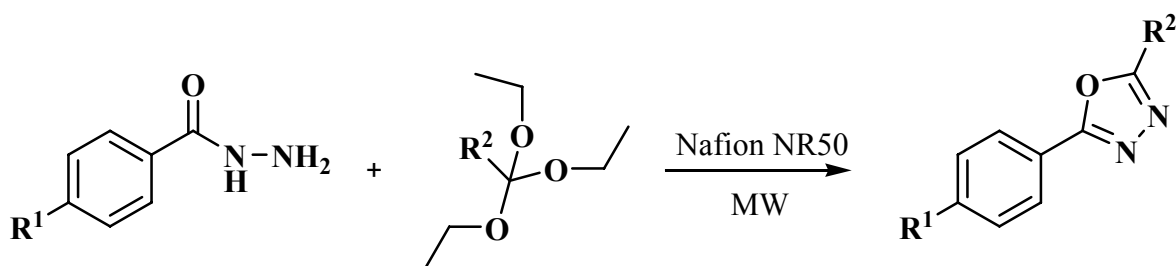
Σχήμα 46. Συνθήκες αντίδρασης: 2eq. CCl₃CN, 3eq. PS-PPh₃, CH₃CN, MW, 150 °C, 20min

⁷¹ Wang, Y.; Sauer, D. R.; Djuric S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 105

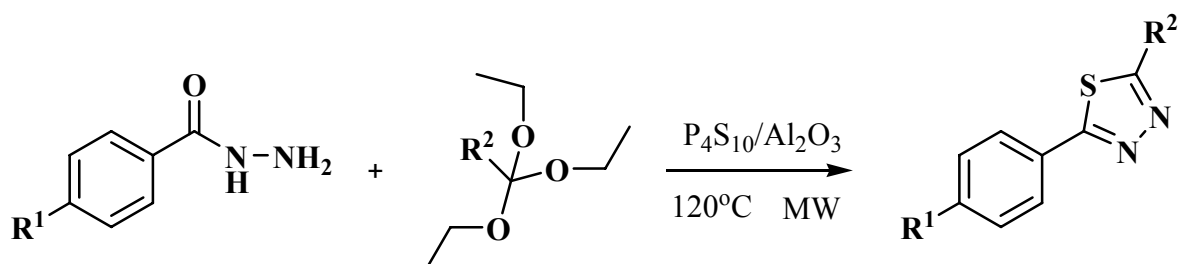


Σχήμα 48: Συνθήκες αντίδρασης: HMPA, 1h, MW, 40 sec.

Μία νέα και περισσότερο φιλική προς το περιβάλλον σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων και 1,3,4-θειαζολίων παρουσιάστηκε από τους Varma⁷⁵ και Polshettiwar. Το «πράσινο» πρωτόκολλο της αντίδρασης περιλαμβάνει τη συμπύκνωση των υδραζινών και τριέθυλο ορθοαλκανίων χρησιμοποιώντας μικροκύματα και καταλύτη τα στερεά υποστρώματα Nafion NR50 και πεντασουλφίδιο του φωσφόρου σε αλούμινα (P₄S₁₀/Al₂O₃) αντίστοιχα με εξαιρετικά αποτελέσματα.



$$\begin{array}{l}
 \text{R}^1 = \text{H, F, OMe, 2-furyl, 2-thiethyl, 4-pyridyl} \\
 \text{R}^2 = \text{H, Et, Ph}
 \end{array}$$



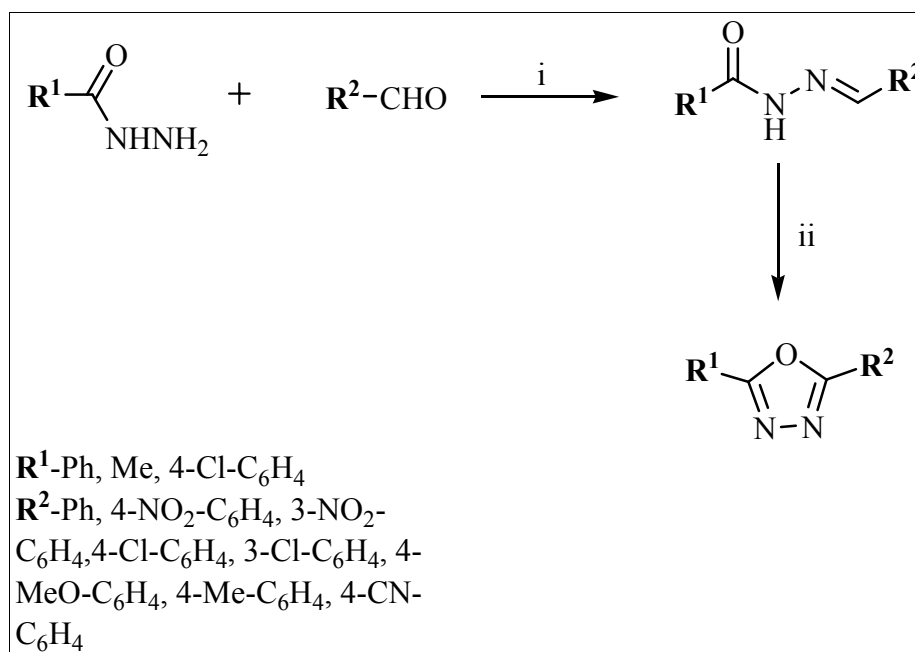
$$\begin{array}{l}
 \text{R}^1 = \text{H, F, OMe, 2-furyl, 2-thiethyl, 4-pyridyl} \\
 \text{R}^2 = \text{H, Et, Ph}
 \end{array}$$

Σχήμα 49

⁷⁵ Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 879

1.13.3 Οξειδωτική σύνθεση των 1,3,4-οξαδιαζολίων

Τα 1,3,4-οξαδιαζόλια παρασκευάζονται και οξειδωτικά με χρήση διάφορων οξειδωτικών μέσων.⁷⁶ Μια από τις αντιδράσεις περιλαμβάνει την οξείδωση των 1-αρούλο-2-αρυλιδίων υδραζινών με υπερμαγγανικό κάλιο το οποίο ήταν προσροφημένο σε σίλικα σε μίγμα ακετόνης-νερού και τη χρήση μικροκυμάτων.



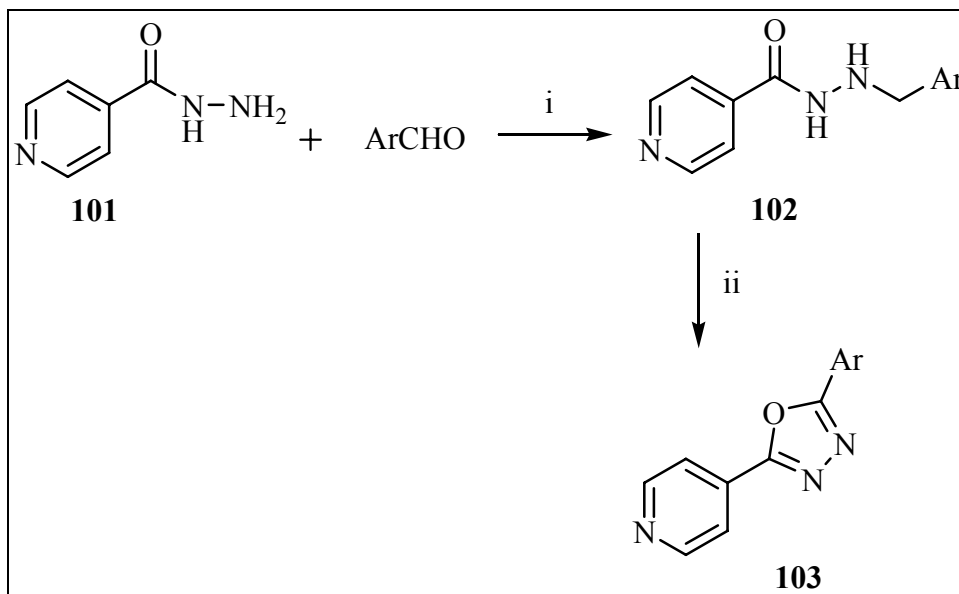
Σχήμα 50: Συνθήκες αντίδρασης: i) SiO₂, H⁺, EtOH, MW ii) KMnO₄, SiO₂, acetone-H₂O, MW

Μεταξύ άλλων οξειδωτικών που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί είναι ο τετραοξικός μόλυβδος αλλά και ηλεκτροχημική οξείδωση των *N*-άκυλο υδραζονών.⁷⁷ Τα κύρια μειονεκτήματα των μεθόδων αυτών είναι ο μεγάλος χρόνος αντίδρασης, οι υψηλές θερμοκρασίες και η δύσκολη κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης. Επιπλέον έχει αναφερθεί ανάμεσα στα υπόλοιπα οξειδωτικά και η χρήση του διακετοξυϊωδοβενζολίου (IBD) με σκοπό τη σύνθεση 1,3,4-οξαδιαζολίων μέσω αντίδρασης στερεάς φάσης,⁷⁸ (Σχήμα 51). Μετά τη σύνθεση των αντίστοιχων άκυλο υδραζονών και την προσθήκη περίσσειας οξειδωτικού η αντίδραση πραγματοποιείται σε διάστημα 5 λεπτών με το σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων σε πολύ καλές αποδόσεις (Πίνακας 3).

⁷⁶ Rostamizadeh, S.; Housaini, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8753

⁷⁷ Chiba, T.; Mitsuhiro, O. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1375.

⁷⁸ Rao, V.S.; Sekhar, C. *Synth. Comm.* **2004**, *34*, 2153



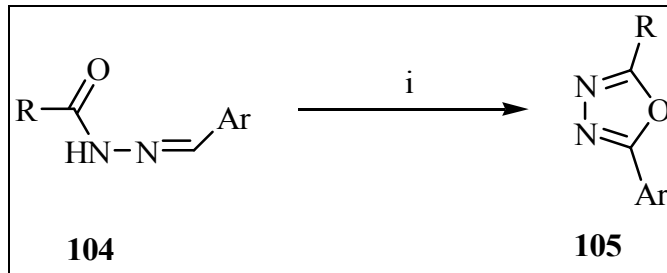
Σχήμα 51. Συνθήκες αντίδρασης: *i*) EtOH, MW *ii*) solid phase, IBD

Ar	Χρόνος Αντίδρασης (Λεπτά)	Απόδοση (%)
C ₆ H ₅	2.0	80
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	1.5	79
<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	1.0	89
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	1.0	93
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2.5	87
<i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄	2.5	91
<i>o</i> -HOC ₆ H ₄	3.0	87
-CH=CHC ₆ H ₅	2.5	72
<i>p</i> -OH- <i>m</i> -OCH ₃ C ₆ H ₃	3.0	96
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2.0	81
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2.5	95
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	2.0	89

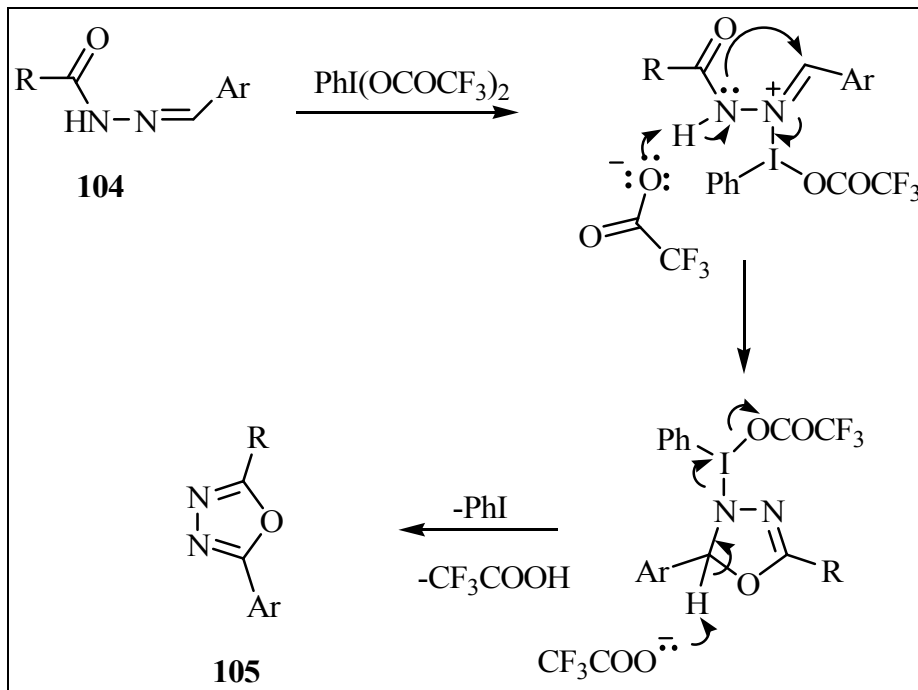
Πίνακας 3

Μια διαφορετική μέθοδος είναι αυτή που παρουσιάζεται από τους Shang και τους συνεργάτες του⁷⁹ οι οποίοι αναφέρουν την οξειδωτική κυκλοποίηση των *N*-ακυλο-υδραζονών αρωματικών αλδευδών από το δις(τριφθοροακετοξυ)ϊωδοβενζόλιο (BTI) με αποτέλεσμα το σχηματισμό των 2,5-διϋποκατεστημένων 1,3,4 οξαδιαζολίων (Σχήμα 52). Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 53. Τα αντιδραστήρια που περιλαμβάνουν ιώδιο εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως οξειδωτικά στην οργανική και φαρμακευτική χημεία γιατί είναι ήπια και εύκολα στη χρήση τους. Το BTI έχει χρησιμοποιηθεί ως αποτελεσματικό οξειδωτικό γιατί μπορεί να ελέγξει την ταχύτητα των αντιδράσεων και να αποφευχθεί ο σχηματισμός παραπροϊόντων.

⁷⁹ Shang Z. *Synth. Comm.* **2006**, 36, 2927



Σχήμα 52. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$



Σχήμα 53

1.14 Ναφθαλεν-2(1H)-όνες

Οι ναφθαλεν-2(1H)-όνες είναι μια σημαντική τάξη ενώσεων με φαρμακευτική δράση. Οι 1-υδροξυ-1,6-διμεθυλοναφθαλεν-2(1H)-όνες **106-111** ανήκουν σε μία ομάδα φυτοαλεξινών, που παράγονται από το φυτό *Gossypium hirsutum* όταν αυτό μολύνεται από βακτήρια.⁸⁰



Gossypium hirsutum

Ειδικότερα η ένωση **107** έχει δείξει δραστηριότητα σε εργαστηριακές δοκιμές έναντι πολυμορφοπυρινικών λευκοκυττάρων⁸¹. Συνθετικές ενώσεις όπως η ένωση **109** είναι αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) των αντισωμάτων της ανθρώπινης ανεπάρκειας (HIV-1 reverse transcriptase inhibitors),⁸² οι **110** είναι αναστολείς του γονότυπου 1 του ιού της ηπατίτιδας (inhibitors of genotype 1 hepatitis C virus (HCV) polymerase)⁸³ ενώ οι **111** εμφανίζουν ανασταλτική δράση της προλυλικής υδροξυλάσης.⁸⁴

⁸⁰ Krohn, K.; Zimmermann, G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4140

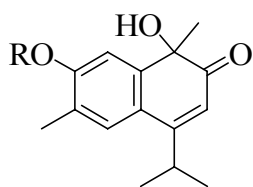
⁸¹ Jeffs, P. W.; Lynn, D. G. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2958

⁸² Alam, M.; Bechtold, C. M.; Patick, A. K.; Skoog, M. T.; Gant, T. M.; Colonna, R. J.; Meyers, A. I.; Li, H.; Trimble, J.; Lin, P.-F. *Antiviral Res.* **1993**, *22*, 131

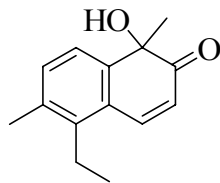
⁸³ a) Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Green, B. E.; Hutchinson, D. K.; Jiang, W. W.; Kati, W. M.; Liu, T.; Maring, C. J.; Masse, S. V.; McDaniel, K. F.; Middleton, T. R.; Mo, H.; Molla, A.; Montgomery, D. A.; Ng T. I.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2289.

b) Bosse, T. D.; Larson, D. P.; Wagner, R.; Hutchinson, D. K.; Rockway, T. W.; Kati, W. M.; Liu, Y.; Masse, S.; Middleton, T.; Mo, H.; Montgomery, D.; Jiang, W.; Koev, G.; Dale J. Kempf, D. J.; Molla, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 568

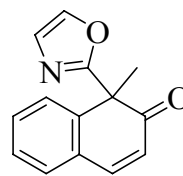
⁸⁴ Allen, J. R.; Biswas, K.; Bryan, M. C.; Burli, R.; Cao, G.-Q.; Frohn, M. J.; Golden, J. E.; Mercede, S.; Neira, S.; Peterkin, T.; Pickrell, A. J.; Reed, A.; Tegley, C. M.; Wang, X. *PCT Int. Appl. WO 2008076427*, 2008; *Chem. Abstr*



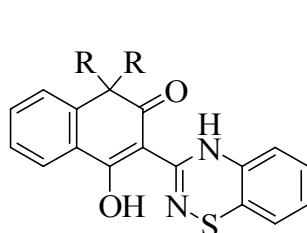
106 R = H
107 R = Me



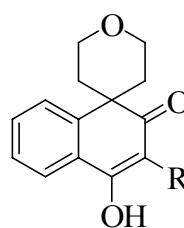
108



109



110 R = alkyl



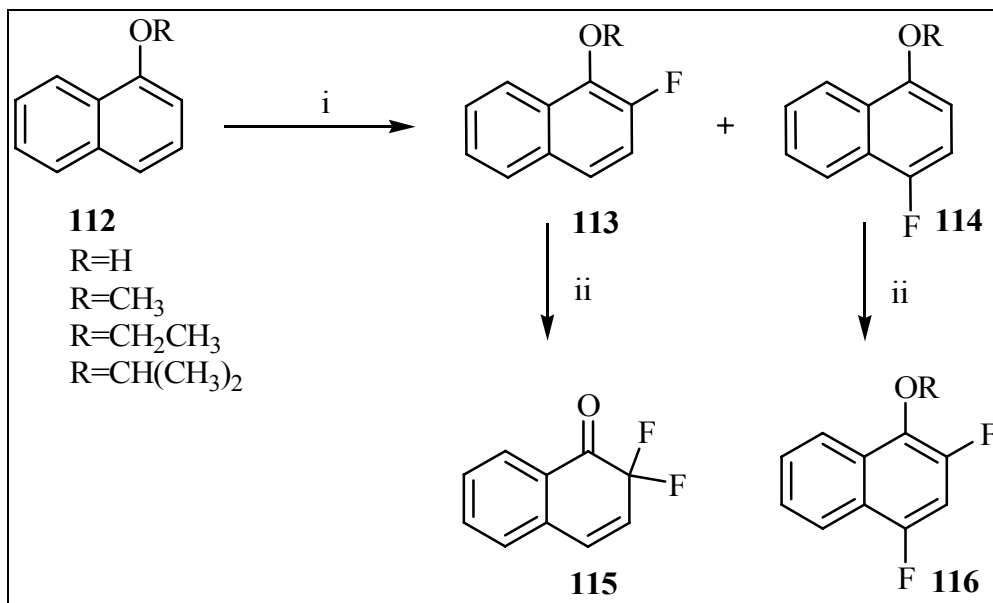
111

Συνθετικές πορείες για το σχηματισμό των 1,1-διϋποκατεστημένων-ναφθαλεν-2(1*H*)-ονών έχουν κατά καιρούς αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Συγκεκριμένα ιδιαίτερη είναι η αναφορά για τη σύνθεση των 1,1-διφθοροναφθαλεν-2(1*H*)-ονών που είναι χρήσιμες ως ενδιάμεσα στη σύνθεση αλλά και ως εργαλεία για τη διευκρίνιση βιολογικών διαδικασιών. Άλλες μέθοδοι σύνθεσης αλλά λιγότερο αποδοτικές είναι μέσω ηλεκτρονιόφιλης φθορίωσης της 2-ναφθόλης με τριφλικά *N*-φθοροπυριδίνια (*N*-fluoropyridinium triflates)⁸⁵, άλατα της *N*-φθοροκινονοκλιδίνης (*N*-fluoroquinuclidinium salts)⁸⁶ και φθορίωση των 1-αλκοξυ-2-φθοροναφθαλενίων, 2-(*N*-ακετυλαμινο)ναφθαλενίων ή 2-ναφθολών με θειικό φθοροξύ του καισίου και τριφθοριούχο βόριο (Σχήμα 54).⁸⁷

⁸⁵ Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563

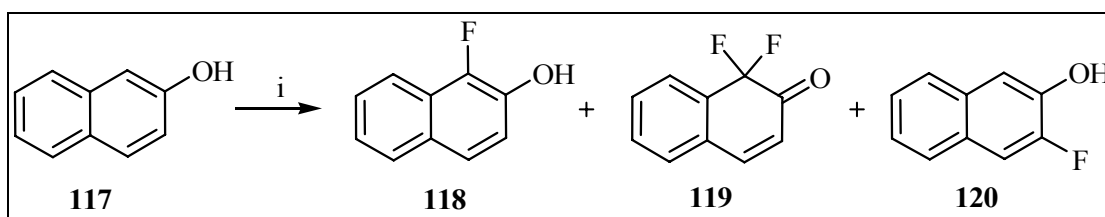
⁸⁶ Banks, R. E.; Besheesh, M. K. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 161

⁸⁷ a) Stavber, S.; Marko Zupan, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3609 b) Patrick, T. B.; Darling, D. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3242.



Σχήμα 54. Συνθήκες αντίδρασης: i) CsSO₄F/BF₃, CH₃CN ii) CsSO₄F

Μία μέθοδος με εξαιρετικά καλή απόδοση της 1,1-διφθοροναφθαλεν-2(1*H*)-όνης **119** ήταν μέσω φθορίωσης της 2-ναφθόλης με 1-φθορο-4-υδροξυ-1,4-διαζονιαδικυκλο[2.2.2]οκτάνιο του δισ(τετραφθοροβοριδίου) (Accufluor™)⁸⁸ αλλά και με φθορίωση της 2-ναφθόλης **117** ή του 2-μεθοξυναφθαλενίου **121** με 1-χλωρομεθυλο-4-φθορο-1,4-διαζονιαδικυκλο[2.2.2]οκτάνιο του δισ(τετραφθοροβοριδίου)[1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)] (Selectfluor™) σε νερό (Σχήμα 55)⁸⁹ και ιονικά διαλύματα (Σχήμα 56).⁹⁰ Η σύνθεση της 1,1-διφθοροναφθαλεν-2(1*H*)-όνης μέσω φθορίωσης της 2-ναφθόλης με Selectfluor™ σε DMF είναι πατέντα.⁹¹



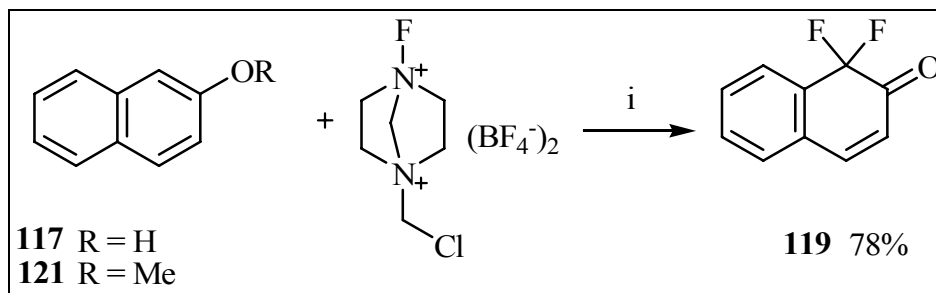
Σχήμα 55. Συνθήκες αντίδρασης: Selectfluor™, διαλύτης

⁸⁸ Stavber, S.; Zupan, M. *Synlett*, **1996**, 693

⁸⁹ Stavber, G.; Zupan, M.; Jereb, M.; Stavber, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4937

⁹⁰ Heravi, M. R. P. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 217.

⁹¹ Klauk-Jacobs, A.; Hayes, K. S.; Taege, R.; Casteel, W.; Lal, G. S. *U.S. Pat. Appl.* 2003149315, 2003; *Chem. Abstr*



Σχήμα 56. Συνθήκες αντίδρασης: H_2O , $60\text{ }^\circ C$

Μεγάλος αριθμός των 1,1-διϋποκατεστημενων-ναφθαλεν-2(1*H*)-ονών έχουν συντεθεί με αμίνωση του 1-μεθυλοναφθαλεν-2-ολικού νατρίου με χλωραμίνη,⁹² μεθλίωση με καταλύτη αλούμινα της 1-μεθυλο-2-ναφθόλης **122** με μεθανόλη (Σχήμα 57),⁹³ οξείδωση της 4-ισοπροπυλο-7-μεθοξυ-1,6-διμεθυλο-2-ναφθόλης με διφαινυλο ανυδρίτη του σεληνίου⁹⁴ καθώς και αντίδραση του ναφθαλεν-2-ολικού νατρίου με ιωδομεθάνιο ή βενζόυλο χλωρίδιο και αλούμινα μαζί με εξαμεθυλοφωσφοροτριαμίδιο (HMPA) συνδεδεμένο σε ρητίνη πολυστυρενίου,⁹⁵ χλωρίωση της 2-ναφθόλης με χλώριο σε οξικό οξύ και αποσύνθεση της 1,1,3,4-тетраχλωροτετραλιν-2-όνης σε υδροξυλικούς διαλύτες,⁹⁶ οξείδωση της 1,1-διμεθυλοναφθαλεν-2(1*H*)-θειόνης με υπεροξείδιο του καλίου,⁹⁷ οξειδωτική κυκλοποίηση των 1-(3,5-διμεθοξυφαινυλο)εξα-1-εν-3,5-διονών διαμέσου ριζών και αιθυλο 5-(3,5-διμεθοξυφαινυλο)-3-οξοπεντ-4-οϊκών εστέρων διαμέσου καταλυτών μαγνησίου(III) (salen)⁹⁸ και ιωδοσυλοβενζολίου,⁹⁹ και οξείδωση των ρακεμικών και εναντιομερικά εμπλουτισμένων 1,1-διμεθυλο-1,2-διϋδروναφθαλεν-2-ολών. Πρόσφατα, ένας αριθμός 1,1-διαλλυλοναφθαλεν-2(1*H*)-ονών συντέθηκαν με αντίδραση μετάθεσης Claisen από τα 1-αλλυλο-2-(αλλυλοξυ)ναφθαλένια χρησιμοποιώντας σίλικα και μικροκύματα και στη συνέχεια κλείσιμο του δακτυλίου με μετάθεση υποβοηθούμενη από τον μέσω καταλύτη Grubbs δεύτερης γενιάς, για να δώσει τις 2'*H*-σπείρο[κυκλοπεντ-3-εν-1,1'-ναφθαλεν]-2'-όνες¹⁰⁰ σε πολύ καλές αποδόσεις.

⁹² Paquette, L. A.; Farley, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3595

⁹³ Klemm, L. H.; Klopfenstein, C. E.; Shabtai, J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1069

⁹⁴ Jeffs, P. W.; David G. Lynn, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1617

⁹⁵ Bram, G.; Geraghty, N.; Nee, G.; Seyden-Penne, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 325.

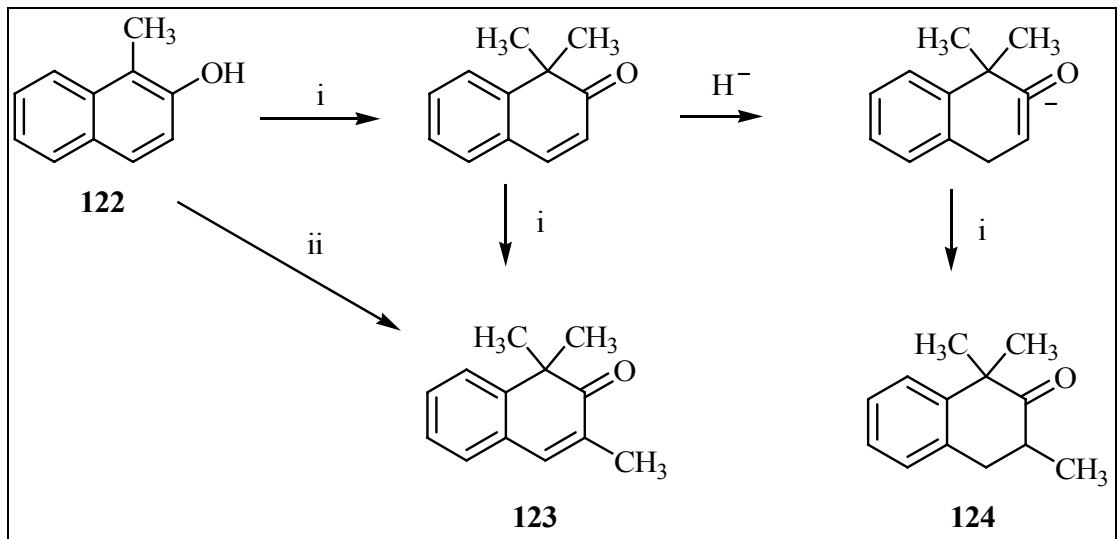
⁹⁶ Brittain, J. M.; Calvert, D. J.; de la Mare, P. B. D.; Jones, T. C.; Paul A. Newman, P.A.; Waters, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 247

⁹⁷ Rao, V. P.; Ramamurthy, V. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2169

⁹⁸ Jamie, J. F.; Rickards, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3613

⁹⁹ Adam, W.; Humpf, H.-U.; Roschmann, K. J.; Saha-Möller, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5796.

¹⁰⁰ Kotha, S.; Mandal, K.; Tiwari, A.; Mobin, S. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8024



Σχήμα 57. Συνθήκες αντίδρασης: i) CH_3OH , ii) $2 CH_3OH$

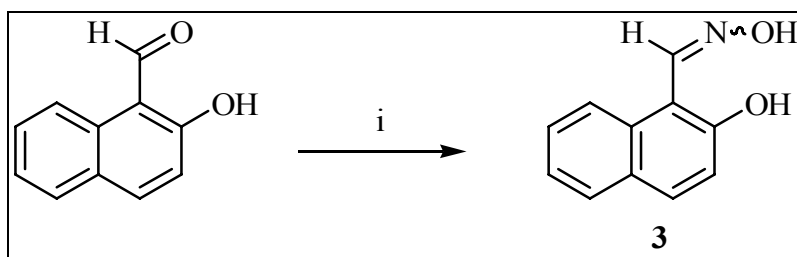
2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με διακετοξυϊωδοβενζόλιο και άλλα οξειδωτικά

Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της οξείδωσης της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με διακετοξυϊωδοβενζόλιο (IBD ή PIDA) χρησιμοποιώντας ως διαλύτη της αντίδρασης διάφορες αλκοόλες, ενώ χρησιμοποιήθηκαν και άλλα οξειδωτικά όπως π.χ. η 2,3-διχλωρο-5,6-δικυανοβενζοκινίνη (DDQ) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, το *N*-χλωροηλεκτριμίδιο (NCS) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, το *N*-χλωροηλεκτριμίδιο (NCS) με β-κυκλοδεξτρίνη σε διαλύτη ακετόνη και νερό και το υπερβορικό νάτριο (SPB) σε διαλύτη νερό.

2.2 Σύνθεση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης

Η οξίμη της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** παρασκευάζεται¹⁰¹ από την αντίστοιχη αλδεΐδη με προσθήκη υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης σε διαλύτη αιθανόλη και όξινου ανθρακικού νατρίου.



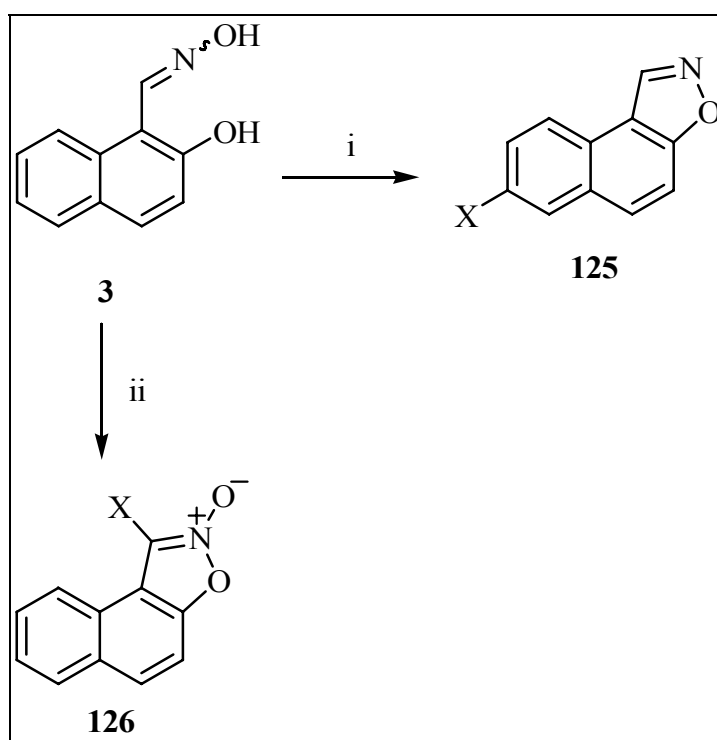
Σχήμα 58. Συνθήκες αντίδρασης: $NH_2OH.HCl$, $EtOH$

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή η οξίμη **3** της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης αντέδρασε με έναν αριθμό επιλεγμένων οξειδωτικών, με αποτέλεσμα να δώσει διαφορετικά προϊόντα σε κάθε περίπτωση, οπότε και ελέγχθηκε ο τρόπος δράσεις τους. Οι αντιδράσεις παρουσίασαν ενδιαφέρον και με σκοπό τον εμπλουτισμό των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση της έρευνας αυτής χρησιμοποιήθηκαν και επιπλέον οξειδωτικά.

¹⁰¹ Frederick, D. C. *J. Chem. Soc.* **1931**, 24, 95

2.3 Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με NBS/NCS

Ενώ είχε ήδη χρησιμοποιηθεί⁴ ο συνδυασμός NBS/CH₂Cl₂ αλλά και NBS/β-κυκλοδεξτρίνης έγιναν δύο ακόμα αντιδράσεις αλλά αντί για NBS χρησιμοποιήθηκε NCS με τις ήδη γνωστές συνθήκες. Τα αποτελέσματα ήταν όμοια όπως προηγουμένως (Σχήμα 59). Με NBS/ CH₂Cl₂ το προϊόν ήταν το 7-βρωμοναφθο-[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **125** με 37% απόδοση, ενώ με NCS/β-κυκλοδεξτρίνη απέδωσε το 1-χλωροναφθο-[1,2-*d*]ισοξαζο-2-οξείδιο **126** με 35% απόδοση. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι στην πρώτη αντίδραση συμβαίνει ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση και κυκλοαφυδάτωση, ενώ στη δεύτερη αντίδραση συμβαίνει οξείδωση προς το ενδιάμεσο ναφθονιτροδοκικονομεθίδιο το οποίο υπόκειται σε exo-trig κυκλοποίηση.⁴



Σχήμα 59. Συνθήκες αντίδρασης: i) NBS or NCS (2mmol), CH₂Cl₂ ii) NBS or NCS (1mmol), β-cyclodextrin (1mmol), acetone, H₂O

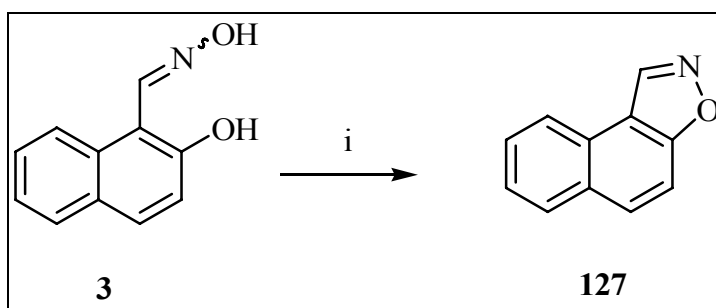
2.4 Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με DDQ

Ένα ακόμα οξειδωτικό που επιλέχθηκε ήταν το DDQ το οποίο όπως αναφέρει η βιβλιογραφία¹⁰² είχε χρησιμοποιηθεί για παρόμοιες οξειδώσεις και ως αποτέλεσμα είχε το

¹⁰² a) Prashant, A.; Kurpadanam, G.L.D.; Srimanarayama, G. *BCJ*, **1992**, 6 5 , 1191 b) Jain, A.C.; Khazanchi, R.; Kumar, A. *BCJ*, **1979**, 5 2 , 1203 c) Imafuku, K. ; Fujita, R. *Chem. Express*, **1991**, 6 , 323 d) Lewis, J.R.; Paul, J.C. *J.Chem.Soc.*, **1981**, 770

σηματισμό 1,2-βενζοϊσοξαζολίων.¹⁰³ Οι ενώσεις που περιέχουν τον εν λόγω δακτύλιο αποτελούν μια σημαντική κατηγορία με ευρύτατες συνθετικές εφαρμογές και αποτελούν δομικές μονάδες πολλών μορίων με βιολογικό ενδιαφέρον που είναι σημαντικά ενδιάμεσα στη φαρμακευτική χημεία. Πολλές είναι οι συνθετικές μέθοδοι σύνθεσης αυτών μεταξύ των οποίων οι αντιδράσεις των 2-υδροξυαρυλοαλδοξιμών και κετοξιμών με (i) θειονυλο χλωρίδιο σε πυριδίνη,¹⁰⁴ (ii) ισοκυανικό τριχλωροακετύλιο,¹⁰⁵ (iii) οξικός ανυδρίτης (Ac₂O) και ανθρακικό κάλιο (K₂CO₃),¹⁰⁶ (iv) οξικός ανυδρίτης (Ac₂O) σε πυριδίνη.¹⁰⁷

Ο συνδυασμός της DDQ με τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃) σε διχλωρομεθάνιο χρησιμοποιήθηκε για την οξειδωτική κυκλοποίηση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** σε ήπιες συνθήκες και χωρίς σχηματισμό παραπροϊόντων. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν ο σχηματισμός του ναφθοϊσοξαζολίου **127** σε πολύ καλή απόδοση 91%.



Σχήμα 60. Συνθήκες αντίδρασης: oxime (1 mmol), DDQ (1.5 mmol), PPh₃ (1.5 mmol), CH₂Cl₂

Η αντίδραση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί από τον Iranpoor και τους συνεργάτες του¹⁰³ για την μετατροπή 2-υδροξυαρυλοαλδοξιμών και κετοξιμών σε 1,2-βενζοϊσοξαζόλια. Βασιζόμενοι στην εργασία αυτή για την οξειδωτική κυκλοποίηση της οξίμης **3** προς το ναφθοϊσοξαζόλιο **127**, προτείνουμε ότι μεσολαβεί ο σχηματισμός της ένωσης προσθήκης **I** σχηματιζόμενη με προσφορά ζεύγους ηλεκτρονίων από το σ-τροχιακό της τριφαινυλοφωσφίνης στο π-τροχιακό της καρβονυλο ομάδας της οξίμης **3** στο θετικά φορτισμένο άτομο του φωσφόρου αυτού του ενδιάμεσου προς το ενδιάμεσο οξίμης-PPh₃ **II** όπου η ναφθολική υδροξύλο ομάδα προσβάλλει ενδομοριακά το άτομο αζώτου με αποτέλεσμα την κυκλοποίηση προς το ναφθοϊσοξαζόλιο **127** και την απόσπαση τριφαινυλοφωσφίνης (Σχήμα 61).

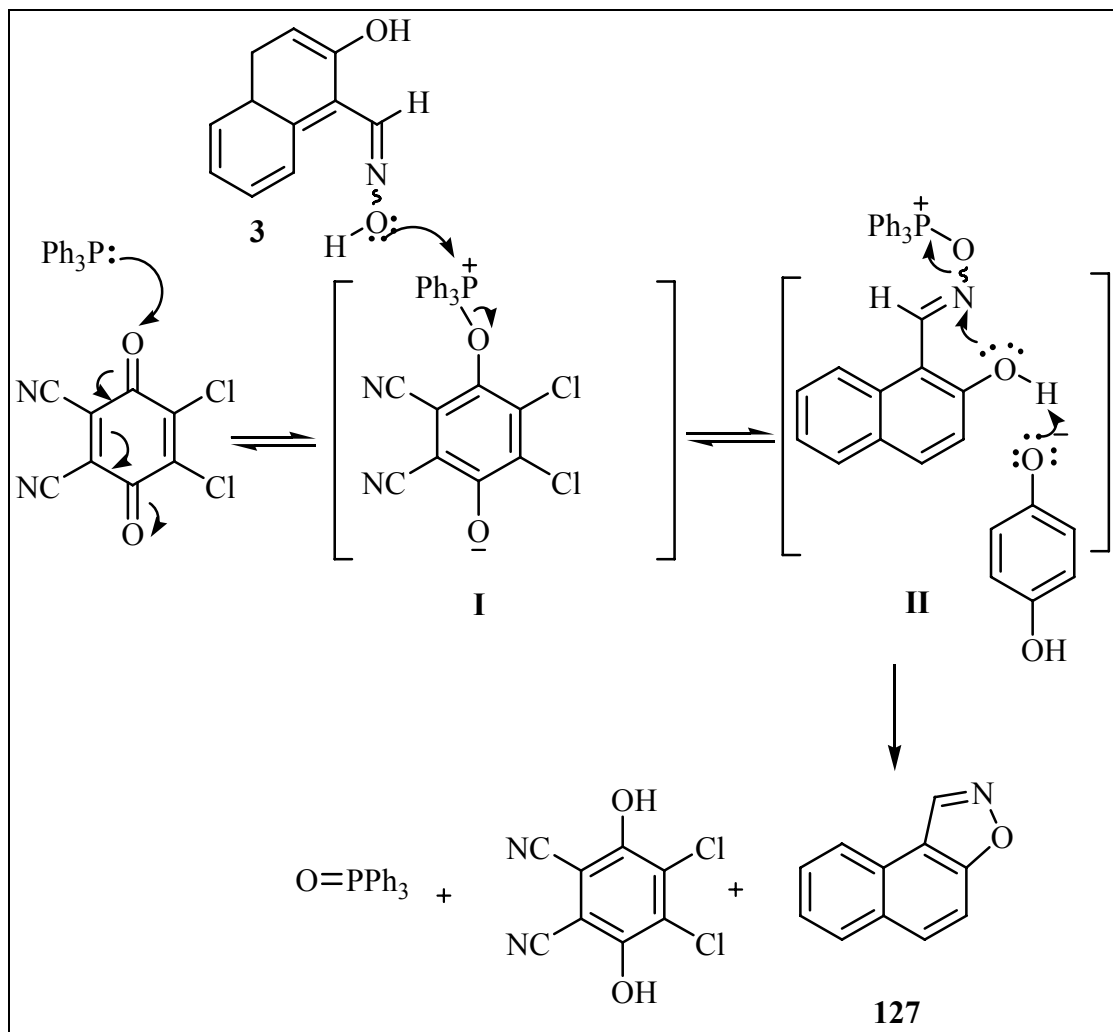
¹⁰³ Iranpoor N.; Firouzabadi H.; Nowrouzi N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8247

¹⁰⁴ Kalkote, U. R.; Goswami, D. D. *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 1847

¹⁰⁵ Stokker, G. J. *Org. Chem.* **1983**, 48, 2613

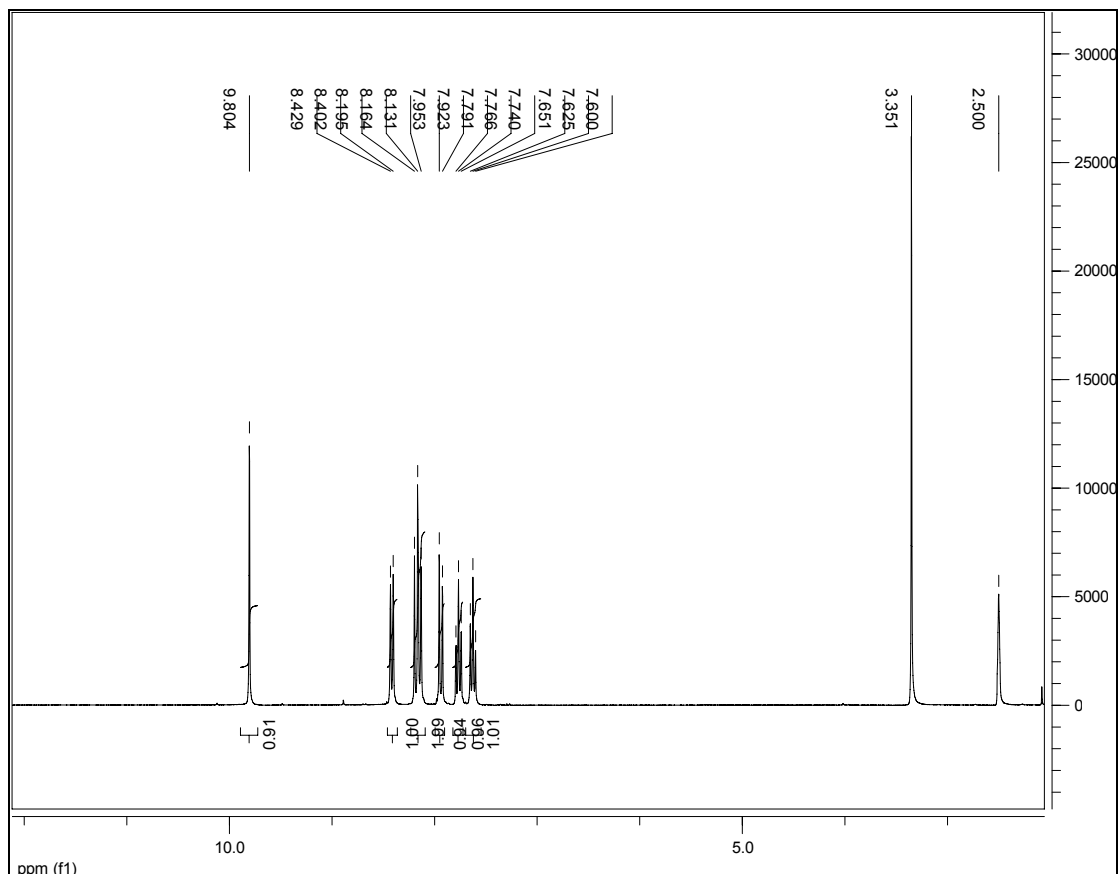
¹⁰⁶ Roman, G.; Comanita, E.; Comanita, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1617

¹⁰⁷ Jain, M.; Kwon, C. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5428



Σχήμα 61. Μηχανισμός οξειδωτικής κυκλοποίησης της οξίμης **3** με DDQ και PPh_3 .

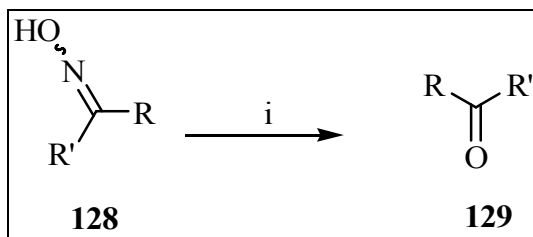
Χαρακτηριστικό της ένωσης αυτής είναι ο συντονισμός του μινικού πρωτονίου στα 9.80 ppm και η απουσία των πρωτονίων των δυο υδροξυλομάδων της οξίμης, όπως φαίνεται και στο φάσμα $^1\text{H NMR}$ της ένωσης (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **127**.

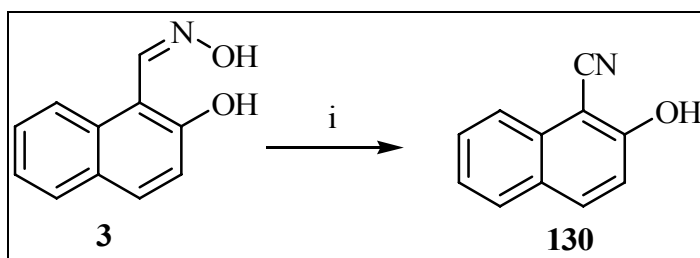
2.5 Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με SPB

Το υπερβορικό νάτριο (SPB), έχει χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις με οξίμες **128** από τον Bandgar και τους συνεργάτες του.²⁰ Η αντίδραση έγινε σε οξικό οξύ και θερμοκρασία 90-95°C με αποτέλεσμα τη διάσπαση των οξιμών στις αντίστοιχες καρβονυλικές ενώσεις **129**. Η χρησιμότητα αυτής της αντίδρασης στηρίζεται στη δυνατότητα σύνθεσης οξιμών από μη καρβονυλικές ενώσεις και προσφέρει εναλλακτική μέθοδο σύνθεσης αλδεϋδών και κετονών. Η διαδικασία που προτείνεται οδηγεί στην ανάκτηση των καρβονυλικών ενώσεων (Σχήμα 62) και ειδικά αυτών που προέρχονται από τις κετοξίμες, αφού οι αποδόσεις είναι χαμηλές για αυτές που προέρχονται από τις αντίστοιχες αλδεΐδες.



Σχήμα 62. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, CH_3COOH

Στην περίπτωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** μετά από οξείδωσή της με το SPB σχηματίστηκε το 2-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **130** σε απόδοση 76%. Μετά από έλεγχο για την εύρεση των κατάλληλων συνθηκών της αντίδρασης και αφού πραγματοποιήθηκαν αρκετά πειράματα τόσο σε συνήθειες συνθήκες αντίδρασης όσο και με τη βοήθεια της ακτινοβολίας μικροκυμάτων καταλήξαμε στη χρήση των μικροκυμάτων με περίσσεια οξειδωτικού (τέσσερα ισοδύναμα) σε διαλύτη νερό. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε και με οξείκό οξύ με το ίδιο αποτέλεσμα. Χαρακτηριστικό είναι η απορρόφηση του OH της ναφθόλης που εμφανίζεται στα 11.63 ppm στο φάσμα ^1H NMR και η απορρόφηση της νιτρίλο ομάδας στα 2218 cm^{-1} στο φάσμα IR.



Σχήμα 63. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4 eq), H_2O , MW, 150W, 80°C , 9 min.

Η σύνθεση αρωματικών νιτρίλιων από αρωματικές οξίμες είναι ήδη γνωστή στη βιβλιογραφία,¹⁰⁸ και σύμφωνα με την οποία τα νιτρίλια παράγονται μετά από αντίδραση αφυδάτωσης των ανάλογων οξιμών. Πολλά αφυδατικά μέσα έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί μεταξύ των οποίων, η τριφαινυλοφωσφίνη και ο τετραχλωράνθρακας σε ακετονιτρίλιο,¹⁰⁹ το αντιδραστήριο Burgess,¹¹⁰ το διοξείδιο του σεληνίου σε χλωροφόρμιο¹¹¹ κλπ. αλλά δεν έχουν αποδειχθεί αρκετά ικανά. Οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους απαιτούν εκρηκτικά, τοξικά, ακριβά και μη εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια. Έτσι νέες συνθετικές μέθοδοι με χρήση αντιδραστηρίων με περισσότερα πλεονεκτήματα είναι πάντα

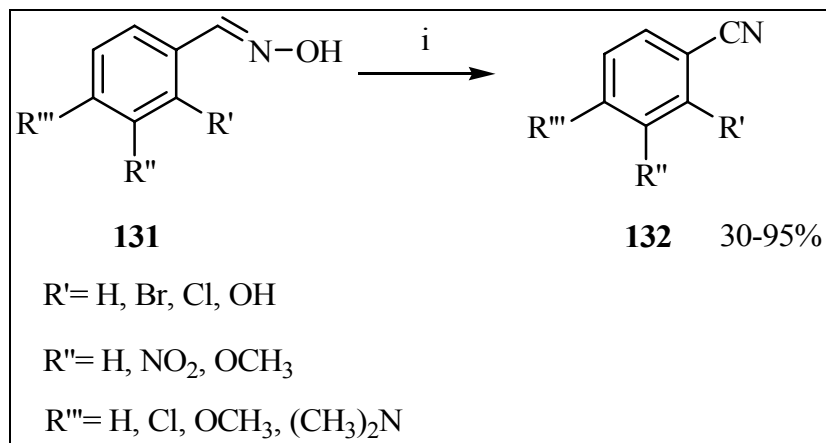
¹⁰⁸ March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley-Interscience: New York, **1985**, 1169.

¹⁰⁹ J. N. Kim; K. H. Chung; E. K. Pyn, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2785.

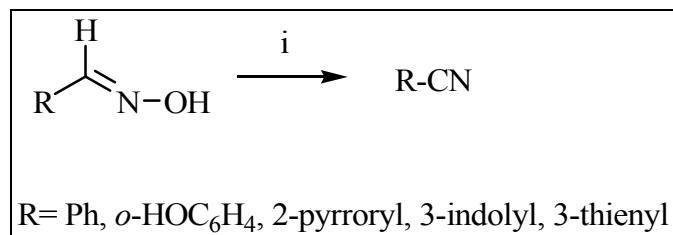
¹¹⁰ J. Binoy; M. S. Sulatha; P. Madhavan Pillai; S. Prathapan, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1509.

¹¹¹ G. Sosnovsky; J. A. Krogh, *Synthesis* **1978**, 703.

επιθυμητές. Ο Hegedüs και οι συνεργάτες του¹¹² χρησιμοποίησαν αρωματικές βενζαλδοξίμες, Ersorb-4 (E4), έναν εμπορικά διαθέσιμο ζεόλιθο και ακτινοβολία μικροκυμάτων για τη σύνθεση νιτριλίων (Σχήμα 64). Ενώ ο Campbell και οι συνεργάτες του¹¹³ χρησιμοποίησαν molecular sieves για να καταλύσουν την αφυδάτωση και πέτυχαν τη μετατροπή οξιμών σε νιτρίλια σε καλές αποδόσεις 63-97% (Σχήμα 65).



Σχήμα 64. Συνθήκες αντίδρασης: E4, MW, 150-300W, 4-10 min



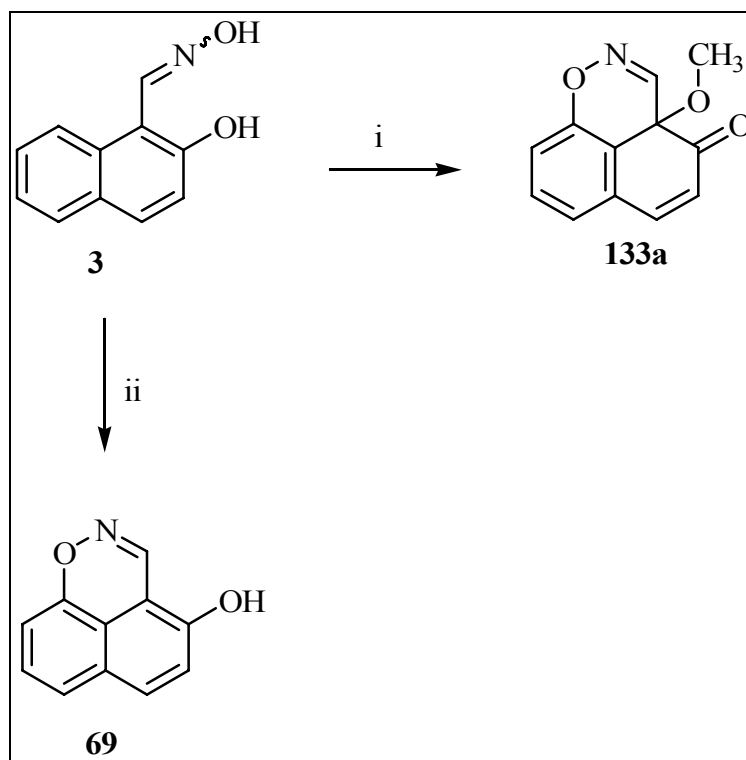
Σχήμα 65.

¹¹² Hegedüs A.; Cwik, A.; Hell, Z.; Horváth, Z.; Esek Á.; Uzsokic, M. *Green Chemistry* **2002**, *4*, 618

¹¹³. Campbell J A.; McDougald, G.; McNab, H.; Rees, L. V. C.; Tyas, R. G *Synthesis* **2007**, *20*, 3179

2.6 Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με IBD

Το διακετοξυιωδοβενζόλιο (IBD), είχε ήδη χρησιμοποιηθεί για την οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3**. Οι αντιδράσεις επαναλήφθηκαν με τις ίδιες συνθήκες ώστε να επιβεβαιωθεί η επαναληψιμότητα των αντιδράσεων. Η αντίδραση της οξίμης **3** με IBD σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο έδωσε την αναμενόμενη ναφθοοξαζίνη **69** σε 73% απόδοση, ενώ η ίδια αντίδραση αλλά σε διαλύτη μεθανόλη έδωσε ένα πρωτότυπο προϊόν **133a** ο μηχανισμός του οποίου θα περιγραφεί παρακάτω.

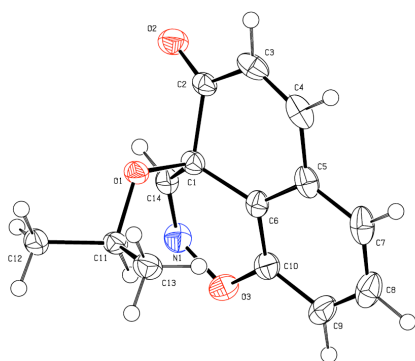


Σχήμα 66. Συνθήκες αντίδρασης: i) IBD, MeOH, ii) IBD, CH₂Cl₂

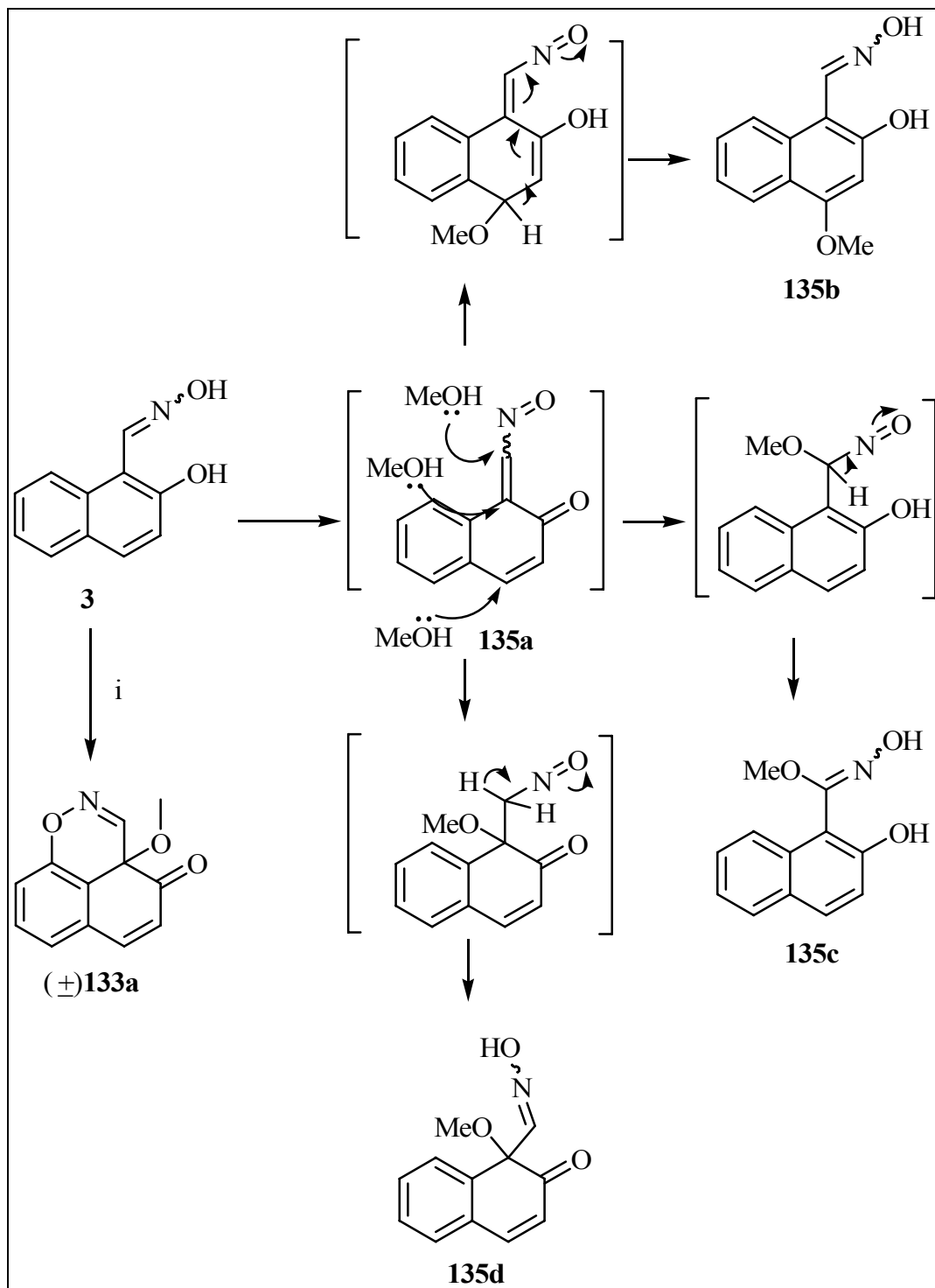
2.6.1 Σύνθεση των Ναφθαλεν-2(1H)-όνων

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται μία νέα σύνθεση δύο σταδίων των 1,1-διϋποκατεστημενων-8-υδροξυναφθαλεν-2(1H)-ονών **133a-g** (Πίνακας 4) και 1-αλκοξυ-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδρόναφθαλεν-1-καρβονιτριλίων **134a-g** (Πίνακας 5), από την οξίμη της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης και αλκοξυλίωσης των 3α-αλκοξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3αH)-ονών **133a-g**, ακολουθούμενη από θερμική διάνοιξη του δακτυλίου. Χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι σύνθεσης ο συμβατικός αλλά και η σύνθεση με τη χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων.

Βασιζόμενοι σε προηγούμενα αποτελέσματα όπου η οξίμη της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** υπόκειται σε *o*- και *peri*-οξειδωτική κυκλοποίηση με τετραοξικό μόλυβδο οπότε και σχηματίζεται ένα διμερές μαζί με τη ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνη, μέσω του ενδιάμεσου ναφθονιτρωδοκινονομεθιδίου **135a**, θεωρήθηκε ότι η οξείδωση της οξίμης **3** με IBD σε μεθανόλη οδηγείται μέσω του ενδιάμεσου **135a** ακολουθούμενη από προσθήκη τύπου Michael από το διαλύτη, να έχει δώσει τα προϊόντα προσθήκης **135b**, **135c** ή/και **135d** (Σχήμα 67). Όταν η οξίμη **3** αντέδρασε με δύο ισοδύναμα IBD σε διαλύτη μεθανόλη και απομονώθηκαν τα τελικά προϊόντα της αντίδρασης τα φάσματα ^1H NMR, ^{13}C NMR και μαζών δεν συμφώνησαν με ένα από τα αναμενόμενα προϊόντα **135b**, **135c** ή **135d**. Η δομή της ένωσης αυτής αποσαφηνίστηκε συγκρίνοντας την κρυσταλλογραφία ακτίνων-X και τα φάσματα NMR του προϊόντος της αντίδρασης που πραγματοποιήθηκε με τις ίδιες συνθήκες αλλά σε διαλύτη ισοπροπυλική αλκοόλη. Η μοριακή δομή του προϊόντος αυτού είναι κεντροσυμμετρική.



Εικόνα 6. ORTEP διάγραμμα της μοριακής δομής της ένωσης **133d**.

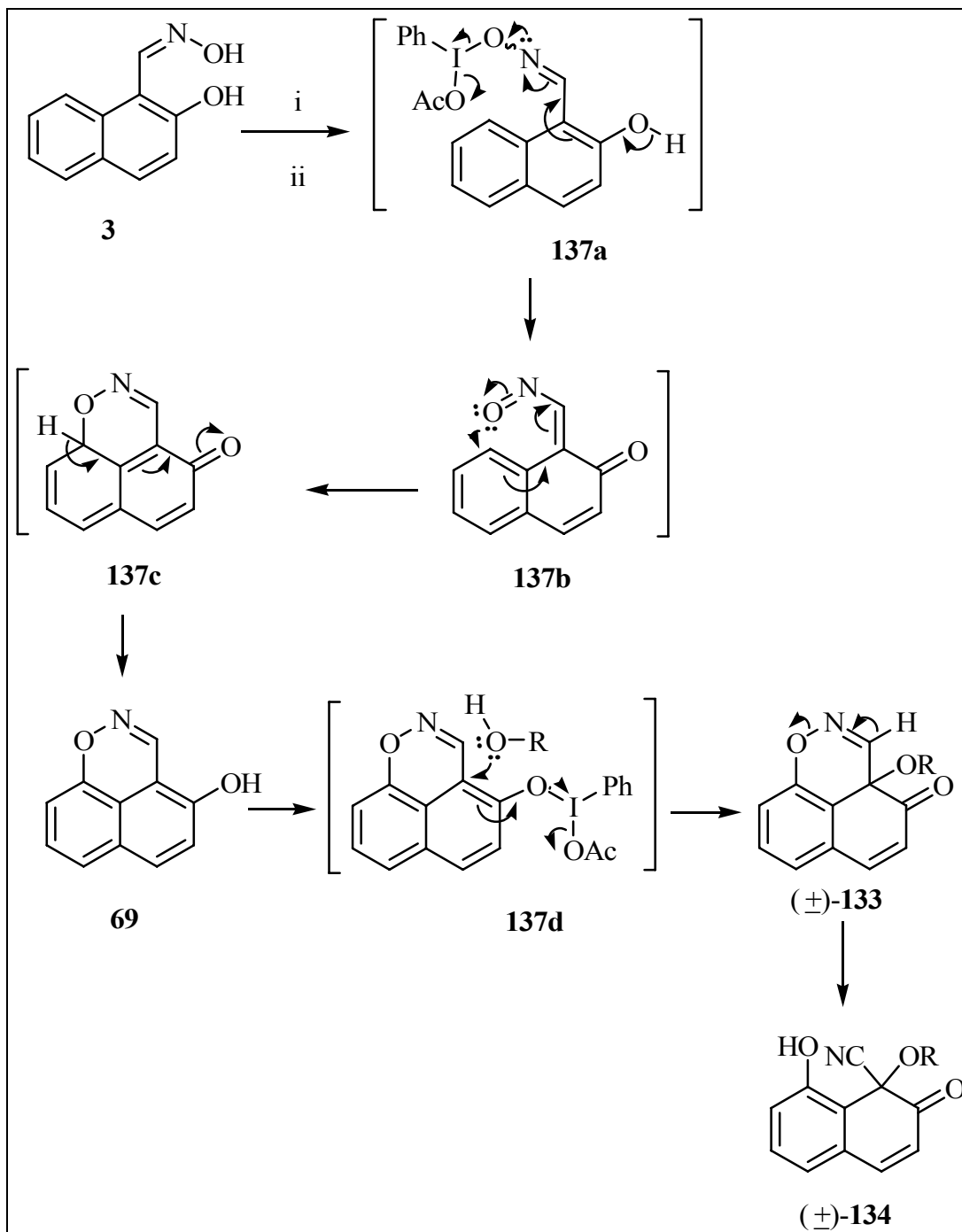


Σχήμα 67. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, ROH

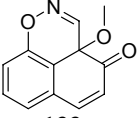
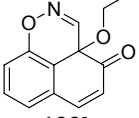
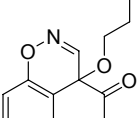
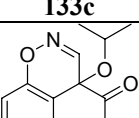
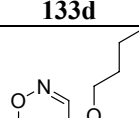
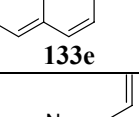
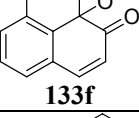
Η αντίδραση της ένωσης **3** με IBD επαναλήφθηκε παρουσία και άλλων αλκοολών όπως αιθανόλης, *n*-προπανόλης, *n*-βουτανόλης, αλλυλικής αλκοόλης και κυκλοεξανόλης. Με σκοπό τη μείωση του χρόνου της αντίδρασης αλλά και τη βελτιστοποίηση των αποδόσεων οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων. Έλεγχος

διαφορετικών παραμέτρων θερμοκρασίας, χρόνου και ισχύος οδήγησαν στη χρήση των συγκεκριμένων συνθηκών. Ο βέλτιστος χρόνος αντίδρασης κυμάνθηκε από 4-9 λεπτά και τα αντίστοιχα προϊόντα απομονώθηκαν σε ποσοστά που κυμαίνονται από 62-79%. Από τη σύγκριση των χρόνων της αντίδρασης αλλά και των αποδόσεων φαίνεται ότι η χρήση μικροκυμάτων ευνοεί την αντίδραση μειώνοντας το χρόνο της και αυξάνοντας την απόδοση των επιθυμητών προϊόντων εκτός από μία περίπτωση.

Προσπάθειες βελτιστοποίησης της απόδοσης, του χρόνου αντίδρασης αλλά και της ποσότητας του οξειδωτικού που θα χρησιμοποιούνταν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι 2.05 ισοδύναμα IBD επαρκούσαν για όλες τις αλκοόλες ενώ ο χρόνος αντίδρασης κυμαίνεται από 40 έως 70 λεπτά. Ένας πιθανός μηχανισμός για το σχηματισμό των 1,1-διϋποκατεστημενων-8-υδροξυναφθαλεν-2(1*H*)-ονών **133a-g** και η θερμική διάνοιξη των 1,1-διϋποκατεστημενων-8-υδροξυναφθαλεν-2(1*H*)-ονών **133a-g** προς τα 1-αλκοξυ-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδروναφθαλεν-1-καρβονιτρίλια **134a-g**, παρουσιάζεται στο Σχήμα 68. Οι αποδόσεις παρουσιάζονται στους Πίνακας 4 και 5.



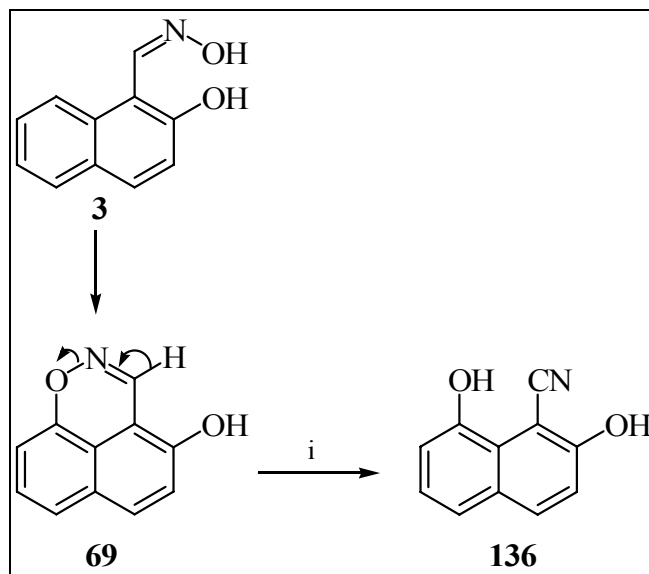
Σχήμα 68. Συνθήκες αντίδρασης: i) $PhI(OAc)_2$, ROH, rt, 40-70 min ii) $PhI(OAc)_2$, ROH, M.W., 150 W, 40 °C, 4-7 min

Α/Α	Προϊόν	Απόδοση (%)	
		Συμβατική μέθοδος θέρμανσης	Ακτινοβολία μικροκυμάτων
1	 133a	65	79
2	 133b	63	69
3	 133c	59	70
4	 133d	56	62
5	 133e	55	64
6	 133f	53	71
7	 133g	57	62

Πίνακας 4

Σε προηγούμενη έρευνα¹¹⁴ σχετικά με τη σύνθεση της 4-υδροξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης **69** μέσω οξείδωσης της οξίμης **3**, παρουσιάστηκε η δυνατότητα θέρμανσης του προϊόντος με DMF στους 120°C, οπότε και προκλήθηκε διάνοιξη του δακτυλίου με αποτέλεσμα το σχηματισμό του 2,8-διυδροξυναφθαλεν-1-καρβονιτριλίου **136** (Σχήμα 69).

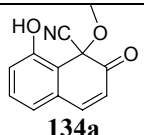
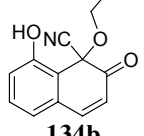
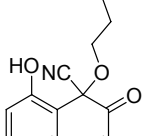
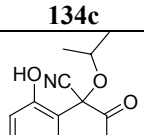
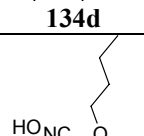
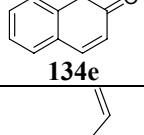
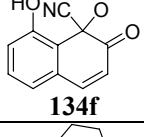
¹¹⁴ Supsana, P.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1845



Σχήμα 69. Συνθήκες αντίδρασης: DMF, 120 °C

Γενικότερα η αντίδραση αυτή είναι σημαντική γιατί συνεπάγεται ενδομοριακή πυρηνόφιλη υδροξυλίωση. Η υδροξυλίωση και η οξυγόνωση είναι σημαντικές βιολογικές διαδικασίες.¹¹⁵ Σκεφτήκαμε ότι μία παρόμοια διάνοιξη θα συνέβαινε και στην περίπτωση των προϊόντων **133a-g** με παρόμοιο τρόπο. Έτσι η θέρμανση των προϊόντων παρουσία DMF στους 120°C για 30 λεπτά είχε ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη του δακτυλίου και το σχηματισμό των αντίστοιχων 1-αλκοξυ-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδروναφθαλεν-1-καρβονιτριλίων **134a-g**, σε αποδόσεις 77-82% (Πίνακας 5). Η χρήση των μικροκυμάτων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου αντίδρασης στα 4 λεπτά ενώ οι αποδόσεις εμφάνισαν μικρή αύξηση 4-8%, ενώ μικρή ήταν η μείωση της απόδοσης του προϊόντος **134d** κατά 2% (Πίνακας 5).

¹¹⁵ (a) Holland, H. L.; *Adv. Appl. Microbiol.* **1997**, *44*, 125. (b) Di Gennaro, Galli, E.; Albini, G.; Pelizzoni, F.; Sello, G.; Pestetti, G. *Res. Microbiol.* **1997**, *148*, 355

Α/Α	Προϊόν	Απόδοση (%)	
		Συμβατική μέθοδος θέρμανσης	Ακτινοβολία μικροκυμάτων
1	 134a	82	88
2	 134b	78	86
3	 134c	78	82
4	 134d	82	80
5	 134e	78	84
6	 134f	77	83
7	 134g	78	86

Πίνακας 5

Με σκοπό να επιβεβαιωθεί το πρώτο βήμα της αντίδρασης, προς τα προϊόντα **133a-g** μέσω του ενδιάμεσου **69**, η αρχική οξίμη **3** αφέθηκε να αντιδράσει με ένα ισοδύναμο IBD σε μεθανόλη. Η αντίδραση είχε ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιάμεσου **69** και της αρχικής οξίμης σε ποσοστό 60% και 32% αντίστοιχα. Η περαιτέρω αντίδραση του ενδιάμεσου **69** με άλλο ένα ισοδύναμο του οξειδωτικού πάλι σε διαλύτη μεθανόλη έδωσε

τελικά την επιθυμητή 3a-μεθοξυναφθοοξαζιν-4(3aH)-όνη **133a** σε 75% απόδοση. Επομένως χωρίς αμφιβολία η ναφθοοξαδιαζίνη **69** είναι όντως το ενδιάμεσο της αντίδρασης αυτής.

Προσπάθειες έγιναν και με *t*-βουτανόλη ως διαλύτη, η οποία όμως δεν αντέδρασε για να δώσει την αντίστοιχη ένωση **133** παρά μόνο την ένωση **69** σε απόδοση 80%, ενώ το υπόλοιπο 20% ήταν η αρχική οξίμη που δεν αντέδρασε. Είναι πολύ πιθανό λόγω στερικών παραγόντων η *t*-βουτανόλη να μην είναι δυνατό να προσβάλλει το ενδιάμεσο **137d** το οποίο τελικά και υδρολύεται πίσω στο **69**. Επίσης χρησιμοποιήθηκε και η φαινόλη σε διαλύτη ακετονιτρίλιο ή διχλωρομεθάνιο σε διάφορους συνδυασμούς ισοδυνάμων αλλά δεν ήταν δυνατό να απομονωθεί η ανάλογη ένωση **133** παρά μόνον ίχνη αυτής όπως φάνηκε από το φάσμα μάζας. Στο επόμενο στάδιο της αντίδρασης αυτής προτείνεται ότι το ενδιάμεσο **137d** υπόκειται σε πυρηνόφιλη προσβολή από την εκάστοτε αλκοόλη στη θέση C-3a με αποτέλεσμα το σχηματισμό της ένωσης **133** με την ταυτόχρονη απελευθέρωση ενός μορίου φαινυλο ιωδίου και οξικού οξέος. Υπάρχουν ενδείξεις τέτοιου είδους αντιδράσεων στη βιβλιογραφία όπως η οξειδωτική αλκοξυλίωση των 2,3-διυποκατεστημένων ινδολίων στα αντίστοιχα 3-αλκοξυινδολένια με τη χρήση του διακετοξυιωδοβενζολίου,¹¹⁶ των 4-αλκυλο- και 4-αλκοξυ-φαινολών στις αντίστοιχες 4-αλκυλο-4-μεθοξυ- και 4-αλκοξυ-4-μεθοξυ-κυκλοεξαδιονών¹¹⁷, όπως επίσης, η οξειδωτική κυκλοποίηση των 2'-αλκενυλο-υποκατεστημένων *p*-φαινυλο φαινολών στις σπείρο 2,5-κυκλοεξαδιόνες.¹¹⁸ Το στάδιο της θερμικής διάνοιξης της αντίδρασης υποθέτει ότι το DMF ως διαλύτης στη θερμοκρασία των 120°C προκαλεί τη διάσπαση του δεσμού O–N της ένωσης **133** με διαδοχική απόσπαση του ιμινικού πρωτονίου που μεταφέρεται στο άτομο του οξυγόνου στη θέση 8 της ένωσης **134**. Μία παρόμοια αντίδραση είχε αναφερθεί σε προηγούμενη εργασία του κ. Βαρβούνη και των συνεργατών του.¹¹⁴

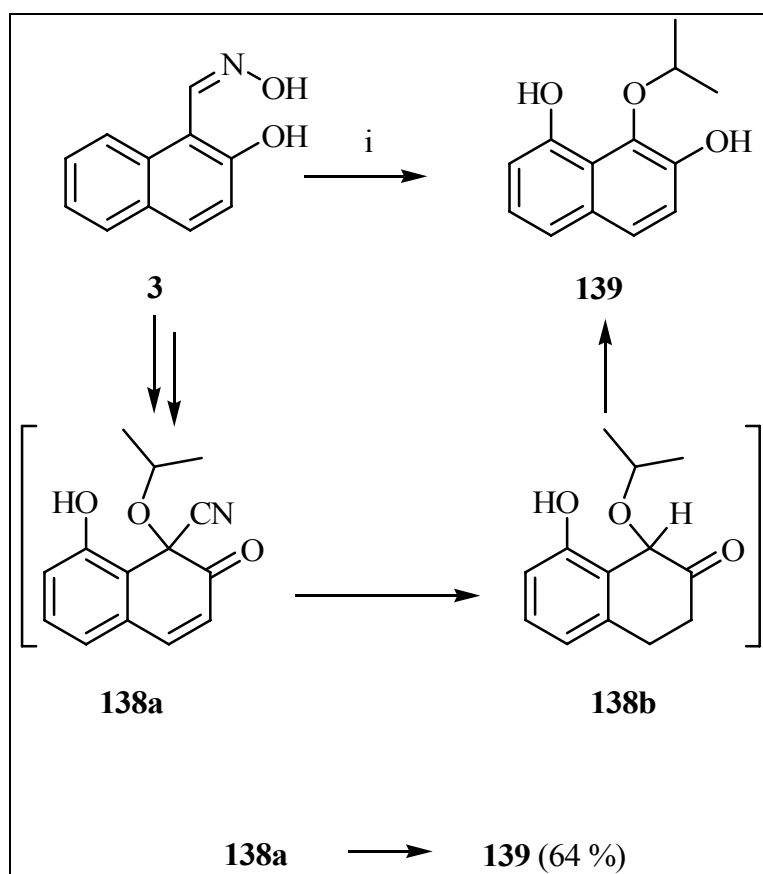
Μελετήθηκε και η δυνατότητα διεξαγωγής της αντίδρασης αυτής σε ένα μόνο βήμα, δηλαδή τον άμεσο μετασχηματισμό της οξίμης **3** στα αντίστοιχα αλκοξυναφθαλενοκαρβονιτρίλια **134**, με δύο ισοδύναμα IBD σε διαλύματα αλκοολών με χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων. Η αντίδραση δοκιμάστηκε σε διαλύτη ισοπροπυλικής αλκοόλης. Προς έκπληξή μας το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν η 8-ισοπροποξυναφθαλεν-1,7-διόλη **139** σε απόδοση 64%.

¹¹⁶ Awand, D. V. C.; Vincent, A. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1589

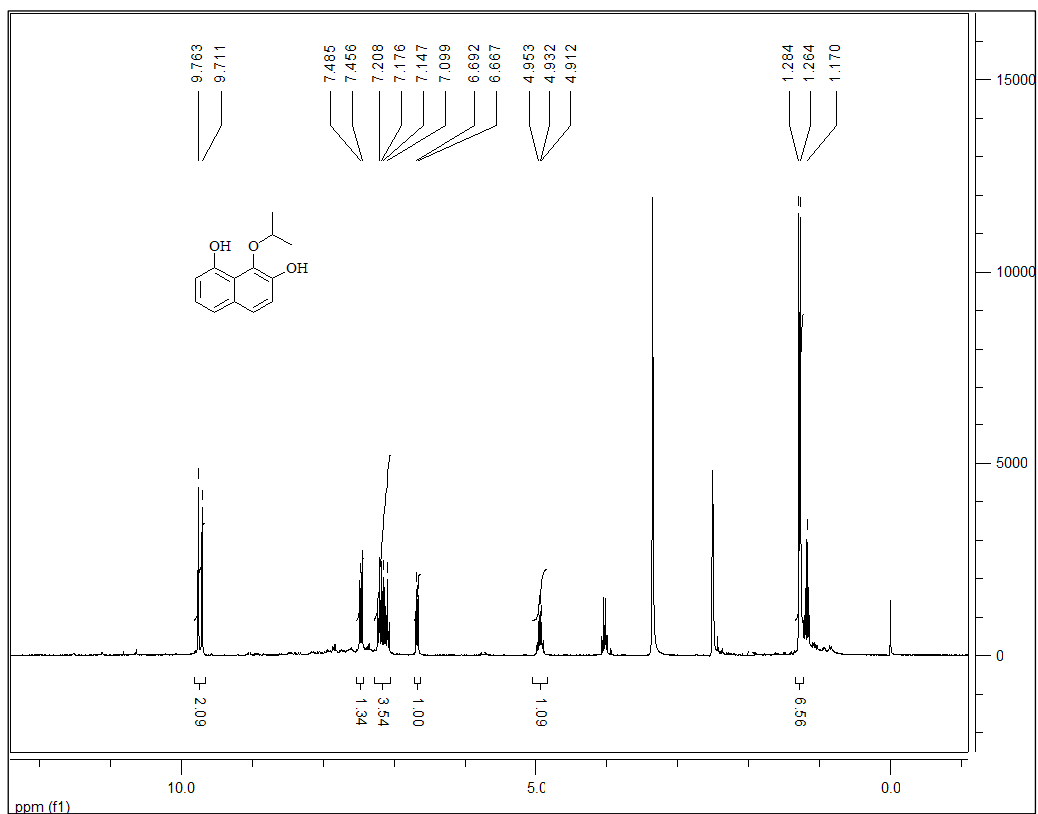
¹¹⁷ Pelter, A.; Elgendy, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 677

¹¹⁸ Callinan, A.; Chen, Y.; Morrow, G. W.; Swenton, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4551

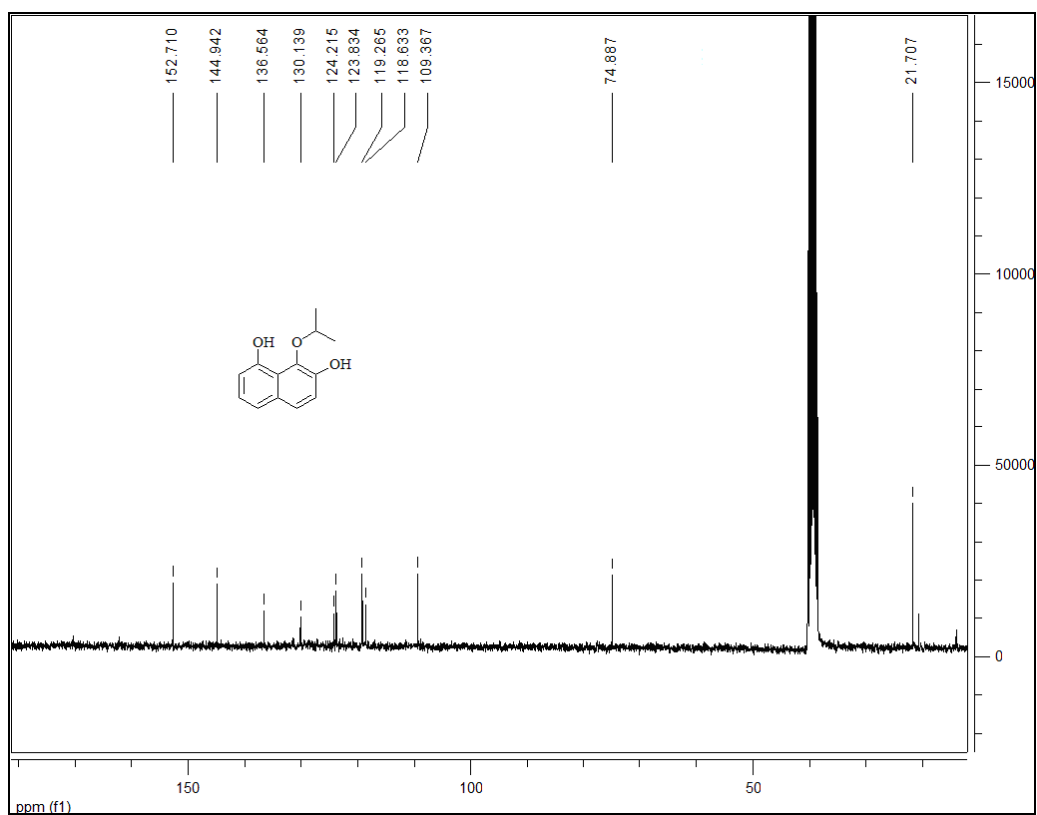
Χαρακτηριστικό είναι το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **134** στο οποίο εμφανίζονται δύο κορυφές στα 9.71 και 9.76 ppm που αντιστοιχούν στις δύο υδροξυλομάδες, τα πέντε αρωματικά πρωτόνια του ναφθαλενίου στα 6.7-7.5 ppm και τα πρωτόνια της ισοπροπυλικής ομάδας στα 1.3 ppm και 4.91-4.95 ppm. Απουσιάζει το μινικό πρωτόνιο του C-3a στα 8.15-8.33 ppm των ενώσεων **128** αλλά και η χαρακτηριστική απορρόφηση της καρβονυλομάδας στα 180-190 ppm στο φάσμα ^{13}C NMR των ενώσεων **129**. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός για το αποτέλεσμα αυτό παρουσιάζεται στο Σχήμα 70. Σύμφωνα με τον οποίο τα δύο πρώτα βήματα της αντίδρασης είναι ανάλογα με αυτά του Σχήματος 70 και οδηγούν στο ενδιάμεσο **138a**. Η ισοπροπυλική αλκοόλη η οποία περιέχει νερό υποτίθεται ότι υδρολύει το σχηματιζόμενο νιτρίλιο της **138a** στο αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ και με περαιτέρω ακτινοβολήση πιθανό να προκαλείται αποκαρβοξυλίωση στο ενδιάμεσο **138b** το οποίο αρωματοποιείται/ταυτομερίζεται στην ένωση **139**. Παρακάτω παρουσιάζονται τα φάσματα ^1H , ^{13}C NMR, και μάζας της ένωσης **139**.



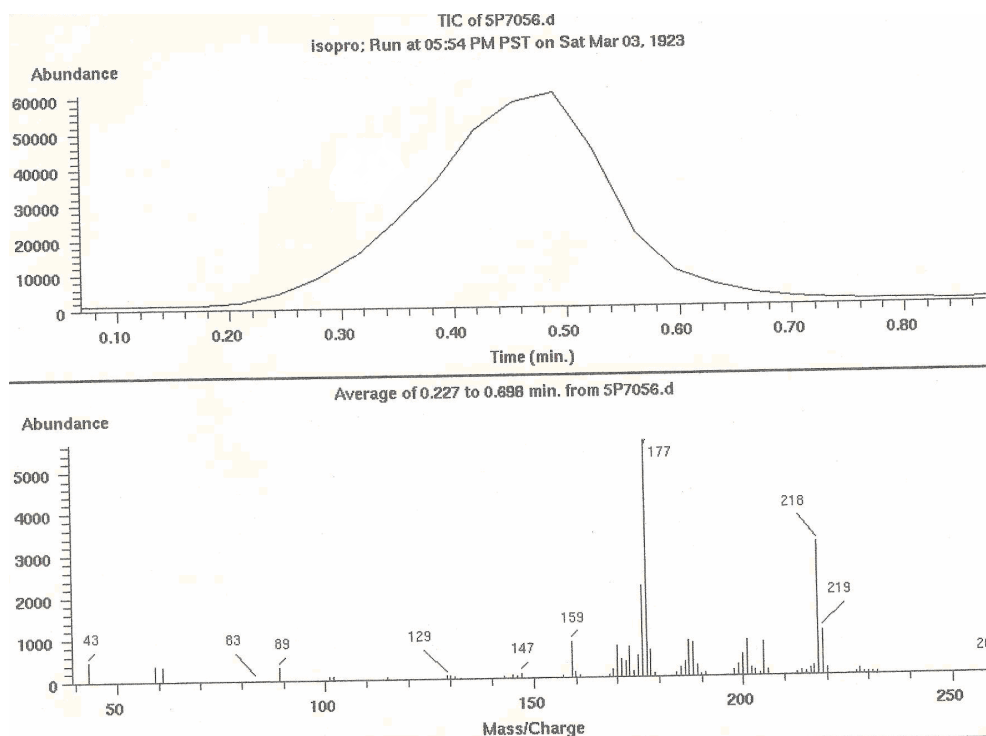
Σχήμα 70. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $i\text{-PrOH}$, MW 100 W, 40°C , 6 min, 150 W, 120°C , 4 min.



Εικόνα 7. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 139



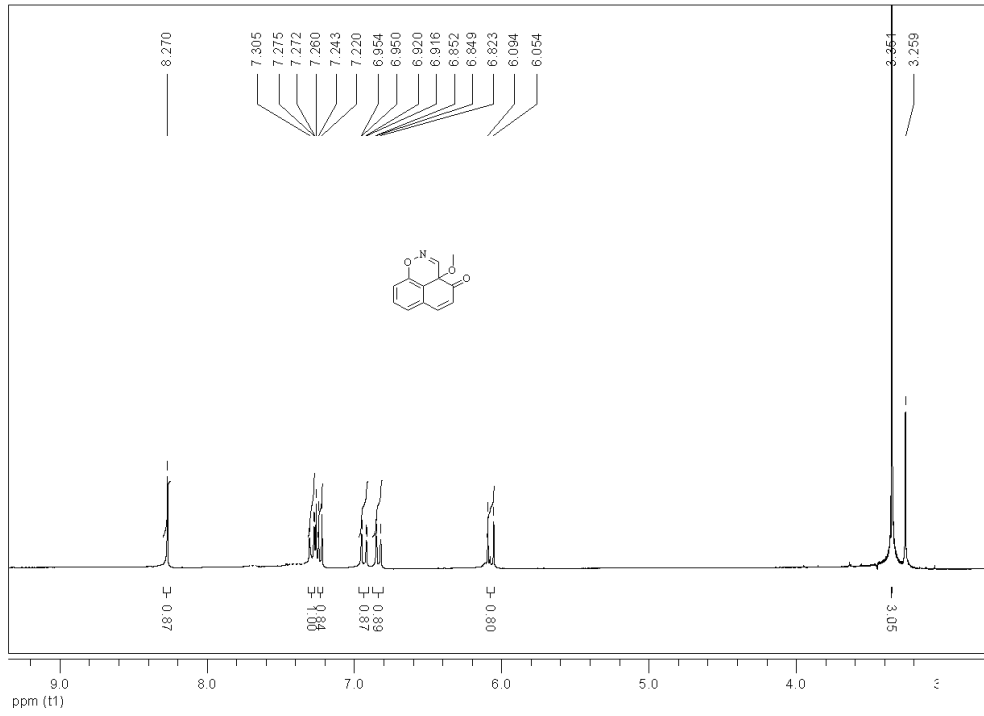
Εικόνα 8. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 139.



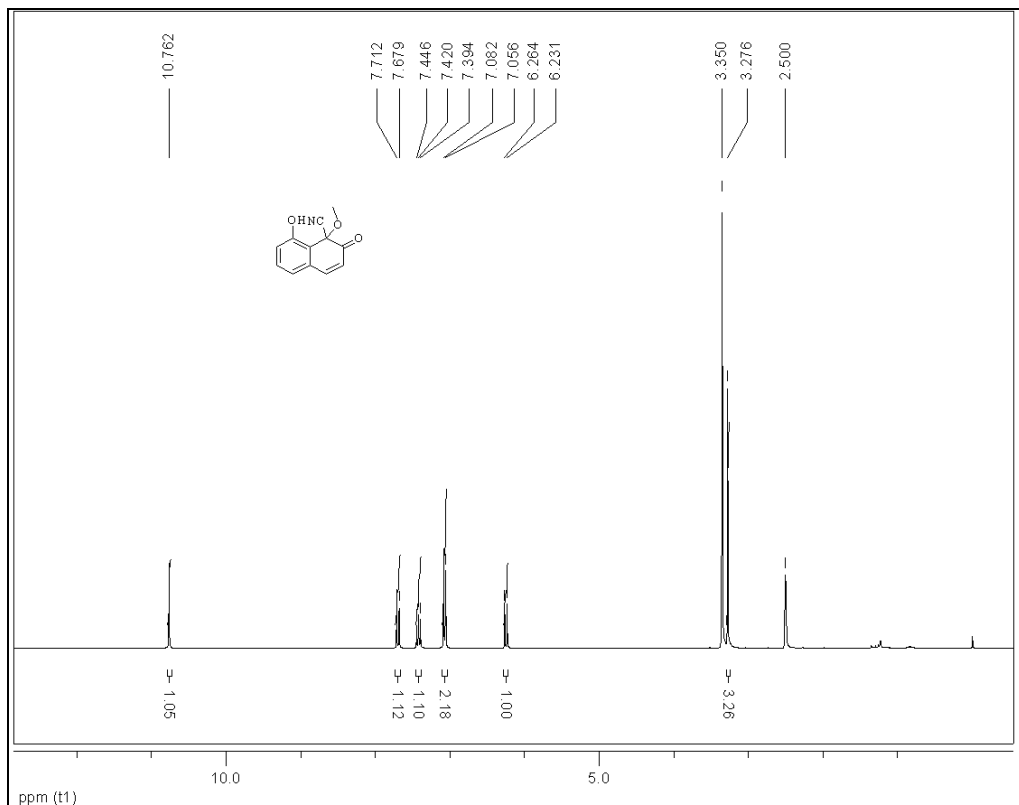
Εικόνα 9. Φάσμα μάζας CI της ένωσης **134**.

2.6.2 Σύγκριση φασμάτων **133** και **134**

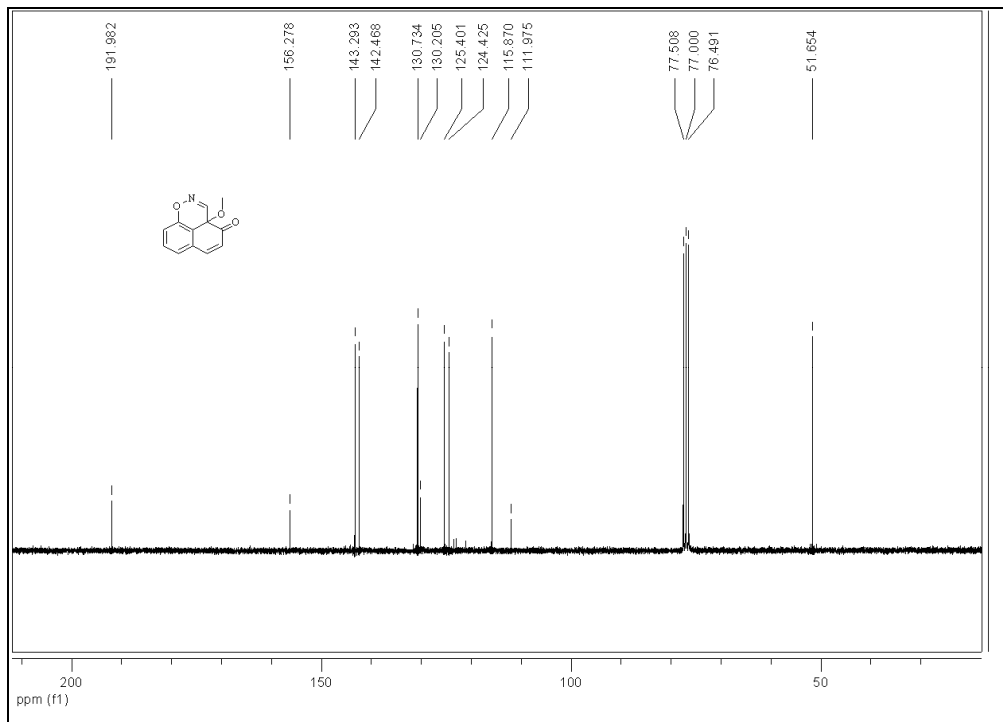
Στα φάσματα ^1H NMR των προϊόντων **133** χαρακτηριστικό στοιχείο αποτελεί η απορρόφηση του H-5 που εμφανίζεται στα 6.07-6.24 ppm, υψηλά πεδία συγκρινόμενο με τα συνήθη αρωματικά πρωτόνια, ως μια διπλή κορυφή με $J = \sim 10\text{Hz}$ αλλά και το ιμινικό πρωτόνιο που εμφανίζεται ως μια μονή κορυφή στα 8.15-8.33 ppm. Στα φάσματα ^{13}C NMR η απορρόφηση του C-4 εμφανίζεται στα αναμενόμενα πεδία δηλαδή 180-190 ppm. Αντίστοιχα τα φάσματα των ενώσεων **134** παρουσιάζουν τη χαρακτηριστική απορρόφηση του H-8 που αντιστοιχεί στο OH σε χαμηλά πεδία (10.22-10.79 ppm) αλλά και το πρωτόνιο H-5 όπως λέχθηκε παραπάνω. Από τα φάσματα HRMS δεν είναι δυνατόν να βγουν κάποια συμπεράσματα μιας και τα μοριακά βάρη των δύο ενώσεων **133** και **134** είναι τα ίδια εφόσον οι ενώσεις είναι συντακτικά ισομερή. Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά τα φάσματα ^1H NMR, ^{13}C NMR και HRMS των ενώσεων **133a** και **134a**.



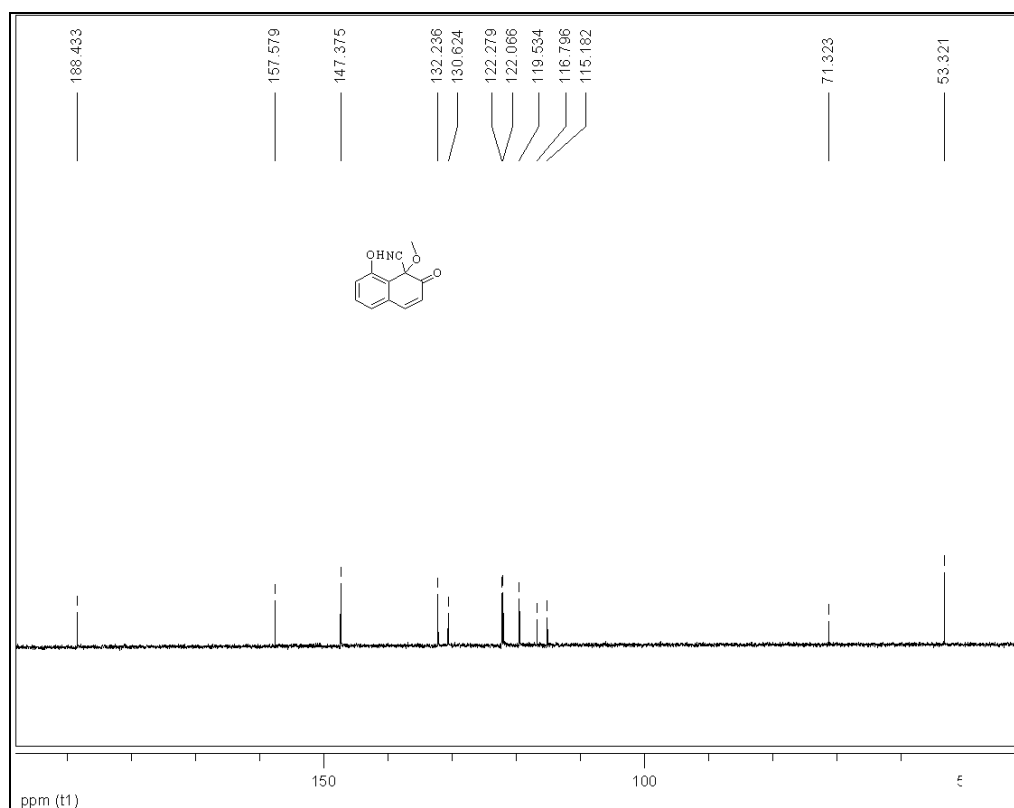
Εικόνα 10. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **133a**.



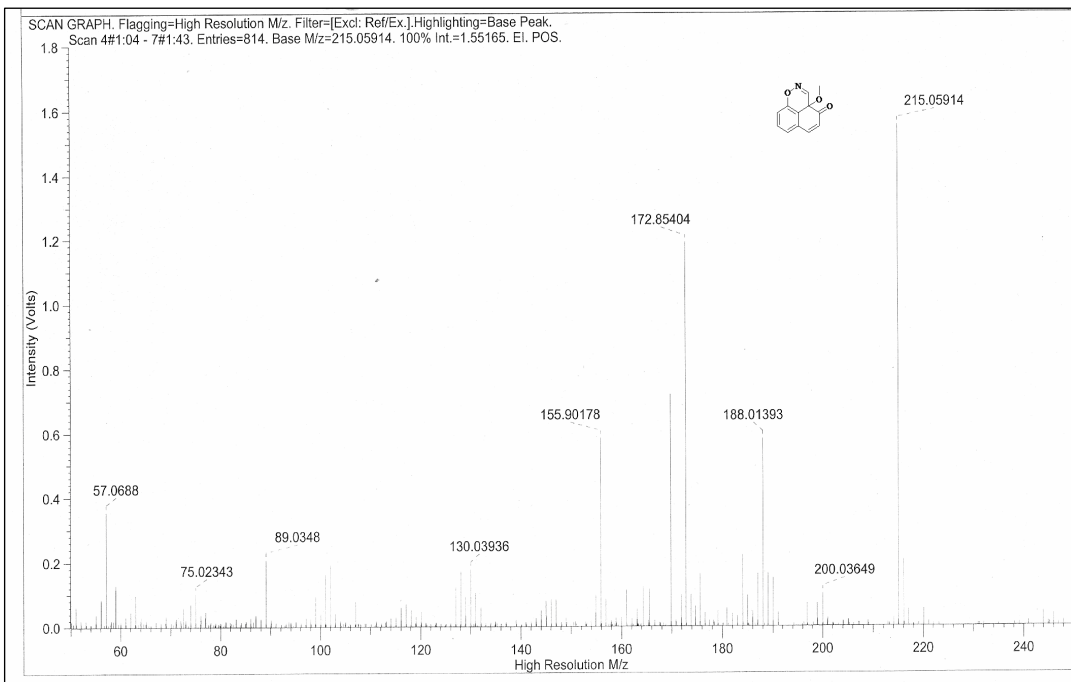
Εικόνα 11. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **134a**.



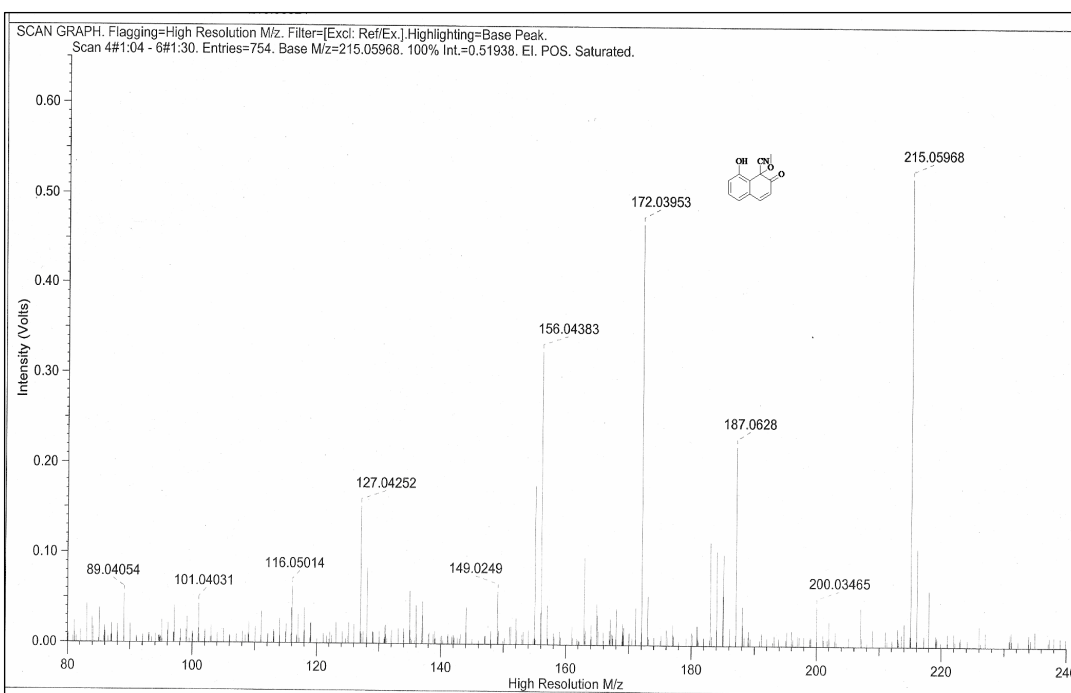
Εικόνα 12. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **133a**.



Εικόνα 13. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **134a**.



Εικόνα 14. Φάσμα HRMS της ένωσης 133a.



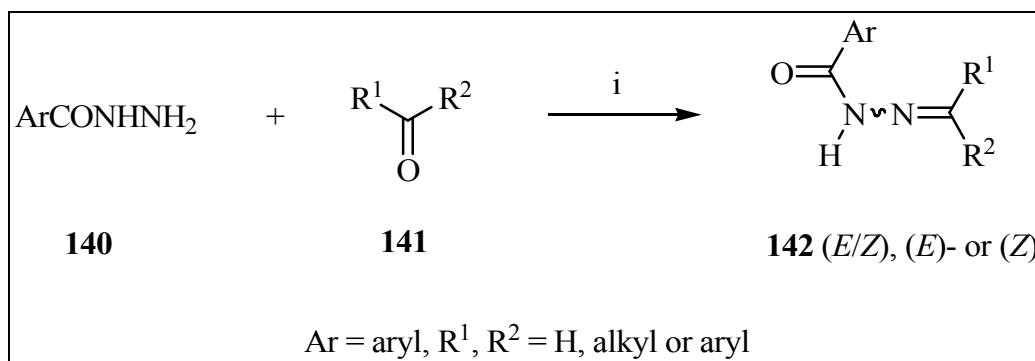
Εικόνα 15. Φάσμα HRMS της ένωσης 134a.

2.7 Οξείδωση άκυλο υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και 2-ακετυλο-1-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN και IBD

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζεται η σύνθεση ορισμένων υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και 2-ακετυλο-1-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης και η οξείδωση τους με δύο οξειδωτικά, το νιτρικό αμμώνιο του δημητρίου(IV) (CAN) και το διακετοξυιωδοβενζόλιο (IBD).

2.7.1 Σύνθεση *N*-ακυλοϋδραζονών

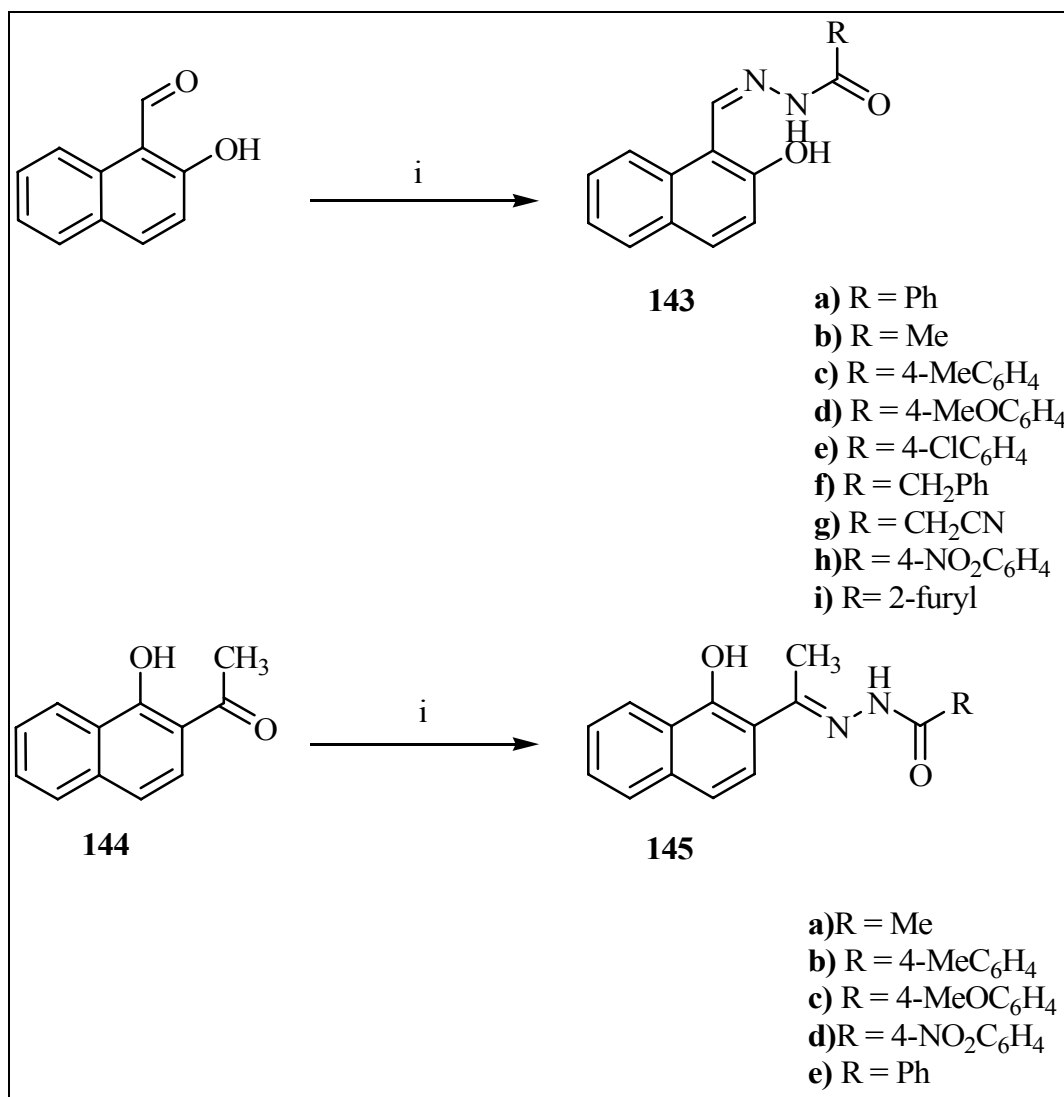
Η σύνθεση των *N*-ακυλοϋδραζονών **142** (Σχήμα 71) γίνεται κατά τη συμπύκνωση αλδεϋδών και κετονών **141** με υδραζίδια **140**. Η αντίδραση γίνεται συνήθως με βρασμό σε προπαν-2-όλη για 24 ώρες ή βρασμό με επαναροή σε αιθανόλη παρουσία παγόμορφου οξικού οξέος.



Σχήμα 71. Συνθήκες αντίδρασης: IPA, Δ or EtOH, CH₃COOH, Δ

Σε συνέχεια προηγούμενης έρευνας⁴ σχετικά με την οξείδωση παρόμοιων υδραζονών παρασκευάστηκαν οι *N*-ακυλοϋδραζόνες **138a-i** και **140a-e** οι περισσότερες από τις οποίες δεν περιγράφονται στη βιβλιογραφία. Η μέθοδος σύνθεσης περιλαμβάνει την αντίδραση 1 ισοδύναμου της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με 1.1 ισοδύναμα του υδραζιδίου σε ισοπροπανόλη και λίγες σταγόνες παγόμορφου οξικού οξέος. Το διάλυμα υποβάλλεται σε βρασμό για 2 ώρες και στη συνέχεια αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το στερεό που προκύπτει ανακρυσταλλώνεται αν είναι απαραίτητο, για να δώσει τις *N*-ακυλοϋδραζόνες **143**. Οι αποδόσεις είναι πολύ καλές 75-85%. Χαρακτηριστικό των *N*-ακυλοϋδραζονών **143a-i** είναι η παρουσία του ιμινικού πρωτονίου ως μονή κορυφή στη περιοχή 8.9-9.5 ppm στο φάσμα ¹H NMR. Επίσης στην περιοχή 3200-3400 cm⁻¹ στο IR φάσμα φαίνεται η απορρόφηση του OH αλλά και του NH ενώ η απορρόφηση του

C=O είναι στα 1650-1690 cm^{-1} . Τέλος η ύπαρξη των σημάτων OH και NH στο φάσμα ^1H NMR εμφανίζονται στην περιοχή 10.3-12.2 ppm και 11.8-12.8 ppm,¹¹⁹ αντίστοιχα. Η σύνθεση των *N*-ακυλοϋδραζονών **145** γίνεται με τις ίδιες συνθήκες. Χαρακτηριστικό των *N*-ακυλοϋδραζονών **145a-e** που προκύπτουν από την 2-ακετυλο-1-υδροξυναφθαλδεΐδη είναι εκτός των άλλων και η ύπαρξη της μέθυλο ομάδας στα 2.5-3.0 ppm.

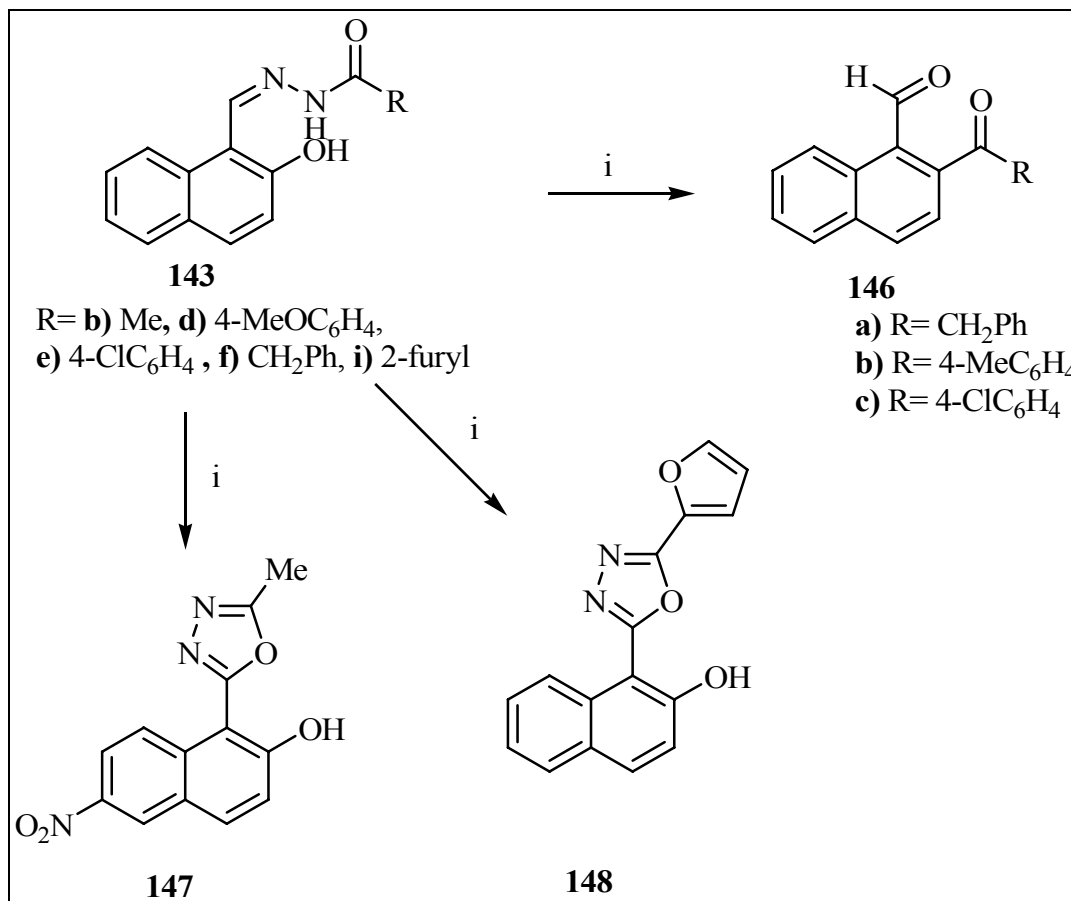


Σχήμα 72. Συνθήκες αντίδρασης: IPA, Δ or 50% αq EtOH

¹¹⁹ Edward, J. T.; Gauthier, M.; Chubb, F. L.; Ponka, P. *J. Chem. Eng. Data*, **1988**, 33, 539

2.7.2 Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN

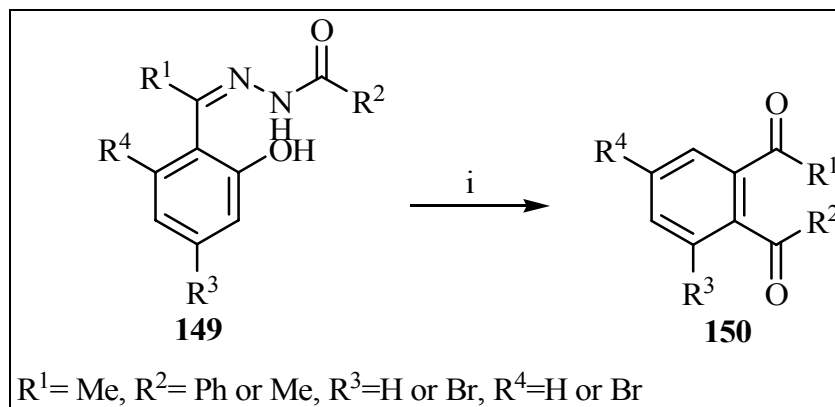
Σε προηγούμενη έρευνα⁴ είχαν γίνει οξειδώσεις των *N*-ακυλοϋδραζονών με CAN. Οι αντιδράσεις είχαν πραγματοποιηθεί με 2 ισοδύναμα του CAN σε διαλύτη ακετονιτρίλιο και θερμοκρασία δωματίου. Τα αποτελέσματα περιληπτικά περιγράφονται στο Σχήμα 73.



Σχήμα 73. Συνθήκες αντίδρασης: CAN (2 eq), CH₃CN

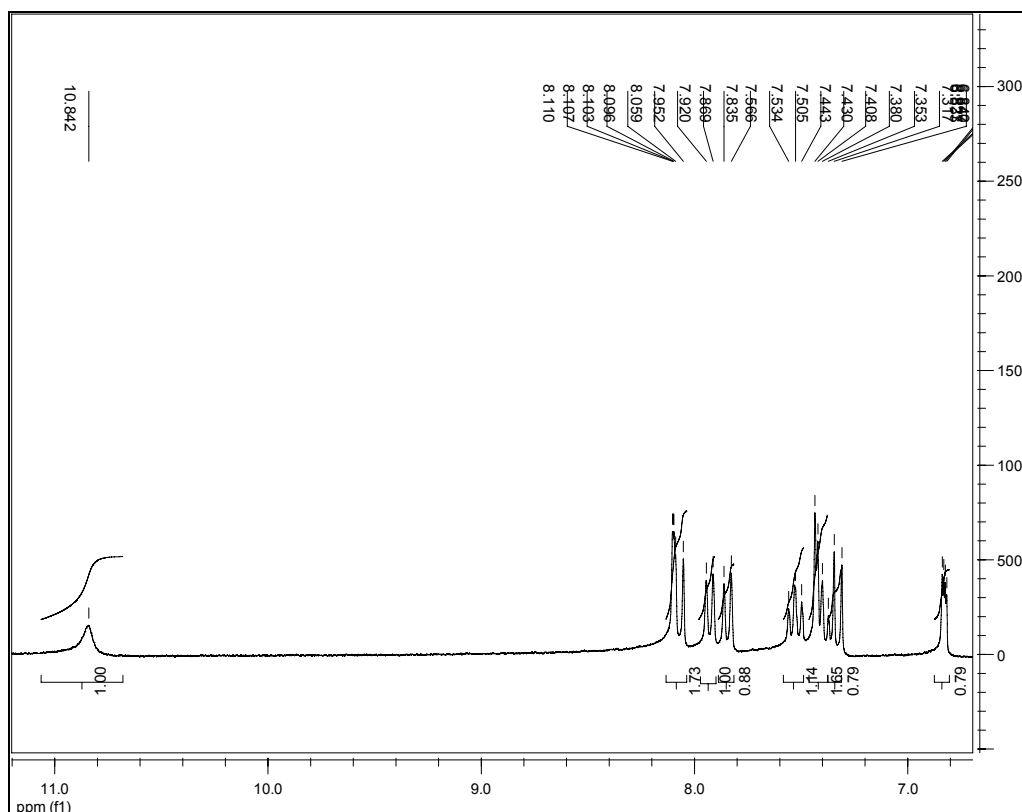
Η έρευνα αυτή έδειξε ότι απομονώθηκαν τρεις 2-καρβονυλο-1-ναφθαλδεΐδες **146a-c** σε αποδόσεις 38-47% από τις *N*-ακυλοϋδραζόνες **143f**, **143d** και **143e**. Ο σχηματισμός τέτοιων δικαρβονυλο ενώσεων **150** είχε αναφερθεί από τον Katritzky και τους συνεργάτες του¹²⁰ οι οποίοι είχαν χρησιμοποιήσει τετραοξεικό μόλυβδο για την οξείδωση *N*-ακυλοβενζοϋλοϋδραζονών **149** (Σχήμα 74). Σύμφωνα με τους συγγραφείς ο μηχανισμός για το σχηματισμό αυτών των διάκυλο ενώσεων ενδέχεται να ακολουθήσει δύο πορείες αλλά κατάφεραν να αποκλείσουν τη μία χρησιμοποιώντας επισημασμένο O¹⁸ και φασματομετρικές μετρήσεις.

¹²⁰ Katritzky, A. R.; Harris, P.A; Kotali, A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5049

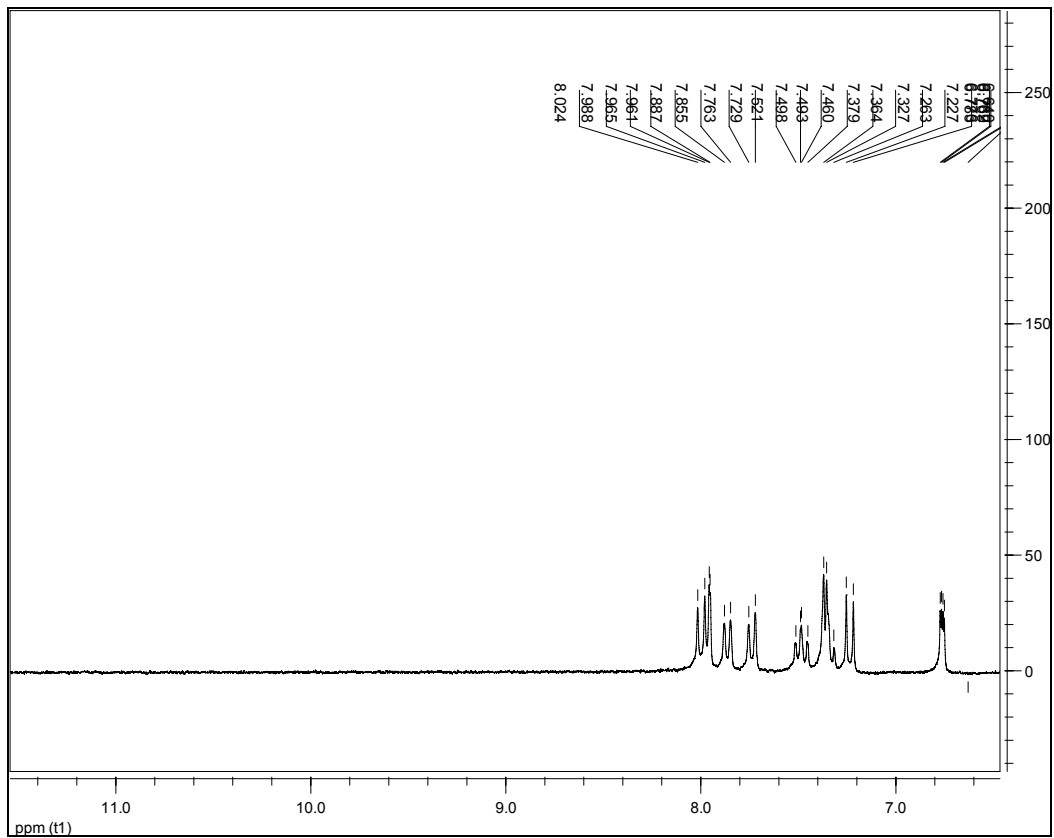


Σχήμα 74. Συνθήκες αντίδρασης: $Pb(OAc)_4$, THF

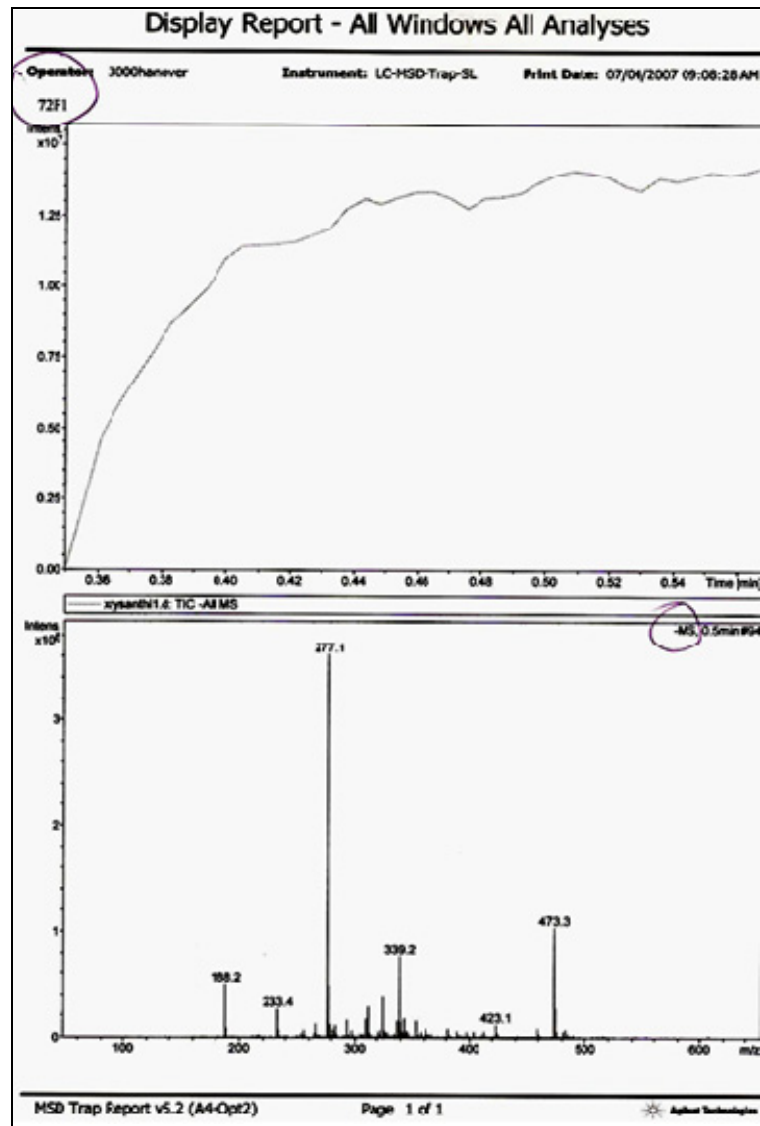
Ενδιαφέρον παρουσίασαν οι αντιδράσεις κατά τις οποίες η *N*-ακυλοϋδραζόνη **143i** μετατρέπεται στη φουραν-2-υλο-οξαδιαζολ-2-υλοναφθαλενόλη **148** σε απόδοση 54% και η *N*-ακυλοϋδραζόνη **143b** μετατρέπεται στην 7-υδροξυ-8{5-μέθυλο-[1,3,4]οξαδιαζολ-2-υλο}ναφθαλεν-2-όλη **147** σε απόδοση 49%. Ο προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού των προϊόντων αυτών είχε αναφερθεί εκτενώς. Στις Εικόνες 16, 17 και 18 φαίνονται τα φάσματα 1H NMR και μάζας της ένωσης **148** και στην Εικόνα 19 το φάσμα 1H NMR της ένωσης **147**.



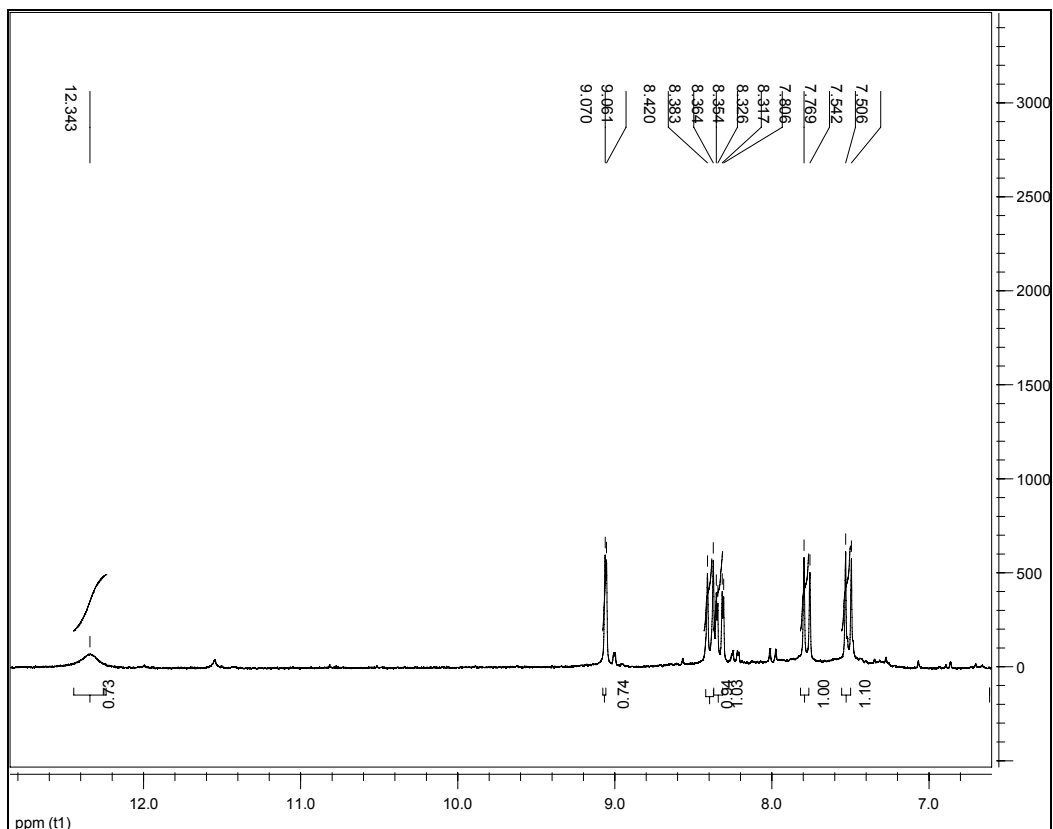
Εικόνα 16. Φάσμα 1H NMR της ένωσης **148**.



Εικόνα 17. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 148 σε D_2O .



Εικόνα 18. Φάσμα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας της ένωσης 148.

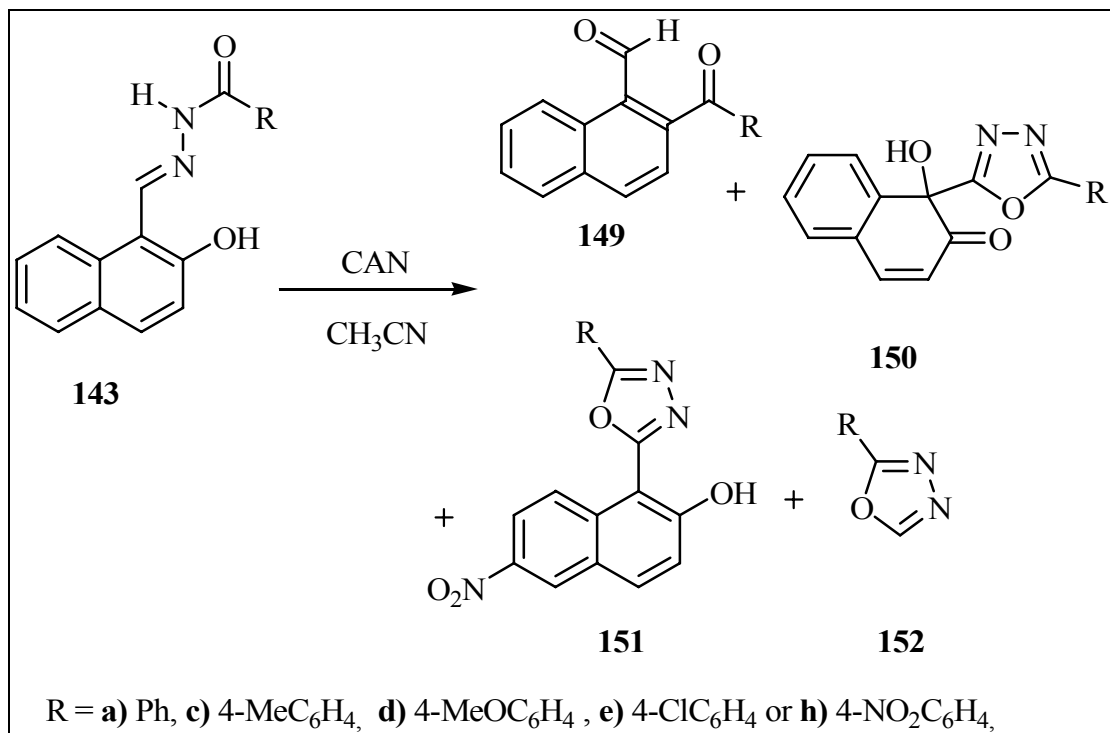


Εικόνα 19. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **147**.

Με σκοπό τον έλεγχο επαναληψιμότητας των αντιδράσεων αυτών εφόσον η απόδοση τους είναι χαμηλή, έγιναν επιπλέον προσπάθειες με τις ίδιες και άλλες ανάλογες υδραζόνες. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και κάποιες από τις υδραζόνες της 2-ακετυλο-1-υδροξυναφθαλδεΐδης με σκοπό τον εμπλουτισμό των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης έρευνας.

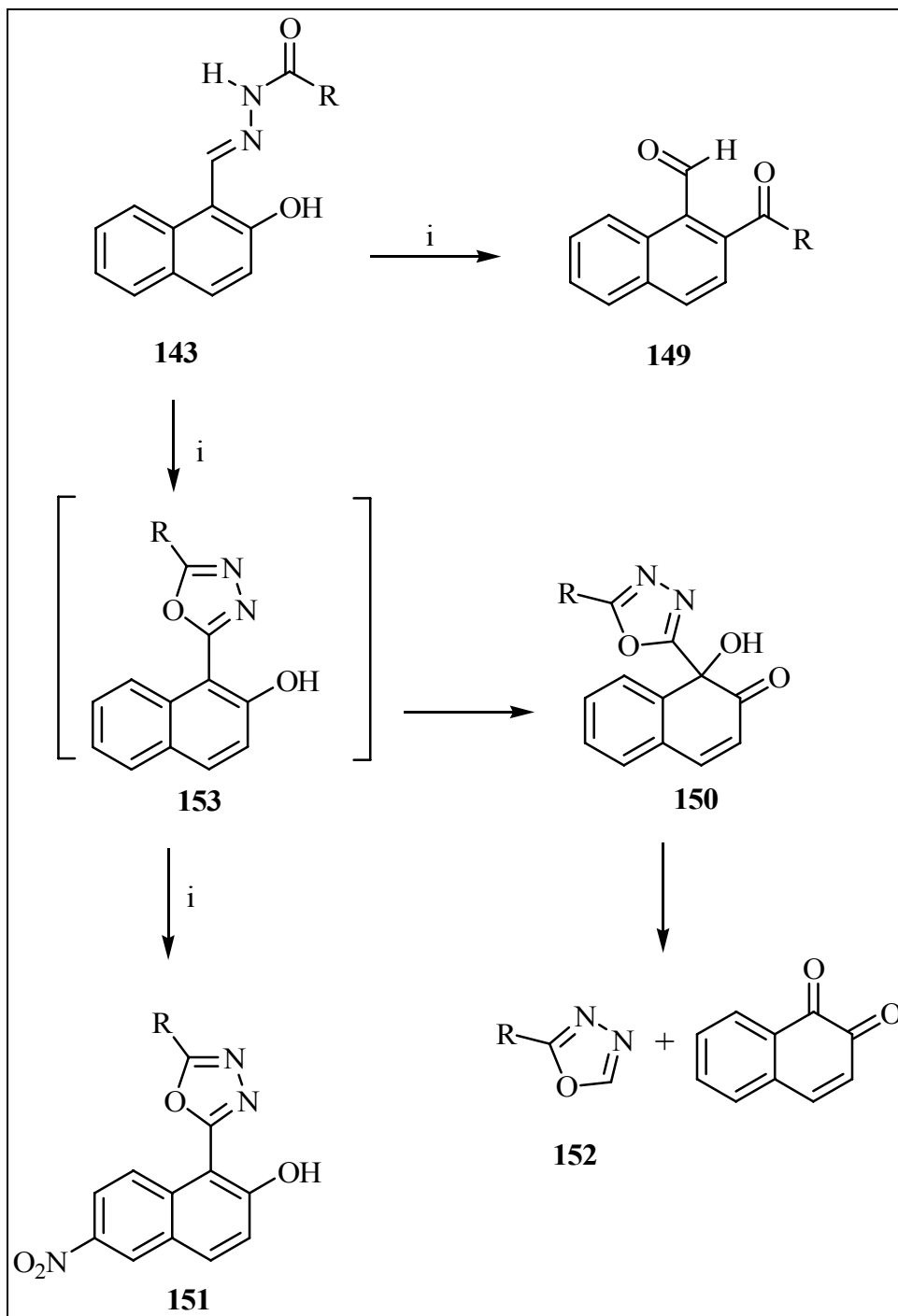
2.7.3 Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN

Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν, μετά από έλεγχο των κατάλληλων συνθηκών, με 1.5 ισοδύναμα CAN σε διαλύτη ακετονιτρίλιο. Η μείωση από τα αρχικά 2 ισοδύναμα CAN σε 1.5 ισοδύναμα έγινε με τη σκέψη ότι η αντίδραση δεν θα ολοκληρωθεί και κάποιες ενδιάμεσες ενώσεις θα μπορούν να απομονωθούν. Ο χρόνος αντίδρασης κυμάνθηκε από 20-60 λεπτά της ώρας σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν τέσσερα κλάσματα. Η ίδια εικόνα παρουσιάστηκε στην περίπτωση πέντε διαφορετικών *N*-ακυλοϋδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης.



Σχήμα 75. Συνθήκες αντίδρασης: *CAN* 1.5 eq, *CH₃CN*

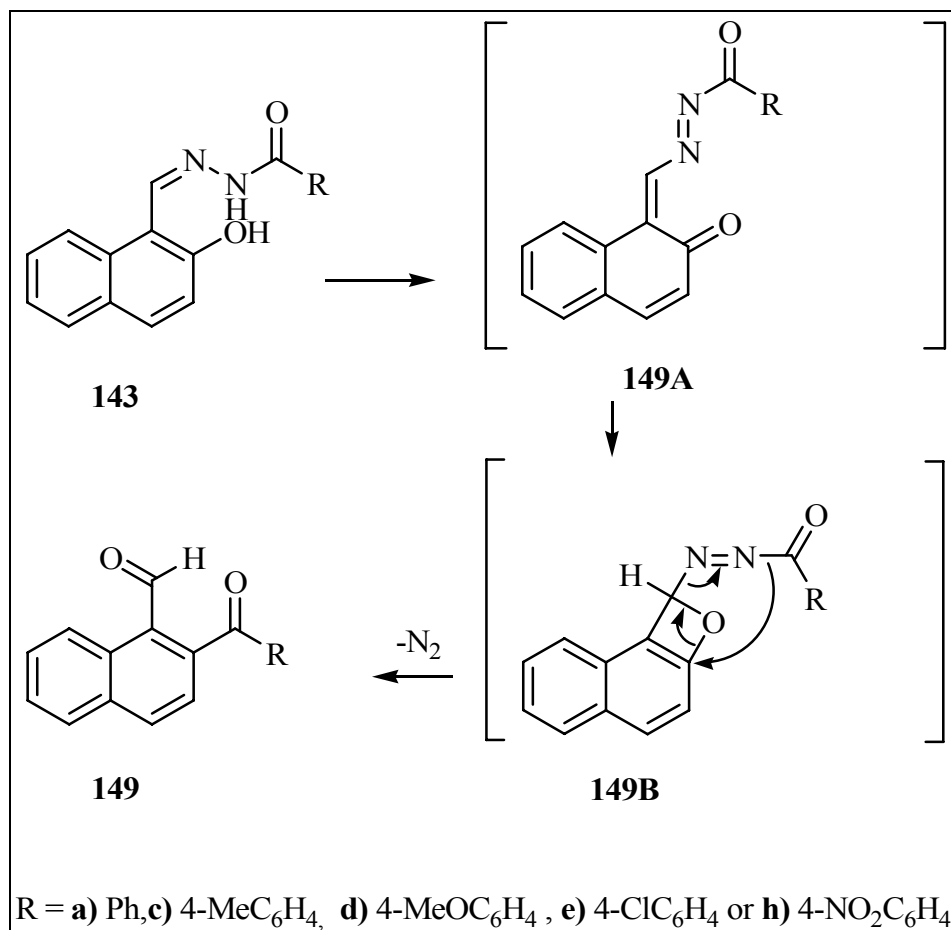
Γενικότερα η πορεία της αντίδρασης αυτής παρουσιάζεται παρακάτω Σχήμα 76. Αργότερα θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα οι πιθανοί μηχανισμοί σχηματισμού κάθε τύπου ενώσεων.



Σχήμα 76. Συνθήκες αντίδρασης: CAN 1.5 eq, CH₃CN

Οι δικαρβονυλο ενώσεις **149 a, c, d, e** και **h** αντιστοιχούν στο πρώτο κλάσμα που απομονώθηκε από τη χρωματογραφική στήλη. Ο σχηματισμός αυτών στηρίζεται κατά ένα μέρος στο μηχανισμό που πρότειναν ο Katritzky και οι συνεργατες του³⁵ και αφορά αρχικά τον σχηματισμό του ναφθοαζωκινονομεθιδίου **149A** ενώ στη συνέχεια σύμφωνα με το μηχανισμό Katritzky προτείνεται ο σχηματισμός του ναφθοοξετενίου **149B** από όπου

αποσπάται N₂ και οδηγείται προς το διακυλοναφθαλένιο **149**. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι σε προσπάθεια που έγινε για τη διερεύνηση της πορείας της αντίδρασης με χρησιμοποιώντας 1.5 ισοδύναμα CAN σχηματίστηκε μόνο η εν λόγω δικαρβονυλο ένωση ενώ το υπόλοιπο ήταν η αρχική υδραζόνη σε αναλογία 20-80%.



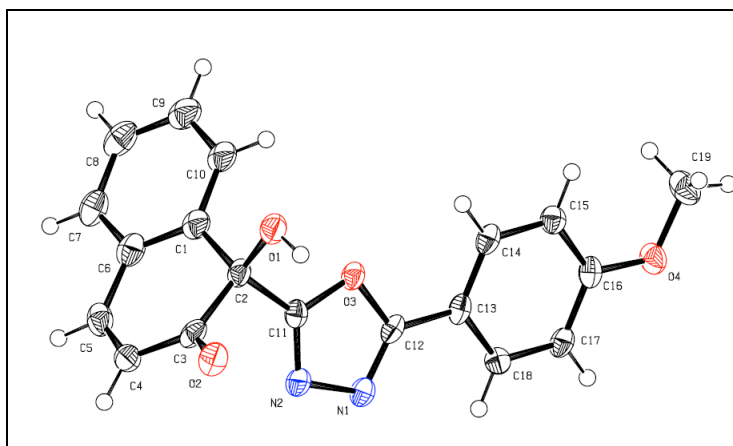
Σχήμα 77. Συνθήκες αντίδρασης: CAN 1.5 eq, CH₃CN

Στο ¹H NMR οι ενώσεις **149** παρουσιάζουν σήματα στα 10.62-10.76 ppm. Τα πρωτόνια αυτά είναι ιδιαίτερα αποπροστατευμένα ενώ με προσθήκη δευτεριωμένου νερού σε κάθε δείγμα δεν είδαμε ότι τα πρωτόνια αυτά ανταλλάσσονται με δευτέριο. Επιπλέον το μινικό πρωτόνιο, στις αντίστοιχες αρχικές ενώσεις εμφανίζεται στα 9.30-9.51 ppm. Καταλήξαμε ότι τα πρωτόνια αυτά αντιστοιχούν σε αλδεΐδο ομάδες. Ο συντακτικός τύπος των ενώσεων **149** συμφωνεί με τα φάσματα ¹H NMR και ¹³C NMR και τα αντίστοιχα μοριακά βάρη στα φάσματα των μαζών.

Ο λόγος της μικρής απόδοσης της αντίδρασης, όπως συνέβαινε στην αρχή αυτής της έρευνας, οφειλόταν στο γεγονός ότι ήταν εύκολη η απομόνωση της δικαρβονυλικής ένωσης

σε κάθε περίπτωση αλλά για τα υπόλοιπα κλάσματα απαιτούνταν ιδιαίτερη προσοχή, αφού τα δύο οξαδιαζόλια **150** και **151** εμφανίζουν παραπλήσιο παράγοντα επιβράδυνσης (R_f) με αποτέλεσμα να γίνεται δύσκολη η απομόνωση ικανοποιητικής ποσότητας κάθε προϊόντος που απαιτείται τουλάχιστον για τον πλήρη χαρακτηρισμό τους. Επίσης η χρήση παραπάνω ποσότητας οξειδωτικού (2 ισοδύναμα) όπως συνέβαινε στην αρχή, χειρότερη ακόμα περισσότερο την εικόνα του μίγματος της αντίδρασης στη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Για το λόγο αυτό η μείωση της ποσότητας του οξειδωτικού κρίθηκε απαραίτητη. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου ενώ έγιναν προσπάθειες να βρεθούν οι κατάλληλες συνθήκες χαμηλώνοντας τη θερμοκρασία, χρησιμοποιώντας άνυδρες συνθήκες, κλπ., αλλά καμία αλλαγή στις συνθήκες της αντίδρασης δεν καλυτέρευσε την εικόνα της αντίδρασης στην TLC.

Τελικά επετεύχθη η απομόνωση όλων των κλασμάτων της αντίδρασης αυτής. Παρολ' αυτά δεν ήταν εύκολη η ταυτοποίηση όλων με τις συνήθεις μεθόδους, έτσι η δομή των ενώσεων **150** αποσαφηνίστηκε συγκρίνοντας την κρυσταλλογραφία ακτίνων-X του μονοκρυστάλλου της ένωσης **150d** (Εικόνα 20) και τα φάσματα NMR της ένωσης αυτής.



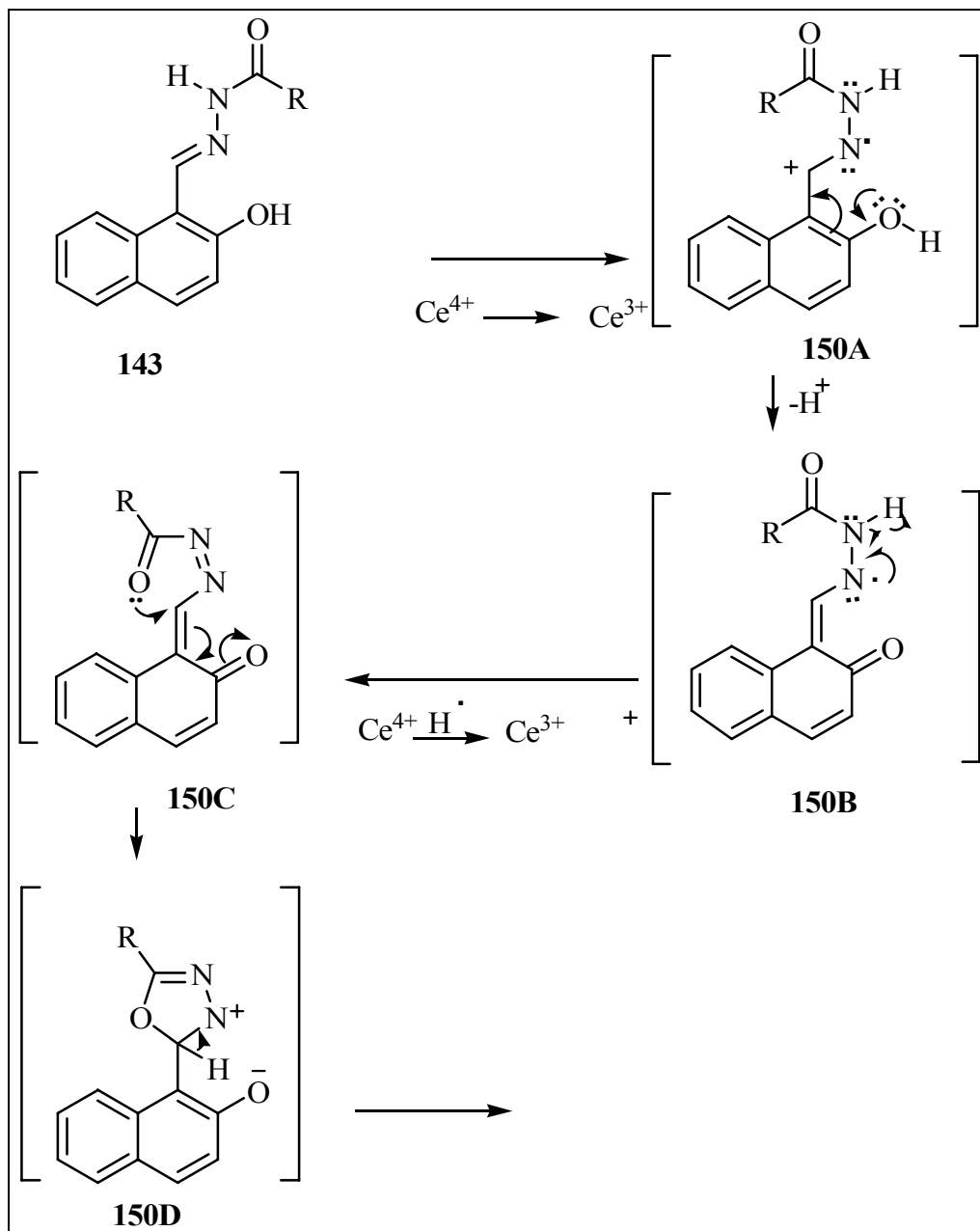
Εικόνα 20. ORTEP διάγραμμα της μοριακής δομής της ένωσης **150d**.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης για το σχηματισμό των ενώσεων **150** περιγράφεται στο Σχήμα 78. Το πρώτο βήμα του μηχανισμού ακολουθεί την πρόταση του Das και των συνεργατών του, όπου αποσπάται οξειδωτικά από το CAN ένα ηλεκτρόνιο από την ιμινική ομάδα της ένωσης **143** για να δώσει την κατιονική ρίζα **150A**. Μετά από απόσπαση ενός πρωτονίου ακολουθεί μετατροπή στη σταθερότερη ρίζα του ναφθοκινονομεθιδίου **150B** όπου η ομολυτική διάσπαση του δεσμού N-H οδηγεί στο ναφθοκινονοακυλοαζωμεθίδιο **150C**. Exo-trig κυκλοποίηση του ενδιάμεσου **150C** δίνει τη

διπολική ένωση **150D** η οποία ενδομοριακά με αποπρωτονίωση/αρωματικοποίηση στο οξαδιαζόλιο και πρωτονίωση του ατόμου του οξυγόνου μετατρέπεται στην ουδέτερη ενδιάμεση (οξαδιαζολ-2-υλο)ναφθαλενόλη **150D**. Στη συνέχεια βασιζόμενοι στους μηχανισμούς που προτάθηκαν από τους Haldar¹²¹ (Σχήμα 79) και Jiang¹²² (Σχήμα 80) προτείνουμε ότι στη δική μας περίπτωση το νερό που περιείχε το αγορασμένο από τη Merck μπουκάλι ακετονιτριλίου (ποιότητας Analytical Grade) προστέθηκε στο κατιόν της ενδιάμεσης ένωσης **150E** που προήλθε από οξείδωση της **150G**. Σημαντικό στοιχείο που ενισχύει την πεποίθησή μας ότι οι μηχανισμός σχηματισμού των ενώσεων **150** οδηγείται μέσω της ουδέτερης (οξαδιαζολ-2-υλο)ναφθαλενόλης **150E** είναι ότι στην περίπτωση της αντίδρασης οξείδωσης της *N*-ακυλοϋδραζόνης **143b** το μόνο προϊόν το οποίο απομονώθηκε ήταν η φουραν-2-υλο-οξαδιαζολ-2-υλοναφθαλενόλη **148** σε απόδοση 54%.

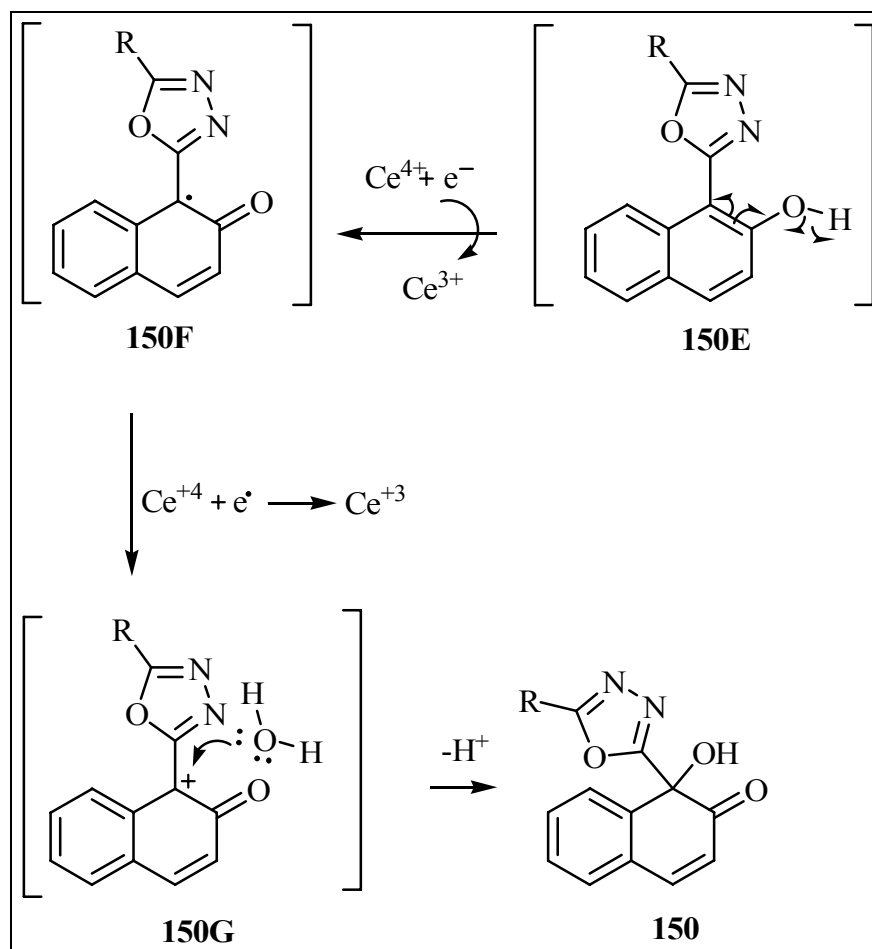
¹²¹ Haldar, P.; Ray, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3659

¹²² Jiang, P.; Lu, S. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 131

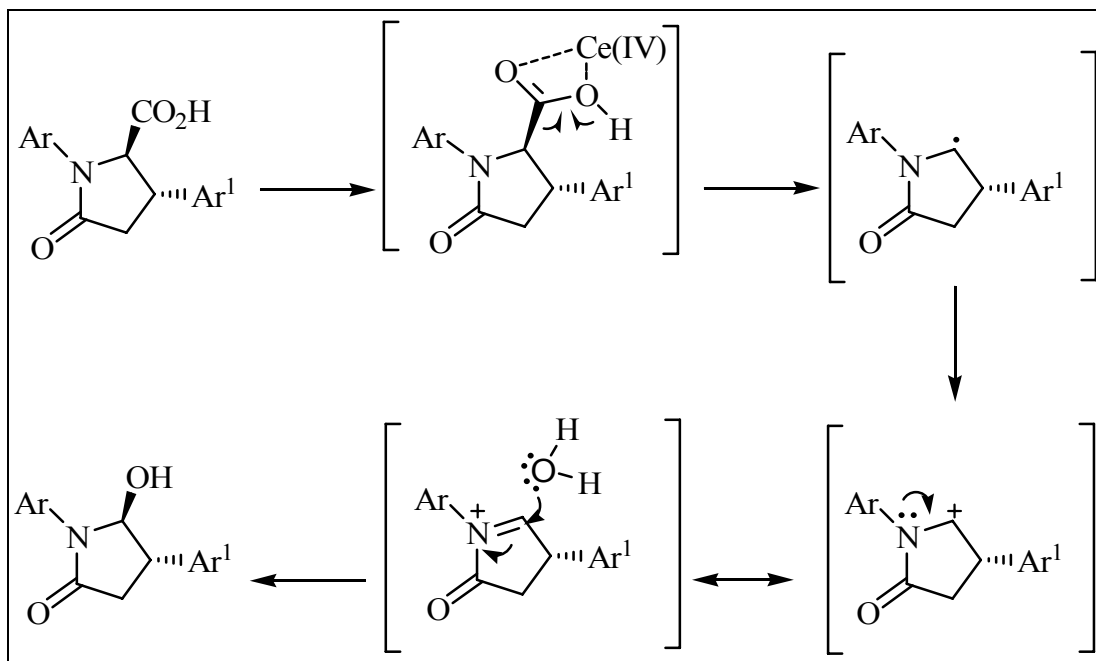


Σχήμα 78. Συνθήκες αντίδρασης: CAN 1.5 eq, CH_3CN

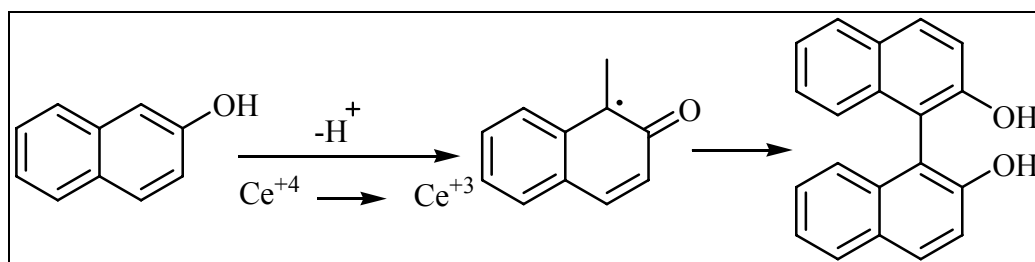
Συνέχεια μηχανισμού Σχήματος 78.



Σχήμα 78. Συνθήκες αντίδρασης: $\text{CAN } 1.5 \text{ eq}$, CH_3CN



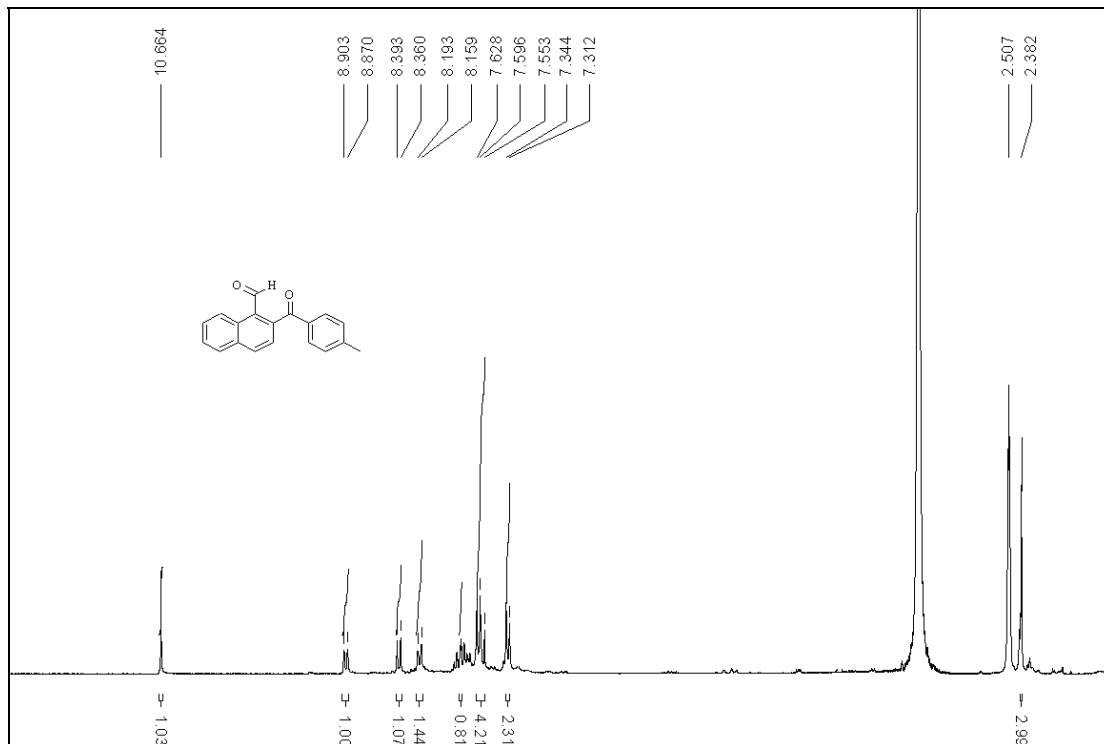
Σχήμα 79 Συνθήκες αντίδρασης: CAN, CH_3CN, H_2O



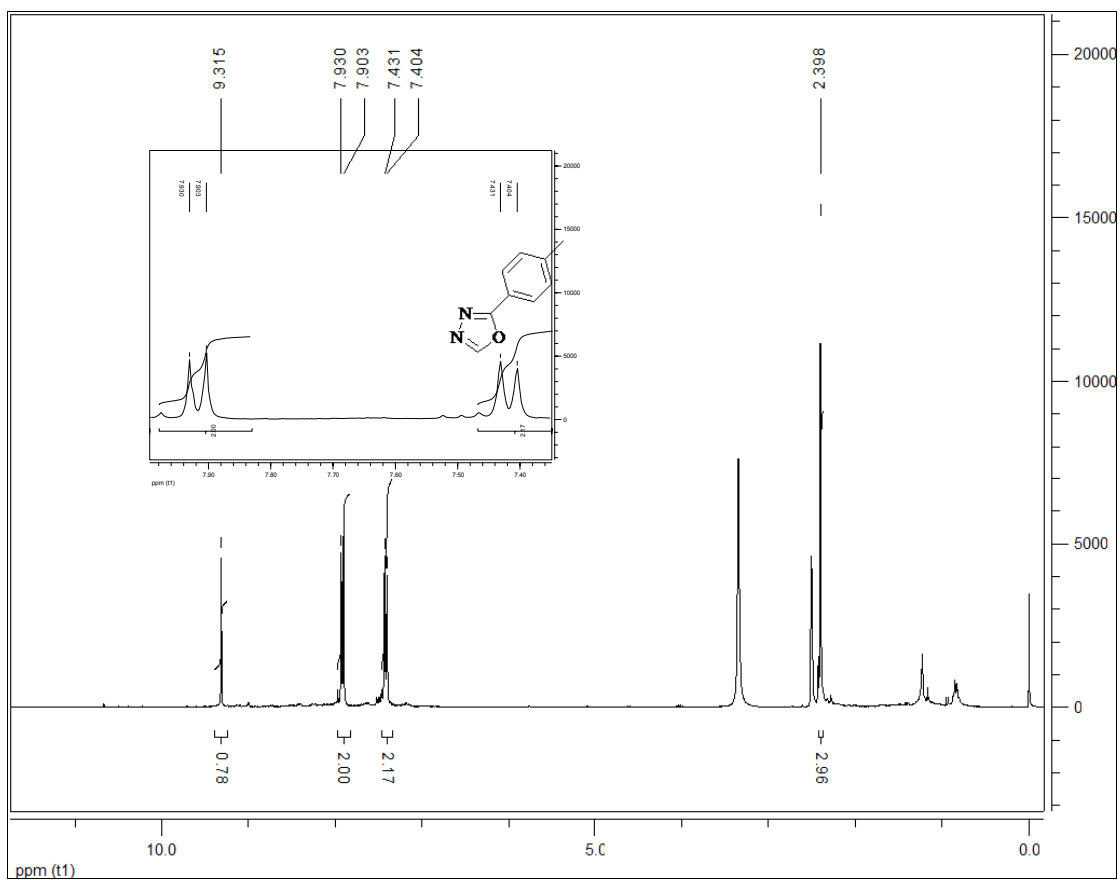
Σχήμα 80. Συνθήκες αντίδρασης: $CAN, MeOH$ or CH_3CN

Ο σχηματισμός των ενώσεων **151** (Σχήμα 76) ήταν ήδη γνωστός από την προηγούμενη έρευνα μας και ο προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού των εν λόγω ενώσεων έχει περιγραφεί λεπτομερέστατα.⁴

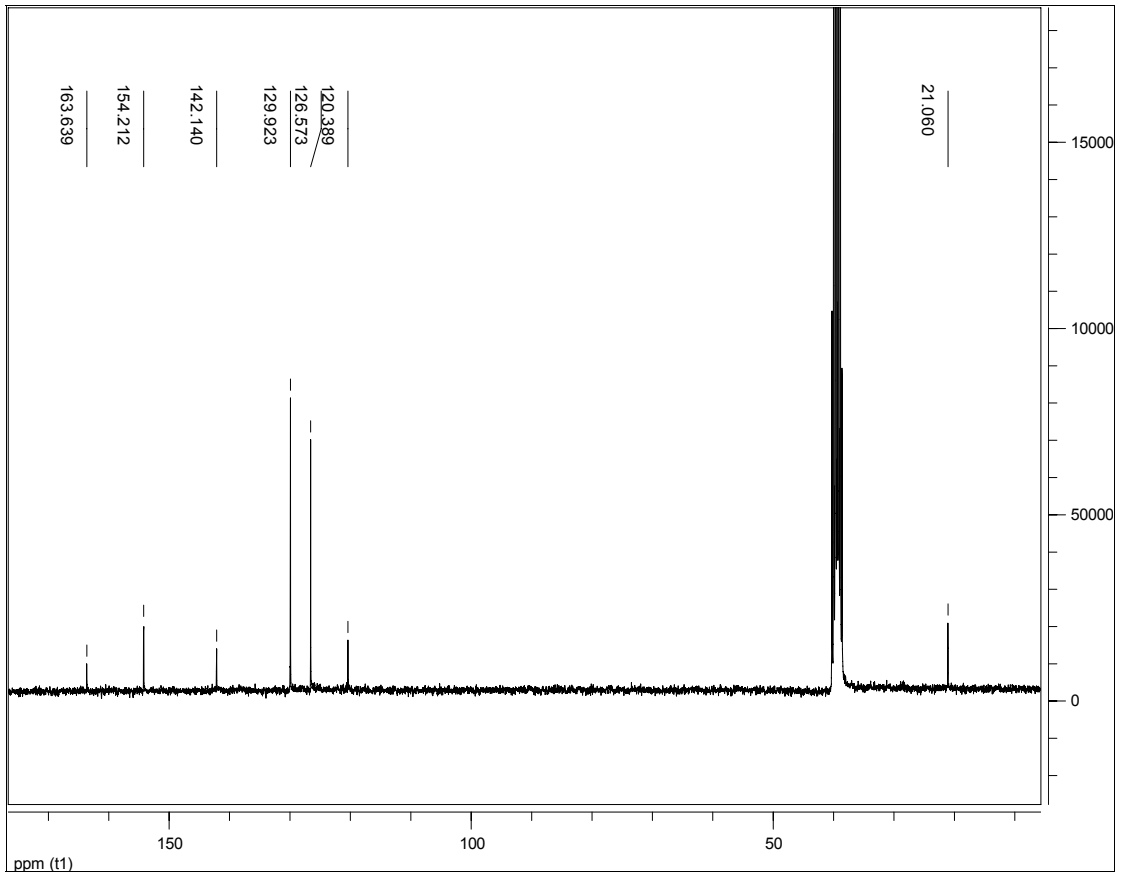
Παρακάτω παρουσιάζονται κάποια ενδεικτικά φάσματα NMR και μάζας των προϊόντων οξείδωσης της N-ακυλοϋδραζόνης **143c**.



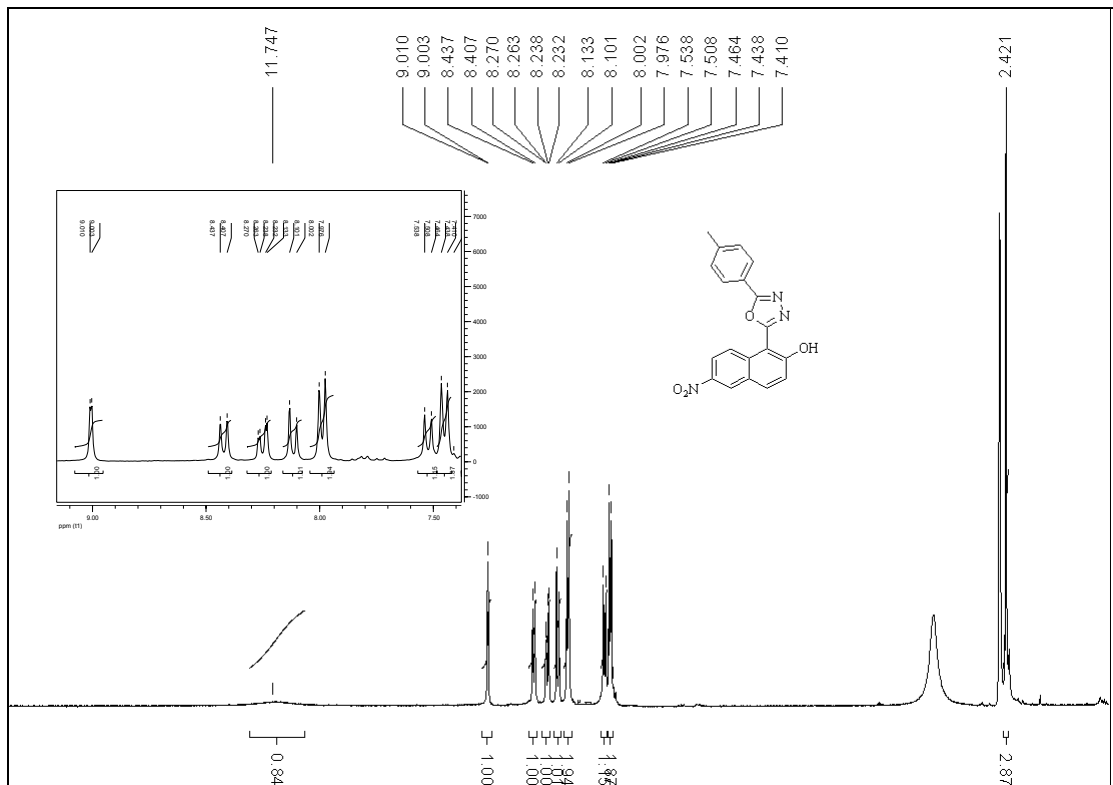
Εικόνα 21. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 149c.



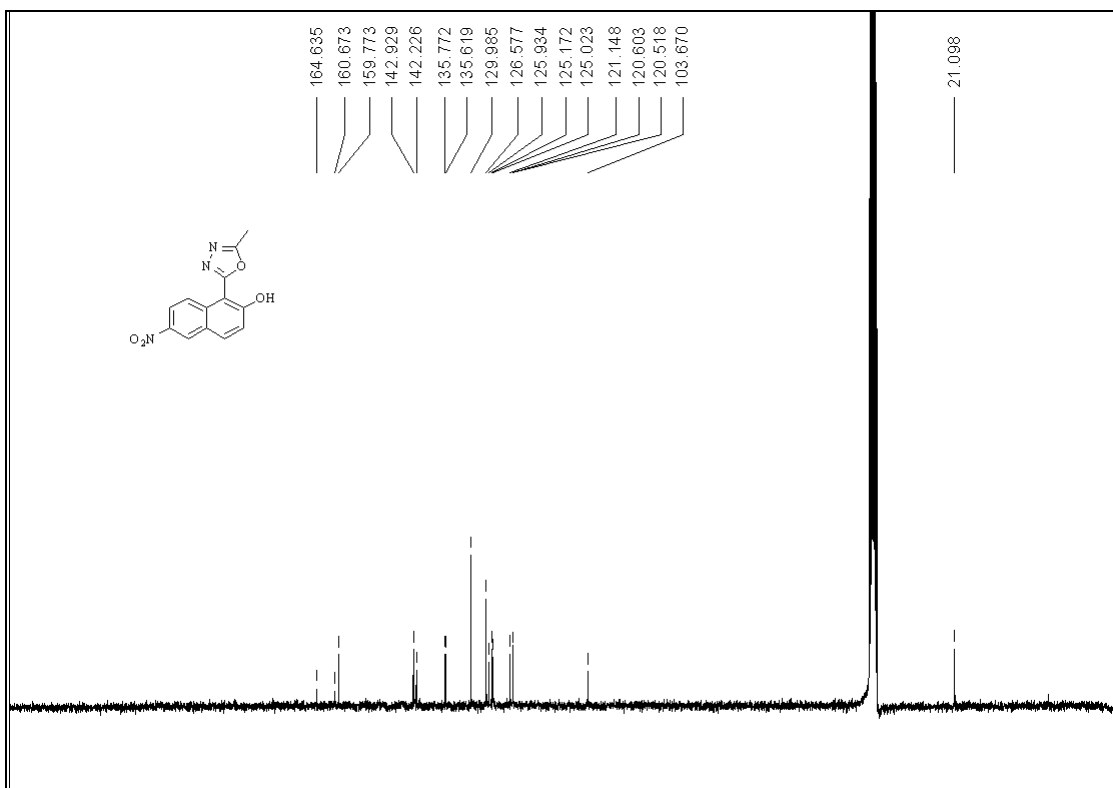
Εικόνα 22. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 152c.



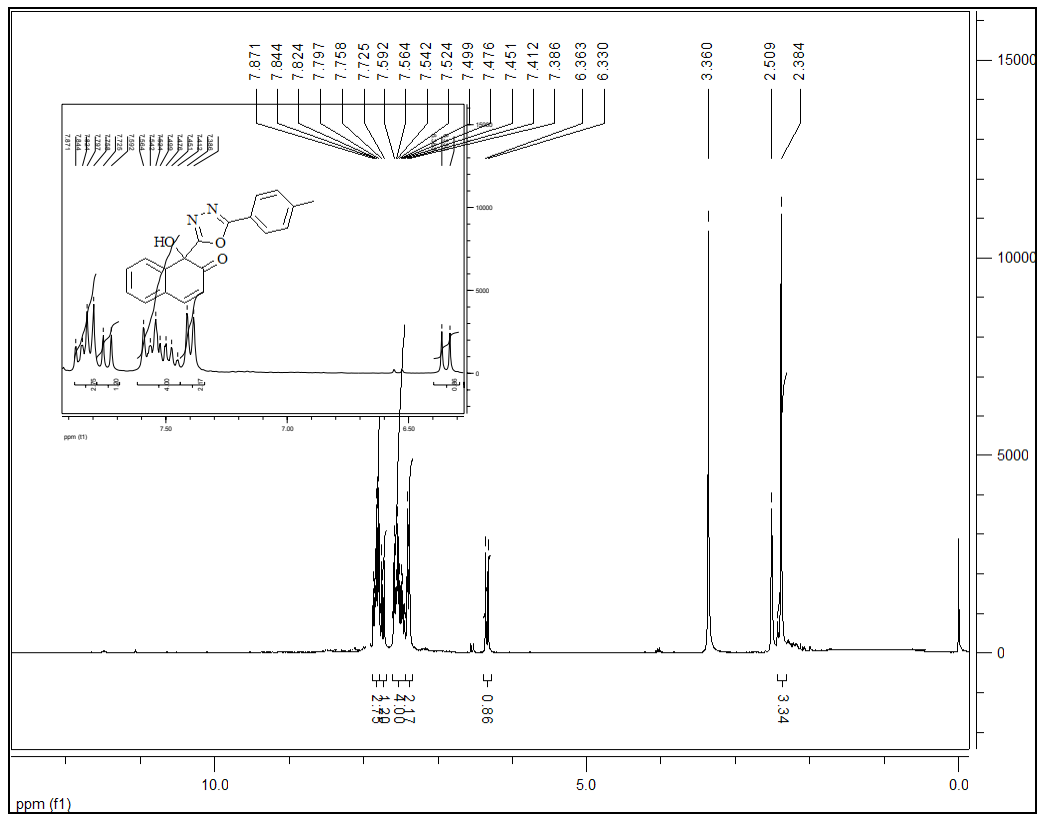
Εικόνα 23. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 152c.



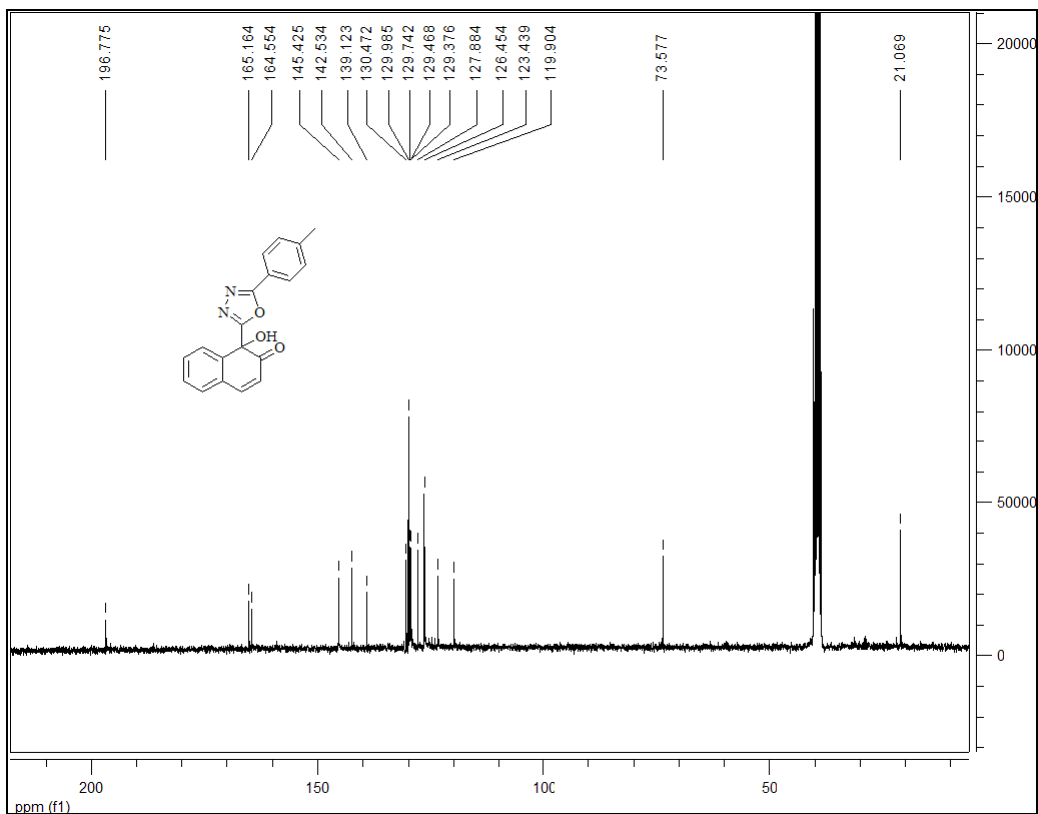
Εικόνα 24. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ της ένωσης **151c**.



Εικόνα 25. Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ της ένωσης **151c**.



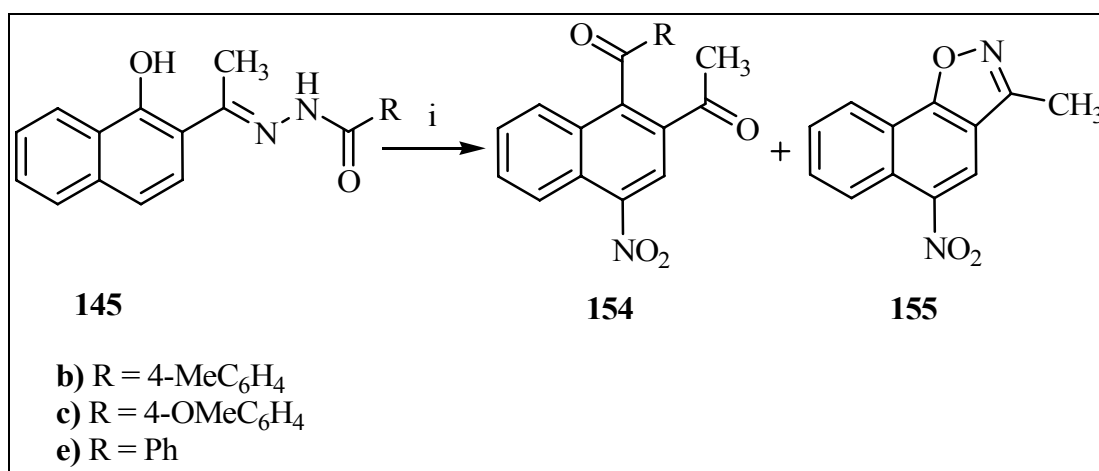
Εικόνα 26. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ της ένωσης 150c.



Εικόνα 27. Φάσμα $^{13}\text{C NMR}$ της ένωσης 150c.

2.8 Αντιδράσεις υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης με CAN

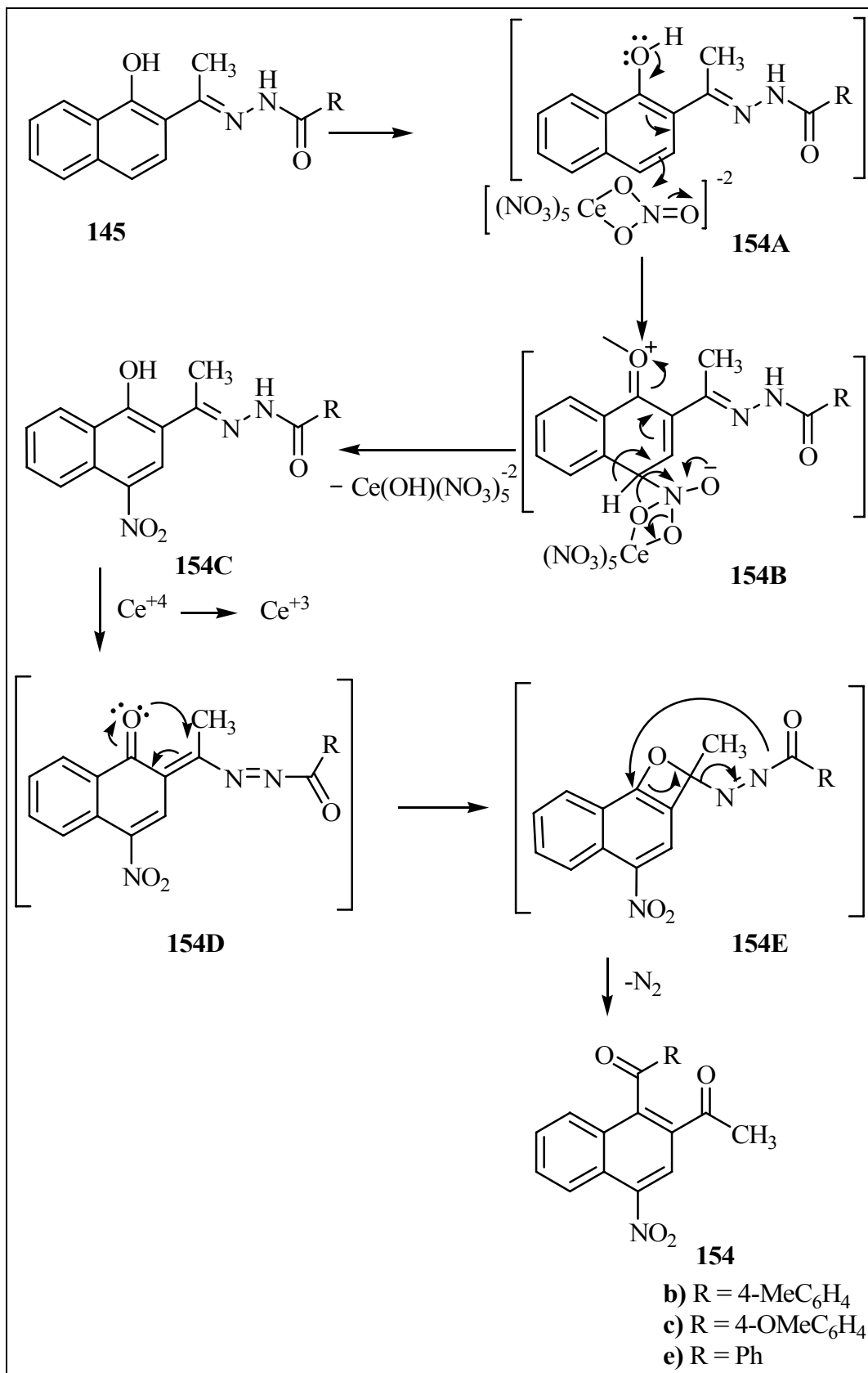
Οι αντιδράσεις των *N*-ακυλοϋδραζονών **145 b, c** και **e** πραγματοποιήθηκαν με 1.1 ισοδύναμα CAN σε διαλύτη ακετονιτρίλιο και σε θερμοκρασία δωματίου. Η προσθήκη του CAN έγινε άμεσα και ο χρόνος της αντίδρασης κυμάνθηκε από 30-40 min. Η αντίδραση των *N*-ακυλοϋδραζονών **145 b, c** και **e** έδωσε μίγμα από το οποίο με χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε ως κύριο προϊόν (62-66%) η καρβονυλο ένωση **154** στην οποία έχει γίνει και προσβολή μιας νιτρο ομάδας στη θέση 4 του μορίου ενώ απομονώθηκε σε μικρότερη απόδοση (15-29%) το 3-μεθυλο-5-νιτροναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλιο **155**. Οι ενώσεις που έχουν υποκαταστάτη τη νιτρο ομάδα είναι σημαντικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση και ευρέως χρησιμοποιούμενα στη βιομηχανία, ενώ δρουν ως πρώτη ύλη για πλήθος χρήσιμων υλικών όπως βαφές, φαρμακευτικά παρασκευάσματα, αρώματα και πλαστικά. Επομένως, η παρούσα έρευνα συμβάλλει στην εύρεση νέων μεθόδων για τη νίτρωση αρωματικών υποστρωμάτων με σκοπό την αντικατάσταση της κλασικής μεθόδου που βασίζεται στη χρήση νιτρικού οξέος σε θειϊκό οξύ.



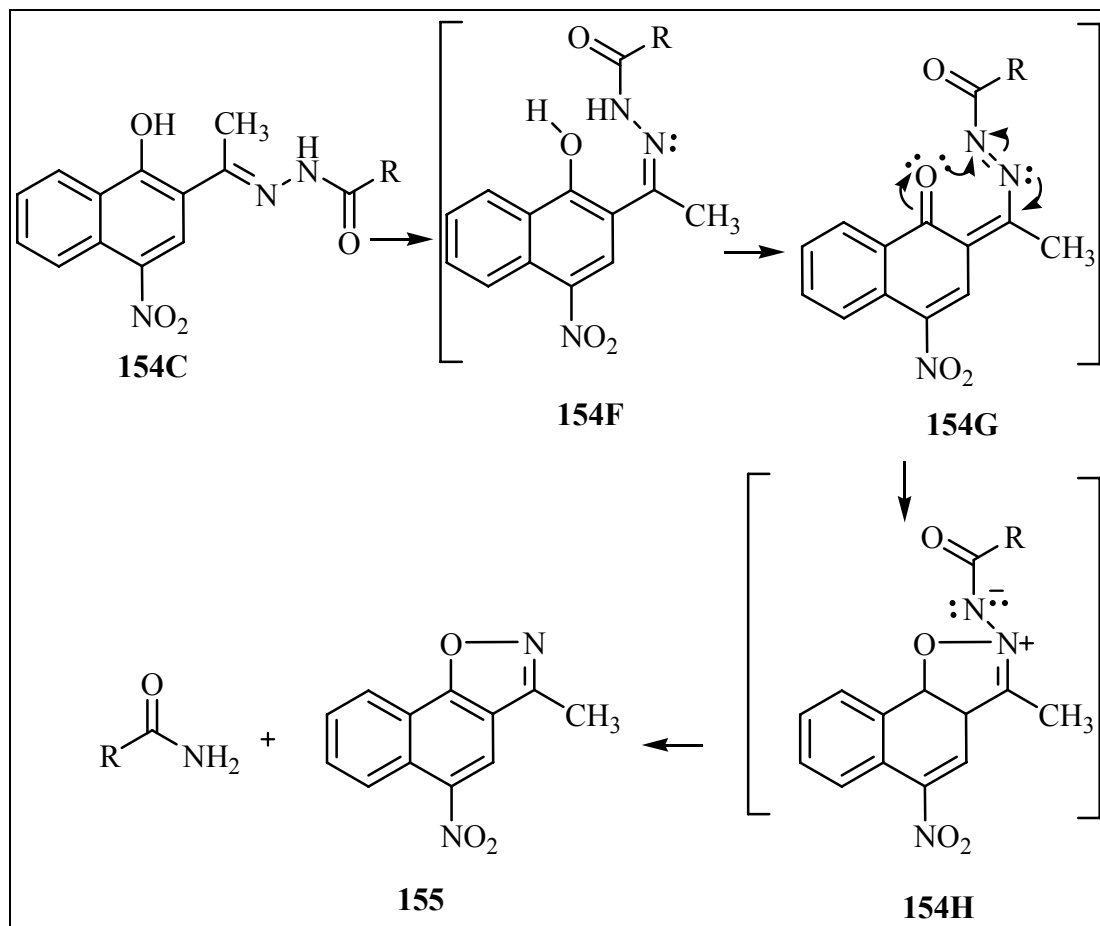
Σχήμα 81. Συνθήκες αντίδρασης: CAN (1.1 eq), CH₃CN

Σύμφωνα με το μηχανισμό που προτείνεται για την αντίδραση αυτή είναι πολύ πιθανό να γίνεται αρχικά νίτρωση σε θέση *para*, μιας και η *o*- θέση είναι παρεμποδισμένη Σχήμα 82. Στη συνέχεια το CAN επάνω στο ενδιάμεσο **154C** και μέσω του γνωστού μηχανισμού (που προτείνεται στο Σχήμα 77) η αντίδραση οδηγείται προς το ναφθοκινονοακυλοαζωμεθίδιο **154D** το οποίο με endo-trig κυκλοποίηση δίνει το ασταθές ναφθοοξετένιο **154E** από το οποίο αποσπάται N₂ για να δώσει τα δικαρβονύλια **154**. Το 3-μεθυλο-5-νιτροναφθο[2,1-

Δ]ισοξαζόλιο **155** είναι το δεύτερο προϊόν που σχηματίζεται σε ποσοστό 15-29%. Πιθανόν το ενδιάμεσο **154C** να παίρνει τη διαμόρφωση **154F** και να οξειδώνεται προς το ναφθοκινονοακυλοαζωμεθίδιο το οποίο με exo-trig κυκλοποίηση δίνει το N-ιμίδιο **154H** που διασπάται στο προϊόν **155** (Σχήμα 83).



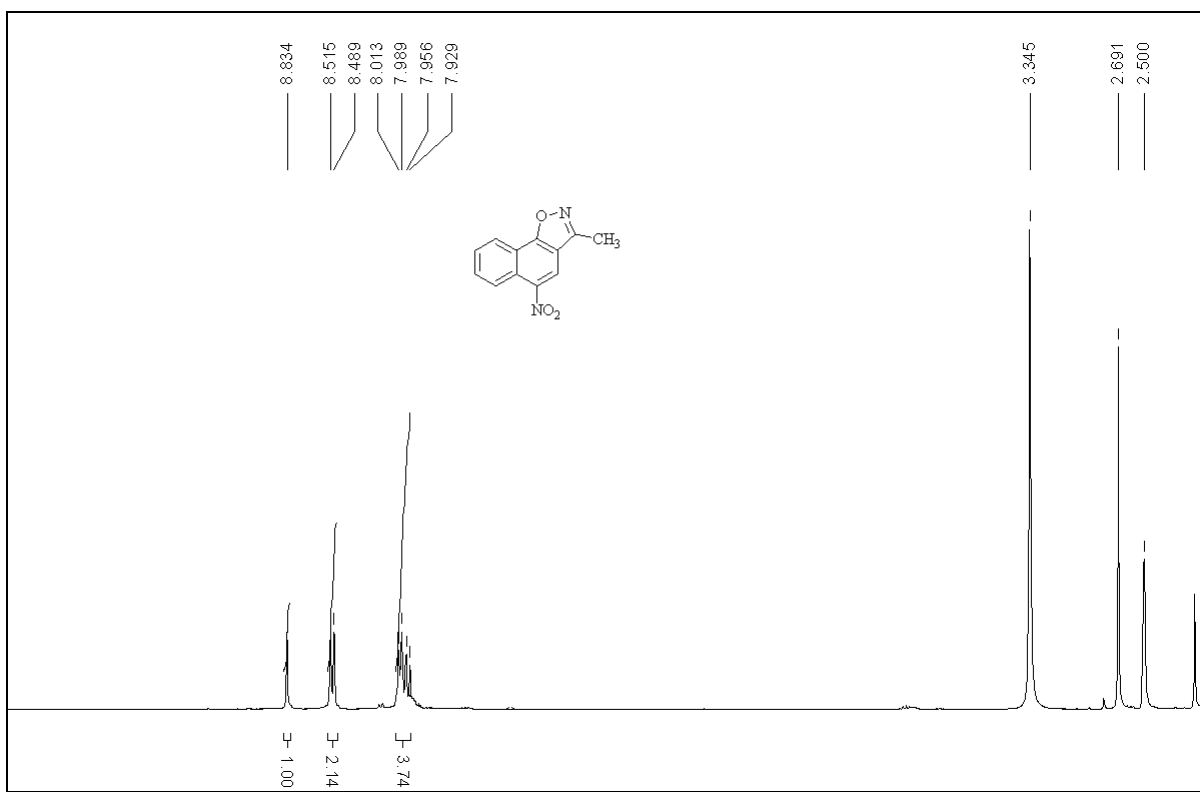
Σχήμα 82 Μηχανισμός που οδηγεί στο σχηματισμό των ενώσεων 154.



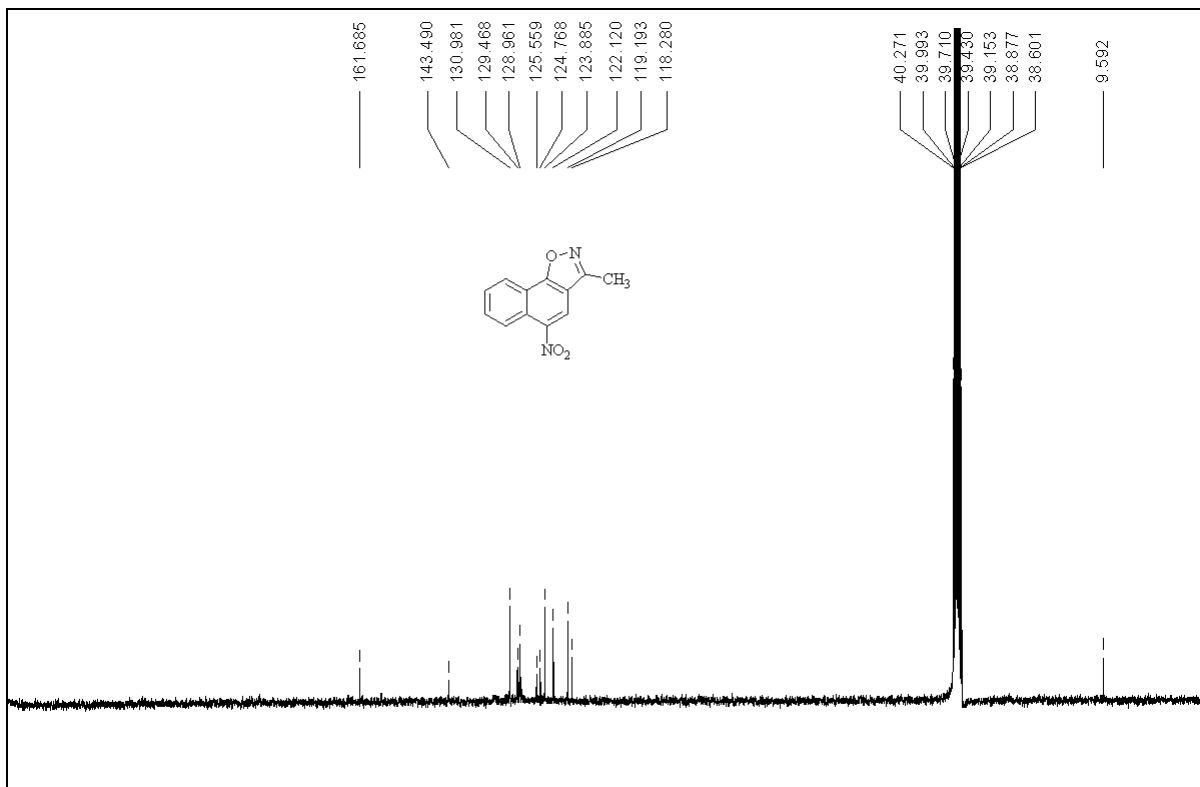
Σχήμα 83. Μηχανισμός, συνέχεια του Σχήματος 82, που οδηγεί στο σχηματισμό της ένωσης **155**.

Από το φάσμα ^1H NMR των **154 b, c** και **e** είναι ξεκάθαρο ότι απουσιάζουν τα πρωτόνια των ομάδων NH και OH που στις αρχικές ενώσεις εμφανίζονται στα 14.98-15.02 ppm και 11.08-11.36 ppm αντίστοιχα ενώ υπάρχουν τα πέντε από τα έξι αρωματικά πρωτόνια του ναφθαλενικού δακτυλίου αλλά και η μεθυλομάδα και τα πρωτόνια των Ph, 4-MeC₆H₄ και 4-MeOC₆H₄. Χαρακτηριστικά στοιχεία είναι η απλή κορυφή στα 8.7-8.8 ppm που αντιστοιχεί στο H-3 και οι δύο κορυφές στο φάσμα ^{13}C NMR στα 194-197 ppm που αντιστοιχούν στα C=O. Για το ισοξαζόλιο **155**, το οποίο σχηματίζεται σε όλες τις περιπτώσεις, ήταν δύσκολη η ταυτοποίησή του αν και είναι ξεκάθαρο από το φάσμα ^1H NMR ότι απουσιάζουν τα πρωτόνια των ομάδων R σε κάθε περίπτωση και οι κορυφές των C=O στο φάσμα ^{13}C NMR ενώ συνεχίζει να υπάρχει η χαρακτηριστική κορυφή του πρωτονίου H-3. Ενδεικτικά παρουσιάζονται παρακάτω (Εικόνες 32-35) τα χαρακτηριστικά φάσματα ^1H και ^{13}C NMR για τις ενώσεις **154b** και **154e** και τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR της ένωσης **155** (Εικόνες 29 και 30). Μετά τη λήψη της δομής του μονοκρυστάλλου με ακτίνες-X επιβεβαιώθηκε η δομή της

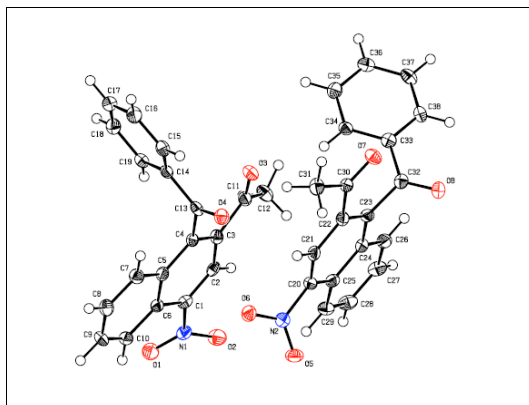
ένωσης **155** όπως και η δομή των εκάστοτε καρβονυλο νιτρο ενώσεων επιβεβαιώθηκε επίσης και με ακτίνες-X που λήφθηκε για την ένωση **154e** (Εικόνες 31 και 32).



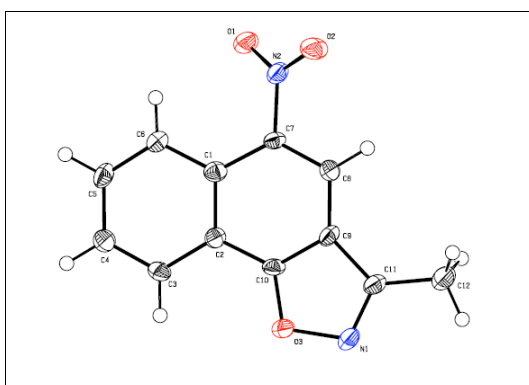
Εικόνα 28. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **155**



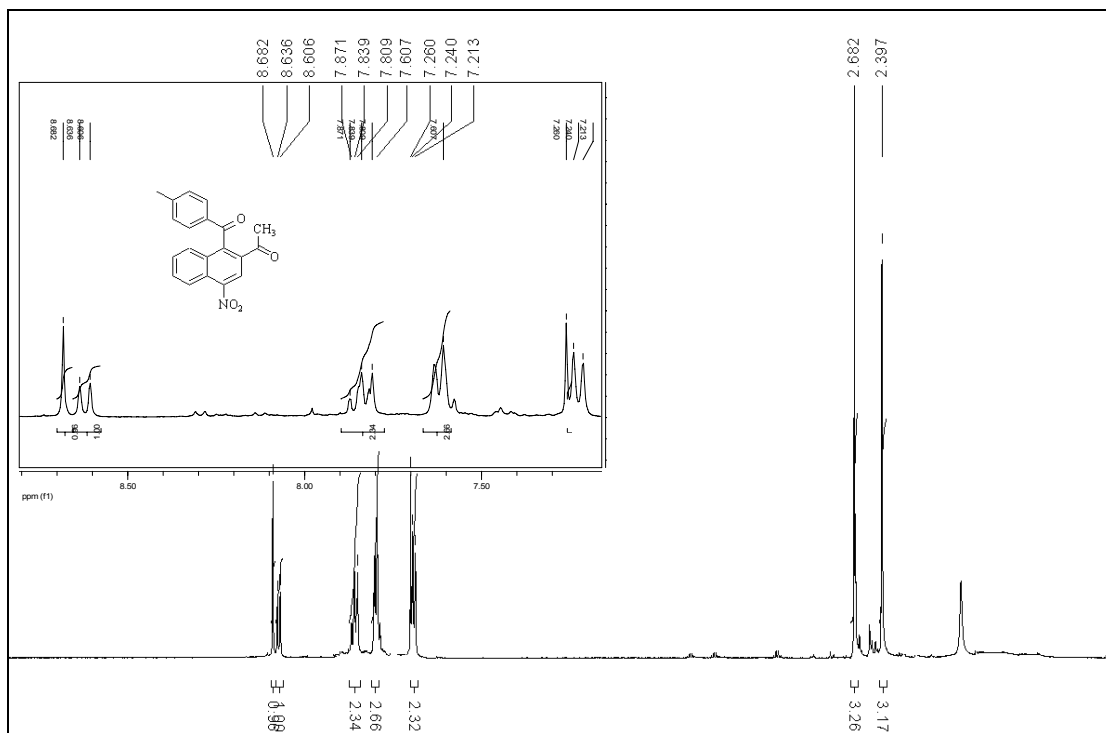
Εικόνα 29. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **155**



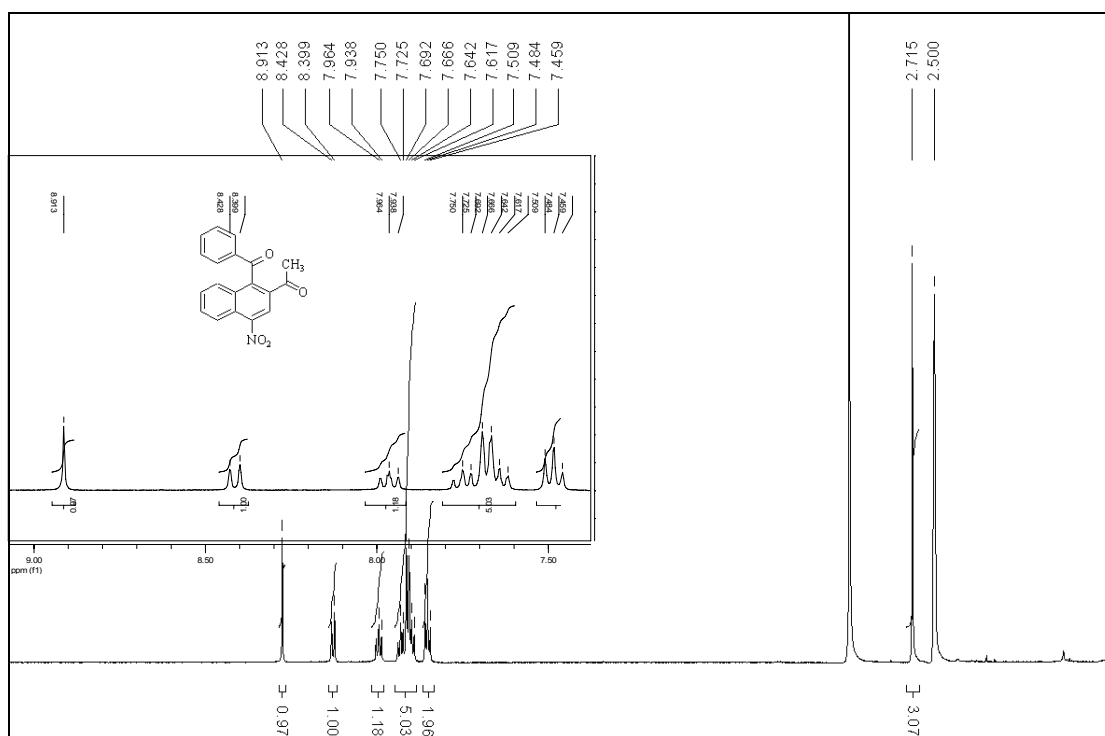
Εικόνα 30. ORTEP διάγραμμα της μοριακής δομής της ένωσης **154e**.



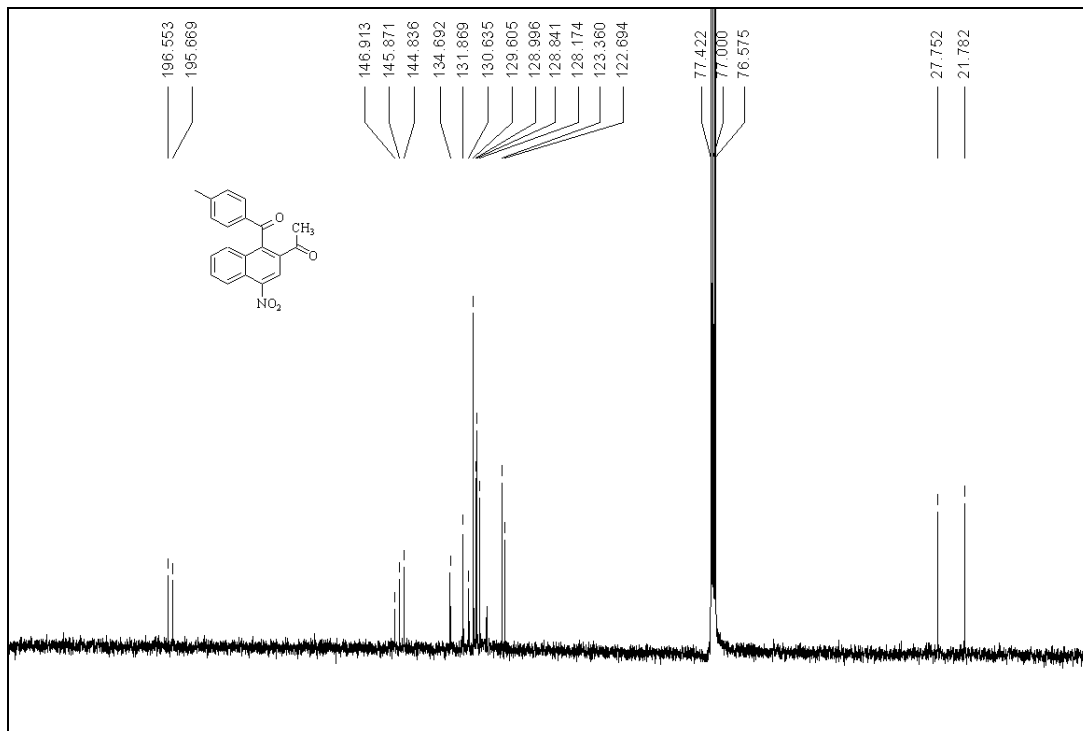
Εικόνα 31. ORTEP διάγραμμα της μοριακής δομής της ένωσης 3-μεθυλο-5-νιτροναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλιο **155**.



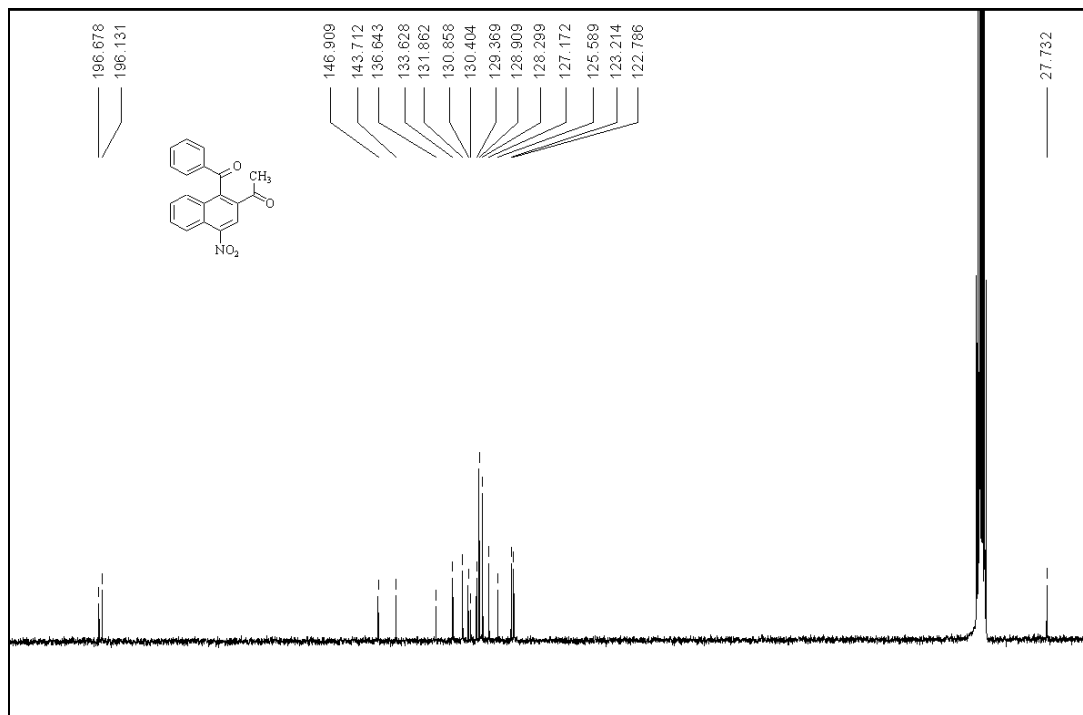
Εικόνα 32. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **154b**.



Εικόνα 33. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **154e**.



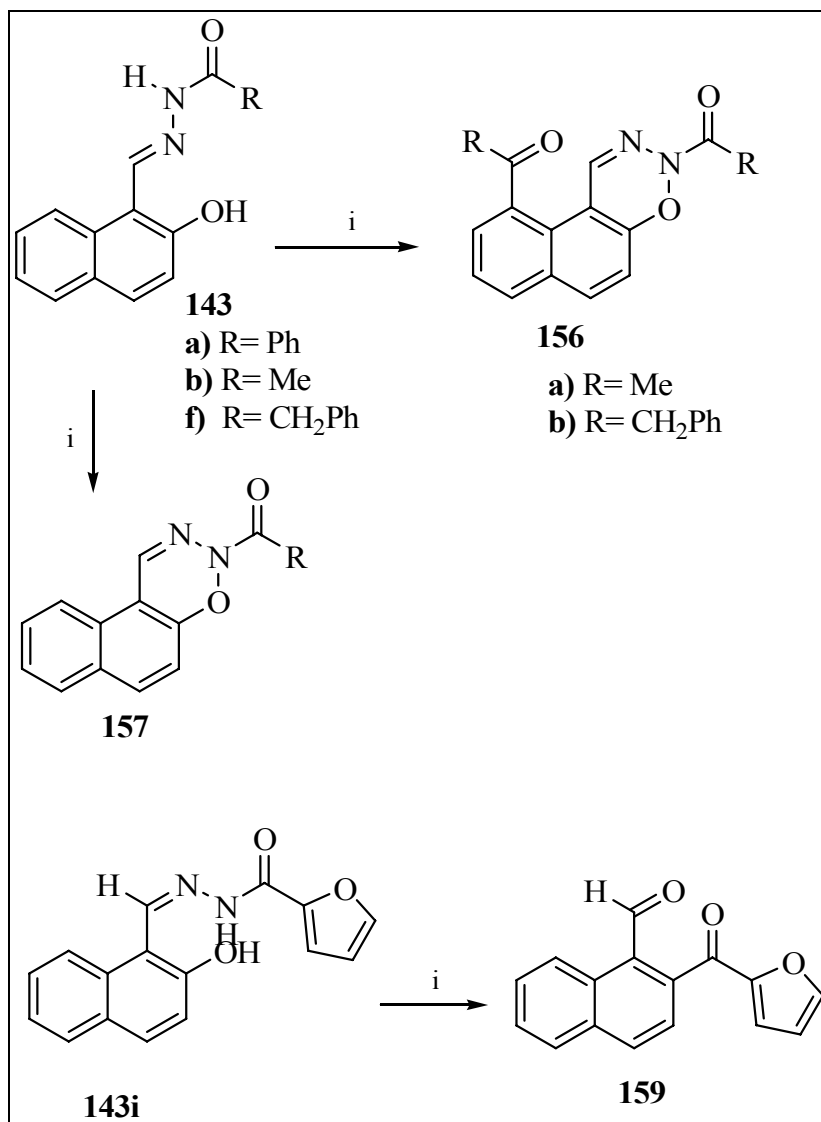
Εικόνα 34. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 154b.



Εικόνα 35. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης 154e.

2.9 Αντιδράσεις υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με IBD

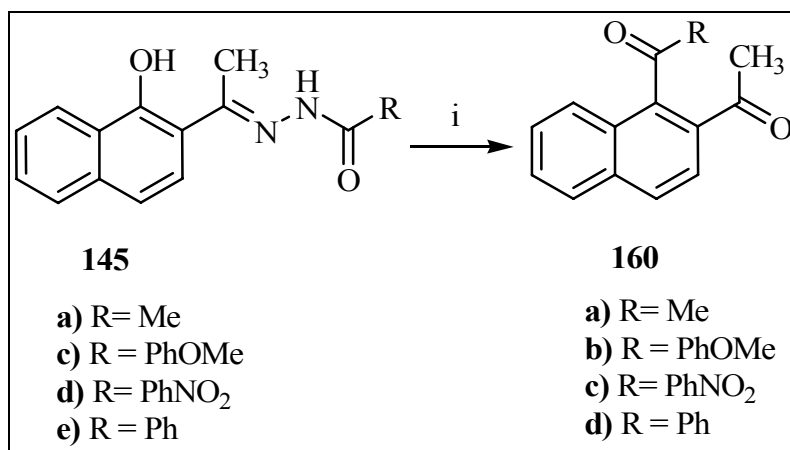
Σε προηγούμενη έρευνα⁴ κάποιες από τις *N*-ακυλοϋδραζόνες της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **143 a, b** και **f** είχαν αντιδράσει με το διακετοξυϊωδοβενζόλιο. Στις τρεις από τις τέσσερις προσπάθειες μετά από οξείδωση σχηματίστηκε το κυκλοποιημένο προϊόν **156 a-b** και **157** και μόνο σε μια δεν καταφέραμε να απομονώσουμε το ανάλογο προϊόν αλλά αντ' αυτού απομονώθηκε η καρβονυλο ένωση **159** όπως ήδη έχουμε δει και παραπάνω.



Σχήμα 84. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, CH₂Cl₂

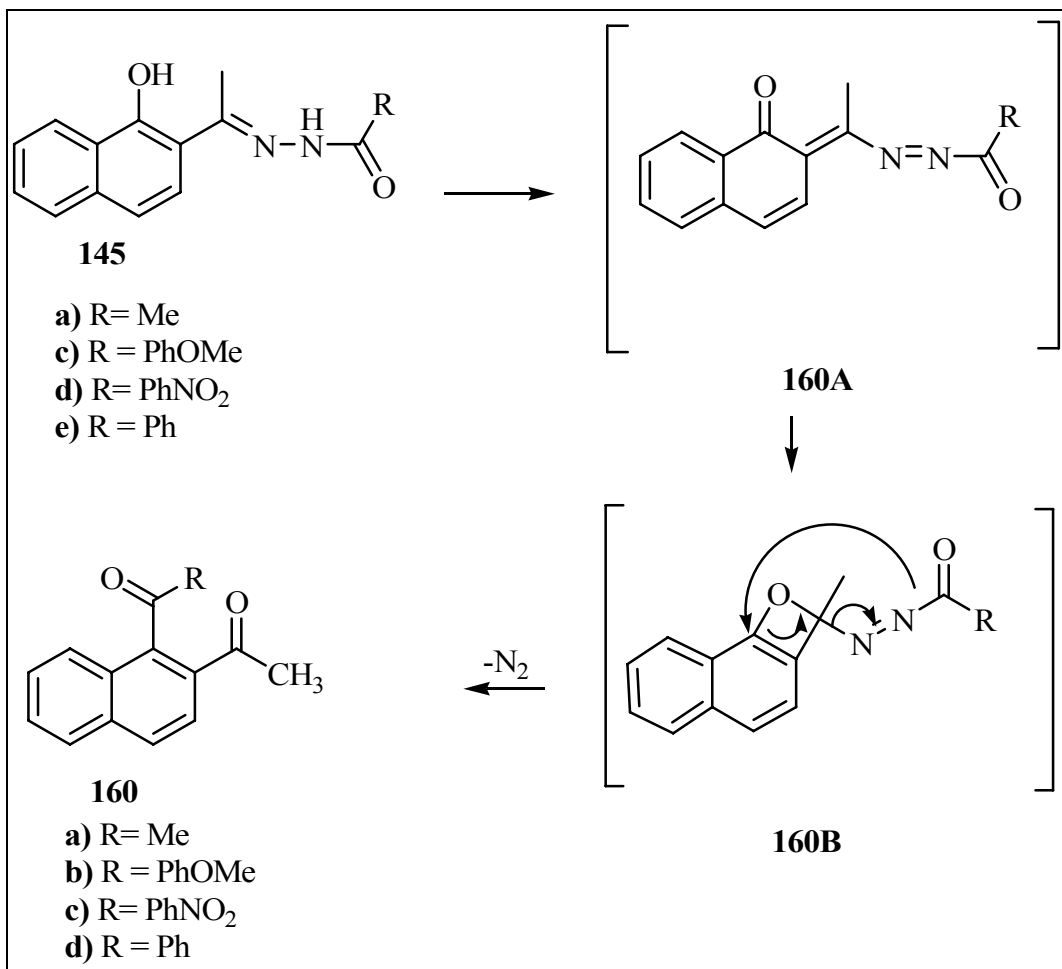
Οι αντιδράσεις επαναλήφθηκαν και τα αποτελέσματα ανταποκρίνονται στις αρχικές μας υποθέσεις. Για το λόγο αυτό κρίθηκε απαραίτητος ο περαιτέρω έλεγχος των συγκεκριμένων αντιδράσεων με άλλες *N*-ακυλοϋδραζόνες αλλά και χρησιμοποιώντας και υδραζόνες που προέρχονται από την 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδη.

Έγινε η προσπάθεια οξείδωσης της **143g** ακολουθώντας τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης αλλά δυστυχώς δεν ήταν δυνατή η απομόνωση των προϊόντων της αντίδρασης. Έτσι το επόμενο βήμα ήταν η διερεύνηση της αντίδρασης στην περίπτωση κάποιων υδραζονών που προέρχονται από την 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδη. Χρησιμοποιήθηκαν υδραζόνες με ομάδες όπως PhNO₂, Ph, PhOMe και CH₃.

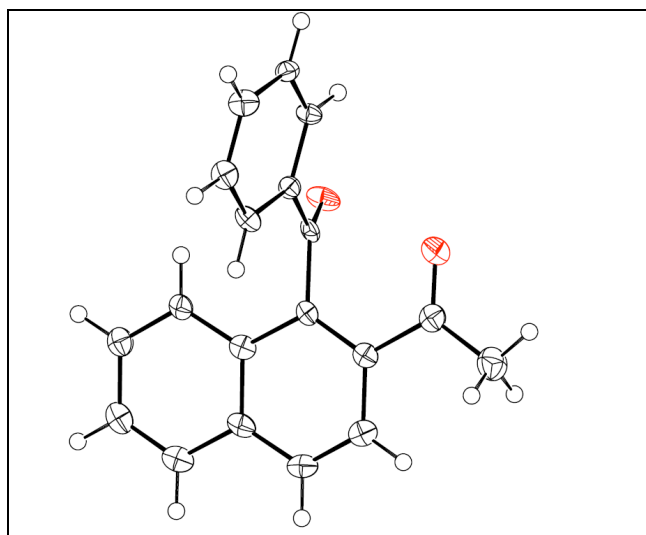


Σχήμα 85. Συνθήκες αντίδρασης: IBD, CH₂Cl₂

Τα αποτελέσματα και εδώ συμφωνούν μεταξύ τους και επισφραγίζεται το τελικό προϊόν και με ακτίνες-X που λήφθηκαν για την ένωση **160d**. Σχηματίζονται, επίσης και εδώ οι δικαρβονυλο ενώσεις, όπως δηλαδή συνέβη και στην περίπτωση της *N*-ακυλοϋδραζόνης **143i** η οποία με τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης είχε δώσει την αντίστοιχη καρβονυλο ένωση **159** σε απόδοση 40%. Τα τελικά προϊόντα **160** σχηματίζονται σε αποδόσεις 45-54%. Ο μηχανισμός που προτείνεται παρουσιάζεται στο Σχήμα 86.

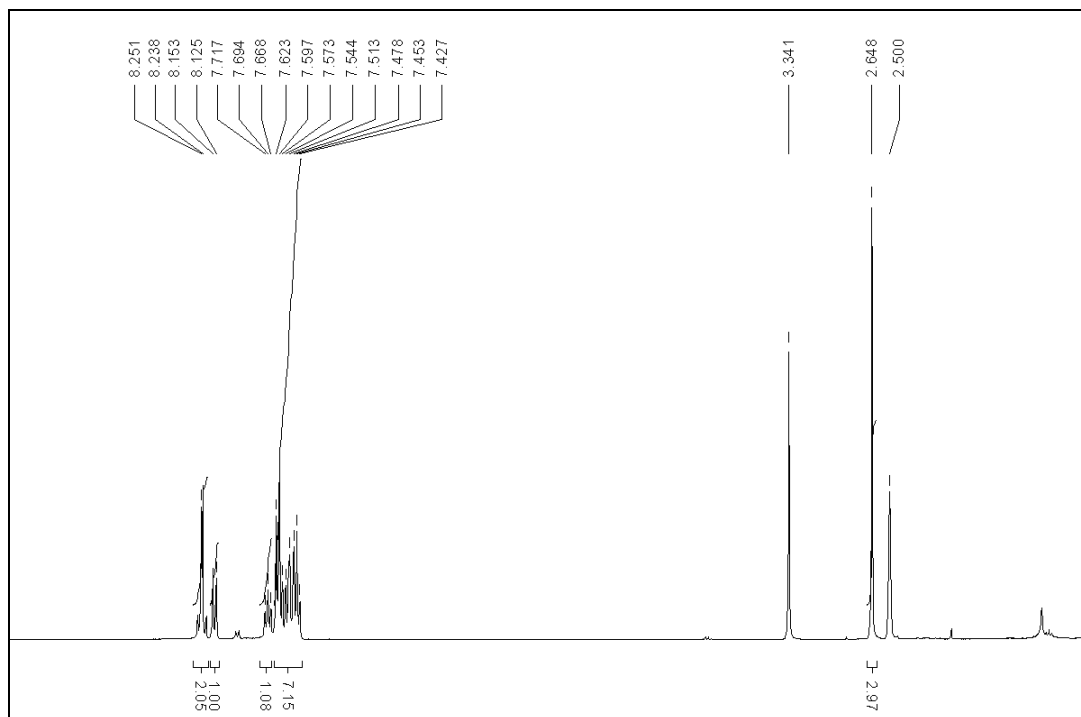


Σχήμα 86. Μηχανισμός σχηματισμού των προϊόντων **160**.

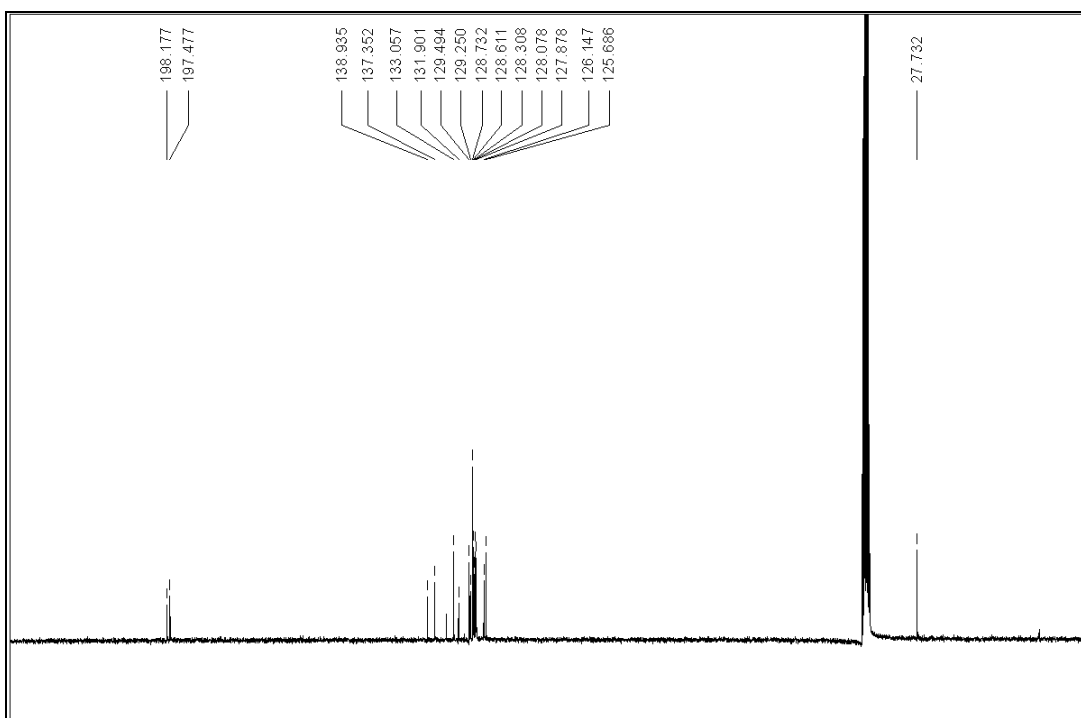


Εικόνα 36. ORTEP διάγραμμα της μοριακής δομής της ένωσης **160d**.

Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα φάσματα NMR της 2-βενζούλο-1-ναφθαλδεύδης **160d**.



Εικόνα 37. Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **160d**



Εικόνα 38. Φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **160d**

3 Πειραματικό μέρος

3.1 Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Büchi 510. Τα φάσματα υπερέθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφο Perkin-Elmer 257 ή σε Perkin-Elmer GX FTIR.

Οι ενώσεις χαρακτηρίστηκαν με τις συνήθεις φασματοσκοπικές μεθόδους, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR και MS. Τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR λήφθηκαν σε διαλύτες CDCl_3 ή DMSO-d_6 σε φασματόμετρο Bruker Avance 250 ή 300 MHz. Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρονται σε ppm βασιζόμενο στο χλωροφόρμιο (7.26 ppm) ή στο διμεθυλοσουλφοξείδιο (2.50 ppm). Οι χημικές μετατοπίσεις στο φάσμα ^{13}C NMR αναφέρονται σε ppm με βάση το TMS ή την κορυφή του χλωροφορμίου (77.00 ppm) ή του διμεθυλοσουλφοξειδίου (39.43 ppm). Χρησιμοποιούνται οι επόμενες συντομογραφίες: m (πολλαπλή κορυφή), s (μονή κορυφή), br s (μονή φαρδιά κορυφή), d (διπλή κορυφή), t (τριπλή κορυφή) dd (διπλή διπλών κορυφή), q (τετραπλή κορυφή). Οι σταθερές σύζευξης αναφέρονται σε Hz.

Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού ^1H και ^{13}C έγινε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματόμετρο Bruker Avance 250 που ανήκει στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων του Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων ή στο Πανεπιστήμιο του Βελγίου Katholieke Universiteit Leuven σε φασματόμετρο Bruker AMX 300.

Η λήψη των φασμάτων μαζών έγιναν στο Πανεπιστήμιο του Βελγίου Katholieke Universiteit Leuven και στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, που ανήκει στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων. Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (High Resolution EI-Mass) έγιναν με ανάλυση 10000 σε όργανο Kratos MS50TC ή Kratos Mach III. Τα χαμηλής διακριτικής ικανότητας φάσματα μάζας έγιναν σε όργανο HP5989A MS στο Πανεπιστήμιο του Βελγίου Katholieke Universiteit Leuven και στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε σύστημα LC-MS/MS τύπου Agilent 1100 με πηγή ιονισμού ESI ή APCI που ανήκει στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων του Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Merck silica gel 60 F₂₅₄, στην χρωματογραφία ξηρής στήλης (dry-column flash chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck silica gel 60, ενώ στην χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης ("flash" chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel.

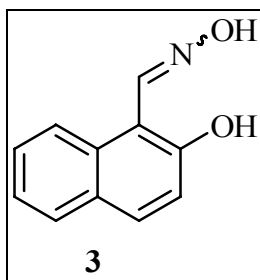
Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan, Merck και Prolabo. Έγιναν άνυδροι όπου αυτό ήταν απαραίτητο και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin and Armarengo.¹²³

3.1.1 Πειράματα με ακτινοβολία μικροκυμάτων:

Όλα τα πειράματα με ακτινοβολία μικροκυμάτων έγιναν σε ειδικά τροποποιημένη συσκευή CEM-Discover-CoolmateTM monomode microwave apparatus (CEM Corporation P.O. Box 200 Matthews, NC 28106), που λειτουργεί σε συχνότητα 2.45 GHz με συνεχόμενη ακτινοβολία από 0 ως 300 W.

¹²³ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

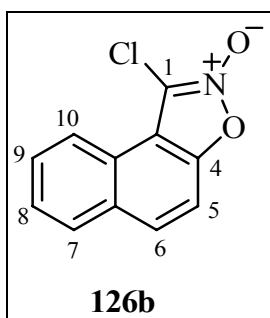
Σύνθεση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (5g, 30 mmol) και υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης (4g, 60 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (100 mL) στους 5°C, προστίθεται υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου 10% μέχρι το pH του διαλύματος να ρυθμιστεί στην τιμή 8. Μετά τη ρύθμιση του pH, η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολούθως, το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με οξικό οξύ (pH=5), η αιθανόλη εξατμίζεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υδατικό διάλυμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3x20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο, διηθείται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Απομονώνεται η οξίμη της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3**.

Απόδοση: 4.4 g, 78%, άχρωμες βελόνες από τολουόλιο, Σ.Τ. = 153-155°C IR (KBr) ν_{\max} : 3300, 1630 cm^{-1} . ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3), 7.30 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-6), 7.46 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-7), 7.71-7.73 (2H, m, H-4, H-5), 7.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-8), 9.08 (1H, s, CH=N), 10.71 (1H, br, s, OH), 11.55 (1H, s, NOH). ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 109.2, 119.2, 124.3, 125.7, 126.2, 128.0, 129.3, 132.2, 135.3, 147.6, 158.9.

Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με N-χλωροσουκινιμίδιο και β -κυκλοδεξτρίνη **126b**



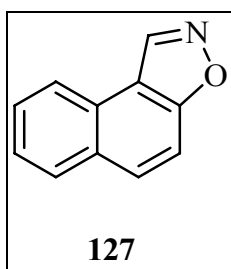
Η κυκλοδεξτρίνη (1 mmol) διαλύεται σε H_2O (15 mL) στους 60°C και στη συνέχεια στο διάλυμα προστίθεται στάγδην και υπό ανάδευση η οξίμη **3** (1 mmol) διαλυμένη στην ακετόνη. Το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια προστίθεται το NBS (1.1 mmol). Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να τελειώσει η

αντίδραση. Το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3×30 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θεικό νάτριο. Η υδρατική φάση ψύχεται στους 5°C και διηθείται για την ανάκτηση της β-κυκλοδεξτρίνης. Διήθηση του ξηραντικού και συμπύκνωση του διηθήματος έδωσε ένα λαδόμορφο υπόλειμμα (κόκκινο). Κατεργασία με διαιθυλαιθέρα και μετά από τη διήθηση μένει ένα καφέ υπόλειμμα που χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:6)] για να δώσει την ένωση **126 b**.

Απόδοση: 35%, κίτρινο στερεό, Σ.Τ. = 103-105 °C

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 6.35 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 1.2, 7.5, 8.0$ Hz), 7.49 (m 3H), 8.08 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 122.7, 129.5, 129.6, 130.2, 131.2, 144.8 CI MS (m/z): 220 ($M + 1$)⁺

Αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με DDQ. Σύνθεση του ναφθοϊσοξαζολίου 127

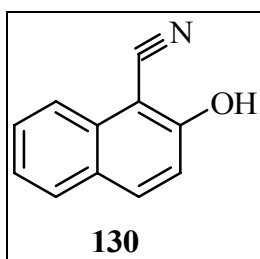


Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (0.187g, 1 mmol) και σε διχλωρομεθάνιο (20 mL) προστίθεται η τριφαινυλο φωσφίνη (0.392g, 1.5 mmol) και η DDQ (0.340g, 1.5 mmol). Η ανάδευση συνεχίζεται σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να τελειώσει η αντίδραση. Το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3×20 mL) και νερό (3×10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού και την εξάτμιση του διαλύτη, μένει ένα ροζ στερεό το οποίο και χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:2)] για να δώσει την ένωση **127**.

Απόδοση: 153 mg, 91%, λευκοί κρύσταλλοι, Σ.Τ = 84-85 °C, σ.τ (βιβλ) = 83 °C

IR (KBr) ν_{max} : 1631 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.63 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.77 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 8.16 (t, 2H, $J = 9.6$ Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 9.80 (s, 1 H, CH=N), ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 110.2, 116.1, 123.6, 125.6, 126.3, 128.2, 128.9, 130.0, 131.9, 146.1, 161.3 EI MS (m/z): 169 (M^+ , 100)

Οξείδωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με SPB. Σύνθεση του 2-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **130**

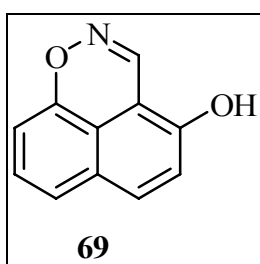


Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (0.1g, 0.53mmol) **3** σε νερό (2-3ml) προστίθεται το SPB (0.33g, 4 mmol). Η αντίδραση ακτινοβολείται στους 80°C για 9 λεπτά στα 150W. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3×30 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Ακολουθεί διήθηση, συμπύκνωση του διαλύτη και χρωματογραφία στήλης [οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4)] για να δώσει την ένωση **130**.

Απόδοση: 68 mg, 76%, λευκό στερεό, Σ.Τ = 73-74 °C

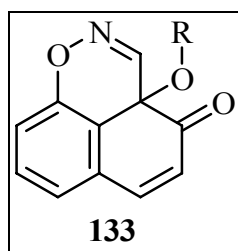
IR (KBr) ν_{\max} : 2218 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.28 (d, 1H, J = 9.1Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.6Hz), 7.67 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.94 (d, 1H, J = 8.1Hz), 8.09 (d, 1H, J = 9.0Hz), 11.63 (s, 1 H, OH), $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 90.2, 116.1, 117.6, 123.3, 125.5, 128.3, 128.7, 128.9, 132.0, 133.4, 159.1 EI MS (m/z): 169 (M^+ , 100)

Μέθοδος σύνθεσης του προϊόντος **69**



Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (0.2g, 1.07mmol) **3** σε αλκοόλη (10-15mL) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται το IBD (0.35g, 1.13mmol). Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και αφού ολοκληρωθεί ο διαλύτης εξατμίζεται. Το υπόλειμμα εκχυλίζεται με EtOAc και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO_4 . Τέλος με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας διαλύτη έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας /εξάνιο (1:4) παίρνουμε το προϊόν **69**.

Σύνθεσης των ναφθοοξαζινών 133a-g από 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδη. Γενική μέθοδος σε θερμοκρασία περιβάλλοντος

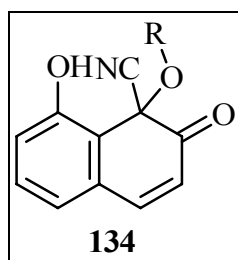


Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** (0.2 g, 1.07 mmol) σε αλκοόλη (10-15 mL) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος προστίθεται το IBD (0.7 g, 2.17 mmol). Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και αφού ολοκληρωθεί ο διαλύτης εξατμίζεται. Το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε EtOAc (20 mL), εκχυλίζεται με H₂O (10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄. Τέλος με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας διαλύτη έκλυσης οξικός αιθυλεστέρας /εξάνιο (1:4) παίρνουμε τις αντίστοιχες ναφθοοξαζινόνες **133a-g**.

Σύνθεσης των ναφθοοξαζινών 133a-g. Γενική μέθοδος με χρήση μικροκυμάτων

Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** (0.1 g, 0.53 mmol) σε αλκοόλη (2-3 mL) προστίθεται το IBD (0.35 g, 1.13 mmol). Η αντίδραση ακτινοβολείται στους 40°C για 4-10 λεπτά στα 100W. Μετά το τέλος της αντίδρασης ο διαλύτης εξατμίζεται και το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με διαλύτη έκλυσης οξικός αιθυλεστέρας /εξάνιο (1:4) δίνοντας τις αντίστοιχες ναφθοοξαζινόνες **133a-g**.

Σύνθεση των 134a-g από ναφθοοξαζινόνες. Γενική μέθοδος με θέρμανση στους 120°C



Διάλυμα της κατάλληλης ναφθοοξαζινόνης **133a-g** (50 mg) σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) θερμάνθηκε στους 120°C για 30 λεπτά. Μετά την προσθήκη νερού (20 mL) το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3×10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, το ξηραντικό απομακρύνεται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (50%, οξικός αιθυλεστέρας /εξάνιο) δίνοντας τα αντίστοιχα 2-οξοναφθαλενο-1-καρβονιτρίλια **134a-g**.

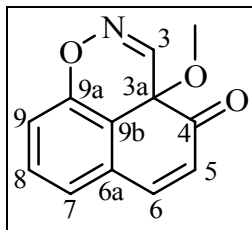
Σύνθεσης των 2-οξοναφθαλενο-1-καρβονιτριλίων 134a-g από οξαζινόνες. Γενική μέθοδος με χρήση μικροκυμάτων

Διάλυμα της κατάλληλης ναφθοοξαζινόνης **133a-g** (50 mg) σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (2-3 mL) ακτινοβολείται στους 120°C για 4 λεπτά στα 150W. Μετά την προσθήκη νερού (20 mL) το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3×10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, το ξηραντικό απομακρύνεται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (50%, οξικός αιθυλεστέρας /εξάνιο) δίνοντας τα αντίστοιχα 2-οξοναφθαλενο-1-καρβονιτρίλια **134a-g**.

Μέθοδος παρασκευής της 8-ισοπροποξυναφθαλεν-1,7-διόλης 139 με ακτινοβολία μικροκυμάτων

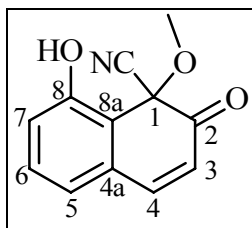
Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **3** (0.2 g, 1.07 mmol) σε ισοπροπυλική αλκοόλη προστίθεται IBD και το μίγμα ακτινοβολείται στους 40°C για 6 λεπτά στα 100W και στη συνέχεια στους 120°C για 4 λεπτά στα 150W. Προστίθεται νερό (20 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3×10mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται (Na₂SO₄), το ξηραντικό απομακρύνεται και ο διαλύτης εξατμίζεται. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται (50%, οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο) και απομονώνεται η ένωση **139**.

3α-μεθοξυναφθο[1,8-de][1,2]οξαζιν-4(3αH)-όνη 133a



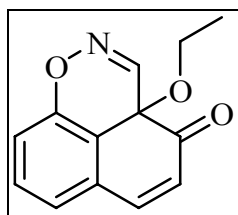
Απόδοση: 149 mg, 65% (T), 169 mg, 79% (MW), λευκοί μικροκρύσταλλοι, σ.τ. = 92-93 °C. IR (KBr): 3400, 1690 cm^{-1} . ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 3.35 (s, 3H, CH_3), 6.07 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 6.83 (dd, 1H, $J = 7.4, 0.9$ Hz, H-7), 6.94 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.0$ Hz, H-9), 7.24 (d, 1H, $J = 10$ Hz, H-6), 7.27 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H-8), 8.27 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 51.6, 112.0, 115.9, 124.4, 125.4, 130.2, 130.7, 142.5, 143.3, 156.3, 192.0. MS (EI) (m/z): 215 (100), 188 (37), 172 (75%). HRMS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 215.0582. Βρέθηκε 215.0591.

8-υδροξυ-1-μεθοξυ-2-οξο-1,2-διϋδروναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134a



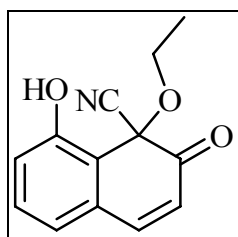
Απόδοση: 41 mg, 82% (T), 44 mg, 88% (MW), κίτρινο λάδι. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.27 (s, 3H, CH_3), 6.25 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 7.05-7.08 (m, 2H, H-5, H-7), 7.42 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-6), 7.70 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-4), 10.76 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 53.32, 71.32, 115.18, 116.79, 119.53, 122.06, 122.28, 130.62, 132.24, 147.37, 157.58, 188.43. MS (EI) (m/z): 215 (100), 187 (46), 172 (90), 156 (63%). HRMS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 215.0582. Βρέθηκε 215.0597.

3α-αιθοξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3α*H*)-όνη 133b



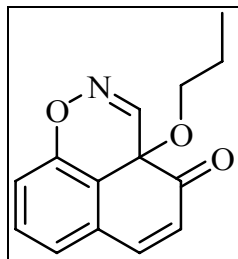
Απόδοση: 155 mg, 63% (T), 168 mg, 69% (MW), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι από ισοπροπανόλη, σ.τ. = 86-87 °C. IR (KBr): 3450, 1690 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (t, 3H, $J = 5.4$ Hz, CH_3), 3.21 (q, 2H, $J = 5.1$ Hz, CH_2), 6.17 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 7.19-7.22 (m, 2H, H-7, H-9), 7.37 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6), 7.41-7.43 (t, 1H, H-8), 8.15 (s, 1H, CH=N). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 15.16, 59.88, 112.81, 115.87, 124.52, 125.25, 130.22, 130.54, 142.37, 143.95, 156.14, 192.33. MS (EI) (m/z): 229 (100), 200 (31), 172 (47%). HRMS (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 229.0739. Βρέθηκε 229.0743.

1-αιθοξυ-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδ로나φθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134b



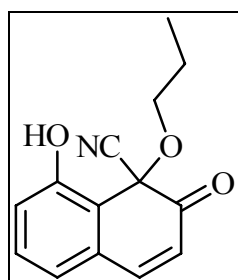
Απόδοση: 39 mg, 78% (T), 43 mg, 86% (MW), κίτρινο λάδι. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 1.05 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 3.53-3.56 (m, 2H, CH_2), 6.24 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 7.04-7.07 (m, 2H, H-5, H-7), 7.41 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.69 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 10.73 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 15.24, 62.06, 71.38, 115.97, 117.67, 119.97, 122.49, 122.73, 130.98, 132.57, 147.77, 157.94, 189.31. MS (EI) (m/z): 229 (14), 185 (47), 172 (100), 156 (32%). HRMS (EI): $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 229.0739. Βρέθηκε 229.0747.

3α-προποξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3α*H*)-όνη 133c



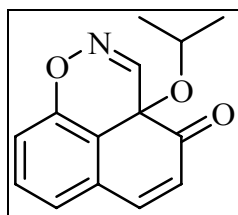
Απόδοση: 153 mg, 59% (T), 175 mg, 67% (MW), κίτρινο λάδι, IR (KBr): 3453, 1689 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0.63 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.22-1.29 (m, 2H, CH_2), 3.01 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 7.31 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-7), 7.42 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 7.54 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.66 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6), 8.23 (s, 1H, CH=N). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.22, 22.16, 67.36, 70.92, 115.56, 117.25, 119.50, 121.98, 122.30, 130.53, 132.08, 147.31, 157.54, 188.82. MS (EI) (m/z): 243 (100), 184 (46), 172 (47), 146 (46%). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 243.0895. Βρέθηκε 243.0890.

8-υδροξυ-2-οξο-1-προποξυ-1,2-διϋδροναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134c



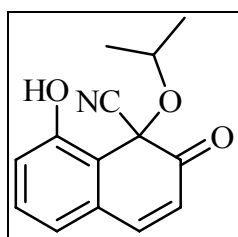
Απόδοση: 38 mg, 78% (T), 39 mg, 82% (MW), καφέ λάδι. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0.79 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.40-1.47 (m, 2H, CH_2), 3.44 (t, 2H, $J = 6.3$, CH_2), 6.24 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 7.04-7.07 (m, 2H, H-5, H-7), 7.41 (t, 1H, H-6), 7.69 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 10.72 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 10.68, 22.62, 67.82, 71.38, 116.02, 117.71, 119.96, 122.44, 122.76, 130.99, 132.54, 147.77, 158.00, 189.28. MS (EI) (m/z): 243 (100), 184 (52), 172 (59), 146 (49%). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 243.0895. Βρέθηκε 243.0890.

3α-ισοπροποξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3α*H*)-όνη 133d



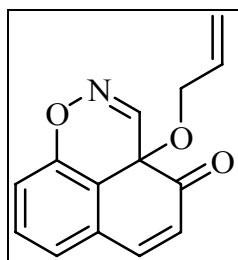
Απόδοση: 148 mg, 56% (T), 162 mg, 62% (MW) άχρωμοι μικροκρύσταλλοι, IR (KBr): 3448, 1687 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 0.86 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 1.00 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 3.72 (qd, 1H, $J = 6.2$ Hz, CH), 6.18 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-5), 7.18-7.23 (m, 2H, H-7, H-9), 7.37 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz, H-6), 7.45 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-8), 8.22 (s, 1H, CH=N). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 23.91, 67.81, 116.20, 124.71, 125.32, 130.47, 130.67, 142.32, 144.85, 156.24, 193.05. 2 MS (EI) (m/z): 43 (33), 200 (100), 184 (37), 146 (64). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 243.0895. Βρέθηκε 243.0895

8-υδροξυ-1-ισοπροποξυ-2-οξο-1,2-διϋδروναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134d



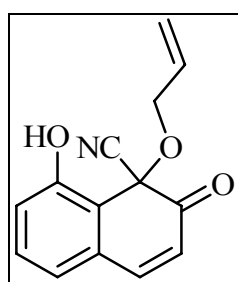
Απόδοση: 40 mg, 82% (T), 39 mg, 80% (MW), κίτρινο λάδι. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 1.78 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 4.52-4.55 (m, 1H, CH), 7.19 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 7.58-7.74 (m, 2H, H-3, H-5, H-7), 7.98 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-4), 10.22 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 22.16, 23.41, 69.91, 75.34, 109.82, 118.13, 119.87, 122.43, 122.64, 124.29, 132.51, 147.60, 157.91, 190.11. MS (EI) (m/z): 243 (27), 200 (34), 185 (83), 172 (100%). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 243.0895. Βρέθηκε 243.0898

3a-(αλλυλοξυ)ναφθο[1,8-de][1,2]οξαζιν-4(3aH)-όνη 133e



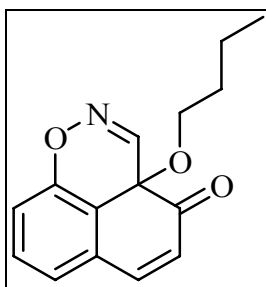
Απόδοση: 137 mg, 53% (T), 175 mg, 68% (MW), καφέ στερεό, σ.τ. = 94-97 °C. IR (KBr): 3450, 1689 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ : 3.65 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz, CH_2), 3.66-4.99 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.58-5.63 (m, 1H, $=\text{CH}$) 6.24 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 7.35 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-7), 7.45 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 7.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.70 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6), 8.27 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C NMR (DMSO, 300 MHz) δ : 66.72, 70.74, 115.42, 116.88, 117.58, 119.56, 122.11, 122.27, 130.56, 132.26, 133.21, 147.37, 157.60, 188.61. MS (EI) (m/z): 241 (4), 200 (58), 187 (100), 169 (79). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 241.0739. Βρέθηκε 241.0745.

1-(αλλυλοξυ)-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδροναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134e



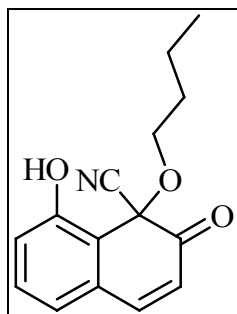
Απόδοση: 39 mg, 77% (T), 42 mg, 83% (MW), καφέ στερεό, σ.τ. = 101-104 °C. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 4.05 (d, 2H, $J = 3.9$ Hz, CH_2), 5.09-5.24 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.71-5.83 (m, 1H, $=\text{CH}$), 6.26 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 7.06-7.08 (m, 2H, H-5, H-7), 7.42 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.70 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 10.79 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 66.72, 70.72, 115.43, 116.87, 117.60, 119.57, 122.12, 122.28, 130.57, 132.27, 133.22, 147.40, 157.60, 188.61. MS (EI) (m/z): 241 (12), 200 (96), 172 (100%). HRMS (EI): $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 241.0739. Βρέθηκε 241.0736

3α-βουτοξυαφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3α*H*)-όνη 133f



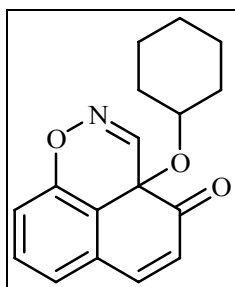
Απόδοση: 150 mg, 55% (T), 172 mg, 63% (MW), κίτρινο στερεό, σ.τ = 100-103 °C. IR (KBr): 3449, 1688 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0.69 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.09 (q, 2H, $J = 7.5$, Hz, CH_2), 1.20-1.28 (m, CH_2), 3.06 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2), 6.23 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-5), 7.34 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-7), 7.44 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-9), 7.58 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.68 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-6), 8.24 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 13.36, 18.38, 30.76, 65.26, 115.40, 115.55, 117.25, 119.50, 121.98, 122.31, 130.53, 132.10, 147.34, 157.55, 188.81. MS (EI) (m/z): 257 (12), 185 (100), 172 (64), 146 (88%). HRMS (EI): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 257.1052, Βρέθηκε 257.1064.

1-βουτοξυ-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδروναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134f



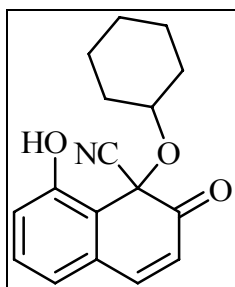
Απόδοση: 39 mg, 78% (T), 42 mg 84% (MW), καφέ λάδι. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0.79 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.24-1.29 (m, 2H, CH_2), 1.37-1.43 (m, 2H, CH_2), 3.47-3.53 (m, 2H, CH_2), 6.24 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz, H-3), 7.05-7.07 (m, 2H, H-5, H-7), 7.38-7.41 (m, 1H, H-6), 7.69 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz, H-4), 10.74 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 13.37, 18.39, 30.76, 65.27, 70.92, 115.55, 117.26, 119.51, 121.98, 122.32, 130.54, 132.10, 147.34, 157.58, 188.82. MS EI: 257 (12), 185 (100), 173 (85), 146 (49%) HRMS (EI): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Απαιτείται m/z 257.1052, Βρέθηκε 257.1075

3a-(κυκλοεξυλοξυ)ναφθο[1,8-de][1,2]οξαζιν-4(3aH)-όνη 133g



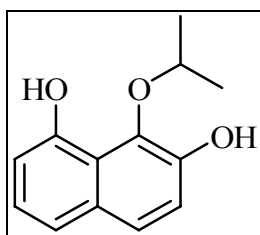
Απόδοση: 165 mg, 54% (T), 189 mg, 62% (MW), πράσινο σκούρο λάδι, IR (KBr): 3450, 1688 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 0.80-1.45 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$], 2.23-2.27 (m, 1H, CH), 6.24 (d, 1H, J = 9.9 Hz, H-5), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-7), 7.42 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-9), 7.55 (t, 1H, J = 7.8, Hz, H-8), 7.67 (d, 1H, J = 10.0 Hz, H-6), 8.33 (s, 1H, CH=N). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 23.55, 24.69, 32.49, 32.64, 70.02, 74.58, 116.19, 117.74, 119.42, 121.95, 122.19, 130.41, 132.03, 147.10, 157.49, 189.62. MS (EI) (m/z): 283 (13), 201 (88), 173(93), 146 (100%). HRMS (EI): C $_{17}$ H $_{17}$ NO $_3$ Απαιτείται m/z 283.1208, Βρέθηκε 283.1202.

1-(κυκλοεξυλοξυ)-8-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδροναφθαλενο-1-καρβονιτρίλιο 134g



Απόδοση: 39 mg, 78% (T), 43 mg, 86% (MW), κίτρινο λάδι. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.11-1.40 [m, 11H, (CH $_2$) $_5$, CH], 6.24 (d, 1H, J = 9.9 Hz, H-3), 7.03-7.05 (m, 2H, H-5, H-7), 7.38-7.42 (m, 1H, H-6), 7.67 (d, 1H, J = 9.8 Hz, H-4), 10.73 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 23.55, 24.69, 32.49, 32.64, 70.04, 74.58, 116.18, 117.77, 119.41, 121.94, 122.18, 130.41, 132.02, 147.10, 157.49, 189.62. MS (EI) (m/z): 283 (8), 213 (93), 201 (87), 185 (100), 146 (83%). HRMS (EI): C $_{17}$ H $_{17}$ NO $_3$ Απαιτείται m/z 283.1208, Βρέθηκε 283.1205.

8-ισοπροποξυναφθαλεν-1,7-διόλη 139



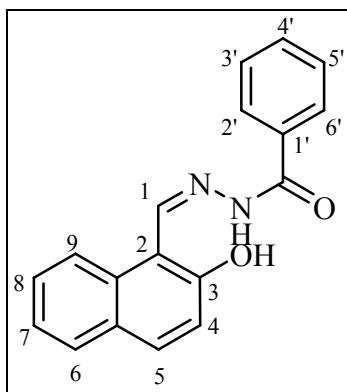
Απόδοση: 120 mg, 52% κίτρινο λάδι, ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 1.27 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 4.91-4.95 (m, 1H, CH), 6.68 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-2), 7.09-7.20 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 7.47 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-4), 9.71 (s, 1H, 1-OH), 9.76 (s, 1H, 7-OH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 21.71, 74.89, 109.37, 118.63, 119.26, 123.83, 124.22, 130.14, 136.56, 144.94, 152.709. MS (CI) (m/z): 219 [$20, (\text{M} + 1)^+$], 218 (57, M^+), 177 (100), 159 (14%).

3.1.2 Σύνθεση υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης

Σύνθεση του (*E*)-1-[4-(*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του βενζοϊκού οξέος **143a**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του οξικού οξέος **143b**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του 4-τολουολικού οξέος **143c**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του 4-μεθοξυβενζοϊκού οξέος **143d**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του 4-χλωροβενζοϊκού οξέος **143e**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του οξικού φαινυλίου **143f**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)ισοκυανομεθυλενοϋδραζιδίου] του οξικού φαινυλίου **143g**, (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)μεθυλενοϋδραζιδίου] του 4-νιτροβενζοϊκού οξέος **143h** και (*E*)-[(2-υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζιδίου)] του 2-φουρανικού οξέος **143i**.

Σε διάλυμα 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (1 g, 5.8 mmol) σε ισοπροπανόλη (50 mL), προστίθεται το κατάλληλο υδραζίδιο (του βενζοϊκού οξέος, του οξικού οξέος, του 4-τολουολικού οξέος, του οξικού φαινυλίου, του 2-χλωροβενζοϊκού οξέος, του 2-φουρανικού οξέος, του 4-μεθοξυβενζοϊκού οξέος, ή του 2-κυανομεθυλενίου) (6.2 mmol) και λίγες σταγόνες παγόμορφου οξικού οξέος. Το διάλυμα υποβάλλεται σε βρασμό για 2 ώρες. Στη συνέχεια αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Το αντίστοιχο μεθυλενοϋδραζίδιο **143a-i** διηθείται από το μίγμα της αντίδρασης ή απομονώνεται έπειτα από συμπύκνωση του μίγματος της αντίδρασης και ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος.

(*E*)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του βενζοϊκού οξέος **143a**

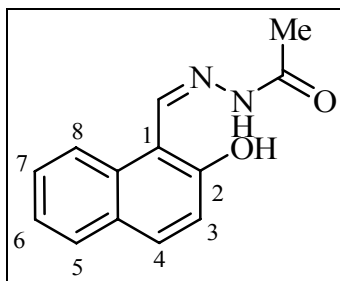


Απόδοση: 1.51 g, 90%, λαδί μικροκρυστάλλοι, σ.τ. = 207-208°C, σ.τ (βιβλ) = 205-207 °C, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: ισοπροπανόλη

IR (KBr) ν_{\max} = 1622, 3382, 3480 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.4 (dd, J = 7.3, 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 4H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz), 9.51 (s, 1H, H-1, CH=N), 12.2

(s, br, 1H, OH), 12.7 (s, br, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 97.7, 108.8, 119.2, 120.8, 121.7, 123.8, 127.9, 128, 128.9, 129.2, 131.9, 132.4, 133, 147.1, 156.3, 162.8, EI MS (m/z): 290 (M^+ , 45.5), 169 (100), 122 (32.1), 105 (79.3), 77 (37.9 %).

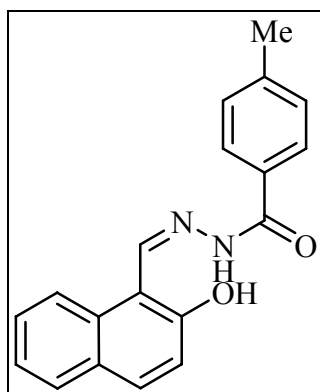
(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του οξικού οξέος 143b



Απόδοση: 1.17 g, 88 %, λαδί μικροκρύσταλλοι, $\sigma.τ.$ = 246-248°C $\sigma.τ$ (βιβλ) = 248-249°C, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: ισοπροπανόλη

IR (KBr) ν_{max} = 1640, 3182, 3393 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 2.02 (s, 3H, CH_3), 7.2 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.3, 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.3, 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H, H-1, $\text{CH}=\text{N}$), 11.8 (br, 2H, OH-NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 17.8, 108.4, 119, 120.9, 123.6, 127.9, 128.2, 129.1, 132.4, 132.6, 144.9, 158, 165.5. EI MS (m/z): (227 M^+ , 100 %), 158 (39.2 %), 68 (67 %).

(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του 4-τολουολικού οξέος 143c

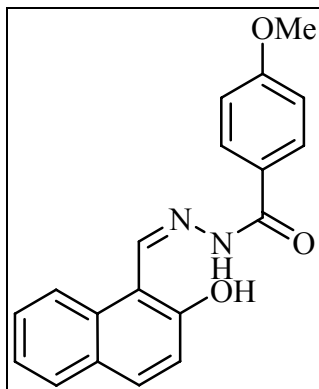


Απόδοση: 1.55 g, 88 %, κίτρινοι μικροκρύσταλλοι, $\sigma.τ.$ = 240-241°C, $\sigma.τ$ (βιβλ) = 244-245°C, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: ισοπροπανόλη

IR (KBr) ν_{max} = 1640, 3182, 3393 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 2.40 (s, 3 H, CH_3), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (t, 3H, J = 8.3Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.7Hz), 7.92 (t, 4H, J = 8.8Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.49 (s, 1 H, $\text{CH}=\text{N}$), 12.14 (br, 1 H, OH), 12.82 (br, 1 H,

NH) ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 22.6, 118, 120.9, 121.6, 122.9, 128.2, 128.9, 129.9, 131.6, 133.6, 134.5, 136.4, 137.6, 140.8, 142.4, 156, 165.2, EI MS (m/z): (304 M^+ , 100 %)

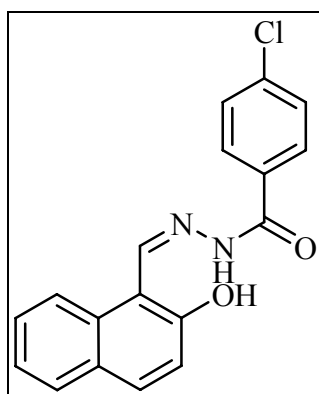
(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του 4-μεθοξυβενζοϊκού οξέος 143d



Απόδοση: 1.64 g, 88 %, κίτρινοι μικροκρύσταλλοι, $\sigma.τ.$ = 233-236°C, $\sigma.τ$ (βιβλ) = 236-238 °C
διαλύτης ανακρυστάλλωσης: ισοπροπανόλη

IR (KBr) ν_{max} = 1628, 3250, 3450 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 3.86 (s, 3H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.92 (t, 2H, J = 8.8Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.45 (s, 1 H, CH=N), 12.17 (br, 1H, OH), 12.76 (br, 1H, NH) ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 55.1, 113, 116, 120.2, 121.7, 122, 127.3, 129, 133.6, 135.6, 146.4, 159, 167.3, EI MS (m/z): (320 M^+ , 100 %)

(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του 4-χλωροβενζοϊκού οξέος 143e

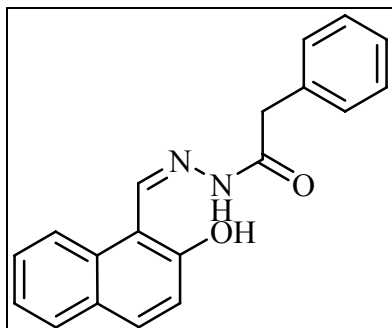


Απόδοση: 1.72 g, 91 %, κίτρινοι μικροκρύσταλλοι, $\sigma.τ.$ = 223-225°C, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: EtOH 95%

IR (KBr) ν_{max} = 1640, 3170, 3393 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 7.25 (d, 1H, J = 9.1Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.1Hz), 7.51-7.67 (m, 5H) 7.80 (t, 1H, J = 7.9Hz), 7.90 (d, 1H, J = 8.1Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.6Hz) 9.30 (s, 1 H, CH=N), 12.17 (br, 1H, OH), 12.44 (br, 1H, NH),

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ :113, 120, 121.6, 122.9, 125.3, 125.9, 127.2, 128, 133.3, 134.4, 142.5, 151, 165.4, 167, EI MS (m/z): (324 M^+ , 100 %)

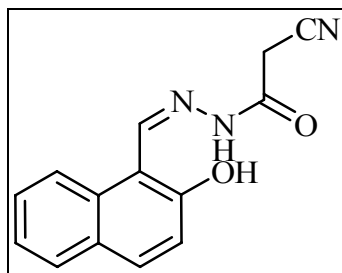
(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του οξικού φαινυλίου.143f



Απόδοση: 1.58g, 89 %, λευκοί μικροκρύσταλλοι, σ.τ. = 236-238°C, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: EtOH 95%

IR (KBr) ν_{max} = 1640, 3178, 3400 cm^{-1} , ^1H NMR (250 MHz) (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 3.62 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.32-7.43 (m 6H), 7.60 (d, 1H, J = 7.0Hz), 7.89 (t, 2H, J = 7.7Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.5Hz), 9.21 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 12.53 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 41.8, 108.2, 119.3, 121.2, 122.9, 125.5, 127.0, 127.5, 128.9, 130.2, 131.1, 132.5, 135.0, 135.2, 158.0, 158.9, 168.2, EI MS (m/z): (304 M^+ , 100 %)

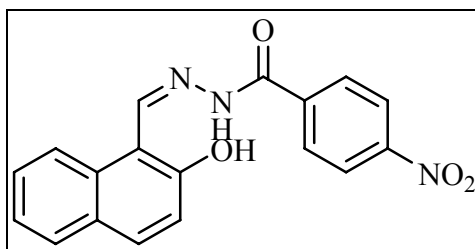
(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)ισοκυανομεθυλενοϋδραζίδιο 143g



Απόδοση: 1.33g, 90%, κίτρινο στερεό, σ.τ.= 253-254°C

IR (KBr) ν_{max} = 1650, 3190, 3420 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.32 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.0Hz), 7.83 (t, 1H, J = 7.0Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.97 (d, 1H, J = 9.1Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.1Hz), 9.52 (s, 1H), 12.49 (s, 1H), 12.72 (s, 1H) ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 27.2, 109.2, 118.5, 119.8, 123.9, 126.5, 129.2, 132.4, 135.7, 140.2, 143.2, 158.4, 173.2, EI MS (m/z): (253 M^+ , 100%)

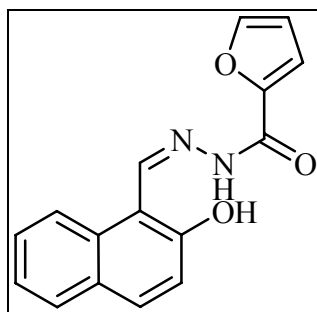
(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)μεθυλενοϋδραζίδιο] του 4-νιτροβενζολίου 143h



Απόδοση: 1.72g, 88%, κίτρινο στερεό, σ.τ.= 303-304°C, σ.τ (βιβλ) = 309-310 °C

IR (KBr) ν_{\max} = 1650, 3190, 3420 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.25 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.42 (t, 1H, J = 7.4Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.6Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.96 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.1Hz), 8.32 (d, 1H, J = 8.1Hz), 8.43 (d, 2H, J = 8.2Hz), 9.49 (s, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.57 (s, 1H) ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 109.21, 118.52, 121.42, 123.10, 126.81, 126.95, 128.48, 129.24, 132.41, 135.74, 140.21, 143.24, 152.24, 158.98, 163.21, EI MS (m/z): (335 M^+ , 100 %)

(E)-[(2-Υδροξυναφθ-1-υλο)(μεθυλενοϋδραζίδιο)] του 2-φουρανικού οξέος 143i



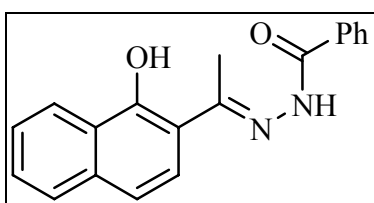
Απόδοση: 1.41g, 87 %, κίτρινοι μικροκρύσταλλοι, διαλύτης ανακρυστάλλωσης: EtOH 95%

IR (KBr) ν_{\max} = 1638, 3220, 3393 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 6.75 (m 1H), 7.23 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.39 (m, 2H), 7.62 (t, 1H, J = 7.6Hz), 7.92 (t, 2H, J = 8.9Hz), 8.02 (m, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.52 (s, 1H), 12.25 (s, 1H), 12.67 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ : 108.6, 115.1, 119.3, 122.0, 122.8, 122.9, 124.9, 126.4, 130.2, 135.0, 139.7, 140.6, 158.8, 160.2, 160.3

3.1.3 Σύνθεση υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης.

Σε διάλυμα 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης **144** (1 g, 5.8 mmol) σε ισοπροπανόλη (50 mL), προστίθεται υδραζίδιο του βενζοϊκού οξέος, υδραζίδιο του οξικού οξέος, υδραζίδιο του 4-τολουολικού οξέος, του 2-κυανομεθυλενίου ή του -4-μεθόξυ-βενζοϊκού οξέος (6.2 mmol) και λίγες σταγόνες παγόμορφου οξικού οξέος. Το διάλυμα υποβάλλεται σε βρασμό για 2 ώρες. Στη συνέχεια αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και δίνει τις ενώσεις **145a-e**.

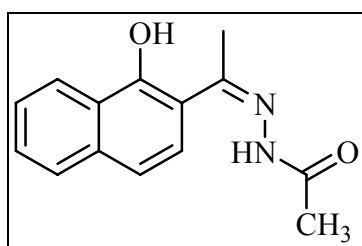
N'-[(1*E*)-1-(1-υδροξυ-2-ναφθυλο)μεθυλενοϋδραζίδιο] του βενζοϊκού οξέος **145e**



Απόδοση : 1.20 g, 73 %, κίτρινο στερεό, σ.τ.=258-259°C

IR (KBr) ν_{\max} = 1630, 3178, 3400 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.60 (s, 3H), 7.41 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.56 (s, 5H), 7.73 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.86 (d, 1H, J = 6.8Hz), 7.97 (d, 2H, J = 5.3Hz), 8.35 (d, 1H, J = 6.2Hz), 11.44 (s, 1H), 14.98 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 14.42, 112.16, 117.52, 123.07, 124.72, 124.90, 125.32, 127.21, 127.79, 128.06, 128.37, 131.91, 132.90, 134.45, 159.24, 158.92, 164.25, EI MS (m/z): (304 M^+ , 100 %)

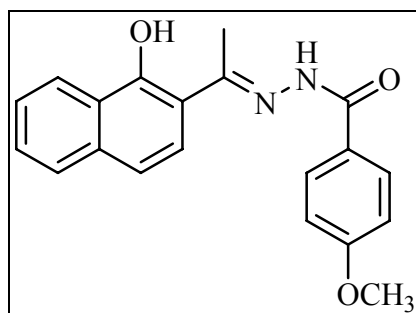
N'-[(1*E*)-1-(1-υδροξυ-2-ναφθυλο)μεθυλενοϋδραζίδιο] του οξικού οξέος **145a**



Απόδοση: 2.20 g, 85 %, πορτοκαλί μικροκρύσταλλοι, σ.τ.=234-236°C

IR (KBr) ν_{\max} = 1640, 3140, 3350 cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.53 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.83 (d, 1H, J = 7.5Hz), 8.30 (d, 1H, J = 7.8Hz), 11.08 (s, 1H), 14.84 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 13.85, 21.07, 112.15, 117.42, 122.96, 124.63, 124.88, 125.25, 127.17, 127.59, 134.26, 155.80, 166.18, CI MS (m/z): 243 ($\text{M} + 1$) $^+$

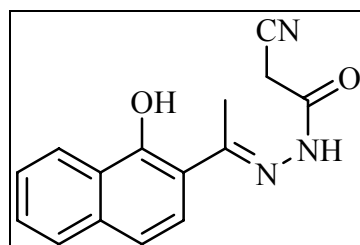
***N'*-[(1*E*)-1-(1-υδροξυ-2-ναφθυλο) μεθυλενοϋδραζίδιο] του 4-τολουολικού οξέος 145c**



Απόδοση: 1.4g, 78%, κίτρινο στερεό, σ.τ.=244-245°C

IR (KBr) ν_{\max} = 1620, 3180, 3390 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.59 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.10 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.9Hz), 7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.6Hz), 8.34 (d, 1H, J = 7.9Hz), 11.27 (s, 1H), 15.02 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 14.36, 55.42, 112.23, 113.63, 117.46, 123.04, 124.69, 125.29, 127.18, 127.72, 130.02, 134.38, 156.17, 158.24, 162.18, CI MS (m/z): 334. (M + 1)⁺

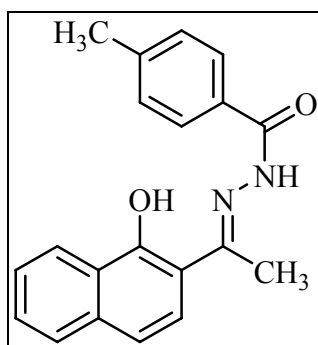
***N'*-[(1*E*)-1-(1-υδροξυ-2-ναφθυλο) ισοκυανομεθυλενοϋδραζίδιο] 145d**



Απόδοση: 2.2g, 77%, πορτοκαλί στερεό, σ.τ.=274-277°C

IR (KBr) ν_{\max} = 1590, 3220, 3400 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.52 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J = 6.2Hz), 7.57 (d, 2H, J = 7.2Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.3Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.6Hz), 8.33 (d, 1H, J = 7.9Hz), 11.43 (s, 1H), 14.50 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 14.14, 24.46, 111.84, 115.65, 117.69, 123.02, 124.69, 125.39, 127.19, 127.86, 134.44, 155.91, 157.35, 159.54, CI MS (m/z): 267 (M + 1)⁺

***N'*-[(1*E*)-1-(1-υδροξυ-2-ναφθυλο) μεθυλενοϋδραζίδιο] του 4-τολουολικού οξέος 145b**



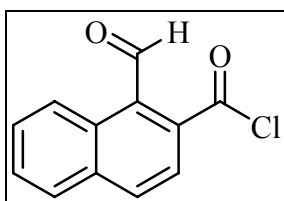
Απόδοση: (2.6g, 76%), κίτρινο στερεό, σ.τ.=264-265°C

IR (KBr) ν_{\max} = 1670, 3170, 3400 cm^{-1} , ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.41 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.37 (d, 2H, J = 8.2Hz) 7.40 (d, 1H, J = 10.6Hz) 7.56 (m, 2H) 7.73 (d, 1H, J = 8.9Hz) 7.87 (d, 1H, J = 10.9Hz) 7.90 (d, 2H, J = 8.1Hz) 8.36 (d, 1H, J = 7.9Hz), 11.36 (s, 1H), 15.02 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 14.40, 21.02, 112.20, 117.48, 123.08, 124.70, 124.90, 125.30, 127.19, 127.74, 128.08, 128.89, 129.97, 134.44, 142.03, 156.23, 158.62, 164.05, CI MS (m/z): 319 (M + 1)⁺

3.1.4 Οξείδωση των υδραζονών της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με CAN.

Σε διάλυμα της υδραζόνης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (15 ml) προστίθεται το CAN (1.5 mmol). Το διάλυμα αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης εξατμίζεται το ακετονιτρίλιο και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3×15 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και μετά την εξάτμιση του διαλύτη χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4)].

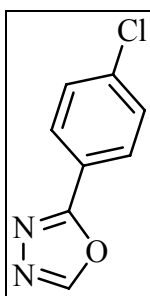
Σύνθεση του 1-φορμυλο-2-ναφθοϋλο χλωριδίου 149e



Απόδοση: 70 mg, 24%, σ.τ= 167-169°C, λευκό ίζημα

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.51 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (dd, 2H, $J = 7.1$, 11.8Hz), 8.13 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.59 (m, 1H), 10.62 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 125.5, 125.6, 127.8, 129.1, 129.4, 129.8, 131.0, 131.5, 131.6, 133.3, 133.6, 134.8, 135.0, 136.9, 138.5, 194.0, 196.0, HRMS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClO}_2$ Απαιτείται m/z 294.04476. Βρέθηκε 294.04599

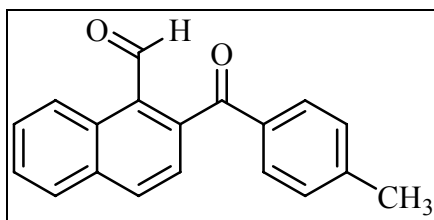
Σύνθεση του 2-(4-χλωροφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολίου 152e



Απόδοση: 51 mg 27%, σ.τ= 94-95°C, λευκό ίζημα

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.65 (m, 3H), 7.99 (dd, 1H, $J = 6.8\text{Hz}$), 9.46 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 127.8, 131.0, 131.8, 133.3, 154.9, 161.8, MS (CI) (m/z): 181 ($M + 1$)⁺

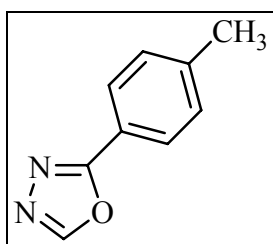
Σύνθεση της 2-(4-μεθυλοβενζόυλο)-1-ναφθαλδεΐδης 149c



Απόδοση: 82 mg 30%, σ.τ= 180-184°C, λευκοί μικροκρύσταλλοι

^1H NMR (DMSO- d_6) (250 MHz) δ : 2.38 (s, 3H), 7.34 (d, 2H, J = 8.0Hz, H-3', H-4'), 7.57 (d, 2H, J = 8.5Hz, H-7, H-8), 7.61 (d, 2H, J = 8.1Hz, H-4, H-5), 7.81 (d, 1H, J = 8.8Hz, H-6), 8.19 (dd, 1H, J = 1.0Hz, 8.1Hz, H-2'), 8.38 (d, 1H, J = 8.4Hz, H-5'), 8.89 (d, 1H, J = 8.4Hz, H-9), 10.66 (s, 1H, CHO), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) (250 MHz) δ : 21.2, 110.2, 114.2, 120.5, 125.2, 128.0, 131.3, 131.6, 131.9, 132.2, 140.5, 141.8, 141.9, 145.4, 158.0, 174.7, 186.4, LC-MSD-Trap-SL:(+MS): 297 [M+Na] $^+$

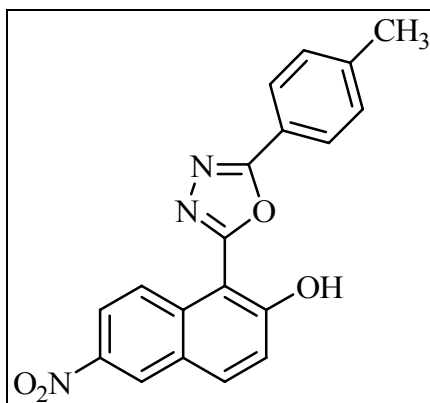
Σύνθεση του 2-(4-μεθυλοφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολίου 152c



Απόδοση: 41 mg 26%, σ.τ= 89-91°C, κίτρινοι μικροκρύσταλλοι

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 7.42 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.1Hz), 9.31 (s, 1H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 21.1, 120.4, 126.6, 129.9, 142.1, 154.2, 163.6, MS (CI) (m/z): 161 (M + 1) $^+$

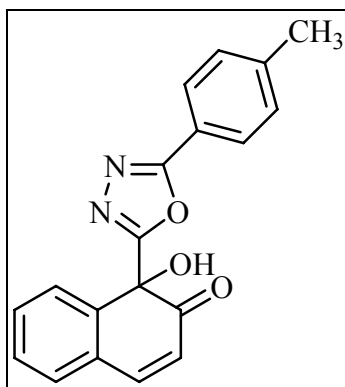
Σύνθεση της 1-[5-(4-μεθυλοφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολιο]-7-νιτρο-2-ναφθόλης 151c



Απόδοση: 103 mg 30%, σ.τ= 107-110°C, πορτοκαλί στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.42(s, 3H), 7.45 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J = 9.4\text{Hz}$), 8.25 (dd, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$, 9.4Hz), 8.42 (d, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 9.01 (d, 1H, $J = 2.0\text{Hz}$), 11.75 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 21.10, 103.67, 120.52, 120.60, 121.15, 125.02, 125.17, 125.93, 126.58, 129.99, 135.62, 135.77, 142.23, 142.93, 159.77, 160.67, 164.64, HRMS (EI): $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$, Απαιτείται m/z 347.0906. Βρέθηκε 347.0907

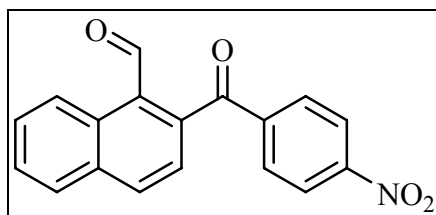
Σύνθεση της 1-υδροξυ-1-[5-(4-μεθυλοφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολ-2-υλο]ναφθαλεν-2(1H)-όνης 150c



Απόδοση: 81 mg 26%, σ.τ= 100-104°C, υπόλευκοι κρύσταλλοι

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6 300 MHz) δ : 6.34 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$) 7.39 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$) 7.50 (td, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$, 21.9Hz) 7.73 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$) 7.80 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$) 7.85 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 21.07, 73.58, 119.90, 123.44, 126.45, 127.88, 129.37, 129.47, 129.74, 129.98, 130.47, 139.12, 142.53, 145.42, 164.55, 165.16, 196.77, HRMS (EI): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, Απαιτείται m/z 318.1004. Βρέθηκε 318.1006

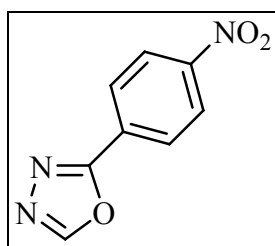
Σύνθεση της 2-(4-νιτροβενζοΐλο)-1-ναφθαλδεΐδης 149h



Απόδοση: 75 mg, 42%, σ.τ = 190-192°C, κίτρινο στερεό

¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 7.68 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H, *J* = 7.2Hz, 8.3Hz), 8.13 (q, 1H, *J* = 7.1Hz), 8.42 (d, 1H, *J* = 9.0Hz), 8.46 (s, 4H), 9.06 (d, 1H, *J* = 8.6Hz), 10.76 (s, 1H),
¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 128.3, 129.2, 130.4, 130.9, 132.2, 135.2, 135.8, 145.0, 178.8, 192.1, MS (CI) (m/z): 306 (M + 1)⁺

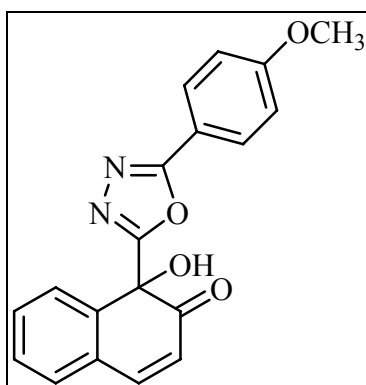
Σύνθεση του 2-(4-νιτροφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολίου 152h



Απόδοση: 32 mg 28%, σ.τ= 100-103°C, λευκοί κρύσταλλοι

¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 8.29 (d, 1H, *J* = 8.9Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 8.6Hz), 9.49 (s, 1H),
¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 128.0, 128.8, 130.0, 130.5, 131.8, 135.4, 144.6, 178.0, MS (CI) (m/z): 192 (M + 1)⁺

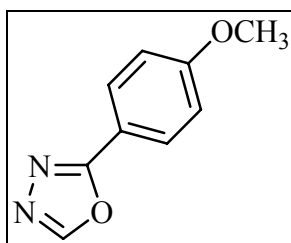
**Σύνθεση της 1-υδροξυ-1-[5-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολιο]ναφθαλεν-2(1*H*)-όνης
150d**



Απόδοση: 125 mg 37%, σ.τ= 120-125°C, κίτρινο στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.83 (s, 3H), 6.33 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48 (dd, 3H, $J = 9.4, 16.6\text{Hz}$), 7.56 (s, 1H, OH), 7.73 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.85 (d, 3H, $J = 7.9\text{Hz}$), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 55.5, 73.6, 114.9, 123.5, 127.9, 128.4, 129.4, 129.7, 130.4, 139.2, 145.4, 162.2, 164.9, 196.8 HRMS (EI): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, Απαιτείται m/z 334.0954. Βρέθηκε 334.0951

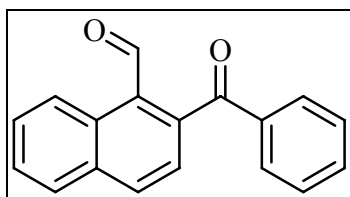
Σύνθεση του 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζολίου 152d



Απόδοση: 37 mg 22%, κίτρινο λάδι

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 3.85 (s, 3H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 9.27 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 55.4, 114.8, 115.5, 127.6, 128.5, 129.1, 153.9, 162.0, 163.4, MS (CI) (m/z): 177 ($M + 1$) $^+$

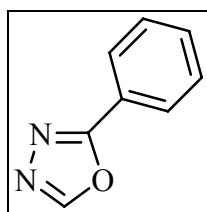
Σύνθεση της 2-βενζοϋλο-1-ναφθαλδεΐδης 149a



Απόδοση: 39 mg, 20%, $\sigma.τ = 168-170^{\circ}\text{C}$, κίτρινο στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.52 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.80 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.89 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 10.72 (s, 1H, OH), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 124.4, 124.8, 128.1, 129.2, 129.3, 130.2, 131.1, 133.9, 134.7, 136.9, 141.5, 192.3, 197.4, MS (CI) (m/z): 260 (M + 1)⁺

Σύνθεση του 2-φαινυλο-1,3,4-οξαδιαζολίου 152a



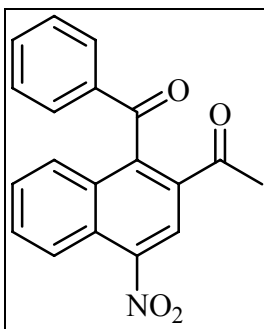
Απόδοση: 28 mg, 26%, $\sigma.τ = 144-145^{\circ}\text{C}$, λευκό στερεό.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 7.63 (d, 3H, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.21 (dd, 2H, $J = 1.8, 7.0\text{Hz}$), 8.49 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 122.4, 127.8, 131.0, 131.4, 131.8, 133.2, 154.9, 161.8, MS (CI) (m/z): 147 (M + 1)⁺

3.1.5 Οξείδωση των υδραζονών της 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδης με CAN

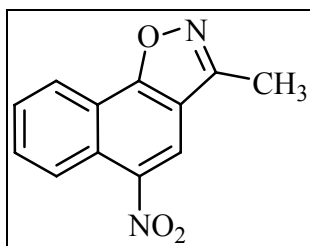
Σε διάλυμα της υδραζόνης της 2-ακετυλοϋδροξυ-1-υδροξυναφθαλδεΐδης (1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (15 mL) προστίθεται το CAN (1.1 mmol). Το διάλυμα αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το τέλος της αντίδρασης εξατμίζεται το ακετονιτρίλιο και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3×15 ml) και όξινο ανθρακικό νάτριο. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na₂SO₄, το ξηραντικό απομακρύνεται και μετά την εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4)].

Σύνθεση της 1-(1-βενζοΐλο-4-νιτρο-2-ναφθυλο)αιθανόνης 154e



Απόδοση: 140 mg, 66%, σ.τ = 150-151°C, κίτρινες βελόνες, διαλύτης ανακρυστάλλωσης DCM/Hexane ¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 2.71 (s, 3H, CH₃), 7.48 (t, 2H, *J* = 7.6Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 7.4Hz), 7.68 (d, 3H, *J* = 7.8Hz), 7.74 (dd, 1H, *J* = 7.2Hz), 7.96 (t, 1H, *J* = 7.8Hz), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.7Hz), 8.91 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 27.73, 122.79, 123.21, 125.59, 127.17, 128.30, 128.91, 129.37, 130.40, 130.86, 131.86, 133.63, 136.64, 143.71, 146.91, 196.13, 196.68, HRMS (EI): C₁₉H₁₃NO₄, Απαιτείται m/z 319.08446. Βρέθηκε 319.08432

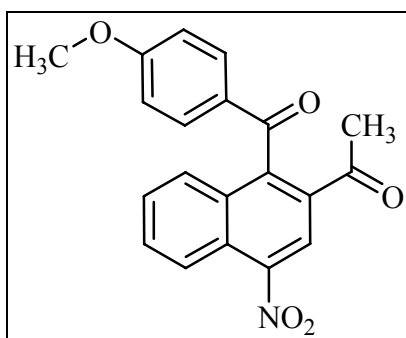
Σύνθεση του 3-μεθυλο-5-νιτροναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου 155



Απόδοση: 43 mg, 29%, $\sigma.\tau = 156-157^{\circ}\text{C}$, λευκό στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.69 (s, 3H), 7.97 (dd, 2H, $J=7.5, 17.7$ Hz), 8.50 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.84 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9.6, 118.2, 119.2, 122.1, 123.9, 124.8, 125.6, 129.0, 129.5, 131.0, 143.5, 161.7, HRMS (EI): $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$, Απαιτείται m/z 228.05349. Βρέθηκε 228.05395

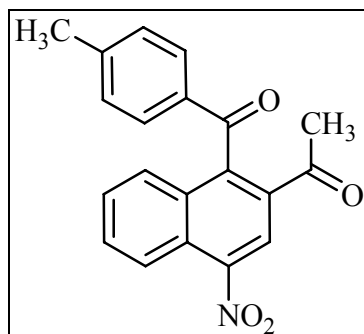
Σύνθεση της 1-[1-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-4-νιτρο-2-ναφθυλο]αιθανόνης 154c



Απόδοση: 140 mg, 66%, $\sigma.\tau = 168-170^{\circ}\text{C}$, λευκό στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 2.60 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.58 (m, 4H), 7.83 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.74 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 27.9, 55.5, 114.2, 122.7, 123.3, 125.5, 127.3, 129.2, 129.9, 130.5, 130.8, 131.8, 144.0, 146.7, 163.4, 194.6, 196.6 HRMS (EI): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$, Απαιτείται m/z 349.0950. Βρέθηκε 349.0979

Σύνθεση της 1-[1-(4-μεθυλοβενζοΐλο)-4-νιτρο-2-ναφθυλο]αιθανόνης 154b



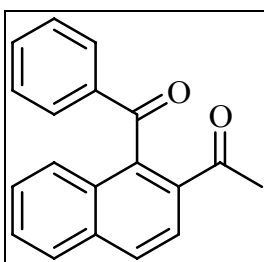
Απόδοση: 130 mg, 62%, $\sigma. \tau = 142-144^{\circ}\text{C}$, κίτρινο στερεό

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.23 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$) 7.62 (d, 3H, $J = 7.7\text{Hz}$) 7.84 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.68 (s, 1H), $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 21.8, 27.7, 122.7, 123.4, 126.7, 128.2, 128.8, 129.0, 129.6, 130.6, 131.9, 134.7, 144.8, 145.9, 146.9, 195.7, 196.5, HRMS (EI): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, Απαιτείται m/z 333.1001. Βρέθηκε 333.1009

3.1.6 Οξείδωση των υδραζονών της 2-ακετυλο-1-ναφθαλδεΐδης με IBD

Σε διάλυμα της υδραζόνης (1 mmol) σε CH_2Cl_2 (15 mL) προστίθεται το IBD (1.1 mmol). Το διάλυμα αφήνεται σε ανάδευση για 2 ώρες και όταν η αντίδραση τελειώσει εξατμίζεται ο διαλύτης. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με διαλύτη [οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο (1:4)].

Σύνθεση της 1-(1-βενζοΐλο-2-ναφθυλο)αιθανόνης 160d



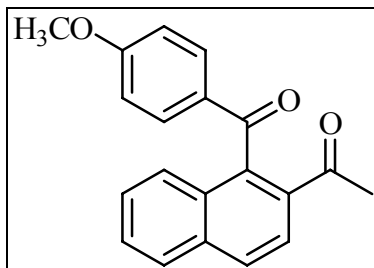
Απόδοση: (90 mg, 50%), $\sigma. \tau = 130-131^{\circ}\text{C}$, υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ : 2.65 (s, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.60 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.69 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 8.14 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.24 (d, 2H, $J = 8.5\text{Hz}$) $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ : 27.7, 125.7, 126.1, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 129.2, 129.5, 131.9,

133.1, 134.7, 137.3, 138.9, 197.5, 198.2 HRMS (EI): C₁₉H₁₄O₂, Απαιτείται m/z 274.09939.

Βρέθηκε 274.09926

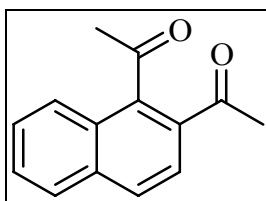
Σύνθεση της 1-[1-(4-μεθοξυβενζοΐλο)-2-ναφθυλο]αιθανόνης 160b



Απόδοση: 88 mg, 48%, σ.τ = 166-167°C, υπόλευκο στερεό

¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 2.64 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.5Hz), 7.55 (dd, 4H, *J* = 7.9Hz, 10.1Hz), 7.68 (t, 1H, *J* = 7.3Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 8.3Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 8.8Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 8.9Hz), ¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 28.0, 55.4, 114.0, 125.6, 126.3, 127.7, 128.2, 128.5, 129.2, 129.3, 130.5, 130.6, 131.8, 134.7, 139.1, 163.0, 196.0, 198.2, HRMS (EI): C₂₀H₁₆O₃, Απαιτείται m/z 304.10995 Βρέθηκε 304.10989

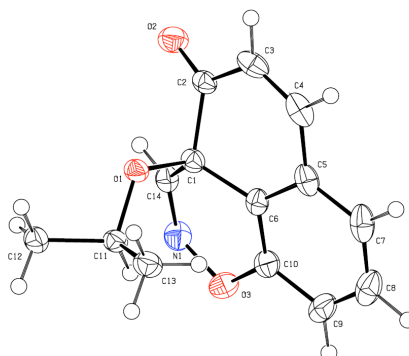
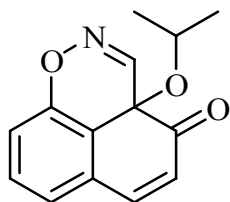
Σύνθεση της 1,1'-ναφθαλενιο-1,2-δι-υλο-αιθανόνης 160a



Απόδοση: 95 mg, 55%, σ.τ = 122-124°C, κίτρινο στερεό

¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 2.72 (s, 3H), 7.70 (td, 3H, *J*=7.6Hz, 14.3Hz) 8.14 (q, 3H, *J* = 8.7Hz) ¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 27.7, 31.9, 125.6, 125.7, 127.5, 127.8, 128.2, 128.6, 129.0, 129.8, 134.8, 141.8, 198.7, 205.0, HRMS (EI): C₁₄H₁₂O₂, Απαιτείται m/z 212.2439. Βρέθηκε 212.2440

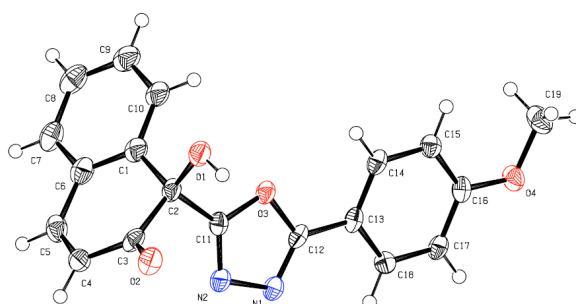
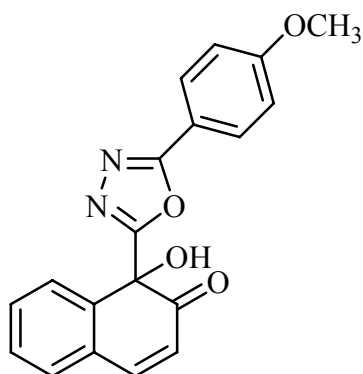
Π5. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης **133d**



formula	C ₁₄ H ₁₃ NO ₃
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	243.25
crystal dimensions (mm ³)	0.6 x 0.5 x 0.35
crystal system	triclinic
space group	P -1
<i>a</i> (Å)	8.2077(6)
<i>b</i> (Å)	8.2999(8)
<i>c</i> (Å)	10.0909(7)
α (°)	90.749(6)
β (°)	98.114(4)
γ (°)	119.616(4)
<i>V</i> /Å ³	588.89(9)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.372
$2\theta_{\text{max}}$ (°)	142.14
radiation	CuK α
λ (Å)	1.54178
<i>F</i> (000)	256
<i>T</i> (K)	100(2)
measured reflections	11011
unique reflections	2197
observed reflections ($I_o > 2\sigma(I_o)$)	2127
parameters refined	175
<i>R</i> ₁	0.0530
ωR_2^a	0.1362
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0539
ωR_2 (all data)	0.1371
GOOF	1.098
μ (mm ⁻¹)	0.799

^a Weighing scheme: $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0683P)^2 + 0.3903P]$, $P = [(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$

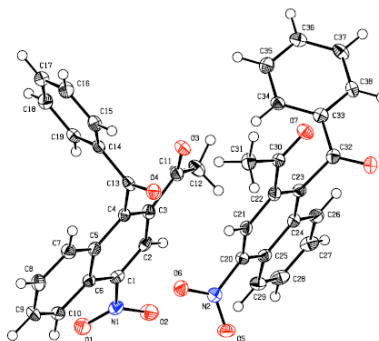
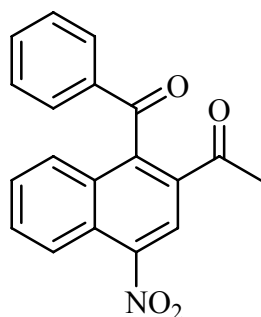
Π1.:Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης **150d**



formula	$C_{19}H_{14}N_2O_4$
M ($g\text{mol}^{-1}$)	334.32
crystal dimensions (mm^3)	0.2 x 0.15 x 0.1
crystal system	monoclinic
space group	$P 2_1/n$
a (\AA)	12.529(6)
b (\AA)	7.856(3)
c (\AA)	16.051(7)
β ($^\circ$)	98.659(15)
$V/\text{\AA}^3$	1561.9(12)
Z	4
ρ_{calc} ($g\text{cm}^{-3}$)	1.422
$2\theta_{\text{max}}$ ($^\circ$)	140.34
radiation	$\text{CuK}\alpha$
λ (\AA)	1.54178
$F(000)$	696
T (K)	100(2)
measured reflections	12935
unique reflections	2908
observed reflections ($I_o > 2\sigma(I_o)$)	1952
parameters refined	228
R_1	0.0619
ωR_2^a	0.1486
R_1 (all data)	0.0966
ωR_2 (all data)	0.1694
GOOF	1.019
μ (mm^{-1})	0.840

^a Weighing scheme: $\omega = 1/[\rho^2(F_o^2) + (0.0904P)^2 + 0.0000P]$, $P = [(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$

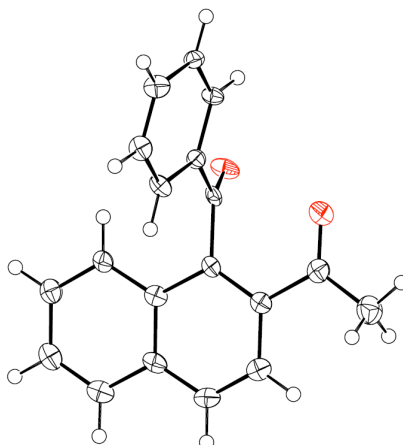
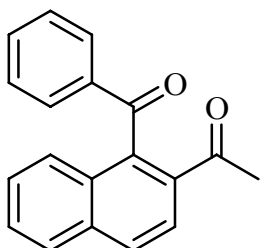
Π2. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης **154e**.



formula	C ₁₉ H ₁₃ NO ₄
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	319.30
crystal dimensions (mm ³)	0.45 x 0.15 x 0.08
crystal system	monoclinic
space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> (Å)	9.2487(4)
<i>b</i> (Å)	34.4391(13)
<i>c</i> (Å)	9.2838(4)
β (°)	92.429(3)
<i>V</i> / Å ³	2954.4(2)
<i>Z</i>	8
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.436
$2\theta_{\text{max}}$ (°)	133.18
radiation	CuK α
λ (Å)	1.54178
<i>F</i> (000)	1328
<i>T</i> (K)	100(2)
measured reflections	28243
unique reflections	5108
observed reflections ($I_o > 2\sigma(I_o)$)	3483
parameters refined	435
<i>R</i> ₁	0.0600
ωR_2^a	0.1257
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0973
ωR_2 (all data)	0.1405
GOOF	1.023
μ (mm ⁻¹)	0.841

^a Weighing scheme: $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0555P)^2 + 0.8210P]$, $P = [(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$

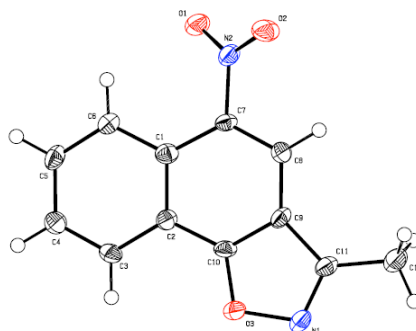
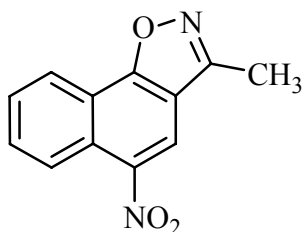
Π3. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης **160d**



formula	C ₁₉ H ₁₄ O ₂
<i>M</i> (g mol ⁻¹)	274.30
crystal dimensions (mm ³)	0.5 x 0.2 x 0.2
crystal system	orthorhombic
space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	7.3747(5)
<i>b</i> (Å)	9.8922(8)
<i>c</i> (Å)	19.3478(16)
<i>V</i> /Å ³	1411.46(19)
<i>Z</i>	4
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.291
$2\theta_{\text{max}}$ (°)	133.18
radiation	CuK α
λ (Å)	1.54178
<i>F</i> (000)	576
<i>T</i> (K)	100(2)
measured reflections	10502
unique reflections	1459
observed reflections (<i>I</i> _o > 2σ(<i>I</i> _o))	1226
parameters refined	191
<i>R</i> ₁	0.0648
ωR_2^a	0.1501
<i>R</i> ₁ (all data)	0.0790
ωR_2 (all data)	0.1577
GOOF	1.109
μ (mm ⁻¹)	0.659

^a Weighing scheme: $\omega = 1/[\rho^2(F_o^2) + (0.1011P)^2 + 0.0000P]$, $P = [(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$

Π4. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης **155**



formula	$C_{12}H_8N_2O_3$
M (g mol^{-1})	228.20
crystal dimensions (mm^3)	0.5 x 0.3 x 0.05
crystal system	monoclinic
space group	$P 2_1/n$
a (\AA)	13.9799(16)
b (\AA)	3.7383(4)
c (\AA)	18.894(2)
β ($^\circ$)	99.269(4)
$V/\text{\AA}^3$	974.53(18)
Z	4
ρ_{calc} (g cm^{-3})	1.555
$2\theta_{\text{max}}$ ($^\circ$)	108.48
radiation	$\text{CuK}\alpha$
λ (\AA)	1.54178
$F(000)$	472
T (K)	100(2)
measured reflections	6530
unique reflections	1175
observed reflections ($I_o > 2\sigma(I_o)$)	844
parameters refined	155
R_1	0.0487
ωR_2^a	0.1058
R_1 (all data)	0.0750
ωR_2 (all data)	0.1145
GOOF	1.024
μ (mm^{-1})	0.961

^a Weighing scheme: $\omega = 1/[\rho^2(F_o^2) + (0.0563P)^2 + 0.3762P]$, $P = [(F_o^2 + 2F_c^2)/3]$

Συμπεράσματα

Ο σχηματισμός ενός δακτυλίου οξειδωτικά είναι σπουδαίο εργαλείο για τη σύνθεση πληθώρας 5-μελών και 6-μελών ετεροκυκλικών ενώσεων. Πρόσφατα υπάρχει συνεχή ανάπτυξη εκλεκτικών αλλά συγχρόνως και ήπιων μεθόδων οξείδωσης οι οποίες έχουν βρει σημαντικές εφαρμογές στην συνθετική οργανική χημεία με σημαντικές επεκτάσεις στη βιομηχανική χρήση.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, έχουμε αναδείξει μια νέα, βολική και με καλές αποδόσεις συνθετική μέθοδο για το σχηματισμό των 1,1-διϋποκατεστημένων-8-υδροξυναφθαλεν-2(1*H*)-ονών από την οξίμη της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης παρουσία αλκοόλης. Οι ναφθαλεν-2(1*H*)-όνες είναι μια σημαντική τάξη ενώσεων με φαρμακευτική δράση. Κάποιες από αυτές έχουν δείξει δραστηριότητα σε εργαστηριακές δοκιμές έναντι πολυμορφοπυρινικών λευκοκυττάρων, άλλες είναι αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (RT) των αντισωμάτων της ανθρώπινης ανεπάρκειας (HIV-1 reverse transcriptase inhibitors) ή είναι αναστολείς του γονότυπου 1 του ιού της ηπατίτιδας (inhibitors of genotype 1 hepatitis C virus (HCV) polymerase) και κάποιες εμφανίζουν ανασταλτική δράση της προλυλικής υδροξυλάσης.

Η αντίδραση προς τις ναφθαλεν-2(1*H*)-όνες γίνεται σε δύο βήματα, μία οξειδωτική κυκλοποίηση του δακτυλίου και στη συνέχεια αλκοξυλίωση στις αντίστοιχες 3α-αλκοξυναφθο[1,8-de][1,2]οξαζιν-4(3a*H*)-όνες, ακολουθούμενο από θερμική διάνοιξη του δακτυλίου οδηγώντας στα αντίστοιχα 2-οξοναφθαλενο-1-καρβονιτρίλια. Κάθε βήμα της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε τόσο σε συνήθεις συνθήκες αντίδρασης όσο και με τη χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων. Τα πλεονεκτήματα με τη χρήση των μικροκυμάτων είναι οι μικρότεροι χρόνοι αντίδρασης και οι μεγαλύτερες αποδόσεις. Επιπλέον, παρουσιάζεται και μια νέα αντίδραση ενός βήματος για το μετασχηματισμό της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης προς την 8-ισοπροποξυναφθαλεν-1,7-διόλη.

Στο δεύτερο τμήμα της παρούσας διατριβής περιγράφεται η αντίδραση της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης με διάφορα άκυλα υδραζίδια. Η αντίδραση αυτή έγινε με 1.5 ισοδύναμα CAN σε διαλύτη ακετονιτρίλιο και απομονώθηκαν τέσσερα διαφορετικά προϊόντα. Ανάμεσα στα προϊόντα αυτά δύο 1,3,4-οξαδιαζόλια εκ των οποίων στο ένα γίνεται και υδροξυλίωση αρωματικού δακτυλίου. Τα 1,3,4-οξαδιαζόλια εμφανίζουν ενδιαφέρον για τη φαρμακευτική χημεία ως εστέρες και άμινο βιοϊσοεστέρες για μεγάλο αριθμό βιολογικών δράσεων. Οι

ενώσεις αυτές παρουσιάζουν πλήθος βιολογικών εφαρμογών τόσο στη φαρμακευτική όσο και στην αγροχημεία όπως αντιβακτηριαδική, αντιφλεγμονώδη, αντιμιτοτική, αντιαρρυθμιακή και αντιεντομοκτόνο δράσεις. Τα μόρια αυτά χρησιμοποιούνται και σαν φαρμακοφόρα εξαιτίας της ικανής μεταβολικής παρουσίας τους και της ικανότητας τους να δεσμεύονται με δεσμό υδρογόνου.

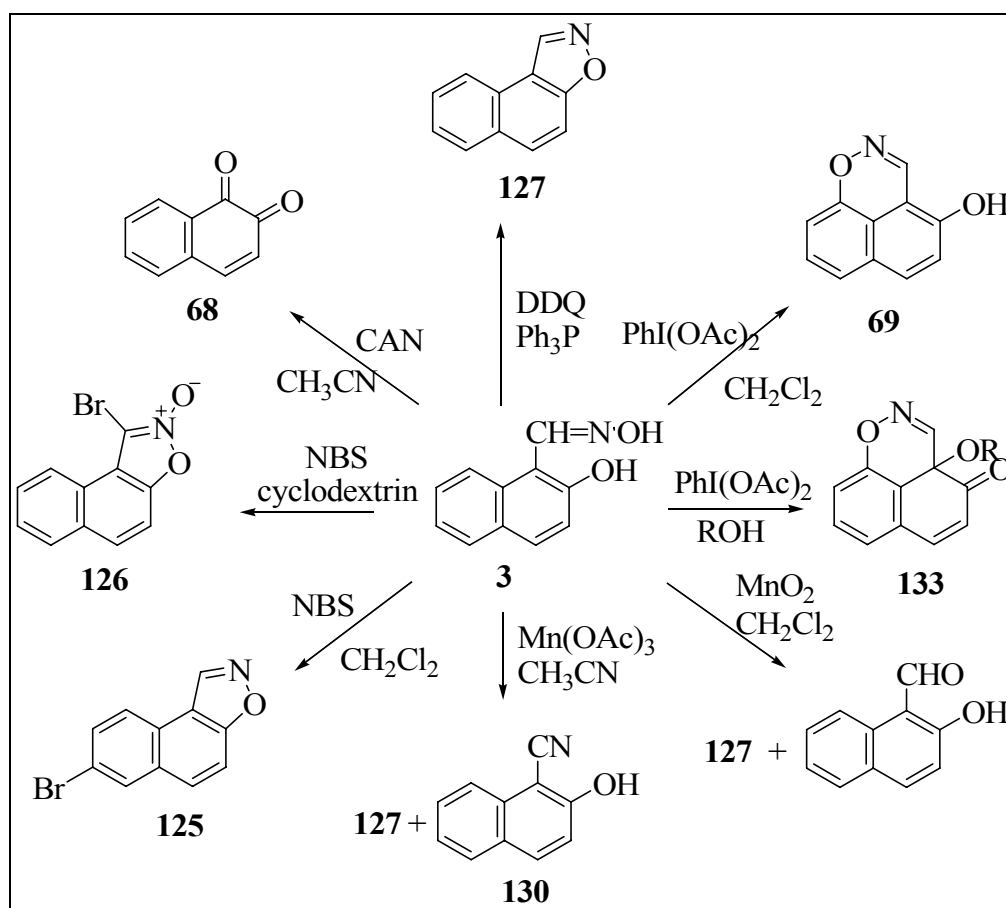
Στη συνέχεια επιχειρήθηκαν οι οξειδωτικές αντιδράσεις με τις *N*-ακυλοϋδραζόνες που προέρχονται από την 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδη με CAN και δίνουν δύο προϊόντα, μία καρβόνυλο ένωση με ταυτόχρονη εισαγωγή μιας νίτρο ομάδας και το 3-μεθυλο-5-νιτροναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλιο. Οι ενώσεις που έχουν υποκαταστάτη τη νίτρο ομάδα είναι σημαντικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση και ευρέως χρησιμοποιούμενα στη βιομηχανία, ενώ δρουν ως πρώτη ύλη για πλήθος χρήσιμων υλικών όπως βαφές, φαρμακευτικά παρασκευάσματα, αρώματα και πλαστικά. Επομένως, η παρούσα έρευνα συμβάλλει στην εύρεση νέων μεθόδων για τη νίτρωση αρωματικών υποστρωμάτων με σκοπό την αντικατάσταση της κλασικής μεθόδου που βασίζεται στη χρήση νιτρικού οξέος σε θειϊκό οξύ και τελικά φάνηκε χρήσιμη.

Τέλος έγιναν αντιδράσεις των υδραζονών που προέρχονται από την 2-ακετυλο-1-υδροξυ-ναφθαλδεΐδη με IBD που έδωσαν τις αντίστοιχες αιθανόνες σε αποδόσεις 45-54%. Οι ενώσεις αυτές είναι χρήσιμες ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση φθαλαζινών.

SUMMARY

We have studied the oxidation of 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde oxime **3** with many different oxidants¹. Recently we found that 2-hydroxynaphthalene-1-carbaldehyde oxime **3** reacts with different oxidizing agents such as cerium ammonium nitrate (CAN), iodobenzene diacetate (IBD), DDQ and Ph₃P, manganese dioxide, manganese(III) acetate dihydrate, *N*-bromosuccinimide (NBS) in dichloromethane or *N*-bromosuccinimide and cyclodextrin, to give a diversity of products with considerable selectivity in some cases. The reactions are summarized in Scheme 1.

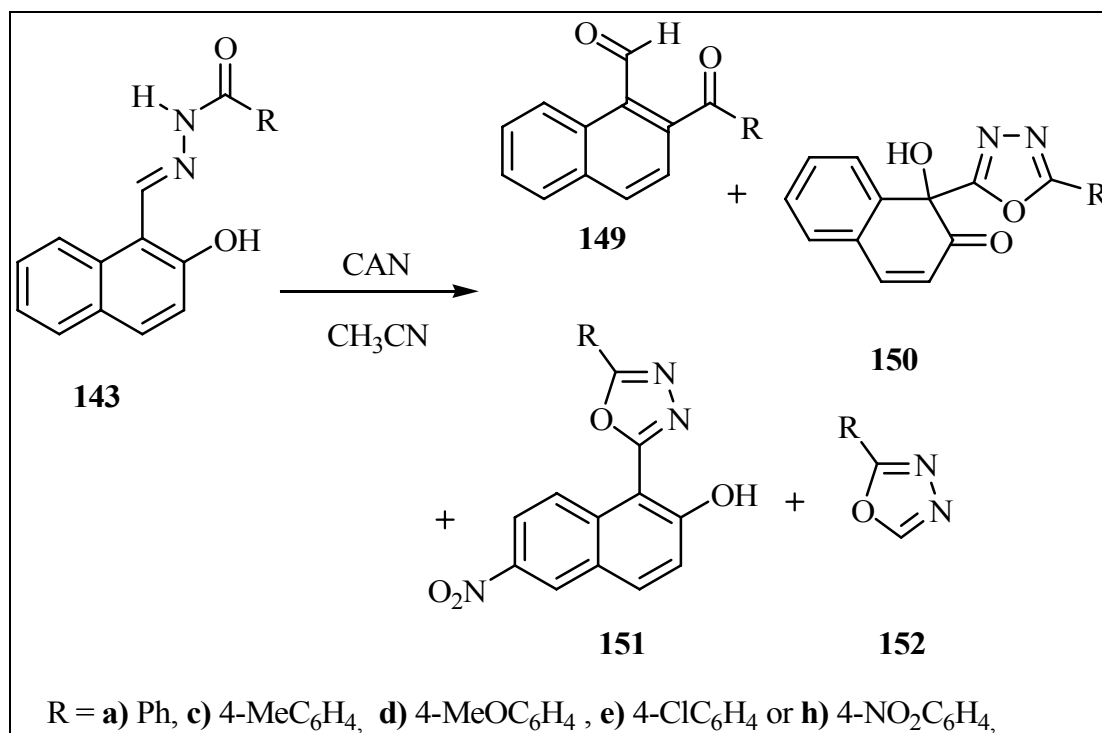
One specific reaction, the oxidation with IBD using different alcohols has been tried under microwave conditions in order to improve the yields and the selectivity. The results are interesting.



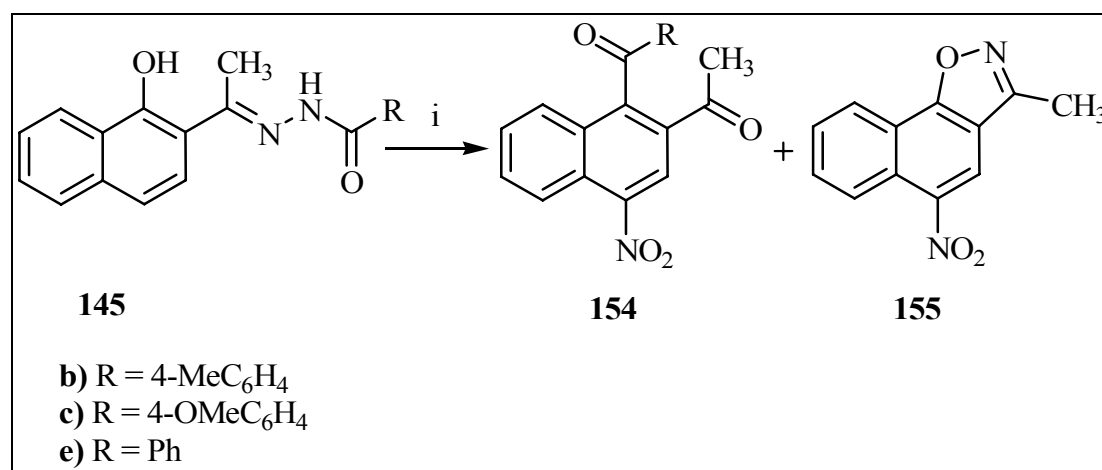
Scheme 1

We have also focused on the oxidation of acyl hydrazones deriving from (2-hydroxy-1-naphthaldehyde and 1-(1-hydroxy-2-naphthyl)ethanone with different hydrazides, for

example, **143 a, c, d, e, h** and **145 b, c, e** with cerium(IV) ammonium nitrate (CAN) and **160a-d** with iodobenzene diacetate (IBD). Oxidation using CAN, which is a versatile inexpensive reagent, resulted in many different and unexpected results (**149-152**) shown in Scheme 2 and in the case of the hydrazones deriving from 1-(1-hydroxy-2-naphthyl)ethanone the results were also very interesting Scheme 3.

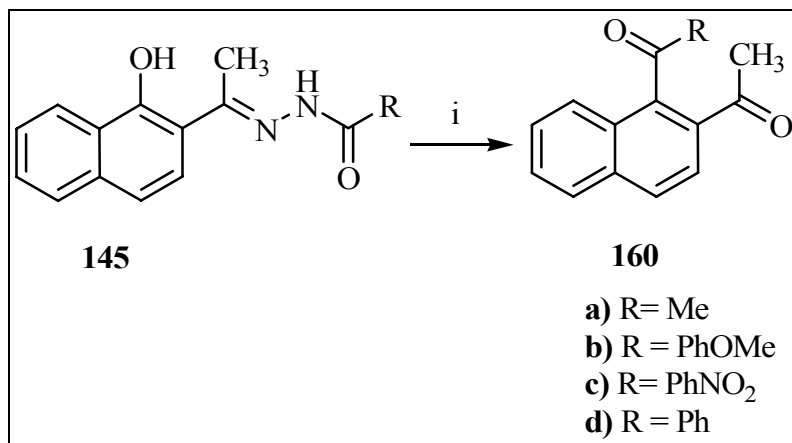


Scheme 2



Scheme 3

Oxidation with iodobenzene diacetate (IBD) resulted in the products which are summarized in Scheme 4.



Scheme 4

