

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα συνθετική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Το διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε ήταν από το Νοέμβριο του 2013 έως τον Δεκέμβριο του 2015 και σκοπός της ήταν η σύνθεση νέων παραγώγων *N,N'*-διάρυλο ουριών και 3-(1*H*-πυρρολ-1-υλο)κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών από κατάλληλα παράγωγα 1*H*-ιμιδαζολίων και 1*H*-πυρρολίων με πιθανή φαρμακολογική δράση.

Η συνθετική αυτή εργασία χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από το Επιχειρησιακό Πρόγραμμα <Ανταγωνιστικότητα & Επιχειρηματικότητα> (ΕΠΑΝ-II), το οποίο χρηματοδοτείται από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης και από εθνικούς πόρους με τίτλο <Διερεύνηση νέων δεικτών για τη διάγνωση της αντίστασης στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση με την ανάπτυξη νέων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων>.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας αυτής, Καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και την καθοδήγησή του. Μου δίδαξε πόσο σημαντικό είναι να ανταπεξέρχομαι μόνη μου σε δύσκολες καταστάσεις με επιτυχία και πως να σκέφτομαι υπό την πίεση ενός ερευνητικού εργαστηρίου.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κ. Βασιλική Θεοδώρου-Κασιούμη για τις χρήσιμες συμβουλές της και τη βοήθεια που μου προσέφερε απλόχερα κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ ιδιαίτερα τα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Μιχαήλ Σίσκο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη για τις χρήσιμες συμβουλές τους και την αποδοχή τους να αξιολογήσουν την παρούσα εργασία.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του κέντρου NMR του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Δρ. Κωνσταντίνο Τσιαφούλη και το προσωπικό της μονάδας φασματομετρίας μαζών, Δρ. Καρκαμπούνα Αθανάσιο. Επίσης ευχαριστώ την Δρ. Γκορέζη Μαριάννα για βοήθεια στη λήψη φασμάτων υπέρυθρης φασματοσκοπίας.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα όλους συναδέλφους ερευνητές στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης, με τους οποίους μοιραστήκαμε τις ευχάριστες αλλά και τις δύσκολες στιγμές μας όλα αυτά τα χρόνια. Ειδικότερα ευχαριστώ τους Γώγου Μαρίνα, Γεωργή Χρήστο, Ντέμου Νικολέτα και Φούκα Παρασκευή για την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη συμπαράστασή τους. Ένα

μεγάλο ευχαριστώ στη φίλη μου Παπαεμμανουήλ Χριστίνα για τη μεγάλη βοήθεια που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στη φίλη και συνάδερφο, Ορφανίδου Αναστασία για την εκπληκτική συνεργασία που είχαμε, την αμέριστη και άμεση βοήθεια που μου προσέφερε καθημερινά απλόχερα και της εύχομαι ολόψυχα τα καλύτερα. Στους φίλους μου Κέλλυ, Σπύρο, Νίκο και Αντώνη αξίζουν πολλά ευχαριστώ για τα υπέροχα χρόνια που ζήσαμε στα Γιάννενα, για την υπομονή τους και την αμέριστη υποστήριξη τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα τους γονείς μου Μυρσίνη και Αποστόλη καθώς και την αδερφή μου Σαπφώ, για την υποστήριξή τους σε όλους τους τομείς της ζωής μου και τη δύναμη που μου προσφέρουν παροτρύνοντας με να προσπαθώ πάντα για το καλύτερο. Χωρίς την αμέριστη ηθική συμπαράστασή τους και την οικονομική υποστήριξη τους δεν θα ολοκληρωνόταν ποτέ αυτή η εργασία.

*Σαράντου Αντωνία-Γεωργία*

*Ιωάννινα, Ιανουάριος 2016*



# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1. Η σπουδαιότητα των ετεροκυκλικών ενώσεων στη φαρμακευτική χημεία

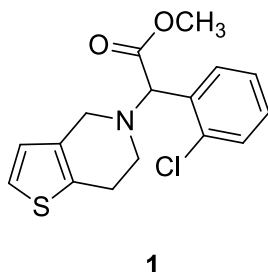
Η ιστορία των ετεροκυκλικών ενώσεων στη χημεία ξεκινά στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ταυτόχρονα με την ανάπτυξη της οργανικής χημείας εκείνης της εποχής. Μια από τις πρώτες καταγραφές ετεροκυκλικών ενώσεων είναι η 1,3-διαζινανιο-2,4,5,6-τετρόνη (1,3-diazinane-2,4,5,6-tetrone) ή αλλιώς αλλοξάνη (alloxan), η οποία απομονώθηκε από την 7,9-διυδρο-1*H*-πουρινη-2,6,8(3*H*)-τριόνη ή αλλιώς ουρικό οξύ το 1818 από τον Brugnatelli<sup>1</sup>. Η αλλοξάνη είναι ένα τοξικό ανάλογο της γλυκόζης, η οποία καταστρέφει επιλεκτικά τα κύτταρα που παράγουν την ινσουλίνη στο πάγκρεας όταν χορηγούνται σε τρωκτικά και πολλά άλλα είδη ζώων. Έτσι προκαλείται σακχαρώδης διαβήτης σε αυτά τα ζώα, ο οποίος είναι παρόμοιος με αυτόν των ανθρώπων.

Οι ετεροκυκλικές ενώσεις διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στις βιολογικές διεργασίες και είναι ευρέως διαδεδομένες στα φυσικά προϊόντα. Στη φύση συναντώνται στα νουκλεϊκά οξέα, στα φυτικά αλκαλοειδή, στις ανθοκυανίνες και στις φλαβόνες, καθώς και στις πρωτεΐνες και σε ορισμένες βιταμίνες και ορμόνες. Για τον λόγο αυτό, είναι τα πιο υποσχόμενα μόρια οδηγοί για το σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων φαρμάκων<sup>2</sup>.

Στη σημερινή εποχή η πρώτη αιτία θανάτου στην Ελλάδα αλλά και στις υπόλοιπες ανεπτυγμένες χώρες είναι το έμφραγμα. Για τον λόγο αυτό γίνεται ένας αγώνας δρόμου για την σύνθεση νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και έτσι, το σχηματισμό του λευκού θρόμβου, που αποτελεί την πρώτη φάση στη διαδικασία της πήξης του αίματος. Μέχρι και πριν από λίγες δεκαετίες το κυριότερο αντιαιμοπεταλιακό-αναλγητικό φάρμακο ήταν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη). Σε όσους ασθενείς όμως χορηγούνταν ασπιρίνη είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αιμορραγία.

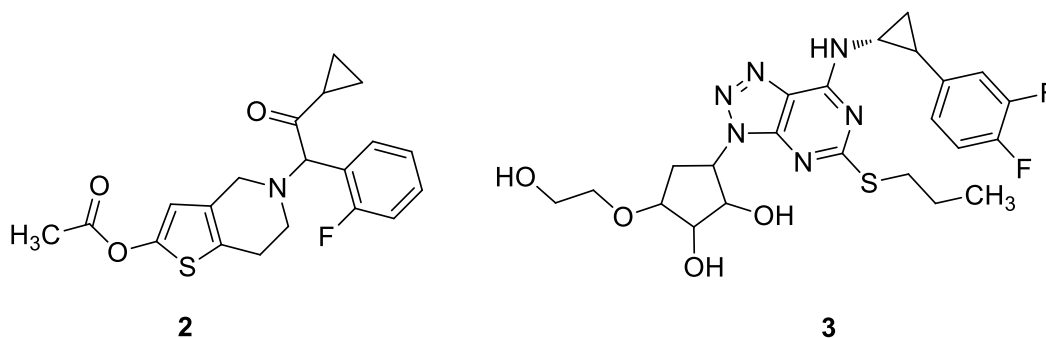
Τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί υποκατάστατα της ασπιρίνης, τα οποία οι γιατροί ευελπιστούν να μην προκαλούν ακατάσχετη αιμορραγία. Το πρώτο υποκατάστατο της ασπιρίνης είναι η κλοπιδογρέλη (clopidogrel) **1**, η οποία σε συνδιασμό με την ασπιρίνη μειώνει ακόμα περισσότερο την πιθανότητα εμφράγματος στους πάσχοντες από στεφανιαία

νόσο, συγκρινόμενη με την απλή χορήγηση είτε ασπιρίνης είτε κλοπιδογρέλης **1**. Η κλοπιδογρέλη **1** ανήκει στα θειενοπυριδινικά φάρμακα. Δυστυχώς όμως, η συγχορήγηση των δύο αυτών αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων αυξάνει την πιθανότητα σοβαρής αιμορραγίας<sup>3</sup>.



**Εικόνα 1:** Σχηματική απεικόνιση της κλοπιδογρέλης **1** (clopidogrel), υποκατάστατο της ασπιρίνης.

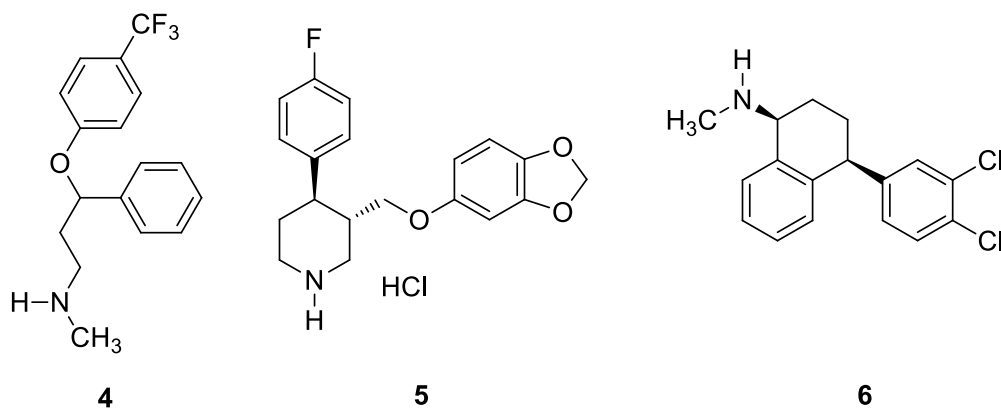
Την κλοπιδογρέλη **1** διαδέχτηκαν τα νεότερα και ισχυρότερα θειενοπυριδινικά φάρμακα της πρασουγρέλης (prasugrel) **2** και της τικαγρελόρης (ticagrelor) **3**.



**Εικόνα 2:** Θειενοπυριδινικά φάρμακα με αντιαιμοπεταλιακή δράση: πρασουγρέλη **2**, τικαγρελόρη **3**.

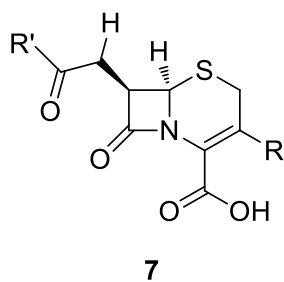
Πολύ σημαντική εφαρμογή των ετεροκυκλικών φαρμάκων, υπάρχει και στην περίπτωση των αντικαταθλιπτικών χαπιών. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία των φαρμάκων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία διαταραχών του συναισθήματος, όπως η κατάθλιψη. Πολλές φορές χρησιμοποιούνται και στη θεραπεία άλλων διαταραχών, όπως η ιδεοψυχαναγκαστική (ΙΔΨ) διαταραχή, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, η διαταραχή μετατραυματικού stress (PTSD) αλλά και στις κρίσεις πανικού με ή χωρίς αγοραφοβία<sup>4</sup>. Από τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τον σκοπό αυτό ήταν η φλουοξετίνη (Prozac),

**4** που αναπτύχθηκε το 1974, η υδροχλωρική παροξετίνη (Paxil) **5** που διατέθηκε το 1975 και η σερτραλίνη (Zoloft) **6** το 1977<sup>5</sup>.



**Εικόνα 3:** Αντικαταθληπτικά φάρμακα: φλουοξετίνη (prozac) **4**, παροξετίνη (Paxil) **5**, σερτραλίνη (Zoloft) **6**.

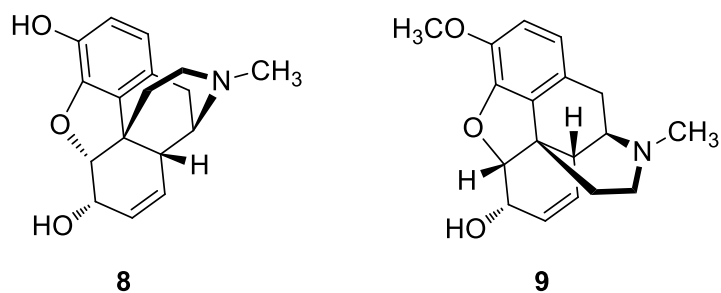
Επιπλέον, στην κατηγορία των ετεροκυκλικών ενώσεων υπάρχουν και οι κεφαλοσπορίνες **7**. Οι κεφαλοσπορίνες **7** είναι αντιβιοτικά παράγωγα της β-λακτάμης και είναι τα πλέον χορηγούμενα αντιβιοτικά παγκοσμίως. Δρουν ως βακτηριοκτόνα σε πολλαπλασιαζόμενα ή αυξανόμενα κύτταρα, καθώς παρενοχλούν την σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης. Οι κεφαλοσπορίνες συναντώνται φυσικά στον μύκητα μούχλας *Acremonium chrysogenum* (παλαιότερα καλουμένου *Cephalosporium acremonium*) ως κεφαλοσπορίνη-C. Η κεφαλοσπορίνη-C απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1945 από τον Giuseppe Brotzu ενώ η χημική της δομή εξακριβώθηκε το 1953<sup>6</sup>.



**Εικόνα 4:** Απεικόνιση της βασικής δομής των κεφαλοσπορινών **7**.

Τέλος, γίνεται σύντομη αναφορά στις οπιοειδείς ενώσεις: Όπιο ονομάζεται ο αποξηραμένος γαλακτώδης χυμός που προέρχεται από ένα είδος παπαρούνας που ονομάζεται μήκων ή υπνοφόρος (*Papaver Somniferum*). Ως οπιοειδές χαρακτηρίζεται μια χημική ένωση, η οποία κατά τη δέσμευσή της επιδρά με τους υποδοχείς οπιοειδών, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον γαστρεντερικό σωλήνα<sup>7</sup>.

Οι αναλγητικές επιδράσεις των οπιοειδών συνίστανται στη μειωμένη αντίληψη του πόνου, στη μειωμένη αντίδραση στον πόνο, καθώς και στην αυξημένη ανοχή στον πόνο. Το όπιο και τα παράγωγά του συνιστούν ναρκωτικές ουσίες που πάντα προκαλούν σωματική και ψυχολογική εξάρτηση. Σκευάσματα από όπιο (αφέψημα, σκόνη, εκχύλισμα) χρησιμοποιούνται ως αντιδιαρροϊκά και παυσίπονα φάρμακα. Φυσικά οπιούχα είναι κατά κύριο λόγο η μορφίνη **8** και η κωδεΐνη **9**.



**Εικόνα 5:** Φυσικά οπιούχα: μορφίνη **8**, κωδεΐνη **9**.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

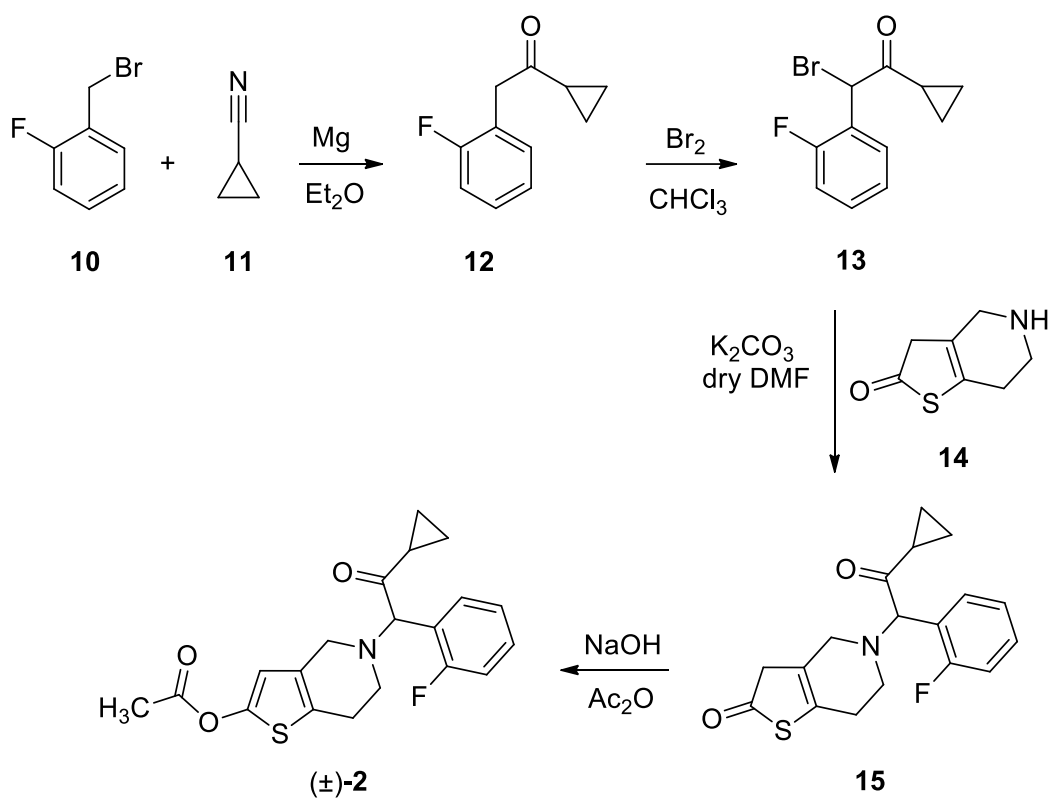
### 2. Σύνθεση θειενοπυριδινικών αναλόγων

Οι θειενοπυριδίνες αντιπροσωπεύουν μια δεύτερης γενιάς αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, καθώς αναστέλλουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω ενός μηχανισμού ανεξάρτητου από την επίδραση της ασπιρίνης στα αιμοπετάλια. Η πιο πολυχρησιμοποιημένη θειενοπυριδίνη είναι η κλοπιδογρέλη **1** (Εικόνα 2, σελίδα 5). Η τικλοπιδίνη **65** (σελίδα 27) αποτελεί μια εναλλακτική λύση, που όμως χρησιμοποιείται λιγότερο εξαιτίας ανεπιθύμητων παρενεργειών που προκαλεί στους ασθενείς. Τέλος, η πρασουγρέλη **2** είναι το πιο πρόσφατο μέλος των θειενοπυριδινών.

#### 2.1 Σύνθεση πρασουγρέλης

Τα τελευταία 20 χρόνια αρκετά πρωτόκολλα έχουν αναφερθεί στη σύνθεση της πρασουγρέλης **2**. Η πρώτη συνθετική πορεία για την σύνθεσή της αναπτύχθηκε το 1994 από τον Koike και τους συνεργάτες του<sup>8</sup> (Σχήμα 1). Αρχικά το αντιδραστήριο Grignard που προκύπτει από την οξειδοαναγωγή μεταξύ του μαγνησίου και του βένζυλο βρωμιδίου **10**, προστίθεται στο κυκλοπροπανιοκαρβονιτρίλιο και μετά από υδρόλυση της μίνης σχηματίζει την κετόνη **12**. Ακολουθεί βρωμίωση προς την  $\alpha$ -βρωμοκετόνη **13** και υποκατάσταση από την τεραϋδροθειενοπυριδίνη-2(3*H*)-όνη **14** για να δώσει την ένωση **15**. Ακετυλίωση της τελευταίας οδηγεί στο ρακεμικό μίγμα της πρασουγρέλης ( $\pm$ )-**2**. Δυστυχώς, όμως η συνολική απόδοση της πορείας αυτής ήταν χαμηλή (12%) και έτσι κατέστη οικονομικά ασύμφορη για τη βιομηχανική παραγωγή της<sup>8,9</sup>.

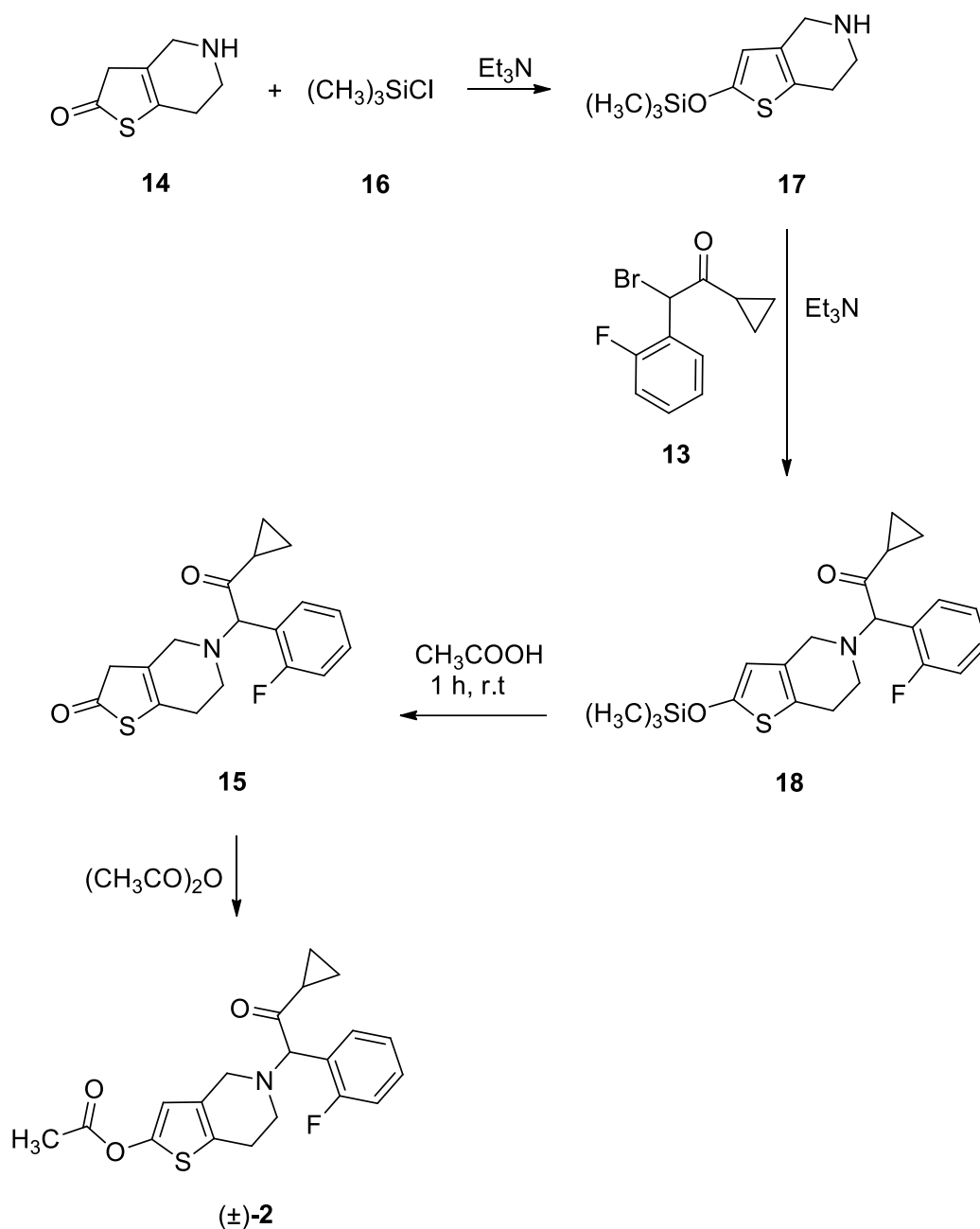




**Σχήμα 1:** Σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγρέλης ( $\pm$ )-**2** από τον Koike και τους συνεργάτες του.

Το 2002 ο Ataka και οι συνεργάτες του<sup>10</sup>, βρήκαν μια εναλλακτική και πιο συμφέρουσα συνθετική πορεία για την παρασκευή της πρασουγρέλης **2**. Διαπίστωσαν ότι η πορεία σύνθεσης της τετραϋδροθειενοπυριδίνης **17**, είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για την σύνθεση της ένωσης **2** (Σχήμα 2).

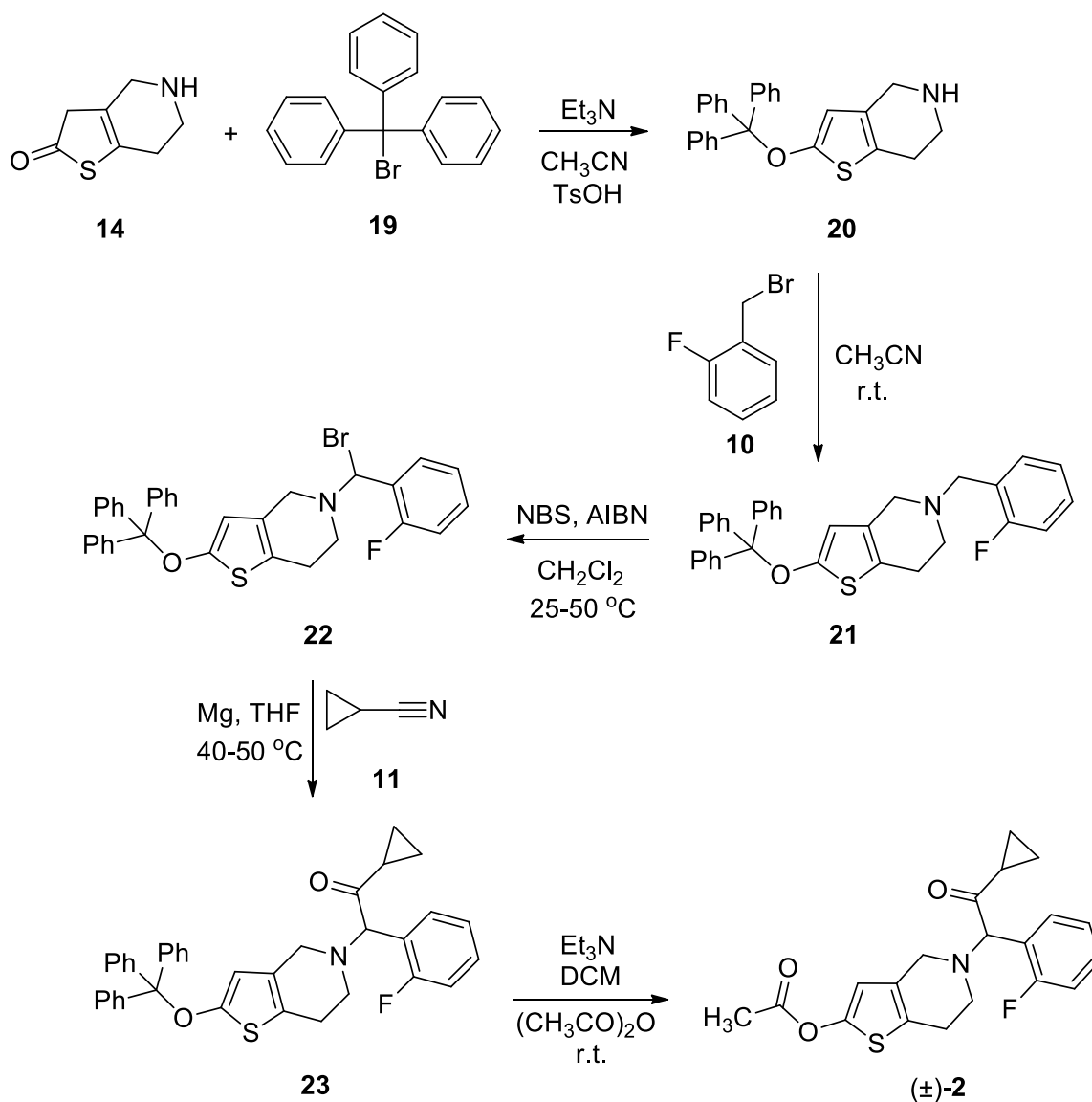
Η ένωση **17** συντέθηκε κατά την αντίδραση της τετραϋδροθειενοπυριδιν-2-όνης **14** με το χλωρο(τριμεθυλο)σιλάνιο **16**. Στη συνέχεια η ένωση **17** αντιδρά με το βενζυλαλογόνο **13** και από το *N*-βενζυλο παράγωγο **18** που προκύπτει αποσπάται η σίλυλο ομάδα και δίνει την ένωση **15**. Κατόπιν η ένωση **15**, αντιδρώντας με τον οξικό ανυδρίτη, δίνει το επιθυμητό ρακεμικό μίγμα της πρασουγρέλης ( $\pm$ )-**2**.



**Σχήμα 2:** Σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγγέλλης ( $\pm$ )-**2** από τον Ataka και τους συνεργάτες του.

Το 2010 ο Ahmed και οι συνεργάτες του<sup>11</sup>, ασχολήθηκαν με την παρασκευή της πρασουγγέλλης **2** (Σχήμα 3). Στη συνθετική αυτή πορεία χρησιμοποιήθηκε ξανά η τετραϋδροθειενοπυριδιν-2-όνη **14** στο πρώτο βήμα, όπως και στη σύνθεση του Ataka και των συνεργατών του<sup>10</sup>, η οποία αντιδρά με το τριφαινυλομέθυλο βρωμίδιο **19** δίνοντας την τριφαινυλόξυ ένωση **20**. Η τελευταία αλκυλιώνεται προς την *N*-βένζυλο ένωση **21**. Ακολουθεί βρωμίωση της ένωσης **21** προς την ένωση **22** και στη συνέχεια αντίδραση

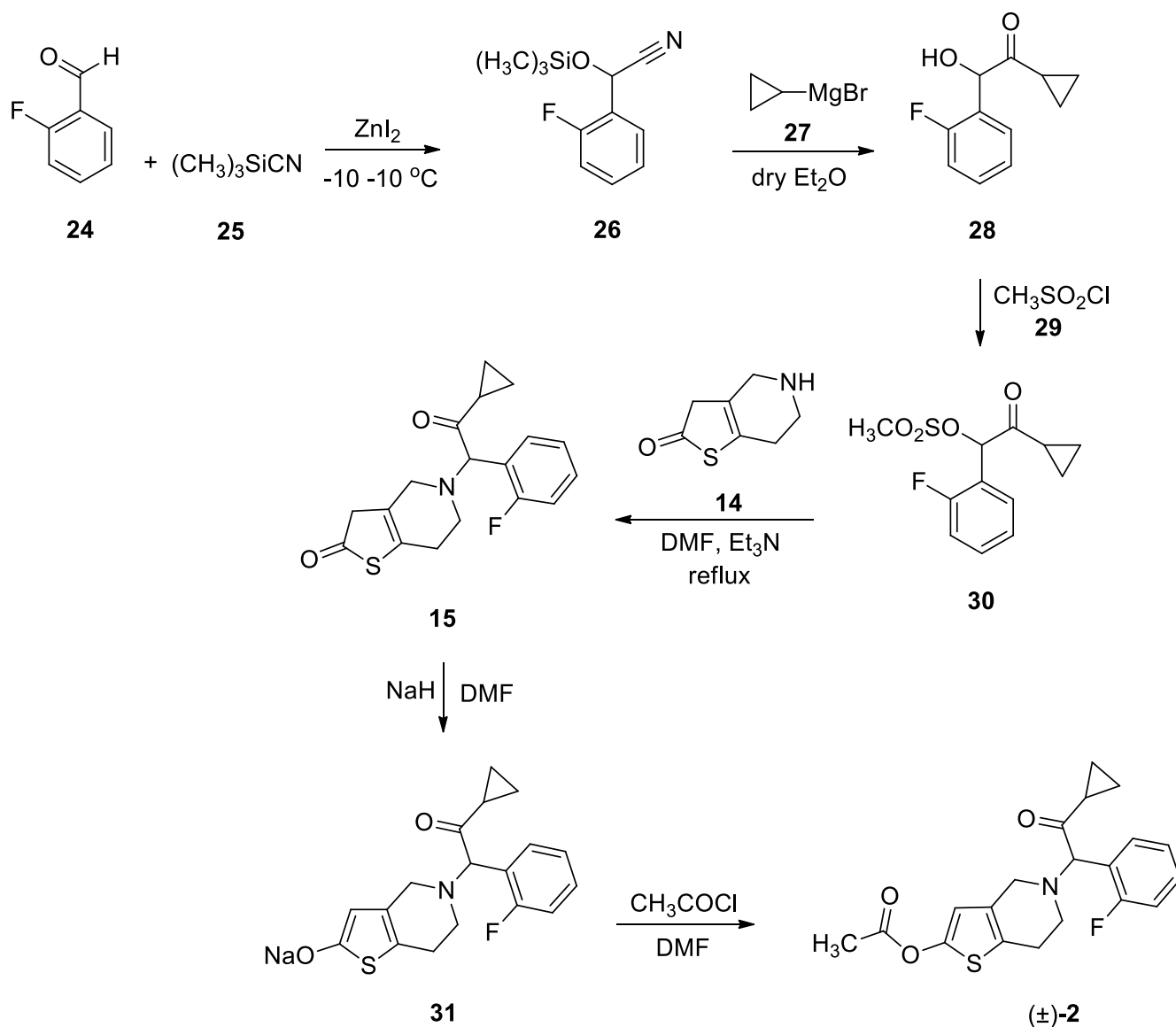
Grignard αντίδραση με το κυκλοπροπυλονιτρίλιο **11**, δίνοντας την ένωση **23**, η οποία αποπροστατεύεται και ακετυλιώνεται προς την πρασουγγρέλη ( $\pm$ )-**2** ως ρακεμικό μίγμα.



**Σχήμα 3:** Σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγγρέλης ( $\pm$ )-**2** από τον Ahmed και τους συνεργάτες του.

Ο Hajicek και οι συνεργάτες του<sup>12</sup>, το 2011 πρότειναν μία νέα μέθοδο η οποία ήταν περισσότερο ανέξοδη και παρέκαμπε την προβληματική σύνθεση της  $\alpha$ -αλογονοκετόνης **13**, που δημιουργήθηκε στην πορεία του Koike και των συνεργατών του<sup>8</sup> (Σχήμα 1). Η σύνθεση αυτή της πρασουγγρέλης **2**, έχει ένα βασικό κοινό χαρακτηριστικό με την πορεία του Koike: Δίνεται έμφαση στην χρήση του ενδιάμεσου σουλφονικού μεθυλεστέρα **30** ως ένωση κλειδί

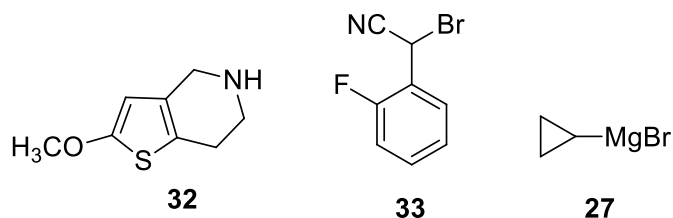
για την σύνθεση της (Σχήμα 4) όπως κατ' αναλογία η ένωση **13** στην πορεία του Koike. Και στις δύο πορείες οι ενδιάμεσες ενώσεις **13** και **30** αντιδρούν με την ένωση **14** στο προτελευταίο στάδιο των συνθετικών πορειών. Η πορεία ξεκινάει με την 2-φθοροβενζαλδεΐδη **24** που είναι ένα φθινό αντιδραστήριο.



**Σχήμα 4:** Απεικόνιση της συνθετικής πορείας για την σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγγρέλης ( $(\pm)$ -**2**) από τον Hadjicek και τους συνεργάτες του.

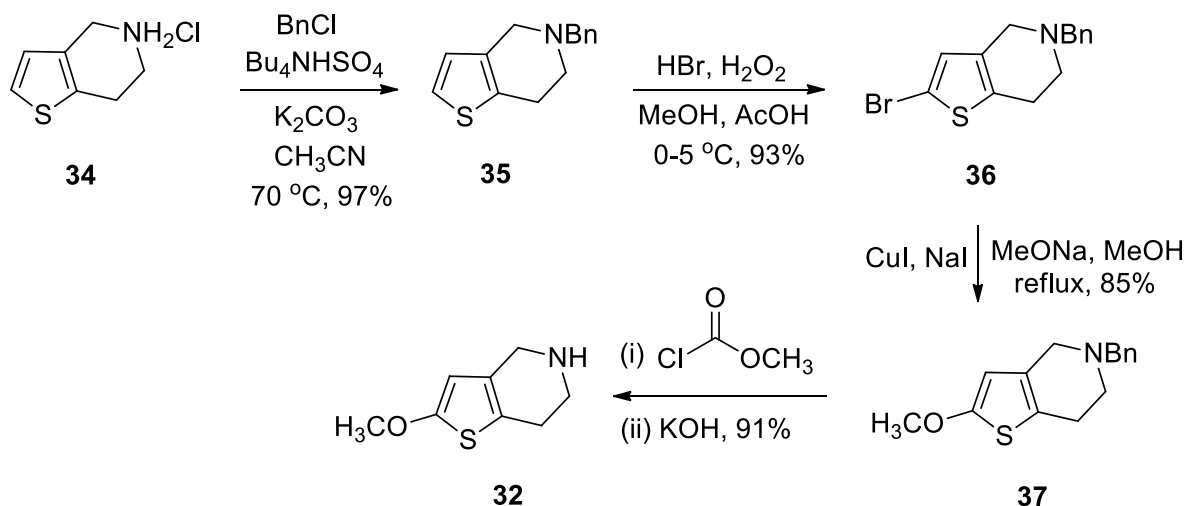
Τέλος, το 2012 ο Pan και οι συνεργάτες του<sup>9</sup>, οδηγήθηκαν στην σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγγρέλης ( $(\pm)$ -**2**) (Σχήμα 8) με έναν πιο απλό και αποδοτικό τρόπο από τους προαναφερθέντες ερευνητές, ξεκινώντας από πιο απλές και φθηνές πρώτες ύλες. Οι

αποδόσεις ήταν υψηλές και οι συνθήκες ήπιες, δημιουργώντας νέα δεδομένα στην σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγρέλης ( $\pm$ )-**2**. Χρησιμοποιώντας τη ρετροσυνθετική ανάλυση τα νέα συνθόνια που προέκυψαν ήταν η τετραϋδροθειενοπυριδίνη **32**, το προπανονιτρίλιο **33** και το βρωμοκυκλοπρόπυλο μαγνήσιο **27**.



**Εικόνα 6:** Τα συνθόνια που προέκυψαν από τον Pan και τους συνεργάτες του.

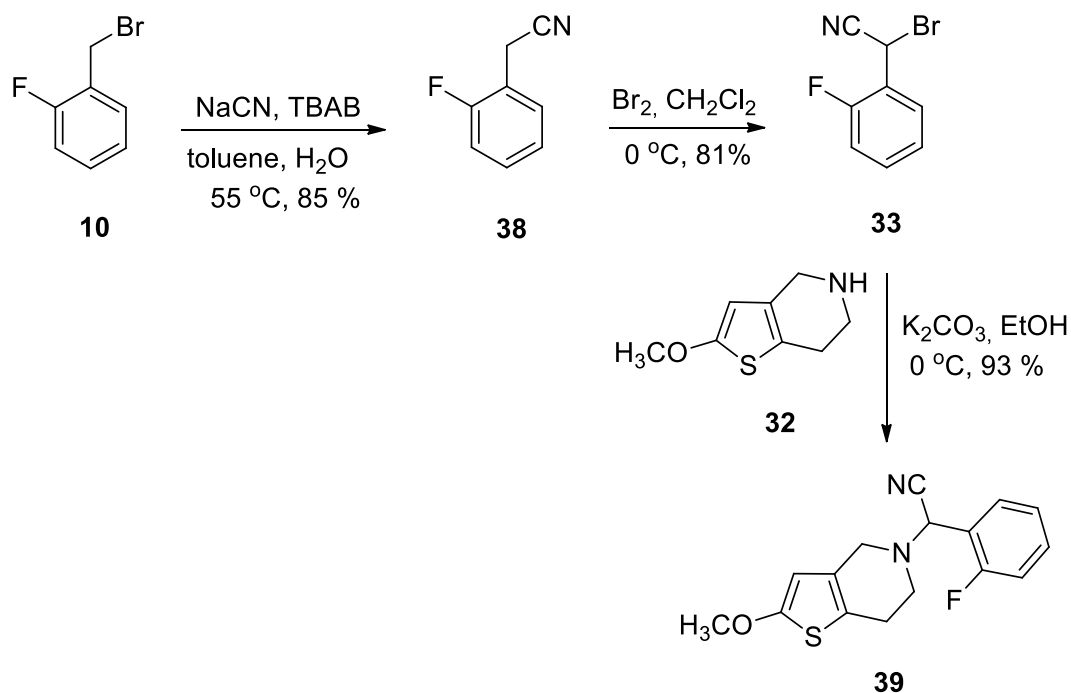
Η ένωση **32** συντέθηκε από το υδροχλωρικό άλας της τετραϋδροθειενοπυριδίνης **34**, μετά από *N*-βενζυλίωση, βρωμίωση και μεθόξυ υποκατάσταση προωθούμενη από το ζεύγος ιωδιούχου υποχαλκού και ιωδιούχου νατρίου, ενώ ακολουθεί αποπροστασία της βενζυλοομάδας (Σχήμα 5).



**Σχήμα 5:** Σχηματική απεικόνιση της πορείας που ακολουθήθηκε για την σύνθεση της τετραϋδροθειενοπυριδίνης **32**.

Η σύνθεση της ένωσης **33** παραγματοποιήθηκε σε δύο βήματα από το 2-φθοροβενζυλοβρωμίδιο **10** με κυανίωση προς την ένωση **38** και ακολούθως με βρωμίωση προς την ένωση

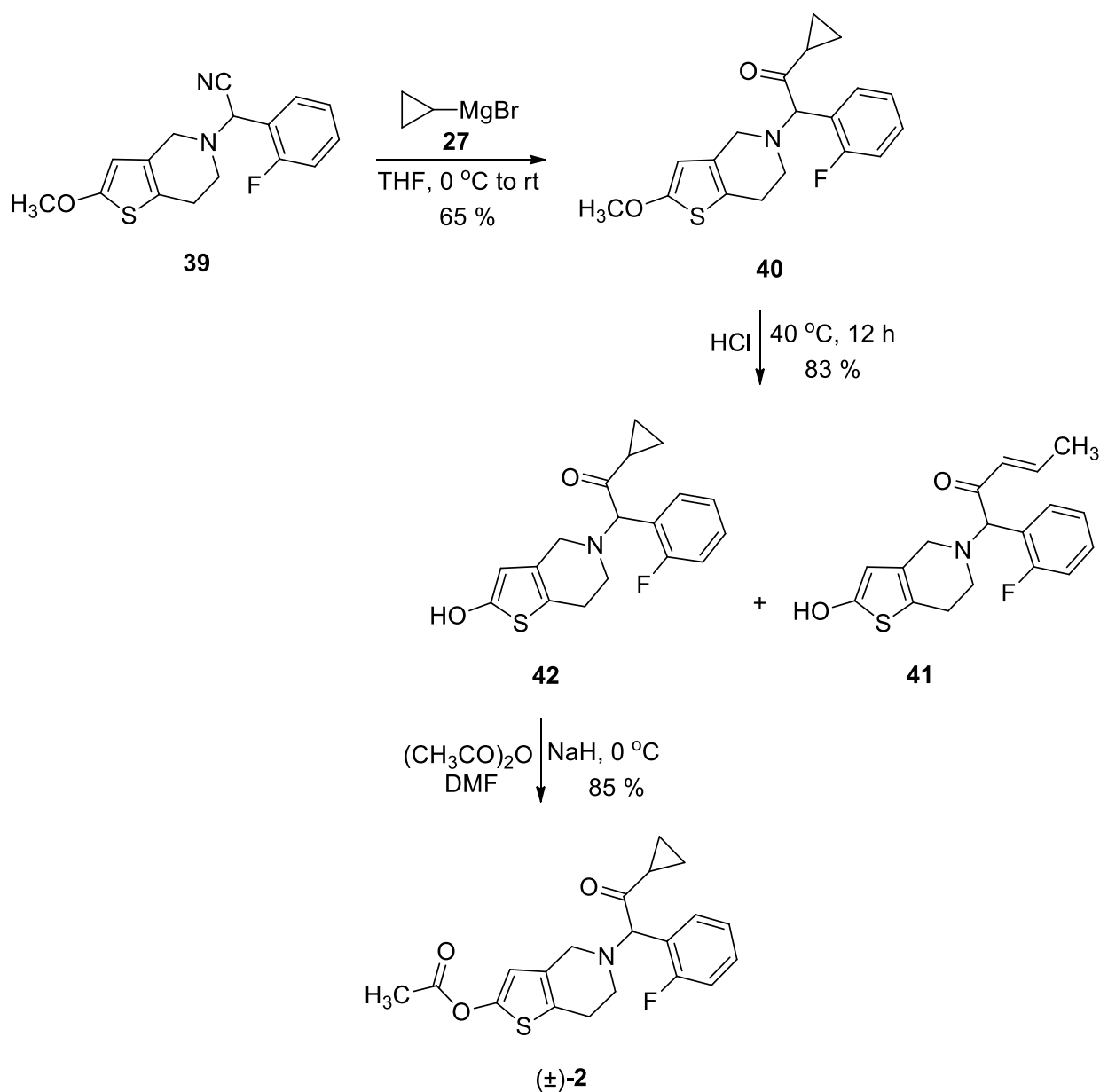
**33.** Η τελευταία αντιδρά με την τετραϋδροθειενοπυριδίνη **32** προς το *N*-βένζυλο παράγωγο **39**.



**Σχήμα 6:** Σχηματική απεικόνιση της πορείας που ακολουθήθηκε για την σύνθεση του *N*-βένζυλο παράγωγου **39**.

Προσθήκη του κυκλοπροπυλομαγνήσιο βρωμιδίου **27** στη κυανο-ομάδα της ένωσης **39** δίνει την κετόνη **40**, η οποία υδρολύεται προς την 2-υδροξυτετραϋδροθειενοπυριδίνη **42**, με 83% απόδοση. Σε θερμοκρασίες άνω των 40 °C ή σε μεγαλύτερη συγκέντρωση υδροχλωρικού οξέος προκύπτει το παραπροϊόν **41**. Ακολούθως ακετυλίωση της ένωσης **42** έδωσε το ρακεμικό μίγμα της πρασουγρέλης ( $\pm$ )-**2**.

Η συνολική απόδοση αυτής της συνθετικής πορείας είναι 24% και είναι υψηλότερη από τις προηγούμενες.



**Σχήμα 7:** Σχηματική απεικόνιση της πορείας που ακολουθήθηκε για την σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της πρασουγρέλης (±)-**2**.

Σε όλες τις συνθετικές πορείες που προηγήθηκαν η πρασουγρέλη (±)-**2** απομονώθηκε ως ρακεμικό μίγμα. Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων, αποτελεσματικότερων συνθετικών μεθόδων για τη σύνθεση του εν λόγω σημαντικού αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα σίγουρα δεν σταματάνε εδώ. Η πρασουγρέλη **2**, όπως και τα ανάλογα της, θα αποτελέσουν πεδίο μελέτης για πολλά ακόμη χρόνια.

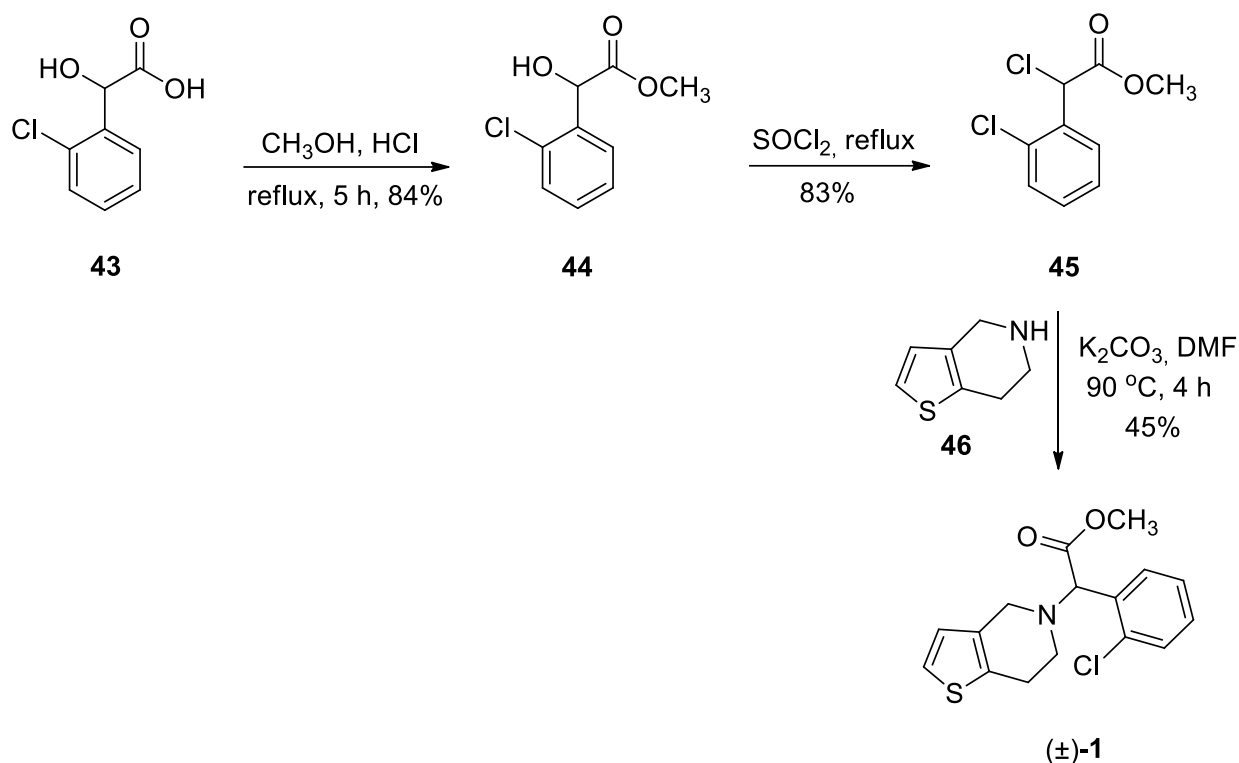
## 2.2 Σύνθεση κλοπιδογρέλης

Η διάθεση της κλοπιδογρέλης **1** (Εικόνα 1) ξεκίνησε το 1993 και σημείωσε τεράστια επιτυχία. Ο μηχανισμός δράσης τόσο της τικλοπιδίνης **65** (Σχήμα 17, σελίδα 27) όσο και της κλοπιδογρέλης **1** είναι ο ίδιος. Δρουν ανταγωνιστικά με τον P2Y<sub>12</sub> υποδοχέα και αναστέλουν την πρόσδεση του ADP πάνω σε αυτόν. Επιπλέον η κλοπιδογρέλη **1**, καθώς και η τικλοπιδίνη **65**, δεν είναι ενεργές *in vitro* παρά μόνο *in vivo* από το κυτόχρωμα P<sub>450</sub> διαμεσολαβητή, του ηπατικού μεταβολισμού.

Η κλοπιδογρέλη **1** διατίθεται ως ρακεμικό μίγμα. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι μόνο το (+)-εναντιομερές παρουσιάζει ανασταλτική δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ το (-)-εναντιομερές είναι μη δραστικό.

Η πρωτότυπη σύνθεση της κλοπιδογρέλης **1** (Σχήμα 8) από την φαρμακευτική εταιρεία Sanofi<sup>13</sup>, ξεκίνησε από το (2-χλωροφαινυλο)(υδροξυ)οξικό οξύ **43**, το οποίο μετατράπηκε στον μεθυλεστέρα **44** με την προσθήκη υδροχλωρίου σε μεθανόλη και βρασμό και ακολούθως πραγματοποιήθηκε χλωριώση του **44** με την χρήση θειόνυλου χλωριδίου σε θερμοκρασία βρασμού. Η ένωση που προκύπτει είναι το α-χλωρο(2-χλωροφαινυλο)οξικό οξύ **45**, το οποίο μέσω S<sub>N</sub>2 υποκατάστασης με την τετραϋδροθειενοπυριδίνη **46**, δίνει τελικά το ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης (±)-**1**. Η συνολική απόδοση αυτής της συνθετικής πορείας είναι 31%.

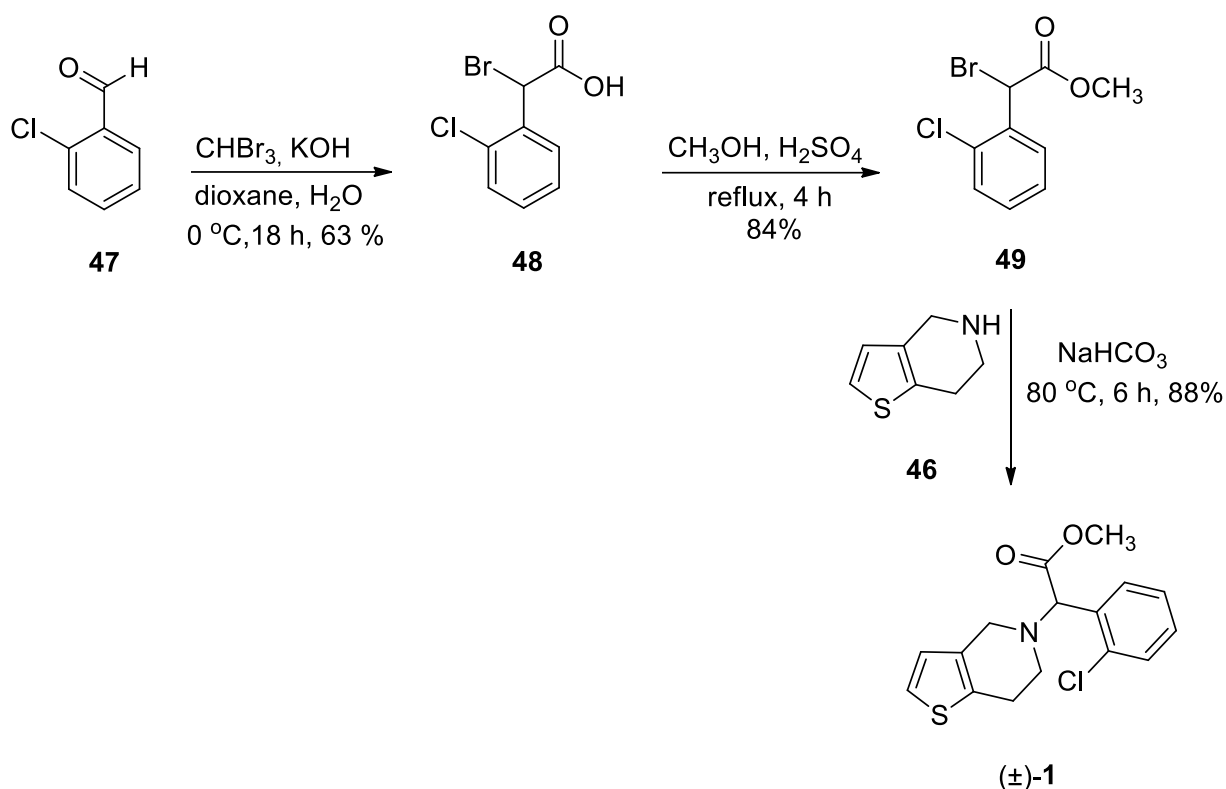




**Σχήμα 8:** Σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της κλοπιδογρέλης (±)-1 από την φαρμακευτική εταιρία Sanofi.

Μια εναλλακτική πορεία από την Sanofi<sup>13</sup> συνιστάται στη σύνθεση του  $\alpha$ -βρωμο-(2-χλωροφαινυλο)οξικού οξέος **48** από την 2-χλωροβενζαλδεΐδη **47** με τριβρωμομεθάνιο σε διοξάνιο σε βασικές συνθήκες (Σχήμα 9). Στη συνέχεια, πραγματοποιείται εστεροποίηση με την προσθήκη θεικού οξέος σε μεθανόλη και θερμοκρασία βρασμού προκύπτει ο μεθυλεστέρας του  $\alpha$ -βρωμο-(2-χλωροφαινυλο)οξικού οξέος **49**. Τέλος, μέσω μιας S<sub>N</sub>2 υποκατάστασης του μεθυλεστέρα **49** με την τετραϋδροθειενοπυριδίνη **46**, προκύπτει το ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης (±)-1 σε 88% απόδοση.

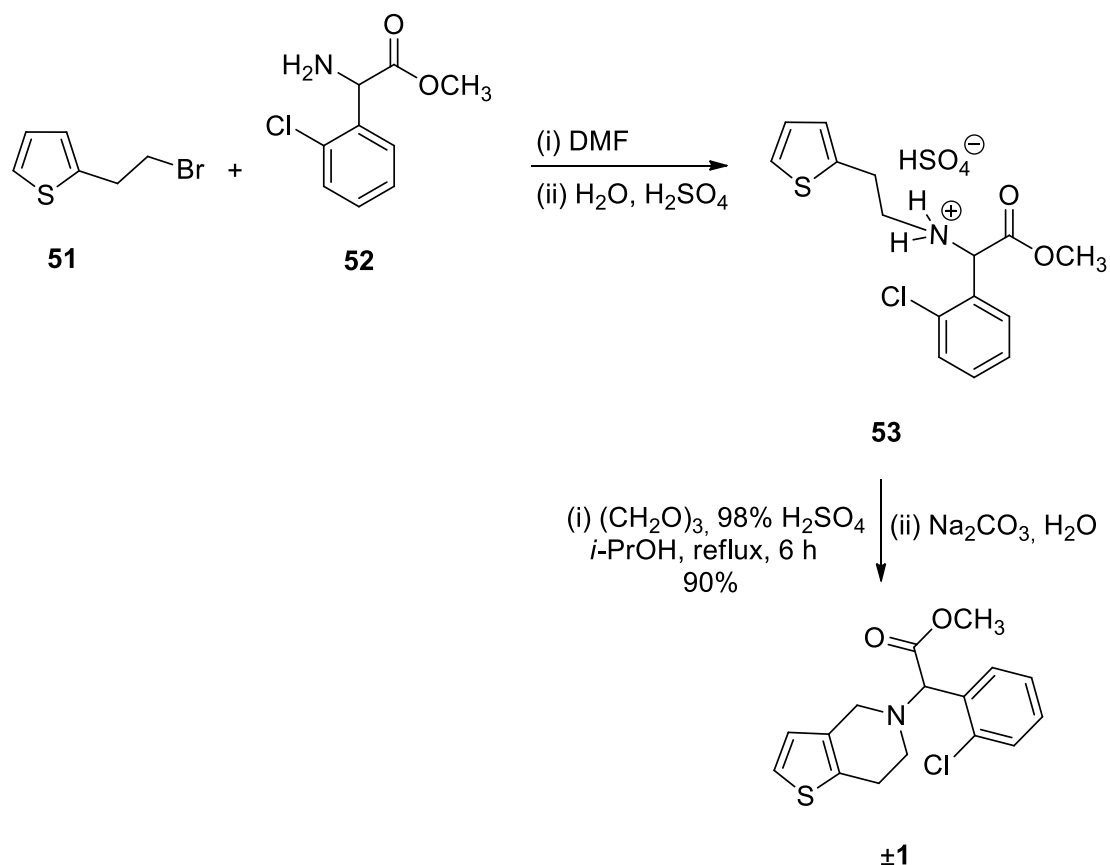
Η συνολική απόδοση αυτής της πορείας είναι 46%, δηλαδή 15% καλύτερη από την προηγούμενη συνθετική πορεία (Σχήμα 8).



**Σχήμα 9:** Εναλλακτική πορεία για την σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της κλοπιδογρέλης (±)-1 από την Sanofi.

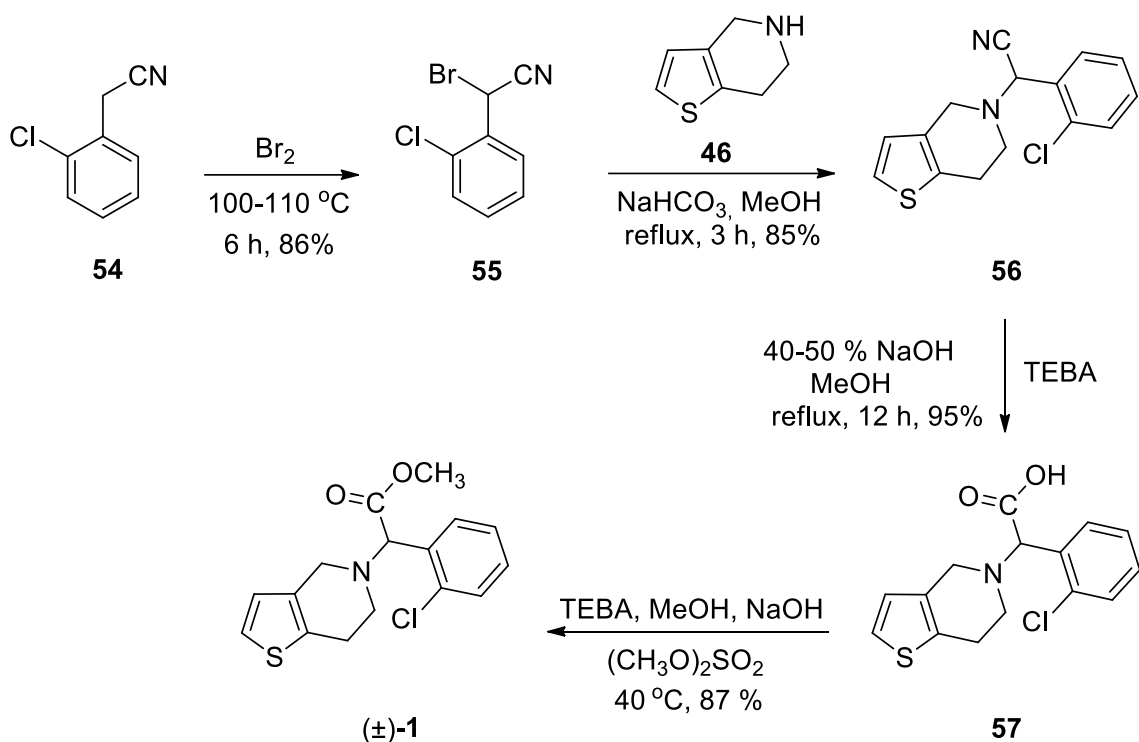
Ένα από τα μειονεκτήματα αυτών των συνθετικών πορειών είναι ότι για την σύνθεση της τετραϋδροθειενοπυριδίνης **46** χρησιμοποιείται ως αρχική ένωση η 2-θειενοφαιν-2-υλοαιθυλαμίνη **50** (Σχήμα 17, σελίδα 27), της οποίας η συνθετική πορεία είναι δύσκολη και οικονομικά ασύμφορη.

Πρόσφατα, η RPG Life Science κατοχύρωσε το δικό της τρόπο για την σύνθεση της κλοπιδογρέλης, ο οποίος δεν απαιτούσε την χρήση της ένωσης **50**<sup>13</sup>. Έγινε χρήση του 2-(2-βρωμοαιθυλο)θειοφαινίου **51**, το οποίο αντέδρασε με την αμίνη **52**, για να δώσει μετά από κατάλληλη επεξεργασία, το άλας του θεικού οξέος **53**. Ακολούθως, το άλας **53** αντιδρά με το 1,3,5-τριοξάνιο [(CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>], δίνοντας το θεικό άλας της κλοπιδογρέλης **1** και στη συνέχεια μετά από κατεργασία με βάση το ουδέτερο ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης (±)-1.



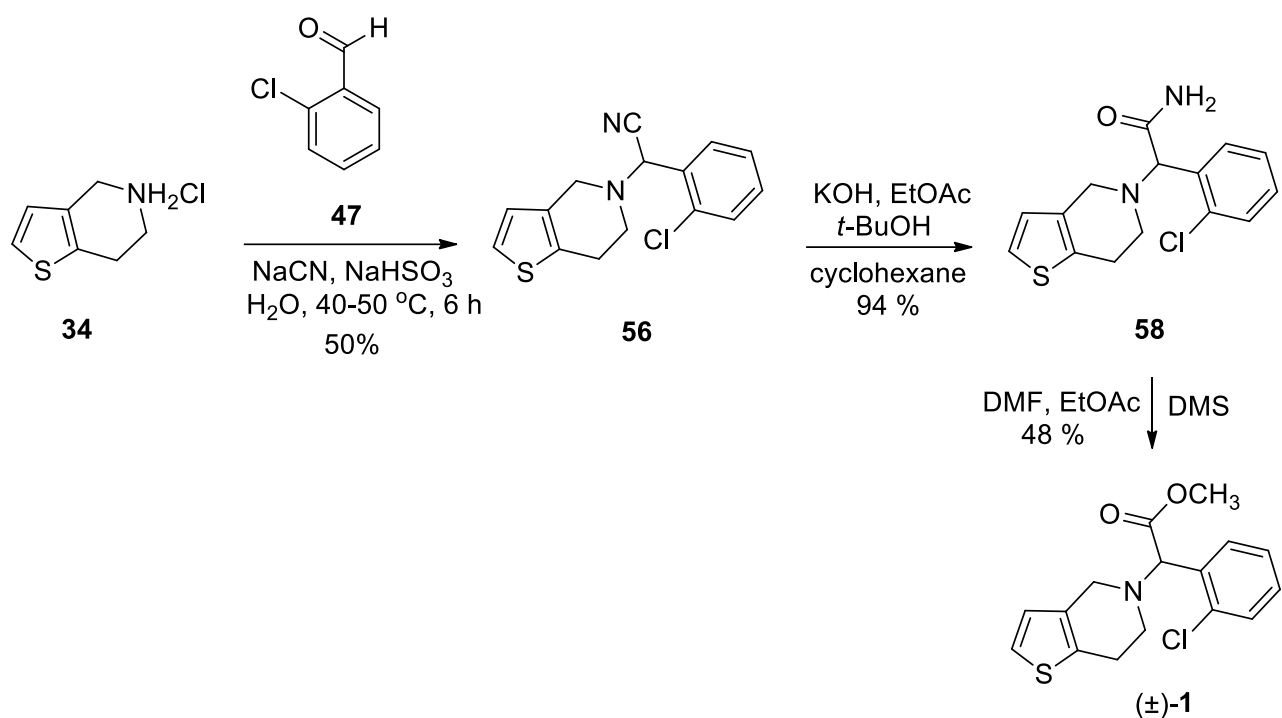
**Σχήμα 10:** Η αντίδραση που οδηγεί στο του ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης ( $\pm$ )-**1** από την RPG Life Science.

Το 2007 ο Wang και οι συνεργάτες του<sup>14</sup>, συνέθεσαν το νιτρίλιο **56**, το οποίο αποτελεί την ενδιάμεση ένωση κλειδί για την σύνθεση της κλοπιδογρέλης **1** (Σχήμα 11). Αύτη η ένωση συντίθεται εύκολα και φθηνά από την εμπορικά διαθέσιμη τετραϋδροθειενοπυριδίνη **46** και το  $\alpha$ -βρωμο-2-χλωροφαινυλοακετονιτρίλιο **55**. Η ένωση **55** συντίθεται με βρωμίωση του 2-χλωροφαινυλοακετονιτρίλιου **54**. Τελικά το ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης ( $\pm$ )-**1** συντέθηκε μετά από υδρόλυση του νιτρίλιου **56** προς το καρβοξυλικό οξύ **57** και εστεροποίηση του οξέος **57**. Για την εστεροποίηση χρησιμοποιείται, εκτός των άλλων αντιδραστηρίων, και ως καταλύτης το χλωρίδιο του βενζυλοτριμεθυλοαμμωνίου (TEBA).



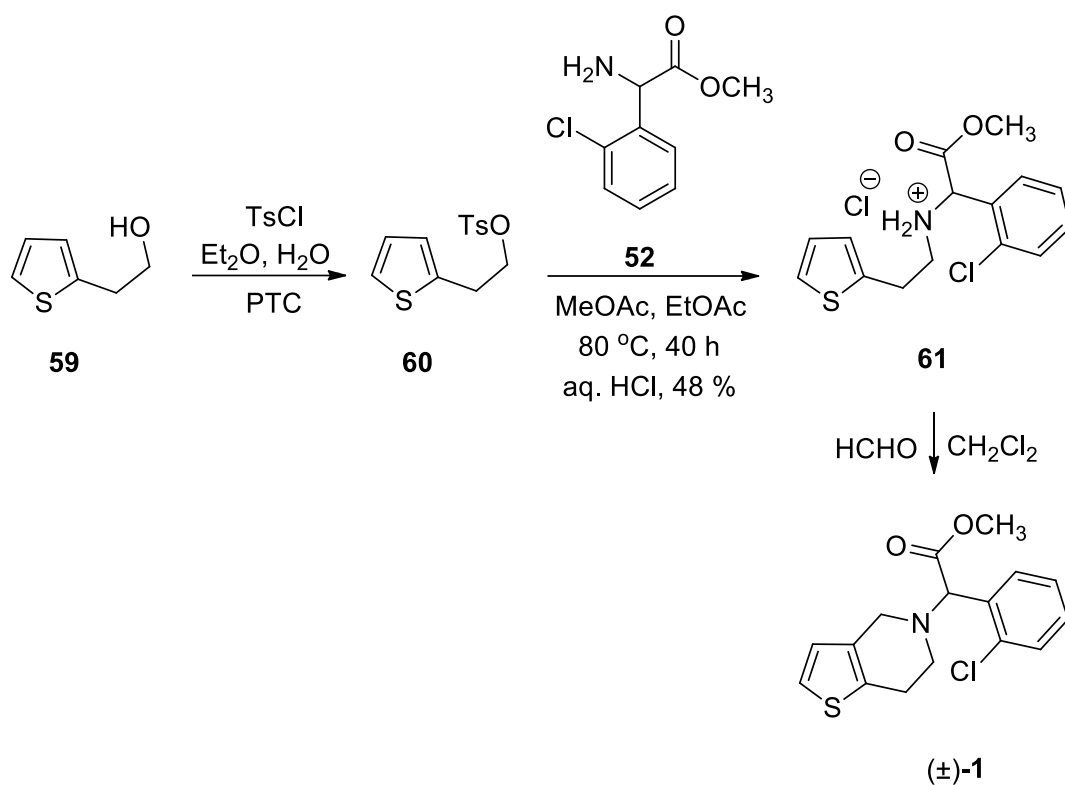
**Σχήμα 11:** Προτεινόμενη πορεία από τον Wang και τους συνεργάτες του για την σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της κλοπιδογρέλης (±)-1.

Ο Lokeswara και οι συνεργάτες του<sup>15</sup>, το 2012 ανακάλυψαν τις κατάλληλες συνθήκες για τη σύνθεση του νιτριλίου **56** από την υδροχλωρική τετραϋδροθειενοπυριδίνη **34** και 2-χλωροβενζαλδεΐδη **47**. Ακολουθώντας υδρόλυση την ένωση **56** λήφθηκε το αμίδιο **58** το οποίο μετατράπηκε στο ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης (±)-1 (Σχήματα 12 και 13). Η συνολική απόδοση αυτής της πορείας είναι μόνο 22%



**Σχήμα 12:** Πρώτη βελτιωμένη πορεία για την βιομηχανική παραγωγή του ρακεμικού μίγματος της κλοπιδογρέλης **1**.

Η δεύτερη βελτιωμένη πορεία προς την κλοπιδογρέλη **1**, κάνει χρήση της αντίδρασης μεταξύ 2-(2-(θειενυλο)αιθανόλης **59** και του *p*-τολουολισουλφόνυλο χλωριδίου προς τον σουλφόνυλο εστέρα **60**. Ακολουθεί η αντίδραση του εστέρα **60** με την βενζυλαμίνη **52**, η οποία έδωσε την δευτεροταγή αμίνη **61**. Προσθήκη της **61** στην φορμαλδεΐδη και ακολούθως ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση οδήγησε στο ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης ( $\pm$ )-**1**.



**Σχήμα 13:** Δεύτερη βελτιωμένη πορεία για την βιομηχανική παραγωγή του ρακεμικού μίγματος της κλοπιδογρέλης (±)-1.

Τα μειονεκτήματα των παραπάνω δύο πορειών είναι τα εξής<sup>15</sup>:

α) η συμπύκνωση της 2-χλωροβενζαλδεΐδης **47** (Σχήμα 12) με την υδροχλωρική τετραϋδροθειενοπυριδίνη **34** σε υδατικό μέσο οδηγεί στη δημιουργία σβωλών τόσο κατά την διάρκεια της αντίδρασης όσο και κατά την επεξεργασία του διαλύματος ενώ η αντικατάσταση του νερού με οργανικούς διαλύτες, όπως μεθανόλη και τολουόλιο, οδήγησε σε μέτριες αποδόσεις.

β) Η απομόνωση του αμιδίου **58** (Σχήμα 12) περιλαμβάνει επίπονες διαδικασίες εκχύλισης, έκπλυσης, εξάτμισης του διαλύτη και απομόνωσης του στερεού, χρησιμοποιώντας μη πολικούς διαλύτες όπως εξάνιο.

γ) Επίσης, η σύνθεση του αμιδίου **58** περιλαμβάνει τη χρήση ενός συστήματος πολλών διαλυτών, κάνοντας τη διαδικασία ακατάλληλη για βιομηχανική παραγωγή.

δ) Η μετατροπή του (+)-εναντιομερούς της αμιδικής ένωσης **58** σε κλοπιδογρέλη **1**, σε όξινες συνθήκες και σε υψηλές θερμοκρασίες, οδηγεί σε ρακεμοποίηση.

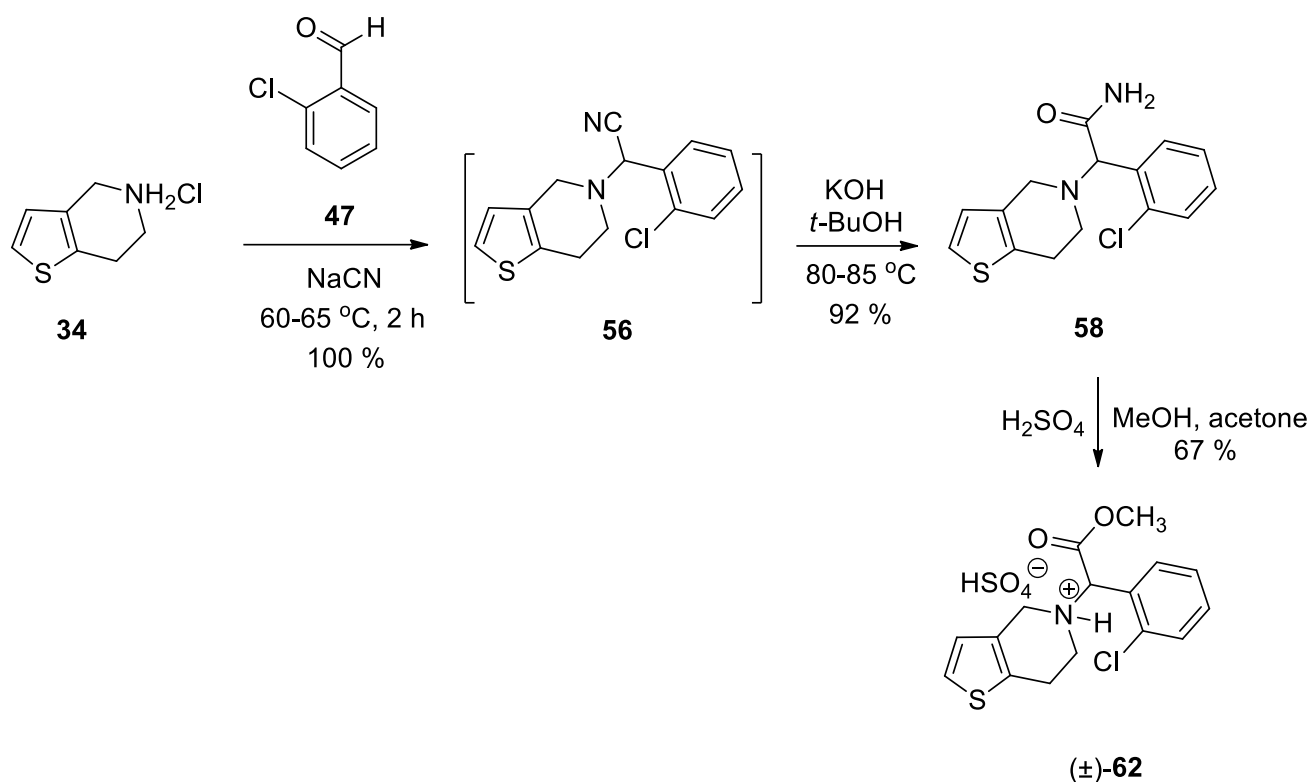
ε) Επίσης η μετατροπή του αμιδίου **58** στο ρακεμικό μίγμα της κλοπιδογρέλης ( $\pm$ )-**1** γίνεται σε χαμηλή απόδοση.

ζ) Συμβαίνει ρακεμοποίηση κατά τη συμπύκνωση της ένωσης **60** και **52**.

η) Τέλος απαιτούνται μεγάλοι όγκοι ακριβών και μερικώς ανακτούμενων διαλυτών όπως διαιθυλαιθέρας, οξικός *t*-βουτυλεστέρας, οξικός αιθυλεστέρας κ.α. για την σύνθεση της ένωσης **61**.

Έτσι έγιναν προσπάθειες για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών, με όσο το δυνατόν χαμηλότερο κόστος, υψηλές αποδόσεις και με οικολογικότερες διαδικασίες για την παραγωγή της κλοπιδογρέλης και του θειικού άλατός της.

Στο Σχήμα 14, φαίνονται οι βελτιωτικές παρεμβάσεις της ήδη γνωστής συνθετικής πορείας (Σχήμα 12). Στο πρώτο βήμα της κυανίωσης του άλατος **34** γίνεται χρήση των ίδιων αντιδραστηρίων, αλλά στις συνθήκες της αντίδρασης δεν χρησιμοποιείται όξινο θειώδες νάτριο ( $\text{NaHSO}_3$ ), ενώ η θερμοκρασία έχει αυξηθεί στους 60-65 °C και το νιτρίλο προϊόν **56** δεν απομονώνεται αλλά υδρολύεται στη συνέχεια προς το αμίδιο **58**. Η εστεροποίηση του αμιδίου **58** με διαλύτες μεθανόλη και ακετόνη και θειικό οξύ δίνει το ρακεμικό μίγμα της θειϊκής κλοπιδογρέλης ( $\pm$ )-**62** σε 67% απόδοση. Η συνολική απόδοση είναι 61%, δηλαδή 39% μεγαλύτερη από την συνολική απόδοση της πορείας του Σχήματος 12.



**Σχήμα 14:** Διορθωτικές παρεμβάσεις της συνθετικής πορείας του ήδη υπάρχοντος σχήματος **12**.

Όσο αφορά τη δεύτερη συνθετική πορεία (Σχήμα 13) έγιναν οι εξής βελτιώσεις:

α) Για την αποφυγή σχηματισμού σβωλών, προστέθηκε η *o*-χλωροβενζαλδεΐδη **47** και η υδροχλωρική τετραϋδροθειενοπυριδίνη **34** σε υδατικό διάλυμα κυανιούχου νατρίου στους 25-35 °C.

β) Οι χρονοβόρες διαδικασίες απομόνωσης της ένωσης **58** απλοποιήθηκαν με απομόνωση του στερεού απευθείας από το μίγμα της αντίδρασης μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης.

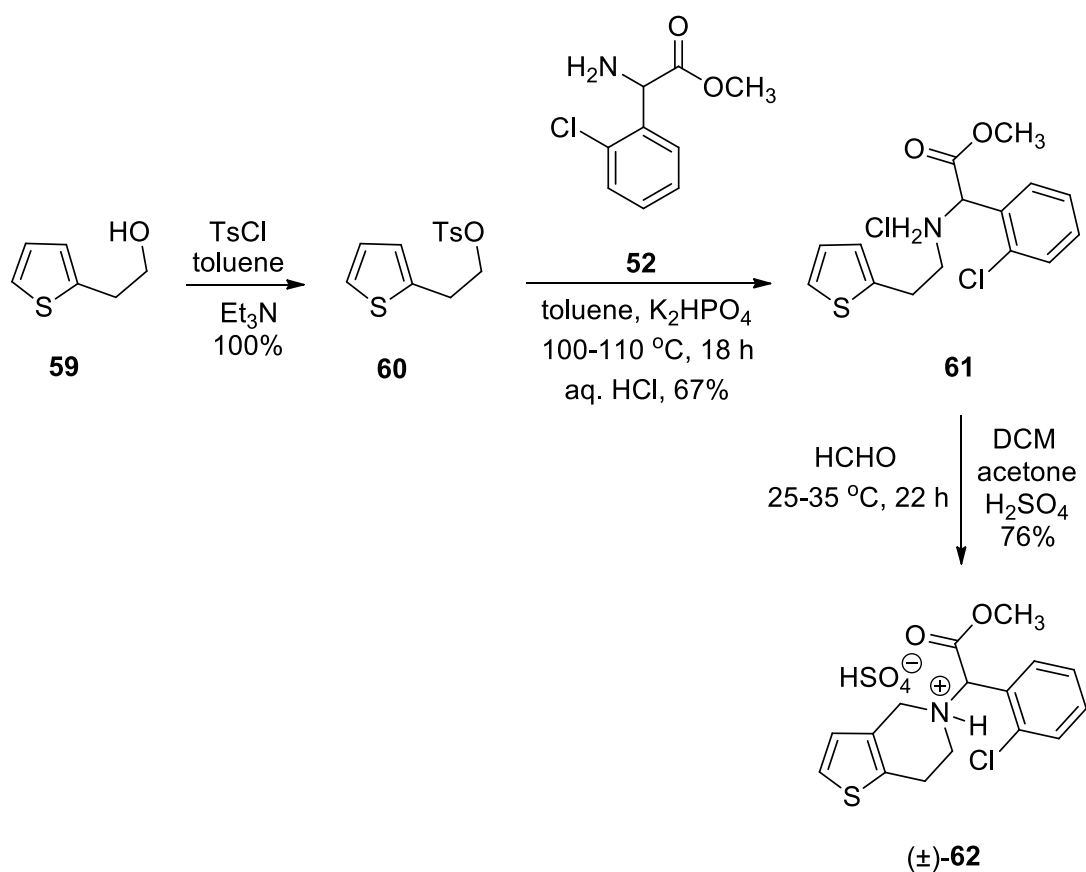
γ) Η αμιδική ένωση **58** μετατρέπεται στην ρακεμική (±)-κλοπιδογρέλη **1** χωρίς να διαχωριστεί πρώτα το ρακεμικό αμίδιο **58**.

δ) Η αντίδραση του αμιδίου **58** σε μεθανόλη παρουσία θεικού οξέος και θεικού διμεθυλίου προς τον μεθυλεστέρα της (±)-κλοπιδογρέλης **1** πραγματοποιείται με απόδοση 67 %.

ε) Τέλος, το επιθυμητό εναντιομερές της κλοπιδογρέλης **1** διαχωρίζεται από το ρακεμικό μίγμα χρησιμοποιώντας το καμφοροσουλφονικό οξύ (CSA) ως αντιδραστήριο διαχωρισμού εναντιομερών. Το οξινο θεικό άλας της κλοπιδογρέλης **62** σχηματίζεται με την προσθήκη θεικού οξέος.



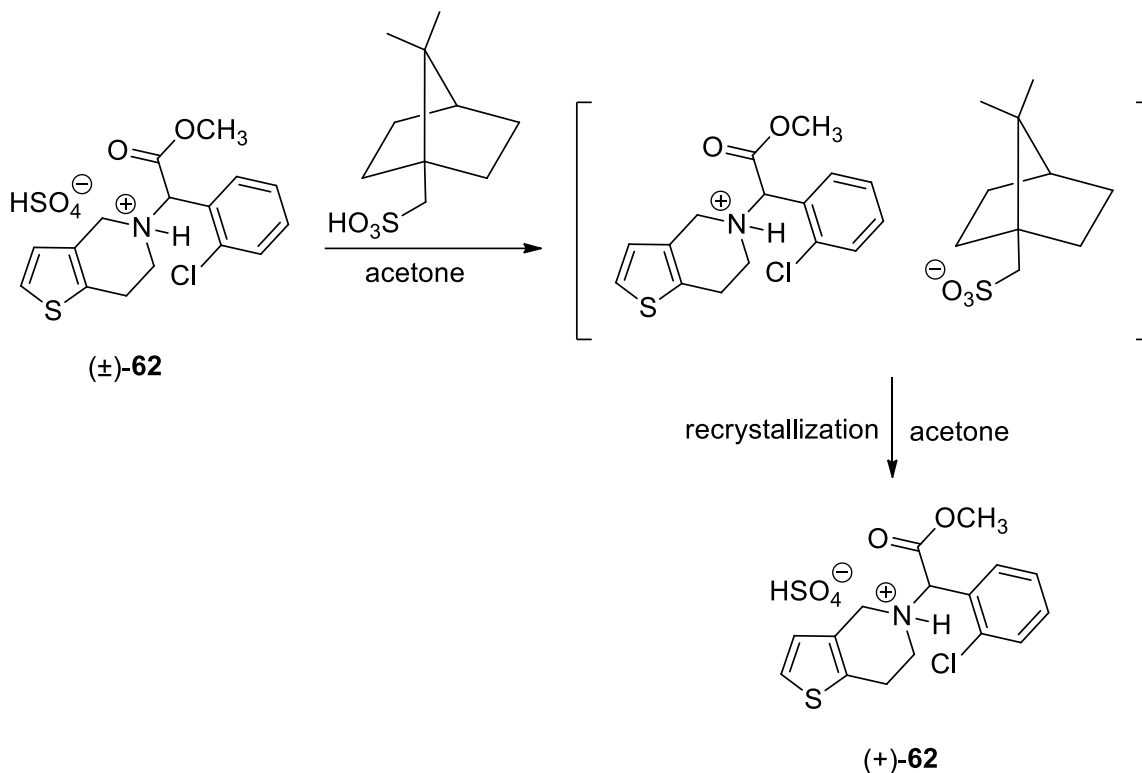
Αναφορικά με τη δεύτερη συνθετική πορεία (Σχήμα 13) οι παρεμβάσεις που έγιναν απεικονίζονται στο παρακάτω Σχήμα. Στο πρώτο βήμα, η αντίδραση μεταφοράς φάσης έχει αντικατασταθεί από τολουόλιο και τριαιθυλαμίνη αυξάνοντας αισθητά την απόδοση του προϊόντος **60** από 48% σε 100%. Η αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης της ένωσης **60** και της βενζυλαμίνης **52** δίνει το υδροχλωρικό άλας της δευτεροταγούς αμίνης **61**, η οποία με φορμαλδεϋδη και θειικό οξύ υπόκειται σε προσθήκη και κυκλοποίηση προς τη ρακεμική θειική κλοπιδογρέλη ( $\pm$ )-**62**. Η συνολική απόδοση αυτής της συνθετικής πορείας είναι 51%.



**Σχήμα 15:** Διορθωτικές παρεμβάσεις της συνθετικής πορείας του ήδη υπάρχοντος Σχήματος 13.

Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι το καθαρό εναντιομερές της (+)-κλοπιδογρέλης είναι αυτό που αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενώ η (-)-κλοπιδογρέλη είναι μη δραστική και μεταξύ των δύο η δεύτερη είναι 40 φορές λιγότερο ανεκτική στον οργανισμό. Συνεπώς ενδείκνυται η χορήγηση της (+)-κλοπιδογρέλης. Για το λόγο αυτό, η φαρμακευτική εταιρία Sanofi χρησιμοποιεί τον παρακάτω τρόπο διαχωρισμού των εναντιομερών (Σχήμα 16), ήτοι μέσω του σχηματισμού διαστερομερών αλάτων. Η ρακεμική θειική κλοπιδογρέλη

(±)-**62** αντιδρά με το εναντιομερές του (-)-καμφορα-10-σουλφονικού οξέος σε ακετόνη για να δώσει το αντίστοιχο διαστερομερές άλας, το οποίο ανακρυσταλλώνεται από ακετόνη προς την εναντιομερικά καθαρή (+)-θειική κλοπιδογρέλη **62**.

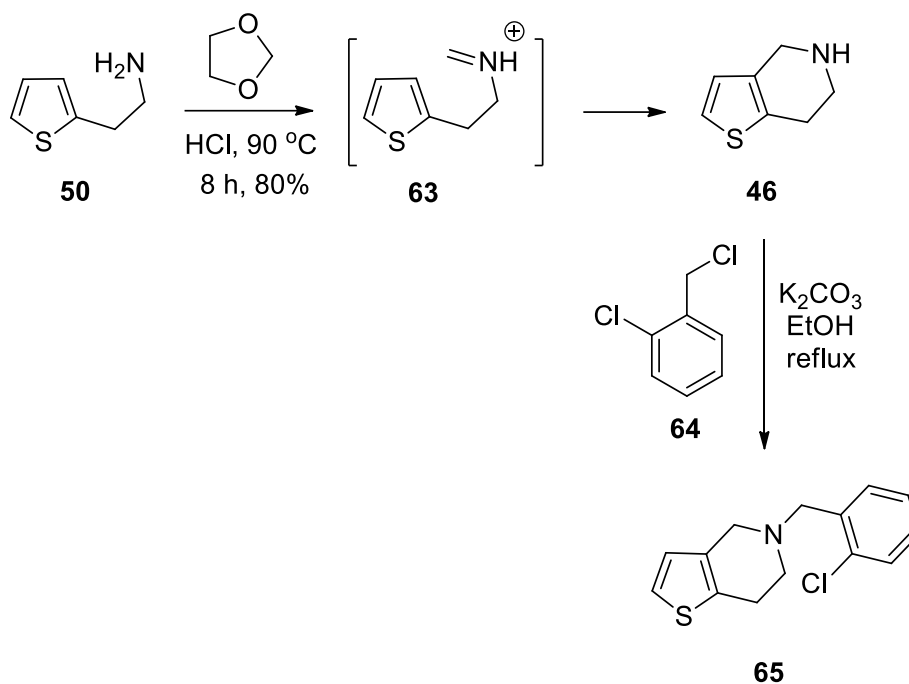


**Σχήμα 16:** Διαχωρισμός της ρακεμικής θειικής κλοπιδογρέλης (±)-**62** στο εναντιομερές (+)-θειική κλοπιδογρέλη (+)-**62**.

### 2.3 Σύνθεση τικλοπιδίνης

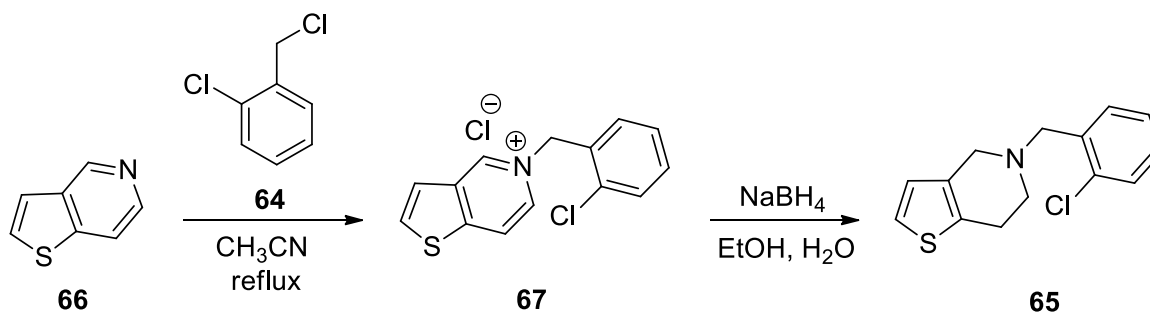
Μια συνθετική πορεία για την σύνθεση της τικλοπιδίνης **65** (Σχήμα 17)<sup>13</sup>, περιλαμβάνει μια S<sub>N</sub>2 υποκατάσταση του 2-χλωροβενζυλο χλωριδίου **64** με την τετραϋδροθειενοπυριδίνη **46**. Το πυρηνόφιλο **46** συντέθηκε από την 2-θειοφαιν-2-υλοαιθυλαμίνη **50** με την επίδραση του 1,3-διοξολανίου, παρουσία πυκνού υδροχλωρίου. Το 1,3-διοξολάνιο έδωσε καλύτερες αποδόσεις από ό,τι με χρήση φορμαλδεΰδης, παραφορμαλδεΰδης ή 1,3,5-τριοξανίου.

Υπάρχει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον για τη μετατροπή της ένωσης **50** στην ένωση **46**, καθώς αυτή αρχικά περιλαμβάνει τον σχηματισμό της αντίστοιχης βάσης Mannich **63**, η οποία στην συνέχεια υπόκειται σε μια Pictet-Spengler αντίδραση για να δώσει τον κλειστό πλέον δακτύλιο της ένωσης **46**.



**Σχήμα 17:** Σχηματική απεικόνιση της συνθετικής πορείας που ακολουθήθηκε για την σύνθεση της τικλοπιδίνης **65**.

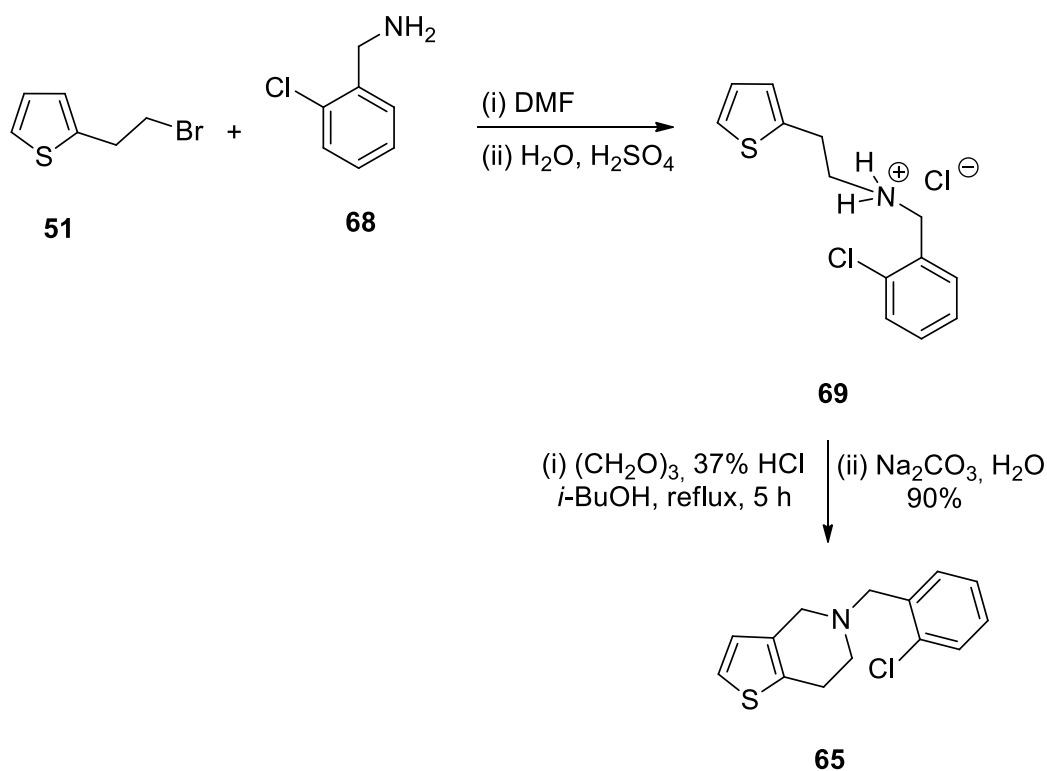
Μια άλλη πορεία που οδηγεί επίσης στη σύνθεση της τικλοπιδίνης **65** (Σχήμα 18)<sup>13</sup>, περιλαμβάνει μια S<sub>N</sub>2 υποκατάσταση του 2-χλωροβενζυλο χλωριδίου **64** με την αρωματική, θειενοπυριδίνη **66**, όπου παράγεται το θειενοπυριδινικό άλας του υδροχλωρίου **67**. Η τικλοπιδίνη **65** παραλαμβάνεται από την αντίδραση του πυριδινικού άλατος **67** με αναγωγή με βοροϋδρίδιο του νατρίου.



**Σχήμα 18:** Εναλλακτική πορεία για την σύνθεση της τικλοπιδίνης **65**.

Όπως προαναφέρθηκε και στην σύνθεση της κλοπιδογρέλης **1**, έτσι και για τη σύνθεση της τικλοπιδίνης **65** χρησιμοποιείται η ένωση 2-θειοφαιν-2-υλοαιθυλαμίνη **50**, της οποίας η

σύνθεση είναι δύσκολη αλλά και οικονομικά ασύμφορη. Η RPG Life Science εκτός από το νέο τρόπο σύνθεσης της κλοπιδογρέλης **1** ανέπτυξε νέο τρόπο σύνθεσης της τικλοπιδίνης **65**, χωρίς τη χρήση της 2-θειοφαιν-2-υλοαιθυλαμίνης **50**<sup>13</sup>. Έτσι, μια S<sub>N</sub>2 υποκατάσταση του 2-(2-βρωμοαιθυλο)θειοφαινίου **51** από την 2-χλωροβενζυλαμίνη **68** σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο έδωσε, μετά από επεξεργασία και οξίνιση με θειικό οξύ, τη δευτεροταγή αμίνη **69**. Η τελευταία, κατά την αντίδρασή της με το 1,3,5-τριοξάνιο σε *t*-βουτανόλη, παρουσία 37% πυκνού υδροχλωρίου σε θερμοκρασία βρασμού, έδωσε την τικλοπιδίνη **65**, σε πολύ καλή απόδοση.



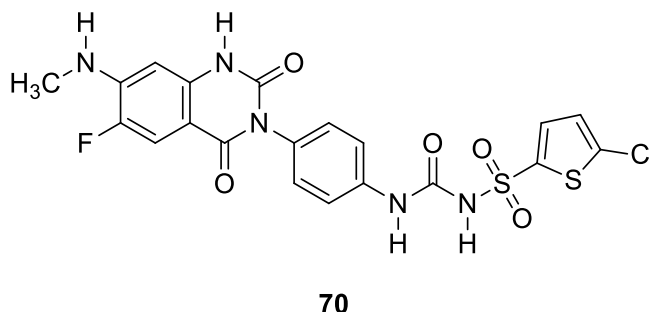
**Σχήμα 19:** Εναλλακτική σύνθεση της τικλοπιδίνης **65** χωρίς τη χρήση της ένωσης **50** από την RPG Life Science.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Ουρίες καλούνται οι οργανικές ενώσεις που περιέχουν δύο αμινο-ομάδες συνδεδεμένες σε μια καρβonyλο-ομάδα, με γενικό τύπο:  $R^1R^2NCONR^3R^4$ . Στους ζωντανούς οργανισμούς, η ουρία ( $H_2NCONH_2$ ) σχηματίζεται στο ήπαρ, μέσω του κύκλου της ουρίας, από την αμμωνία που παράγεται κατά την απαμίνωση των αμινοξέων.

Οι ουρίες βρίσκουν εφαρμογή σήμερα σε πολλούς κλάδους. Σε φαρμακευτικό επίπεδο χρησιμοποιούνται ως κύρια συστατικά για την δημιουργία προϊόντων αισθητικής, καθώς και αλοιφών για δερματολογικές παθήσεις. Επιπλέον, οι ουρίες χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση διουρητικών φαρμάκων. Πρόσφατα με την σύνθεση της εληνογρέλης **70** (φάρμακο με αντιαιμοπεταλιακή δράση), άνοιξε ένας νέος δρόμος για την δημιουργία παραγώγων ουρίας, με πιθανή αντιαιμοπεταλιακή δράση<sup>16</sup>.

### 3.1 Εληνογρέλη



Εικόνα 7: Η εληνογρέλη **70**.

Η εληνογρέλη **70** είναι ένα φαρμακευτικό σκεύασμα σε κλινικό στάδιο, που δρα αντιαιμοπεταλιακά ως αναστολέας του P2Y<sub>12</sub> υποδοχέα. Δρα παρόμοια με την τικαγρελόρη **3**, σε αντίθεση με την κλοπιδογρέλη **1**, η εληνογρέλη **70** είναι ένας αναστρέψιμος αναστολέας. Το πλεονέκτημα της εληνογρέλης **70** είναι ότι δρα γρήγορα (περίπου 12 ωρών), ενώ δεν χαρακτηρίζεται ως προφάρμακο, καθώς είναι φαρμακολογικά ενεργό<sup>17</sup>. Παράγεται από τις φαρμακευτικές εταιρίες Portola Pharmaceuticals Inc. και Novartis AG<sup>18</sup>. Χορηγείται ενδοφλέβια αλλά και από το στόμα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και

προλαμβάνει τα δευτερογενή θρομβωτικά επεισόδια. Δυστυχώς, ανατρέχοντας στην διεθνή βιβλιογραφία δεν κατέστη εφικτή η αντλήση πληροφοριών σχετικά με την σύνθεσή της, καθώς είναι ένα τελείως καινούργιο φάρμακο.

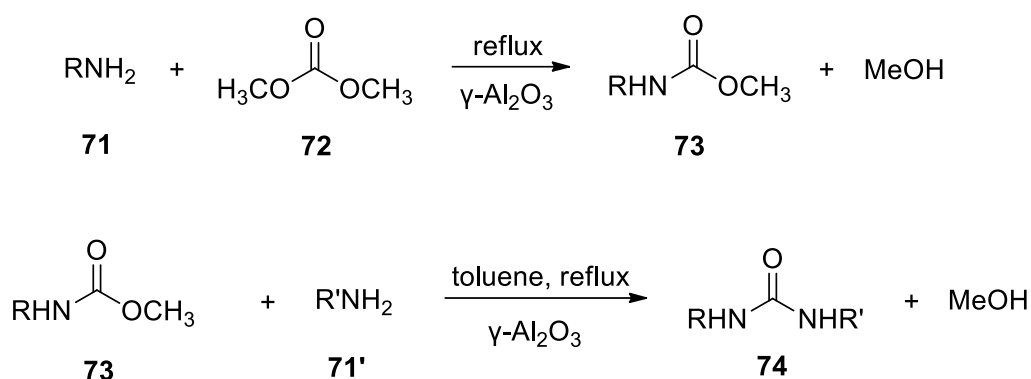
### 3.2 Σύνθεση ουριών

#### 3.2.1 Σύνθεση ουριών από καρβαμίδια

Η Vauthey και οι συνεργάτες της<sup>19</sup>, το 2000 πρότειναν τον σχηματισμό ουριών μέσω της αντίδρασης μεθυλοκαρβαμιδίων **73** με αμίνες **71'** (Σχήμα 20). Ο σχηματισμός μεθυλοκαρβαμιδίων **73** πραγματοποιείται με την σειρά του από αμίνες **71**, οι οποίες αντιδρούν με ανθρακικά διμεθύλια **72**. Οι δυο αυτές αντιδράσεις πραγματοποιούνται χρησιμοποιώντας ως καταλύτη την κρυσταλλική κυβική μορφή του οξειδίου του αργιλίου(III) το  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ , το οποίο είναι πιο δραστικό από τις άλλες μορφές.

Η ερευνητική αυτή ομάδα ανέπτυξε ουσιαστικά μια νέα μέθοδο, η οποία επιτρέπει την άμεση σύνθεση μεθυλοκαρβαμιδίων **73** από πρωτοταγείς αμίνες **71** και ανθρακικό διμεθύλιο **72**. Τα μεθυλοκαρβαμίδια **73** μπορούν να μετατραπούν σε συμμετρικές ή ασύμμετρες ουρίες **74**, μετά την αντίδραση τους με αμίνες **71'**.

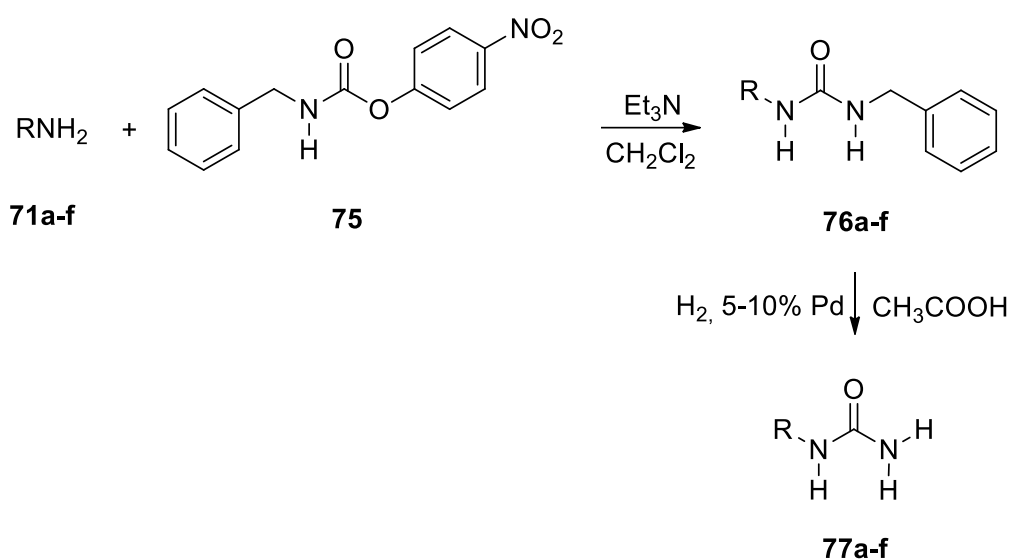
Θεωρητικά οι αντιδράσεις αυτές, μπορούν να πραγματοποιηθούν και χωρίς καταλύτη, όμως στην πράξη είναι πολύ αργές. Για το λόγο αυτό, δοκιμάστηκαν ανόργανοι καταλύτες, όπως ζεόλιθοι και ενώσεις αλουμινίου. Καλύτερα αποτελέσματα προέκυψαν με τη χρήση  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  για την κατάλυση και των δύο αντιδράσεων.



Σχήμα 20: Σύνθεση ουριών από καρβαμίδια με χρήση  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$

Η σπουδαιότητα αυτής της συνθετικής πορείας είναι ότι το ανθρακικό διμεθύλιο **72** είναι εύκολο στην διαχείριση του, είναι φθινό και είναι υψηλής καθαρότητας αντιδραστήριο. Επιπλέον, το μοναδικό παραπροϊόν που προκύπτει είναι η μεθανόλη.

Επίσης, το 2001 ο Liu και οι συνεργάτες του<sup>20</sup>, πρότειναν μια πρωτότυπη σύνθεση μονοϋποκατεστημένων ουριών (Σχήμα 21). Δοκίμασαν διάφορες αμίνες, διατηρώντας ως αντιδρών το 4-νιτροφαινυλο-*N*-βενζυλοκαρβαμίδιο **75**, κατάφεραν σε δύο στάδια, χρησιμοποιώντας αρχικά τριαιθυλαμίνη και εφαρμόζοντας ακολούθως καταλυτική υδρογόνωση ( $H_2$ , 5-10% Pd) στην ουρία **76**, να συνθέσουν τις επιθυμητές πρωτοταγείς ουρίες **77a-f**.



**Σχήμα 21:** Σύνθεση πρωτοταγών ουριών από τον Liu και τους συνεργάτες του.

Πρωτοταγείς αμίνες, όπως η κυκλοεξαμίνη **71b** και η κυκλοεξανομεθυλαμίνη **71a**, δίνουν τις αντίστοιχες ουρίες **76b** και **76a**, σε μόλις ένα στάδιο και σε απόδοση 93% και 92%, αντίστοιχα. Επίσης, και οι δευτεροταγείς αμίνες φαίνεται να είναι εξίσου αποδοτικές. Για παράδειγμα, η 1-αμινοπιπεριδίνη **71c** δίνει την υποκατεστημένη ουρία **76c** σε απόδοση 96%. Στις αμίνες όπου το στερεοχημικό φαινόμενο είναι ιδιαίτερα έντονο, όπως για παράδειγμα στην *t*-βουτυλαμίνη **71d**, οι αποδόσεις δε μειώνονται ιδιαίτερα.

Στον αντίποδα, οι λιγότερο πυρηνόφιλες αμίνες, όπως η ανιλίνη **71e**, απαιτούν περισσότερο χρόνο αντίδρασης. Το θετικό σε αυτήν την πορεία, είναι ότι τα προϊόντα είναι σχεδόν απολύτως καθαρά και δεν απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός τους.

Αριθμός ένωσης	R	Συνθήκες	Απόδοση 1 <sup>ου</sup> σταδίου	Απόδοση 2 <sup>ου</sup> σταδίου
<b>71a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 min	92%	100%
<b>71b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 30 min	93%	100%
<b>71c</b>	<i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 50 min	96%	100%
<b>71d</b>	<i>t</i> -Bu	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 30 min	91%	100%
<b>71e</b>	Ph	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 6 h	83%	100%
<b>71f</b>	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 45 min	92%	100%

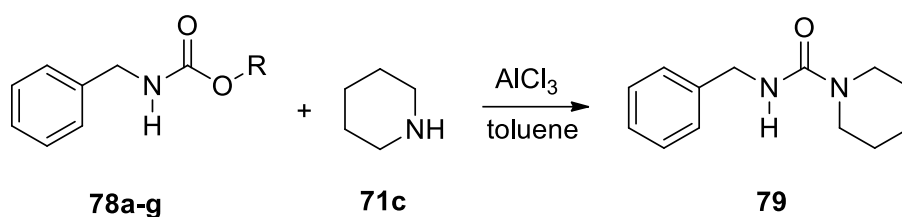
**Πίνακας 1**

Το 2004 ο Lee και οι συνεργάτες του<sup>21</sup>, κατάφεραν να συνθέσουν ουρίες έχοντας ως αντιδρώντα καρβαμίδια και αμίνες και χρησιμοποιώντας αυτή τη φορά τριχλωριούχο αργίλιο (AlCl<sub>3</sub>) (Σχήμα 22).

Οι ουρίες που λαμβάνονται με αυτή την αντίδραση είναι δι-, τρι- και τετρα-υποκατεστημένες, ξεκινώντας από πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες και προστατευμένα καρβαμίδια, παρουσία στοιχειομετρικής ποσότητας τριχλωριούχου αργιλίου.

Οι ερευνητές μελέτησαν μια σειρά από ευρέως χρησιμοποιούμενες προστατευτικές ομάδες καρβαμιδίων όπως οι εξής: μέθυλο **78a**, Boc **78b**, Cbz **78c**, Alloc **78d**, Troc **78e**, Fmoc **78f**, Teoc **78g** (Πίνακας 2). Στα περισσότερα παραδείγματα η αντίδραση των καρβαμιδίων **78** με την πιπεριδίνη **71c** παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου, η αντίστοιχη ουρία **79** σχηματίζεται σε πολύ καλή απόδοση, σε 2-5 ώρες και σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 22). Όταν, όμως, χρησιμοποιήθηκε ως προστατευτική ομάδα η Boc **78b**, τότε οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σε θερμοκρασία δωματίου η αντίδραση ήταν πολύ αργή. Η λύση στο πρόβλημα αυτό δόθηκε μέσω της θέρμανσης του διαλύματος στους 50 °C, όπου η αντίδραση ολοκληρώθηκε μέσα σε 1 ώρα και 30 λεπτά. Το μοναδικό προστατευμένο καρβαμίδιο που έδωσε χαμηλή απόδοση (34%) ήταν αυτό με την Fmoc ομάδα **78f**, κάτι που οφείλεται στην αστάθεια της Fmoc ομάδας.





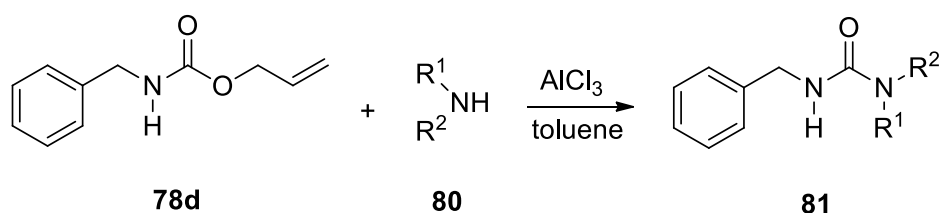
**Σχήμα 22:** Αντίδραση προστατευμένων καρβαμιδίων με πιπεριδίνη.

Αριθμός ένωσης	R	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση %
<b>78a</b>	CH <sub>3</sub>	Θερμοκρασία δωματίου	2.5	78%
<b>78b</b>	<i>t</i> -Butyl	50 °C	1.5	92%
<b>78c</b>	Bn	Θερμοκρασία δωματίου	3.5	93%
<b>78d</b>	Allyl	Θερμοκρασία δωματίου	2	89%
<b>78e</b>	Cl <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub>	Θερμοκρασία δωματίου	2	96%
<b>78f</b>	Fluorenyl methyl	80 °C	2	34%
<b>78g</b>	CH <sub>3</sub> Si(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	80 °C	5	90%

**Πίνακας 2:** Χρόνος αντίδρασης και απόδοση της ουρίας **79** από την αντίδραση διαφόρων προστατευμένων καρβαμιδίων **78** με την πιπεριδίνη.

Ακόμη διερευνήθηκε η επίδραση της πυρηνοφιλίας και των στερεοχημικών φαινομένων διάφορων υποκατεστημένων αμινών (Σχήμα 23). Για παράδειγμα, όταν η βουτυλαμίνη **80a** αντιδρά με το βενζυλοκαρβαμικό αλλύλιο **78d**, η αντίστοιχη ουρία **80a** σχηματίζεται σε απόδοση 99% μετά από θέρμανση 1 ώρας στους 50 °C. Επίσης, όταν χρησιμοποιήσαν την βενζυλαμίνη **80b**, η αντίστοιχη σχηματιζόμενη ουρία **81b** δημιουργήθηκε μέσα σε 30 λεπτά. Κάνοντας όμως χρήση λιγότερο πυρηνόφιλων αμινών, όπως στην περίπτωση της ανιλίνης **80d**, ο χρόνος για την ολοκλήρωση της αντίδρασης ανήλθε στις 4 ώρες και η απόδοση μειώθηκε στο 83%. Τέλος, στην περίπτωση της στερεοχημικά παρεμποδισμένης

διφαινυλαμίνης **80f**, χρειάστηκαν 2 ώρες και υψηλή θερμοκρασία (110 °C), προκειμένου να ολοκληρωθεί η αντίδραση.



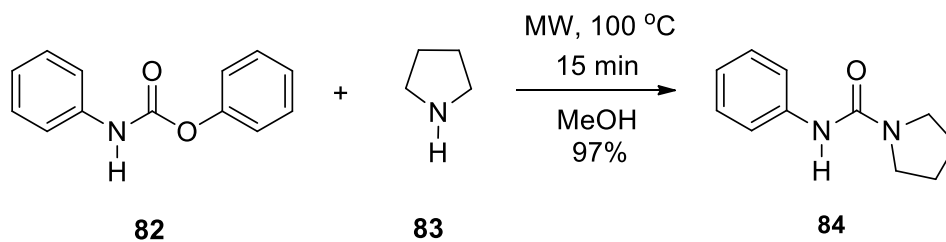
**Σχήμα 23:** Αντίδραση προστατευμένων καρβαμιδίων με αμίνες.

Αριθμός ένωσης	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρες)	Προϊόν	Απόδοση %
<b>80a</b>	Bu	H	50 °C	0.5	<b>81a</b>	99%
<b>80b</b>	Bn	H	50 °C	0.5	<b>81b</b>	94%
<b>80c</b>	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	50 °C	1	<b>81c</b>	94%
<b>80d</b>	Ph	H	50 °C	4	<b>81d</b>	83%
<b>80e</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	50 °C	5	<b>81e</b>	95%
<b>80f</b>	Ph	Ph	110 °C	2	<b>81f</b>	97%

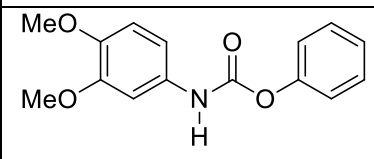
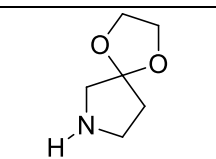
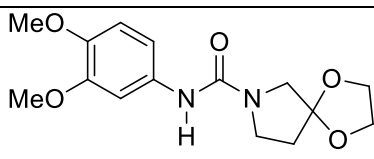
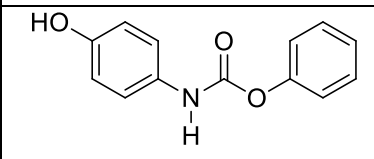
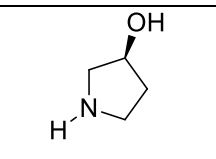
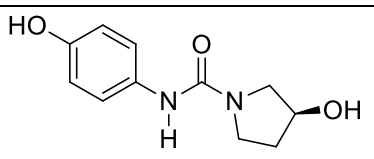
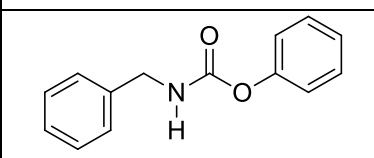
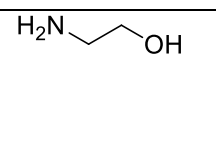
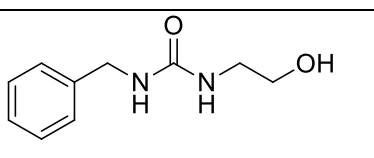
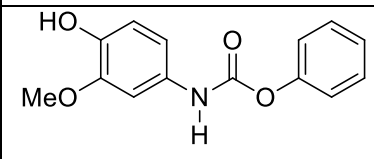
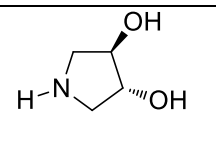
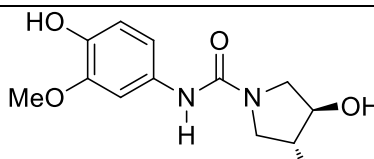
**Πίνακας 3**

Οι Bridgeman και Tomkinson το 2006<sup>22</sup>, ξεκινώντας από τα αρυλοκαρβαμιδικά φαινύλια **85-88** και τις αμίνες **89-92** μπόρεσαν με χρήση μικροκυμάτων και όχι μόνο να συνθέσουν δι-, τρι- και τέτρα-υποκατεστημένες ουρίες (Σχήμα 24, Πίνακας 4). Τα πιο σημαντικά σημεία σε αυτή την σύνθεση είναι ότι οι μη προστατευμένες υδροξυλομάδες παραμένουν ανέπαφες και οι αποδόσεις των αντιδράσεων είναι πολύ υψηλές >90%. Οι ουρίες που παραλαμβάνονται είναι ασύμμετρες, ενώ η μέθοδος περιλαμβάνει τη χρήση μικροκυμάτων ισχύος 50W στους 100 °C για 15 λεπτά.

Για παράδειγμα (Σχήμα 24), η αντίδραση του φαινυλοκαρβαμιδικού φαινυλίου **82** με ένα ισοδύναμο πυρρολιδίνης **83**, με την επίδραση των μικροκυμάτων στα 50W και στους 100 °C για 15 λεπτά, έδωσε την επιθυμητή ουρία **84** σε απόδοση 97%, χωρίς να απαιτηθεί περαιτέρω επεξεργασία για τον καθαρισμό της.



**Σχήμα 24:** Αντίδραση σχηματισμού ουρίας από αμίνη και φαίνυλο καρβαμίδιο.

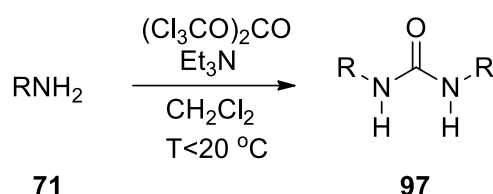
Καρβαμίδιο	Αμίνη	Ουρία	Απόδοση
 <p style="text-align: center;"><b>85</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>89</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>93</b></p>	96%
 <p style="text-align: center;"><b>86</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>90</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>94</b></p>	93%
 <p style="text-align: center;"><b>87</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>91</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>95</b></p>	96%
 <p style="text-align: center;"><b>88</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>92</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>96</b></p>	93%

**Πίνακας 4:** Πίνακας απεικόνισης αντιδράσεων που έλαβαν χώρα από τους Bridgeman και Tomkinson.

### 3.2.2 Σύνθεση ουριών από αμίνες

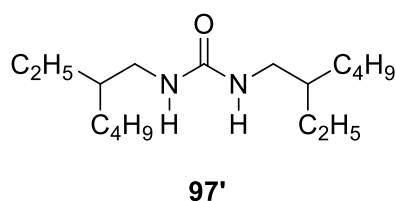
Το 2000 η Boileau και οι συνεργάτες της<sup>23</sup>, θέλησαν να μελέτησαν την επίδραση που έχουν οι διάφοροι διαλύτες στη δημιουργία ουριών, ξεκινώντας από αμίνες και χρησιμοποιώντας τριφωσγένιο και τριαιθλαμίνη (Σχήμα 25). Το τριφωσγένιο (το οποίο είχε

συντεθεί ήδη από το 1880), συνιστά ένα αποτελεσματικό και ασφαλές υποκατάστατο φωσγενίου, καθώς είναι μια σταθερή και μη τοξική κρυσταλλική ένωση. Κατά την αντίδραση ενός ισοδύναμου τριφωσγενίου και έξι ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης, σε διαλύτες όπως διχλωρομεθάνιο ή τετραϋδροφουράνιο, παράγονται εν τω γεννάσθαι τρία ισοδύναμα φωσγενίου.



**Σχήμα 25:** Σχηματισμός ουριών από αμίνες, με τριφωσγένιο και τριαιθυλαμίνη σε διχλωρομεθάνιο.

Οι ερευνητές μελέτησαν την διαλυτικότητα του **97'**, η οποία έχει μεγάλη διαλυτότητα σε πολλούς μη πολικούς διαλύτες. Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω αντιδραστήρια, δοκίμασαν διαλύτες όπως το επτάνιο, τον τετραχλωράνθρακα και το διχλωρομεθάνιο για να κρίνουν ποιος είναι ο καταλληλότερος διαλύτης σε σχέση με τη συγκέντρωση της σχηματιζόμενης διαλυτικότητας. Διαπίστωσαν, λοιπόν, ότι στο διχλωρομεθάνιο το διάλυμα είχε μικρό ιξώδες, ανεξάρτητα από το πόσο πυκνό ήταν, ενώ στο επτάνιο το ιξώδες αυξήθηκε δραστικά. Η συμπεριφορά του τετραχλωράνθρακα ήταν κάπου στο ενδιάμεσο του επτανίου και του διχλωρομεθανίου. Το συμπέρασμα λοιπόν είναι, ότι όσο πιο άπολος είναι ένας διαλύτης τόσο μεγαλύτερο γίνεται το ιξώδες της συγκεκριμένης αντίδρασης.

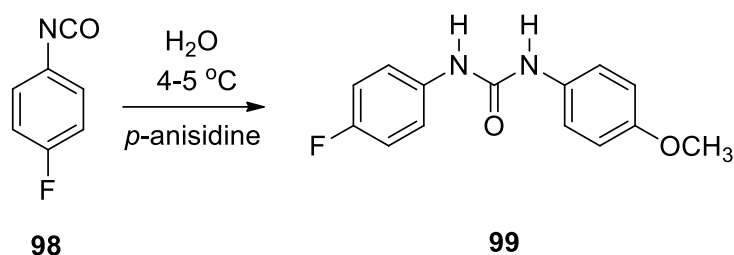


**Εικόνα 8:** Απεικόνιση της διαλυτικότητας του **97'**.

Το 2013 ο Mane και οι συνεργάτες του<sup>24</sup>, επικεντρώθηκαν στο να αναπτύξουν μια μέθοδο σύνθεσης ουριών, η οποία θα είναι όσο το δυνατόν πιο οικολογική, οικονομική και με υψηλές αποδόσεις. Μέχρι τότε χρησιμοποιούνταν κυρίως ενώσεις και αντιδραστήρια τα οποία είχαν

υψηλή τοξικότητα και περιβαλλοντικό αντίκτυπο. Οι περισσότερες προσεγγίσεις από άλλους ερευνητές περιείχαν τη χρήση φωσγενίου και διαφόρων αναλόγων του. Επίσης είχαν γίνει προσπάθειες για τη σύνθεση ουριών, ξεκινώντας από το φαινυλοισοκυανικό και έχοντας ως διαλύτες τους 1,4-διοξάνιο/νερό και πυριδίνη/νερό, οι οποίες απέτυχαν να δώσουν ως προϊόν την επιθυμητή 1,3-διφαινυλοουρία **97'** σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν πολύ αργές και απαιτήθηκαν 12-16 ώρες προκειμένου να ολοκληρωθούν.

Ο Mane και οι συνεργάτες του σκέφτηκαν ότι ίσως το πρόβλημα στις προαναφερθείσες πορείες ήταν η αστάθεια του ισοκυανικού στο νερό. Έτσι δοκίμασαν αρχικά την αντίδραση του 1-φθορο-4-ισοκυανοβενζολίου **98** με την *p*-μεθοξυανιλίνη σε υδατικό μέσο στους 22 °C και διαπίστωσαν ότι η αντίδραση είχε απόδοση 10%, ενώ χρειάστηκαν 10-15 ώρες για την ολοκλήρωσή της (Σχήμα 26). Όταν όμως επανέλαβαν το πείραμα σε χαμηλότερη θερμοκρασία, τότε η απόδοση εκτινάχθηκε και η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε μόλις 30 λεπτά. Η ίδια αντίδραση δοκιμάστηκε και σε μεγάλη κλίμακα με απόδοση 85% και χρόνο αντίδρασης 30 λεπτά.



**Σχήμα 26:** Σύνθεση της ουρίας **99** από 1-φθορο-4-ισοκυανοβενζόλιο **98** και την *p*-μεθοξυανιλίνη.

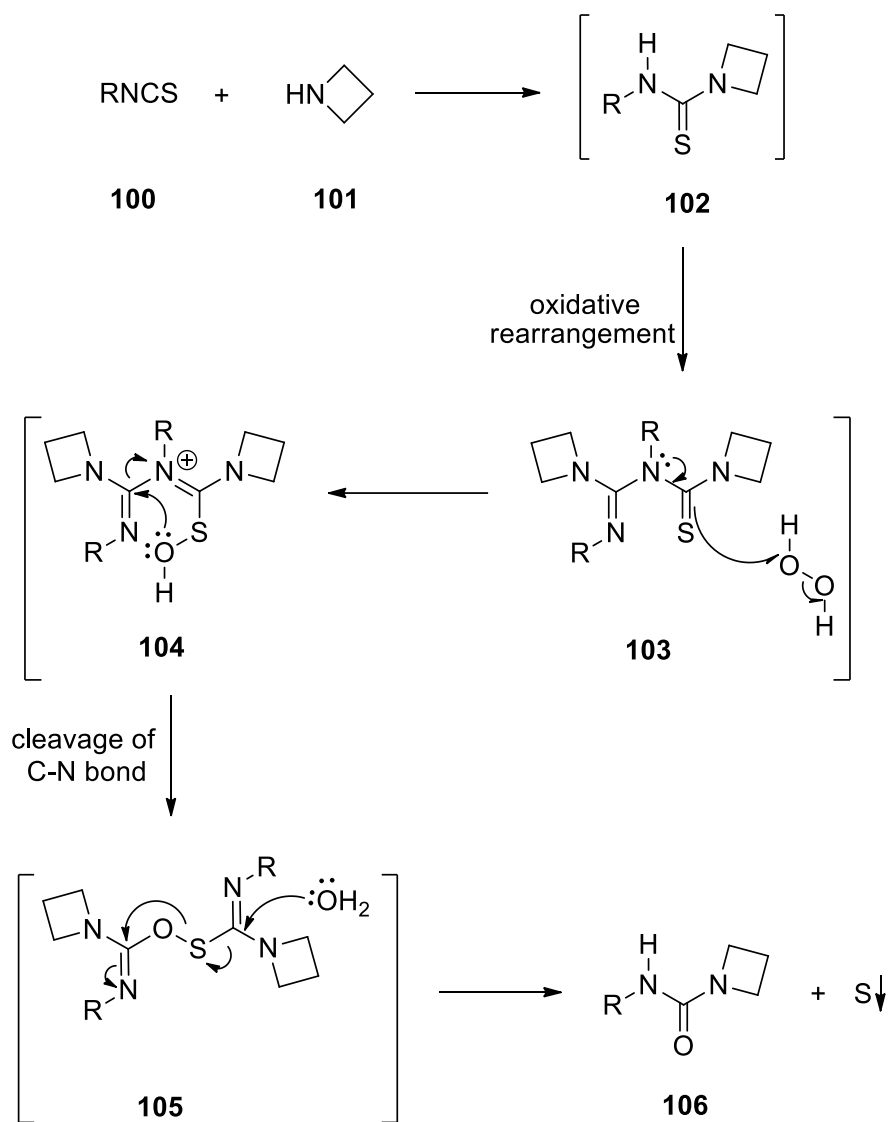
Με τις ίδιες συνθήκες δοκιμάστηκαν διάφορες μονοϋποκατεστημένες αμίνες, οι οποίες αντέδρασαν με το 1-φθορο-4-ισοκυανοβενζόλιο **98** και έδωσαν ουρίες σε απόδοση 80%. Καλές αποδόσεις προέκυψαν και με μερικώς διαλυτές αμίνες στο νερό, σε χαμηλή θερμοκρασία. Τέλος, η αντίδραση της 4-νιτροανιλίνης με το 1-φθορο-4-ισοκυανοβενζόλιο **98** απέτυχε, κάτι το οποίο πρέπει να οφείλεται στο γεγονός ότι η νιτρο-ομάδα μειώνει την πυρηνοφιλία της 4-νιτροανιλίνης. Η ίδια πορεία έχει γενικευθεί και για την σύνθεση θειοουριών και καρβαμιδίων.

Ο Jamir και οι συνεργάτες του, το 2011<sup>25</sup>, πρότειναν μια νέα μέθοδο σύνθεσης ουριών από ισοκυανικό φαινύλιο και δευτεροταγείς αμίνες. Για την σύνθεση ουριών χρησιμοποιούνται μεγάλες ποσότητες του τοξικού φωσγενίου, ενώ σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιείται μίγμα διοξειδίου του άνθρακα και μονοξειδίου του άνθρακα σε καταλυτικές ποσότητες.

Πέραν της τοξικότητας των δύο προαναφερθέντων οξειδίων του άνθρακα, εγκυμονεί ο κίνδυνος έκρηξης του μονοξειδίου του άνθρακα παρουσία οξυγόνου. Για τους λόγους αυτούς οι παραπάνω ερευνητές χρησιμοποίησαν υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο επιλεκτικά οξειδωτικό μέσο και εύκολο στην χρήση του.

Οι ερευνητές, επίσης, απέδειξαν ότι κατά την αντίδραση του ισοκυανικού με μια δευτεροταγή αμίνη σχηματίζεται εν τω γεννάσθαι μια θειουρία, η οποία στη συνέχεια με 2 ισοδύναμα υπεροξειδίου του υδρογόνου και με κάποιες ενδομοριακές ανακατατάξεις δίνει την επιθυμητή ουρία σε απόδοση περίπου 60%. Επειδή, όμως, υπάρχει περίσσεια θειουρίας που δεν αντέδρασε, προστίθενται ακόμα 2 ισοδύναμα υπεροξειδίου του υδρογόνου για την ολοκλήρωση της αντίδρασης. Ο μηχανισμός απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 27).

Γίνεται προσθήκη 2 μορίων κυκλοπροπυλαμίνης σε 2 μόρια ισοθειοκυανικού και μετά από οξειδωτική μετάθεση, η αντίδραση καταλήγει στην ενδιάμεση ένωση **103**, μέσω μιας θειουρίας, η οποία οξειδώνεται προς την **104**. Η υδροξυ-ομάδα της ενδιάμεσης ένωσης **104** προστίθεται στην ιμίνη προκαλώντας σχάση του δεσμού C-N και το μόριο μετατρέπεται στην ενδιάμεση ένωση **105**. Στο σημείο αυτό το νερό προσβάλλει την ιμίνη, ενώ ακολουθεί η διάσπαση των δεσμών C-S και S-O με την ταυτόχρονη αποβολή στοιχειακού θείου.

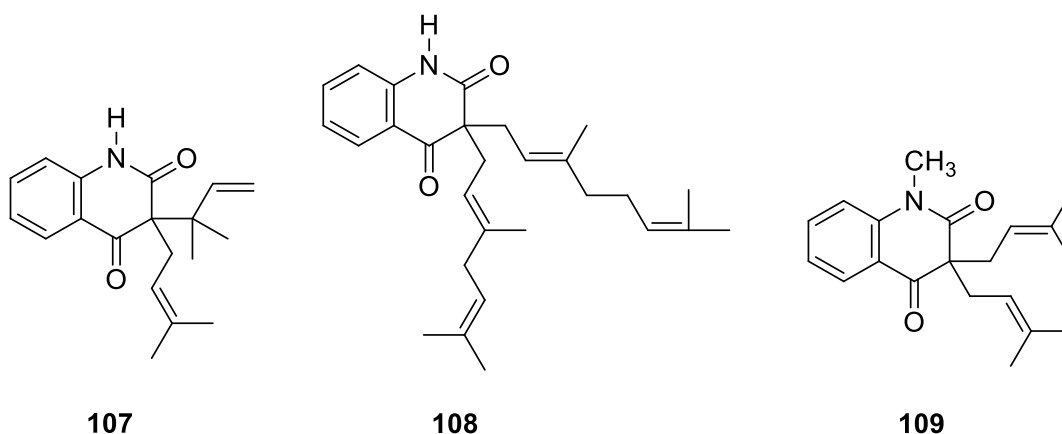


**Σχήμα 27:** Απεικόνιση του μηχανισμού σχηματισμού ουριών μέσω εν τω γεννάσθαι παραγόμενων θειοουριών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Οι 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες αποτελούν μια μοναδική κατηγορία ενώσεων που εκπροσωπούνται από εντυπωσιακά δομημένα φυσικά προϊόντα, όπως την βουχαπίνη (bucharine) **107**, την σεβεριβουξίνη (severibuxine) **108** και την 3,3-δισοπεντενυλο-*N*-μεθυλοκινολινο-2,4-διόνη **109**. Η βουχαπίνη **107** έχει την ιδιότητα να προστατεύει τα κύτταρα CEM-SS από τα κυτταροπαθητικά αποτελέσματα του HIV-1RT, ενώ ορισμένα παράγωγα αυτού του φυσικού προϊόντος έδειξαν αντικαρκινική και αντιμυκοβακτηριδιακή δράση<sup>26</sup>. Η σεβεριβουξίνη **108** είναι κυτταροτοξικός και προ-αποπτωτικός παράγοντας έναντι του P-388<sup>27</sup>.

Οι 1,3,3-τριαλκυλοκινολινο-2,4-διόνες έχουν βρεθεί να κατέχουν ηρεμιστική δραστηριότητα. Επιπλέον, ορισμένα παράγωγα της κατηγορίας αυτής έχουν βρεθεί ότι έχουν αναλγητική δράση, συγκρίσιμη με τη μορφίνη, και σημαντική βακτηριοστατική και βακτηριοκτόνο δραστηριότητα<sup>28</sup>. Πρόσφατα, οι 3-αρυλο-3-μεθυλοκινολινο-2,4-διόνες έχουν αποδειχθεί ότι δρουν ως ανταγωνιστές του υποδοχέα 5-HT<sub>6</sub> και μπορεί να καταστεί πολύτιμη η χρήση τους στη θεραπεία διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος<sup>29</sup>.

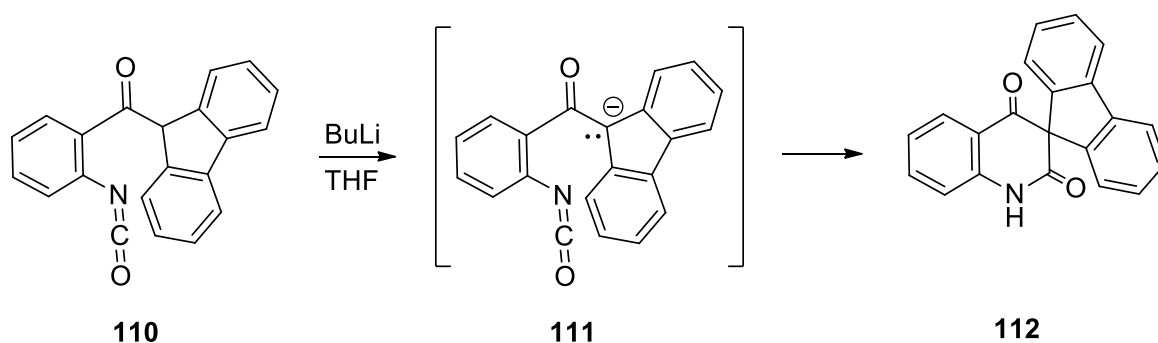


**Εικόνα 9:** Απεικόνιση της βουχαπίνης **107**, της σεβεριβουξίνης **108**, της 3,3-δισοπεντενυλο-*N*-μεθυλοκινολινο-2,4-διόνης **109**.



#### 4.1 Συνθέσεις των κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών

Το 1986 ο Sheradsky και οι συνεργάτες του<sup>30</sup>, κατά την προσπάθειά τους να παρασκευάσουν αμίνες για μια μελέτη που τους ενδιέφερε, οδηγήθηκαν τυχαία σε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα επιτυγχάνοντας την κυκλοποίηση της 1-(2-ισοκυανοφαινυλο)κετόνης **110**, διαμέσου του καρβανιόντος **111** προς την κινολινο-2,4-διόνη **112**, το οποίο αποτέλεσε το πρώτο παράδειγμα αυτού του δακτυλίου. (Σχήμα 28).



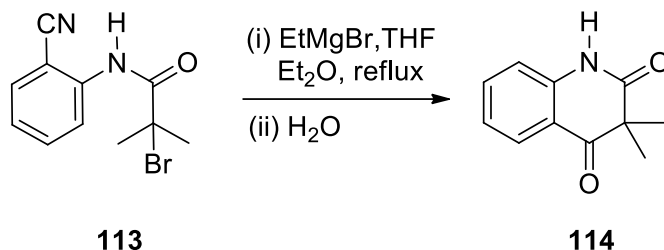
Σχήμα 28: Σχηματική απεικόνιση κυκλοποίησης χρησιμοποιώντας BuLi/THF.

Οι ερευνητές για να εξακριβώσουν τη γενικότητα αυτής της διαδικασίας, πραγματοποίησαν μια σειρά κυκλοποιήσεων ξεκινώντας από μια σειρά 1-(2-ισοκυανοφαινυλο)κετονών. Όλες οι κυκλοποιήσεις που πραγματοποιήθηκαν έλαβαν χώρα με βούτυλο λίθιο σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο, σύμφωνα με τον παραπάνω τρόπο. Η αντίδραση αυτή καθιερώθηκε ως μια νέα αποτελεσματική μέθοδο σύνθεσης κινολινοδιονών.

Ακόμη το 1986 ο Bergman και οι συνεργάτες του<sup>31</sup>, μελέτησαν τις κυκλοποιήσεις αμινών με την προσθήκη οργανομεταλλικών αντιδραστήριων. Τα οργανομεταλλικά αυτά αντιδραστήρια σχηματίζουν ανιονικά ενδιάμεσα των αμινών και πραγματοποιείται έτσι η κυκλοποίησή τους. Ακόμα και αν δεν υπάρχουν  $\alpha$ -υδρογόνα, η κυκλοποίηση είναι εφικτή, με αρχικό βήμα την ανταλλαγή αλογόνου-μετάλλου.

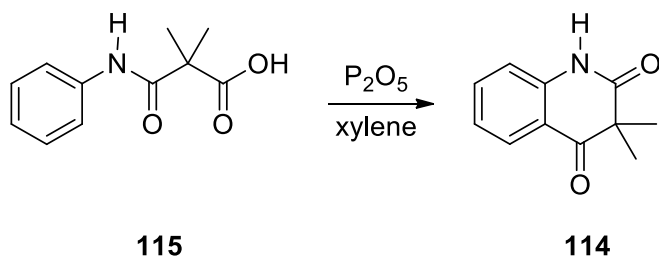
Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του 2-βρωμο-*N*-(2-κυανοφαινυλο)-2-μεθυλοπροπαναμιδίου **113**, το οποίο δεν διαθέτει κανένα  $\alpha$ -πρωτόνιο και έτσι δεν μπορεί να δημιουργηθεί με την προσθήκη βάσης το αντίστοιχο ανιόν ώστε να μπορέσει να κυκλοποιηθεί η ένωση. Στην περίπτωση αυτή γίνεται ανταλλαγή του μετάλλου με το αλογόνο με την προσθήκη αντιδραστήριων Grignard. Για την κυκλοποίηση της ένωσης **113**,

χρησιμοποιήθηκε αιθυλομαγνήσιο βρωμίδιο σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και διαιθυλαιθέρα, καθώς και θέρμανση υπό βρασμό για 12 ώρες (Σχήμα 29). Η ένωση που απομονώθηκε ήταν η 3,3-διμεθυλοκινολινο-2,4-διόνη **114** σε απόδοση 61%.



**Σχήμα 29:** Σχηματική απεικόνιση σύνθεσης της ένωσης 3,3-διμεθυλοκινολινο-2,4-διόνη **114**.

Ο Evans και οι συνεργάτες του<sup>32</sup> το 1987, κατάφεραν την ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση του 3-ανίλινο-2,2-διμεθυλο-3-οξοπροπανοϊκού οξέος **115**, με τη χρήση πεντοξειδίου του φωσφόρου ( $P_2O_5$ ) και ξυλένιο ως διαλύτη και απομόνωσαν την 3,3-διμεθυλοκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **114** σε απόδοση 35% (Σχήμα 30). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στην θερμοκρασία βρασμού του ξυλενίου.

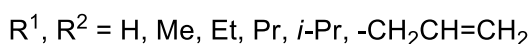
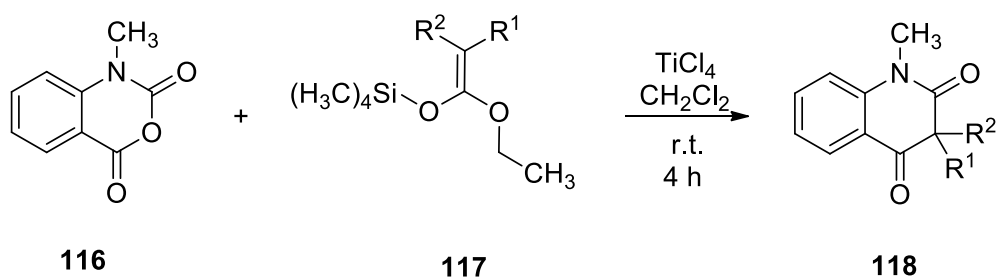


**Σχήμα 30:** Αντίδραση κυκλοποίησης από τον Evans και τους συνεργάτες του.

Το 2006 οι Zikou και Markopoulou<sup>33</sup>, κατάφεραν να συνθέσουν την 1,3,3-τριμεθυλοκινολινο-2,4-διόνη, χρησιμοποιώντας οξύ κατά Lewis και όχι κάποια βάση. Μέχρι τότε, οι ήδη υπάρχουσες μέθοδοι για την σύνθεση 3,3-διαλκυλο- ή 3,3-διαλκενυλοκινολινών περιελάμβανε τη διπλή αλκυλίωση ή αλλυλίωση των μη υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών παραγώγων με χρήση ισχυρών βάσεων, όπως το υδρίδιο του νατρίου, το υδροξείδιο του νατρίου, το ανθρακικό κάλιο κ.α. Το κυριότερο μειονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι

ότι κατά την αντίδραση μη υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών με αλκένυλο αλογονίδια, παρουσία βάσης, συχνά σχηματίζονται παραπροϊόντα.

Η αντίδραση της 1-μεθυλο-2*H*-3,1-βενζοξαζινη-2,4(1*H*)-διόνης **116** με περίσσεια ακεταλών της πυριτυλοκετένης **117**, και έδωσε απευθείας, χωρίς τον σχηματισμό παραπροϊόντων, την 3,3-διυποκατεστημένη 1-μεθυλοκινολινο-2,4-διόνη **118**.



**Σχήμα 31:** Σχηματική απεικόνιση της σύνθεσης 3,3-δι-υποκατεστημένων 1-μεθυλοκινολινο-2,4-διονών **118** με χρήση  $\text{TiCl}_4$  ως οξέος κατά Lewis.

Πριν γενικευθούν όμως οι παραπάνω συνθήκες της αντίδρασης, οι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση διαφόρων οξέων κατά Lewis, διαλυτών και θερμοκρασιών κατά την αντίδραση της βενζοξαζινηδιόνης **116** με το [(1-αιθοξυ-2-μεθυλοπροπ-1-εν-1-υλο)οξυ] (τριμεθυλοσιλάνιο) **117a**. Την καλύτερη απόδοση έδωσε η χρήση τετραχλωριούχου τιτανίου ως οξέος κατά Lewis σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο και σε θερμοκρασία δωματίου. Τα αποτελέσματα της επίδρασης των διαφόρων συνθηκών παρατίθενται στον Πίνακα 5.

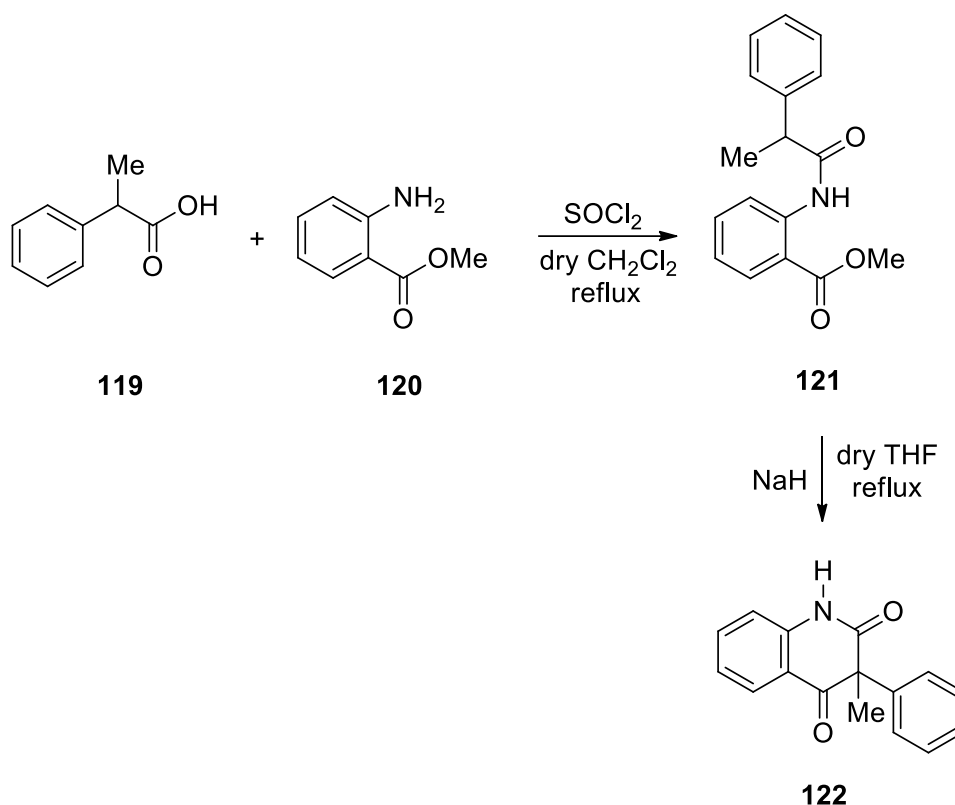
Οξύ κατά Lewis	Διαλύτης	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρες)	Απόδοση (%)
$\text{BCl}_3$ (1 M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22 °C	4	55
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22 °C	4	48
$\text{SnCl}_4$ (1 M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	22 °C	4	ίχνη
$\text{TiCl}_4$ (neat)	toluene	22 °C	4	63
$\text{TiCl}_4$ (neat)	$\text{Et}_2\text{O}$	22 °C	4	40
$\text{TiCl}_4$ (neat)	THF	22 °C	4	ίχνη
$\text{TiCl}_4$ (1 M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78 °C	4	38

TiCl <sub>4</sub> (1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	4	60
TiCl <sub>4</sub> (1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22 °C	4	69
TiCl <sub>4</sub> (1 M in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22 °C	4	86

**Πίνακας 5:** Επίδραση διαλυτών, θερμοκρασίας και οξέων κατά Lewis στην αντίδραση σχηματισμού κινολινοδιονών. Όλες οι αναλογίες **116/117**/οξύ ήταν 1:1:1 εκτός από αυτή που έδειξε την καλύτερη απόδοση και χρησιμοποιήθηκε η αναλογία 1:2:2.

Το 2008 ο Seong και οι συνεργάτες του<sup>34</sup> παρασκεύασαν μια σειρά από 3,3-διυποκατεστημένες κινολινο-2,4-διόνες για να μελετηθούν ως προς την ικανότητα πρόσδεσής τους πάνω στον υποδοχέα 5-HT<sub>6</sub>. Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται στο ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για την σύνθεση αυτή των κινολινο-2,4-διονών σημαντικό ρόλο παίζουν οι υποκατεστημένοι ανθρανιλικό εστέρες, οι οποίοι είτε είναι εμπορικά διαθέσιμοι είτε παρασκευάζονται από τις αντίστοιχες ανιλίνες.

Για τη σύνθεση, αρχικά μετατρέπεται το 2-μεθυλο-2-φαινυλοπροπανοϊκό οξύ **119** προς το αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος εν τω γεννάσθαι, παρουσία θειόνυλο χλωριδίου. Στην συνέχεια ακολουθεί η προσθήκη του ανθρανιλικού μεθυλεστέρα **120** και βρασμός του διαλύματος σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο για το σχηματισμό του αμιδίου **121**. Στη συνέχεια, με την προσθήκη υδριδίου του νατρίου σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, σε θερμοκρασία βρασμού, λαμβάνει χώρα από το σχηματιζόμενο καρβανιόν της ένωσης **121** μια ενδομοριακή άκυλο υποκατάσταση προς την κινολινο-2,4-διόνη **122**.

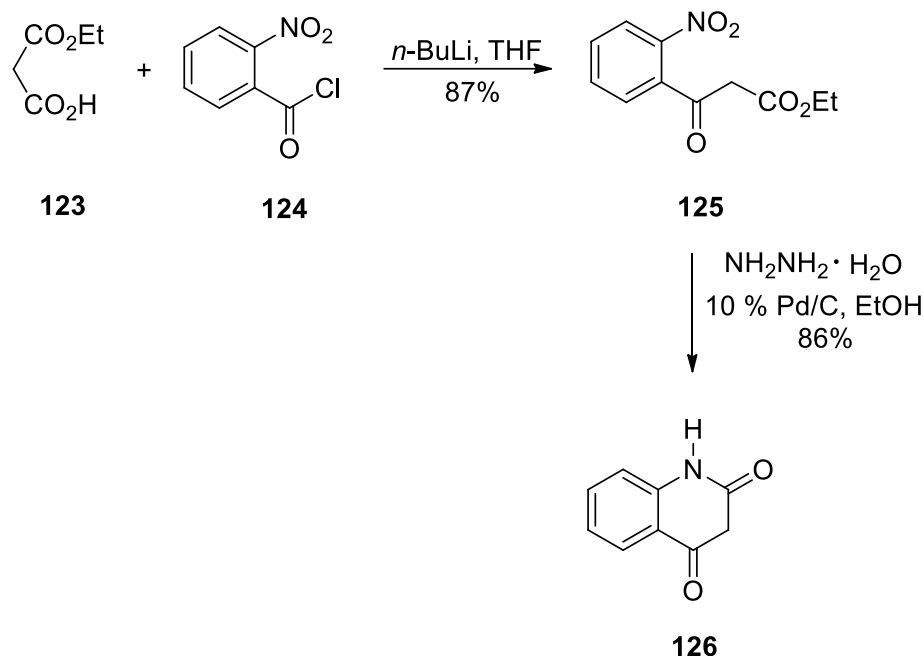


**Σχήμα 32:** Σχηματική απεικόνιση σύνθεσης κινολινο-2,4-διόνης σύμφωνα με τον Seong και τους συνεργάτες του.

Σύμφωνα με την παραπάνω αντίδραση, από διάφορους υποκατεστημένους ανθρανιλικούς εστέρες και διάφορα υποκατεστημένα 2-μεθυλο-2-φαινυλοπροπανοϊκά οξέα, παράγεται ένας μεγάλος αριθμός κινολινο-2,4-διονών.

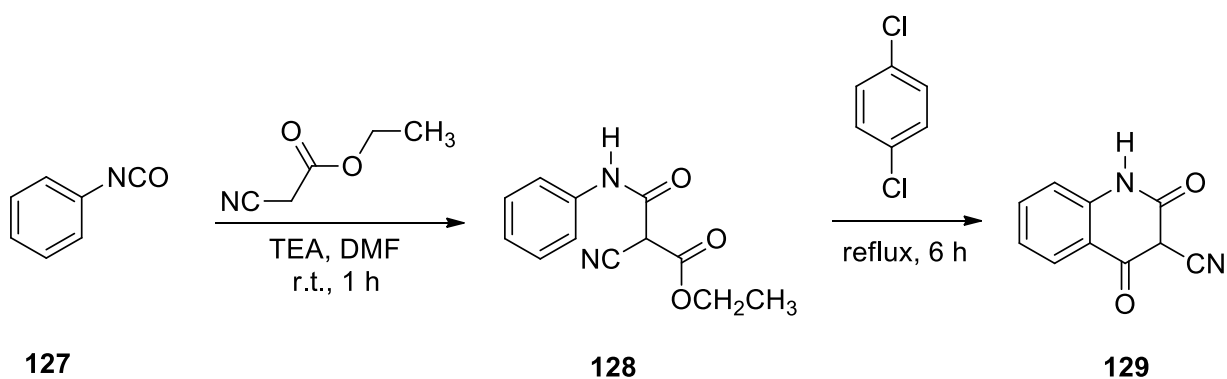
Στη φαρμακευτική χημεία οι κινολινο-2,4-διόνες έχουν μεγάλη εφαρμογή, καθώς παρουσιάζουν ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων. Έτσι, το 2010 ο Bunce και οι συνεργάτες του<sup>35</sup>, έθεσαν ως στόχο τη σύνθεση της κινολινο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνης **126**, χρησιμοποιώντας μια παραλλαγή της Leimgruber-Batcho ινδολικής σύνθεσης. Η αντίδραση Leimgruber-Batcho χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ινδολίων, ξεκινώντας από διάφορα *o*-νιτροτολουόλια. Για την σύνθεση της ένωσης **126**, οι ερευνητές ξεκίνησαν από το 3-αιθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό οξύ **123**, το οποίο με 2 ισοδύναμα *n*-βούτυλο λίθιο σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο μετατρέπεται στο διανιόν, το οποίο αντιδρά μέσω μιας αντίδρασης άκυλο υποκατάστασης με 0.5 ισοδύναμα του 2-νιτροβενζόυλο χλωριδίου **124**, όπου μετά από αποκαρβοξυλίωση απομονώνεται ο προπανοϊκός αιθυλεστέρας **125**, σε απόδοση 87%. Ο νιτρο-εστέρας στη συνέχεια ανάγεται και κυκλοποιείται με ένυδρη υδραζίνη και καταλύτη

10% παλλάδιο σε άνθρακα σε διαλύτη αιθανόλη, για να προκύψει τελικά το επιθυμητό προϊόν **126**. Η ένωση **126** ανακτάται σε υψηλό ποσοστό καθαρότητας, μετά από ανακρυστάλλωση με διαλύτη 1,4-διοξάνιο.



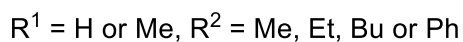
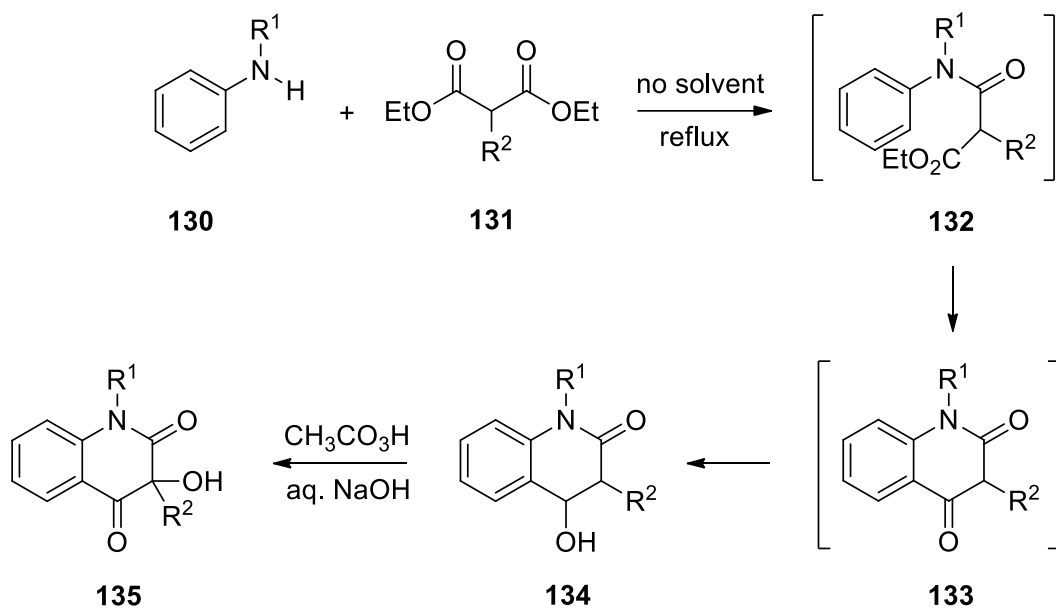
**Σχήμα 33:** Σχηματική απεικόνιση της συνθετικής πορείας που ακολουθήθηκε για την σύνθεση της κινολινο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνης **126**.

Το 2012 ο Mao και οι συνεργάτες του<sup>36</sup>, παρασκεύασαν μια σειρά από 50 νέες κινολινο-2,4-διόνες, με σκοπό να τις μελετήσουν σε καρκινικά κύτταρα. Οι κινολινο-2,4-διόνες αυτές έχουν προκύψει με κυκλοποίηση του ισοκυανικού βενζολίου **127** (Σχήμα 34). Ξεκινώντας, λοιπόν, από το ισοκυανικό βενζόλιο **127**, με προσθήκη κυανοξικού αιθυλεστέρα και τριαιθυλαμίνης (TEA) σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, προέκυψε το 2-κυανο-3-αιθοξυ-*N*-φαινυλοβουτ-3-εναμίδιο **128**. Η ένωση **128** υπόκειται σε ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση-άκυλο υποκατάσταση με διαλύτη 1,4-διχλωροβενζόλιο σε θερμοκρασία βρασμού για να δώσει την κινολινο-2,4-διόνη **129**.



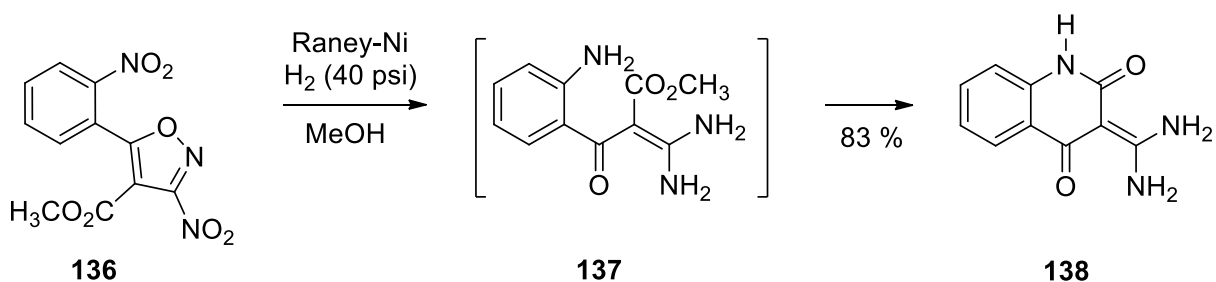
**Σχήμα 34:** Σχηματική απεικόνιση της αντίδρασης κυκλοποίησης της ένωσης **127** και σύνθεσης της κινολινο-2,4-διόνης **129**.

Το 2013 ο Kafka και οι συνεργάτες του<sup>37</sup>, ανέπτυξαν μια νέα συνθετική μέθοδο για τη σύνθεση 3-υδροξυκινολινο-2,4-διονών **135** (Σχήμα 35). Έτσι, η θερμική συμπύκνωση κατάλληλων ανιλίνων **130** με υποκατεστημένους μηλονικούς διαιθυλεστέρες **131**, οδήγησε στις 4-υδροξυκινολινο-2(1*H*)-όνες **134**. Οι ενώσεις αυτές προέρχονται από την ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση-άκυλο υποκατάσταση του αμιδίου **132** προς τη διόνη **133**, η οποία με ταυτομερίωση οδηγείται στο σταθερό 4-υδρόξυ παράγωγο **134**. Στην συνέχεια οι 4-υδροξυκινολινο-2(1*H*)-όνες **134** οξειδώθηκαν με υπεροξυοξικό οξύ (CH<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H) παρουσία υδατικής βάσης και παραλήφθηκαν οι 3-υδροξυκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες **135**. Οι ερευνητές κατόρθωσαν να συνθέσουν 16 παράγωγα από τις προαναφερθείσες διόνες.



**Σχήμα 35:** Συνθετική πορεία προς 3-υδροξυκινολινο-2,4-διονών **135** από τον Kafka και τους συνεργάτες του.

Τέλος, το 2015 ο Dighe και οι συνεργάτες του<sup>38</sup>, μελέτησαν την υδρογόνωση του ισοξαζολίου **136**, παρουσία καταλύτη Raney-Ni σε διαλύτη μεθανόλη και απομόνωσαν την κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **138** σε απόδοση 83%, η οποία πιθανότατα προέρχεται από κυκλοποίηση του μη-απομονώσιμου 3,3-διαμινο-2-βενζοϋλοακρυλικού μεθυλεστέρα **137**.

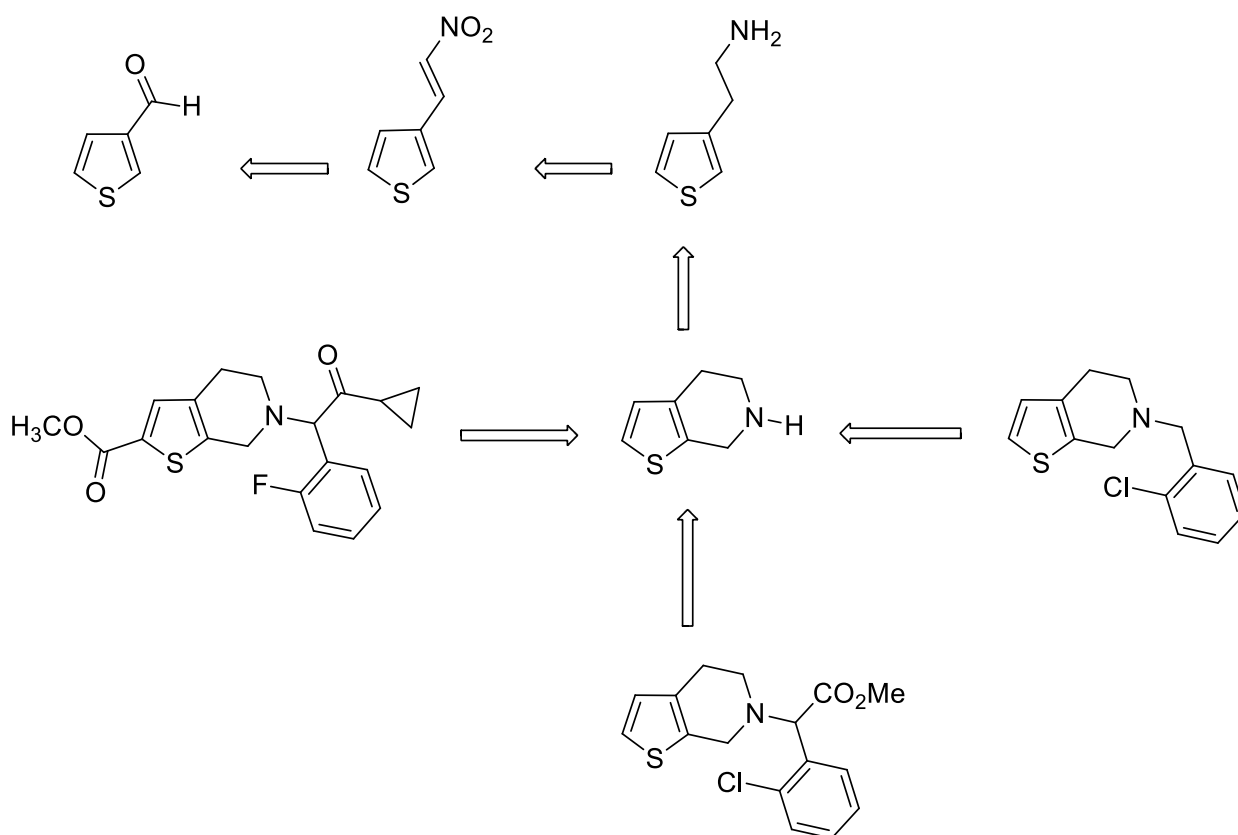


**Σχήμα 36:** Σχηματική απεικόνιση της υδρογόνωσης του ισοξαζολίου **136** προς την κινολινο-2,4-διόνη **138**.

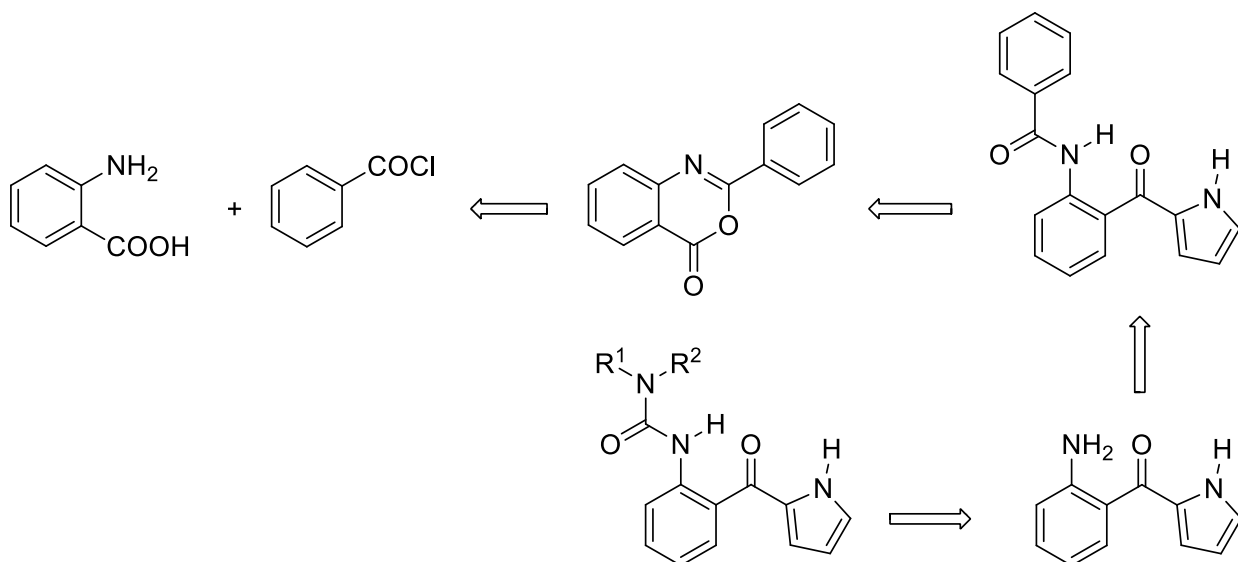


## Σκοπός της εργασίας

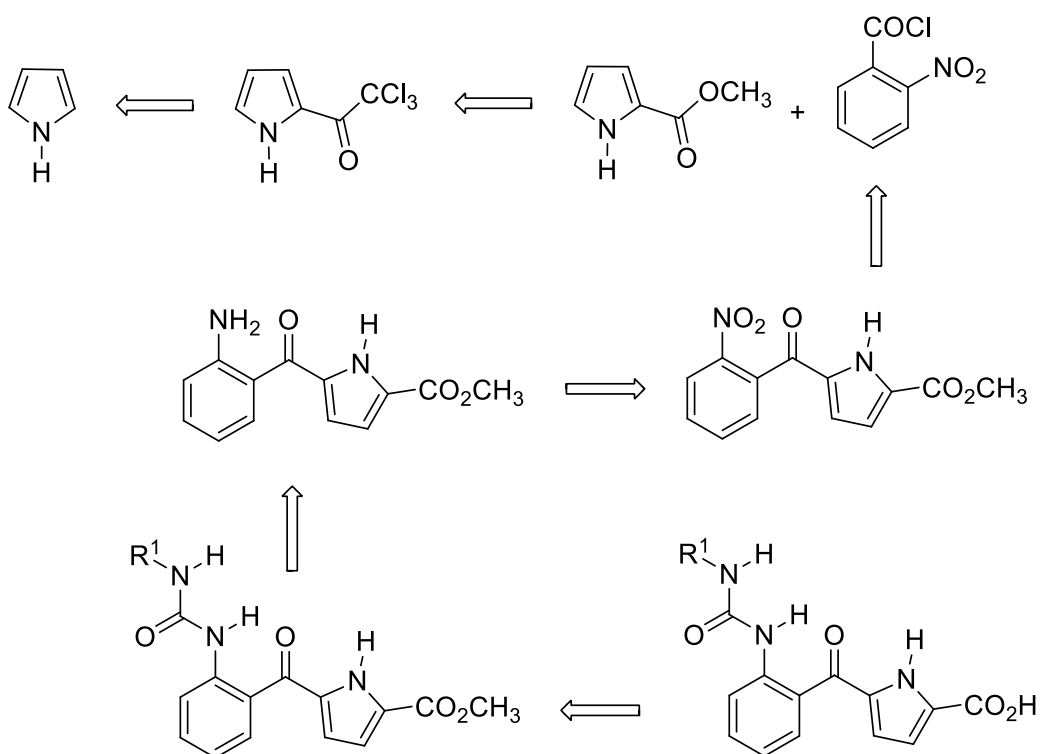
Το πρώτο μέρος του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης μου πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του ερευνητικού προγράμματος “Συνεργασία”, το οποίο συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και το επιχειρησιακό πρόγραμμα Ανταγωνιστικότητα και Επιχειρηματικότητα. Στο πρόγραμμα αυτό προτάθηκε η σύνθεση θειενοπυριδινικών αναλόγων της πρασουγρέλης, της κλοπιδογρέλης και της τικλοπιδίνης. Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο αυτό προτάθηκε μετά από *in silico* μελέτη, από τον Καθηγητή Μικρό Εμμανουήλ, του Φαρμακευτικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών επιπλέον η σύνθεση κάποιων παραγώγων ουριών, οι οποίες έδειξαν υποσχόμενη αντιαιμοπεταλιακή δράση. Κάνοντας χρήση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης, οι στόχοι του πρώτου μέρους της παρούσας εργασίας φαίνονται στα παρακάτω Σχήματα 37-39.



Σχήμα 37: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση των τετραϋδροθειενοπυριδινικών αναλόγων.



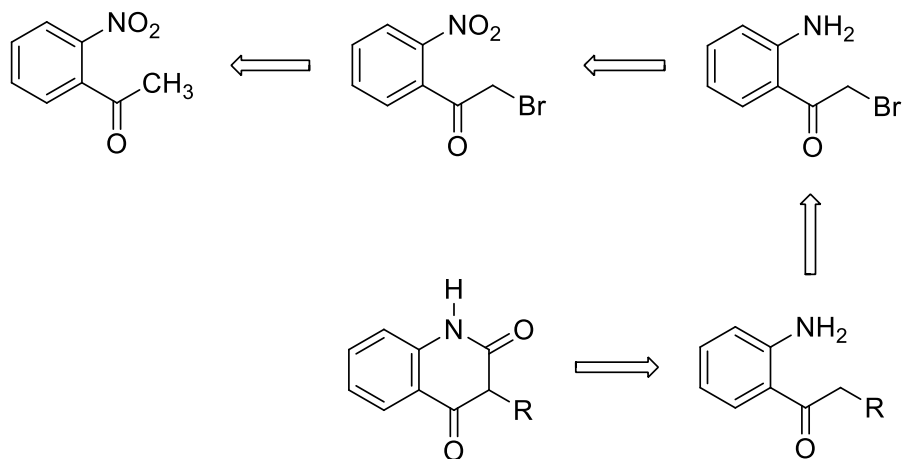
**Σχήμα 38:** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της πρώτης μεθόδου σύνθεσης αναλόγων ουρίας.



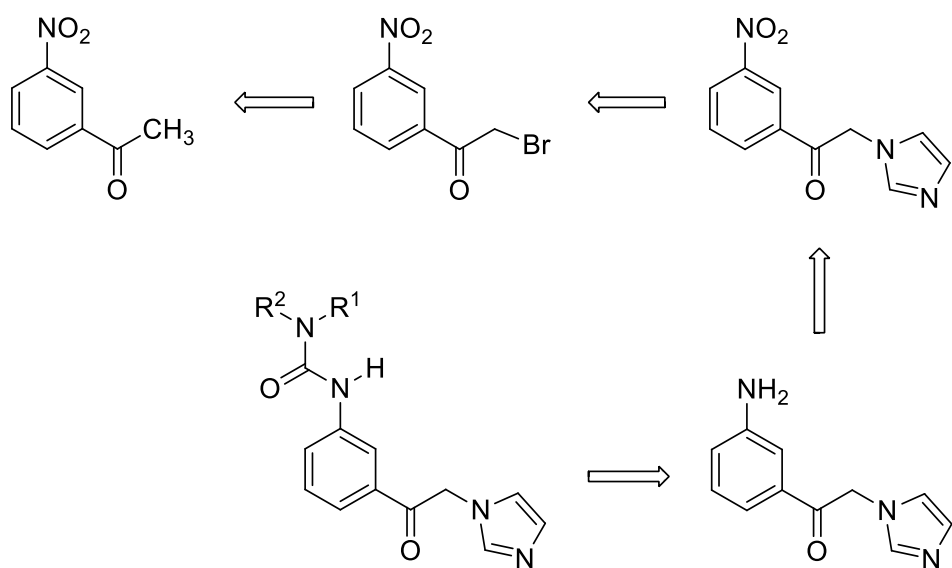
**Σχήμα 39:** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της δεύτερης μεθόδου σύνθεσης αναλόγων ουρίας.

Στο δεύτερο μέρος πραγματοποιήθηκαν οι συνθέσεις 10 νέων κυκλοποιημένων κινολινο-2,4-διονών με έναν πρωτοποριακό τρόπο. Ακολούθησαν οι συνθέσεις 10 νέων ουριών

ξεκινώντας από την 2-βρωμο-[1-(2-αμινοφαινυλο)]αιθανόνη και το 1*H*-ιμιδαζόλιο. Στα παρακάτω σχήματα απεικονίζονται ρετροσυνθετικά τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επίτευξη των συνθέσεων αυτών.



**Σχήμα 40:** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης για την σύνθεση κινολινο-2,4-διονών.



**Σχήμα 41:** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης για την σύνθεση παραγώγων της ουρίας από τη 2-βρωμο-1-(3-αμινοφαινυλο)αιθανόνη.

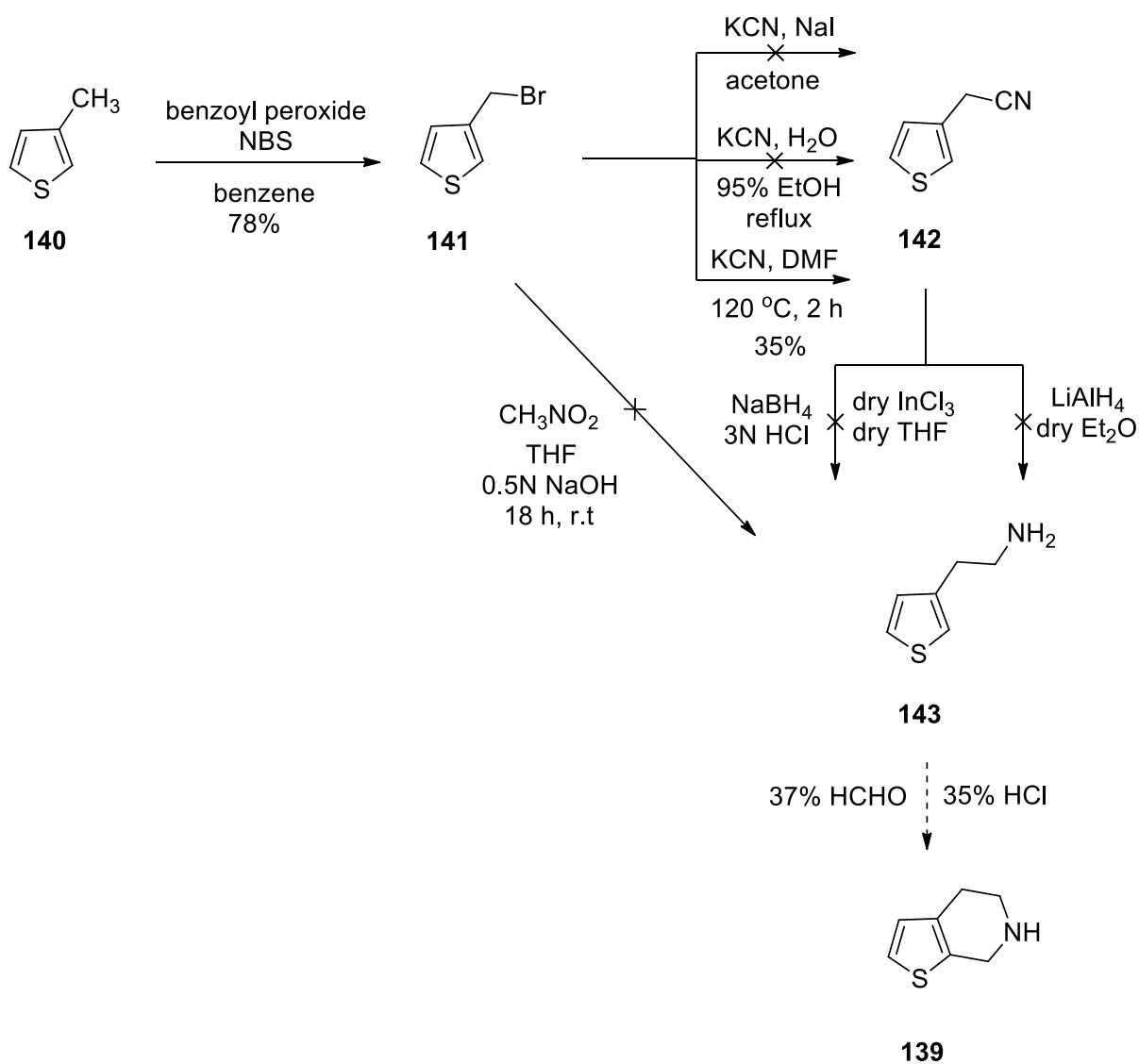
# ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

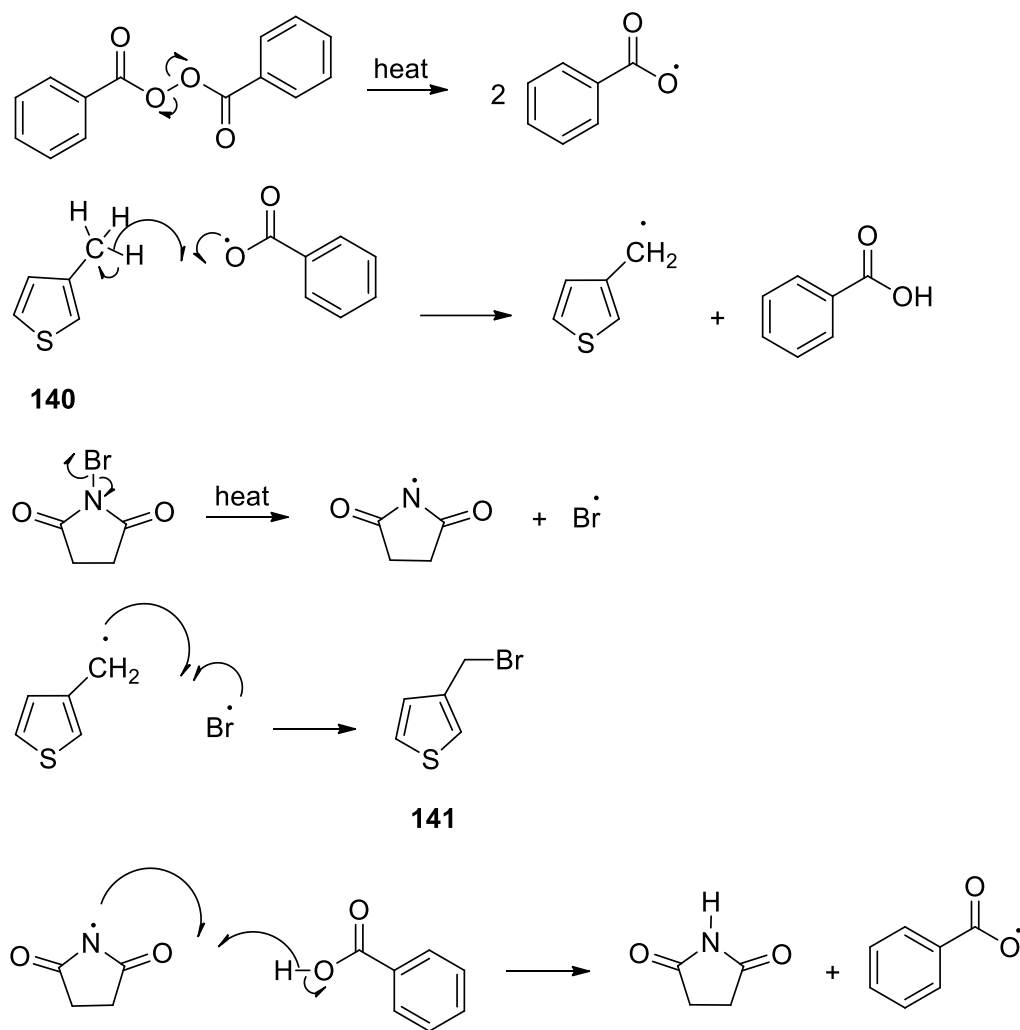
### 5.1 Προσπάθειες σύνθεσης τετραϋδροθειενοπυριδινικών αναλόγων της πρασουργέλης, της κλοπιδογρέλης και της τικλοπιδίνης

Με βάση τις ρετροσυνθετικές απεικονίσεις που προηγήθηκαν, γίνεται αντιληπτό ότι η ένωση κλειδί για την σύνθεση των επιθυμητών αναλόγων είναι η τετραϋδροθειενοπυριδίνη **139**. Για την σύνθεσή της επιλέχθηκαν 2 εναλλακτικές πορείες, καθώς η πρώτη (Σχήμα 42) δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Η πορεία αυτή είχε ως στόχο αρχικά τη σύνθεση της ένωσης **143** και στη συνέχεια τη σύνθεση της ένωσης κλειδί, την τετραϋδροθειενοπυριδίνη **139**. Ξεκινώντας από το εμπορικά διαθέσιμο 3-μεθυλοθειοφαίνιο **140** πραγματοποιείται βρωμίωση μέσω ριζών με χρήση *N*-βρωμοηλεκτριμιδίου και καταλύτη βενζουλοϋπεροξειδίου (Σχήμα 43), απομονώνοντας την ένωση **141** σε απόδοση 78%. Η ένωση **141** είναι φωτοευαίσθητη και γι' αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την αποθήκευσή της. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι αυτή του Ngwendson και των συνεργατών του<sup>39</sup>.

Στη συνέχεια έλαβε χώρα η μετατροπή του 3-(βρωμομεθυλο)θειοφαίνιου **141** σε 3-θειενυλοακετονιτρίλιο **142** χρησιμοποιώντας κυανιούχο κάλιο σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, μέσω ενός  $S_N2$  μηχανισμού, σε απόδοση 35%. Για το ίδιο στάδιο χρησιμοποιήθηκε και η αντίδραση Filkenstein, όπου ήταν αναμενόμενο να επιτευχθεί πυρηνόφιλη υποκατάσταση πάλι μέσω  $S_N2$  μηχανισμού, αλλά δυστυχώς δεν υπήρξε κάποιο αποτέλεσμα. Επιπλέον, δοκιμάστηκαν και οι συνθήκες που προτείνονται στο βιβλίο του Vogel και των συνεργατών του<sup>40</sup>, χωρίς επιτυχία. Τέλος, προσπάθειες αναγωγής της νιτριλο-ομάδας της ένωσης **142** στην αντίστοιχη αμινομεθυλο-ομάδα, με σκοπό την απομόνωση της ένωσης **143**, είχαν το ίδιο αρνητικό αποτέλεσμα, τόσο με το άνυδρο τριχλωριούχο ίνδιο ( $InCl_3$ ) του Saavedra και των συνεργατών του<sup>41</sup> όσο και με το υδρίδιο λιθίου του αργιλίου του Hudlicky<sup>42</sup> (Σχήμα 42).



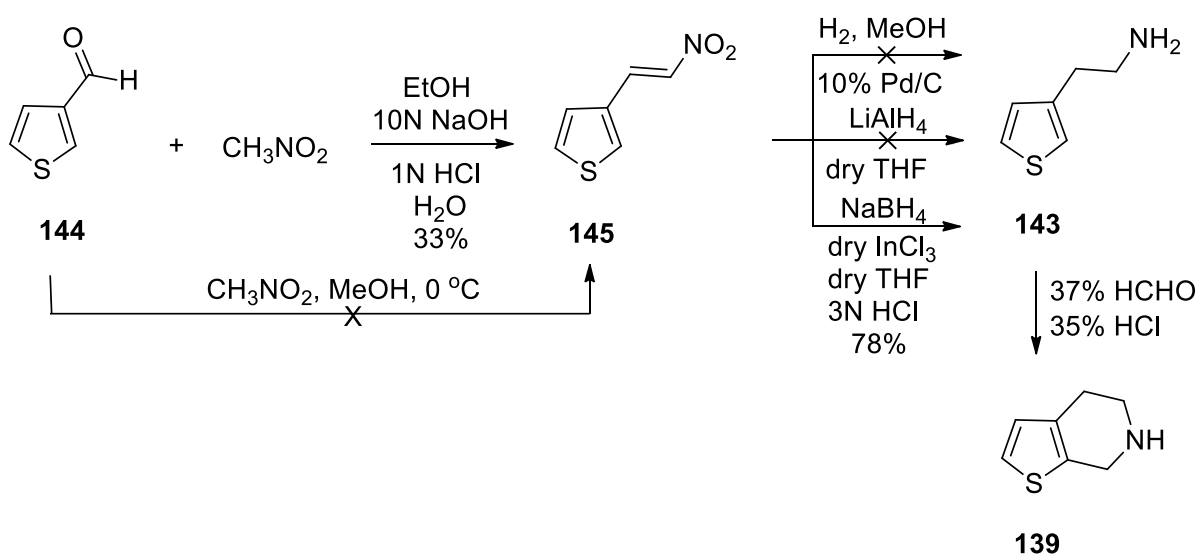
Σχήμα 42: Σχηματική αναπαράσταση της 1<sup>ης</sup> πορείας για την σύνθεση της ένωσης 139.



**Σχήμα 43:** Μηχανισμός βρωμίωσης του 3-μεθυλοθειοφαινίου **140** προς το 3-(βρωμομεθυλο)θειοφαινίου **141** μέσω ριζών με χρήση *N*-βρωμοηλεκτριμιδίου και βενζόυλο υπεροξειδίου.

Η δεύτερη πορεία ξεκινάει με τη συμπύκνωση της εμπορικά διαθέσιμης ένωσης **144** με νιτρομεθάνιο, σύμφωνα με τις συνθήκες του Cheng και των συνεργατών του<sup>43</sup>. Η ένωση **145** συντέθηκε σε απόδοση 33% και για τον καθαρισμό της έγινε ανακρυστάλλωση από θερμή ισοπροπανόλη. Ακολούθως, έγιναν 3 προσπάθειες αναγωγής της  $\alpha,\beta$ -ακόρεστης ένωσης **145** προς τη 2-(3-θειενυλο)αιθυλαμίνη **143**. Οι συνθήκες αναγωγής του Wang και των συνεργατών του<sup>44</sup>, χρησιμοποιώντας το αναγωγικό μέσο λίθιο αργίλιουδρίδιο ( $\text{LiAlH}_4$ ) αλλά και τη καταλυτική υδρογόνωση με 10% παλλάδιο σε ενεργό άνθρακα, απέτυχαν. Το 2012 ο Saavedra και οι συνεργάτες του<sup>41</sup> δημοσίευσαν την έρευνα τους όπου οι αλειφατικές και οι αρωματικές νίτρο ενώσεις ανάγονται προς πρωτοταγείς αμίνες με βοροϋδρίδιο του νατρίου, παρουσία τριχλωριούχου ινδίου ( $\text{InCl}_3$ ) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο. Υπό αυτές τις

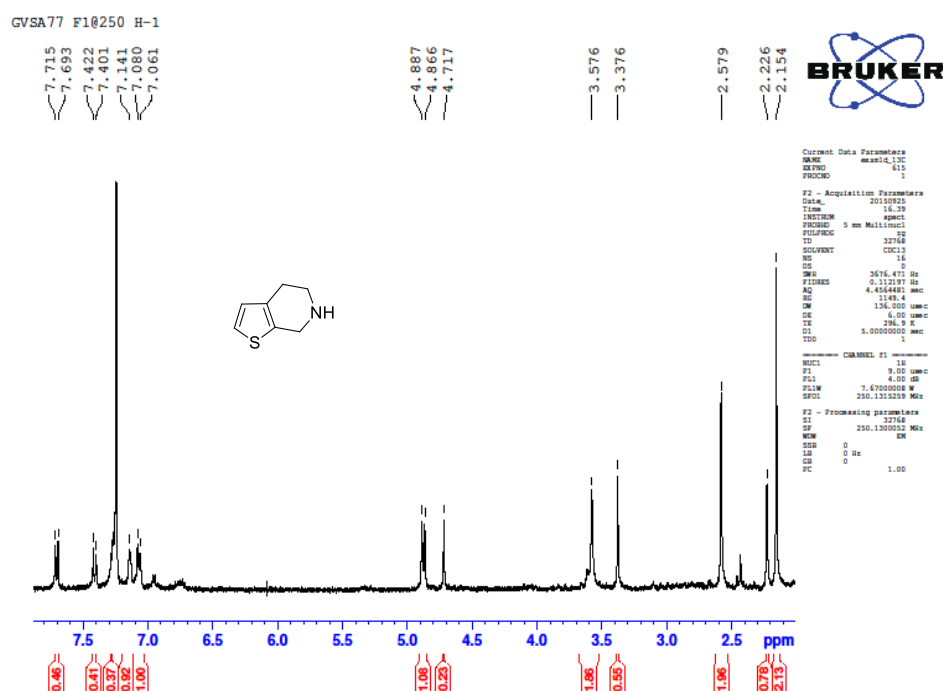
συνθήκες δημιουργείται εν τω γεννάσθαι το σύμπλεγμα βορανίου-τετραϋδροφουρανίου ( $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ) και το υδρίδιο του διχλωροϊνδίου ( $\text{HInCl}_2$ ), τα οποία ανάγουν τη νίτρο ένωση **145** προς την αμίνη **143**. Έτσι συντέθηκε τελικά η ένωση **143** σε απόδοση 78%, ως ένα πορτοκαλόχρωμο έλαιο το οποίο δεν χρειάστηκε περαιτέρω καθαρισμό. Τέλος, ακολουθώντας την πορεία κυκλοποίησης του Reddy και των συνεργατών του<sup>45</sup>, έλαβε χώρα η κυκλοποίηση της ένωσης **143** προς την επιθυμητή τετραϋδροθειενοπυριδίνη **139**, με προσθήκη 35% υδροχλωρικού οξέος, 37% φορμαλδεΰδης υπό βρασμό στους 80-90 °C για 30 λεπτά.



**Σχήμα 44:** Σχηματική αναπαράσταση της 2<sup>ης</sup> πορείας για την σύνθεση της ένωσης **139**.

Δυστυχώς από την χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) διαπιστώθηκε ότι εκτός από το επιθυμητό προϊόν υπήρχαν 2 ακόμα κηλίδες. Η εμφάνιση του πλακιδίου (TLC) πραγματοποιήθηκε με χρήση υπερμαγγανικού καλίου, καθώς χρησιμοποιώντας το λαμπτήρα υπεριώδους ακτινοβολίας, οι κηλίδες δεν ήταν εμφανείς. Έγινε προσπάθεια καθαρισμού της ένωσης με χρωματογραφία στήλης με διαλύτες αυξανόμενης εκλουστικής ισχύος: 1:4 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο και 1:1 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο. Το αποτέλεσμα δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικό, καθώς το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  έδειξε ότι υπήρχαν ακόμα προσμίξεις σε αναλογία 1:10, αλλά σίγουρα είχε σχηματιστεί η επιθυμητή ένωση κλειδί **139**. Όπως φαίνεται παρακάτω, στο φάσμα σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο στα 2.15, 2.58 και στα 3.58 ppm εμφανίζονται τρεις πολλαπλές κορυφές όπου η κάθε μια αντιστοιχεί σε δύο αλειφατικά πρωτόνια, ήτοι σύνολο έξι πρωτόνια, του εξαμελούς δακτυλίου. Αντίστοιχα

στην αρωματική περιοχή η διπλή κορυφή στα 7.07 ppm και η απλή κορυφή στα 7.14 ppm αντιστοιχούν στα δύο αρωματικά πρωτόνια του θειοφαινίου. Η πολλαπλή κορυφή στα 4.88 ppm αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της δευτεροταγούς αμινο-ομάδας. Στηριζόμενοι στο παρακάτω φάσμα μπορεί κανείς να διαπιστώσει ότι η αναλογία της ένωσης **139** προς τις προσμίξεις είναι περίπου 1:2:5. Δυστυχώς, όμως, εξαιτίας της έλλειψης του αρχικού αντιδραστηρίου **144** και του περιορισμένου χρόνου, η συνθετική αυτή πορεία σταμάτησε εδώ.



Εικόνα 10: Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης **139**.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

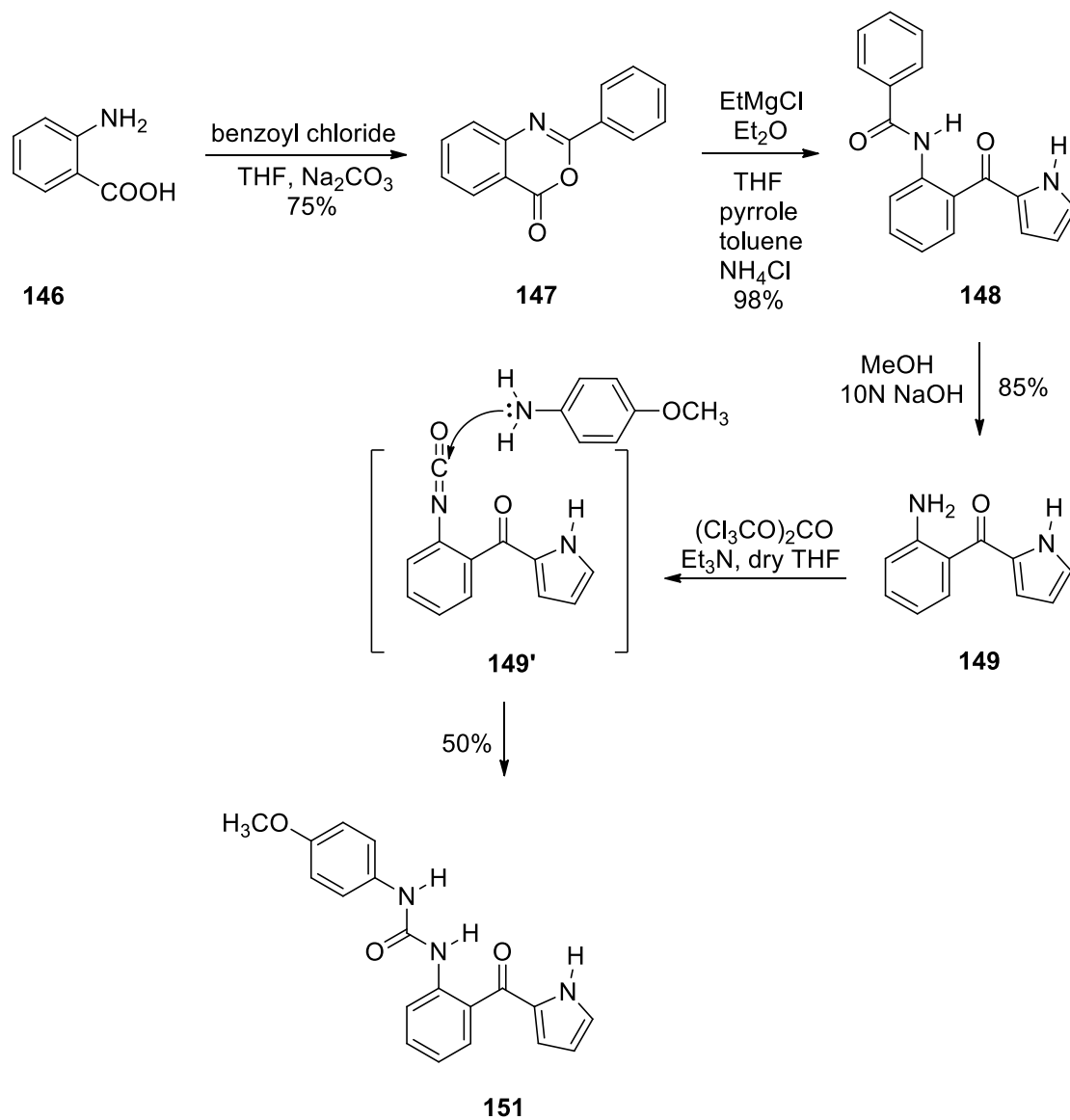
### 6.1 Σύνθεση των *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών **151**, **152** και **153**

Στα πλαίσια του προγράμματος “ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ” φάνηκε χρήσιμο να συντεθεί η ένωση **151** σε ποσότητα 1 γραμμαρίου. Η ένωση αυτή είχε παρασκευαστεί πρώτα σε ποσότητα 10-20 μικρογραμμάρια από τη Φερμελετζή Μαριλένα<sup>†</sup> και εξαιτίας της σημαντικής αντιθρομβωτικής της δράσης χρειάστηκε η σύνθεση και άλλης ποσότητας για περαιτέρω βιολογική αξιολόγηση. Για την σύνθεσή της ακολουθήθηκαν δύο πορείες. Η πρώτη αφορά τις επανάληψη των ίδιων συνθηκών με της πρότυπης πορείας, ενώ η δεύτερη, αν και κατά δύο επιπρόσθετα στάδια, είχε συνολικά καλύτερη απόδοση.

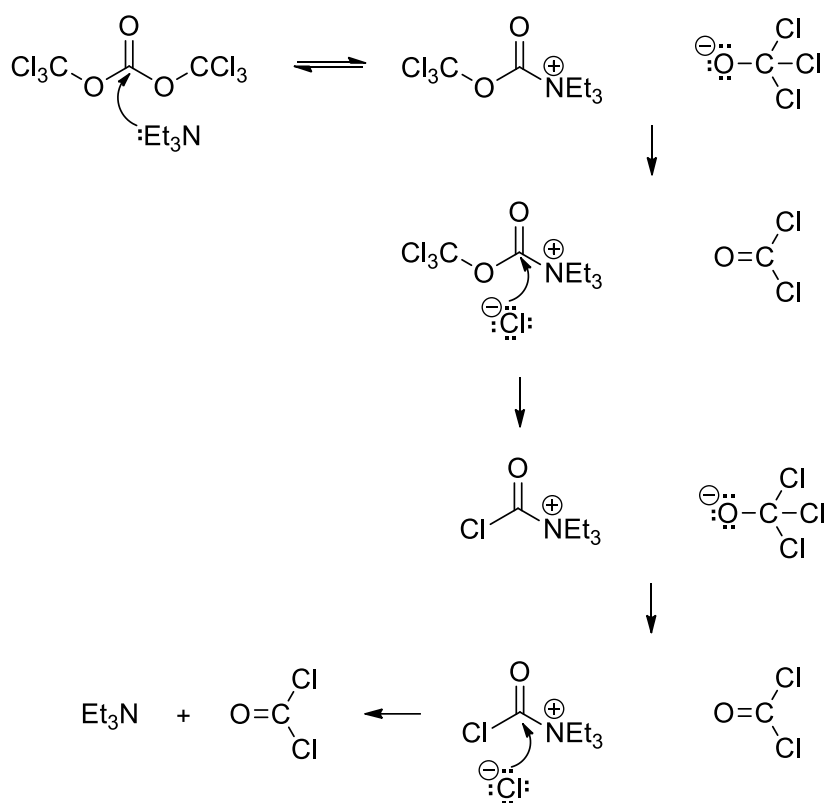
Παρακάτω ακολουθεί η σχηματική απεικόνιση της σύνθεσης της ένωσης **151**, σύμφωνα με την πρότυπη πορεία. Η σύνθεση αυτή ξεκινάει με την αντίδραση του ανθρανλικού οξέος **146** με το βενζόυλο χλωρίδιο προς σχηματισμό της 2-φαινυλο-4*H*-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης **147**, ως ένα υπόλευκο άμορφο στερεό, σε απόδοση 75%<sup>46,47</sup>. Το *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]-βενζαμίδιο **148** συντέθηκε από την αντίδραση του πυρρόλυλο ανιόντος, το οποίο προέκυψε από την αποπρωτονίωση του 1*H*-πυρρολίου με αιθερικό αιθυλομαγνήσιο χλωρίδιο, με την βενζοξαζινόνη **147**<sup>46,48,49</sup>. Για τον καθαρισμό του δεν απαιτήθηκε χρωματογραφία στήλης, καθώς στη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας TLC υπήρχε η κηλίδα του επιθυμητού προϊόντος και μια παραπάνω αχνή κηλίδα. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 98% και το προϊόν απομονώθηκε ως ένα αχνοπράσινο άμορφο στερεό.

Στη συνέχεια το βενζαμίδιο **148** με υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου υδrolύεται προς τη (2-αμινοφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **149**. Επειδή στο TLC υπήρχαν δύο κηλίδες, η μία εκ των οποίων ήταν το επιθυμητό προϊόν, έγιναν εκλύσεις με παγωμένο νερό. Με αυτόν τον τρόπο ανακτήθηκε ένα καθαρό κίτρινο προϊόν σε απόδοση 85%<sup>46,50</sup>. Τέλος η μεθανόνη **149** αντέδρασε με 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης, ως βοηθητική βάση, σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C για 5 λεπτά για να δώσει την ενδιάμεση μη-απομονώσιμη ισοκυανική ένωση. Έπειτα γίνεται προσθήκη 2 ισοδυνάμων *p*-μεθοξυανιλίνης, η οποία δρα με πυρηνόφιλη προσθήκη στην εν τω γεννάσθαι παραγόμενη ισοκυανική ένωση, ενώ χρειάζεται ανάδευση για τουλάχιστον 15 λεπτά για να παραχθεί τελικά η ουρία **151**. Το τελικό προϊόν απομονώθηκε ως ένα υποκίτρινο άμορφο στερεό με

χρωματογραφία στήλης σε σύστημα αυξανόμενης εκλουστικής ισχύος με 1:4 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο και 1:1 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, σε απόδοση 50%.

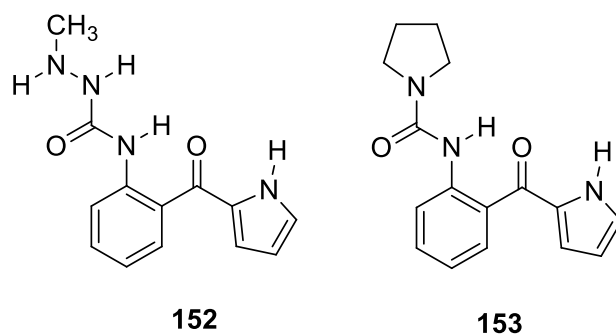


Σχήμα 45a: Απεικόνιση της πρότυπης συνθετικής πορείας για την σύνθεση της ένωσης **151**.



**Σχήμα 45b:** Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού παραγωγής τριών ισοδύναμων φωσγενίου από το τριφωσγένιο.

Με τον ίδιο ακριβώς τρόπο, αλλά χρησιμοποιώντας τις πυρηνόφιλες βάσεις *N*-μεθυλο-υδραζίνη και πυρρολιδίνη συντέθηκαν οι ανάλογες ουρίες **152** και **153** σε αποδόσεις 82% και 89%, αντίστοιχα<sup>46</sup>.

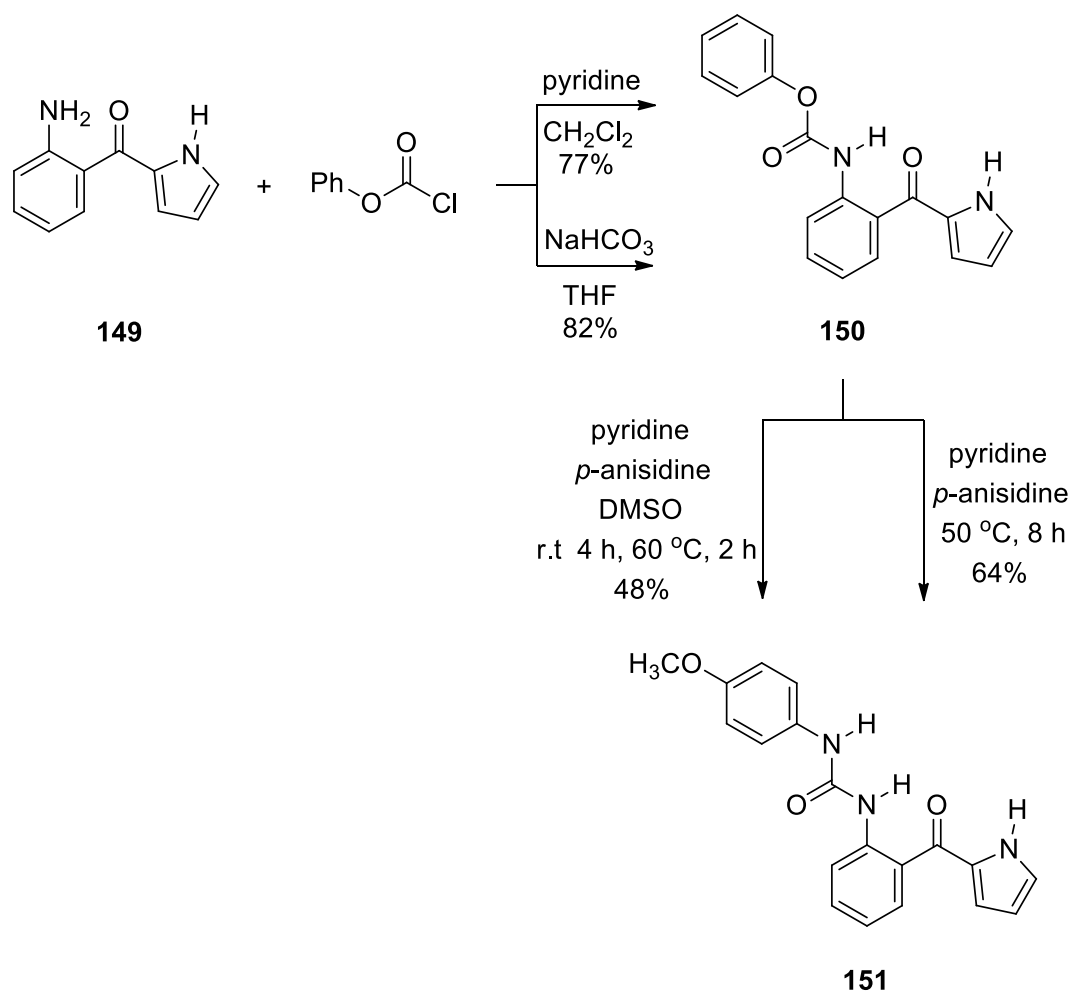


**Εικόνα 11:** Απεικόνιση των δομών των ουριών **152** και **153**.

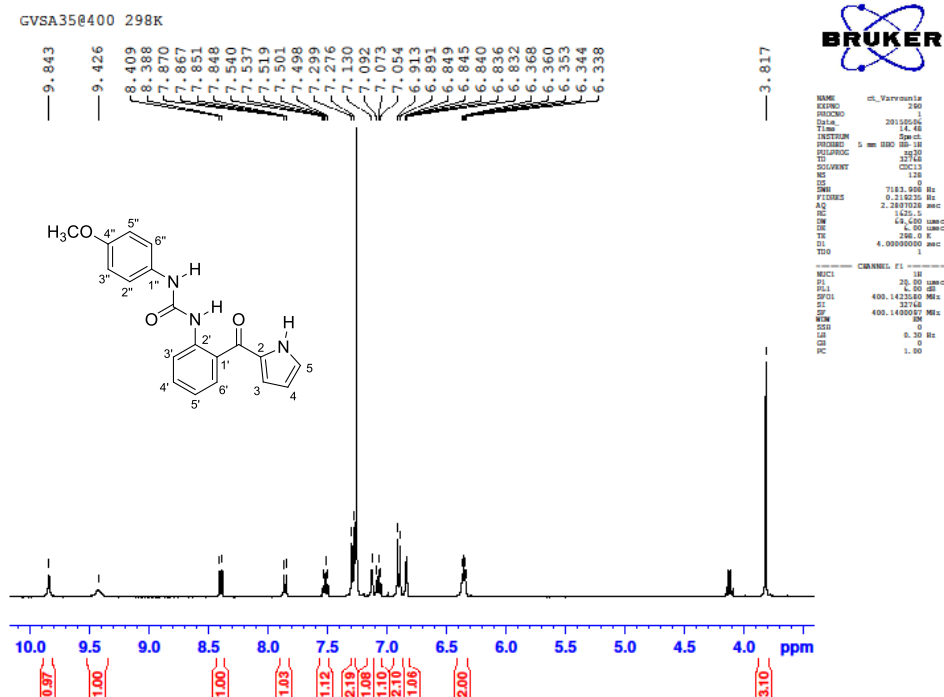
Η εναλλακτική πορεία για την σύνθεση της ένωσης **151** έχει αρκετά κοινά στάδια με την πρότυπη συνθετική πορεία που αναλύθηκε παραπάνω. Η διαφοροποίηση έγκειται στο πρώτο από τα δύο στάδια πριν το τελικό προϊόν. Στο σημείο αυτό, η αμίνη **149** αντιδρά με το χλωρομυρμηκικό φαινύλιο στους 0 °C για 5 λεπτά, παρουσία πυριδίνης σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο και έπειτα για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου για να παραχθεί το καρβαμιδικό φαινύλιο **150** σε απόδοση 77%. Ο καθαρισμός της ένωσης αυτής έγινε με ανακρυστάλλωση εν θερμώ με χρήση ισοπροπανόλης, ενώ το τελικό προϊόν ήταν υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι. Η πορεία που ακολουθήθηκε στηρίχθηκε στο άρθρο του Zhang και των συνεργατών του<sup>51</sup> (Σχήμα 46).

Μια εναλλακτική πορεία για το ίδιο ακριβώς στάδιο περιλαμβάνει την αντίδραση της ένωσης **149** με όξινο ανθρακικό νάτριο παρουσία τετραϋδροφουρανίου, ενώ ακολουθεί στάγδην η προσθήκη του χλωρομυρμηκικού φαινυλίου στους 0 °C και ανάδευση για μία ώρα σε θερμοκρασία δωματίου<sup>52</sup>. Η απόδοση της δεύτερης αυτής αντίδρασης έφτασε το 82%. Ακολούθως, η ένωση **150** αντιδρά με την *p*-μεθοξυανιλίνη σε διαλύτη πυριδίνη στους 50 °C για 8 ώρες<sup>51</sup> υποκαθιστώντας το ανιόν φαινοξειδίου, προς σχηματισμό της ουρίας **151**, ως ένα υποκίτρινο άμορφο στερεό σε απόδοση 64%. Δοκιμάστηκε επίσης και μια ακόμα πορεία για αυτό το στάδιο, όπου έγινε η αντίδραση της ένωσης **150**, με *p*-μεθοξυανιλίνη σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοσουλφοξείδιο και πυριδίνη ως βάση, υπό ανάδευση για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και ακολούθως βρασμός για 2 ώρες στους 60 °C. Η πορεία αυτή είχε 48% απόδοση, χαμηλότερη συγκριτικά με την προηγούμενη πορεία.

Συγκρίνοντας τις δύο πορείες (Σχήματα 45 και 46), διαπιστώθηκε ότι σε κανένα προγενέστερο στάδιο δεν απαιτήθηκε η χρήση χρωματογραφικής στήλης. Ο καθαρισμός με χρωμαγραφία στήλης έγινε μόνο για την ανάκτηση των τελικών προϊόντων. Όσο αφορά την απόδοση, η δεύτερη μέθοδος είναι πιο αποδοτική, παρ' όλο που απαιτείται ένα επιπλέον στάδιο. Η δεύτερη μέθοδος, στην οποία το πρώτο βήμα πραγματοποιείται με χρήση του ανθρακικού νατρίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και το δεύτερο βήμα πραγματοποιείται με χρήση της πυριδίνης, που λειτουργεί συγχρόνως ως διαλύτης και ως βάση στους 50 °C, είναι η αποδοτικότερη από τις δύο (Σχήμα 46). Επίσης, η συνολική απόδοση αυτής της μεθόδου είναι 53% έναντι της πρώτης μεθόδου που είναι 50%. Όμως, το σημαντικό πλεονέκτημα είναι η αποφυγή της χρήσης του τριφωσγενίου που είναι ένα ακριβό αντιδραστήριο και που κατά την αντίδραση παράγει φωσγένιο εν τω γεννάσθαι.



**Σχήμα 46:** Σχηματική απεικόνιση της δεύτερης συνθετικής πορείας προς την **151**.

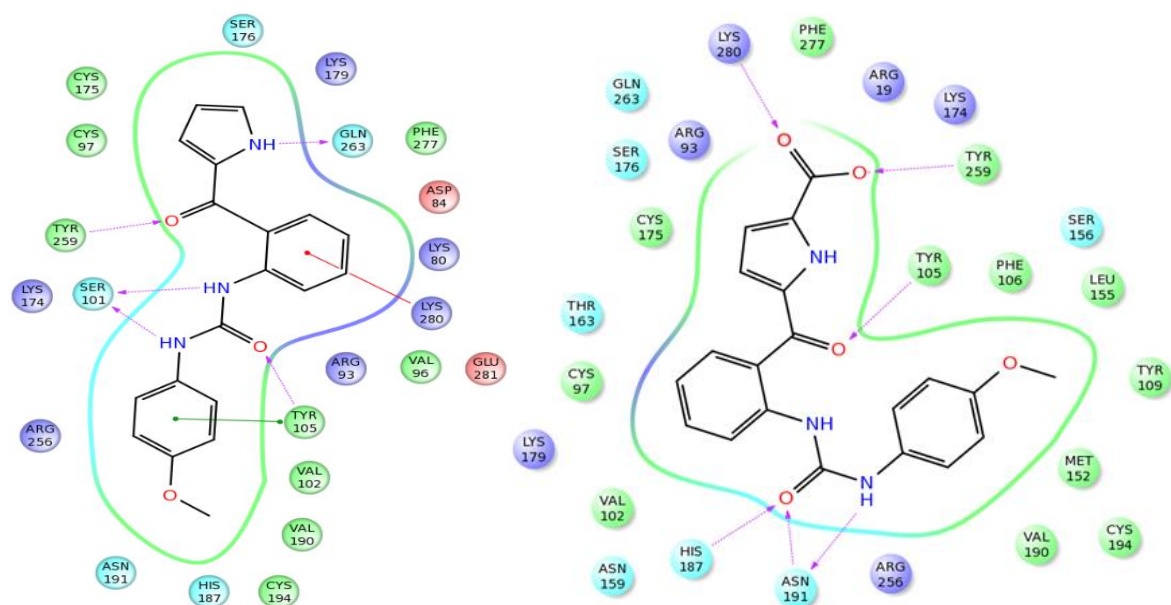


Εικόνα 12: Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **151**.

Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **151** διακρίνεται η απλή κορυφή των πρωτονίων της μεθόξυ ομάδας στα 3.82 ppm. Ακολουθούν οι πολλαπλές κορυφές στα 6.34-6.37 ppm των δύο πρωτονίων του πυρρολίου (H-3 και H-4), μια διπλή-διπλή-διπλής κορυφή στα 6.84 ppm του (H-5) του πυρρολίου, μια διπλή κορυφή στα 6.90-6.91 ppm των δύο πρωτονίων του βενζολίου, που προέρχεται από την *p*-μεθοξυανιλίνη (H-3", H-5"), ακολουθεί στα 7.07 ppm μια τριπλή κορυφή του πρωτονίου (H-4') και στα 7.13 ppm μια διπλή κορυφή του πρωτονίου του (H-5') βενζολίου. Έπειτα ακολουθεί μια πολλαπλή κορυφή στα 7.28-7.30 ppm των δύο πρωτονίων του *p*-μεθοξυβενζολίου (H-2", H-6"), ακολουθεί μια διπλή-διπλή-διπλής κορυφή στα 7.52 ppm του πρωτονίου (H-6') του πυρρολίου και μια διπλή-διπλής κορυφή στα 7.86 ppm του (H-3'). Τέλος, σε ακόμα χαμηλότερα πεδία διακρίνονται οι τρεις κορυφές των πρωτονίων που συνδέονται με τα άζωτα στα 8.40, 9.43 και 9.84 ppm.

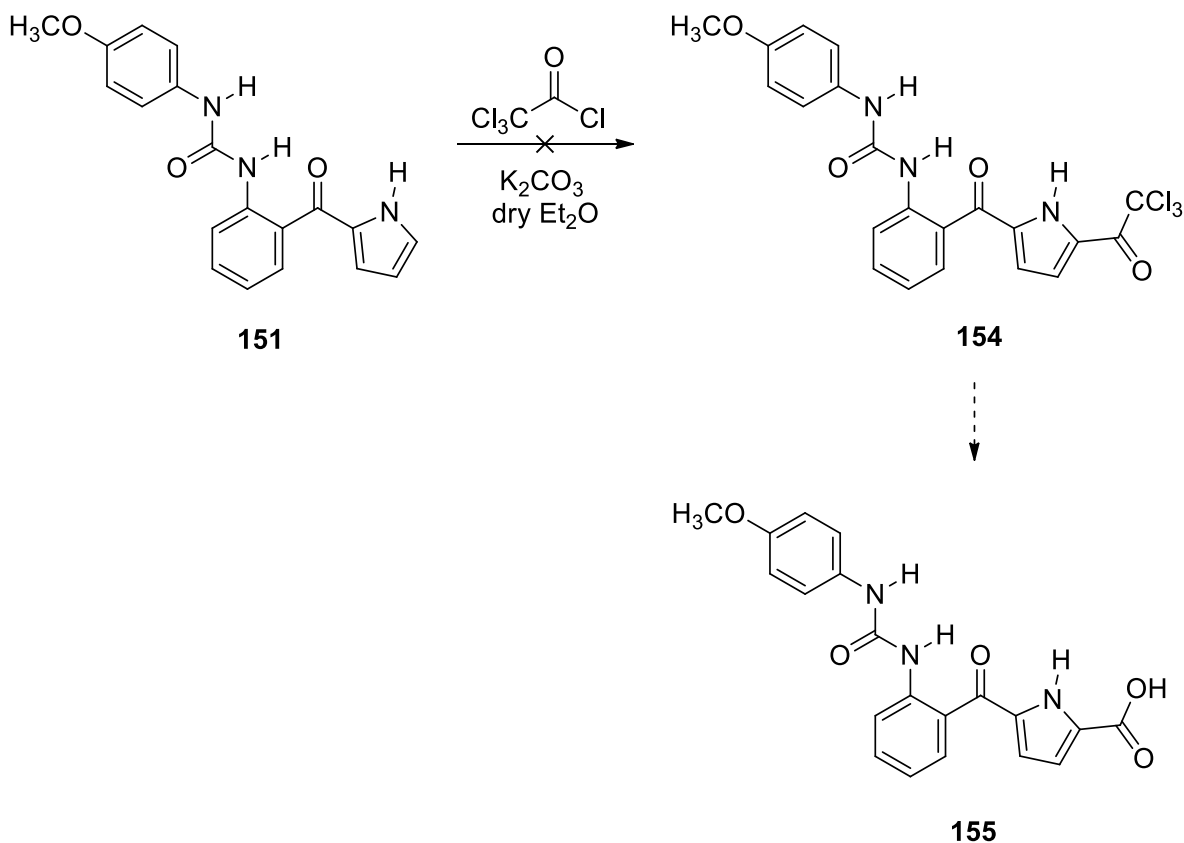
## 6.2 Προσπάθεια σύνθεσης του 1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξυλικού οξέος **155**

Η βιολογική δράση της ένωσης **151** (Σχήμα 47) έδωσε το έναυσμα για την διεξαγωγή μιας *in silico* μελέτης από τον κ. Εμμανουήλ Μικρό του Πανεπιστημίου Αθηνών, μέσω της οποίας προέκυψαν μια σειρά από ανάλογα ουριών, με πιθανή αντιαιμοπεταλιακή δράση. Επιλέχθηκε μια από αυτές, η ένωση **155** (Εικόνα 13), η οποία σε σύγκριση με την ένωση **151** έχει μια επιπλέον καρβοξυλική ομάδα στη θέση 2 του πυρρολίου.



Εικόνα 13: Σχηματική απεικόνιση της *in silico* μελέτης των ενώσεων **151** και **155** στον υποδοχέα P2Y<sub>12</sub>.

Πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια σύνθεσης της ένωσης **155**, μέσω της ένωσης **151** (Σχήμα 47). Το πρώτο βήμα δεν οδήγησε στην ένωση **154** όπως αναμενόταν, ενώ η αρχική ένωση παρέμεινε ανέπαφη. Εξαιτίας του περιορισμένου χρόνου δεν δοκιμάστηκε η αντίδραση με οξέα κατά Lewis και η συνθετική πορεία εγκαταλήφθηκε. Είναι αξιοσημείωτο ότι η τριχλωροακετυλίωση του 1*H*-πυρρολίου γίνεται με ευκολία σε θερμοκρασία δωματίου δίνοντας το 2-(τριχλωροακετυλο)-1*H*-πυρρόλιο **157** σε μεγάλη απόδοση (Σχήμα 48)<sup>53</sup>, ενώ η παρουσία καρβόνυλο ομάδας στη θέση 2 του πυρρολίου της ένωσης **151** φαίνεται να απενεργοποιεί τον δακτύλιο.



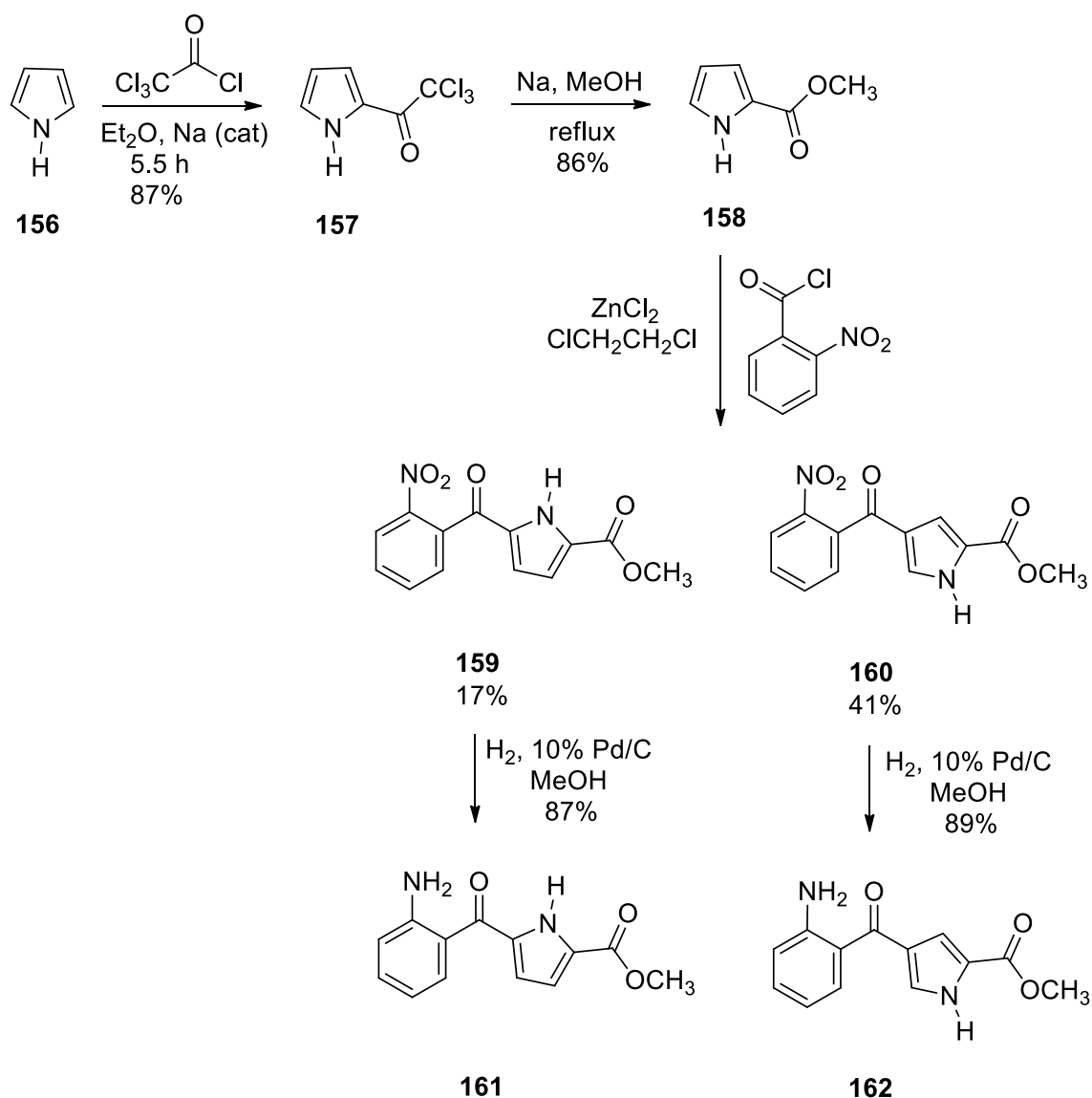
**Σχήμα 47:** Σχέδιο για την προτεινόμενη πορεία προς την ένωση **155**.

Εφόσον δεν κατέσται δυνατό να εισαχθεί η τριχλωροακέτυλο ομάδα στη θέση 5 του πυρρολίου **151**, με σκοπό στη συνέχεια να υδρολυθεί σε καρβοξυλική ομάδα, προτάθηκε να εισαχθεί αρχικά στο 1*H*-πυρρόλιο **156** η εν λόγω λειτουργική ομάδα. Έτσι, η νέα συνθετική πορεία ξεκινάει με το εμπορικά διαθέσιμο 1*H*-πυρρόλιο **156**. Το 1*H*-πυρρόλιο **156** αντιδρά με το τριχλωροακέτυλο χλωρίδιο σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα<sup>53</sup> για να προκύψει μετά από μια ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση και μια άκυλο υποκατάσταση η 2,2,2-τριχλωροαιθανόνη **157**, ως ένα απαλό ροζ άμορφο στερεό, σε απόδοση 87%. Η πραγματοποίηση της Friedel-Crafts αντίδρασης μεταξύ της ένωσης **157** και του 2-νιτροβενζοϋλο χλωριδίου, σύμφωνα με ανάλογες αντιδράσεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, θα έδινε χωροεκλεκτικά μεγάλο ποσοστό (~ 90%) του λιγότερο επιθυμητού 3 ισομερούς (Σχήμα 48, ένωση **160** με COCCl<sub>3</sub> αντί για CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Σύμφωνα με τους Schmuck και Geiger<sup>54</sup> ο 1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **158** υπόκειται σε Friedel-Crafts ακυλίωση με το *m*-νιτροβενζοϋλο χλωρίδιο παρουσία διχλωριούχου ψευδαργύρου (ZnCl<sub>2</sub>) και δίνει το 2-βενζοϋλοπυρρόλιο (Σχήμα 48, ένωση **159** με NO<sub>2</sub> στη *m*-θέση) και το 3-βενζοϋλοπυρρόλιο (Σχήμα 48, ένωση **160** με NO<sub>2</sub> στη *m*-θέση) σε απόδοση 26% και 42%,



αντίστοιχα. Για αυτόν τον λόγο, η ένωση **157** υπέστη μια άκυλο υποκατάσταση της τριχλωρομεθύλο ομάδας από το ανιόν του μεθοξειδίου, υπό βρασμό σε μεθανόλη, παρουσία 1 ισοδύναμου μεθοξειδίου του νατρίου. Από την αντίδραση αυτή απομονώθηκε ο 1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **158**, σε απόδοση 86%. Η αντίδραση αυτή βασίστηκε στη μέθοδο του Schmuck και τών συνεργατών του<sup>55</sup>.

Έπειτα η υποκίτρινη στερεή ένωση **158** αντέδρασε με το χλωρίδιο του 2-νιτροβενζοϊκού οξέος μέσω μιας Friedel-Crafts 2-νιτροβενζοϋλίωσης του 1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **158** με ZnCl<sub>2</sub> ως οξύ κατά Lewis και σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο, σύμφωνα με τις πειραματικές συνθήκες των Schmuck και Geiger<sup>54</sup>. Όμως για την πραγματοποίηση της αντίδρασης αυτής χρειάστηκε επιπρόσθετη θέρμανση στους 50 °C για 3 ώρες. Τα προϊόντα που προέκυψαν είναι τα συντακτικά ισομερή **159** και **160**. Διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης με διαλύτες έκλουσης (1:4) οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο σε απόδοση μόλις 17% και 41%, αντίστοιχα. Η ένωση **159** απομονώθηκε ως ένα κίτρινο άμορφο στερεό, ενώ η ένωση **160** ως πορτοκαλί βελονοειδείς κρύσταλλοι. Για την αναγωγή της νίτρο ομάδας σε άμινο ομάδα είχε γίνει αρχικά προσπάθεια με χρήση επταένυδρου θειικού σιδήρου (FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O) σε αιθανόλη παρουσία υδατικής αμμωνίας, όμως δυστυχώς υπό αυτές τις συνθήκες η αναγωγή απέτυχε<sup>56</sup>. Με επιτυχία έγινε αναγωγή της νίτρο ομάδας σε άμινο ομάδα<sup>46</sup> με καταλυτική υδρογόνωση παρουσία 10% παλλαδίου σε ενεργό άνθρακα και σε διαλύτη μεθανόλη, όπου προέκυψαν τελικά οι ενώσεις **161** σε απόδοση 87% από την **159** και **162** σε απόδοση 89% από την **160** (Σχήμα 48).



**Σχήμα 48:** Προγενέστερα στάδια για την σύνθεση του οξέος της ουρίας **155**.

Από την αμίνη **161**, η οποία είναι ένα μουσταρδί άμορφο στερεό, κάνοντας χρήση 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C για 5 λεπτά και έπειτα προσθήκη 2 ισοδύναμων *p*-μεθοξυανιλίνης και ανάδευση για 15 λεπτά, συνθήκες που είχαν χρησιμοποιήσει σε ανάλογη αντίδραση από τον κ. Ρώτα<sup>46</sup>, παράχθηκε ο εστέρας της επιθυμητής ουρίας **164** σε απόδοση 43%. Επειδή η απόδοση ήταν χαμηλή, επιχειρήθηκε μια παραλλαγή. Η παραλλαγή αυτή ήταν να αντιδράσει η ένωση **161** με το χλωροφορμικό τριχλωρομεθυλεστέρα<sup>57</sup>, σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο, ώστε τελικά να παραχθεί και να απομονωθεί η ενδιάμεση ισοκυανική ένωση **163**, ως ένα κίτρινο άμορφο στερεό. Το TLC όμως δεν έδειξε μόνο ένα προϊόν, το επιθυμητό ισοκυανικό, γι' αυτό

απομονώθηκε σε απόδοση μόλις 17% έπειτα από χρωματογραφία στήλης, με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο 1:2. Οι ισοκυανικές ενώσεις είναι πολύ ασταθείς και γι' αυτό δεν απομονώνονται εύκολα και σε μεγάλες αποδόσεις. Δεν υπήρχε λοιπόν λόγος να συνεχιστεί η εναλλακτική αυτή πορεία προς το **164**, καθώς η απόδοση του επιπρόσθετου σταδίου ήταν ελάχιστη. Η παραπάνω προσπάθεια δημιουργίας ισοκυανικού βασίστηκε στον Kurita και τους συνεργάτες του<sup>58</sup>.

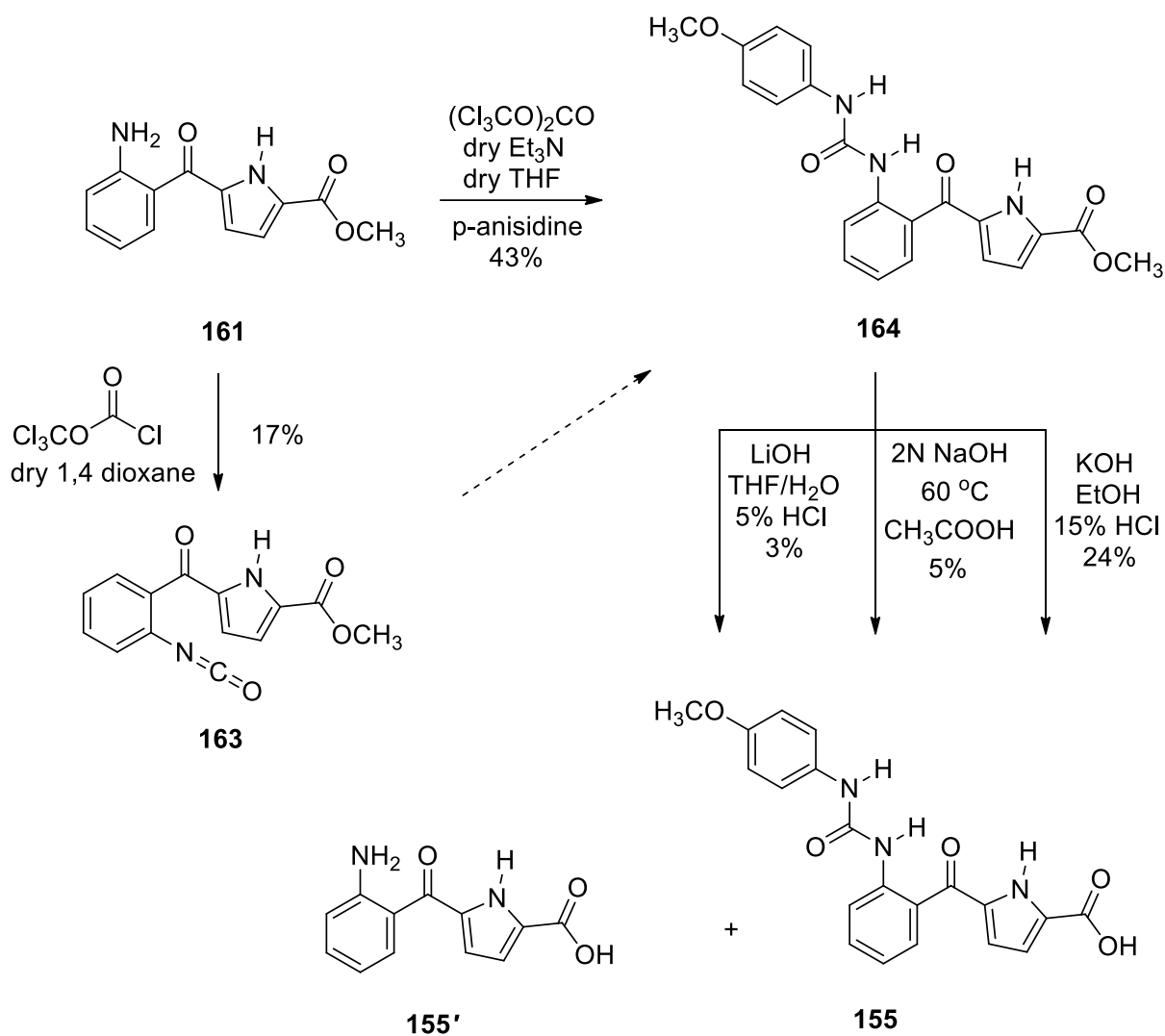
Σύμφωνα όμως με την *in silico* μελέτη, το επιθυμητό τελικό προϊόν είναι το καρβοξυλικό οξύ **155**. Έτσι έγινε μια εκλεκτική υδρόλυση της ομάδας του εστέρα της ένωσης **164** σε υδατικό διάλυμα κατάλληλης βάσης και ακολούθως οξίνιση του υδατικού διαλύματος μέχρι pH = 5-6. Επιχειρήθηκαν 3 προσπάθειες. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν 2N υδροξειδίου του νατρίου, ακολούθησε θέρμανση στους 60 °C και κατόπιν οξίνιση με αραιό οξικό οξύ μέχρι pH = 5<sup>46</sup>. Τα αποτελέσματα από την χρωματογραφία λεπτής στιβάδας ήταν αποθαρρυντικά, καθώς αναμενόταν μόνο μια κηλίδα που να μην αντιστοιχεί στην αρχική ένωση. Αντί αυτού βρέθηκαν 2 κηλίδες, μια λιγότερη πολική και μια ευρεία πολικότερη. Με χρωματογραφία στήλης διαχωρίστηκαν οι 2 κηλίδες που βρέθηκαν στο TLC και με τη βοήθεια του φάσματος <sup>1</sup>H-NMR η λιγότερο πολική ταυτοποιήθηκε ως *p*-μεθοξυανιλίνη, ενώ η δεύτερη περισσότερο πολική ευρεία φάνηκε ως μίγμα δύο ενώσεων όπου οι δύο κορυφές στα 11.4 και 12.5 ppm προδίδουν την ύπαρξη δύο καρβοξυλικών ομάδων. Σύμφωνα με το φάσμα μαζών χαμηλής διακριτικής ικανότητας το μίγμα αυτό περιέχει το υδρολυμένο 5-(2-αμινοβενζοϋλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικό οξύ **155'** και το επιθυμητό καρβοξυλικό οξύ **155**. Το οξύ **155** απομονώθηκε σε απόδοση μόλις 5% μετά από ανακρυστάλλωση από ισοπροπανόλη εφόσον η προσπάθεια διαχωρισμού των δύο καρβοξυλικών οξέων με εκχύλιση σε διαφορετικά pH υδατικού διαλύματος, απέτυχε. Φαίνεται λοιπόν ότι η ομάδα της ουρίας της ένωσης **155** υπό από αυτές τις βασικές συνθήκες ήταν αρκετά ασταθής και υδρολύθηκε.

Η δεύτερη προσπάθεια εκλεκτικής υδρόλυσης της ομάδας του εστέρα της ένωσης **164** στηρίχθηκε στις συνθήκες υδρόλυσης αρωματικών εστέρων των Schmuck και Geiger<sup>54</sup>. Ο εστέρας **164** υποβλήθηκε σε θέρμανση στους 60 °C με ένυδρο υδροξείδιο του λιθίου σε μίγμα τετραϋδροφουρανίου/νερού σε αναλογία 4:1 ενώ ακολούθησε οξίνιση με 1N υδροχλωρικού οξέος μέχρι pH = 3. Το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο με την πρώτη μέθοδο, όπου και εδώ δυστυχώς εξακριβώθηκε η υδρόλυση της ομάδας της ουρίας ενώ η ένωση **155** απομονώθηκε σε απόδοση 3%.

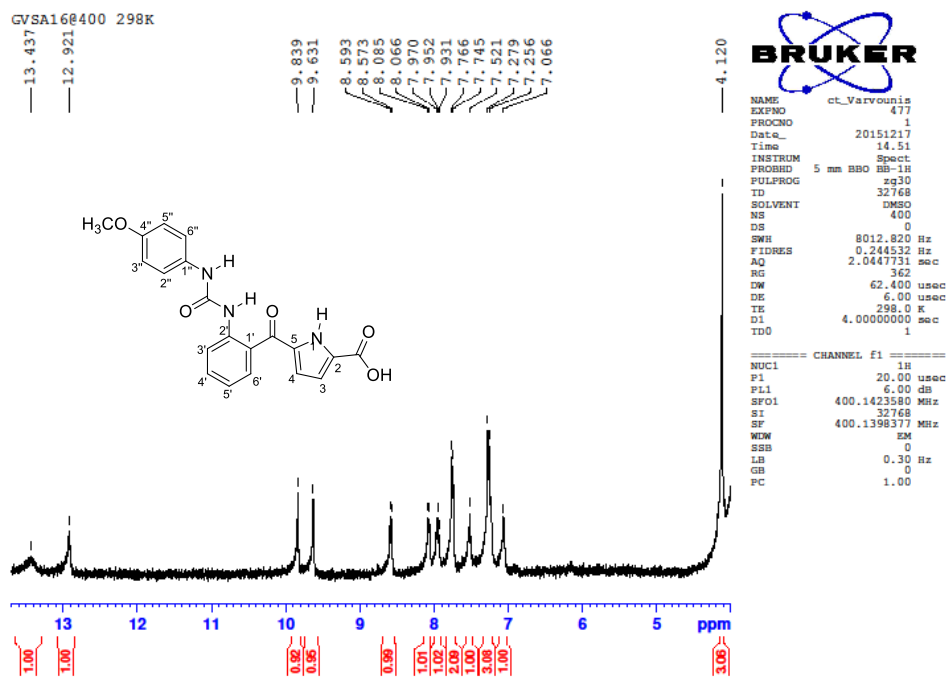
Τέλος η τρίτη προσπάθεια έλαβε χώρα με 10% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου σε αιθανόλη και θέρμανση στους 75 °C. Μετά την οξίνιση του μίγματος της αντίδρασης με

υδατικό διάλυμα 1N υδροχλωρικού οξέος μέχρι pH = 1<sup>55</sup>, το επιθυμητό προϊόν **155** απομονώθηκε σε απόδοση 24% ως ένα υποκίτρινο άμορφο στερεό (Σχήμα 49).

Δυστυχώς, όμως η επανάληψη του ίδιου πειράματος με τις ίδιες ακριβώς συνθήκες δεν έδωσε, έστω για άλλη μια φορά, το καρβοξυλικό οξύ **155**.



Σχήμα 49: Απεικόνιση των σταδίων και των τριών μεθόδων για την σύνθεση του τελικού προϊόντος **155**.



Εικόνα 14: Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **155**.

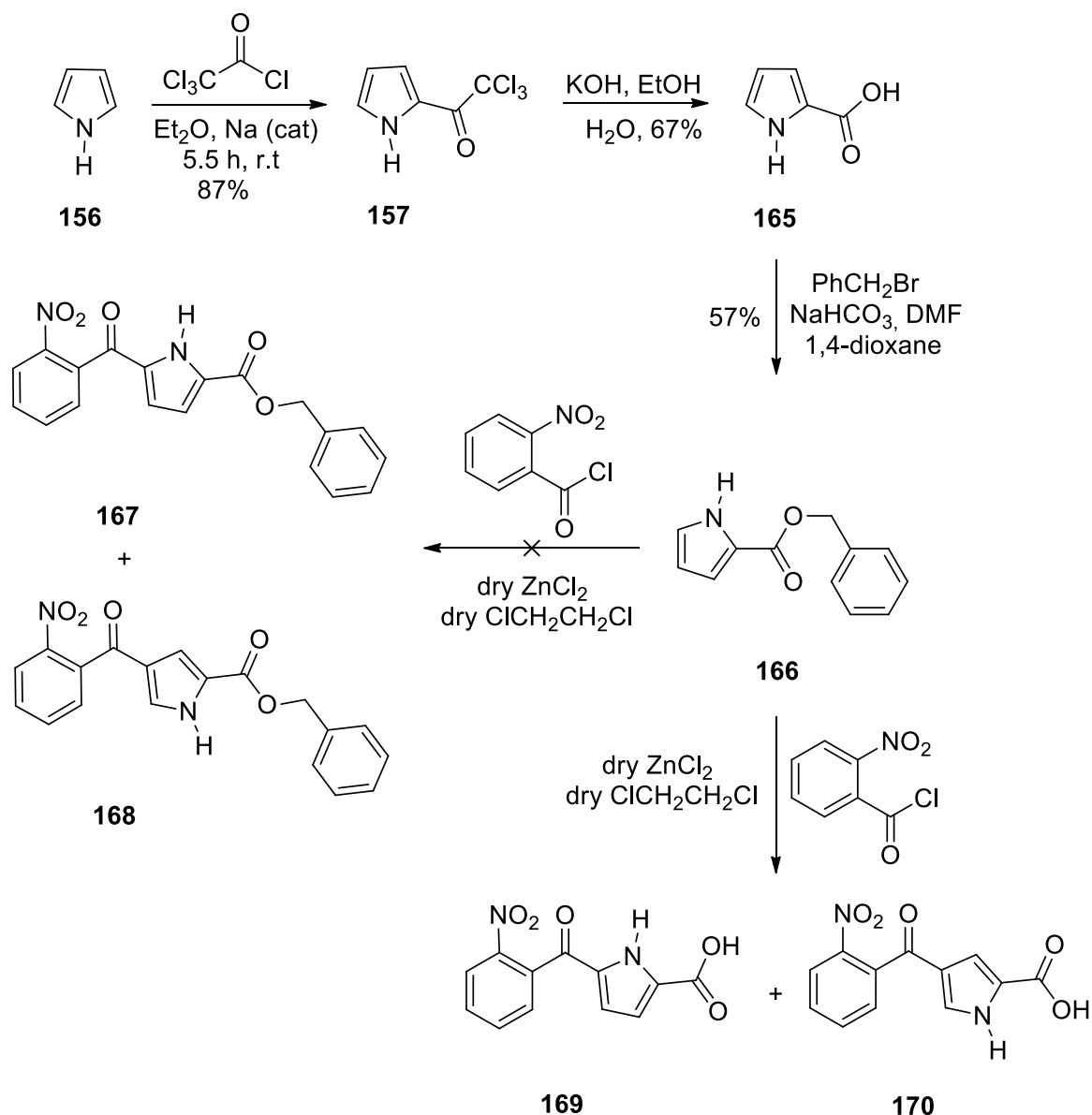
Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **155** διακρίνεται η απλή κορυφή της μεθόξυ ομάδας στα 4.12 ppm με τα τρία πιο προστατευμένα πρωτόνια, ακολουθούν οι πολλαπλές κορυφές στα 7.07-7.08 ppm του πρωτονίου του πυρρολίου (H-3) και στα 7.26-7.28 ppm των τριών πρωτονίων (H-4', H-3'', H-5''). Στη συνέχεια διακρίνεται μια τριπλή κορυφή στα 7.52 ppm του πρωτονίου (H-5') και μια διπλή κορυφή στα 7.75-7.77 ppm των δύο πρωτονίων του *p*-μεθοξυβενζολίου (H-2'', H-6''). Έπειτα διακρίνεται μια τριπλή κορυφή στα 7.95 ppm του πρωτονίου του πυρρολίου (H-4), στα 8.08 ppm μια διπλή κορυφή του πρωτονίου του βενζολίου (H-6') και στα 8.58 ppm μια διπλή κορυφή του πρωτονίου του βενζολίου (H-3'). Τέλος, στα χαμηλά πεδία διακρίνεται μια απλή κορυφή του πρωτονίου που συνδέεται με το άζωτο της ουρίας που έχει ως υποκαταστάτη το *p*-μεθοξυβενζόλιο στα 9.63 ppm και στα 9.84 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου που συνδέεται με το άτομο του αζώτου του πυρρολίου, στα 12.92 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου που συνδέεται με το άτομο του αζώτου που έχει ως υποκαταστάτη το βενζόλιο πυρρόλιο και στα 13.44 ppm μια ευρεία κορυφή του πρωτονίου του καρβοξυλικού οξέος.

### 6.3 Προσπάθεια σύνθεσης του 1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού οξέος **155** σε μεγαλύτερη απόδοση με εναλλακτική πορεία

Για την επίτευξη υψηλότερης απόδοσης, αλλά και επαναληψιμότητας στη σύνθεση του καρβοξυλικού οξέος **155**, πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες σύνθεσής του, εισάγωντας εξ' αρχής μια προστατευμένη καρβοξυλική ομάδα στην θέση 2 του πυρρολίου. Για τον σκοπό αυτό η σύνθεση άρχισε από το εμπορικά διαθέσιμο 1*H*-πυρρόλιο **156**. Αρχικά έλαβε χώρα μια τριχλωροακετυλίωση στην θέση 2 του πυρρολίου **157**, με τη χρήση τριχλωροακετυλοχλωριδίου σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα<sup>53</sup>. Στη συνέχεια, με προσθήκη υδροξειδίου του καλίου σε αιθανόλη και θέρμανση μέχρι βρασμού για 20 ώρες, επιτεύχθηκε υδρόλυση της τριχλωροακέτυλο ομάδας και απομονώθηκε, μετά από οξίνιση, το καρβοξυλικό οξύ **165** σε απόδοση 67%.

Δεν απαιτήθηκε περαιτέρω καθαρισμός του καρβοξυλικού οξέος, καθώς η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας έδειξε μόνο μία κηλίδα, αυτή του προϊόντος. Στο επόμενο βήμα της προστασίας της καρβοξυλικής ομάδας γίνεται προσθήκη βάσης με σκοπό την απόσπαση του όξινου πρωτονίου της καρβοξυλικής ομάδας της ένωσης **165** για να αντιδράσει μέσω υποκατάστασης με το βένζυλο βρωμίδιο. Με χρωματογραφία ξηρής στήλης και διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο (1:2), απομονώνεται η ένωση **166**, σε απόδοση 57%. Οι συνθήκες αυτές έχουν δημοσιευθεί από τον Katritzky και τους συνεργάτες του<sup>59</sup>.

Στο επόμενο στάδιο με μια αντίδραση κατά Friedel-Crafts με τη χρήση 2-νιτροβενζοϊλουχλωριδίου σε άνυδρο ZnCl<sub>2</sub> σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο σχεδιάστηκε η σύνθεση των συντακτικών ισομερών **161** και **162** (Σχήμα 50). Αντ' αυτού, ανακτήθηκαν τα αντίστοιχα οξέα τους, καθώς η ένωση αποπροστατεύθηκε. Το μίγμα των συντακτικών ισομερών των οξέων που προέκυψε κρίθηκε αδύνατον να διαχωριστεί, ενώ φαινόταν πολύ δύσκολο να προστατευτούν σε αυτό το στάδιο οι δύο καρβοξυλικές ομάδες με σκοπό το διαχωρισμό του μίγματος των δύο νέων προστατευμένων ενώσεων.

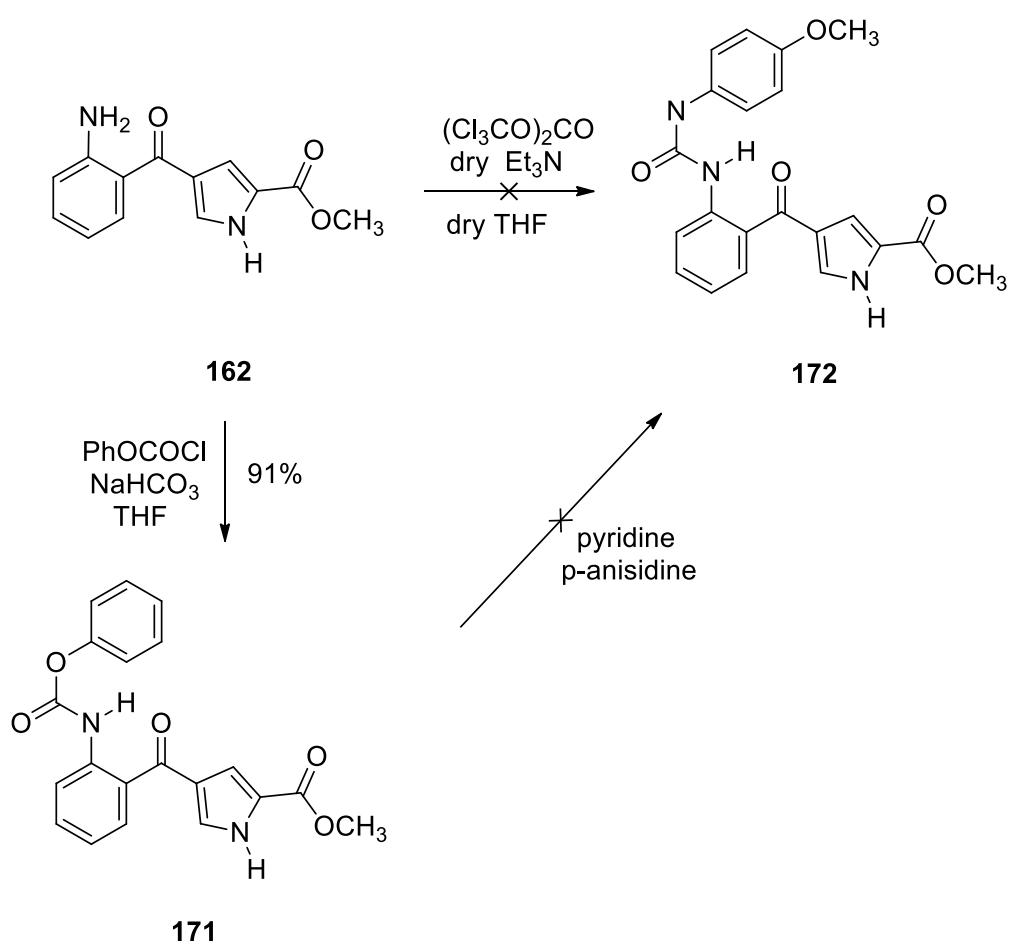


Σχήμα 50: Προσπάθειες σύνθεσης των συντακτικών ισομερών **167** και **168** χωρίς καμιά επιτυχία.

#### 6.4 Προσπάθεια σύνθεσης του βενζοϋλο-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **172**

Έγιναν προσπάθειες για την σύνθεση της ουρίας **172**, ξεκινώντας από την ένωση **162**. Εφαρμόζοντας ακριβώς τις ίδιες συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση της ένωσης **164**, χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα άνδρης τριαιθυλαμίνης και 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου, σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε η προσθήκη *p*-μεθοξυανιλίνης<sup>46</sup>, χωρίς όμως να παραχθεί η αναμενόμενη ουρία **172**.

Κατόπιν επιχειρήθηκε ως εναλλακτική πορεία, η σύνθεση αρχικά ενός καρβαμιδίου **171** και έπειτα η σύνθεση της ουρίας **172**. Ξεκινώντας και πάλι από την ένωση **162** και χρησιμοποιώντας τις συνθήκες της Higou και των συνεργατών της<sup>52</sup>, η αντίδραση οδήγησε στη σύνθεση του καρβαμιδίου **171**, ως μπεζ μικροκρύσταλλοι, σε απόδοση 91%. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας *p*-μεθοξυανιλίνη και πυριδίνη<sup>51</sup> αναμέναμε να συνθέσουμε την ουρία **172**. Δυστυχώς όμως, η επιθυμητή ένωση **172** δεν σχηματίστηκε ούτε ως ίχνος, καθώς έσπασε το καρβαμίδιο **171** προς την αντίστοιχη αμίνη **162**. Οι προσπάθειες για την σύνθεση της ουρίας **172**, έχοντας ως αρχική ένωση την **162**, διακόπηκαν λόγω του περιορισμένου χρόνου.



**Σχήμα 51:** Προσπάθειες σύνθεσης της ουρίας **172** ξεκινώντας από την ένωση **162**.

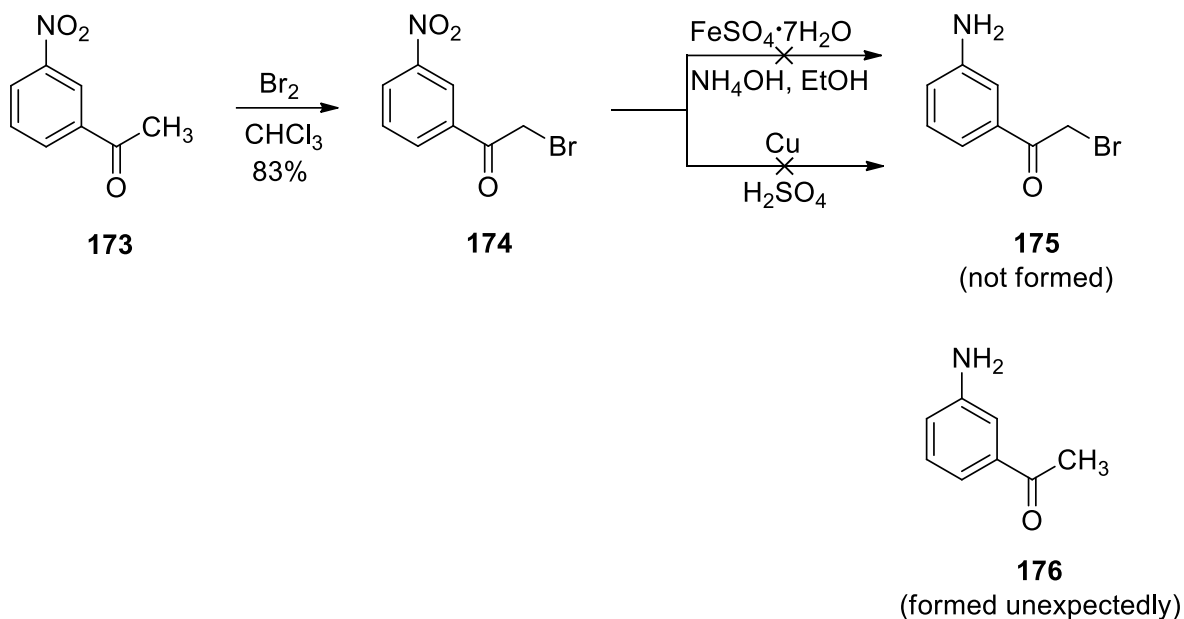


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Στη δεύτερη συνθετική ενότητα πραγματοποιήθηκαν αρκετές προσπάθειες σύνθεσης ουριών από διάφορα υποστρώματα, τα οποία απεικονίζονται στα σχήματα 53 και 54.

### 7.1 Προσπάθεια σύνθεσης της 1-[2-(3-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδης **177**

Αρχικά η σύνθεση ξεκίνησε με την βρωμίωση της 3-νιτροακετοφαινόνης **173** σε διαλύτη χλωροφόρμιο<sup>60</sup>. Ακολούθησε κατεργασία με ψυχρή αιθανόλη, με το προϊόν 2-βρωμο-1(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνη<sup>61</sup> **174** να παραλαμβάνεται σε απόδοση 83%. Στο σημείο αυτό επιχειρήθηκε αρχικά, η αναγωγή της νίτρο ομάδας της ένωσης **174** σε άμινο ομάδα της ένωσης **175**, χωρίς όμως να απομονωθεί τελικά η άμινο ένωση **175**. Πραγματοποιήθηκαν δυο προσπάθειες αναγωγής, η πρώτη με τη χρήση σκόνης χαλκού και πυκνό θειικό οξύ<sup>61</sup>, ενώ η δεύτερη πραγματοποιήθηκε με χρήση επταένυδρου θειικού σιδήρου, υδατικής αμμωνίας σε διαλύτη αιθανόλη<sup>56</sup>. Και στις δύο περιπτώσεις, ενώ πραγματοποιήθηκε η αναγωγή της νίτρο σε άμινο ομάδας, ταυτόχρονα παρατηρήθηκε και η ανεπιθύμητη απώλεια του βρωμίου από την αναμενόμενη ένωση **175** και τελικά ο σχηματισμός της 3-αμινοακετοφαινόνης **176** (Σχήμα 52).

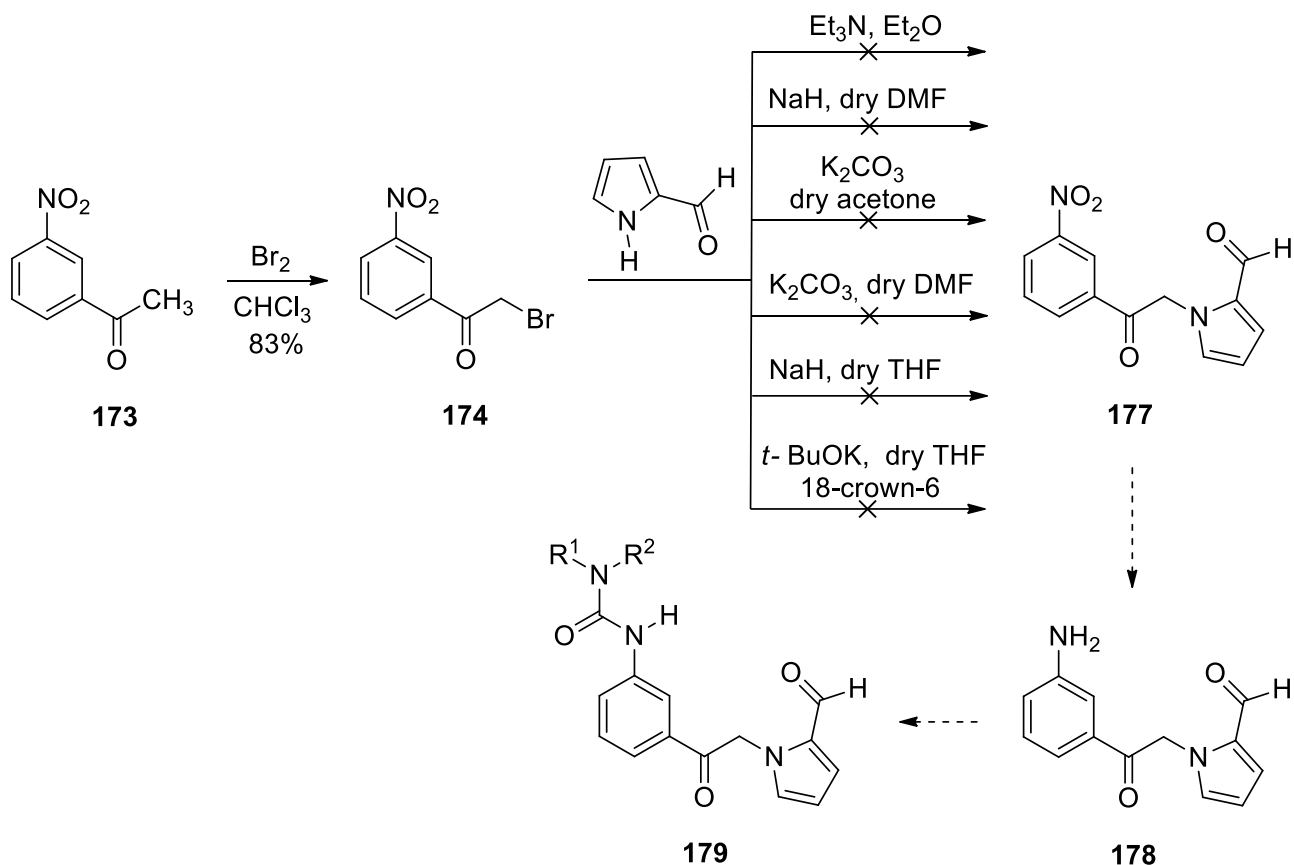


**Σχήμα 52:** Προσπάθειες σύνθεσης της αμίνης **175** ξεκινώντας από την ένωση **173**.

Επειδή δεν κατέστη εφικτή η σύνθεση της ένωσης **175**, επιχειρήθηκε να γίνει πρώτα η ακυλο-υποκατάσταση της ένωσης **174** με την 2-πυρρολοκαρβαλδεΐδη και έπειτα να γίνει η αναγωγή της νίτρο σε αμινο ομάδα και εν συνεχεία η σύνθεση ουριών. Για τον λόγο αυτό έγιναν έξι προσπάθειες πυρηνόφιλης υποκατάστασης της 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνης **174** με την 1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδη. Η πρώτη προσπάθεια πραγματοποιήθηκε σε διαιθυλαιθέρα, χρησιμοποιώντας ως ασθενή βάση την τριαιθυλαμίνη και ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Κατά τον έλεγχο της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) διαπιστώθηκε η ύπαρξη τεσσάρων κηλίδων, δύο εκ των οποίων ήταν οι αρχικές ενώσεις. Με χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν και οι υπόλοιπες δύο κηλίδες, χωρίς όμως καμία από αυτές να ανήκει στην τελική επιθυμητή **177**.

Η δεύτερη προσπάθεια πραγματοποιήθηκε με χρήση άνυδρου *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιου και υδριδίου του νατρίου, μιας ισχυρής βάσης, σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες, όμως και αυτή η πορεία δεν έδωσε το επιθυμητό προϊόν. Στη συνέχεια έγιναν προσπάθειες με ανθρακικό κάλιο τόσο σε άνυδρη ακετόνη όσο και σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο. Όλες οι προαναφερθείσες πορείες έχουν ληφθεί από την μεταπτυχιακή εργασία της κα. Κοριατοπούλου<sup>61</sup>, όπως και αυτή, όπου χρησιμοποιήθηκε το *tert*-βουτοξείδιο του καλίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, ενώ ως καταλύτης για την υποκατάσταση αυτή επιλέχθηκε ο αιθέρας 18-στέμμα-6. Δυστυχώς, καμία από τις πέντε αυτές μεθόδους δεν έδωσε το επιθυμητό προϊόν **177**.

Μια τελευταία προσπάθεια έγινε με βάση τη μέθοδο του κ. Καρούση<sup>62</sup>, όπου σε διάλυμα υδριδίου του νατρίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C προστέθηκε η 1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδη (Σχήμα 53). Με το πέρας 2 ωρών, προστέθηκε η ένωση **174**, ενώ η ανάδευση συνεχίστηκε για ακόμα τέσσερις ώρες στους 0 °C, μάταια όμως καθώς δεν παράχθηκε η ένωση **177**. Συνεπώς, το συνθετικό αυτό σχέδιο εγκαταλείφθηκε.



Σχήμα 53: Προσπάθειες για τη σύνθεση της ένωσης **177**.

## 7.2 Προσπάθεια σύνθεσης της 1-μεθυλο-5-[(2-νιτροφαινυλο)ακετυλο]-1*H*-πυρρολιο-3-καρβαλδεΐδης **183**

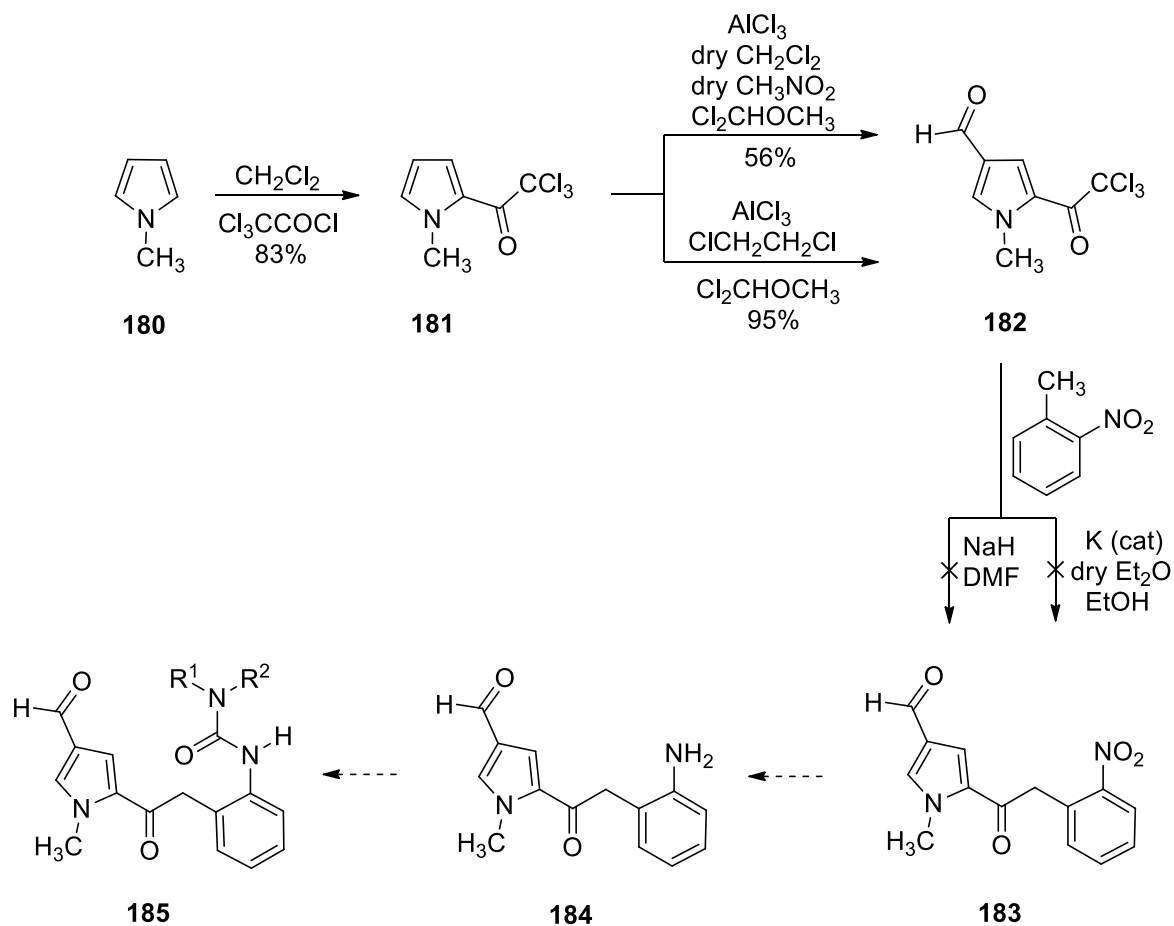
Μια εναλλακτική πορεία για την σύνθεση *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών επινοήθηκε, χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση το *N*-μεθυλο-1*H*-πυρρόλιο **180**. Χρησιμοποιώντας τριχλωροακετύλο χλωρίδιο σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, πραγματοποιήθηκε μια τριχλωροακετυλίωση στην θέση 2 του πυρρολίου **180**,

παραλαμβάνοντας το 1-μεθυλο-2-τριχλωροακετυλο-1*H*-πυρρόλιο **181** σε απόδοση 83%. Το στάδιο αυτό εκτελέστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο του Jaramillo και των συνεργατών του<sup>63</sup>.

Για τη φορμυλίωση της ένωσης **181**, αρχικά εφαρμόστηκαν οι συνθήκες από το άρθρο του Kakushima και των συνεργατών του<sup>64</sup>, όπου χρησιμοποιήθηκε το ισχυρό οξύ κατά Lewis τριχλωριούχο αργίλιο, σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αργή προσθήκη του αντιδραστηρίου διχλωρομέθυλομεθυλου αιθέρα στους 0 °C, ενώ η αντίδραση αναδύεται στην θερμοκρασία αυτή για 3 ώρες. Για τον καθαρισμό της ένωσης απαιτήθηκε η χρήση χρωματογραφίας στήλης, καθώς εκτός από το επιθυμητό προϊόν υπήρχε ακόμα αρχική ένωση **181** και ένα παραπροϊόν σε μικρό ποσοστό. Το προϊόν **182** απομονώθηκε σε απόδοση 56% ως ένα πορτοκαλί άμορφο στερεό. Με σκοπό να βελτιωθεί η απόδοση της ένωσης **182**, ακολουθήθηκε η μέθοδος του Garrido και των συνεργατών του<sup>65</sup>, όπου και πάλι έγινε χρήση τριχλωριούχου αργιλίου σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο και άνυδρο νιτρομεθάνιο, όμως η προσθήκη του διχλωρομέθυλομεθυλου αιθέρα πραγματοποιήθηκε στους -20 °C, όπου και παρέμεινε σε αυτή την θερμοκρασία η αντίδραση για 8 ώρες υπό ανάδευση. Το προϊόν **182** απομονώθηκε με ανακρυστάλλωση με χρήση οξικού αιθυλεστέρα και εξαίνιου εν ψυχρώ, σε απόδοση 95%.

Στο επόμενο βήμα έγιναν 2 προσπάθειες άκυλο υποκατάστασης της ένωσης **182**, με χρήση 2-νιτροτολουολίου χωρίς όμως επιτυχία. Η αντίδραση αυτή περιλαμβάνει το σχηματισμό καρβανιόντος του 2-νιτροτολουολίου που έχει σχηματιστεί με υδρίδιο του νατρίου σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο και προσβολή στην ένωση **182**. Δυστυχώς η μέθοδος αυτή του Floyd και των συνεργατών του<sup>66</sup> δεν είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Ακολούθησε μια δεύτερη μέθοδος αυτή του Noland και των συνεργατών του<sup>67</sup>, με τη χρήση καλίου σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα και αιθανόλης, παρουσία του 2-νιτροτολουολίου. Δυστυχώς, όμως, ούτε αυτή η μέθοδος έδωσε το επιθυμητό αποτέλεσμα, όπου στόχος ήταν να συντεθεί η ένωση **183** και στη συνέχεια να ακολουθηθεί η αναγωγή της νίτρο ομάδας σε άμινο ομάδα και τέλος η σύνθεση ουριών (Σχήμα 54).



Σχήμα 54: Προσπάθειες σύνθεσης της ένωσης **183**.

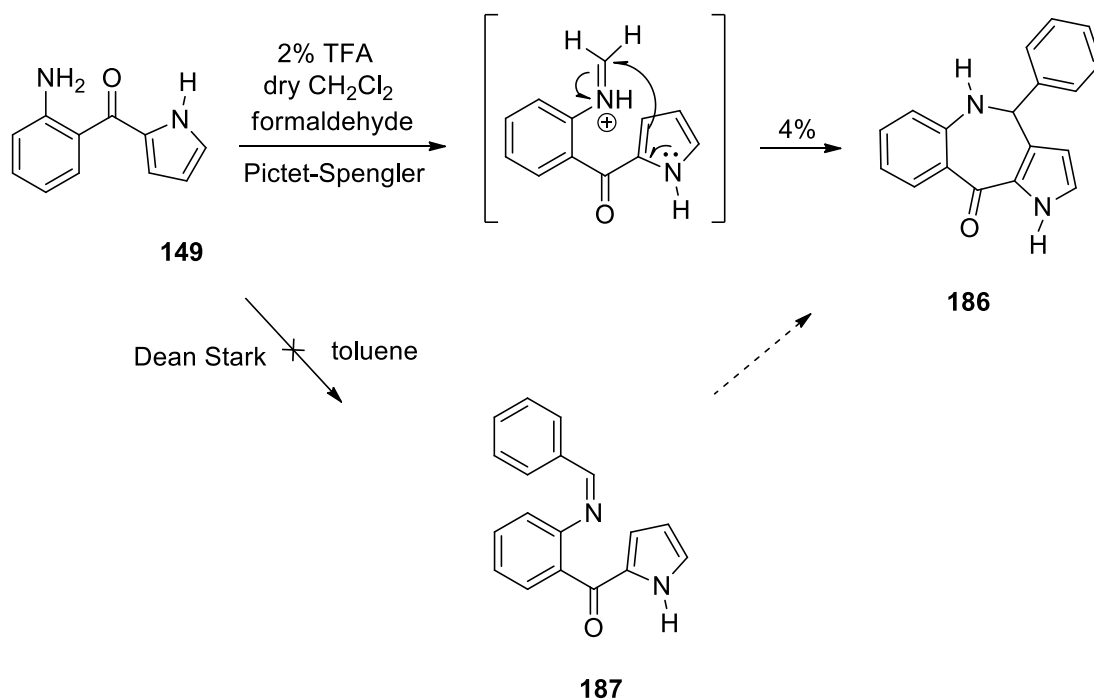
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### 8.1 Προσπάθεια σύνθεσης της 4-φαινυλο-4,5-διυδροπυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπιν-10(1*H*)-όνης **186**

Εξαιτίας του περιορισμένου χρόνου, οι ουρίες αφέθηκαν προσωρινά στην άκρη και ένα εναλλακτικό σχέδιο κυκλοποιήσεων ξεκίνησε. Το νέο συνθετικό σχέδιο στόχευε στη σύνθεση 10 πυρρολοβενζοαζεπινών παράγωγων, αναλόγων της ένωσης **186**, μέσω της συμπύκνωσης της αμίνης **149** με αρωματικές αλδεύδες φέρουσες διαφορετικούς υποκαταστάτες, προς μη-απομονώσιμες ιμίνες και κυκλοποίηση αυτών.

Έχοντας συνθέσει την ένωση **149** πραγματοποιήθηκαν δύο προσπάθειες κυκλοποίησης της ένωσης αυτής με φορμαλδεύδη. Η πρώτη προσπάθεια βασίστηκε σε πρόσφατες τροποποιημένες συνθήκες της αντίδρασης Pictet-Spengler, με τη χρήση ενός ισχυρού οξέος, το 2% τριφθοροοξικό οξύ (2% TFA), βενζαλδεύδη και άνυδρο διχλωρομεθάνιο ως διαλύτης<sup>68</sup>. Στην αντίδραση αυτή δυστυχώς, σχηματίστηκαν πολλά παραπροϊόντα, με αποτέλεσμα η επιθυμητή κυκλοποιημένη πλέον ένωση **186** να συντεθεί σε πολύ μικρή απόδοση (4%) και να μην είναι απολύτως καθαρή.

Ένα εναλλακτικό σχέδιο, ήταν η συμπύκνωση της ένωσης **149** προς την αντίστοιχη ιμίνη **187**, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Dean-Stark, με διαλύτη άνυδρο τολουόλιο και ακολούθως η ένωση **187** να κυκλοποιηθεί προς την τρικυκλική ένωση **186**, με τη χρήση ασθενέστερων οξέων (Σχήμα 55). Η συμπύκνωση προς την ιμίνη **187** δεν προχώρησε και μάλιστα ούτε παρουσία καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολιοσουλφονικού οξέος. Έτσι, και αυτή η εναλλακτική συνθετική πορεία εγκαταλείφθηκε.



**Σχήμα 55:** Σχηματική απεικόνιση της συνθετικής πορείας κυκλοποίησης όπου ανακτάται το προϊόν **186** σε απόδοση 4%.

## 8.2 Νέα σύνθεση 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών

Επιπροσθέτως, διενεργήθηκαν πειράματα σύνθεσης ουριών από άμινο κετόνες ( Σχήματα 56 και 57). Οι ενώσεις αυτές κατά την αντίδρασή τους με τριφωσγένιο, τριαιθυλαμίνη και μιας πυρηνόφιλης βάσης, δεν οδηγήθηκαν στις αναμενόμενες ουρίες, αλλά έδωσαν κάτι τελείως διαφορετικό, που με φάσμα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H-NMR}$ ) διαπιστώθηκε ότι είχαν παραληφθεί, μετά από κυκλοποίηση, οι αντίστοιχες κινολινο-2,4-διόνες. Ανακαλύφθηκε, λοιπόν, τυχαία μια νέα μέθοδος κυκλοποίησης προς τις 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες. Στην τυχαία αυτή ανακάλυψη συνέβαλε το γεγονός ότι η άμινο ομάδα βρισκόταν σε θέση 2 ως προς την ομάδα της κετόνης (π.χ. ένωση **192**, Σχήμα 56a), ενώ σε οποιαδήποτε άλλη θέση η κυκλοποίηση δεν θα μπορούσε να επιτευχθεί. Οι συνθήκες κυκλοποίησης που ακολουθήθηκαν ήταν παρόμοιες με αυτές για την σύνθεση ουριών, διαφοροποιημένες ως προς το χρόνο, τη θερμοκρασία παραμονής της αντίδρασης καθώς και τα ισοδύναμα του τριφωσγενίου που χρησιμοποιήθηκε. Στις παρακάτω συνθέσεις οι συνθήκες αυτές θα αναλυθούν εκτενέστερα.

### 8.2.1 Αντιδράσεις για την σύνθεση της 3-υποκατεστημένης κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης **194**

Η σύνθεση του ρακεμικού μίγματος της ένωσης ( $\pm$ )-**194** αρχικά ξεκίνησε με την βρωμίωση της εμπορικά διαθέσιμης 2-νιτροακετοφαινόνης σε διαλύτη γλωροφόρμιο. Ακολουθεί κατεργασία με κρύα αιθανόλη και το προϊόν 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθανόνη **189**, παραλαμβάνεται σε απόδοση 84%<sup>60,61</sup>. Ακολουθεί μια αντίδραση υποκατάστασης ανάμεσα στην βρωμοαιθανόνη **189** και στον 4-βρωμο-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **190**<sup>69</sup>. Η μέθοδος αυτή είναι βασισμένη στη μέθοδο του κ. Βαρβούνη και των συνεργατών του <sup>70</sup>, όπου γίνεται χρήση ανθρακικού καλίου και διαλύτη άνυδρου *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιου. Παραλαμβάνεται η ένωση **191** με την μορφή υποκίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων σε απόδοση 67%. Για τον καθαρισμό της έγινε ανακρυστάλλωση με οξικό αιθυλεστέρα και εξάνιο σε θερμοκρασία δωματίου. Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης αυτής (Σχήμα 56b), στηρίζεται σε μελέτες πυρηνόφιλης υποκατάστασης σε  $\alpha$ -βρωμοκετόνες των Koh<sup>71</sup> και Kalendra<sup>72</sup> και των συνεργατών τους, όπου κατ' αναλογία το πυρρόλυλο ανιόν της ένωσης **190** προστίθεται στην καρβόνυλο ομάδα της βρωμοαιθανόνης **189** δίνοντας ένα ενδιάμεσο, το οποίο έπειτα από 1,2-μετάθεση και ταυτόχρονη απομάκρυνση του ανιόντος βρωμίου καταλήγει στην κετόνη **191**.

Στην συνέχεια, πραγματοποιείται η αναγωγή της νίτρο ομάδας της ένωσης **191** σε άμινο ομάδα με 2 τρόπους. Ο πρώτος περιλαμβάνει την καταλυτική υδρογόνωση παρουσία 10% παλλαδίου σε άνθρακα σε διαλύτη μεθανόλη και ανάδευση για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου<sup>46</sup>. Με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας διαπιστώθηκε η ολοκλήρωση της αντίδρασης, καθώς η κηλίδα της αρχικής ένωσης **191**, συγκριτικά με την κηλίδα του προϊόντος, φαινόταν πολύ αχνή. Εκτός από την έντονη κηλίδα του προϊόντος και την αχνή κηλίδα της αρχικής ένωσης υπήρχε και δεύτερη αχνή κηλίδα. Καθαρισμός του υπολείμματος πραγματοποιήθηκε με ανακρυστάλλωση σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιώντας ως διαλύτες διχλωρομεθάνιο και εξάνιο παραλαμβάνοντας την ένωση **192** υπό τη μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων σε απόδοση 53%.

Ο δεύτερος τρόπος αναγωγής της νίτρο ομάδας σε άμινο ομάδα πραγματοποιήθηκε με χρήση επταένυδρου θεικού σιδήρου ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) και υδατικής αμμωνίας (25% w/w) σε διαλύτη αιθανόλη. Ακολουθεί βρασμός του διαλύματος για 12 ώρες<sup>56</sup>, όπου με χρήση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) διαπιστώνεται η ολοκλήρωση της αντίδρασης. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος με διαλύτες διχλωρομεθάνιο και εξάνιο, δίνει την αμίνη



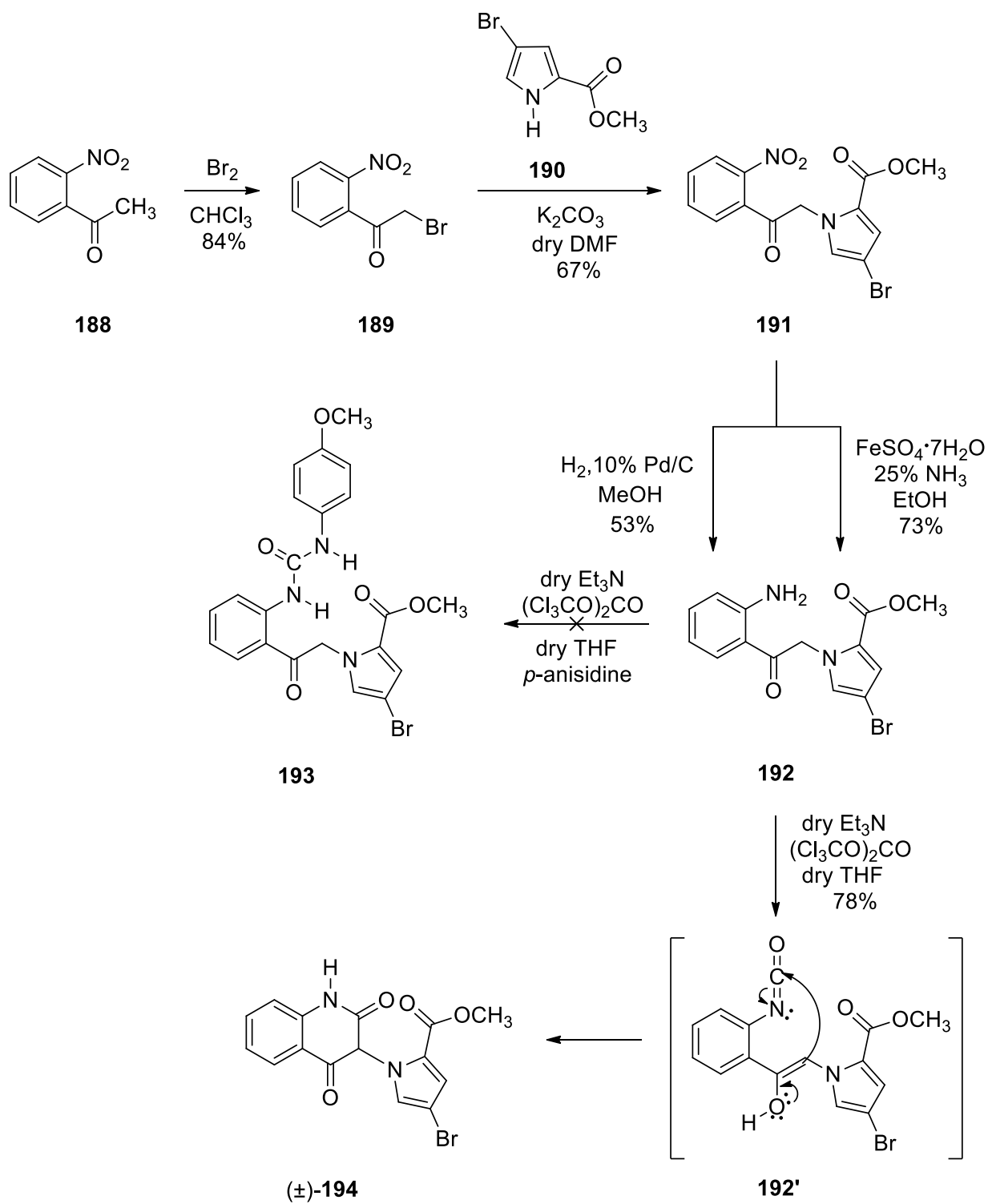
**192** ως μεζ μικροκρυστάλλους σε απόδοση 73%. Αυτή η αναγωγική μέθοδος χρησιμοποιήθηκε ξανά όταν συντέθηκε και άλλη ποσότητα της αμίνης **192**.

Η προσπάθεια μετατροπής της ένωσης **192** στην ουρία **193** (Σχήμα 56a), πραγματοποιήθηκε ως εξής: Σε θερμοκρασία δωματίου προστίθεται υπό αργό στην ένωση **192**, 2 ισοδύναμα άνυδρης τριαιθυλαμίνης σε διαλύτη άνυδρο τετραϋδροφουράνιου. Κατόπιν, το μίγμα αφού ψυχθεί στους 0 °C, προστίθεται 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου και μετά το πέρας 2 ωρών στην θερμοκρασία αυτή, προστίθεται 2 ισοδύναμα της *p*-μεθοξυανιλίνης. Με το πέρας 16 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου, στη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) υπήρχε ως κηλίδα το αρχικό **192**, μια χαμηλότερης πολικότητας κηλίδα που αντιστοιχεί στην *p*-μεθοξυανιλίνη και τέλος μια ακόμη πιο πολική κηλίδα σε χαμηλότερο  $R_f$ . Λόγω του γεγονότος ότι υπήρχε ακόμη αρκετή ποσότητα αρχικής ένωσης **192** και *p*-μεθοξυανιλίνης, πραγματοποιήθηκε επιπλέον προσθήκη 1/3 ισοδύναμου τριφωσγενίου. Η ανάδευση συνεχίστηκε για 2 ώρες και πραγματοποιήθηκε εκ νέου έλεγχος με TLC, ο οποίος έδειξε ότι έχει εξασθενήσει ακόμα περισσότερο η κηλίδα της αρχικής ένωσης **192**, χωρίς όμως να έχει εξαφανιστεί, ενώ η κηλίδα που αντιστοιχεί στην *p*-μεθοξυανιλίνη φαινόταν το ίδιο έντονη με πριν. Τέλος, για να εξαφανιστεί τελείως η αρχική ένωση **192** πραγματοποιήθηκε επιπλέον προσθήκη στο διάλυμα 1/3 ισοδύναμου τριφωσγενίου και η ανάδευση παρατάθηκε για 1 ώρα. Με το πέρας του χρόνου, η αρχική ένωση **192** ήταν πλέον ελάχιστη, ενώ πολύ έντονες ήταν οι κηλίδες της *p*-μεθοξυανιλίνης και του προϊόντος. Για τον καθαρισμό του προϊόντος πραγματοποιήθηκε προσθήκη οξικού αιθυλεστέρα, μέχρι να αρχίσουν να καταβυθίζονται λευκοί βελονοειδείς κρύσταλλοι. Πραγματοποιήθηκε διήθηση και συλλογή των κρυστάλλων (απόδοση 78%), ενώ έλεγχος στο TLC έδειξε την ύπαρξη μόνο της κηλίδας που αντιστοιχεί στο προϊόν ( $\pm$ )-**194** (Σχήμα 56a).

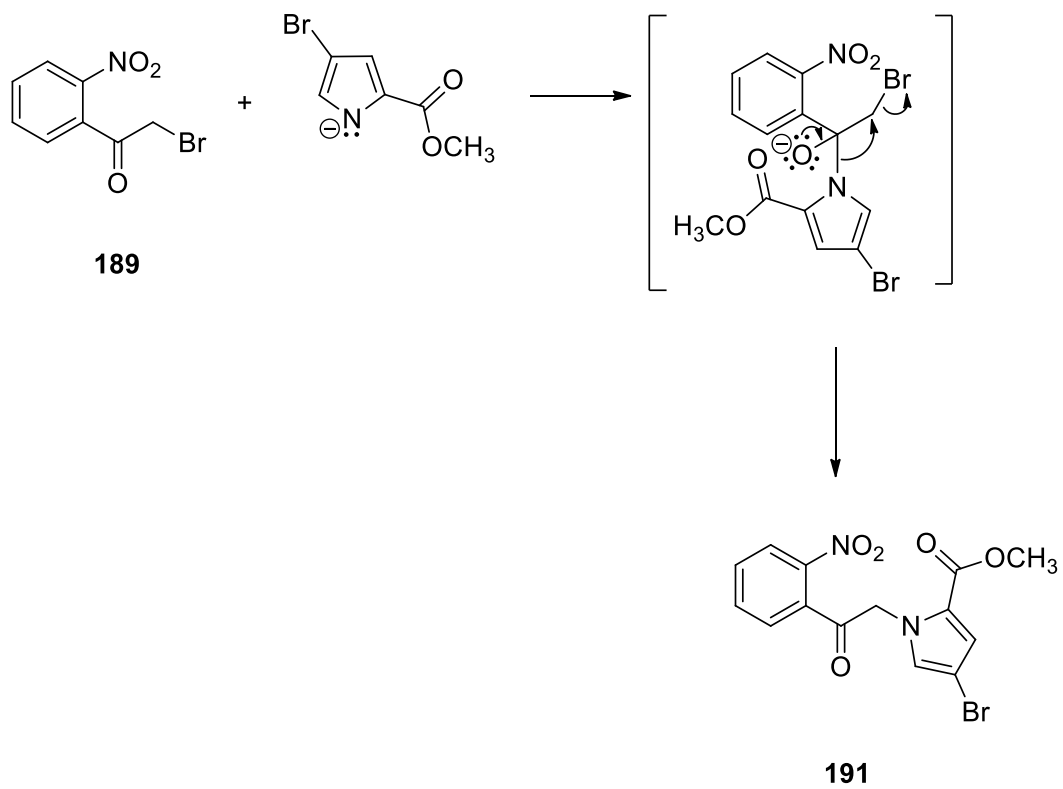
Από το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του παραπάνω προϊόντος, διαπιστώθηκε ότι ενώ ήταν καθαρό, δεν ήταν η αναμενόμενη ουρία **193**. Οι κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της *p*-μεθοξυανιλίνης δεν υπήρχαν. Το φάσμα όμως έδειχνε να είναι μιας άλλης ένωσης. Υπήρξε μια μικρή, πρώτη ένδειξη ότι έχει πραγματοποιηθεί κυκλοποίηση, καθώς τα πρωτόνια αντιστοιχούν απόλυτα με αυτά της ( $\pm$ )-κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης **194**. Για τον μηχανισμό της αντίδρασης αυτής προτείνεται ότι η αμίνη **192** με το εν τω γεννάσθαι παραγόμενο φωσγένιο (Σχήμα 45b, σελίδα 59) δίνει την ενδιάμεση ισοκυανική ένωση **192'**, η οποία λόγω παρουσίας υδροχλωρικού οξέος από την υδροχλωρική τριαιθυλαμίνη είναι στην ενολική μορφή. Ενδομοριακή προσθήκη της ομάδας της ενόλης στην ισοκυανική ομάδα οδηγεί προς

την ( $\pm$ )-κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **194**. Στην αντίδραση αυτή η ανταγωνιστική προσβολή της *p*-μεθοξυανιλίνης στο ενδιάμεσο **192'** προφανώς δεν ευνοείται.

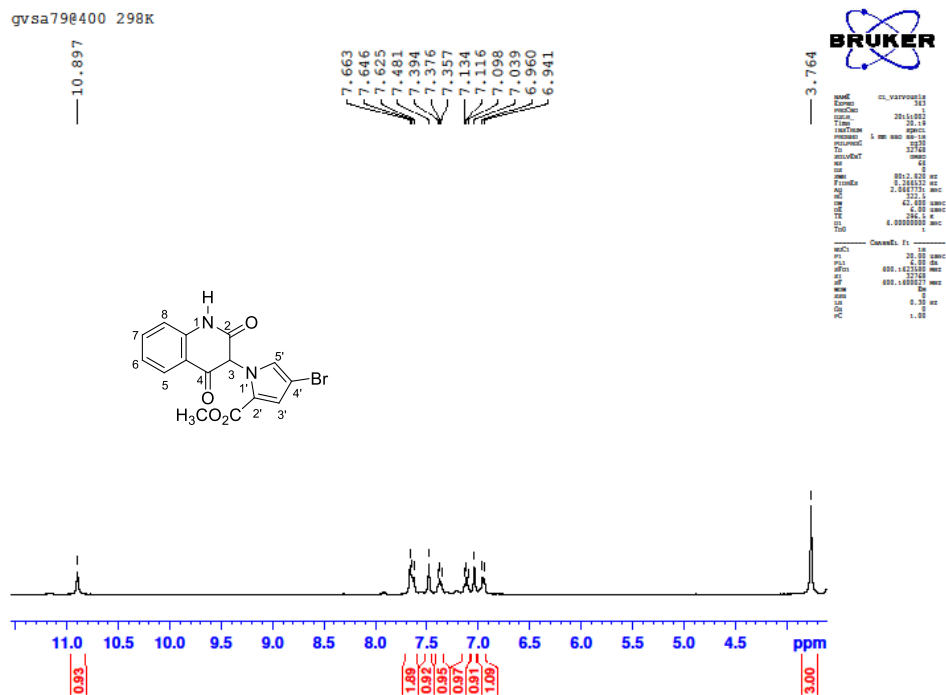
Παρ' όλα αυτά, θεωρήθηκε ότι η μέθοδος αυτή, για την σύνθεση ουριών από τις αρχικές ενώσεις **189** και **190** με τριφωσγένιο παρουσία τριαιθυλαμίνης και μιας πυρηνόφιλης βάσης, είχε αποτύχει.



**Σχήμα 56a:** Σχηματική απεικόνιση της τυχαίας συνθετικής πορείας κυκλοποίησης της ένωσης **192** προς την κινολινο-2,4-διόνη ((±)-**194**) σε απόδοση 78%.



**Σχήμα 56b:** Πίθανός μηχανισμός προσθήκης-ενδομοριακής μετάθεσης της  $\alpha$ -βρωμοκετόνης **189** με το ανιόν του πυρρολίου **190**.



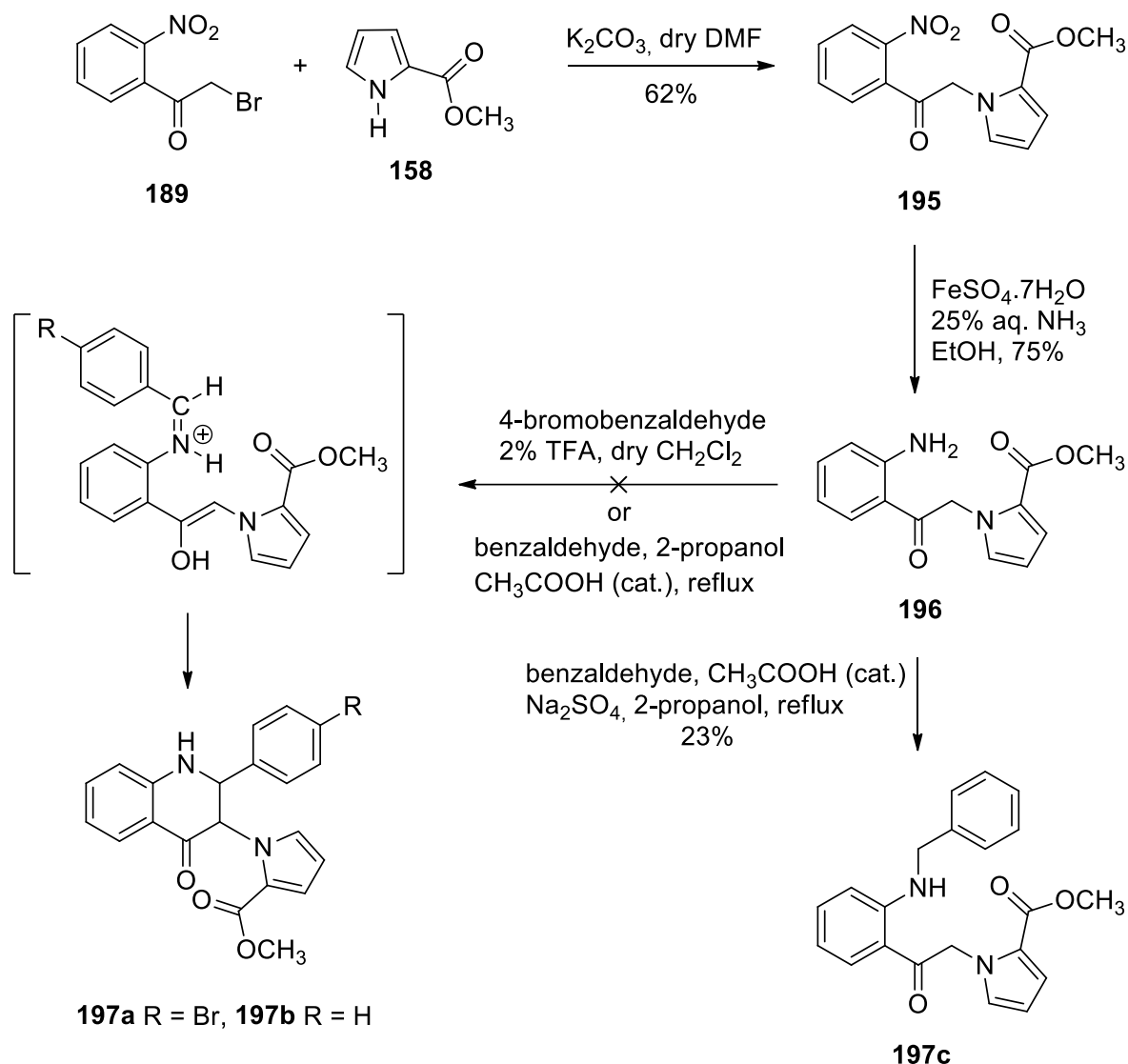
**Εικόνα 14:** Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  του ρακεμικού μίγματος της ένωσης ( $\pm$ )-**194**.

Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης ( $\pm$ )-**194** διακρίνεται η απλή κορυφή της μεθόξυ ομάδας στα 3.76 ppm με τα τρία πιο προστατευμένα πρωτόνια. Ακολουθούν σε χαμηλότερα πεδία μια απλή κορυφή στα 6.95 ppm του πρωτονίου (H-3), μια πολλαπλή κορυφή στα 7.04 ppm του πρωτονίου (H-3') του πυρρολίου, καθώς το όργανο μάλλον δεν ήταν καλά ρυθμισμένο για να μην εμφανιστεί η αναμενόμενη σύζευξη με το πρωτόνιο (H-5') του πυρρολίου, με σταθερά σύζευξης περίπου  $J = 1.3$  Hz. Στη συνέχεια διακρίνεται μια τριπλή κορυφή στα 7.12 ppm του πρωτονίου (H-8) και μια τριπλή κορυφή στα 7.38 ppm του πρωτονίου (H-6). Έπειτα ακολουθεί μια απλή κορυφή στα 7.48 ppm του πρωτονίου (H-5') του πυρρολίου και μια πολλαπλή κορυφή στα 7.63-7.66 ppm των δύο πρωτονίων (H-5, H-7). Τέλος, στα χαμηλά πεδία διακρίνεται μία απλή κορυφή του πρωτονίου της δ-λακτάμης στα 10.90 ppm.

### 8.2.2 Αντιδράσεις για την σύνθεση του 1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **199**

Μία ακόμα προσπάθεια σύνθεσης ουριών επιχειρήθηκε ξεκινώντας από την α-βρωμοκετόνη **189** και αυτή τη φορά χρησιμοποιώντας ένα διαφορετικό παράγωγο του πυρρολίου, τον εστέρα **158**<sup>55</sup>. Η αντίδραση των ενώσεων αυτών έγινε όπως προηγουμένως, σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία ανθρακικού καλίου, και έδωσε το νίτρο εστέρα **195**, ο οποίος λαμβάνεται σε απόδοση 62% ως ένα μπεζ άμορφο στερεό. Στη συνέχεια, αφού είχε διαπιστωθεί σε ανάλογη ένωση (Σχήμα 56a, σελίδα 82) ότι με την χρήση επταένδρου θεικού σιδήρου η απόδοση της αναγωγής της νίτρο σε άμινο ομάδα είναι μεγαλύτερη, συγκριτικά με την καταλυτική υδρογόνωση, δεν χρειάστηκε να εκτελεστούν και οι δυο μέθοδοι. Έτσι, με χρήση επταένδρου θεικού σιδήρου και υδατικής αμμωνίας (25% w/w), σε διαλύτη αιθανόλη και βρασμό για 12 ώρες<sup>56</sup>, παρελήφθη η ένωση **196** υπό μορφή υποκίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων, σε απόδοση 75%.

Στο σημείο αυτό επιχειρήθηκε μια προσπάθεια κυκλοποίησης του άμινο εστέρα **196** προς τις κινολινο-4-όνες **197a,b**, μέσω της αντίδρασης Pictet-Spengler, χρησιμοποιώντας ένα ισχυρό οξύ ως καταλύτη, το τριφθοροοξικό οξύ (TFA 2%), την 4-βρωμοβενζαλδεΐδη και διαλύτη άνυδρο διχλωρομεθάνιο<sup>68</sup>. Στην αντίδραση αυτή δυστυχώς σχηματίστηκε μίγμα πέντε ενώσεων, όπως προέκυψε από τον έλεγχο με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Η απομόνωση της επιθυμητής ένωσης **197a** με χρωματογραφία στήλης δεν κατέστη εφικτή. Επιπλέον, επιχειρήθηκε η χρήση καταλυτικής ποσότητας του ηπιότερου οξικού οξέος<sup>56</sup> για την αντίδραση αυτή, με βενζαλδεΐδη σε άνυδρη ισοπροπανόλη και άνυδρο θεικό νάτριο για τη δέσμευση μορίων του ύδατος που παράγονται κατά τη συμπύκνωση. Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 24 ώρες. Μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και ταυτοποίηση με πρωτονιακό φάσμα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, η ένωση που απομονώθηκε δεν αντιστοιχούσε στην επιθυμητή κινολινο-4-όνη **197b**, αλλά στην δευτεροταγή αμίνη **197c**. Η απόδοση αυτού του προϊόντος είναι 23%. Ανάλογη αντίδραση όπως αυτή, δηλαδή συμπύκνωση ακολοθούμενη από αναγωγή κάτω από συνθήκες Pictet-Spengler, δεν βρέθηκε στη βιβλιογραφία.



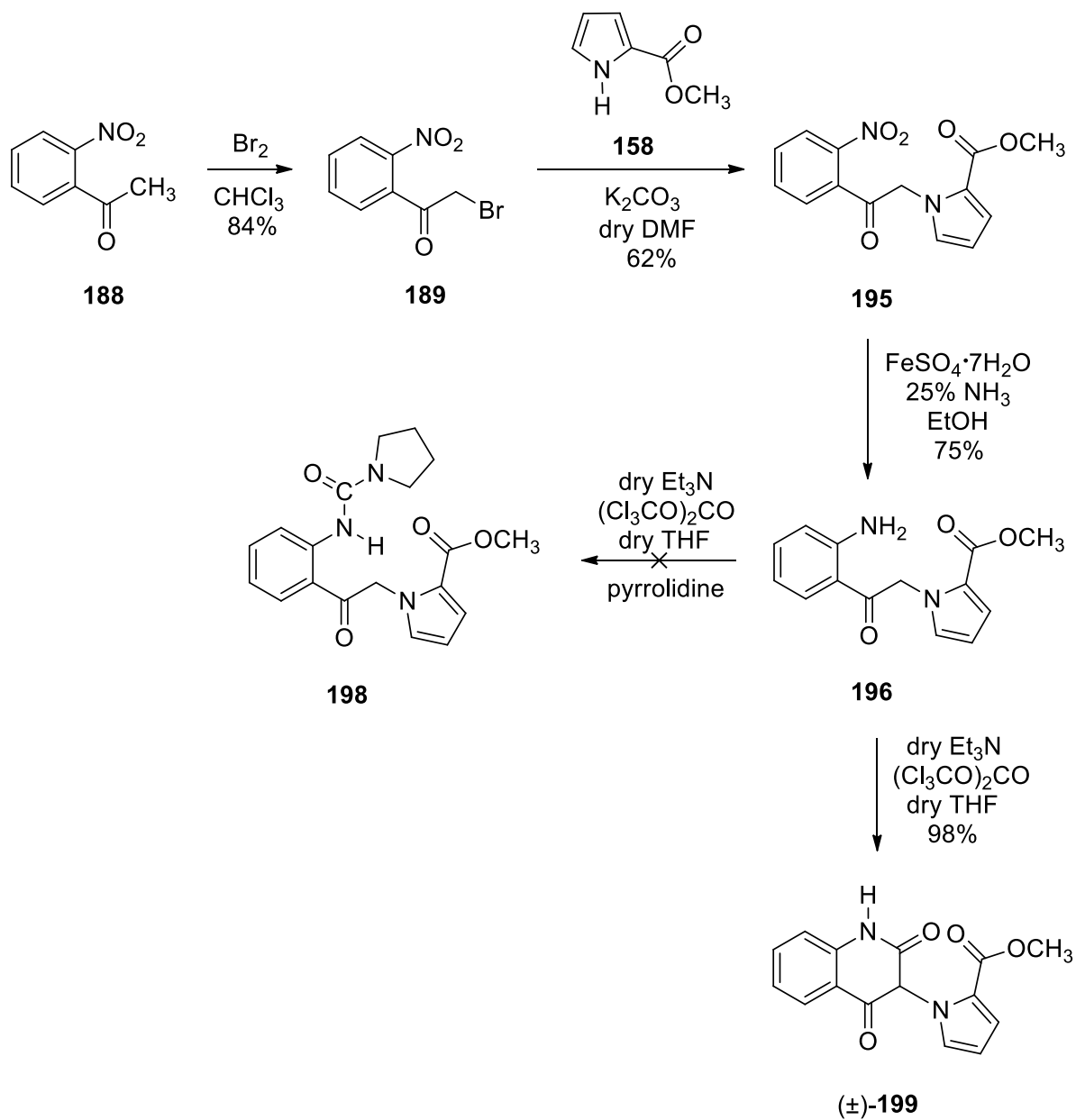
**Σχήμα 57:** Σχηματική απεικόνιση αποτυχημένων προσπαθειών σύνθεσης των ενώσεων **197a**, **197b**.

Επόμενος στόχος ήταν να επιτευχθεί η σύνθεση μιας σειράς ουριών από τον άμινο εστέρα **196**. Για το λόγο αυτό προστίθενται στην ένωση **196**, 2 ισοδύναμα άνυδρης τριαιθυλαμίνης σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο. Κατόπιν το μίγμα αφού ψύχθηκε στους 0 °C, προστέθηκαν 1/3 ισοδύναμα τριφωσγενίου και μετά το πέρας 2 ωρών στην θερμοκρασία αυτή, προστέθηκαν 2 ισοδύναμα πυρρολιδίνης. Οι συνθήκες που ακολουθήθηκαν είναι οι ίδιες με τις πρότυπες συνθήκες για την σύνθεση ουριών. Με το πέρας 16 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου και μετά από έλεγχο με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), φάνηκε πάλι κάτω από λαμπτήρα υπεριώδους ακτινοβολίας αρκετά έντονη η κηλίδα της αρχικής ένωσης **196**, μια περισσότερο πολική κηλίδα που άνηκε στην πυρρολιδίνη και τέλος μια ακόμη πιο πολική κηλίδα. Αυτή τη φορά προστέθηκαν απευθείας επιπλέον 2/3 ισοδύναμα τριφωσγενίου, καθώς

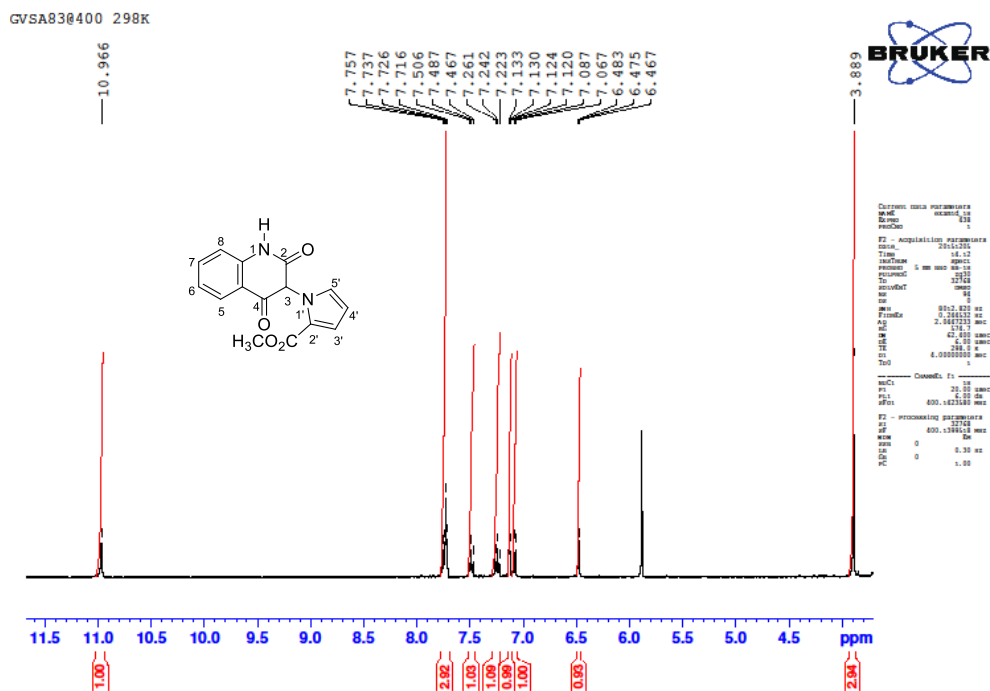
από την προηγούμενη πορεία διαπιστώθηκε ότι χρειάζεται 1 ισοδύναμο της ένωσης **196** προς 1 ισοδύναμο τριφωσγενίου για να καταναλωθεί πλήρως η αρχική ένωση **196**. Η κηλίδα της πυρρολιδίνης έδειχνε και πάλι ανεπηρέαστη σε όλη τη διάρκεια της αντίδρασης, καθώς είχε την ίδια ένταση κάτω από το λαμπτήρα υπεριώδους ακτινοβολίας.

Για την απομόνωση του προϊόντος πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης με διαλύτες έκλυσης σε αναλογία 1:4 οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο. Το προϊόν απομονώθηκε σε απόδοση 98% ως ένα υπόλευκο άμορφο στερεό. Η ένωση αυτή ταυτοποιήθηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (<sup>1</sup>H-NMR), όπου διαπιστώθηκε και πάλι από το φάσμα ότι δεν σχηματίστηκε η επιθυμητή ουρία **198**, αλλά μετά από καρβονυλίωση και κυκλοποίηση είχε προκύψει η ρακεμική ένωση (±)-**199** (Σχήμα 58).





**Σχήμα 58:** Σχηματική απεικόνιση της συνθετικής πορείας κυκλοποίησης του ρακεμικού μίγματος της ένωσης (±)-199 σε απόδοση 98%.



Εικόνα 16: Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  της ρακεμικής ένωσης (±)-**199**.

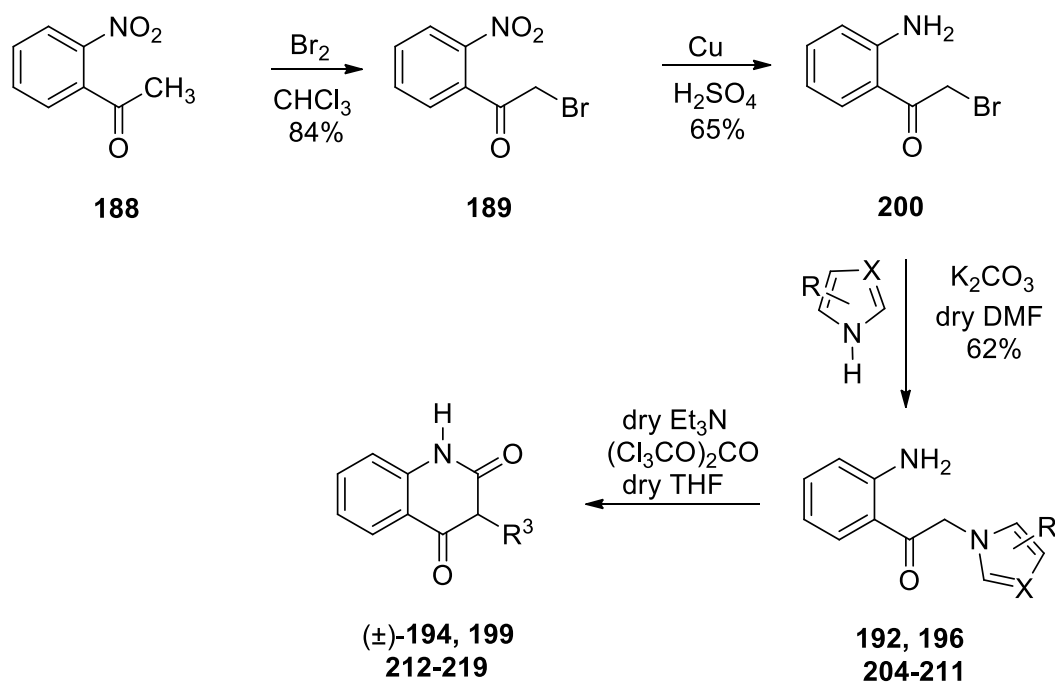
Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ρακεμικής ένωσης (±)-**199** διακρίνεται η απλή κορυφή της μεθόξυ ομάδας στα 3.89 ppm με τα τρία πιο προστατευμένα πρωτόνια. Ακολουθούν σε χαμηλότερα πεδία μια απλή κορυφή στα 6.47 ppm του πρωτονίου (H-3) και μια διπλή κορυφή στα 7.07 ppm του πρωτονίου (H-4') του πυρρολίου. Στη συνέχεια διακρίνεται μια διπλή-διπλής κορυφή στα 7.13 ppm του πρωτονίου του πυρρολίου (H-3') και μια τριπλή κορυφή στα 7.24 ppm του πρωτονίου (H-8). Έπειτα ακολουθεί μια τριπλή κορυφή στα 7.49 ppm του πρωτονίου (H-6), μια πολλαπλή κορυφή στα 7.72-7.76 ppm των τριών πρωτονίων (H-5, H-7, H-5'). Τέλος στα χαμηλά πεδία διακρίνεται μία απλή κορυφή του πρωτονίου της ομάδας της δ-λακτάμης στα 10.97 ppm.

Μετά από τα αποτελέσματα αυτά όπου λαμβάνονται οι κινολινο-2,4-διόνες (±)-**194** και (±)-**199** διαμορφώνονται νέες συνθήκες για την αντίδραση αυτή, που είναι η χρήση 1 ισοδύναμου τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης σε άνυδρο τετραδροφουράνιο και χωρίς την προσθήκη κάποιας αμίνης. Παρακάτω περιγράφεται πως θα επαληθευθεί αυτή

η νέα αντίδραση σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών και θα παραχθούν με τη μέθοδο αυτή 10 νέα παράγωγα.

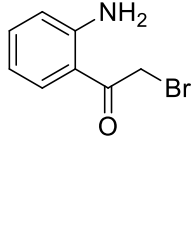
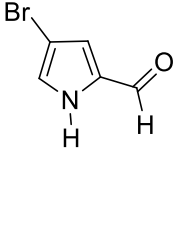
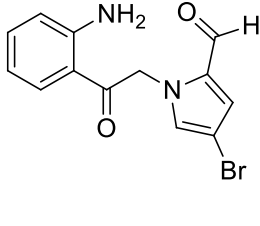
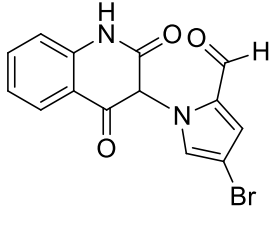
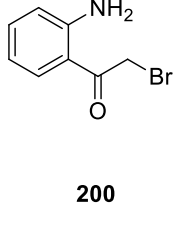
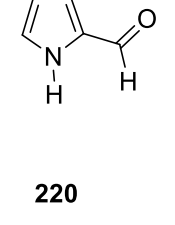
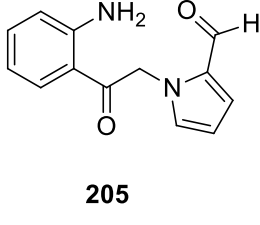
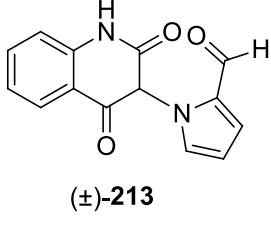
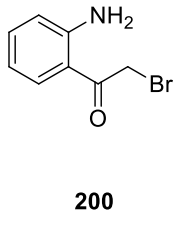
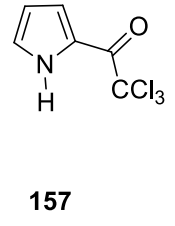
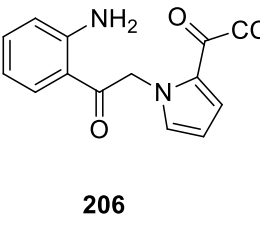
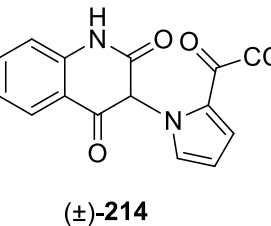
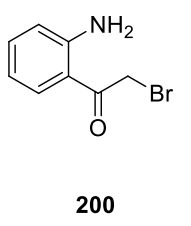
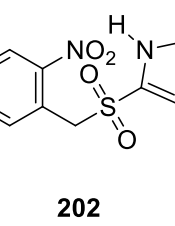
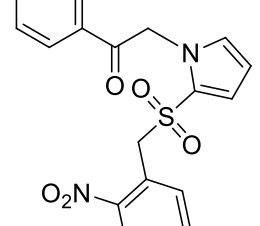
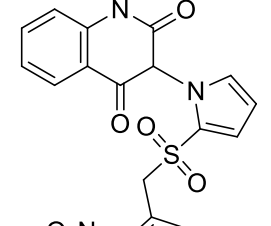
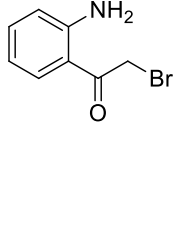
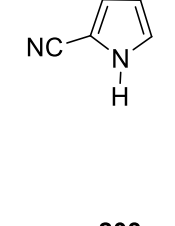
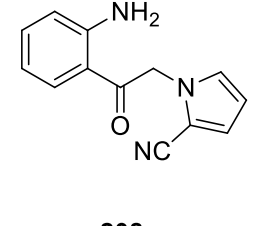
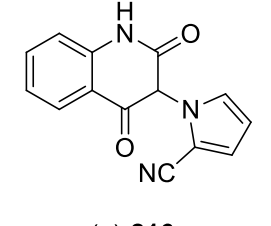
### 8.2.3 Αντιδράσεις για τη σύνθεση των υπόλοιπων οκτώ ( $\pm$ )-κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών

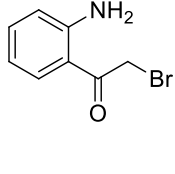
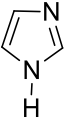
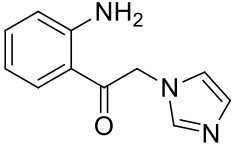
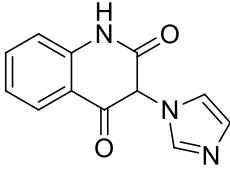
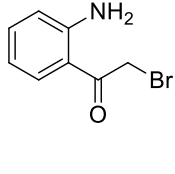
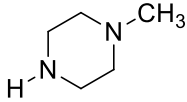
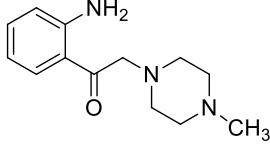
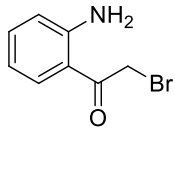
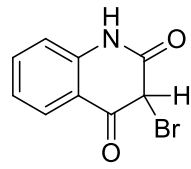
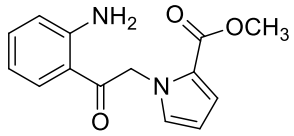
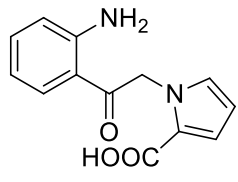
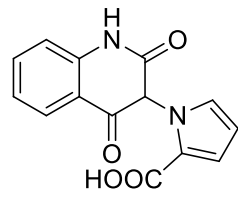
Στην τρίτη πλέον κατά σειρά σύνθεση παραγώγου κινολινο-2,4-διόνης, όπως και στις υπόλοιπες επτά, το στάδιο της άλκυλο υποκατάστασης δεν πραγματοποιήθηκε με την 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθανόνη **189** (Σχήμα 58, σελίδα 89) αλλά με την 2-βρωμο-1-(2-αμινοφαινυλο)αιθανόνη **200**. Βρέθηκε πιο πρακτικό να γίνει πρώτα η αναγωγή της νίτρο ένωσης **189** προς την αμινο ένωση **200**, σύμφωνα με τη μέθοδο του Ruggli και των συνεργατών του<sup>73</sup>, δηλαδή με πυκνό θεικό οξύ και σκόνη χαλκού οπότε η αμίνη **200** απομονώθηκε σε απόδοση 65%. Έτσι, έχοντας ως σταθερό ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο την αμίνη **200** και αλλάζοντας το δεύτερο πυρηνόφιλο αντιδραστήριο, που μπορεί να είναι διάφορα υποκατεστημένα 1*H*-πυρρόλια ή το 1*H*-ιμιδαζόλιο, παρασκευάστηκαν συνολικά 10 νέες κινολινο-2,4-διόνες (Σχήμα 10). Με αυτόν τον τρόπο η μέθοδος κυκλοποίησης των αμινο κετονών **192**, **196**, **204-211** έχει πλέον γενικευθεί και μπορεί να αποτελέσει μία νέα πιο αποδοτική μέθοδο για τη σύνθεση αυτού του τύπου των ενώσεων. Στο Σχήμα 59 που ακολουθεί αναπαριστάται η γενική μέθοδος σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών.



**Σχήμα 59:** Σχηματική απεικόνιση της νέας γενικής μεθόδου σύνθεσης ( $\pm$ )-κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών.

2-Βρωμο-1-(2-αμινο ή νιτροφαινόλο)αιθανόνη	Διάφορα παράγωγα του 1 <i>H</i> -πυρρολίου και 1 <i>H</i> -ιμιδαζολίου	Ενώσεις άλκυλο υποκατάστασης	Νέα παράγωγα κινολινο-2,4-διονών	Απόδοση (%)
 <b>189</b>	 <b>190</b>	 <b>192</b>	 <b>(<math>\pm</math>)-194</b>	78%
 <b>189</b>	 <b>158</b>	 <b>196</b>	 <b>(<math>\pm</math>)-199</b>	98%

 <p><b>200</b></p>	 <p><b>201</b></p>	 <p><b>204</b></p>	 <p><b>(±)-212</b></p>	23%
 <p><b>200</b></p>	 <p><b>220</b></p>	 <p><b>205</b></p>	 <p><b>(±)-213</b></p>	71%
 <p><b>200</b></p>	 <p><b>157</b></p>	 <p><b>206</b></p>	 <p><b>(±)-214</b></p>	69%
 <p><b>200</b></p>	 <p><b>202</b></p>	 <p><b>207</b></p>	 <p><b>(±)-215</b></p>	91%
 <p><b>200</b></p>	 <p><b>203</b></p>	 <p><b>208</b></p>	 <p><b>(±)-216</b></p>	92%

 <p><b>200</b></p>	 <p><b>221</b></p>	 <p><b>209</b></p>	 <p><b>(±)-217</b></p>	90%
 <p><b>200</b></p>	 <p><b>222</b></p>	 <p><b>210</b></p>	--	--
 <p><b>200</b></p>	--	--	 <p><b>(±)-218</b></p>	86%
 <p><b>196</b></p>		 <p><b>211</b></p>	 <p><b>(±)-219</b></p>	95%

**Πίνακας 6:** Σχηματική απεικόνιση των 10 αναλόγων των (±)-κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών που έχουν συντεθεί από τις ενώσεις άλκυλο υποκατάστασης της 2-βρωμο-1-(2-αμινοφαινυλο)αιθανόνης με διάφορα παράγωγα του 1*H*-πυρρολίου και 1*H*-ιμιδαζολίου, παρουσία τριφωσγενίου και τριαιθυλαμίνης, καθώς και οι αποδόσεις των προϊόντων αυτών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### 9.1 Πορεία σύνθεσης 10 νέων παραγώγων *N,N'*-διάρυλο ουριών ξεκινώντας από τη 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη

Έχοντας συνθέσει τα 10 νέα κυκλοποιημένα παράγωγα κινολινο-2,4-διονών, η συνθετική πορεία συνεχίζεται με την προσπάθεια παραγωγής 10 νέων παραγώγων ουριών, ξεκινώντας από την ένωση κλειδί 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη **224** (Σχήμα 60). Το υπόστρωμα αυτό είναι κατάλληλο για την σύνθεση ουριών, καθώς η αμινο ομάδα του βενζολίου της ένωσης **224**, βρίσκεται στη θέση 3 ως προς την κετο-ομάδα. Συνεπώς, δεν υπάρχει καμία περίπτωση κυκλοποίησης λόγω στερικών φαινομένων, καθώς η αμινομάδα η οποία θα μετατραπεί σε ουρία βρίσκεται μακριά από τον ογκώδη υποκαταστάτη. Ακόμη επιλέχθηκε το 1*H*-ιμιδαζόλιο **221** για να γίνει η άλκυλο υποκατάσταση με τη βρωμοαιθανόνη **174**, καθώς το 1*H*-ιμιδαζόλιο **221**, έχει προγενέστερα περιγραφεί ως φαρμακοφόρα ομάδα.

Η σύνθεση της ένωσης αυτής, ξεκίνησε αρχικά με βρωμίωση της εμπορικά διαθέσιμης 3-νιτροακετοφαινόνης **173** σε διαλύτη χλωροφόρμιο. Στη συνέχεια, κατεργασία με κρύα αιθανόλη παραλαμβάνεται η 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνη **174** σε απόδοση 82%<sup>60,61</sup>. Ακολουθεί μια αντίδραση άλκυλο υποκατάστασης ανάμεσα στη βρωμοαιθανόνη **174** και στο 1*H*-ιμιδαζόλιο **221**, σε άνυδρο ακετονιτρίλιο παρουσία ανθρακικού καλίου και καταλυτικής ποσότητας βρωμιδίου του *t*-βουτυλοαμμωνίου (TBAB)<sup>74</sup>. Παραλαμβάνεται η ένωση **223** ως καφέ άμορφο στερεό σε απόδοση 64%. Για τον καθαρισμό της ένωσης αυτής, χρειάστηκε χρωματογραφία στήλης με διαλύτες έκλουσης διχλωρομεθάνιο και μεθανόλη.

Για τη σύνθεση της ένωση **223** επιχειρήθηκε και μια δεύτερη προσπάθεια, αλλάζοντας τις συνθήκες της αντίδρασης. Αυτή τη φορά η αντίδραση της βρωμοαιθανόνης **174** και του 1*H*-ιμιδαζολίου **221** πραγματοποιήθηκε στους 0 °C, σε άνυδρο ακετονιτρίλιο, παρουσία ανθρακικού καλίου. Παραλαμβάνεται η ένωση **223** ως καφέ άμορφο στερεό σε απόδοση 42%. Για τον καθαρισμό της ένωσης αυτής χρειάστηκε επίσης χρωματογραφία στήλης. Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο της Singh και των συνεργατών της<sup>75</sup>, αλλά είχε μικρότερη απόδοση από την προηγούμενη μέθοδο.

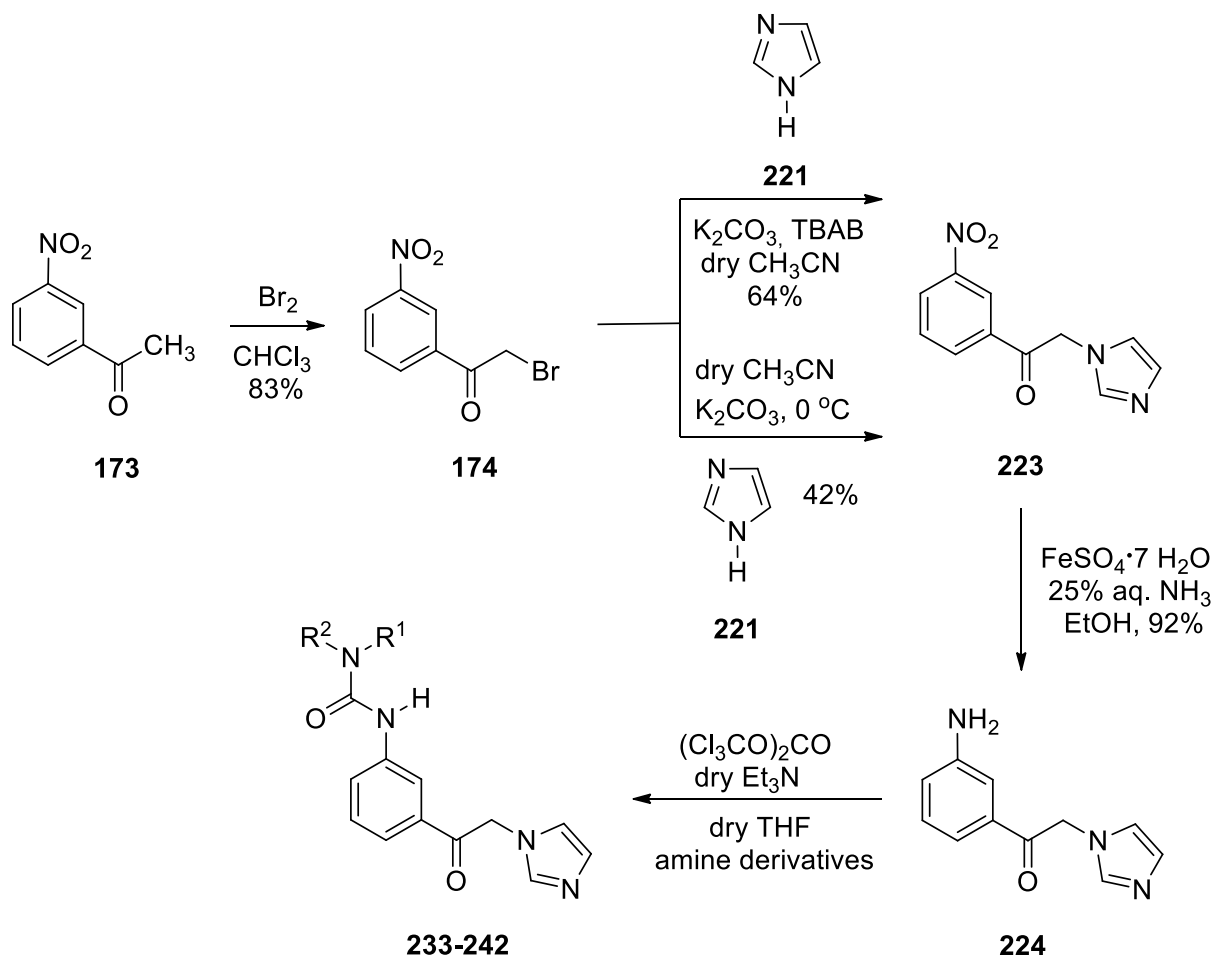
Στην συνέχεια, πραγματοποιείται η αναγωγή της νίτρο ομάδας της ένωσης **223** σε αμινο ομάδα με χρήση επταένυδρου θειικού σιδήρου (FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O)<sup>56</sup> και (25% w/w) υδατικής

αμμωνίας σε διαλύτη αιθανόλη. Ακολουθεί βρασμός του διαλύματος για 2 ώρες, όπου με χρήση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος με ισοπροπανόλη, δίνει την ένωση **224** υπό μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων σε απόδοση 92%.

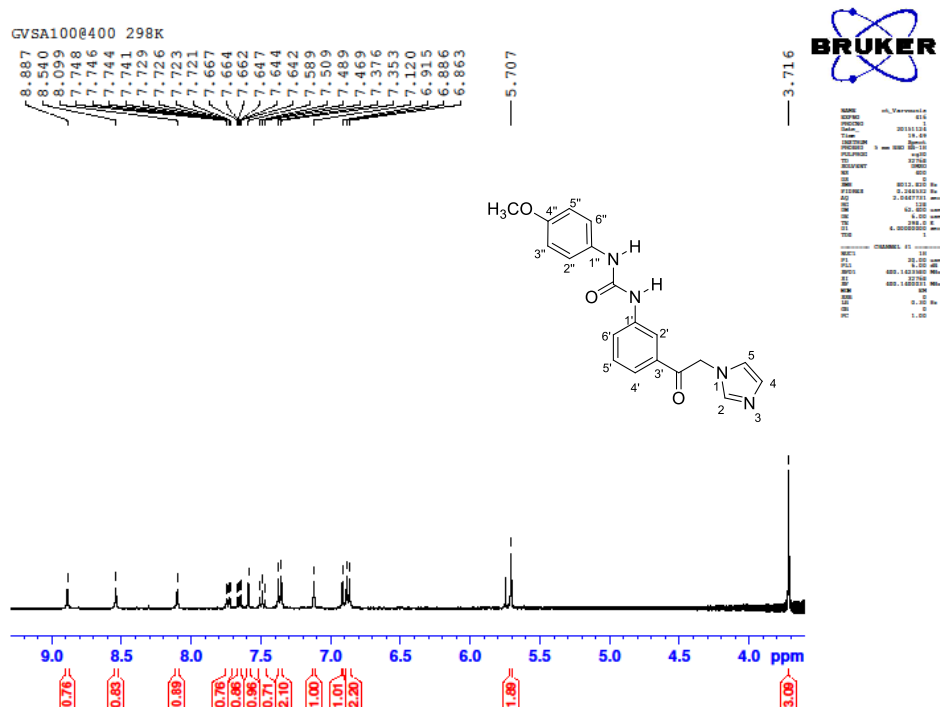
Τέλος, η ανιλίνη **224** αντέδρασε με 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης ως βοηθητική βάση σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C για 2 ώρες. Έπειτα γίνεται προσθήκη 2 ισοδύναμων της κατάλληλης αμίνης (**71c**, **83**, **225-232**), η οποία δρα ως πυρηνόφιλη βάση και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται από 1 έως 30 ώρες, ανάλογα με την πυρηνόφιλη ισχύς της αμίνης, για να παραχθούν τελικά οι αντίστοιχες ουρίες **233-242**. Τα τελικά προϊόντα απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης ή με ανακρυστάλλωση.

Με αυτόν τον τρόπο η μέθοδος σύνθεσης *N,N'*-διάρυλο ουριών από την 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη έχει πλέον γενικευθεί και θα φανεί χρήσιμη για συνθέσεις υποκατεστημένων παραγώγων της ουρίας.





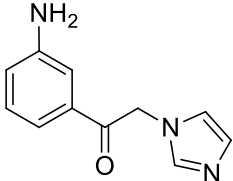
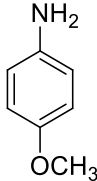
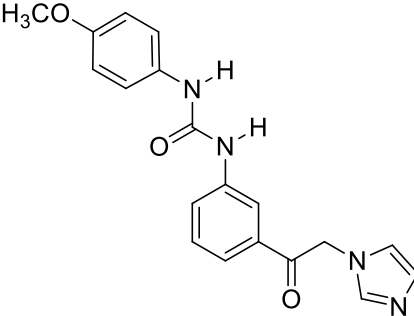
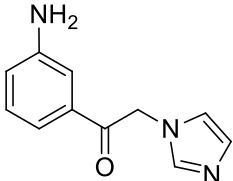
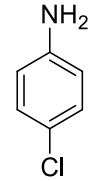
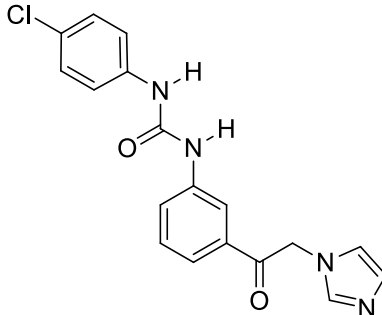
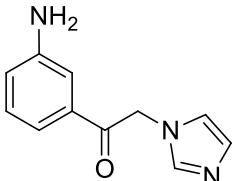
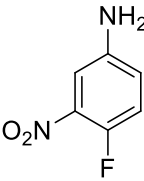
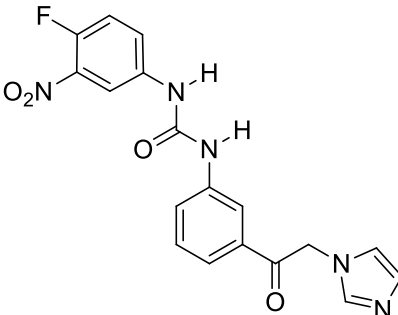
**Σχήμα 60:** Σχηματική απεικόνιση της γενικής μεθόδου σύνθεσης *N,N'*-διάρυλο ουριών ξεκινώντας από τη 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη. Για τα παράγωγα **233-242** βλέπε Πίνακα 7.

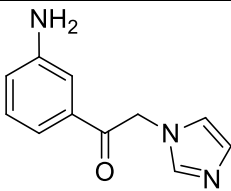
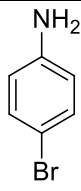
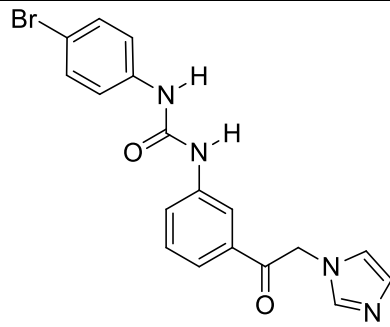
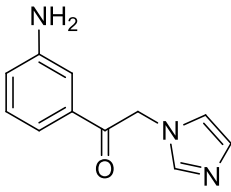
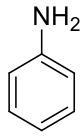
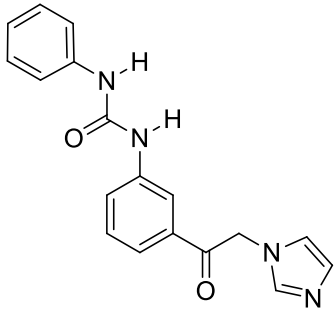
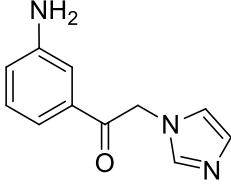
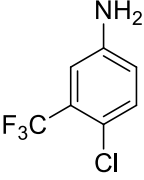
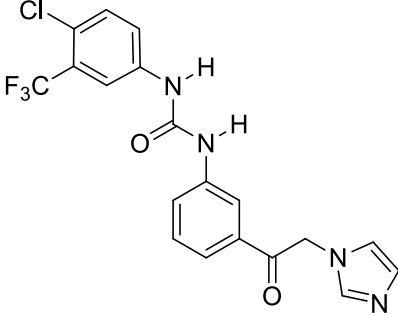
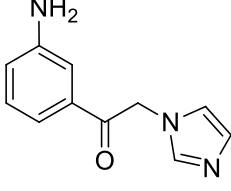
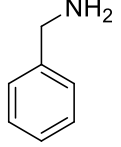
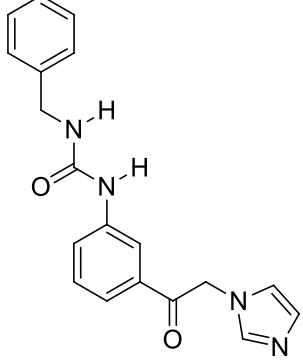


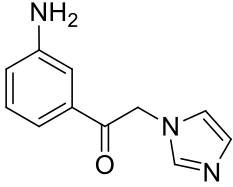
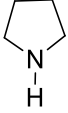
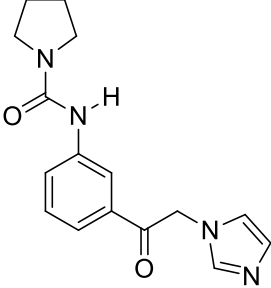
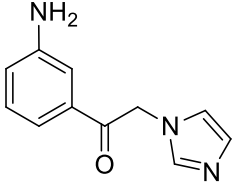
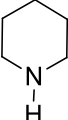
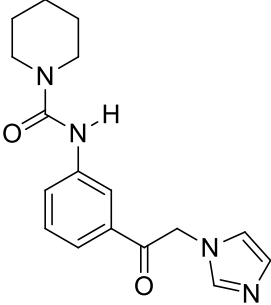
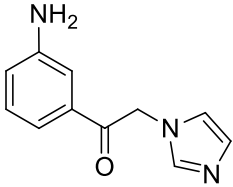
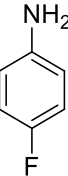
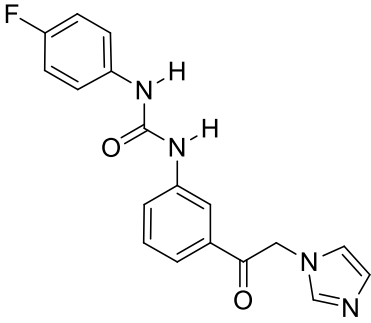
Εικόνα 17: Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **233**.

Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **233** διακρίνεται η απλή κορυφή της μεθόξυ ομάδας στα 3.72 ppm με τα τρία πιο προστατευμένα πρωτόνια, ακολουθεί μία απλή κορυφή στα 5.71 ppm της μεθυλενο-ομάδας και μία διπλή κορυφή στα 6.86-6.88 ppm των δύο πρωτονίων του βενζολίου, που προέρχεται από την *p*-μεθοξανιλίνη (H-3'', H-5''). Στη συνέχεια ακολουθεί μια τριπλή κορυφή στα 6.91 ppm του πρωτονίου (H-4) του 1*H*-μιδαζολίου και μια τριπλή κορυφή στα 7.12 ppm του πρωτονίου (H-5) του 1*H*-μιδαζολίου. Έπειτα ακολουθεί μία διπλή κορυφή στα 7.35-7.37 ppm των δύο πρωτονίων του βενζολίου, που προέρχεται από την *p*-μεθοξανιλίνη (H-2'', H-6''), μια τριπλή κορυφή στα 7.49 ppm του πρωτονίου (H-6') του βενζολίου και μία απλή κορυφή στα 7.59 ppm του πρωτονίου (H-2) του 1*H*-μιδαζολίου. Ακολουθεί, μια διπλή-διπλής κορυφής στα 7.65 ppm του (H-4') του βενζολίου, μια διπλή-διπλής κορυφής στα 7.73 ppm του (H-5') του βενζολίου και μια απλή κορυφή στα 8.10 ppm του πρωτονίου (H-2') του βενζολίου. Τέλος σε ακόμα χαμηλότερα πεδία διακρίνονται στα 8.54 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου που συνδέεται με το άτομο του αζώτου που έχει

ως υποκαταστάτη το *p*-μεθόξυ βενζόλιο και στα 8.89 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου που συνδέεται με το άλλο άτομο αζώτου της ουρίας.

1-(3-αμινοφαινυλο)- 2-(1 <i>H</i> -ιμιδαζολ-1- υλο)αιθανόνη	Ανιλίνη, διάφορα παράγωγα ανιλίνης, βενζυλαμίνη, πυρρολιδίνη και πιπεριδίνη	<i>N,N'</i> -διάρυλο ουρίες με τους υποκαταστάτες NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> (βλέπε Σχήμα 60)	Απόδοση (%)
 <p style="text-align: center;"><b>224</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>225</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>233</b></p>	73%
 <p style="text-align: center;"><b>224</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>226</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>234</b></p>	88%
 <p style="text-align: center;"><b>224</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>227</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>235</b></p>	64%

 <p><b>224</b></p>	 <p><b>228</b></p>	 <p><b>236</b></p>	84%
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>229</b></p>	 <p><b>237</b></p>	86%
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>230</b></p>	 <p><b>238</b></p>	41%
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>231</b></p>	 <p><b>239</b></p>	93%

 <p><b>224</b></p>	 <p><b>83</b></p>	 <p><b>240</b></p>	86%
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>71c</b></p>	 <p><b>241</b></p>	88%
 <p><b>224</b></p>	 <p><b>232</b></p>	 <p><b>242</b></p>	84%

**Πίνακας 7:** Σχηματική απεικόνιση των 10 παράγωγων *N,N'*-διάρυλο ουριών που έχουν συντεθεί από την 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη και ανιλίνη, διάφορα παράγωγα ανιλίνης, βενζυλαμίνη, πυρρολιδίνη και πιπεριδίνη, παρουσία τριφωσγενίου και τριαιθυλαμίνης, καθώς και οι αποδόσεις με τις οποίες συντέθηκαν τα μόρια αυτά.

# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

### 10.1 Πειραματικές Τεχνικές

Οι ενώσεις χαρακτηρίστηκαν με τις συνήθεις φασματοσκοπικές μεθόδους,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , 2D-NMR, FT-IR και MS. Τα φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR λήφθηκαν σε διαλύτη  $\text{CDCl}_3$  και  $\text{DMSO-d}_6$  σε όργανο Brüker Avance 250, 400 και 500 MHz. Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού έγινε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρονται σε ppm με κορυφή αναφοράς του χλωροφορμίου ( $\text{CDCl}_3$ ), 7.26 ppm στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  και 77.00 ppm στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  και του διμεθυλοσουλφοξειδίου ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 2.50 ppm στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  και 39.5 ppm στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$ . Οι σταθερές σύζευξης αναφέρονται σε Hz.

Τα χαμηλής διακριτικής ικανότητας λήφθηκαν σε σύστημα LC-MS/MS τύπου Agilent 1100, με πηγή ιονισμού ESI ενώ τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας λήφθηκαν στη Μονάδα Περιβαλλοντικής, Οργανικής και Βιοχημικής Ανάλυσης-ORBITRAP-LC-MS, του Δικτύου Εργαστηρίων υποστήριξης έρευνας (Δ.Ε.Υ.Ε.Π.Ι.), του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

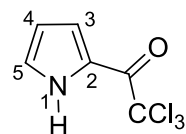
Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Merck silica gel 60 F<sub>540</sub>, ενώ σε όλους τους διαχωρισμούς μιγμάτων ενώσεων εφαρμόστηκε χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης (flash column chromatography) όπου χρησιμοποιήθηκε silica gel 60, 230-500 mesh. Στους διαχωρισμούς μιγμάτων ενώσεων που εφαρμόστηκε ξηρή χρωματογραφία στήλης (dry flash chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck silica gel 60 PF<sub>254</sub>.

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510 και δεν είναι διορθωμένα. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφους Perkin-Elmer 783B και Perkin-Elmer GX FTIR. Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με άνυδρο θεικό νάτριο και επταένυδρο θεικό μαγνήσιο. Η απομάκρυνση των διαλυτών από τα διαλύματα των διαφόρων ουσιών επιτεύχθηκε με περιστροφικό εξατμιστήρα (rotary

evaporator) με κενό υδραντλίας. Ίχνη διαλυτών απομακρύνθηκαν με αντλία ελαίου υψηλού κενού ( $\sim 10^{-2}$ - $10^{-3}$  mmHg).

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich, Merck και Acros και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan και Merck. Έγιναν άνυδροι και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin και Armarego<sup>76</sup>.

### 10.1.1 Σύνθεση της 2,2,2-τριχλωρο-1-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)αιθανόνης **157**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα άνυδρου διαιθυλαιθέρα (40 mL), προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένο τριχλωροακέτυλο χλωρίδιο (31.56 g, 174 mmol). Στο μίγμα προστίθεται στάγδην διάλυμα πρόσφατα απεσταγμένου 1*H*-πυρρολίου **156** (10.83 g, 162 mmol) σε άνυδρο διαιθυλαιθέρα (80 mL) σε συνολικό διάστημα 2 ωρών και το μίγμα αναδεύεται για μία ώρα. Κατόπιν το μίγμα εξουδετερώνεται με προσθήκη στάγδην υδατικού διαλύματος ανθρακικού καλίου (14.00 g, 101.3 mmol σε 40 mL νερό). Το μίγμα διαχωρίζεται και η αιθερική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο το ξηραντικό απομακρύνεται και το διήθημα αποχρωματίζεται με ενεργό άνθρακα και διηθείται μέσα από ένα στρώμα *celite* και το διήθημα στη συνέχεια συμπυκνώνεται. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος γίνεται με ανακρυστάλλωση από εζάνιο και έδωσε την ένωση **157** υπό μορφή απαλών ροζ βαμβακοειδών κρυστάλλων (29.77 g, 87%).

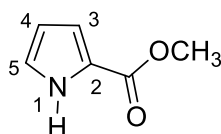
$R_f = 0.48$  (οξικό αιθυλεστέρα/εζάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 74-75 °C (βιβλ. Σ.Τ: 73-75 °C<sup>53</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.39 (ddd, 1H,  $J = 3.8, 2.6, 1.8$  Hz, H-4), 7.17 (ddd, 1H,  $J = 2.6, 2.5, 1.3$  Hz, H-3), 7.39 (ddd, 1H,  $J = 3.8, 2.5, 1.3$  Hz, H-5), 9.42 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 111.98, 121.26, 123.09, 127.19, 173.309, 212.71.

### 10.1.2 Σύνθεση του 1*H*-πυρρολίου-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **158**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα άνυδρης μεθανόλης (45 mL) προστίθεται καθαρό μεταλλικό νάτριο (0.15 g, 6.6 mmol) και μόλις σταματήσει η έκλυση υδρογόνου, προστίθεται στάγδην διάλυμα του 2-(τριχλωροακετυλο)-1*H*-πυρρολίου **157** (10.00 g, 47.06 mmol) σε άνυδρη



μεθανόλη (15 mL) σε συνολικό διάστημα 30 λεπτών. Το μίγμα αναδεύεται για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα (65 mL). Εκπλένεται με 3N υδροχλωρικό οξύ (15 mL) και η αιθερική φάση εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου ( $2 \times 10$  mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι να μείνει λίγο διαλύτης (περίπου 5 mL). Κατόπιν το υπόλειμμα διηθείται μέσα από στρώμα *celite* και ο ηθμός εκπλένεται με θερμό διαιθυλαιθέρα. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα, ανακρυσταλλώνεται δίνοντας την ενωση **158** υπό μορφή υποκίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων (5.04 g, 86%).

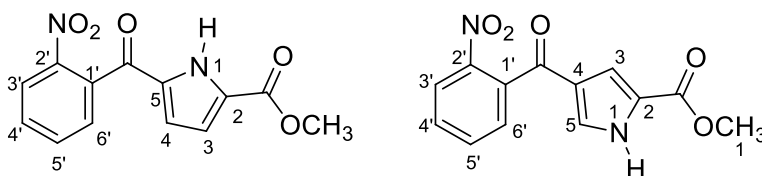
$R_f = 0.35$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 72.5-74 °C (βιβλ Σ.Τ: 73°C<sup>53</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.27 (dd, 1H,  $J = 3.5, 2.5$  Hz, H-4), 6.92 (ddd, 1H,  $J = 2.5, 2.3, 1.3$  Hz, H-3), 6.96 (ddd, 1H,  $J = 3.8, 2.5, 1.3$  Hz, H-5), 9.13 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 51.58, 110.56, 115.40, 122.72, 123.10, 161.84.

### 10.1.3 Σύνθεση των ισομερών 5-(2-νιτροβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **159** και του 4-(2-νιτροβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **160**



**Σύνθεση του 2-νιτροβενζοΐλο χλωριδίου:** Σε υπό ανάδευση διάλυμα περίσσειας πρόσφατα απεσταγμένου θειόνυλο χλωριδίου (6 mL) προστίθεται 2-νιτροβενζοϊκό οξύ (1.0 g, 5.98 mmol) και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80 °C για περίπου 3 ώρες. Ακολούθως το θειόνυλο χλωρίδιο απομακρύνεται με απλή απόσταξη υπό κενό υδραντλίας, και στο υπόλειμμα προστίθεται τολουόλιο (2 mL) και επαναποσπάζεται έτσι ώστε να απομακρυνθούν τα ίχνη

θειόνυλο χλωριδίου. Το 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο που παρασκευάστηκε χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του εστέρα **158** (5 g, 40 mmol) σε 1,2-διχλωροαιθάνιο (100 mL), προστίθεται 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο (11.1 g, 60 mmol) και άνυδρος χλωριούχος ψευδάργυρος (10.88 g, 80 mmol), κάτω από ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50 °C. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 48 ώρες διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Το μίγμα αφού ψυχθεί, εκπλένεται με νερό (4 × 10 mL) και εκχυλίζεται με 1,2-διχλωροαιθάνιο (2 × 15mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Το υπόλειμμα, μετά τη διήθηση του ξηραντικού, καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4), (1:2)]. Απομονώνεται στο πρώτο κλάσμα ο νίτρο εστέρας **159** (1.83 g, 17%) και στο δεύτερο κλάσμα ο νίτρο εστέρας **160** (4.43 g, 41%).

#### **5-(2-νιτροβενζοΰλο)-1H-πυρρολιό-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 159**

Απόδοση: (1.83 g, 17%)

$R_f = 0.41$  (οξικό αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:1).

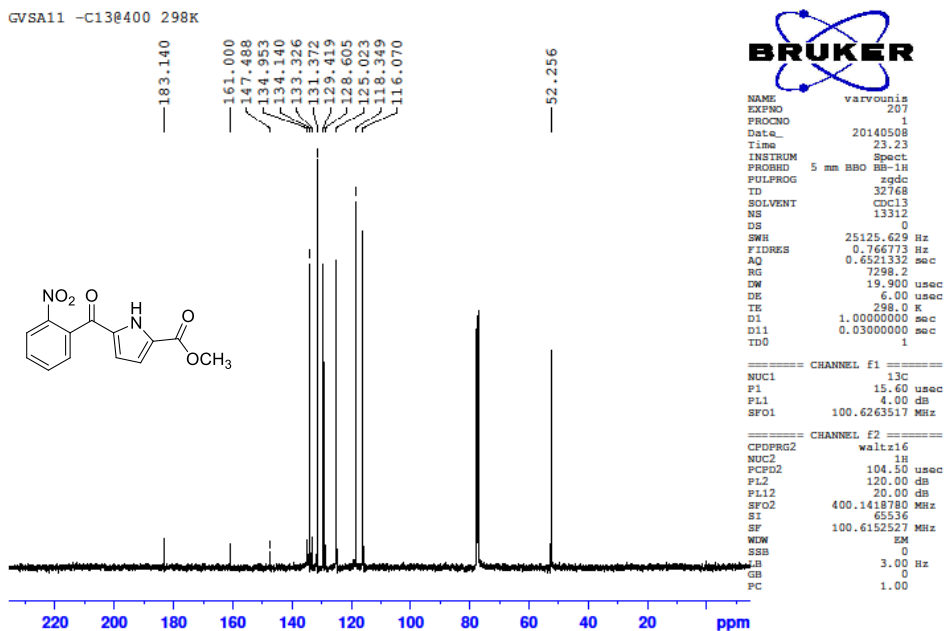
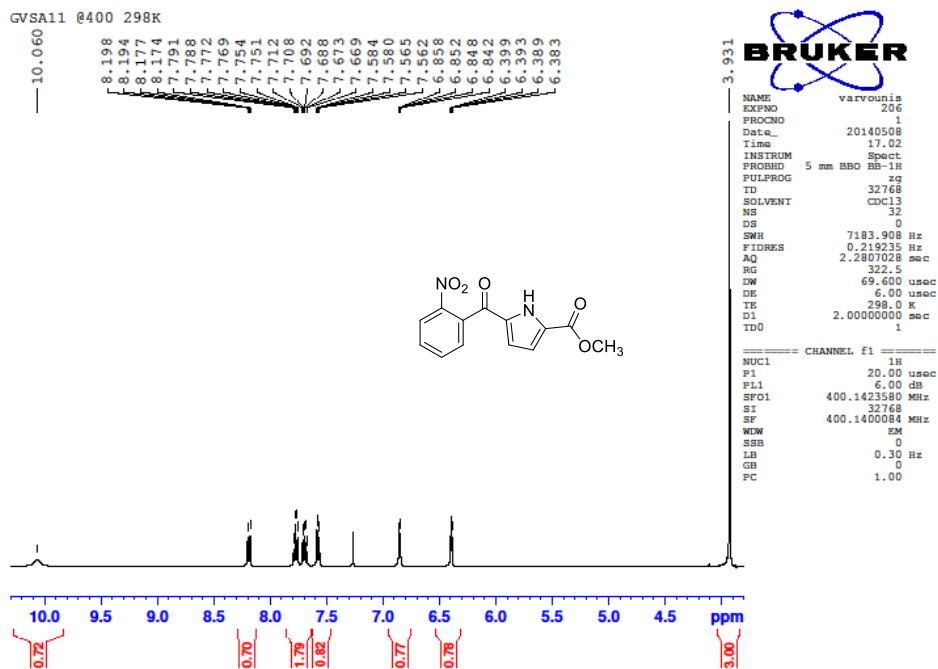
Σ.Τ: 102-103 °C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3423 (N-H), 1718, 1647 (C=O), 1544 (asym NO<sub>2</sub>), 1352 (sym NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.39 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.85 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-3), 7.56 (dd, 1H,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, H-6'), 7.69 (ddd, 1H,  $J = 8.0, 7.6, 1.6$  Hz, H-4'), 7.77 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 7.2, 1.2$  Hz, H-5'), 8.18 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, H-3'), 10.06 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 52.26, 116.07, 118.35, 125.02, 128.61, 129.42, 131.37, 133.33, 134.14, 134.95, 147.49, 161.00, 183.14.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 275.0662. Βρέθηκε: 275.0657.



Εικόνα 18: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 159.

#### 4-(2-νιτροβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας 160

Απόδοση: (4.43 g, 41%).

R<sub>f</sub> = 0.13 (οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:2)

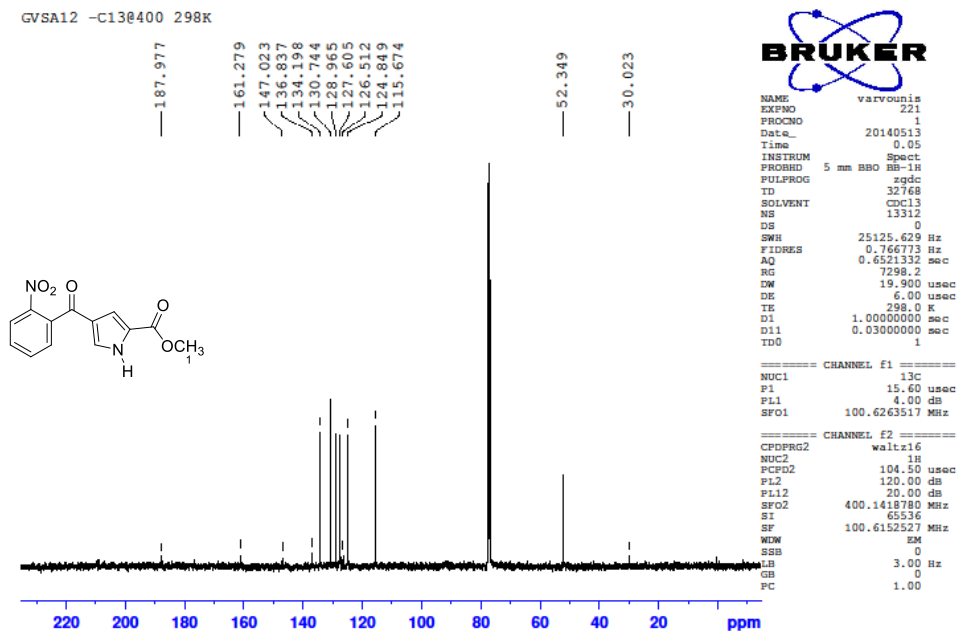
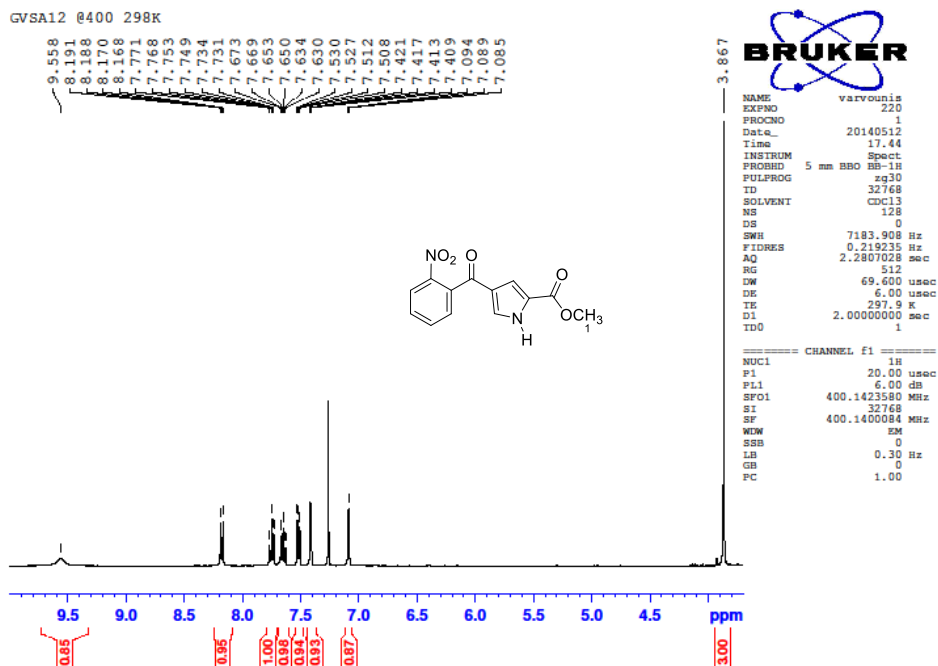
Σ.Τ: 149-150 °C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/κυκλοεξάνιο), πορτοκαλί βελονοειδείς κρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3311 (N-H), 1708, 1645 (C=O), 1531 (asym NO<sub>2</sub>), 1346 (sym NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.09 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, H-3), 7.42 (dd, 1H, *J* = 3.2, 1.6 Hz, H-5), 7.52 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.6 Hz, H-6'), 7.65 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 8.0, 1.6 Hz, H-4'), 7.75 (ddd, 1H, *J* = 9.0, 7.6, 1.2 Hz, H-5'), 8.18 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H-3'), 9.57 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 30.02, 52.35, 115.67, 124.85, 126.51, 127.61, 128.97, 130.74, 134.20, 136.84, 147.02, 161.28, 187.98.

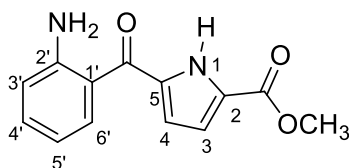
HRMS (ESI): *m/z* υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 275.0662. Βρέθηκε: 275.0652.



Εικόνα 19: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 160.

#### 10.1.4 Σύνθεση του 5-(2-αμινοβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα

161



Σε υπό ανάδευση διάλυμα του 5-(2-νιτροβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **159** (6 g, 21.9 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (200 mL) διοχετεύεται υδρογόνο, παρουσία 10% Pd-C. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 24 ώρες διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Το μίγμα διηθείται μέσα από στρώμα *celite* για να απομακρυνθεί το μαύρο ίζημα του ενεργού άνθρακα και ο ηθμός εκπλένεται με ζεστή μεθανόλη. Ο διαλύτης εξατμίζεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το κίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα που περιέχει νερό αραιώνεται σε διχλωρομεθάνιο και ξηραίνεται με επταένυδρο θειικό μαγνήσιο. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος γίνεται με ανακρυστάλλωση από τολουόλιο/εξάνιο και έδωσε την ένωση **161** ως μουσταρδί βελονοειδείς κρύσταλλοι (0.63 g, 87%).

$R_f = 0.37$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 115-116 °C.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3485, 3379 (NH<sub>2</sub>), 3293 (N-H), 1720, 1622 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

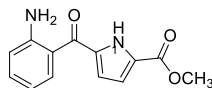
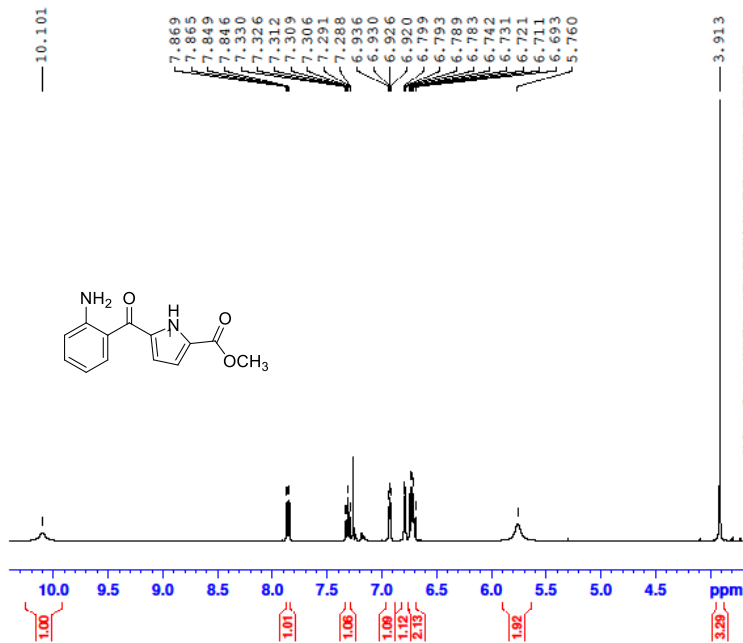
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.76 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.69-6.74 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.79 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.93 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-3), 7.31 (ddd, 1H,  $J = 8.0, 7.2, 1.2$  Hz, H-4'), 7.86 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, H-6'), 10.10 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 52.26, 116.07, 118.35, 125.02, 128.61, 129.42, 131.37, 133.33, 134.14, 134.95, 147.49, 161.00, 183.14.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 245.0921. Βρέθηκε: 245.0911.

$m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 267.0740. Βρέθηκε: 267.0725.

GVSH13@400 298K

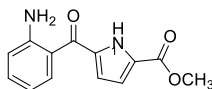
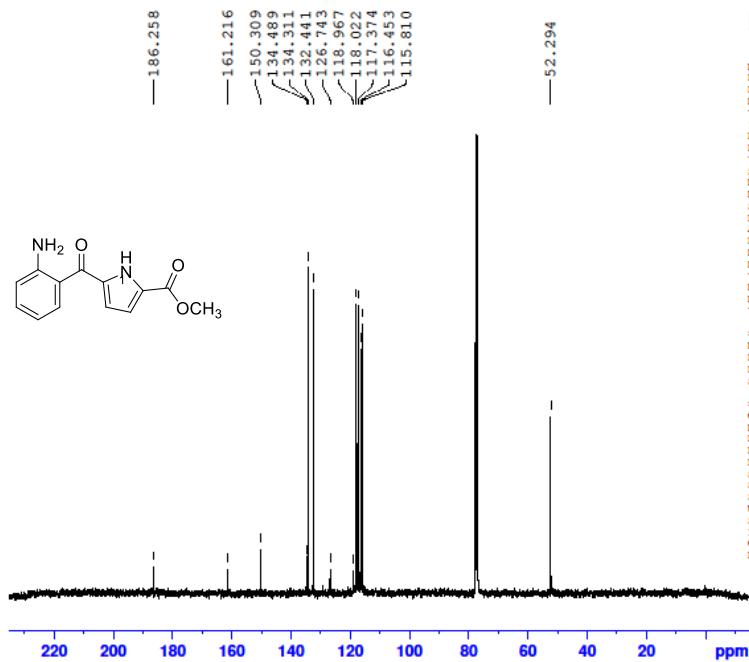


```

NAME varvounis
EXPNO 270
PROCNO 1
Date_ 20140717
Time 18.12
INSTRUM Spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
FULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 0
SWH 7183.908 Hz
FIDRES 0.219235 Hz
AQ 2.2807028 sec
RG 456.1
DW 69.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 4.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 20.00 usec
PL1 6.00 dB
SFO1 400.1423580 MHz
SI 32768
SF 400.1400084 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

GVSH13-C13@400 298K



```

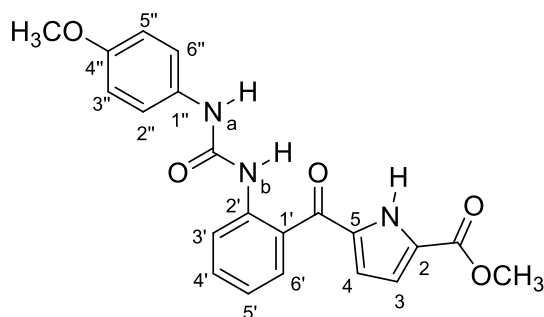
NAME varvounis
EXPNO 271
PROCNO 1
Date_ 20140718
Time 1.02
INSTRUM Spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
FULPROG zgdc
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 14336
DS 0
SWH 25125.629 Hz
FIDRES 0.766773 Hz
AQ 0.6521332 sec
RG 6502
DW 19.900 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 15.60 usec
PL1 4.00 dB
SFO1 100.6263517 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 104.50 usec
PL2 120.00 dB
PL12 20.00 dB
SFO2 400.1418780 MHz
SI 65536
SF 100.6153527 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 3.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Εικόνα 20: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 161.

### 10.1.5 Σύνθεση του 5-[2-([4-μεθοξυφαινυλο]αμινο)καρβονυλο]αμινο)βενζοΐλο]-1*H*-πυρρολ-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **164**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **161** (0.2 g, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0-5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.09 g, 0.30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν προστίθεται *p*-μεθοξυανιλίνη (2.15 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι να μην υπάρχει αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 10 mL) και η οργανική φάση διηθείται. Έκπλυση του ιζήματος με παγωμένο νερό και μεθανόλη και ξήρανση μετά από έκλυση με διαιθυλαιθέρα. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος γίνεται με ανακρυστάλλωση από 2-μεθοξυαιθανόλη και έδωσε την ένωση **164** υπό μορφή κίτρινων μικροκρυστάλλων (0.15 g, 43%).

$R_f = 0.28$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 220-221 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3326, 3267, 3126 (N-H), 1724, 1681, 1645 (C=O), 1622 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (s, 3H, Ph-OCH<sub>3</sub>), 4.25 (s, 3H, pyrrole-OCH<sub>3</sub>), 7.08-7.09 (m, 1H, H-3), 7.26-7.31 (m, 3H, H-4', H-3'', H-5''), 7.52 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz, H-4), 7.75 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, H-2'', H-6''), 7.96 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5'), 8.06 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-6'), 8.58 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-3'), 9.63 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 9.82 (s, 1H, pyrrole-NH), 13.17 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

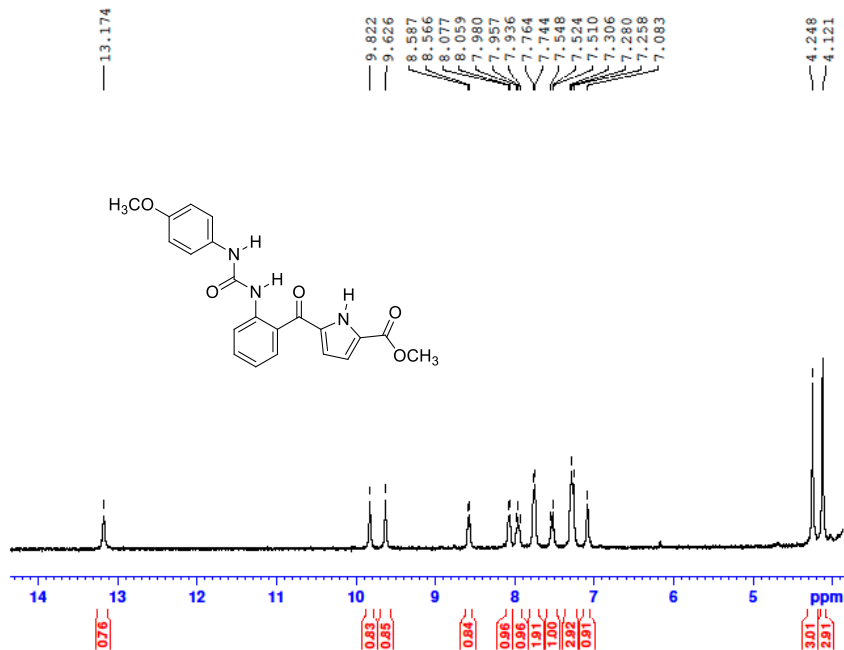
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 51.78, 55.12, 113.94 (2C), 115.29, 119.01, 120.21 (2C), 121.10, 121.37, 125.57, 127.67, 130.02, 130.85, 132.48, 132.57, 134.56, 139.38, 152.39, 160.37, 185.79.



HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $C_{21}H_{19}N_3O_5$   $[M+H]^+$ : 394.1397. Βρέθηκε: 394.1394.

$m/z$  υπολογίστηκε για  $C_{21}H_{19}N_3O_5$   $[M+Na]^+$  : 416.1217. Βρέθηκε: 416.1210.

GVSA14@400 298K



```

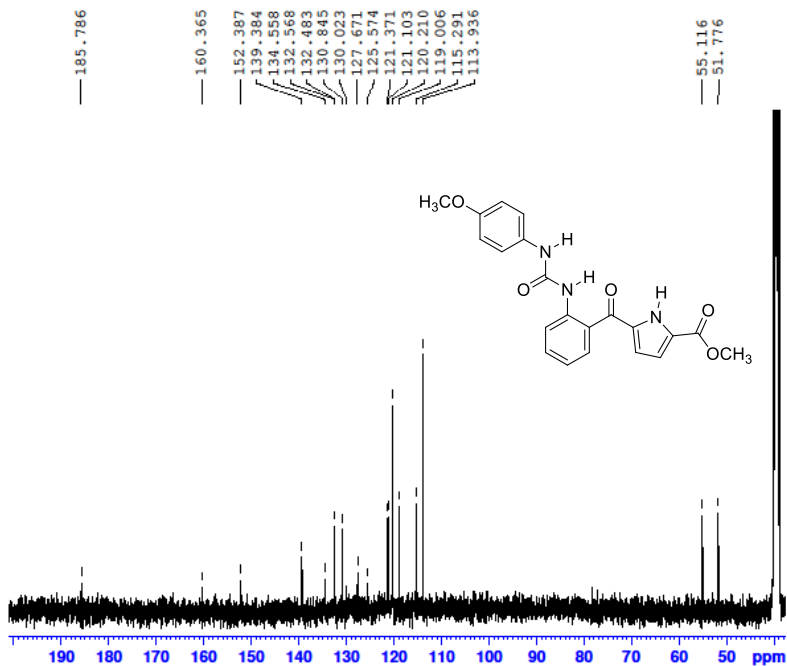
Current Data Parameters
NAME      mmm3c_01
EXPNO    415
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151215
Time     15:28
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  DMSO
NS        128
DS        4
SWH       8012.822 Hz
FIDRES    0.344120 Hz
AQ        2.0447210 sec
RG         62
SQ         62.420 umm
RG         6.20 umm
TE        298.0 K
DQ1       4.0000000 sec
TD0       1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        12.00 umm
PL1       0.00 dB
SFO1     400.1423580 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1362170 MHz
WDW       0
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

GVSA14@400 298K



```

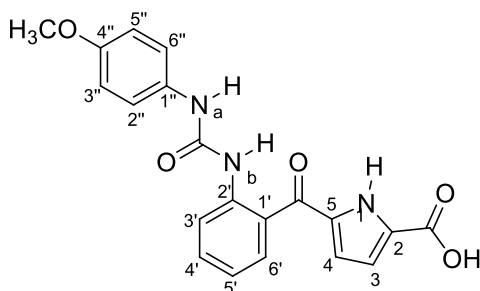
NAME      m_Verovcivis
EXPNO    485
PROCNO   1
Date_    20151215
Time     15:35
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  DMSO
NS        34017
DS        4
SWH       30120.482 Hz
FIDRES    0.312024 Hz
AQ        0.5439988 sec
RG         2048
SQ         16.600 umm
RG         6.00 umm
TE        298.0 K
DQ1       1.0000000 sec
DQ2       0.0200000 sec
TD0       1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        15.60 umm
PL1       4.00 dB
SFO1     100.6283640 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
P2        104.50 umm
PL2       120.00 dB
P3        20.00 dB
SFO2     400.1419780 MHz
SI        65536
SF        100.6133448 MHz
WDW       0
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

Εικόνα 21: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 164.

### 10.1.6 Σύνθεση του 5-[2-([4-μεθοξυφαινυλο]αμινο)καρβονυλο]αμινο)βενζοΐλο]-1*H*-πυρρολ-2-καρβοξυλικού οξέος **155**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα ουρίας **164** (50 mg, 0.13 mmol) σε αιθανόλη (2 mL), προστίθεται στάγδην υδατικό διάλυμα υδροξυδίου του καλίου (8 mg, 0.14 mmol σε νερό 1 mL) και το όλο βράζεται για 48 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα οξινίζεται με υδροχλωρικό οξύ σε pH = 3. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα που συλλέγεται ανακρυσταλλώνεται από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνοντας το οξύ **155** σε μορφή υποκίτρινων μικροκρυστάλλων (12 mg, 24%).

$R_f = 0.18$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1).

Σ.Τ: 195-196 °C.

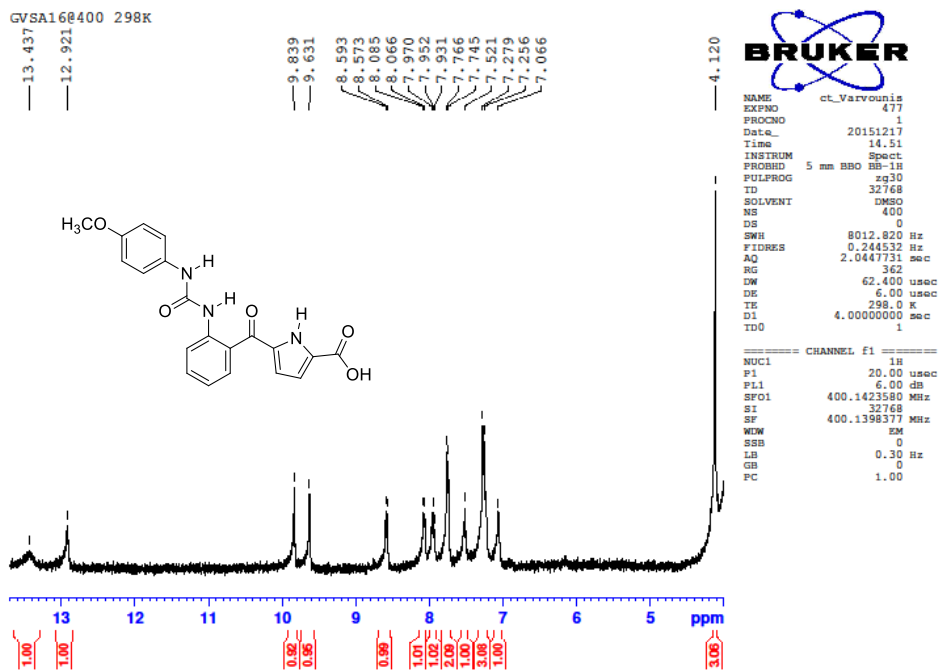
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3468 *εμβεία* (COOH), 3332, 3254 (NH), 1686 (C=O), 1552 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (s, 3H, Ph-OCH<sub>3</sub>), 7.07-7.08 (m, 1H, H-3), 7.26-7.28 (m, 3H, H-4', H-3'', H-5''), 7.52 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5'), 7.75-7.77 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, H-2'', H-6''), 7.95 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-4), 8.08 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6'), 8.58 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-3'), 9.63 (s, 1H, NH), 9.84 (s, 1H, NH), 12.92 (br s, 1H, pyrrole-NH), 13.44 (br s, 1H, OH).

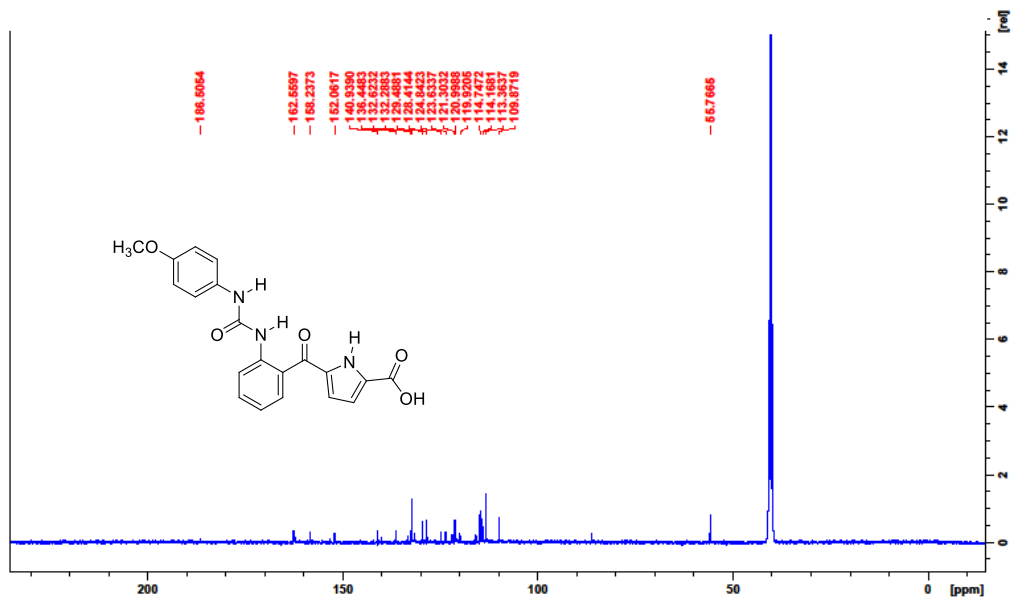
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 55.77, 109.87, 113.36, 114.17, 114.75, 119.20, 121.00, 121.30, 123.63, 124.84, 128.41, 129.49, 132.29, 132.62, 136.44, 140.94, 152.06, 158.24, 162.56, 186.51.

ESI MS (m/z): 378.0 [M-H]<sup>-</sup>.

HRMS (ESI): m/z υπολογίστηκε C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 378.1095. Βρέθηκε : 378.1071.

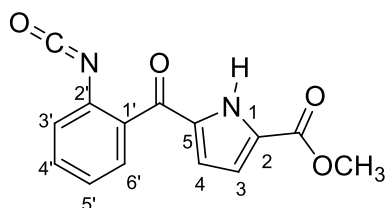


\*04614 400\* 276 1 C:\Bruker\TopSpin3.2\exandata



Εικόνα 22: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 155.

### 10.1.7 Σύνθεση του 5-(2-ισοκυανοβενζοΐλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **163**



#### *Μέθοδος A: Σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο με τριαιθυλαμίνη και τριφωσγένιο.*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **161** (0.1 g, 0.446 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.168 g, 1.648 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (8 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.084 g, 0.28 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 1 ώρα και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη διμέθυλου φορμαμίδιου (2 mL) και ανάδευση για 3 ώρες. Εξατμίζεται το τετραϋδροφουράνιο και το υπόλειμμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του ελαιώδους υπολείμματος με χρωματογραφία ξηρής στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:2)] δίνοντας το ισοκυανικό **163** (0.06 g, 50%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

#### *Μέθοδος B: Σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο με χλωροφορμικό τριγλωρομεθεστέρα<sup>58</sup>.*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του αμίνης **161** (0.1 g, 0.45 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (1 mL) προστίθεται, πρόσφατα απεσταγμένο χλωροφορμικό τριγλωρομεθεστέρα (0.04 mL, 0.34 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 60 °C για 8 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το πορτοκαλί ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:2)] δίνοντας το ισοκυανικό **163** (0.02 g, 17%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

R<sub>f</sub> = 0.46 (οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 244-245 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο), υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

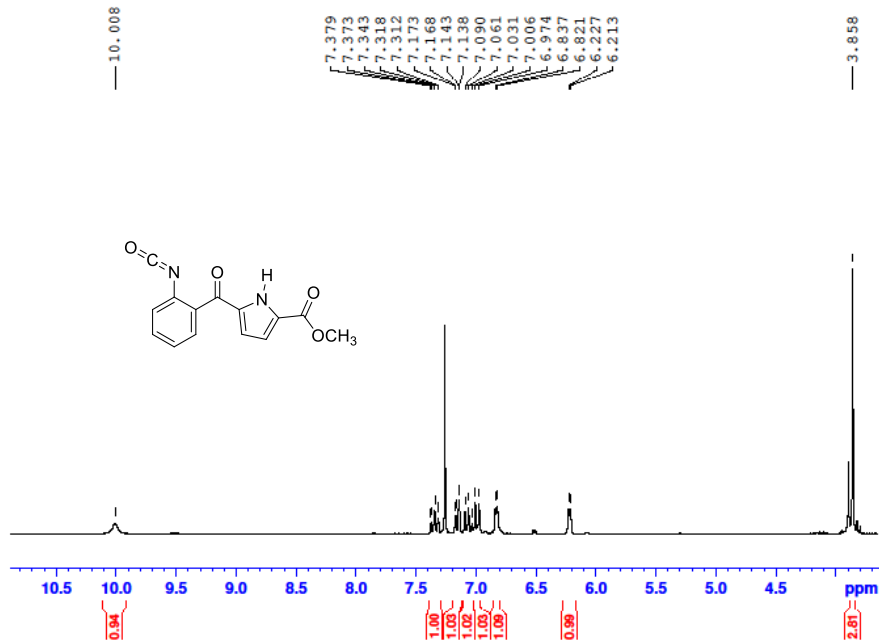
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3132 (N-H), 1720, 1608 (C=O), 1585 (NCO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.22 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-3), 6.83 (dd, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-4), 7.02 (m, 1H, H-3'), 7.08 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-4'), 7.16 (dd, 1H,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, H-5'), 7.34 (ddd, 1H,  $J = 9.0, 7.5, 1.5$  Hz, H-6'), 10.00 (br s, 1H, pyrrole-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 51.95, 115.88, 116.54, 116.78, 121.93, 123.79, 125.43, 126.18, 127.90, 130.43, 134.76, 150.50, 160.20, 161.25.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M-H}]^-$ :?. Βρέθηκε : ?.

GVSA31 b @250 H-1

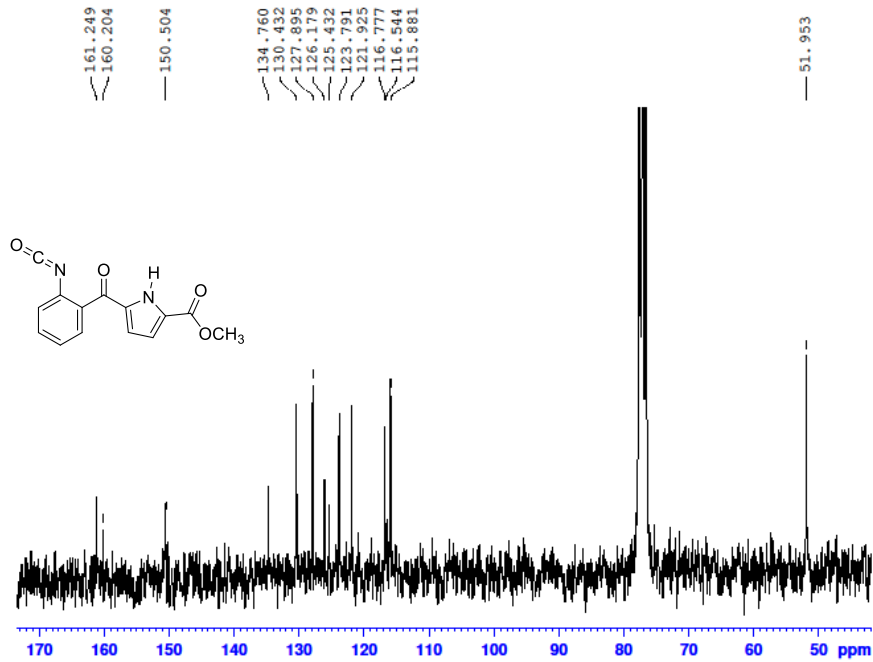


```

NAME  varrovia-nararou
EXPNO  1
PROCNO  1
F2  2015116
TIME  18.11
INSTRUM  spect
PROBHD  5 mm mxt1hnc1
PULPROG  zgpg30
SOLVENT  CDCl3
NS  640
DS  4
SWH  1572.71 Hz
FIDRES  0.112381 Hz
AQ  0.146518 sec
RG  31.802
AQ2  0.000000 sec
TE  300.2 K
TD  65536
SF  500.136000 MHz
NUC1  13C
=====
NAME2  varrovia-nararou
EXPNO2  1
PROCNO2  1
F2  2015116
TIME2  18.11
INSTRUM2  spect
PROBHD2  5 mm mxt1hnc1
PULPROG2  zgpg30
SOLVENT2  CDCl3
NS2  640
DS2  4
SWH2  1572.71 Hz
FIDRES2  0.112381 Hz
AQ2  0.146518 sec
RG2  31.802
AQ2  0.000000 sec
TE2  300.2 K
TD2  65536
SF2  500.136000 MHz
NUC12  13C
=====
NAME3  varrovia-nararou
EXPNO3  1
PROCNO3  1
F2  2015116
TIME3  18.11
INSTRUM3  spect
PROBHD3  5 mm mxt1hnc1
PULPROG3  zgpg30
SOLVENT3  CDCl3
NS3  640
DS3  4
SWH3  1572.71 Hz
FIDRES3  0.112381 Hz
AQ3  0.146518 sec
RG3  31.802
AQ3  0.000000 sec
TE3  300.2 K
TD3  65536
SF3  500.136000 MHz
NUC13  13C
=====

```

GVSA31b@250 C-13



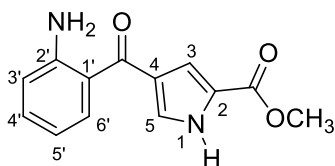
```

NAME  varrovia-nararou
EXPNO  1
PROCNO  1
F2  2015116
TIME  20.40
INSTRUM  spect
PROBHD  5 mm mxt1hnc1
PULPROG  zgpg30
SOLVENT  CDCl3
NS  640
DS  4
SWH  1572.71 Hz
FIDRES  0.409643 Hz
AQ  0.146518 sec
RG  31.802
AQ2  0.000000 sec
TE  300.2 K
TD  65536
SF  500.136000 MHz
NUC1  13C
=====
NAME2  varrovia-nararou
EXPNO2  1
PROCNO2  1
F2  2015116
TIME2  20.40
INSTRUM2  spect
PROBHD2  5 mm mxt1hnc1
PULPROG2  zgpg30
SOLVENT2  CDCl3
NS2  640
DS2  4
SWH2  1572.71 Hz
FIDRES2  0.409643 Hz
AQ2  0.146518 sec
RG2  31.802
AQ2  0.000000 sec
TE2  300.2 K
TD2  65536
SF2  500.136000 MHz
NUC12  13C
=====

```

Εικόνα 23: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 163.

### 10.1.8 Σύνθεση του 4-(2-αμινοβενζουλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 162



Σε υπό ανάδευση διάλυμα του 4-(2-νιτροβενζουλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **160** (3 g, 10.94 mmol), σε άνυδρη μεθανόλη (150 mL) διοχετεύεται υδρογόνο, παρουσία 10% Pd-C. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 30 ώρες διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Το μίγμα διηθείται μέσα από στρώμα *celite* για να απομακρυνθεί το μαύρο ίζημα του ενεργού άνθρακα και ο ηθμός εκπλένεται με ζεστή μεθανόλη. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το καφέ ελαιώδες υπόλειμμα που περιέχει νερό αραιώνεται σε διχλωρομεθάνιο και ξηραίνεται με επταένυδρο θειικό μαγνήσιο. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος γίνεται με ανακρυστάλλωση από τολουόλιο και έδωσε την ένωση **162** ως κίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι (2.37 g, 89%).

$R_f = 0.6$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1).

Σ.Τ: 122-123 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3475, 3362 (NH<sub>2</sub>), 3126 (N-H), 1716, 1622 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.77 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67-6.74 (m, 2H, H-3, H-3'), 7.28-7.30 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.48 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-5), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 9.38 (br s, 1H, pyrrole-NH).

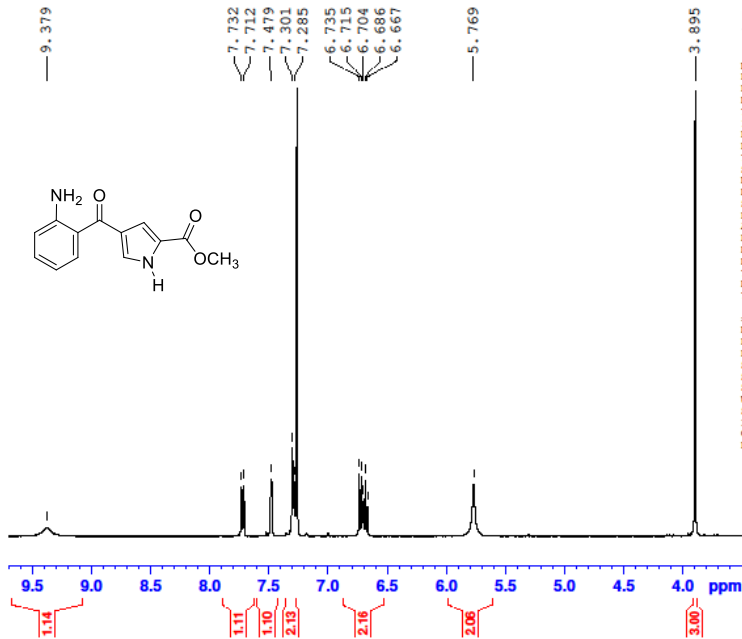
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 52.00, 116.43, 116.76, 117.38, 120.34, 123.48, 127.17, 127.52, 132.76, 133.63, 149.41, 161.46, 191.92.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 245.0921. Βρέθηκε: 245.0905.

$m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 267.0740. Βρέθηκε: 267.0713.



GVSA15 @400 298K

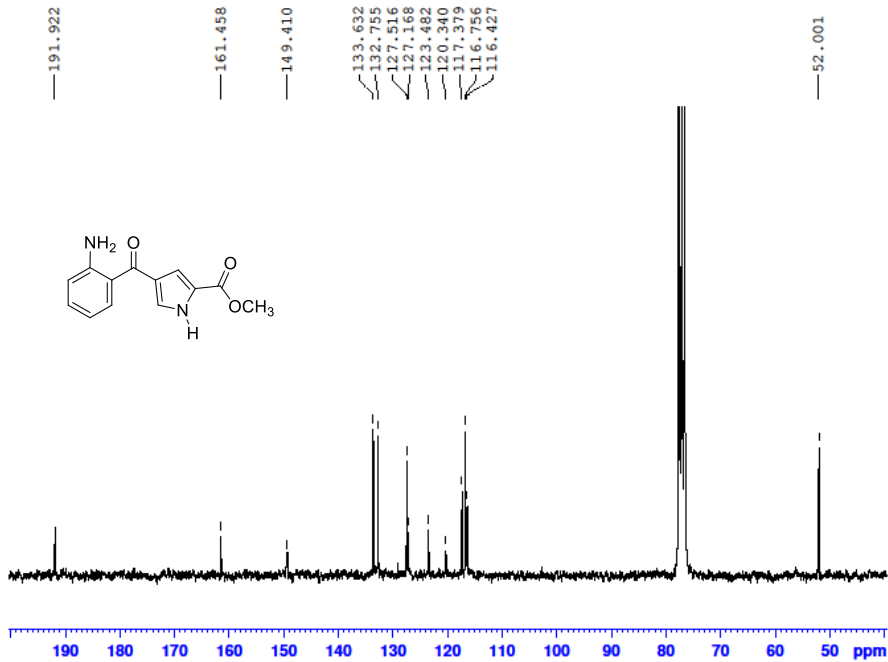


```

NAME varvounis
EXPNO 230
PROCNO 1
Date_ 20140602
Time 16.47
INSTRUM Spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 128
DS 0
SWH 7183.908 Hz
FIDRES 0.219235 Hz
AQ 2.2807028 sec
RG 1149.4
DW 69.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 20.00 usec
PL1 6.00 dB
SFO1 400.1423580 MHz
SI 32768
SF 400.1400084 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

GVSA 15@250 C-13



```

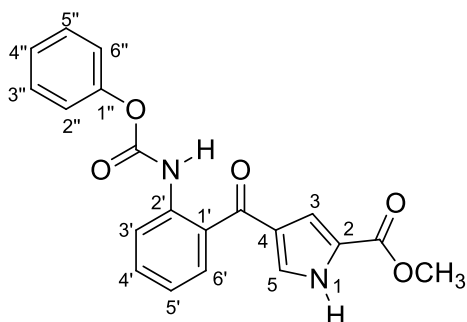
NAME varvounis
EXPNO 214
PROCNO 1
Date_ 20140602
Time 8.12
INSTRUM Spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 65536
DS 4
SWH 19722.270 MHz
FIDRES 0.507560 MHz
AQ 0.7764336 sec
RG 320
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

===== CHANNEL f1 =====
NAME 13C
P1 2.00 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 101.6253750 MHz
SI 65536
SF 101.6253750 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

===== CHANNEL f2 =====
NAME 1H
P1 12.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1423580 MHz
SI 65536
SF 400.1400084 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Εικόνα 24: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 162.

### 10.1.9 Σύνθεση του 4-{2-[(φαινοξυκαρβονυλο)αμινο]βενζοΐλο}-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **171**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **162** (0.1 g, 0.41 mmol) και όξινου ανθρακικού νατρίου (0.04 g, σε 0.7 mL νερού), σε τετραϋδροφουράνιο (1.2 mL), προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην χλωρομυρμηκικό φαινύλιο (0.08 g, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 1 ώρα περίπου διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο δίνει την ένωση **171** (135 mg, 91%) με μορφή μπέζ μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.25$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 99-100 °C.

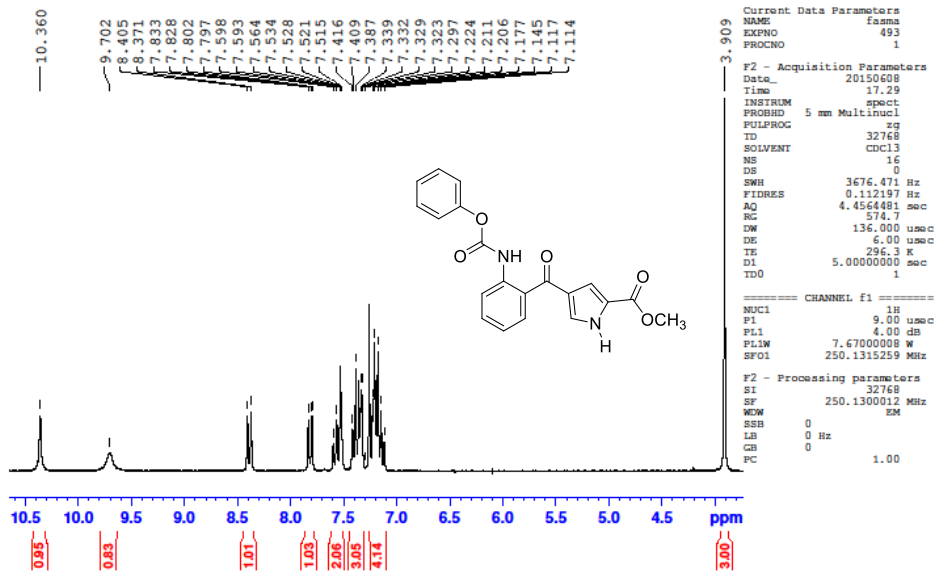
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3315, 3154 (NH), 1704 (C=O), 1614 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.11-7.22 (m, 4H, H-3, H-5', H-2'', H-6''), 7.32-7.42 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7.52-7.56 (m, 2H, H-5, H-4'), 7.81 (dd, 1H,  $J = 12.4$ , 2.0 Hz, H-6'), 8.39 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, H-3'), 9.70 (br s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, pyrrole-NH).

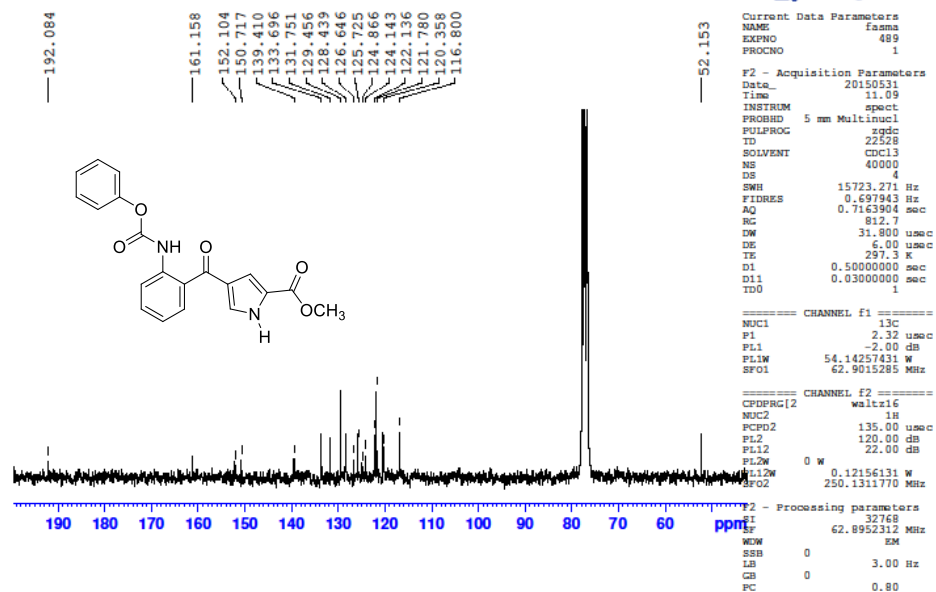
$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 52.15, 116.80, 120.36, 121.78 (2C), 122.14, 124.14, 124.87, 125.73, 126.65, 128.44, 129.46 (2C), 131.75, 133.70, 139.41, 150.72, 152.10, 161.16, 192.08.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 365.1131. Βρέθηκε: 365.1132.

GVSA 53@250 H-1

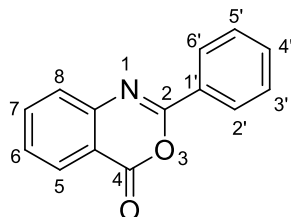


GVSA53@250 C-13



Εικόνα 25: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 171.

## 10.2.0 Σύνθεση της 2-φαινυλο-4*H*-3,1-βενζοξιαζιν-4-όνης **147**



### Σύνθεση του βενζόυλο χλωριδίου:

Σε υπό ανάδευση διάλυμα περίσσειας πρόσφατα απεσταγμένου θειόνυλο χλωριδίου (60 mL) προστίθεται βενζοϊκό οξύ (30.53 g, 0.25 mol) και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80 °C για περίπου 3 ώρες. Ακολούθως το θειόνυλο χλωρίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό, και στο υπόλειμμα προστίθεται τολουόλιο (2 × 2 mL) και επαναποστάζεται έτσι ώστε να απομακρυνθούν τα ίχνη θειόνυλο χλωριδίου. Το βενζόυλο χλωρίδιο που δημιουργήθηκε χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανθρανιλικού οξέος (13.72 g, 0.10 mol) σε τετραϋδροφουράνιο (127 mL) στους 5 °C, προστίθεται ανθρακικό νάτριο (21.2 g, 0.20 mol) και διάλυμα βενζόυλο χλωριδίου (29.05 mL, 0.25 mol) σε τετραϋδροφουράνιο (70 mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Κατόπιν προστίθεται νερό (90 mL), το διάλυμα αναδεύεται στην θερμοκρασία αυτή για 15 λεπτά και ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη μέχρι να εμφανιστεί υπόλευκο άμορφο ιζήμα. Ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με νερό και μίγμα παγωμένου νερού/μεθανόλης (1:1). Αιώρηση του ιζήματος με κρύα ισοπροπυλική αλκοόλη, διήθηση και έκπλυση με κρύα ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει τη βενζοξιαζινόνη **147** ως υπόλευκο άμορφο στερεό (16.8 g, 75%).

$R_f = 0.57$  (οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:2).

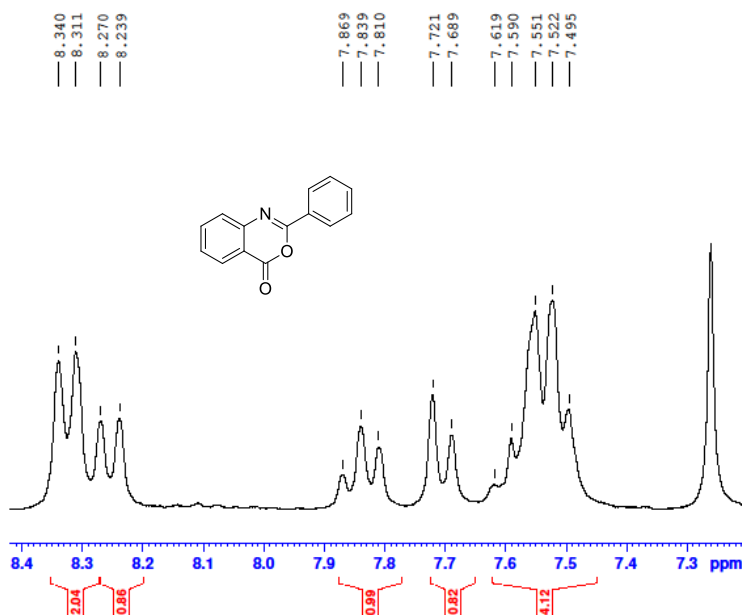
Σ.Τ: 120-121 °C (βιβλ. Σ.Τ: 119 °C<sup>55</sup> και 124 °C<sup>77</sup>).

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 1762 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.50-7.62 (m, 4H, H-6, H-3', H-4', H-5'), 7.70 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-8), 7.84 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-7), 8.25 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-5), 8.31-8.34 (m, 2H, H-2', H-6').

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 117.13, 127.33, 128.41, 128.42 (2C), 128.71, 128.85 (2C), 130.35, 132.73, 136.67, 147.10, 157.24, 159.69.

GVSA32@250 H-1



```

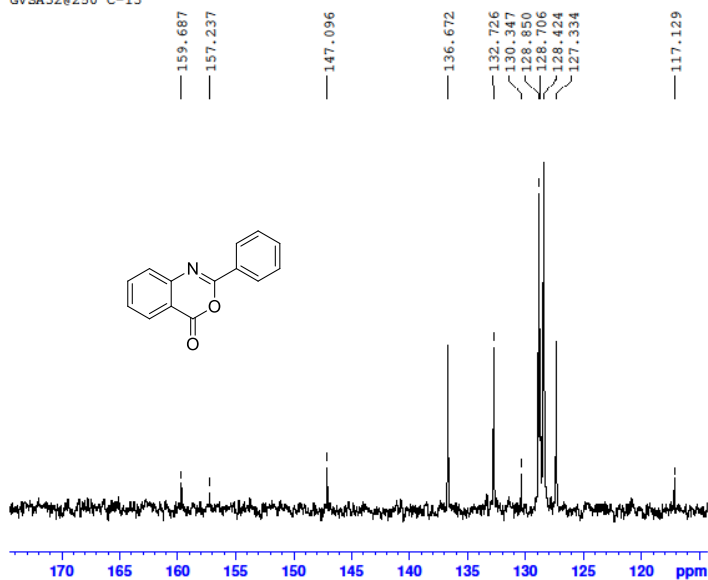
Current Data Parameters
NAME      fasma
EXPNO     325
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20141219
Time      16:14
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        3676.471 Hz
FIDRES     0.112197 Hz
AQ         4.456481 sec
RG         1149.4
DW         136.000 usec
DE         5.00 usec
TE         298.0 K
D1         5.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         9.00 usec
PL1        4.00 dB
PL1W       7.67000008 W
SFO1       250.1315259 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.130011 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

GVSA32@250 C-13



```

Current Data Parameters
NAME      fasma
EXPNO     418
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150330
Time      21:00
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm Multinucl
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         1024
DS         4
SWH        15723.271 Hz
FIDRES     0.697943 Hz
AQ         0.1163904 sec
RG         574.7
DW         31.800 usec
DE         5.00 usec
TE         297.8 K
D1         0.50000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

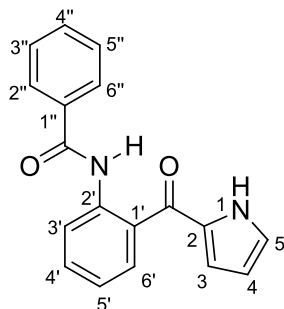
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         2.32 usec
PL1        -2.00 dB
PL1W       54.14257431 W
SFO1       62.9015285 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     135.00 usec
PL2        120.00 dB
PL12       22.00 dB
PL12W     0 W
PL12W     0.12156131 W
SFO2       250.1311770 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8953312 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         3.00 Hz
GB         0
PC         0.80
    
```

Εικόνα 26: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 147.

### 10.2.1 Σύνθεση του *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]βενζαμιδίου 148



Σε υπό ανάδευση, μίγμα διαλύματος αιθυλομαग्νησιοχλωριδίου 3M σε διαιθυλαιθέρα (40.5 mL, 0.11 mmol) και άνυδρου τετραϋδροφουρανίου (83 mL) στους 3 °C υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα προσφάτως απεσταγμένου πυρρολίου (8.65 mL, 0.13 mol), σε άνυδρο τολουόλιο (8.3 mL) με ρυθμό τέτοιο ώστε η θερμοκρασία να μην υπερβαίνει τους 15 °C. Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Κατόπιν προστίθεται η βένζοξαζινόνη **147** (12 g, 0.054 mol) με βοήθεια άνυδρου τετραϋδροφουρανίου (12.5 mL) και το όλο αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και 5 ώρες σε θερμοκρασία βρασμού (60 °C). Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι όπου να μην υπάρχει άλλο αρχικό. Στο θερμό μίγμα προστίθεται αργά (29 mL) κεκορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου. Το όλο αναδεύεται για 30 λεπτά, προστίθεται θειικό νάτριο (31 g), συνεχίζεται η ανάδευση για 45 λεπτά και κατόπιν διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με τετραϋδροφουράνιο. Τα διηθήματα συνενώνονται, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το στερεό υπόλειμμα που προκύπτει κατεργάζεται με κρύο τολουόλιο για 1 ώρα, διηθείται και εκπλένεται με παγωμένο μίγμα τολουολίου/εξανίου σε αναλογία (1:1). Λαμβάνεται έτσι η ένωση **148** ως αχνοπράσινο άμορφο στερεό. (15.3 g, 98%).  $R_f = 0.33$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 163-164 °C (βιβλ. Σ.Τ: 185 °C<sup>55</sup>).

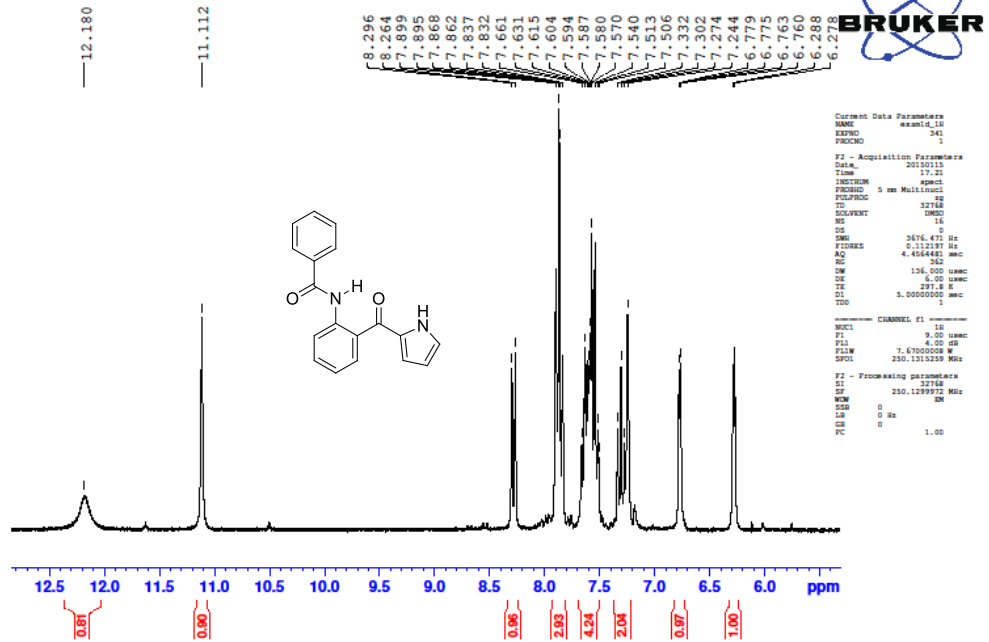
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3321, 3272 (NH), 1659 (C=O), 1616 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 6.28 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-4), 6.74 (dd, 1H,  $J = 3.8, 1.0$  Hz, H-3), 7.24-7.33 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.51-7.66 (m, 4H, H-4', H-3'', H-4'', H-5''), 7.83-7.90 (m, 3H, H-3', H-2'', H-6''), 8.28 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 11.11 (s, 1H, NHCO), 12.18 (br s, 1H, pyrrole-NH).

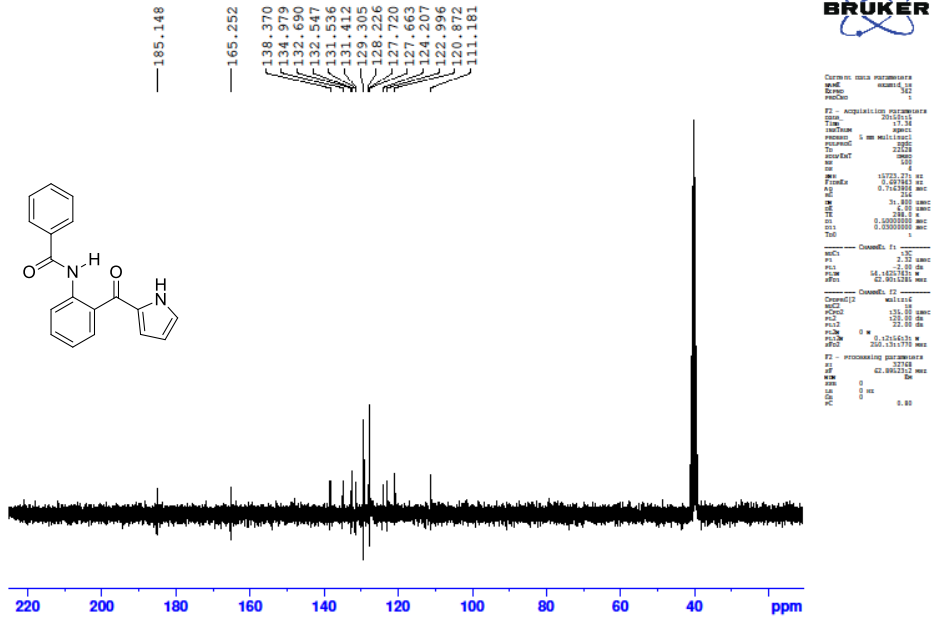
$^{13}\text{C}$ -NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 111.18, 120.87, 123.00, 124.21, 127.66 (2C), 127.72, 128.23, 129.31 (2C), 131.41, 131.54, 132.55, 132.69, 134.98, 138.37, 165.25, 185.15.

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 291.1055. Βρέθηκε: 291.1055.

GVSA 330250 H-1



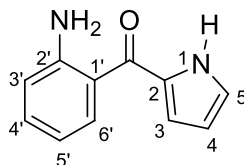
GVSA 330250 C-13



Εικόνα 27: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 148.



### 10.2.2 Σύνθεση της (2-αμινοφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **149**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **148** (8 g, 28 mmol), σε μεθανόλη (55 mL), προστίθεται υδατικό διάλυμα 10N υδροξειδίου του νατρίου (5.6 g σε 14 mL νερού) και το όλο, βράζεται για 24 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Στο θερμό αυτό διάλυμα, προστίθεται νερό (40 mL), το μίγμα αναδεύεται για 3 ώρες, διηθείται και το ίζημα εκπλένεται με νερό. Ξήρανση του στερεού σε αντλία υψηλού κενού δίνει την ένωση **149** ως κίτρινο άμορφο στερεό (4.42 g, 85%).

$R_f = 0.41$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 106-107 °C (βιβλ. Σ.Τ: 119-126 °C<sup>60</sup>).

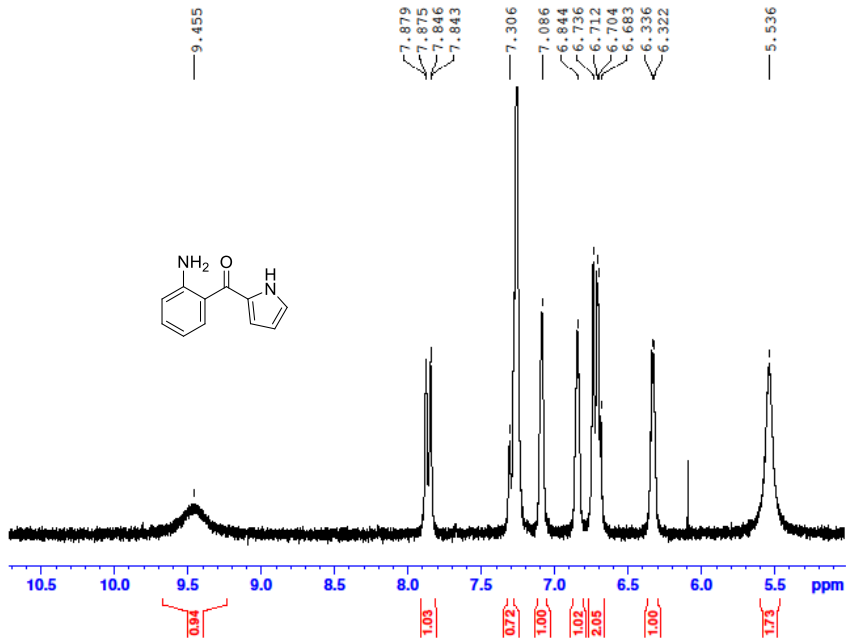
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3410, 3369 (NH<sub>2</sub>), 3270 (NH), 1630 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.54 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.33 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-4), 6.68-6.74 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.84 (m, 1H, H-3), 7.09 (m, 1H, H-5), 7.31 (td, 1H,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, H-4'), 7.86 (dd, 1H,  $J = 8.3, 1.0$ , H-6'), 9.46 (br s, 1H, pyrrole-NH).

<sup>13</sup>C-NMR (63MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 110.96, 116.28, 116.79, 116.96, 118.59, 124.20, 131.11, 132.10, 133.23, 133.93, 162.73.

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: ?

GVSA 34@250 H-1



```

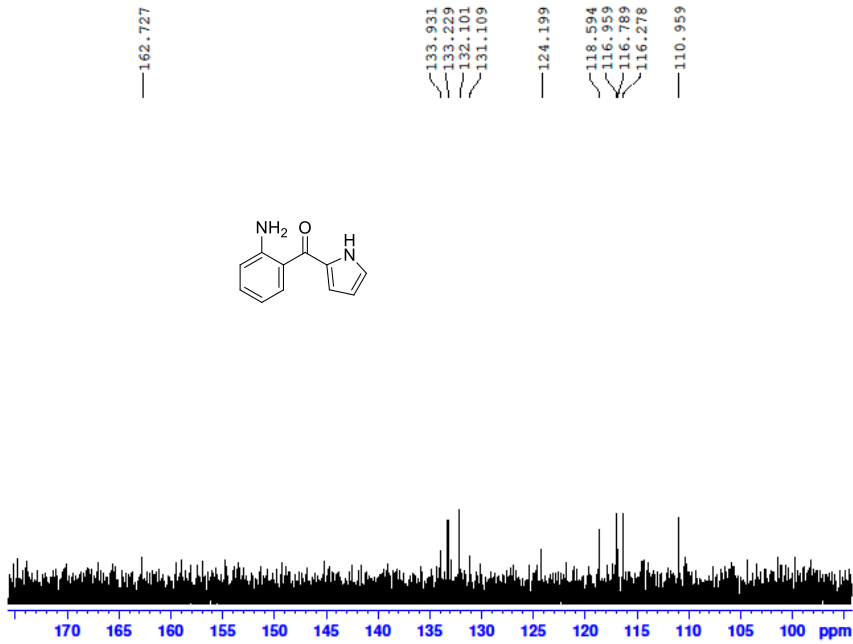
Current Data Parameters
NAME      exam1_18
EXPNO    141
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20100119
Time     16.49
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multinuc1
PULPROG  zgpg
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        512
DS        4
SWH       3676.471 Hz
FIDRES   0.111137 Hz
AQ        4.4564481 sec
RG        2048
SFO       136.000 MHz
WDW       6.00 usec
SS        2971.5
GB        0
DC        5.0000000 sec
TD0       1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1         9.00 usec
PL1       4.00 dB
PL12      7.6700000 MHz
SFO1      250.1315259 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300119 MHz
WDW        RM
SS         0
SFO        0 Hz
GB         0 Hz
DC         0
PC         1.00
    
```

GVSA 34@250 C-13



```

Current Data Parameters
NAME      exam1_18
EXPNO    344
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20100119
Time     18.00
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multinuc1
PULPROG  zgpg
TD        23136
SOLVENT  CDCl3
NS        2044
DS        4
SWH       15723.271 Hz
FIDRES   0.497883 Hz
AQ        0.7163904 sec
RG        231.5
SFO       125.760 MHz
WDW       31.400 usec
SS        2.00 usec
GB        0
DC        0.5000000 sec
TD0       1

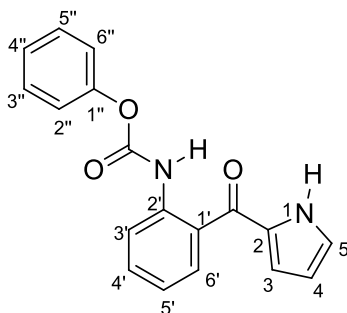
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         2.00 usec
PL1       2.00 dB
PL12      54.4207431 MHz
SFO1      125.7601265 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG12 waltz16
NUC2      1H
P1P2      120.00 usec
PL1P2    120.00 dB
PL12     22.00 dB
PL12W    0 W
SFO1W    0.1766431 W
SFO2     250.1311170 MHz

F2 - Processing parameters
SI         23136
SF         125.7601265 MHz
WDW        RM
SS         0
SFO        0 Hz
GB         0 Hz
DC         0
PC         0.80
    
```

Εικόνα 28: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 149.

### 10.2.3 Σύνθεση του [2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]καρβαμιδικού φαινυλίου **150**



#### *Μέθοδος Α*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανιλίνης **149** (0.1 g, 0.64 mmol) και πυριδίνης (0.06 g, 0.76 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (4 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C στάγδην χλωρομυρμηκικό φαινύλιο (0.12 g, 0.76 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης. Κατόπιν το μίγμα της αντίδρασης οξινίζεται με 1*N* υδροχλωρικό οξύ (0.1 mL, σε 1 mL νερού). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει την ένωση **150** (0.15 g, 77%) με μορφή υποκίτρινων κρυστάλλων.

#### *Μέθοδος Β*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανιλίνης **149** (0.2 g, 1.28 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (6 mL), προστίθεται, στους 0 °C στάγδην χλωρομυρμηκικό φαινύλιο (0.12 g, 0.76 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Με TLC διαπιστώνεται το τέλος της αντίδρασης. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, ακολουθεί προσθήκη νερού (2 mL) και οξίνιση του μίγματος με 1*N* υδροχλωρικό οξύ (0.2 mL), μέχρι pH = 5, και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει την ένωση **150** (0.25 g, 64%) με μορφή υποκίτρινων κρυστάλλων.

## Μέθοδος Γ

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανιλίνης **149** (0.1 g, 0.64 mmol) και όξινου ανθρακικού νατρίου (0.07 g, σε 1mL νερού), σε τετραϋδροφουράνιο (2 mL), προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην χλωρομυρμηκικό φαινύλιο (0.12 g, 0.76 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 1 ώρα περίπου διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει την ένωση **150** (0.16 g, 82%) με μορφή υποκίτρινων κρυστάλλων.

$R_f = 0.44$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 125-126°C.

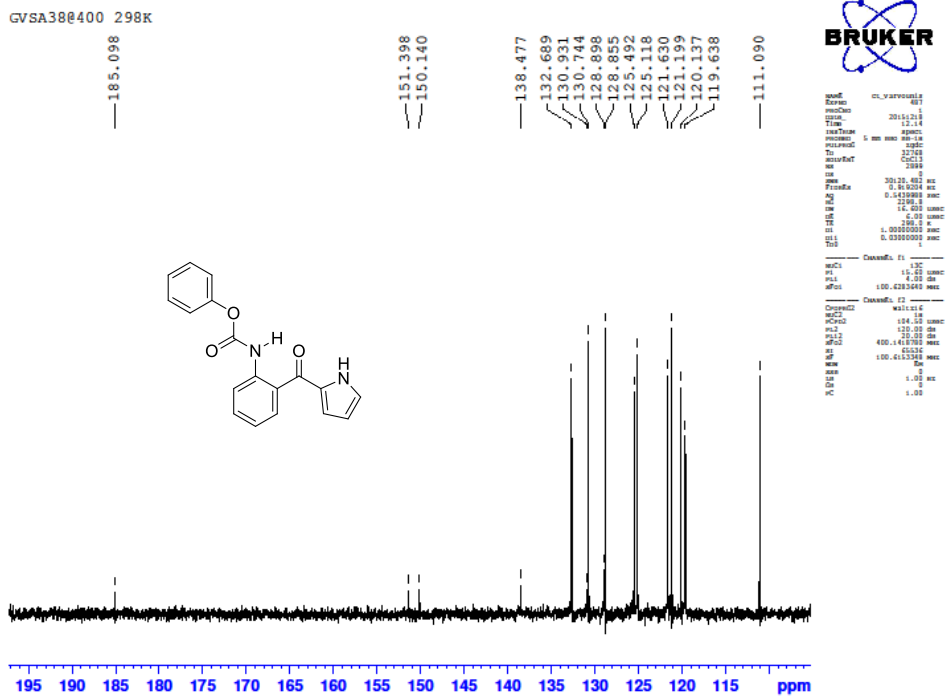
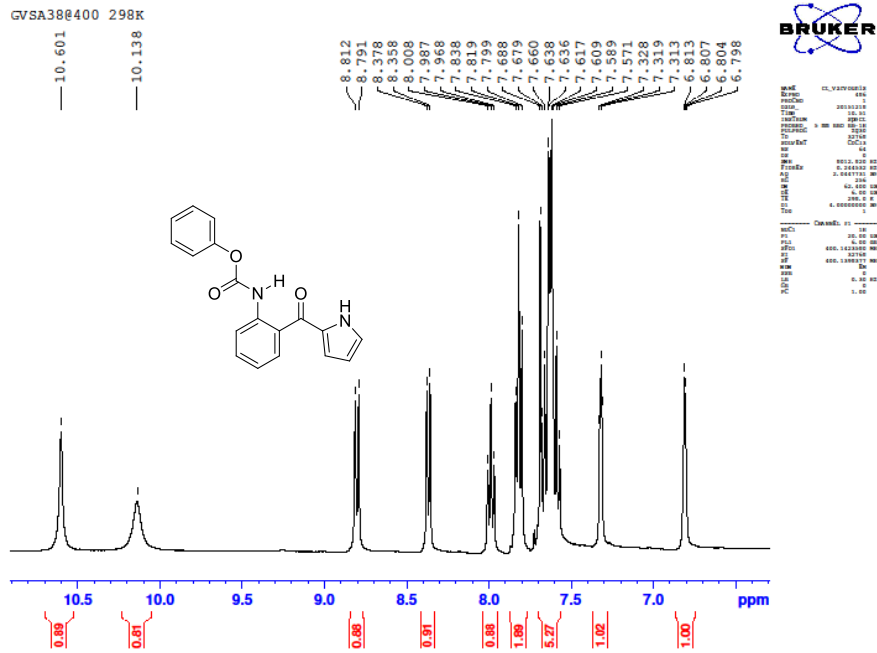
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3327, 3254 (NH), 1751 (C=O), 1538 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.81 (dd, 1H,  $J = 3.6, 2.4$  Hz, H-4), 7.32 (t, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-3), 7.57-7.69 (m, 5H, H-5, H-2", H-3", H-5", H-6"), 7.80-7.84 (m, 2H, H-5', H-4"), 7.99 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4'), 8.36 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 8.80 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-3'), 10.14 (br s, 1H, pyrrole-NH), 10.60 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 111.09, 119.64, 120.14, 121.20 (2C), 121.63, 125.12, 125.49, 128.86 (2C), 128.90, 130.74, 130.93, 132.69, 138.48, 150.14, 151.40, 185.10.

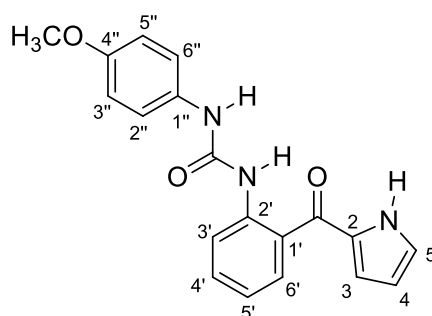
HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 307.1077. Βρέθηκε: 307.1082.

$m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 329.0897 Βρέθηκε: 329.0902.



Εικόνα 29: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 150.

#### 10.2.4 Σύνθεση της *N*-(4-μεθοξυφαινυλο)-*N'*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]ουρίας **151**



##### *Μέθοδος Α*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **149**, (0.2 g, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0-5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.09 g, 0.30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν προστίθεται *p*-μεθοξυανιλίνη (2.15 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο κι ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Κρυστάλλωση του υπολείμματος από μίγμα οξικού αιθυλεστέρα/εξανίου δίνει την ένωση **151** ως υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι (0.18 g, 50%).

##### *Μέθοδος Β*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα πυριδίνης (1 mL) με *p*-μεθοξυανιλίνη (0.04 g, 0.33 mmol), προστίθεται στάγδην διάλυμα του καρβαμιδίου **150** (0.1 g, 0.33 mmol) σε πυριδίνη (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό ανάδευση στους 50 °C για 8 ώρες. Μετά από έλεγχο με TLC ακολουθεί απόσταξη υπό κενό για την απομάκρυνση της πυριδίνης. Ακολούθως στο υπόλειμμα προστίθεται τολουόλιο (2 × 2 mL) και επαναποστάζεται έτσι

ώστε να απομακρυνθούν τα ίχνη της πυριδίνης. Το υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο ( $3 \times 7$  mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο κι ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4), (1:2)] για να ληφθεί η ένωση **151** (0.07 g, 64%) ως υποκίτρινο άμορφο στερεό.

### **Μέθοδος Γ**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καρβαμιδίου **150** (0.1 g, 0.33 mmol) σε *N,N*-διμεθυλοσουλφοξείδιο (0.4 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα *p*-μεθοξυανιλίνης (0.04 g, 0.33 mmol), σε πυριδίνη (0.3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες και στους 60 °C για 2 ώρες. Στο θερμό μίγμα προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας (3.5 mL) και εκχυλίζεται διαδοχικά με νερό ( $2 \times 1$  mL), 1M υδροχλωρικό οξύ ( $1 \times 1$  mL), νερό ( $1 \times 1$  mL), 1M υδροξείδιο του νατρίου ( $1 \times 1$  mL) και τέλος με αλατόνερο ( $1 \times 2$  mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4)] για να ληφθεί η ένωση **151** (0.05 g, 46%) ως υποκίτρινο άμορφο στερεό.

$R_f = 0.29$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 131-132 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3327, 3273, 3134 (NH), 1734, 1639 (C=O), 1549 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

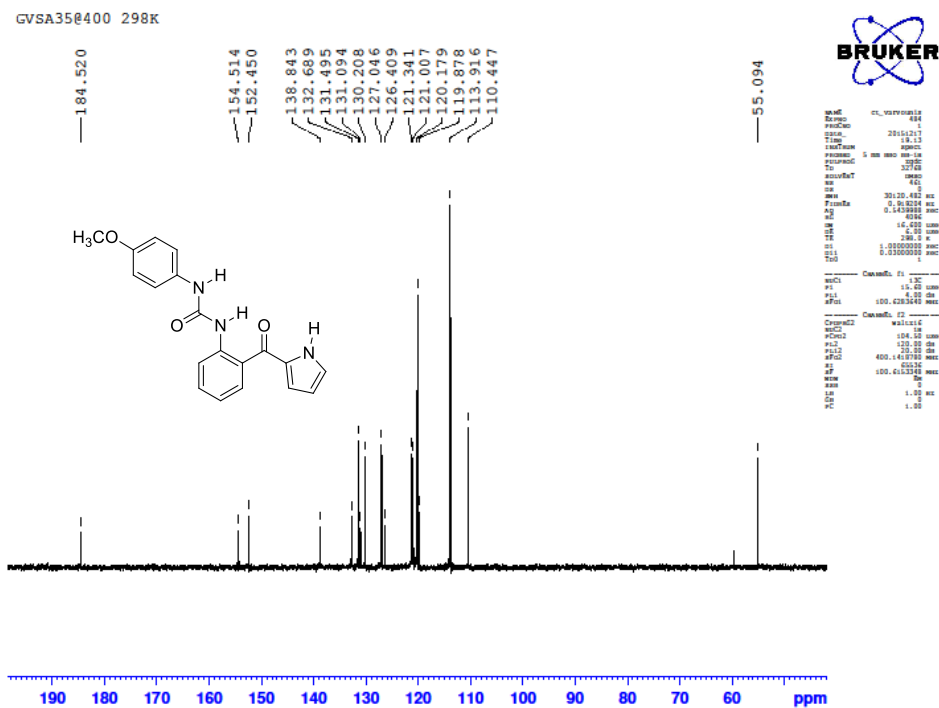
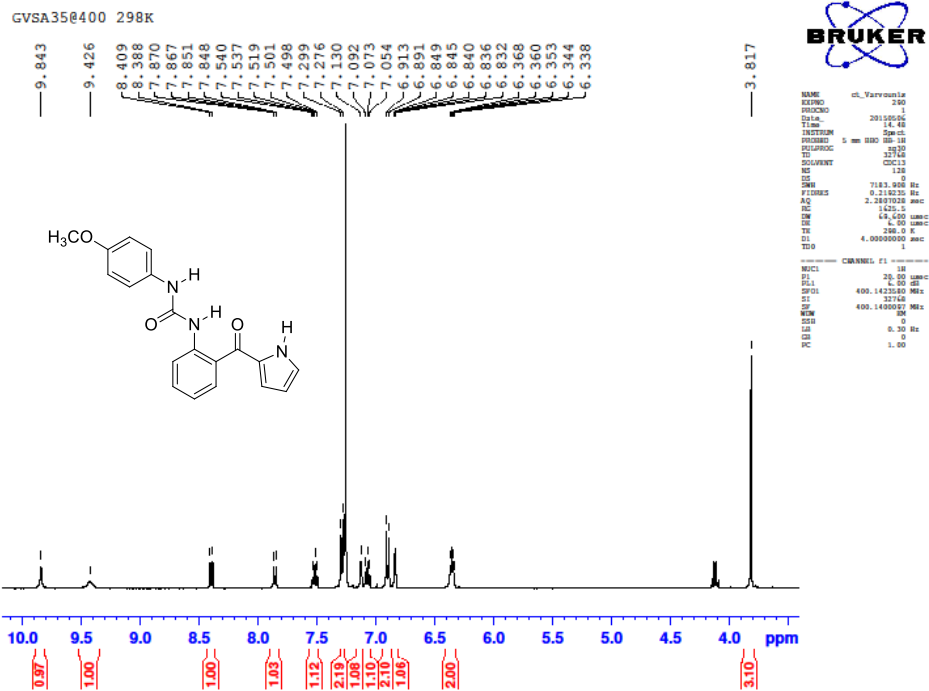
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (s, 3H, ph-OCH<sub>3</sub>), 6.34-6.37 (m, 2H, H-3, H-4), 6.84 (ddd, 1H,  $J = 3.2, 2.4, 1.6$  Hz, H-5), 6.90-6.91 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.07 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-4'), 7.12-7.14 (m, 1H, H-5'), 7.28-7.30 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.52 (ddd, 1H,  $J = 8.4, 7.2, 1.2$  Hz, H-6'), 7.86 (dd, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, H-3'), 8.40 (s, 1H, NH), 9.43 (br s, 1H, NH), 9.84 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.09, 110.45, 113.92 (2C), 119.88, 120.18 (2C), 121.01, 121.34, 126.41, 127.05, 130.21, 131.09, 131.50, 132.69, 138.84, 152.45, 154.51, 184.52.

ESI-MS ( $m/z$ ): 336.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 358.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.1342. Βρέθηκε: 336.1342.

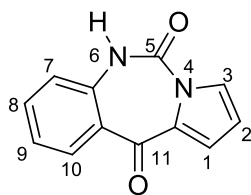
$m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 358.1156 Βρέθηκε: 358.1156.



Εικόνα 30: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 151.



### 10.2.5 Σύνθεση της 5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1,3]βενζοδιαζεπινο-5,11(6*H*)-διόνης **151b**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **149**, (0.2 g, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0-5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.09 g, 0.30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 8 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θεικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:8)] για να ληφθεί η ένωση **151b** (0.16 g, 71%) ως υπόλευκο άμορφο στερεό.

$R_f = 0.42$  (οξικό αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 186-187 °C.

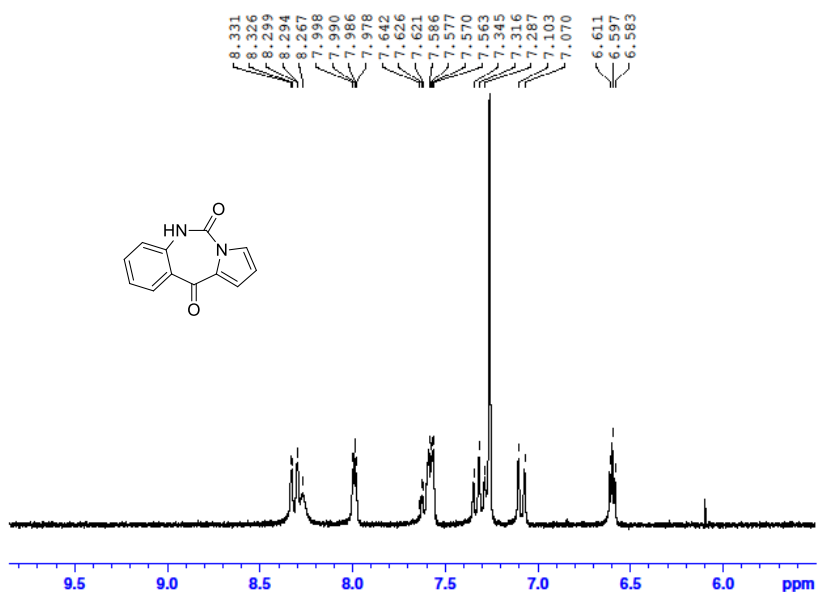
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3284 (NH), 1691 (NC=O), 1610 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.60 (t, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H-2), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, H-9), 7.32 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-8), 7.56-7.64 (m, 2H, H-1, H-7), 7.99 (dd, 1H,  $J = 3.0, 2.0$  Hz, H-3), 8.28 (br s, 1H, NH), 8.31 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.3$ , H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 116.98, 118.70, 120.05, 124.29, 124.42, 124.95, 128.27, 131.38, 132.13, 133.24, 134.66, 149.37.

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 235.0478. Βρέθηκε: 235.0478.

GVSA 35@250 H-1



```

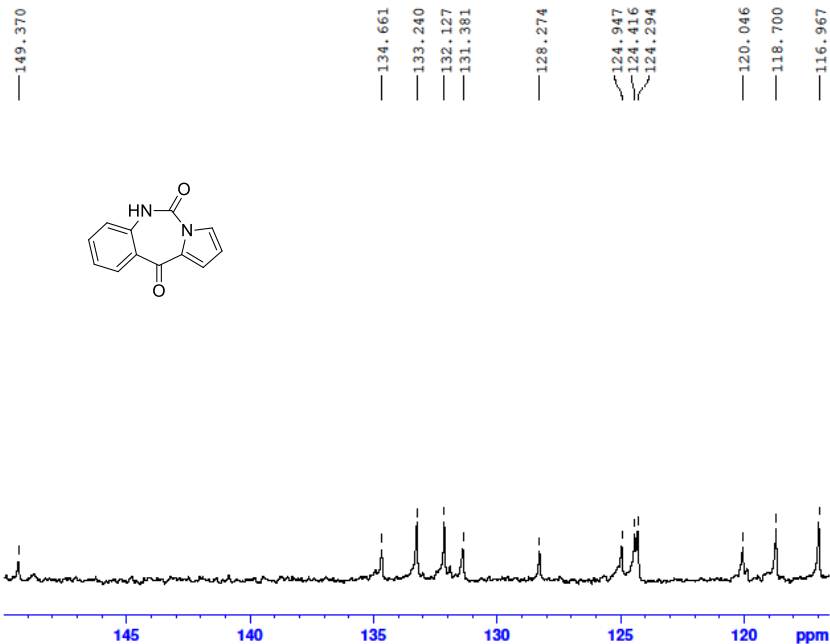
Current Data Parameters
NAME      exam01_01
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150329
Time     17.44
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multispec1
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        16
DS        4
SWH       3674.471 Hz
FIDRES    0.151189 Hz
AQ         4.4344461 sec
RG         2560.0
AQ         136.000 usec
DE         4.00 usec
TE         298.2 K
TR         5.0000000 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1         13.00 usec
PL1        0.00 dB
PL12       2.0000000 W
SFO1      250.1315041 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300014 MHz
WDW        EM
SSB        0
RB         0 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

GVSA35F1 @250 C-13



```

Current Data Parameters
NAME      exam01_01
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150329
Time     2.18
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm Multispec1
PULPROG  zgpg30
TD        27228
SOLVENT  CDCl3
NS        16000
DS        4
SWH       15723.271 Hz
FIDRES    0.497845 Hz
AQ         0.7143604 sec
RG         256
AQ         31.800 usec
DE         4.00 usec
TE         298.2 K
TR         0.2800000 sec
TD0        1

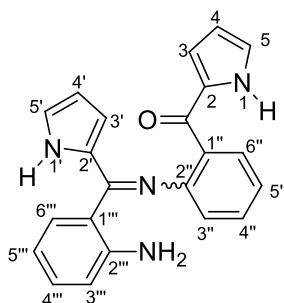
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         2.00 usec
PL1        0.00 dB
PL12       54.14257431 W
SFO1      125.7611540 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     0.00 usec
PL2       120.00 dB
PL12      21.00 dB
PL12W    0 W
SFO2      500.1364912 MHz
SFO3      250.13151770 MHz

F2 - Processing parameters
SI         27228
SF         125.7611540 MHz
WDW        EM
SSB        0
RB         3.00 Hz
GB         0
PC         0.80
  
```

Εικόνα 31: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 151b.

### 10.2.6 Σύνθεση της (2-[(2-αμινοφαινυλο)-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθυλενο]αμινο)-φαινυλο(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **149b**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **149** (100 mg, 0.54 mmol) και τριαιθυλαμίνης (43 mg, 0.54 mmol) σε άνυδρο τεταϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται υπό αργό και σε 5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (53 mg, 0.18 mmol) σε άνυδρο τεταϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά σε αυτή τη θερμοκρασία και αποχύνεται σε μίγμα κεκορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου και θρυμματισμένου πάγου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 20mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από τολουόλιο δίνει την ένωση **149b** (59 mg, 31%) ως κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

$R_f = 0.38$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 198-199 °C.

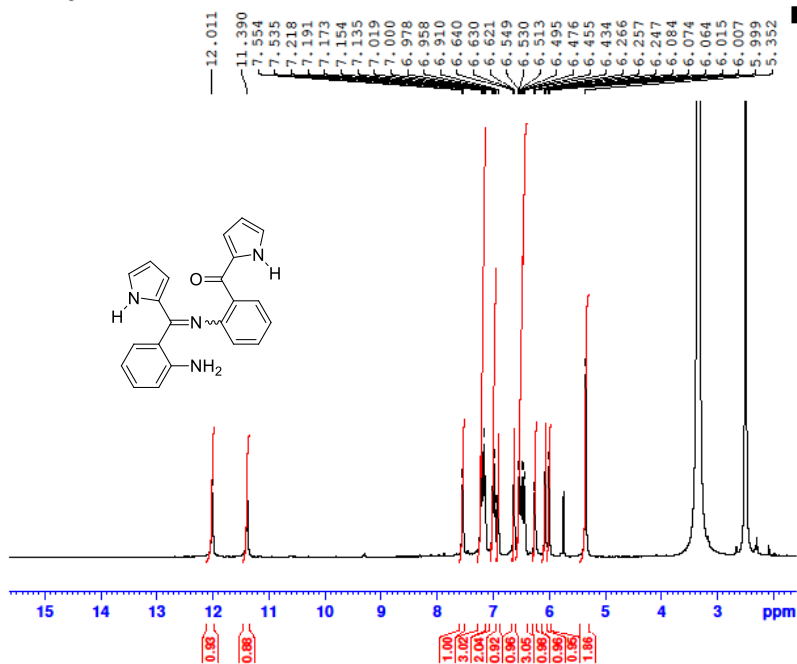
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3448, 3348 (NH<sub>2</sub>), 3258, 3234 (NH), 1608 (C=O), 1580 (C=N) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.35 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.01 (t, 1H,  $J = 3.2$  Hz, H-3'), 6.07 (t, 1H,  $J = 4.0$  Hz, H-4), 6.26 (t, 1H,  $J = 7.5, 3.6$  Hz, H-4'), 6.43-6.55 (m, 3H, H-3'', H-3''', H-5'''), 6.63 (t, 1H,  $J = 4.0$  Hz, H-3), 6.90-6.92 (m, 1H, H-5'), 6.99 (dd, 2H,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, H-4'', H-5''), 7.14-7.22 (m, 3H, H-4''', H-6''', H-5), 7.54 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6''), 11.39 (br s, 1H, NH), 12.01 (br s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 108.92, 110.21, 114.25, 114.57, 115.77, 119.04, 119.85, 121.05, 122.02, 123.43, 126.51, 129.07, 129.24, 130.25, 130.61, 131.13, 131.63, 132.41, 145.24, 149.92, 174.90, 184.35.

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 355.1553. Βρέθηκε: 355.1539.

GVSA41@400 298K

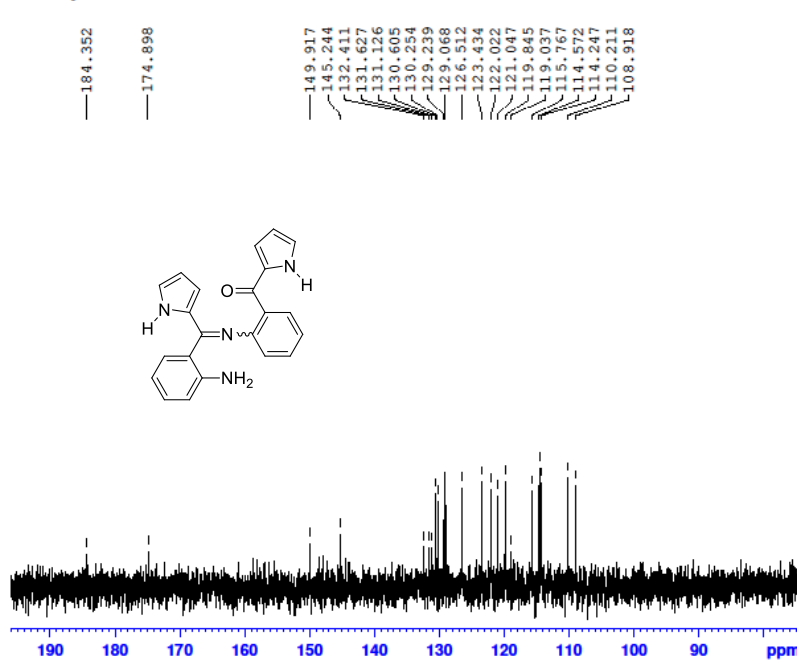


```

NAME      ct_Varyouia
EXPNO     484
PROCNO    1
Date_     20160117
Time      17.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         124
DS         0
SWH        8012.820 B
FIDRES     0.244532 B
AQ         2.0447731 s
RG         181
SWH        62.480 B
DE         6.00 u
TE         300.2 K
D1         4.0000000 s
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         20.00 ns
PL1        0.00 dB
SFO1       400.1423500 MHz
SF         327.68
SF         400.1400035 MHz
WDS        0
SSB        0
GB         0
CB         0
PC         1.00
    
```

GVSA41@400 298K



```

NAME      ct_Varyouia
EXPNO     485
PROCNO    1
Date_     20160117
Time      17.38
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         124
DS         0
SWH        7620.822 B
FIDRES     0.242202 B
AQ         2.0447731 s
RG         181
SWH        14.200 MHz
DE         6.00 u
TE         300.2 K
D1         1.0000000 s
D12        0.1300000 s
TD0        1

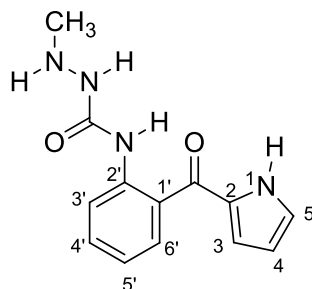
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         15.00 ns
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6283600 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2       13C
P2         15.00 ns
PL2        0.00 dB
SFO2       100.6283600 MHz

===== CHANNEL f3 =====
NUC3       13C
P3         15.00 ns
PL3        0.00 dB
SFO3       100.6283600 MHz
    
```

Εικόνα 32: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 149b.

### 10.2.7 Σύνθεση του 2-μεθυλο-*N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]υδραζίνη καρβοξαμιδίου **152**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **149**, (0.2 g, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0-5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.09 g, 0.30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη μεθυλοϋδραζίνη (2.15 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο κι ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού από μίγμα οξικού αιθυλεστέρα/εξανίου δίνει την ένωση **152** ως υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι (0.25 g, 89%).

$R_f = 0.33$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 193-194 °C.

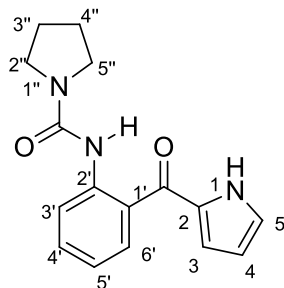
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.32 (ddd, 1H,  $J = 3.8, 2.6, 2.4$  Hz, H-4), 6.80 (m, 1H, H-3), 6.99-7.02 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-4'), 7.05-7.12 (m, 1H, H-5), 7.45-7.51 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, H-5'), 7.80-7.88 (t, 1H,  $J = 2.5$  Hz, H-6'), 8.44-8.47 (t, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-3'), 9.79 (br s, 3H, NH), 10.98 (br s, 1H, pyrrole-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 31.03, 110.51, 111.22, 115.62, 116.30, 120.29, 123.01, 123.73, 125.58, 129.47, 130.76, 130.90, 144.42.

ESI-MS (m/z): 259.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 282.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

HRMS: m/z υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 281.1009. Βρέθηκε: 281.1007.

### 10.2.8 Σύνθεση του *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]πυρρολιδινο-1-καρβοξαμιδίου **153**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **149**, (0.2 g, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0-5 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.09 g, 0.30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη πυρρολιδίνη (2.15 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο κι ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4), (1:2)]. Ανακρυστάλλωση του στερεού από μίγμα οξικού αιθυλεστέρα/εξανίου δίνει την ένωση **153** (0.25 g, 82%) ως κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

$R_f = 0.18$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 159-160 °C.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3317, 3218 (NH), 1716 (C=O) 1606 (NC=O),  $cm^{-1}$ .

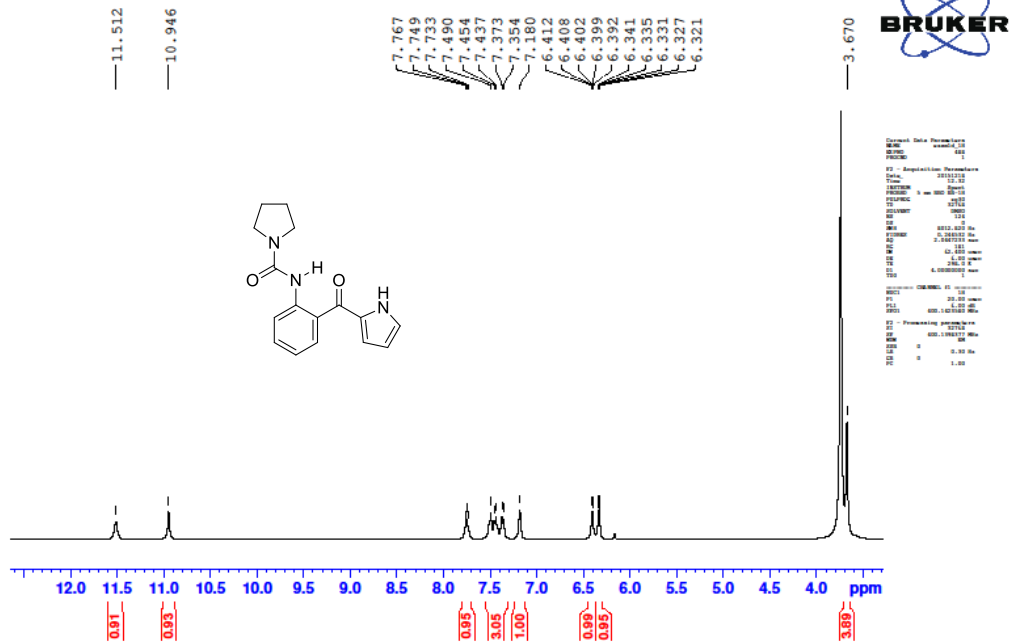
$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.91 (m, 4H, H-3'', H-4''), 3.67 (m, 4H, H-2'', H-5''), 6.33 (ddd, 1H,  $J = 4.0, 2.4, 1.6$  Hz, H-4), 6.40 (ddd, 1H,  $J = 4.0, 2.8, 1.6$  Hz, H-3), 7.15-7.20 (m, 1H, H-4'), 7.35-7.49 (m, 3H, H-5, H-3', H-6'), 7.75 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-3'), 10.95 (s, 1H, NHCO) 11.51 (s, 1H, pyrrole-NH).

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 40.13 (2C), 50.89 (2C), 107.12, 107.47, 108.47, 114.12, 119.39, 119.83, 122.35, 126.06, 128.85, 130.19, 135.69, 149.19.

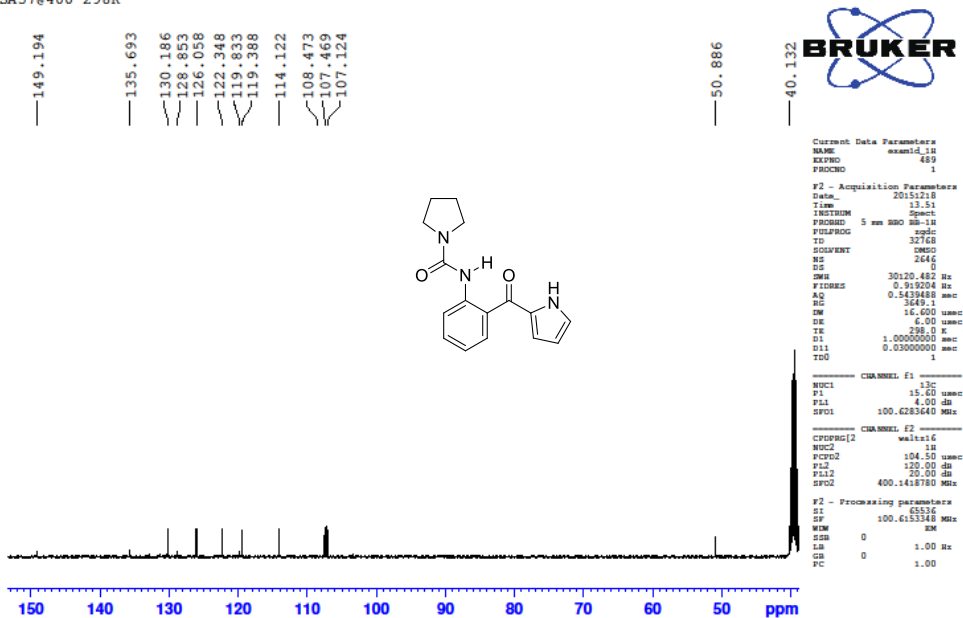
ESI-MS (m/z): 306.1208 [M+Na] $^+$ .

HRMS: m/z υπολογίστηκε για  $C_{16}H_{17}N_3O_2$  [M+H] $^+$ :284.1394. Βρέθηκε: 284.1384.

GVSA570400 298K



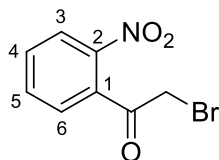
GVSA570400 298K



Εικόνα 33: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 153.

## 10.3 Αντιδράσεις σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών

### 10.3.1 Σύνθεση της 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθανόνης **189**



Με διάταξη απομάκρυνσης του παραγόμενου υδροβρωμίου και σε διάλυμα της 1-(2-νιτροφαινυλο)αιθανόνης **188** (10.00 g, 60 mmol) σε χλωροφόρμιο (25 mL) υπό ανάδευση, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (9.67 g, 60 mmol) σε χλωροφόρμιο (50 mL) σε συνολικό διάστημα 30 λεπτών και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Κατόπιν απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα κατεργάζεται με κρύα αιθανόλη 99% (20 mL), και συλλέγεται κίτρινο άμορφο στερεό με διήθηση. Πραγματοποιείται διαδοχική έκπλυση του στερεού με παγωμένο νερό και εξάνιο, συλλέγοντας έτσι την ένωση **189** (12.3 g, 84%) ως υποκίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

$R_f = 0.64$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

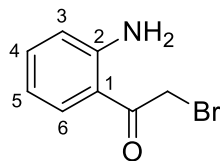
$\Sigma.T = 53\text{ }^\circ\text{C}^{60}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.30 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.50 (dd, 1H,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, H-6), 7.67 (ddd, 1H,  $J = 8.8, 8.0, 1.5$  Hz, H-4), 7.79 (ddd, 1H,  $J = 8.8, 7.5, 1.3$  Hz, H-5), 8.21 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.78, 124.39, 129.09, 131.23, 134.69, 134.90, 137.95, 194.25.



### 10.3.2 Σύνθεση της 2-βρωμο-1-(2-αμινοφαινυλο)αιθανόνης **200**



Σε υπό ανάδευση πυκνό θειικό οξύ (75 mL) διαλύεται με αργή προσθήκη και ισχυρή ανάδευση η 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθανόνη **189** (10.00 g, 41 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν πραγματοποιείται αργή προσθήκη σκόνης χαλκού (10.00 g) με τέτοιο ρυθμό ώστε η θερμοκρασία να μην υπερβαίνει τους 40 °C. Ακολουθεί απόχυση του μίγματος σε νερό με πάγο (600 mL) υπό ανάδευση και στη συνέχεια διηθείται μέσα από στρώμα *celite* και εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (4 × 80mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **200** (5.67 g, 65%) ως κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

$R_f = 0.75$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 76 °C<sup>73</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.31 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.63-6.70 (m, 2H, H-3, H-5), 7.30 (ddd, 1H,  $J = 8.3, 7.5, 1.5$  Hz, H-4), 7.69 (dd, 1H,  $J = 8.8, 1.5$  Hz, H-6).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 31.27, 114.03, 115.09, 116.75, 130.59, 134.48, 150.53, 192.11.

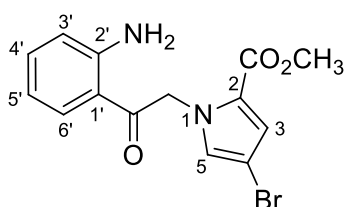
**10.3.3 Σύνθεση των 2,2,2-τριχλωρο-1-(1H-2-πυρρολ-2-υλο)αιθανόνη 157, 1H-πυρρολίο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 158, 4-βρωμο-1H-πυρρολίο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 190, 4-βρωμο-1H-πυρρολίο-2-καρβαλδεΐδη 201, 2-[(2-νιτροβενζυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρόλιο 202 και του 1H-πυρρολίο-2-καρβονιτριλίου 203**

Η σύνθεση των ενώσεων **157**, **158**, **190**, **201**, **202** και **203** έγινε σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές μεθόδους<sup>53,55,69,77,78,79,80,81</sup>.

**10.3.4 Γενική μέθοδος *N*-αλκυλίωσης του 2,2,2-τριχλωρο-1-(1*H*-2-πυρρολ-2-υλο)αιθανόνη 157, του 1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 158, του 4-βρωμο-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 190, της 4-βρωμο-1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδης 201, του 2-[(2-νιτροβενζυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολίου 202, του 1*H*-πυρρολιο-2-καρβονιτριλίου 203, της 1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδης 220, του 1*H*-ιμιδαζολίου 221 και της 1-μεθυλοπιπεραζίνης 222 με την 2-βρωμο-1-(2-αμινοφαινυλο)αιθανόνη 200**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **157** ή **158** ή **190** ή **201** ή **202** ή **203** ή **220** ή **221** ή **222** (0.93 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.26 g, 1.87 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) προστίθεται το βρωμίδιο **200** (0.20 g, 0.93 mmol). Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 48 ώρες διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε νερό (25 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 7 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης ή με ανακρυστάλλωση. Από το τριχλωροακέτυλο **157** απομονώνεται η ένωση **206**, από τον εστέρα **158** απομονώνεται η ένωση **196**, από την αλδεΐδη **220** απομονώνεται η ένωση **205**, από τον βρωμοεστέρα **190** απομονώνεται η ένωση **192**, από την βρωμοαλδεΐδη **201** απομονώνεται η ένωση **204**, από το 2-[(2-νιτροβενζυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολίου **202** απομονώθηκε η ένωση **207**, από την κύανο ένωση **203** απομονώθηκε η ένωση **216**, από το 1*H*-ιμιδαζόλιο **221** απομονώθηκε η ένωση **209** και από την 1-μεθυλοπιπεραζίνη **222** απομονώθηκε η ένωση **210**<sup>70</sup>.

**10.3.4.1 Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-4-βρωμο-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 192**



Απόδοση (0.23 g, 73%)

$R_f = 0.62$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

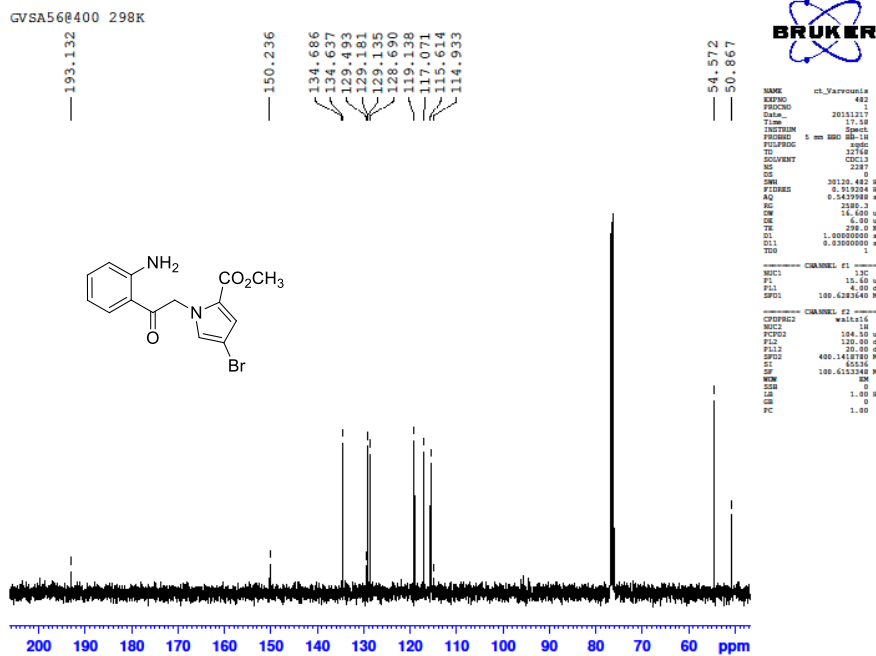
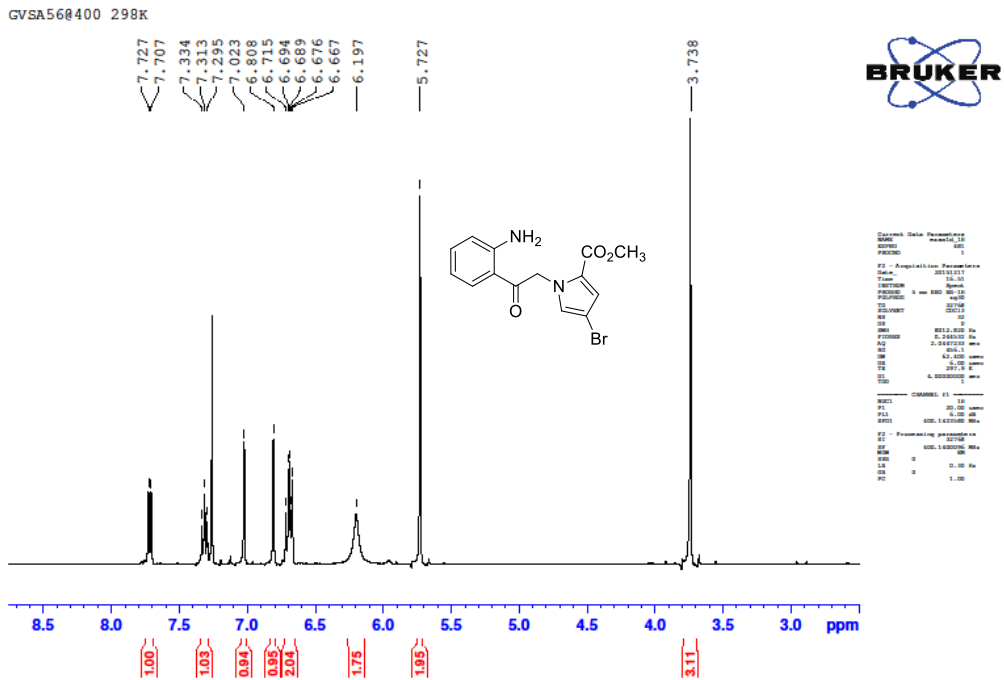
Σ.Τ: 163-164 °C (ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο), υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3406, 3349 (NH<sub>2</sub>), 1701, 1618 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.20 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67-6.71 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.81 (s, 1H, H-3), 7.02 (s, 1H, H-5), 7.31 (t, 1H,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, H-4'), 7.71 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6').

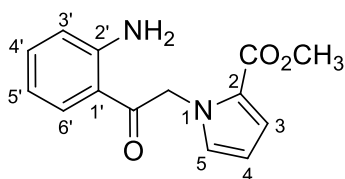
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 50.87, 54.57, 114.93, 115.61, 117.07, 119.14, 128.69, 129.14, 129.18, 129.49, 134.64, 134.69, 150.24, 193.13.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 337.0182. Βρέθηκε: 337.0179.



Εικόνα 34: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 192.

**10.3.4.2 Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 196**



Απόδοση (0.18 g, 75%)

$R_f = 0.23$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 166-167 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπανόλη), υποκίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

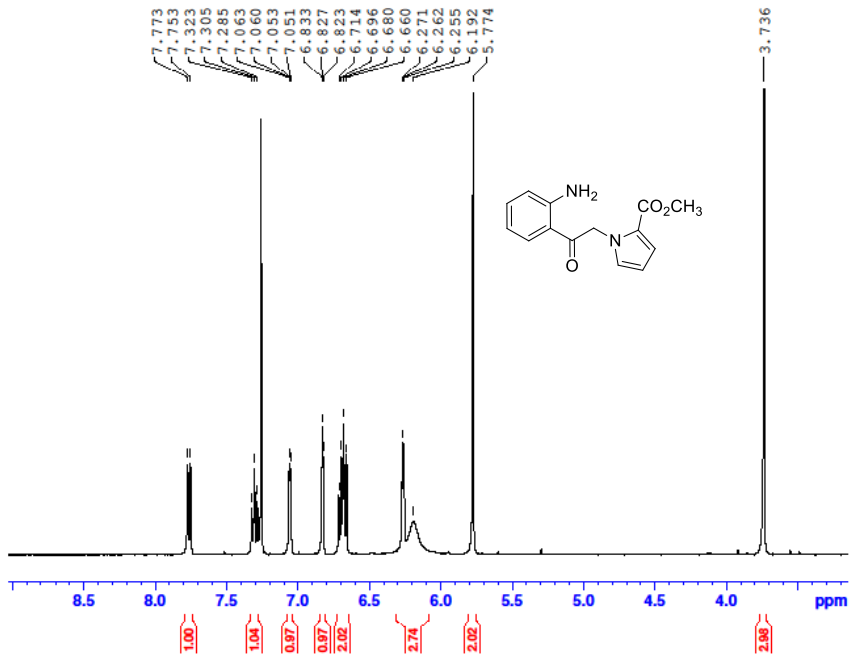
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3466, 3352 (NH<sub>2</sub>), 1704, 1659 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.19 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.26 (t, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-4), 6.66-6.71 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.83 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-3), 7.06 (dd, 1H,  $J = 3.6, 1.2$  Hz, H-5), 7.30 (t, 1H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, H-4'), 7.76 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6').

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 50.57, 54.58, 108.14, 115.57, 117.02, 117.64, 129.25, 129.44, 129.51, 129.55, 131.79, 133.09, 134.45, 203.50.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 258.1004. Βρέθηκε: 258.1008.

GVSA7@400 298K

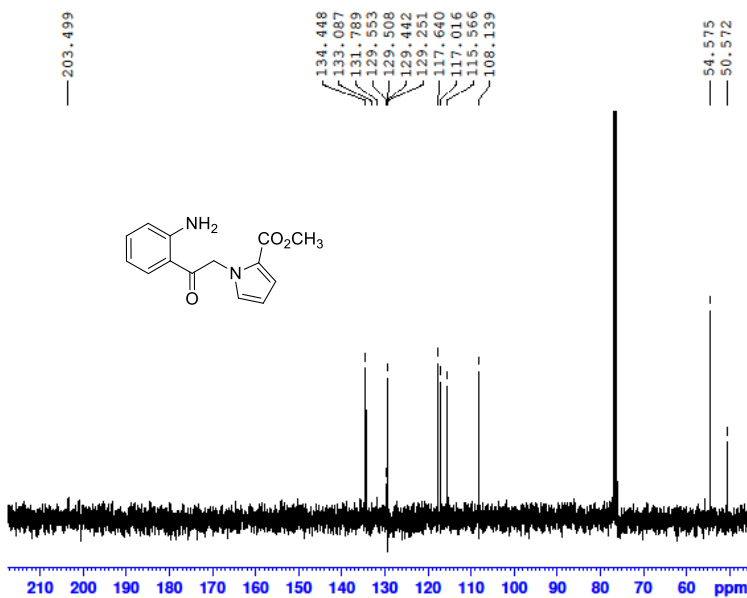


```

Current data parameters
NAME: gvsa7@400
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1
P2 - acquisition parameters
NAME: 201303
TIME: 10.13
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx-1h
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NUC1: 13C
NUC2:
DE: 0
TE: 300.2 K
FIDRES: 0.121200 Hz
AQ: 2.1847210 sec
RG: 409.6
WDW: EM
SSB: 0
LB: 4.000000 Hz
GB: 0
PC: 1.00
=====
Current: f1
NAME:
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1
P2 - processing parameters
NAME:
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx-1h
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NUC1: 13C
NUC2:
DE: 0
TE: 300.2 K
FIDRES: 0.121200 Hz
AQ: 2.1847210 sec
RG: 409.6
WDW: EM
SSB: 0
LB: 4.000000 Hz
GB: 0
PC: 1.00

```

GVSA7@400 298K



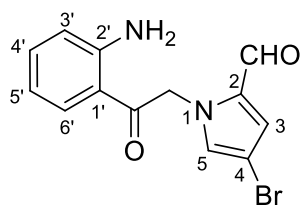
```

NAME: gvsa7@400
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1
P2 - acquisition parameters
NAME: 201303
TIME: 10.13
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx-1h
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NUC1: 13C
NUC2:
DE: 0
TE: 300.2 K
FIDRES: 0.121200 Hz
AQ: 2.1847210 sec
RG: 409.6
WDW: EM
SSB: 0
LB: 4.000000 Hz
GB: 0
PC: 1.00
=====
Current: f1
NAME:
EXPNO: 1
PROCNO: 1
PROCPS: 1
P2 - processing parameters
NAME:
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx-1h
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: CDCl3
NUC1: 13C
NUC2:
DE: 0
TE: 300.2 K
FIDRES: 0.121200 Hz
AQ: 2.1847210 sec
RG: 409.6
WDW: EM
SSB: 0
LB: 4.000000 Hz
GB: 0
PC: 1.00

```

Εικόνα 35: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 196.

### 10.3.4.3 Σύνθεση της 1-[2-(2-αμινοφαινόλο)-2-οξοαιθυλο]-4-βρωμο-1*H*-πυρρολίο-2-καρβαλδεΐδης 204



Απόδοση (0.21 g, 74%)

$R_f = 0.56$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 187-188 °C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

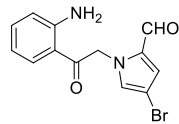
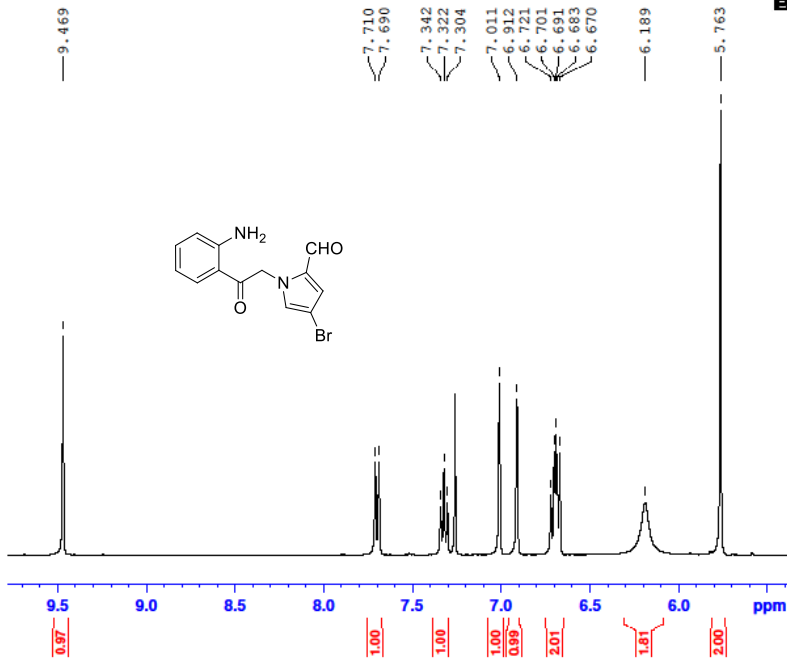
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3433, 3364 (NH<sub>2</sub>), 2805 (CHO), 1663 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.19 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.67-6.72 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.91 (s, 1H, H-3), 7.01 (s, 1H, H-5), 7.32 (t, 1H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, H-4'), 7.70 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 9.47 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 54.34, 114.89, 115.64, 117.07, 124.69, 124.71, 129.21, 131.34, 134.72, 134.77, 150.27, 178.80, 192.62.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.

GVSA84@400 298K



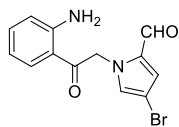
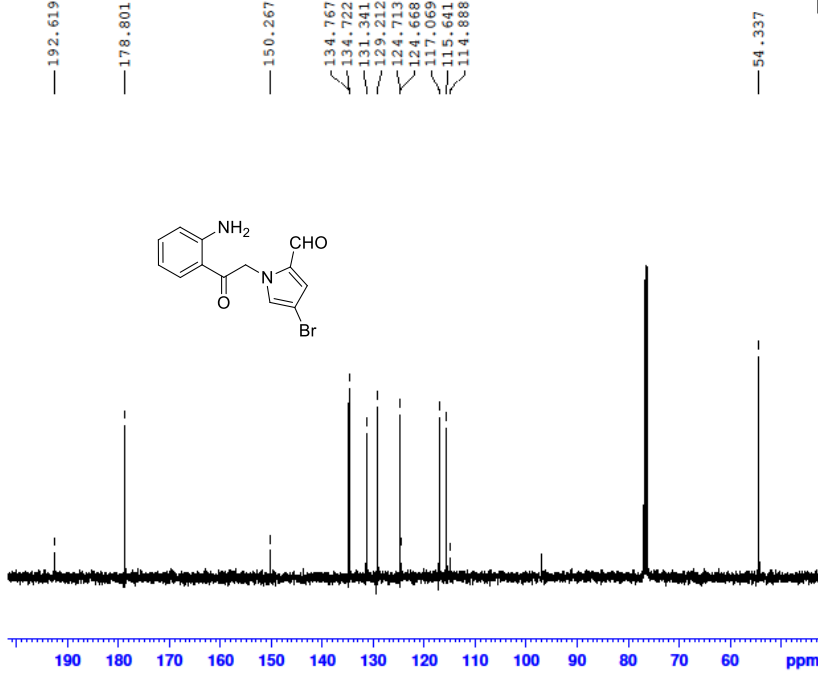
BRUKER

```

NAME cl_varrovia
EXPNO 419
PROCNO 1
TIME 20:11:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm mmx
PULPROG zgpg30
TD 65536
SFO 400
AQ 0.245
RG 1024
Acquisition Date: 20150825
Time: 13:05:00
Date_UTC: 20150825 13:05:00
F2 -
F3 -
F4 -
=====
NAME: f1
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f2
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f3
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f4
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====

```

GVSA84@400 298K



BRUKER

```

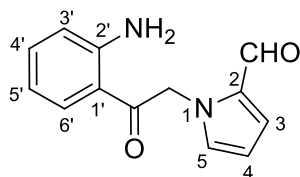
NAME cl_varrovia
EXPNO 419
PROCNO 1
TIME 20:11:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm mmx
PULPROG zgpg30
TD 65536
SFO 400
AQ 0.245
RG 1024
Acquisition Date: 20150825
Time: 13:05:00
Date_UTC: 20150825 13:05:00
F2 -
F3 -
F4 -
=====
NAME: f1
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f2
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f3
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====
NAME: f4
PROCNO: 1
EXPNO: 1
PROC: 1
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm mmx
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400
AQ: 0.245
RG: 1024
=====

```

Εικόνα 36: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 204.



**10.3.4.4 Σύνθεση της 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβαδεΐδης 205**



Απόδοση (0.16 g, 75%)

$R_f = 0.44$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 185-186 °C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), κίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

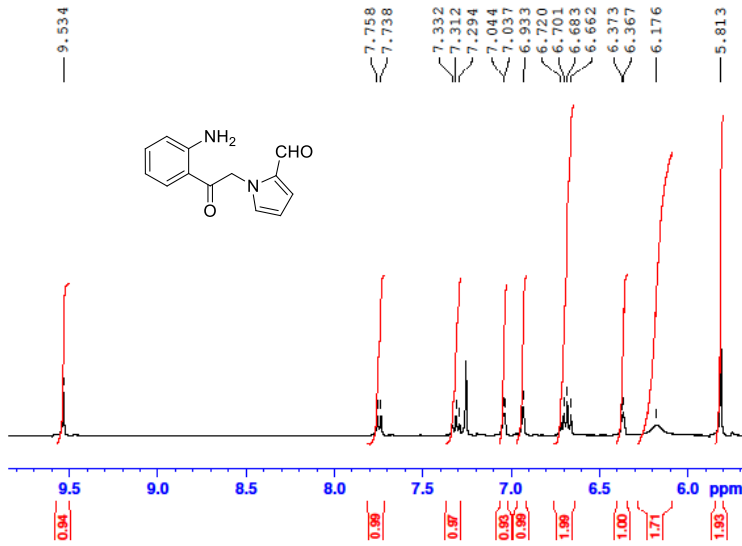
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3468, 3354 (NH<sub>2</sub>), 2802 (CHO), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.18 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.37 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 6.66-6.72 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.93 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-3), 7.04 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H-5), 7.31 (t, 1H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, H-4'), 7.74 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 9.53 (s, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.08, 110.50, 116.41, 117.82, 124.93, 126.54, 130.16, 131.00, 132.96, 135.39, 136.20, 180.12, 194.35.

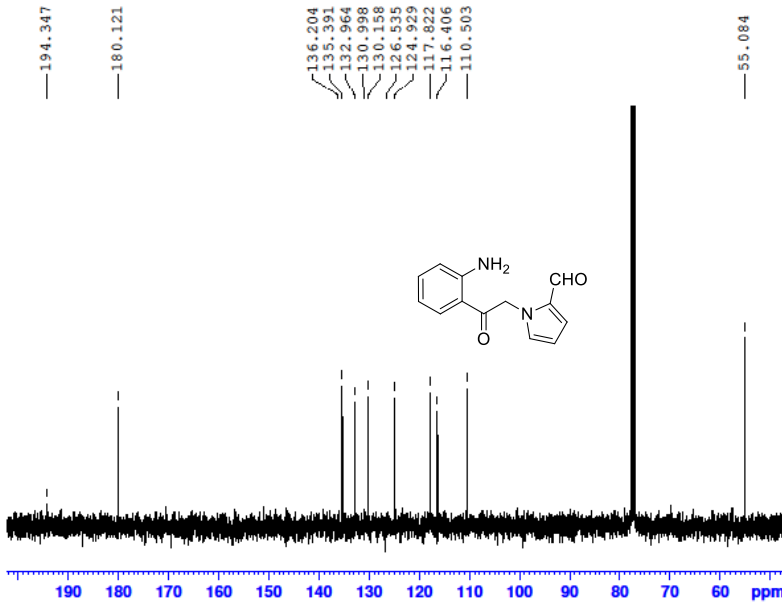
HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 228.0899. Βρέθηκε: 228.0898.

gvsa89@400 298k



```
NAME ct_Varvounis
EXPNO 361
PROCNO 1
Date_ 20151026
Time 12.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 2.0447731 sec
RG 456.1
DW 62.400 usec
DE 6.00 usec
TE 297.9 K
D1 4.0000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 20.00 usec
PL1 6.00 dB
SFO1 400.1423580 MHz
SI 32768
SF 400.1400108 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

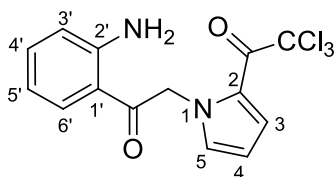
GVSA89@400 298K



```
NAME ct_Varvounis
EXPNO 363
PROCNO 1
Date_ 20151026
Time 14.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 3000
DS 0
SWH 20126.462 Hz
FIDRES 0.2438880 Hz
AQ 2.0447731 sec
RG 456.1
DW 62.400 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 4.0000000 sec
D11 2.0000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 130.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 100.6261250 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 104.00 usec
PL2 19.00 dB
SFO2 400.1423580 MHz
SI 32768
SF 400.1400108 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

Εικόνα 37: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 205.

**10.3.4.5 Σύνθεση της 1-{1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}-2,2,2-τριχλωροαιθανόνης 206**



Απόδοση (0.26 g, 81%)

$R_f = 0.33$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

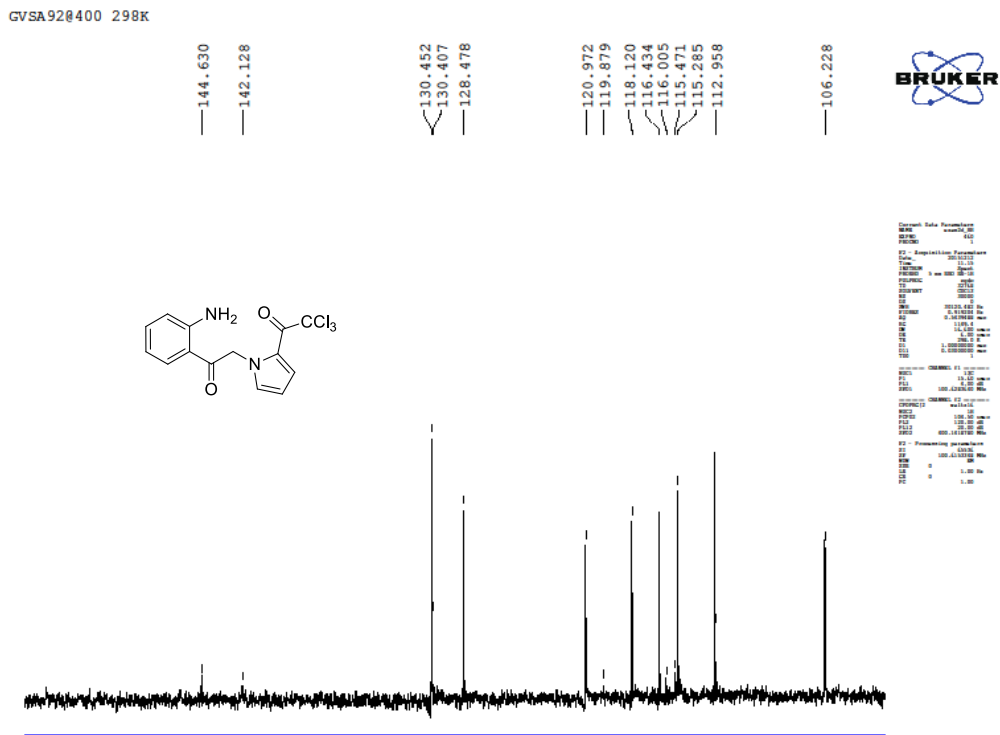
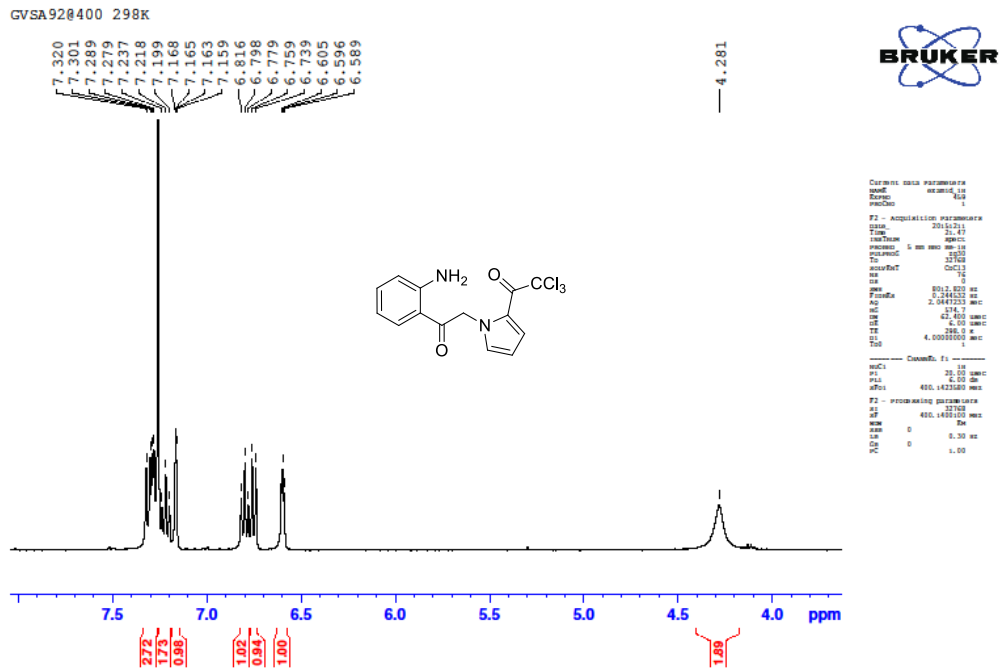
Σ.Τ: 166-167 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο), καφέ βελονοειδείς κρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3450, 3364 (NH<sub>2</sub>), 1717 (C=O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.28 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.60 (t, 1H,  $J = 3.6, 2.8$  Hz, H-4), 6.75 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-3'), 6.80 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-5'), 7.16-7.17 (m, 1H, H-3), 7.22 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz, H-5, H-4'), 7.28-7.32 (m, 3H, H-6', CH<sub>2</sub>).

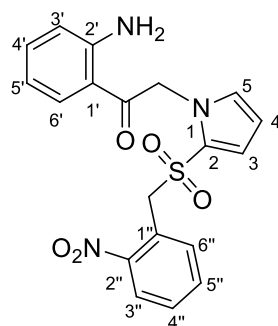
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 106.23, 112.96, 115.29, 115.47, 116.01, 116.43, 118.12, 119.88, 120.97, 128.48, 130.41, 130.45, 142.13, 144.63.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.



Εικόνα 38: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 206.

**10.3.4.6 Σύνθεση της 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-{2-[2-νιτροβενζυλο]σουλφονυλο}-1H-πυρρολ-1-υλο}αιθανόνης 207**



Απόδοση (0.29 g, 78%)

$R_f = 0.26$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

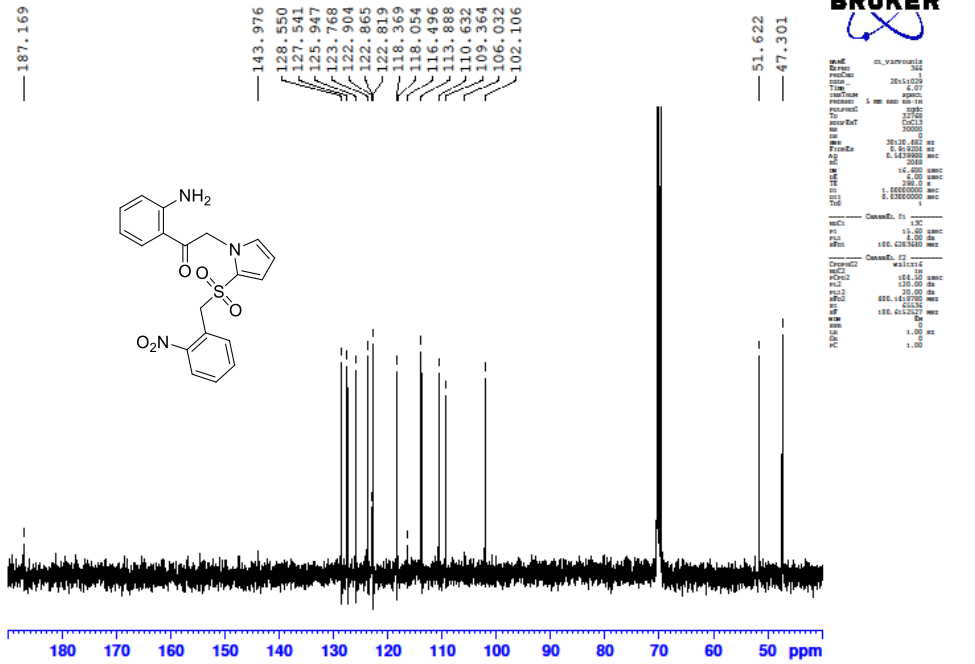
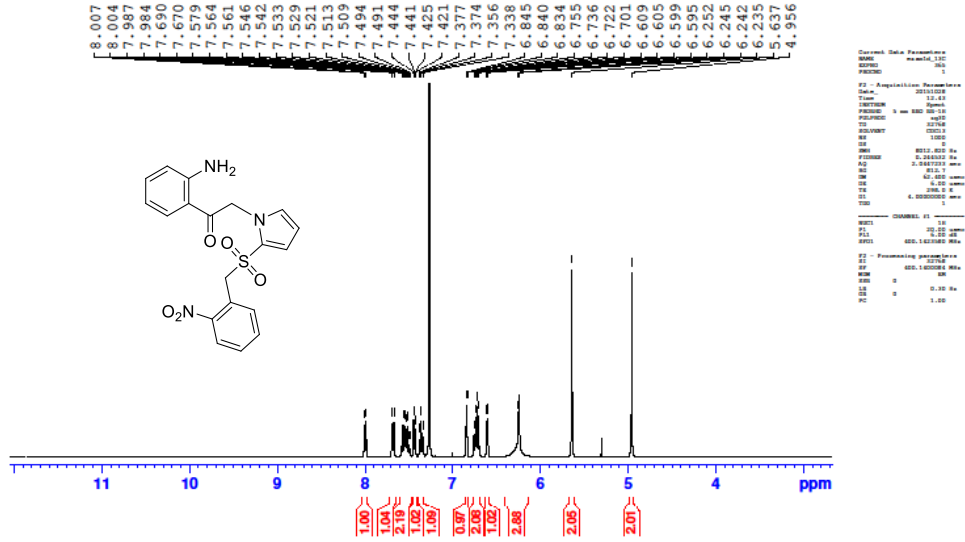
Σ.Τ: 198-199 °C (ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3481, 3360 (NH<sub>2</sub>), 1659 (C=O), 1311 (asym SO<sub>2</sub>), 1107 (sym SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.23-6.25 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, H-4), 6.60 (dd, 1H,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, H-3), 6.70-6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.84 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-5), 7.36 (dd, 1H,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, H-4'), 7.44 (dd, 1H,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, H-6''), 6.23-6.25 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, H-4), 7.49-7.58 (m, 2H, H-4'', H-5''), 7.68 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 7.99 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, H-3'').

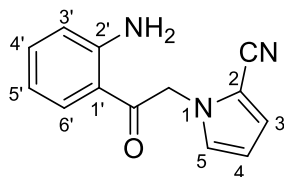
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 47.30, 51.62, 102.11, 106.03, 109.36, 110.63, 113.89, 116.50, 118.05, 118.37, 122.82, 122.87, 122.90, 123.77, 125.95, 127.54, 128.55, 143.98, 187.17.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S[M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.



Εικόνα 39: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 207.

**10.3.4.7 Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβονιτριλίου 208**



Απόδοση (0.19 g, 91%)

$R_f = 0.49$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 144-145 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο), κίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

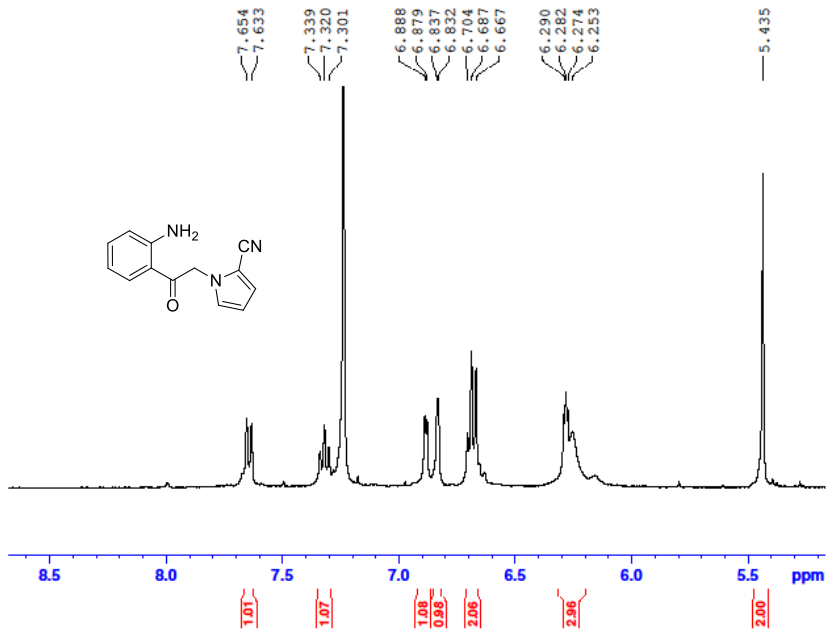
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3462, 3350 (NH<sub>2</sub>), 2214 (C≡N), 1653 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.25 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.28 (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 6.67-6.70 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.84 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-3), 6.88 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-5), 7.32 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-4'), 7.64 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-6').

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.64, 109.49, 110.00, 111.45, 114.40, 115.67, 117.22, 119.82, 127.62, 128.95, 129.43, 135.05, 150.49 .

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.

GVSA94@400 298K



```

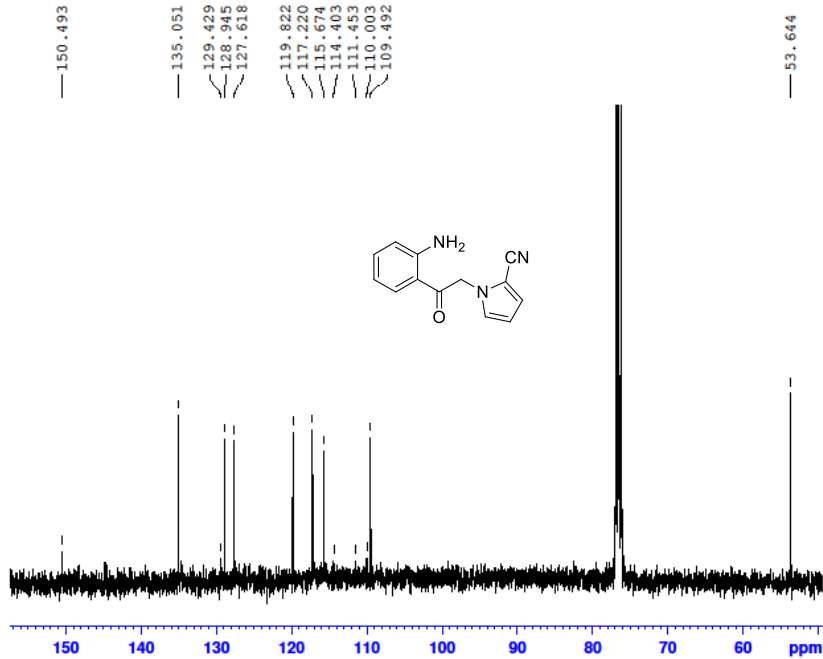
Current Data Parameters
NAME: gvsa94_00
EXPNO: 463
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20161212
Time: 19.07
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO BB-1H
PULPROG: zg30
ID: 32768
SOLVENT: cdcl3
NS: 124
DS: 0
SWH: 8012.820 Hz
FIDRES: 0.246332 Hz
AQ: 2.0447233 sec
RG: 374.7
CW: 62.400 usec
DE: 6.00 usec
TE: 298.2 K
D1: 4.0000000 sec
TD0: 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 1H
P1: 20.00 usec
PL1: 6.00 dB
SFO1: 400.1423500 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 400.1400187 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00
    
```

GVSA94@400 298K



```

NAME: gvsa94_00
EXPNO: 463
PROCNO: 1
Date_: 20161212
Time: 19.07
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO BB-1H
PULPROG: zgpg30
ID: 32768
SOLVENT: cdcl3
NS: 124
DS: 0
SWH: 8012.820 Hz
FIDRES: 0.246332 Hz
AQ: 2.0447233 sec
RG: 374.7
CW: 62.400 usec
DE: 6.00 usec
TE: 298.2 K
D1: 4.0000000 sec
TD0: 1

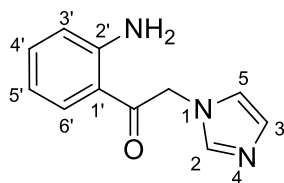
===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 15.00 usec
PL1: 0.00 dB
SFO1: 100.6281540 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NAME: waltz16
NUC1: 13C
NUC2: 1H
P1: 15.00 usec
PL1: 0.00 dB
P2: 20.00 usec
PL2: 19.00 dB
SFO1: 100.6281540 MHz
SFO2: 400.1400187 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00
    
```

Εικόνα 40: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 208.



#### 10.3.4.8 Σύνθεση της 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης 209



Καθαρισμός του ελαιώδους υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/μεθανόλη (20:1)].

Απόδοση (0.16 g, 86%)

$R_f = 0.26$  (οξικό αιθυλεστέρα/μεθανόλη, 20:1).

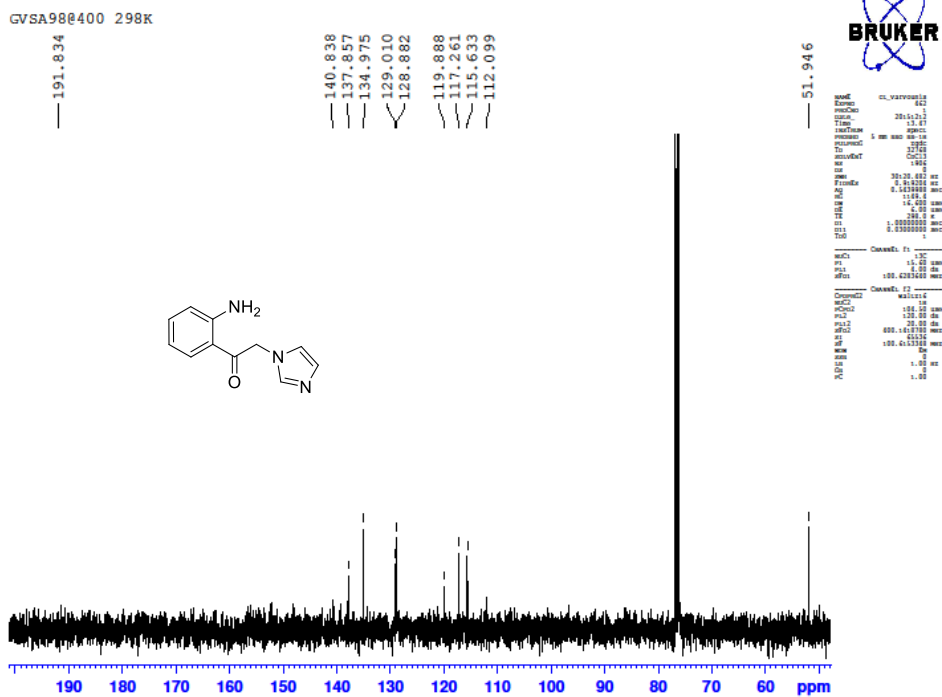
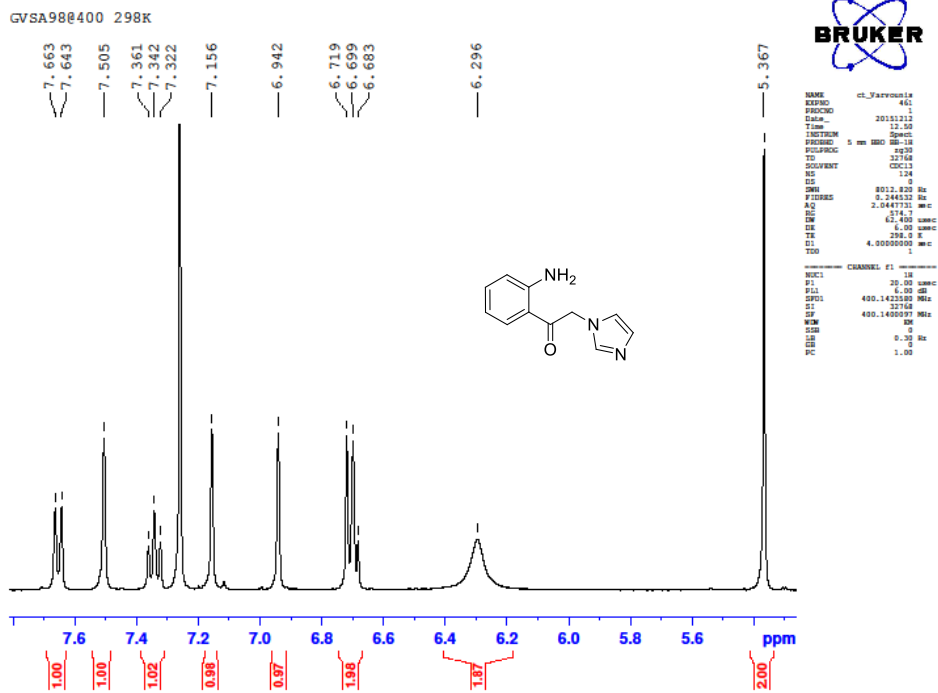
Σ.Τ: 147-148 °C, πορτοκαλί άμορφο στερεό.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3421, 3283 (NH<sub>2</sub>), 1655 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.30 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.68-6.72 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.94 (s, 1H, H-4), 6.94 (s, 1H, H-3), 7.16 (s, 1H, H-5), 7.34 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.51 (s, 1H, H-2), 7.65 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6').

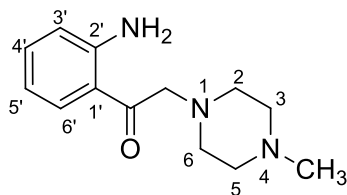
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.95, 112.10, 115.63, 117.26, 119.89, 128.88, 129.01, 134.98, 137.86, 140.84, 191.83.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.



Εικόνα 41: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 209.

#### 10.3.4.9 Σύνθεση της 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(4-μεθυλοπιπεραζιν-1-υλο)αιθανόνης 210



Καθαρισμός του ελαιώδους υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη 10:1).

Απόδοση (0.19 g, 88%)

$R_f = 0.16$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

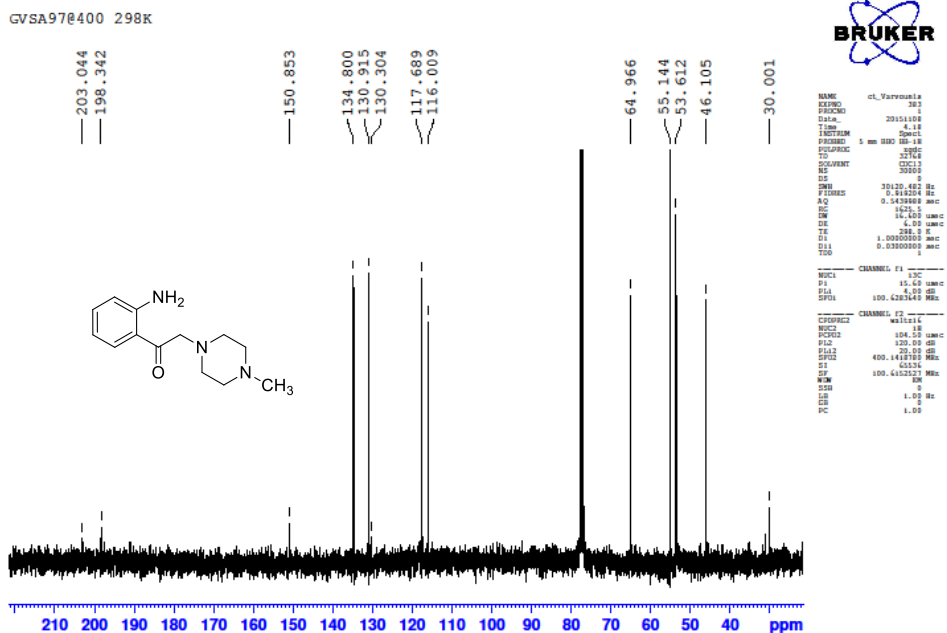
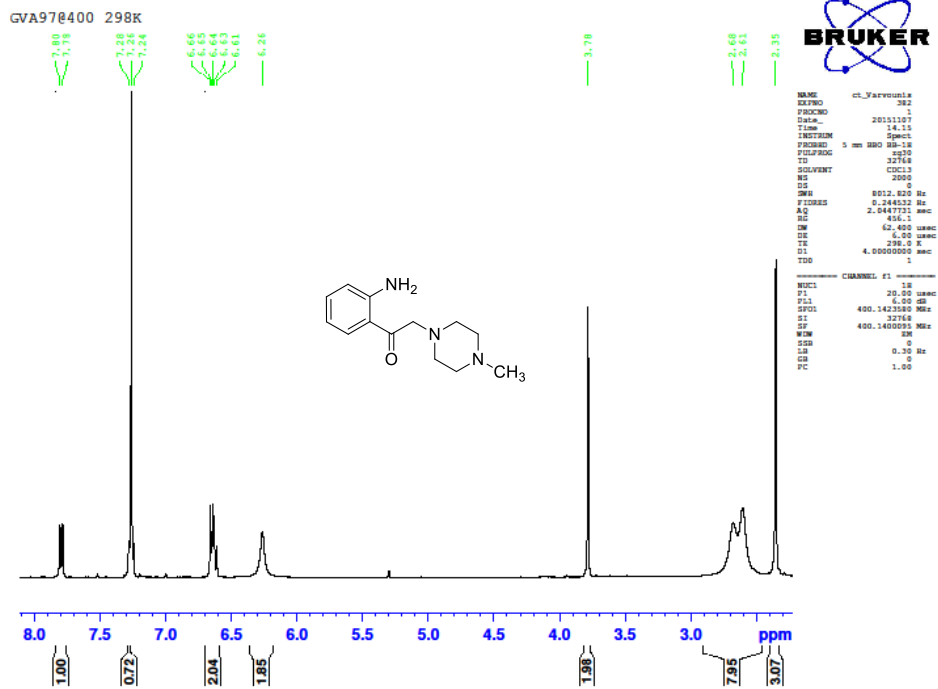
Σ.Τ: 96-97 °C μπεζ άμορφο στερεό.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3389, 3290 (NH<sub>2</sub>), 1620 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.35 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 2.61-2.68 (m, 8H, H-2, H-3, H-5, H-6), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.26 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.61-6.66 (m, 2H, H-3',H-5'), 7.26 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.79 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6').

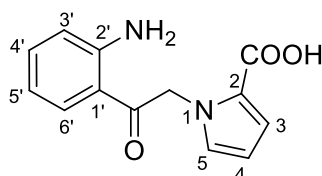
<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 30.00, 46.11, 53.61, 55.14, 64.97, 116.01, 117.69, 130.30, 130.92, 134.80, 150.85, 198.34, 203.04.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.



Εικόνα 42: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 210.

#### 10.3.4.10 Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού οξέος **211**



Σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2*N*, 2.5 mL) προστίθεται ο εστέρας **196** (0.1 g, 0.4 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται στους 60 °C για 2 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται και πραγματοποιείται οξίνιση με αραιό οξικό οξύ μέχρι pH = 5. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 × 7 mL), ξήρανση των οργανικών φάσεων με άνυδρο θειικό νάτριο, απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και εξάτμιση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το στερεό υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από διγλωρομεθάνιο/εξάνιο δίνοντας την ένωση **211** (0.08 g, 87%) ως υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

Απόδοση (0.08 g, 87%)

$R_f = 0.23$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 207-208 °C.

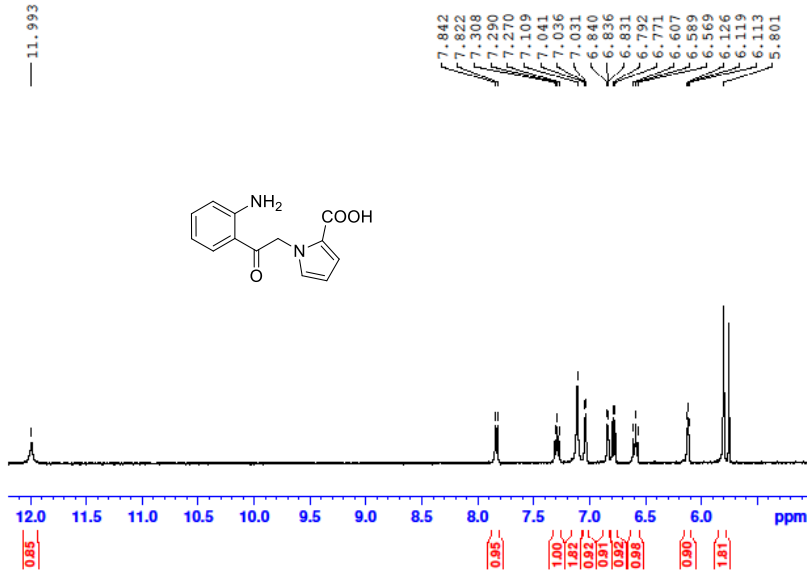
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3468, 3358 (NH<sub>2</sub>), 3030 (COOH), 1672 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.12 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 6.59 (t, 1H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, H-3'), 6.78 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-5'), 6.84 (t, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-3), 7.04 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-5), 7.11 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.29 (t, 1H,  $J = 8.0, 7.2$  Hz, H-4'), 7.83 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 11.99 (br s, 1H, COOH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 55.05, 107.39, 108.29, 114.42, 114.79, 116.96, 117.04, 130.20, 134.39, 140.31, 151.10, 160.55, 195.74.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.

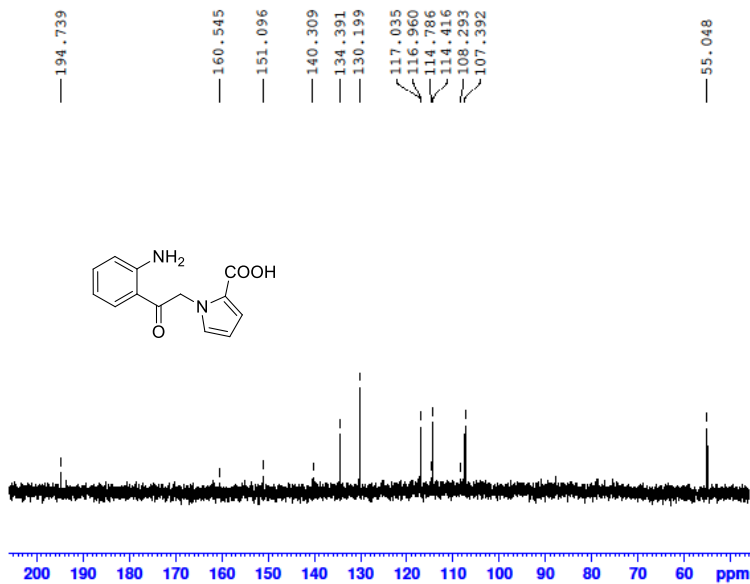
GVSA888400 298K



```

Current data parameters
Name:          211
ExpNo:        410
PROCNO:       1
Date_Time:    20111215
Time:         22.34
INSTRUM:      spect
PROBHD:       5 mm mmx
PULPROG:      zgpg30
TD:           65536
SOLVENT:      DMSO
AQ:           0.9800
RG:           327.68
DE:           0.0000
TE:           300.2
FIDRES:       0.144133 Hz
AQRES:        2.5442213 sec
SFO:          400.1460037 MHz
NUC1:         13C
NUC2:         13C
P1:           1.00
PC:           4.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1:         13C
P1:           1.00
PC:           20.00
SFO:          101.625360 MHz
===== CHANNEL f2 =====
Name:          211
ExpNo:        410
PROCNO:       1
Date_Time:    20111215
Time:         22.34
INSTRUM:      spect
PROBHD:       5 mm mmx
PULPROG:      zgpg30
TD:           65536
SOLVENT:      DMSO
AQ:           0.9800
RG:           327.68
DE:           0.0000
TE:           300.2
FIDRES:       0.144133 Hz
AQRES:        2.5442213 sec
SFO:          400.1460037 MHz
NUC1:         1H
NUC2:         13C
P1:           0.30
PC:           1.00
  
```

GVSA888400 298K

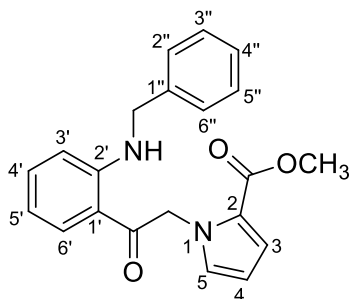


```

Name:          211
ExpNo:        410
PROCNO:       1
Date_Time:    20111215
Time:         22.34
INSTRUM:      spect
PROBHD:       5 mm mmx
PULPROG:      zgpg30
TD:           65536
SOLVENT:      DMSO
AQ:           0.9800
RG:           327.68
DE:           0.0000
TE:           300.2
FIDRES:       0.144133 Hz
AQRES:        2.5442213 sec
SFO:          400.1460037 MHz
NUC1:         13C
NUC2:         13C
P1:           1.00
PC:           1.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
Name:          211
ExpNo:        410
PROCNO:       1
Date_Time:    20111215
Time:         22.34
INSTRUM:      spect
PROBHD:       5 mm mmx
PULPROG:      zgpg30
TD:           65536
SOLVENT:      DMSO
AQ:           0.9800
RG:           327.68
DE:           0.0000
TE:           300.2
FIDRES:       0.144133 Hz
AQRES:        2.5442213 sec
SFO:          400.1460037 MHz
===== CHANNEL f2 =====
Name:          211
ExpNo:        410
PROCNO:       1
Date_Time:    20111215
Time:         22.34
INSTRUM:      spect
PROBHD:       5 mm mmx
PULPROG:      zgpg30
TD:           65536
SOLVENT:      DMSO
AQ:           0.9800
RG:           327.68
DE:           0.0000
TE:           300.2
FIDRES:       0.144133 Hz
AQRES:        2.5442213 sec
SFO:          400.1460037 MHz
  
```

Εικόνα 43: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 211.

#### 10.3.4.11 Σύνθεση του 1-[2-(βενζοϋλαμινο)βενζοϋλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **197c**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **196** (0.1 g, 0.39 mmol) σε ζεστή ισοπροπανόλη (5 mL), προστίθεται υπό αργό, οξικό οξύ (0.1 mL) (έτσι ώστε να ρυθμιστεί το pH = 4) και άνυδροθειικό νάτριο. Ακολουθεί προσθήκη της βενζαλδεΐδης (0.04 g, 0.39 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό ανάδευση μέχρι βρασμού για 2 μέρες. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο υπόλειμμα προστίθεται διχλωρομεθάνιο (4 mL) και το διάλυμα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα 20 % όξινου θειώδους νατρίου (3 × 5 mL) για να απομακρυνθεί η αλδεΐδη που δεν αντέδρασε. Στην συνέχεια η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (10 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται εκ νέου με άνυδροθειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται, ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:8)]. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από χλωροφόρμιο/εξάνιο δίνει την ένωση **197c** (0.03 g, 23%) υπό μορφή υποκίτρινων μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.28$  (οξικό αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:8).

Σ.Τ: 123-125 °C.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3337 (NH), 1705, 1649 (C=O)  $cm^{-1}$ .

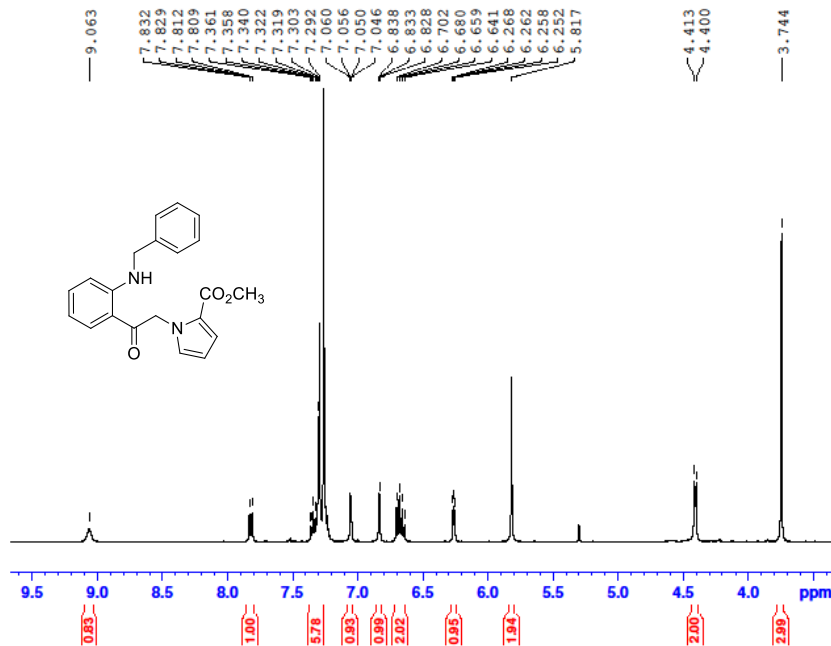
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.74 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.40 (d, 2H,  $J = 5.2$  Hz,  $CH_2$ ), 5.82 (s, 2H,  $CH_2$ ), 6.26 (dd, 1H,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.64-6.70 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.83 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-3), 7.05 (dd, 1H,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, H-5), 7.29-7.36 (m, 6H, H-4', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.81 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, H-6'), 9.06 (br s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 47.16, 51.40, 55.31, 108.95, 112.87, 115.08, 118.45, 121.49, 123.53, 127.49, 127.53, 128.97 (4C), 130.30, 130.69, 134.81, 135.90, 136.60, 167.40.

HRMS:  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : ? . Βρέθηκε : ? .



GVSA63@400 298K



```

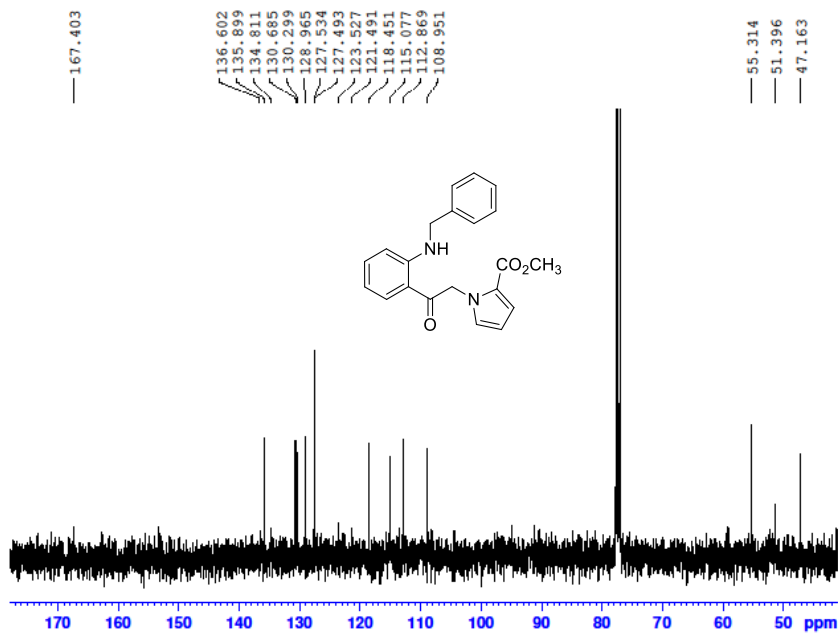
Current Data Parameters
NAME      man1c_19
EXPNO    1044
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20100710
Time     14.27
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO WB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SFO1     400.142380
SOLVENT  CDCl3
NS        64
DS        4
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.246333 Hz
AQ        2.0447233 sec
RG         374.7
SQ         62.400 usec
WDW        EM
SSB        0
GB         0
TE        298.2 K
D1         4.0000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         18.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1     400.142380 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1420000 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB         0
TE        298.2 K
D1         4.0000000 sec
PC         1.00
    
```

GVSA 63@400 298K



```

Current Data Parameters
NAME      man1c_19
EXPNO    1043
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20100710
Time     14.20
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO WB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SFO1     400.142380
SOLVENT  CDCl3
NS        3072
DS        4
SWH       30120.482 Hz
FIDRES    0.819204 Hz
AQ        0.5433488 sec
RG         13054
SQ         14.500 usec
WDW        EM
SSB        0
GB         0
TE        298.2 K
D1         0.2000000 sec
D11        0.2000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         18.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1     100.626340 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2    104.18 usec
PL2       120.00 dB
PL12     20.00 dB
SFO2     400.1419780 MHz

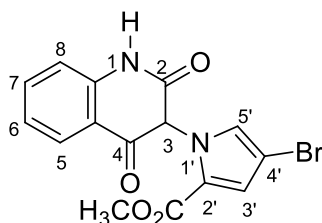
F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6152327 MHz
WDW       EM
SSB       0
GB         0
TE        298.2 K
D1         0.2000000 sec
PC         1.00
    
```

Εικόνα 44: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 197c.

### 10.3.5 Γενική μέθοδο σύνθεσης κινολινο-2,4-διονών με χρήση τριφωσγενίου

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **192** ή **196** ή **200** ή **204** ή **205** ή **206** ή **207** ή **208** ή **209** ή **211** (0.39 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.15 mL, 1.02 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.12 g, 0.39 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλο αρχικό. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (15 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θεικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης ή με ανακρυστάλλωση δίνοντας τις αντίστοιχες ενώσεις **194** (0.11 g, 78%) ή **199** (0.10 g, 90%) ή **218** (0.08 g, 86%) ή **212** (0.03 g, 23%) ή **213** (0.07 g, 71 %) ή **214** (0.10 g, 69 %) ή **215** (0.15 g, 91%) ή **216** (0.09 g, 92%) ή **217** (0.08 g, 90%) και **219** (0.10 g, 95%).

#### 10.3.5.1 Σύνθεση του (±)-4-βρωμο-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **194**



Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο [1:4], [1:2]).

Απόδοση (0.11 g, 78%)

$R_f = 0.49$  (οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 268-270 °C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), υπόλευκοι μικροκρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3132 (N-H), 1740, 1703, 1670 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.95 (s, 1H, H-3), 7.04 (s, 1H, H-3'), 7.12 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, H-8), 7.38 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 7.48 (s, 1H, H-5'), 7.63-7.66 (m, 2H, H-5, H-7), 10.90 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 51.82, 52.39, 104.16, 115.74, 115.97, 119.26, 119.54, 122.21, 123.10, 124.37, 129.16, 131.00, 131.86, 132.06, 135.91.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : ?. Βρέθηκε: ?.

gvsa79@400 298K

10.897

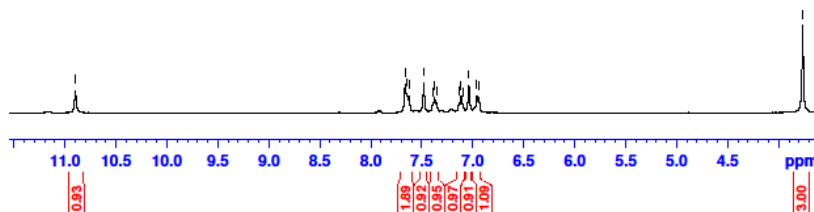
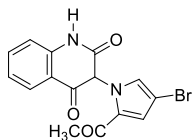
7.663  
7.646  
7.625  
7.481  
7.394  
7.376  
7.357  
7.134  
7.116  
7.098  
7.039  
6.960  
6.941

**BRUKER**

```

NAME      cl_vanronia
EXPNO     1
PROCNO    1
Time      20:10:03
Date_     22-11
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         10000
DS         0
SWH        30120.482 Hz
FIDRES     0.918204 Hz
AQ         0.5439498 sec
RG         2298.0
DE         6.00 usec
TE         673.2 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1       1H
P1         15.60 usec
PL1        4.00 dB
SFO1       400.1418750 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2       13C
PCPD2      104.50 usec
PL2        120.00 dB
PL12       20.00 dB
SFO2       400.1418750 MHz
F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         100.613257 MHz
WUW        EM
GB         0
LB         1.00 Hz
CB         0
PC         1.00

```



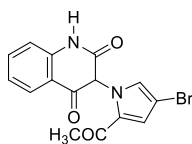
GVSA79@400 298K

135.908  
132.056  
131.857  
131.004  
129.157  
124.374  
123.102  
122.213  
119.536  
119.264  
115.965  
115.741

104.164

52.387  
51.818

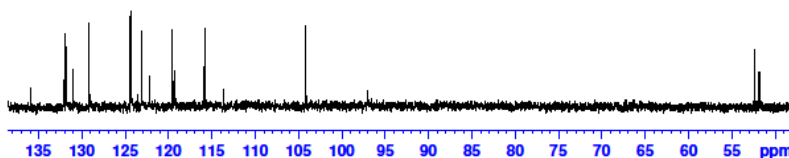
**BRUKER**



```

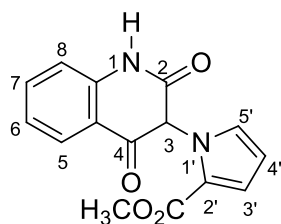
Current Data Parameters
NAME      exam2d_1h1
EXPNO     352
PROCNO    1
----- F2 - Acquisition Parameters -----
Date_     20151003
Time      20:27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         10000
DS         0
SWH        30120.482 Hz
FIDRES     0.918204 Hz
AQ         0.5439498 sec
RG         2298.0
DE         6.00 usec
TE         673.2 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         15.60 usec
PL1        4.00 dB
SFO1       100.6283640 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2      104.50 usec
PL2        120.00 dB
PL12       20.00 dB
SFO2       400.1418750 MHz
F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         100.613257 MHz
WUW        EM
GB         0
LB         1.00 Hz
CB         0
PC         1.00

```



Εικόνα 45: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 194.

### 10.3.5.2 Σύνθεση του (±)-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 199



Απόδοση (0.10 g, 90%)

$R_f = 0.18$  (οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:4).

Σ.Τ: 208-209 °C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), υπόλευκοι μικροκρύσταλλοι.

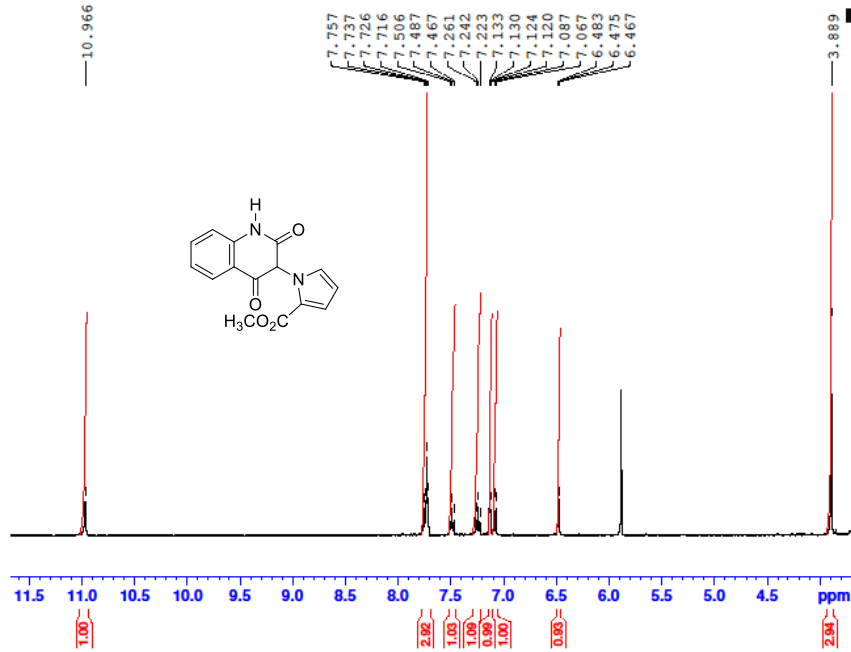
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3132 (N-H), 1740, 1703, 1670 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.47 (s, 1H, H-3), 7.07 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.13 (dd, 1H,  $J = 3.6, 1.6$  Hz, H-3'), 7.24 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-8), 7.49 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 7.72-7.76 (m, 3H, H-5, H-7, H-5'), 10.97 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 51.21, 54.86, 104.10, 108.74, 109.58, 114.88, 115.59, 117.90, 122.11, 123.56, 127.21, 129.15, 130.68, 135.63, 156.77.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.

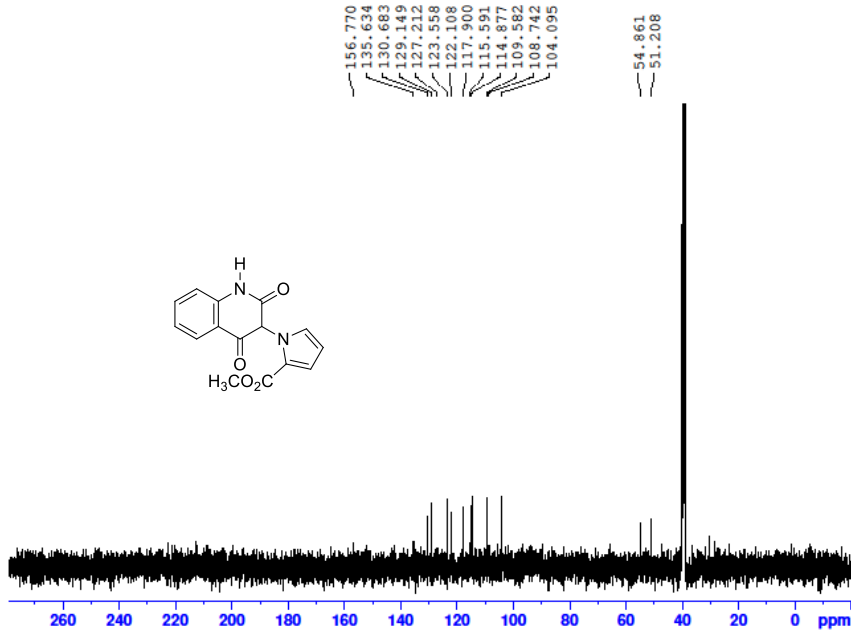
GVSA83@400 298K



```

Current Data Parameters
NAME      gvsa83@400
EXPNO    1
PROCNO   1
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151205
Time     14.12
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        64
DS        4
SWH       8012.833 Hz
FIDRES    0.346132 Hz
AQ         2.862715 sec
RG         327.50
AQFWD     47.500 sec
RGWDW     4.00 sec
RGWDW2    288.0
RGWDW3    4.0000000 sec
RGWDW4    1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1         12.00 sec
PL1        0.00 dB
SFO1      400.141980 MHz
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.141980 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

GVSA83@400 298K

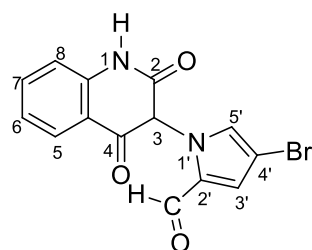


```

Current Data Parameters
NAME      gvsa83@400
EXPNO    1
PROCNO   1
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20151205
Time     14.12
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm BBO BB-1H
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        64
DS        4
SWH       8012.833 Hz
FIDRES    0.346132 Hz
AQ         2.862715 sec
RG         327.50
AQFWD     47.500 sec
RGWDW     4.00 sec
RGWDW2    288.0
RGWDW3    4.0000000 sec
RGWDW4    1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         15.00 sec
PL1        0.00 dB
SFO1      100.626140 MHz
----- CHANNEL f2 -----
NAME      waltz16
NUC1      13C
P1         104.10 sec
PL1        0.00 dB
SFO1      100.626140 MHz
F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         100.626140 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.100 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

Εικόνα 46: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 199.

### 10.3.5.3 Σύνθεση της (±)-4-βρωμο-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδης 212



Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:4), (1:2)].

Απόδοση (0.03 g, 23%)

$R_f$  = 0.41 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 227 °C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

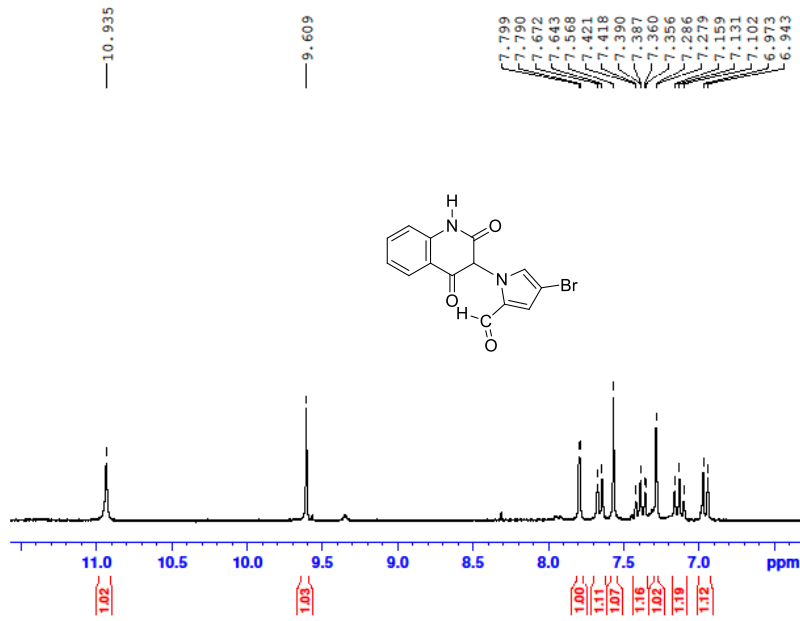
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3271 (CHO), 3119 (N-H), 1768, 1741 (C=O)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.97 (s, 1H, H-3), 7.13 (t, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, H-8), 7.28 (d, 1H,  $J$  = 1.8 Hz, H-3'), 7.39 (ddd, 1H,  $J$  = 7.9, 7.3, 1.2 Hz, H-6), 7.57 (s, 1H, H-5'), 7.66 (d, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, H-7), 7.79-7.80 (m, 1H, H-5), 9.61 (s, 1H, CHO), 10.93 (s, 1H, NH).

$^{13}C$ -NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 98.25, 100.46, 102.97, 115.58, 122.99, 124.20, 130.33, 131.80, 132.54, 135.78, 141.63, 146.19, 170.07, 180.31.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $C_{14}H_9BrN_2O_3$   $[M+H]^+$  :?. Βρέθηκε: ?.

GVSA808250 H-1



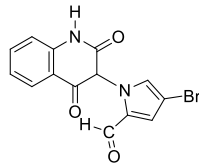
```

Current Data Parameters
NAME: mmid_110
EXPNO: 1
PROCNO: 1

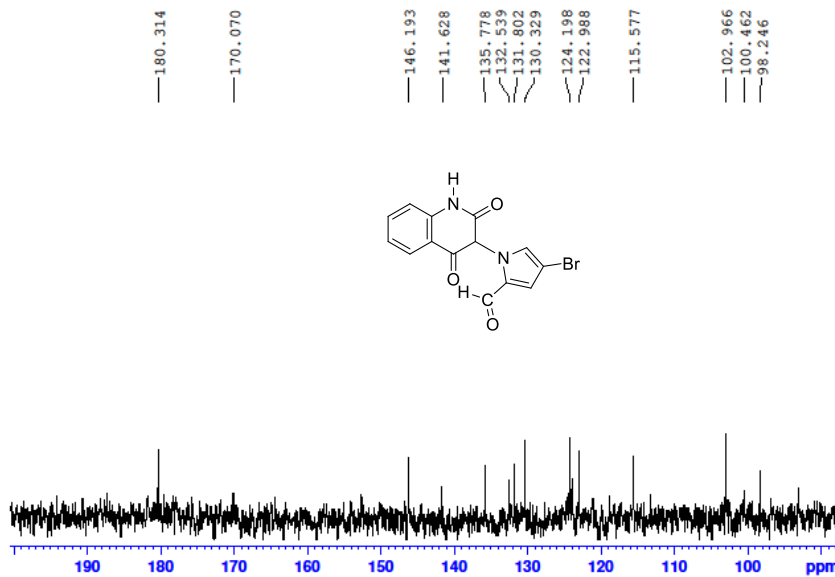
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 201207
Time: 21.06
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Multispec
PULPROG: zgpg30
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 375
DS: 4
SWH: 1674.471 Hz
FIDRES: 0.112187 Hz
AQ: 4.044681 sec
RG: 812.0
WM: 174.200 umsec
TE: 300.2 K
NUC1: 13C
NUC2: 13C
TOS: 5.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 0.00 umsec
PL1: 0.00 dB
PULP: 7.4700000 sec
SFO1: 250.1304000 MHz

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 250.1304000 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0 Hz
GB: 0
PC: 1.00
    
```



GVSA858250 C-13



```

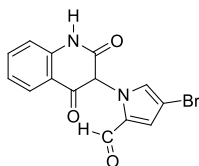
Current data parameters
NAME: mmid_110
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition parameters
Date_: 201207
Time: 10.30
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm Multispec
PULPROG: zgpg30
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 400
DS: 4
SWH: 1672.271 Hz
FIDRES: 0.091211 Hz
AQ: 0.742388 sec
RG: 812.0
WM: 174.200 umsec
TE: 300.2 K
NUC1: 13C
NUC2: 13C
TOS: 5.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 0.00 umsec
PL1: 0.00 dB
PULP: 14.8621000 sec
SFO1: 125.7611810 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NAME: mmid_110
NUC1: 13C
P1: 0.00 umsec
PL1: 0.00 dB
PULP: 14.8621000 sec
SFO1: 125.7611810 MHz

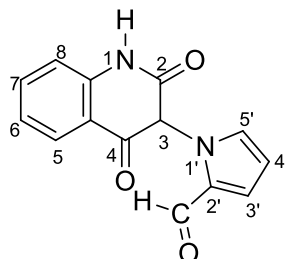
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 125.7611810 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0 Hz
GB: 0
PC: 1.00
    
```



Εικόνα 47: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 212.



#### 10.3.5.4 Σύνθεση της (±)-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβαλδεΐδης 213



Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:8), (1:4)].

Απόδοση (0.07 g, 71%)

$R_f = 0.28$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 167 °C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

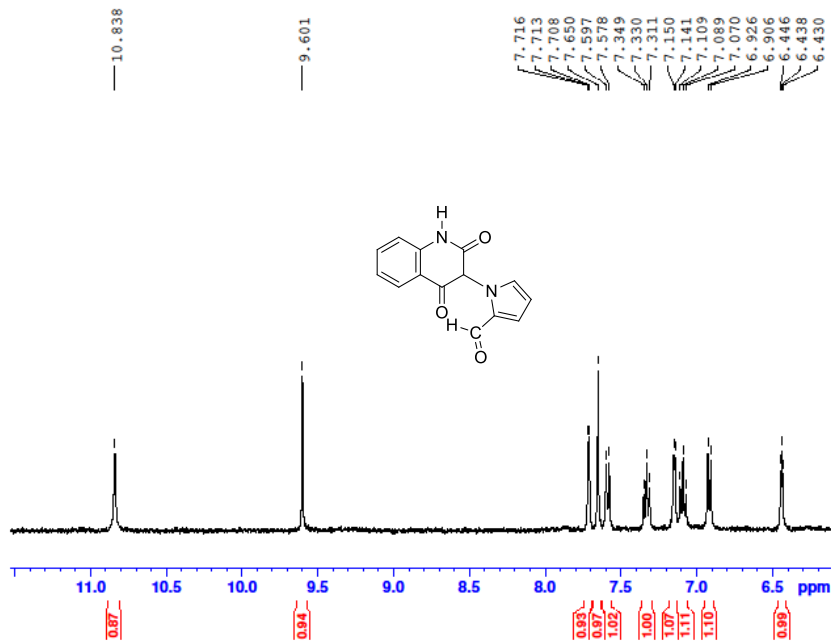
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3236 (CHO), 3105 (N-H), 1747, 1681 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.44 (s, 1H, H-3), 6.91 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.09 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-8), 7.15 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, H-3'), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 7.58 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-7), 7.65 (s, 1H, H-5), 7.71 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-5'), 9.60 (s, 1H, CHO), 10.84 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 55.68, 104.01, 111.98, 115.73, 122.95, 124.40, 124.55, 124.60, 131.62, 131.71, 135.83, 146.60, 180.69, 207.25.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :?. Βρέθηκε: ?.

GVA938400 298K



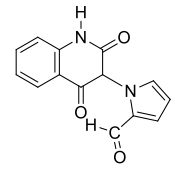
```

Current Data Parameters
NAME      exam1_11
EXPNO    1
PROCNO   1

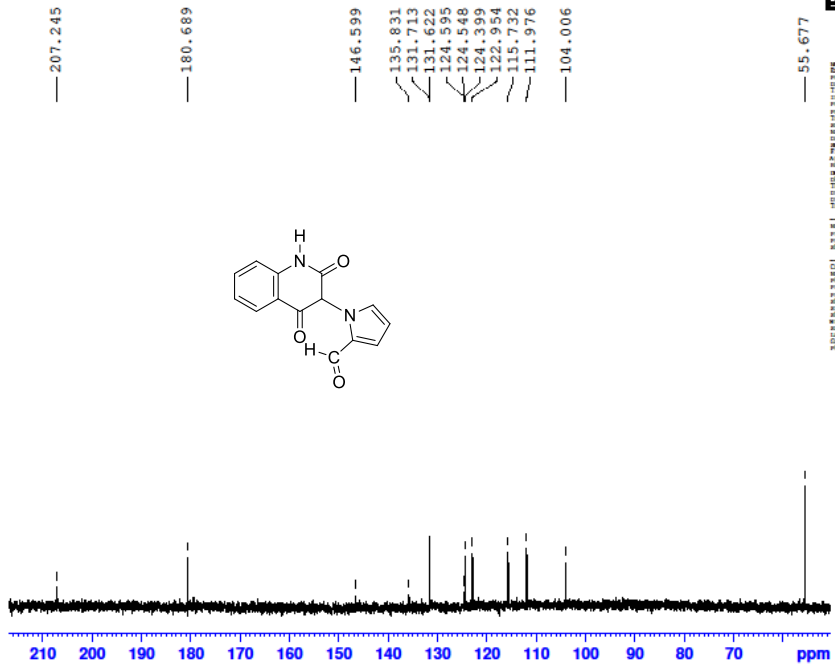
F2 - Acquisition Parameters
Date_    2011020
Time     18.33
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm HNO SB-1H
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       4
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.246333 Hz
AQ       2.0447233 sec
RG       384
AQ       2.0447233 sec
SFO      400.1400180 MHz
TM       42.400 sec
TE       300.2 K
D1       4.00000000 sec
DELTA    1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      15
P1        12.00 sec
PL1       0.00 dB
SFO1      100.6261800 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        400.1400180 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```



GVA938400 298K

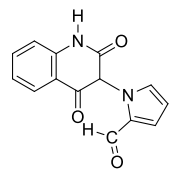


```

Name      cl_vanovojia
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    2011020
Time     17.37
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm HNO SB-1H
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       4
SWH      10120.00 Hz
FIDRES   0.1419000 Hz
AQ       2.0447233 sec
RG       384
AQ       2.0447233 sec
SFO      400.1400180 MHz
TM       42.400 sec
TE       300.2 K
D1       1.00000000 sec
DELTA    1

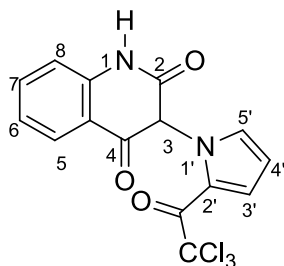
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13
P1        12.00 sec
PL1       0.00 dB
SFO1      100.6261800 MHz

===== CHANNEL f2 =====
Name      cl_vanovojia
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    2011020
Time     17.37
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm HNO SB-1H
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       4
SWH      10120.00 Hz
FIDRES   0.1419000 Hz
AQ       2.0447233 sec
RG       384
AQ       2.0447233 sec
SFO      100.6261800 MHz
TM       42.400 sec
TE       300.2 K
D1       1.00000000 sec
DELTA    1
    
```



Εικόνα 48: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 213.

**10.3.5.5 Σύνθεση της (±)-3-[2-(τριχλωροακετυλο)-1*H*-πυρρολ-1-υλο]κινολινο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνης 214**



Απόδοση (0.10 g, 69%)

$R_f = 0.36$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 231 °C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), υπόλευκοι μικροκρύσταλλοι.

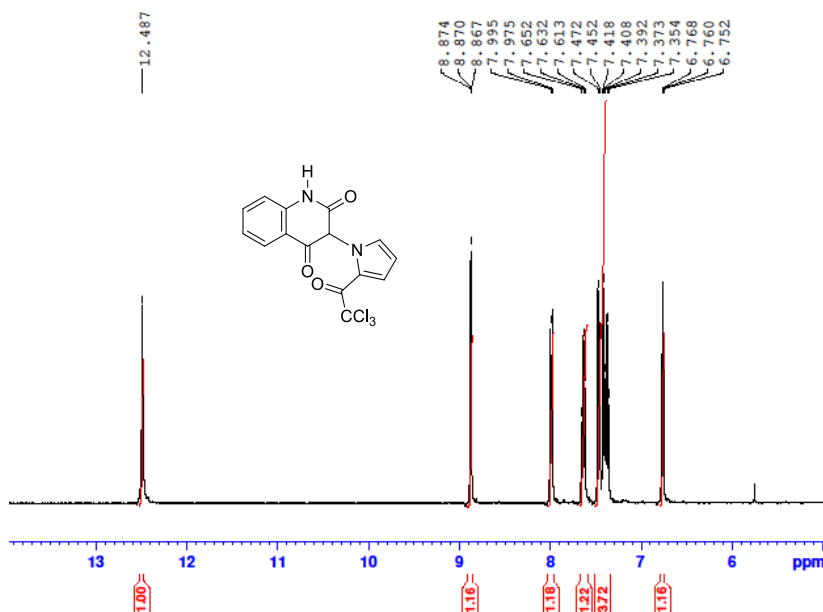
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3175 (N-H), 1759, 1755 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.76 (s, 1H, H-3), 7.35-7.42 (m, 3H, H-8, H-3', H-4'), 7.46 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.63 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-7), 7.98 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 8.87 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-5'), 12.49 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 110.01, 112.01, 113.60, 116.38, 116.84, 121.84, 122.94, 124.58, 130.21, 131.03, 135.31, 145.01, 152.12, 155.13, 156.30.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : ?. Βρέθηκε: ?.

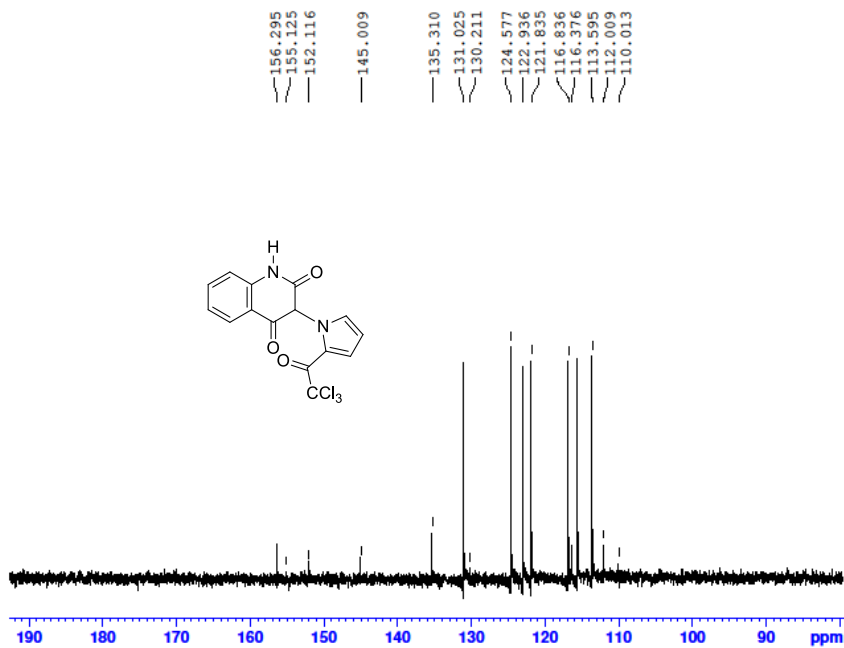
GVSA998400 298K



```

Current Data Parameters
NAME: gvsa998400
EXPNO: 1
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110711
Time 11.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm mmx
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT c
NS 1000
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.000204 Hz
AQ 0.4138493 sec
RG 720.0
SF 400.146401 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.3000000 Hz
GB 0
PC 1.00000000 sec
TE 300.2 K
D1 0.00000000 sec
D2 0.00000000 sec
DELTA 0.00000000 sec
PC2 1.00
===== Channel f1 =====
NUC1 15N
P1 16.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.6253442 MHz
===== Channel f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 13C
P2 104.00 usec
PL2 0.00 dB
SFO2 100.6283540 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.146401 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.3000000 Hz
GB 0
PC 1.00
=====
  
```

GVSA998400 298K

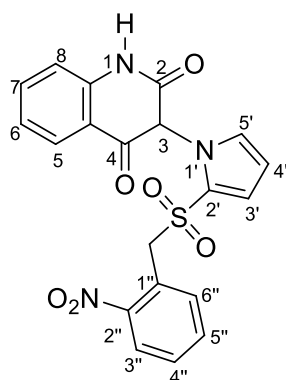


```

Current Data Parameters
NAME: gvsa998400
EXPNO: 1
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20110711
Time 11.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm mmx
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT c
NS 1000
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.000204 Hz
AQ 0.4138493 sec
RG 720.0
SF 400.146401 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.3000000 Hz
GB 0
PC 1.00000000 sec
TE 300.2 K
D1 0.00000000 sec
D2 0.00000000 sec
DELTA 0.00000000 sec
PC2 1.00
===== Channel f1 =====
NUC1 15N
P1 16.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.6253442 MHz
===== Channel f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 13C
P2 104.00 usec
PL2 0.00 dB
SFO2 100.6283540 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.146401 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.3000000 Hz
GB 0
PC 1.00
=====
  
```

Εικόνα 49: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 214.

**10.3.5.6 Σύνθεση της (±)-3-{2[(2-νιτροβενζυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-1-υλο}κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)διόνης 215**



Απόδοση (0.15 g, 91%)

$R_f = 0.15$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1).

Σ.Τ: 229 °C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), κίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

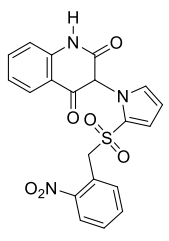
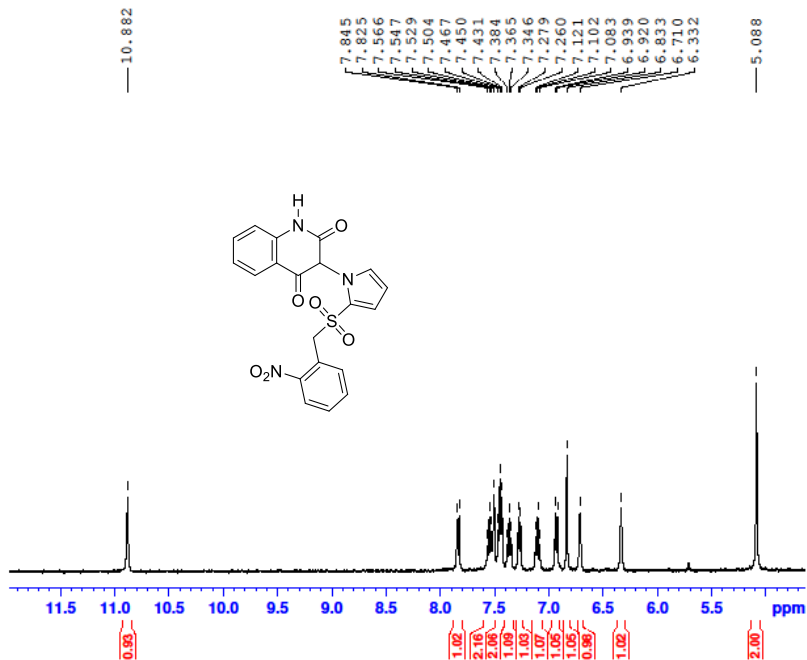
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3111 (N-H), 1738, 1672 (C=O), 1599 (asym NO<sub>2</sub>), 1306 (sym NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.33 (s, 1H, H-3), 6.71 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-4'), 6.83 (m, 1H, H-3'), 6.93 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-8), 7.10 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 7.27 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-7), 7.37 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6''), 7.43-7.47 (m, 2H, H-4'', H-5''), 7.53-7.57 (m, 2H, H-5, H-3''), 7.83 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5'), 10.88 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 58.32, 100.90, 109.44, 112.53, 114.88, 119.92, 122.40, 122.46, 123.44, 125.08, 130.10, 130.27, 131.20, 133.22, 134.34, 134.42, 135.06, 141.03, 145.56, 149.32.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>SN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>:?. Βρέθηκε: ?.

OASA 2@400 298K

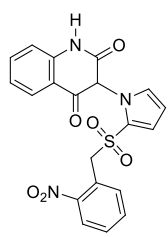
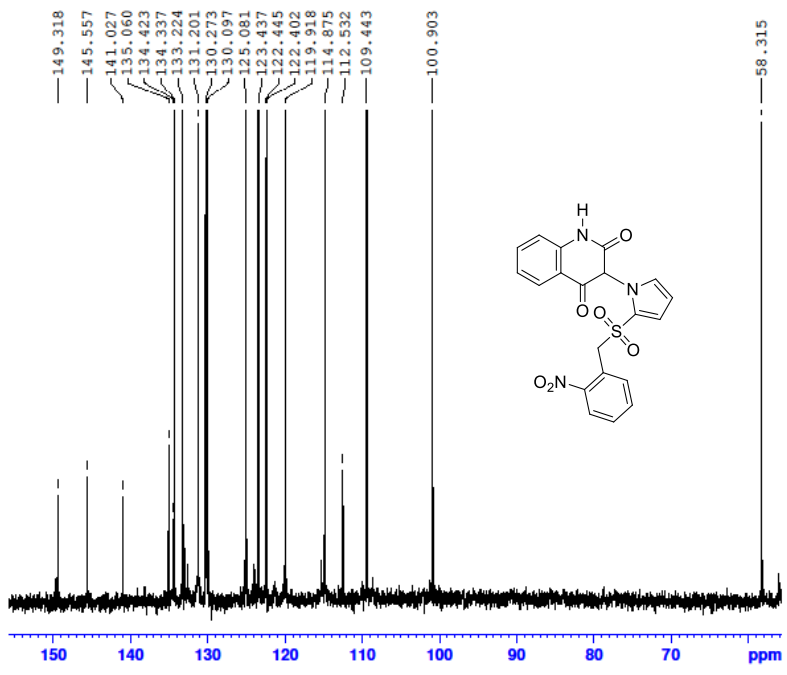


```

NAME ct_Varvounis
EXPNO 470
PROCNO 1
Date_ 20151214
Time 11:25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 124
DS 0
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 2.044775 sec
RG 322
AQ 42.450 umsec
DE 4.50 umsec
TE 297.2 K
D1 4.0000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 20.00 umsec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1423500 MHz
SI 32768
SF 400.1400187 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PB 1.00
  
```

OASA2@400 298K



```

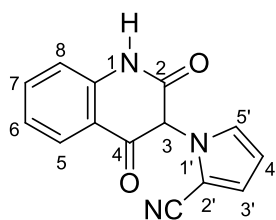
NAME ct_Varvounis
EXPNO 466
PROCNO 1
Date_ 20151214
Time 11:25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 40000
DS 0
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.913024 Hz
AQ 0.5433982 sec
RG 4897.0
AQ 16.400 umsec
DE 4.50 umsec
TE 298.0 K
D1 1.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 16.60 umsec
PL1 0.00 dB
SFO1 100.6283640 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 104.50 umsec
PL2 120.00 dB
PL12 20.00 dB
SFO2 400.1413700 MHz
SI 65536
SF 100.6153340 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PB 1.00
  
```

Εικόνα 50: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 215.

### 10.3.5.7 Σύνθεση του (±)-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβονιτριλίου 216



Απόδοση (0.09 g, 92%)

$R_f = 0.28$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 186-187 °C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

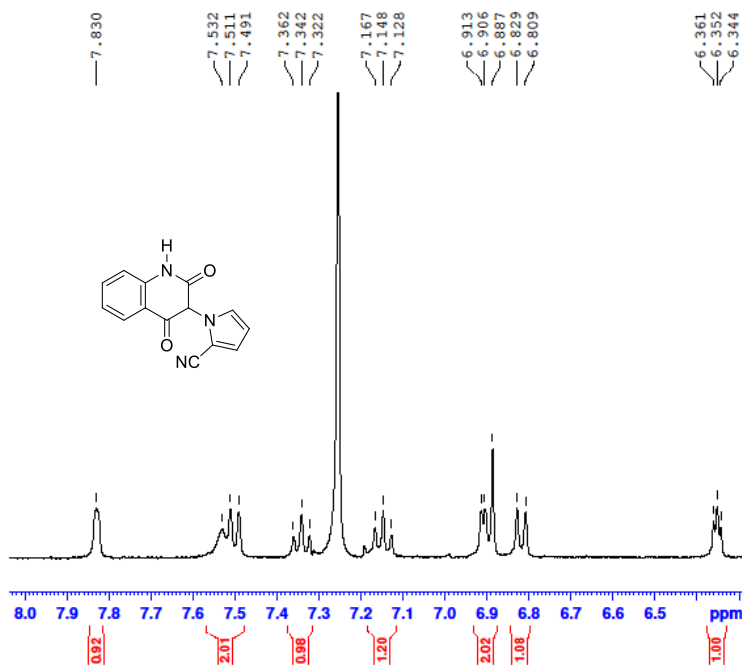
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3107 (N-H), 2218 (C≡N), 1743, 1683 (C=O)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 6.35 (s, 1H, H-3), 6.81 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 6.89-6.91 (m, 2H, H-8, H-3'), 7.15 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-6), 7.34 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-7), 7.49-7.51 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 7.53 (s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, H-5').

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 31.23, 103.09, 111.65, 113.66, 113.86, 115.11, 120.89, 122.60, 125.03, 127.83, 131.38, 146.48, 147.38, 148.71.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $C_{14}H_9N_3O_2$   $[M+H]^+$  :?. Βρέθηκε: ?.

GVA96@400 298K

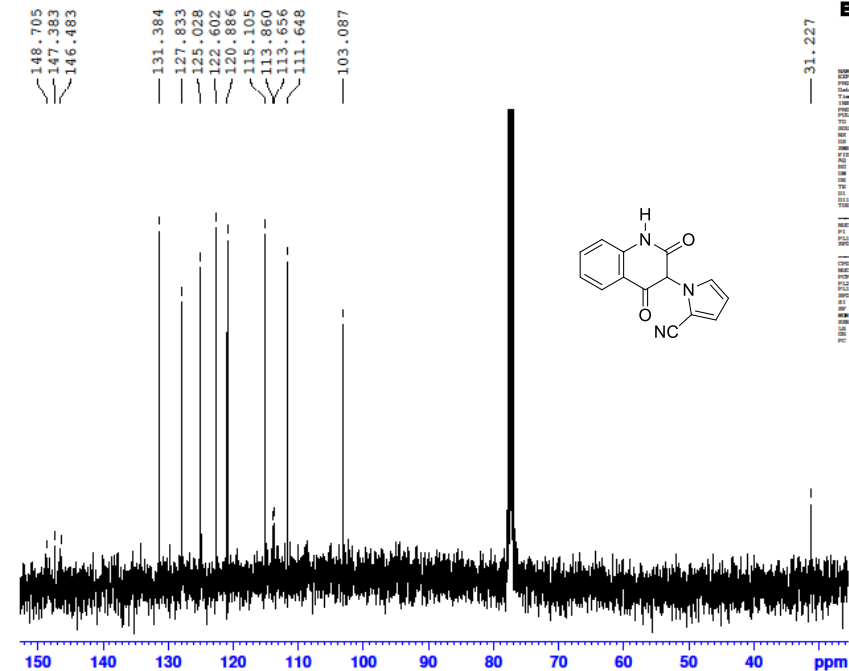


```

NAME ct_Varovia1a
EXPNO 380
PROCNO 1
Date_ 20151104
Time 15.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 0
SWH 8012.824 Hz
FIDRES 0.244537 Hz
AQ 7.384711 sec
RG 374.0
AQ 0.30 Hz
SFO1 400.1423580 MHz
SFO2 400.1423580 MHz
NUC1 13C
NUC2 13C
PC 0.30 Hz
TD 4.0000000 sec
TSD 1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 1.00
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1423580 MHz
SFO2 400.1423580 MHz
NUC2 13C
PC 0.30 Hz
TSD 1.00

```

GVA96@400 298K



```

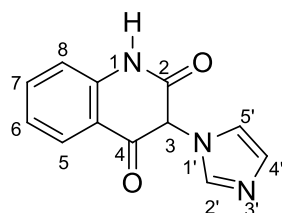
NAME ct_Varovia1a
EXPNO 381
PROCNO 1
Date_ 20151104
Time 9.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 0
SWH 20120.882 Hz
FIDRES 0.412028 Hz
AQ 7.18714 sec
RG 374.0
AQ 0.30 Hz
SFO1 100.6261250 MHz
SFO2 100.6261250 MHz
NUC1 13C
NUC2 13C
PC 0.30 Hz
TSD 1.00
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 1.00
PL1 0.00 dB
SFO1 100.6261250 MHz
SFO2 100.6261250 MHz
----- CHANNEL f2 -----
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 2
DS 0
SWH 20120.882 Hz
FIDRES 0.412028 Hz
AQ 7.18714 sec
RG 374.0
AQ 0.30 Hz
SFO1 100.6261250 MHz
SFO2 100.6261250 MHz
NUC1 13C
NUC2 13C
PC 0.30 Hz
TSD 1.00

```

Εικόνα 51: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 216.



### 10.3.5.8 Σύνθεση της (±)-3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης 217



Απόδοση (0.08 g, 90%)

$R_f = 0.33$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

Σ.Τ: 304-305 °C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), μπεζ μικροκρύσταλλοι.

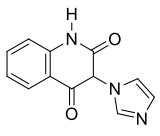
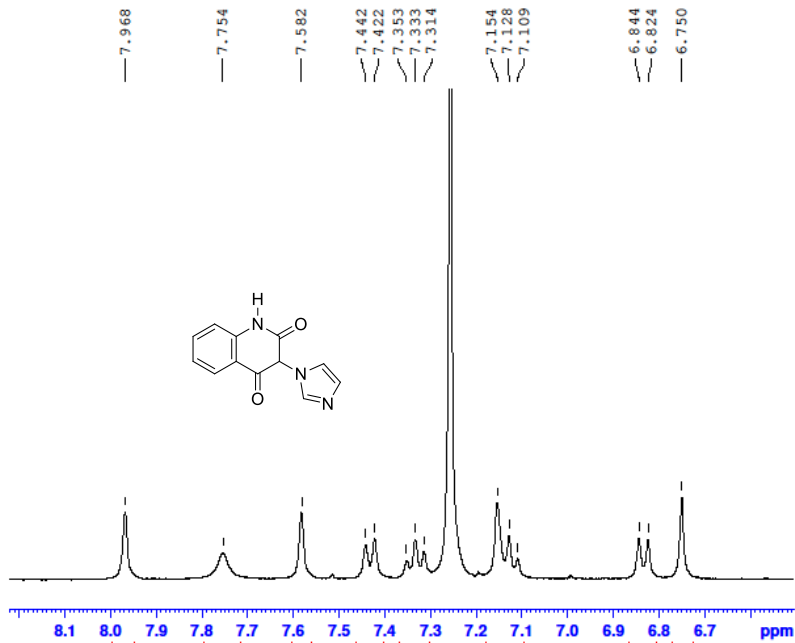
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3120 (N-H), 1761, 1747 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.75 (s, 1H, H-3), 6.83 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-4'), 7.11-7.16 (m, 2H, H-6, H-8), 7.34 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-7), 7.43 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 7.58 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-2'), 7.76 (s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 102.86, 115.19, 119.80, 122.18, 124.82, 124.89, 130.06, 131.16, 131.21, 137.97, 191.18, 198.24.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  :?. Βρέθηκε: ?.

GVSA958400 298K



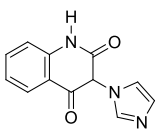
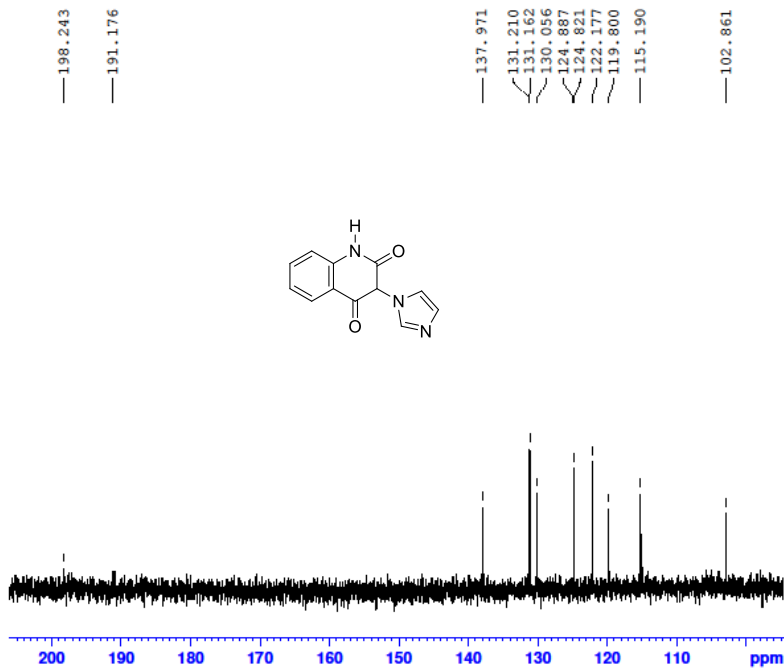
```

NAME      ct_Yarrouis
EXPNO     386
PROCNO    20151111
Date_     18.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         124
DS         0
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.244820 Hz
AQ         2.0447731 sec
RG         1024
SQ         62.400 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
DQ1        4.0000000 sec
TDO        1
  
```

```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       1H
P1         20.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       400.1423500 MHz
SI         32768
SF         400.1408110 MHz
WDW        EM
GB         0
GB1        0.30 Hz
GB2        0
PC         1.00
  
```

GVSA958400 298K



```

NAME      ct_Yarrouis
EXPNO     387
PROCNO    20151111
Date_     19.24
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         34551
DS         0
SWH        30120.462 Hz
FIDRES     0.313004 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         2048
SQ         16.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
DQ1        0.3000000 sec
DQ2        0.3000000 sec
DQ3        0.3000000 sec
TDO        1
  
```

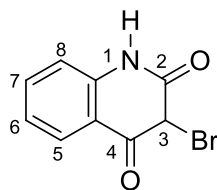
```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         15.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6283640 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     104.50 usec
PL2       120.00 dB
PL12      20.00 dB
SFO2      400.1418750 MHz
SI         65536
SF         100.6151827 MHz
WDW        EM
GB         0
GB1        1.00 Hz
GB2        0
PC         1.00
  
```

Εικόνα 52: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 217.

### 10.3.5.9 Σύνθεση της (±)-3-βρωμοκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης 218



Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο (1:8), (1:4)].

Απόδοση (0.08 g, 86%)

$R_f = 0.41$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

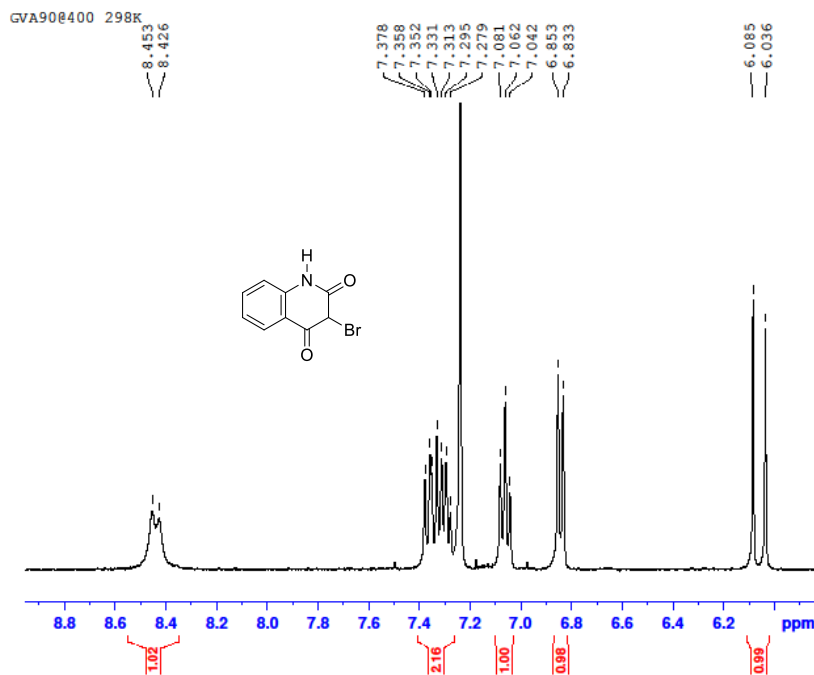
Σ.Τ: 134-135 °C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3099 (N-H), 1728, 1628 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.06 (d, 1H, H-3), 6.84 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-8), 7.06 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6), 7.28-7.38 (m, 2H, H-5, H-7), 8.44 (d, 1H,  $J = 10.8$  Hz, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 84.52, 97.18, 115.31, 122.56, 123.19, 124.68, 124.75, 131.39, 131.49.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : ?. Βρέθηκε: ?.



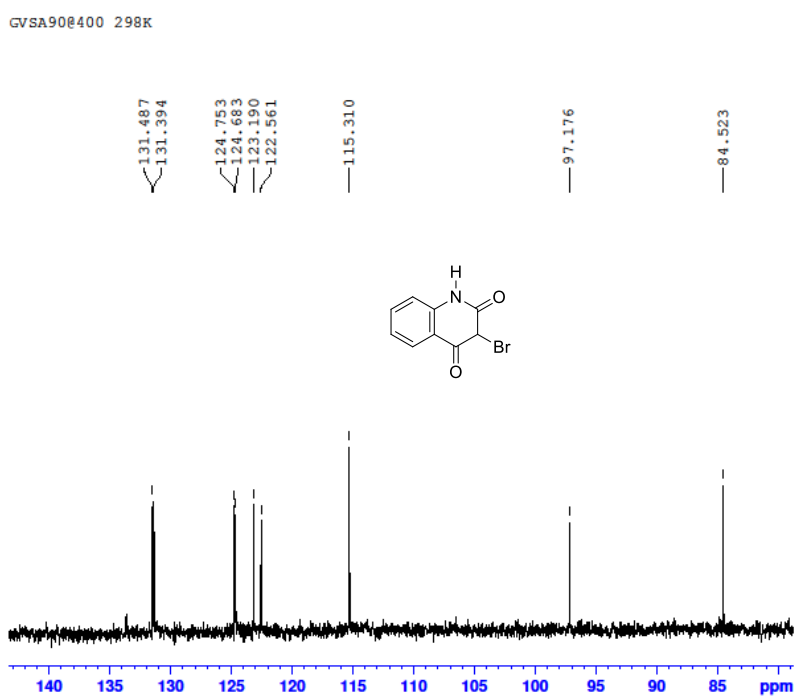
**BRUKER**

```

NAME      cl_Varnoula
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     2011030
Time      9.28
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         2000
DS         4
SWH        30120.480 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.1433998 sec
RG         1149.4
PC         11.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         15.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       100.626369 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     104.00 usec
PL2        0.00 dB
PL12      20.00 dB
SFO2       400.141875 MHz
SI         65536
SF         100.615621 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



**BRUKER**

```

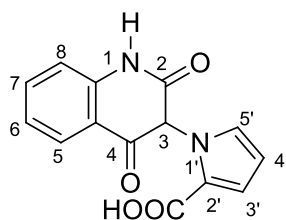
NAME      cl_Varnoula
EXPNO     370
PROCNO    1
Date_     2011030
Time      9.28
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         20000
DS         4
SWH        30120.480 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.1433998 sec
RG         1149.4
PC         11.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         15.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1       100.626369 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     104.00 usec
PL2        0.00 dB
PL12      20.00 dB
SFO2       400.141875 MHz
SI         65536
SF         100.615621 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

Εικόνα 53: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 218.

### 10.3.5.10 Σύνθεση του (±)-1-(2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολ-3-υλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού οξέος **219**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **196** (0.39 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.15 mL, 1.02 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (0.24 g, 0.78 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και 7 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (15 mL) και οξινίζεται με 1*N* υδροχλωρικού οξέος μέχρι pH = 5. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται με χλωροφόρμιο δίνοντας την ένωση **219** (0.10 g, 95%) υπό μορφή λευκών μικροκρυστάλλων.

Απόδοση (0.10 g, 95%)

R<sub>f</sub> = 0.1 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 220 °C

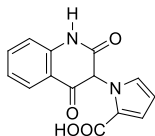
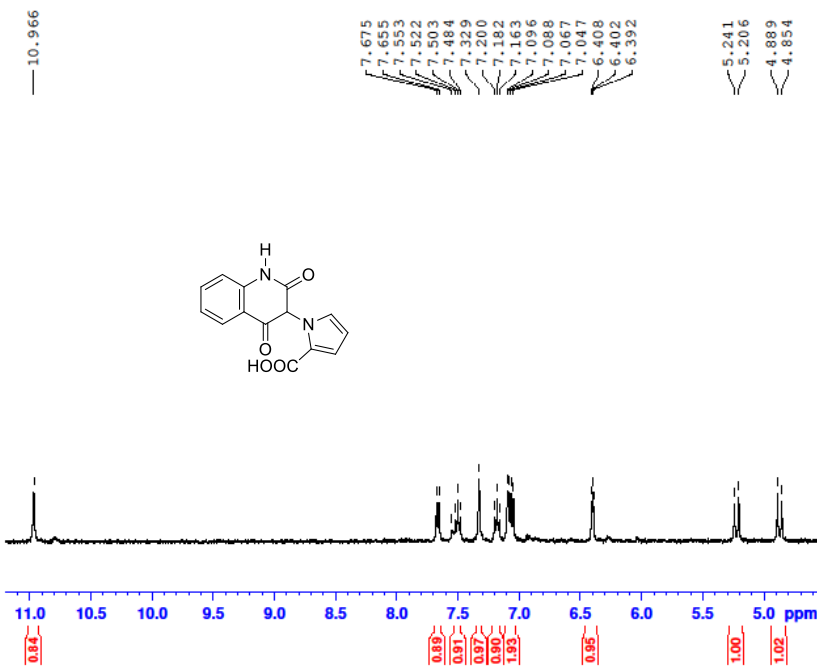
IR (KBr) ν<sub>max</sub>: 3228 (COOH), 3116 (N-H), 1732, 1601 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.86 (s, 1H, H-3), 5.25 (d, 1H, *J* = 14 Hz, H-4'), 6.40 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, H-8), 7.05-7.09 (m, 2H, H-3', H-6), 7.18 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, H-7), 7.33 (s, 1H, H-5), 7.48-7.55 (m, 1H, H-5'), 7.66 (br s, 1H, COOH), 10.97 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 49.33, 111.66, 115.74, 116.39, 118.07, 122.86, 123.95, 124.36, 126.11, 128.07, 131.33, 132.71, 136.30, 147.80.

HRMS (ESI): *m/z* υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε: ?.

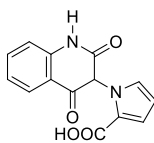
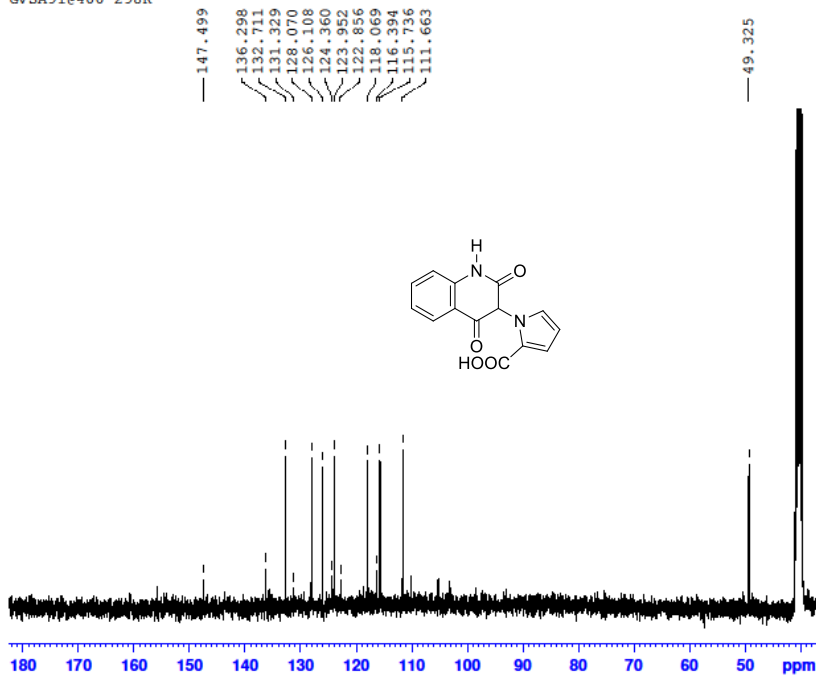
GVA91@400 298K



```

NAME      cl_Varnoula
EXPNO     1
PROCNO    1
TIME      2011101
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        30120.482 Hz
FIDRES     0.343208 Hz
AQ         0.5412888 sec
RG          655
DE         16.00 umic
TE         300.2 K
C1         1.00000000 sec
C2         0.03000000 sec
DQ3
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         12.00 umic
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6283640 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2      104.50 umic
PL12       19.00 dB
PL122      19.00 dB
SFO2       400.1418750 MHz
SI         100.000000 MHz
RG2        65536
RGW        65536
RGW2       65536
RGW3       65536
RGW4       65536
RGW5       65536
RGW6       65536
RGW7       65536
RGW8       65536
RGW9       65536
RGW10      65536
RGW11      65536
RGW12      65536
RGW13      65536
RGW14      65536
RGW15      65536
RGW16      65536
RGW17      65536
RGW18      65536
RGW19      65536
RGW20      65536
=====
  
```

GVSA91@400 298K



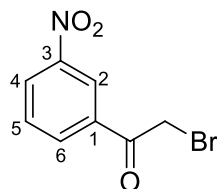
```

NAME      cl_Varnoula
EXPNO     1
PROCNO    1
TIME      2011101
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        30120.482 Hz
FIDRES     0.343208 Hz
AQ         0.5412888 sec
RG          655
DE         16.00 umic
TE         300.2 K
C1         1.00000000 sec
C2         0.03000000 sec
DQ3
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         12.00 umic
PL1        0.00 dB
SFO1       100.6283640 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2      104.50 umic
PL12       19.00 dB
PL122      19.00 dB
SFO2       400.1418750 MHz
SI         100.000000 MHz
RG2        65536
RGW        65536
RGW2       65536
RGW3       65536
RGW4       65536
RGW5       65536
RGW6       65536
RGW7       65536
RGW8       65536
RGW9       65536
RGW10      65536
RGW11      65536
RGW12      65536
RGW13      65536
RGW14      65536
RGW15      65536
RGW16      65536
RGW17      65536
RGW18      65536
RGW19      65536
RGW20      65536
=====
  
```

Εικόνα 54: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 219.

## 10.4 Αντιδράσεις σύνθεσης *N,N'*-διάρυλο ουριών από 2-βρωμο-1-(3-αμινοφαινυλο)αιθανόνη

### 10.4.1 Σύνθεση της 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνης 174



Με διάταξη απομάκρυνσης του παραγόμενου υδροβρωμίου και σε δάλυμα της 1-(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνης (10.00 g, 60 mmol) σε χλωροφόρμιο (25 mL) υπό ανάδευση, προστίθεται στάγδην διάλυμα βρωμίου (9.67 g, 60 mmol) σε χλωροφόρμιο (50 mL) με ρυθμό μίας σταγόνας ανά δευτερόλεπτο. Μετά από 4 ώρες απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα κατεργάζεται με αιθανόλη 95% (20 mL) και συλλέγεται έτσι η ένωση **174** (12.1 g, 83%) ως υπόλευκο άμορφο στερεό.

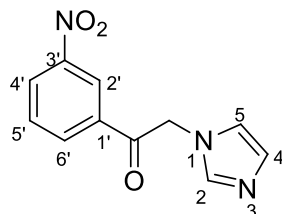
$R_f = 0.62$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2).

Σ.Τ: 90-91 °C (βιβλ. Σ.Τ: 51 °C<sup>60</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.74 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-5), 8.33 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-6), 8.46-8.50 (m, 1H, H-4), 8.82 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 29.98, 118.94, 122.63, 123.98, 128.25, 130.31, 134.57, 169.21.

#### 10.4.2 Σύνθεση της 2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθανόνης **223**



##### *Μέθοδος Α:*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ιμιδαζολίου (0.06 g, 0.82 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.14 g, 0.98 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (5 mL), προστίθεται υπό αργό στους 0 °C, μετά από 15 λεπτά στάγδην διάλυμα της βρώμο ένωσης **174** (0.2 g, 0.82 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (2 mL) σε συνολικό διάστημα 10 λεπτών, και το μίγμα αναδεύεται για 10 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί αραίωση του διαλύματος και εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη (100:1), (50:1)] για να ληφθεί η ένωση **223** (0.08 g, 42%) ως καφέ άμορφο στερεό.

##### *Μέθοδος Β:*

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανθρακικού καλίου (0.14 g, 0.98 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (5 mL), προστίθεται υπό αργό, στάγδην διάλυμα ιμιδαζολίου (0.06 g, 0.82 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (2 mL) σε συνολικό διάστημα 30 λεπτών, και το μίγμα αναδεύεται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα της βρώμο ένωσης **174** (0.2 g, 0.82 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (3 mL) και καταλυτική ποσότητα βρωμιδίου του *t*-βουτυλοαμμωνίου (TBAB). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70 °C. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά από 1 ώρα διαπιστώνεται ότι έχει ολοκληρωθεί. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης



[διαλύτης έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη (100:1), (50:1)] για να ληφθεί η ένωση **223** (0.12 g, 64%) ως καφέ άμορφο στερεό.

$R_f = 0.14$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

Σ.Τ: 82-83 °C.

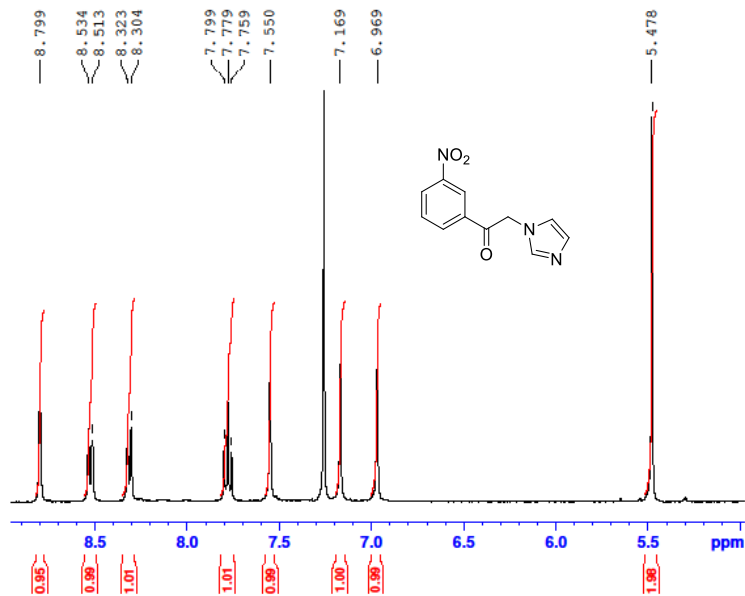
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3404 (N-H), 1710 (C=O), 1526 (asym NO<sub>2</sub>), 1358 (sym NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.97 (s, 1H, H-4), 7.17 (s, 1H, H-5), 7.55 (s, 1H, H-2), 7.78 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5'), 8.31 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-6'), 8.52 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, H-4'), 8.80 (s, 1H, H-2').

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 52.15, 117.27, 119.64, 122.31, 127.30, 128.09, 129.47, 130.08, 132.98, 137.54, 195.65.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> :?. Βρέθηκε : ?.

GVSA78@400 298K

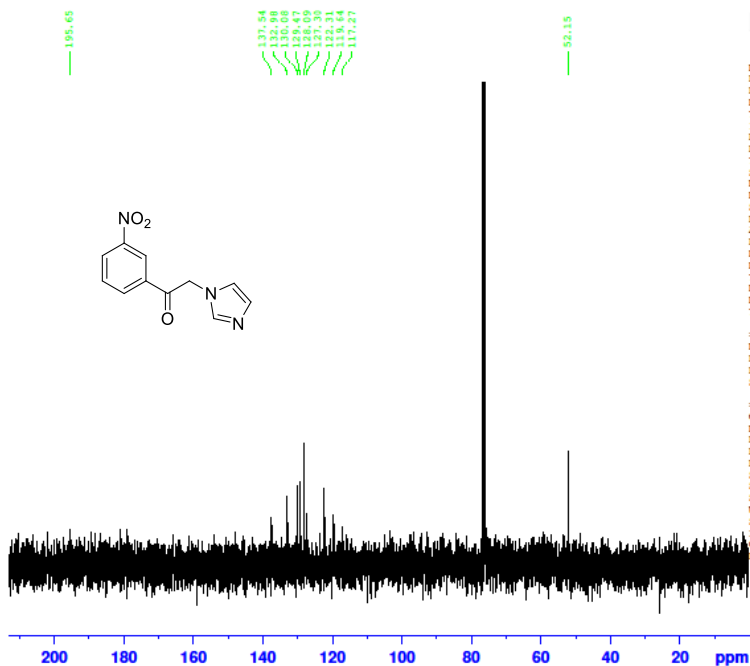


```

NAME      ct_Varvounis
EXPNO     430
PROCNO    1
Date_     20151204
Time      18.33
INSTRUM   Spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         64
DS         0
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.244532 Hz
AQ        2.0447731 sec
RG         574.7
DW        62.400 usec
DE        6.00 usec
TE        298.0 K
D1        4.0000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        20.00 usec
PL1       6.00 dB
SFO1     400.1423580 MHz
SI        32768
SF        400.1400103 MHz
WVW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

GVSA87@400 298K



```

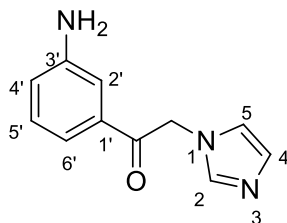
NAME      ct_Varvounis
EXPNO     431
PROCNO    1
Date_     20151204
Time      18.52
INSTRUM   Spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgdc
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         400
DS         0
SWH       30120.482 Hz
FIDRES    0.919204 Hz
AQ        0.5439988 sec
RG         1024
DW        16.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.0000000 sec
D11       0.0300000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        15.60 usec
PL1       4.00 dB
SFO1     100.6283640 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     104.50 usec
PL2       120.00 dB
PL12      20.00 dB
SFO2     400.1418780 MHz
SI        65536
SF        100.6153348 MHz
WVW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.00
    
```

Εικόνα 55: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 223.

### 10.4.3 Σύνθεση της 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **224**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα της νίτρο ένωσης **223** (0.05 g, 0.22 mmol) σε ζεστή αιθανόλη (6 mL) προστίθεται αιώρημα του επταένυδρου θεικού σιδήρου (0.6 g, 2.16 mmol) σε νερό (3 mL) και 25% υδατική αμμωνία (0.6 mL). Το μίγμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση για 2 ώρες ενώ παράλληλα προστίθεται στάγδην η υπόλοιπη αμμωνία (1.80 mL). Μόλις ολοκληρωθεί η αντίδραση αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, ακολουθεί διήθηση μέσα από στρώμα *celite* για να απομακρυνθεί το μαύρο ίζημα του τρισθενούς θεικού σιδήρου και ο ηθμός εκπλένεται με ζεστή αιθανόλη και νερό. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (5 mL) και η υδατική φάση εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 3 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται αρχικά με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (4.8 mL) (για να ρυθμιστεί το pH) και στη συνέχεια με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θεικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από ισοπροπανόλη δίνει την ένωση **224** (0.04 g, 92%) ως μπεζ χρώματος μικροκρύσταλλοι.

$R_f = 0.49$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη 20:1).

Σ.Τ: 148-149 °C.

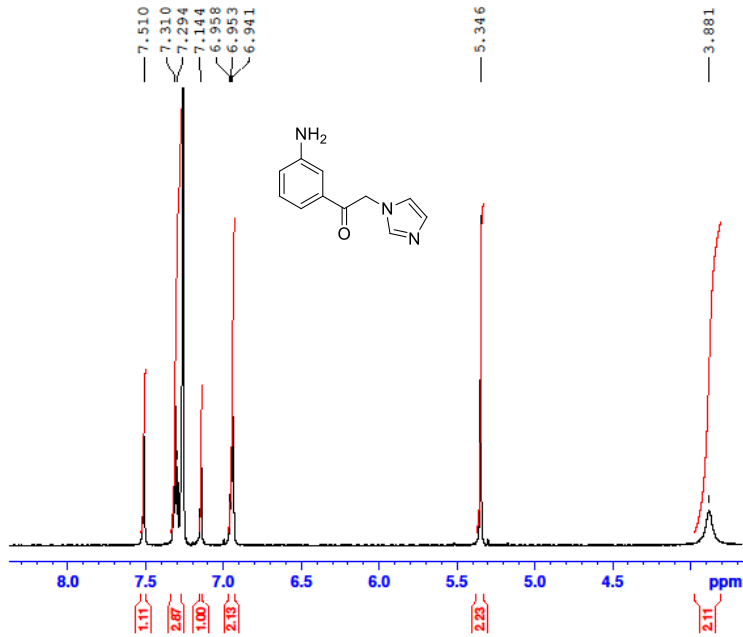
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3423, 3400 (NH<sub>2</sub>), 1697 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.88 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.94-6.96 (m, 2H, H-4, H-4'), 7.14 (s, 1H, H-2'), 7.29-7.31 (m, 3H, H-5, H-5', H-6'), 7.51 (s, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 51.97, 113.03, 117.40, 119.74, 120.22, 123.62, 129.12, 129.41, 134.87, 137.63, 142.84.

HRMS (ESI): m/z υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>:?. Βρέθηκε: ?.

GVSA81@400 298K

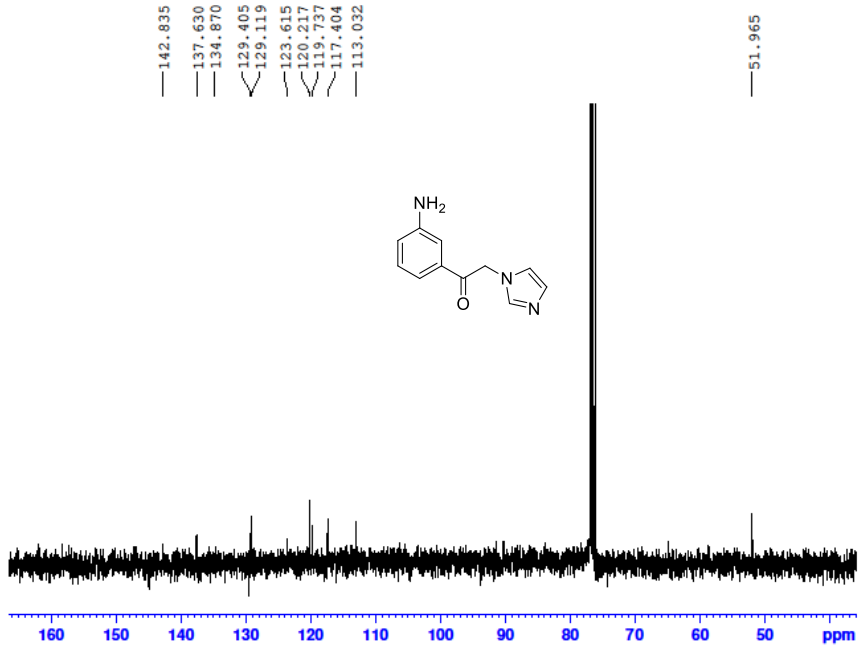


```

NAME      ct_Varvounis
EXPNO     432
PROCNO    1
Date_     20151204
Time      19.32
INSTRUM   Spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         79
DS         0
SWH        8012.820 Hz
F2RES      0.244532 Hz
AQ         2.0447731 sec
RG         812.7
DM         62.400 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         4.0000000 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       1H
P1         20.00 usec
PL1        6.00 dB
SFO1       400.1412650 MHz
SI         32768
SF         400.1400094 MHz
WQM        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

GVSA81@400 298K



```

Current Data Parameters
Name      emm26_01
EXPNO     431
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20151204
Time      20.14
INSTRUM   Spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         3000
DS         0
SWH        30120.482 Hz
F2RES      0.21024 Hz
AQ         0.5439808 sec
RG         1148.4
DM         14.100 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
D11       0.5300000 sec
TD0        1

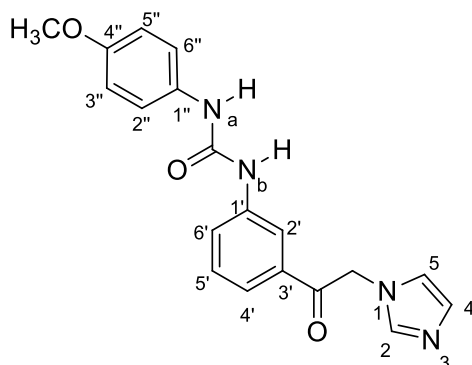
----- CHANNEL f1 -----
NUC1       13C
P1         15.10 usec
PL1        6.00 dB
SFO1       100.6262641 MHz

----- CHANNEL f2 -----
NAME2     w111416
NUC2       1H
P2         104.10 usec
PL2        120.00 dB
SFO2       400.1418780 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6153348 MHz
WQM        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Εικόνα 56: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 224.

#### 10.4.4 Σύνθεση της *N*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]-*N'*-(4-μεθοξυφαινυλο)ουρίας 233



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα *p*-μεθοξυανιλίνης (61.5 mg, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 8 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **233** (64 mg, 73%) υπό μορφή υποκίτρινων μικροκρυστάλλων.

Απόδοση (64 mg, 73%)

$R_f = 0.68$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

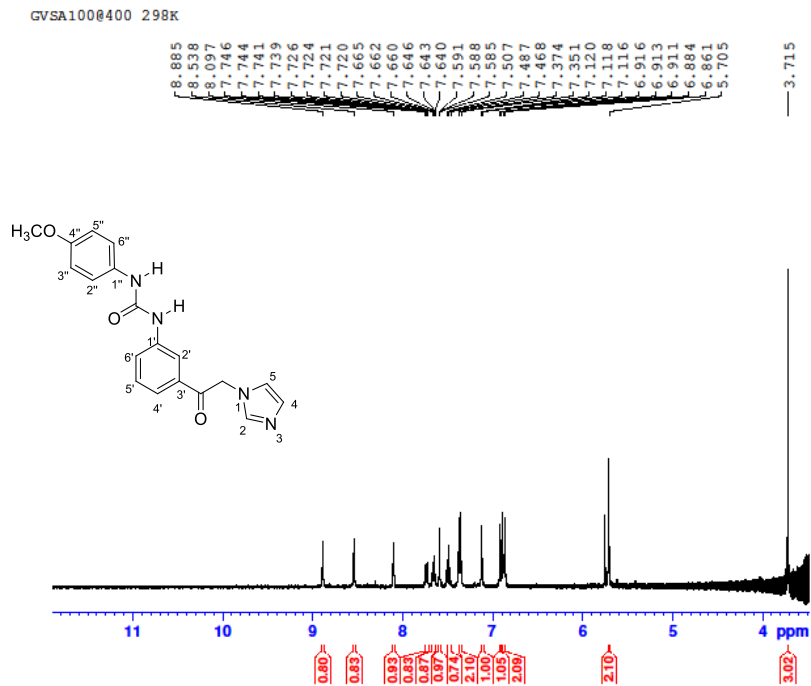
Σ.Τ: 170-171 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3444, 3373 (NH), 1697(C=O), 1601 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, H-3'', H-5''), 6.91 (t, 1H,  $J = 1.0$  Hz, H-4), 7.12 (t, 1H,  $J = 1.0$  Hz, H-5), 7.36 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, H-2'', H-6''), 7.49 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-6'), 7.59 (t, 1H,  $J = 1.1$  Hz, H-2), 7.65 (td, 1H,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, H-4'), 7.73 (td, 1H,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, H-5'), 8.10 (s, 1H, H-2'), 8.54 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 8.89 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 52.54, 55.14, 113.96 (2C), 116.86, 120.25 (2C), 120.88, 121.34, 123.31, 127.77, 129.32, 132.39, 134.97, 138.31, 140.54, 152.68, 154.61, 193.40.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3[\text{M}+\text{H}]^+$  :?. Βρέθηκε : ?.

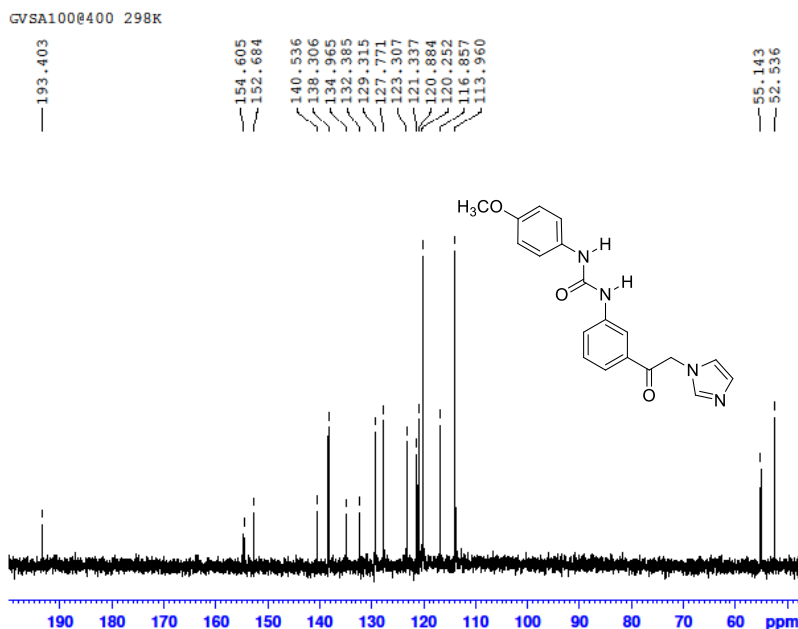


Current Data Parameters  
 NAME: msc1114  
 EXPNO: 416  
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_: 20151124  
 Time: 19.49  
 INSTRUM: spect  
 PROBRD: 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG: zg30  
 TD: 32768  
 SOLVENT: DMSO  
 NS: 400  
 DS: 4  
 SWH: 8012.820 Hz  
 FIDRES: 0.244533 Hz  
 AQ: 2.044713 sec  
 PC: 128  
 DM: 62.400 uSsec  
 DE: 6.00 uSsec  
 TE: 300.2 K  
 D1: 4.00000000 sec  
 TDO: 1

CHANNEL f1  
 NUC1: 1H  
 P1: 20.00 uSsec  
 PL1: 0.00 dB  
 SFO1: 400.1423500 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI: 32768  
 SF: 400.1400000 MHz  
 WDW: EM  
 SSB: 0  
 LB: 0.30 Hz  
 GB: 0  
 PC: 1.00



NAME: cl\_Varencala  
 EXPNO: 414  
 PROCNO: 1  
 Date\_: 20151210  
 Time: 6.42  
 INSTRUM: spect  
 PROBRD: 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG: zgpg30  
 TD: 65536  
 SOLVENT: DMSO  
 NS: 2500  
 DS: 4  
 SWH: 39129.482 Hz  
 FIDRES: 1.819354 Hz  
 AQ: 0.5439688 sec  
 PC: 148.4  
 DM: 14.500 uSsec  
 DE: 6.00 uSsec  
 TE: 300.2 K  
 D1: 1.00000000 sec  
 D11: 0.30000000 sec  
 TDO: 1

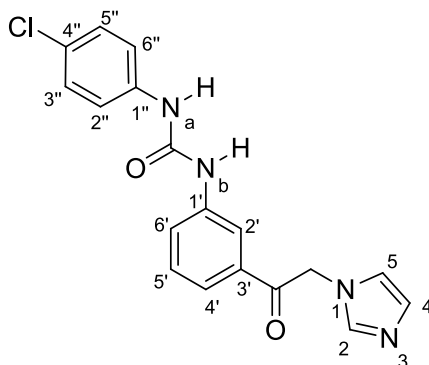
CHANNEL f1  
 NUC1: 13C  
 P1: 15.00 uSsec  
 PL1: 0.00 dB  
 SFO1: 100.6281640 MHz

CHANNEL f2  
 NUC2: 1H  
 P2: 194.00 uSsec  
 PL2: 120.00 dB  
 SFO2: 400.1416180 MHz

NAME: msc1114  
 EXPNO: 416  
 PROCNO: 1  
 Date\_: 20151124  
 Time: 19.49  
 INSTRUM: spect  
 PROBRD: 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG: zg30  
 TD: 32768  
 SOLVENT: DMSO  
 NS: 400  
 DS: 4  
 SWH: 8012.820 Hz  
 FIDRES: 0.244533 Hz  
 AQ: 2.044713 sec  
 PC: 128  
 DM: 62.400 uSsec  
 DE: 6.00 uSsec  
 TE: 300.2 K  
 D1: 4.00000000 sec  
 TDO: 1

Εικόνα 57: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 233.

#### 10.4.5 Σύνθεση της *N*-(4-χλωροφαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]-ουρίας **234**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-χλωροανιλίνης (64 mg, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 14 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **234** (78 mg, 88%) υπό μορφή υποκίτρινων μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.77$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 10:1).

Σ.Τ: 203 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3446, 3352 (NH), 1710 (C=O), 1595 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

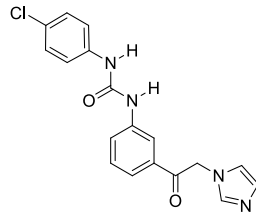
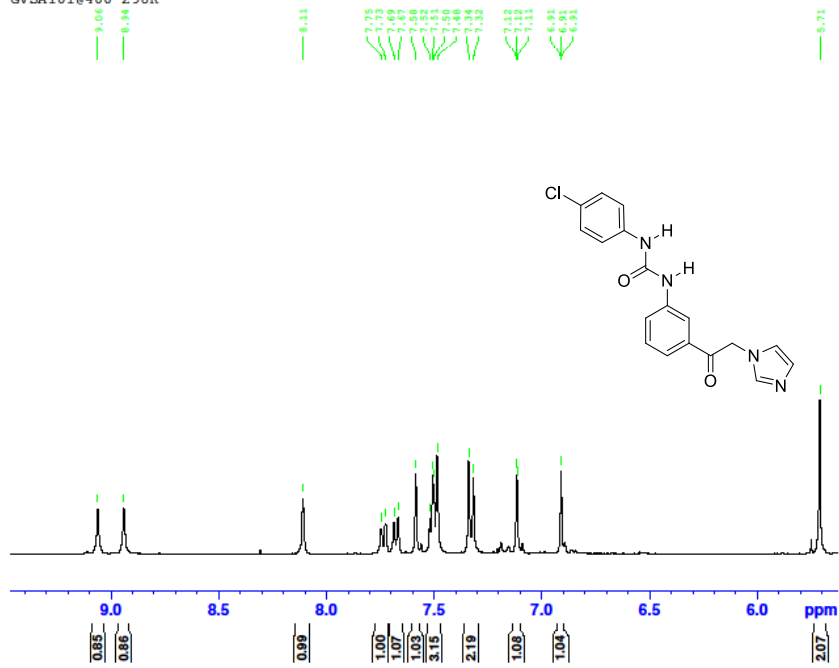
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.91 (t, 1H,  $J = 0.9$  Hz, H-4), 7.12 (t, 1H,  $J = 0.9$  Hz, H-5), 7.33 (d, 2H,  $J = 9.2$  Hz, H-3'', H-5''), 7.48-7.52 (m, 3H, H-2'', H-6'', H-6'), 7.58 (s, 1H, H-2), 7.67 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-4'), 7.73 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-5'), 8.10 (s, 1H, H-2'), 8.94 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 9.06 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 53.37, 117.88, 120.70 (2C), 121.71, 122.51, 124.34, 126.33, 128.60, 129.42 (2C), 130.19, 135.79, 139.12, 139.29, 141.00, 153.25, 194.20.



HRMS (ESI): m/z υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{15}ClN_4O_2$   $[M+H]^+$  :?. Βρέθηκε : ?.

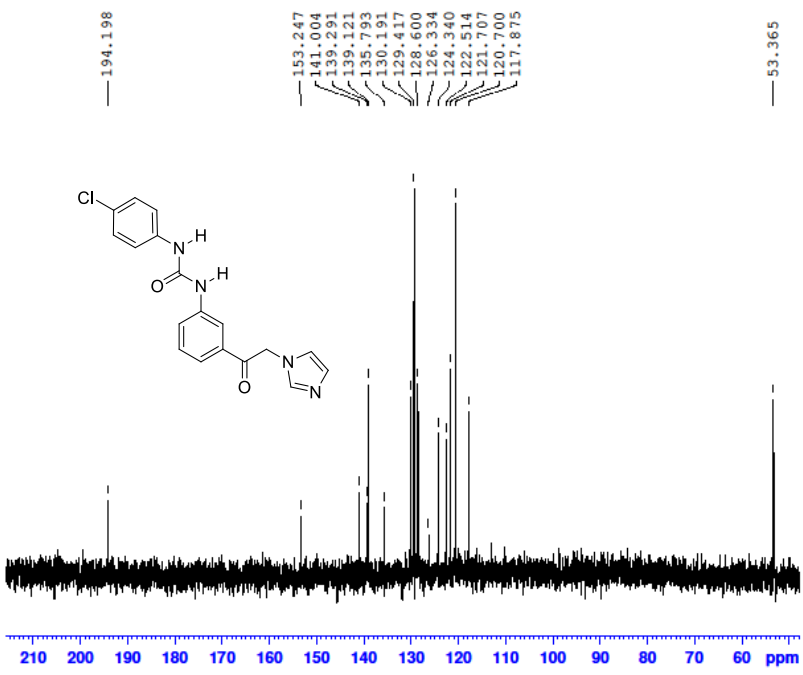
GVSA101@400 298K



```

Current data parameters
NAME: gvsa101_298k
EXPNO: 302
PROCNO: 1
F2 - acquisition parameters
Date_ : 20151111
Time: 11.11
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO BB-1H
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400.141890
AQ: 0.210000
RG: 512
DELTA: 0.000000
DEC: 0.000000
TE: 300.2
NUC1: 13C
NUC2: 13C
PCPD1: 20.00
PCPD2: 400.141890
PCPD3: 400.141890
F2 - processing parameters
SI: 32768
SF: 400.141890
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30
GB: 0
PC: 1.00
  
```

GVSA101@400 298K

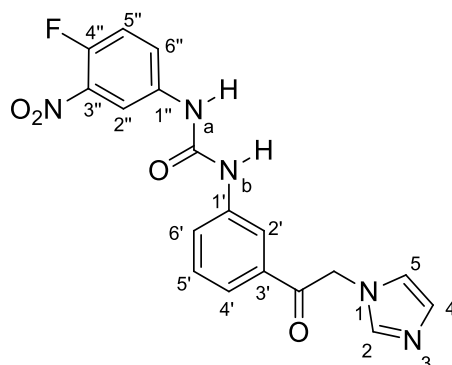


```

NAME: cl_Varousta
EXPNO: 100
PROCNO: 1
Date_ : 20151111
Time: 8.40
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm BBO BB-1H
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SFO: 400.141890
AQ: 0.210000
RG: 512
DELTA: 0.000000
DEC: 0.000000
TE: 300.2
NUC1: 13C
NUC2: 13C
PCPD1: 20.00
PCPD2: 400.141890
PCPD3: 400.141890
F2 - processing parameters
SI: 32768
SF: 400.141890
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30
GB: 0
PC: 1.00
  
```

Εικόνα 58: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 234.

#### 10.4.6 Σύνθεση της *N*-(4-φθορο-3-νιτροφαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)-φαινυλο]ουρίας **235**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-φθορο-3-νιτροανιλίνης (78 mg, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη (30:1), (20:1)] δίνει την ένωση **235** (61 mg, 64%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

$R_f = 0.11$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

Σ.Τ: 202-203 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα/έξάνιο), κίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

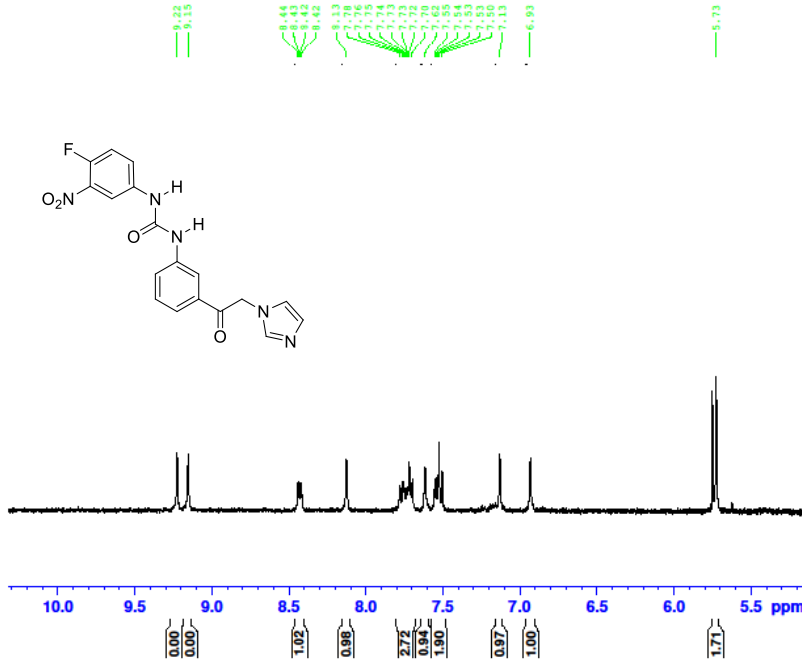
IR (KBr)  $\nu_{\max}$  : 3402, 3334 (NH), 1718 (C=O), 1685 (NC=O), 1533 (asym NO<sub>2</sub>), 1344 (sym NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.93 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz, H-4), 7.13 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz, H-5), 7.50-7.55 (m, 2H, H-6', H-5''), 7.61 (t, 1H, *J* = 1.1 Hz, H-2), 7.70-7.78 (m, 3H, H-2', H-5', H-4'), 8.13 (t, 1H, *J* = 2 Hz, H-6''), 8.43 (dd, 1H, *J* = 6.8, 2.8 Hz, H-2''), 9.15 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 9.22 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 52.74, 114.63, 117.42, 118.59, 118.80, 121.05, 122.03, 123.89, 125.82, 125.90, 129.41, 131.80, 132.16, 138.20, 139.98, 146.81, 152.50, 221.59.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  :?. Βρέθηκε : ?.

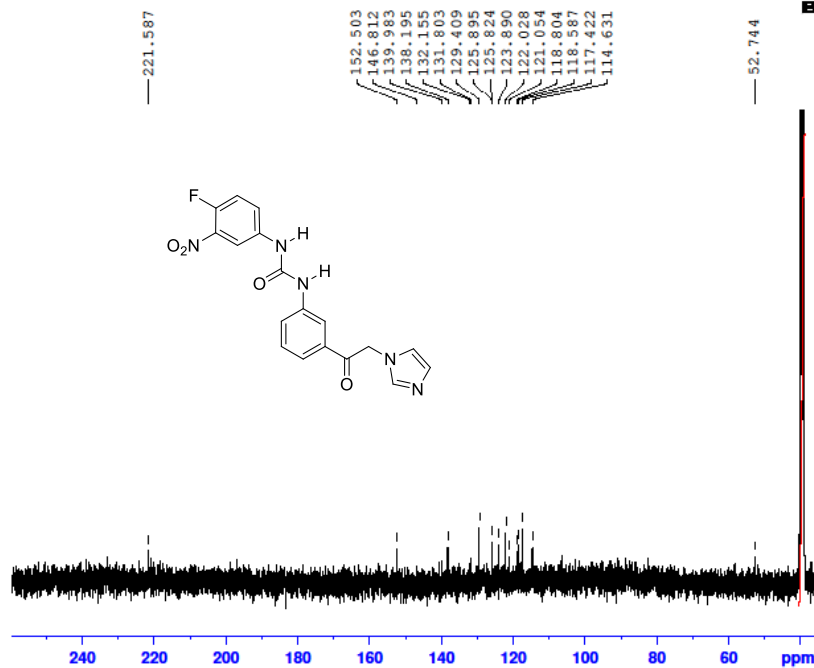
GVSA102@400 298K



```

NAME      CL_VANV00104
EXPNO     1
PROCNO    1
PROCMS0   1
Date_     2015111
Time      17.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm sml hnt-1h
PULPROG   zgpg30
SOLVENT   DMSO
NS        2500
DS        4
SOLVENT   DMSO
AQ        1.71
F2        400.146000
SFO2      400.146000
FIDRES    0.180000
AQRES     2.500000
RG         320
SFO1      125.762000
SFO2      400.146000
AQRES     42.400000
RGRES    1024.000
TE        300.2
SI        4.0000000
SI1       1
SOLVENT   DMSO-D6
CHCl3     0.20
H2O       0.10
PCL       1.00
  
```

GVSA102@400 298K

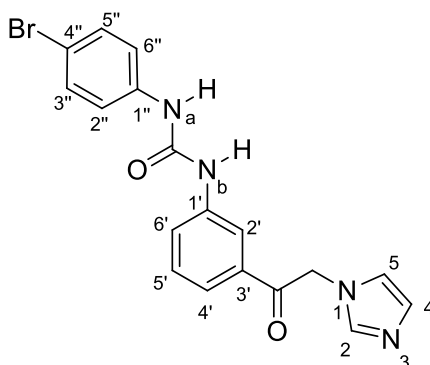


```

NAME      CL_VANV00104
EXPNO     1
PROCNO    1
PROCMS0   1
Date_     2015111
Time      15.37
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm sml hnt-1h
PULPROG   zgpg30
SOLVENT   DMSO
NS        2500
DS        4
SOLVENT   DMSO
AQ        1.71
F2        400.146000
SFO2      400.146000
FIDRES    0.180000
AQRES     2.500000
RG         320
SFO1      125.762000
SFO2      400.146000
AQRES     42.400000
RGRES    1024.000
TE        300.2
SI        4.0000000
SI1       1
SOLVENT   DMSO-D6
CHCl3     0.20
H2O       0.10
PCL       1.00
  
```

Εικόνα 59: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 235.

#### 10.4.7 Σύνθεση της *N*-(4-βρωμοφαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]-ουρίας 236



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-βρωμοανιλίνης (86 mg, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 14 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **236** (83 mg, 84%) υπό μορφή υποκίτρινων μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.23$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 5:1).

Σ.Τ: 199 °C (αποσυντίθεται)

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3392, 3114 (NH), 1706 (C=O), 1593 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

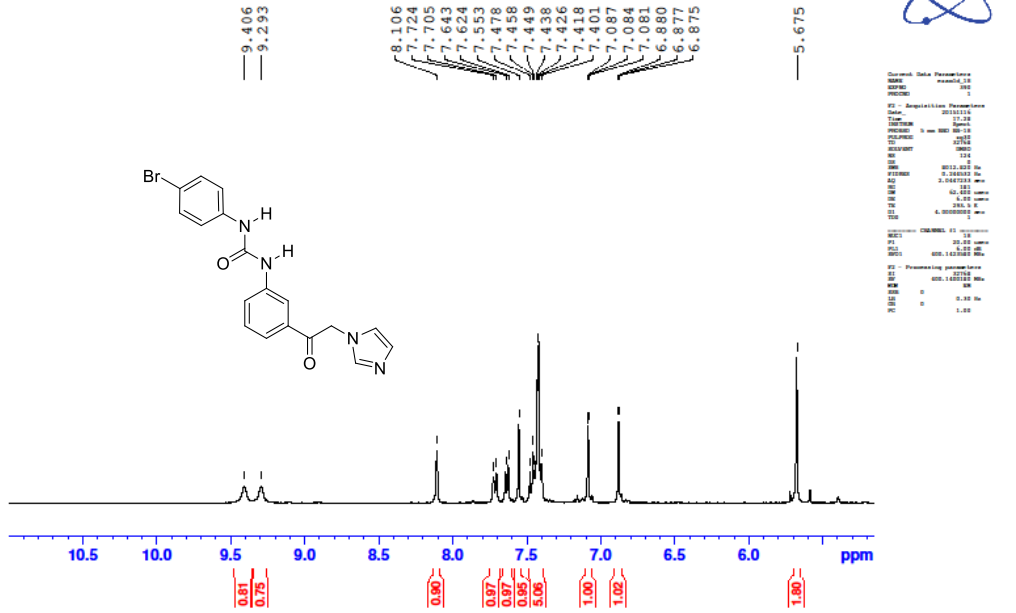
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-4), 7.08 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-5), 7.40-7.48 (m, 5H, H-6', H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7.55 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-2), 7.63 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, H-4'), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-5'), 8.10 (s, 1H, H-2'), 9.29 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 9.41 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 53.36, 114.08, 117.85, 121.04 (2C), 121.70, 122.39, 124.30, 128.60, 130.13, 132.26 (2C), 135.78, 139.12, 139.92, 141.18, 153.33, 194.21.

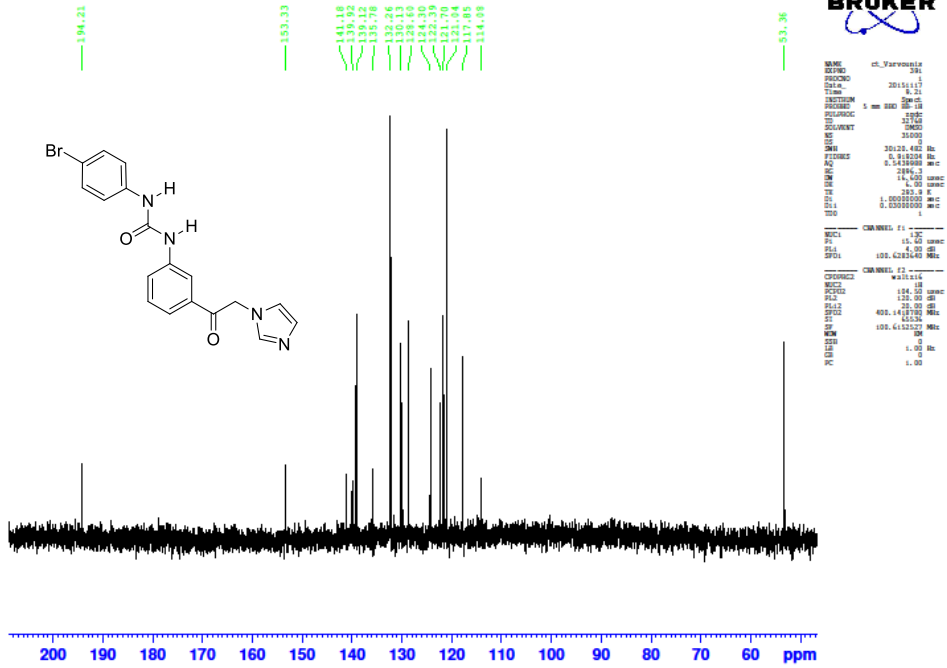
HRMS (ESI): m/z υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{15}BrN_4O_2$   $[M+H]^+$ :?. Βρέθηκε : ?.

Όπως προέκυψε από τα φάσματα δύο διαστάσεων HSQC, HMBC (Εικόνα 60b) έγινε η πλήρης ταυτοποίηση των ατόμων υδρογόνου και άνθρακα της ένωσης **236**, η οποία μάλιστα ταυτίζεται με την ταυτοποίηση που διεξήχθη από το υπολογιστικό πρόγραμμα  $^1H$  και  $^{13}C$  NMR του ACD Labs.

GVSA103@400 298K

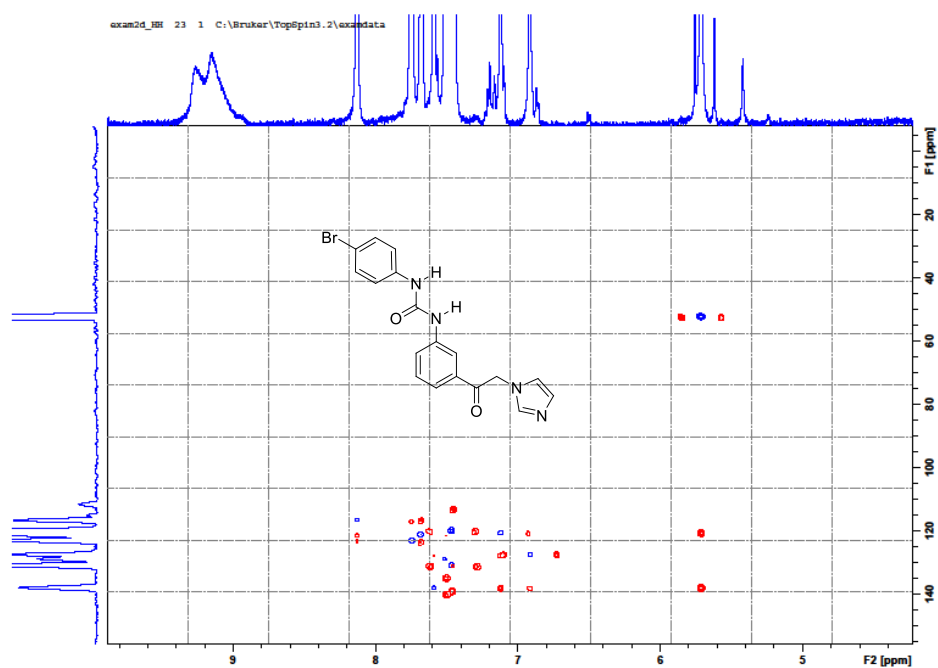
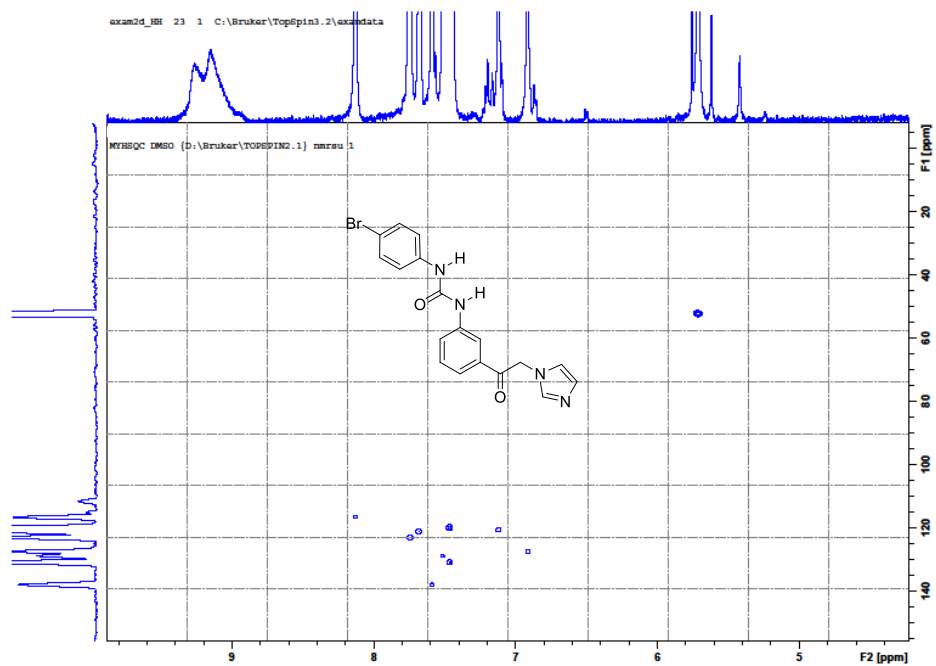


GVSA103@400 298K



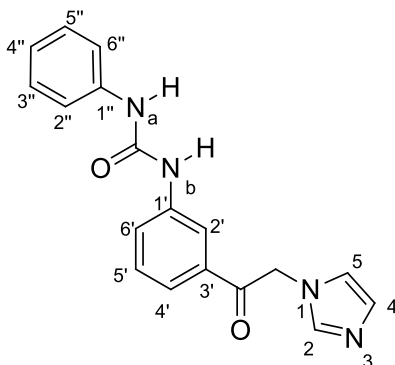
Εικόνα 60α: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 236.





**Εικόνα 60b:** (α) Φάσμα HSQC της ένωσης **236** στο οποίο υπάρχει αντιστοίχιση πρωτονίου και άνθρακα (C-H), (β) Φάσμα HMBC της ένωσης **236** στο οποίο υπάρχει αντιστοίχιση πρωτονίου με τους εγγύς άνθρακες (μέχρι 3 δεσμούς).

#### 10.4.8 Σύνθεση της *N*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]-*N'*-φαινυλο ουρίας 237



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην πρόσφατα απεσταγμένη ανιλίνη (86 mg, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 8 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **237** (69 mg, 86%) ως υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

$R_f = 0.18$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη 20:1).

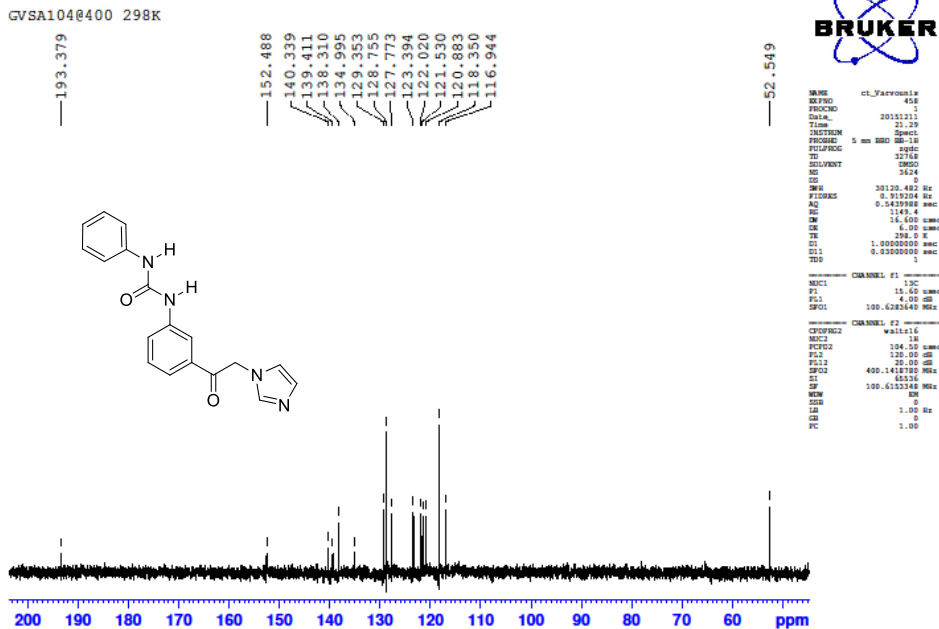
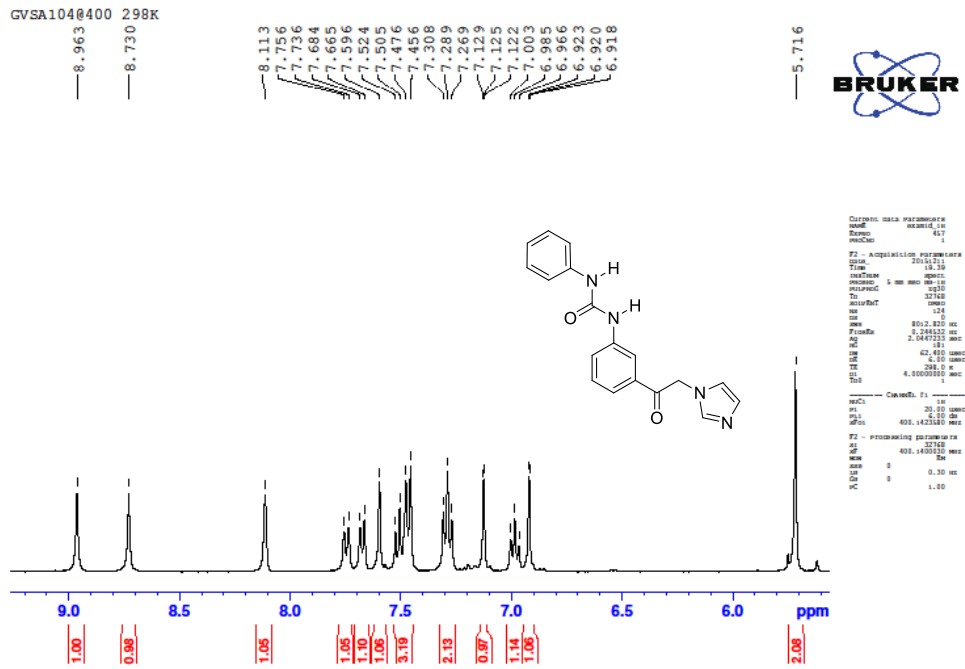
Σ.Τ: 184-185 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3336, 3292 (NH), 1701 (C=O), 1550 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-4), 6.98 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-4''), 7.12 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-5), 7.27-7.31 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.46-7.52 (m, 3H, H-6', H-2'', H-6''), 7.60 (t, 1H,  $J = 1.1$  Hz, H-2), 7.67 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-4'), 7.74 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-5'), 8.11 (s, 1H, H-2'), 8.73 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 8.96 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

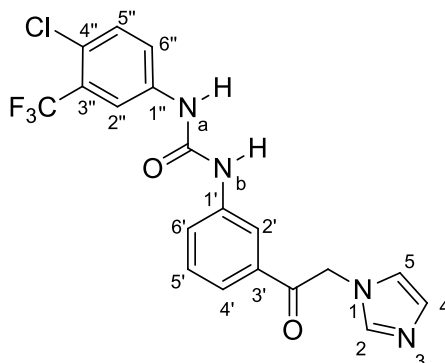
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 52.55, 116.94, 118.35 (2C), 120.88, 121.53, 122.02, 122.39, 127.77, 128.76 (2C), 129.35, 134.99, 138.31, 139.41, 140.34, 152.49, 193.38.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>:?. Βρέθηκε : ?.



Εικόνα 61: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 237.

#### 10.4.9 Σύνθεση της *N*-(4-χλωρο-3-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]ουρίας **238**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα 4-χλωρο-3-φθοροανιλίνης (98 mg, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (3 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 14 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης [διαλύτης έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη (40:1), (30:1)] δίνει την ένωση **238** (43 mg, 41%) ως υπόλευκο άμορφο στερεό.

$R_f = 0.12$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη 20:1).

Σ.Τ: 202-203 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο), υπολευκοί μικροκρύσταλλοι.

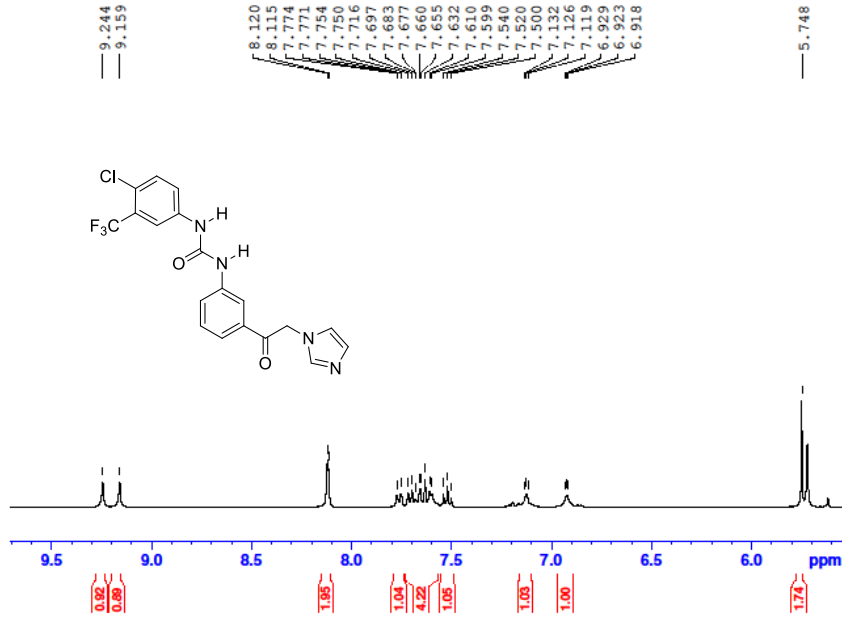
IR (KBr)  $\nu_{max}$ : 3432, 3355 (NH), 1722 (C=O), 1689 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-4), 7.12 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-5), 7.52 (t, 1H,  $J = 8$  Hz, H-5''), 7.60-7.72 (m, 4H, H-2, H-2', H-4', H-6'), 7.76 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.2$  Hz, H-5'), 8.11-8.12 (m, 2H, H-2'', H-6''), 9.16 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 9.24 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 54.86, 115.44, 116.89, 116.95, 117.41, 120.90, 122.03, 123.24, 123.86, 127.78, 129.39, 129.50, 131.99, 135.02, 138.31, 139.15, 139.87, 152.43, 193.36.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  :?. Βρέθηκε : ?.

GVSA105@400 298K

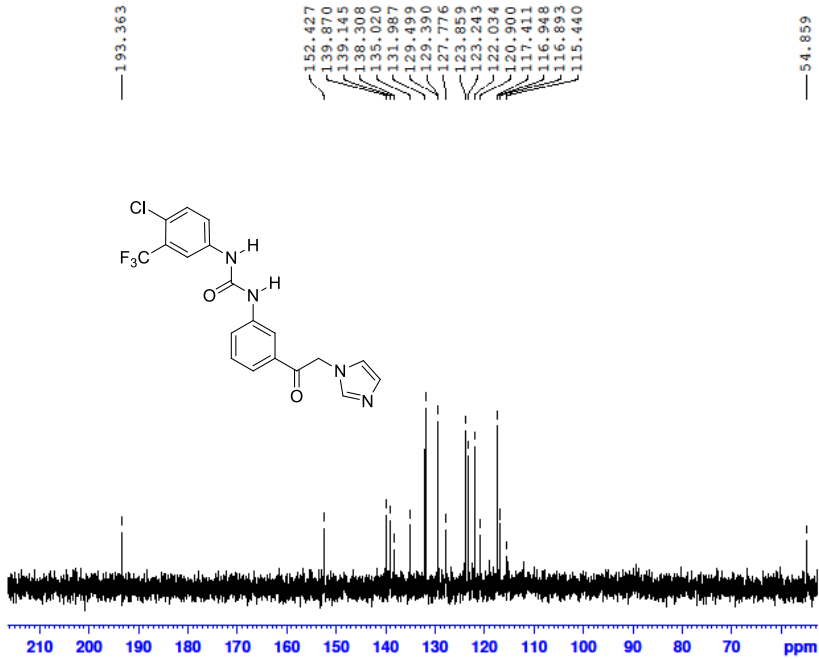


```

=====
Name: 238
ExpNo: 411
ProcNo: 1
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
F2 - Acquisition parameters
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
F2 - Processing parameters
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
=====
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====

```

GVSA105@400 298K



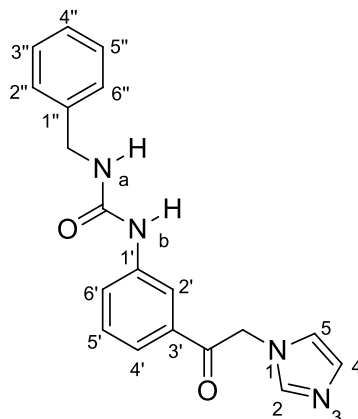
```

=====
Name: 238
ExpNo: 411
ProcNo: 1
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
F2 - Acquisition parameters
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
F2 - Processing parameters
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====
=====
Name: 238
Date_: 201112
Time: 11.11
Instrum: spect
Program: 1 sm waltz16
=====

```

Εικόνα 62: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 238.

#### 10.4.10 Σύνθεση της *N*-βενζυλο-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]ουρίας **239**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη βενζυλαμίνη (53 mg, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι όπου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **239** (78 mg, 93%) υπό μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.22$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

Σ.Τ: 179-180 °C.

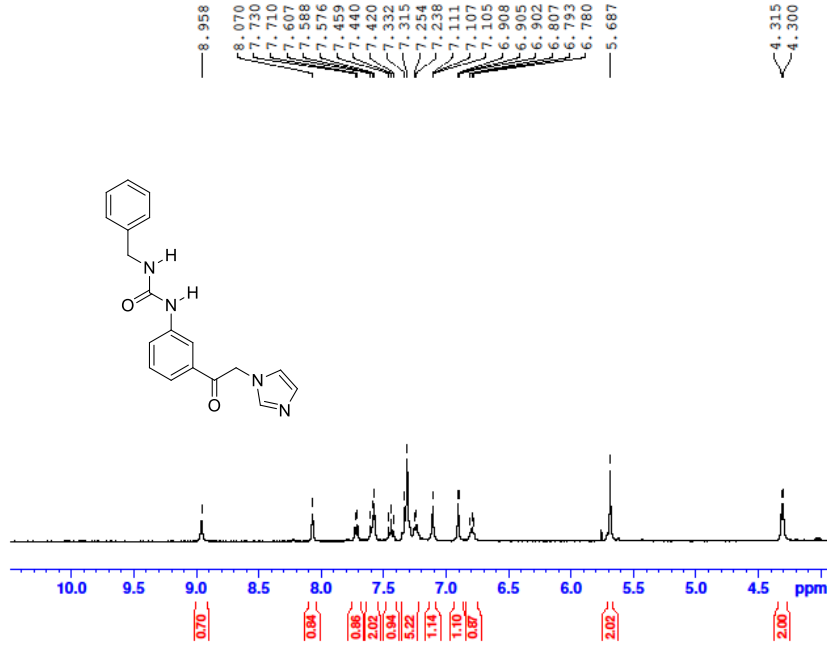
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3392, 3032 (NH), 1707 (C=O), 1688 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.31 (d, 2H,  $J = 6$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.79 (t, 1H,  $J = 5.2$  Hz, H-4), 6.91 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-5), 7.11 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz, H-2), 7.24-7.33 (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.44 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz, H-4'), 7.58-7.61 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.72 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-2'), 8.07 (s, 1H, N<sub>a</sub>-H), 8.96 (s, 1H, N<sub>b</sub>-H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 43.06, 52.75, 116.42, 120.79, 120.88, 122.86, 126.70, 127.08, 127.78 (2C), 128.26, 129.21, 129.25 (2C), 129.30, 138.30, 138.34, 176.49, 193.45.

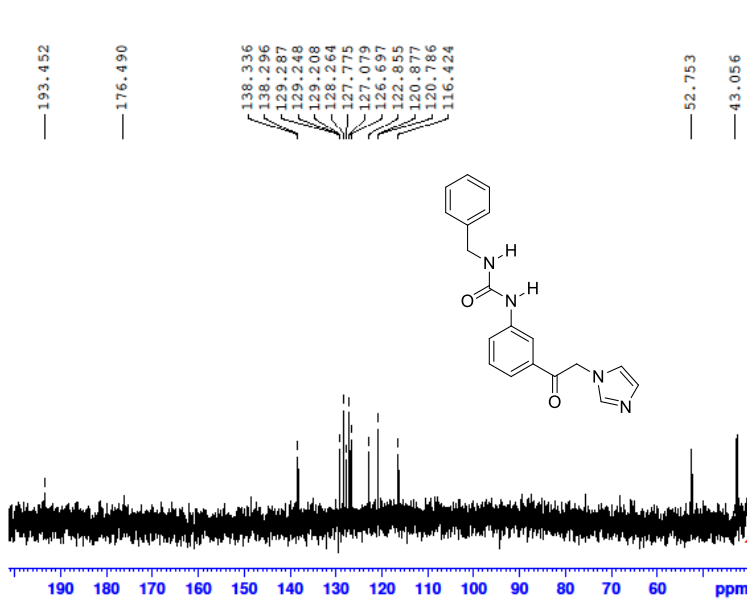
HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε : ?.

GVSA107@400 298K



Current Data Parameters  
 NAME exam1d\_1h  
 EXPNO 419  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20151126  
 Time 19.00  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 400  
 DS 0  
 SWH 8012.820 Hz  
 FIDRES 0.246312 Hz  
 AQ 2.047233 sec  
 RG 204  
 DW 62.400 usec  
 DE 14.00 usec  
 TE 300.3 K  
 SI 4.0000000 sec  
 TD0 1  
 ===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 15.00 usec  
 PL1 4.00 dB  
 SFO1 400.142360 MHz  
 F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 400.1400219 MHz  
 SF 0  
 WSW 0  
 LB 0  
 GB 0  
 PC 1.00

GVSA107@400 298K

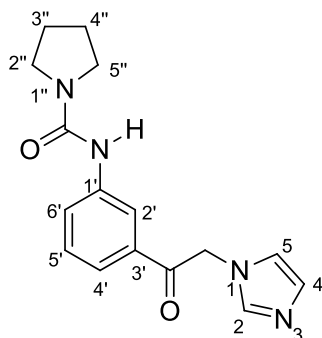


NAME exam1d\_1h  
 EXPNO 420  
 PROCNO 1  
 Date\_ 20151127  
 Time 9.43  
 INSTRUM spect  
 PROBRD 5 mm BBO BB-1H  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 32000  
 DS 0  
 SWH 30120.482 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 2298.8  
 DW 16.600 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 294.7 K  
 SI 1.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 1  
 ===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 15.60 usec  
 PL1 4.00 dB  
 SFO1 100.6283640 MHz  
 ===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 104.50 usec  
 PL2 120.00 dB  
 PL12 20.00 dB  
 SFO2 400.1418780 MHz  
 SI 65536  
 SF 100.6153348 MHz  
 WSW 0  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Εικόνα 63: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 239.



#### 10.4.11 Σύνθεση του *N*-{3-[2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]πυρρολιδιν-1-καρβοξαμίδιου 240



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη πυρρολιδίνη (36 mg, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **240** (64 mg, 86%) υπό μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.46$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 5:1).

Σ.Τ: 188-189 °C.

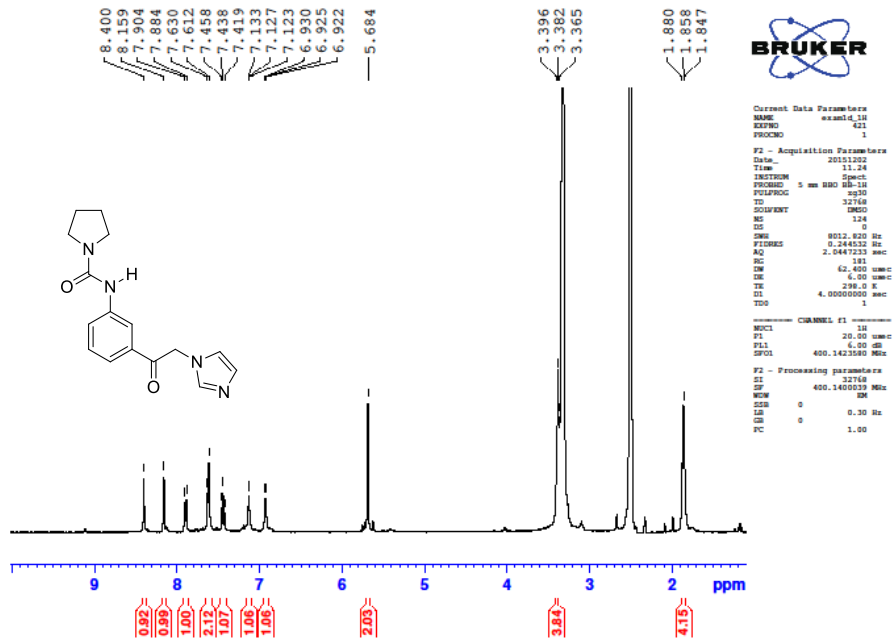
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3336 (NH), 1701 (C=O), 1633 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.84-1.88 (m, 4H, H-3'', H-4''), 3.37-3.40 (m, 4H, H-2'', H-5''), 5.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz, H-4), 7.13 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-5), 7.44 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H-6'), 7.61-7.63 (m, 2H, H-2', H-4'), 7.89 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, H-5'), 8.16 (s, 1H, H-2'), 8.40 (s, 1H, NH).

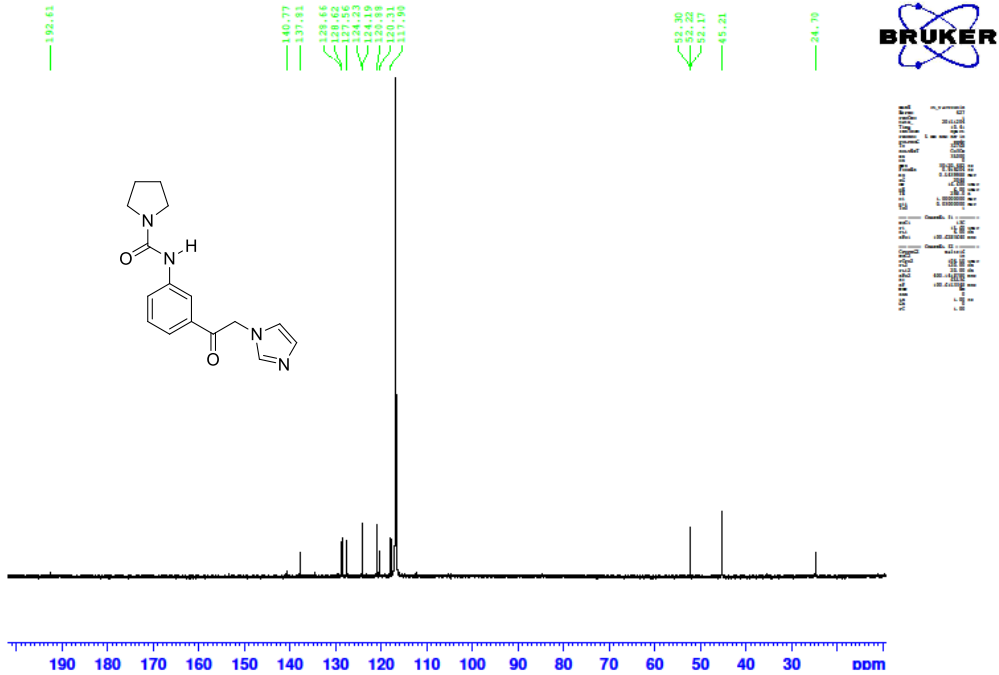
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$ : 24.70, 45.21, 52.17, 52.22, 52.30, 117.90, 120.31, 120.88, 124.19, 124.23, 127.56, 128.62, 128.66, 137.81, 140.77, 192.61.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>:?. Βρέθηκε : ?.

GVSA108@400 298K

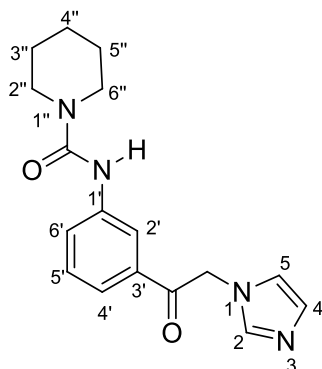


GVSA108@400 298K



Εικόνα 64: Φάσματα <sup>1</sup>H και <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 240.

#### 10.4.12 Σύνθεση του *N*-{3-[2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)φαινυλο]πιπεριδιν-1-καρβοξαμίδιου 236



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη πιπεριδίνη (43 mg, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα οξίνου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **241** (69 mg, 88%) υπό μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.23$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1).

Σ.Τ: 175-176 °C.

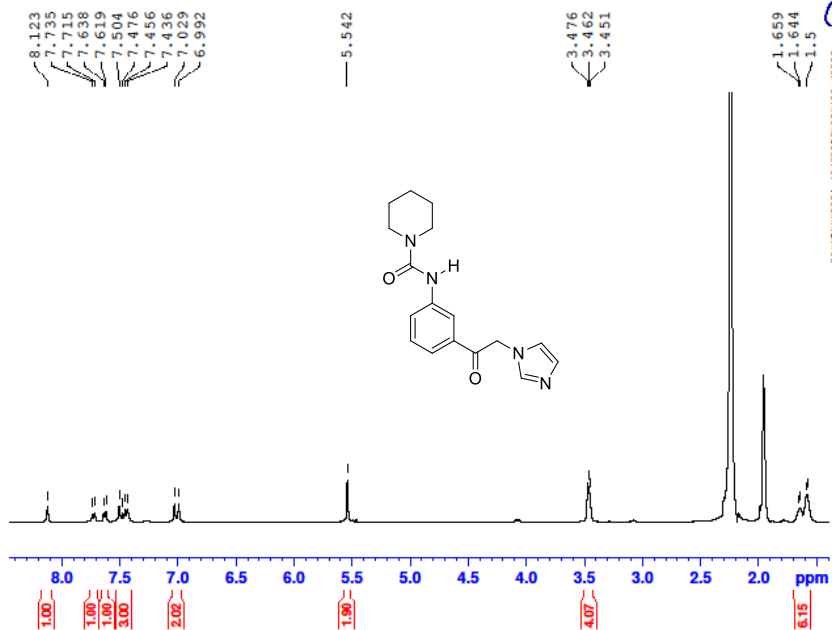
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3425 (NH), 1701 (C=O), 1643 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 1.59-1.66 (m, 6H, H-3'', H-4'', H-5''), 3.45-3.48 (m, 4H, H-2'', H-6''), 5.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.0 (m, 2H, H-4, H-5), 7.44 -7.50 (m, 3H, H-2, H-4', H-6'), 7.62 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-5'), 7.72 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz, H-2'), 8.12 (s, 1H, NH).

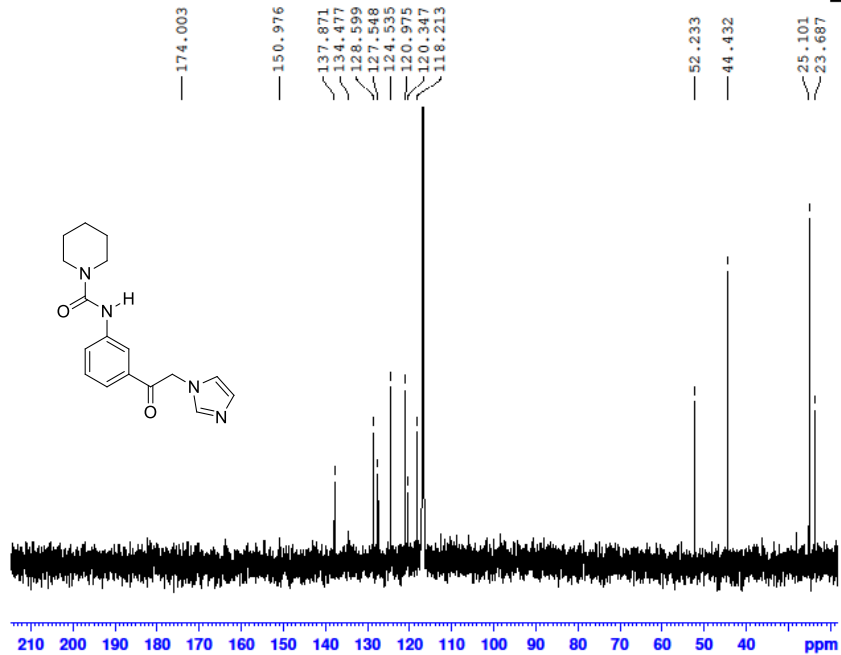
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 23.69, 25.10 (2C), 44.43 (2C), 52.23, 118.21, 118.35, 120.35, 124.54, 124.59, 127.55, 128.60, 134.48, 137.87, 150.98, 174.00.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : ?. Βρέθηκε : ?.

GVSA109@400 298K

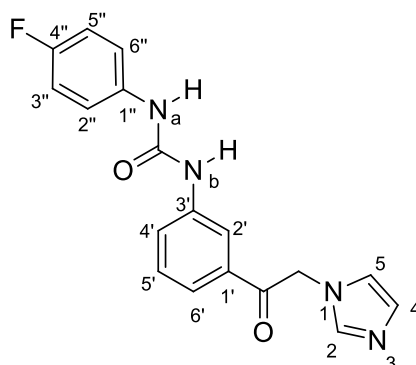


GVSA109@400 298K



Εικόνα 65: Φάσματα  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$ -NMR της ένωσης 241.

#### 10.4.13 Σύνθεση της *N*-(4-φθοροφαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλοακετυλο)-φαινυλο]ουρίας **242**



Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **224** (50 mg, 0.25 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.07 mL, 0.50 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 0 °C, διάλυμα τριφωσγενίου (25 mg, 0.084 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή την θερμοκρασία για 2 ώρες και κατόπιν προστίθεται πρόσφατα απεσταγμένη 4-φθοροανιλίνη (56 mg, 0.50 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC μέχρι ότου να μην υπάρχει άλλη αρχική ένωση. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (17 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με άνυδρο θεικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο δίνει την ένωση **242** (71 mg, 84%) υπό μορφή μπεζ μικροκρυστάλλων.

$R_f = 0.12$  (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 10:1).

Σ.Τ: 195 °C.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3348, 3153 (NH), 1708 (C=O), 1595 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.92 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz, H-4), 7.10-7.14 (m, 3H, H-5, H-3'', H-5''), 7.47-7.51 (m, 3H, H-6', H-2'', H-6''), 7.59 (s, 1H, H-2), 7.66 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-4'), 7.75 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-5'), 8.13 (s, 1H, H-2'), 9.06 (s, 1H, NH), 9.26 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 53.54, 115.12, 115.34, 116.99, 120.08 (2C), 120.16, 120.87, 121.47, 123.43 (2C), 127.80, 129.31, 134.99, 138.31, 140.50, 152.69, 193.41.

HRMS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: ?. Βρέθηκε : ?.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αρχικά διερευνήθηκε η σύνθεση της *N*-(4-μεθοξυφαινυλο)-*N'*-[3-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]ουρίας **151**, του 2-μεθυλο-*N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]υδραζίνη καρβοξαμιδίου **152** και του *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]πυρρολιδίνη-1-καρβοξαμιδίου **153**. Η ένωση κλειδί για την σύνθεση των ενώσεων αυτών είναι η (2-αμινοφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **149**, η οποία με την προσθήκη 1/3 ισοδύναμου τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης ως βοηθητική βάση σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, ακολουθούμενη από την προσθήκη 2 ισοδύναμων της κατάλληλης πυρηνόφιλης αμίνης έδωσε τις *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένες ουρίες **151**, **152** και **153** σε απόδοση 50%, 82% και 89%, αντίστοιχα. Αυτές οι συνθήκες αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν παλαιότερα σε αυτό το εργαστήριο για την σύνθεση αναλόγων *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών. Λόγω της μέτριας απόδοσης της ένωσης **151** έλαβε χώρα και μια εναλλακτική πορεία η οποία περιείχε τη σύνθεση του καρβαμιδικού εστέρα **150** και στη συνέχεια αντίδραση με *p*-μεθοξυανιλίνη. Αυτή η εναλλακτική πορεία φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική, δεδομένου ότι η ένωση **151** ελήφθη σε 64% απόδοση.

Στη συνέχεια συντέθηκαν οι ενώσεις 5-[2-([(4-μεθοξυφαινυλο)αμινο]καρβονυλο)αμινο]βενζόυλο]-1*H*-πυρρολ-2-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **164** και 5-[2-([(4-μεθοξυφαινυλο)αμινο]καρβονυλο)αμινο]βενζόυλο]-1*H*-πυρρολ-2-καρβοξυλικό οξύ **155**. Πρώτα συντέθηκε ο εστέρας **164** και έπειτα ακολούθησε η υδρόλυση προς το καρβοξυλικό οξύ **155**. Η πορεία ξεκίνησε με την χωροεκλεκτική τριχλωροακετυλίωση του 1*H*-πυρρολίου στη θέση 2 ακολουθούμενη από εστεροποίηση προς το 1*H*-πυρρολο-2-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **158**, σε απόδοση 86%. Ο εστέρας **158** υποβλήθηκε σε Friedel-Crafts ακυλίωση με χλωρίδιο του 2-νιτροβενζοϊκού οξέος με χρήση  $ZnCl_2$  ως οξύ κατά Lewis, σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο. Προέκυψαν 2 συντακτικά ισομερή, οι νίτρο κετόνες **159** και **160**, οι οποίες διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης σε αποδόσεις 17% και 41%, αντίστοιχα. Ακολούθησε αναγωγή της νίτρο κετόνης **159** προς την άμινο κετόνη **161** σε 87% απόδοση, με καταλυτική υδρογόνωση καθώς ο επταένυδρος θειικός σίδηρος απέτυχε να ανάγει την νίτρο ομάδα σε άμινο ομάδα. Στο σημείο αυτό έγιναν τρεις προσπάθειες για τη σύνθεση της *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένης ουρίας **164**. Η πρώτη πορεία περιελάμβανε την πλέον καθιερωμένη μέθοδο, της χρήσης τριφωσγενίου, τριαιθυλαμίνης ως βοηθητικής βάσης και ακολούθως *p*-μεθοξυανιλίνης. Με αυτή την μέθοδο η ένωση **164** απομονώθηκε σε απόδοση 43%. Η

χαμηλή απόδοση αυτής της ένωσης ήταν η αιτία που διερευνήθηκε μια δεύτερη πορεία, δηλαδή η μετατροπή της άμινο κετόνης **161** στο 5-{2-[(φαινοξυκαρβονυλο)αμινο]βενζούλο}-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικό μεθυλεστέρα, κατ' αναλογία με τον καρβαμιδικό εστέρα **150**, ακολουθούμενη από την αντίδραση με *p*-μεθοξυανιλίνη. Η τελευταία αντίδραση απέτυχε δίνοντας την αρχική άμινο κετόνη **161**. Η τρίτη προσπάθεια αφορούσε στο πρώτο βήμα τη μετατροπή της άμινο κετόνης **161** στην ισοκυανική ένωση **163** και στο δεύτερο βήμα προσθήκη *p*-μεθοξυανιλίνης για να οδηγήσει στην ένωση **164**. Η αντίδραση αυτή αποδείχθηκε ανεπαρκής εφόσον η ένωση **163** απομονώθηκε σε απόδοση μόλις 17%, έπειτα από χρωματογραφία στήλης. Τελικά η ουρία του καρβοξυλικού οξέος **155** προέκυψε μετά από υδρόλυση του εστέρα της ουρίας **164** παρουσία ανθρακικού καλίου σε 15% υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος και αιθανόλη, σε απόδοση 24%. Δυστυχώς η αντίδραση αυτή δεν παρουσίασε μετρήσιμη επαναληψιμότητα.

Προς το τέλος της πειραματικής διαδικασίας της διατριβής αυτής επιλέχθηκε μια διαφορετική αρχική ένωση για τη σύνθεση *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών, δηλαδή, η 2-βρωμο-1-(2-αμινοφαινυλο)αιθανόνη **200**. Κάνοντας χρήση των παραγώγων του 1*H*-πυρρολίου **157**, **158**, **190**, **201-203**, **220** και το 1*H*-ιμιδαζόλιο **221** η πυρηνόφιλη υποκατάσταση στο άλκυλο βρωμίδιο **200** είχε ως αποτέλεσμα την σύνθεση των αντίστοιχων άμινο κετονών **192**, **196**, **204-208** και **209**. Εφαρμόζοντας τις καθιερωμένες συνθήκες αντίδρασης στην άμινο κετόνη **192** δηλαδή χρήση 1/3 ισοδύναμου τριφωσγενίου, 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης ως βοηθητική βάση και 2 ισοδύναμων *p*-μεθοξυανιλίνης ή πυρρολιδίνης, οδήγησε σε καρβονυλίωση της άμινο ομάδας σε ισοκυανική ομάδα και ενδομοριακή προσθήκη της ομάδας της ενόλης σε αυτή, με αποτέλεσμα την απομόνωση ρακεμικού μίγματος της κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης **194**. Η αντίδραση λειτούργησε πολύ καλά κατά την αντίδραση των άμινο κετονών **192**, **196**, **204-209** με 1 ισοδύναμο τριφωσγενίου, 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης ως βοηθητική βάση για να δώσει ρακεμικά μίγματα των κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών **194**, **199**, **212-217** και **219**. Αυτή η κατά τύχη αντίδραση αποτελεί μία νέα σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών.

Σε μια ακόμη προσπάθεια σύνθεσης νέων *N,N'*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών επιλέχθηκε μια διαφορετική πρόδρομη ένωση κλειδί, η 1-(3-αμινοφαινυλο)-2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη **224**. Το σημαντικό χαρακτηριστικό σε αυτή την ένωση είναι ότι οι δύο υποκατάστατες του φαινυλικού δακτυλίου είναι σε θέση μετά το ένα προς το άλλο, ούτως ώστε να μην υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ τους μετά το στάδιο της καρβονυλίωσης. Ως εκ τούτου, η αντίδραση της άμινο κετόνης **224** με 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου και 2 ισοδύναμα



τριαθυλαμίνης ως βοηθητική βάση, ακολουθούμενη από την προσθήκη 2 ισοδύναμων ανιλίνης **229**, παράγωγα ανιλίνης **225-228**, **230**, **232**, βενζυλαμίνη **231**, πυρρολιδίνη **83** ή πιπεριδίνη **71c**, έδωσε τις νέες *N,N'*-διαρυλο υποκατεστημένες ουρίες **237**, **233-236**, **238**, **242** και **239-241**, αντίστοιχα.

## SUMMARY

In the present thesis the first compounds to be synthesised were *N*-(4-methoxyphenyl)-*N'*-[3-(1*H*-pyrrol-2-ylcarbonyl)phenyl]urea **151**, 2-methyl-*N*-[2-(1*H*-pyrrol-2-ylcarbonyl)phenyl]hydrazine carboxamide **152** and *N*-[2-(1*H*-pyrrol-2-ylcarbonyl)phenyl]pyrrolidine-1-carboxamide **153**. The key compound for the synthesis of these *N,N'*-diaryl substituted ureas is (2-aminophenyl)(1*H*-pyrrol-2-yl)methanone **149** which was treated with 1/3 equivalent of triphosgene and 2 equivalents of triethylamine as an auxiliary base in dry tetrahydrofuran, followed by the addition of two equivalents of an appropriate nucleophilic amine. Compounds **151**, **152** and **153** were obtained in 50%, 82% and 89% yield, respectively. These reaction conditions were used previously in this laboratory for the synthesis of several analogous *N,N'*-diaryl substituted ureas. Due to the moderate yield of compound **151** an alternative route was sought which involves the synthesis of carbamate **150** and then reaction with *p*-anisidine. This alternative route appeared to be more effective since compound **151** was obtained in 64%. The following compounds were also synthesised, methyl 5-[2-({[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl}amino)benzoyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxylate **164** and 5-[2-({[(4-methoxyphenyl)amino]carbonyl}amino)benzoyl]-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid **155**. First the ester **164** was synthesised followed by hydrolysis to carboxylic acid **155**. The synthetic route to **164** involves the regioselective trichloroacetylation of 1*H*-pyrrole at position 2 followed by esterification to methyl 1*H*-pyrrole-2-carboxylate **158**, in 86% yield. This ester underwent Friedel-Crafts acylation with 2-nitrobenzoyl chloride in the presence of ZnCl<sub>2</sub> as Lewis acid catalyst and 1,2-dichloroethane as solvent to afford nitro ketone structural isomers **159** and **160**, that were separated by column chromatography in 17% and 41% yield, respectively. Nitro ketone **159** was reduced to amino ketone **161** in 87% yield by catalytic hydrogenation, since reduction with ferrous sulfate heptahydrate and 25% aqueous ammonia was ineffective. At this point three different routes were attempted for the synthesis of *N,N'*-diaryl substituted urea **164**. In the first route, amino ketone **161** was exposed to the established method of using triphosgene and the auxiliary base triethylamine followed by an appropriate nucleophilic amine which in this case is *p*-methoxyaniline. By this method compound **164** was obtained in 43% yield. The low yield of this compound was the reason for investigating a second route, that is the conversion of amino ketone **161** into methyl 5-{2-[(phenoxy-carbonyl)-amino]benzoyl}-1*H*-pyrrole-2-carboxylate, by analogy to carbamate **150**, followed by reaction with *p*-methoxyaniline. The latter reaction failed and gave instead starting amino

ketone **161**. In the third route, there was an attempt to convert amino ketone **161** into isocyanate **163** in a first step and then add *p*-methoxyaniline in a second step that would lead to compound **164** was insufficient since isocyanate **163** was obtained, after column chromatography, in only 17% yield. Furthermore, target carboxylic acid **155** was obtained in only 24% yield by hydrolysing methyl ester **164** in an aqueous solution of potassium carbonate and ethanol followed by careful neutralisation with 15% hydrochloric acid. Unfortunately this reaction could not be repeated in a measurable yield.

Towards the end of the laboratory work for this thesis, a different starting material was prepared for the synthesis of *N,N'*-diaryl substituted ureas, namely, 2-bromo-1-(2-aminophenyl)ethanone **200**. Using 1*H*-pyrrole derivatives **157**, **158**, **190**, **201-203**, **220** and 1*H*-imidazole **221** nucleophilic substitution on alkyl bromide **200** resulted in the synthesis of the respective amino ketones **192**, **196**, **204-208** and **209**. Using the established standard conditions on amino ketone **192**, that is 1/3 equivalent of triphosgene and 2 equivalents of triethylamine as an auxiliary base, followed by the addition of two equivalents of *p*-methoxyaniline or pyrrolidine, resulted in carbonylation of the amino group to an isocyanate group and intramolecular addition by the enol group (page 82, Scheme 56a) leading to the isolation of a racemic mixture of quinolone-2,4(1*H*,3*H*)-dione **194**. The reaction worked perfectly well by treating amino ketones **192**, **196**, **204-209** with 1 equivalent of triphosgene and 2 equivalents of triethylamine as an auxiliary base to give racemic mixtures of quinolone-2,4(1*H*,3*H*)-diones **194**, **199**, **212-217** and **219**. This by chance reaction constitutes a novel synthesis of 3-substituted quinolone-2,4(1*H*,3*H*)-diones.

In yet another effort to synthesise novel *N,N'*-diaryl substituted ureas, a key precursor was chosen, namely, 1-(3-aminophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanone **224**. The important feature in this compound is that the two substituents of the phenyl ring are at meta position to each other so that there can be no interaction between them after the carbonylation step. Therefore, reaction of amino ketone **224** with 1/3 equivalent of triphosgene and 2 equivalents of triethylamine as an auxiliary base, followed by the addition of two equivalents of aniline **229**, aniline derivatives **225-228**, **230**, **232**, benzylamine **231** pyrrolidine **83** or piperidine **71c**, afforded novel *N,N'*-diaryl substituted ureas **237**, **233-236**, **238**, **242** and **239-241**, respectively.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brugnatelli, G.; Fiz, G., *Ann. Chim. Phys.* **1818**, 8, 201.
2. Shodhganga.inflibnet.ac.in:8080/jspui/bitstream/10603/3033/7/07\_chapter1.pdf
3. [www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/02.09](http://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/02.09)
4. [www.theasis.gr/ευζην/υγεία/156-αντικαταθληπτικά](http://www.theasis.gr/ευζην/υγεία/156-αντικαταθληπτικά)
5. [www.farmakotrimmata.gr/2012/08/prozac.html](http://www.farmakotrimmata.gr/2012/08/prozac.html)
6. <https://el.wikipedia.org/wiki/κεφαλοσπορίνες>
7. <https://el.wikipedia.org/wiki/όπιο>
8. Koike, H.; Asai, F.; Sugidachi, A.; Kimura, T.; Inoue, T.; Nishino, S.; Tsuzaki, Y. US 5288726 A, **1994**.
9. Pan, X.; Huang, R.; Zhang, J.; Ding, L.; Li, W.; Zhang, Q.; Liu, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5364.
10. Ataka, K. U.; Miyata, H.; Kono, M.; Yokota, N.; Yamamoto, Y. EP 0785205 B1, **2002**.
11. Ahmed, K. M.; Sanikommu, S. R.; Antyakula Pudi, B. R.; Sanganabhatla, S. WO2010070677 A2, **2010**.
12. Hajicek, J.; Stepankova, H. EP2176269 B1, **2011**.
13. Li, J. J.; Johnson, D. S.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D. *Contemporary drug synthesis*, Wiley-Interscience: New Jersey, **2014**.
14. Wang, L.; Shen, J.; Tang, Y.; Chen, Y.; Wang, W.; Cai, Z.; Du, Z. *Org Process. Res. Dev.* **2007**, 11, 487.
15. Lokeswara, R. M.; Raghupathi, R. A.; Goverdhan, G.; Mukkanti, K.; Rakeshwar, B. *Der Pharma Chemica* **2012**, 4, 479.
16. <https://en.wikipedia.org/wiki/Urea/pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/urea#section=top>
17. <https://en.wikipedia.org/wiki/Elinogrel>
18. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178048](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178048)
19. Vauthey, I.; Valot, F.; Gozzi, C.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 4, 634.
20. Liu, Q.; Luedtke, N. W.; Tor, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1445.

21. Lee, S. H.; Matsushita, H.; Clapham, B.; Janda, K. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3439.
22. Bridgeman, E.; Tomkinson, N. C. O. *Synlett* **2006**, 243.
23. Boileau, S.; Bouteiller, L.; Laupretre, F.; Lortie, F. *New. J. Chem.* **2000**, *24*, 845.
24. Mane, M.; Balaskar, R.; Gavade, S.; Pabrekar, P.; Mane, D. *Arabian Journal of Chemistry*. **2013**, *6*, 423.
25. Jamir, L.; Khatun, N.; Patel, B. K. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 447.
26. Nunes, F. M.; Barros-Filho, B. A.; Oliveira, M. C. F.; Mattos, M. C.; Andrade-Neto, M.; Barbosa, F. G.; Mafezoli, J.; Montenegro, R. C.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Galetti, F. C. S.; Silva, C. L.; Souza, A. O. *Nat. Prod. Commun.* **2006**, *1*, 313.
27. Ito, C.; Murata, T.; Kato, M.; Suzuki, N.; Wu, T.-S.; Kaneda, N.; Furukawa, H.; Itoigawa, M. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 775.
28. Wiggins, L. F.; James, J. W.; Temple, R. W. US Patent 3133928, 1964.
29. Seong, C.; Park, N.; Jung, Y.; Choi, J.; Park, W.; Cho, H.; Kong, J.; Jung, D.; Kang, S.; Song, S.; Kwark, K. US Patent 20060084676, 2006.
30. Sheradsky, T.; Itzhak, N. *J. Chem. Soc. Perkin, Trans.* **1986**, *1*, 13.
31. Bergman, J.; Brynolf, A.; Vuorinen, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3689.
32. Evans, A. R.; Martin, R.; Taylor, G. A.; Yap M. C. H. *Chem. Soc. Perkin, Trans.* **1987**, *1*, 1635.
33. Zikou, L. C.; Markopoulou, O. I. *Synthesis* **2008**, *12*, 1861.
34. Seong, C. M.; Park, W. K.; Park, C. M.; Kong, J. Y.; Park, N. S. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 738.
35. Bunce, R. A.; Nammalwar, B. *Organic Preparations and Procedures International* **2010**, *42*, 557.
36. Mao, Y.; Lin, N.; Tian, W.; Han, X.; Han, X.; Huang, Z.; An, J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1346.
37. Kafka, S.; Proisl, K.; Kasparkova, V.; Urankar, D.; Kimmel, R.; Kosmrlj, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10826.
38. Dighe, S. U.; Mukhopadhyay, S.; Kolle, S.; Kanojiya, S.; Batra, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10926.

39. Ngwendson, J. N.; Atemnkeng, W. N.; Schultze, C. M.; Banerjee, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4085.
40. Vogel, A.I. et al "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5th Edition)".
41. Saavedra, J. Z.; Resendez, A.; Rovira, A.; Eagon, S.; Haddenham, D.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 221.
42. Hudlicky, M. *Reduction in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Limited: Toronto, **1984**.
43. Cheng, P.; Jiang, Z. Y.; Wang, R. R.; Zhang, X. M.; Wang, Q.; Zheng, Y. T.; Zhou, J.; Chen, J. J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4476.
44. Wang, G.; Beigelman, L.; Truong, A.; Napolitano, C.; Andreotti, D.; He, H. WO2014037184 A1, **2013**.
45. Reddy, K. T.; Kumar, K. S.; Omprakash, G.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1387.
46. Rotas, G. Ph.D Thesis **2005**, Ioannina.
47. Llopard, C.C.; Joule, J. A. *ARKIVOC* **2004**, 20.
48. Wang, N.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4103.
49. Nicolaou, K.; Claremon, D. A.; Papahadjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647.
50. Greenhouse, R.; Ramirez, C.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2961.
51. Zhang, L.; Xia, W.; Wang, B.; Luo, Y.; Lu, W. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3140.
52. Hron, R.; Jursic, B. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1540.
53. Bailey, D. M.; Johns, R. E.; Albertson, N.F. *Org. Synth.* **1971**, *51*, 100.
54. Schmuck, C.; Geiger, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8898.
55. Schmuck, C.; Bickert, V.; Merschky, M.; Geiger, L.; Rupprecht, D.; Dudaczek, J.; Wich, P.; Rehm, T.; Machon, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 324.
56. Dimaki, V. M.Sc. Thesis **2011**, Ioannina.
57. Kimbaris, A. Ph.D. Thesis **2000**, Ioannina.
58. Kurita, K.; Matsumura, T.; Iwakura, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2071.
59. Katritzky, A. R.; Zhang, S.; Soares, A.; Wang, M. *ARKIVOC* **2001**, 54.
60. Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Bossa, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 151.

61. Koriatopoulou, K. M.Sc. Thesis **2007**, Ioannina.
62. Karousis, N. Ph.D. Thesis **2003**, Ioannina.
63. Jaramillo, D.; Liu, Q.; Aldrich-Wright, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8151.
64. Kakushima, M.; Hamel, P.; Frenette, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214.
65. Garrido, D. A.; Buldain, G.; Ojea, M. I.; Frydman, B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 403.
66. Floyd, D. M.; Moquin, R. V.; Atwal, K. S.; Ahmed, S. Z.; Spergel, S. H.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5572.
67. Noland, W. E.; Baude, F.J. *Org. Synth.* **1973**, *53*, 567.
68. Mandadapu, A. K.; Kumaresan, K.; Arora, A.; Gauniyal, H. M.; Kundu, B. *Synthesis* **2010**, 4087.
69. Anderson, H.J.; Lee, S. F. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 409.
70. Koriatopoulou, K.; Karousis, N.; Varvounis, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10009.
71. Koh, H. J.; Han, K. L.; Lee, H. W.; Lee, I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4706.
72. Kalendra, D. M.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1596.
73. Ruggli, P.; Reichwein, H. *Helv. Chim. Acta.* **1937**, *20*, 913.
74. Khabnadideh, S.; Rezaei, Z.; Khalafi-Nezhad, A.; Bahrinajafi, R.; Mohamadi, R.; Farrokhrooz, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2863.
75. Singh, K. K.; Joshi, S.; Mathela, C, S. *Ind. J. Chem.* **2011**, *50B*, 196.
76. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.
77. Karousis, N.; Varvounis, G. *ARKIVOC* **2008**, 124.
78. Silverstein, R. M.; Ryskiewicz, E. E.; Willard, C. *Org.Synth. Coll.Vol. 4*, 831.
79. Wang, E. C.; Lin, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4047.
80. Simmen, K. A.; Lin, T. I.; Lenz, O.; Surleraux, D. L. N. G.; Raboisson, P. J. M. B. WO2006035061 A1, **2006**.
81. Orfanidou, A. M.Sc. Thesis **2016**, Ioannina.