



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης: 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αζωμεθινικών
υλιδίων στο φουλλερένιο C₆₀ και οξειδωτική κυκλοπροσθήκη παρα-
υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών**

Μάνθος Γεώργιος

Χημικός

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Ιωάννινα 2016



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης: 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αζωμεθινικών
υλιδίων στο φουλλερένιο C₆₀ οξειδωτική κυκλοπροσθήκη παρα-
υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών**

Μάνθος Γεώργιος

Χημικός

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Ιωάννινα 2016

Ημερομηνία αίτησης του Μάνθου Γεωργίου-....-....

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ:

Σκομπρίδης Κωνσταντίνος

Θέμα: <<Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης: 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αζωμεθινικών υλιδίων στο φουλλερένιο C₆₀ και οξειδωτική κυκλοπροσθήκη παρα-υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών.>>

ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.:

1. Σκομπρίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής
2. Θεωδόρου Βασιλική, Καθηγήτρια
3. Σίσκος Μιχαήλ, Καθηγητής

Έγκριση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στις-....-....

Η Πρόεδρος του Τμήματος Χημείας

Λέκκα Μαρία Ελένη, καθηγήτρια

Η Γραμματέας του Τμήματος

Ζωή Βαλεντίνα Βαμβέτσου

*Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή
αφιερώνεται
στη μνήμη του Καθηγητή-Φίλου μου
Ιωάννη Ελεμέ*

Ευχαριστίες

Ήταν καλοκαίρι του 2008, σε ένα οικογενειακό ταξίδι στη Παναγία την Προυσιώτισσα, όταν έμαθα πως κατά 99% έχω περάσει στο Χημικό τμήμα των Ιωαννίνων, μετά από μια κοπιαστική σχολική χρονιά. Το ταξίδι μόλις είχε ξεκινήσει...

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας Χ3-127 του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τη περίοδο Μάρτιος 2014-Φεβρουάριος 2016. Ο τίτλος της είναι <<Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης: 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αζωμεθινικών υλιδίων στο φουλλερένιο C₆₀ και οξειδωτική κυκλοπροσθήκη παρα-υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών>>.

Οι ευχαριστίες είναι αναπόσπαστο κομμάτι κάθε διατριβής, αλλά αυτό που δεν μου άρεσε ποτέ, είναι ότι πρέπει ο συγγραφέας να μην ξεχάσει κανέναν! Πολλές φορές αυτοί που δεν αναφέρονται, έχουν συνδράμει τα μέγιστα..

Καλώς ή κακώς στη ζωή έρχονται αλλαγές, άλλοτε αναπάντεχες, στις οποίες όμως πρέπει να προσαρμόζεσαι, ώστε να συνεχίσεις να <<ζεις>>. Κάπως έτσι ήρθαν τα πράγματα και σε μένα, όταν ξαφνικά μια μέρα του Ιούλη του 2014 <<έφυγε>> ο επιβλέπων καθηγητής μου, Ιωάννης Ελεμές. Ήταν ο άνθρωπος που μου πρότεινε να συνεχίσω για μεταπτυχιακό μετά τη λήψη του πτυχίου μου και μου ανέθεσε το θέμα όσο αναφορά τη χημεία του φουλλερενίου. Μου κόλλησε το μικρόβιο της έρευνας, με έκανε να ενστερνιστώ και να κατανοήσω κάποια κομμάτια της έρευνάς του, με καθοδηγούσε πάντα, με συμβούλευε τόσο ως καθηγητής-ερευνητής, όσο και ως φίλος-γονιός και πάντα με σεβασμό χωρίς να ξεπερνιέται η <<διαχωριστική γραμμή>> μεταξύ καθηγητή και φοιτητή. Με τον χαρακτήρα και τις γνώσεις του τις οποίες προσπαθούσε πάντα να μεταλαμπαδεύει σε όλα τα παιδιά, με οδήγησε να αγαπήσω την Οργανική Χημεία. Τον ευχαριστώ για όλα!

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Χατζηαράπογλου Λάζαρο ο οποίος ανέλαβε το έργο να με καθοδηγήσει στον τελευταίο χρόνο του μεταπτυχιακού μου, μέχρι και την παραίτησή του, αναθέτοντας το δεύτερο θέμα της διατριβής μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επιπλέον τα τρία μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, κα. Βασιλική Θεοδώρου και κ. Μιχάλη Σίσκο, για τον ζήλο που κατέδειξαν στη μελέτη και διόρθωση του συγκεκριμένου Μ.Δ.Ε. Ιδιαίτερες θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, ο οποίος ήταν ο καθηγητής που ανέλαβε το βάρος και την ευθύνη της ολοκλήρωσης συγγραφής της μεταπτυχιακής μου διατριβής και της μετέπειτα παρουσιάσής της. Τον ευχαριστώ από καρδιάς για την καθοδήγησή του, τις γνώσεις του αλλά πρωτίστως για την στήριξή του. Μας δίδαξε με την στάση του και μας συμπαρυστάθηκε στις δύσκολες στιγμές. Ευχαριστώ την Πρόεδρο του Τμήματος Χημείας κα. Μαρία Ελένη Λέκκα, διότι ήταν αυτή που με καθυσύχασε και ανέλαβε την ευθύνη αλλαγής επιβλέποντα μετά την παραίτηση του κ. Χατζηαράπογλου. Ως σπουδαία εκπαιδευτικός αποδείχθηκε πιο σπουδαίος άνθρωπος!

Δε θα μπορούσα να ξεχάσω όλους τους συναδέλφους-φίλους μου που δουλέψαμε μαζί, μαθαίνοντας πολλά πράγματα μέσα από αυτούς! Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου Οικονόμου Κοσμά, Κουτσιανόπουλο Φώτη, Πανταζή Παναγιώτη και Ρούτση Τάσο για τη φιλία, τη συνεργασία και τις συμβουλές τους καθόλη τη διάρκεια της ερευνητικής μου παρουσίας στο εργαστήριο. Επίσης, ευχαριστώ για τη φιλία, τη βοήθεια και το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας τη συνάδελφο Μαρτίνη Κατερίνα-Ειρήνη, τους φοιτητές Πελέτη Γεώργιο, Λύκο Χρήστο και τους μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές Αστεριάδη Αδάμ, Σαχίνη Μανόλη, Βούλγαρη Πηνελόπη, Τσιαηλάνη Αντώνη, Γκίκα Ανδρέα, Υψηλάντη Κώστα, Γώγου Μαρίνα, Βρεττό Ρένο και Χατζηγιάννη Χρήστο.

Τέλος δεν θα μπορούσα να ξεχάσω να αναφέρω την μεγάλη μου αγάπη και ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στους γονείς μου Δημήτρη και Στέλλα, στην αδερφή μου Ειρήνη και στις γιαγιάδες μου Ειρήνη και Αθηνά, για την τεράστια στήριξη που μου έδειξαν, τόσο ψυχολογική όσο και οικονομική. Αυτή η διατριβή είναι αποτέλεσμα τόσο των δικών μου κόπων, όσο και των δικών τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο I

Εισαγωγή

1.0 Εισαγωγή.....	1
1.1 Οι αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα.....	2
1.2 Ανακάλυψη των Φουλλερενίων.....	3
1.3 Σύνθεση Φουλλερενίων.....	5
1.4 Δομή των φουλλερενίων.....	6
1.5 Φυσικές και φασματοσκοπικές ιδιότητες.....	7
1.6 Χημικές αντιδράσεις του C ₆₀	11
1.6.1 Αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης.....	11
1.6.2 Υδρογόνωση.....	12
1.6.3 Οξείδωση.....	12
1.6.4 Αντιδράσεις με καρβένια.....	13
1.6.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης.....	13
1.7 Εφαρμογές της χημείας των φουλλερενίων.....	18
1.8 Αζωμεθινικά υλίδια.....	21
1.9 Κυκλοπροσθήκες γενικά.....	25
1.10 Οξειδώσεις υποκατεστημένων φαινολών.....	27
1.10.1 Μηχανισμός.....	27
1.10.2 Πεδίο εφαρμογής.....	29
1.11 Σημασία των 2,3-διυδροβενζοφουρανικών σκελετών.....	33
1.12 Σύνθεση διάφορων φυσικών προϊόντων.....	35

Κεφάλαιο II

Σκοπός της εργασίας

2.1 Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C ₆₀ με αζωμεθινικά υλίδια..	39
2.2 Αντιδράσεις π-υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια.....	40

Κεφάλαιο III

Συζήτηση-αποτελέσματα

3.1 Σύνθεση μεθυλεστέρων της γλυκίνης και σαρκοσίνης.....	41
3.2. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη διάφορων αζωμεθινικών υλιδίων στο C ₆₀	41
3.3. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της σαρκοσίνης και του μεθυλεστέρα της στο C ₆₀	43
3.4. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη της γλυκίνης και του μεθυλεστέρα της στο C ₆₀	49
3.5 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C ₆₀ με θειοαλκυλ- υποκατεστημένους εστέρες της γλυκίνης μέσω σταθεροποιημένων αζωμεθινικών υλιδίων.....	58
3.6 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης στο C ₆₀	62
3.7 Βιολογική δράση του C ₆₀ και των παραγώγων του.....	65
3.8 Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης π-προστατευμένων φαινολών με αλκένια.....	68
3.9 Σύνθεση τεραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης.....	73
3.10 Σύνθεση κουμαρινικών παραγώγων.....	82

Κεφάλαιο IV

Συμπεράσματα.....	83
-------------------	----

Κεφάλαιο V

Πειραματικό μέρος

5.1 Πειραματικές τεχνικές.....	85
5.2 Καθαρισμός-ξήρανση διαλυτών-αντιδραστηρίων.....	86
5.3 Γενικές πειραματικές μέθοδοι και αναλυτικό πειραματικό μέρος (I).....	86
5.3.1 Σύνθεση του άλατος του μεθυλεστέρα αμινοξέων.....	86
5.3.2 Σύνθεση θειο-υποκατεστημένων ιμινικών εστέρων της γλυκίνης.....	87
5.3.3 Σύνθεση αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης.....	91
5.3.4. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη διάφορων αζωμεθινικών υλιδίων στο C ₆₀ με καταλυτική ποσότητα άλατος.....	95
5.3.5. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της σαρκοσίνης στο C ₆₀	97
5.3.6. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη του μεθυλεστέρα της σαρκοσίνης στο C ₆₀	99
5.3.7. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της γλυκίνης στο C ₆₀	100
5.3.8. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη του μεθυλεστέρα της γλυκίνης στο C ₆₀	102
5.3.9 Γενική αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C ₆₀ με θειοαλκυλ-υποκατεστημένους εστέρες της γλυκίνης μέσω σταθεροποιημένων αζωμεθινικών υλιδίων.....	103
5.3.10 Γενική αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκη αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης στο C ₆₀	107
5.4 Γενικές πειραματικές μέθοδοι και αναλυτικό πειραματικό μέρος (II).....	112
5.4.1 Παρασκευή του διακετοξυϊωδοβενζολίου.....	112
5.4.2 Παρασκευή του δισ-τριφθωροακετοξυϊωδοβενζολίου.....	113
5.4.3 Παρασκευή της 4-(αλλυλοξυ)φαινόλης.....	114
5.4.4 Παρασκευή της 4-(βενζυλοξυ)φαινόλης.....	114
5.4.5 Παρασκευή της 2-αλλυλο-4-(βενζυλοξυ)φαινόλης.....	115
5.4.6 Παρασκευή του φαινυλοθειο-αιθυλενίου.....	117
5.4.7 Παρασκευή του (E)-3-(3-μεθοξυφαινυλ)ακρυλικού οξέος.....	119
5.4.8 Παρασκευή του (E)-3-(4-αλλυλοξυφαινυλ)ακρυλικού οξέος.....	121
5.4.9 Γενική αντίδραση παρασκευής 2,3-διυδροβενζοφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης.....	126

5.4.10 Παρασκευή των διδροβενζοφουρανικών υποστρωμάτων 52 και 53.....	126
5.4.11 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων.....	128
5.4.11.1 Υπόστρωμα 4-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διδροβενζοφουράνιο-5- όλη, 6-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διδροβενζοφουράνιο-5-.....	130
5.4.12 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων με χρήση οξέως κατά Lweis.....	132
5.4.13 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων με χρήση της 2-(4- μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διδροβενζοφουράνιο-5-όλης.....	133
5.4.14 Διμερισμός της ισοευγενόλης.....	135
5.4.15 Αποπροστασία μέθυλο- και βένζυλο-ομάδας από διδροβενζοφουρανικά παράγωγα.....	136
5.4.16 Αρωματοποίηση.....	137
5.4.17 Παρασκευή πρόδρομων ενώσεων για περαιτέρω σύνθεση κουμαρινικών παραγώγων.....	143

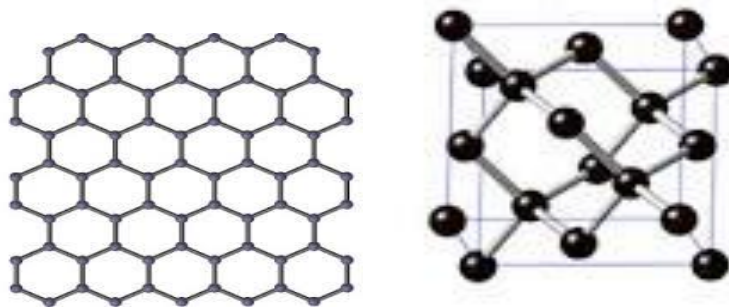
1.0 Εισαγωγή

Η χημεία χαρακτηρίζεται ως η επιστήμη της ύλης και των μετασχηματισμών της, η επιστήμη των μοριακών αλληλεπιδράσεων, διαμοριακών και ενδομοριακών και των μοντέλων που την περιγράφουν. Μέσα από το αντικείμενο της, τα μόρια και κατ' επέκταση τα υλικά, η χημεία εκφράζει τη δημιουργικότητα της. Η χημική σύνθεση έχει τη δυνατότητα να παράγει νέες ενώσεις-μόρια και νέα υλικά, με νέες ιδιότητες. Αυτά τα νέα μόρια είναι αποτέλεσμα ατομικής αναδιάταξης προς νέους συνδυασμούς και μοριακές <<κατασκευές>> άπειρης ποικιλίας, ενίοτε με ξεχωριστή και μοναδική αρχιτεκτονική. Το παρόν μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης, αφορά στο σχεδιασμό και τη σύνθεση παραγώγων του φουλλερενίου, μιας αλλοτροπικής μορφής άνθρακα, όπου τα άτομα άνθρακα είναι συνδεδεμένα μεταξύ των ως σύμπλεγμα 60 ατόμων, απαρτιζόμενα από πεντάγωνα και εξάγωνα, με δομή προσομοιαζούσας αυτής μιας κλειστής σφαίρας. Οι σχεδιαθείσες και μελετηθείσες αντιδράσεις αφορούν περικυκλικές αντιδράσεις, κυρίως αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης στο φουλλερένιο C₆₀, καθώς και σε άλλου τύπου υποστρώματα, όπως *para*-υποκατεστημένες φαινόλες. Συγκεκριμένα η οξειδωτική κυκλοπροσθήκη μιας υποκατεστημένης φαινόλης με ηλεκτρονικά πλούσια αλκένια αποτελεί μια ελκυστική μέθοδο απευθείας σύνθεσης δι-υδρο και τετρα-υδροβενζοφουρανικών παραγώγων, βασικό δομικό συστατικό που απαντάται σε πολλά φυσικά και φαρμακευτικά προϊόντα.

Κεφάλαιο I

1.1 Οι αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα

Ο στοιχειακός άνθρακας εμφανίζεται με αλλοτροπικές μορφές. Τρεις από τις μορφές αυτές είναι το διαμάντι, ο γραφίτης και τα φουλλερένια, τα οποία ανακαλύφθηκαν πρόσφατα, ενώ περισσότερες από 40 μορφές συμπεριλαμβανομένου του λιθάνθρακα και του ανθρακίτη είναι άμορφες. Το διαμάντι (εικόνα 1α), το σπανιότερο, πολυτιμότερο και σκληρότερο από τις αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα είναι ένα στερεό υλικό που αποτελείται από sp^3 υβριδισμένα άτομα άνθρακα, τα οποία συγκρατούνται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς σε ένα μεγάλων διαστάσεων, τρισδιάστατο πλέγμα κυκλοεξανικών δακτυλίων. Ο γραφίτης (εικόνα 1β), η συνηθέστερη αλλοτροπική μορφή του άνθρακα, αποτελείται από sp^2 -υβριδισμένα άτομα, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας δυσδιάστατα επίπεδα φύλλα βενζολικών δακτυλίων¹.



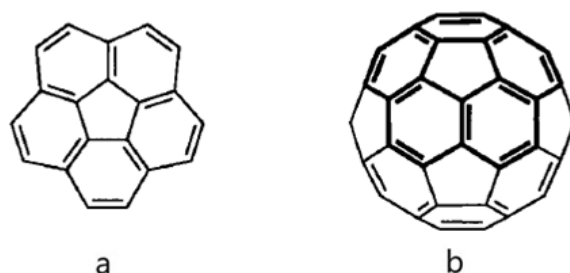
εικόνα 1

Σε αντίθεση με το γραφίτη και το διαμάντι που έχουν εξαιρετικά σταθερές δομές, τα φουλλερένια είναι σφαιρικά μόρια διαλυτά σε διάφορους οργανικούς διαλύτες, μια ιδιότητα πολύ σημαντική για περαιτέρω χημικές μετατροπές. Ο ανθρακικός σκελετός των φουλλερενίων αποτελείται από συμπιεσμένους κυκλοπενταδιενικούς και βενζολικούς δακτυλίους. Τα πεντάγωνα που απουσιάζουν στο γραφίτη δίνουν την απαραίτητη καμπυλότητα στα φουλλερένια. Το μικρότερο

και ταυτόχρονα σταθερότερο φουλλερένιο που μπορεί να παραχθεί είναι το φουλλερένιο C₆₀.

1.2 Η Ανακάλυψη των Φουλλερενίων

Η πρώτη αναφορά σχετικά με το ότι ο άνθρακας μπορεί να δημιουργήσει σταθερές σφαιρικές δομές 60 ατόμων έγινε από τον Ιάπωνα Eiji G. Osawa το 1970, στηριγμένος ότι το κορανουλένιο είναι μέρος αυτής της σφαιρικής δομής²(εικόνα 2a).



εικόνα 2

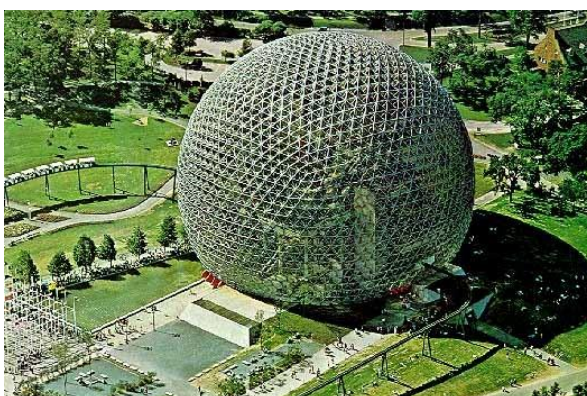
Η ανακάλυψη των φουλλερενίων οφείλεται στο ενδιαφέρον του H. Kroto για την αστροφυσική³. Στην προσπάθειά του να καθορίσει αν στα διαστρικά νέφη υπάρχουν μόρια που περιέχουν άνθρακα υπεύθυνα για ορισμένα από τα σήματα σε διάφορα φάσματα, άρχισε την παρασκευή και το χαρακτηρισμό νέων δομών άνθρακα χρησιμοποιώντας κυρίως φασματοσκοπία μικροκυμάτων. Έτσι ανακαλύφθηκαν κυανοπολυμερή δομής HC_nN (n=5-11). Το 1985 ο Kroto συνεργάστηκε με τους Curl και Smalley για την πραγματοποίηση πειραμάτων εξάχνωσης άνθρακα με ακτινοβολία laser⁴. Προέκυψαν εντυπωσιακά αποτελέσματα! Τα άτομα που παράγονται με αυτό τον τρόπο σε αδρανή ατμόσφαιρα, συνδυάζονται έτσι ώστε να σχηματίσουν συμπλέγματα που το μέγεθός τους κυμαίνεται από μερικά άτομα μέχρι εκατοντάδες. Αυτά τα πειράματα στόχευαν στη σύνθεση μακρών αλυσίδων άνθρακα, αναπαριστώντας τις συνθήκες που υπάρχουν στους αστέρες κόκκινους γίγαντες, ώστε να αποδείξουν την ύπαρξή τους σε αυτούς. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων ανιχνεύτηκαν συμπλέγματα που παρουσίαζαν μια έντονη κορυφή στο φάσμα μάζας στα 720 m/z και που ορισμένες συνθήκες ήταν η κυρίαρχη κορυφή, που αντιστοιχεί σε 60 άτομα άνθρακα.

Το δύσκολο ήταν η αντιστοίχιση της κορυφής αυτής με μία δομή που να μπορεί να εξηγήσει τη σταθερότητά της. Έτσι ο Kroto, ο Curl και ο Smalley χρησιμοποιώντας χειροποίητα μοντέλα διαπίστωσαν ότι η επίπεδη δομή του γραφίτη μπορεί να περιελιχθεί με την εισαγωγή μερικών πενταγώνων. Για ένα σύμπλεγμα με 60 άτομα άνθρακα τα οποία απαρτίζονται από 12 πεντάγωνα και 20 εξαγωνα, η δομή σχηματίζει μία κλειστή σφαίρα όμοια με αυτή του ποδοσφαίρου (εικόνα 3).



εικόνα 3

Το μόριο αυτό ονομάστηκε στην αρχή buckyball ή Buckminster, αλλά πήρε το τελικό όνομα φουλλερένιο από τους γεωδαιτικούς θόλους που είχαν σχεδιαστεί από τον διάσημο αρχιτέκτονα Richard Buckminster Fuller, ο οποίος κατασκεύασε κτίριο σφαιρικού θόλου, με παρόμοιες δομικές αρχές, που χρησιμοποιήθηκε ως περίπτερο έκθεσης των Η.Π.Α. στο Montreal το 1967⁵ (εικόνα 4)



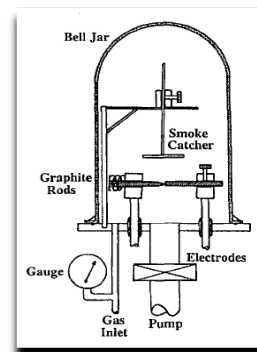
εικόνα 4

1.3 Σύνθεση Φουλλερενίων

Αρχικά το φουλλερένιο C_{60} μπορούσε να παραχθεί μόνο σε μικροποσότητες (mg). Έτσι περιοριζόταν κατά πολύ ο αριθμός των πειραμάτων που μπορούσαν να πραγματοποιηθούν, καθώς και η ερευνητική ενασχόληση περισσότερων ερευνητικών ομάδων διεθνώς.

Παραγωγή Φουλλερενίων με Εξάχνωση Γραφίτη

Το 1990 οι W. Krätschmer και D. R. Huffman ανακάλυψαν μία απλή και αποτελεσματική μέθοδο παραγωγής φουλλερενίων σε ποσότητες γραμμαρίων, ακόμα και σε χιλιογράμματα, κάτι που έδωσε ώθηση στην έρευνα των φουλλερενίων. Σε αυτή τη μέθοδο χρησιμοποίησαν ένα ηλεκτρικό τόξο ανάμεσα σε δύο ράβδους γραφίτη σε ατμόσφαιρα ηλίου ώστε να εξατμιστεί ο άνθρακας. Το αποτέλεσμα από τους υδρατμούς, όταν αυτοί διαλύονταν σε οργανικούς διαλύτες, ήταν η δημιουργία κρυστάλλων C_{60} ⁶.



Εικόνα 5

Παραγωγή Φουλλερενίων με Καύση

Η ύπαρξη φουλλερενίων σε αιθάλη προερχόμενη από φλόγα παρατηρήθηκε για πρώτη φορά μέσω φασματομετρίας μάζας⁷. Για αυτό το λόγο, αρκετοί επιστήμονες κατέβαλαν προσπάθειες για την καλύτερη παραγωγή τους, κάνοντας χρήση διαφορετικών αναλογιών άνθρακα-οξυγόνου, διαφορετικών πιέσεων και βελτιωμένων φλογών, όπως μίγμα βενζολίου, οξυγόνου και αργού⁸.

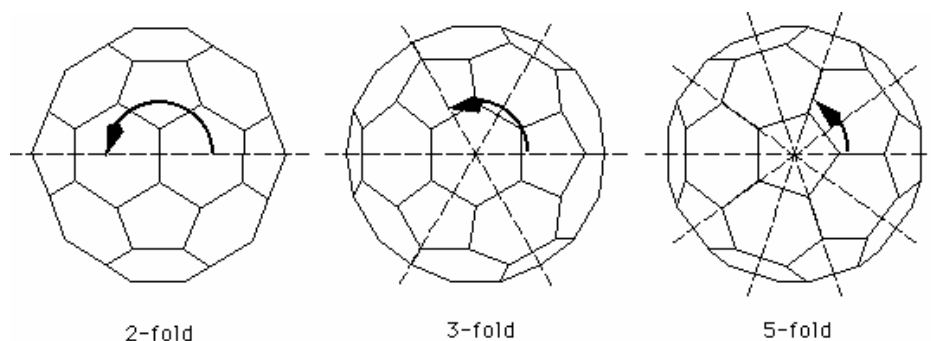
Παραγωγή Φουλλερενίων από πυρόλυση Ναφθαλενίου

Φουλλερένια επίσης, μπορούν να σχηματιστούν με πυρόλυση ναφθαλενίου στους 1000 °C σε ατμόσφαιρα αργού⁹.

1.4 Δομή των φουλλερενίων

Κάθε φουλλερένιο περιέχει $2(10+M)$ άτομα άνθρακα τα οποία είναι τοποθετημένα σε 12 κανονικά πεντάγωνα και M κανονικά εξάγωνα. Για το

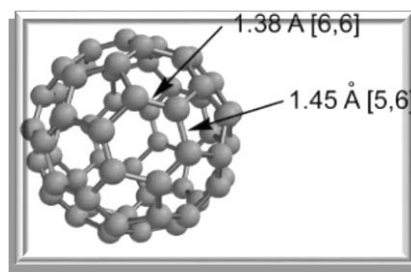
φουλλερένιο C_{60} ισχύει $M=20$, αποτελείται από 60 άτομα άνθρακα τα οποία είναι τοποθετημένα σε 12 πεντάγωνα και 20 εξαγωνα¹⁰. Εκπληκτική ιδιότητα του C_{60} είναι η μεγάλη του συμμετρία. Υπάρχουν 120 διαφορετικές συμμετρίες στο μόριό του, όπως περιστροφές γύρω από ένα άξονα ή “αντανακλάσεις σε ένα αεροπλάνο, το οποίο χαρτογραφεί το μόριο στον εαυτό του”. Αυτό καθιστά το μόριο C_{60} το πιο συμμετρικό μόριο¹¹(εικόνα 6).



εικόνα 6

Η αρχή στην οποία στηρίζεται η δομή του φουλλερενίου είναι το μαθηματικό θεώρημα του L. Euler. Σύμφωνα με αυτό, μια σφαιρική επιφάνεια δημιουργείται αποκλειστικά από πεντάγωνα και εξαγωνα και ο αριθμός των πενταγώνων πρέπει να είναι 12. Τα πεντάγωνα είναι απαραίτητα για την καμπυλότητα και το κλείσιμο της σφαίρας. Τα φουλλερένια είναι μόρια “κλωβοί” που αποτελούνται χαρακτηριστικά από C_n άνθρακες, περιλαμβάνοντας 12 πεντάγωνα και ποικίλο αριθμό εξαγώνων.

Το μικρότερο φουλλερένιο που μπορεί να προκύψει είναι το C_{20} για $M=1$. Ο αριθμός των διάφορων ισομερών μέχρι και 20.000 για $M=29$ ¹⁰! Κάθε άτομο άνθρακα του C_{60} (εικόνα 7) ενώνεται με άλλα τρία και έχουν sp^2 υβριδισμό. Δεν είναι ένα σούπερ-αρωματικό μόριο, αφού στους πενταγωνικούς δακτυλίους δεν υφίστανται διπλοί δεσμοί. Τα δώδεκα πεντάγωνα συνδέονται μόνο με εξαγωνα και οι δεσμοί στην 6-6 ένωση δύο εξαγώνων είναι μικρότεροι από τους δεσμούς στην 5-6 ένωση ενός εξαγώνου και ενός πενταγώνου^{12,13}.



Εικόνα 7

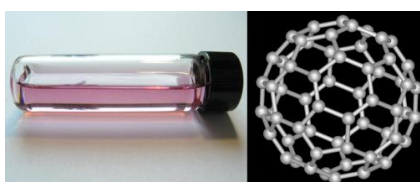
Το [5,6]-φουλλερένιο-60- I_h (I_h άξονας συμμετρίας), είναι το μόνο ισομερές του C_{60} και ταυτόχρονα το μικρότερο φουλλερένιο, το οποίο υπακούει στον κανόνα του <<απομονωμένου πενταγώνου>> (Isolated Pentagon Rule). Ο IPR προβλέπει τις δομές φουλλερενίων, θεωρώντας ότι όλα τα πεντάγωνα συνδέονται με εξάγωνα έτσι ώστε να είναι σταθερά¹².

1.5 Φυσικές και φασματοσκοπικές ιδιότητες

Έρευνα για τον προσδιορισμό των φυσικών ιδιοτήτων των φουλλερενίων σε διαλύματα, καθώς και σε στερεή κατάσταση, έχει γίνει κυρίως για το C_{60} και C_{70} καθώς λαμβάνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό.

Η θερμότητα σχηματισμού του C_{60} έχει προσδιορισθεί θερμοδυναμικά και είναι 10.16 Kcal/mol ανά άτομο άνθρακα¹³. Είναι εξαιρετικά ισχυρό μόριο, όντας ικανό να αντέξει ισχυρές πιέσεις μέχρι και 3.000 ατμόσφαιρες. Θεωρητικοί υπολογισμοί που έχουν γίνει δείχνουν πως ένα μόριο C_{60} έχει αποτελεσματικό συντελεστή όγκου των 668 GPa όταν συμπιέζεται στο 75% του αρχικού του μεγέθους¹⁴. Αυτό καθιστά τα φουλλερένια <<σκληρότερα>> από το διαμάντι, του οποίου ο αντίστοιχος συντελεστής υπολογίζεται στα 442 GPa. Πειραματικές μελέτες έδειξαν πως το C_{60} αντέχει σε συγκρούσεις με ανοξειδωτο χάλυβα μέχρι έως και 15.000 μίλια/ώρα, παρουσιάζοντας έτσι τη μεγάλη σταθερότητά του¹⁵.

Προκειμένου ένα φουλλερένιο να τροποποιηθεί χημικά, στις περισσότερες φορές είναι απαραίτητο να βρίσκεται σε μορφή διαλύματος. Τα διαλύματα του C_{60} έχουν ένα απαλό ή έντονο μωβ χρώμα ανάλογα τη συγκέντρωση (εικόνα 8).



εικόνα 8: μωβ διάλυμα C_{60}

Η διαλυτότητα του C_{60} έχει μελετηθεί διεξοδικά (βλ. πιν 1)¹⁶. Παίζει μεγάλη σημασία όχι μόνο στη κατεργασία αλλά και στον χρωματογραφικό διαχωρισμό του C_{60} και των φουλλερενοϊδών παραγώγων. Συνήθως για την υγρή χρωματογραφία

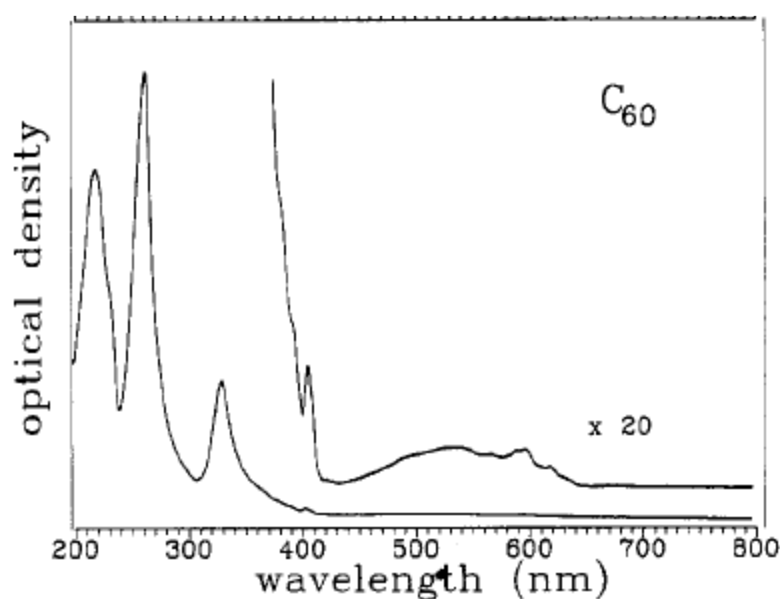
χρησιμοποιείται ως στατική φάση silica gel ή γέλη πολυστυρενίου, και ως κινητή φάση τολουόλιο.

Διαλύτης	[C ₆₀] mg/ml	Διαλύτης	[C ₆₀] mg/ml
Αλκάνια		Βενζόλια	
<i>n</i> -Πεντάνιο	0.005	Βενζόλιο	1.7
Κυκλοπεντάνιο	0.002	Τολουόλιο	2.8
<i>n</i> -Εξάνιο	0.043	Ξυλένιο	5.2
Κυκλοεξάνιο	0.036	Μεσιτυλένιο	1.5
<i>n</i> -Δεκάνιο	0.071	Τετραλίνη	16
Δεκαλίνες	4.6	<i>o</i> -Κρεσόλη	0.014
<i>cis</i> -Δεκαλίνη	2.2	Βενζονιτρίλιο	0.41
<i>trans</i> -Δεκαλίνη	1.3	Φθόροβενζόλιο	0.59
Αλογονοαλκάνια		Νιτροβενζόλιο	0.80
Διχλωρομεθάνιο	0.26	Βρωμοβενζόλιο	3.3
Χλωροφόρμιο	0.16	Ανισόλη	5.6
Τετραχλωράνθρακας	0.32	Χλωροβενζόλιο	7.0
1.2-Διβρωμοαιθάνιο	0.50	1.2-Διχλωροβενζόλιο	27
Τριχλωροαιθάνιο	1.4	1.2.4-Τριχλωροβενζόλιο	8.5
Τετραχλωροαιθυλένιο	1.2	Ναφθαλένια	
Διφθοροδιχλωροαιθάνιο	0.020	1-Μεθυλναφθαλένιο	33
1.1.2-Τριφθοροαιθάνιο	0.014	Διμεθυλναφθαλένια	36
1.1.2.2-Τετραχλωροαιθάνιο	5.3	1-Φαινυλναφθαλένιο	50
Πολικοί Διαλύτες		1-Χλωροναφθαλένιο	51
Μεθανόλη	0.000	Διάφοροι Διαλύτες	
Αιθανόλη	0.001	Διθειάνθρακας	7.9
Νιτρομεθάνιο	0.000	Τετραϋδροφουράνιο	0.000
Νιτροαιθάνιο	0.002	Τετραϋδροθειοφαίνιο	0.030
Ακετόνη	0.001	2-Μεθυλθειοφαίνιο	6.8
Ακετονιτρίλιο	0.000	Πυριδίνη	0.89
N-Μεθυλ-2-πυρρολιδόνη	0.89	Ύδωρ	1.3×10 ⁻¹¹

Πίνακας 1: διαλυτότητα C₆₀

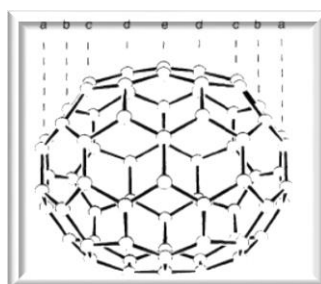
Σε πολικούς διαλύτες, όπως η ακετόνη και περισσότερο η μεθανόλη, το C₆₀ είναι ουσιαστικά αδιάλυτο. Είναι ελαφρώς διαλυτό στα αλκάνια, με τη διαλυτότητα να αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση της ανθρακικής αλυσίδας. Η σημαντική όμως αύξηση της διαλυτότητας παρατηρείται στους αρωματικούς διαλύτες, το διθειάνθρακα και το ναφθαλένιο.

Το ηλεκτρονικό φάσμα απορρόφησης του C₆₀ χαρακτηρίζεται από πολλές απορροφήσεις από τα 190 μέχρι και τα 400 nm περίπου (εικόνα 9). Οι απορροφήσεις οφείλονται στις επιτρεπτές μεταπτώσεις στο ορατό μέρος του φάσματος (¹T_{1u}-¹A_g)¹². Οι απορροφήσεις στο ορατό είναι υπεύθυνες για το μωβ χρώμα στα διαλύματα του C₆₀ λόγω της εκτεταμένης συζυγίας του μορίου. Όσο πιο συζυγιακό είναι ένα μόριο τόσο η απορρόφησή του τείνει προς το ορατό μέρος του φάσματος.

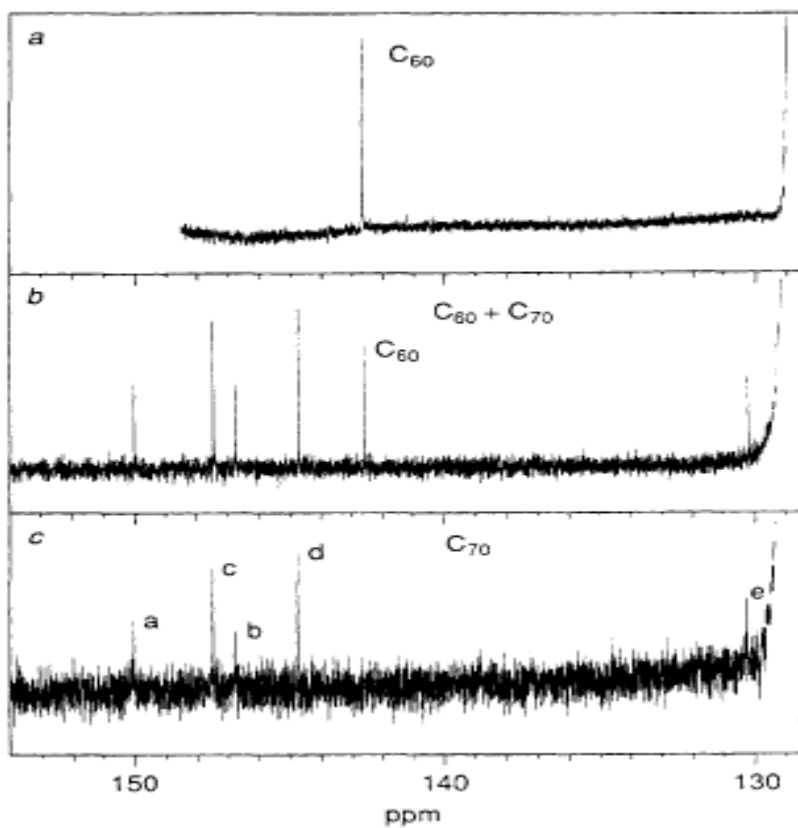


εικόνα 9

Το φάσμα ¹³CNMR παρουσιάζει μία κορυφή στα 142.7 ppm (εικόνα 11)¹⁷. Ενώ το αντίστοιχο φάσμα του C₇₀ περιλαμβάνει πέντε κορυφές λόγω της διαφορετικής του συμμετρίας όπου συνυπάρχουν πέντε διαφορετικές ομάδες ανθράκων (εικόνα 10).

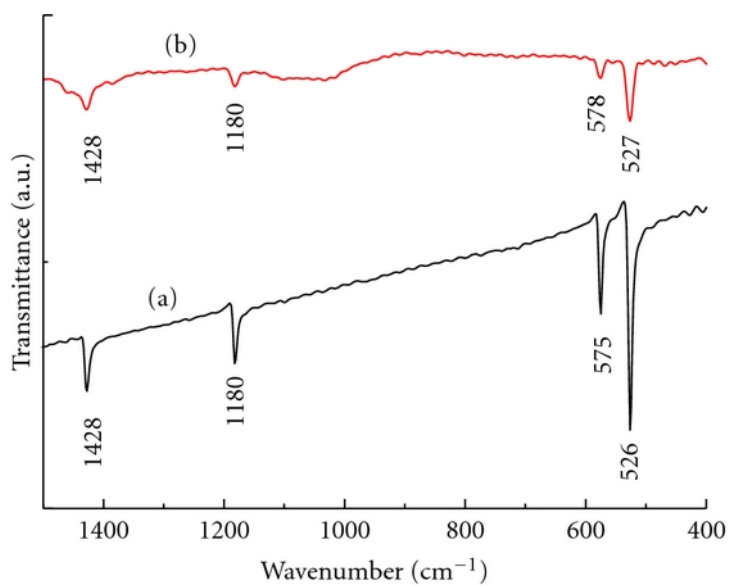


Εικόνα 10:
Συμμετρία C₇₀



εικόνα 11

Το φάσμα FTIR του C_{60} λόγω της μεγάλης συμμετρίας του μορίου, παρουσιάζει πέντε απορροφήσεις στα $527, 576.6, 1182.5$ και 1429 cm^{-1} (εικόνα 12).



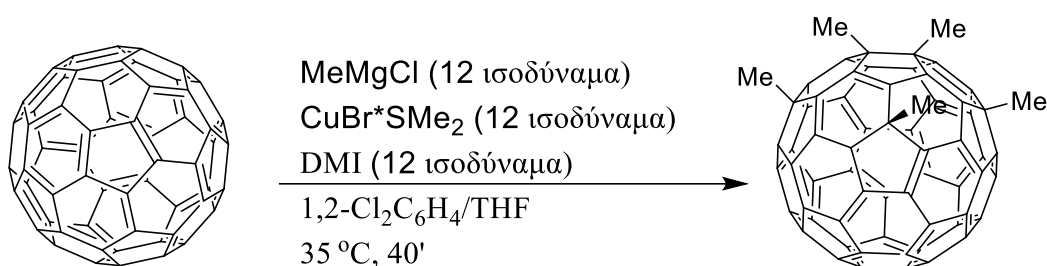
εικόνα 12

1.6 Χημικές αντιδράσεις του C₆₀

Τα φουλλερένια τείνουν να αντιδρούν ως ηλεκτρονιόφιλα. Κλειδί σε τέτοιου είδους αντιδράσεις είναι το επίπεδο της λειτουργικότητας του φουλλερενίου. Δηλαδή εάν λάβει χώρα μονοϋποκατάσταση ή πολύ-υποκατάσταση.

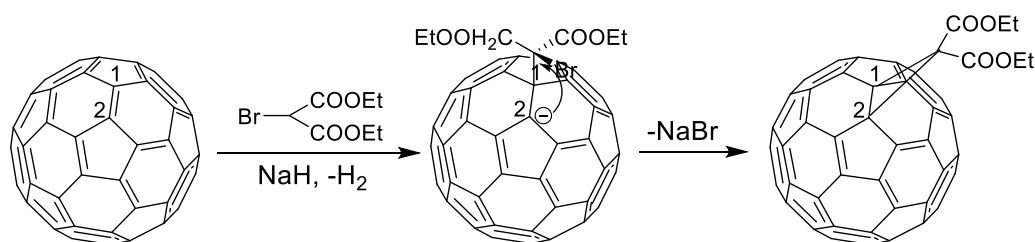
1.6.1 Αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης.

Τα φουλλερένια αντιδρούν ως ηλεκτρονιόφιλα με μια σειρά αντιδράσεων προσβολής από πυρηνόφιλα σε πυρηνόφιλη προσθήκης. Το ενδιάμεσο καρβοκατιόν προσβάλλεται από κάποιο πυρηνόφιλο. Ως πυρηνόφιλα αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται συνήθως τα αντιδραστήρια Grignard και οργανολιθικές ενώσεις. Για παράδειγμα, η αντίδραση του C₆₀ με μέθυλομαγνησιο-χλωρίδιο σταματά όταν έχει παραχθεί ποσοτικά ένα πεντα-υποκατεστημένο παράγωγο του φουλλερενίου με πέντε μεθυλομάδες (σχήμα 1)¹⁸.



σχήμα 1

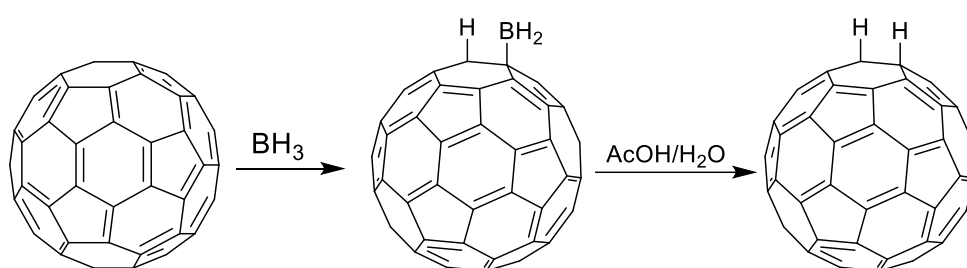
Ο Bingel¹⁹ έδειξε επίσης, ότι μπορούν να σχηματισθούν κυκλοπροπανικά προϊόντα στον 6-6 δεσμό του C₆₀, με την αποπρωτονίωση αλογονοεστέρων και α-αλογονοκετονών από διάφορες βάσεις. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει την προσβολή του άνθρακα 1 από το ανιόν και στη συνέχεια την πυρηνόφιλη υποκατάσταση του αλογόνου από το καρβατιόν, δηλαδή τον άνθρακα 2.



σχήμα 2

1.6.2 Υδρογόνωση

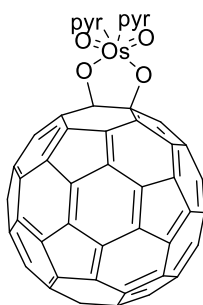
Τα φουλλερένια εύκολα υδρογονώνονται με διάφορους τρόπους, όπως υπό την παρουσία BH_3^{20} (σχήμα 3). Πλήρως υδρογονωμένο φουλλερένιο δεν μπορεί να προκύψει λόγω της μεγάλης στερικής παρεμπόδισης. Επιπλέον υδρογονωμένα φουλλερένια δεν είναι σταθερά, καθώς η παρατεταμένη υδρογόνωση των φουλλερενίων, με άμεση αντίδραση με αέριο υδρογόνο σε υψηλή θερμοκρασία καταστρέφει το σφαιρικό σχήμα και δημιουργούνται πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες.



σχήμα 3

1.6.3 Οξείδωση

Τα φουλλερένια ανάγονται δύσκολα, αλλά η οξείδωσή τους είναι εφικτή. Η αντίδραση του C_{60} με το τετροξείδιο του οσμίου παρουσία πυριδίνης οδηγεί στο σχηματισμό του (οσμυλιωμένου) οξειδωμένου φουλλερενίου²¹ (εικόνα 13).



εικόνα 13

1.6.4 Αντιδράσεις με καρβένια

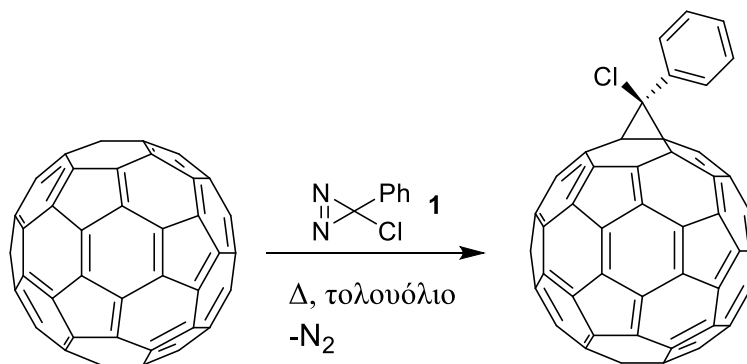
Τα φουλλερένια αντιδρούν με καρβένια για να δώσουν μεθανοφουλλερένια, όπως αντιδράσεις με διχλωροκαρβένιο αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1993²².

1.6.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης

Στις αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, ο [6,6] δεσμός του C_{60} παρουσιάζει χαρακτήρα διενόφιλου. Αυτού του τύπου οι αντιδράσεις είναι πολύ σημαντικές, διότι τα προϊόντα που προκύπτουν έχουν μεγάλη σταθερότητα, πιθανή βιολογική δράση και αποτελούν πρόδρομες ενώσεις σημαντικών χημικών προϊόντων.

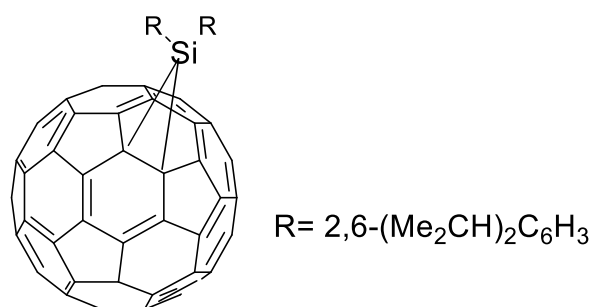
[1+2]π κυκλοπροσθήκη

Για τη μελέτη της [1+2]π κυκλοπροσθήκης έχει γίνει εκτενή έρευνα της αντίδρασης του C_{60} με χλωροφαινυλοκαρβένιο, το οποίο προέρχεται από χλωροφαινυλοαζιρίνη²³ **1** (σχήμα 4). Σε μικρότερη αναλογία προκύπτει και το διυποκατεστημένο προϊόν $C_{60}(PhCCl)_2$.



σχήμα 4

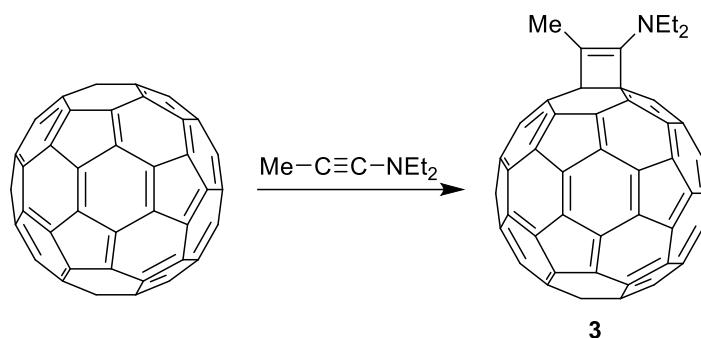
Επίσης η αντίδραση κυκλοπροσθήκης του C_{60} με φωτοχημικά παραγόμενο δι(2,6-δισοπροπυλο-φαινυλο)σιλιλάνιο, οδηγεί στο σχηματισμό του σιλιρανοφουλλερενίου **2** (εικόνα 14)²⁴.



εικόνα 14

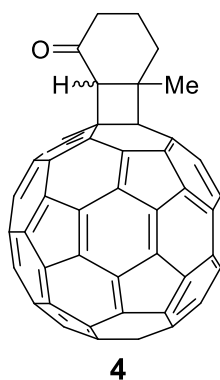
[2+2]π κυκλοπροσθήκη

Πολύ γνωστές είναι επίσης οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης του φουλλερενίου με ακόρεστα οργανικά αντιδραστήρια. Η αντίδραση με N,N-διαιθυλοπροπυνιλαμίνη, οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος **3** (σχήμα 5)²⁵.



σχήμα 5

Επιπλέον η [2+2] κυκλοπροσθήκη με την 3-μεθυλο-2-κυκλοεξανόλη, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μίγματος cis και trans προϊόντων **4**, με αναλογία 40/60 (εικόνα 14). Τα εναντιομερή της ένωσης **4** παρουσιάζουν μεγαλύτερη πολαρομετρική ικανότητα από τα εναντιομερή του cis. Κατά την trans κυκλοπροσθήκη το π-ηλεκτρονιακό σύστημα του C₆₀ είναι ασύμμετρο²⁶.

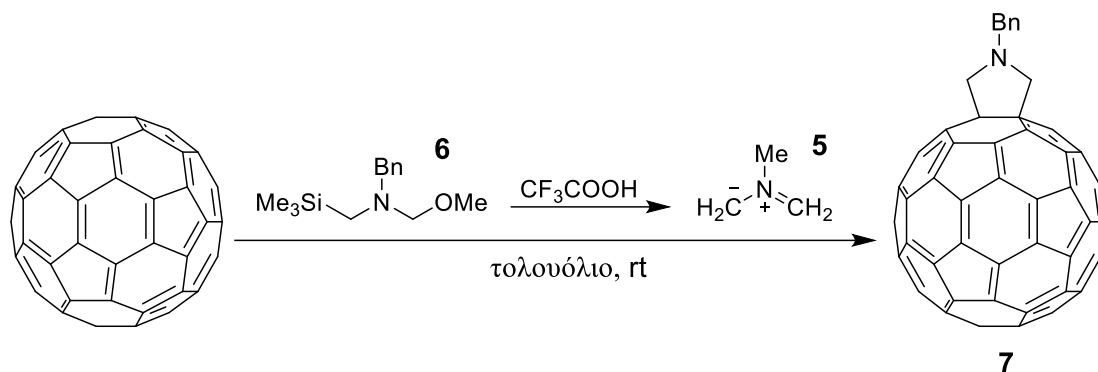


εικόνα 14

[3+2] π κυκλοπροσθήκη

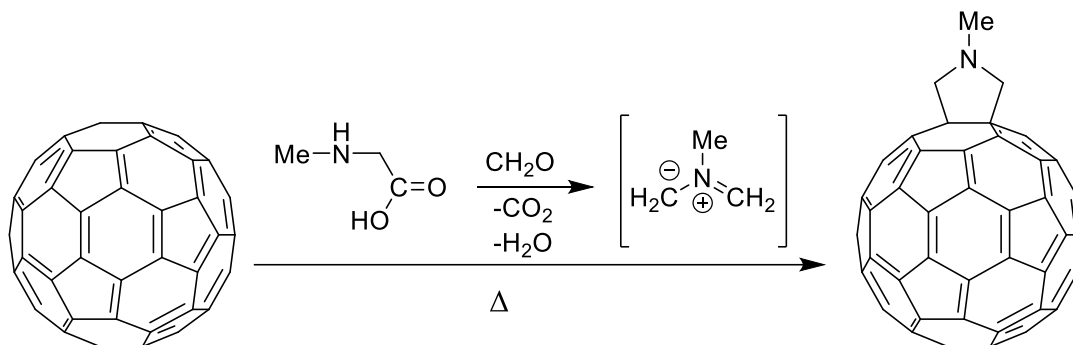
Οι [3+2] π κυκλοπροσθήκες στα φουλλερένια είναι από τις πλέον διαδεδομένες και σημαντικές μεθόδους σύνθεσης φουλλερενοειδών παραγώγων. Κάποια παραδείγματα παρατίθενται παρακάτω.

Η 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη του C₆₀ με N-βενζυλοαζωμεθινικά υλίδιο **5** που παράγεται <<εν τω γενάσθαι>> από την ένωση **6** οδηγεί στο σχηματισμό C₆₀-N-βενζυλοπυρρολιδίνης **7**²⁷ (σχήμα 6).



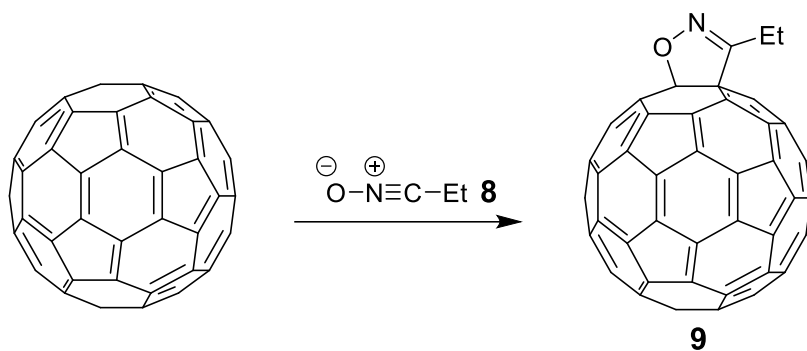
σχήμα 6

Φουλλερενοπυρρολιδινικά παράγωγα προκύπτουν και με τη γνωστή αντίδραση Pratto²⁸. Τα αζωμεθινικά υλίδια (σχήμα 7) παράγονται εν τω γενάσθαι κατά τη διάρκεια της αντίδρασης με μια απλή πορεία αποκαρβοξυλίωσης αλάτων μινών κατά την συμπύκνωση α-αμινοξέων με αλδεΐδες ή κετόνες.^{29,30}



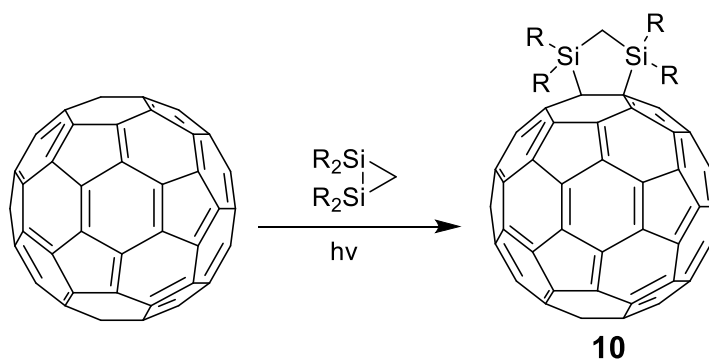
σχήμα 7

Επίσης, η 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη του C₆₀ (σχήμα 8) με νιτριλοξείδια **8** οδηγεί στο σχηματισμό οξαζολινικών παραγώγων της ένωσης **9**, προσφέροντας την δυνατότητα για την περαιτέρω χημική επεξεργασία τους.³¹



σχήμα 8

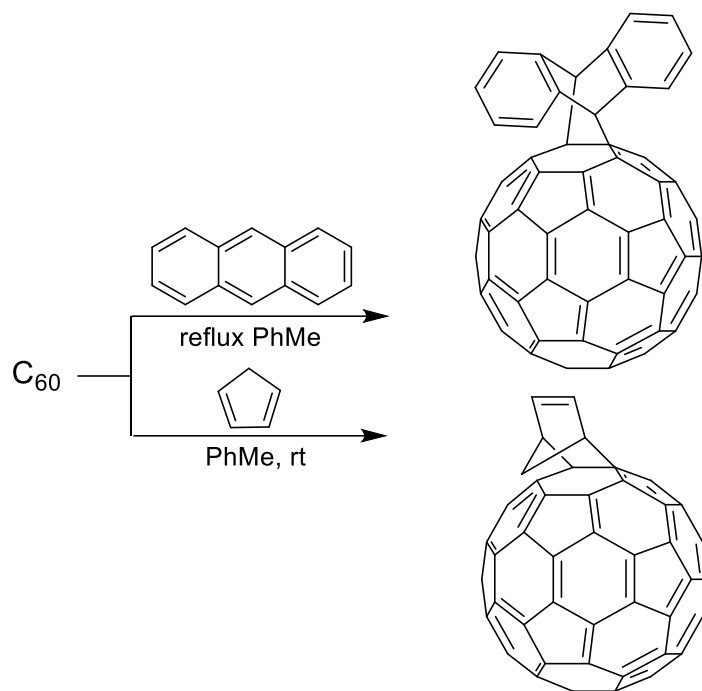
Ακόμη, από την φωτοχημική αντίδραση του φουλλερενίου C_{60} με δισιλιράνια (σχήμα 9) προκύπτει η ένωση **10** ως [3+2] π κυκλοπροσθήκης.³²



σχήμα 9

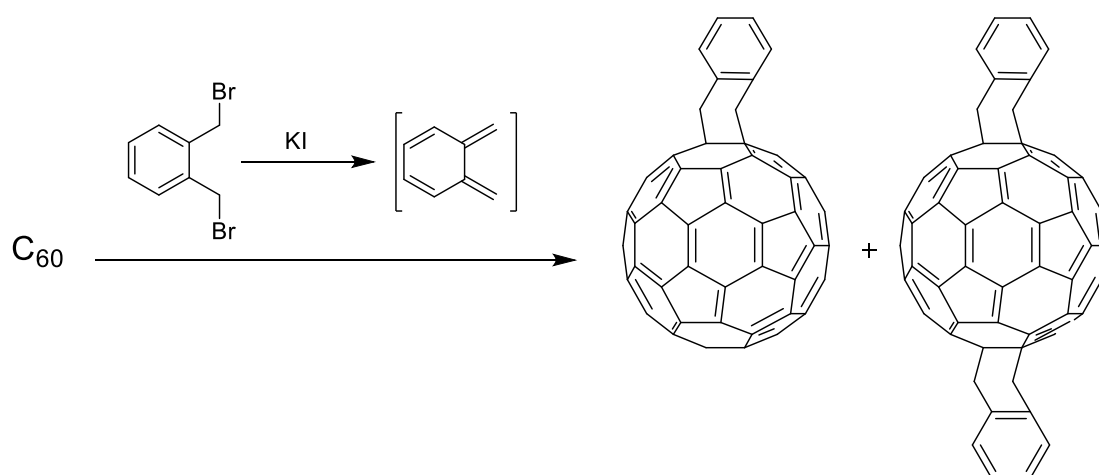
[4+2] π κυκλοπροσθήκη

Οι [6,6] διπλοί δεσμοί του C_{60} έχουν χαρακτήρα διενόφιλου³³ και αυτό δίνει τη δυνατότητα στο μόριο να συμμετέχει σε αντιδράσεις Dies-Alder. Η αντίδραση (σχήμα10) μπορεί να γίνει σε θερμοκρασία δωματίου, όπως αυτή με το κυκλοπενταδιένιο³⁴ ή με θέρμανση, όπως με το πεντακένιο.³⁵



σχήμα 10

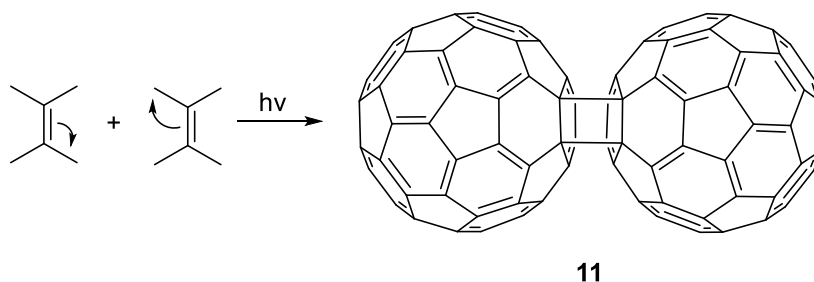
Επίσης, έχουν μελετηθεί ενδελεχώς οι αντιδράσεις του C_{60} με κινονομεθίδια (σχήμα 11), τα οποία παράγονται <<εν τω γεννάσθαι>> από *ο*-δι(βρωμομεθυλο)βενζόλιο.³⁶



σχήμα 11

Διμερισμός

Ένα μόριο C_{60} δύναται να διμεριστεί με ένα άλλο όμοιο του μόριο για να παραχθεί τελικά το προϊόν **11**. Ένας τρόπος για να γίνει αυτός ο διμερισμός είναι φωτοχημικά (σχήμα 12).³⁷



σχήμα 12

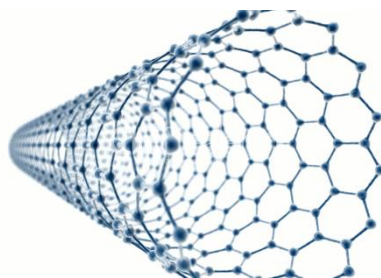
1.7 Εφαρμογές της χημείας των φουλλερενίων.

Από τη στιγμή που κατέστη δυνατή η παραγωγή φουλλερενίων και ιδίως του C_{60} , που είναι το πιο σταθερό και παράγεται σε μεγαλύτερη αφθονία από τα άλλα, άνοιξαν νέοι δρόμοι στη συνθετική χημεία με ιδιαίτερο αντίκρισμα και σε άλλους τομείς, όπως στη βιοχημεία, την ιατρική, τη βιομηχανική χημεία και τη χημεία νέων υλικών και τεχνολογιών.

Η υψηλή δραστηριότητα των φουλλερενίων και ιδιαίτερα του C_{60} και των παραγώγων του με ελεύθερες ρίζες έχει προκαλέσει το ερευνητικό ενδιαφέρον σε όλο τον κόσμο με στόχο τη χρησιμοποίησή τους ως νέους αντιοξειδωτικούς παράγοντες σε βιολογικά συστήματα και στο μεγάλο φάσμα των πολυμερών. Η μετατροπή των φουλλερενίων σε πολυμερή έχει μεγάλο ενδιαφέρον στη χημεία πολυμερών, δεδομένου ότι μπορούν να προσδώσουν σε αυτά νέες ιδιότητες συμπεριλαμβανομένων των οπτικών, ηλεκτρικών και μαγνητικών ιδιοτήτων.^{38,39} Έτσι, τα φουλλερένο-πολυμερή, έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής, κυρίως για τις δυνατότητές τους στις τεχνολογικές εφαρμογές, ιδίως στον τομέα των οπτικών και των ηλεκτροενεργών υλικών. Ένας άλλος σημαντικός ρόλος των φουλλερενίων στα πολυμερή υλικά είναι ο ρόλος των αντιοξειδωτικών παραγόντων. Έτσι, φουλλερένια μπορούν να δρουν ως σταθεροποιητές των πολυμερών ενάντια στην αποικοδόμησή

τους. Επίσης, μπορούν να αναστείλουν την διαδικασία του συμπολυμερισμού που ευθύνεται για την ενσωμάτωσή τους σε πολυμερικές δομές.

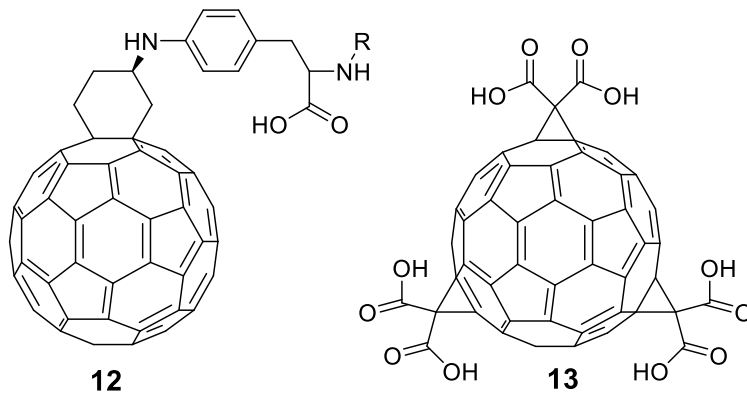
Ακόμη, στην ομάδα των συστημάτων που μοιάζουν με τα φουλλερένια μπορούν να καταταχθούν οι νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος (SWNTs, εικόνα 15), οι οποίοι ανήκουν στα περισσότερο υποσχόμενα υλικά για τη νανοτεχνολογία του μέλλοντος.



εικόνα 15

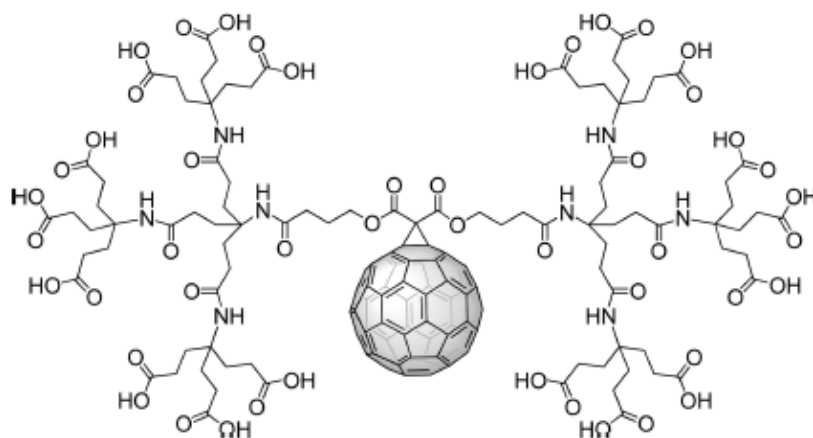
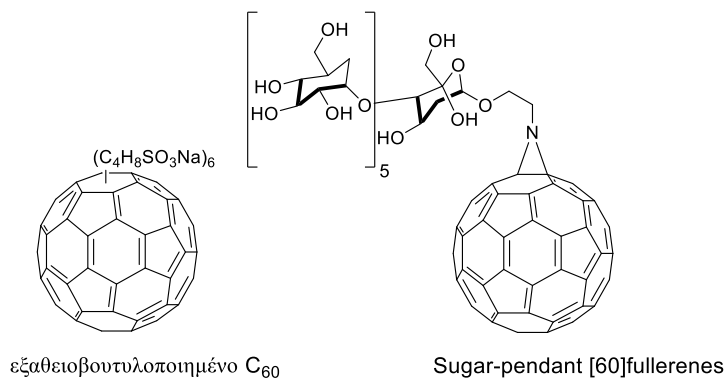
Οι ιδιότητες των φουλλερενίων βρίσκουν επίσης εφαρμογές σε πολλά βιολογικά συστήματα και πληθώρα από κλινικές μελέτες είναι σε εξέλιξη. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για τη θεραπεία βιολογικών διαταραχών που σχετίζονται με τη χημεία ελεύθερων ριζών, συμπεριλαμβανομένων πιο πολύ νευρογενετικών παθήσεων, όπως η νόσος Parkinson, Alzheimer και σκλήρυνσης κατά πλάκας.⁴⁰

Τεράστια σημασία έχει και ο αντιοξειδωτικός χαρακτήρας των φουλλερενίων. Η αντιοξειδωτική ικανότητα βασίζεται στη τάση των φουλλερενίων να δρουν ως παγίδες ριζών. Επιπλέον τα φουλλερένια περιέχουν ένα εκτεταμένο π σύστημα ηλεκτρονίων και μεγαλύτερη ηλεκτρονιακή συγγένεια από άλλα αντιοξειδωτικά. Έτσι τα υδρόξυ-αμινο παράγωγά τους (εικόνα 16), αναμένεται να ενισχύουν τον αντιοξειδωτικό χαρακτήρα λόγω του ότι το άτομο υδρογόνου στην υδροξυλομάδα και αμινομάδα είναι εύκολο να προσφερθεί σε υπεροξυλικές ρίζες.⁴⁰



εικόνα 16

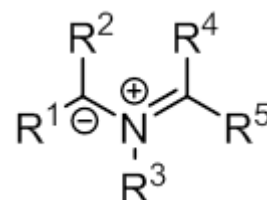
Τέλος, κάποια φουλλερενοειδή παράγωγα (εικόνα 17) παρουσιάζουν σημαντική φαρμακευτική δράση. Η δράση τους εστιάζεται κατά του καρκίνου και του ιού HIV. Επίσης δρουν και ως μόρια-φορείς για την επιλεκτική μεταφορά του φαρμάκου στα ασθενή κύτταρα. Μπορούν να δράσουν ως αναστολείς ενζύμων και παρουσιάζουν αντιμικροβιακή δράση.⁴¹⁻⁴³



Φουλλερενο-δενδροειδές

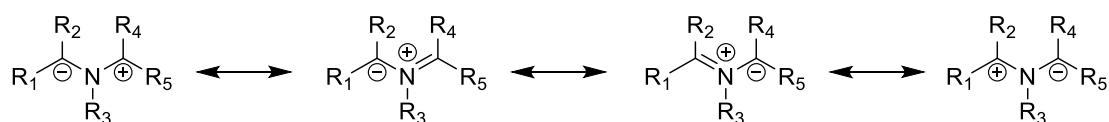
1.8 Αζωμεθινικά υλίδια-Δομές

Στην ομάδα των 1,3-διπόλων, όπως αυτά ορίστηκαν από τον Huisgen, εκτός των άλλων συμπεριλαμβάνονται τα αζωμεθινικά υλίδια (εικόνα 18), τα οποία ανήκουν στη κατηγορία των βεταϊνών και αλλυλικών ανιόντων. Έχουν ως βάση το άζωτο και συνίστανται από ένα ιόν μινίου δίπλα σε ένα καρβανιόν. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε 1,3-διπολικές αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης για τη σύνθεση 5-μελών ετεροκυκλικών δακτυλίων, συμπεριλαμβανομένων των πυρρολιδινών και πυρρολινών.⁴⁴⁻⁴⁶ Οι εν λόγω αντιδράσεις είναι ιδιαίτερα στερεο- και τοποεκλεκτικές, οδηγώντας στο σχηματισμό τεσσάρων νέων συνεχόμενων στερεογονικών κέντρων. Ως εκ τούτου τα αζωμεθινικά υλίδια έχουν μεγάλη χρησιμότητα στην οργανική σύνθεση γενικότερα, καθώς και ειδικότερα στη σύνθεση χειρόμορφων ενώσεων με φαρμακευτική και βιολογική δράση. Μπορούν να παραχθούν από πολλές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των αζιριδινών, ιμινών, και ιόντων μινίου. Συχνά δημιουργούνται <<εν τω γενέσθαι>> και αντιδρούν αμέσως με διπολαρόφιλα.



Εικόνα 18

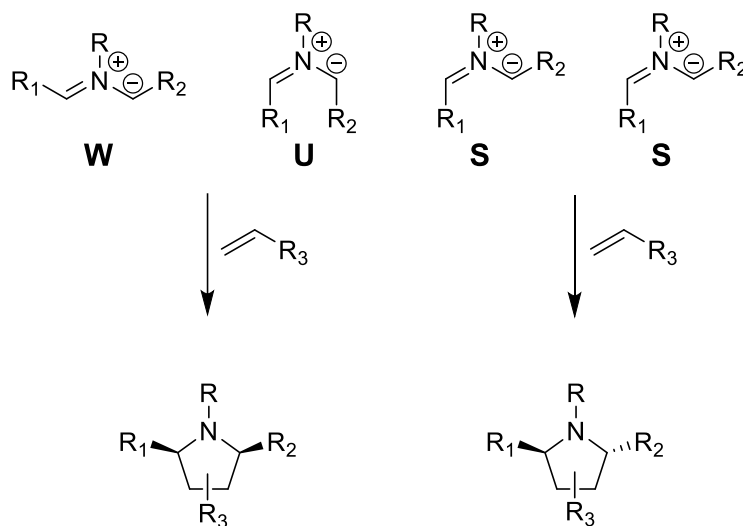
Οι παρακάτω δομές συντονισμού (σχήμα 13) καταδεικνύουν τη συμβολή του 1,3-διπόλου, στις οποίες τα δύο άτομα άνθρακα που βρίσκονται γειτονικά προς το άζωτο έχουν αρνητικό ή θετικό φορτίο.⁴⁴ Η πιο κοινή αναπαράσταση των αζωμεθινικών υλιδίων είναι εκείνη στην οποία το άζωτο είναι θετικά φορτισμένο, και το αρνητικό φορτίο κατανέμεται μεταξύ των δύο ατόμων άνθρακα. Η σχετική συνεισφορά των διαφόρων δομών συντονισμού εξαρτάται από τη φύση των υποκαταστατών σε κάθε άτομο. Ο άνθρακας που φέρει υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, έχει λιγότερο αρνητικό φορτίο λόγω της σταθεροποίησης της δομής.



σχήμα 13

Τρεις διαφορετικές δομές των εν λόγω αζωμεθινικών υλιδίων είναι πιθανές, ανάλογα με τη διευθέτηση των υποκαταστατών στο χώρο, με κάθε μία εξ' αυτών να

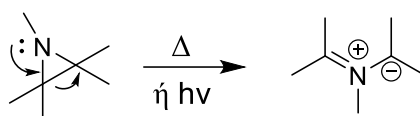
οδηγεί σε προϊόντα με διαφορετική στεreoχημεία στις αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης (σχήμα 14). Τα W και U σχήματος υλίδια του σχήματος 14, στα οποία οι R υποκαταστάτες βρίσκονται στην ίδια πλευρά οδηγούν σε syn προϊόντα, ενώ τα S υλίδια οδηγούν σε προϊόντα anti.



σχήμα 14

Παραγωγή αζωμεθινικών υλιδίων

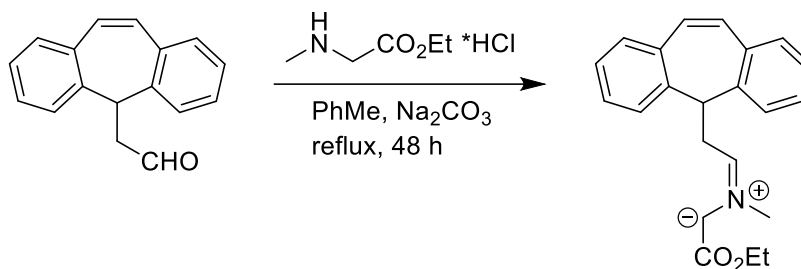
Αζωμεθινικά υλίδια μπορούν να παραχθούν, φωτοχημικά ή θερμικά με τη διάνοιξη ενός αζιριδινικού δακτυλίου (σχήμα 15).^{47,48}



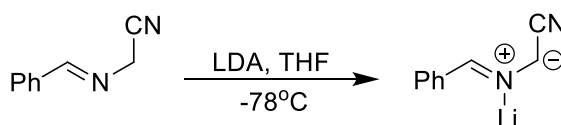
σχήμα 15

Στην αντίδραση αυτή, υπάρχει ένα θέμα της στροφοεκλεκτικότητας. Ηλεκτροαρνητικοί υποκαταστάτες προτιμούν μία εξωτερική διεύθυνση, προς την ίδια πλευρά με τον υποκαταστάτη R του αζώτου (σχήμα 14), ενώ ηλεκτροθετικοί υποκαταστάτες προτιμούν να περιστρέφονται και να κατευθύνονται προς τα μέσα.⁴⁹

Μία από τις απλούστερες μεθόδους σχηματισμού αζωμεθινικών υλιδίων είναι η συμπύκνωση μιας αλδεΐδης με μία αμίνη (σχήμα 16). Εάν η αμίνη περιέχει μία ομάδα δέκτη ηλεκτρονίων στον α-άνθρακα, όπως έναν εστέρα, η αποπρωτονίωση πραγματοποιείται εύκολα.⁵⁰ Και η χρήση βάσεων όπως το LDA οδηγεί στο σχηματισμό υλιδίων (σχήμα 17).



σχήμα 16



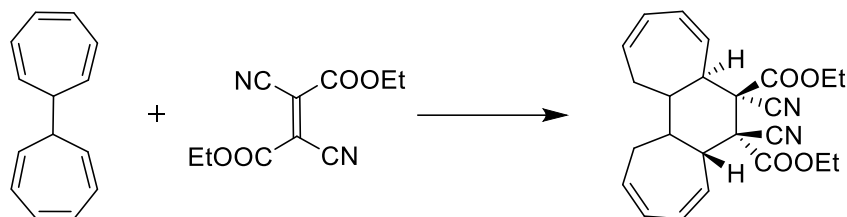
σχήμα 17

Στερεο-εκλεκτικότητα

Αντίθετα με τις περισσότερες αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, στις οποίες η στερεοχημεία του διπλού χάνεται ή δεν υφίσταται, τα αζωμεθινικά υλίδια είναι σε θέση να διατηρήσουν τη στερεοχημεία τους. Αυτό γίνεται γενικά με τη διάνοιξη του αζιριδινικού δακτυλίου και την επακόλουθη παγίδευση από ένα διπολαρόφιλο πριν χαθεί η στερεοχημεία. Όπως σε άλλες αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, οι αντιδράσεις με αζωμεθινικά υλίδια οδηγούν στο σχηματισμό endo και exo προϊόντων. Η εκλεκτικότητα μπορεί να ελεγχθεί με την καταλυτική χρήση μετάλλων.^{51,52}

1.9 Κυκλοπροσθήκες γενικά

Κυκλοπροσθήκη ονομάζεται μια περικυκλική αντίδραση στην οποία δύο ή περισσότερα μόρια (ή τμήματα του ίδιου μορίου) με π-συστήματα, συνδυάζονται προς το σχηματισμό ενός κυκλικού προϊόντος με μείωση της ακορεστότητας⁵³. Αξιοσημείωτο αυτής της αντίδρασης είναι ο σχηματισμός δεσμού C-C χωρίς τη χρήση πυρηνόφιλου ή ηλεκτρονιόφιλου αντιδραστήριου (σχήμα 17).

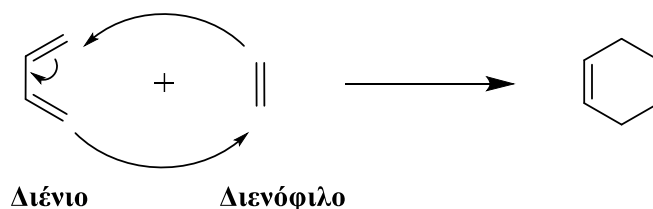


σχήμα 17

Παρακάτω γίνεται μια σύντομη αναφορά των πιο σημαντικών αντιδράσεων κυκλοπροσθήκης.

Dies – Alder

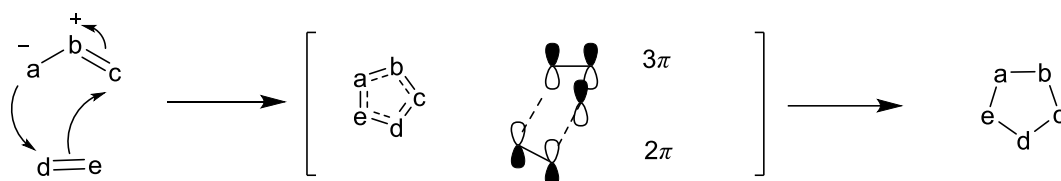
Η Dies – Alder αντίδραση ίσως είναι η πλέον σημαντική και εύχρηστη αντίδραση κυκλοπροσθήκης. Ουσιαστικά είναι μια [4+2]π κυκλοπροσθήκη (σχήμα 18) και εμφανίζεται σε πολλές μορφές όπως retro Diels – Alder αντίδραση, εξάυδρο – Diels – Alder, τριμερισμός αλκινίου ([2 + 2 + 2] κυκλοπροσθήκη).



σχήμα 18

Ηuisgen κυκλοπροσθήκη (3 + 2)π

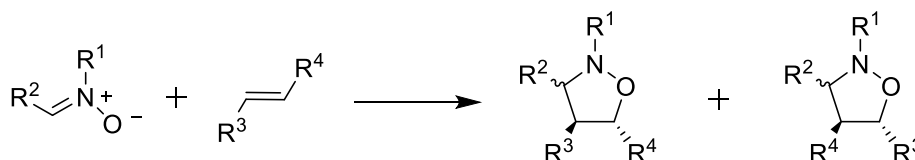
Η 1, 3 – διπολική κυκλοπροσθήκη περιλαμβάνει τη χημική αντίδραση ενός 1, 3 – διπόλου και ενός διπολαρόφιλου, οδηγώντας στο σχηματισμό ενός πενταμελούς δακτυλίου⁵⁴. Μοιάζει αρκετά με την αντίδραση Dies – Alder, αλλά διαφέρει στο ότι το 4 π αντιδρών της περιέχει μόνο 3 άτομα, εκ των οποίων το ένα τουλάχιστον είναι ετεροάτομο. Αποτελεί διαδεδομένη μέθοδο σύνθεσης πενταμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων.⁵⁵



γενικό σχήμα 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης

Κυκλοπροσθήκη νιτρόνης – ολεφίνης (3 + 2)π

Όταν νιτρόνες συνδυάζονται με διάφορες ολεφίνες τότε μια [3+2]π κυκλοπροσθήκη οδηγεί στο σχηματισμό ενός καινούριου δεσμού C-O και C-C. Η αντίδραση είναι στερεοειδική όσον αναφορά την διαμόρφωση του αλκενίου⁵⁶ (σχήμα 19).

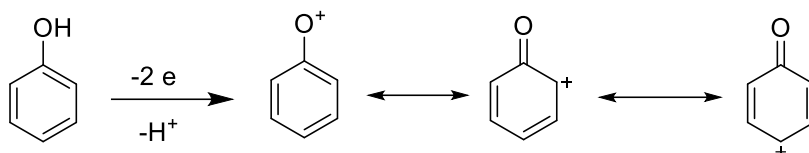


σχήμα 19

Άλλου είδους κυκλοποιήσεων αποτελεί η [2 + 2] φωτοχημική κυκλοποίηση, η [4 + 3], η [4 + 4] και η [6 + 4], που συνιστούν ένα σημαντικό κομμάτι της χημικής σύνθεσης πολλών προϊόντων που σχετίζονται με τη χημική βιομηχανία, τη φαρμακευτική και την ιατρική.

1.10 Οξειδώσεις υποκατεστημένων φαινολών

Οι φαινόλες μπορούν εύκολα να δώσουν αντιδράσεις οξείδωσης, μεταφοράς ενός ή δύο ηλεκτρονίων. Για παράδειγμα μια φαινόλη (PhOH) μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε φαινολικό κατιόν (σχήμα 20) και μετά αυτό να παγιδευτεί με τη σειρά του από ένα πυρηνόφιλο⁵⁷.

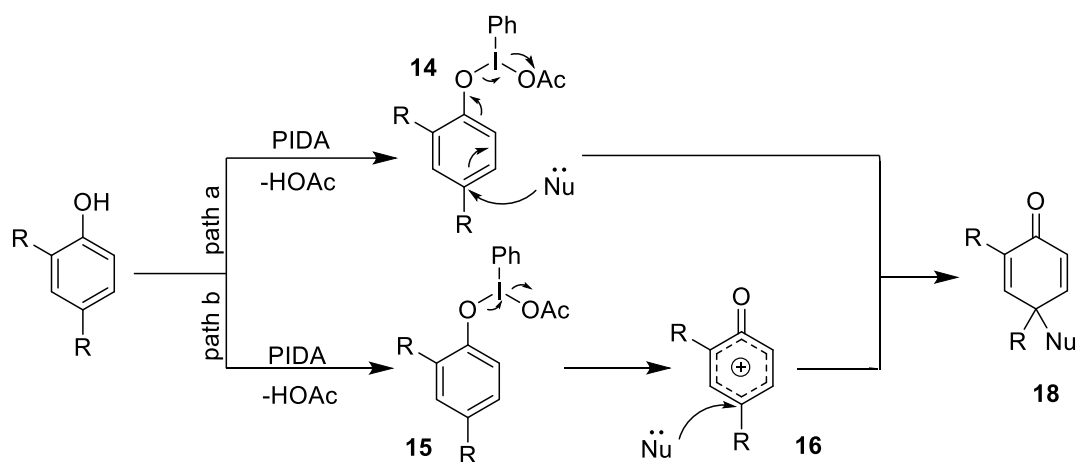


σχήμα 20

Η οξείδωση τους με αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου, όπως διακετόξυ και δις-τριφθωροακετοξυϊωδοβενζόλιο, οδηγεί στο σχηματισμό προϊόντων τύπου κινόνης ή υλιδίων ιωδίου αναλογα με τη δομή της φαινόλης^{58,59}. Η χρήση αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου είναι σημαντική, καθώς μπορούν να συμμετάσχουν σε αντιδράσεις που οδηγούν σε ετεροκυκλικά συστήματα τα οποία αποτελούν δομικά συστατικά πολλών φυσικών προϊόντων και ενώσεων με βιολογική και φαρμακευτική δράση. Είναι φιλικά προς το περιβάλλον και μπορούν να αντικαταστήσουν όχι και τόσο φιλικά προς το περιβάλλον αντιδραστήρια όπως $VOCl_3$ ⁶⁰.

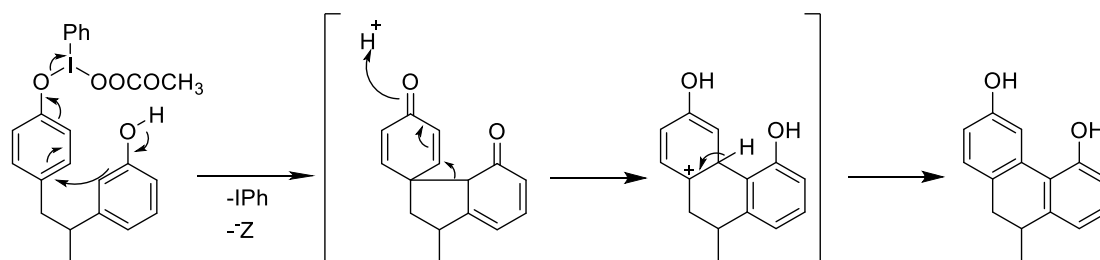
1.10.1 Μηχανισμός

Ο μηχανισμός αυτής της διεργασίας αποτελεί θέμα διερεύνησης από πολλούς ερευνητές. Δύο μηχανισμοί έχουν κοινώς προταθεί.^{61,62} Ο πρώτος περιλαμβάνει την ανταλλαγή υποκαταστάτη μεταξύ της φαινόλης και του ιωδίου (III) για να δώσει το αρυλο-λ³-ιώδιο **14**. Η πυρηνόφιλη προσβολή, όπως απεικονίζεται στο σχήμα 21, οδηγεί στην οξείδωση του φαινολικού υδροξειλίου, αναγωγή του ιωδίου και σχηματισμού της διενόνης **15**⁶³. Εναλλακτικά, η άμεση διάσπαση του άλατος ιωδίου (III) **16** μέσω μιας μονομοριακής οξειδοαναγωγικής αντίδρασης, μπορεί να σχηματίσει το ιόν φαινοξειδίου **17**⁶⁴, η επακόλουθη παγίδευση του οποίου οδηγεί στην διενόνη **18**.



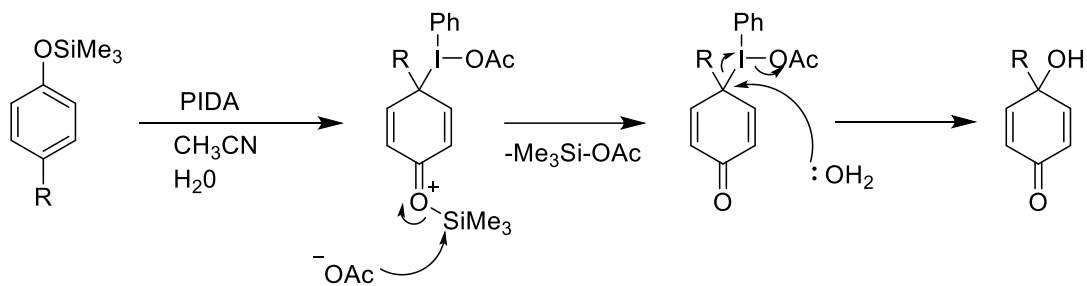
σχήμα 21

Μπορεί να λάβει χώρα και ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή κατά την οξείδωση, οδηγώντας σε προϊόν [4 + 2] κυκλοπροσθήκης με σύζευξη C-O ή C-C^{65,66} (σχήμα 22).



σχήμα 22

Έναν εναλλακτικό μηχανισμό πρότείνει ο Felrin, αιτιολογώντας ταυτόχρονα τη σπουδαιότητα του αρυλο-τριμεθυλοσιλλαιθέρα σε πάρα- κινολο διάταξη⁶⁷. Αυτή η πρόταση περιλαμβάνει την προσβολή του ιωδίου από τον άνθρακα που βρίσκεται σε πάρα θέση ως προς τον σιλλαιθέρα. Ακολούθως μια πυρηνόφιλη προσβολή από μόριο νερού μπορεί να ανάγει το ιώδιο και να σχηματιστεί η διενόνη (σχήμα 23).

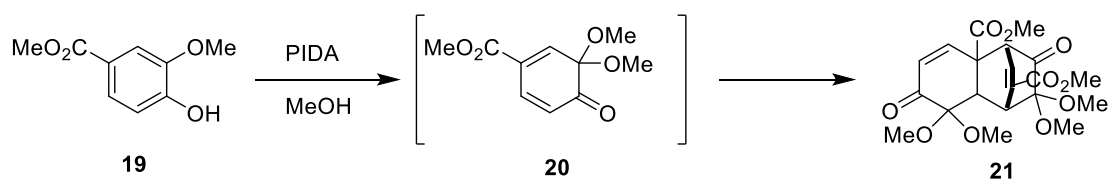


σχήμα 23

Πεδίο εφαρμογής

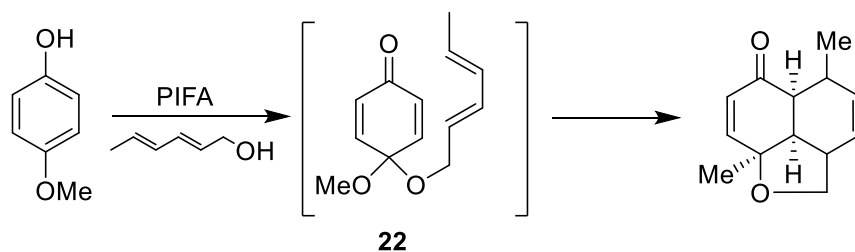
Οι φαινολικές οξειδώσεις μπορούν να δώσουν διαφορετικά προϊόντα, ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης και του υποστρώματος.

Οι όρθο-υποκατεστημένες φαινόλες **19** σχηματίζουν όρθο-κινόνες κατά την οξείδωση (σχήμα 24), αλλά τα προϊόντα **20** είναι ασταθή και υφίστανται αμέσως διμερισμό⁶⁸ μέσω μιας αντίδρασης Dies Alder.



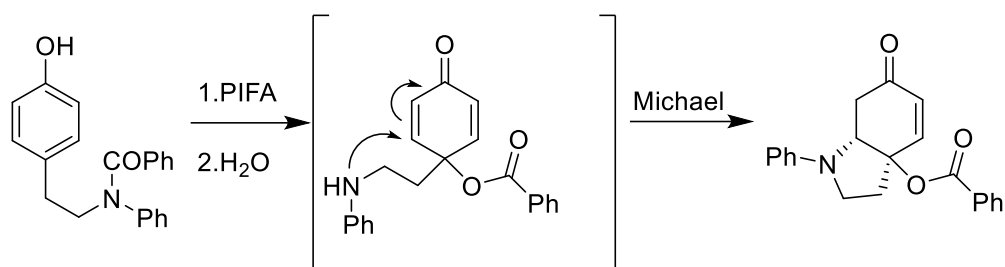
σχήμα 24

Όταν πυρηνόφιλα συμμετέχουν σε αντιδράσεις οξείδωσης, μπορεί να λάβουν χώρα περαιτέρω αντιδράσεις του πυρηνόφιλου με την προκύπτουσα κινίνη **22**. Αντιδράσεις Dies-Alder έχουν παρατηρηθεί σε αυτό το πλαίσιο⁶⁹ (σχήμα 25).



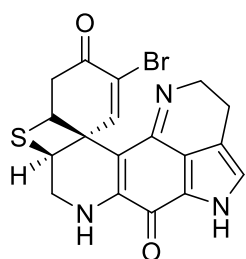
σχήμα 25

Επίσης σε υποστρώματα κατάλληλα υποκατεστημένα με ένα πυρηνόφιλο, μπορεί να προκύψει προσθήκη Michael⁷⁰ (σχήμα 26).

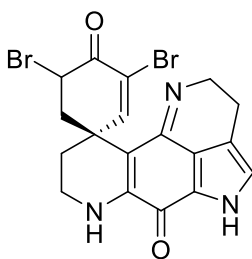


σχήμα 26

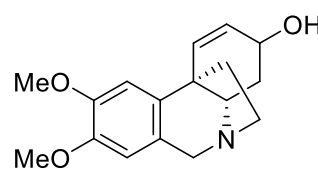
Υποστρώματα που περιέχουν δύο ή ένα φαινυλικά υδροξύλια και μια αρυλαμίνη ως υποκαταστάτες, υφίστανται οξειδωτική σύζευξη-κυκλοπροσθήκη, παρουσία υπερσθενούς ιωδίου (III). Είναι δυνατή η προσβολή δυο θέσεων (*όρθο* και *πάρα*) **22**, ωστόσο η χρήση του ογκώδους σιλυλο-υποκαταστάτη, ως προστατευτική ομάδα, παρέχει πλήρη τοπο-εκλεκτικότητα για σύζευξη στη *πάρα* θέση⁷¹ **23**. Ο Kita και η επιστημονική του ομάδα^{72,73} ανέφεραν πως η οξείδωση ο-σίλλιο π-υποκατεστημένων φαινολικών παραγώγων **22** σε 2,2,2-τριφθοροαιθανόλη οδηγεί στο σχηματισμό ετεροκυκλικών σπироδιενονών **24**. Τέτοιες χημικές ενώσεις συνιστούν δομικές μονάδες για την ολική σύνθεση των φυσικών προϊόντων discorhabdin A και C (εικόνες 1, 2), (+)-maritidine, που και τα τρία παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση^{74,75,76}.



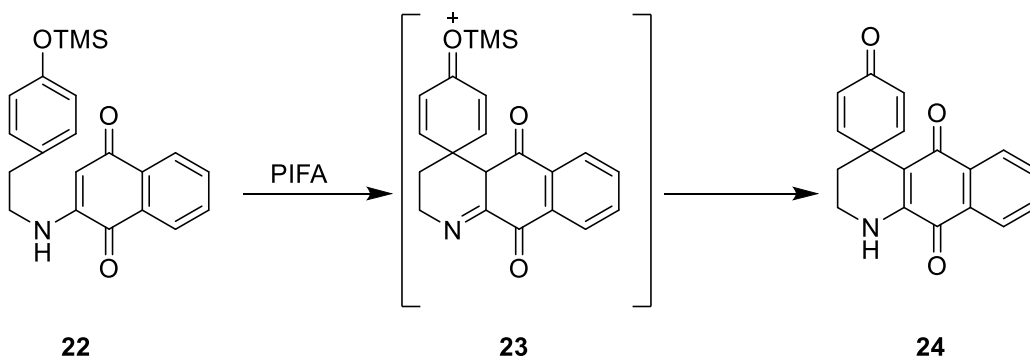
εικόνα 19: discorhabdin A



εικόνα 20: discorhabdin C

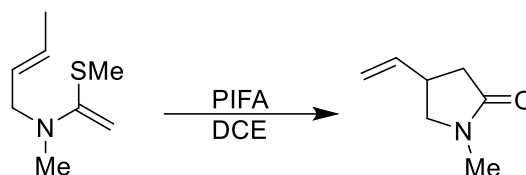


εικόνα 22: (+)-maritidine



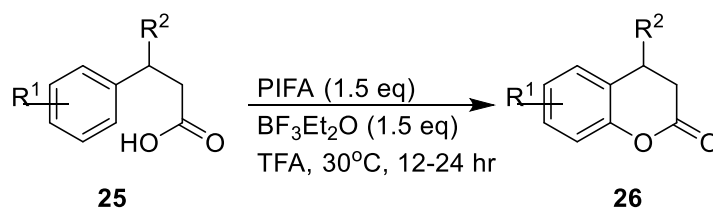
σχήμα 27

Αντιδραστήρια υπερσθενούς ιωδίου (III) έχουν επιπλέον χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή ετεροκυκλικών ενώσεων μέσω σχηματισμού δεσμού άνθρακα sp^2 και άνθρακα sp^3 υβρισμένου. Όπως απεικονίζεται στο σχήμα 28, το α-μεθυλοθειοαμίδιο υπόκειται σε μια διευθέτηση τύπου Rummeger, οδηγώντας στον σχηματισμό της 3-μεθυλοθειοπυριδινόνης⁷⁷.



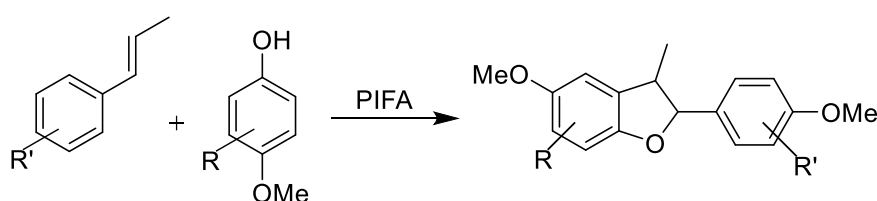
σχήμα 28

Το 2010 ο Gu και οι συνεργάτες του ανέφεραν πως 3-αρυλ-προπιονικά οξέα **25** μπορούν να μετατραπούν σε 3,4-δϋδροκουμαρινικά παράγωγα **26**, με τη χρήση του δισ-τριφθωρακετοξυ-ιωδοβενζολίου και του οξέος κατά Lewis $BF_3 \cdot Et_2O$ ως καταλύτη⁷⁸ (σχήμα 29).



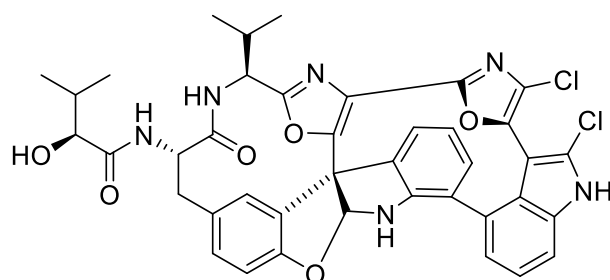
σχήμα 29

Στις αρχές της δεκαετίας του 90 ο Swenton καθώς και άλλοι ερευνητές έκαναν εκτενή αναφορά στις αντιδράσεις *πάρ*α-υποκατεστημένων φαινολών με πλούσια ηλεκτρονικά στυρόλια χρησιμοποιώντας ως οξειδωτικό το PIFA, ώστε να παραχθούν στερεοεκλεκτικά 2,3-δϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα^{79,80} (σχήμα 30). Εξάλλου, αυτή η στρατηγική υιοθετήθηκε για την ολική σύνθεση βενζοφουρανοϊδών νεολιγνανίων⁸¹ και του (-)-diazonamide⁸² (εικόνα 23).



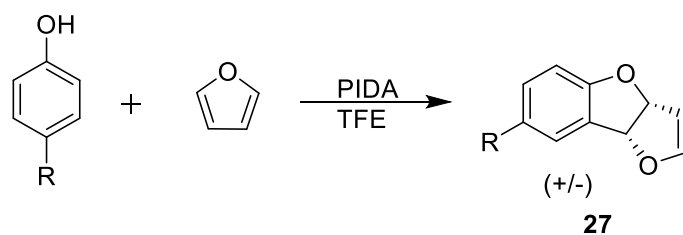
R' : ομάδα πλούσια σε ηλεκτρόνια

σχήμα 30

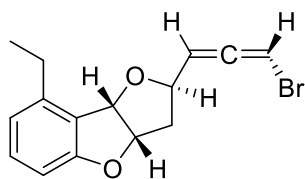


εικόνα 23

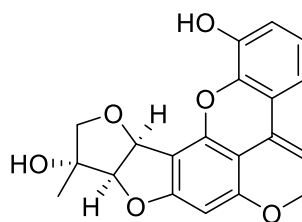
Μία (3+2) κυκλοπροσθήκη μεταξύ *παρα*-υποκατεστημένων φαινολών και φουρανίου (σχήμα 31), οδηγεί στο σχηματισμό ετεροκυκλικών ενώσεων του τύπου **27** οδηγώντας έτσι τους ερευνητές στη μελέτη συνθετικών πορειών παρασκευής φυσικών προϊόντων, όπως ranacene και psorofobrin⁸³⁻⁸⁵ (εικόνες 24,25).



σχήμα 31



εικόνα 24: ranacene



εικόνα 25: psorofobrin

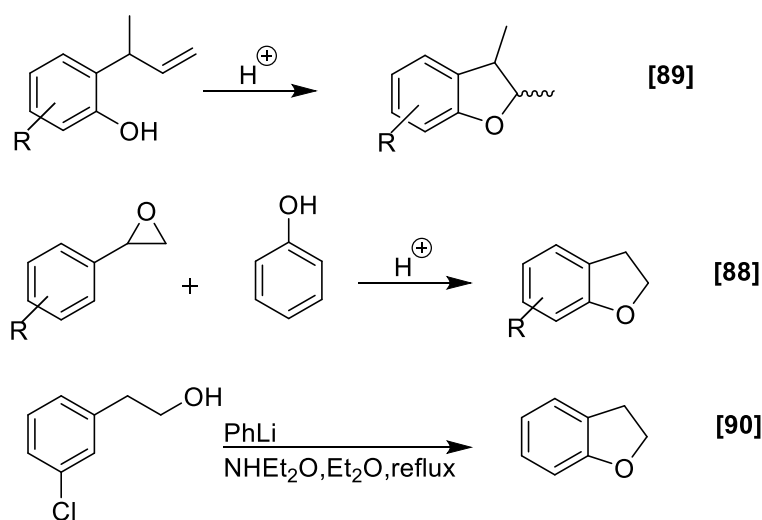
Συμπερασματικά, γίνεται αντιληπτό πως είναι δυνατή η παρασκευή διάφορων ετεροκυκλικών ενώσεων με την χρήση αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου. Λόγω των χαρακτηριστικών οξειδωτικών τους ιδιοτήτων και του οικολογικού τους χαρακτήρα, προβλέπεται η ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων και τεχνικών.⁸⁶ Δεδομένου ότι οι συνθετικές μέθοδοι κάνουν χρήση του I (III) έχουν εφαρμοσθεί ευρέως για την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων, μία μελλοντική κατεύθυνση της έρευνας θα είναι η ανάπτυξη-παρασκευή χειρικών

υποκαταστατών υπερσθενούς ιωδίου, οι οποίοι θα μπορούν να δώσουν εναντιοεκλεκτικότητα στην ασύμμετρη σύνθεση.

1.11 Σημασία των 2,3-διυδροβενζοφουρανικών και βενζοφουρανικών σκελετών

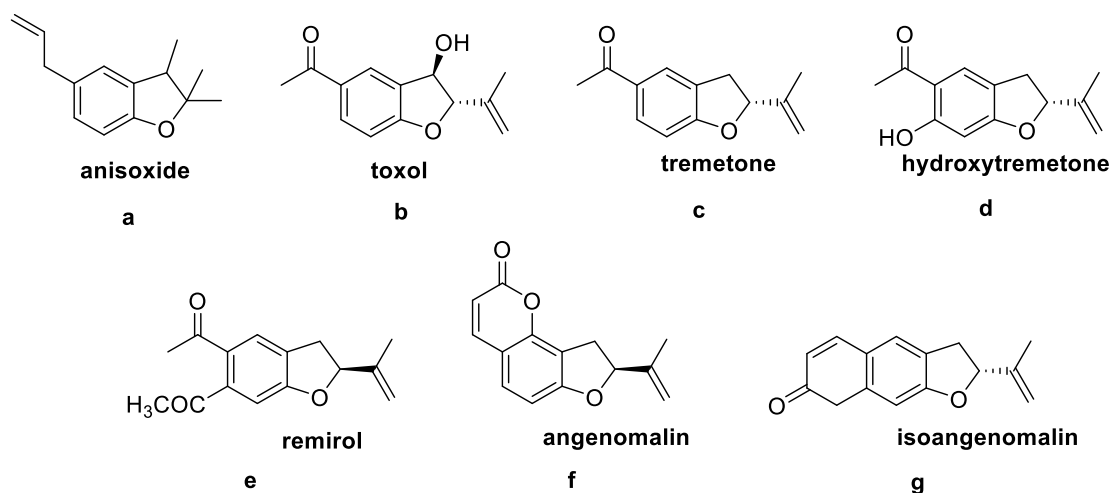
Το 2,3-διυδροβενζοφουρανικό σύστημα αποτελεί τον σκελετικό πυρήνα πολλών αυξανόμενων βιολογικά δραστικών χημικών ενώσεων. Όπως φαίνεται και από την ονομασία το βενζοφουράνιο είναι ετεροκυκλικό μόριο δύο δακτυλίων, που αποτελείται από συμπύκνωση ενός βενζολικού δακτυλίου και ενός φουρανικού.

Η παρασκευή διυδροβενζοφουρανικών παραγώγων είναι γνωστή από το 1892⁸⁷ όταν συντέθηκαν για πρώτη φορά. Βέβαια οι συνθετικές μέθοδοι που αναπτύχθηκαν τον προηγούμενο αιώνα, δεν ήταν αποδοτικές, αφού τόσο η απόδοση όσο και η στερεοεκλεκτικότητα των αντιδράσεων δεν ήταν ικανοποιητικές (σχήμα 32)⁸⁸⁻⁹⁰.



σχήμα 32

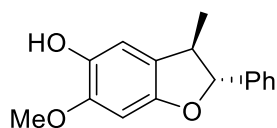
Ο βενζοφουρανικός πυρήνας αποτελεί δομικό συστατικό πολλών φυσικών προϊόντων. Γνωστό παράδειγμα είναι η ένωση anisoxide (εικόνα 26a) που απομονώθηκε από τον γλυκάνισο για πρώτη φορά το 1937⁹¹. Η συγκεκριμένη ένωση παρουσιάζει ιδιομορφία, καθώς είναι οπτικά μη ενεργή, αν και περιέχει ένα χειρόμορφο κέντρο.



εικόνα 26

Ερευνητικές ομάδες που παρασκεύασαν διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα υποκατεστημένα με ισοπροπυλο-ομάδα (με βιολογική δράση), κατέληξαν στο συμπέρασμα πως και η R και η S δομή απαντάται σε φυτά. Αυτό συνεπάγεται, πως πραγματοποιούνται διαφορετικές ενζυματικές κυκλοποιήσεις μέσα σε αυτά⁹².

Ο διϋδροβενζοφουρανικός δακτύλιος υπάρχει επίσης ως βασικό δομικό στοιχείο σε μια κατηγορία ενώσεων, τα νεολιγνάνια, μια διαφορετική οικογένεια δραστικών φυτικών μεταβολιτών⁹³. Αυτές οι ενώσεις επιδεικνύουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων (αντικαρκινική, αντιπολλαπλασιαστική δράση). Για παράδειγμα, η ομππουσαφουράνη (εικόνα 27), ένα απλό διϋδροβενζοφουράνιο που απομονώνεται από το φυτό δαλβεργία, αναφέρθηκε πρόσφατα πως έχει ισχυρή ανασταλτική δράση κατά του αντικαρκινικού δείκτη του ενζύμου ρεδουκτάση της κινόνης⁹⁴.



Obtusafuran

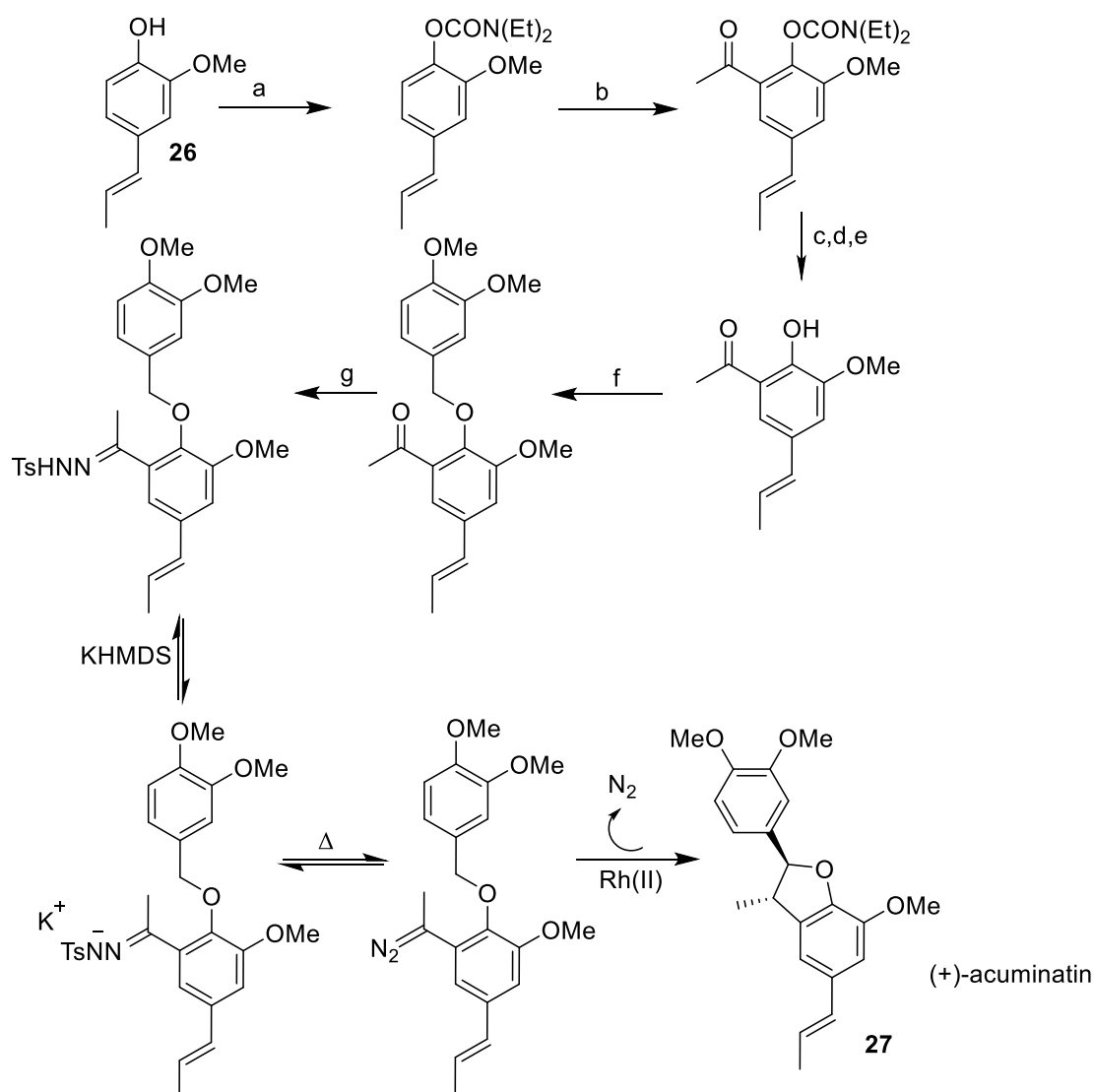
εικόνα 27

1.12 Σύνθεση διάφορων φυσικών προϊόντων.

Τα φυσικά προϊόντα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανακάλυψη φαρμάκων όσο και στη διερεύνηση βιολογικών-βιοχημικών διεργασιών. Τόσο ο βενζοφουρανικός όσο και ο διϋδροβενζοφουρανικός σκελετός, απαντώνται σε φυσικά προϊόντα και σε συνθετικές ενώσεις αυτών. Για αυτό το λόγο, η σύνθεση τέτοιων ενώσεων ή και αναλόγων αποτελεί ερευνητική δραστηριότητα πολλών ερευνητικών ομάδων.

Acuminatin

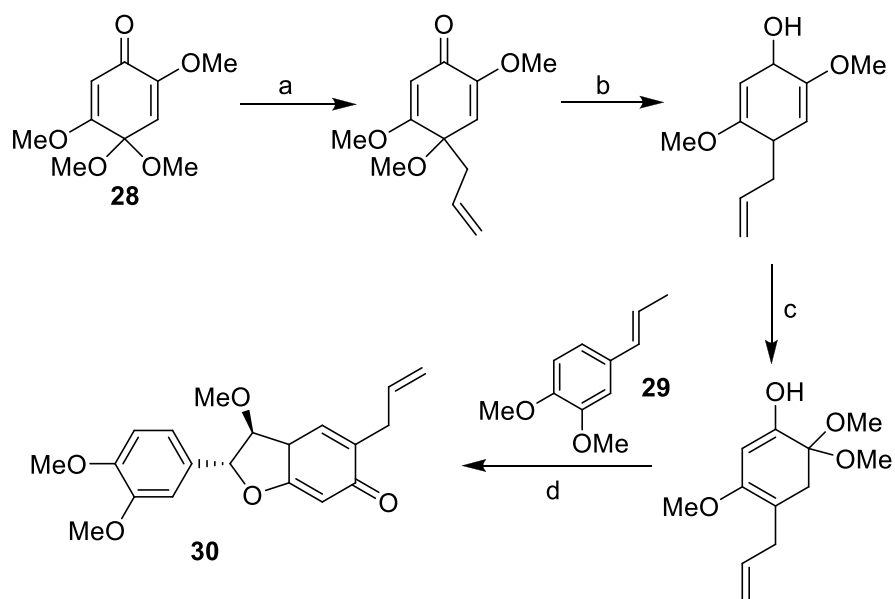
Μια αποτελεσματική και πρακτική ασύμμετρη σύνθεση του 2,3-διυδροβενζο [b] φουρανίου acuminatin **27**, επιτεύχθηκε με τη χρήση trans-ισοευγενόλης **26** ως το πρωταρχικό αντιδραστήριο. Το βασικό βήμα είναι μια ενδομοριακή C-H εισαγωγή μέσω μη σταθεροποιημένου καρβενοειδούς, που δημιουργείται με την αποσύνθεση μιας τοσυλοϋδραζόνης παρουσία ενός τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος κιχονιδίνης ανθρακενύλιο, ως καταλύτη ασύμμετρου επαγωγής της εναντιοεκλεκτικότητας⁹⁵ (σχήμα 33).



σχήμα 33

Detunadin B

Η detunadin B **30** είναι χημική ένωση που ανήκει στην οικογένεια των νεολιγνανίων. Αποτελεί φυσικό προϊόν και απομονώθηκε πρώτη φορά από το φυτό Μανόλια. Η σύνθεσή της μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας κυκλοπροσθήκης (με κατιονικό ενδιάμεσο) μεταξύ μιας προστατευμένης *όρθο* κινόνης **28** και ενός προπενυλοβενζολίου **29**⁹⁶ (σχήμα 34).

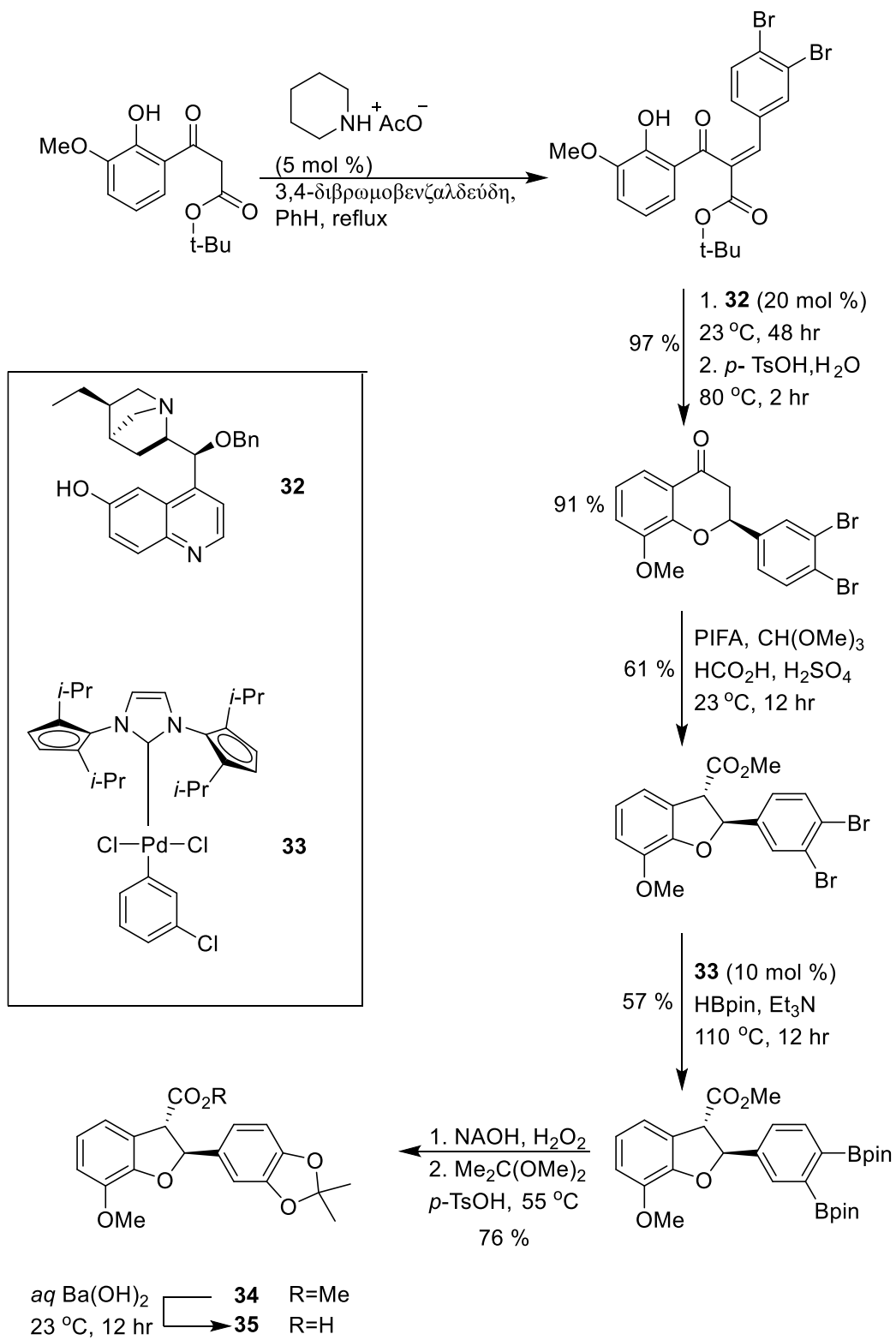


(a) Allyltrimethylsilane, TiCl_4 , -40°C , CH_2Cl_2 , 92%. (b) Zn , HCl/THF 99%. (c) $\text{Ti}(\text{ONO}_2)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{MeOH}/\text{HC}(\text{OMe})_3$, K_2CO_3 , rt, 90%. (d) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -30°C

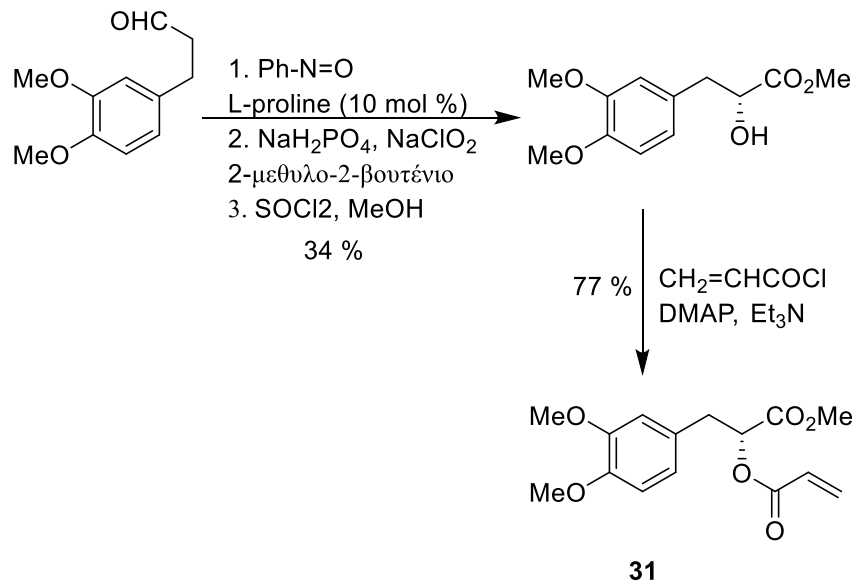
σχήμα 34

Λιθοσπερμικό οξύ

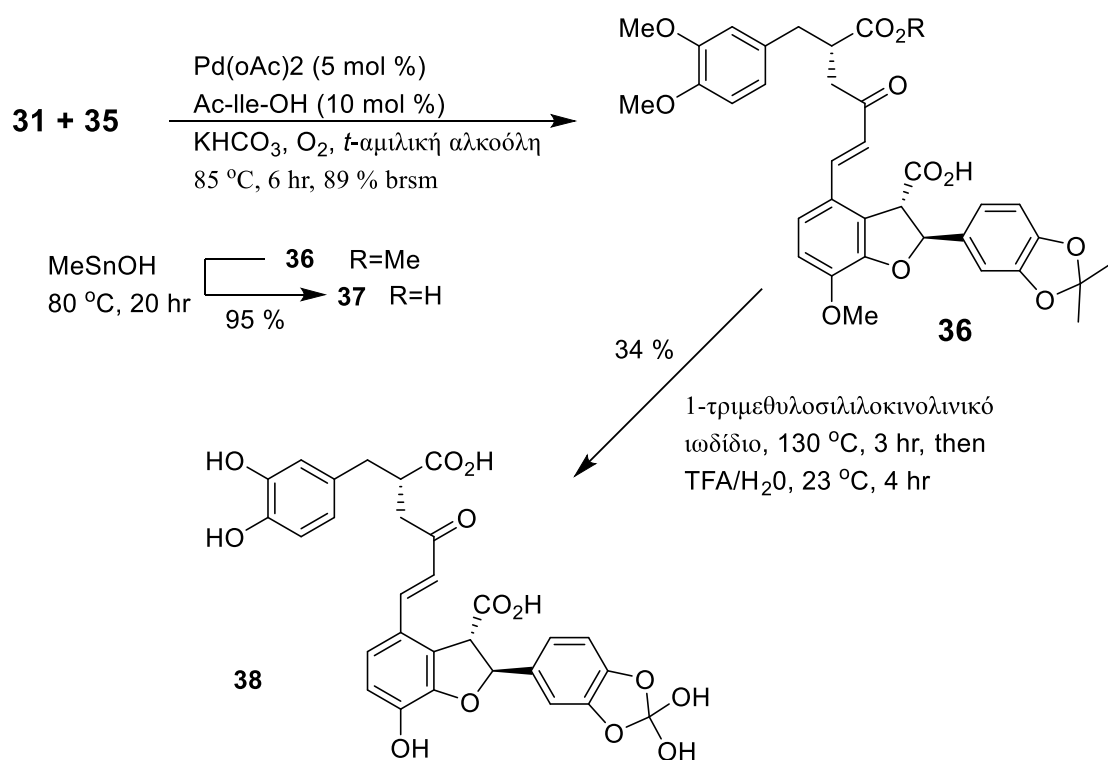
Το Λιθοσπερμικό οξύ απομονώθηκε για πρώτη φορά από τη ρίζα του φυτού *Lithospermum ruderalis* το 1963 από τον Johnson και τους συνεργάτες του⁹⁷. Χαρακτηρίστηκε ως τριμερές του καφεϊκού οξέος Α από τον Carmack και Wagner το 1975^{98,99}. Αποτελεί δραστικό συστατικό του κινέζικου βοτάνου Danshen και έχει σημαντική βιολογική δράση. Πρόσφατα αναφέρθηκε η βιολογική του δράση κατά του ιού του AIDS (HIV). Η εναντιοεκλεκτική σύνθεσή του μπορεί να γίνει σε εννέα βήματα¹⁰⁰ (σχήμα 35α, 35β, 35γ).



σχήμα 37β: Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίου 35



σχήμα 35a: σύνθεση ακρυλεστέρα 31



σχήμα 35γ: σύνθεση λιθοσπερμικού οξέος

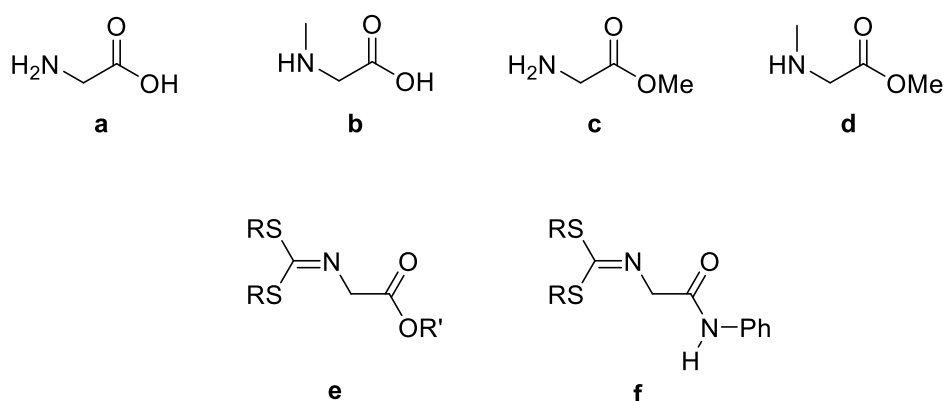
Κεφάλαιο II

Σκοπός της εργασίας

2.1 Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C₆₀ με αζωμεθινικά υλίδια

Τα φουλλερένια, καθώς και κάποια από τα ετεροκυκλικά τους παράγωγα εμφανίζουν ευρεία βιολογική και φαρμακευτική δράση, όπως αντικαρκινική, φωτοδιάσπαση του DNA, καθώς και αντιοξειδωτική δράση. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως μόρια <<φορείς>> για φάρμακα, με στόχο περισσότερο στοχευόμενη θεραπεία. Κάποια από τα παράγωγα που έχουν μελετηθεί εκτεταμένα, είναι οι φουλλερενοπυρολιδίνες, καθώς και φουλλερενοπαράγωγα αμινοξέων.¹⁰¹

Σκοπός της εργασίας είναι η χρήση της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης ως συνθετικό εργαλείο για τη παρασκευή νέων παραγώγων του φουλλερενίου C₆₀ με πιθανή βιολογική δράση, ειδικότερα αντιοξειδωτική, τη μελέτη του μηχανισμού που οδηγεί στα προϊόντα, καθώς και ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός τους. Έτσι ως επερχόμενα αζωμεθινικά υλίδια χρησιμοποιήθηκαν τα αμινοξέα γλυκίνη (a), σαρκοσίνη (b), καθώς και οι εστέρες τους (c,d), ιμίνες εστέρων της γλυκίνης που φέρουν σουλφιδικούς υποκαταστάτες (e) και αμίδια των τελευταίων (f) (εικόνα 28).



εικόνα 28

Η μελέτη της βιολογικής δράσης των φουλλερενοπαραγώγων του αζώτου στόχευε στην αντιοξειδωτική ικανότητά τους, ιδίως αυτών που φέρουν θειοάλκυλο ομάδα.

2.2 Αντιδράσεις π-υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια.

Ο διυδροβενζοφουρανικός και βενζοφουρανικός σκελετός απαντάται σε πολλά απλά και πολύπλοκα συστήματα, τα οποία αποτελούν μέρος πολλών φυσικών προϊόντων και ενώσεων που παρουσιάζουν βιολογική δράση.

Οι αντιδράσεις π-υποκατεστημένων φαινολών και βενζοκινονών με διάφορα αλκένια μέσω της διαδικασίας οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης που πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο, διενεργήθηκαν με σκοπό τη σύνθεση συστημάτων που φέρουν διυδροβενζοφουρανικό και βενζοφουρανικό σκελετό, έτσι ώστε να μελετηθεί η δραστηριότητά τους για περαιτέρω χημική επεξεργασία-μετατροπή, να μελετηθεί ο μηχανισμός σχηματισμού των προϊόντων και η περαιτέρω παραγωγοποίηση τους.

Κεφάλαιο III

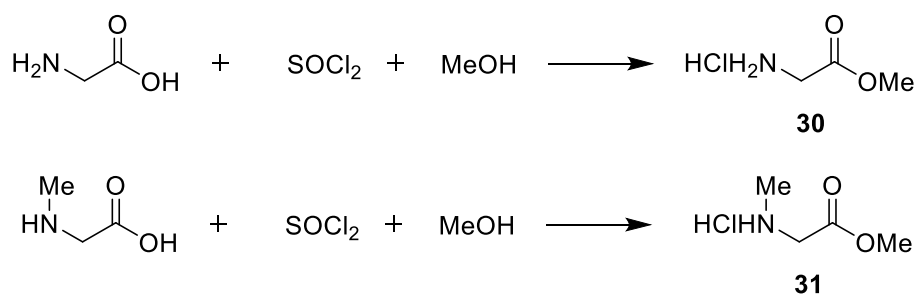
Συζήτηση-αποτελέσματα

I) Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C₆₀ με αζωμεθινικά υλίδια.

Το μεγάλο ενδιαφέρον για τη χημεία του C₆₀ και των παραγώγων του, μας οδήγησε αρχικά στη σύνθεση φουλλερενοπαραγώγων χρησιμοποιώντας ως υποστρώματα τα αμινοξέα γλυκίνη και σαρκοσίνη αλλά και τους εστέρες αυτών. Η βασική ιδέα της σύνθεσης, βασίστηκε στην ερευνητική εργασία του M. Prato²⁸ ο οποίος μαζί με την ερευνητική του ομάδα εφήρμοσε τα ερευνητικά αποτελέσματα του Tsuge,¹⁰² στη χημεία των φουλλερενίων.

3.1 Σύνθεση μεθυλεστέρων της γλυκίνης και σαρκοσίνης

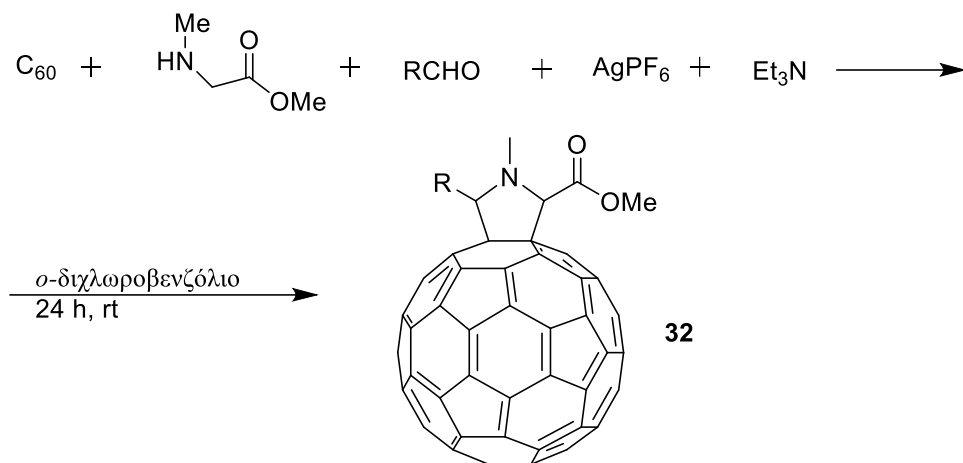
Η παραγωγή του υδροχλωρικού άλατος της γλυκίνης **30** και της σαρκοσίνης **31** (σχήμα 36) γίνεται κατάλληλα σε διάλυμα αλκοόλης με την προσθήκη SOCl₂.



σχήμα 36

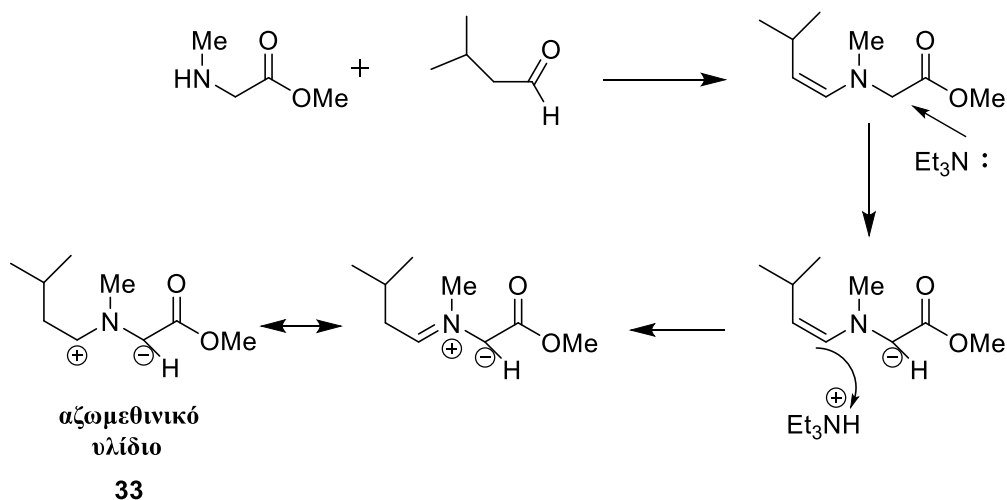
3.2. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη διάφορων αζωμεθινικών υλιδίων στο C₆₀

Η αντίδραση της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C₆₀ χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα τον μεθυλεστέρα της σαρκοσίνης, έγινε προκειμένου να διαπιστωθεί ποια από τις διαθέσιμες αλδεΐδες ήταν η πλέον ενδεδειγμένη για τον σχηματισμό του αζωμεθινικού υλιδίου, το οποίο σχηματίζεται <<εν τω γενάσθαι>> μέσα στην αντίδραση (σχήμα 37), οδηγώντας στη δημιουργία του προϊόντος **32**.



σχήμα 37

Αρχικά η αντίδραση έλαβε χώρα σε θερμοκρασία δωματίου, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το *o*-διχλωροβενζόλιο. Από τα πειραματικά δεδομένα (πίνακας 2), προέκυψε πως η πιο δραστική αλδεΐδη για την παραγωγή του αζωμεθινικού υλιδίου **33** (σχήμα 38) είναι η 3-μεθυλοβουτανάλη. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως η ισοπροπυλομάδα σταθεροποιεί σε μεγαλύτερο βαθμό το δίπολο που δημιουργείται, λόγω του ισχυρότερου επαγωγικού φαινομένου. Στη περίπτωση της 2-φαινυλακεταλδεΐδης, η στερεοχημική παρεμπόδιση είναι ο λόγος που έχουμε ίχνη σχηματισμού προϊόντος.



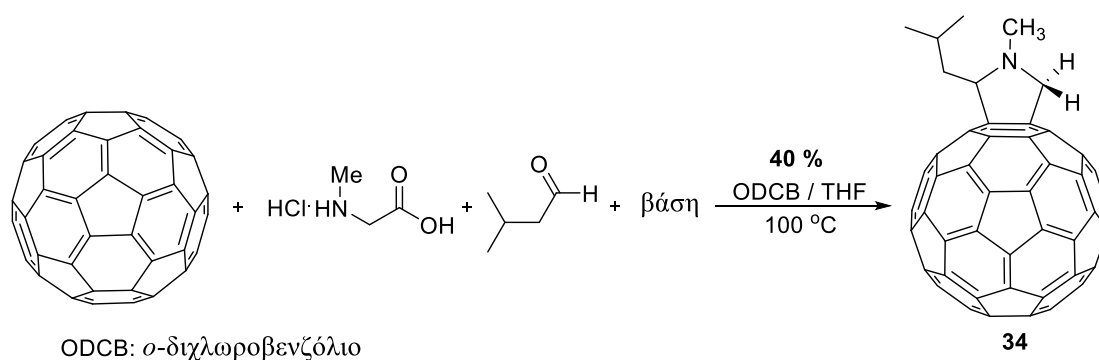
σχήμα 38: Μηχανισμός σχηματισμού υλιδίου

προϊόν	Αλδεΐδη	Απόδοση (%)
32α	CH ₂ O	9
32β	CH ₃ CH ₂ CHO	10
32γ	CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	24
32δ	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	35
32ε	(C ₆ H ₅)CH ₂ CHO	5

πίνακας 2

3.3. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της σαρκοσίνης και του μεθυλεστέρα της στο C₆₀

Στη συνέχεια αφού διαπιστώσαμε πως η συγκεκριμένη αλδεΐδη είναι η πλέον δραστική-αποδοτική στη δημιουργία του 1,3-διπόλου (αζωμεθινικού υλιδίου), προχωρήσαμε στη σύνθεση αζα-ετεροκυκλικών φουλλερενο(60) παραγώγων μέσω αντιδράσεων θερμικής 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης. Αρχικά, διερευνήθηκαν μια σειρά πειραμάτων για την βελτιστοποίηση των υπάρχουσών συνθηκών αντίδρασης, ώστε αει δυνατόν να μειωθεί ο χρόνος αντίδρασης και να αυξηθεί η απόδοση! Αυτή η διερεύνηση έγινε χρησιμοποιώντας ως διπολαρόφιλο το C₆₀ και ως υπόστρωμα για το υλίδιο τη σαρκοζίνη (σχήμα 39). Η δομή των εκάστοτε προϊόντων επιβεβαιωνόταν φασματοσκοπικά.



σχήμα 39

Αξιολογώντας τα αποτελέσματα του πίνακα 3 των πειραμάτων βελτιστοποίησης των συνθηκών και κατανόησης της αντίδρασης, καταλήξαμε στα κάτωθι συμπεράσματα-παρατηρήσεις.

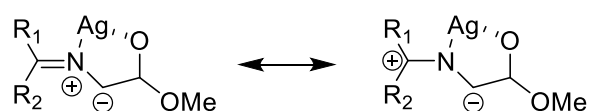
Βάση	δ/της	Δ (°C)	χρόνος	απόδοση (%)
Et ₃ N	ODCB	Rt	24 (hr)	4
Et ₃ N	ODCB	100	25'	28
Et ₃ N	ODCB/THF	100	25'	38
N-Mor	ODCB/THF	100	25'	40
N-Mor	ODCB/THF	100	25'	32

πίνακας 3

Η αύξηση της θερμοκρασίας είχε ως αποτέλεσμα, η συνολική αντίδραση να πραγματοποιείται σε 25 έως 30 λεπτά. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι, η απόσπαση του όξινου πρωτονίου του α-άνθρακα ως προς το άζωτο (σχήμα 40) μπορεί να γίνει πιο εύκολα σε υψηλότερες θερμοκρασίες.

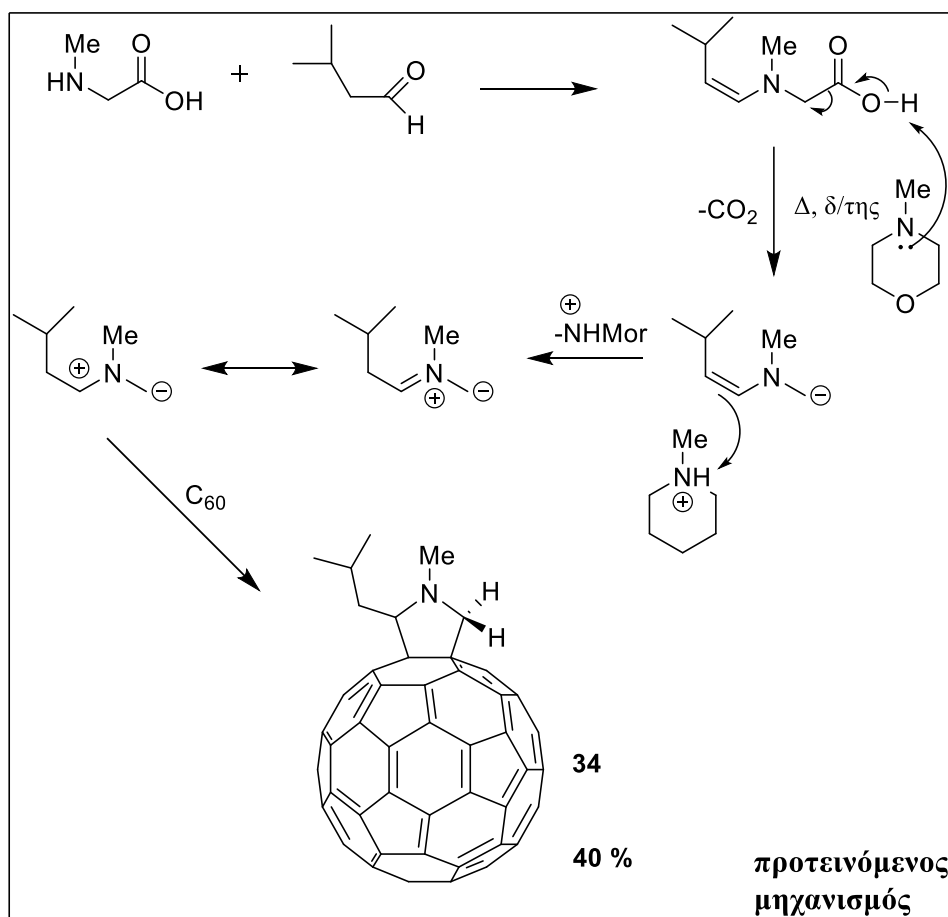
Προτιμήθηκε ως διαλύτης το μίγμα ο-διχλωροβενζολίου και τετραϋδροφουρανίου, έναντι του σκέτου διχλωροβενζολίου, λόγω της καλύτερης απόδοσης της αντίδρασης.

Από τη στιγμή που η αντίδραση έλαβε χώρα θερμικά στους 100 °C, διαπιστώσαμε πως η παρουσία του άλατος δεν έπαιζε κάποιο σημαντικό ρόλο, αφού η απόδοση της αντίδρασης στις ίδιες συνθήκες, παρουσία άλατος και μη, ήταν η ίδια. Ο ρόλος που παίζει το άλας στην αντίδραση σε θερμοκρασία δωματίου, είναι ότι αφού σχηματιστεί η μίνη του εστέρα της, το μέταλλο συνδέεται με το άζωτο και με το μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων που έχει το οξυγόνο, σταθεροποιώντας το δίπολο (εικόνα 29).



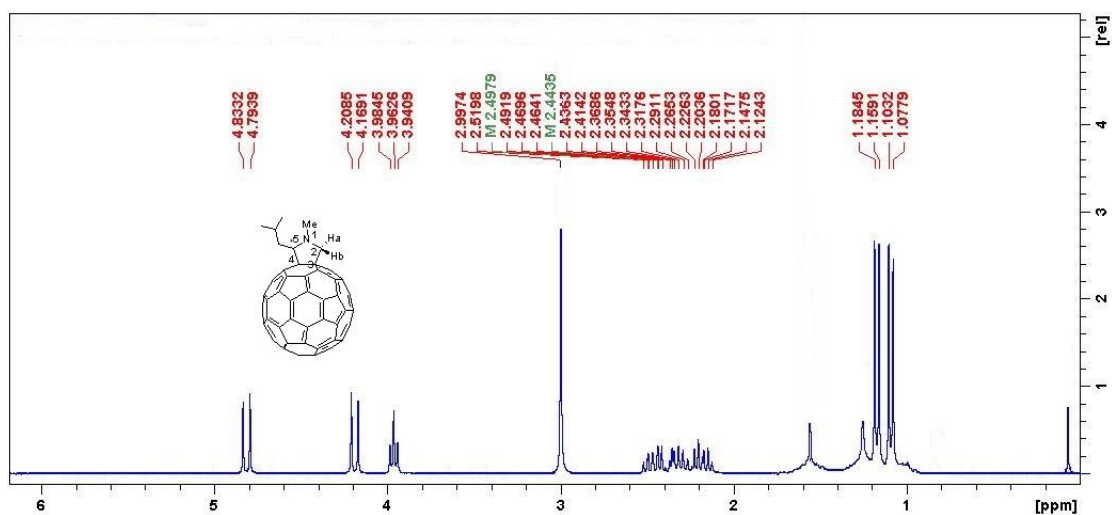
εικόνα 29: γενική παράσταση σταθεροποιημένου διπόλου από μέταλλο.

Η επιλογή της N-μεθυλομορφολίνης ως βάση, έγινε διότι από τη χρωματογραφία TLC αλλά και κατά τον χρωματογραφικό διαχωρισμό (flash silica gel), παρατηρήσαμε πως ο σχηματισμός παραπροϊόντων ήταν μικρότερος, σε σχέση με την χρησιμοποίηση άλλων βάσεων, όπως Et₃N, DBU, DMAP.



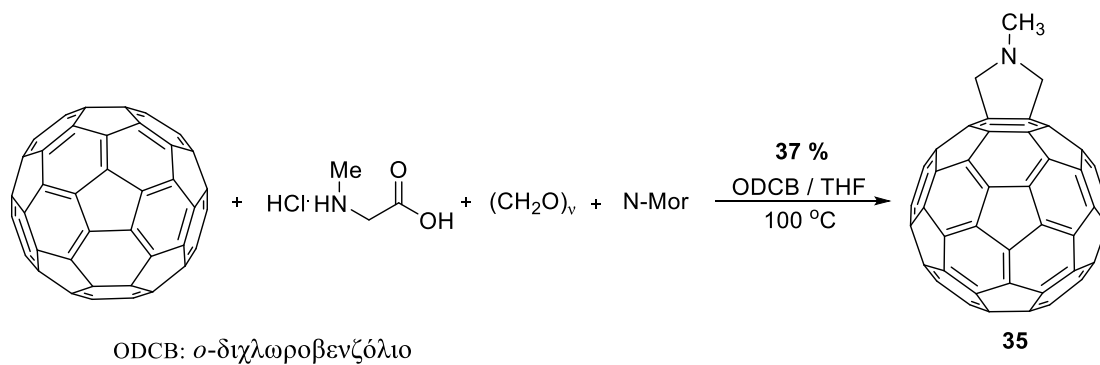
σχήμα 40

Στο φάσμα ^1H NMR του προϊόντος **34** (εικόνα 30) φαίνεται χαρακτηριστικά η διαστερεοτοπικότητα των υδρογόνων H_α και H_β . Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο ασύμμετρο άτομο του άνθρακα **5** που δημιουργεί διαφορετικό χημικό περιβάλλον για κάθε ένα από τα υδρογόνα με αποτέλεσμα το ένα να σχάζει σε μια διπλή κορυφή από το άλλο στα 4.8 και 4.2 ppm. Στα 2.5 με 2.1 ppm βρίσκονται τα πρωτόνια της μεθυλενικής ομάδας και το πρωτόνιο που βρίσκεται σε τριτοταγές άτομο άνθρακα δίπλα στις μεθυλομάδες. Για το πρωτόνιο αυτό αναμένουμε κανονικά μια τετραπλή της τριπλής κορυφή, αλλά λόγω των αλληλοεπικαλύψεων με τις κορυφές των άλλων πρωτονίων, αυτή η κορυφή δεν είναι τελείως διακριτή. Διαστερεοτοπικότητα καταγράφεται και για τις δύο μεθυλομάδες της ισοβουτηλομάδος όπου τα πρωτόνια σχάζονται από το γειτονικό πρωτόνιο σε δύο διακριτές διπλές κορυφές στα 1.19 ppm και 1.17 ppm αντίστοιχα.

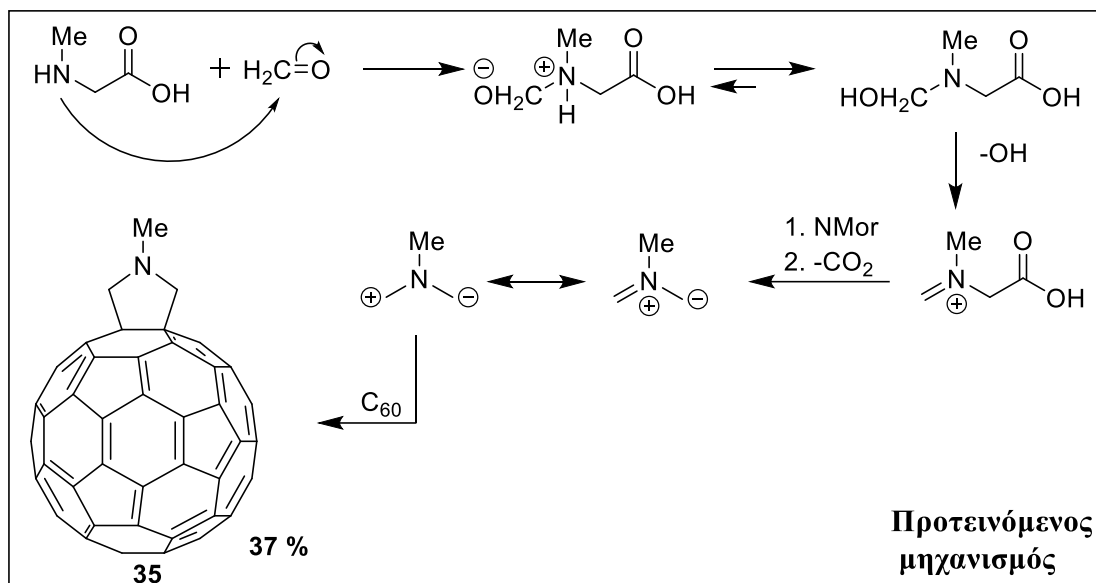


εικόνα 30

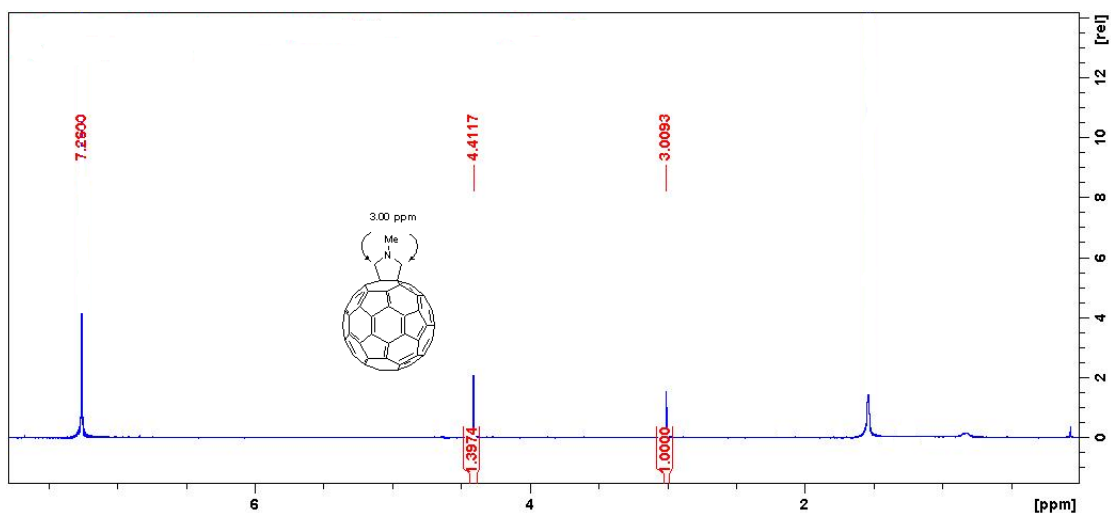
Στη συνέχεια υπό τις ίδιες συνθήκες, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση της σαρκosίνης κατά όμοιο τρόπο προσέγγισης με την αντίδραση Prato, χρησιμοποιώντας αντί την 3-μεθυλοβουτανάλη ως αλδεΐδη, την παραφορμαλδεΐδη. Ο μηχανισμός της αντίδρασης παραμένει ο ίδιος. Αξιοσημείωτο είναι πως με την αύξηση της θερμοκρασίας η απόδοση του προϊόντος **35** αυξήθηκε σε σχέση με το προϊόν **32α**. Οι δύο αυτές αντιδράσεις είχαν ως κοινό σημείο αναφοράς το ότι η παραφορμαλδεΐδη χρησιμοποιήθηκε ως αντιδραστήριο για την παρασκευή (εν τω γεννάσθαι) της εκάστοτε ιμίνης.



σχήμα 41



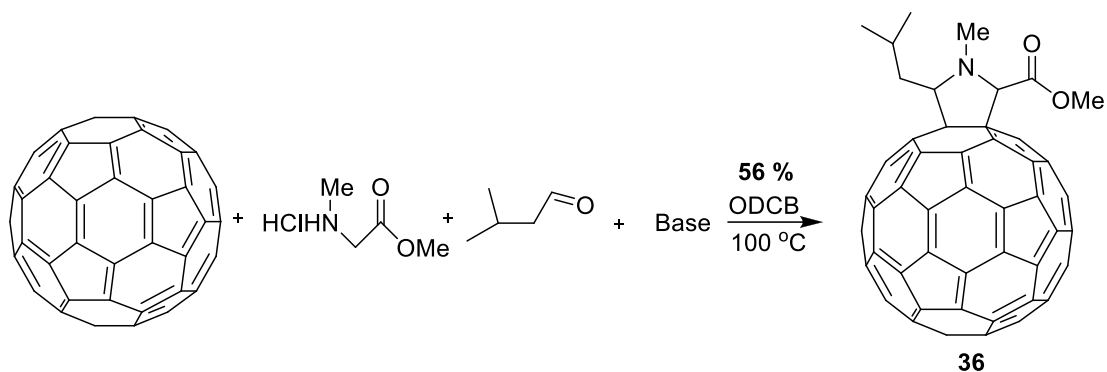
σχήμα 42



εικόνα 31

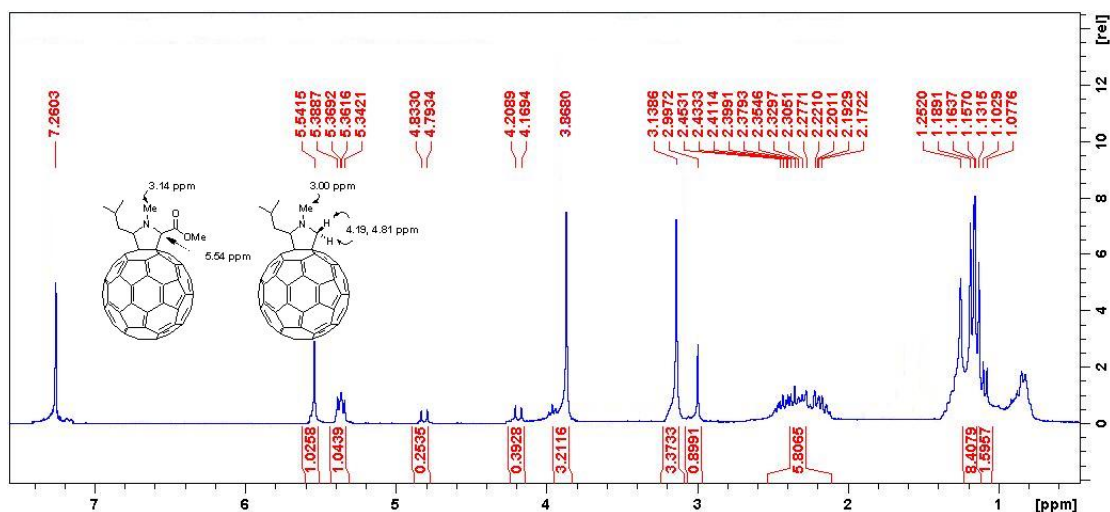
Χαρακτηριστικό της ένωσης **35** είναι η συμμετρία που εμφανίζει το μόριο όπου αυτό αποτυπώνεται και στο φάσμα $^1\text{H NMR}$ όπου τα τέσσερα μεθυλενικά πρωτόνια εμφανίζονται ως απλή κορυφή στα 4.41 ppm. (εικόνα 31).

Ακολούθως διερευνήθηκαν οι αντιδράσεις της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης μεταξύ του C_{60} και του μεθυλεστέρα της σαρκosίνης, χρησιμοποιώντας την 3-μεθυλοβουτανάλη ως αλδεΐδη.



σχήμα 43

Οι συνθήκες τις αντίδρασης δεν διαφοροποιήθηκαν ουσιαστικά σε σχέση με την αντίστοιχη αντίδραση της σαρκοσίνης. Η ολοκλήρωσή της γινόταν σε διάστημα εντός τριάντα, λεπτών, αλλά ως διαλύτης επιλέχθηκε μόνο το *o*-δихλωροβενζόλιο, λόγω της καλύτερης απόδοσης. Η σημαντική αλλαγή έγινε στη φύση της βάσης. Όταν χρησιμοποιήσαμε ως βάση την Ν-μεθυλομορφολίνη, παρατηρήσαμε στο φάσμα ¹HNMR (εικόνα 32), πως η αντίδραση δίνει μίγμα δύο προϊόντων. Το αναμενόμενο προϊόν **36** αλλά και την ένωση **34**, προϊόν αποκαρβοξυλίωσης του προϊόντος υδρόλυσης. Αυτό ίσως εξηγείται λόγω της παρατεταμένης θέρμανσης.



εικόνα 32

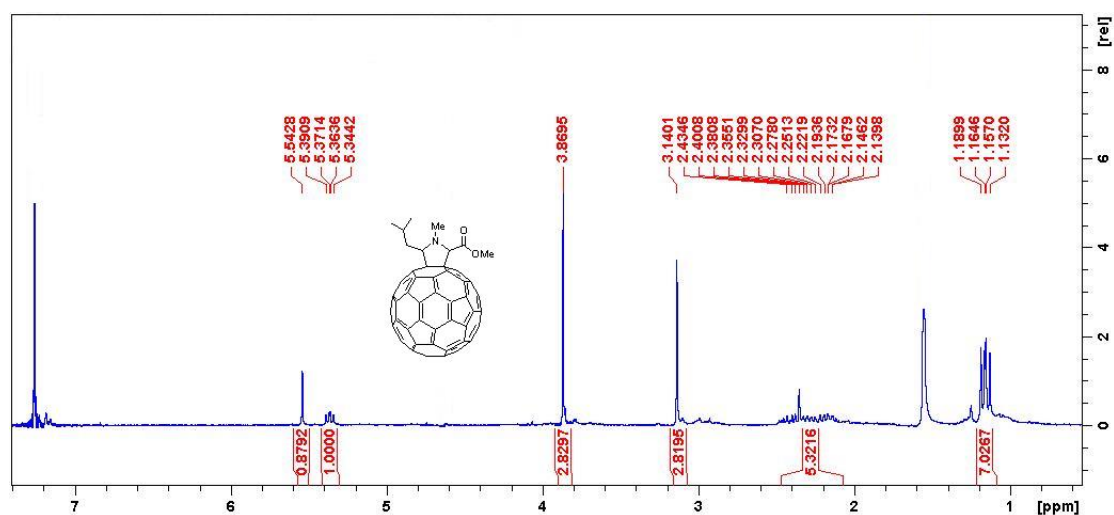
Οι σημαντικότερες διαφοροποιήσεις στο φάσμα καταγράφονται στην περιοχή 3.0-5.5 ppm, όπου στα 3.00 και 3.14 ppm παρατηρούμε τις κορυφές των μεθυλομάδων που είναι συνδεδεμένες στο άζωτο του υδρoλυμένου-αποκαρβοξυλιωμένου και του κύριου προϊόντος αντίστοιχα, αλλά και στα 4.19, 4.81

ppm, όπου βρίσκονται οι δύο χαρακτηριστικές διπλές κορυφές οι οποίες αντιστοιχούν στα διαστερεοτοπικά υδρογόνα του υδρολυμένου-αποκαρβοξυλιωμένου προϊόντος.

Έχοντας στη διάθεσή μας διάφορες εν δυνάμει βάσεις, διερευνήσαμε τον ρόλο τους στην εκλεκτικότητα της αντίδρασης ήτοι στην αναλογία του σχηματισμού των δύο προϊόντων (πίνακας 4). Αφού δοκιμάσαμε διάφορες βάσεις, διαπιστώσαμε πως με τη χρήση της δι-μεθυλοαμινοπυριδίνης (DMAP), οδηγούμασταν στο σχηματισμό μόνο του αναμενόμενου-επιθυμητού προϊόντος **36** όπως προέκυψε από το αντίστοιχο φάσμα ^1H NMR (εικόνα 33).

βάση	Δ (°C)	Χρόνος	προϊόν 36 A (%)	Υδρολ. Προϊόν A (%)
Et_3N	100	30'	47 %	4 %
N-Mor	100	30'	34 %	10 %
DBU	100	30'	23 %	30 %
DMAP	100	30'	56 %	0 %

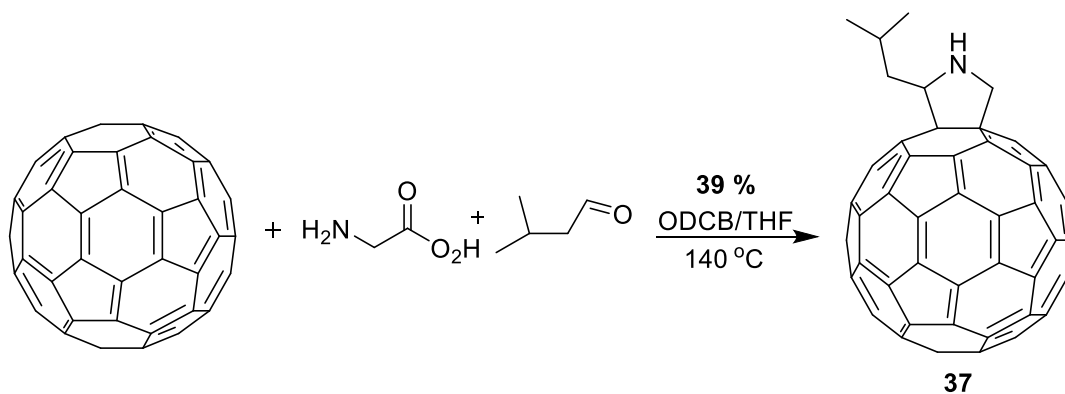
Πίνακας 4: ποσοστό σχηματισμού προϊόντων ανάλογα τις βάσεις.



εικόνα 33

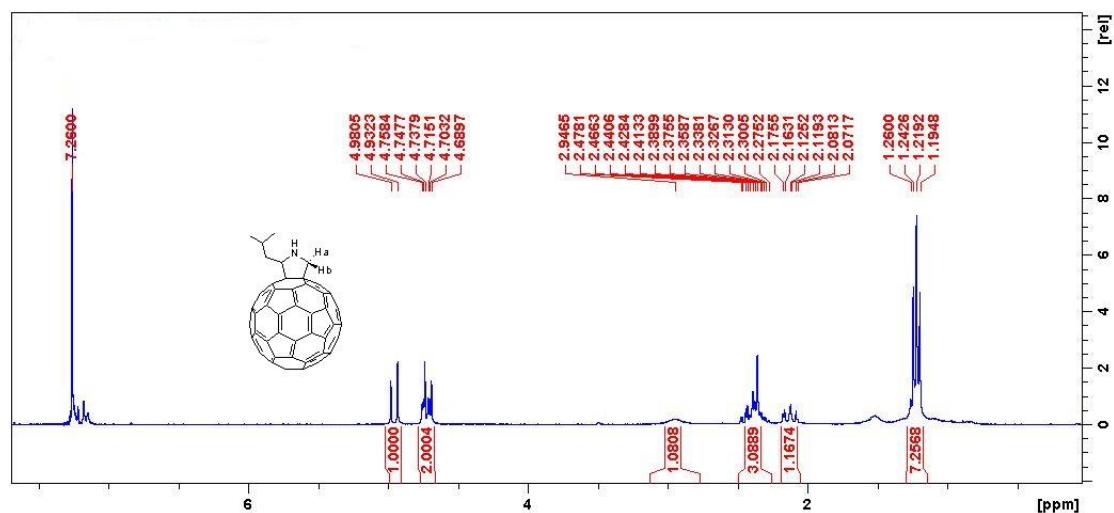
3.4. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη της γλυκίνης και του μεθυλεστέρα της στο C_{60}

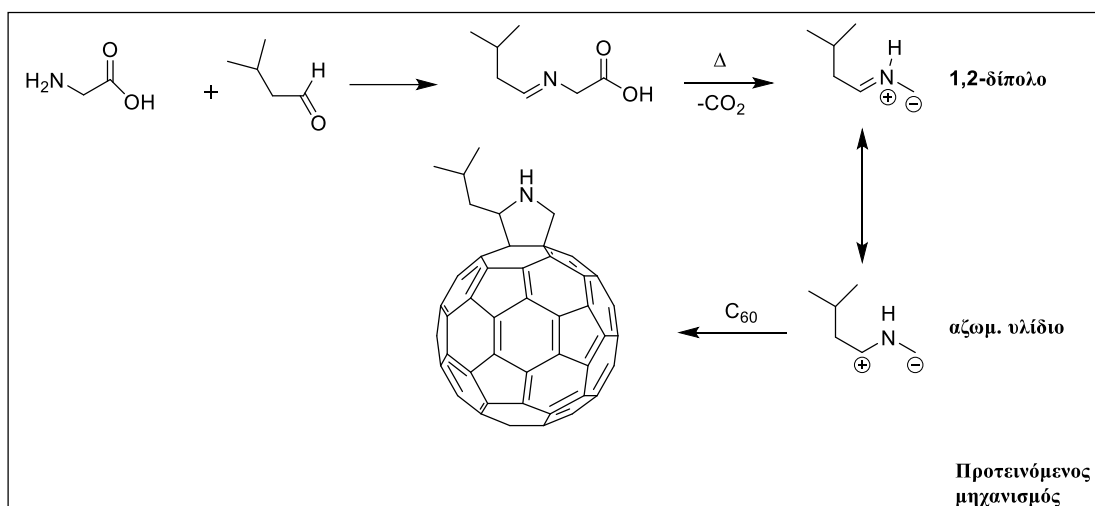
Η σύνθεση φουλλερενο[C_{60}] παραγώγων επεκτάθηκε με την αντίδραση της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C_{60} με το αμινοξύ γλυκίνη.



σχήμα 44

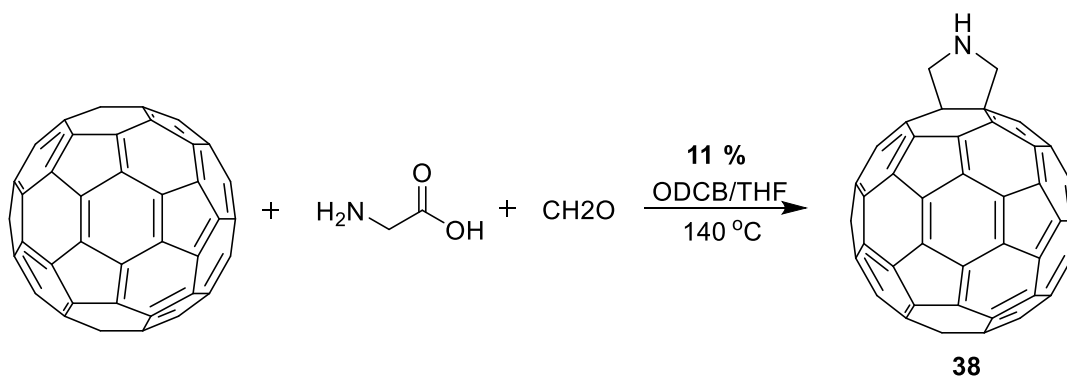
Οι συνθήκες της αντίδρασης δεν άλλαξαν ουσιαστικά σε σχέση με την αντίστοιχη αντίδραση με τη σαρκωζίνη, μόνο που σε αυτήν την περίπτωση η θερμοκρασία αυξήθηκε στους 140 °C, διότι ο χρόνος που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της εν λόγω αντίδρασης στους 100 °C ήταν περίπου είκοσι ώρες, κάτι που οφείλεται στο γεγονός ότι η γλυκίνη είναι λιγότερο δραστήρια σε σχέση με την σαρκωζίνη στην αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης. Στο φάσμα ¹H NMR καταγράφεται ξανά η διαστερεοτοπικότητα των μεθυλενικών πρωτονίων στα 4.95 και 4.72 ppm, αλλά και η χαρακτηριστική ευρεία κορυφή στα 2.95 ppm που αντιστοιχεί στο υδρογόνο του αζώτου.





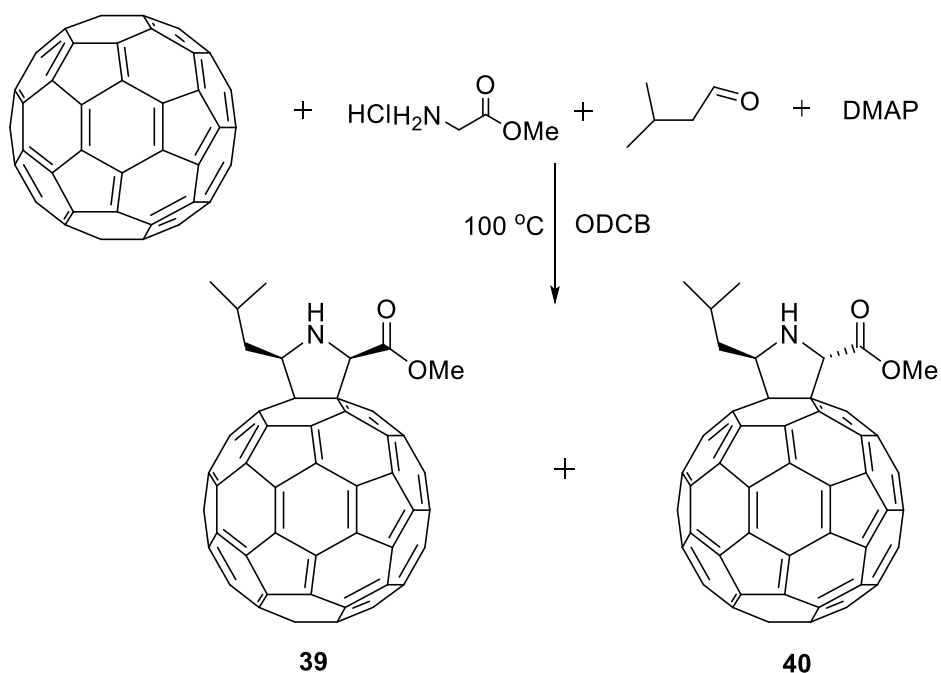
σχήμα 45

Για την επαναληψιμότητα στα πειραματικά δεδομένα, επαναλάβαμε την αντίδραση στις ίδιες συνθήκες, χρησιμοποιώντας την παραφορμαλδεΰδη αντί της 3-μεθυλοβουτανάλης, αλλά η απόδοση δεν ήταν ικανοποιητική (σχήμα 46).



σχήμα 46

Στη συνέχεια, έχοντας συνθέσει τον υδροχλωριμένο μεθυλεστέρα της γλυκίνης, διερευνήθηκε η αντίδραση του C₆₀ παρουσία της 3-μεθυλοβουτανάλης (σχήμα 47), αποτέλεσμα το σχηματισμό δύο διαστερομερών προϊόντων, του cis **39** και trans **40** (πίνακας 5).



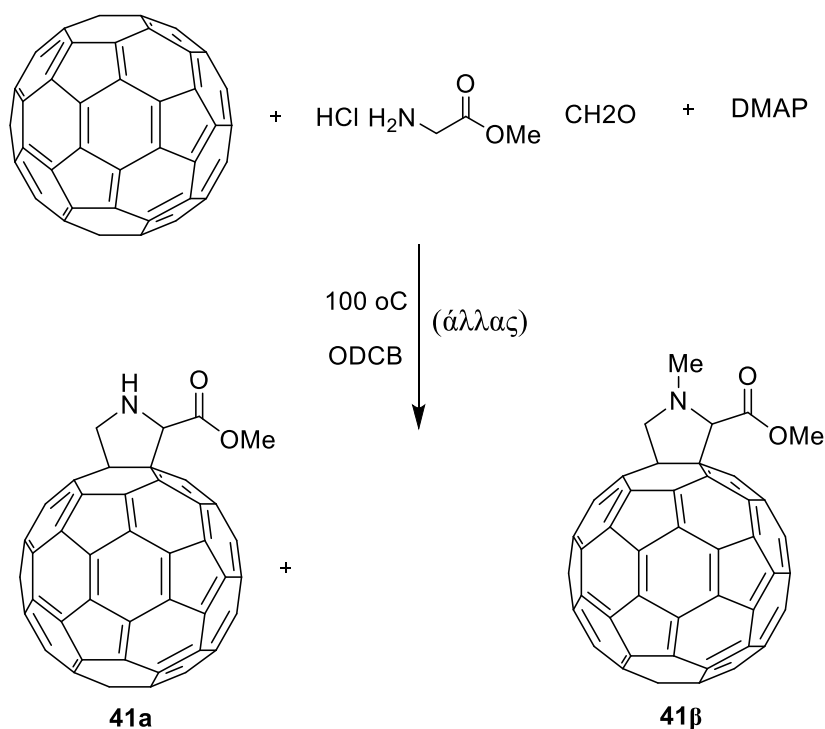
σχήμα 47

Βάση	Δ	χρόνος	Ολική Απόδοση (%)	cis (%)	trans (%)
DMAP	100 °C	30'	57	39	18
DMAP ^α	100 °C ^α	30' ^α	35	17.5	17.5

πίνακας 5: ποσοστό cis και trans. α) έγινε και προσθήκη άλατος AgPF₆ σε αναλογία ίση με τον εστέρα της γλυκίνης.

Δυστυχώς, δεν κατέστη εφικτή η απομόνωση-καθαρισμός των δύο ισομερών, καθώς στην χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) οι κουκίδες των προϊόντων παρουσιαζόταν ως μία ενιαία, με συνέπεια τα αντίστοιχα ποσοστά των cis και trans προϊόντων προσδιορίστηκαν από φάσματα ¹HNMR (πίνακας 5).

Τέλος, δοκιμάσαμε την 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη του αζωμεθινικού υλιδίου που προκύπτει από τον εστέρα της γλυκίνης και την παραφορμαλδεΐδη, στο C₆₀ (σχήμα 48). Το παράδοξο σε αυτήν την κυκλοπροσθήκη, ήταν ότι ενώ αναμέναμε αποκλειστικά το σχηματισμό του προϊόντος **41α**, κάποιες φορές σχηματίζονταν μόνο το προϊόν **41β** ή και μίγμα αυτών ενώ ο διαχωρισμός επιτεύχθηκε με χρωματογραφία στήλης.

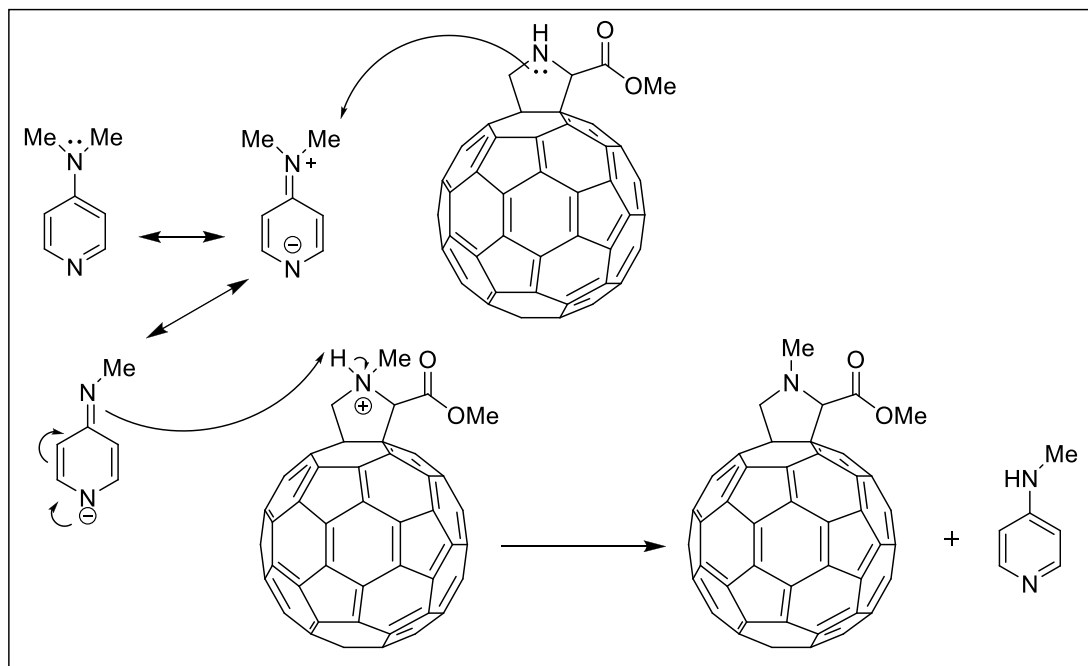


σχήμα 48

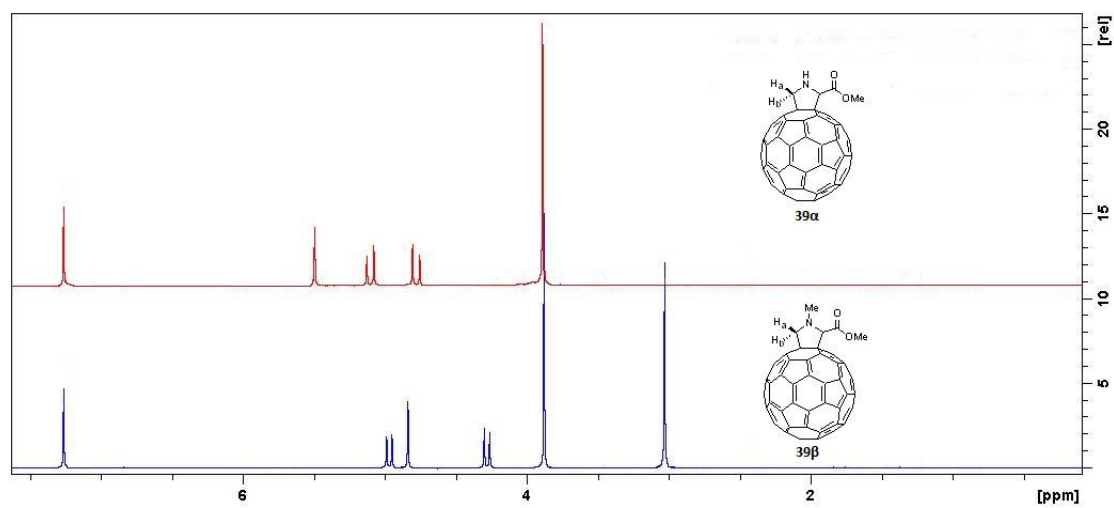
Λόγω της εμφάνισης και του προϊόντος **41β**, επιχειρήσαμε τη διεξαγωγή της αντίδρασης υπό διαφορετικές συνθήκες (πίνακας 6), ώστε από τα πειραματικά δεδομένα να καταλήξουμε σε κάποια συμπεράσματα και να καταλήξουμε στο μηχανισμό δημιουργίας των ως άνω προϊόντων.

Υποθέσαμε, πως ο σχηματισμός της ένωσης **41β** ίσως να οφείλεται στην ανταλλαγή του πρωτονίου της αμινομάδας της ένωσης, με την μεθυλομάδα της διμεθυλο-αμινο-πυριδίνης (σχήμα 48β). Καταλήξαμε στο συμπέρασμα, πως η προσθήκη του άλατος AgBF_4 συντέλεσε στη μεγαλύτερη απόδοση της αντίδρασης, περίπου 44 %, λαμβάνοντας ωστόσο μίγμα των δύο προϊόντων ενώ τα άλατα που περιείχαν οξικά ανιόντα ευνοούσαν το σχηματισμό αποκλειστικά του προϊόντος **41α**, που ήταν και το αναμενόμενο. Τέλος, η χρησιμοποίηση ορισμένων αλάτων χαλκού οδήγησε στο σχηματισμό ενός άλλου προϊόντος σε πολύ χαμηλή απόδοση, το οποίο δεν μπορέσαμε να ταυτοποιήσουμε. Συγκρίνοντας τα φάσματα $^1\text{H NMR}$ των δύο προϊόντων (εικόνα 35), απεικονίζεται το κοινό τους χαρακτηριστικό, ήτοι η κορυφή της μεθοξυ-ομάδας στα 3.88 ppm. Στη περίπτωση του προϊόντος **41β**

υπάρχει μια επιπλέον κορυφή στα 3.03, η οποία αντιστοιχεί στη μεθυλομάδα του αζώτου. Η διαστερεοτοπικότητα των μεθυλενικών πρωτονίων διατηρείται στα δύο προϊόντα, με τις χημικές τους μετατοπίσεις να διαφοροποιούνται ουσιαδώς.



σχήμα 48β



εικόνα 35

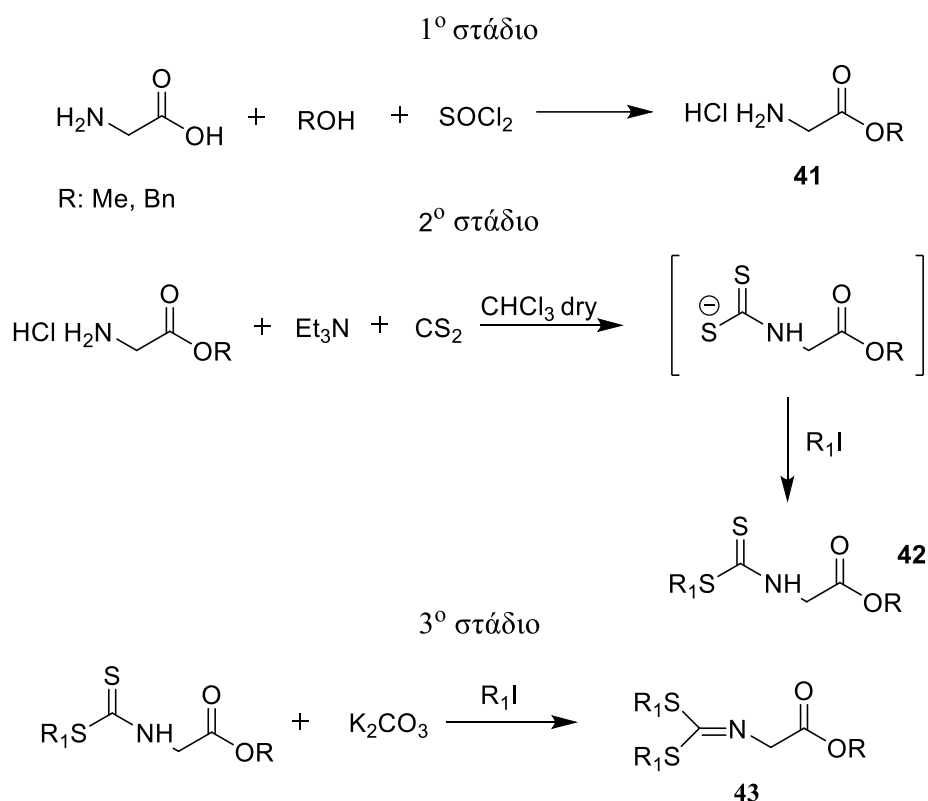
βάση	άλας	δ/της	Δ (°C)	χρόνος	ποσοστό(%)	A/B (%)
DMAP	-	ODCB	100	25'	28	- 28
DMAP	AgPF ₆	ODCB	100	25'	26	13 13
DMAP	AgNO ₃	ODCB	100	30'	15	ίχνη 15
DMAP	AgNO ₃	ODCB	Rt	24 h	16	ίχνη 16
Et ₃ N	-	ODCB	100	30'	26	- 26
Et ₃ N	AgNO ₃	ODCB	100	30'	25	- 25
DBU	-	ODCB	100	30'	24	- 24
DBU	AgNO ₃	ODCB	100	30'	28	- 28
N-Mor	-	ODCB	100	30'	28	- 28
N-Mor	AgNO ₃	ODCB	100	30'	27	- 27
DMAP	RuCl ₃	ODCB	100	30'	32	- 32
DMAP	CF ₃ COOAg	ODCB	100	30'	13	13 -
DMAP	CuI	ODCB	100	40'	12	3.5 7.5
DMAP	Zn(CH ₃ COO) ₂	ODCB	100	30'	31	31 -
DMAP	KPF ₆	ODCB	100	30'	15	6 9
DMAP	IrCl ₃	ODCB	100	30'	18	8 10
DMAP	CoCl ₂	ODCB	100	1 h	8	8
DMAP	FeCl ₃	ODCB	100	30'	31	31 -
DMAP	Cu(CH ₃ COO)	ODCB	100	35'	15	15 -
DMAP	C ₂ CuF ₆ O ₆ S ₂	ODCB	100	21 hr	ίχνη	
DMAP	Ni(CH ₃ COO) ₂	ODCB	100	15'	30	30 -
DMAP	C ₈ H ₁₂ BCuF ₄ N ₄	ODCB	100	30'	17	
DMAP	CeCl ₂	ODCB	100	1 hr	12	- 12
DMAP	CuBr ₂	ODCB	100	2 hr	7	
DMAP	AgBF ₄	ODCB	100	30'	44	14 30

πίνακας 6

3.5 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C₆₀ με θειοαλκυλ-υποκατεστημένους εστέρες της γλυκίνης μέσω σταθεροποιημένων αζωμεθινικών υλιδίων.

Το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τα παράγωγα των φουλλερενίων που φέρουν ως υποκαταστάτες ομάδες του θείου, κυρίως λόγω των βιολογικών και φαρμακευτικών τους ιδιοτήτων, μας οδήγησε στη σύνθεση πυρρολοφουλλερενο-παραγώγων που φέρουν ομάδα θείου. Για τη σύνθεση αυτών των μορίων χρησιμοποιήθηκαν θειοαλκυλ-υποκατεστημένες ιμίνες μεθυλεστέρων και βενζυλεστέρων της γλυκίνης. Η σύνθεσή τους έγινε σε τρία στάδια¹⁰³ όπως αυτή απεικονίζεται στο σχήμα 49.

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την παρασκευή του υδροχλωρικού άλατος του εστέρα της γλυκίνης **41**. Ακολουθεί στο δεύτερο στάδιο η εξουδετέρωση του άλατος και η πυρηνόφιλη προσθήκη του αζώτου στο διθειάνθρακα και ακολούθως αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης με την χρήση ενός αλκυλαλογονιδίου που οδηγεί στο θειοαλκυλ-διθειοκαρβαμίδιο **42**. Στο τελευταίο στάδιο αλκυλιώνεται και η δεύτερη ομάδα του θείου, δίνοντας τη τελική διθειοαλκυλ-υποκατεστημένη ιμίνη **43**. Ο χρόνος αντίδρασης ήταν 3-4 ώρες εκτός του βενζυλοϋποκαταστάτη, όπου η αντίδραση διήρκησε 12 ώρες. Με τη βενζυλομάδα εκδηλώνονται φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης κατά την υποκατάσταση στο θείο, τα οποία αντιμετωπίζονται με την παρατεταμένη θέρμανση.



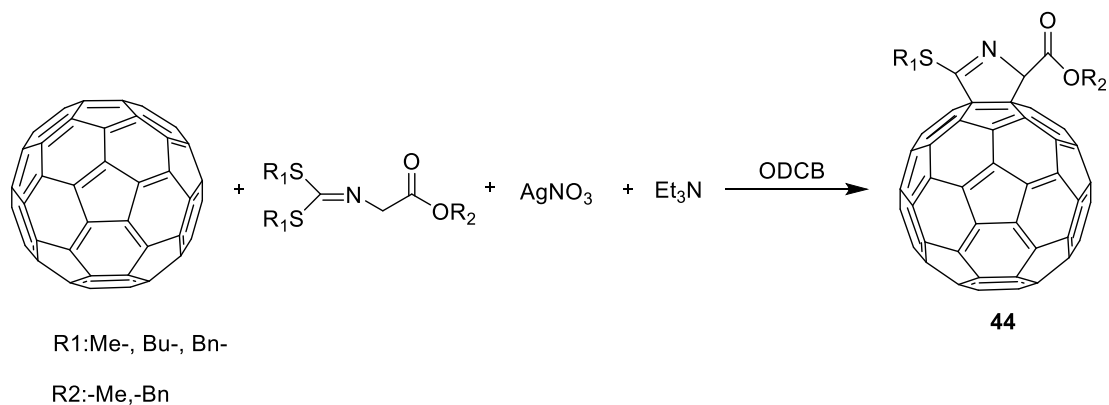
σχήμα 49

R	R1	Προϊόν	Απόδοση (%)
Me	Me	43α	100
Me	Bu	43β	100
Me	Bn	43γ	90
Bn	Me	43δ	100
Bn	Bu	43ε	90
Bn	Bn	43ζ	80

Πίνακας 7: Σύνθεση μινών αλκυλεστέρων της γλυκίνης

Όλα τα προϊόντα ταυτοποιήθηκαν φασματοσκοπικά. Πρόκειται για ομοειδείς ενώσεις όπου στο φάσμα ¹H NMR τα α-H εμφανίζονται ως μια απλή κορυφή στα 4.23-4.28 ppm και αυτά της μεθοξυομάδας στα 3.70-3.80 ppm. Στο φάσμα ¹³C NMR ο άνθρακας της καρβονυλομάδος εμφανίζεται στα 170-172 ppm και ο αντίστοιχος της μίνης στα 161-163 ppm.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκαν συνθέσεις αζα-ετεροκυκλικών φουλλερενο[60] παραγώγων, μέσω 1,3 διπολικής κυκλοπροσθήκης σε θερμοκρασία δωματίου του C₆₀, με τα σχηματιζόμενα <<εν τω γεννάσθαι>> αζωμεθινικά υλίδια των θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης **43**.



σχήμα 50

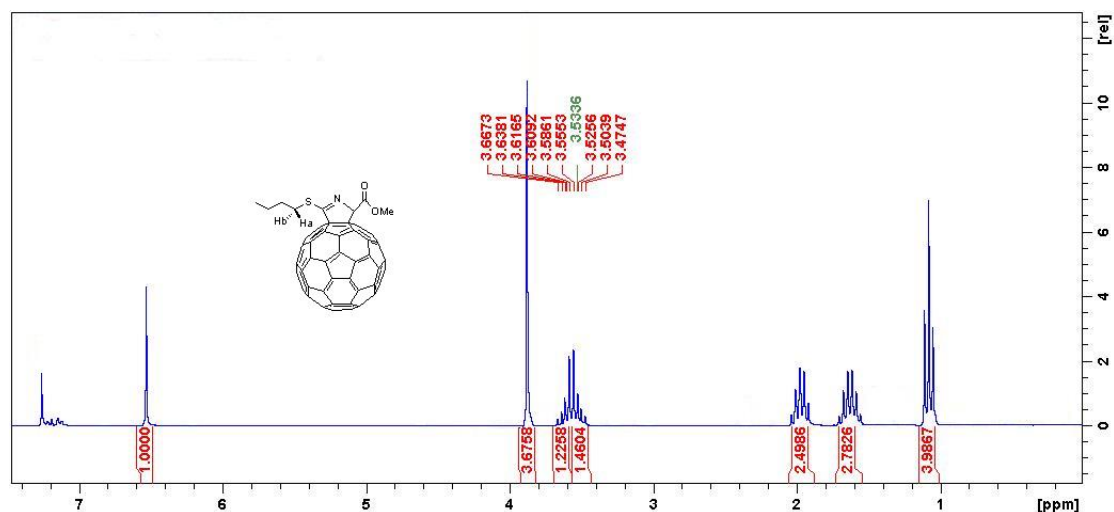
Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου με χρήση άλατος AgNO₃, καθώς για τα συγκεκριμένα συστήματα είχαν μελετηθεί οι συνθήκες των αντιδράσεων από τον Κωστικιάδη Κυριάκο στη διάρκεια της μεταπτυχιακής του διατριβής¹⁰⁴. Εν τούτοις, προτιμήθηκαν οι βασικές συνθήκες, καθώς χωρίς τη χρήση τριαιθυλαμίνης η αντίδραση δεν εξελίσσονταν, ενώ οι αποδόσεις διαφέρουν αισθητά ανάλογα με τον υποκαταστάτη του εστέρα και του θείου (πίνακας 8). Ειδικότερα, στην 3^η περίπτωση η αντίδραση έλαβε χώρα επί τρεις ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια για άλλα σαράντα λεπτά στους 60 °C. Στην 5^η περίπτωση, η αντίδραση έγινε επί δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, στη συνέχεια για τριάντα λεπτά στους 60 °C και άλλα επιπλέον δέκα λεπτά στους 100 °C.

Για την ολοκλήρωση-διακοπή των αντιδράσεων 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης στο C₆₀, γινόταν εξέταση της βέλτιστης δυνατής αναλογίας στην ποσότητα μη αντιδρώντος C₆₀, όσο και με τα προκύπτοντα παραπροϊόντα πολλαπλής υποκατάστασης που προκύπτουν κατά την αντίδραση. Ο έλεγχος γινόταν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας και λήψη φασμάτων <<crude>> ¹H NMR.

α/α	Υπόστρωμα	Προϊόν	Χρόνος	Απόδοση (%)
1	R ₁ :Me R ₂ :Me	44α	1 hr	27
2	R ₁ :Bu R ₂ :Me	44β	40'	32
3	R ₁ :Bn R ₂ :Me	44γ	3 hr, 40'	37
4	R ₁ : Me R ₂ :Bn	44δ	2 hr, 40'	43
5	R ₁ : Bu R ₂ :Bn	44ε	50'	56
6	R ₁ : Bn R ₂ :Bn	44ζ	30'	74

πίνακας 8

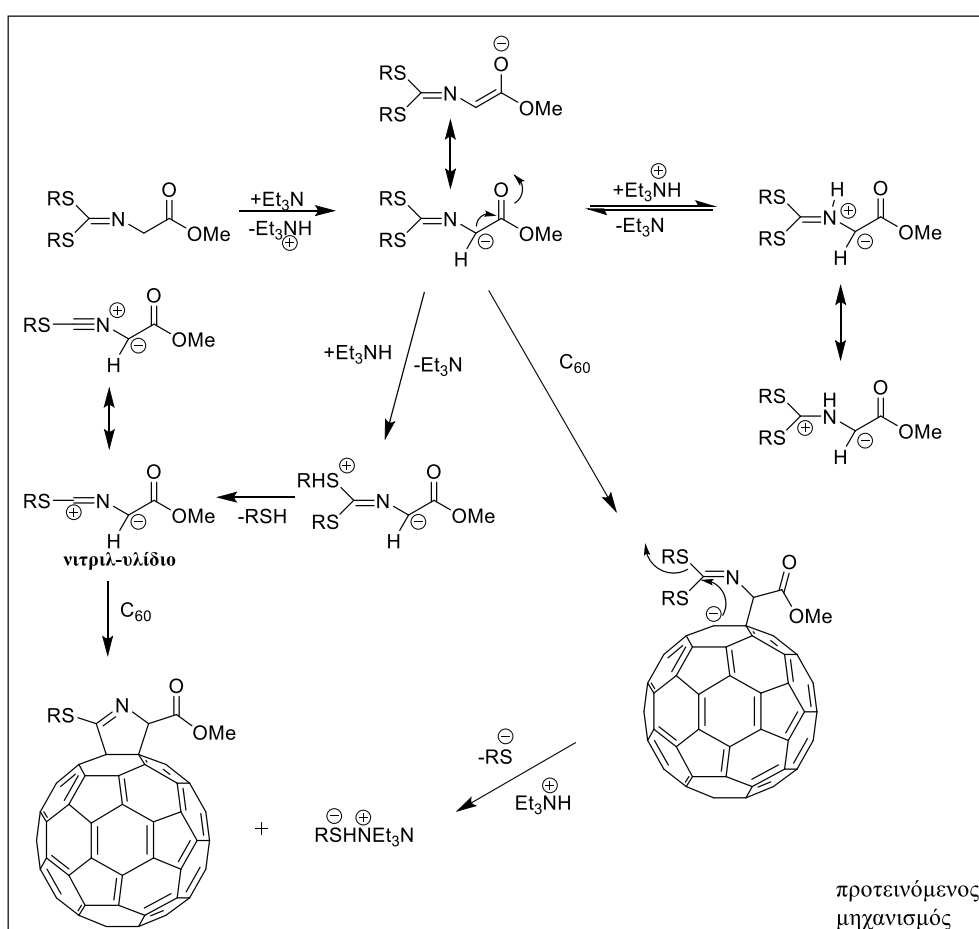
Όπως προκύπτει από τα δεδομένα του πίνακα 8, όσο μεγαλώνει ο υποκαταστάτης στην θειο-ομάδα, αυξάνει αισθητά η απόδοση της αντίδρασης. Επίσης, οι αποδόσεις του βενζυλεστέρα της θειο-υποκατεστημένης ιμίνης, είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τις αντίστοιχες του μεθυλεστέρα.



εικόνα 36

Στο παραπάνω φάσμα του προϊόντος **44β** απεικονίζεται εμφανώς η διαστερεοτοπικότητα των μεθυλενικών υδρογόνων σε α-θέση ως προς το θείο, γεγονός που οφείλεται στον ασύμμετρο άνθρακα που συνδέεται με το άζωτο και τον καρβονυλικό άνθρακα, δημιουργώντας διαφορετικό χημικό περιβάλλον για κάθε ένα από τα Ha, Hb. Για τα υδρογόνα αυτά λόγω της διαστερεοτοπικότητάς τους, καταγράφεται στο φάσμα ¹H NMR μια τριπλή κορυφή, όμως στο φάσμα

βλέπουμε μια τριπλή της διπλής κορυφή για το κάθε ένα, διότι πρώτα το ένα σχάζεται σε μια διπλή κορυφή από το άλλο λόγω της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης τροχιάς-στροφορμής. Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιθανές πορείες σύνθεσης του προϊόντος **44** (σχήμα 51). Όταν η αντίδραση πραγματοποιείται σε βασικές συνθήκες, μπορεί η βάση να αποσπάσει το πρωτόνιο σε α-θέση ως προς το άζωτο. Στη συνέχεια το C₆₀ αντιδρά (πυρηνόφιλη προσθήκη) και κατά την δημιουργία του δεύτερου δεσμού η μερκαπτομάδα αποχωρεί. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει μετάθεση του πρωτονίου στην μερκαπτομάδα και κατά την αποχώρησή της να σχηματισθεί το νιτριλ-υλίδιο. Το νιτριλ-υλίδιο αντιδρά με C₆₀ και σχηματίζεται το προϊόν **44**. Η αποχώρηση της μερκαπτομάδας από το C₆₀ οδηγεί στην παραγωγή του RSHNEt₃ και του Et₃NH⁺.

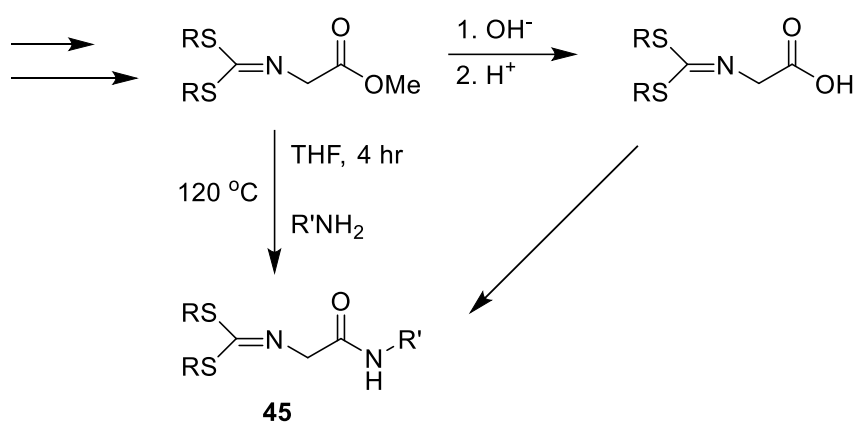


σχήμα 51

3.6. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης στο C₆₀

Για την μελέτη και τη σύνθεση νέων πυρρολοφουλλερενο-παραγώγων, προχωρήσαμε στη σύνθεσή τους μέσω της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C₆₀

με αμιδία θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης. Μεγάλο ερέθισμα απετέλεσε το γεγονός πως πέρα από την θειο-ομάδα, η παρουσία του αμιδίου στο μόριο του παραγωγοποιημένου φουλλερενίου, υποσχόταν μια αρκετά καλή βιολογική δράση, ως απόρροια της μεταδιδακτορικής διατριβής του κ. Mustafa Kemal Gumus, ο οποίος κατά την ερευνητική δραστηριότητά του στο εργαστήριο (2009-2011) ασχολήθηκε με τη σύνθεση ανάλογων αμιδίων. Η σύνθεση αμιδίων των θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης **45** πραγματοποιείται σε ένα στάδιο (σχήμα 52). Η αντίδραση μπορεί να θεωρηθεί και ως συνέχεια της σύνθεσης των θειοαλκυλ-υποκατεστημένων εστέρων της γλυκίνης.



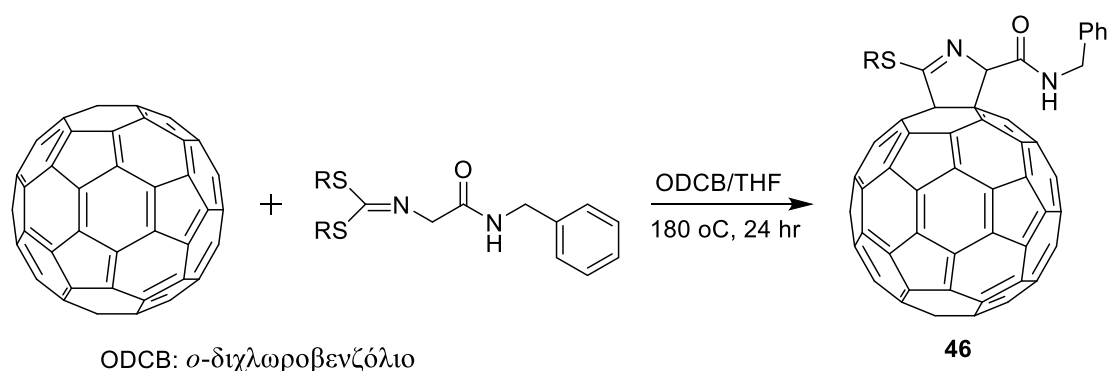
σχήμα 52

Διάφοροι θειο-υποκατεστημένοι εστέρες της γλυκίνης χρησιμοποιήθηκαν ως υποστρώματα για τη σύνθεση των αντίστοιχων αμιδίων. Οι αποδόσεις, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, είναι από καλές έως πολύ καλές.

R/R'		Προϊόν	Απόδοση
Me	Bn	45α	71 (%)
Et	Bn	45β	72 (%)
Pr	Bn	45γ	70 (%)
<i>i</i> Pr	Bn	45δ	65 (%)
Bu	Bn	45ε	73 (%)
<i>i</i> Bu	Bn	45ζ	70 (%)
<i>sec</i> Bu	Bn	45η	65 (%)

Πίνακας 9

Στη συνέχεια αφού συνθέσαμε τα συγκεκριμένα υποστρώματα, προχωρήσαμε στη θερμική 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αυτών στο C₆₀.



σχήμα 53

Διατηρώντας τις προηγούμενες συνθήκες (σχήμα 50), αφού και ο τύπος του υποστρώματος δεν άλλαξε πολύ, διαπιστώσαμε πως η αντίδραση δε λάμβανε χώρα. Το ίδιο συνέβη και με την αύξηση της θερμοκρασίας στους 60 και 100 °C. Προϊόν άρχισε να σχηματίζεται όταν αυξήσαμε τη θερμοκρασία στους 140 °C χωρίς την προσθήκη άλατος και βάσης, αλλά το φάσμα ¹H NMR δεν αντιστοιχούσε στη δομή του αναμενόμενου προϊόντος. Τελικά αλλάζοντας τον διαλύτη της αντίδρασης σε μίγμα ODCB-THF, κατέστη εφικτή η σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος **46**.

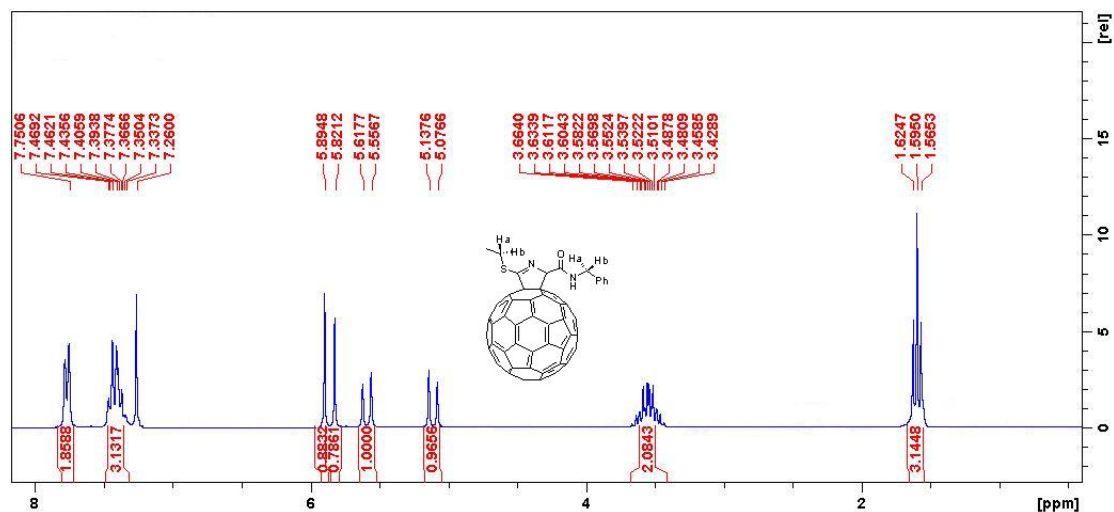
R	προϊόν	Απόδοση (%)
Me	46α	30
Et	46β	42
Pr	46γ	30
<i>i</i> Pr	46δ	25
Bu	46ε	60
<i>i</i> Bu	46ζ	67
<i>sec</i> Bu	46η	90
Bn	-	-

πίνακας 10: Αποδόσεις προϊόντων **46**.

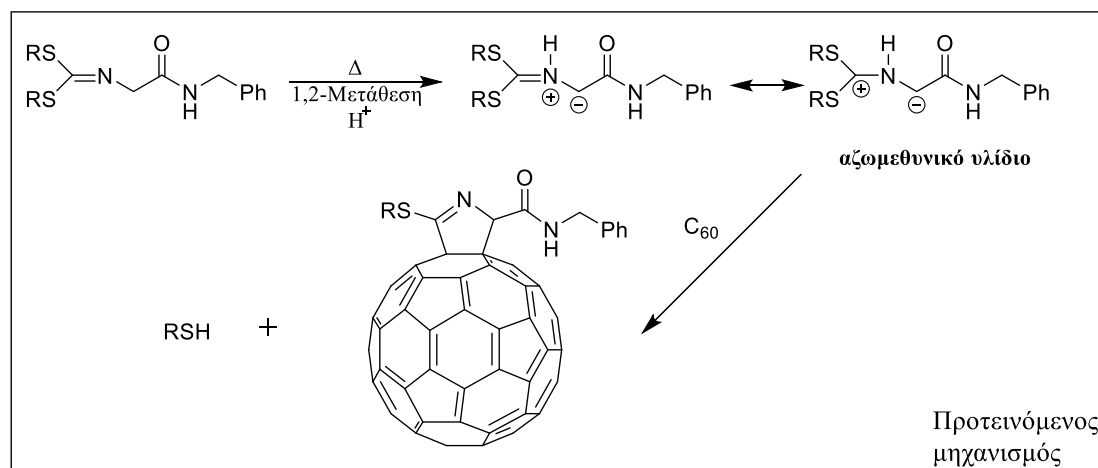
Το υπόστρωμα με R: Bn δεν έδωσε αντίδραση.

Στον παραπάνω πίνακα αναγράφονται οι αποδόσεις των προϊόντων **46α-46η**, οι οποίες χαρακτηρίζονται ικανοποιητικές.

Στο φάσμα του προϊόντος **46β** καταγράφεται με σαφήνεια η διαστερεοτοπικότητα των βενζυλικών πρωτονίων (5.11, 5.59 ppm δύο διπλές κορυφές) και των μεθυλικών υδρογόνων (3.54 ppm δύο επικαλυπτόμενες τετραπλές της διπλής κορυφές), καθώς και στα 5.82 ppm η απλή κορυφή που αντιστοιχεί στο αμιδικό πρωτόνιο το οποίο είναι ανταλλάξιμο H/D με το δευτεριομένο νερό (D₂O).



εικόνα 37

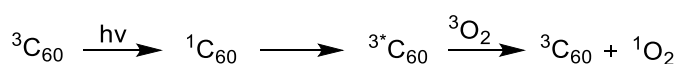


σχήμα 54

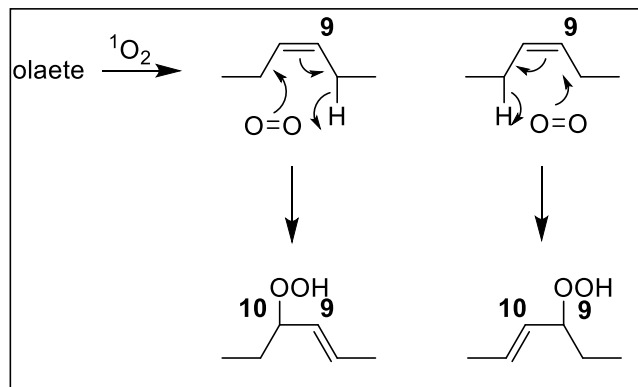
3.7 Βιολογική δράση του C₆₀ και των παραγώγων του.

Η σύνθεση των αζα-ετεροκυκλικών φουλλερενο-παραγώγων, πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση της αντιοξειδωτικής των δράσης. Η βιολογική δράση που παρουσιάζεται, αποτελεί διερεύνηση της μεταπτυχιακής διατριβής της Ευαγγελίας Ιωάννου.¹⁰³

Η μελέτη των αντιδράσεων του οξυγόνου με λιπίδια έχει μελετηθεί εκτενώς λόγω της επίδρασης στον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά και λόγω της πολυπλοκότητας των μηχανισμών των αντιδράσεων. Η λιπιδική υπεροξειδωση μπορεί να θεωρηθεί ως η αποσύνθεση των λιπιδίων, κυρίως ακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία περιέχουν έναν οποιοδήποτε αριθμό διπλών δεσμών C-C. Αρκετά λιπιδικά μόρια τα οποία περιέχουν διπλούς δεσμούς μπορούν να οξειδωθούν υπό κατάλληλες συνθήκες. Αιτία αυτής της υπεροξειδωσης, είναι ο σχηματισμός δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Αυτά τα οξειδωτικά είδη είναι υπεύθυνα για τις τοξικές επιδράσεις του οξυγόνου στο σώμα, καθώς μαζί με τις ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται από τα ακόρεστα λιπίδια, μπορεί να προκαλέσουν αλλοιώσεις και βλάβες στους ιστούς. Αρκετά είδη δραστικών ειδών οξυγόνου είναι γνωστά, μεταξύ αυτών, ίσως και τα πλέον μελετημένα, η ανιονική ρίζα υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), η υδροξυλική ρίζα ($\cdot OH$), η ρίζα μονοξειδίου του αζώτου ($\cdot NO$), κ.α.¹⁰⁵ Η οξείδωση των ακόρεστων λιπιδίων επιταχύνεται με την έκθεση στο φως, καθώς η φωτοξείδωση παρέχει ένα σημαντικό τρόπο παραγωγής υδροϋπεροξειδίων από ακόρεστα λιπαρά οξέα και εστέρες, παρουσία οξυγόνου, ενέργειας φωτός και ενός φωτοευαισθητοποιητή.¹⁰⁶ Το C_{60} είναι φωτοευαισθητοποιητής.



Το C_{60} αντιδρά με το μοριακό οξυγόνο της ατμόσφαιρας και δίνει οξυγόνο απλής κατάστασης (1O_2), το οποίο είναι υψηλά ηλεκτρονιόφιλο και μπορεί να αντιδράσει ταχύτατα με ακόρεστα λιπαρά οξέα. Εξαιτίας αυτής της υψηλής δραστικότητας, τα υδροϋπεροξείδια που σχηματίζονται από το οξυγόνο απλής κατάστασης, μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη της οξείδωσης με ελεύθερες ρίζες. Το οξυγόνο απλής κατάστασης αντιδρά απευθείας με τους διπλούς δεσμούς των ακόρεστων λιπαρών οξέων με έναν μηχανισμό προσθήκης <<ένιου>>. Επομένως το οξυγόνο προστίθεται σε οποιοδήποτε τελικό άνθρακα του διπλού δεσμού, ο οποίος μετατοπίζεται σε μια αλληλική θέση στη trans διαμόρφωση. Έτσι, τα υδροϋπεροξείδια που προκύπτουν έχουν έναν αλληλικό trans διπλό δεσμό.^{105,107}



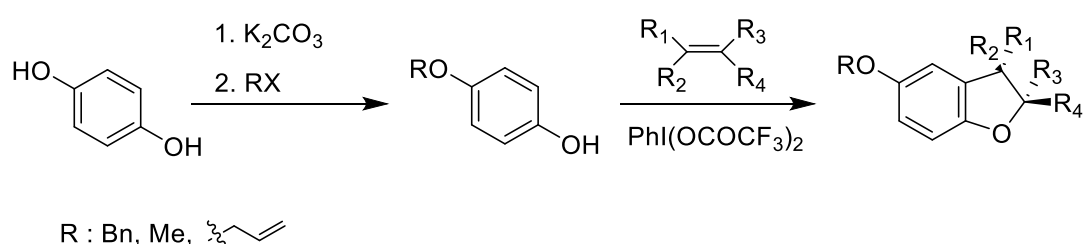
σχήμα 55: Οξειδωση ελαιϊκού οξέος με οξυγόνο απλής κατάστασης.

Στο πλαίσιο της έρευνας στο εργαστήριό μας (μεταπτυχιακή διατριβής της Ευαγγελίας Ιωάννου), είχαν πραγματοποιηθεί πειράματα ακτινοβολήσης με λυχνία υπεριώδους, ακόρεστων λιπαρών οξέων (αραχιδονικό) και κορεσμένων λιπαρών οξέων (στεατικό παλμιτικό), με τη χρήση του C_{60} ως φωτοευαισθητοποιητή. Μετά την ακτινοβολήση διαπιστώθηκε αύξηση των κορεσμένων και μείωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων.

Στο διάστημα της ερευνητικής μου ενασχόλησης με τη χημεία του φουλλερενίου, η σύνθεση των φουλλερενο-παραγώγων έγινε με σκοπό τη διερεύνηση της δράσης τους ως φωτοευαισθητοποιητές. Τα παράγωγα αυτά ίσως έχουν τη δυνατότητα να είναι καλύτεροι φωτοευαισθητοποιητές. Επίσης, στα παράγωγα που περιείχαν θείο έγινε προγραμματισμός για τον έλεγχο της δράσης τους ως εν δυνάμει αντιοξειδωτικά. Τα ROS που παράγονται κατά την ακτινοβολήση, θα μπορούσαν να οξειδώσουν το άτομο του θείου προς σουλφόνη ή σουλφοξείδιο, αφήνοντας ανέπαφο το λιπίδιο! Επίσης είχε γίνει ο προγραμματισμός των πειραμάτων ακτινοβολήσης λιπαρών οξέων παρουσία θειο-παραγώγων, για να διαπιστωθεί αν μετά την ακτινοβολήση τα λιπαρά οξέα αυξάνονται ή μειώνονται. Τα αποτελέσματα θα παρείχαν πληροφορίες, εάν παρουσία θειο-παραγώγων το λιπαρό οξύ δεν οξειδώνεται προς το ακόρεστο, όπως συμβαίνει με την παρουσία του C_{60} , κάτι που εμμέσως πλην σαφώς θα σήμαινε πως αντί του λιπαρού οξέος θα οξειδωνόταν το θειο-παράγωγο.

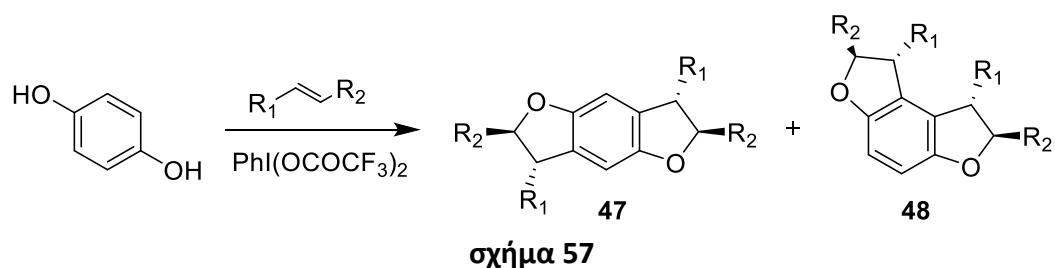
3.8 Σύνθεση διϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης π-προστατευμένων φαινολών με αλκένια.

Γενικά η οξειδωτική σύζευξη-κυκλοπροσθήκη, συνιστά ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη συνθετική χημεία καθώς οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται υπό ήπιες συνθήκες με αρκετά καλές αποδόσεις. Η χρήση της ως άνω αντίδρασης έχει καθιερωθεί για τη παρασκευή βενζοφουρανικών, βενζοδιφουρανικών και άλλων βενζοφουρανοπαραγώγων. Η πορεία που ακολουθήσαμε για τη σύνθεση των προϊόντων μας απεικονίζεται παρακάτω (σχήμα 56).

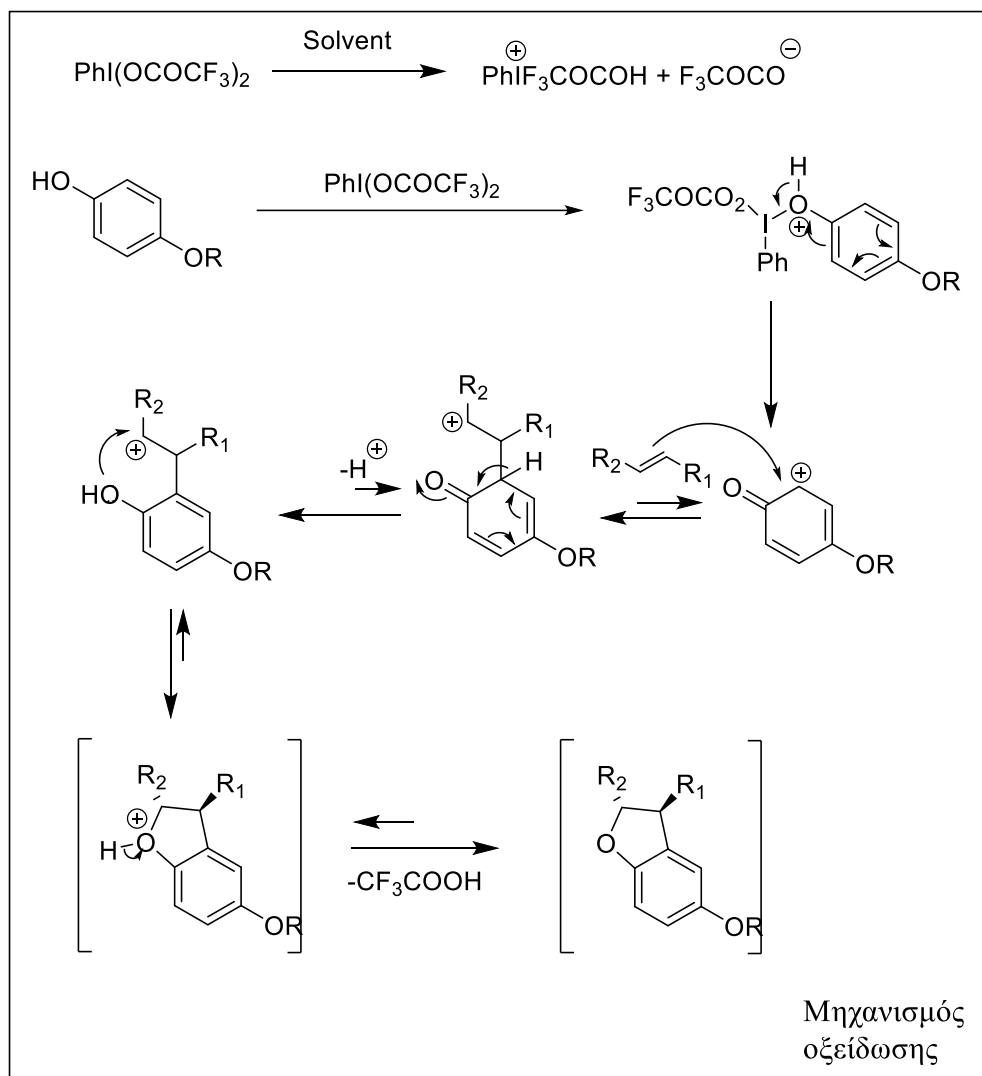


σχήμα 56

Οι προστατευμένες φαινόλες προκύπτουν μέσω μιας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης (S_N2), π.χ της υδροκινόνης με ένα αλκυλαλογονίδιο. Στη συνέχεια η σύνθεση διϋδροβενζοφουρανικών σκελετών επιτυγχάνεται με τη χρήση ηλεκτρονικά πλούσιων αλκενίων, μέσω μίας οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης. Ο ρόλος της εκλεκτικής προστασίας της υδροκινόνης είναι ο εξής απλός: Εάν χρησιμοποιήσουμε ως υπόστρωμα τη μη προστατευμένη υδροκινόνη και πραγματοποιήσουμε την παραπάνω αντίδραση (σχήμα 57) θα οδηγηθούμε στα δι-υποκατεστημένα παράγωγα **47** και **48**, κάτι που δεν ήταν επιθυμητό, δεδομένου ότι ο στόχος ήταν ο έλεγχος της υποκατάστασης και η σύνθεση διυδρο και τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων με διαφορετικούς υποκαταστάτες.



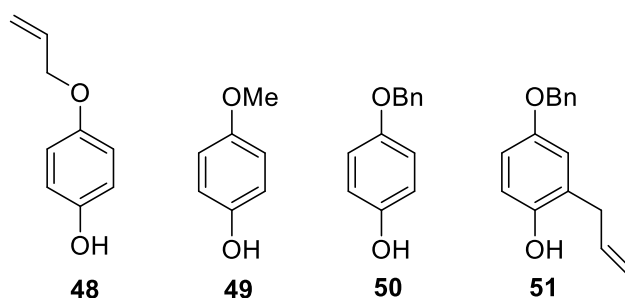
Ως οξειδωτικό μέσο χρησιμοποιήθηκε το δις-τρι-φθωρο-ακετόξυ-ιωδοβενζόλιο (PIFA), λόγω της αυξημένης δραστηριότητας από το διακετοξυιωδοβενζόλιο και ενδείκνυται για αυτές τις οξειδωτικές αντιδράσεις.



σχήμα 58

Το δις-τρι-φθωρο, ακετόξυ-ιωδοβενζόλιο δίσταται εντός του διαλύτη με το φορτισμένο θετικά τρι-φθωροακετοξυιωδοβενζόλιο να δέχεται προσβολή από το οξυγόνο της ελεύθερης υδροξυλομάδας και στη συνέχεια το θετικό φορτίο εντοπίζεται σε όλον το δακτύλιο. Τέλος, το αλκένιο προσβάλλει το δακτύλιο και κατά την δημιουργία του προϊόντος ελευθερώνεται τρι-φθωροξικό οξύ.

Ως υποστρώματα χρησιμοποιήθηκαν οι μονο-προστατευμένες υδροκινόνες της εικόνας 38.



εικόνα 38

Στους παρακάτω πίνακες 11-14 παρουσιάζονται οι αποδόσεις των προϊόντων οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης στα ως άνω παραπάνω υποστρώματα 48-51 με διάφορα αλκένια.

R₁	R₂	R₃	R₄	προϊόν	Απόδοση(%)
Me	H	H	Ph-OMe-p	48α	75
H	H	H	Ph-OMe-p	48β	52
Ph-OMe-p	H	H	Ph-OMe-p	48γ	50
H	H	H	Ph-Cl-p	48δ	41
Ph	Me	H	H	48ε	45
Ph	Ph	H	H	48ζ	32
H	H	H	Ph-Me-p	48η	70
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	H	48θ	25
Ph-OMe-p	H	Ph-OMe-p	H	48ι	30

Πίνακας 11: Αποδόσεις προϊόντων με το υπόστρωμα 48

R₁	R₂	R₃	R₄	προϊόν	Απόδοση(%)
Me	H	H	Ph-OMe-p	51α	95
H	H	H	Ph-OMe-p	51β	65
Ph-OMe-p	H	H	Ph-OMe-p	51γ	67
Ph-OMe-p	H	H	CO ₂ Me	51δ	30
Ph	Me	H	H	51ε	80
H	H	H	Ph-OAc-p	51η	44

Πίνακας 12: Αποδόσεις προϊόντων με το υπόστρωμα 51

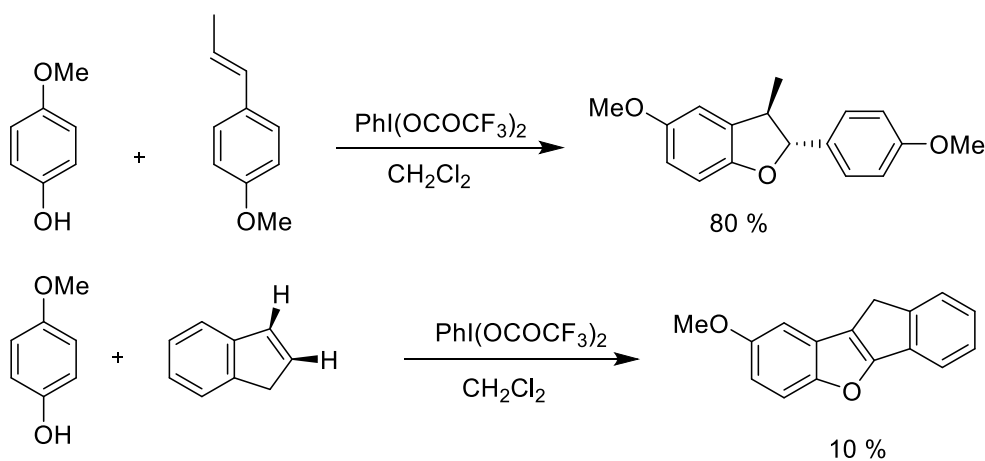
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	προϊόν	Απόδοση(%)
Me	H	H	Ph-OMe-p	50α	60
H	H	H	Ph-OMe-p	50β	50
CO ₂ Me	H	H	Ph-OMe-p	50γ	33
H	H	H	Ph-OAc-p	50δ	32
Ph-OMe-p	H	H	Ph-OMe-p	50ε	30
Ph	Me	H	H	50ζ	24
Ph	Ph	H	H	50η	25
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	H	50θ	25
Me	Ph-Cl	H	H	50ι	46
H ^α	H ^α	H ^α	Ph-Me ^α -p	50κ^α	
Me	H	H	C ₁₀ H ₁₂ O	50λ	50

Πίνακας 13: Αποδόσεις προϊόντων με το υπόστρωμα 50. α) όχι το αναμενόμενο προϊόν κυκλοπροσθήκης.

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	προϊόν	Απόδοση(%)
Me	H	H	Ph-OMe-p	49α	80
H	H	Me	Ph-Cl-p	49β	35
Me	H	H	C ₇ H ₈ O ₂	49γ	38
H	H	Ph	Ph	49δ	41
Ph-OMe-p	H	H	Ph-OMe-p	49ε	62
Ph-OMe-p	Ph	H	H	49ζ	42
Me	H	H	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	49η	58
Me	Ph	H	H	49θ	68
Me	Ph-Cl-p	H	H	49ι	35
H	H	H	Ph-OMe-p	49κ	45
Me	H	H	C ₇ H ₈ O ₂	49λ	38
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	H	H	49μ	10

Πίνακας 13: Αποδόσεις προϊόντων με το υπόστρωμα 49.

Για την άντληση πλήθους πληροφοριών-αποτελεσμάτων, προκειμένου να μελετηθεί ενδελεχώς η πορεία της αντίδρασης-μηχανισμός, πραγματοποιήσαμε μια σειρά αντιδράσεων με διάφορα αλκένια. Κάποιες από αυτές που έγιναν με το υπόστρωμα **49**, πραγματοποιήθηκαν από τον Τσαγκά Δημήτριο στα πλαίσια της πτυχιακής του εργασίας. Από τους παραπάνω πίνακες βλέπουμε πως οι αποδόσεις των διάφορων 2,3-διϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων είναι αρκετά καλές. Ο χρόνος ολοκλήρωσης των αντιδράσεων προσδιοριζόταν πάντα σύμφωνα με την αναλογία προϊόντος και αρχικών αντιδρώντων, μέσα από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου σύνθεσής τους, είναι πως τα προϊόντα μπορούν να παραχθούν με μία μόνο αντίδραση (one pot). Από τις αποδόσεις φαίνεται πως όσο πιο ηλεκτρονιακά πλούσιο είναι το αλκένιο τόσο αυξάνεται η απόδοση της αντίδρασης. Υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, ευνοούν έναντι των υποκαταστατών δέκτες ηλεκτρονίων την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη. Πρέπει να σημειωθεί πως χρησιμοποιήθηκαν δι-υποκατεστημένα αλκένια σε *trans* διάταξη, διότι η *trans* δομή ευνοεί τη πυρηνόφιλη υποκατάσταση έναντι της *cis*. Αυτό προέκυψε και πειραματικά, καθώς χρησιμοποιώντας ως αλκένιο το ινδένιο, παίρνουμε τη μικρότερη απόδοση με όλα τα υποστρώματα. Ενώ το ακιναφθαλένιο με *cis* γεωμετρία δεν αντέδρασε καθόλου.



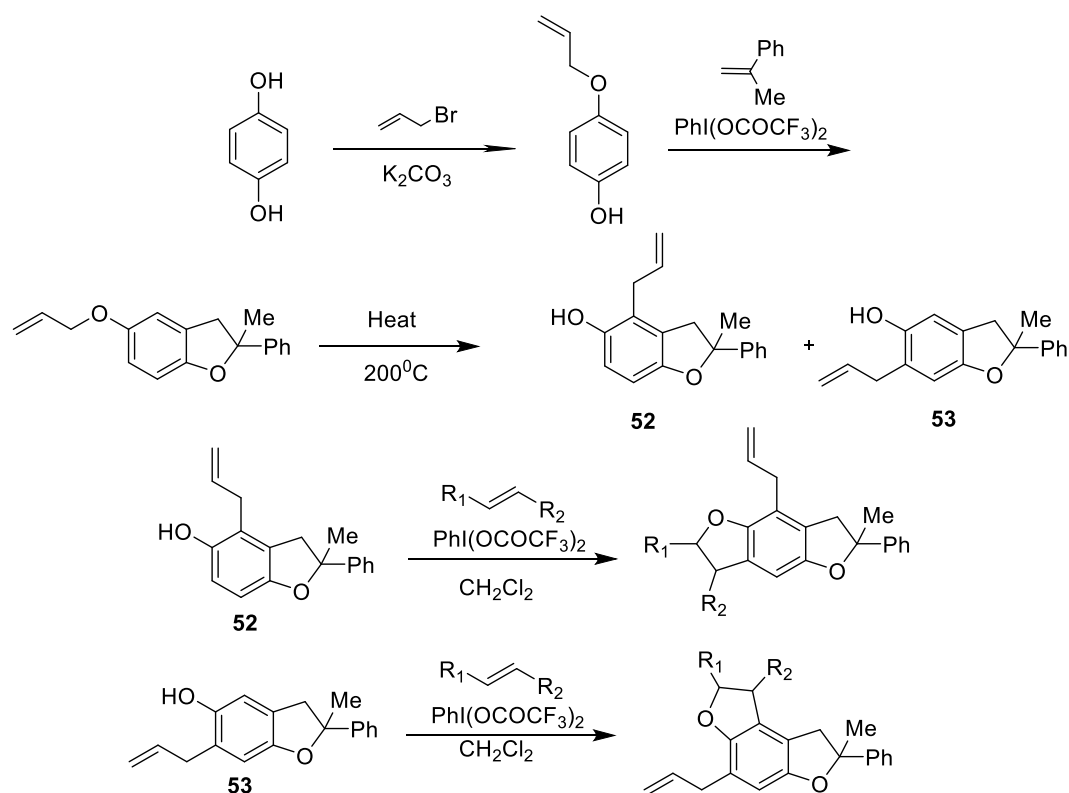
σχήμα 59

Η τοποεκλεκτικότητα πιθανότατα οφείλεται στη μεγαλύτερη πυκνότητα του ηλεκτρονιακού νέφους που υφίσταται στην *cis* διάταξη, όπου κατά την προσέγγιση

του αλκενίου στη φαινόλη δημιουργούνται παρεμποδίσεις λόγω των ηλεκτρονιακών νεφών.

3.9 Σύνθεση τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης.

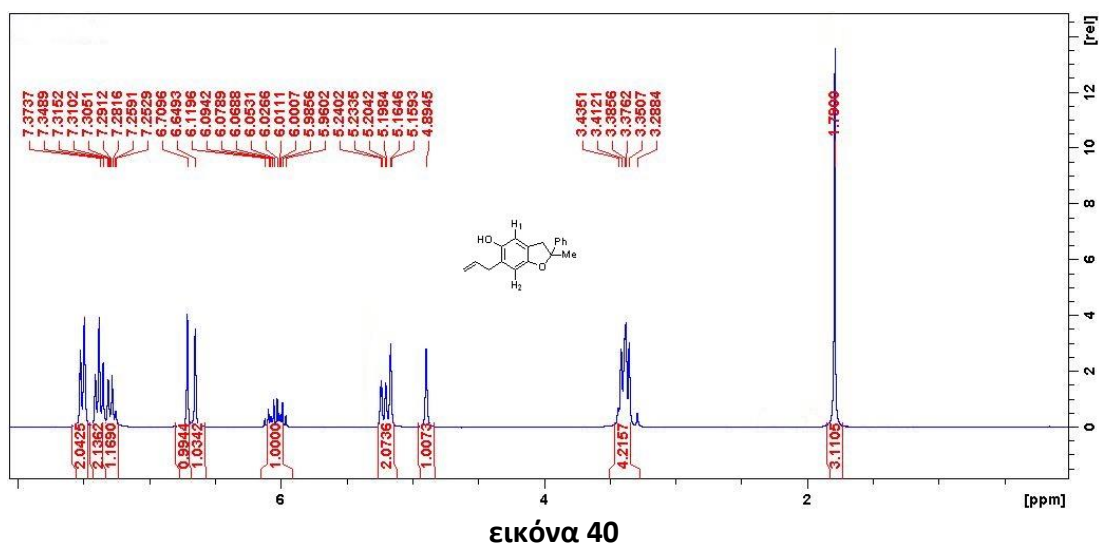
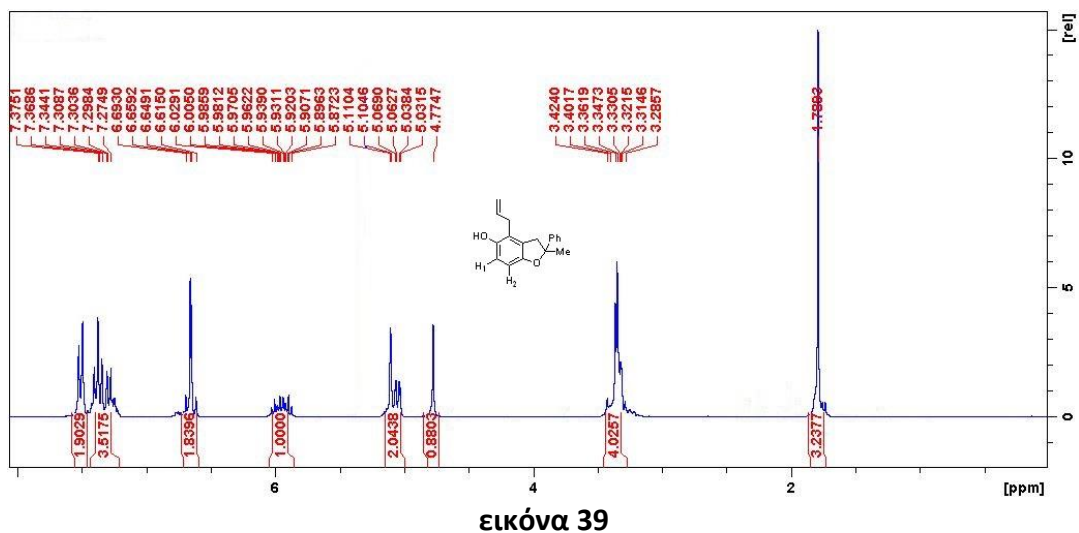
Η προσπάθεια επέκτασης του διϋδροβενζοφουρανικού σκελετού των μορίων, μας οδήγησε στη σύνθεση 1,4-2,3-τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων. Όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα, η αντίδραση είναι μια μετάθεση Claisen στο προκύπτον διϋδροβενζοφουράνιο από την αντίδραση οξείδωσης της αλλυλοϋποκατεστημένης φαινόλης με ένα αλκένιο. Ως αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός τα δύο ισομερων **52** και **53**. Ακολούθως, επίσης με μια αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης οδηγούμαστε σε (1,4)-(2,3)-τετραϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα.

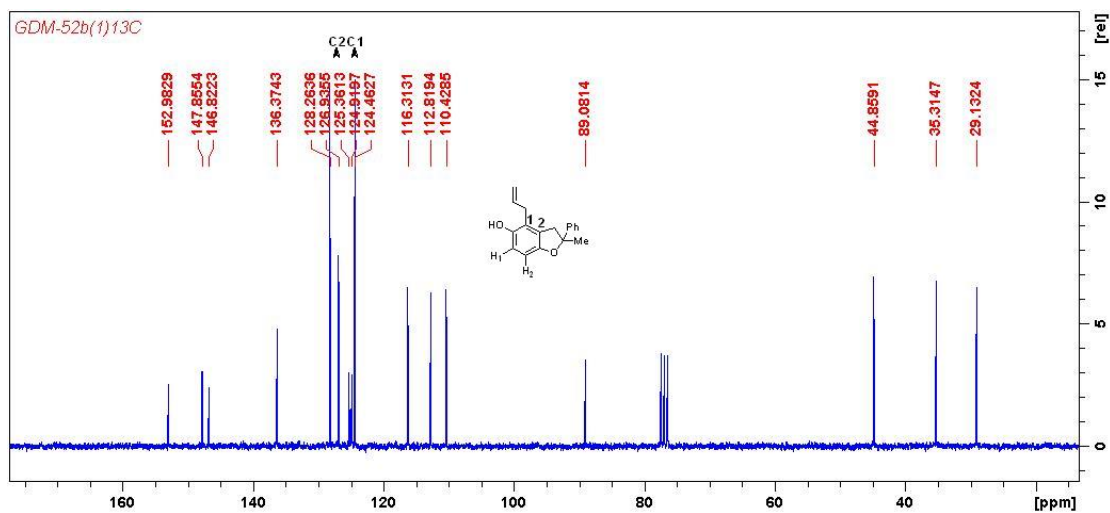


σχήμα 60

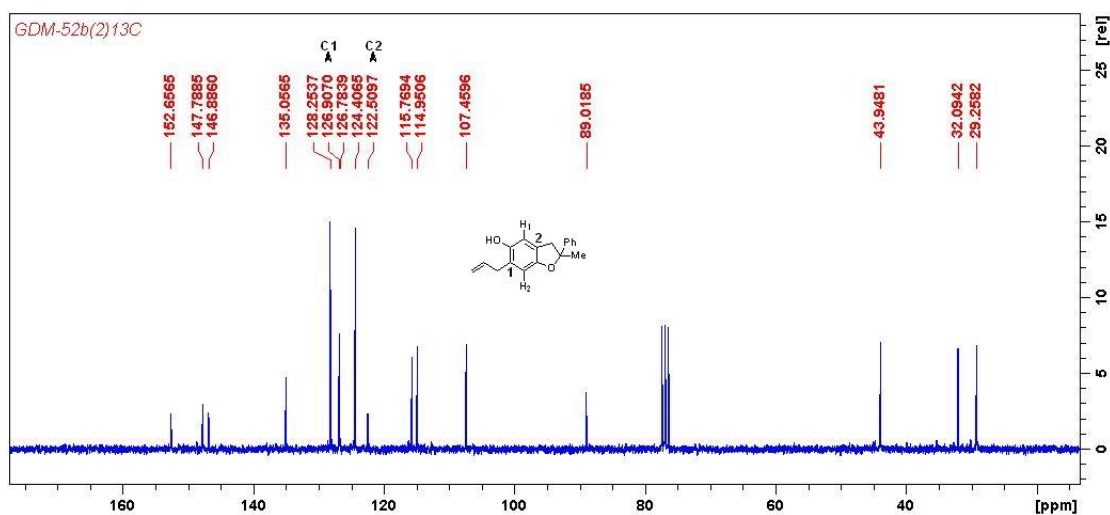
Από τα φάσματα 1H NMR και ^{13}C NMR που παρατίθενται παρακάτω, βλέπουμε τις διακριτές διαφορές των δύο ισομερών. Η πιο σημαντική

διαφοροποίηση είναι ότι στο ισομερές **52**, τα πρωτόνια H1 και H2 σχάζουν το ένα το άλλο, όπως αναμένεται σε μια διπλή κορυφή στα 6.68 και 6.64 ppm, αντιστοίχως (εικόνα 39) ενώ για το ισομερές **53**, στα δύο αυτά πρωτόνια αντιστοιχούν οι απλές κορυφές στα 6.71 και 6.65 ppm (εικόνα 40).





εικόνα 41



εικόνα 42

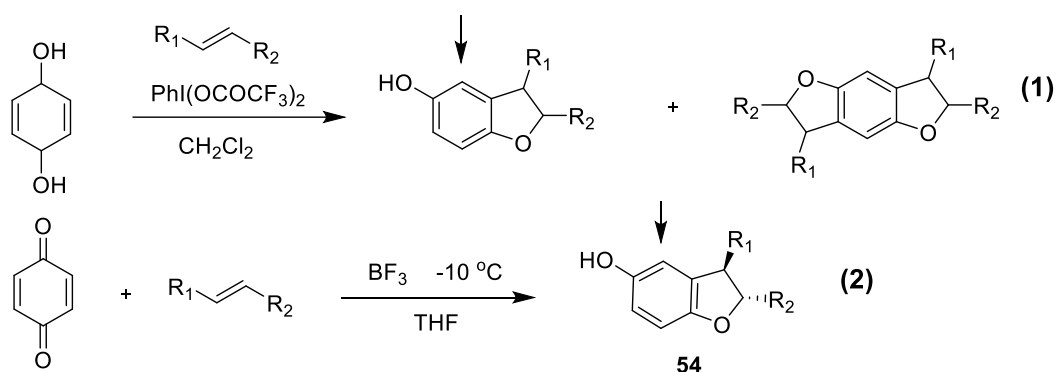
Οι αποδόσεις των αντίστοιχων τετραϋδροφουρανίων που παρήχθησαν είναι πολύ καλές (πίνακας 14). Συμπεραίνουμε λοιπόν, πως το 2,3-διϋδροβενζοφουράνιο προϊόν της αντίδρασης Claisen είναι ένα αρκετά καλό υπόστρωμα ως πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση 1,4-2,3-τετραϋδροβενζοφουρανίων.

	Αλκένιο	Προϊόν	Απόδοση (%)
Υπόστρωμα 52	trans ανεθόλη	52α	80
Υπόστρωμα 52	1,1-μεθυλο-φαινυλο- αιθυλένιο	52β	57
Υπόστρωμα 52	1,2-δι-φαινυλ- αιθυλένιο	52γ	50

Υπόστρωμα 53	trans ανεθόλη	53α	90
Υπόστρωμα 53	1,1-μεθυλ-φαινυλο- αιθυλένιο	53β	90
Υπόστρωμα 53	1,2-δι-φαινυλ- αιθυλένιο	53γ	85

πίνακας 14

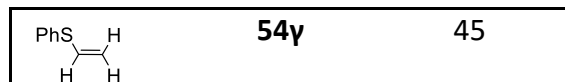
Όπως προαναφέρθηκε, χρησιμοποιώντας την υδροκινόνη, οδηγούμεστε μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης στο αντίστοιχο μονοϋποκατεστημένο και διϋποκατεστημένο προϊόν, ανάλογα με το αλκένιο που χρησιμοποιούμε. Δεδομένου ότι ο στόχος ήταν ο έλεγχος της αντίδρασης προκειμένου να οδηγηθούμε αποκλειστικά στο προϊόν **54** ήτοι στη μονοπροστατευμένη υδροκινόνη, ακολουθήσαμε την συνθετική πορεία¹⁰⁸ (2) του σχήματος 61.



σχήμα 61

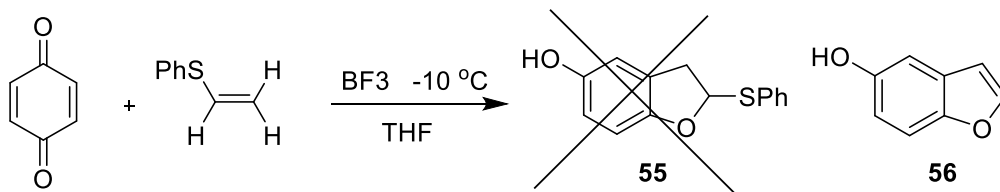
Ενώ κατά την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη χρησιμοποιήθηκε μια ποικιλία ηλεκτρονιακά πλούσιων αλκενίων, κατά τη συγκεκριμένη πορεία (2) τα αλκένια που αντέδρασαν προς τα αντίστοιχα διϋδροβενζοφουράνια είναι η trans ανεθόλη, το 1,1-διφαινυλοαιθυλένιο και το φαινυλο-θειο-αιθυλένιο (πίνακας 15).

Αλκένιο	Προϊόν	Απόδοση (%)
	54α	75
	54β	30



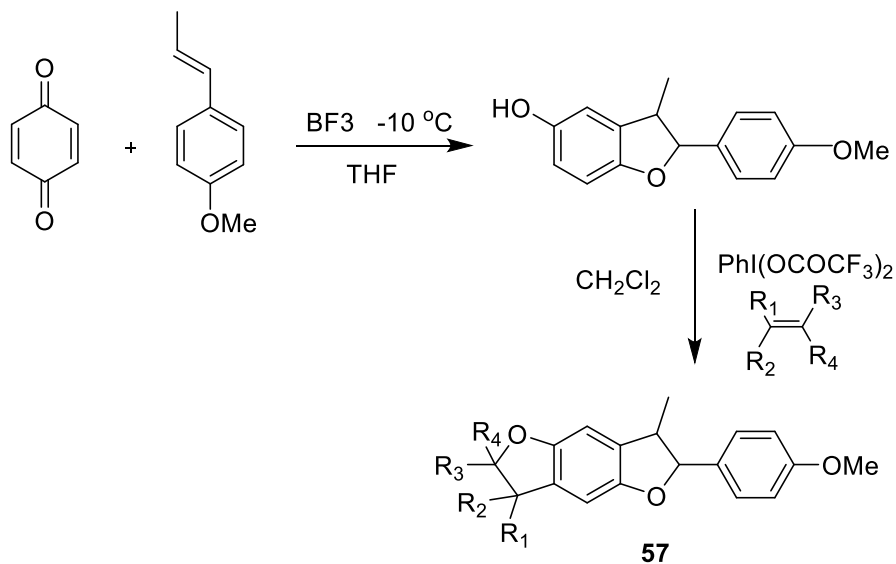
πίνακας 15

Κατά την αντίδραση της π-βενζοκοινόνης με το φαινυλο-θειο-αιθυλένιο, δεν σχηματίστηκε το αναμενόμενο προϊόν **55**, αλλά το προϊόν **56** (σχήμα 62) όπου αποσπάται η мерκαπτομάδα και δημιουργείται ένας διπλός δεσμός στη θέση της.



σχήμα 61

Έχοντας πλέον ένα διϋδροβενζοφουράνιο με μια ελεύθερη υδροξυλομάδα, διενεργούμε όπως προηγουμένως διερευνήθηκε μια οξειδωτική κυκλοπροσθήκη του υποστρώματος **54α** με μια σειρά αλκενίων.

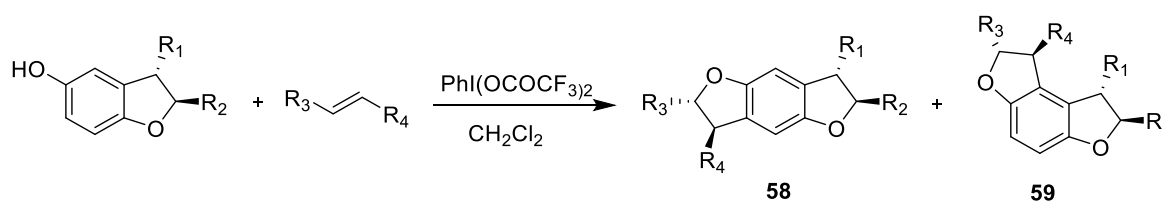


σχήμα 62

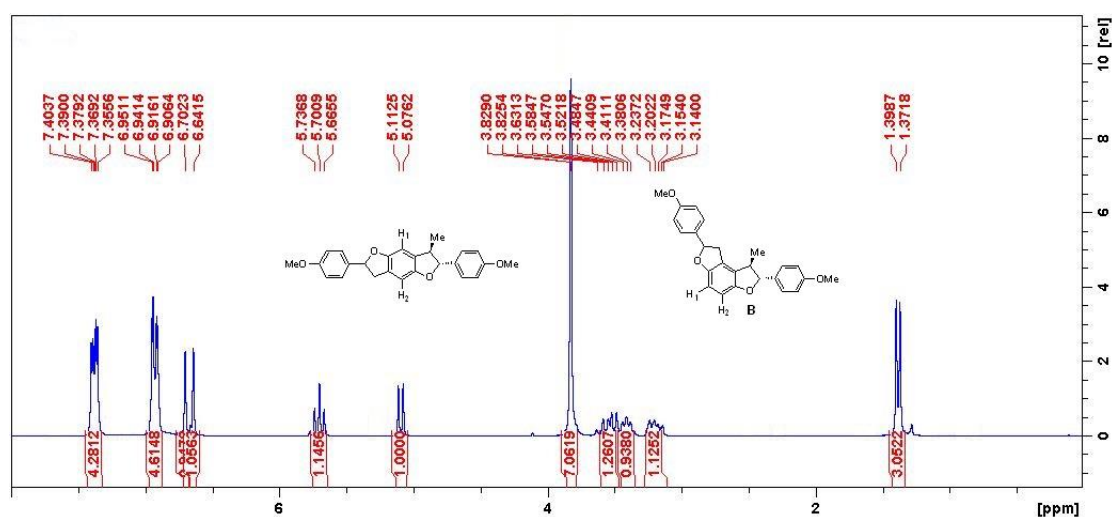
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	προϊόν	Απόδοση(%)
Me	H	H	Ph-OMe	57α	67
H	H	H	Ph-OMe	57β	83
H	H	H	Ph-Me	57γ	31
Ph	Ph	H	H	57δ	16
Ph	Me	H	H	57ε	47
PhS	H	H	H	57η	25

πίνακας 16: Αποδόσεις προϊόντων με το υπόστρωμα 54α.

Αυτό που παρατηρήσαμε από τα πειραματικά μας δεδομένα, (χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας) όσο και από τα φασματοσκοπικά, είναι ο σχηματισμός μόνο των αντίστοιχων προϊόντων **58** και όχι και του θεωρητικά προβλεπόμενου **59** (σχήμα 63), πιθανώς λόγω των στερεοχημικών εκδηλωμένων φαινομένων.



σχήμα 63



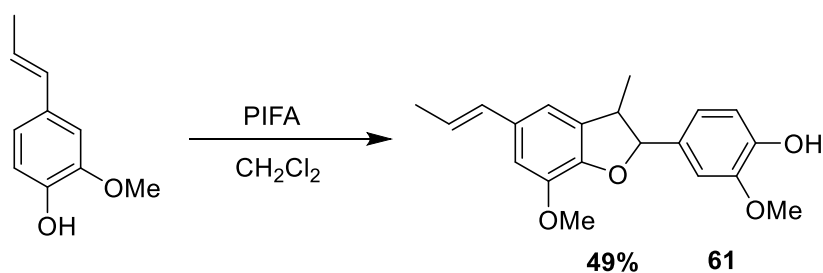
εικόνα 43

Για παράδειγμα, η παραπάνω εικόνα αντιστοιχεί στο φάσμα ¹HNMR του προϊόντος **57β**. Οι δύο απλές κορυφές στα 6.70 και 6.64 ppm αντιστοιχούν στα

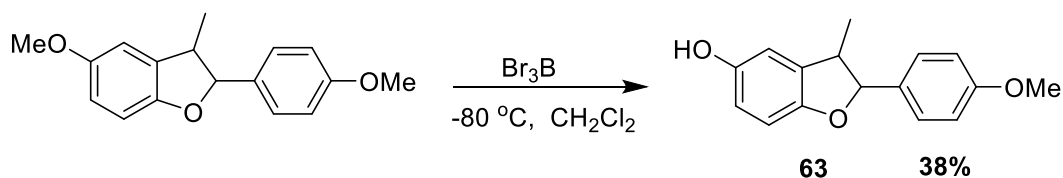
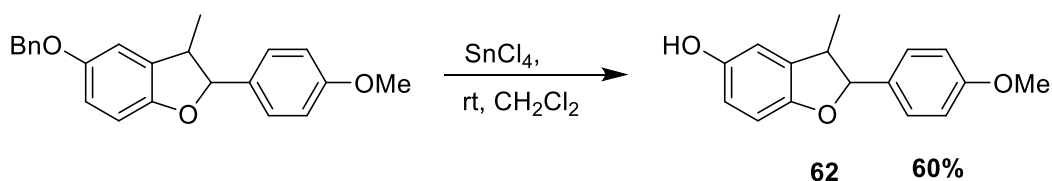
πρωτόνια H₁, H₂. Αν το φάσμα αντιστοιχούσε στο ισομερές **B**, τότε στην περιοχή των δύο απλών κορυφών στα 6.5 ppm περίπου, θα καταγράφονταν δύο διπλές κορυφές με ολοκλήρωση ένα η καθεμία.

Στο πλαίσιο των αντιδράσεων που έχουν αναφερθεί, πραγματοποιήθηκαν επιπλέον και οι παρακάτω αντιδράσεις σύνθεσης.

- Διμερισμός της ισοευγενόλης¹⁰⁹

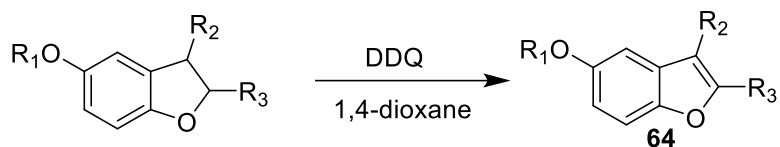


- Αποπροστασία μεθυλο- και βενζυλο- ομάδας από διϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα.^{110, 111}



Όπως προαναφέρθηκε, η σύνθεση των διάφορων διϋδροβενζοφουρανικών και τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων, έγινε προκειμένου να προσεγγίσουμε τη δομή φυσικών προϊόντων τα οποία περιέχουν στο μόριό τους τα συγκεκριμένα δομικά συστατικά. Το επόμενο βήμα για την επίτευξη αυτού του στόχου, ήταν να αρωματοποιήσουμε κάποια από τα παράγωγά μας.

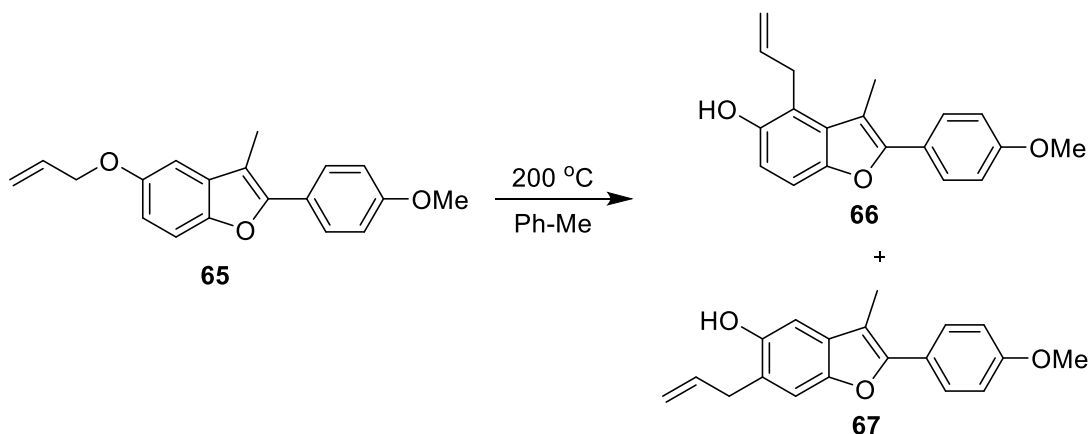
Μετά από σχετική διερεύνηση καταλήξαμε στον τρόπο αρωματοποίησης όπως περιγράφεται στο σχήμα 64, με την αρωματοποίηση να επιτυγχάνεται με τη χρήση του γνωστού αντιδραστήριου DDQ, σε σχετικά ήπιες συνθήκες και σε καλές αποδόσεις.



σχήμα 64

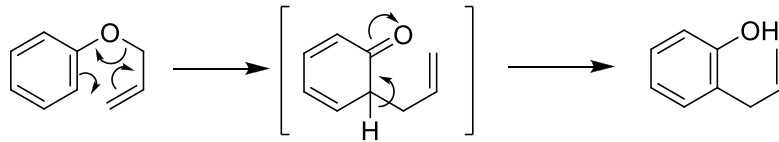
Τα διάφορα υποστρώματα που αρωματοποιήσαμε περιγράφονται αναλυτικά στο πειραματικό μέρος.

Επιπροσθέτως, προγραμματίστηκαν πειράματα αρωματοποίησης και στα τετραϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα και δη εκλεκτικά. Το αρωματοποιημένο προϊόν **65** μέσω μιας αντίδρασης Claisen (σχήμα 65α) αναμένεται να δώσει τα προϊόντα **66** και **67**, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε πειραματικά, δεδομένου ότι σχηματίστηκε, απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε μόνο το **66**.

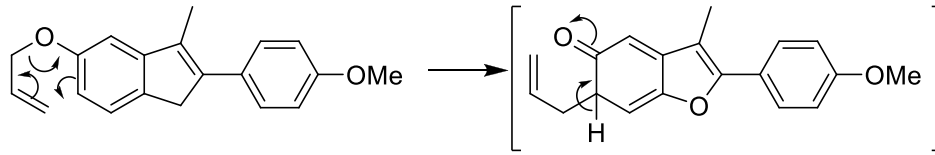


σχήμα 65α

Αυτή η τοποεκλεκτικότητα, ήτοι η ερμηνεία της τοποχημείας της ως άνω αντίδρασης οφείλεται στο ότι κατά το σχηματισμό του ενδιαμέσου προϊόντος **66α** διατηρείται εν μέρη η αρωματικότητα του συστήματος και δη του φουρανικού δακτυλίου, ενώ κατά το σχηματισμό του ενδιαμέσου προϊόντος **67α**, η αρωματικότητα του φουρανικού δακτυλίου χάνεται. Άρα σύμφωνα με το αξίωμα του Hammond ο σχηματισμός του ενδιάμεσου προϊόντος **66α** απαιτεί λιγότερη ενέργεια ενεργοποίησης (ΔG^\ddagger) σε σχέση με το σχηματισμό του **67α**, αφού είναι σταθερότερο (σχήμα 65β).

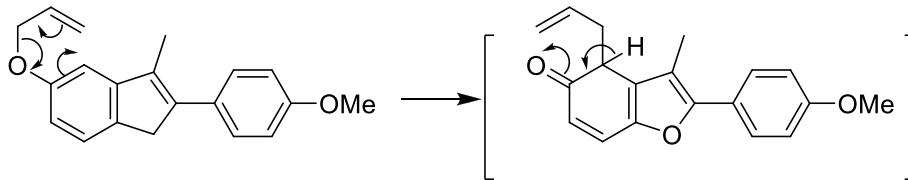
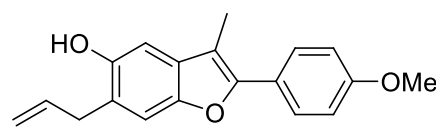


Γενικός μηχανισμός αντίδρασης Claisen



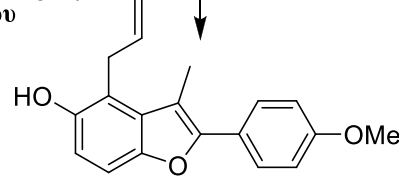
**Απώλεια αρωματικότητας του
φουρανικού δακτυλίου**

67a

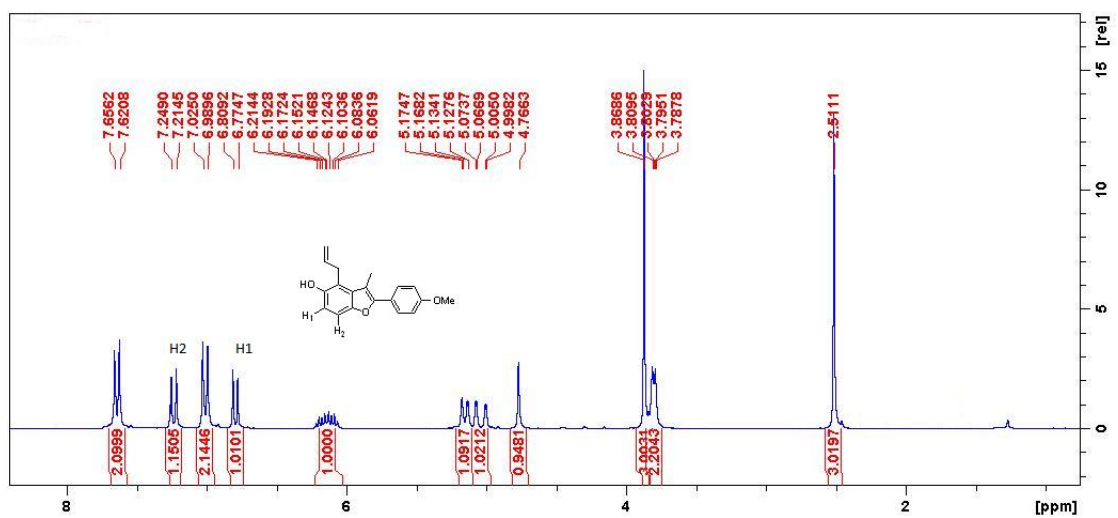


**Διατήρηση αρωματικότητας του
φουρανικού δακτυλίου**

66a



σχήμα 65β

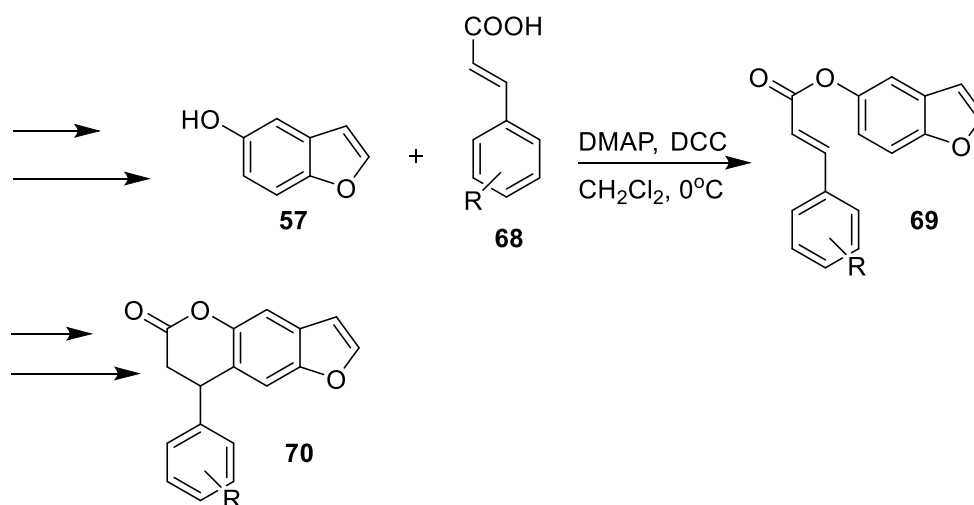


εικόνα 44

Η περαιτέρω σύνθεση και παραγωγοποίηση υποστρωμάτων και προϊόντων είναι σε εξέλιξη στο εργαστήριο. Προσπάθεια μας είναι η ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων για την ολική σύνθεση φυσικών προϊόντων.

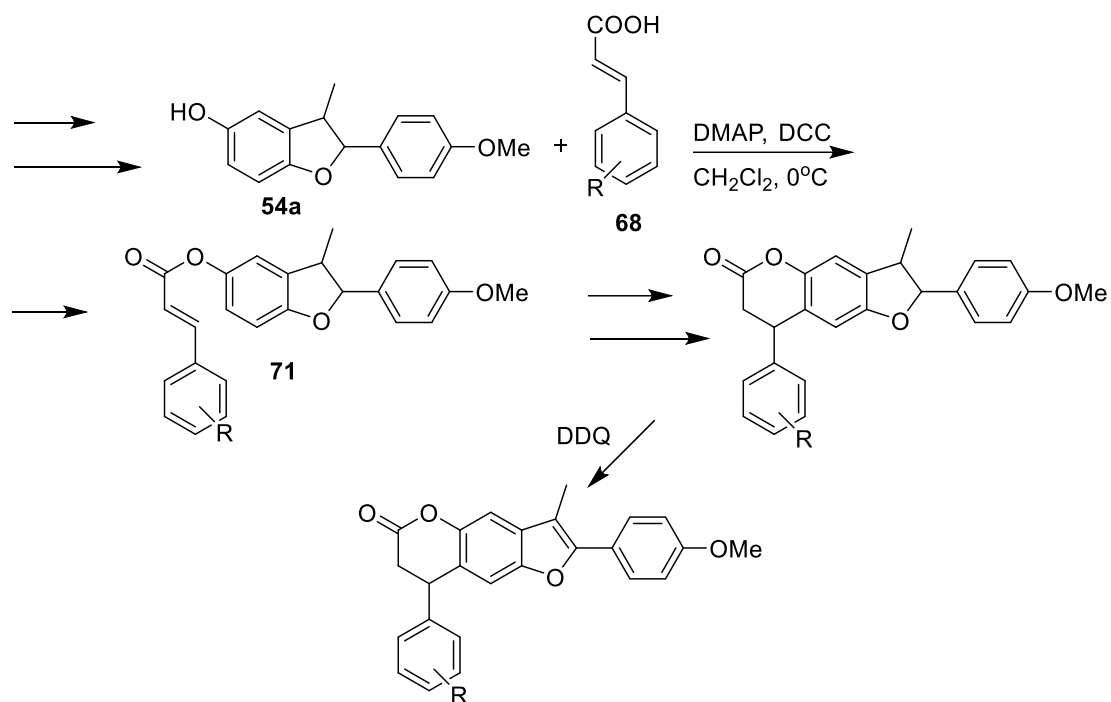
3.10 Σύνθεση κουμαρινικών παραγώγων.

Στα πλαίσια της πτυχιακής του φοιτητή Πελέτη Γιώργου έγινε προσπάθεια σύνθεσης νέων κουμαρινικών παραγώγων. Έχοντας στη διάθεση μας το αρωματικό προϊόν **57**, συνθέσαμε τις ενώσεις **69** ακολουθώντας την παρακάτω πορεία.¹¹²



σχήμα 66

Αφού συνθέσαμε το προϊόν **69**, προχωρήσαμε σε μια γενική συνθετική πορεία σύνθεσης κουμαρινικών παραγώγων, χρησιμοποιώντας το υπόστρωμα **54α**.



σχήμα 67

Στο εργαστήριο συνθέσαμε προϊόντα του τύπου **71** με τις σχετικές χημικές αποδόσεις να καταγράφονται στο παρακάτω πίνακα. Η ολοκλήρωση της σύνθεσης κουμαρινικών παραγώγων είναι υπό εξέλιξη.

R	προϊόν	Απόδοση (%)
<i>p</i> -OMe	71α	44
<i>o</i> -OMe	71β	13
<i>o</i> -Cl	71γ	48
<i>p</i> -allyloxi	71δ	47
<i>o</i> -allyloxi	71ε	35
<i>m</i> -NO ₂	71ζ	51

πίνακας 17

Κεφάλαιο IV

Συμπεράσματα

Στο πλαίσιο του Μ.Δ.Ε, έγινε η σύνθεση πυρρολο-φουλλερενοπαραγώγων με τη μέθοδο της 1,3-κυκλοπροσθήκης. Τα παράγωγα αυτά χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά και μελετήθηκε ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί στο σχηματισμό τους.

Ως γενικό συμπέρασμα μπορούμε να εξάγουμε τα εξής: Η θέρμανση ως πυγή ενέργειας είναι αποδοτική και έχει το πλεονέκτημα του μικρού χρόνου αντίδρασης μαζί με την εύχρηστη αξιοποίησή της από οποιοδήποτε συνθετικό εργαστήριο. Γενικά στη περίπτωση των αζωμεθινικών υλιδίων, κατά το σχηματισμό των πυρρολο-φουλλερενοπαραγώγων, αυτά τα οποία εμπεριέχουν στο μόριό τους εστερομάδα λειτουργεί ο μηχανισμός της αποκαρβοξυλίωσης, ενώ σε αυτά που κατέχουν ελεύθερο καρβοξύλιο λειτουργεί η ιμινική ταυτομερίωση. Επίσης, το ο-διχλωροβενζόλιο ως διαλύτης πλεονεκτεί έναντι άλλων διαλυτών ως προς τον χρόνο και την απόδοση της αντίδρασης.

Επιπλέον, συντέθηκαν και άλλα νέα πυρρολο-φουλλερενοπαραγωγα μέσω της 1,3-κυκλοπροσθήκης του C₆₀ με θειο-υποκατεστημένες ιμίνες της γλυκίνης και αμίδια παράγωγα αυτών. Αν και η χημεία που διέπει τις δύο αυτές αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης είναι παρόμοια, διαπιστώσαμε πως οι συνθήκες των αντίστοιχων αντιδράσεων είναι διαφορετικές. Τα βασικά χαρακτηριστικά των συγκεκριμένων παραγώγων είναι η θειοαλκυλο-ομάδα, ο ιμινικός διπλός δεσμός, το λειτουργικό άζωτο, η εστερική ομάδα και η ομάδα του αμιδίου. Τα χαρακτηριστικά αυτά μας δίνουν περιθώρια για επιπλέον τροποποιήσεις όπως αποπροστασία της εστερικής ομάδος και μετατροπή σε καρβοξυλικό άκρο για σύζευξη με πεπτιδική αλυσίδα ή με ένα άλλο φουλλερενοπαραγωγο που περιέχει στο μόριό του αμιδομάδα, και αναγωγή του ιμινικού διπλού δεσμού για σύζευξη του αμινο άκρου με αμινοξέα. Τα προαναφερθέντα προϊόντα μπορεί να παρουσιάζουν βιολογική και φαρμακευτική δράση, αφού μπορούν να δράσουν εν δυνάμει ως αντιοξειδωτικά και ως μιμητικά συστήματα αμινοξέων.

Εκτός από τη σύνθεση πυρρολο-φουλλερενοπαραγώγων με τη μέθοδο της 1,3-κυκλοπροσθήκης, ασχολήθηκα και με την οξειδωτική κυκλοπροσθήκη π-υποκατεστημένων φαινολών με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια, για τη παραγωγή δι-υδρο, τετρα-υδρο και βενζοφουρανικών παραγώγων και άλλων παρόμοιων συστημάτων.

Η οξειδωτική σύζευξη-κυκλοπροσθήκη, συνιστά ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για τη συνθετική χημεία, καθώς οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται υπό ήπιες συνθήκες (θερμοκρασία δωματίου) με ικανοποιητικές αποδόσεις, μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα. Η συγκεκριμένη πορεία μας επιτρέπει την απευθείας σύνθεση των παραγώγων μας (one pot reaction). Επίσης, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα των αλκενίων παίζει ρόλο στην απόδοση της αντίδρασης, καθώς τα ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια ευνοούν το σχηματισμό των αντίστοιχων προϊόντων. Επίσης τα αλκένια με trans δομή αντιδρούν πιο εύκολα από τα αντίστοιχα αλκένια με cis διάταξη. Αυτό που υποθέτουμε είναι πως παίζει ρόλο το ηλεκτρονιακό νέφος που κατανέμεται διαφορετικά στο χώρο στις αντίστοιχες περιπτώσεις. Επιπλέον συμπεράνουμε πως όσο πιο ενεργοποιημένος είναι ο βενζολικός δακτύλιος του εκάστοτε υποστρώματος όπως στην περίπτωση της ένωσης **51**, **52**, **53**, η απόδοση της αντίστοιχης αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης αυξάνεται αισθητά. Αυτό φαίνεται και από το γεγονός, πως οι αποδόσεις σύνθεσης των τετραυδροφουρανίων είναι μεγαλύτερες από αυτές της σύνθεσης διυδροβενζοφουρανίων.

Η αντίδραση των παραγώγων με τη χρήση του DDQ είναι μια εύκολη πορεία αρωματοποίησης των συγκεκριμένων υποστρωμάτων.

Τέλος, η παρασκευή των προαναφερθεισών ενώσεων έγινε με σκοπό τη σύνθεση γνωστών φυσικών προϊόντων, καθώς ο βενζοφουρανικός σκελετός απαντάται ευρέως στη φύση.

Κεφάλαιο V

Πειραματικό μέρος

5.1 Πειραματικές τεχνικές

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H NMR και ^{13}C NMR λήφθηκαν με AV 250 Bruker, AV 400 Bruker και AV 500 Bruker φασματομέτρα. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε CDCl_3 της fluka 99.8% D. Σαν σημείο αναφοράς τέθηκε το σήμα του χλωροφορμίου στα 7.26 ppm για τα φάσματα ^1H NMR και στα 77 ppm για τα φάσματα ^{13}C NMR. Τα φάσματα IR λήφθηκαν σε όργανο Perkin Elmer Spectrum BX. Τα φάσματα HRMS φάσματα μάζας (ESI-TOF) λήφθησαν σε φασματογράφο μάζας της εταιρίας Micromass Platform, μοντέλο LC Quadrupole.

Ο καθαρισμός των μη πτητικών ενώσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης (flash column chromatography) χρησιμοποιώντας ως υλικό πλήρωσης SiO_2 (silica gel 60), 230-500 mesh της εταιρίας Carlo Erba. Οι χρωματογραφικές αναλύσεις λεπτής στοιβάδος (TLC) έγιναν με αλουμινένια και γυάλινα πλακίδια από SiO_2 , τα οποία φέρουν δείκτη F-540, της εταιρίας Merck.

Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με άνυδρο Na_2SO_4 . Η απομάκρυνση των διαλυτών από τα διαλύματα των διαφόρων ουσιών επιτεύχθηκε με περιστροφικό εξατμιστήρα με κενό υδραντλίας. Ίχνη διαλυτών απομακρύνθηκαν με αντλία κενού ($\sim 10^{-2}$ - 10^{-3} mm Hg).

5.2 Καθαρισμός-ξήρανση διαλυτών-αντιδραστηρίων

Ο καθαρισμός και η ξήρανση των διαλυτών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις πειραματικές μεθόδους που αναγράφονται στη βιβλιογραφία.¹¹³

Το τολουόλιο και το τετραϋδροφουράνιο αποστάχθηκαν από μεταλλικό νάτριο, παρουσία βενζοφαινόνης ως δείκτη, σε ατμόσφαιρα αζώτου (N_2) και διατηρήθηκε με μοριακά κόσκινα 4A σε ατμόσφαιρα αργού (Ar). Το διχλωρομεθάνιο, το χλωροφόρμιο και το *o*-διχλωροβενζόλιο αποστάχθηκαν παρουσία P_2O_5 σε ατμόσφαιρα αζώτου και διατηρήθηκε σε μοριακά κόσκινα, σε

ατμόσφαιρα αργού. Η ακετόνη αποστάχθηκε παρουσία K_2CO_3 σε ατμόσφαιρα αζώτου και διατηρήθηκε και αυτή με μοριακά κόσκινα 4A σε ατμόσφαιρα αργού. Η τριαιθυλαμίνη προξηράνθηκε με KOH υπό ανάδευση για 12 ώρες. Στη συνέχεια μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη που περιείχε CaO και το μίγμα θερμάνθηκε για 2 ώρες στους $120\text{ }^\circ C$ σε ατμόσφαιρα αζώτου και διατηρήθηκε σε ατμόσφαιρα αργού. Το 1,4-διοξάνιο προξηράνθηκε με $CaCO_3$ και έπειτα μεταφέρθηκε σε φιάλη που περιείχε μοριακά κόσκινα.

Κατά τις μεθόδους σύνθεσης των ενώσεων που επιβαλλόταν η διαφύλαξη των άνυδρων συνθηκών, όλα τα υάλινα σκεύη είχαν τοποθετηθεί από πριν στο πυριαντήριο στους $120\text{ }^\circ C$ και συναρμολογήθηκαν κατευθείαν μόλις βγήκαν.

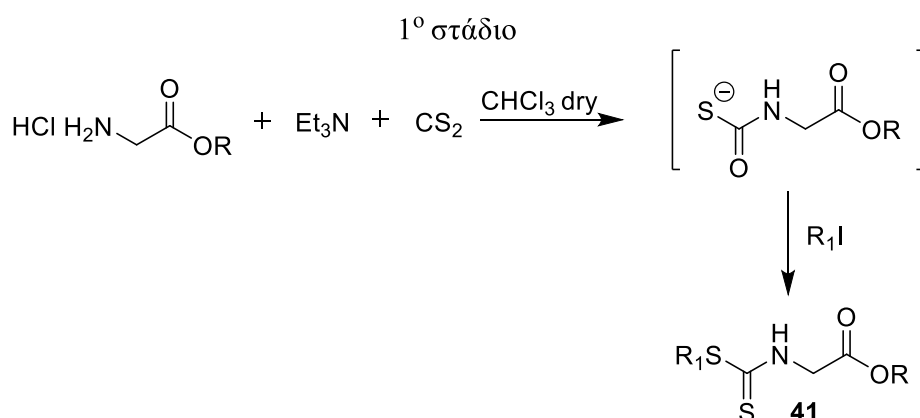
Όλα τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς καθαρισμό εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά.

5.3 Γενικές πειραματικές μέθοδοι και αναλυτικό πειραματικό μέρος (I).

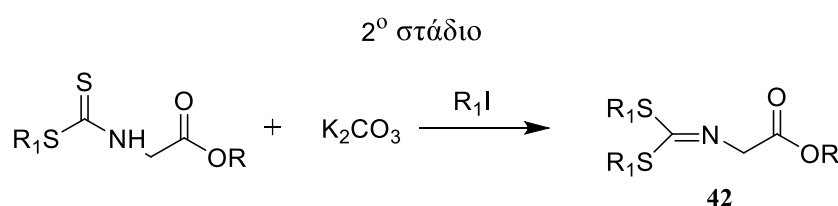
5.3.1 Σύνθεση του άλατος του μεθυλεστέρα αμινοξέων.

Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα που ψύχεται με νερό και προσθετικό χωνί, προστίθεται το εκάστοτε αμινοξύ (21 mmol) και $MeOH$ (250 ml). Στη συνέχεια προστίθεται θειονυλοχλωρίδιο (32 mmol). Μετά το πέρας της προσθήκης, το μίγμα θερμαίνεται στους $60\text{ }^\circ C$ με ανάδευση για 12 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα κατεργάζεται με Et_2O το στερεό διηθείται και ξηραίνεται σε αντλία κενού.

5.3.2 Σύνθεση θειο-υποκατεστημένων ιμινικών εστέρων της γλυκίνης.



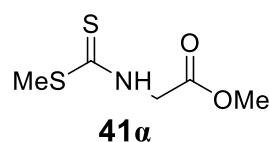
Διάλυμα άνυδρης τριαιθυλαμίνης (0.127 mol) μέσα σε άνυδρο χλωροφόρμιο (10 ml), προστίθεται σε ατμόσφαιρα αζώτου μέσω προσθετικής χοάνης σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, στην οποία έχει προηγουμένως προστεθεί το υδροχλωρικό άλας του αμινοξέος γλυκίνη (0.06 mol), άνυδρο χλωροφόρμιο (60 ml) και διθειάνθρακας (0.084 mol). Το μίγμα αφήνεται σε ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα, έπειτα ψύχεται σε παγόλουτρο και προστίθεται διάλυμα αλκυλαλογονιδίου (0.066 mol) σε άνυδρο χλωροφόρμιο (5 ml). Η προσθετική χοάνη πλένεται με ξηρό χλωροφόρμιο (2 ml) και το μίγμα θερμαίνεται με ταυτόχρονη ανάδευση στους 70 °C για τρεις με τέσσερις ώρες. Όταν επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, το μίγμα της αντίδρασης πλένεται με νερό (2x50 ml). Η οργανική φάση ξηραίνεται (Na₂SO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υγρό υπόλειμμα διαλύεται σε διαιθυλιθέρα (60 ml), πλένεται με νερό (2x25 ml) και ξηραίνεται με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και στη συνέχεια σε αντλία κενού για την απομάκρυνση και των τελευταίων ιχνών. Ταυτοποιείται ως ένωση **41α – 41ζ**.



Η ένωση που συντέθηκε στο πρώτο στάδιο μεταφέρεται σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη με άνυδρη ακετόνη (10 ml) υπό ατμόσφαιρα N₂. Η φιάλη είναι εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προσθετική χοάνη και μαγνητικό αναδευτήρα. Προστίθενται K₂CO₃ (9.52 gr, 0.069 mol), το οποίο έχει τοποθετηθεί προηγουμένως για 2 ώρες στους 100 °C. Από την προσθετική χοάνη προστίθεται αλκυλαλογονίδιο (1.4-6.9 ml, 0.058 mol). Η όλη διαδικασία γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα ακολουθεί θέρμανση για 2 ώρες στους 60-70 °C υπό ανάδευση. Το μίγμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και διηθείται υπό κενό. Το ίζημα εκπλένεται δυο φορές με ακετόνη (20 ml). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα διαλύεται σε Et₂O (60 ml). Έπειτα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και εκχυλίζεται δύο φορές με H₂O. Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης, διήθηση, απομάκρυνση του διαλύτη στο περιστροφικό

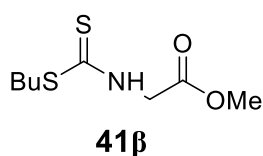
εξατμιστήρα. Η ιμίνη **42** η οποία ταυτοποιείται ως ένωση **42α-42ζ**, λαμβάνεται μετά από καθαρισμό από στήλη χρωματογραφίας (flash silica gel) με διαλύτη έκλουσης εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα. Τέλος, απομακρύνεται ο διαλύτης στον περιστροφικό εξατμιστήρα και τα τελευταία ίχνη διαλύτη απομακρύνονται σε αντλία κενού.

2-(θειομεθυλοθειοκαρβονυλάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³



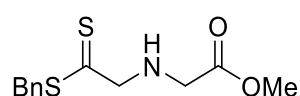
Rf: 0.19 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3279 (N-H), 3021, 2946, 2936, 2847, 1730(C=O), 1528, 1444, 1415, 1348, 1221, 1114, 942, 715 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.52 (s, 1H, N-H), 4.47 (d, 2H, CH₂, J=4.25 Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.63 (s, 3H, -SCH₃). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 199.7, 169.3, 52.7(+), 48.1(-).

2-(θειοβουτυλοθειοκαρβονυλάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³



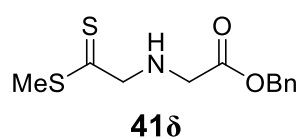
Rf: 0.25 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.40 (s, 1H, N-H), 4.48 (d, 2H, CH₂, J=4.25 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.26 (t, 2H, SCH₂, J=7.38 Hz), 1.67 (quintet, 2H, CH₂, J=7.38 Hz), 1.43 (sextet, 2H, SCH₂, J=7.35 Hz), 0.93 (t, 3H, Me, J=7.35 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 198.5, 169.3, 54.3(-), 52.9(+), 37.9(-), 32.2(-), 22.0(-), 13.5(+).

2-(θειοβενζυλοθειοκαρβονυλάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³



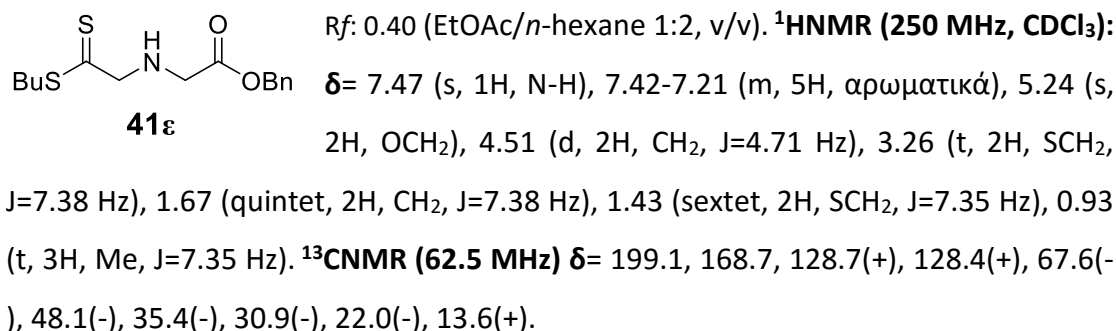
Rf: 0.28 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.44 (s, 1H, N-H), 7.41-7.23 (m, 5H, αρωματικά), 4.54 (s, 2H, βενζυλικά), 4.48 (d, 2H, CH₂, J=4.50 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 198.1, 169.1, 136.1(+), 129.0(+), 128.6(+), 127.5(+), 52.7(+), 48.0(-), 40.2(-).

2-(θειομεθυλοθειοκαρβονυλάμινο)-βενζυλεστέρας¹⁰³

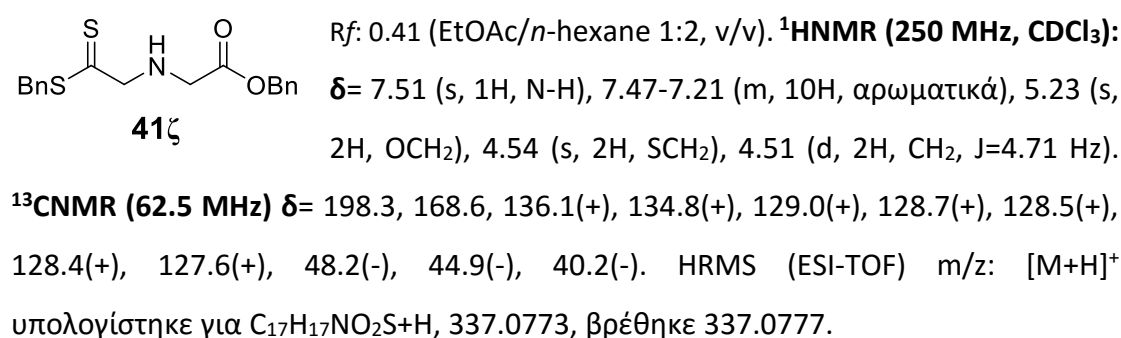


Rf: 0.39 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.48 (s, 1H, N-H), 7.41-7.21 (m, 5H, αρωματικά), 5.17 (s, 2H, OCH₂), 4.48 (d, 2H, CH₂, J=4.55 Hz), 2.63 (s, 3H, SMe). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 199.7, 168.6, 134.7(+), 128.5(+), 128.4(+), 128.3(+), 52.1(-), 47.9(-), 18.3(+).

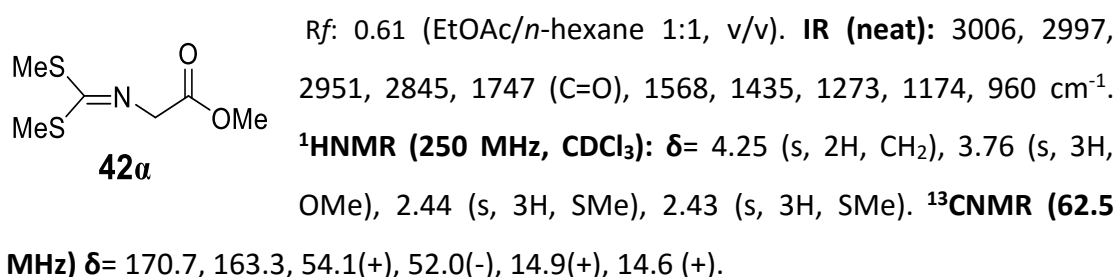
2-(θειοβουτυλοθειοκαρβονυλάμινο)-βενζυλεστέρας¹⁰³



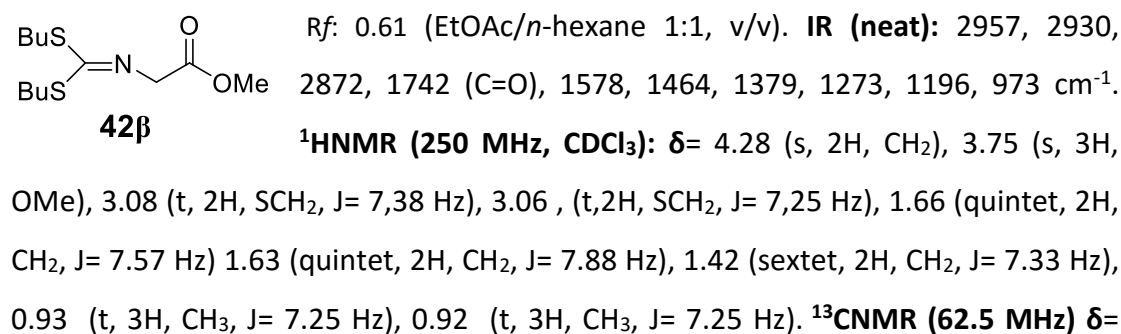
2-(θειοβενζυλοθειοκαρβονυλάμινο)-βενζυλεστέρας¹⁰³



2-(δι(θειομεθυλο)μεθυλοάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³

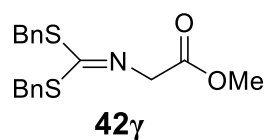


2-(δι(θειοβουτυλο)μεθυλοάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³



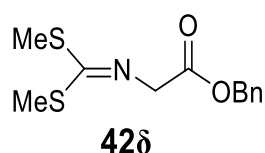
170.8, 162.4, 54.3(-), 51.9(+), 32.2(-), 32.0(-), 31.3(-), 30.7(-), 22.0(-), 21.8(-), 13.7(+), 13.5(+).

2-(δι(θειοβενζυλο)μεθυλοάμινο)-μεθυλεστέρας¹⁰³



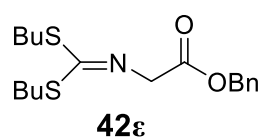
Rf: 0.65 (EtOAc/*n*-hexane 1:1, v/v). IR (neat): 3028, 3006, 2949, 2933, 1747, 1574, 1495, 1409, 1342, 1273, 1197, 988 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.38-7.23 (m, 10H, αρωματικά), 4.29 (s, 2H, CH₂), 4.26 (s, βενζυλικά, CH₂), 4.23 (s, 2H, SCH₂), 3.73 (s, 3H, OMe). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 170.5, 160.9, 137.1(+), 135.9(+), 129.3(+), 129.0(+), 128.9(+), 128.7(+), 128.6(+), 128.4(+), 127.7(+), 127.4(+), 54.3(-), 52.0(+), 37.1(-), 36.0(-).

2-(δι(θειομεθυλο)μεθυλοάμινο)-βενζυλεστέρας



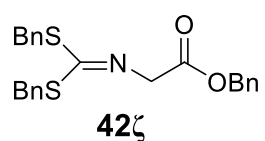
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.40-7.34 (m, 5H, αρωματικά), 5.21 (s, 2H, OCH₂), 4.29 (s, 2H, CH₂), 2.56 (s, 3H, SMe), 2.45 (s, 3H, SMe). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 168.6, 158.8, 128.5(+), 128.2(+), 125.8(+), 66.6(-), 54.2(-), 14.9(+), 14.6(+).

2-(δι(θειοβουτυλο)μεθυλοάμινο)-βενζυλεστέρας



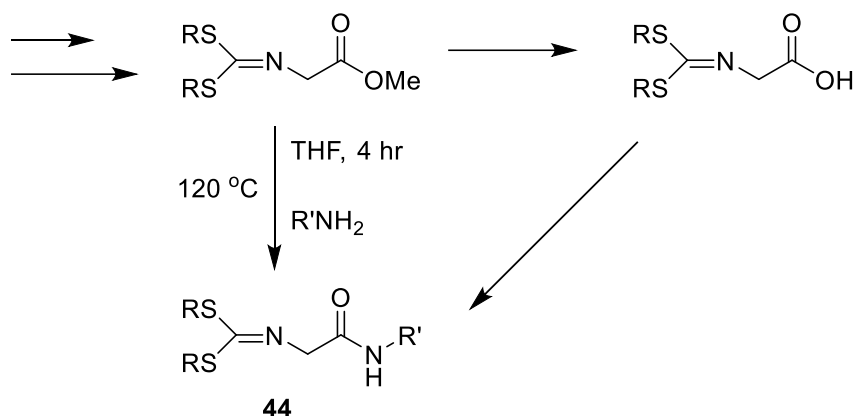
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.36-7.33 (m, 5H, αρωματικά), 5.20 (s, 2H, OCH₂), 4.32 (s, 2H, CH₂), 3.07 (t, 2H, SCH₂, J= 7,38 Hz), 3.05 (t, 2H, SCH₂, J= 7,25 Hz), 1.72-1.56 (m, 4H, CH₂), 1.49-1.32 (m, 4H, CH₂), 0.93 (t, 3H, CH₃, J= 7.25 Hz), 0.92 (t, 3H, CH₃, J= 7.25 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 170.2, 162.4, 135.8(+), 128.7 (+), 128.5(+), 128.2(+), 66.52(-) 54.4(-), 51.9(+), 32.1(-), 32.0(-), 31.3(-), 30.7(-), 22.0(-), 21.8(-), 13.7(+), 13.5(+).

2-(δι(θειοβενζυλο)μεθυλοάμινο)-βενζυλεστέρας



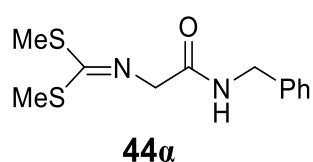
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.41-7.19 (m, 10H, αρωματικά), 5.21 (s, 2H, OCH₂), 4.32 (s, 2H, CH₂), 4.29 (s, 2H, SCH₂), 4.28 (s, 2H, SCH₂). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 169.9, 160.8, 137.1(+), 135.9(+), 135.7(+), 128.9(+), 128.7(+), 128.5(+), 128.3(+), 66.7 (-), 54.4 (-), 37.1(-), 36.1(-).

5.3.3 Σύνθεση αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης



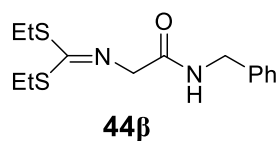
Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 100 ml προστίθενται 1 ισοδύναμο ποσότητα εστέρα και 1.2 ισοδύναμη ποσότητα βενζυλαμίνης. Τοποθετούμε κάθετο ψυκτήρα (reflux), και θερμόμετρο. Στη συνέχεια προσθέτουμε 5 ml άνυδρο THF και εφαρμόζουμε στρώμα αζώτου. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε κλειστό σύστημα στους 120 °C, για 4 ώρες, υπό ανάδευση. Στη συνέχεια διώχνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Έπειτα συλλέγουμε το προϊόν και το καθαρίζουμε από τα μη πτητικά ανεπιθύμητα προϊόντα με χρωματογραφία στήλης (flash silica gel). Ως διαλύτη έκλουσης χρησιμοποιήσαμε μίγμα εξανίου και οξικού οξέος. Αφού έγινε η συλλογή του επιθυμητού προϊόντος το οποίο ταυτοποιείται ως **44α** – **44η**, απομακρύνουμε τον διαλύτη έκλουσης στον περιστροφικό εξατμιστήρα και στη συνέχεια τα ίχνη σε αντλία κενού.

Διμεθυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



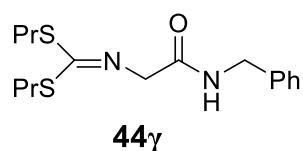
R_f: 0.25 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3628, 3466, 3379 (N-H), 3086, 3061, 3028, 3001, 2960, 2924, 2866, 1666 (C=O), 1578 (C=N), 1518, 1497, 1454, 1427, 1400, 1360, 1319, 1261, 1043, 1028, 1001, 962 ⁻¹cm. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.59 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O 85 °C), 7.38- 7.28 (m, 5H, αρωματικά), 4.56 (d, 2H, βενζυλικά, J=7.50 Hz), 4.02 (s, 2H, -CH₂-), 2.58 (s, 3H, -SCH₃), 2.33 (s, 3H, -SCH₃). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 170.2, 162.9, 138.4(+), 128.7(+), 127.4(+), 55.1 (-), 43.1 (-), 14.8 (+).

Διαιθυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



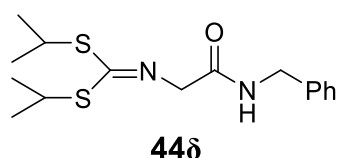
Rf: 0.30 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3647, 3589, 3379 (N-H), 3283, 3064, 2971, 2928, 1756, 1742, 1730, 1681, 1655 (C=O), 1578 (C=N), 1566, 1518, 1452, 1438, 1398, 1349, 1305, 1263, 1177, 1079, 1057, 1028, 960 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.53 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O 85 °C), 7.37- 7.27 (m, 5H, αρωματικά), 4.55 (d, 2H, βενζυλικά, *J*=7.50 Hz), 4.02 (s, 2H, -CH₂-), 3.10 (q, 2H, -SCH₂-, *J*=7.50 Hz), 2.92 (q, 2H, -SCH₂-, *J*=7.50 Hz), 1.37 (t, 3H, -CH₃, *J*=7.50 Hz), 1.20 (t, 3H, -CH₃, *J*=7.50 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ=170.2, 161.7, 138.3(+), 128.7(+), 127.4(+), 55.3 (-), 43.1 (-), 26.5 (-), 25.8 (-), 22.3(+), 15.1(+), 13.7(+).

Διπροπυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



Rf: 0.38 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3660, 3580, 3377 (N-H), 3033, 2962, 2923, 2870, 2843, 1752, 1730 (C=O), 1668, 1571 (C=N), 1513, 1451, 1425, 1398, 1291, 1212, 1159, 1115, 1033, 942 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.50 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O 85 °C), 7.37- 7.27 (m, 5H, αρωματικά), 4.54 (d, 2H, βενζυλικά, *J*=7.50 Hz), 4.03 (s, 2H, -CH₂-), 3.06 (t, 2H, -SCH₂-, *J*=7.50 Hz), 2.85 (t, 2H, -SCH₂-, *J*=7.50 Hz), 1.74 (sextet, 2H, -CH₂-, *J*=7.50 Hz), 1.56 (sextet, 2H, -CH₂-, *J*=7.50 Hz), 1.02 (t, 3H, -CH₃, *J*=7.50 Hz), 0.83 (t, 3H, -CH₃, *J*=7.50 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz) δ= 169.9, 161.7, 137.9(+), 128.4(+), 127.3(+), 55.0(-), 42.9(-), 33.8 (-), 33.2 (-), 23.1 (-), 21.8 (-), 13.2 (+), 13.0(+).

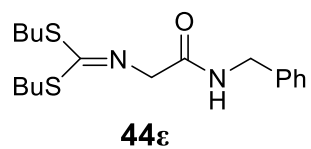
Διισοπροπυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



Rf: 0.36 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3572, 3383 (N-H), 3082, 3055, 3024, 2962, 2924, 2861, 2366, 2322, 1745 (C=O), 1670, 1574 (C=N), 1518, 1454, 1400, 1389, 1358, 1313, 1270, 1237, 1155, 1054, 1030, 937 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.48 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O 85 °C), 7.37- 7.28 (m, 5H, αρωματικά), 4.54 (d, 2H, βενζυλικά, *J*=7.50 Hz), 4.04 (s, 2H, -CH₂-), 3.76 (septet, 1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz), 3.65 (septet, 1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz), 1.38 (d, 6H, -CH₃,

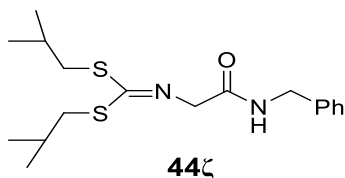
$J=7.50$ Hz), 1.24 (d, 6H, $-CH_3$, $J=7.50$ Hz). ^{13}C NMR (62.5 MHz) $\delta=$ 170.3, 161.4, 138.2(+), 128.7(+), 127.5(+), 55.6(-), 43.2(-), 38.0(+), 36.6 (+), 24.2 (+), 22.4 (+).

Διβουτυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



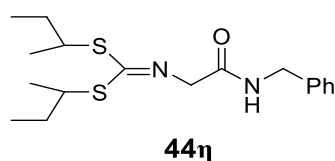
Rf: 0.42 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). IR (neat): 3647, 3581, 3395, 3382 (N-H), 3068, 3029, 2967, 2923, 2870, 2852, 1748, 1681 (C=O), 1672, 1571 (C=N), 1513, 1464, 1460, 1433, 1402, 1380, 1358, 1309, 1274, 1106, 1075, 1031, 942, 902 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta=$ 7.50 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D_2O 85 °C), 7.36- 7.28 (m, 5H, αρωματικά), 4.54 (d, 2H, βενζυλικά, $J=7.50$ Hz), 4.03 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.07 (t, 2H, $-SCH_2-$, $J=7.50$ Hz), 2.88 (t, 2H, $-SCH_2-$, $J=7.50$ Hz), 1.68 (quintet, 2H, $-CH_2-$, $J=7.50$ Hz), 1.52 (quintet, 2H, $-CH_2-$, $J=7.50$ Hz), 1.43 (sextet, 2H, $-CH_2-$, $J=7.50$ Hz), 1.24 (sextet, 2H, $-CH_2-$, $J=7.50$ Hz), 0.94 (t, 3H, $-CH_3$, $J=7.50$ Hz), 0.83 (t, 3H, $-CH_3$, $J=7.50$ Hz). ^{13}C NMR (62.5 MHz) $\delta=$ 170.2, 162.5, 138.2(+), 128.7(+), 127.4(+), 55.3(-), 43.2(-), 31.9(-), 31.3(-), 30.7 (-), 22.1(-), 21.8(-), 13.6(+), 13.5(+).

Δισοβουτυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



Rf: 0.42 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta=$ 7.47 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D_2O 85 °C), 7.37- 7.31 (m, 5H, αρωματικά), 4.53 (d, 2H, βενζυλικά, $J=7.50$ Hz), 4.04 (s, 2H, $-CH_2-$), 2.98 (d, 2H, $-SCH_2-$, $J=7.50$ Hz), 2.77 (d, 2H, $-SCH_2-$, $J=7.50$ Hz), 1.94 (ninetet, 1H, $-CH<$, $J=7.50$ Hz), 1.77 (ninetet, 1H, $-CH<$, $J=7.50$ Hz), 1.03 (d, 6H, 2x- CH_3 , $J=7.50$ Hz), 0.85 (d, 6H, 2x- CH_3 , $J=7.50$ Hz). ^{13}C NMR (62.5 MHz) $\delta=$ 170.2, 162.2, 138.1(+), 128.7(+), 127.7(+), 127.5(+), 55.3(-), 43.3(-), 40.7 (-), 40.1(-), 29.2(+), 28.0(+), 22.1 (+), 21.8(+).

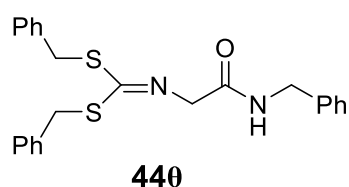
Δισεβουτυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



Rf: 0.42 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta=$ 7.47 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D_2O 85 °C), 7.36- 7.28 (m, 5H, αρωματικά), 4.53 (d, 2H, βενζυλικά, $J=7.50$ Hz), 4.06 (s, 2H, $-CH_2-$), 3.60 (sextet, 1H, $-SCH<$, $J=7.50$ Hz), 3.50 (sextet, 1H, $-SCH<$, $J=7.50$ Hz).

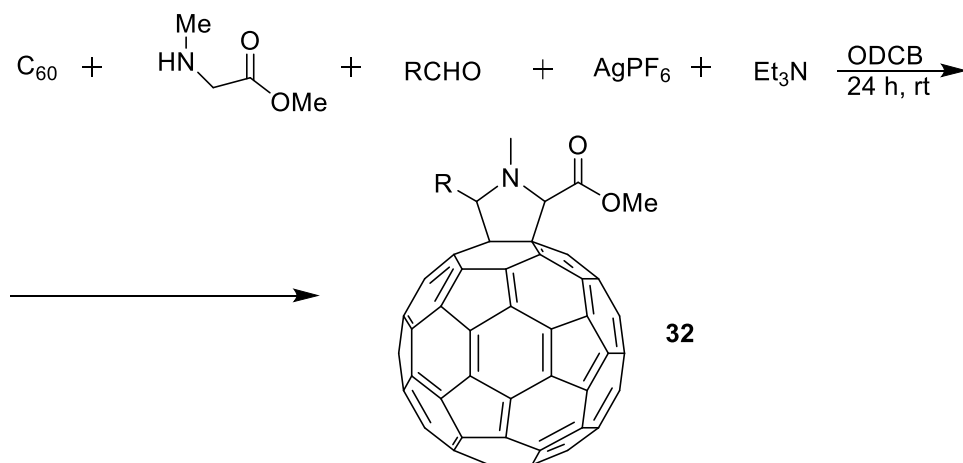
SCH<, $J=7.50$ Hz), 1.66 (quintet, 2H, -CH₂-, $J=7.50$ Hz), 1.56 (quintet, 2H, -CH₂-, $J=7.50$ Hz), 1.37 (d, 3H, CH₃-C*S-, $J=7.50$ Hz), 1.22 (d, 3H, CH₃-C*S-, $J=7.50$ Hz), 1.00 (t, 3H, CH₃-C-C*S-, $J=7.50$ Hz), 0.85 (t, 3H, CH₃-C-C*S-, $J=7.50$ Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz)** δ = 170.3, 161.7, 138.2(+), 128.7(+), 127.6(+), 127.4(+), 55.5(-), 43.2 (-), 44.4(+), 42.9 (+), 30.5, 29.0(-), 21.7(+), 19.8 (+), 11.4(+).

Διβενζυλ[2-(βενζυλάμινο)-2-οξοαιθυλ]διθειοκαρβαμίδιο



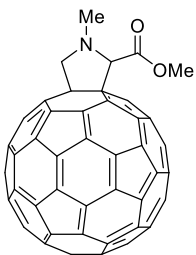
R_f: 0.32 (EtOAc/*n*-hexane 1:2, v/v). **¹HNMR (250 MHz, CDCl₃):** δ = 7.51-7.37 (m, 15H, aromatics +1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O 85 °C), 4.57 (d, 2H, βενζυλικά, $J=7.50$ Hz), 4.51 (s, 2H, -CH₂-), 4.33 (s, 2H, -SCH₂), 4.19 (s, 2H, SCH₂). **¹³CNMR (62.5 MHz)** δ = 169.8, 160.6, 138.4(+), 136.4(+), 135.6(+), 129.0(+), 128.8(+), 128.7(+), 128.6(+), 128.3(+), 127.8(+), 127.4(+), 127.34(+), 127.3(+), 55.5(-), 42.9(-), 36.9 (-), 36.2(-).

5.3.4. 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη διάφορων αζωμεθινικών υλιδίων στο C₆₀ με καταλυτική ποσότητα άλατος.



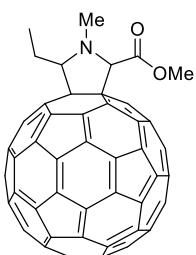
Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται ποσότητα C₆₀ (0.1 mmol) που διαλύεται σε άνυδρο *o*-DCB (4-5 ml). Το C₆₀ πρέπει να διαλυθεί καλά μέσα στο φιαλίδιο και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε και όργανο με υπερήχους για την πλήρη διάλυσή του. Έπειτα προστίθεται ο μεθυλεστέρας της σαρκωσίνης (0.2 mmol), η εκάστοτε αλδεΰδη (0.5 mmol), το άλας αργύρου (0.2

mmol) και η τριαιθυλαμίνη (0.4 mmol). Η αντίδραση αφήνεται στην ανάδευση για 24 ώρες. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel) χωρίς να διώξουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα διότι το *o*-DCB έχει περίπου 180 °C σημείο ζέσης. Πριν ρίξουμε το μίγμα της αντίδρασης στη στήλη, προσθέτουμε λίγο εξάνιο για να <<σπάσει>> η πολικότητα του διαλύτη. Ο διαλύτης έκλουσης που χρησιμοποιείται είναι μίγμα τολουολίου και εξανίου. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη του εστέρα της σαρκοσίνης που εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **32α – 32ε** ξηραίνεται σε αντλία κενού.



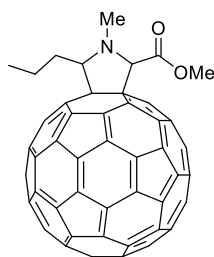
32α

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 4.96 (d, 1H, CH₂, J= 10 Hz), 4.82 (s, 1H, CH), 4.26 (d, 2H, CH₂, J= 10 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.02 (s, 3H, N-Me).



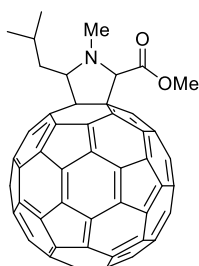
32β

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 5.54 (s, 1H, CH), 5.21 (t, 1H, CH, J= 5 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.10 (s, 1H, N-Me), 2.68-2.50 (m, 1H, CH₂), 2.48-2.31 (m, 1H, CH₂), 1.45 (t, 3H, Me, J= 7.5 Hz).



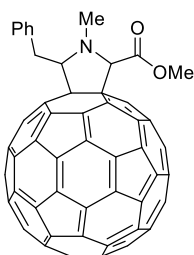
32γ

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$ 2:1): δ = 5.54 (s, 1H, CH), 5.27 (t, 1H, CH, J = 5 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.11 (s, 3H, N-Me), 2.57-2.45 (m, t.d επικαλυπτόμενη, 1H, CH_2), 2.37-2.22 (m, t.d επικαλυπτόμενη, 1H, CH_2), 1.94 (sextet, 2H, CH_2 , J = 7.5 Hz), 1.14 (t, 3H, Me, J = 7.5 Hz).



32δ

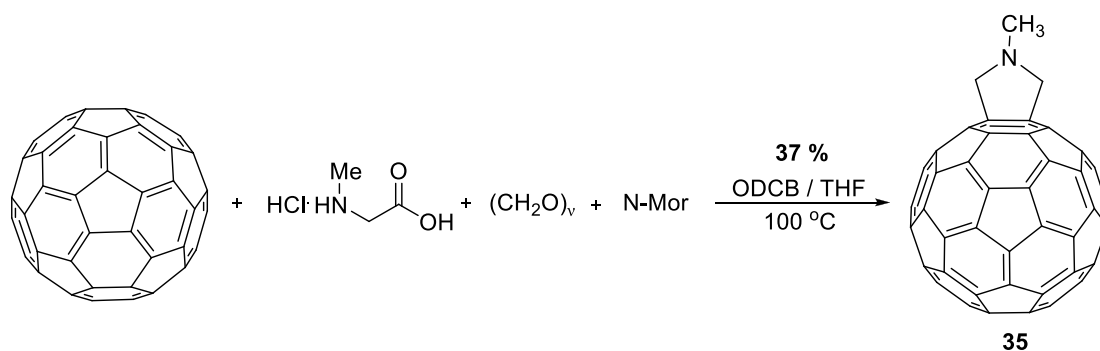
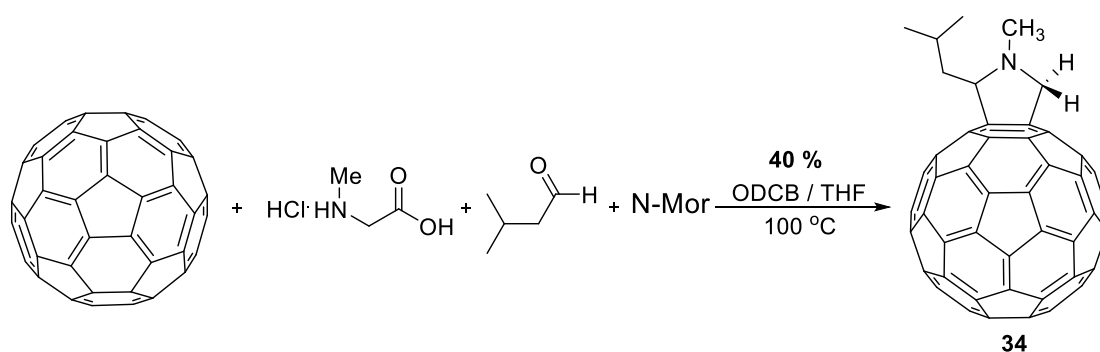
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$ 2:1): δ = 5.54 (s, 1H, CH), 5.36 (d.d, 1H, CH, J_1 = 5 Hz, J_2 = 7.5 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.14 (s, 3H, N-Me), 2.49-2.38 (m, d.d.d, επικαλυπτόμενη, 1H, CH_2), 2.36-2.25 (m, 1H, CH), 2.22-2.12 (m, d.d.d, επικαλυπτόμενη, 1H, CH_2), 1.18 (d, 3H, Me, J = 5 Hz), 1.17 (d, 3H, Me, J = 5 Hz).



32ε

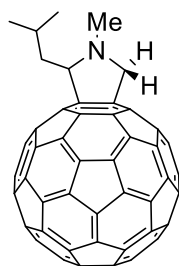
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$ 2:1): δ = 7.52-7.49 (m, 2H, αρωματικά), 7.32-7.25 (m, 3H, αρωματικά), 6.96 (s, 1H, CH), 4.71 (s, 1H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.26 (s, 3H, N-Me).

5.3.5. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της σαρκosίνης στο C₆₀



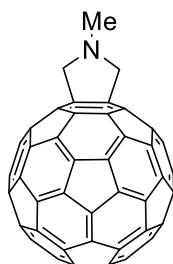
Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται ποσότητα C₆₀ (0.1 mmol) που διαλύεται σε άνυδρο *o*-DCB (4 ml). Το C₆₀ πρέπει να διαλυθεί καλά μέσα στο φιαλίδιο και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε και όργανο με υπερήχους για την πλήρη διάλυσή του. Έπειτα προστίθεται το υδροχλωρικό άλας της σαρκosίνης (0.2 mmol) και η 3-μεθυλοβουτανάλη ή παραφορμαλδεΰδη αντίστοιχα (0.5 mmol), διαυμένα σε 1 ml THF. Αφού διαλυθούν καλά, προσθέτουμε 0.4 mmol N-μεθυλομορφολίνη. Η αντίδραση αφήνεται στους 100 °C και στην ανάδευση για 30 λεπτά. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel) χωρίς να διώξουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα διότι το *o*-DCB έχει περίπου 180 °C σημείο ζέσης. Πριν ρίξουμε το μίγμα της αντίδρασης στη στήλη, προσθέτουμε λίγο εξάνιο για να μειωθεί η πολικότητα του διαλύματος. Ο διαλύτης έκλουσης που χρησιμοποιείται είναι μίγμα τολουολίου και εξανίου. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη της σαρκosίνης που

εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **34,35** ξηραίνεται σε αντλία κενού.



34

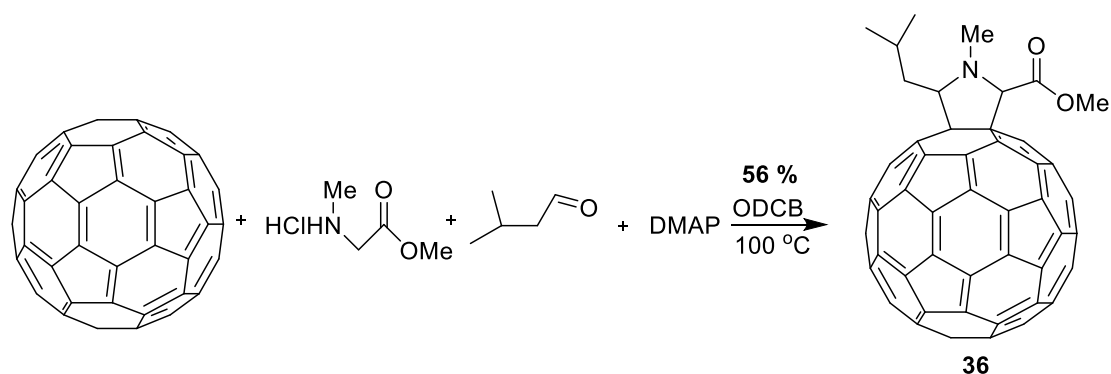
¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1₃): δ = 4.81 (d, 1H, CH₂, J= 10 Hz), 4.19 (d, 1H, CH₂, J= 10 Hz), 3.96 (t, 1H, CH, J= 5 Hz), 3.00 (s, 3H, N-Me), 2.52-2.12 (m, 3H, CH₂, CH), 1.17 (d, 3H, Me, J= 5 Hz), 1.09 (d, 3H, Me, J= 5 Hz).



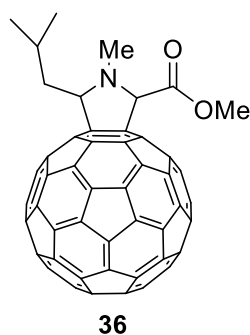
35

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ = 4.41 (s, 3H, OMe), 3.00 (s, 2H, CH₂). **¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ 41.5, 70.0, 71.1, 136.2, 140.1, 141.8, 142.0, 142.2, 142.6, 143.0, 144.5, 145.2, 145.4, 145.6, 145.93, 146.0, 146.2, 147.2, 154.7.

5.3.6. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη του μεθυλεστέρα της σαρκosίνης στο C₆₀

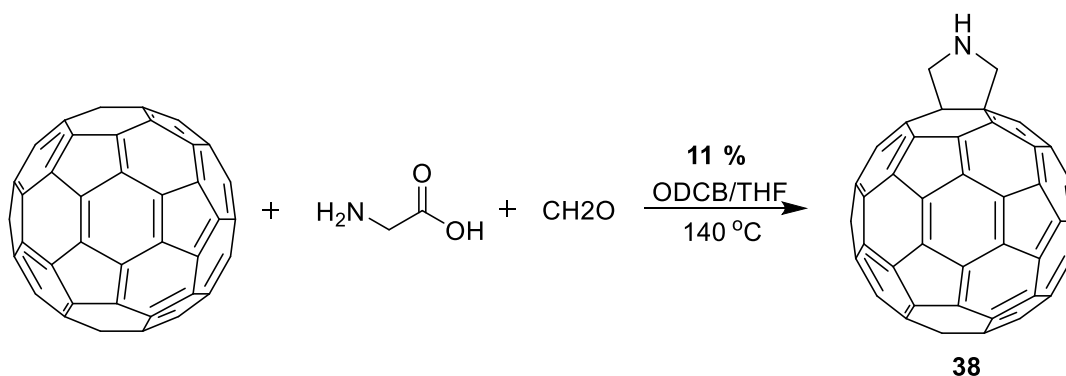
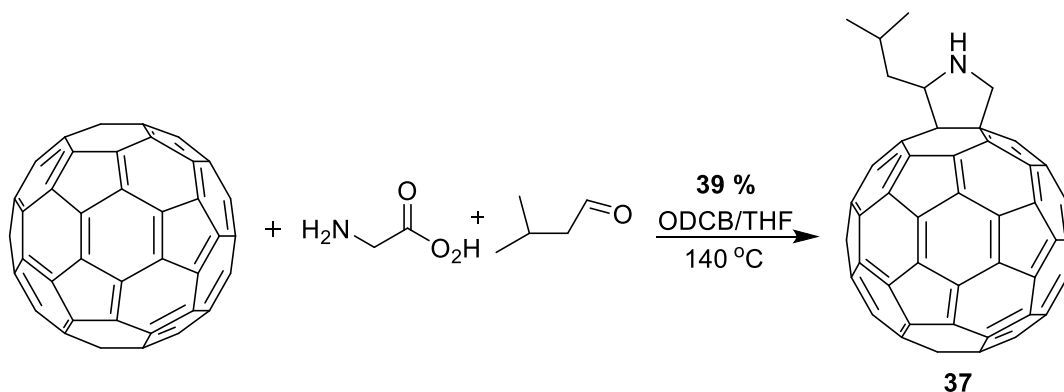


Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται ποσότητα C₆₀ (0.1 mmol) που διαλύεται σε άνυδρο *o*-DCB (4-5 ml). Το C₆₀ πρέπει να διαλυθεί καλά μέσα στο φιαλίδιο και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε και όργανο με υπερήχους για την πλήρη διάλυσή του. Έπειτα προστίθεται το υδροχλωρικό άλας του εστέρα της σαρκosίνης (0.2 mmol) και η 3-μεθυλοβουτανάλη (0.5 mmol). Αφού διαλυθούν καλά, προσθέτουμε 0.4 mmol διμεθυλοάμινοπυριδίνη. Η αντίδραση αφήνεται στους 100 °C και στην ανάδευση για 30 λεπτά. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel) χωρίς να διώξουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα διότι το *o*-DCB έχει περίπου 180 °C σημείο ζέσης. Πριν ρίξουμε το μίγμα της αντίδρασης στη στήλη, προσθέτουμε λίγο εξάνιο για να μειωθεί η πολικότητα του διαλύματος. Ο διαλύτης έκλουσης που χρησιμοποιείται είναι μίγμα τολουολίου και εξανίου. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη του εστέρα της σαρκosίνης που εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **36** ξηραίνεται σε αντλία κενού.



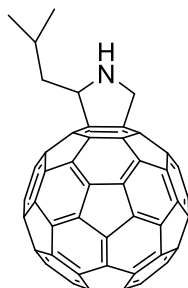
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃/CS₂ 1:2): δ= 5.54 (s, 1H, CH), 5.36 (d.d, 1H, CH, J= 5 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.14 (s, 3H, N-Me), 2.44-2.14 (m, 3H, CH₂, CH), 1.18 (d, 3H, Me, J= 7.5 Hz), 1.14 (d, 3H, Me, J= 7.5 Hz).

5.3.7. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη της γλυκίνης στο C₆₀



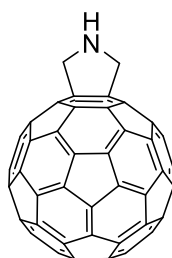
Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται ποσότητα C₆₀ (0.1 mmol) που διαλύεται σε άνυδρο *o*-DCB (4 ml). Το C₆₀ πρέπει να διαλυθεί καλά μέσα στο φιαλίδιο και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε και όργανο με υπερήχους για την πλήρη διάλυσή του. Έπειτα προστίθεται η γλυκίνη (0.2 mmol) και η 3-μεθυλοβουτανάλη ή παραφορμαλδεΐδη, αντίστοιχα (0.5 mmol), διαλυμένα σε 1 ml THF. Η αντίδραση αφήνεται στους 100 °C και στην ανάδευση για 30 λεπτά. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel) χωρίς να απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα διότι το *o*-DCB έχει περίπου 180 °C σημείο ζέσης. Πριν ρίξουμε το μίγμα της αντίδρασης στη στήλη, προσθέτουμε λίγο εξάνιο για να μειωθεί η πολικότητα του διαλύματος. Ο διαλύτης έκλουσης που χρησιμοποιείται είναι μίγμα τολουολίου και εξανίου. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον

περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη της σαρκοσίνης που εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **37,38** ξηραίνεται σε αντλία κενού.



37

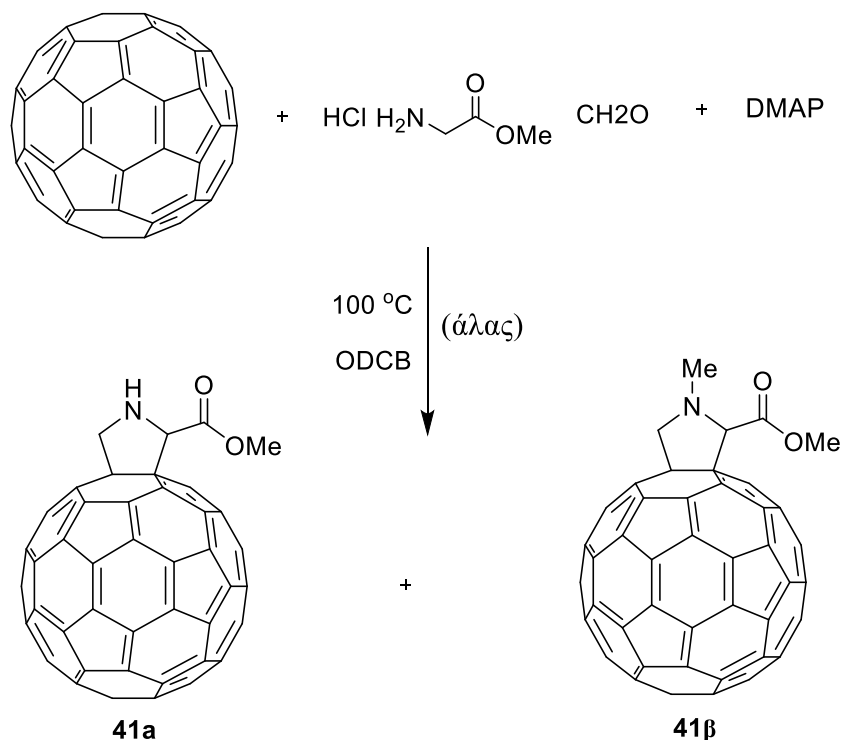
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ 1:2): δ = 4.96 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz), 4.73 (d.d, 1H, 1H, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 10.9 Hz), 4.72 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz), 2.95 (s διευρυμένη, 1H, N-H), 2.48- 2.28 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.22 (t, 3H, Me, J = 5 Hz).



38

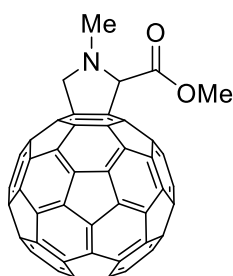
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ 1:2): δ = 4.85 (s, 2H, CH_2), 2.37 (s, 1H, N-H).

5.3.8. 1,3- διπολική κυκλοπροσθήκη του μεθυλεστέρα της γλυκίνης στο C₆₀



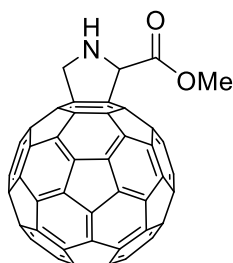
Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται ποσότητα C₆₀ (0.1 mmol) που διαλύεται σε άνυδρο *o*-DCB (4-5 ml). Το C₆₀ πρέπει να διαλυθεί καλά μέσα στο φιαλίδιο και γι αυτό το λόγο χρησιμοποιούμε και όργανο με υπερήχους για την πλήρη διάλυσή του. Έπειτα προστίθεται ο μεθυλεστέρας της γλυκίνης (0.2 mmol), η παραφορμαλδεΰδη (0.5 mmol) και DMAP (0.2 mmol). Η αντίδραση αφήνεται στους 100 °C στην ανάδευση για 30 με 270 λεπτά ανάλογα με την αντίδραση. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel) χωρίς να απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα διότι το *o*-DCB έχει περίπου 180 °C σημείο ζέσης. Πριν ρίξουμε το μίγμα της αντίδρασης στη στήλη, προσθέτουμε λίγο εξάνιο για να μειωθεί η πολικότητα του διαλύματος. Ο διαλύτης έκλουσης που χρησιμοποιείται είναι μίγμα τολουολίου και εξανίου. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη του εστέρα της γλυκίνης

που εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **41α**, **41β** ξηραίνεται σε αντλία κενού.



41β

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ 1:2): δ = 4.96 (d, 1H, CH_2 , J = 9.25 Hz), 4.84 (s, 1H, CH), 4.28 (d, 1H, CH_2 , J = 9.25 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.02 (s, 3H, N-Me).



41α

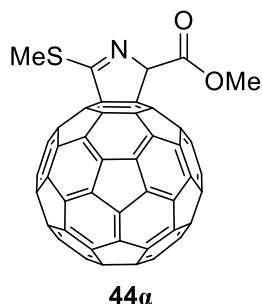
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CS}_2$ 1:2): δ = 5.49 (s, 1H, CH), 5.10 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz), 4.78 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz), 3.89 (s, 3H, OMe).

5.3.9 Γενική αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του C_{60} με θειοαλκυλοποκατεστημένους εστέρες της γλυκίνης μέσω σταθεροποιημένων αζωμεθινικών υλιδίων.

Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται C_{60} (0.1 mmol) και διαλύονται σε 5 ml άνυδρο *o*-διχλωροβενζόλιο. Έπειτα προστίθενται το άλας αργύρου (0.1 mmol) και ο εστέρας της γλυκίνης (0.3 mmol) με τη βοήθεια μικρής ποσότητας διαλύτη. Τέλος προσθέτουμε και την άνυδρη τριαιθυλαμίνη (0.1 mmol). Η αντίδραση αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Σε κάποιες περιπτώσεις χρειάστηκε να αυξηθεί λίγο η θερμοκρασία. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται λίγη ποσότητα εξάνιου και ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel). Ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το εξάνιο και μίγμα τολουόλιο/εξάνιο. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον

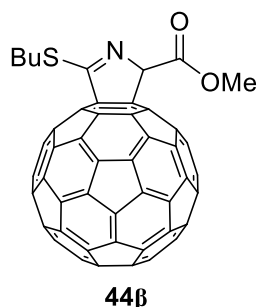
περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη του εστέρα της γλυκίνης που εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **44α** – **44ζ** ξηραίνεται σε αντλία κενού.

2-Μεθυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας¹⁰³



IR (neat): 2915, 2849, 1736 (C=O), 1604 (C=N), 1428, 1384, 1168, 1112, 1074 cm^{-1} .
¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ = 6.58 (s, 1H, CH), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.97 (s, 3H, SMe). **¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ = 174.2, 169.2, 152.7, 149.2, 147.7, 147.5, 146.9, 146.7, 146.3, 146.2, 146.0, 145.9, 145.8, 145.6, 145.2, 145.1, 145.0, 144.9, 143.9, 142.8, 142.5, 142.4, 141.9, 141.7, 141.6, 141.5, 140.2, 140.1, 139.4, 135.8, 135.3, 134.8, 134.2, 85.1(+), 83.0, 73.5, 52.1(+), 14.9(+).

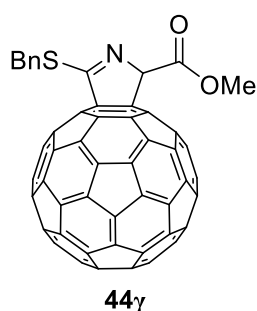
2-βουτυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας¹⁰³



IR (neat): 2945, 2922, 2856, 1750 (C=O), 1602 (C=N), 1424, 1384, 1167, 1063, 990 cm^{-1} . **¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ = 6.52 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.61 (t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.25 Hz, J₂= 12.76 Hz), 3.50 (t.d, 1H, J₁= 7.25 Hz, J₂= 12.76 Hz), 1.97

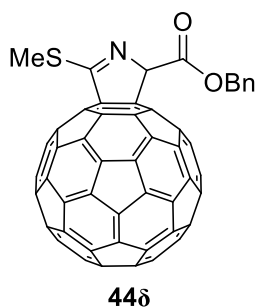
(quintet, 2H, J= 7.70 Hz), 1.63 (sextet, 2H, J= 7.25 Hz), 1.08 (t, 3H, Me, J= 7.25 Hz).
¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 173.9, 169.6, 152.8, 149.4, 148.0, 147.7, 147.0, 146.8, 146.5, 146.1, 146.0, 145.9, 145.7, 145.4, 145.3, 145.2, 145.1, 145.0, 144.1, 144.0, 142.9, 142.6, 142.5, 142.1, 142.0, 141.9, 141.8, 141.7, 141.6, 140.3, 140.2, 139.5, 135.9, 135.3, 134.7, 134.3, 128.8, 128.0, 85.4 (+), 83.4, 73.2, 52.2 (+), 32.2 (-), 31.1 (-), 22.2 (-), 13.8 (+).

2-βενζυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας¹⁰³



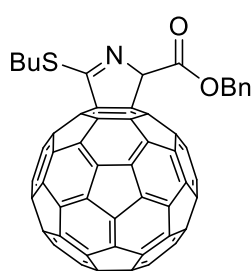
IR (neat): 3018, 2922, 2841, 1740 (C=O), 1600 (C=N), 1428, 1384, 1168, 1069, 902, 729, cm⁻¹. **¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ= 7.40 (m, 5H, αρωματικά), 6.60 (s, 1H, CH), 4.90 (d, 1H, CH₂, J= 13.0 Hz), 4.77 (d, 1H, CH₂, J= 13.0 Hz), 3.9 (s, 3H, OMe).
¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 174.2, 170.3, 152.9, 149.5, 148.0, 147.6, 147.2, 147.1, 146.6, 146.4, 146.3, 146.2, 146.1, 145.9, 145.5, 145.4, 145.3, 145.2, 145.0, 144.3, 144.2, 143.1, 142.8, 142.7, 142.2, 142.1, 142.0, 141.8, 141.7, 140.5, 140.4, 139.8, 136.1, 136.0, 135.7, 135.2, 134.6, 85.5(+), 83.5, 73.6, 52.8(+), 36.8(-).

2-μεθυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός βενζυλεστέρας



¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.40-7.28 (m, 5H, αρωματικά), 6.57 (s, 1H, CH), 5.37 (d, 1H, CH₂, J= 12.0 Hz), 5.31 (d, 1H, CH₂, J= 12.0 Hz), 2.96 (s, 3H, SMe). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ= 175.2, 169.7, 155.4, 153.9, 152.9, 149.0, 147.9, 147.8, 147.2, 147.1, 146.3, 146.1, 145.9, 145.6, 145.5, 145.4, 145.2, 144.2, 144.1, 143.1, 142.7, 142.2, 141.9, 141.8, 141.7, 137.0, 136.2, 135.6, 135.0, 134.5, 129.1(+), 128.6(+), 127.7(+), 84.8(+), 73.7, 67.7 (-), 14.8(+).

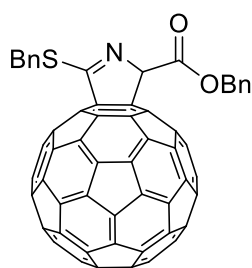
2-βουτυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός βενζυλεστέρας



44ε

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.37-7.27 (m, 5H, αρωματικά), 6.55 (s, 1H, CH), 5.36 (d, 1H, CH₂, J= 12.5 Hz), 5.33 (d, 1H, CH₂, J= 12.5 Hz), 3.62(t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.5, J₂= 12.5 Hz), 3.51(t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.5, J₂= 12.5 Hz), 1.98 (quintet, 2H, CH₂, J= 7.25 Hz), 1.62 (sextet, 2H, CH₂, J= 7.25 Hz), 1.07 (t, 3H, Me). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ= 174.3, 169.4, 153.0, 149.2, 148.2, 148.0, 147.2, 147.1, 146.7, 146.3, 146.14, 146.10, 146.0, 145.9, 145.6, 145.5, 145.4, 145.3, 145.2, 144.3, 144.24, 144.20, 143.1, 143.0, 142.7, 142.3, 142.2, 142.11, 141.96, 141.88, 141.83, 141.7, 140.5, 140.4, 140.3, 139.6, 136.2, 135.6, 135.1, 135.0, 134.5, 133.0, 129.0(+), 128.6(+), 85.1(+), 73.5, 67.5(-), 32.3(-), 31.2(-), 22.5(-), 13.9(+).

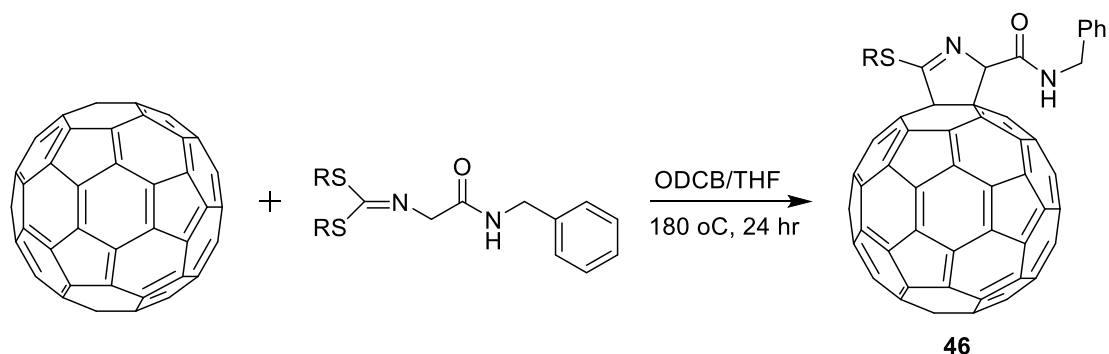
2-βενζυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-καρβοξυλικός βενζυλεστέρας



44ζ

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$ 2:1): δ = 7.59-7.55 (m, 2H, αρωματικά), 7.41-7.27 (m, 8H, αρωματικά), 6.58 (s, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 4.90 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz), 4.76 (d, 1H, CH_2 , J = 12.5 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, $\text{CS}_2/\text{CDCl}_3$ 2:1): δ = 174.2, 169.6, 152.9, 147.9, 147.7, 147.2, 147.1, 146.43, 146.48, 146.3, 146.13, 146.09, 145.96, 145.92, 145.86, 145.58, 145.53, 145.49, 145.41, 145.34, 145.30, 145.24, 145.16, 144.3, 144.2, 144.1, 143.1, 143.0, 142.73, 142.68, 142.25, 142.19, 142.1, 142.0, 141.9, 141.84, 141.80, 141.76, 141.70, 140.5, 140.4, 140.3, 139.6, 136.2, 136.0, 135.7, 135.1, 135.0, 134.5, 129.4(+), 129.1(+), 128.8(+), 128.7(+), 127.9(+), 85.0(+), 83.5, 73.6, 67.4(-), 36.8(-).

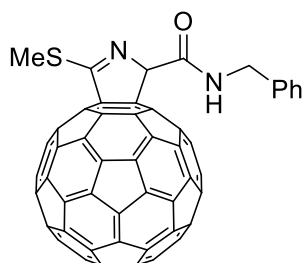
5.3.10 Γενική αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκη αμιδίων θειο-υποκατεστημένων ιμινών της γλυκίνης στο C_{60}



Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα εφοδιασμένο με μαγνητάκι προστίθεται C_{60} (0.1 mmol) και διαλύονται σε 4 ml άνυδρο *o*-διχλωροβενζόλιο. Έπειτα προστίθενται το αμίδιο (0.2 mmol) διαλυμένο σε 1 ml THF. Η αντίδραση αφήνεται για ανάδευση στους 180 °C και για 24 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης προστίθεται λίγη ποσότητα εξανίου και ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel). Ως διαλύτης έκλουσης χρησιμοποιήθηκε το εξάνιο και μίγμα τολουόλιο/εξάνιο. Μετά τη παραλαβή του επιθυμητού κλάσματος προϊόντος ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το άμορφο καφέ στερεό υπόλειμμα, διαλύεται σε πολύ μικρή ποσότητα διθειάνθρακα και καταβυθίζεται με μεθανόλη. Αυτή η διαδικασία καθαρισμού γίνεται για την απόρριψη του αμιδίου που

εκλούστηκε μαζί με το προϊόν. Τέλος μετά τον καθαρισμό, το προϊόν **46α** – **46η** ξηραίνεται σε αντλία κενού.

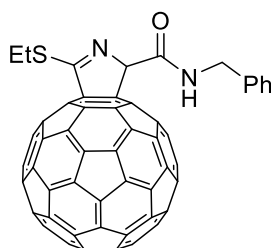
2-μεθυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο



46α

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.76 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.35(m, 3H, αρωματικά), 5.89 (s, 1H, CH), 5.81 (s, 1H, N-H ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.59 (d, 1H, CH₂, J= 15.25 Hz), 5.09 (d, 1H, CH₂, J= 15.25 Hz), 2.92 (s, 3H, SMe).
¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 173.5, 169.3, 150.0, 149.1, 148.8, 148.5, 148.4, 148.0, 147.2, 147.1, 146.96, 146.93, 146.5, 146.3, 146.2, 146.1, 146.0, 145.6, 145.4, 144.9, 144.8, 144.6, 144.5, 144.4, 144.0, 143.98, 143.93, 143.85, 143.7, 143.6, 143.2, 143.0, 142.99, 142.90, 142.8, 142.6, 142.5, 142.4, 142.3, 141.92, 141.90, 141.4, 141.0, 140.8, 139.1, 138.8, 137.3, 135.7, 135.5, 135.0, 129.0(+), 128.8(+), 128.3(+), 86.8(+), 79.5, 67.5, 55.2(+), 46.6(-), 15.1(+).

2-αιθυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο

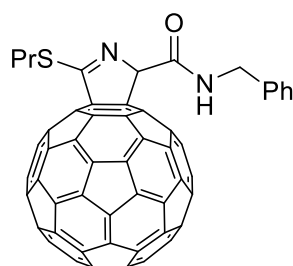


46β

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.75 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.89 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C),

5.59 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 5.11 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 3.64-3.43 (m, 2 q.d επικαλυπτόμενες, 2H, CH₂), 1.59 (t, 3H, Me, J= 7.5 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ= 173.1, 169.7, 150.2, 149.3, 149.0, 148.74, 148.67, 148.2, 147.4, 147.2, 147.1, 146.7, 146.44, 146.39, 146.3, 145.9, 145.8, 145.6, 145.1, 145.0, 144.8, 144.7, 144.23, 144.18, 144.1, 144.0, 143.93, 143.90, 143.8, 143.3, 143.2, 143.1, 143.05, 143.0, 142.70, 142.65, 142.62, 142.6, 142.5, 142.2, 142.1, 141.6, 141.2, 141.0, 139.3, 138.6, 137.5, 135.9, 135.7, 135.2, 129.2(+), 128.8(+), 128.4(+), 87.2(+), 80.0, 67.3, 55.8(+), 46.8(-), 27.1(-), 14.3(+).

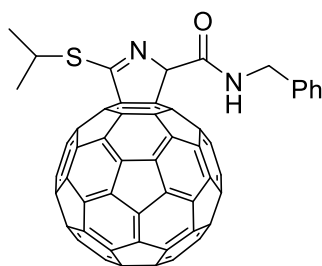
2-προπυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο



46γ

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.75 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.89 (s, 1H, CH), 5.80 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.58 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 5.12 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 3.58 (t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.5 Hz, J₂= 15 Hz), 3.47 (t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.5 Hz, J₂= 15 Hz), 1.96 (sextet, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 1.18 (t, 3H, Me, J= 7.25 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ= 172.5, 169.4, 149.9, 149.1, 148.8, 148.5, 148.4, 148.0, 147.2, 147.1, 146.95, 146.93, 146.26, 146.2, 146.07, 146.03, 145.6, 145.4, 144.9, 144.8, 144.6, 144.5, 144.4, 144, 143.98, 143.93, 143.8, 143.7, 143.6, 143.1, 143, 142.9, 142.8, 142.8, 142.5, 142.46, 142.43, 142.4, 142.3, 141.9, 141.8, 141.4, 141, 140.8, 139.1, 138.4, 137.3, 135.6, 135.4, 134.1, 129.2(+), 128.6(+), 128.2(+), 86.0(+), 67, 6(+), 46.7(-), 34.7(-), 22.5 (-), 13.2(+).

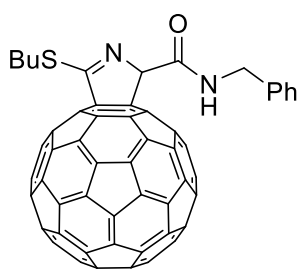
2-ισοπροπυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο



46δ

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.75 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.89 (s, 1H, CH), 5.81 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.58 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 5.12 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 4.38 (septet, 1H, CH, J= 5.75 Hz), 1.65 (d, 3H, CH₃, J= 4.75 Hz), 1.63 (d, 3H, CH₃, J= 4.75 Hz). **³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ=172.4, 169.5, 149.9, 149.1, 148.8, 148.5, 148.4, 148, 147.2, 147, 146.95, 146.93, 146.26, 146.2, 146.07, 146.03, 145.6, 145.4, 144.9, 144.8, 144.6, 144.5, 144.4, 144, 143.98, 143.93, 143.8, 143.7, 143.6, 143.1, 143.0, 142.9, 142.8, 142.8, 142.5, 142.46, 142.43, 142.4, 142.3, 141.9, 141.8, 141.4, 141, 140.8, 139.1, 138.4, 137.3, 135.6, 135.4, 134.0, 129.3 (+), 128.6 (+), 128.2 (+), 96.0 (+), 87.2(+), 55.1 (+), 46.5(-), 29.8(-), 23.3(+), 22.9(+).

2-βουτυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο

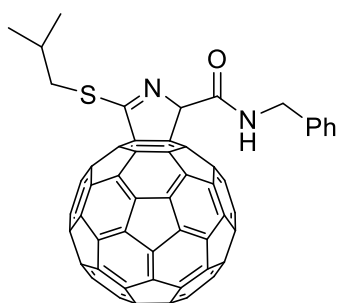


46ε

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.75 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.88 (s, 1H, CH), 5.79 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.57 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 5.14 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 3.60 (t.d, 1H, CH₂, J₁= 7.50 Hz,

$J_2 = 15$ Hz), 3.49 (t.d, 1H, CH₂, $J_1 = 7.50$ Hz, $J_2 = 15$ Hz), 1.90 (quintet, 2H, CH₂, $J = 7.50$ Hz), 1.60 (sextet, 2H, CH₂, $J = 7.50$ Hz), 1.06 (t, 3H, Me, $J = 7.50$ Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** $\delta = 173.1, 169.4, 150.1, 149.3, 148.9, 148.6, 148.1, 147, 146.7, 146.5, 146.3, 146.1, 145.6, 145.5, 144.9, 144.68, 144.62, 144.1, 143.9, 143.7, 143.2, 142.8, 142.57, 142.51, 142.4, 142, 141.96, 141, 139.2, 138.4, 137, 129.1 (+), 128.8 (+), 128.3 (+), 87.1 (+), 79.9, 67.3, 55.2(+), 46.7(-), 32.5(-), 31.4(-), 22.5(-), 14.0(+)$.

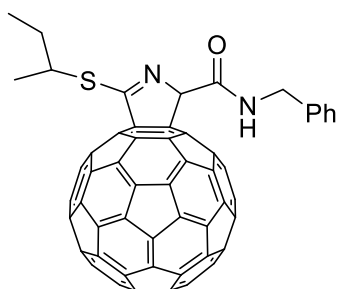
2-ισοβουτυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο



46ζ

¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): $\delta = 7.78-7.75$ (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.88 (s, 1H, CH), 5.80 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.57 (d, 1H, CH₂, $J = 15$ Hz), 5.14 (d, 1H, CH₂, $J = 15$ Hz), 3.53 (d.d, 1H, CH₂, $J_1 = 7.50$ Hz, $J_2 = 12.50$ Hz), 3.44 (d.d, 1H, CH₂, $J_1 = 7.50$ Hz, $J_2 = 12.50$ Hz), 2.20 (ninetet, 1H, CH, $j = 6.43$ Hz), 1.18 (d, 6H, Me, $J = 6.5$ Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** $\delta = 173.1, 169.4, 148.6, 148.4, 148.1, 147.3, 147.1, 147.0, 146.6, 146.37, 146.31, 145.9, 145.7, 145.5, 145, 144.7, 144.6, 144.17, 144.11, 144, 143.96, 143.9, 143.8, 143.7, 143.8, 143.7, 143.2, 143.1, 142.97, 142.97, 142.93, 142.5, 142.58, 142.51, 142.46, 142.1, 142, 141.54, 141.1, 140, 139, 138, 137, 135.5, 135.1, 129.1 (+), 128.8 (+), 128.3 (+), 87.6 (+), 67, 55 (+), 46 (-), 32 (-), 31 (-), 22 (-), 14 (+)$.

2-sec-βουτυλοσουλφενυλο-3,4-διυδρο-2H-πυρρολο[60]φουλλερένιο-5-2-οξοαιθυλοβενζυλοκαρβαμίδιο



46h

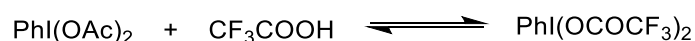
¹HNMR (250 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1): δ= 7.78-7.75 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.34 (m, 3H, αρωματικά), 5.89 (s, 1H, CH), 5.81 (s, 1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.79 (1H, N-H, ανταλλάξιμο με D₂O στους 80 °C), 5.58 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 5.09 (d, 1H, CH₂, J= 15 Hz), 4.30 (sextet, 1H, *CH, J= 7.50 Hz), 2.02-1.82 (m, 2H, CH₂), 1.66 (d, 3H, Me, J= 7.50 Hz), 1.62 (d, 3H, Me, J= 7.50 Hz), 1.20 (t, 3H, Me, J= 7.50 Hz), 1.14 (t, 3H, Me, J= 7.50 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CS₂/CDCl₃ 2:1):** δ=172.5, 169.4, 150.0, 149.0, 148.9, 148.6, 148.1, 147, 146.7, 146.5, 146.3, 146.1, 145.6, 145.5, 144.9, 144.68, 144.62, 144.1, 143.9, 143.7, 143.2, 142.8, 142.57, 142.51, 142.4, 142, 141.96, 141, 139, 138, 137, 129, 128.9 (+), 128.6 (+), 128.2 (+), 128.1 (+), 125.2, 87 (+), 55 (+), 46.6 (-), 44.4 (+), 29.7 (-), 20.9 (+), 20.5 (+), 11.5 (+), 11.3 (+).

5.4 Γενικές πειραματικές μέθοδοι και αναλυτικό πειραματικό μέρος (II).

5.4.1 Παρασκευή του διακετοξυϊωδοβενζολίου¹¹⁵

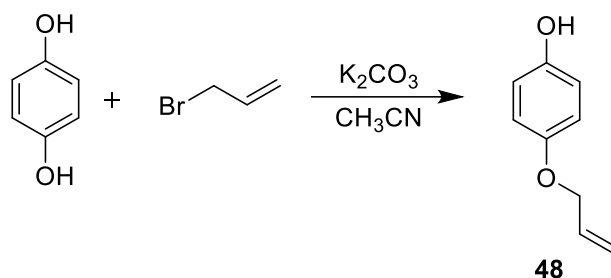
Διάλυμα οξικού ανυδρίτη (300 ml), και υπεροξειδίου του υδρογόνου 30% (70 ml) θερμαίνεται στους 42-44 °C για 4 ώρες. Έπειτα προστίθεται ιωδοβενζόλιο (50 g, 0.24 mol) και το προκύπτον διάλυμα αφήνεται σε ηρεμία όλη τη νύκτα. Οι λευκοί κρύσταλλοι διηθούνται. Το διήθημα αραιώνεται με νερό μέχρι 1L και το λευκό ίζημα διηθείται. Οι κρύσταλλοι και το ίζημα ξηραίνονται με KOH και CaCl₂ και ταυτοποιούνται ως διακετοξυϊωδομενζόλιο.

5.4.2 Παρασκευή του δις-τριφθοροακετοξυϊωδοβενζολίου.



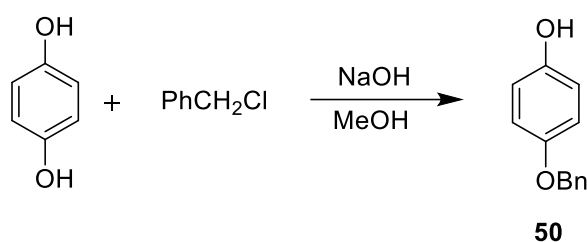
Σε διακετοξυϊωδοβενζόλιο (20.09 g 62.25 mmol) προστίθεται τριφθωροξικό οξύ (30.3 g) και θερμαίνεται. Το προκύπτον κίτρινο διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και έπειτα προστίθεται πετραιλαϊκός αιθέρας και διηθούμε.

5.4.3 Παρασκευή της 4-(αλλυλοξυ)φαινόλης.



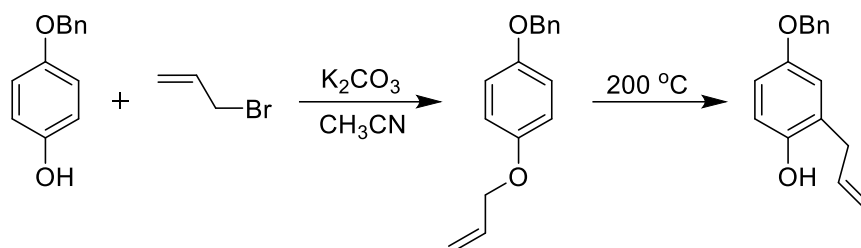
Μίγμα υδροκινόνης (10.0 g 8.9 mmol), αλλυλοβρωμιδίου (5.50 ml, 22.7 mmol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mmol), σε 20 ml ακετονουτρίλιο βράζεται για 12 ώρες. Το στερεό διηθείται, ξεπλένεται με διχλωρομεθάνιο και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται υπό κενό (flash silica gel, CH₂Cl₂). Η ένωση **48** ταυτοποιείται ως 4-(αλλυλοξυ)φαινόλη.

5.4.4 Παρασκευή της 4-(βενζυλοξυ)φαινόλης



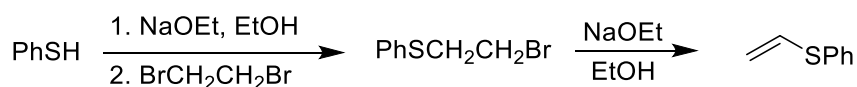
Μίγμα υδροκινόνης (11.0 g 0.1 mol), βενζυλοβρωμιδίου (6.4 g 0.05 mol), σε διάλυμα μεθανόλης (50 ml) με καυστικό νάτριο (2.0 g), βράζεται για 15 ώρες. Έπειτα διηθούμε και απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα ανακρυσταλώνεται από 90 ml μίγμα χλωροφορμίου και πετραιλαϊκού αιθέρα 2:1 και ταυτοποιείται ως 4-(βενζυλοξυ)φαινόλη.

5.4.5 Παρασκευή της 2-αλλυλο-4-(βενζυλοξυ)φαινόλης.



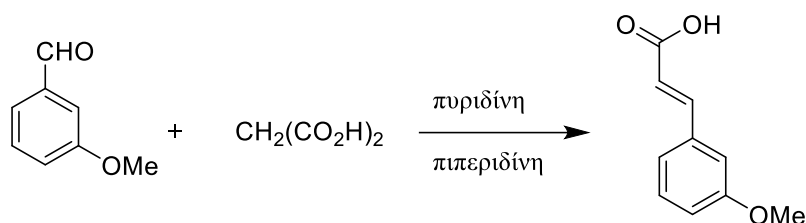
Μίγμα 4-(βενζυλοξυ)φαινόλης (4.10 g, 0.02 mol), αλλυλοβρωμιδίου (5.0 g, 0.04 mol) και ανθρακικού καλίου (5.0 g), βράζεται για 15 ώρες σε 30 ml ακετονιτρίλιο. Έπειτα το στερεό διηθείται, ξεπλένεται με διχλωρομεθάνιο και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό μαγνήσιο. Ακολουθεί χρωματογραφία υπό κενό. Στη συνέχεια απομακρύνουμε τον διαλύτη από το κλάσμα που συλλέξαμε και το υπόλειμμα διαλύεται σε 3 ml ξυλόλιο και θερμαίνεται στους 200 °C μέσα σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα. Ακολουθεί χρωματογραφία στήλης, απομάκρυνση του διαλύτη και το υπόλειμμα ταυτοποιείται ως 2-αλλυλο-4-(βενζυλοξυ)φαινόλη.

5.4.6 Παρασκευή του φαινυλοθειο-αιθυλενίου.



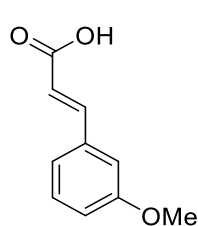
Διάλυμα θειοφαινόλης (22.0 g, 0.2 mol) και αιθοξειδίου του νατρίου (διάλυση 4.6 g 0.2 g-atom νατρίου) σε αιθανόλη (80 ml) προστίθεται αργά (2 h) σε διάλυμα 1,2-διβρωμοαιθενίου (54.2 g, 0.29 mol) σε 20 ml αιθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου. Η θερμοκρασία της αντίδρασης παραμένει στους 25 °C καθόλη τη διάρκεια της προσθήκης, ψύχοντας με παγωμένο νερό. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για μία ώρα και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα αιθοξειδίου του νατρίου (μεταλλικό Na, 8.0 g σε 160 ml EtONa). Το προκύπτον διάλυμα βράζεται για 14 ώρες, ψύχεται και κατεργάζεται με 200 ml τολουολίου και 150 ml νερό. Η οργανική στοιβάδα πλένεται με άλμη (2x100 ml) και ξηραίνεται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα αποστάζεται σε κενό υδραντλίας, (θερμοκρασία λαδιού 120-130 °C).

5.4.7 Παρασκευή του (E)-3-(3-μεθοξυφαινυλ)ακρικού οξέος



Διάλυμα μαλονικού οξέος (4.16 g, 0.04 mol), πιπεριδίνης (0.5 ml) και *m*-μεθοξυβενζαλδεΐδης (2.7 g, 0.02 mol) σε 10 ml πυριδίνη βράζεται για δύο ώρες. Στη συνέχεια πάγος (50 ml) προστίθεται και το μίγμα οξινίζεται με πυκνό HCl. Το άσπρο στερεό διηθείται, πλένεται με κρύο νερό και αποκρυσταλλώνεται από μίγμα οξικού αιθυλεστέρα και πετρελαϊκού αιθέρα 1:3.

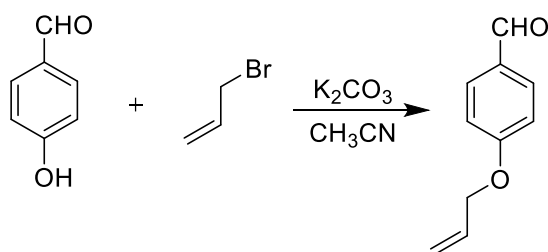
(E)-3-(3-μεθοξυφαινυλ)ακρικό οξύ



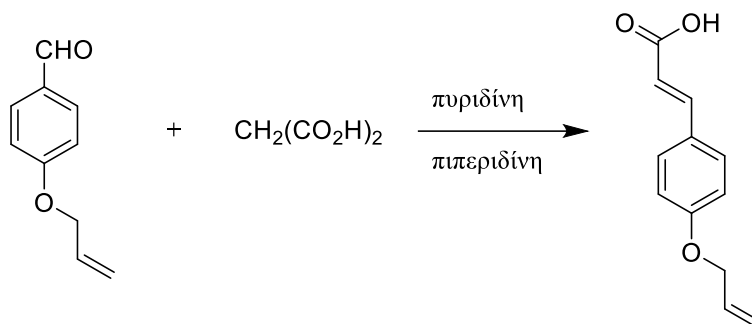
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.77 (d, 1H, CH, J= 16 Hz), 7.36-6.95 (m, 4H, αρωματικά), 6.42 (d, 1H, CH, J= 16 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe).

¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 172.5, 159.8, 146.9, 135.3(+), 129.8(+), 121.0(+), 117.5(+), 116.5(+), 113.0(+), 55.2(+).

5.4.8 Παρασκευή του (E)-3-(4-αλλυλοξυφαινυλ)ακρικού οξέος

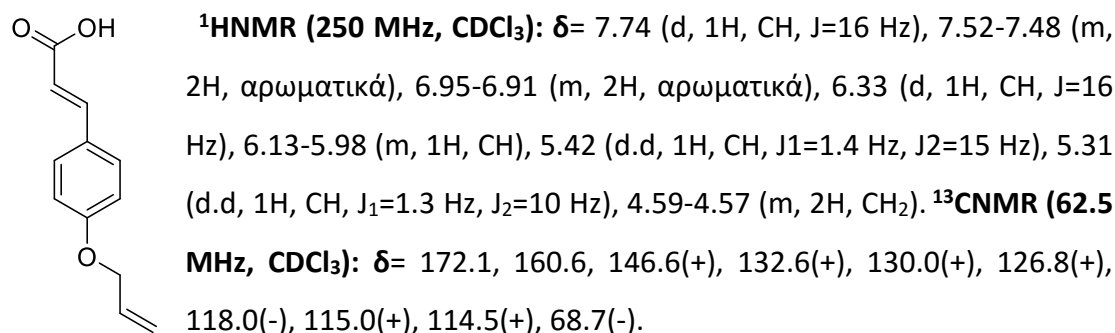


Μίγμα 4-υδροξυβενζαλδεΐδης (5.0 g, 0.04 mol) αλλυλοβρωμιδίου (10 g, 0.08 mol) και άνυδρου ανθρακικού καλίου (5.52 g) σε 20 ml ακετονιτρίλιο βράζεται για 15 ώρες. Στη συνέχεια απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα.



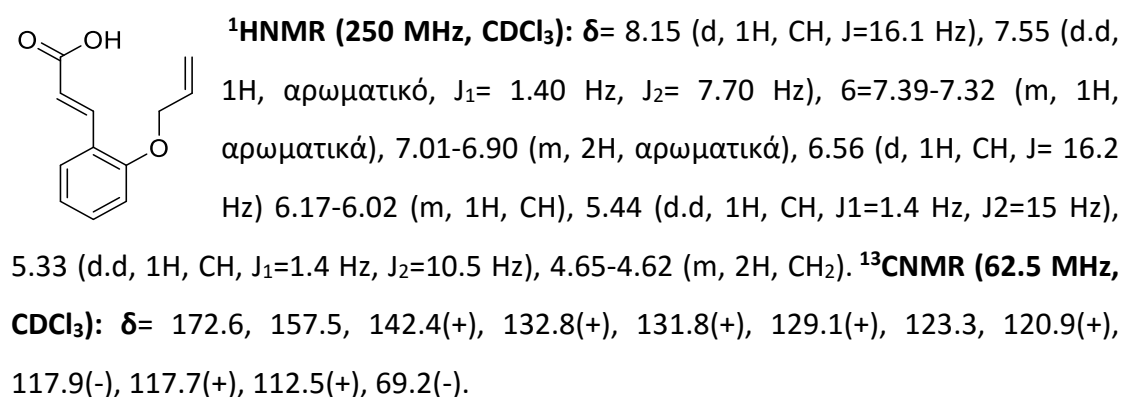
Διάλυμα μαλονικού οξέος (4.16 g 0.04 mol), 4-αλλυλοξυβενζαλδεΐδης (3.24 g, 0.02 mol) και πιπεριδίνης (0.5 ml) βράζεται για δύο ώρες. Στη συνέχεια προστίθεται πάγος (50 ml) και το μίγμα οξινίζεται με πυκνό HCl. Το άσπρο στερεό διηθείται, πλένεται με κρύο νερό και ανακρυσταλλώνεται από μίγμα οξικού αιθυλεστέρα και πετρελαϊκού αιθέρα 1:3.

(E)-3-(4-αλλυλοξυ)φαινυλ)ακρυλικό οξύ



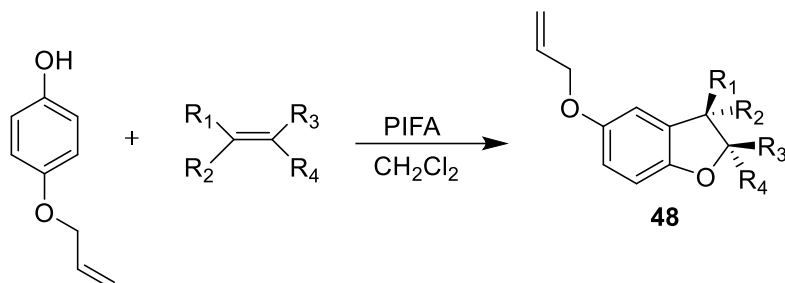
Κατά τον ίδιο τρόπο παρασκευάζεται και το (E)-3-(2-αλλυλοξυ)φαινυλ)ακρυλικό οξύ.

(E)-3-(2-αλλυλοξυ)φαινυλ)ακρυλικό οξύ.



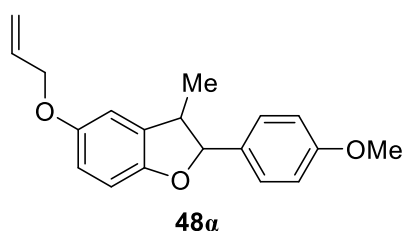
5.4.9 Γενική αντίδραση παρασκευής 2,3-διυδροβενζοφουρανίων μέσω οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης

5.4.9.1 Υπόστρωμα 4-αλλυλοξυφαινόλη



Στερεό δις(τριφθορακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.90 g) προστίθεται σε διάλυμα 4-αλλυλοξυφαινόλης (0.3 g 2 mmol) και του εκάστοτε αλκενίου (4 mmol) σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **48α – 48θ**.

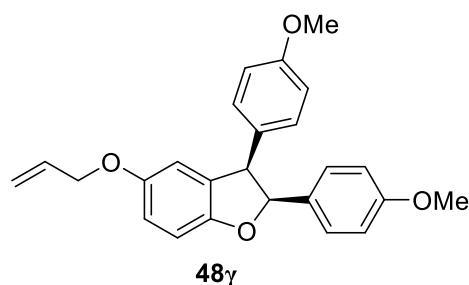
5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-μεθυλο-2,3-δι-υδροβενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.40-7.36 (m, 2H, αρωματικά), 6.95-7.36 (m, 2H, αρωματικά), 6.78-6.76 (m, 3H, αρωματικά), 6.17-6.01 (m, 1H, CH), 5.44 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.6 Hz, J₂= 17.3 Hz), 5.30 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.4 Hz, J₂= 10.5 Hz), 5.1 (d, 1H, CH, J=9.1

Hz), 4.53-4.50 (m, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.43 (quintet, 1H, CH, J= 7.5 Hz), 1.40 (d, 3H, CH₃, J= 6.8 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.6, 153.34, 153.30, 133.7(+), 133.0, 132.6, 127.6(+), 117.3(-), 113.9(+), 111.1(+), 109.2(+), 92.5(+), 69.8(-), 55.2(+), 45.6(+), 17.5(+).

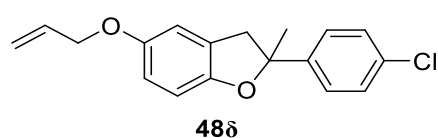
5-(αλλυλοξυ)-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.27-7.07 (m, 4H, αρωματικά), 6.86-6.76 (m, 5H, αρωματικά),

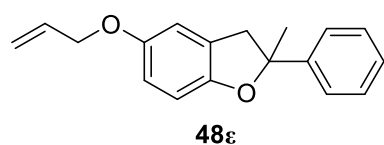
6.58-6.56 (m, 1H, αρωματικό), 6.08-5.94 (m, 1H, CH), 5.40 (d, 1H, CH, J= 7.5 Hz), 5.36 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.8 Hz, J₂= 17.2 Hz), 5.24 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.4 Hz, J₂= 10.5 Hz), 4.48 (d, 1H, CH, J= 9.0 Hz), 4.43-4.41(m, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OMe). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.4, 158.7, 133.5(+), 133.1, 132.4, 131.4, 130.1(+), 129.3(+), 127.3(+), 117.3(-), 114.9(+), 114.1(+), 113.8(+), 112.0(+), 109.4(+), 93.2(+), 69.7(-), 57.3(+), 55.2(+).

5-(αλλυλοξυ)-2-(4-χλωροφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



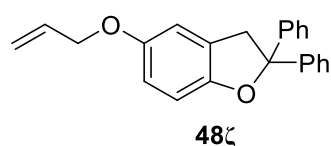
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.45-7.32 (m, 4H, αρωματικά), 6.85-6.75 (m, 3H, αρωματικά), 6.08 (m, 1H, CH), 5.47-5.28 (m, 2H, CH₂), 4.49 (d, 2H, CH₂, J= 5.3 Hz), 3.37 (s, 2H, CH₂), 1.76 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 153.2, 152.9, 145.4, 133.7(+), 132.7, 128.38(+), 128.28(+), 127.0, 126.0(+), 117.3(-), 114.2 (+), 112.3(+), 109.4(+), 88.7, 69.7(-), 45.0, 29.1(+).

5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



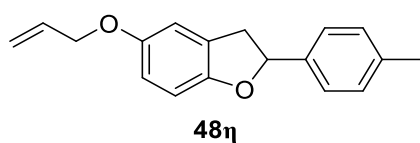
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.58-7.54 (m, 2H, αρωματικά), 7.45-7.32 (m, 3H, αρωματικά), 6.90-6.82 (m, 3H, αρωματικά), 6.19-6.04 (m, 1H, CH), 5.47 (d.d, 1H, CH₂, J₁=2.0 Hz, J₂= 17.0 Hz), 5.32 (d.d, 1H, CH₂, J₁=2.0 Hz, J₂= 17.0 Hz), 4.52 (m, 2H, CH₂), 3.48 (d, 1H, CH₂, J= 15.5 Hz), 3.40 (d, 1H, CH₂, J= 15.5 Hz), 1.83 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 153.2, 153.1, 137.4(+), 133.8(+), 130.2(+), 128.3(+), 127.4(+), 127.0(+), 124.5(+), 117.3(-), 114.2(+), 112.4(+), 109.4(+), 89.2, 69.8(-), 45.1(-), 29.3(+).

5-(αλλυλοξυ)-2,2-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.31-6.76 (m, 13H, αρωματικά), 6.16-6.01 (m, 1H, CH), 5.47-5.28 (m, 2H, CH₂), 4.50 (d, 2H, CH₂, J= 6.7 Hz), 3.94 (s, 2H, CH₂). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 153.4, 152.9, 145.4, 137.4(+), 133.7(+), 130.2(+), 128.2(+), 127.3(+), 125.9(+), 117.3(-), 114.2(+), 112.0(+), 109.4(+), 69.8(-), 44.6(-).

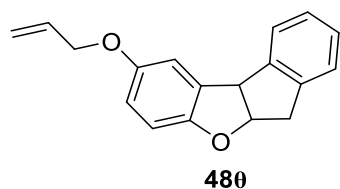
5-(αλλυλοξυ)-2-(ρ-τολιλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.34-7.31 (m, 2H, αρωματικά), 7.22-7.19 (m, 2H, αρωματικά), 6.83-6.17 (m, 3H, αρωματικά), 6.17-6.01 (m, 1H, CH),

5.73 (t, 1H, CH, J = 8.8 Hz), 5.44 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 17.2 Hz), 5.30 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 10.4 Hz), 4.52-4.50 (m, 2H, CH_2), 3.59 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 9.3 Hz, J_2 = 15.7 Hz), 3.21 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 15.7 Hz), 2.38 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 154.0, 153.2, 138.9, 137.7, 133.7(+), 129.3(+), 127.6, 125.8(+), 117.4(-), 114.2 (+), 112.2(+), 109.2(+), 84.3(+), 70.0(-), 38.9(-), 21.2(+)

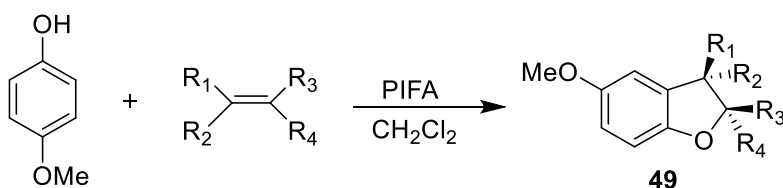
5-(αλλυλοξυ)-5a,10b-διυδρο-6H-ινδανο[2,1-b]βενζοφουράνιο



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.56 (m, 1H, αρωματικό), 7.32-7.25 (m, 3H, αρωματικά), 6.86 (s, 1H, αρωματικό), 6.72-6.64 (m, 2H, αρωματικά), 6.19 (d, 1H, CH, J = 8.3 Hz), 6.14-5.98 (m, 1H, CH), 5.41 (d.d, 1H, CH_2 ,

J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 17.2 Hz), 5.28 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 10.4 Hz), 4.48 (d, 1H, CH, J =5.3 Hz), 4.32-4.25 (m, 1H, CH), 3.52 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 8.5 Hz, J_2 =16.4 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.3, 153.1, 142.1, 140.8, 133.6(+), 131.7, 129.1 (+), 127.2(+), 125.8(+), 125.0(+), 117.3(-), 114.5(+), 111.9(+), 109.7(+), 90.7(+), 69.8(-), 45.1(+), 38.9(-)

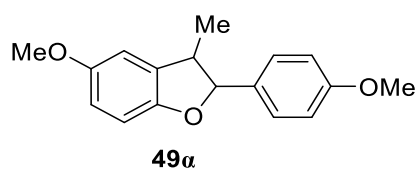
5.4.9.2 Υπόστρωμα 4-μεθοξυφαινόλη



Στερεό δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.90 g) προστίθεται σε διάλυμα 4-μεθοξυφαινόλης (0.3 g 2 mmol) και του εκάστοτε αλκενίου (4 mmol) σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica

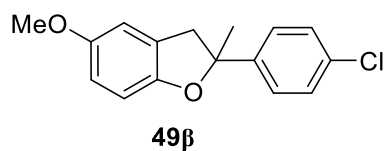
gel, CH₂Cl₂). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **49α – 48μ**.

5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



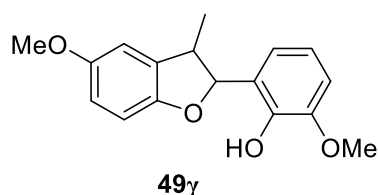
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.41-6.90 (m, 4H, αρωματικά), 6.78-6.73 (m, 3H, αρωματικά), 5.12 (d, 1H, CH, J= 9 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.44 (quintet, 1H, CH, J= 7.25 Hz), 1.42 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 154.3, 153.2, 133.0, 132.6, 127.5(+), 113.9(+), 112.7(+), 110.0(+), 109.2(+), 92.4(+), 55.8(+), 55.1(+), 45.6(+), 17.4 (+).

2-(4-χλωροφαινυλο)-5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



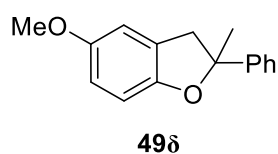
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.44-7.30 (m, 4H, αρωματικά), 6.79-6.74 (m, 3H, αρωματικά), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 2H, CH₂), 1.75 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 154.2, 152.7, 145.3, 132.7, 128.4(+), 127.0, 126.0(+), 113.0(+), 111.2(+), 109.4(+), 89.0, 55.9(+), 45.0(-), 29.0(+)

2-μεθοξυ-6-(5-μεθοξυ-3-μεθυλο-2,3-δι-δροβενζοφουράνιο-2-φαινόλη



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.07- 7.04 (m, 1H, αρωματικά), 6.88-6.76 (m, 5H, αρωματικά), 6.09 (s, OH), 5.66 (d, 1H, CH, J= 7.4 Hz), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.54 (quintet, 1H, CH, J= 7 Hz), 1.51 (d, 3H, Me, J=6.9 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 154.4, 153.3, 146.4, 143.0, 133.3, 127.0, 119.6(+), 118.7(+), 112.8(+), 110.2(+), 110.0(+), 109.2(+), 87.3(+), 56.0(+), 55.9(+), 45.0(+), 18.9(+).

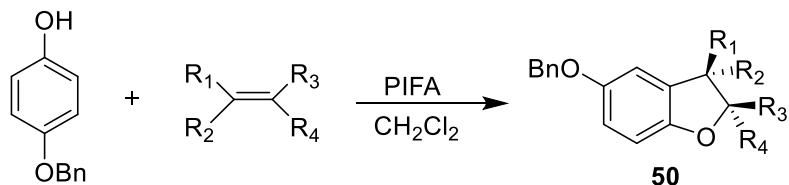
5-μεθοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.57-7.54 (m, 2H, αρωματικά), 7.45- 7.32 (m, 3H, αρωματικά), 6.90-6.76 (m, 3H, αρωματικά), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.49 (d, 1H, CH₂, J= 15.5 Hz), 3.42 (d, 1H, CH₂, J= 15.5 Hz), 1.83 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 154.1,

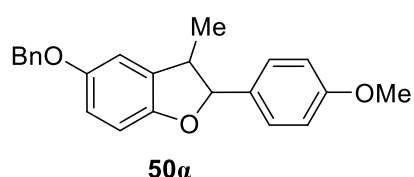
153.0, 146.8, 128.3(+), 127.4, 127.0(+), 124.5(+), 113.0(+), 111.3(+), 109.4(+), 89.1, 55.9(+), 45.1(-), 26.2(+).

4.3.9.3 Υπόστρωμα 4-βενζυλοξυφαινόλη



Στερεό δις(τριφθορακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.90 g) προστίθεται σε διάλυμα 4-μεθοξυφαινόλης (0.4 g 2 mmol) και του εκάστοτε αλκενίου (4 mmol) σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **50α – 50λ**.

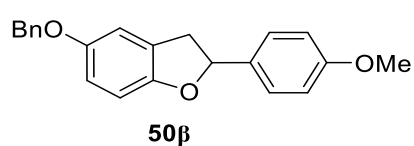
5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



IR (neat): 3034, 2959, 2932, 2900, 1612, 1514, 1485, 1250, 1198, 1175, 1032, 831 ⁻¹cm. **¹HNMR (250 MHz, CDCl₃):** δ= 7.47-7.34 (m, 7H, αρωματικά), 6.94-6.72 (m, 5H, αρωματικά), 5.08

(d, 1H, CH, J= 10 Hz), 5.02 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.41 (quintet, 1H, CH, J= 7.3 Hz), 1.37 (s, 3H, Me, J= 7.5 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ= 159.6, 153.55, 153.44, 137.3, 133.1, 132.6, 128.5(+), 128.4(+), 127.6(+), 127.5(+), 113.9(+), 111.2(+), 109.3(+), 92.6(+), 71.0(-), 55.2(+), 45.6(+), 17.5(+).

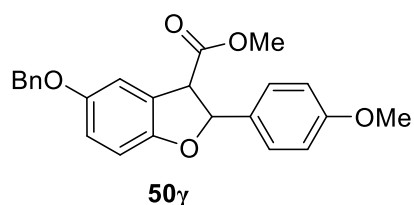
5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



IR (neat): 3061, 3032, 2957, 2839, 1610, 1514, 1487, 1250, 1202, 827. **¹HNMR (250 MHz, CDCl₃):** δ= 7.53-7.39 (m, 7H, αρωματικά), 7.00-6.94 (m, 2H, αρωματικά), 7.89-6.81 (m, 2H, αρωματικά), 5.74 (t, 1H, CH, J= 8.5 Hz), 5.08 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.59 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 9 Hz, J₂=16 Hz), 3.20 (d.d, 1H, CH₂, J₁=

9 Hz, $J_2=16$ Hz). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta= 159.4, 153.8, 153.3, 137.3, 133.8, 128.4(+), 127.7(+), 127.4(+), 127.2(+), 114.2(+), 113.9(+), 112.2(+), 109.1(+), 84.1(+), 71.0(-), 55.2(+), 38.6(-)$.

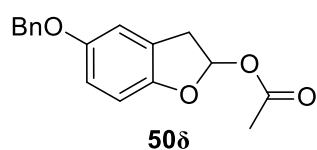
5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-3-μεθυλεστέρας



$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta= 7.39-7.26$ (m, 7H, αρωματικά), 7.02 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 6.93-6.78 (m, 4H, αρωματικά), 6.02 (d, 1H, CH, $J=8$ Hz), 5.02 (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, 1H, CH, $J=8$ Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe).

$^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta= 171.0, 159.6, 153.5, 153.4, 137.1, 132.5(+), 128.5(+), 127.4(+), 127.2(+), 124.7, 115.9(+), 114.2(+), 114.0(+), 113.9(+), 112.2(+), 109.8(+), 85.6(+), 71.0(-), 55.8(+), 55.2(+), 53.8$.

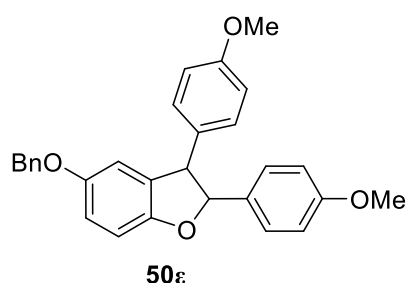
5-βενζυλοξυ-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-2-οξικός μεθυλεστέρας



$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta= 7.42-7.26$ (m, 7H, αρωματικά), 7.1 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6.85-6.77 (m, 3H, αρωματικά), 5.73 (t, 1H, CH, $J= 9$ Hz), 5.01 (s, 2H, CH_2), 3.59 (d.d, 1H, CH, $J_1= 9.5$ Hz, $J_2= 16.0$ Hz), 3.21 (d.d, 1H, CH, $J_1= 9.5$ Hz, $J_2= 16.0$ Hz), 2,30 (s, 3H, Me).

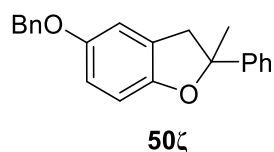
$^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): $\delta= 169.4, 153.7, 153.4, 150.2, 139.5, 137.2, 128.4(+), 127.7(+), 127.4(+), 126.8(+), 121.6(+), 115.9(+), 114.3(+), 112.3(+), 109.2(+), 83.5(+), 71.0(-), 38.7(-), 21.6(+)$.

5-βενζυλοξυ-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



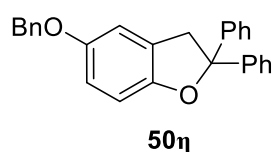
$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): $\delta= 7.27-7.10$ (m, 8H, αρωματικά), 6.98-6.68 (m, 3H, αρωματικά), 5.46 (d, 1H, CH, $J= 9$ Hz), 4.98 (s, 2H, CH_2), 4.54 (d, 1H, CH, $J= 9$ Hz), 3.83 (s, 6H, OMe).

5-βενζυλοξυ-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



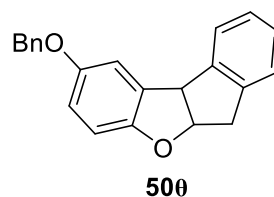
Μίγμα διαστερεομερών $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.58-7.33 (m, 10H, αρωματικά), 6.91-6.78 (m, 6H, αρωματικά), 5.08 (s, 2H, CH_2), 3.54-3.37 (m, 2H, CH_2), 1.86 (t, 3H, CH_3 , J = 3.45 Hz) $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.4, 153.3, 153.0, 137.5(+), 128.5(+), 128.4(+), 128.3(+), 127.8(+), 127.5(+), 127.0(+), 126.9(+), 125.6(+), 124.5(+), 114.3(+), 112.5(+), 109.4(+), 106.2(+), 89.2, 89.1, 71.0(-), 45.1(-), 29.3(+)

5-βενζυλοξυ-2,2-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



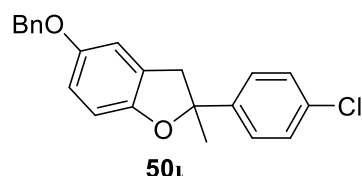
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.49-7.22 (m, 13H, αρωματικά), 6.87-6.75 (m, 2H, αρωματικά), 4.98 (s, 2H, CH_2), 3.89-3.86 (m, 2H, CH_2).

5-(βενζυλοξυ)-5a-10b-διυδρο-6H-ινδενο[2,1-b]βενζοφουράνιο



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.61-7.58 (m, 1H, αρωματικό), 7.47-7.26 (m, 7H, αρωματικά), 6.93-6.92 (m, 1H, αρωματικά), 6.78-6.67 (m, 2H, αρωματικά), 6.21 (d, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, CH_2), 4.36-4.26 (m, 1H, CH), 3.53 (d.d, 1H, CH_2), J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 16.4 Hz), 3.22 (d.d, 1H, CH_2), J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 16.4 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 153.2, 142.1, 140.8, 137.3, 131.8, 129.1(+), 128.4(+), 127.8(+), 127.4(+), 127.2(+), 125.8(+), 125.0(+), 114.6 (+), 112.0(+), 109.7(+), 90.7(+), 71.0(-), 45.1(+), 38.9(-).

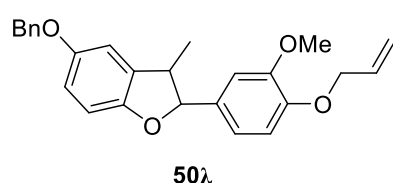
2-(4-χλωροφαινυλο)-5-βενζυλοξυ-2-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.33 (m, 9H, αρωματικά), 6.84 (s, 3H, αρωματικό), 5.06 (s, 2H, CH_2), 3.38 (s, 2H, CH_2), 1.78 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.4, 153.0, 152.9, 145.4, 137.3, 132.8, 128.5(+), 128.4(+), 127.8(+), 127.4(+), 127.1, 126.0(+), 114.3(+), 112.4(+), 109.4(+), 106.2(+), 88.7, 90.9(-), 45.0(-), 29.1(+).

2-(4-αλλυλοξυ)-3-μεθοξυφαινυλο)-5-(βενζυλοξυ)-3-μεθυλο-2,3-

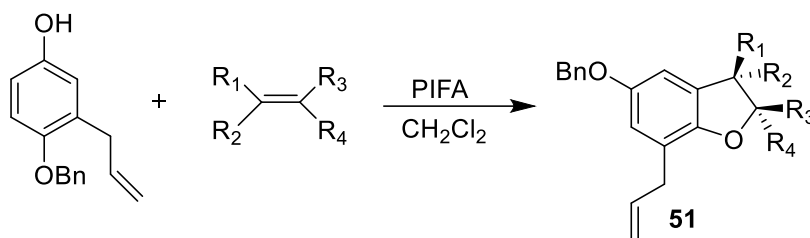
διυδροβενζοφουράνιο



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.52-6.75 (m, 11H, αρωματικά), 6.20-6.05 (m, 1H, CH), 5.45 (d.d, 1H, CH_2 , $J_1=1.3$ Hz, $J_2=17.3$ Hz), 5.33 (d.d, 1H, CH_2 , $J_1=1.1$ Hz, $J_2=10.4$ Hz), 5.12 (d, 1H, CH, $J=9.3$ Hz), 5.07 (s,

2H, CH_2), 4.67-4.64 (m, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.54-3.42 (m, 1H, CH), 1.43 (d, 3H, Me $J=6.8$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.6, 153.4, 152.7, 150.0, 149.6, 148.0, 137.3, 133.7(+), 128.5(+), 127.9(+), 127.5(+), 118.8(+), 118.0(-), 114.0(+), 113.2(+), 111.3(+), 109.6(+), 109.4(+), 92.8(+), 71.0(-), 69.9(-), 55.9(+), 45.5(+), 17.4(+)

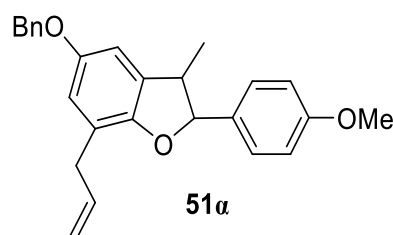
5.4.9.4 Υπόστρωμα 2-αλλυλο-4-βενζυλοξυ-φαινόλη



Στερεό δις(τριφθορακετοξυ)ιωδοβενζόλιο (0.90 g) προστίθεται σε διάλυμα 2-αλλυλο-4-βενζυλοξυ-φαινόλης (0.36 g 1.5 mmol) και του εκάστοτε αλκενίου (3 mmol) σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH_2Cl_2). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **51α** – **51η**.

7-αλλυλο-5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-

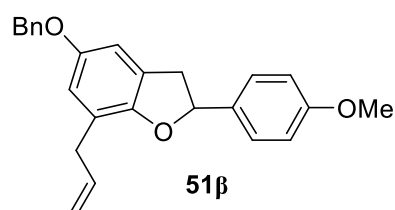
διυδροβενζοφουράνιο



IR (neat): 3063, 2960, 2930, 1612, 1512, 1452, 1248, 1175, 1034, 831. $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.54-7.32 (m, 7H, αρωματικά), 7.01-6.98 (m, 2H,

αρωματικά), 6.77 (s, 2H, αρωματικά), 6.15-6.02 (m, 1H, CH), 5.24-5.15 (m, 2H, CH₂), 5.08 (s, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.48-3.45 (m, 3H), 1.45 (d, 3H, Me, J= 6.75 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 153.7, 151.5, 137.4, 136.2(+), 133.1, 132.4, 128.5(+), 127.8(+), 127.6(+), 127.5(+), 122.0, 115.6(-), 114.7(+), 114.0(+), 108.7(+), 92.1(+), 71.0(-), 55.2(+), 46.1(+), 34.0(-), 17.7(+).

7-αλλυλο-5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδεοβενζοφουράνιο

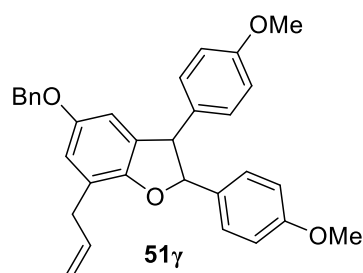


¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.50-7.39 (m, 7H, αρωματικά), 6.99-6.77 (m, 3H, αρωματικά), 6.10 (m, 1H, CH), 5.75 (t, 1H, CH, J= 9.0 Hz), 5.24-5.15 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.61 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 8.0

Hz, J₂= 15.5 Hz), 3.45 (d, 2H, CH₂, J=7.0 Hz), 3.23 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 7.0 Hz, J₂= 15.5 Hz).

¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.3, 153.5, 152.0, 137.5, 136.2(+), 134.3, 128.5(+), 127.8(+), 127.5(+), 127.1(+), 121.9, 115.9(-), 114.9(+), 113.9(+), 109.8(+), 83.7(+), 70.9(-), 55.2(+), 39.1(-), 34.1(-). HRMS: υπολογείσθηκε για C₂₅H₂₃O₃: 373.1798, βρέθηκε: 373.1794

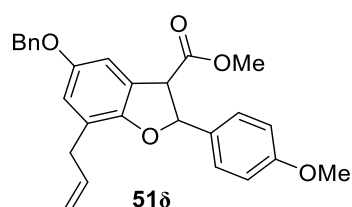
7-αλλυλο-5-(βενζυλοξυ)-2,3-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδεοβενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.27-7.13 (m, 2H, αρωματικά), 7.47-7.27 (m, 8H, αρωματικά), 6.96-6.87 (m, 5H, αρωματικά), 6.76 (d, 1H, J=2 Hz), 6.53 (d, 1H, J=2 Hz), 6.17-6.00 (m, 1H, CH), 5.43 (d, 1H, CH, J= 9 Hz), 5.22-5.13 (m, 2H, CH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂), 4.50 (d, 1H,

CH, J= 9 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.46 (d, 2H, CH₂, J= 7 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.4, 158.7, 153.7, 152.1, 137.2, 136.0(+), 133.4, 132.8, 130.7, 129.3(+), 128.4(+), 127.7(+), 127.5(+), 127.2(+), 126.1(+), 122.2, 115.9(-), 115.6(+), 114.1(+), 114.0(+), 113.8(+), 109.5(+), 92.8(+), 70.8(-), 57.8(+), 55.2(+), 34.0(-).

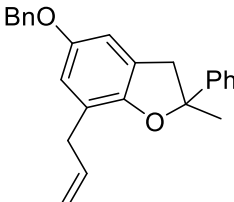
Μεθυλο-7-αλλυλο-5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-3-μεθυλεστέρας



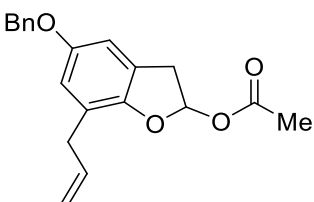
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 8.01-7.98 (m, 2H, αρωματικά), 7.51-7.34 (m, 6H, αρωματικά), 7.02-6.99

(m, 2H, αρωματικά), 6.86 (d, 1H, αρωματικά, J= 2.5 Hz), 6.14-5.97 (m, 1H, CH), 5.22-5.11 (m, 4H, CH₂, CH₂), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.65 (d, 2H, CH₂, J= 6.5 Hz), ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 164.4, 161.3, 161.0, 147.1, 137.1, 135.2(+), 130.9(+), 128.4(+), 127.8(+), 127.6(+), 124.1, 124.2, 116.5(-), 114.4(+), 113.4(+), 104.0, 70.7(-), 55.3(+), 51.4(+), 33.7(-).

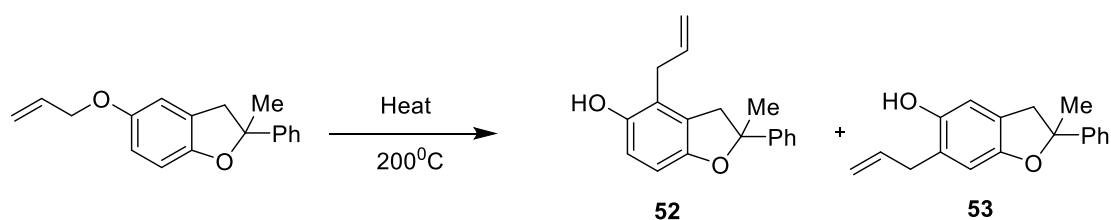
7-αλλυλο-5-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο

 ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.46-7.34 (m, 10H, αρωματικά), 6.81-6.80 (m, 2H, αρωματικά), 6.28-6.12 (m, 1H, CH), 5.33-5.23 (m, 2H, CH₂), 5.08 (s, 2H, CH₂), 3.60-3.48 (m, 4H, CH₂), 1.88 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 153.4, 151.2, 147.2, 137.6(+), 137.5, 136.3(+), 130.3(+), 128.5(+), 128.3(+), 127.8(+), 127.5(+), 127.0(+), 126.8, 124.6(+), 122.0, 116.0(-), 114.9(+), 110.0(+), 88.9, 71.0(-), 45.4(-), 34.3(-), 29.5(+).

7-αλλυλο-5-(βενζυλοξυ)-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-οξικός μεθυλεστέρας

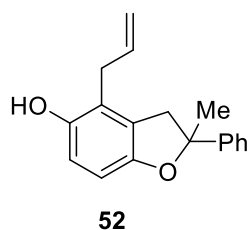
 ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.38-7.31 (m, 7H, αρωματικά), 7.08 (d, 2H, αρωματικά, J= 9 Hz), 6.08-5.92 (m, 1H, CH), 5.73 (t, 1H, CH, J= 8 Hz), 5.14-5.06 (m, 2H, CH₂), 4.99 (s, 2H, CH₂), 3.60 (d.d, 1H, CH, J₁= 9.5 Hz, J₂= 15.75 Hz), 3.32 (d, 2H, CH₂, J= 6 Hz), 3.11 (d.d, 1H, CH, J₁= 8.0 Hz, J₂= 15.75 Hz), 2.30 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 169.4, 153.5, 151.8, 150.0, 139.9, 137.3(+), 135.0, 128.4(+), 127.7(+), 127.4(+), 126.7(+), 121.6(+), 115.8(-), 114.9(+), 109.6(+), 83.1(+), 70.9(-), 39.1(-), 34.0(-), 21.0(+). HRMS: υπολογισθέν για C₂₆H₂₄O₄: 401.1747, βρέθηκε: 401.1727

5.4.10 Παρασκευή των διυδροβενζοφουρανικών υποστρωμάτων 52 και 53.



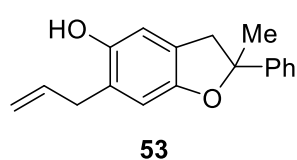
Διάλυμα 5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουρανίου σε 3 ml ξυλόλιο και σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα, βράζεται για 24 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel), χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο και μίγμα διχλωρομεθανίου-οξικού αιθυλεστέρα. Μετά τη συλλογή των κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και ταυτοποιούνται οι ενώσεις **52** και **53**.

4-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.52-7.48 (m, 2H, αρωματικά), 7.39-7.24 (m, 3H, αρωματικά), 6.67 (d, 1H, αρωματικό, $J=8.5$ Hz), 6.63 (d, 1H, αρωματικό, $J=8.5$ Hz), 6.02-5.86 (m, 1H, CH), 5.10-5.02 (m, 2H, CH_2), 4.68 (s, OH), 3.35-3.30 (m, 4H, 2CH_2), 1.78 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.0, 147.9, 146.8, 136.4, 128.3(+), 126.9(+), 125.4, 124.9, 124.5 (+), 116.3(-), 112.8(+), 110.4(+), 89.1, 44.9(-), 35.3(-), 29.1(+).

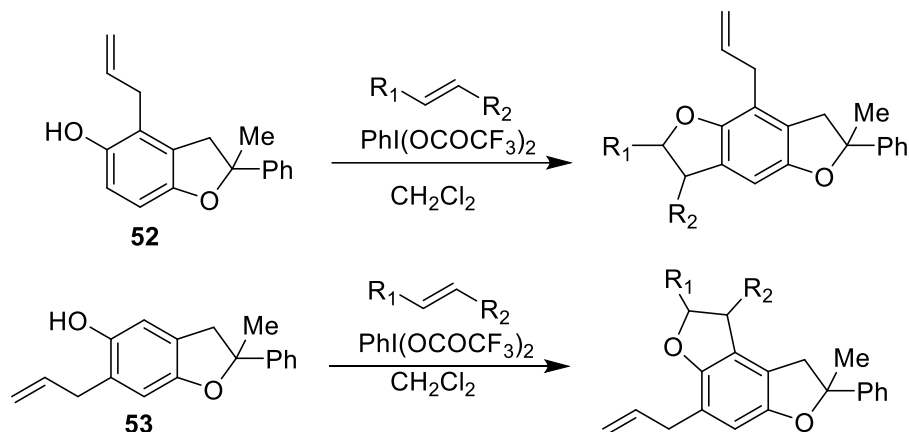
6-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.52-7.48 (m, 2H, αρωματικά), 7.40-7.28 (m, 3H, αρωματικά), 6.70 (s, 1H, αρωματικά), 6.64 (s, 1H, αρωματικά), 6.11-5.95 (m, 1H, CH), 5.23-5.16 (m, 2H, CH_2), 4.88 (s, OH), 3.40-3.34 (m, 4H, 2CH_2), 1.78 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.7, 147.8, 146.9, 135.6, 128.2(+), 126.9(+), 126.8, 124.4(+), 122.5, 116.4(-), 115.5(+), 108.0(+), 89.0, 43.9(-), 32.1(-), 29.3(+).

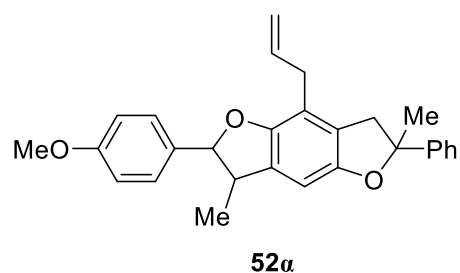
5.4.11 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων

5.4.11.1 Υπόστρωμα 4-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη, 6-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη



Στερεό δις(τριφθορακετοξυ)ιωδοβενζόλιο προστίθεται σε διάλυμα 4-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης ή 4-αλλυλο-2-μεθυλο-2-φαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης και του εκάστοτε αλκενίου σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Η αναλογία της φαινόλης, του οξειδωτικού και του αλκενίου ήταν αντίστοιχα κάθε φορά, 1:1:2. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH_2Cl_2). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **52α – 51γ** και **53α – 53γ**.

4-αλλυλο-6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,7-διμεθυλο-2-φαινυλο-2,3-6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο

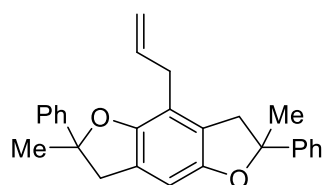


52α

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.54-7.50 (m, 2H, αρωματικά), 7.40-7.26 (m, 5H, αρωματικά), 6.96-6.91 (m, 2H, αρωματικά), 6.59 (s, 1H, αρωματικό), 6.02-5.86 (m, 1H, CH), 5.11-4.99 (m, 3H), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.41-3.31 (m, 5H), 1.79 (s, 3H, Me), 1.40 (d, 3H, Me, J = 6.75 Hz). ^{13}C NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.4, 152.9, 151.2, 147.2, 147.1, 135.1(+), 133.2, 130.9, 128.2(+), 127.4(+), 126.8(+),

124.8(+), 124.4(+), 118.0, 115.1(-), 113.8(+), 102.7(+), 102.6, 92.1(+), 89.1(+), 55.2(+), 46.2(+), 43.7(-), 31.9(-), 29.3(+), 18.3(+).HRMS: υπολογισθέν για $C_{28}H_{28}O_3$: **412.2033**, βρέθηκε : **412.1289**

4-αλλυλο-2,6-διμεθυλο-2,6-διφαινυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο

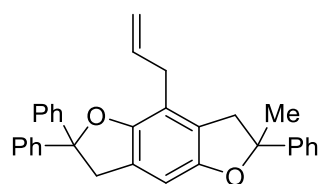


52β

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.45 (m, 4H, αρωματικά), 7.44-7.24 (m, 8H, αρωματικά), 6.64 (s, 1H, αρωματικό), 6.14-5.97 (m, 1H, CH), 3.51-3.31 (m, 6H), 1.83 (d, 3H, Me, J = 2.8 Hz), 1.80 (d, 3H, Me, J = 2.8 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.8, 151.1, 147.3, 147.2, 135.28(+), 135.26, 128.3(+), 128.2(+), 126.9(+), 126.8(+), 125.1(+), 124.5, 118.0, 115.2(-), 104.0(+), 89.0, 88.7, 45.5(-), 43.8(-), 32.0(-), 29.5(+), 26.4(+).

4-αλλυλο-2-μεθυλο-2,6,6-τριφαινυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο

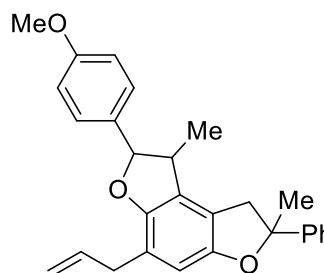


52γ

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.23 (m, 15H, αρωματικά), 6.64 (s, 1H, αρωματικό), 6.00 (t.d.d, 1H, CH, J_1 =6.3 Hz, J_2 = 9.7 Hz, J_3 =12.4 Hz), 5.12-5.05 (m, 2H, CH_2), 3.91 (s, 2H, CH_2), 3.74-3.32 (m, 4H), 1.76 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.0, 150.8, 147.1, 145.8, 135.2(+), 132.3, 130.0(+), 128.2(+), 128.1(+), 127.1(+), 126.8(+), 125.8(+), 125.76, 124.88(+), 124.80(+), 124.4(+), 117.9, 115.3(-), 103.7(+), 92.0, 89.0, 45.1(-), 43.7(-), 32.0(-) 29.3(+).

4-αλλυλο-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-1,7-διμεθυλο-7-φαινυλο-1,2,7,8-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,3-b']διφουράνιο.

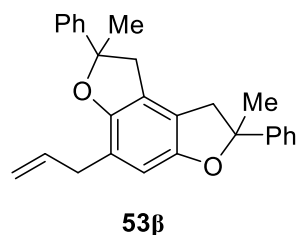


53α

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.56-7.51, (m, 2H, αρωματικά), 7.42-7.28, (m, 5H, αρωματικά), 7.98-7.91, (m, 2H, αρωματικά), 6.64 (s, 1H, αρωματικό), 6.14-5.98 (m 1H, CH), 5.30-5.10 (m, 3H), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.48-3.30 (m, 5H), 1.84 (s, 3H, Me), 1.42 (d, 3H, Me, J = 6.75

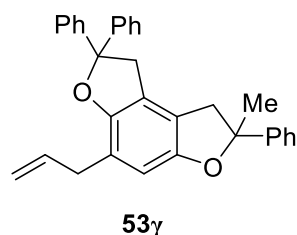
Hz). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 159.4, 154.0, 151.5, 147.1, 137.0(+), 133.2, 128.8(+), 128.0(+), 127.5(+), 125.0(+), 120.4, 119.9, 115.6(-), 113.9(+), 108.1, 91.7(+), 89.0, 55.8(+), 46.3(-), 43.8(+), 34.6(-), 30.1(+), 16.9(+). HRMS: anal calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_3$: 412.2033, found : 412.2014

4-αλλυλο-2,7-διμεθυλο-2,7-διφαινυλο-1,2,7,8-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,3-b']διφουράνιο



(μίγμα διαστερεοϊσομερών) $^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.61-7.54, (m, 4H, αρωματικά), 7.44-7.31, (m, 6H, αρωματικά), 6.64 (s, 1H, αρωματικό), 6.26-6.00 (m, 1H, CH), 5.31-5.11 (m, 2H, CH_2), 3.56-3.33 (m, 6H), 1.86-1.82 (m, 6H, 2Me).

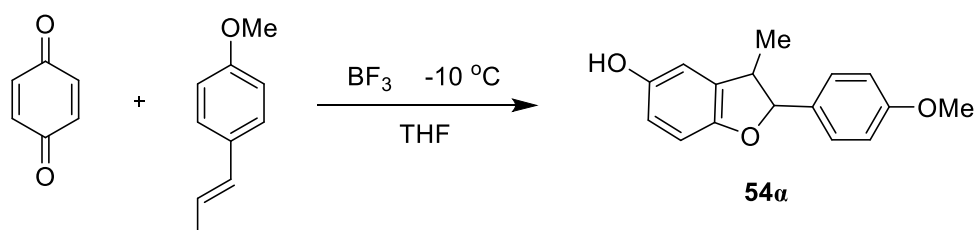
4-αλλυλο-7-μεθυλο-2,2,7-τριφαινυλο-1,2,7,8-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,3-b']διφουράνιο



$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.69-7.38, (m, 15H, αρωματικά), 6.83 (s, 1H, αρωματικό), 6.28-6.12 (m, 1H, CH), 5.34-5.14 (m, 2H, CH_2), 4.10- 3.37 (m, 6H), 1.84 (s, 3H, Me). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 154.1, 151.3, 147.3, 146.1, 145.9, 136.8(+), 128.45(+), 128.38(+), 128.35(+), 127.4(+), 127.1(+), 126.0(+), 126.0(+), 124.6(+), 122.3, 120.6, 120.4, 116.0(-), 108.4(+), 92.2, 89.2, 44.09(+), 43.95(+), 34.6(-), 29.6(+).

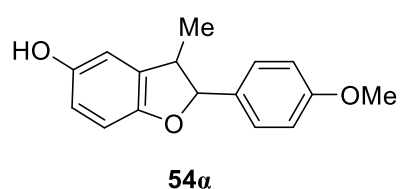
5.4.12 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων με χρήση οξέως κατά Lweis.

5.4.12.1 Σύνθεση 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης.



Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης (0.22 g, 2 mmol) σε 10 ml THF προσθέτουμε 1 ml φθωριούχο βόρειο υπό ανάδευση. Στη συνέχεια trans ανεθόλη (0.3 g, 2 mmol) διαλύεται σε 10 ml THF και προστίθεται σιγά σιγά στο διάλυμα με τη βοήθεια σύριγγας. Το προκύπτον ερυθρό διάλυμα αναδεύεται στους -10 °C για 15 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί εκχύλιση με διαιθυλεθαίρα και νερό και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται (MgSO₄). Τέλος διώχνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/EtOAc). Μετά τη συλλογή των κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και ταυτοποιούμε το προϊόν **54α**.

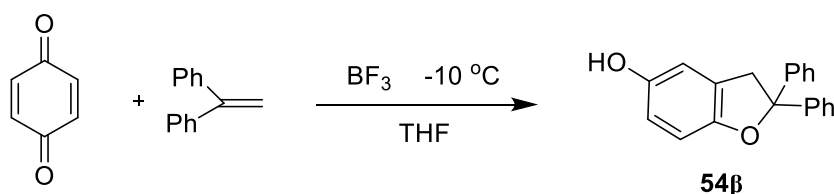
2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη.



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.38-7.34 (m, 2H, αρωματικά), 6.93-6.90 (m, 2H, αρωματικά), 6.67-6.63 (m, 3H, αρωματικά), 5.47 (s, OH), 5.07 (d, 1H, CH, J= 9.1 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.38 (quintet, 1H, CH, J= 7.4 Hz), 1.34 (d, 3H, Me, J= 6.8 Hz).

¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 152.7, 150.2, 133.1, 132.5, 127.7(+), 115.0(+), 114.4(+), 111.2(+), 103.4(+), 92.5(+), 55.2(+), 45.4(+), 17.4(+).

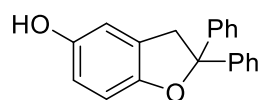
5.4.12.2 Σύνθεση 2,2-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης.



Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης (0.28 g, 2.6 mmol) σε 10 ml THF προσθέτουμε 1 ml φθωριούχο βόρειο υπό ανάδευση. Στη συνέχεια 1,1-διφαινυλοαιθυλένιο (0.47 g, 2.6 mmol) διαλύεται σε 10 ml THF και προστίθεται σιγά σιγά στο διάλυμα με τη βοήθεια σύριγγας. Το προκύπτον ερυθρό διάλυμα αναδεύεται στους -10 °C για 2 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα και νερό και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται (MgSO₄). Τέλος απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel

CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/EtOAc). Μετά τη συλλογή των κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και ταυτοποιούμε το προϊόν **54β**.

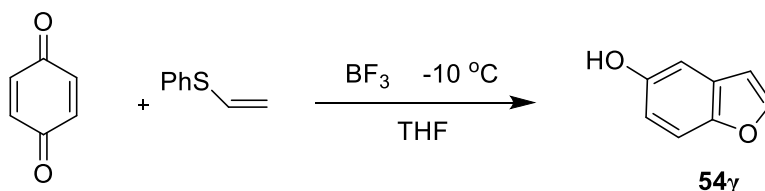
2,2-διφαινυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη



54β

¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.84-7.81 (m, 1H, αρωματικά), 7.61-7.47 (m, 4H, αρωματικά), 7.36-7.24 (m, 6H, αρωματικά), 6.80 (d, 1H, αρωματικό, J= 8.5 Hz), 6.67-6.59 (m, 1H, αρωματικό), 4.62 (s, OH), 3.87 (s, 2H, CH₂). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 152.7, 149.8, 145.2, 137.4, 133.0(+), 130.0(+), 128.83, 128.19(+), 128.16(+), 127.4(+), 127.2(+), 125.9(+), 114.4(+), 112.1(+), 109.5(+), 92.4, 44.4(-).

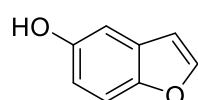
5.4.12.3 Σύνθεση βενζοφουρανο-5-όλης



54γ

Σε διάλυμα π-βενζοκινόνης (0.22 g, 2.0 mmol) σε 10 ml THF προσθέτουμε 1 ml φθωριούχο βόρειο υπό ανάδευση. Στη συνέχεια φαινυλο-θειο-αιθυλένιο (0.27 g, 2.0 mmol) διαλύεται σε 10 ml THF και προστίθεται σιγά σιγά στο διάλυμα με τη βοήθεια σύριγγας. Το προκύπτον ερυθρό διάλυμα αναδεύεται στους -10 °C για 2 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί εκχύλιση με διαιθυλεθαίρα και νερό και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται (MgSO₄). Τέλος διώχνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/EtOAc). Μετά τη συλλογή των κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και ταυτοποιούμε το προϊόν **54γ**.

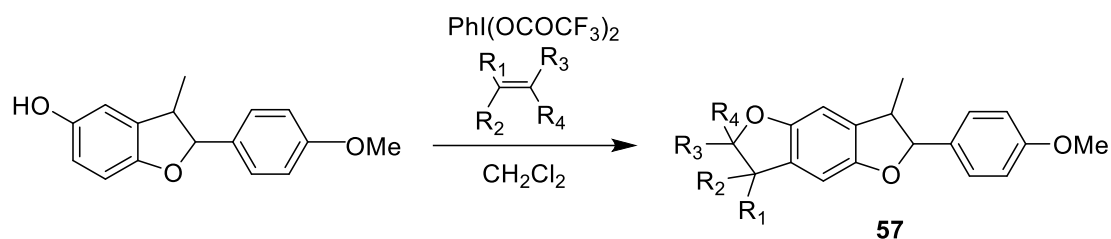
βενζοφουρανο-5-όλη



54γ

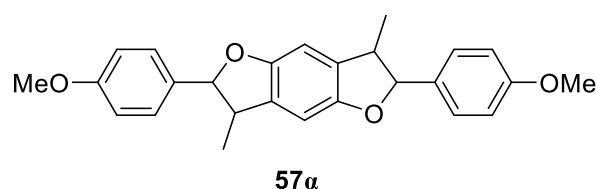
¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.59 (d, 1H, CH, J= 2.1 Hz), 7.36 (d, 1H, CH, J= 8.75 Hz), 7.01 (d, 1H, CH, J= 2.5 Hz), 6.81 (d.d, 1H, CH, J₁= 2.6 Hz, J₂= 8.8 Hz), 6.67 (d.d, 1H, CH, J₁= 0.8 Hz, J₂= 2 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 151.3, 150.0, 145.9(+), 128.2, 112.8(+), 111.7(+), 106.3(+), 106.0(+).

5.4.13 Παρασκευή τετραϋδροβενζοφουρανικών παραγώγων με χρήση της 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης.



Στερεό δις(τριφθορακετοξυ)ιωδοβενζόλιο προστίθεται σε διάλυμα 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης και του εκάστοτε αλκενίου σε 5-10 ml διχλωρομεθάνιο. Η αναλογία της φαινόλης, του οξειδωτικού και του αλκενίου ήταν αντίστοιχα κάθε φορά, 1:1:2. Το προκύπτον σκούρο κόκκινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τον ανάλογο χρόνο. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂). Μετά τη συλλογή των απαραίτητων κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη και ταυτοποιούμε τα προϊόντα **57α – 57η**.

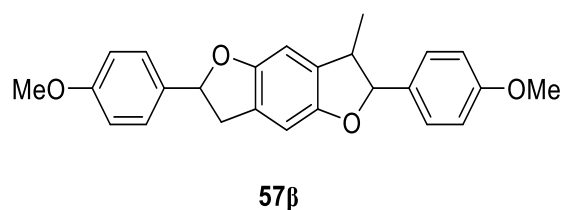
2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3,7-διμεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο.



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.41-7.39 (m, 4H, αρωματικά), 6.95-6.92 (m, 4H, αρωματικά), 6.65 (s, 2H, αρωματικό), 5.10 (d, 2H, CH, J= 9 Hz),

3.83 (s, 3H, OMe), 3.48-3.38 (m, 2H, CH), 1.38 (d, 6H, Me, J= 6.25 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.6, 153.5, 132.8, 131.4, 127.58(+), 127.55(+), 113.9(+), 104.7(+), 92.7(+), 55.2(+), 45.6(+), 17.6(+).

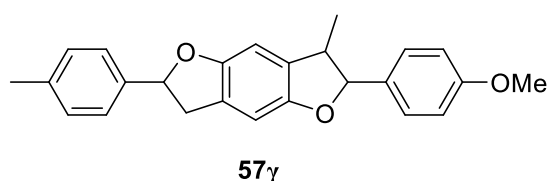
2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο.



μίγμα διαστερομερών ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.40-7.36 (m, 4H,

αρωματικά), 6.95-6.91 (m, 4H, αρωματικά), 6.70 (s, 1H, αρωματικό), 6.64 (s, 1H, αρωματικό), 5.70 (t, 1H, CH, J= 8.9 Hz), 5.09 (d, 1H, CH, J= 9 Hz), 3.829 (s, 3H, OMe), 3.825 (s, 3H, OMe), 3.63-3.14 (m, 3H, CH, CH₂), 1.38 (d, 3H, Me, J= 6.75 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 159.4, 153.8, 153.2, 134.0, 133.9, 132.7, 131.4, 127.6(+), 127.3(+), 127.2(+), 125.8, 113.9(+), 105.9(+), 104.6(+), 92.6(+), 84.3(+), 84.2(+), 55.2(+), 45.5(+), 38.6(-), 17.7(+), 17.6(+).

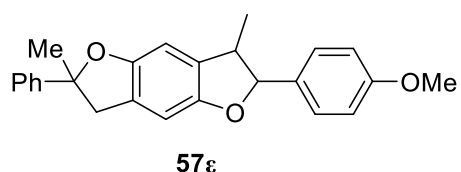
2,6-δισ(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-6-(p-τολιλο)-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο.



Μίγμα διαστερεομερών ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.39-7.26 (m, 4H, αρωματικά), 7.20-7.17 (m, 2H, αρωματικά), 6.94-6.90 (m, 2H,

αρωματικά), 6.68-6.64 (m, 2H, αρωματικά), 5.71 (t, 1H, CH, J= 8.2 Hz), 5.08 (d, 1H, CH, J= 9.1 Hz), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.55 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 9.3 Hz, J₂= 15.6 Hz), 3.43-3.37 (m, 1H, CH), 3.23-3.14 (m, 1H, CH₂), 2.36 (s, 3H, Me), 1.37 (d, 3H, Me, J= 6.7 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 157.0, 153.9, 153.2, 139.0, 138.8, 137.6, 132.7, 131.4, 129.2(+), 127.6(+), 125.8(+), 125.7(+), 113.9(+), 105.9(+), 104.6(+), 92.6(+), 84.39(+), 84.32(+), 55.2(+), 45.5(+), 38.8(-), 21.0(-), 17.7(+), 17.6(+).

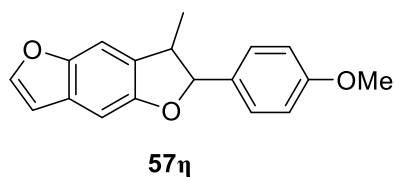
6-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,7-διμεθυλο-2-φαινυλο-2,3,6,7-τετραϋδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο.



μίγμα διαστερεομερών ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.53-7.50 (m, 2H, αρωματικά), 7.41-7.34 (m, 4H, αρωματικά), 7.30-7.24 (m, 2H, αρωματικά), 6.96-6.91 (m, 2H, αρωματικά),

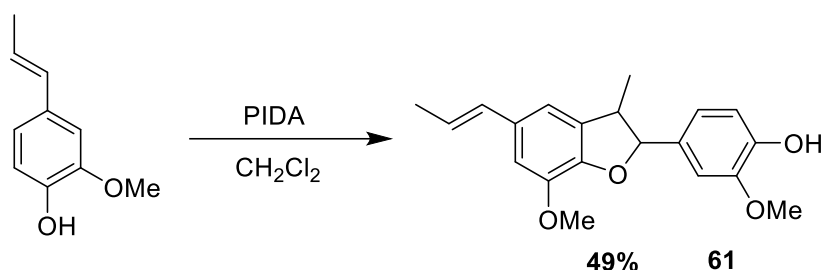
6.70 (s, 1H, αρωματικό), 6.65 (s, 1H, αρωματικό), 5.09 (d, 1H, CH, J= 9.1 Hz), 5.07 (d, 1H, CH, J= 9.1 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.46-3.32 (m, 3H, CH₂,CH), 1.792 (s, 3H, Me), 1.788 (s, 3H, Me), 1.40 (d, 3H, Me, J= 6.6 Hz), 1.38 (d, 3H, Me, J= 6.7 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 153.2, 153.1, 147.0, 132.7, 131.4, 128.2(+), 127.60(+), 127.57(+), 126.9(+), 125.5(-), 124.4(+), 113.9(+), 106.0(+), 104.8(+), 92.6(+), 89.1, 55.2(+), 45.59(+), 45.57(+), 45.09(-), 45.02(+), 29.2(+), 17.6(+).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο.



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d.d, 1H, J_1 = 1 Hz, J_2 = 8 Hz), 7.59 (d, 1H, CH, J = 2.1 Hz), 7.43-7.00 (m, 5H, αρωματικά), 6.72 (d, 1H, J = 1.25 Hz), 5.17 (d, 1H, CH, J = 9 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.60 (d, 1H, CH, J = 3.25 Hz), 3.58-3.49 (m, 1H, CH), 1.46 (d, 3H, Me, J = 7 Hz).

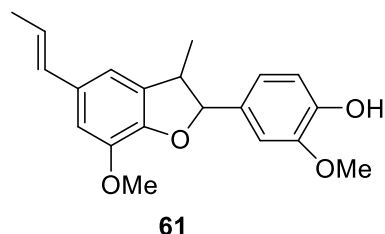
5.4.14 Διμερισμός της ισοευγενόλης.



PIDA: Διακετοξυιωδοβενζόλιο

Διάλυμα διακετοξυιωδοβενζολίου (0.48 g σε 20 ml CH_2Cl_2) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα ισοευγενόλης (0.82 g σε 20 ml CH_2Cl_2). Το προκύπτον κίτρινο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Έπειτα ξαναπροσθέτουμε στάγδην 0.48 g διακετοξυιωδοβενζόλιο διαλυμένα σε 20 ml CH_2Cl_2 . Προσθέτουμε 0.50 g NaHCO_3 και ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel, CH_2Cl_2). Η ένωση **61** ταυτοποιείται ως (E)-2-μεθοξυ-4-(7-μεθοξυ-3-μεθυλο-5-(προπ-1εν-1υλ)-2,3-διυδροβενζοφουραν-2υλ)φαινόλη.

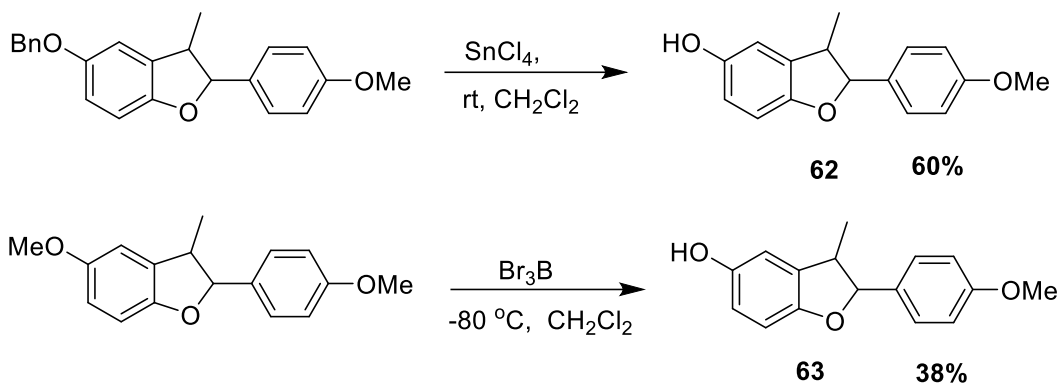
(E)-2-μεθοξυ-4-(7-μεθοξυ-3-μεθυλο-5-(προπ-1εν-1υλ)-2,3-διυδροβενζοφουραν-2υλ)φαινόλη



$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (s, 1H, αρωματικό), 6.98-6.87 (m, 2H, αρωματικά), 6.79 (d, 2H, αρωματικά, J = 5.1 Hz), 6.37 (d.d, 1H, CH, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 15.7 Hz), 6.11 (q.d, 1H, CH, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 13.0 Hz), 5.65 (s, OH), 5.10 (d, 1H, CH, J = 9.4 Hz), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.51-3.39 (m, 1H, CH), 1.88 (d.d, 1H, 3H, Me, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 6.6 Hz), 1.38 (d, 3H, Me, J = 6.8 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 146.6, 146.5,

145.7, 144.0, 133.2, 132.2, 132.0(+), 130.9, 123.4(+), 119.8(+), 114.0(+), 113.2(+), 109.2(+), 108.8(+), 93.7(+), 55.9(+), 55.8(+), 45.5(+), 18.3(+), 17.4(+).

5.4.15 Αποπροστασία μέθυλο- και βένζυλο-ομάδας από διυδροβενζοφουρανικά παράγωγα.



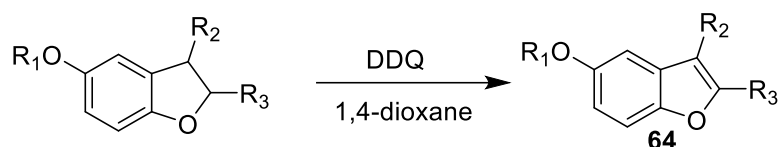
Αποπροστασία βενζυλομάδας.

Μίγμα 5-βενζυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουρανίου (0.14 g, 0.4 mmol), και τετραχλωριούχου κασσιτέρου (0.31 g, 1.2 mmol) διαλύονται σε 5 ml ξηρό CH₂Cl₂. Το προκύπτον σκούρο διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 40 λεπτά. Στη συνέχεια απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂). Ταυτοποιούμε την ένωση **62** ως **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη**.

Αποπροστασία μεθυλομάδας.

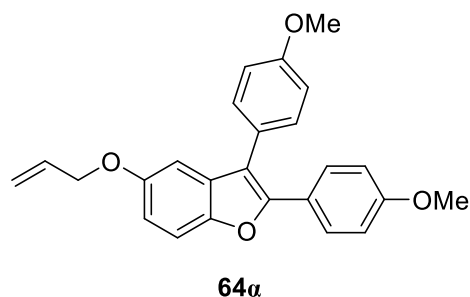
5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο (0.3 g, 1.2 mmol) διαλύεται σε 10 ml ξηρό CH₂Cl₂ στους -80 °C. Στη συνέχεια προσθέτουμε περίπου 2 ml Br₃B και το προκύπτον μαύρο διάλυμα αναδεύεται σε -80 °C για 30 λεπτά και αφήνεται στην ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 15 ώρες. Έπειτα το Br₃B που έχει απομείνει εξουδετερώνεται με νερό, εκχειλίζουμε απομονώνοντας την οργανική φάση, ξηραίνεται με MgSO₄ και απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂/EtOAc) και ταυτοποιείται το προϊόν **63** ως **2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλη**.

5.4.16 Αρωματοποίηση



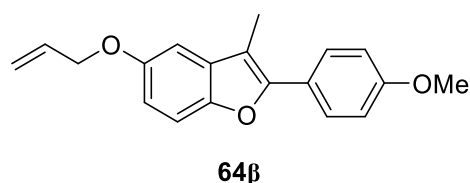
Μίγμα διϋδροβενζοφουρανίου και DDQ σε αναλογία mol 1:2, διαλυμένα σε 5 ml 1,4-διοξάνιο και σε σφαιρική φιάλη η οποία είναι εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, βράζεται για 5-10 λεπτά. Στη συνέχεια απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel, CH₂Cl₂). Ταυτοποιούμε τις ενώσεις **64α-64ι**.

5-(αλλυλοξυ)-2,3-δις(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουράνιο



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.60-7.57 (m, 2H, αρωματικά), 7.43-7.39 (m, 3H, αρωματικά), 7.04-7.00 (m, 2H, αρωματικά), 6.94-6.92 (m, 2H, αρωματικά), 6.87-6.84 (m, 2H, αρωματικά), 6.16-6.00 (m, 1H, CH), 5.42 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.6 Hz, J₂= 17.3 Hz), 5.28 (d.d, 1H, CH₂, J₁= 1.4 Hz, J₂= 10.4 Hz), 4.54-4.52 (m, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 159.5, 158.9, 155.0, 151.3, 148.8, 133.4(+), 131.0, 130.7(+), 128.2(+), 125.1, 123.4, 117.4(-), 115.7, 114.4(+), 113.8(+), 113.4, 111.2(+), 103.5(+), 69.6(-), 55.18(+), 55.15(+).

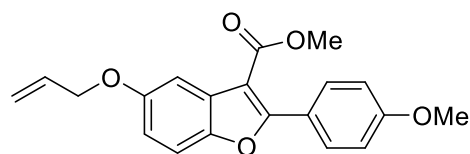
5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουράνιο



IR (neat): 2365, 2253, 1798, 1720, 1553, 1452, 1153, 802 cm⁻¹. ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.75-7.71 (m, 2H, αρωματικά), 7.35 (d, 1H, αρωματικά, J=8.8 Hz), 7.03-6.98 (m, 3H, αρωματικά), 6.90 (d.d, 1H, αρωματικό, J₁=2.5 Hz, J₂=8.8 Hz), 6.20-6.05 (m, 1H, CH), 5.46 (d.d, 1H, CH₂, J₁=1.6 Hz, J₂=17.3 Hz), 5.32 (d.d, 1H, CH₂, J₁=1.4 Hz, J₂=10.4 Hz), 4.62-4.60 (m, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.41 (s, 3H, Me). ¹³CNMR (62.5 MHz,

CDCl_3): δ = 159.3, 154.7, 151.7, 148.7, 133.6(+), 131.8, 128.0(+), 124.2, 117.5(-), 114.1(+), 113.0(+), 111.2(+), 109.8, 103.2(+), 69.8(-), 55.3(+), 9.4(+).

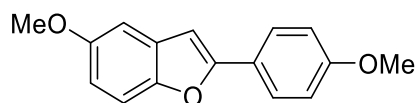
Μεθυλο-5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-βενζοφουρανικός-3-μεθυλεστέρας



64γ

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.02-7.98 (m, 2H, αρωματικά), 7.52 (d, 1H, αρωματικά, J =2.6 Hz), 7.39 (d, 1H, αρωματικά, J =8.9 Hz), 7.02-6.99 (m, 2H, αρωματικά), 6.98-6.93 (m, 1H, αρωματικό), 6.20-6.05 (m, 1H, CH), 5.47 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 =1.5 Hz, J_2 =17.3 Hz), 5.33 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 =1.2 Hz, J_2 =10.5 Hz), 4.63-4.61 (m, 2H, CH_2), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, Me). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 164.4, 161.4, 161.2, 155.7, 148.4, 133.2(+), 131.0(+), 128.0, 121.8, 117.8(-), 114.3(+), 113.6(+), 111.7(+), 107.4, 106.3(+), 69.6(-), 55.3(+), 51.5(+).

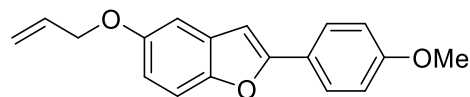
5-μεθοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουράνιο



64δ

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.80-7.76 (m, 2H, αρωματικά), 7.39 (d, 1H, αρωματικά, J =8.9 Hz), 7.03-7.02 (m, 1H, αρωματικό), 6.96-6.70 (m, 2H, αρωματικά), 6.88-6.83 (m, 2H, αρωματικά), 3.865 (s, 3H, OMe), 3.856 (s, 3H, OMe). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 160.4, 159.8, 156.8, 155.9, 149.6, 126.9, 126.2(+), 123.3, 114.1(+), 112.2(+), 111.3(+), 103.1(+), 99.8(+), 55.8(+), 55.3(+).

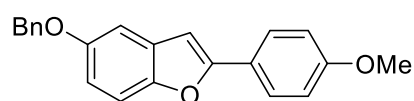
5-αλλυλοξυ-2-(4-μεθοξυφαινυλο)βενζοφουράνιο



64ε

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.63 (m, 2H, αρωματικά), 7.28-7.24 (m, 1H, αρωματικά), 6.98-6.85 (m, 4H, αρωματικά), 6.68-6.66 (m, 1H), 6.18-6.03 (m, 1H, CH), 5.49-5.30 (m, 2H, CH_2), 4.56-4.55 (m, 2H, CH_2), 3.87 (m, 1H, OMe). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 160.6, 157.1, 155.4, 149.2, 133.2(+), 130.2(+), 126.6(+), 122.3, 117.7(-), 114.4(+), 114.3(+), 111.9(+), 104.6(+), 100.7(+), 69.9(-), 55.3(+).

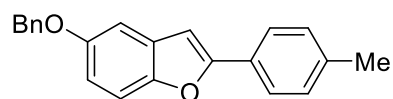
5-(βενζυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουράνιο



64ζ

$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.75-7.72 (m, 2H, αρωματικά), 7.51-7.48 (m, 2H, αρωματικά), 7.45-7.35 (m, 4H, αρωματικά), 7.07-7.06 (m, 1H, αρωματικά), 7.04-6.99 (m, 2H, αρωματικά), 6.96 (d.d, 1H, αρωματικά, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 8.8 Hz), 5.14 (s, 2H, CH_2 , J_1 = 2.5 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.41 (s, 3H, Me). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 159.2, 154.9, 151.7, 148.7, 137.3, 131.8, 128.4(+), 128.0(+), 127.8(+), 127.4(+), 124.1, 114.0(+), 113.0(+), 111.1(+), 109.7, 103.3(+), 70.9(-), 55.2(+), 9.4(+).

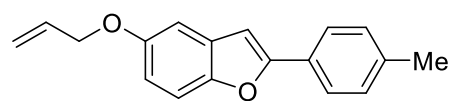
5-(βενζυλοξυ)-2-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο



64η

IR (Neat): 3057, 3034, 2914, 2366, 1610, 1472, 1450, 1213, 1034, 802 cm^{-1} . $^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.75-7.72 (m, 2H, αρωματικά), 7.49-7.36 (m, 5H, αρωματικά), 7.26-7.23 (m, 2H, αρωματικά), 7.11 (d, 1H, αρωματικά, J = 2.5 Hz), 6.95 (d.d, 1H, αρωματικά, J_1 = 2.5 Hz, J_2 = 8.8 Hz), 6.90 (s, 1H, CH), 5.04 (s, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, Me). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 156.9, 155.1, 149.8, 138.4, 137.2, 129.8, 129.4(+), 128.4(+), 127.8(+), 127.7(+), 127.4(+), 124.7(+), 113.4(+), 111.4(+), 104.6(+), 100.6(+), 70.8(-), 21.3(+).

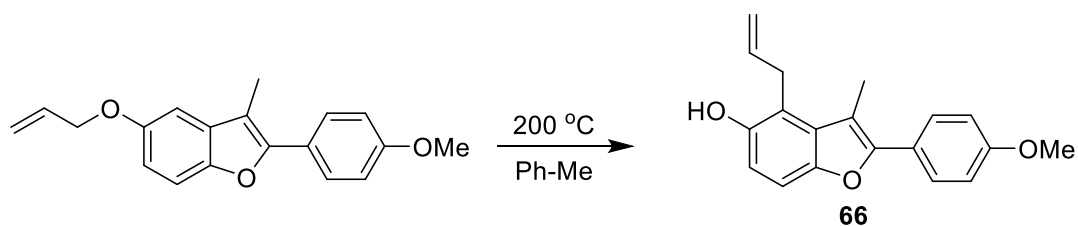
5-(αλλυλοξυ)-2-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο



64θ

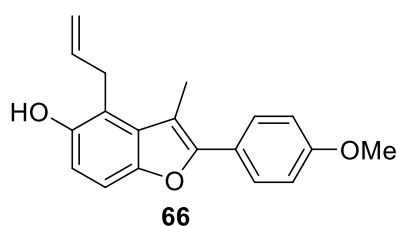
$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.76-7.73 (m, 2H, αρωματικά), 7.40 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.27-7.24 (m, 2H, αρωματικά), 7.05 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.93-6.89 (m, 2H, αρωματικά), 6.19-6.04 (m, 1H, CH), 5.46 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 17.6 Hz), 5.31 (d.d, 1H, CH_2 , J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 10.5 Hz), 4.60-4.57 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, Me). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 156.9, 154.9, 149.8, 138.4, 133.5(+), 129.8, 129.4(+), 127.7, 124.7(+), 117.4(-), 113.2(+), 111.4(+), 104.5(+), 100.6(+), 69.6(-), 21.3(+).

Παρασκευή 4-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)βενζοφουρανο-5-όλης



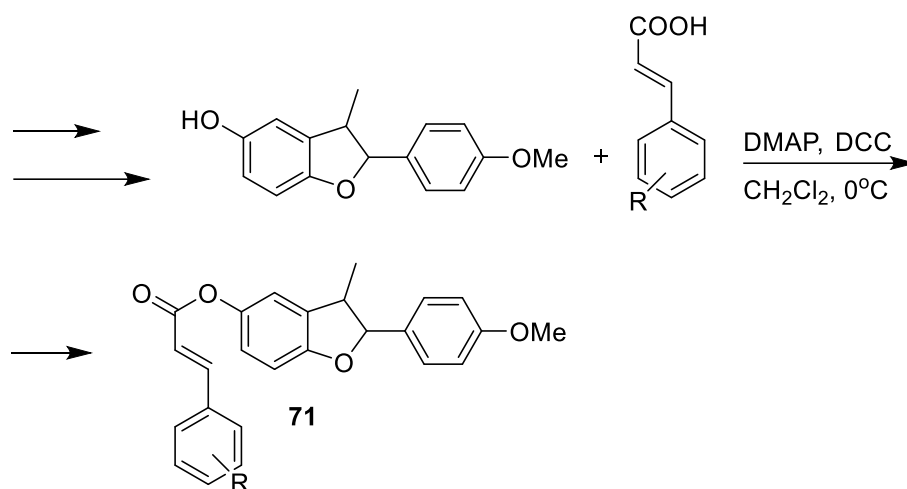
Σε φιαλίδιο με βιδωτό πώμα τοποθετούμε διάλυμα 5-(αλλυλοξυ)-2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλοβενζοφουρανίου σε 3 ml τολουόλιο. Το μίγμα βράζεται για 24 ώρες. Στη συνέχεια ακολουθεί χρωματογραφία στήλης (flash silica gel), χρησιμοποιώντας σαν διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο και μίγμα διχλωρομεθανίου-οξικού αιθυλεστέρα. Μετά τη συλλογή των κλασμάτων απομακρύνουμε τον διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και ταυτοποιείται η ένωση **66** ως 4-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)βενζοφουρανο-5-όλη.

4-αλλυλο-3-μεθυλο-2-(π-τολυλο)βενζοφουρανο-5-όλη.



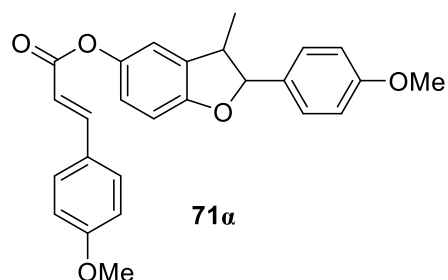
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.66-7.62 (m, 2H, αρωματικά), 7.24 (d, 1H, αρωματικό, $J=8.6$ Hz), 7.03-6.99 (m, 2H, αρωματικά), 6.80 (d, 1H, αρωματικό, $J=8.6$ Hz), 6.21-6.06 (m, 1H, CH), 5.15 (d.d, 1H, CH_2 , $J_1=1.6$ Hz, $J_2=10.2$ Hz), 5.04 (d.d, 1H, CH_2 , $J_1=1.6$ Hz, $J_2=17.2$ Hz), 4.77 (s, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.81-3.79 (m, 2H, CH_2), 2.51 (s, 3H, Me). $^{13}\text{C NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 159.4, 152.3, 149.4, 149.1, 136.5(+), 129.6, 129.0(+), 123.8(+), 117.0, 115.8(-), 113.9(+), 112.9(+), 110.3, 109.4(+), 55.2(+), 29.7(+), 11.2(+)

5.4.17 Παρασκευή πρόδρομων ενώσεων για περαιτέρω σύνθεση κουμαρινικών παραγώγων.¹¹²



Μίγμα 2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράνιο-5-όλης, υποκατεστημένου ακρυλικού οξέος και DMAP αναδεύεται στους 0 °C για 5 λεπτά. Στη συνέχεια προσθέτουμε DCC και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για τρεις ώρες. Η αναλογία των ισοδυνάμων φαινόλης, οξέος, βάσης και DCC είναι κάθε φορά 1:1:0.1:1 αντίστοιχα. Διηθούμε και το υγρό υπόλειμμα οξινίζεται με αραιό HCl. Ακολουθεί εκχέλιση κάνοντας μικρές πλύσεις με CH₂Cl₂ και νερό και η οργανική φάση ξηραίνεται με MgSO₄. Απομακρύνουμε τον διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται (flash silica gel) χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο και μίγμα διχλωρομεθανίου-οξικού αιθυλεστέρα. Ταυτοποιούνται οι ενώσεις **71α-71ζ**.

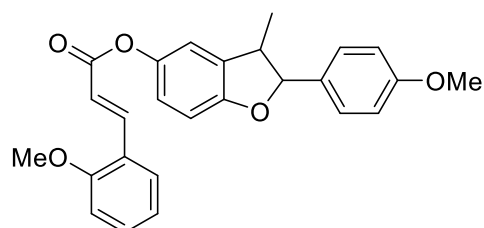
2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)ακρυλεστέρας



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 7.84 (d, 1H, CH, J= 15.8 Hz), 7.56-7.53 (m, 2H, αρωματικά), 7.40-7.37 (m, 2H, αρωματικά), 6.96-6.82 (m, 7H, αρωματικά), 6.49 (d, 1H, CH, J= 15.8 Hz), 5.15 (d, 1H, CH, J= 9.5 Hz), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.54-3.42 (m, 1H, CH), 1.40 (d, 3H, Me, J= 6.75 Hz). ¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ= 166.2, 161.6, 159.6, 156.6, 145.9(+), 144.6, 133.0, 132.2, 129.9(+), 127.6(+),

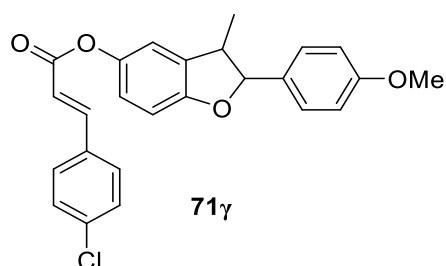
126.9, 121.0(+), 117.2(+), 114.7(+), 114.3(+), 113.9(+), 109.4(+), 92.9(+), 55.3(+), 55.2(+), 45.4(+), 17.3(+).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(2-μεθοξυφαινυλο)ακρυλεστέρας



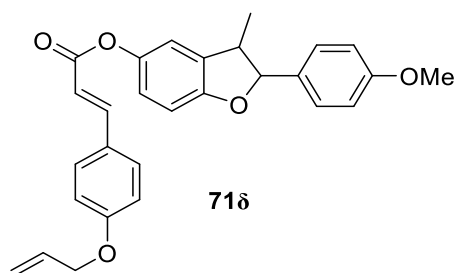
$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 (d, 1H, CH, J = 15.8 Hz), 7.56-7.53 (m, 2H, αρωματικά), 7.40-7.37 (m, 2H, αρωματικά), 6.96-6.82 (m, 7H, αρωματικά), 6.49 (d, 1H, CH, J = 15.8 Hz), 5.15 (d, 1H, CH, J = 9.5 Hz), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.54-3.42 (m, 1H, CH), 1.40 (d, 3H, Me, J = 6.75 Hz).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(4-χλωροφαινυλο)ακρυλεστέρας



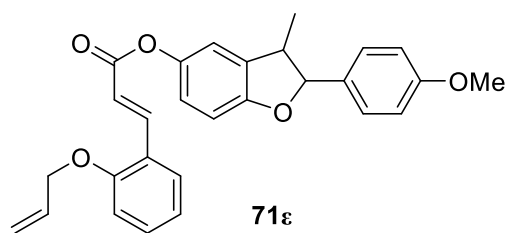
$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, 1H, CH, J = 16.0 Hz), 7.56-7.53 (m, 2H, αρωματικά), 7.40-7.37 (m, 2H, αρωματικά), 6.97-6.84 (m, 5H, αρωματικά), 6.61 (d, 1H, CH, J = 15.9 Hz), 5.16 (d, 1H, CH, J = 9.2 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.48 (quintet, 1H, CH, J =7.2 Hz), 1.40 (d, 3H, Me, J = 6.7 Hz). $^{13}\text{CNMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 165.4, 159.7, 156.8, 144.8(+), 144.5, 136.5, 133.1, 132.6, 132.2, 129.4(+), 129.2(+), 127.6(+), 120.9(+), 117.9(+), 117.1(+), 114.0(+), 109.5(+), 93.0(+), 55.2(+), 45.3(+), 17.3(+).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(4-αλλυλοξυφαινυλο)ακρυλεστέρας



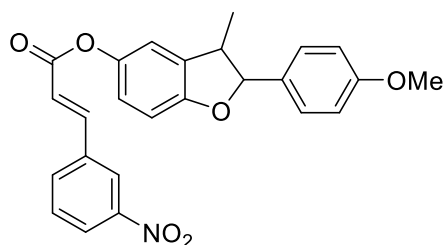
$^1\text{HNMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (d, 1H, CH, J = 16.0 Hz), 7.54-7.35 (m, 4H, αρωματικά), 6.96-6.84 (m, 7H, αρωματικά), 6.61 (d, 1H, CH, J = 15.9 Hz), 6.13-5.98 (m, 1H, CH), 5.46-5.29 (m, 2H, CH_2), 5.14 (d, 1H, CH, J =9.2 Hz), 4.59-4.57 (m, 2H, CH_2), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.53-3.41 (m, 1H, CH), 1.40 (d, 3H, Me, J = 6.7 Hz).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(2-αλλυλοξυφαινυλο)ακρυλεστέρας



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 8.25 (d, 1H, CH, J= 16.1 Hz), 7.55 (d.d, 1H, αρωματικά, J₁= 1.3 Hz, J₂= 7.6 Hz), 7.41-7.38 (m, 3H, αρωματικά), 7.04-6.87 (m, 6H, αρωματικά), 6.76 (d, 1H, CH, J= 16.1 Hz), 6.19-6.04 (m, 1H, CH), 5.47 (d.d, 1H, CH₂, J₁=1.3 Hz, J₂= 17.2 Hz), 5.34 (d.d, 1H, CH₂, J₁=1.3 Hz, J₂= 10.5 Hz) 5.17 (d, 1H, CH, J=9.3 Hz), 4.67-4.65 (m, 2H, CH₂), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.49 (quintet, 1H, CH, J= 7.4 Hz), 1.40 (d, 3H, Me, J= 6.8 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ= 166.4, 159.7, 157.4, 156.6, 144.7, 141.7(+), 133.0, 132.7(+), 132.2, 131.7(+), 129.1(+), 127.6(+), 123.4, 121.0(+), 120.9(+), 117.8(-), 117.2(+), 114.0(+), 112.5(+), 109.4(+), 93.0(+), 69.1(-), 55.2(+), 45.4(+), 17.3(+).

2-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-μεθυλο-2,3-διυδροβενζοφουράν-5-υλ-(E)-3-(3-νιτροφαινυλο)ακρυλεστέρας



¹HNMR (250 MHz, CDCl₃): δ= 8.44 (s, 1H, αρωματικό) 8.25 (d.d, 1H, αρωματικό, J₁= 1.1 Hz, J₂=8.1 Hz), 7.92-7.74 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H, αρωματικά), 7.39-7.35 (m, 2H, αρωματικά), 6.97-6.82 (m, 6H, αρωματικά), 6.76 (d, 1H, CH, J= 16.0 Hz), 5.15 (d, 1H, CH, J= 9.2 Hz), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.47 (quintet, 1H, CH, J=7.3 Hz), 1.40 (d, 3H, Me, J= 7.0 Hz). **¹³CNMR (62.5 MHz, CDCl₃):** δ= 165.1, 159.6, 156.8, 148.6, 144.3, 143.3(+), 135.8, 133.7(+), 133.2, 132.1, 130.0(+), 127.6(+), 124.7(+), 122.5(+), 120.8(+), 120.5(+), 117.0(+), 114.0(+), 109.5(+), 93.0(+), 55.2(+), 45.3(+), 17.3(+)

Αναφορές

- 1) McMurry J. Οργανική Χημεία, Τόμος.
- 2) Halford, B. (9 October **2006**). "The World According to Rick". Chemical & Engineering News 84 (41): 13.
- 3) J. R. Heath , Q. Z., S. C. O'Brien , R. F. Curl , H. W. Kroto , R. E. Smalley, The formation of long carbon chain molecules during laser vaporization of graphite. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, **109** (2), 359–363.
- 4) H. W. Kroto, J. R. H., S. C. O'Brien, R. F. Curl & R. E. Smalley, C60: Buckminsterfullerene. *Nature* **1985**, **318**, 162-163.
- 5) Ιωάννου, Ε., Φουλλερένια: τέχνη και επιστήμη. Χημικά Χρονικά Μάιος **2010**, 72 (4), 8-9.
- 6) W. Krätschmer, L. D. L., K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, Solid C60: a new form of carbon. *Nature* **1990**, 347, 354-358.
- 7) Ph. Gerhardt, S. L., K. H. Homann, Polyhedral carbon ions in hydrocarbon flames. *Chem. Phys. Lett.* **1987**, 137 (4), 306-310.
- 8) SYNTHESIS OF FULLERENES AND FULLERENIC NANOSTRUCTURES IN A LOW-PRESSURE BENZENE/OXYGEN DIFFUSION FLAME
- 9) Roger Taylor, G. J. L., Harold W. Kroto & David R. M. Walton, Formation of C60 by pyrolysis of naphthalene. *Nature* **1993**, 366, 728-731.
- 10) Hirsch A., *Synthesis*, **1995**, 895
- 11) Diwan, Parag, and Bharadwaj, Ashish, **2005**, "The nanoscope, Encyclopedia of Nano science and Nanotechnology", Vol. **1**, pp. 250-276.
- 13) David W. I. F., Ibberom R. W., Mathewman J. C. Prassides K., Dennis T. J. S., Hare J. P., Crotto H., Taylor R., Walton D. R. M. *Nature*, **1991**, 353, 147
- 12) Schmalz G. T., Seitz W., Klein J. D., Hite E. G., *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, 130, 203
- 14) R. S. Ruoff, The bulk modulus of C60 molecules and crystals: a molecular mechanics approach, *Applied Physics Letters*, Vol 59, pp. 1555-1557, **1991**.
- 15) Fullerenes and their applications in science and technology., Introduction to nanotechnology Spring **2013**
- 16) Solubility of C₆₀ in a Variety of Solvents - R. S. Ruoff, Doris S. Tse, Ripudaman Malhotra, and Donald C. Lorents., *J. Phys. Chem.* **1993**, **97**, 3379-3383

- 17)** Roger Taylor, Jonathan P. Hare, Ala' K. Abdul-Sada and Harold W. Kroto., Isolation, Separation and Characterisation of the Fullerenes C₆₀ and C₇₀: The Third Form of Carbon.
- 18)** *Synthesis of 6,9,12,15,18-pentamethyl-1,6,9,12,15,18-hexahydro(c₆₀-ih)[5,6]fullerene. Org. Synth. 83: 80. 2006.*
- 19)** Iwashita, A., Matsuo, Y., Nakamura, E. (2007). "AlCl₃-Mediated Mono-, Di-, and Trihydroarylation of [60]Fullerene". *Angewandte Chemie International Edition* **46** (19): 3513–6.
- 20)** Craig C. Henderson, P. A. C., C₆₀H₂: Synthesis of the Simplest C₆₀ Hydrocarbon Derivative. *Science* **1993**, 259, 1885-1887.
- 21)** Hawkings J. M., Lewis T. A., Loren S. D., Meyer A., Heath R. L., Shibato Y., Saykally R. J., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6250
- 22)** Synthesis and characterization of dichlorocarbene adducts of C₆₀ Minoru Tsuda, Takayuki Ishida, Takashi Nogami, Sadamu Kurono, Mamoru Ohashi *Tetrahedron Letters* Volume 34, Issue 43, 22 October **1993**, Pages 6911–6912
- 23)** K. Komatsu, A. Kagayama, Y. Murata, N. Sugita, K. Kobayashi, S. Nagase, and T.S.M. Wan, *Chem. Lett.*, **1993**, 2163.
- 24)** T. Akasaka, W. Ando, K. Kobayashi, and S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1605.
- 25)** X. Zhang, A. Romero, and Ch.S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11024.
- 26)** S.R. Wilson, Y. Wu, N.A. Kaprinidis, D.I. Schuster, and C.J. Welch, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6548
- 27)** X. Zhang, M. Willems, and Ch. S. Foote, *Tetr. Lett.*, **1993**, 34, 8187.
- 28)** M. Maggini, G. Scorrano and M. Prato (1993). "Addition of azomethine ylides to C₆₀: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines". *J. Am. Chem. Soc.* **115** (21): 9798–9799.
- 29)** Maggini M., Scorrano G., Prato M., *Synlett.*, **2003**, 768.
- 30)** Tagmatarihis N., Prato M., *Synlett.*, **2003**, 768.
- 31)** H. Irngartiner, C.-M. Kohler, U. Huber-Patz, and W. Kratchmer, *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 581.
- 32)** T. Akasaka, W. Ando, K. Kobayashi, and S. Nagase, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10366.
- 33)** Wudl F., Hirsch A., Khemani K. C., Suzuki T., Allemand P. M., Koch A., Eckert E., Sradov G., Webb H. M., *ACS Symp. Ser.*, **1992**, 481, 161.
- 34)** Minoru Tsuda, T. I., Takashi Nogami, Sadamu Kurono, Mamoru Ohashi, Isolation and characterization of Diels–Alder adducts of C₆₀ with anthracene and cyclopentadiene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, (16), 1296-1298.

- 35)** Synthesis and Characterization of a C₆₀-Pentacene Monoadduct - James Macka & Glen P. Millera
- 36)** P. Belik, A. Gugel, J. Spickerman, and K. Mullen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1993,32,78.
- 37)** Reaction mechanism for the photopolymerization of solid fullerene C₆₀ - Ping Zhou, Zheng-Hong Dong, A.M. Rao and P.C. Eklund
- 38)** Badamshina, E. R.; Gafurova, M. P. *Polym. Sci., Ser. B* **2008**, 50, 215.
- 39)** Fullerene Polymers: Synthesis, Properties and Applications; Martín, N., Giacalone, F., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & KGaA: Weinheim, Germany, **2009**
- 40)** Manolis D. Tzirakis., Michael Orfanopoulos., *Radical Reactions of Fullerenes: From Synthetic Organic Chemistry to Materials Science and Biology.*, American Chemical Society., **2013**
- 41)** Partha, R.; Conyers, J. L. *Int. J. Nanomed.* **2009**, 4, 261.
- 42)** Anilkumar, P.; Lu, F.; Cao, L.; Luo, P. G.; Liu, J.-H.; Sahu, S.;Tackett, K. N., II; Wang, Y.; Sun, Y.-P. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 2045.
- 43)** Chen, Z.; Mao, R.; Liu, Y. *Curr. Drug Metab.* **2012**, 13, 1035.
- 44)** Coldham, Iain; Hufton, Richard (**2005**). "Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides". *Chemical Reviews* **105** (7): 2765–2809.
- 45)** Padwa, Albert; Pearson, William H.; Harwood, L. M.; Vickers, R. J. (**2003**). "Chapter 3. Azomethine Ylides". *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*
- 46)** Adrio, Javier; Carretero, Juan C. (**2011**). Novel dipolarophiles and dipoles in the metal-catalyzed enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide. *Chemical Communications* (24): 6784–6794.
- 47)** Dauban, Philippe; Malik Guillaume (**2009**). A Masked 1,3-Dipole Revealed from Aziridines. *Angewandte Chemie International Edition* (48): 9026–9029.
- 48)** Huisgen, Rolf; Scheer, Wolfgang; Huber, Helmut (1967). Stereospecific Conversion of cis-trans Isomeric Aziridines to Open-Chain Azomethine Ylides. *Journal of the American Chemical Society* 1753–1755
- 49)** Banks, Harold D. (2010). "Torquoselectivity Studies in the Generation of Azomethine Ylides from Substituted Aziridines". *Journal of Organic Chemistry* **75** (8): 2510–2517.
- 50)** Huie, Edward (**1983**). Intramolecular [3 + 2] cycloaddition routes to carbon-bridged dibenzocycloheptanes and dibenzazepines. *Journal of Organic Chemistry* (18): 2994–2997.
- 51)** Zhang, Xumu; Malati Raghunath; Wenzhong Gao (**2005**). Cu(I)-Catalyzed Highly Exo-selective and Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with Acrylates. *Organic Letters* (19): 4241–4244.
- 52)** Fukuzawa, Shin-ichi; Ichiro Oura; Kenta Shimizu; Kenichi Ogata (**2010**). Highly Endo-Selective and Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide

with α -Enones Catalyzed by a Silver(I)/ThioClickFerrophos Complex. *Organic Letters* **12** (8): 1752–1755.

53) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). *Cycloaddition*. **2014**

54) R. Huisgen - Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions & 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future

55) Harju & Jari Yli-Kauhaluoma-Recent advances in 1,3-dipolar cycloaddition reactions on solid supports

56) Tufariello, J. J.; Ali, S. A.; Klingele, H. O. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4213.

57) Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Org. React.* **2001**, *57*, 327.

58) Tamura, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Kita, Y. *Synthesis* **1989**, 126.

59) Prakash, O.; Tanwar, M. P.; Goyal, S.; Pahuja, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6519.

60) Pelter A., Ward R. S., Two-electron phenolic oxidations using phenyliodonium dicarboxylates. *Tetrahedron* **57** (2001) 273±282

61) (a) Swenton, J. S.; Callinan, A.; Chen, Y.; Rohde, J. J.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1267–1274; (b) Pelter, A.; Hussain, A.; Smith, G.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3879–3916; (c) Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625–6633.

62) (a) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684–3691; (b) Tohma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345–352; (c) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797–10815.

63) IUPAC introduced the 'lambda nomenclature' (λ n) in 1983 as a means to describe the bonding of a heteroatom in a nonstandard valence state (n). Iodine's standard valence state is 1. Thus, λ^3 -iodane and λ^5 -iodane refer to organoiodides in the +3 and +5 oxidation state, respectively. See: Powell, W. H. *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769–778.

64) A. M. Harned., Asymmetric oxidative dearomatizations promoted by hypervalent iodine(III) reagents: an opportunity for rational catalyst design., *Tetrahedron Letters* **55** (2014) 4681–4689

65) Fox, A. R.; Pausacker, K. H. *J. Chem. Soc.* **1957**, 295.

66) Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1119.

67) Felpin, F.-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 409–412.

68) Kurti, L.; Sazilagyi, L.; Antus, S.; Nogradi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2579.

69) Fleck, A. E.; Hobart, J. A.; Morrow, G. W. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 179.

70) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5477.

71) Kita, Y.; Yakura, T.; Tohma, H.; Kikuchi, K.; Tamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1119.

- 72)** Kita Y, Yakura T, Tohma H, Kikuchi K, Tamura Y. A synthetic approach to discorhabdin alkaloids: Hypervalent iodine oxidation of *p*-substituted phenol derivatives to azacarbocyclic spirodienones. *Tetrahedron Lett*, **1989**, **30**: 1119–1120.
- 73)** Kita Y, Takada T, Ibaraki M, Gyoten M, Mihara S, Fujita S, Tohma H. An intramolecular cyclization of phenol derivatives bearing aminoquinones using a hypervalent iodine reagent. *J Org Chem*, **1996**,
- 74)** Kita Y, Tohma H, Inagaki M, Hatanaka K, Kikuchi K, Yakura T. Hypervalent iodine oxidation of O-silylated phenol derivatives to azacarbocyclic spirodienones; synthetic approach to the anticancer marine alkaloid, discorhabdin C. *Tetrahedron Lett*, **1991**, **32**: 2035–2038
- 75)** Tohma H, Harayama Y, Hashizume M, Iwata M, Egi M, Kita Y. Synthetic studies on the sulfur-cross-linked core of antitumor marine alkaloid, discorhabdins: Total synthesis of discorhabdin A. *Angew Chem Int Ed*, **2002**, **41**: 348–350
- 76)** Claire Bru., C Thal, C Guillou., Concise Total Synthesis of (±)-Maritidine., *Org. Lett.*, **2003**, **5 (11)**, pp 1845–1846
- 77)** Tamura Y, Yakura T, Shirouchi Y, Haruta JI. Pummerer-type reactions of α -acylsulfides using phenyl iodosyl bis(trifluoroacetate). *Chem Pharm Bull*, **1986**, **34**: 1061–1066
- 78)**
- 79)** Wang SP, Gates BD, Swenton JS. A convergent route to dihydrobenzofuran neolignans via a formal 1,3-cycloaddition to oxidized phenols. *J Org Chem*, **1991**, **56**: 1979–1981
- 80)** Gates BD, Dalidowicz P, Tebben A, Wang SP, Swenton JS. Mechanistic aspects and synthetic applications of the electrochemical and iodobenzene bis(trifluoroacetate) oxidative 1,3-cycloadditions of phenols and electron-rich styrene derivatives. *J Org Chem*, **1992**, **57**: 2135–2143
- 81)** Juhász L, Kürti L, Antus S. Simple synthesis of benzofuranoid neolignans from *myristica fragrans*. *J Nat Prod*, **2000**, **63**: 866–870
- 82)** Burgett AWG, Li QY, Wei Q, Harran PG. A concise and flexible total synthesis of (-)-diazonamide A. *Angew Chem Int Ed*, **2003**, **42**: 4961–4966
- 83)** Bérard D, Jean A, Canesi S. Novel formal [2+3] cycloaddition between substituted phenols and furan. *Tetrahedron Lett*, **2007**, **48**: 8238–8241
- 84)** Bérard D, Giroux MA, Racicot L, Sabot C, Canesi S. Intriguing formal [2+3] cycloaddition promoted by a hypervalent iodine reagent., *Tetrahedron*, **2008**, **64**: 7537–7544
- 85)** Guérard KC, Sabot C, Beaulieu MA, Giroux MA, Canesi S. ‘Aromatic ring umpolung’, a rapid access to the main core of several natural products. *Tetrahedron*, **2010**, **66**: 5893–5901
- 86)** ZHENG ZiSheng, ZHANG-NEGRERIE Daisy, DU YunFei, & ZHAO Kang, The applications of hypervalent iodine(III) reagents in the constructions of heterocyclic

compounds through oxidative coupling reactions, *SCIENCE CHINA Chemistry*, **2014** Vol.57 No.2: 189–214.

87) H. Alexander, *Ber.*, **25**, 2409 (1892).

88) A. Mustafa, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. **29**, p. 143, A. Weissberger, E. C. Taylor, eds. John Wiley & Sons, Inc., New York, **1974**.

89) L. Claisen and F. Kremers, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **418**, 69 (1919).

90) C. O. Guss, H. R. Williams and L. H. Jules, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1257 (1951).

91) R. W. Jackson and W. F. Short, *J. Chem. Soc.*, 513 (1937).

92) S. Yamaguchi, S. Muro, M. Kobayashi, M. Miyazawa and Y. Hirai, *J. Org. Chem.*, **68**, 6274 (2003).

93) R. S. Ward., *Chem. Soc. Rev.*, **11**, 75 (1982).

94) H.-Q. Yin, B.-W. Lee, Y.-C. Kim, D.-H. Sohn and B.-H. Lee, *Arch. Pharm. Res.*, **27**, 919 (2004)

95) C. López-Sánchez., M. Álvarez-Corral., L. Jiménez-González., M. Muñoz-Dorado, [Rodríguez-García.](#), Rh(II)-catalyzed enantioselective synthesis of acuminatin through a C–H insertion reaction of a non-stabilized carbenoid, *Tetrahedron.*, Volume **69**, Issue 26, 1 July **2013**.

96) D. A. Home, Kenichi Yakushijin., G. Btichi., Biomimetic synthesis of the neolignans kadsurenone, denudatin B, O-methyl-liliflodione, and liliflol B., *Tetrahedron Letters* **40** (1999) 5443-5447.

97) Johnson, G.; Sunderwirth, S. G.; Gibian, H.; Coulter, A. W.; Gassner, F. X. *Phytochemistry* **1963**, **2**, 145–150.

98) Kelley, C. J.;Harruff,R. C.; Carmack, M. J. *Org. Chem.* 1976, **41**, 449–455. (b)Kelley, C. J.;Mahajan, J.R.; Brooks,L.C.;Neubert, L.A.; Breneman,W. R.; Carmack, M. *J. Org. Chem.* **1975**, **40**, 1804–1815.

99) Wagner, H.; Whittmann, D.; Schafer, W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, **8**, 547–550.

100) Chen, L.; Wang, W.-Y.; Wang, Y.-P. *Acta Pharm. Sinica* **2009**, **30**, 1245–1252.

102) O. Tsuge, S. Kanemasa (1989). "Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry". *Advances in Heterocyclic Chemistry. Advances in Heterocyclic Chemistry* **45**: 231–349

103) Μ.Δ.Ε, Ε, Ιωάννου.; Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, **2007**

104) Μ.Δ.Ε, Κ, Κωστηκιάδη.; Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, **2014**

105) Gunstone F.D, Fatty acid and lipid chemistry, *Blackie Academic and Professional*, London, **1996**

106) Εργαστηριακή εργασία Τσαούση Ε. **2007**

107) Foote C.S Photosensitized oxygenation and the role of singlet oxygen. *Accouts Chem Res* 1968.; 104 (b) Rawls H.R, Van Santen P.L, A possiblerole of singlet oxygen in the initiation of fatty acid autoxidation.; *J Am Oil Chem Soc* **1970**.

108) Yunxiu Chen, Jianfeg Huang, Bo Liu.; Shangai Institute of Organic Chemistry

- 109)** J. Laszlo Kurti, S. Anthus.; *J. Nat. Prod.* **2000**.
- 111)** H. Hiroshi, Y. Nishida, O. Hiroshi, M. Hiroshi, *Dep. Of, food, chem.*
- 112)** T. Kitamura, K. Otsubo, *J, of Org, Chem*, **2012**.
- 113)** Armarego, W. L. F, Perrin, D.D *Purification of Laboratory Chemicals*, 4rth Edittion, **1997**.
- 114)** Puasaker. K;; *J. Soc. Chem* **1953**
- 115)** J. Koo, J. Fish, M.S, G.N, Walker, *J. Blake, org synthesis*, **1963**

Περίληψη

Στη παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή μελετήθηκε η αντίδραση της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης διάφορου τύπου αζωμεθινικών υλιδίων στο C₆₀ και η αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης *παρα*-υποκατεστημένων φαινολών με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια.

Η σύνθεση των αζα-ετεροκυκλικών φουλλερενο-παραγώγων έγινε με σκοπό τη περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής βιολογικής και φαρμακευτικής τους δράσης καθώς μπορούν να δράσουν εν δυνάμει ως αντιοξειδωτικά. Αρχικά, μελετήθηκαν οι αντιδράσεις διαφόρων αζωμεθινικών υλιδίων χρησιμοποιώντας τα αμινοξέα γλυκίνη και σαρκοζίνη καθώς και τους εστέρες τους, ώστε να κατανοήσουμε τον μηχανισμό της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης και να επεξεργαστούμε τα αντίστοιχα φασματοσκοπικά δεδομένα. Στη συνέχεια διερευνήθηκε η ίδιου τύπου κυκλοπροσθήκη, θειο-υποκατεστημένων εστέρων της γλυκίνης με το C₆₀ με σκοπό να εισάγουμε στα αντίστοιχα φουλλερενο-παραγώγα την ομάδα του θείου, με σκοπό την περαιτέρω χημική τροποποίησή τους. Τέλος, συνθέσαμε αμίδια που προέρχονται από θειο-υποκατεστημένες ιμίνες της γλυκίνης και διερευνήθηκε η 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη αυτών στο C₆₀.

Ακολούθως, η μελέτη της οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης σε διάφορα συγγενικά συστήματα, έγινε για τη σύνθεση δίδρο και τετραδροβενζοφουρανικών συστημάτων τα οποία αποτελούν εν δυνάμει, δομικά συστατικά φυσικών προϊόντων. Αρχικά προστατεύοντας το ένα υδροξύλιο της υδροκινόνης διενεργούμε μια αντίδραση οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με ηλεκτρονιακά πλούσια αλκένια για τη σύνθεση διϋδροβενζοφουρανίων. Στη συνέχεια κατά τον ίδιο τρόπο συντέθηκαν τετραϋδροβενζοφουρανικά παράγωγα. Τέλος έγινε η προσπάθεια αρωματοποίησης κάποιων συστημάτων και η σύνθεση πρόδρομων ενώσεων κουμαρινικών παραγώγων.

Abstract

In this thesis we studied the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition, of several types of azomethine ylides to C₆₀ and the oxidative cycloaddition reaction of para-substituted phenols with electron-rich alkenes.

The synthesis of aza-heterocyclic fullerene derivatives was designed to further investigate the possible biological and pharmaceutical action and can act as potential antioxidants. Initially, the reactions of various azomethine ylides studied, using the amino acids glycine and sarcosine, and their esters, in order to understand the 1,3-dipolar cycloaddition mechanism and process the corresponding spectroscopic data. Then we investigated the same type cycloaddition, of sulfur-substituted glycine esters to the fullerene C₆₀ in order to introduce the corresponding fullerene derivatives of the sulfur group, with a view to further chemical modification. Finally, we managed to synthesize amides from thio-substituted imines of glycine and probed by the 1,3-dipolar cycloaddition of those in C₆₀.

Subsequently, the study of oxidative cycloaddition of various related systems, was investigated, in order to study the synthesis of dihydro and tetrahydro-benzofuran systems which are potent, structural components of natural products. Originally protecting a hydroxyl group of hydroquinone, we perform an oxidative cycloaddition reaction with electron rich alkenes for dihydrobenzofuran composition. Then in the same manner tetrahydrobenzofuran derivatives were synthesized. Finally the aromatization of some systems was reached, by using the well known compound DDQ, and synthesis of precursors derivatives of coumarins.