

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**  
**ΤΟΜΕΑΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ**

**Σύνθεση νέων παραγώγων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δινών και  
προσπάθεια σύνθεσης 3-υποκατεστημένων 1*H*-ινδολίων**

**Γκάλπινος Βασίλειος**  
**ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ**  
**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**  
**ΒΑΡΒΟΥΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**



## Περιεχόμενα

Πρόλογος και ευχαριστίες.....	7
Εισαγωγή.....	8
Ετεροκυκλικές ενώσεις.....	8
2  Κιολίνες.....	9
Σύνθεσης παραγώγων κιολίνης.....	9
2.1.1  Σύνθεση Camps.....	9
1.1  2.1.2  Σύνθεση Conrad–Limpach.....	9
2.1  2.1.3  Σύνθεση Döbner.....	10
2.1.4  Σύνθεση Skraup.....	11
2.1.5  Σύνθεση Friedländer.....	13
2.1.6  Σύνθεση Knorr.....	14
2.1.7  Σύνθεση Döbner–Miller.....	15
2.1.8  Σύνθεση Pfitzinger.....	15
2.1.9  Σύνθεση Combes.....	16
3  Ινδόλιο.....	17
Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Fischer.....	19
3.1  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Buchwald.....	19
3.2  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Mori–Ban.....	21
3.3  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Baeyer–Emmerling.....	23
3.4  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Nenitescu.....	24
3.5  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Bartoli.....	25
3.6  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Gassman.....	26
3.7  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Bischler–Möhlau.....	27
3.8  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Madelung.....	28
3.9  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Reissert.....	29
3.10  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Leimguber–Batcho.....	30
3.11  Σύνθεση 1 <i>H</i> -ινδολίου Larock.....	31
4  Παράγωγα κιολίνης ως φαρμακευτική παράγοντες.....	33
4.2  Ανθελονοσιακά.....	33
4.1.1  Σύνθεση γλωροκίνης.....	34
4.3  4.1.2  Σύνθεση μελφοκίνης.....	36
Αντιβιοτικά.....	38
4.2.1  Κιολινόνες ως αντιβιοτικά.....	39
4.2.2  Σύνθεση μοξιφλοξασίνης.....	42
Αντικά.....	45
4.3.1  Βουχαπίνη.....	46

5	Παράγωγα ινδολίου ως φαρμακευτικοί παράγοντες.....	51
	Ψυχοδραστικά.....	51
	Αντικαρκινικά.....	52
	Αντιφλεγμονώδη.....	56
6	Σύνθεση κινολινο-2,4-διονών .....	59
5.7	Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολίων .....	65
5.8	Σκοπός εργασίας .....	70
5.9	Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	73
	Σύνθεση 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-διόνων.....	73
	Σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1 <i>H</i> -ινδολίων .....	94
10	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	107
9.1	Συσκευές και όργανα .....	107
9.2	Σύνθεση της 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης.....	108
10.1	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνη.....	109
10.2	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-μορφολινοαιθαν-1-όνης.....	111
10.3	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(4-μεθυλππεραζιν-1-υλο)αιθαν-1-όνη.....	114
10.4	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(2-νιτροφαινοξυ)αιθαν-1-όνης.....	117
10.5	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(3-μεθοξυφαινοξυ)αιθαν-1-όνη .....	119
10.6	Σύνθεση Οξικός 2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλεστέρα .....	121
10.7	Σύνθεση 1-((2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλ)θειο) προπαν-2-όνη.....	123
10.8	Σύνθεση 3-(2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο)-5-μεθυλοπυριμιδίνη-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-	
10.9	126	
10.10	Σύνθεση 1-(2(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο)-1 <i>H</i> -ιμιδαζολο-5-καρβα-λδεϋδης	128
10.11	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(1 <i>H</i> -1,2,3-τριαζολ-1-υλ)αιθαν-1-όνη.....	130
10.12	Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(1 <i>H</i> -πυραζολ-1-υλο)αιθαν-1-όνη.....	132
10.13	Σύνθεση 2- (2-νιτροφαινυλο) οξιρανίου.....	134
10.14	Σύνθεση 3-ακετυλο-1- (2-νιτροφαινυλο) πεντάνιο-1,4-διόνης .....	136
10.15	Σύνθεση 1- (2-νιτροφαινυλο) -2- (πιπεριδιν-1-υλο) αιθαν-1-όνης.....	139
10.16	Σύνθεση 4-(2-αμινοφαινυλο)-2-κυανο-4-οξοβουτανοϊκού αιθυλεστέρα .....	141
10.17	Σύνθεση 2-ακετυλοφαινυλο καρβαμικού φαινυλεστέρα.....	143
10.18	Σύνθεση 2- (2-βρωμοακετυλοφαινυλο) καρβαμικού φαινυλαιστέρα.....	145
10.19	Σύνθεση 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο .....	147
10.20	Σύνθεση 2-βινυλοανιλίνης.....	150
10.21	Σύνθεση (2-βινυλοφαινυλο) καρβαμικού φαινυλεστέρα.....	152
10.22	Σύνθεση 2-(1,2-διβρωμοαιθυλο) φαινυλο) καρβαμικού φαινυλεστέρα .....	155
10.23	Σύνθεση 3-βρομοκινολινο-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-διόνης.....	158
10.24		



	-Σύνθεση 3-(5-μεθυλ-2,6-διοξο-3,6-δωδροπυριμιδιν-1-(2H)-υλο) κινολίνο-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-διόνης.....	160
	Σύνθεση 3-(2-νιτροφαινυλο)-κινολίνο-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-διόνη .....	162
	Σύνθεση 3- (m-τολουολοξυ)-κινολίνο-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-διόνη.....	164
	Σύνθεση 3-(1 <i>H</i> -1,2,3-τριαζολο-1-υλο)-κινολίνη-2,4-(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-διόνης .....	166
10.25	4-(ινδολινη-3-υλο) μορφολίνης .....	168
10.26	Περίληψη.....	170
10.27	Summary .....	171
10.28		
10.29		

## Πρόλογος και ευχαριστίες

Η παρούσα συνθετική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από τον Οκτώβριο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2020. Σκοπός της ήταν η σύνθεση νέων παραγώγων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1H,3H)-διονών και προσπάθεια σύνθεσης 3-υποκατεστημένων 1H-ινδολίων.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της εργασίας αυτής, Καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και την καθοδήγησή του. Είχαμε μια εξαιρετική συνεργασία καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης αυτής της μεταπτυχιακής έρευνας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Σκομπρίδη και την Ομότιμη Καθηγήτρια κ. Θεοδώρα-Κασιούμη Βασιλική, που ήταν διατεθειμένοι να βοηθήσουν με τυχόν απορίες. Επίσης ευχαριστίες είναι απαραίτητες για τους Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Τζάκο Ανδρέα, Καθηγητή κ. Χατζηαράπογλου Λάζαρο, κ. Βάρρα Παναγιώτη αλλά και τους προαναφερθέντες που μέσα από τα μαθήματα του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών μου έδωσαν τις γνώσεις για να ολοκληρώσω την διατριβή μου.

Επιπλέον, θερμές ευχαριστίες στους συναδέρφους μεταπτυχιακούς και διδακτορικούς φοιτητές, Πηνελόπη Βούλγαρη, Μιχάλη Αλαγιάννη, Μάριο Γιαννέλο, Ντέμου Νικολέτα, Γεωργία Γούτσιου, Αντώνη Κουσαξίδη, Αλέξη Μπρέντα, Δημήτρη Διαμαντή, Ειρηναίο Βρεττό, Χρήστο Χατζηγιάνη, Αντώνη Τσιαϊλάνη, Θεμιστοκλή Βενιανάκη και Κωνσταντίνο Υψηλάντη για την συνεργασία τους. Ένα επιπλέον ευχαριστώ στους πιο κοντινούς μου συνεργάτες και φοιτητές του κ. Βαρβούνη, Παρασκευή Θεοδωρακοπούλου, Ιωάννη Γεροντίτη και Ειρήνη Τσεμπερλίδου, η βοήθεια των οποίων ήταν μεγίστης σημασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του κέντρου NMR του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Δρ. Κωνσταντίνο Τσιαφούλη και το προσωπικό της μονάδας φασματομετρίας μαζών, Δρ. Καρκαμπούνα Αθανάσιο.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κατοίκους του Επισκοπικού Δωδώνης και ιδιαίτερα τον πάτερ Πέτρο Βαφέα, διότι χωρίς την χρηματική και ψυχολογική βοήθειά του δεν θα μπορούσα να ολοκληρώσω την βασική εκπαίδευση, πόσο μάλλον την ανώτατη.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στην σύντροφό μου Νίκη Πουλοπούλου για την βοήθεια και την συμπαράσταση που μου έδειξε σε βάθος χρόνων.

# Εισαγωγή

## Ετεροκυκλικές ενώσεις

1.1 Τα ετεροκυκλικά είναι κοινές δομικές μονάδες στα φάρμακα που διατίθενται στο εμπόριο και στους στόχους της φαρμακευτικής χημείας στην διαδικασία ανεύρεσης φαρμάκων<sup>1</sup>. Για το έτος 2019 ο FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε 48 νέα φάρμακα τα 35 εκ των οποίων είναι ετεροκυκλικά μικρού μοριακού βάρους<sup>2</sup> (έως 900 Da). Αξιοσημείωτο είναι ότι ετεροκυκλικά τμήματα υπάρχουν στις δομές των 10 κορυφαίων φαρμάκων μικρού μοριακού βάρους. Ο λόγος πίσω από την τόσο υψηλή επικράτηση ατόμων οξυγόνου, θείου και ιδιαίτερα δακτυλίων που περιέχουν άζωτο στα μόρια του φαρμάκου είναι προφανείς. Η ερευνητική διαδικασία που οδηγεί στην ταυτοποίηση μιας αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη μίμηση της φύσης, με το να την ξεγελάσουμε με πολύ λεπτό τρόπο. Επειδή οι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι είναι τα βασικά στοιχεία μιας ευρείας ποικιλίας φυσικών προϊόντων όπως νουκλεϊνικά οξέα, αμινοξέα, υδατάνθρακες, βιταμίνες και αλκαλοειδή, οι προσπάθειες φαρμακευτικής χημείας συχνά εξελίσσονται γύρω από την προσομοίωση τέτοιων δομικών μορφών. Ωστόσο, οι ετεροκυκλικοί δακτύλιοι διαδραματίζουν πολύ μεγαλύτερο ρόλο στο σύγχρονο εύρος φαρμακευτικών ενώσεων. Ορισμένες από τις ιδιότητες του φαρμάκου που μπορούν να διαμορφωθούν με στρατηγική ένταξη ετεροκυκλικού τμήματος στο μόριο περιλαμβάνουν: 1) ισχύ και εκλεκτικότητα μέσω βιοϊσοστερικών αντικαταστάσεων, 2) λιποφιλικότητα, 3) πολικότητα και 4) υδατική διαλυτότητα. Τα ετερόκυκλα χρησιμοποιούνται συνήθως ως βιοϊσοστερές για μια ποικιλία λειτουργικών ομάδων σε υποψηφίους φαρμάκων. Το τελευταίο άρθρο της επανεξέτασης του Meanwell προσφέρει μια εξαιρετική σύνοψη της χρήσης των βιοϊσοστερών στο σχεδιασμό φαρμάκων<sup>3</sup>. Αν και είναι κατανοητό ότι η συγκεκριμένη βιοϊσοστερική αντικατάσταση δεν θα αποδώσει την επιθυμητή φαρμακολογική επίδραση για κάθε ανάπτυξη SAR (Structure–activity relationship), είναι ωστόσο κοινή πεποίθηση ότι ετεροκυκλικές ενώσεις με ποικιλία σχημάτων, ηλεκτρονιακών δομών και φυσικοχημικών ιδιοτήτων, παρέχουν γόνιμο έδαφος για βελτιστοποίηση των υποψηφίων φαρμάκων. Τα φαρμακολογικά πλεονεκτήματα της χρήσης ετεροκυκλικών δακτυλίων για καλύτερη ισχύ και ειδικότητα μπορούν σε πολλές περιπτώσεις να εξηγηθούν από την ικανότητά τους να συμμετέχουν στη δέσμευση υδρογόνου με την πρωτεΐνη στόχου, όπου ο ετεροκυκλικός δακτύλιος μπορεί να παίζει το ρόλο είτε του Η-δέκτη είτε σε ετεροαρωματικές ενώσεις ή στον Η-δότη όπως σε κορεσμένους N-ετερόκυκλους.

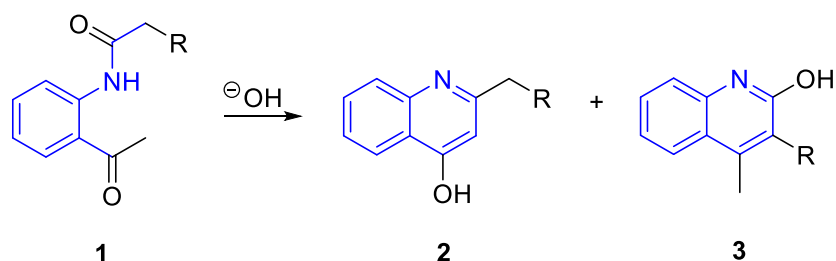
## 2 Κινολίνες

Η κινολίνη (βενζοπυριδίνη), C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N, μια οργανική βάση που απομονώθηκε για πρώτη φορά από λιθανθρακόπισσα το 1834 από τον F. Runge και αργότερα από τον C. Gerhardt με την απόσταξη κιγγονίνης, κινίνης και άλλα αλκαλοειδή με υδροξείδιο του καλίου. Εμφανίζεται επίσης μαζί με πυριδίνη και τις ομόλογες ενώσεις της στο λάδι οστών (Dippel's oil)<sup>4</sup>. Μπορεί να παρασκευαστεί με απόσταξη του κιγγονικού οξέος με υδροξείδιο του ασβεστίου. Μέχρι και σήμερα η πίσσα παραμένει η κύρια πηγή εμπορικής κινολίνης. Η ίδια η κινολίνη έχει ελάχιστες εφαρμογές, αλλά πολλά από τα παράγωγά της είναι χρήσιμα σε διάφορες εφαρμογές.

### Σύνθεση παραγώγων κινολίνης

#### 2.1.1 Σύνθεση Camps

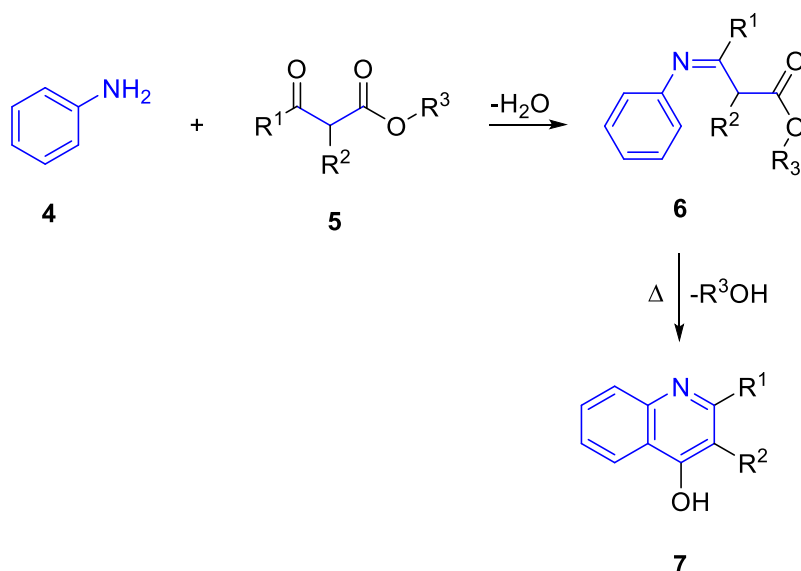
- 2.1 Το 1899 αναφέρθηκε η σύνθεση παραγώγων υδροξυκινολίνης γνωστή ως σύνθεση Camps<sup>5</sup> όπου μια *o*-ακυλαμινοακετοφαινόνη μετατρέπεται σε δύο διαφορετικές υδροξυκινολίνες χρησιμοποιώντας ιόν υδροξειδίου.



Σχήμα 1. Σύνθεση υδροξυκινολίνης κατά Camps

#### 2.1.2 Σύνθεση Conrad–Limpach

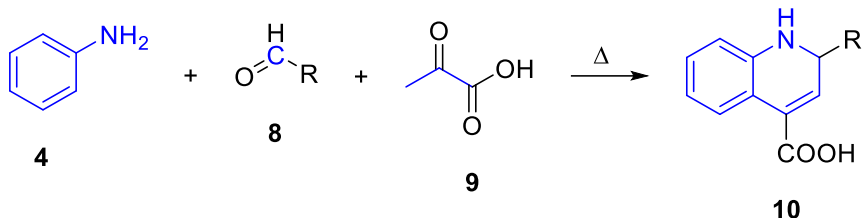
Το 1887 αναφέρθηκε η σύνθεση παραγώγων κινολίνης από συμπύκνωση ανιλίνης με β-κετοεστέρες, γνωστή ως σύνθεση Conrad–Limpach<sup>6</sup> (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Σύνθεση 2,3-υποκατεστημένων-4-κινολινολών

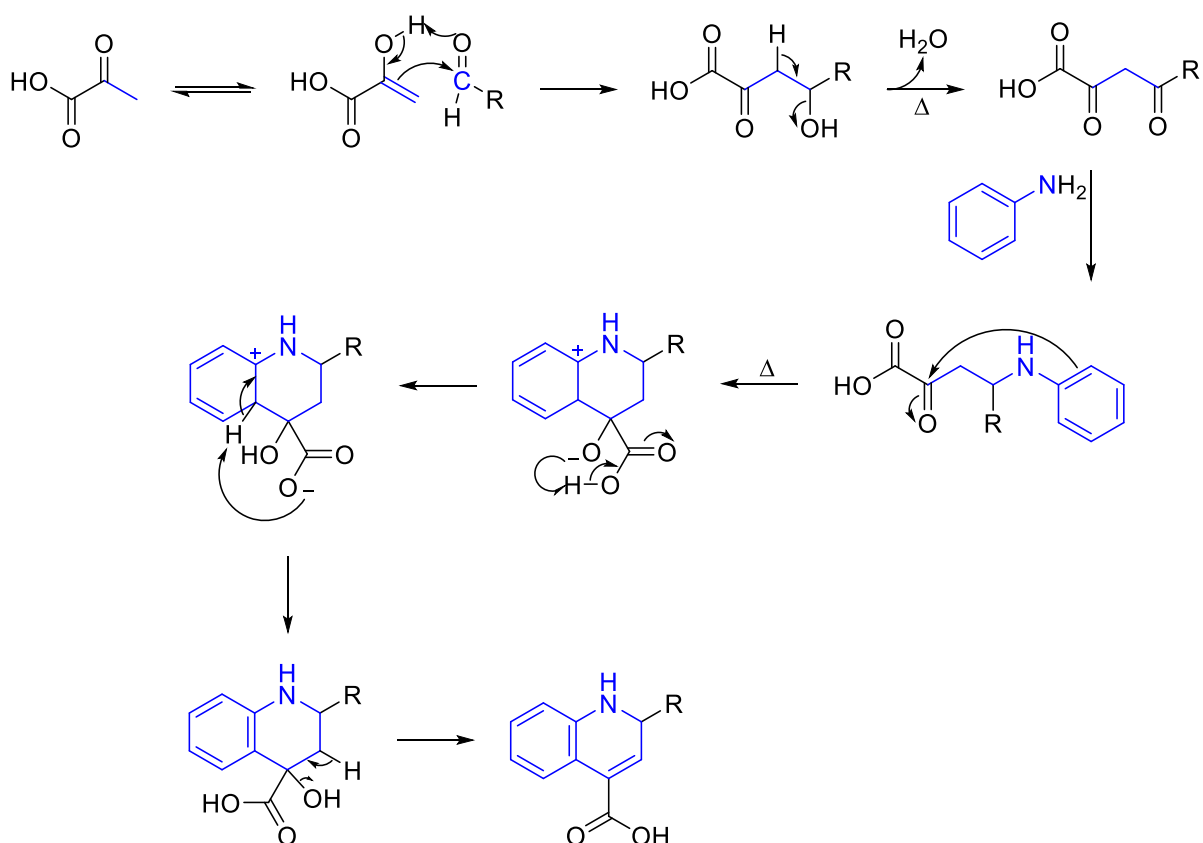
### 2.1.3 Σύνθεση Döbner

Αυτή η αντίδραση είχε αρχικά αναφερθεί από τον Döbner το 1887<sup>7</sup>. Είναι η σύνθεση παραγώγων οξέων κινολίνης (ή κινολινικού οξέος) από την αντίδραση αρωματικών αμινών, αλδευδών και πυροσταφυλικού οξέος, που περιλαμβάνει την απομάκρυνση μοριακού υδρογόνου από τον αρωματικό δακτύλιο<sup>8</sup> (Σχήμα 3).

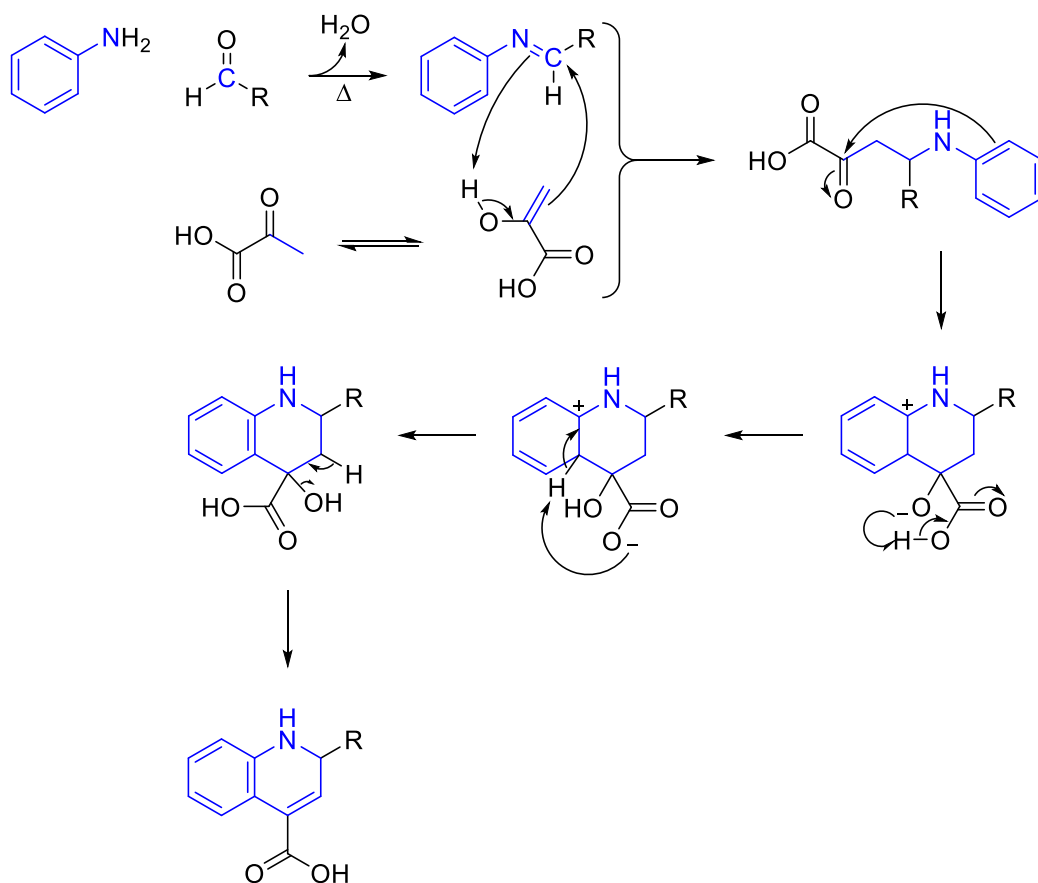


Σχήμα 3. Σύνθεση 2-υποκατεστημένων-1,2-διυδροκινολινο-4-καρβοξυλικών οξέων κατα Döbner

Αυτή η αντίδραση μπορεί να περιλαμβάνει την αλδολική συμπύκνωση μεταξύ της αλδεύδης και του πυροσταφυλικού για να δώσει β,γ-ακόρεστο α-κετο οξύ που στη συνέχεια υφίσταται την προσθήκη Michael με ανιλίνη (Σχήμα 4), εναλλακτικά, αυτή η αντίδραση μπορεί να περιλαμβάνει τον σχηματισμό μιας βάσης Schiff μεταξύ ανιλίνης και αλδεύδης, η οποία στη συνέχεια συζεύγνυται με το πυροσταφυλικό οξύ (Σχήμα 5)



Σχήμα 4. Μηχανισμός σύνθεσης Döbner

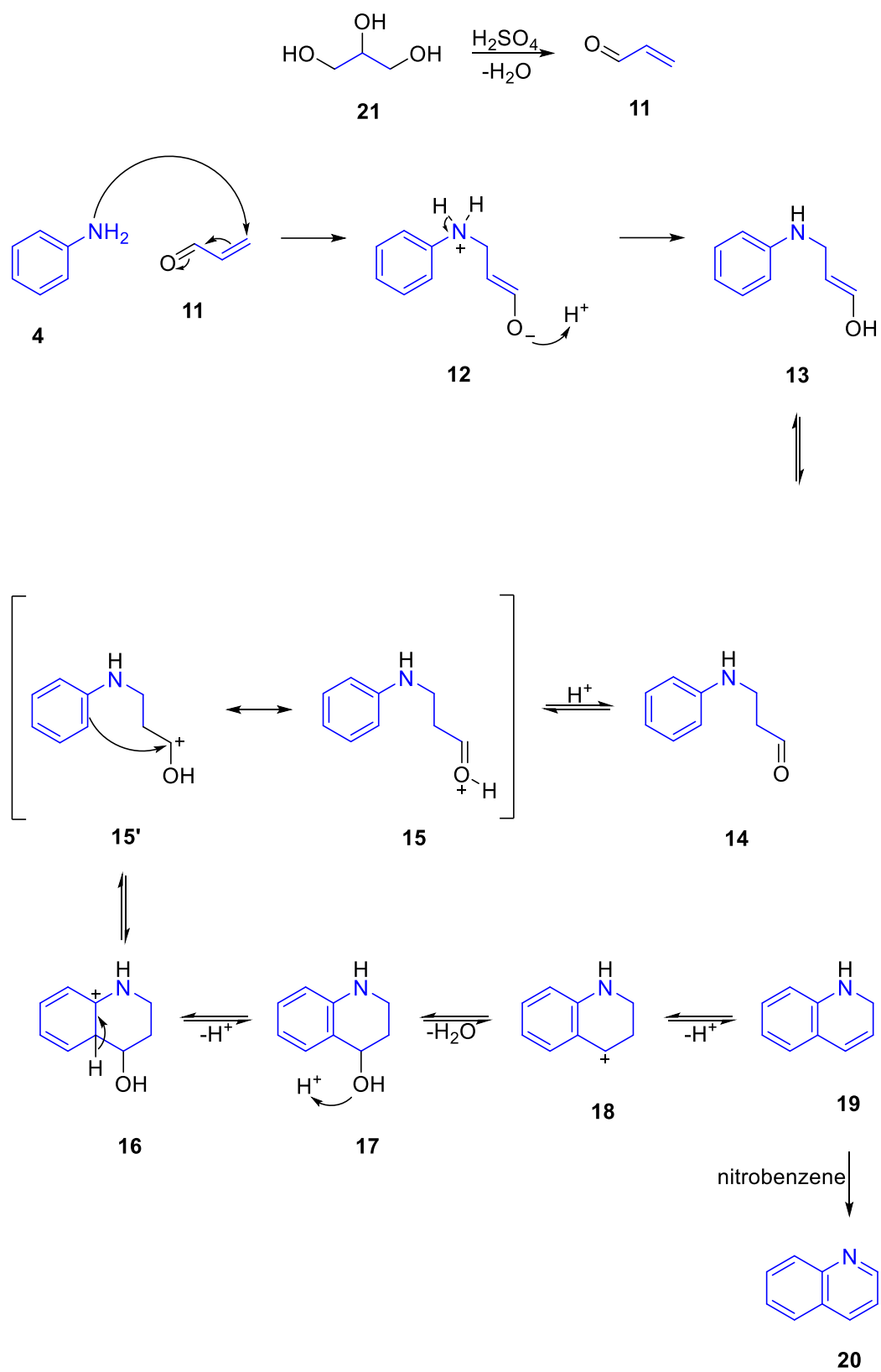


Σχήμα 5. Εναλλακτικός μηχανισμός σύνθεσης Döbner

#### 2.1.4 Σύνθεση Skraup

Η σύνθεση Skraup είναι μια αντίδραση που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση κινολινών. Ονομάστηκε από τον Τσέχο χημικό Zdenko Hans Skraup<sup>9</sup> (1850-1910). Στην αρχέτυπη αντίδραση Skraup, η ανιλίνη θερμαίνεται με θειικό οξύ, γλυκερόλη και έναν οξειδωτικό παράγοντα όπως το νιτροβενζόλιο για να δώσει κινολίνη.

Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης απεικονίζεται στο Σχήμα 6. Αρχικά η γλυκερόλη **21** αφυδατώνεται προς την ακρυλαλδεΐδη **11** η οποία προσβάλλεται πυρηνόφιλα από την ανιλίνη **4** για να δώσει την **13** το ταυτομέρες της οποίας μετά την πρωτονίωσή του υπόκειται σε ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση προς την τετραϋδροκινολίνη **17** που μετά από πρωτονίωση, αφυδάτωση και αποπρωτονίωση δίνει την διυδροκινολίνη **19**. Τέλος με μέσω του οξειδωτικού νιτροβενζολίου η **19** δίνει την κινολίνη **20**.

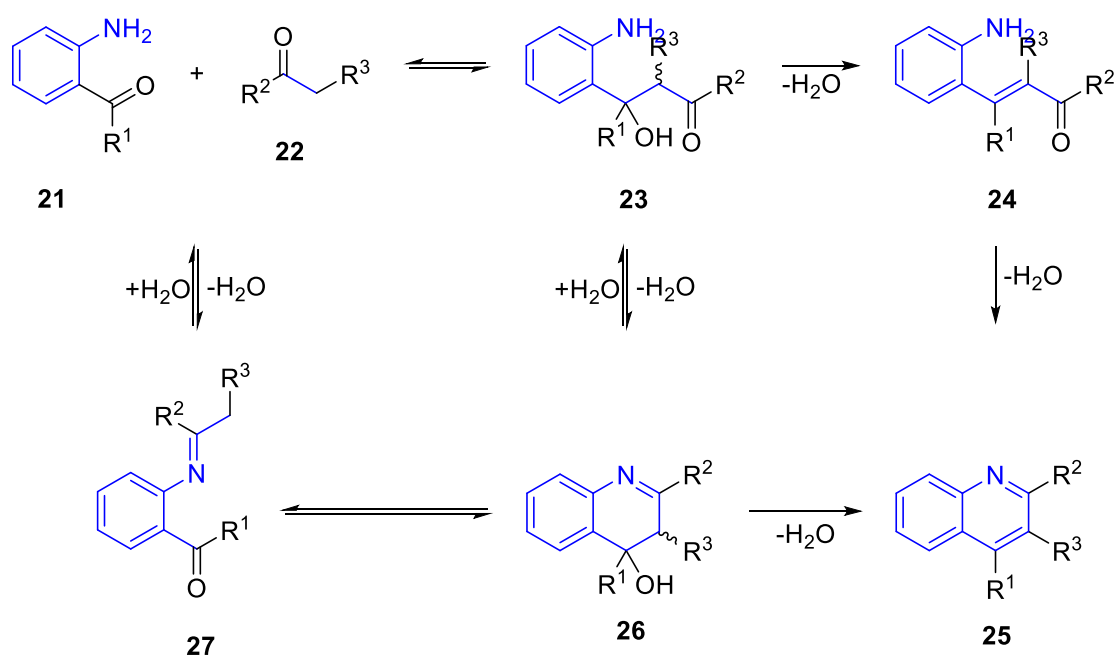


**Σχήμα 6.** Σύνθεση κινολίνης Skraup

## 2.1.5 Σύνθεση Friedländer

Η σύνθεση Friedländer, 1882, είναι η αντίδραση των 2-αμινοβενζαλδεϋδών ή κετονών με α-μεθυλενοκετόνες προς το σχηματισμό παραγώγων κινολίνης. Μπορεί να καταλυθεί από τριφθοροξικό οξύ, τολουολοσουλφονικό οξύ, ιώδιο ή οξέα κατά Lewis. Ονομάστηκε μετά από τον Γερμανό χημικό Paul Friedländer<sup>10</sup>. Οι αντιδράσεις Pfitzinger<sup>11</sup> και Niementowski<sup>12</sup> μπορούν να θεωρηθούν επέκταση της αντίδρασης Friedländer.

Υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί για αυτήν την αντίδραση (Σχήμα 7). Στον πρώτο μηχανισμό η 2-άμινο υποκατεστημένη καρβόνυλο ένωση **21** και η α-μεθυλενοκετόνη **22** αντιδρούν σε ένα καθοριστικό για την ταχύτητα στάδιο προς το προϊόν αλδολικής προσθήκης **23**. Αυτό το ενδιάμεσο αφυδατώνεται προς την α,β-ακόρεστη καρβόνυλο ένωση **24** και στη συνέχεια συμπυκνώνεται ενδομοριακά προς σχηματισμό της κινολίνης **25**. Στο δεύτερο μηχανισμό, το πρώτο βήμα είναι ο σχηματισμός της βάσης Schiff **27** ακολουθούμενος από αντίδραση ενδομοριακής αλδολικής προσθήκης δίνοντας την διυδροκινολίνη **26** και τελικά αφυδάτωση προς το σχηματισμό της κινολίνης **25**.



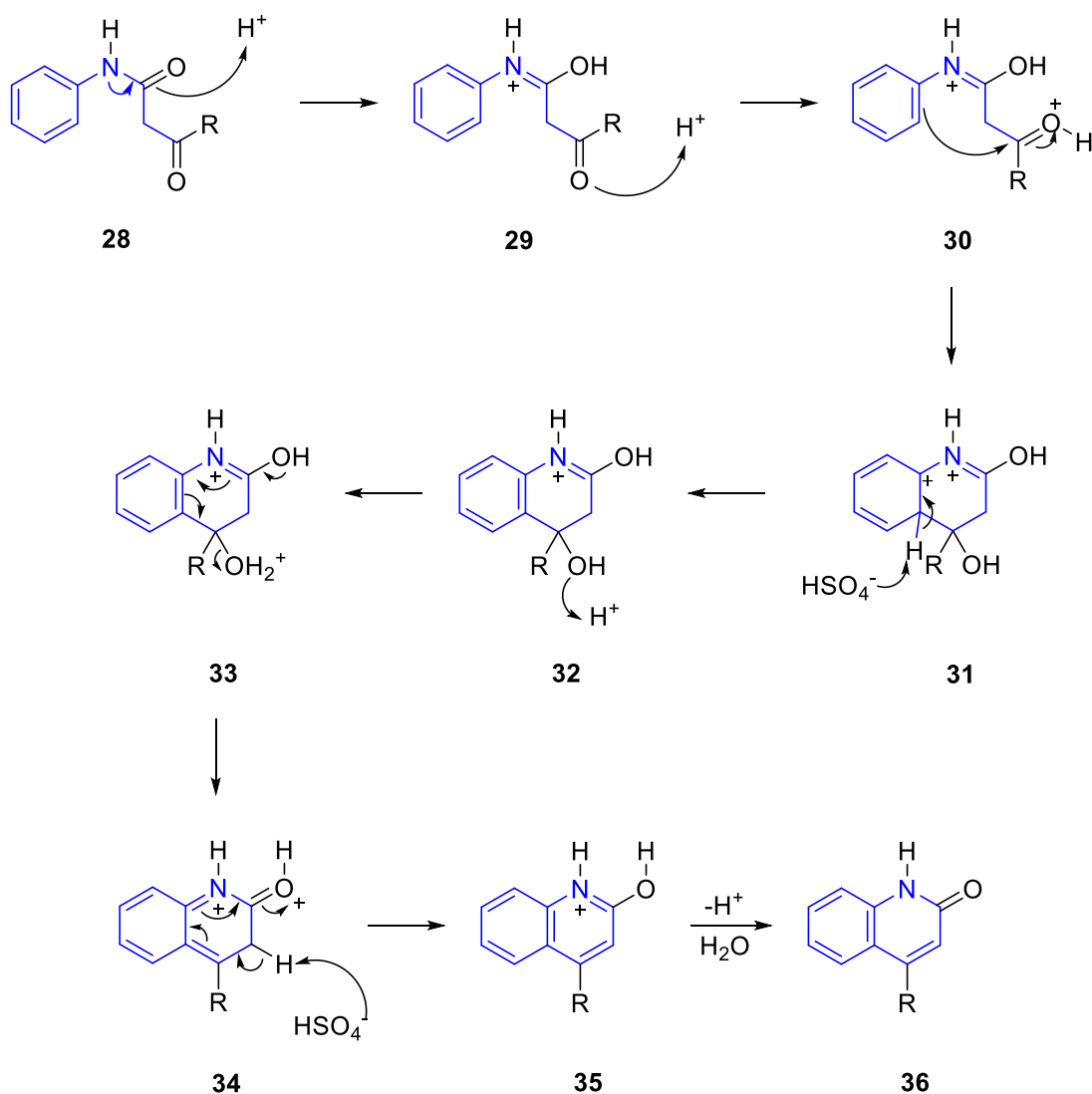
Σχήμα 7. Σύνθεση 2,3,4-υποκατεστημένων κινολινών κατά Friedländer



### 2.1.6 Σύνθεση Knorr

Η σύνθεση κινολίνης κατά Knorr είναι μια ενδομοριακή αντίδραση που μετατρέπει ένα β-κετοανιλίδιο σε 2-υδροξυκινολίνη χρησιμοποιώντας θειικό οξύ. Αυτή η αντίδραση περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ludwig Knorr το 1886<sup>13</sup>.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης αυτής φαίνεται στο Σχήμα 8. Το **28** μέσω πρωτονίωσης του αμιδικού καρβonyλίου μετατρέπεται στο ενδιάμεσο **29** το οποίο με πρωτονίωση του τελικού καρβonyλίου παράγει το **30** το οποίο κυκλοποιείται προς το **31** μέσω μιας ενδομοριακής πυρηνόφιλης αρωματικής κυκλοποίησης. Το **32** παράγεται από την επαναφορά της αρωματικότητας μέσω μιας αποπρωτονίωσης το οποίο με την σειρά του δίνει το **33** μέσω μιας πρωτονίωσης. Το **34** παράγεται με μια απόσπαση νερού και στην συνέχεια μέσω μιας αποπρωτονίωσης δίνει το **35**. Το τελικό **36** παραλαμβάνεται αποπρωτονίωση του **35**.

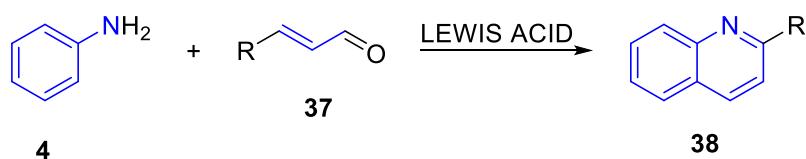


Σχήμα 8. Σύνθεση 4-υποκατεστημένων-κινολιν-2-(1H)-ονών

## 2.1.7 Σύνθεση Döbner-Miller

Η σύνθεση Döbner-Miller<sup>14</sup> είναι η αντίδραση μιας ανιλίνης με α,β-ακόρεστες αλδεύδες προς σχηματισμό 2-υποκατεστημένων κινολινών (Σχήμα 9). Αυτή η αντίδραση είναι επίσης γνωστή ως σύνθεση κινολίνης κατά Skraup-Doebner-Von Miller και ονομάζεται μετά από τους χημικούς Zdenko Hans Skraup, Oscar Döbner και Wilhelm von Miller. Όταν η α,β-ακόρεστη καρβονυλική ένωση παρασκευάζεται εν τω γεννάσθαι από δύο καρβονυλικές ενώσεις (μέσω αλδολικής συμπύκνωσης), η αντίδραση είναι γνωστή ως η μέθοδος Beyer για κινολίνες. Η αντίδραση καταλύεται από οξέα κατά Lewis όπως τετραχλωριούχο κασσίτερο ή τριφλικό σκάνδιο (III) και οξέα Brønsted όπως *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ, υπερχλωρικό οξύ ή ιώδιο. Ο μηχανισμός για την σύνθεση αυτή είναι υπό συζήτηση.

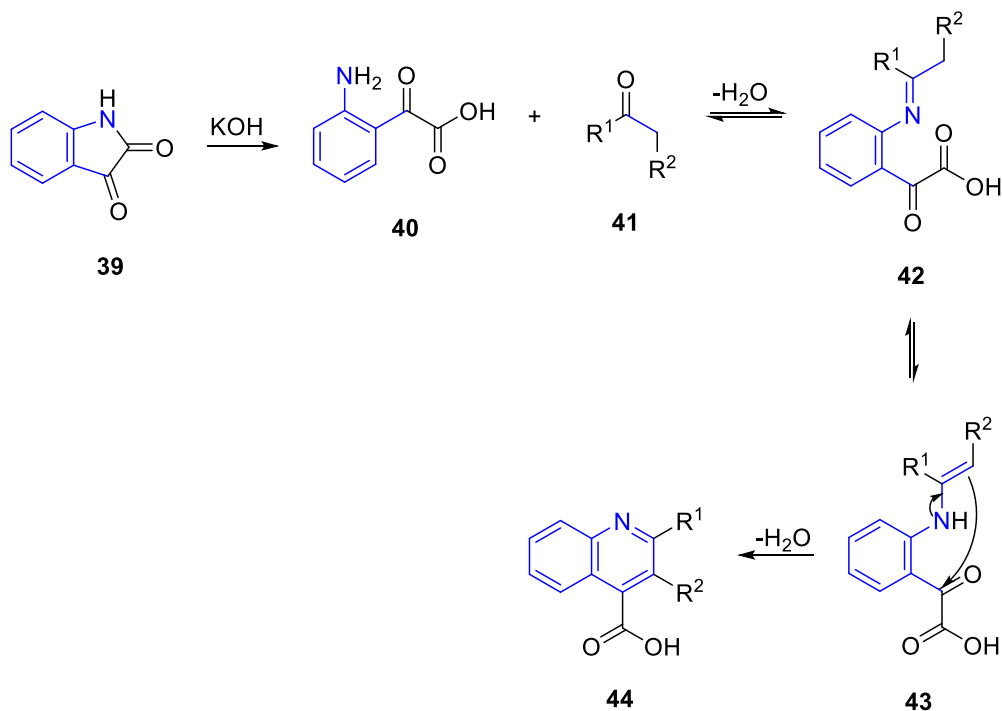
Ο μηχανισμός για την παραπάνω σύνθεση είναι υπό συζήτηση.



Σχήμα 9. Απεικόνιση της σύνθεσης Döbner-Miller

## 2.1.8 Σύνθεση Pfitzinger

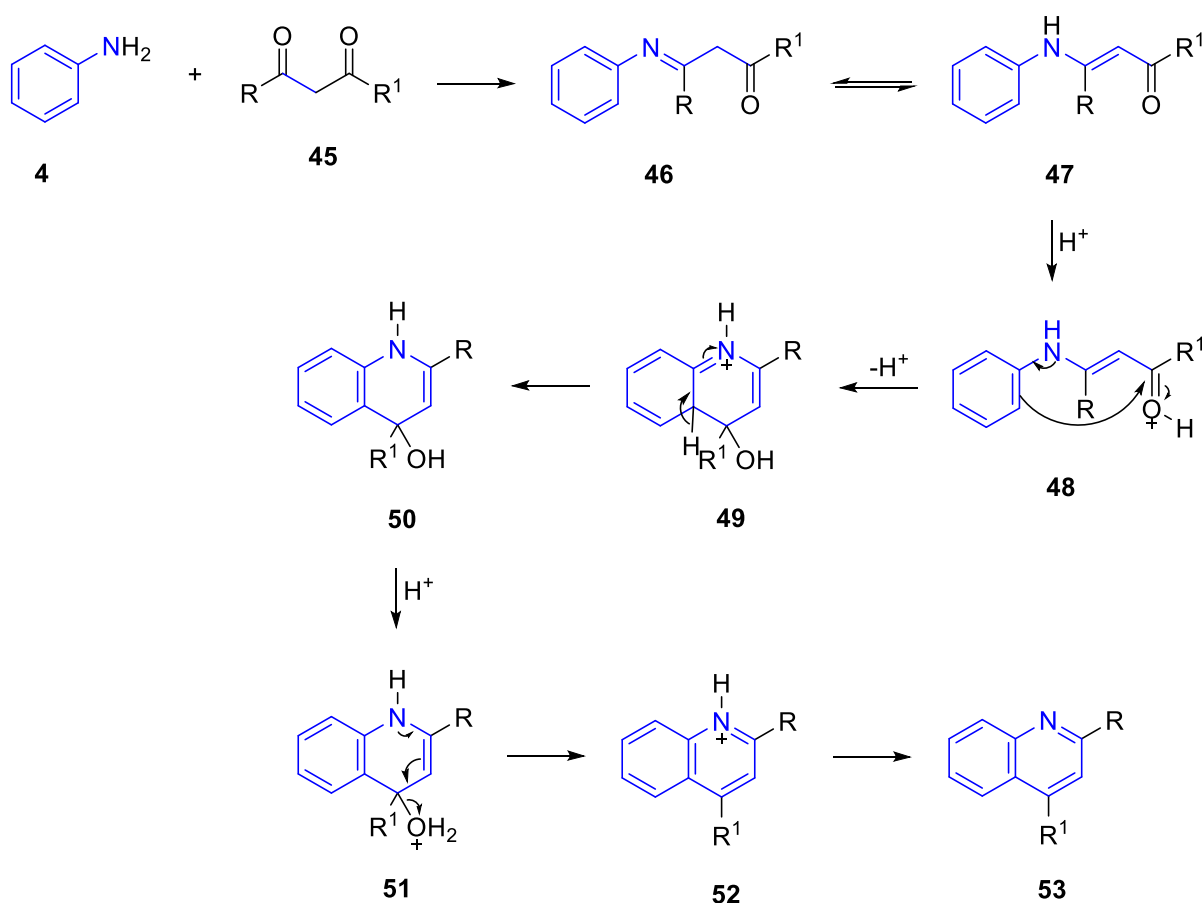
Η σύνθεση Pfitzinger<sup>11</sup> (επίσης γνωστή ως αντίδραση Pfitzinger-Borsche) είναι η αντίδραση ισατίνης **1** υπό βασικές συνθήκες με μια  $\alpha$ -μεθυλενοκαρβονυλική ένωση για να δώσει υποκατεστημένα κινολινο-4-καρβοξυλικά οξέα **6** (Σχήμα 10). Η σύνθεση αρχίζει με την υδρόλυση της ισατίνης **39** υπο βασικές συνθήκες προς την ανιλίνη **40** η οποία συμπυκνώνεται με μια  $\alpha$ -μεθυλενοκετόνη ή αλδεΐδη **41** προς την ιμίνη **42** που βρίσκεται σε ισορροπία με την εναμίνη **43**. Τελικά το προϊόν **44** θα ληφθεί μετά από κυκλοποίηση και αφυδάτωση της **43**.



Σχήμα 10. Σύνθεση 2,3-υποκατεστημένων-κινολινο-4-καρβοξυλικών οξέων

### 2.1.9 Σύνθεση Combes

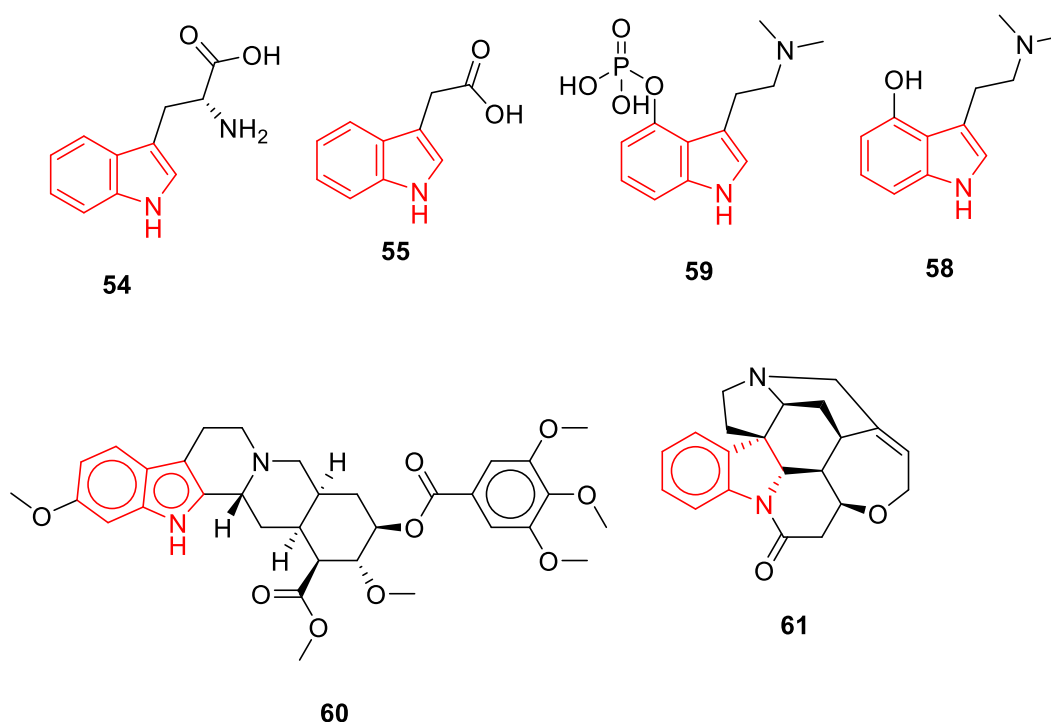
Η σύνθεση Combes<sup>15</sup> είναι μια χημική αντίδραση, η οποία αναφέρθηκε για πρώτη φορά από το Combes το 1888. Περιλαμβάνει τη συμπύκνωση της ανιλίνης **1** με β-δικετόνες **2** προς σχηματισμό 2,4-δικοκατεστημένων κινολών **10**. Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης εξηγείται στο (Σχήμα 11). Ξεκινώντας από ανιλίνη **4** μέσω μιας όξινα καταλυόμενης συμπύκνωσης με τη β-δικετονη **45** σχηματίζεται η ιμίνη **46** η οποία βρίσκεται σε ταυτομέρεια με την εναμίνη **47**, η οποία, με πρωτονίωση, μετατρέπεται στην **48** που υπόκειται σε ενδομοριακή κυκλοποίηση δίνοντας έτσι την ενδιάμεση **49** η οποία αρωματικοποιείται προς την **50**. Με πρωτονίωση η **50** μετατρέπεται στην **51** που αρωματοποιείται με απώλεια ύδατος στην **52** που καταλήγει στην ουδέτερη κινολίνη **53** μετά από αποπρωτονίωση.



Σχήμα 11. Σύνθεση 2,4-υποκατεστημένων-κινολινών

### 3 Ινδόλιο

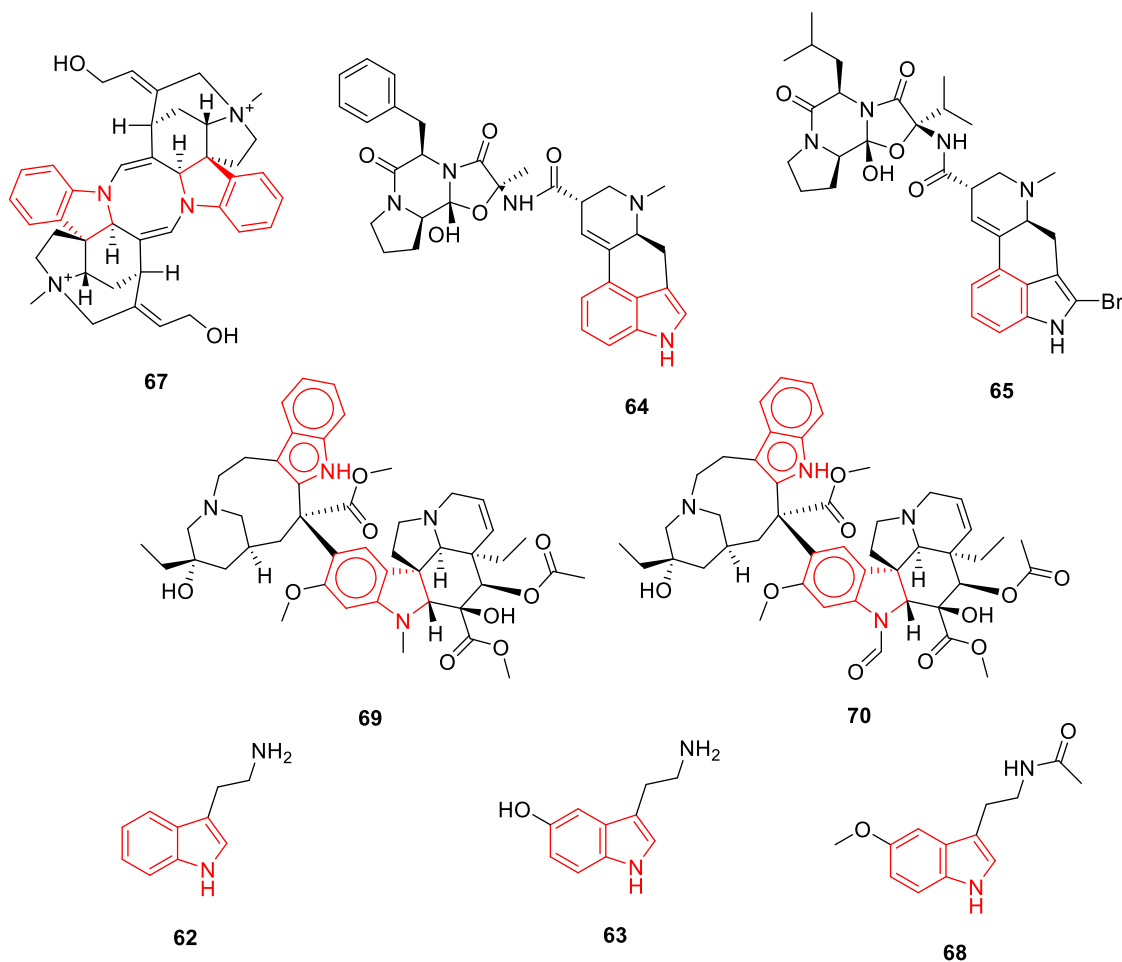
Το ινδόλιο, επίσης ονομαζόμενο ως βενζοπυρρόλιο, είναι μια ετεροκυκλική οργανική ένωση που απαντάται σε μερικά έλαια λουλουδιών, όπως το γιασεμί και το άνθη πορτοκαλιού, στη λιθανθρακόπισσα και στην περιττωματική ύλη. Το ινδόλιο είναι ένα άχρωμο στερεό που έχει ευχάριστο άρωμα σε αραιά διαλύματα. Τήκεται στους 52,5 °C. Χρησιμοποιείται στην αρωματοποιία και στην παρασκευή της τρυπτοφάνης **54**, ενός απαραίτητου αμινοξέος και του ινδολοξικού οξέος **55**, μιας ορμόνης που προάγει την ανάπτυξη ριζών σε μοσχεύματα φυτών. Το ινδόλιο, απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1866 και συνήθως συντίθεται από φαινυλδραζίνη **56** και πυροσταφυλικό οξύ **57**, αν και έχουν ανακαλυφθεί αρκετές άλλες διαδικασίες. Εκτός από την τρυπτοφάνη και το 3-ινδολοξικό οξύ, πολυάριθμες ενώσεις που λαμβάνονται από φυτικές ή ζωικές πηγές περιέχουν τη μοριακή δομή του ινδολίου. Η πιο γνωστή ομάδα αυτών των ενώσεων είναι τα αλκαλοειδή του, μέλη των οποίων έχουν απομονωθεί από φυτά που αντιπροσωπεύουν περισσότερες από 30 οικογένειες. Η ψιλοκίνη **58**, η ψιλοκυβίνη **59**, η ρεσερπίνη **60** και η στρυχνίνη **61** ανήκουν σε αυτήν την ομάδα.



Σχήμα 12. Το ινδόλιο σε φυσικά προϊόντα

Το ινδόλιο είναι η μητρική ουσία ενός μεγάλου αριθμού σημαντικών ενώσεων που απαντώνται στη φύση. Η τρυπτοφάνη **54** είναι ένα από τα φυσικά υπάρχοντα αμινοξέα. Τα ανώτερα φυτά αποικοδομούν την τρυπτοφάνη σε ετεροαυξίνη, μια φυτική ορμόνη. Τα βακτήρια αποικοδομούν την τρυπτοφάνη σε τρυπταμίνη **62**, η οποία είναι η βάση για μερικά αλκαλοειδή συμπυκνωμένου δακτυλίου. Οι ενώσεις ινδολίου που φέρουν υποκαταστάτες, ιδιαίτερα μία ομάδα υδροξυλίου, στον δακτύλιο βενζολίου περιλαμβάνουν τη σεροτονίνη η οποία είναι μία αγγειοσυσπαστική ορμόνη που παίζει ένα ρόλο στη μετάδοση σημάτων στον εγκέφαλο. Η βουφοτενίνη **63** βρίσκεται στα δέρματα των βατράχων, τα τοξικά μανιτάρια και τα δυτικά

ινδικά μανιτάρια, η ψιλοκυβίνη **59** εμφανίζεται σε ορισμένα μανιτάρια. Και οι δύο είναι γνωστές για τα ψυχοτρόπα αποτελέσματά τους. Ορισμένα αλκαλοειδή ινδολίων έχουν σημαντική φαρμακολογική δραστηριότητα αλλά αρκετά διαφορετικά αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν ακόμη και από αλκαλοειδή ενός γένους, π.χ. η *Strychnos* αλκαλοειδής στρυχνίνη δρα δραστικά προκαλώντας συστολή μυών, ενώ οι τοξιφερίνες **67** δρουν ως μυοχαλαρωτικά. Από τα κλινικά χρήσιμα αλκαλοειδή, οι τρεις ομάδες είναι αξιοσημείωτες: (α) τα αλκαλοειδή Ergot με την άμεση δράση τους στη σύσπαση της μήτρας, την εργοταμίνη **64** για την ανακούφιση της ημικρανίας και το τροποποιημένο αλκαλοειδές, βρωμοκρυπτίνη **65**, που καταστέλλει τη γαλουχία και έχει κάποιες εφαρμογές στην θεραπεία καρκίνου του μαστού, (β) τα αλκαλοειδή Rauwolfia, και συγκεκριμένα η ρεσερπίνη **60**, η οποία ήταν ο πρόδρομος των ηρεμιστικών. (γ) τα διμερή αντι λευχαιμικά αλκαλοειδή του *Catharanthus*, βινμπλαστίνης **69** και βινκριστίνης **70**. Μία από τις πιο συναρπαστικές ανακαλύψεις στον τομέα των αλκαλοειδών ινδολίων ήταν η αναγνώριση του ρόλου που διαδραματίζουν οι πρόδρομοι των ιριδοειδών όπως το secologanin. Τα ινδόλια είναι πιθανώς οι πιο ευρέως καταναμημένες ετεροκυκλικές ενώσεις στη φύση που έχουν φαρμακευτική σημασία. Η τρυπτοφάνη είναι ένα βασικό αμινοξύ και ως εκ τούτου αποτελεί συστατικό των περισσότερων πρωτεϊνών, χρησιμεύει επίσης ως βιοσυνθετικός πρόδρομος για μια ευρεία ποικιλία δευτεροταγών μεταβολιτών που περιέχουν τρυπταμίνη-ινδόλιο και 2,3-διυδροϊνδόλιο (ινδολίνη). Στα ζώα, η σεροτονίνη **66** (5-υδροξυτριταμίνη) (**Σχήμα 13**) είναι ένας πολύ σημαντικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ, αλλά και στα καρδιαγγειακά και γαστρεντερικά συστήματα. Η δομικά παρόμοια ορμόνη μελατονίνη **68** πιστεύεται ότι ελέγχει το ημερήσιο ρυθμό των φυσιολογικών λειτουργιών<sup>16</sup>.

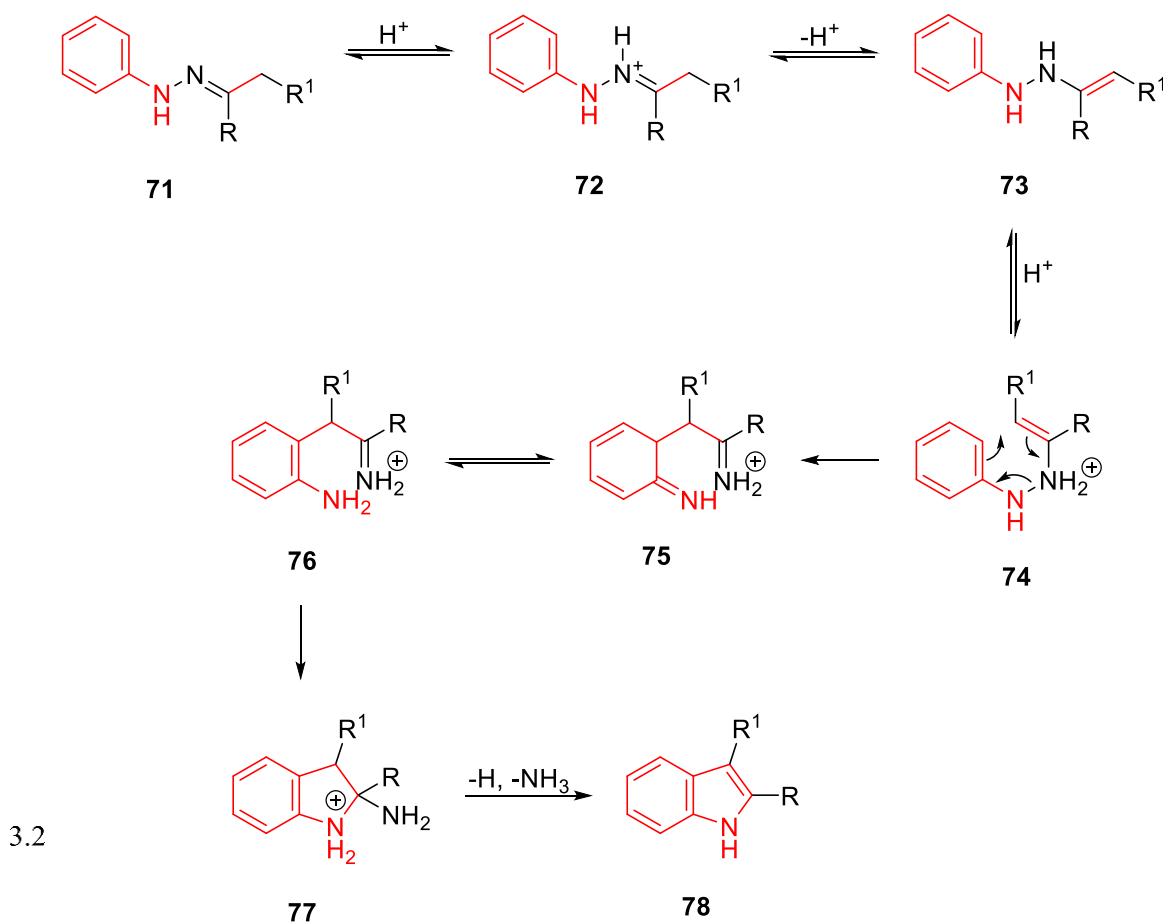


**Σχήμα 13.** Το ινδόλιο σε φυσικά προϊόντα

## Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Fischer

Η πρώτη σύνθεση ινδολικού σκελετού από μια αρυλουδραζόνης πραγματοποιήθηκε από τους Fischer και Jourdan το 1883 με την επεξεργασία πυροσταφυλικού οξέος και μεθυλοφαινυλδραζόνης με αλκοολικό υδροχλώριο. Η σύνθεση Fischer παραμένει ο κυρίως τρόπος σύνθεσης παραγώγων ινδολίου. Η σύνθεση Jarr-Klingemann<sup>17</sup> μπορεί να εφαρμοστεί 3.1 για την παραγωγή της αρχικής αρυλυδραζόνης.

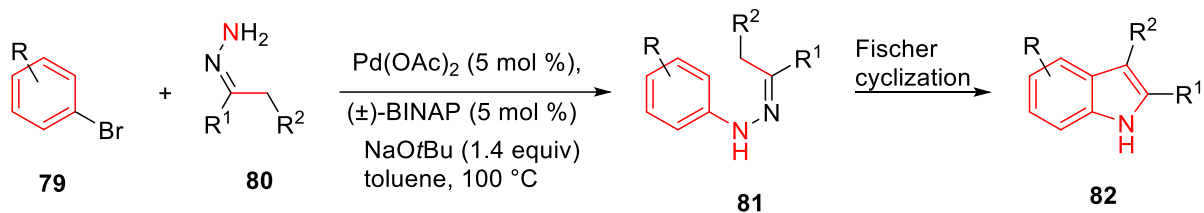
Ξεκινώντας με την φαινυλδραζίνη **71** (Σχήμα 14), η οποία μετατρέπεται στην υδραζίνη **73** με διαδοχική πρωτονίωση και αποπρωτονίωση, λαμβάνεται η ιμίνη **75** από ενδομοριακή [3,3] κυκλική σιγματροπική αναδιάταξη η οποία στην συνέχεια κυκλοποιείται μέσω μιας πυρηνόφιλης προσβολής προς σχηματισμό της αμινάλης **77** που με απώλεια αμμωνίας και αποπρωτονίωση δίνει το 2,3-διυποκατεστημένο ινδόλιο **78**. Οξέα κατά Brønsted και οξέα κατά Lewis μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καταλυτές<sup>18,19</sup>.



Σχήμα 14. Σύνθεση 2,3-υποκατεστημένων-ινδολίων κατά Fischer

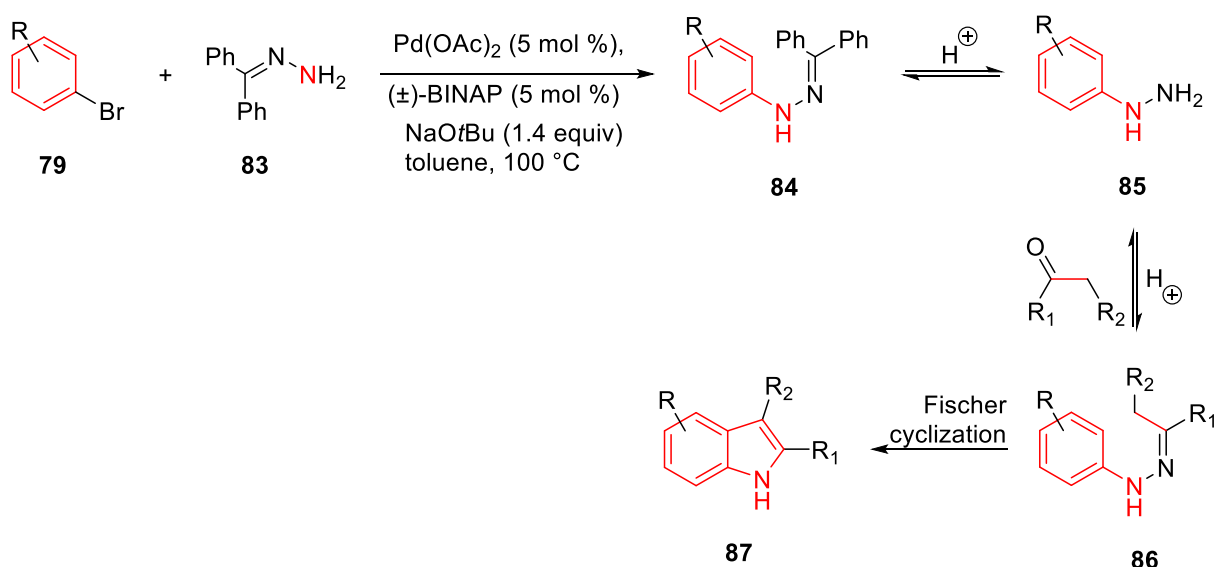
## Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Buchwald

Η σύνθεση Buchwald είναι μια παραλλαγή της Fischer, στην Buchwald χρησιμοποιείται καταλυτής παλλαδίου για την σύνθεση της υδραζόνης **81** μέσω μιας αμίνωσης Buchwald-Hartwig<sup>20</sup> της βρωμοάρυλο ένωσης **79** και της υδραζίνης **80**, η κυκλοποίηση (Σχήμα 15).



**Σχήμα 15.** Σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων κατά Buchwald

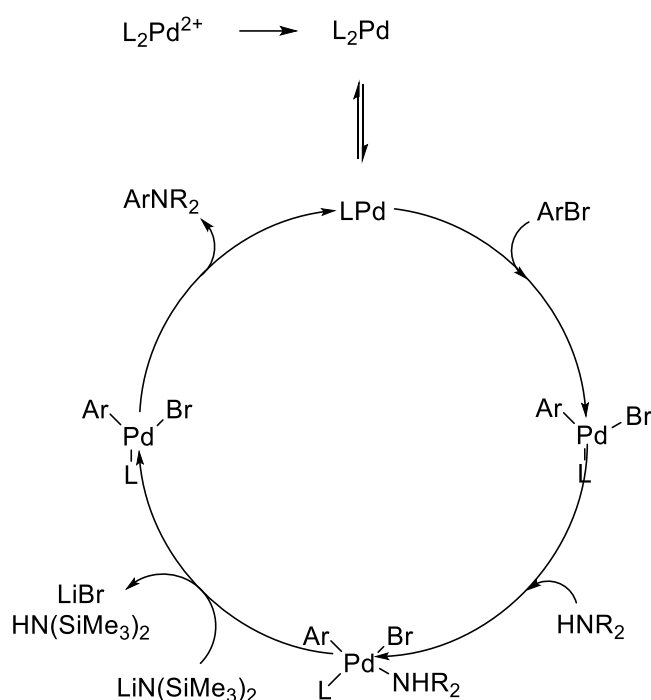
Συγκεκριμένα, οι Wagaw, Yang και Buchwald<sup>21</sup> βρήκαν ότι μια πιο αποδοτική πορεία σύνθεσης του ινδολίου περιλάμβανε την σύνθεση ενολοποιήσιμης αρυλοϋδραζόνης **84** από φαινυλοβενζοϋδραζόνη **83** διότι έδινε μια πιο αποδοτική αντίδραση σύζευξης με λιγότερα παραπροϊόντα (Σχήμα 16).



**Σχήμα 16.** Μηχανισμός σύνθεσης Buchwald

Στο (Σχήμα 17) φαίνεται ο καταλυτικός κύκλος της αμίνωσης, αρχίζει με οξειδωτική προσθήκη του αρυλαλογονιδίου σε ένα είδος παλλαδίου (0) με ρυθμό που είναι γενικά ανεξάρτητος από τη δομή της αμίνης. Το προκύπτον σύμπλοκο αρυλοπαλλαδίου (II) αντιδρά με την αμίνη και τη βάση, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός δεσμού μετάλλου-αζώτου. Αυτή η διαδικασία μπορεί να προχωρήσει με μερικούς διαφορετικούς μηχανισμούς. Όταν χρησιμοποιείται μια πολύ ισχυρή βάση που μπορεί να αποπρωτονιώνει την αμίνη, η συζυγής βάση της αμίνης μπορεί να αντικαθιστά το αλογονίδιο στο μεταλλικό κέντρο. Ωστόσο, η χρήση αυτών των ισχυρών βάσεων δεν είναι συχνή στις αντιδράσεις Buchwald-Hartwig. Όταν το είδος αλογονιδίου αρυλοπαλλαδίου (II) περιέχει μια ανοιχτή θέση συντονισμού, η αμίνη μπορεί να συντονιστεί στο παλλάδιο πριν από τη μεταφορά ενός πρωτονίου στη βάση. Τέλος, όταν το είδος αλογονιδίου αρυλοπαλλαδίου (II) δεν έχει ανοιχτή θέση συντονισμού, η βάση μπορεί να εκτοπίζει το αλογονίδιο στο μεταλλικό κέντρο και να αποπρωτονιώνει την αμίνη μέσω ενός μηχανισμού εσωτερικής σφαίρας. Η αναγωγική αποβολή σφυρηλατεί τον δεσμό C – N και αναγεννά το είδος παλλαδίου (0). Αυτό το βήμα συνήθως περιορίζει τον κύκλο εργασιών και επηρεάζει έντονα το πεδίο της αντίδρασης. Γενικά, όσο μεγαλύτερη είναι η πυκνότητα ηλεκτρονίων στο άζωτο, τόσο πιο γρήγορος είναι ο ρυθμός της αναγωγικής αποβολής.

Επιπλέον, τα σύμπλοκα τριών συντεταγμένων (που δημιουργούνται με στερικά ογκώδη φωσφίνες) υφίστανται αναγωγική αποβολή με ταχύτερο ρυθμό από τα σύμπλοκα τεσσάρων συντεταγμένων. Ως αποτέλεσμα, σύμπλοκα παλλαδίου από στερικώς ογκώδη τριτ-βουτύλιο ή αδαμαντύλιο φωσφίνες συνδυάζονται συνήθως με σχετικά ασθενή πυρηνόφιλα αζώτου όπως σουλφοναμίδια<sup>22</sup>.



Σχήμα 17. Καταλυτικός κύκλος του παλλαδίου στην σύνθεση Buchwald

### 3.3

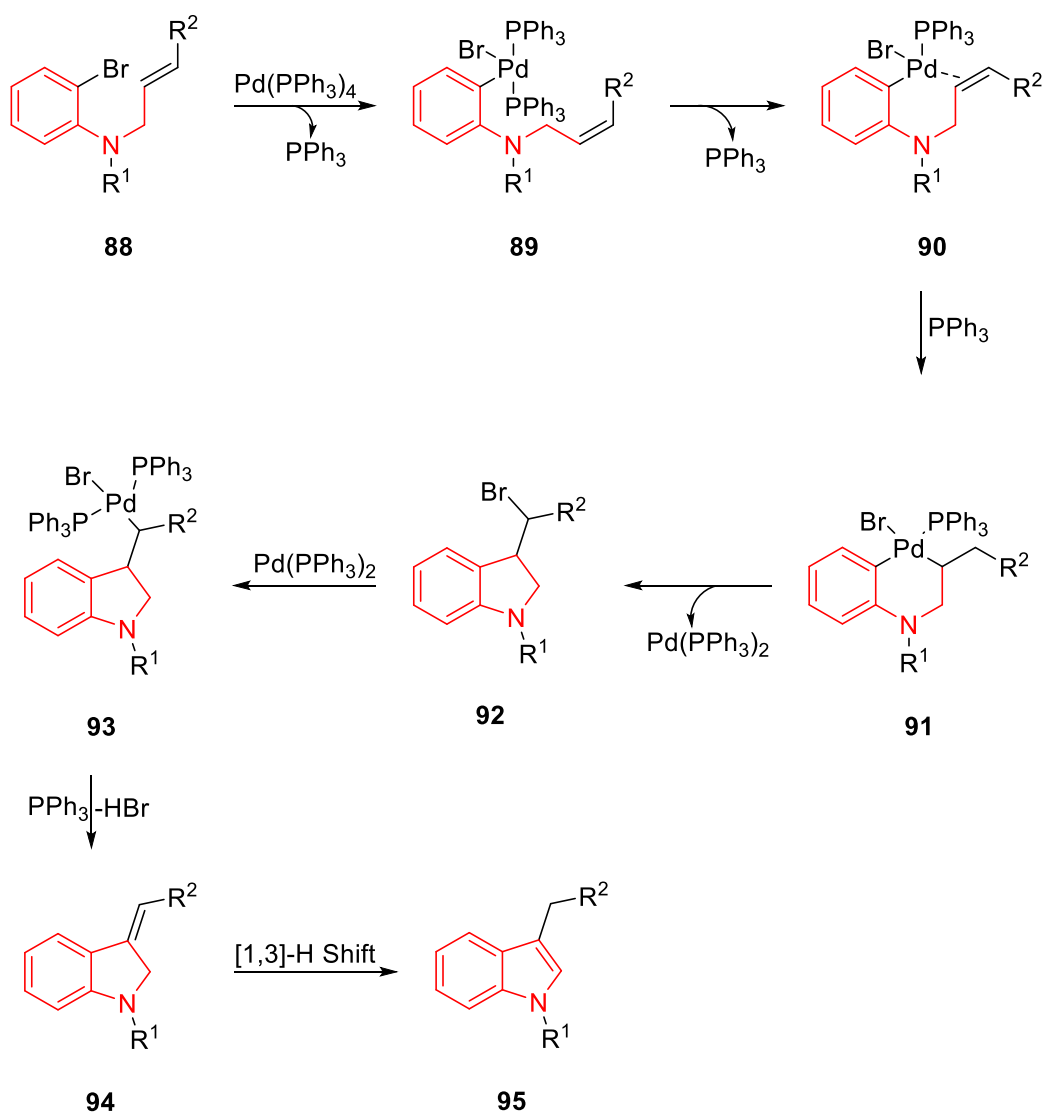
#### Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Mori-Ban

Αυτή η αντίδραση αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Mori και τον Ban το 1976<sup>23</sup>. Είναι μια σύνθεση παραγώγων ινδολίου μέσω μιας ενδομοριακής αντίδρασης Heck<sup>24</sup> *o*-αλογονο-*N*-αλλυλανιλίνης που καταλύεται από σύμπλοκο χαμηλού σθένους και είναι γνωστή ως σύνθεση ινδολίου Mori-Ban (Σχήμα 18). Στην αντίδραση αυτή, το χαμηλού σθένους μέταλλο μπορεί να είναι νικέλιο ή παλλάδιο, αλλά το αλογόνο στην όρθο θέση ως προς την *N*-αλλυλανιλίνη πρέπει να είναι άτομο βρωμίου ή ιωδίου. Συχνά η *o*-ιωδο-*N*-αλλυλανιλίνη είναι περισσότερο δραστική από το αντίστοιχο υπόστρωμα με άτομο βρωμίου. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο καταλύτης μπορεί να απενεργοποιηθεί υπό τις συνθήκες αντίδρασης, μια περιοδική παροχή φρέσκου καταλύτη δίνει κανονικά υψηλότερες συνολικές αποδόσεις από αυτές που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα την ίδια συνολική ποσότητα καταλύτη.

Η σύνθεση αρχίζει (Σχήμα 18) με οξειδωτική προσθήκη του αρυλοβρομιδίου **88** στο σύμπλοκο παλλαδίου προς δημιουργία της **89**, στην συνέχεια υπάρχει αλληλεπίδραση του διπλού δεσμού με το μέταλλο προς δημιουργία του π-σμπλόκου **90** το οποίο μέσο ενός Pd-σ ενδιάμεσου **90** και μιας απόσπασης υδρογόνου δίνει την ινδολίνη **92**. Η **92** υπόκειται σε μια οξειδωτική προσθήκη από το σύμπλοκο  $Pd(PPh_3)_2$  δίνοντας το **93** το οποίο συνέχεια μέσο μιας απόσπασης

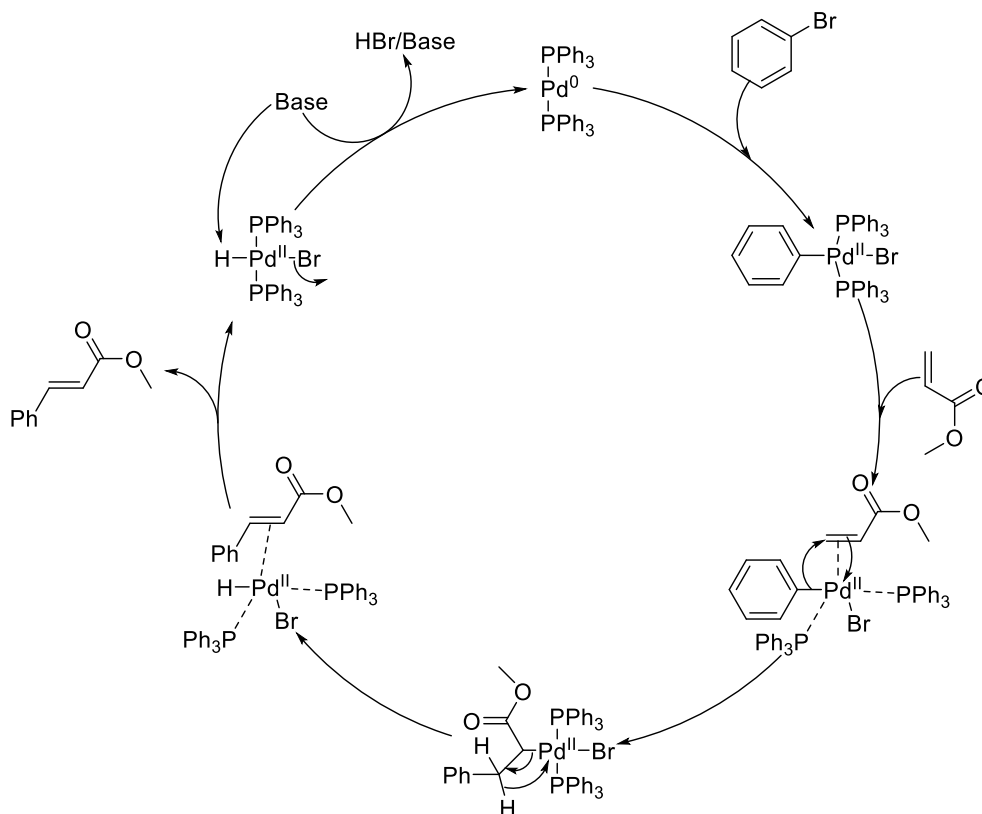


της τριφαινυλοφωσφίνης σχηματίζεται το ενδιάμεσο **94** από το οποίο μέσω μιας [1,3]-σιγματροπικής μετάθεσης προκύπτει το 1*H*-ινδόλιο **95**.



**Σχήμα 18.** Σύνθεση 1,3-υποκατεστημένων-ινδολίων κατά Mori-Ban

Ο καταλυτικός κύκλος (Σχήμα 19) αρχίζει με οξειδωτική προσθήκη του αρυλαλογονιδίου στο παλλάδιο, το οποίο ακολουθείται από συντονισμό και μεταναστευτική εισαγωγή της ολεφίνης στο παλλάδιο. Στη συνέχεια, η περιστροφή των δεσμών τοποθετεί τις δύο ομάδες *trans* μεταξύ τους για την ανακούφιση του στεροειδούς στελέχους και η επακόλουθη απόσπαση β-υδριδίου<sup>25</sup> έχει ως αποτέλεσμα *trans* τελικό προϊόν. Η βασική μεσολαβούμενη αναγωγική αποβολή αναγεννά τον καταλύτη παλλάδιου (0)

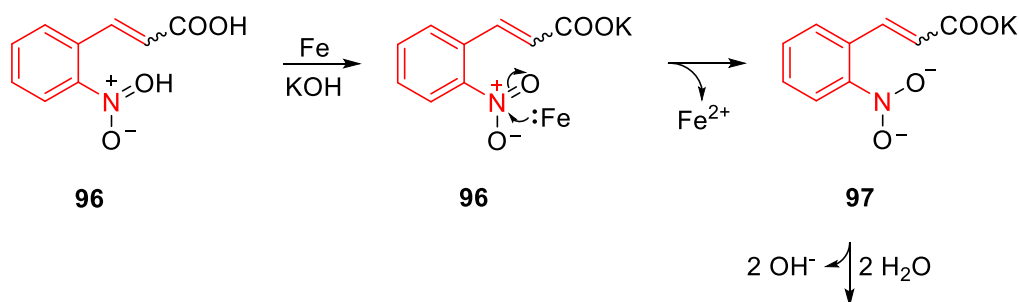


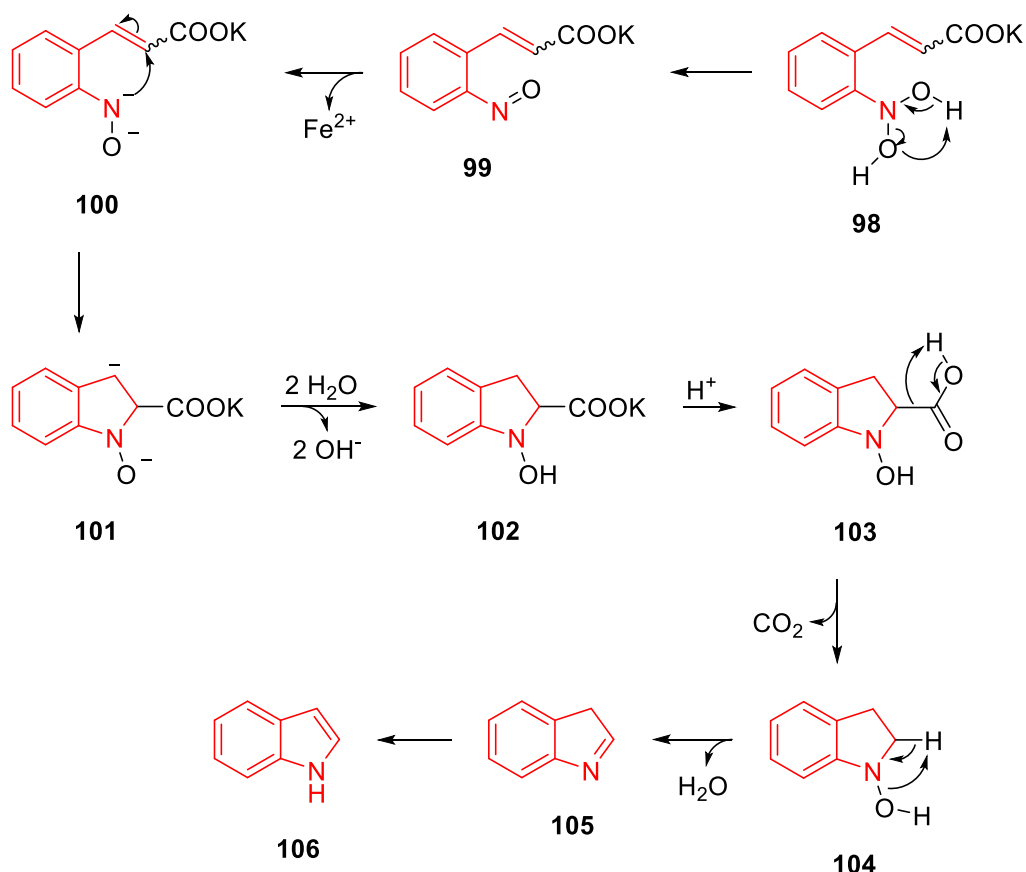
Σχήμα 19. Καταλυτικός κύκλος του παλλαδίου στην σύνθεση Heck

### 3.4 Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Baeyer-Emmerling

Η σύνθεση Baeyer-Emmerling είναι μια μέθοδος για την σύνθεση ινδολίου από ένα υποκατεστημένο 2-νιτροκινναμικό οξύ και σκόνη σιδήρου σε ισχυρό βασικό διάλυμα. Αυτή η αντίδραση ανακαλύφθηκε από τους Adolf von Baeyer και Adolph Emmerling το 1869<sup>26</sup>.

Ξεκινώντας από **96** με την αναγωγική επίδραση του σιδήρου (Σχήμα 20) παρουσία ισχυρών βασικών συνθηκών (KOH) διεξάγεται η αναγωγή της νίτρο ομάδας της **96** σε νιτρώδο ομάδα της **97** η οποία με περαιτέρω αναγωγή και ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή στον α-β-ακόρεστο οξέος διπλό δεσμό δίνει την **101** η οποία μετά από πρωτονίωση καταλήγει στο ενδιάμεσο 1-υδροξυινδολινο-2-καρβοξυλικό κάλιο **102**. Το **102** μετά από οξίνιση προς το καρβοξυλικό οξύ **103**, αποκαρβοξυλίωση, αφυδάτωση και ισομερίωση δίνει το ινδόλιο **106**.



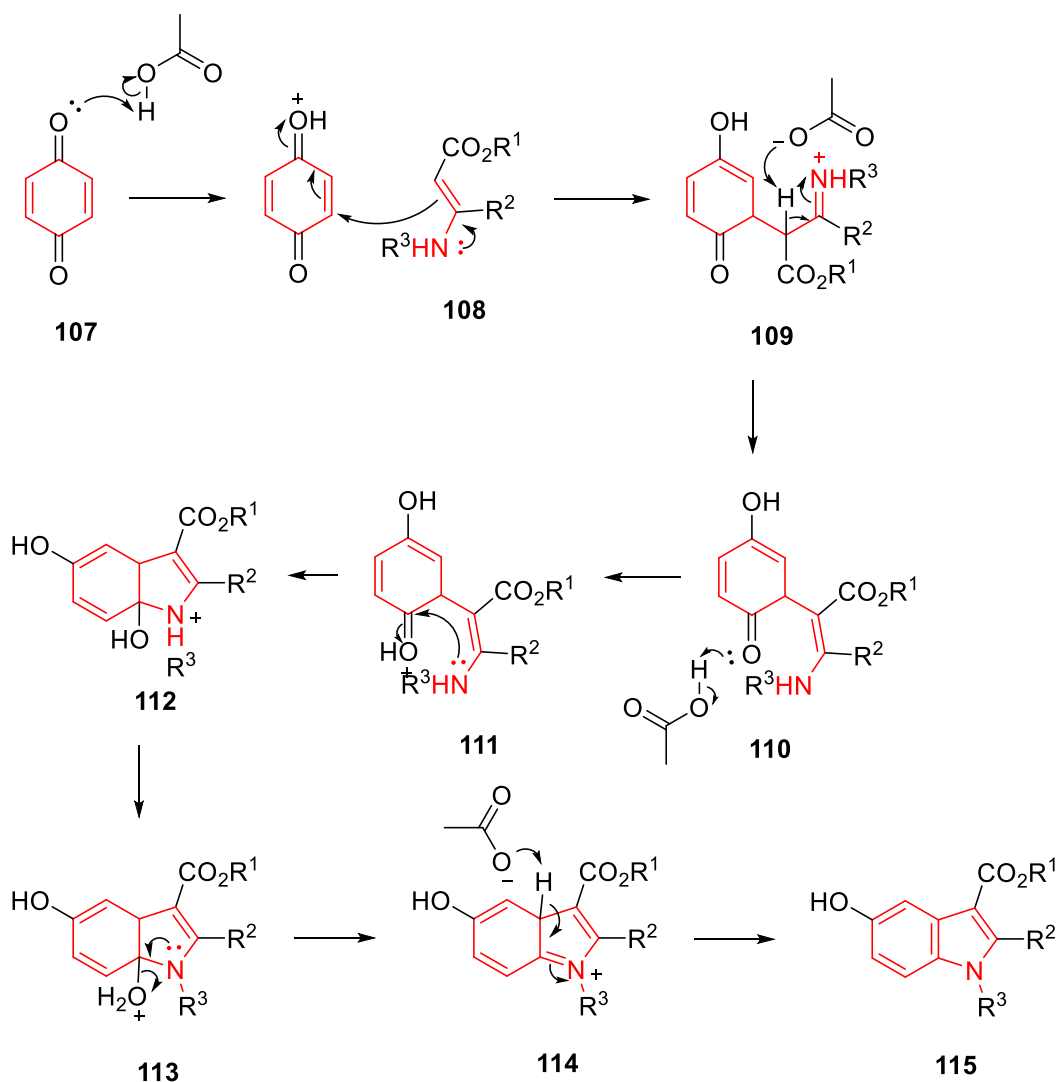


Σχήμα 20. Σύνθεση ινδολίου κατά Baeyer-Emmerling

### 3.5 Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Nenitzescu

Η σύνθεση ινδολίου κατά Nenitzescu δίνει παράγωγα 5-υδροξυϊνδολίου από βενζοκινόνη και β-αμινοκροτονικούς εστέρες (Σχήμα 21). Μπορεί να πραγματοποιηθεί με έναν αριθμό διαφορετικών συνδυασμών ομάδων R, οι οποίοι περιλαμβάνουν υποκαταστάτες μεθυλίου, μεθοξυλίου, αιθυλίου, προπυλίου και ατόμου υδρογόνου. Υπάρχει επίσης μια παραλλαγή στερεάς κατάστασης στην οποία η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε ένα πολύ-διασταυρούμενο ικρίωμα πολυμερούς. Η αντίδραση Nenitzescu, είναι επίσης μια από τις πιο σημαντικές μεθόδους για την παρασκευή πυρρολοϊνδολίων<sup>27</sup>. Αυτή η αντίδραση ονομάστηκε σύμφωνα με αυτόν που την ανακάλυψε, τον Costin Nenitzescu, ο οποίος την ανέφερε για πρώτη φορά το 1929<sup>28</sup>.

Ο μηχανισμός περιγράφεται στο (Σχήμα 21), αρχικά η δικετόνη **107** πρωτονιώνεται και μέσω μιας προσθήκης Michael δίνοντας την **109** η οποία μέσω μιας αποπρωτονίωσης δίνει την **110** που μετά από πρωτονίωση δίνει την **111** η οποία κυκλοποιείται μέσω πυρηνόφιλης προσβολής του καρβονυλικού άνθρακα δίνοντας την **112**. Μετά από αποπρωτονίωση και απόσπαση νερού η **112** μετατρέπεται στην **114** η οποία με μια ακόμη αποπρωτονίωση παράγει το ινδόλιο **115**.



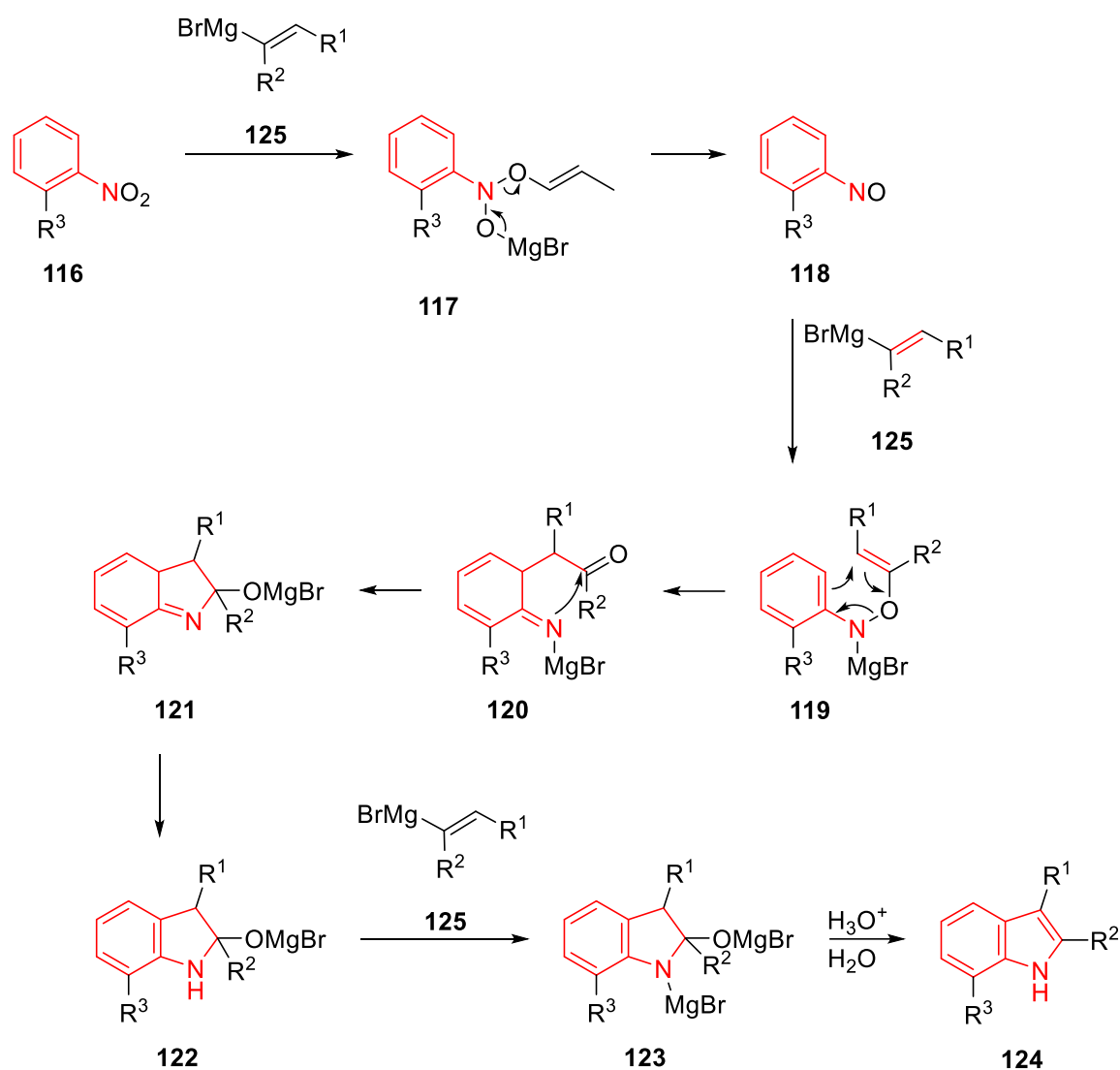
**Σχήμα 21.** Σύνθεση 5-υδροξυ-1,2-υποκατεστημένων-1H-ινδολο-3-καρβοξυλικών εστέρων κατά Nenitzescu

3.6

### Σύνθεση 1H-ινδολίου Bartoli

Η σύνθεση ινδολίου Bartoli (ονομάζεται επίσης αντίδραση Bartoli) είναι αντίδραση των ορθο-υποκατεστημένων νιτροαρενίων και νιτρωδοαρενίων με βινυλικά αντιδραστήρια Grignard προς σχηματισμό υποκατεστημένων 1H-ινδολίων. Δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1989 από τον Giuseppe Bartoli et al<sup>29</sup>

Ο μηχανισμός (Σχήμα 22) ξεκινά με την προσθήκη του αντιδραστήριου Grignard **125** στο νιτροαρένιο **116** για να σχηματίσει το ενδιάμεσο προϊόν προσθήκης **117**. Το ενδιάμεσο **117** αποσυντίθεται αυθόρμητα για να σχηματίσει το νιτρωδοαρένιο **118** και ένα άλας μαγνησίου. Η αντίδραση του νιτρωδοαρενίου **118** με ένα δεύτερο ισοδύναμο του αντιδραστήριου Grignard **125** σχηματίζει το ενδιάμεσο **119**. Ο στερικός όγκος της ορθό ομάδας προκαλεί μια [3,3]-σιγματροπική αναδιάταξη που σχηματίζει το ενδιάμεσο **120**. Η κυκλοποίηση και ο ταυτομερισμός δίνουν το ενδιάμεσο **122**, το οποίο θα αντιδρά με ένα τρίτο ισοδύναμο του αντιδραστήριου Grignard **125** για να δώσει ένα άλας μαγνησίου-ινδολίου **123**. Η οξίνιση της αντίδρασης δίνει το τελικό επιθυμητό 2,3,7-τριυποκατεστημένο-1H-ινδόλιο **124**.



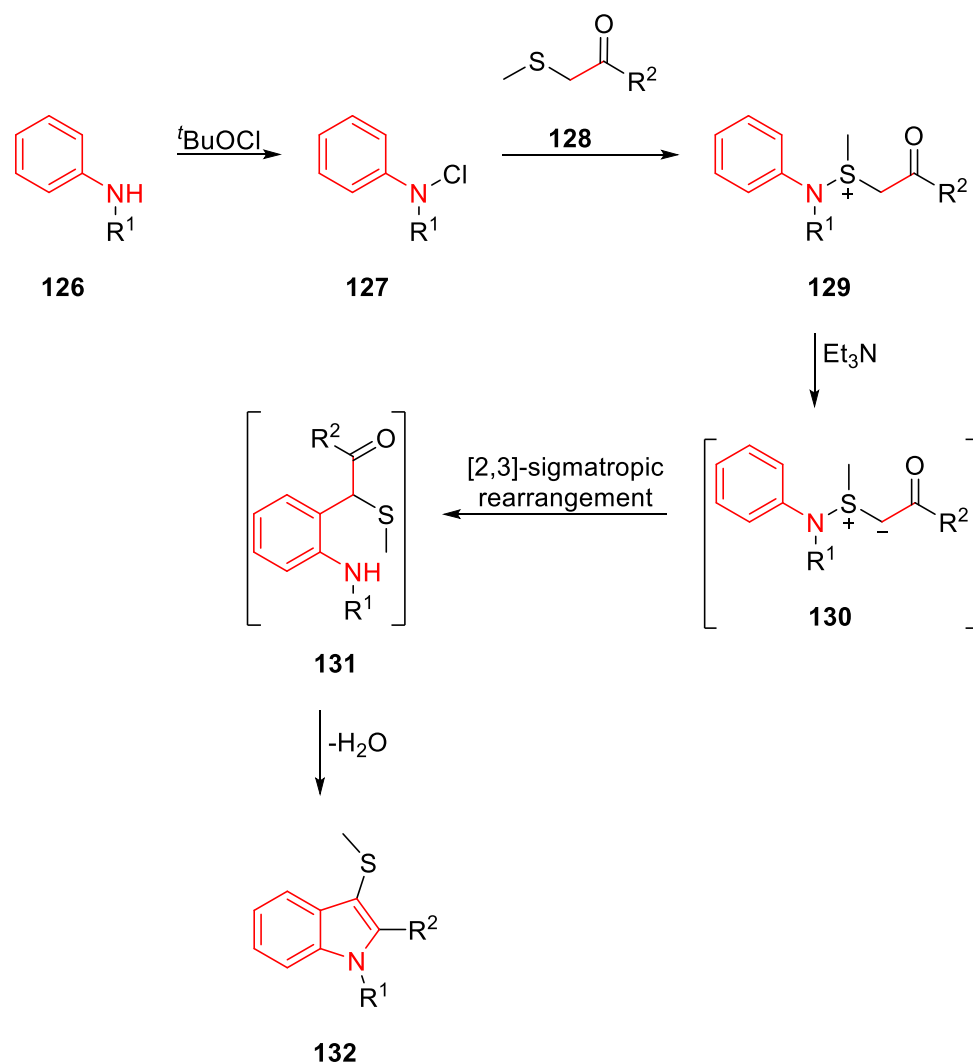
3.7 Σχήμα 22. Σύνθεση 2,3,7-υποκατεστημένων-ινδολίων κατά Bartoli

### Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Gassman

Η σύνθεση Gassman<sup>29</sup>, είναι μια σειρά αντιδράσεων για τη σύνθεση υποκατεστημένων 1*H*-ινδολίων ξεκινώντας από μια ανιλίνη και μια κετόνης που φέρει ομάδα θειοαιθέρα (Σχήμα 23). Πρόκειται για μια αντίδραση σε ένα δοχείο (one-pot reaction) όπου κανένα από τα ενδιάμεσα δεν απομονώνεται. Το R<sup>1</sup> μπορεί να είναι άτομο υδρογόνου ή άλκυλο ομάδα, ενώ το R<sup>2</sup> λειτουργεί καλύτερα όταν είναι άρυλο ομάδα, αλλά μπορεί επίσης να είναι άλκυλο ομάδα. Οι ανιλίνες πλούσιες σε ηλεκτρόνια, όπως π.χ. η 4-μεθοξυανιλίνη, τείνουν να αποτυγχάνουν σε αυτήν την αντίδραση. Η ομάδα θειομεθυλίου στη θέση 3 του ινδολίου συνήθως αφαιρείται χρησιμοποιώντας νικέλιο κατά Raney για να το 1,2-διυποκατεστημένο 1*H*-ινδόλιο **132**.

Το πρώτο βήμα του μηχανισμού της παραπάνω αντίδρασης (Σχήμα 23) είναι η οξείδωση της ανιλίνης **126** χρησιμοποιώντας υποχλωριώδες *tert*-βουτύλιο (*t*-BuOCl) για να δώσει τη χλωραμίνη **127**. Το δεύτερο στάδιο είναι η προσθήκη του κετο-θειοαιθέρα **128** για να δώσει το ιόν σουλφονίου **129**, το οποίο σταθεροποιείται συνήθως σε χαμηλές θερμοκρασίες (-78 °C). Το τρίτο και τελευταίο βήμα είναι η προσθήκη μιας βάσης, η οποία στην περίπτωση αυτή είναι

η τριαιθυλαμίνη. Κατά τη θέρμανση σε θερμοκρασία δωματίου, η βάση θα αποπρωτονιώνει ένα από τα όξινα πρωτόνια της α-μεθυλένο κέτο ομάδας του ενδιάμεσου **129** δημιουργώντας το υλίδιο σουλφονίου **130**, το οποίο υποβάλλεται γρήγορα σε [2,3]-σιγματροπική αναδιάταξη για να δώσει την κετόνη **131**. Η κετόνη **5** υποβάλλεται σε μια εύκολη κυκλοαφυδάτωση για να δώσει το επιθυμητό 1,2-δυποκατεστημένο 3-μεθυλοθειοϊνδόλιο **133**.



3.8

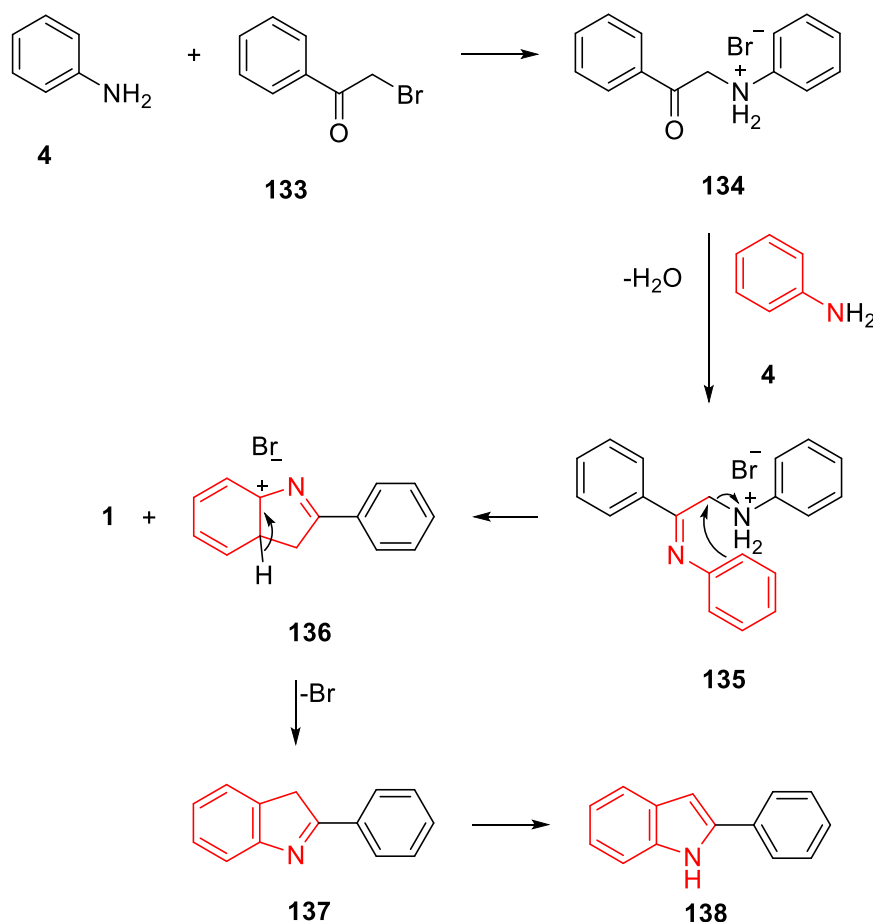
**Σχήμα 23.** Σύνθεση 1,2-υποκατεστημένων-3-(μεθυλθειο)-1H-ινδολίων κατά Gassman

### Σύνθεση 1H-ινδολίου Bischler-Möhlau

Η σύνθεση Bischler-Möhlau, είναι μια αντίδραση που σχηματίζει ανά 2-αρυλο-1H-ινδόλια από α-βρωμοακετοφαινόνες και περίσσεια αρωματικών πρωτοταγών αμινών (Σχήμα 24). Ονομάστηκε του από τους August Bischler και τον Richard Möhlau οι οποίοι την ανακαλύψαν στην ίδια δεκαετία<sup>29</sup>.

Στην πιο απλή μορφή της, η σύνθεση Bischler-Möhlau αφορά την αντίδραση α-βρωμοακετοφαινόνης **133** με περίσσεια ανιλίνης **4** όπου στο πρώτο στάδιο του μηχανισμού (Σχήμα 24) περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη υποκατάσταση S<sub>N</sub>2 της α-βρωμοακετοφαινόνης από ανιλίνη **4** για να σχηματίσει το άλας **134** το οποίο αντιδρά με ένα ακόμα μόριο **4** μέσω μιας συμπύκνωσης για να δώσει την ενδιάμεση ιμίνη **135**. Το άλας υδροβρωμίου της ανιλίνης **135**

καθιστά αρκετά ηλεκτρονιόφιλη την διπλανή μεθυλένο ομάδα ώστε να πραγματοποιηθεί αυθόρμητα ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση της ανιλίνης προς σχηματισμό του ενδιάμεσου **136**, του οποίου βενζολικός δακτύλιος αποκτά αρωματικότητα και μετατρέπεται στο 3*H*-ινδόλιο **137** που ταυτομερίζεται και αρωματικοποιείται προς το 2-φαινυλο-1*H*-ινδόλιο **138**.

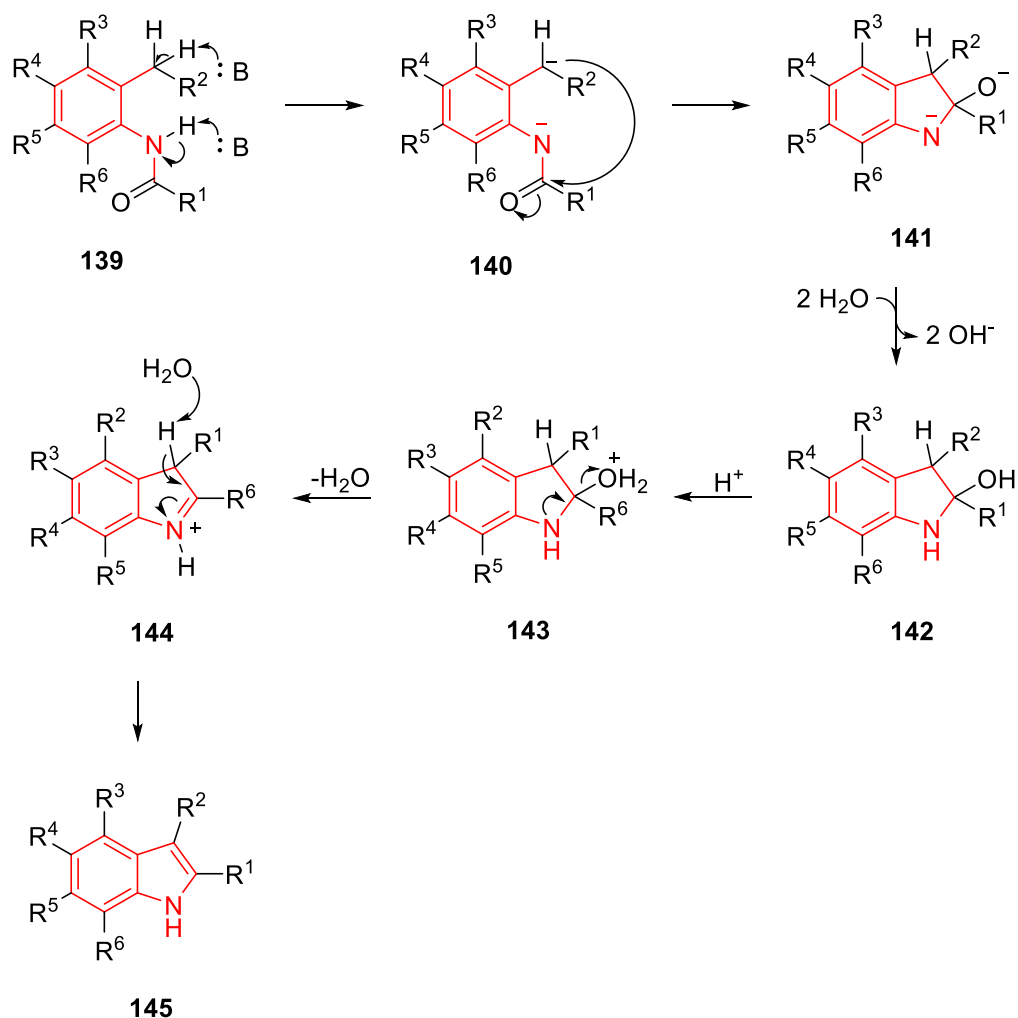


3.9 Σχήμα 24. Σύνθεση 2-φαινυλ-1*H*-ινδολίου κατά Bischler-Möhlau

### Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Madelung

Η σύνθεση Madelung είναι μια αντίδραση που παράγει (υποκατεστημένα ή μη υποκατεστημένα) 1*H*-ινδόλια από την ενδομοριακή κυκλοποίηση των *N*-φαινυλαμιδίων χρησιμοποιώντας ισχυρή βάση σε υψηλή θερμοκρασία (Σχήμα 25). Η σύνθεση Madelung αναφέρθηκε το 1912 από τον Walter Madelung, όταν παρατήρησε ότι συντέθηκε η 2-φαινυλινδόλη χρησιμοποιώντας *N*-βενζοϋλο-*o*-τολουιδίνη και δύο ισοδύναμα αιθοξειδίου του νατρίου σε μια θερμαινόμενη, χωρίς αέρα αντίδραση. Οι κοινές συνθήκες αντίδρασης περιλαμβάνουν τη χρήση αλκοξειδίου του νατρίου ή καλίου ως βάση σε διαλύτες εξανίου ή τετραϋδροφουρανίου, σε θερμοκρασίες που κυμαίνονται μεταξύ 200-400 °C. Η σύνθεση Madelung είναι σημαντική επειδή είναι μία από τις λίγες γνωστές αντιδράσεις που παράγουν 1*H*-ινδόλια από μια βασικά καταλυόμενη θερμική κυκλοποίηση *N*-ακυλο-*o*-τολουιδινών. Η αντίδραση τροποποιήθηκε από τον Floyd Tyson<sup>30</sup> ο οποίος έκανε χρήση αλάτων καλίου ως βάση. Οι Galat και Friedman τροποποίησαν περεταίρω την προαναφερθείσα αντίδραση αντικαθιστώντας επικίνδυνα άλατα καλίου με ανθρακικό η οξικό κάλιο<sup>31</sup>.

Αρχικά κατά τον μηχανισμό της αντίδρασης αυτή (Σχήμα 25) γίνεται απόσπαση δύο πρωτονίων από την ένωση **139** προς σχηματισμό του διανιόντος **140** το οποίο υπόκειται σε ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή του καρβανιόντος προς την καρβόνυλο ομάδα, σχηματίζοντας το διανιόν της ινδολίνης **141**. Πρωτονίωση από δύο μόρια ύδατος οδηγεί στην ουδέτερη ινδολίνη **142** που με οξίνιση δίνει την πρωτονιωμένη ινδολίνη **143**. Το τελικό 1*H*-ινδόλιο **7** λαμβάνεται από αρωματικοποίηση της **145** που προήλθε από αφυδάτωση της ινδολίνης **144**.



3.10

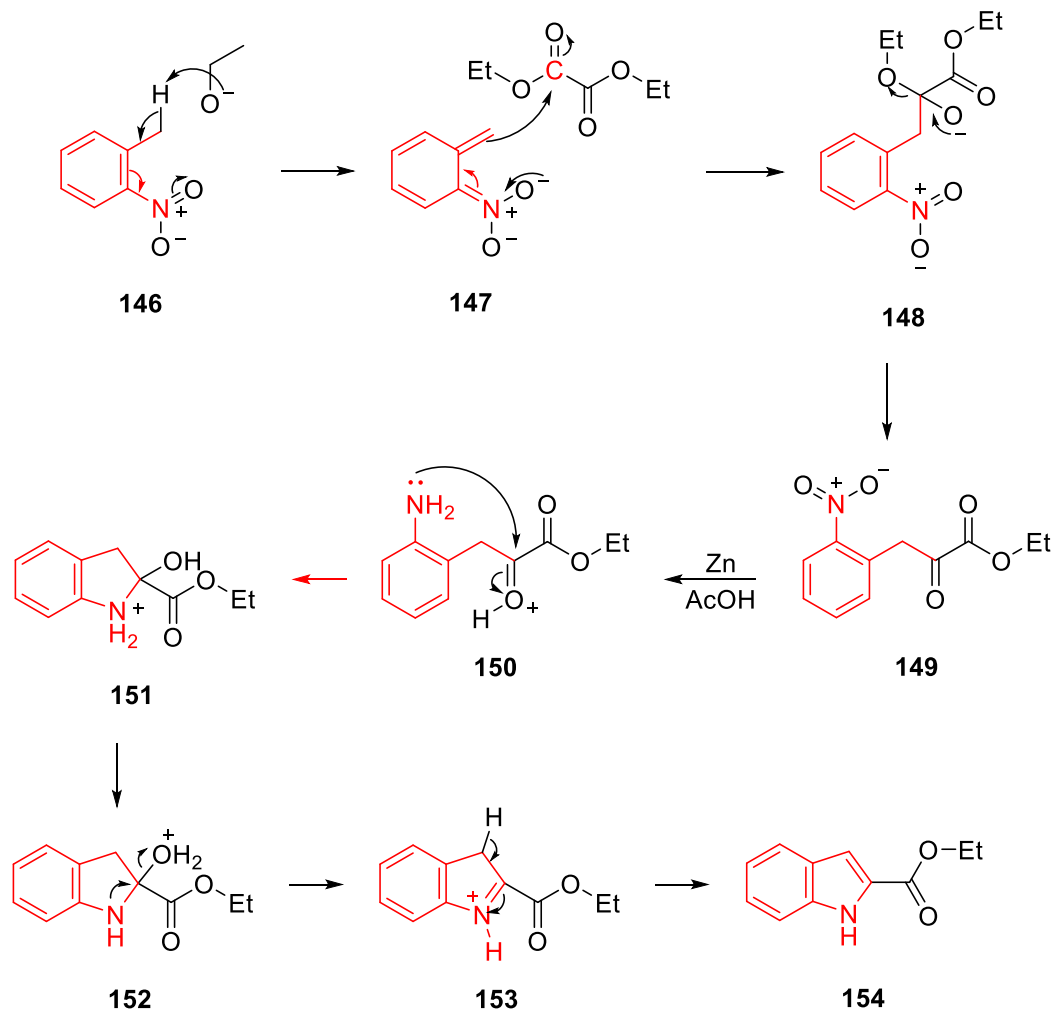
Σχήμα 25. Σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων κατά Madelung

### Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Reissert

Αυτή η αντίδραση αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Reissert το 1896<sup>32</sup>. Είναι μια σύνθεση πολλαπλών σταδίων (Σχήμα 26), για τη σύνθεση παραγώγων 1*H*-ινδολίων από 2-νιτροτολουόλιο, που περιλαμβάνει τη βασική συμπύκνωση αυτής της ένωσης με οξαλικό διαιθυλεστέρα προς 2-νιτροφαινυλοπυρουβικό εστέρα **149**, αναγωγή της νίτρο ομάδας σε αμινο ομάδα της ένωσης **150**, κυκλοποίηση σε μη αρωματικό 1*H*-ινδολο-2-καρβοξυλικό θξύ αιθυλεστέρα **151** και τελικά: απόσπαση ενός μορίου ύδατος και ταυτομερίωση-αρωματοποίηση προς 1*H*-ινδολο-2-καρβοξυλικό αιθυλεστέρα **154**. Σε αυτήν την αντίδραση, το 2-νιτροτολουόλιο **146** μπορεί να αποπρωτονιωθεί με αιθοξείδιο του νατρίου ή αιθοξείδιο του καλίου. Μετά από αντίδραση του ανιόντος **147** με οξαλικό διαιθυλεστέρα ο προκύπτων 2-



νιτροφαινυλοπυρρουβικός εστέρας **149** μπορεί να αναχθεί με ψευδάργυρο σε οξικό οξύ, χλωριούχο κασσίτερο σε MeOH, ή αλκαλικό σιδηρούχο υδροξείδιο, ή μπορεί να υδρογονωθεί με 5% Pd/C σε EtOH ή PtO<sub>2</sub> είτε σε EtOH είτε σε οξικό οξύ. Έχει βρεθεί ότι η υδρογόνωση του 2-νιτροφαινυλοπυρρουβικού εστέρα **149** με 5% Pd/C σε EtOH είναι η καλύτερη συνθήκη αναγωγής για τη σύνθεση Reissert, αν και συνοδεύεται με έως και 10% 1,2,3,4-τετραϋδρο-2-κινολόνης ως παραπροϊόν. Εάν υπάρχουν δύο νίτρο ομάδες σε όρθο θέση στον φαινυλοπυρρουβικού εστέρα, τότε η νίτρο ομάδα με τη λιγότερη στερεοχημική παρεμπόδιση υπόκειται σε αναγωγή και κυκλοποίηση. Η καρβοξυλο ομάδα στην θέση 2 μπορεί να αφαιρεθεί με θέρμανση του παραγωγού μαζί με Cu<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>5</sub> σε κινολίνη<sup>33</sup>.



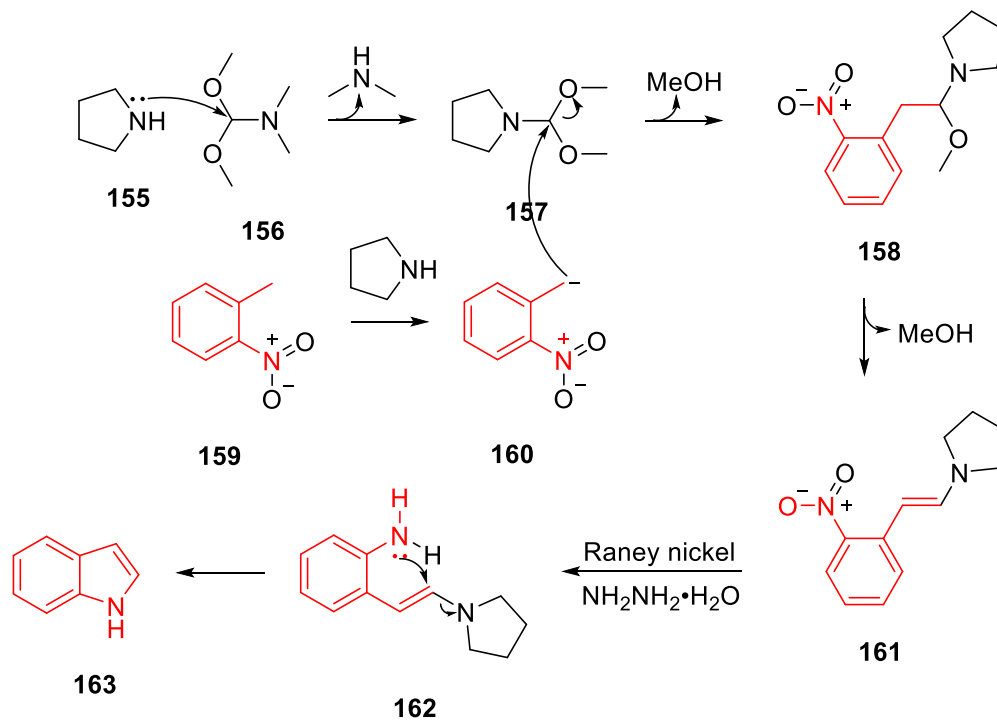
Σχήμα 26. Σύνθεση 1H-ινδολο-2-καρβοξυλικό αιθύλιο κατά Reissert

### Σύνθεση 1H-ινδολίου Leimgeber–Batcho

Η σύνθεση Leimgeber–Batcho<sup>34</sup> είναι μια σειρά αντιδράσεων που παράγουν 1H-ινδόλια από 2-νιτροτολουόλια **159**, χρησιμοποιώντας *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, διμεθυλακετάλη και πυρρολιδίνη (Σχήμα 27).

Αρχικά στο μηχανισμό της αντίδρασης αυτής (Σχήμα 27), η πυρρολιδίνη **155** εκτοπίζει τη διμεθυλαμίνη από τη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο διμεθυλακετάλη **156** παράγοντας το πιο δραστικό αντιδραστήριο **157**. Το καρβανιόν του 2-νιτροτολουολίου **160**, που προκύπτει από την αποπρωτονίωση του 2-νιτροτολουολίου **159** με πυρρολιδίνη, προσβάλλει την **157** προς

παραγωγή της **158**, η οποία με απώλεια μεθανόλης δίνει την εναμίνη **7**. Η αλληλουχία μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί χωρίς την πυρρολιδίνη, μέσω της *N,N*-διμεθυλεναμίνης, αν και οι χρόνοι αντίδρασης μπορεί να είναι πολύ μεγαλύτεροι σε ορισμένες περιπτώσεις. Στο δεύτερο στάδιο αυτής της αντίδρασης, η νίτρο ομάδα της ένωσης **161** ανάγεται στην αμίνη **162** χρησιμοποιώντας μονοϋδροϋδραζίνη και καταλύτη νικέλιο κατά Raney, ακολουθούμενη από κυκλοποίηση και συγχρόνως απομάκρυνση της πυρρολιδίνης για να προκύψει το 1*H*-ινδόλιο **163**. Στην παραπάνω αναγωγή, το υδρογόνο παράγεται εν τω γεννάσθαι με την αυθόρμητη αποσύνθεση της ένυδρης υδραζίνης προς H<sub>2</sub> και N<sub>2</sub> παρουσία του νικελίου.

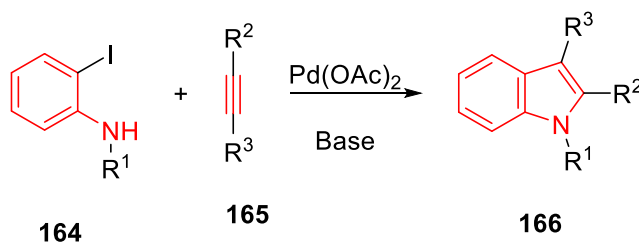


Σχήμα 27. Σύνθεση ινδολίου κατά Leimgruber-Batcho

3.12

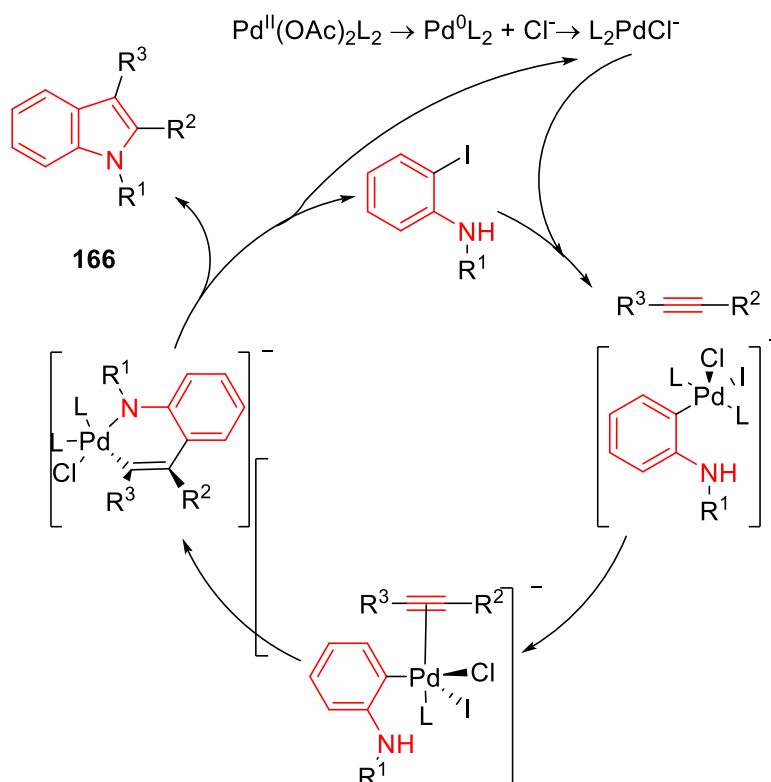
### Σύνθεση 1*H*-ινδολίου Larock

Η σύνθεση 1*H*-ινδολίων κατά Larock<sup>35</sup> είναι μια αντίδραση ετεροκυκλοποίησης που χρησιμοποιεί το παλλάδιο(II) ως καταλύτη, το οποίο ανάγεται σε παλλάδιο(0) κατά την έναρξη της αντίδρασης, για τη σύνθεση υποκατεστημένων 1*H*-ινδολίων **3** από μια *o*-ιωδοανιλίνη **1** και ένα διυποκατεστημένο (εσωτερικό) αλκύνιο **2** παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης ως προσδέτης (ligand) και καταλύτης (Σχήμα 28). Η αντίδραση είναι εξαιρετικά ευέλικτη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή διαφόρων 1,2,3-τριυποκατεστημένων 1*H*-ινδολίων. Η σύνθεση Larock indole προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Richard C. Larock το 1991 στο Iowa State University.



Σχήμα 28. Σύνθεση 1,2,3-υποκατεστημένων ινδολίων κατα Larock

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της σύνθεσης 1*H*-ινδολίων κατά Larock περιγράφεται από τον παραπάνω καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 29). Αρχικά ανάγεται το Pd(OAc)<sub>2</sub> σε Pd(0) και σχηματίζεται το σύμπλοκο L<sub>2</sub>PdCl<sup>-</sup> [όπου L = P(Ph)<sub>3</sub>] του Pd(0). Το Pd(0) κατέχοντας πυρηνόφιλο χαρακτήρα εισέρχεται ως σύμπλοκο οξειδωτικά μεταξύ ο δεσμού sp<sup>2</sup>-C-I της ο-ιωδοανιλίνης **164**. Ακολουθεί συναρμογή του αλκυνίου **165** στο άτομο του παλλαδίου του συμπλόκου εκτοπίζοντας ένα μόριο P(Ph)<sub>3</sub> με επακόλουθη *syn*-εισαγωγή ανάμεσα στο δεσμό αρυλίου-παλλαδίου και συναρμογή του ατόμου αζώτου στο παλλάδιο με υποκατάσταση I<sup>-</sup> προς σχηματισμό εξαμελούς δακτυλίου με παλλάδιο. Τέλος, με αναγωγική απόσπαση του συμπλόκου L<sub>2</sub>PdCl<sup>-</sup> ανακάτται το Pd(0) και σχηματίζεται το 1*H*-ινδόλιο **166**.



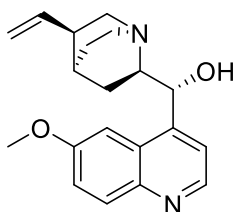
Σχήμα 29. Καταλυτικός κύκλος σύνθεσης Larock

## 4 Παράγωγα κινολίνης ως φαρμακευτική παράγοντες

Τα παράγωγα κινολίνης πέρα από το συνθετικό ενδιαφέρον που εμφανίζουν, έχουν και ένα αρκετά μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ιδιοτήτων όπως ανθελνοσσιακά, αντιβιοτικά, αντιμυκητιασικά, αντικαρκινικά, αντικά (anti-H.I.V.).

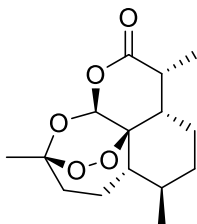
### Ανθελνοσσιακά

- 4.1 Η ελονοσία είναι μία από τις πιο μολυσματικές νόσους στον κόσμο, είναι ευρέως διαδεδομένη σε περισσότερες από 90 χώρες και επηρεάζει περίπου το 40% του παγκόσμιου πληθυσμού. Υπάρχουν περίπου 300-500 εκατομμύρια περιστατικά μόλυνσης και 1,5-2,7 εκατομμυρίων θανάτων κάθε χρόνο από ελονοσία. Πρόκειται για μια αιματοπρωτοζωική παρασιτική ασθένεια που μεταδίδονται στον άνθρωπο από ένα συγκεκριμένο είδος αωφελούς κουνουπιού. Τα κουνούπια αυτά εμβολιάζουν τα σποροζώδια του πλασμώδιου στους ανθρώπους μέσω της αιμοφαγίας. Το γένος *Plasmodium* μπορεί να ταξινομηθεί σε εννέα υπογένη. Τα *Plasmodium falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale* και Τα *P. malariae* είναι τα είδη που μολύνουν τον άνθρωπο. Η ελονοσία που προκαλείται από το *P. falciparum* είναι η πιο κρίσιμη και θανατηφόρα και αντιπροσωπεύει το 80% όλων των λοιμώξεων από ελονοσία και το 90% των θανάτων που σχετίζονται με την ελονοσία. Η μόλυνση με αυτό το παράσιτο μπορεί οδηγήσει σε θάνατο μέσα σε ώρες έως ημέρες<sup>36</sup>. Η πρώτη ένωση που χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά για την θεραπεία και όχι την διαχείριση συμπτωμάτων της ελονοσίας ήταν η κινίνη που απομονώθηκε για πρώτη φορά από το φλοιό του δέντρου **Cinchona calisaya**



Εικόνα 1. Κινίνη

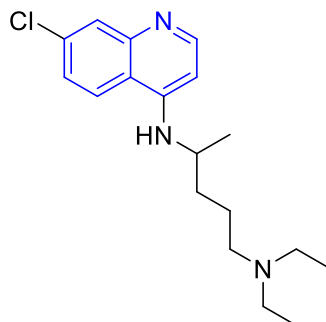
Σήμερα η θεραπεία της ελονοσίας έχει ανατεθεί κυρίως στις αρτεμισινίνες<sup>37</sup> ενώσεις για της οποίες έχει αναφερθεί αντίσταση των πλασμωδίων σε αυτές. Ως και το 2018 τα περιστατικά αντίστασης ήταν μεμονωμένα αλλά υπαρκτά<sup>38,39</sup>. Οποτε και φαίνεται η ανάγκη δημιουργίας καινούργιων θεραπειών και στην εξυπηρέτησε αυτού του σκοπού η αναθεωρήσει υπάρχων ενεργών ουσιών μετά από τροποποίησή τους<sup>40</sup>



Εικόνα 2. Αρτεμισινίνη

Τα πλασμώδια έχουν αποκτήσει αντοχή στα κλασσικά ανθελονοσιακά και για αυτό το λόγο είναι σημαντική η δημιουργία νέων φαρμάκων και ανάλογων φαρμάκων.

#### 4.1.1 Σύνθεση χλωροκίνης

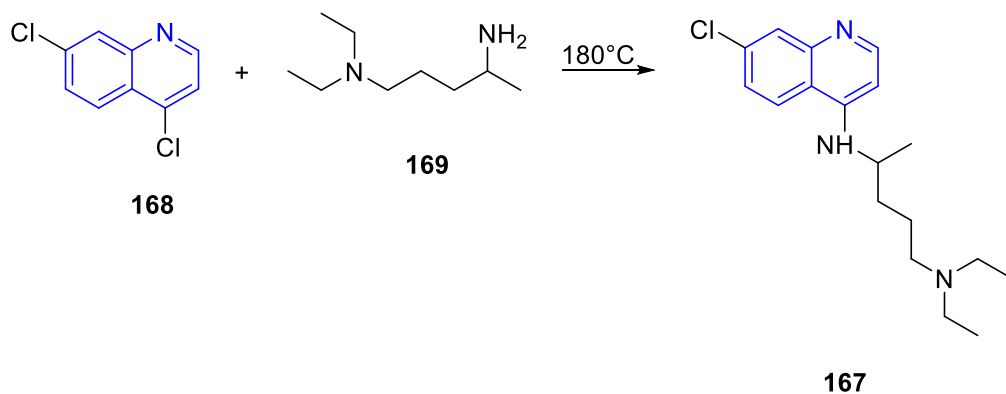


167

Η χλωροκίνη **167** είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της ελονοσίας σε περιοχές όπου η ελονοσία είναι γνωστό ότι είναι ευαίσθητη στην επίδρασή της. Ορισμένοι τύποι ελονοσίας, ανθεκτικών στελεχών και περίπλοκων περιπτώσεων απαιτούν τυπικά διαφορετικά ή συμπληρωματικά φάρμακα. Ο μηχανισμός της δράσης του δεν είναι απολύτως σαφής, αν και υπάρχουν αρκετές υποθέσεις που εξηγούν την ανθελονοσιακή του δράση. Η χλωροκίνη και τα ανάλογά της αναστέλλουν τη σύνθεση των νουκλεϊνικών οξέων του παρασίτου επηρεάζοντας τη λειτουργία μήτρας του DNA. Αυτό συμβαίνει με προκαταρκτική σύνδεση του φαρμάκου μέσω δεσμών υδρογόνου με θραύσματα πουρίνης και μετέπειτα εισαγωγή του μορίου χλωροκίνης μεταξύ των κανονικά διευθετημένων ζευγών βάσεων στις σπείρες του DNA του παρασίτου. Έτσι, η χλωροκίνη παρεμποδίζει τη μεταγραφή και τη μετάφραση, η οποία περιορίζει σημαντικά τη σύνθεση του DNA και του RNA στο παράσιτο. Η επιλεκτική τοξικότητα της χλωροκίνης ιδιαίτερα σε σχέση με τις ελονοσιακές πλασμονίδες αποδίδεται επίσης στην ικανότητα των παρασιτοποιημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων να συγκεντρώνουν το φάρμακο σε ποσότητες περίπου 25 φορές μεγαλύτερες από ότι στα κανονικά ερυθροκύτταρα. Υπάρχει επίσης μια διαφορετική υπόθεση. Η χλωροκίνη έχει υψηλή συγγένεια για τους ιστούς του παρασίτου και συμπυκνώνεται στο κυτόπλασμα του. Ως ασθενής βάση, αυξάνει το pH του ενδοκυτταρικού λυσοσώματος και του ενδοσώματος. Ένα πιο όξινο μέσο σε αυτά τα οργανίδια είναι απαραίτητο για το παράσιτο να επηρεάζει τα κύτταρα των θηλαστικών. Ως αποτέλεσμα, η χλωροκίνη αναστέλλει την ανάπτυξη και ανάπτυξη παρασίτων. Έτσι, η κύρια ποιότητα της χλωροκίνης που ξεπερνά όλα τα άλλα φάρμακα κατά της ελονοσίας είναι η επίδρασή της στα ερυθροκυτταρικά εγκλείσματα (αιματοφυσιοτροπική δράση). Εντούτοις, η χλωροκίνη έχει επίσης και ζιζανιοκτόνο δράση. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι έχει ανοσοκατασταλτικές και αντιαρρυθμικές ιδιότητες.

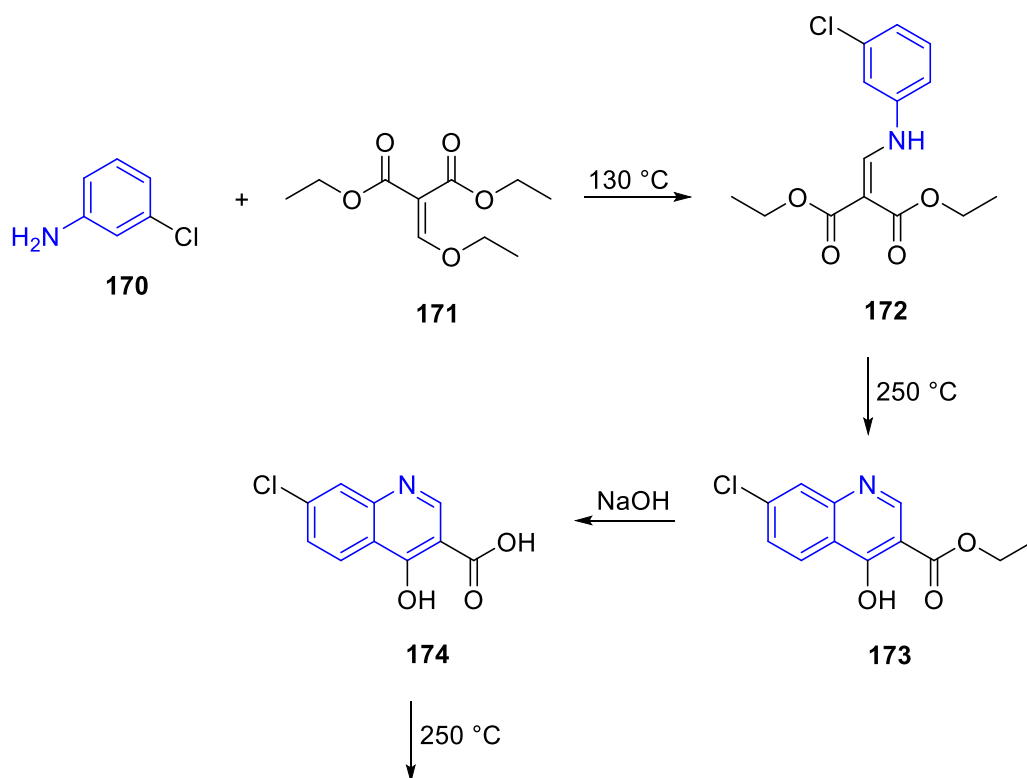
Χρησιμοποιείται για όλους τους τύπους ελονοσίας, για χημειοθεραπεία, καθώς και για μη γαστρικές αναιμίες- , και αμυβικά αποστήματα του ήπατος. Τα συνώνυμα αυτού του φαρμάκου είναι η νιβακίνη, η quingamine, η delagil, η resoquine, η atroquine και άλλα.<sup>41</sup>

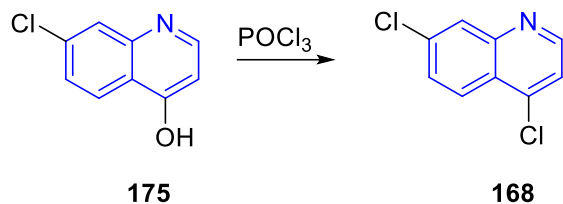
Η χλωροκίνη, 7-χλωρο-4-(4-διαιθυλαμινο-1-μεθυλοβουτυλαμινο)κινολίνη **167** παρασκευάζεται με πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση της 4,7-διχλωροκινολίνης **168** με 4-διαιθυλαμινο-1-μεθυλοβουτυλαμίνη **169** στους 180 °C ( Σχήμα 30).



Σχήμα 30. Σύνθεση χλωροκίνης

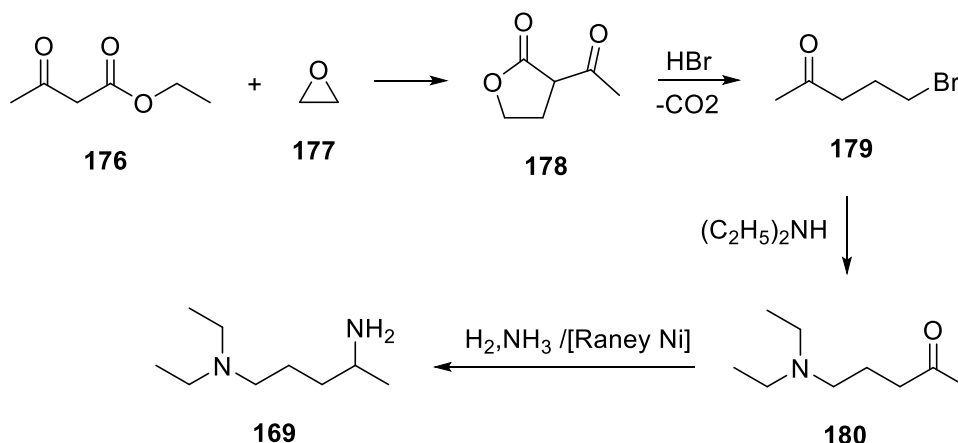
Η 4,7-διχλωροκινολίνη **168** παράγεται (Σχήμα 31) κατά την αντίδραση της 3-χλωροανιλίνης **170** με αιθοξυμεθυλενομηλονικό διαιθυλεστέρα **171**, όπως περιγράφεται στο Σχήμα .Στο πρώτο βήμα σχηματίζεται ο 3-χλωροανιλινομεθυλενομηλονικός διαιθυλεστέρας **172** μέσω μιας αντίδρασης  $S_NV$  (nucleophilic vinylic substitution)<sup>42</sup>. Ο εστέρας στην συνέχεια υποβάλλεται σε ετεροκυκλοποίηση υψηλής θερμοκρασίας για να δώσει τον 7-χλωρο-4-υδροξυ-3-καρβοξυλικό αιθυλεστέρα **173**. Η υδρόλυση αυτού με υδατικό υδροξείδιο του νατρίου δίνει 7-χλωρο-4-υδροξυκινολινο-3-καρβοξυλικό οξύ **174**, το οποίο όταν θερμαίνεται στους 250-270 °C αποκαρβοξυλιώνεται δίνοντας την 7-χλωρο-4-υδροξυκινολίνη **175**. Η επεξεργασία αυτής με οξυχλωριούχο φωσφόρο δίνει την 4,7-διχλωροκινολίνη **168**<sup>41,43,44</sup>.





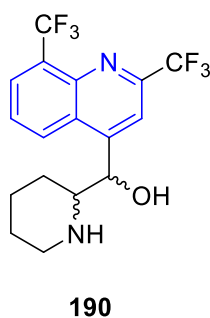
**Σχήμα 31.** Σύνθεση 4,7-διχλωροκινολίνης

Η παρασκευή της 4-διαιθυλαμινο-1-μεθυλοβουτυλαμίνης (Σχήμα 32) **169** ξεκινά με την 3-ακετυλοβουτυρολακτόνη **178** η οποία παρασκευάζεται κατά την αντίδραση ακετοξικού αιθυλεστέρα **176** με αιθυλενοξείδιο **177**. Η όξινη υδρόλυση του κυκλικού εστέρα **178** σε 3-ακετυλοβουτυρολακτόνη μαζί με ταυτόχρονη αποκαρβοξυλίωση δίνει 1-βρωμο-4-πεντανόνη **179**. Η αντίδραση αυτής με διαιθυλαμίνη δίνει 1-διαιθυλαμινο-4-πεντανόνη **180** και η αναγωγική αμίνωση αυτής της ένωσης με χρήση υδρογόνου και αμμωνίας παρουσία καταλύτη νικελίου κατά Raney αποδίδει 4-διαιθυλο-1-μεθυλοβουτυλαμίνη **169**<sup>45</sup>.



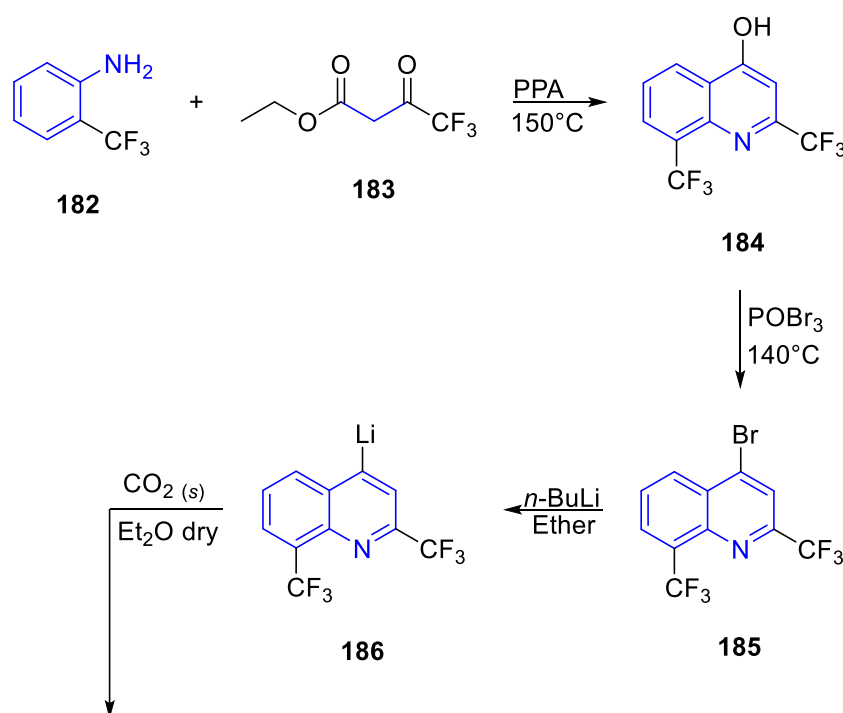
**Σχήμα 32.** Σύνθεση 4-διαιθυλαμινο-1-μεθυλοβουτυλαμίνης

#### 4.1.2 Σύνθεση μελφοκίνης

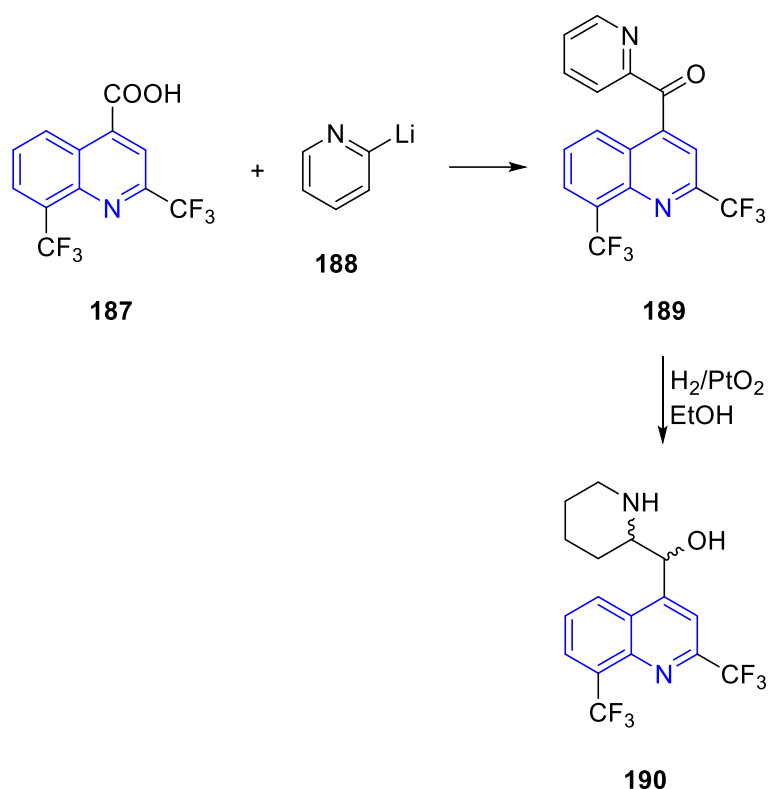


Η μεφλοκίνη (mefloquine) είναι ένα στοματικώς χορηγούμενο σχιζοκτόνο του αίματος. Η αρχική εύρεση δόσης και σύγκριση οι μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ 1977 και 1989 κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μεφλοκίνης ως προφύλαξη σε μη ανοσιακά άτομα και στην καταστολή και θεραπεία της ελονοσίας σε ενήλικες και παιδιά που προκαλείται από ανθεκτικό στο πολλαπλό φάρμακο *Plasmodium falciparum*. Επίσης, ήταν αποτελεσματική κατά της λοίμωξης από *P. Vivax*, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία του *P. ovale* και *P. malariae* ήταν περιορισμένες. Σε μια προσπάθεια καθυστέρησης της εμφάνισης ανθεκτικότητας σε αυτόν τον ελπιδοφόρο παράγοντα κατά του ελονοσίας, η μεφλοκίνη συνδυάστηκε με σουλφαδοχίνη και pyrimethamine. Παρόλο που οι αρχικές κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι το σχήμα αυτό ήταν αποτελεσματικό στην πρόληψη και τη θεραπεία της ελονοσίας του *Plasmodium falciparum*, οι πρόσφατες αποτυχίες θεραπείας, η πιθανότητα σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων και η έλλειψη θεραπευτικού πλεονεκτήματος έναντι της μεφλοκίνης μόνο έχει ωθήσει τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να συστήσει να μην χρησιμοποιείται πλέον ο συνδυασμός για τη θεραπεία ή την πρόληψη της ελονοσίας.<sup>46</sup>

Στο πρώτο βήμα της σύνθεσης της μεφλοκίνης **190** (Σχήμα 33) λαμβάνεται η κινολινο-4-όλη **184** κατά τη συμπύκνωση του 4,4,4-τριφθοροακετοξικού αιθυλεστέρα **183** με *o*-τριφθορομεθυλανιλίνη **182** σε πολυφωσφορικό οξύ στους 150 °C. Η κινολινο-4-όλη **184** στη συνέχεια αντιδρά με POBr<sub>3</sub> για να δώσει την 4-βρωμοκινολίνη **185**, η οποία αντιδρά με *n*-βουτυλολίθιο για να δώσει το 4-Li παραγωγο **186** του οποίου η καρβοξυλίωση του με CO<sub>2</sub>, έδωσε το κυτταροκλονικό οξύ **187**. Η προσθήκη 2-πυριδυλολίθιου **188** έδωσε την πυριδυλοκετόνη **189**. Τελος η καταλυτική υδρογόνωση της **189** με H<sub>2</sub>-PtO<sub>2</sub> έδωσε την επιθυμητή μεφλοκίνη **190**.







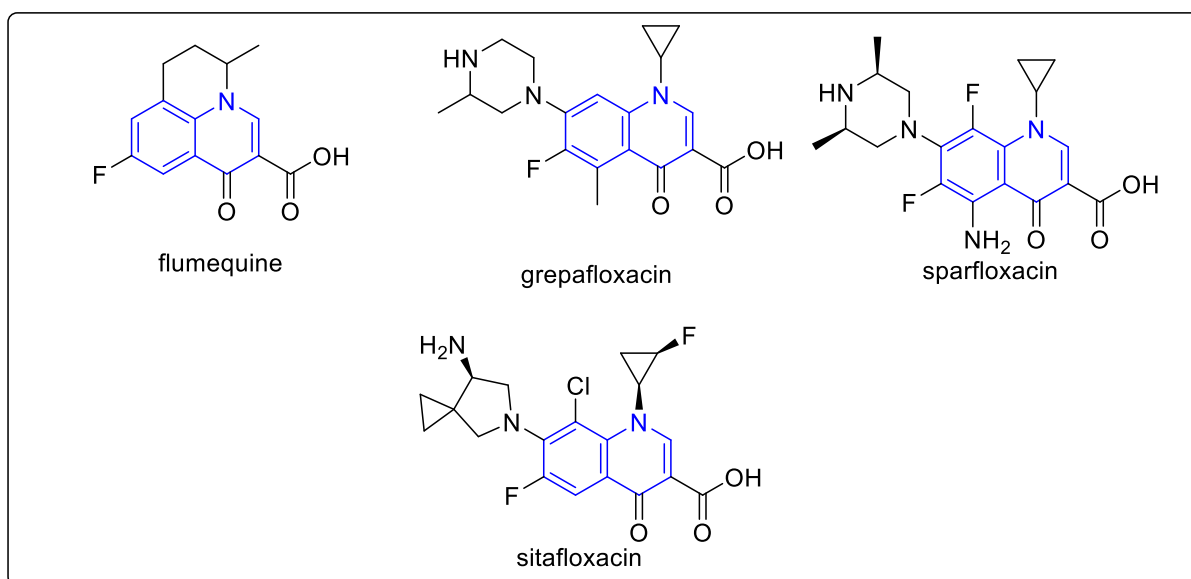
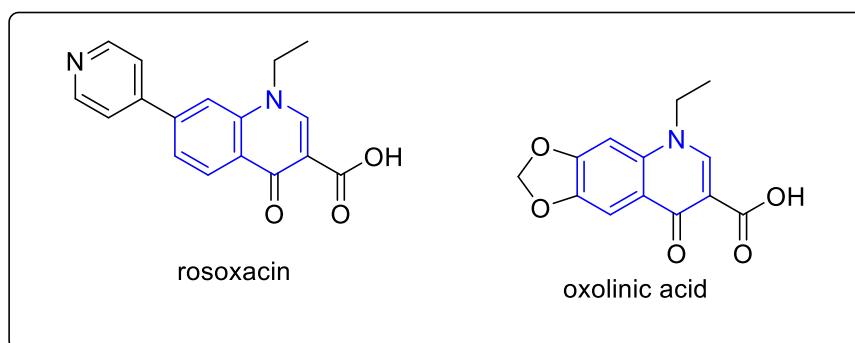
Σχήμα 33. Σύνθεση μελοφκίνης

## 4.2 Αντιβιοτικά

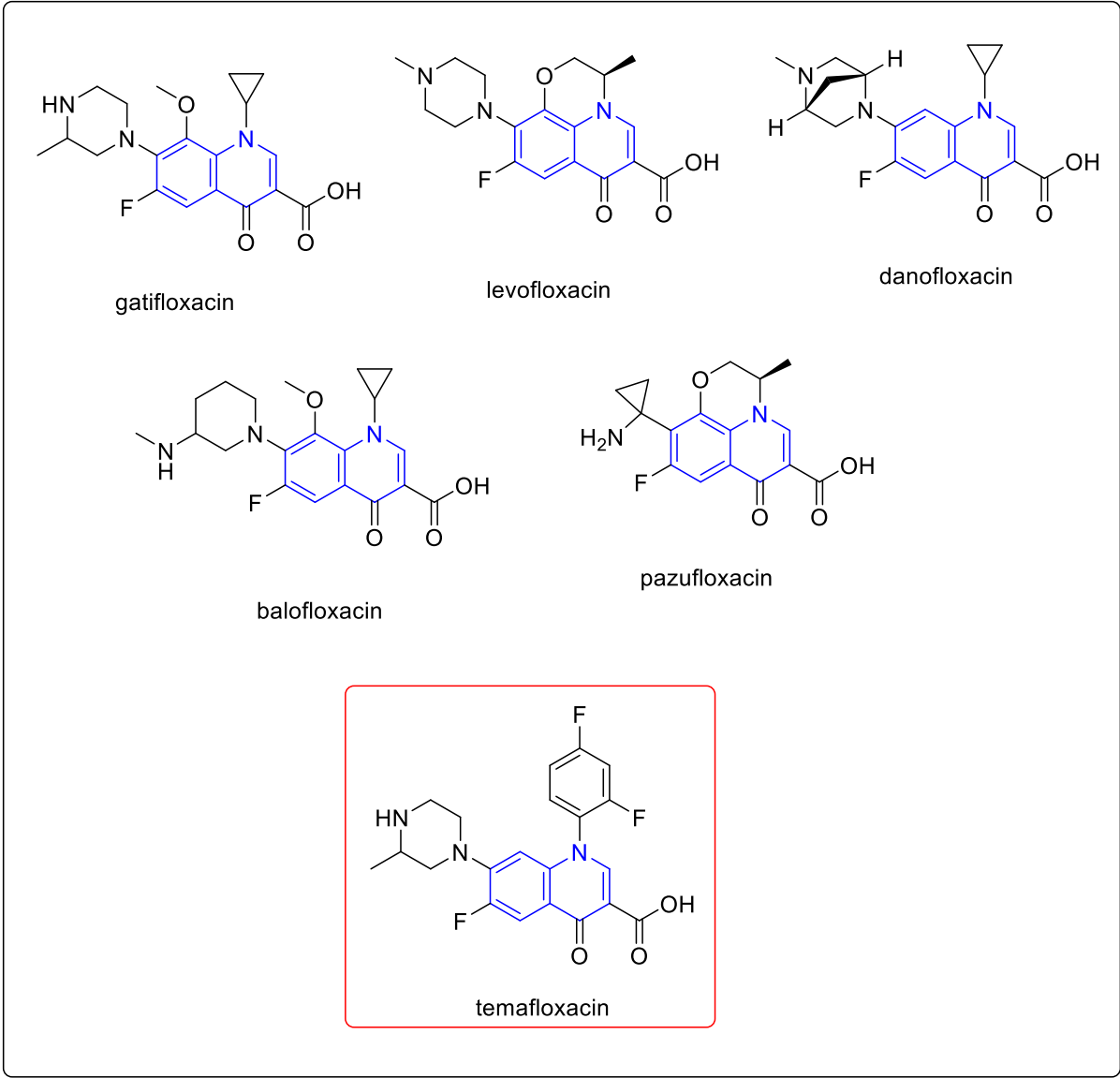
Ένα αντιβιοτικό είναι ένας τύπος αντιμικροβιακής ουσίας δραστηρής κατά των βακτηριδίων και είναι ο πιο σημαντικός τύπος αντιβακτηριακού παράγοντα για την καταπολέμηση βακτηριακών λοιμώξεων. Τα αντιβιοτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία και πρόληψη τέτοιων λοιμώξεων. Μπορούν είτε να σκοτώσουν είτε να εμποδίσουν την ανάπτυξη βακτηριδίων. Ένας περιορισμένος αριθμός αντιβιοτικών έχει επίσης αντιπροτοζωική δράση. Τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί από την αρχαιότητα. Πολλοί πολιτισμοί χρησιμοποίησαν τοπικά την μούχλα του ψωμιού, με πολλές αναφορές στις ευεργετικές επιδράσεις της από την αρχαία Αίγυπτο, την Κίνα, τη Σερβία, την Ελλάδα και τη Ρώμη. Το πρώτο πρόσωπο που κατέγραψε άμεσα τη χρήση μούχλας για τη θεραπεία λοιμώξεων ήταν ο βοτανολόγος John Parkinson (1567-1650). Τα αντιβιοτικά έφεραν την ιατρική σε μια αναγέννηση στον 20ο αιώνα. Ο Αλεξάντερ Φλέμινγκ (1881-1955) ανακάλυψε τη σύγχρονη πενικιλίνη το 1928, και με τη βοήθεια άλλων βιοχημικών, η πενικιλίνη ήταν τελικά διαθέσιμη για ευρεία χρήση. Αυτό ήταν ιδιαίτερα ωφέλιμο κατά τη διάρκεια του πολέμου. Δυστυχώς, δεν χρειάστηκε πολύς χρόνος για να ξεκινήσει η αντίσταση. Η αποτελεσματικότητα και η εύκολη πρόσβαση έχουν επίσης οδηγήσει σε υπερβολική χρήση τους και κάποια βακτήρια έχουν αναπτύξει αντίσταση. Αυτό έχει οδηγήσει σε ευρέως διαδεδομένα προβλήματα και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας κατέταξε την αντιμικροβιακή αντίσταση ως μια «σοβαρή απειλή [που] δεν αποτελεί πλέον πρόβλεψη για το μέλλον, συμβαίνει τώρα σε κάθε περιοχή του κόσμου και έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει οποιονδήποτε, οποιασδήποτε ηλικίας, σε οποιαδήποτε χώρα».

#### 4.2.1 Κινολινόνες ως αντιβιοτικά

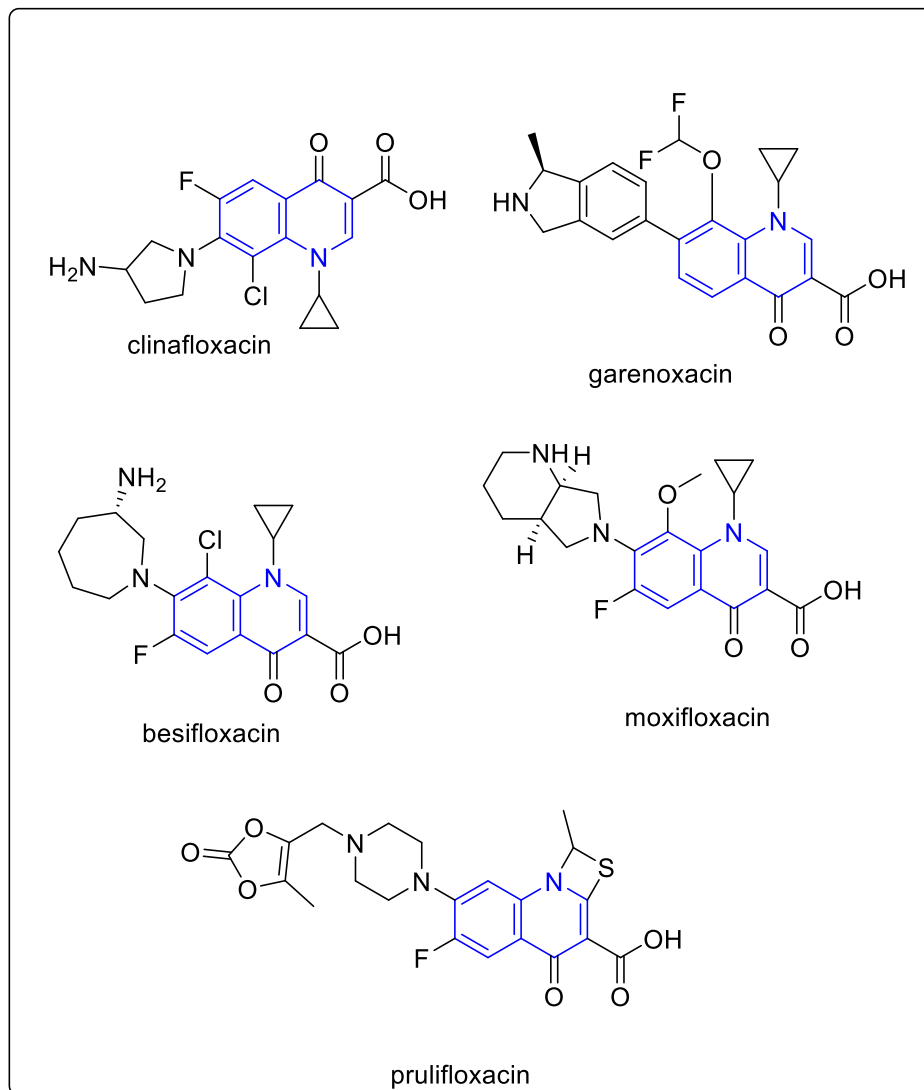
Οι κινολινόνες είναι συνθετικοί, βακτηριοκτόνοι αντιβακτηριακοί παράγοντες με δραστηριότητα ευρέος φάσματος. Αναστέλλουν το ένζυμο τοποϊσομεράση II (DNA γυράση) που είναι απαραίτητο για την αντιγραφή των βακτηρίων. Έχουν ταυτοποιηθεί τέσσερις κύριες κατηγορίες (I έως IV) βακτηριακών τοποϊσομερασών. Οι βακτηριακές τοποϊσομεράσες I και III αλληλοεπιδρούν με μονόκλωνο DNA, ενώ οι βακτηριακές τοποϊσομεράσες II και IV αλληλοεπιδρούν με δίκλωνο DNA. Επιπλέον, υπάρχουν διακριτές δομικές διαφορές από τα αντίστοιχα των ενζύμων των θηλαστικών που επιτρέπουν τη δημιουργία αναστολέων προσδέματος, ειδικά για τα βακτηριακά ένζυμα. Έτσι, αναστέλλοντας την τοποϊσομεράση II στα βακτήρια, εμποδίζεται η μεταγραφή και η μετάφραση του DNA, εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. Αυτοί οι στόχοι και διεργασίες είναι καθολικοί σε όλα τα βακτηρίδια. Οι κύριες κατηγορίες αντιβακτηριακών αναστολέων τοποϊσομεράσης έχουν αναθεωρηθεί<sup>47-49</sup>. Το 1975 αποδείχθηκε ότι το ναλιδιξικό οξύ<sup>50</sup>, μια ουσία με αντιβακτηριακή δράση και γνωστό από το 1962, το οποίο απομονώθηκε από το μητρικό υγρό κατά τη διάρκεια της σύνθεσης της χλωροκίνης, αναστέλλει ένα ένζυμο σημαντικό για τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. Το 1976 το ίδιο το ένζυμο, που ονομάστηκε DNA γυράση (τοποϊσομεράση II), απομονώθηκε, καθαρίστηκε και ταυτοποιήθηκε<sup>51</sup>. Αυτά τα δεδομένα έδωσαν μια ισχυρή ώθηση στην αναζήτηση νέων αντιβακτηριακών ενώσεων<sup>52</sup>.



Εικόνα 3. Νεότερες κινολόνες που αφαιρέθηκαν από τη φαρμακευτική αγορά



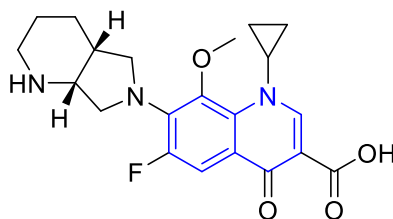
**Εικόνα 4.** Η τρίτη γενιά των κινολινών.



**Εικόνα 5.** Η τέταρτη γενιά κινολινών

Στις εικόνα 3 βλέπουμε κάποια παράγωγα κινολίνης που έχουν αφαιρεθεί από την αγορά ως φαρμακευτικές ενώσεις λόγω παρενεργειών κατά την χρήση τους. Στις εικόνες 4 και 5 βλέπουμε την τρίτη και τέταρτη γενιά φαρμακευτικών παραγώγων της κινολίνης.

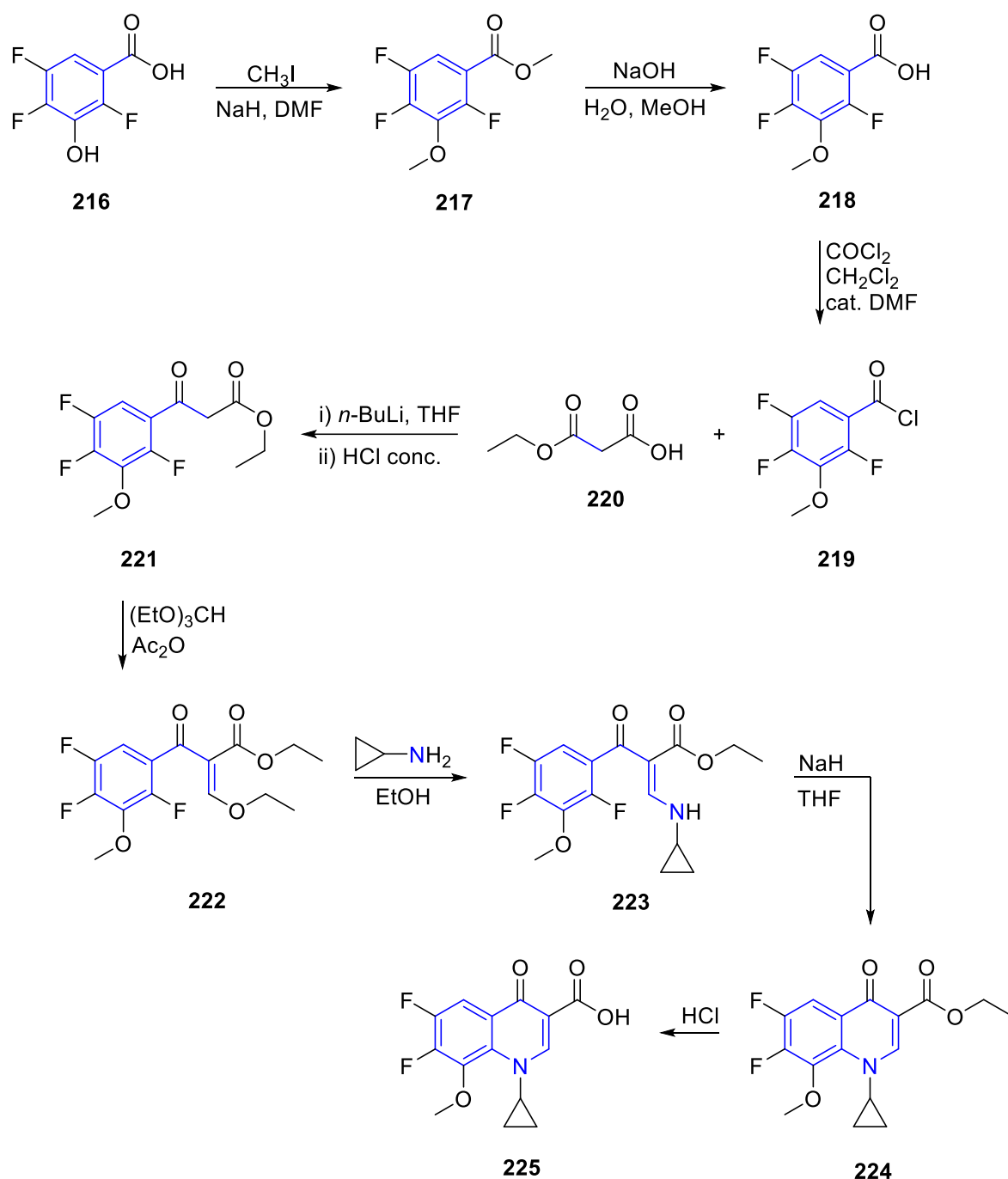
#### 4.2.2 Σύνθεση μοξιφλοξασίνης



234

Η μοξιφλοξασίνη<sup>53</sup> είναι φθοροκινολόνη εκτεταμένου φάσματος, η οποία έχει βελτιώσει την κάλυψη έναντι Gram-θετικών κοκκίων και άτυπων παθογόνων σε σύγκριση με παλαιότερους παράγοντες φθοροκινολόνης, διατηρώντας παράλληλα καλή δραστηριότητα έναντι Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Το αντιβακτηριακό φάσμα της μοξιφλοξασίνης περιλαμβάνει όλα τα κύρια παθογόνα του ανώτερου και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Είναι μία από τις πιο δραστικές φθοροκινολόνες έναντι των πνευμονόκοκκων, συμπεριλαμβανομένων ανθεκτικών στελεχών σε πενικιλίνη και μακρολιδικά αντιβιοτικά<sup>54</sup>. Σε *in vitro* μελέτες, η εμφάνιση βακτηριακής αντοχής ήταν λιγότερο συχνή με τη μοξιφλοξασίνη από ότι με μερικές άλλες φθοροκινολόνες, αλλά αυτό απαιτεί επιβεβαίωση σε κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας. Όπως και με άλλες φθοροκινολόνες, η μοξιφλοξασίνη επιτυγχάνει καλή διείσδυση σε αναπνευστικούς ιστούς και υγρά. Δείχνει χαμηλή πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα και δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με προχωρημένη ηλικία ή σε ασθενείς με νεφρική ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης μοξιφλοξασίνης έχει αποδειχθεί σε μεγάλες, σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές, σε ασθενείς με πνευμονία που έχουν αποκτηθεί από την κοινότητα, οξείες παροξύνσεις της χρόνιας βρογχίτιδας ή οξεία παραρρινοκολπίτιδα<sup>55</sup>.

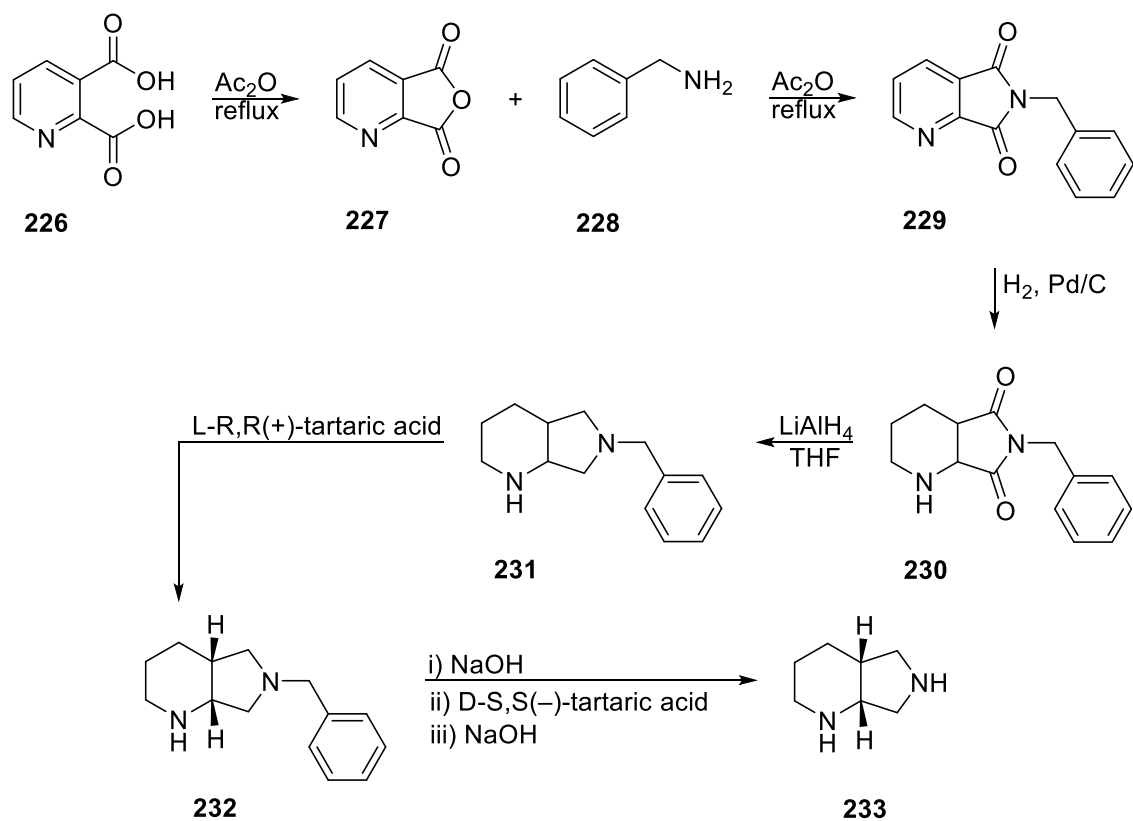
Το πρώτο βήμα της συνθετικής πορείας της μοξιφλοξασίνης<sup>56</sup> (Σχήμα 34) είναι η αλκυλίωση των ομάδων του υδροξυλίου και του καρβοξυλικού οξέος της ένωσης **216** με ιωδομεθάνιο σε άνυδρο DMF με χρήση αρχικά δύο ισοδύναμων υδριδίου του νατρίου για παραγωγή του 3-μεθοξυ-2,4,5-τριφθοροβενζοϊκού μεθυλεστέρα **217**. Υδρόλυση του εστέρα **217** με 1 M NaOH σε μεθανόλη και θερμοκρασία δωματίου, παρήγαγε το 3-μεθοξυ-2,4,5-τριφθοροβενζοϊκό οξύ **218**. Το τελευταίο μετατράπηκε στο χλωρίδιο οξέος **219** με οξάλυλο χλωρίδιο σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και καταλυτική ποσότητα DMF. Ο 3-οξο-3-(2,4,5-τριφθορο-3-μεθοξυφαινυλο)προπανοϊκός αιθυλεστέρας **221** παρασκευάστηκε με πρότυπες διαδικασίες από τη βιβλιογραφίας μέσω ακυλίωση του διανιόντος που σχηματίστηκε από μηλονικό μονοαιθυλεστέρα και *n*-βουτυλολίθιο με προπαρασκευασμένο βενζόυλο χλωρίδιο **219**, ακολουθούμενη από την αποκαρβοξυλίωση με πυκνό HCl του ληφθέντος ενδιάμεσου. Αντίδραση του β-κετοεστέρα **221** με ορθομυρμηκικό τριαιθυλεστέρα σε οξικό ανυδρίτη οδήγησε στον ακρυλικό αιθυλεστέρα **222** το οποίο αντέδρασε με κυκλοπροπυλαμίνη σε διαλύτη αιθανόλη για να δώσει τον κυκλοπροπυλαμινοακρυλικό αιθυλεστέρα **223**. Με ενδομοριακή πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση ο εστέρας **223** κυκλοποιήθηκε στον κινολινοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα **224** σε άνυδρο THF χρησιμοποιώντας *n*-βουτυλολίθιο ή υδρίδιο του νατρίου. Η ομάδα του εστέρα της προηγούμενης ένωσης **224** υδρολύθηκε με πυκνό HCl για να δώσει το κινολινοκαρβοξυλικό οξύ **225**, πρόδρομη ένωση της μοξιφλοξασίνης **234**.



**Σχήμα 34.** Σύνθεση 1-κυκλοπροπυλο-6,7-διφθορο-8-μεθοξυ-4-οξο-1,4-διυδροκινολινο-3-καρβοξυλικού οξέος

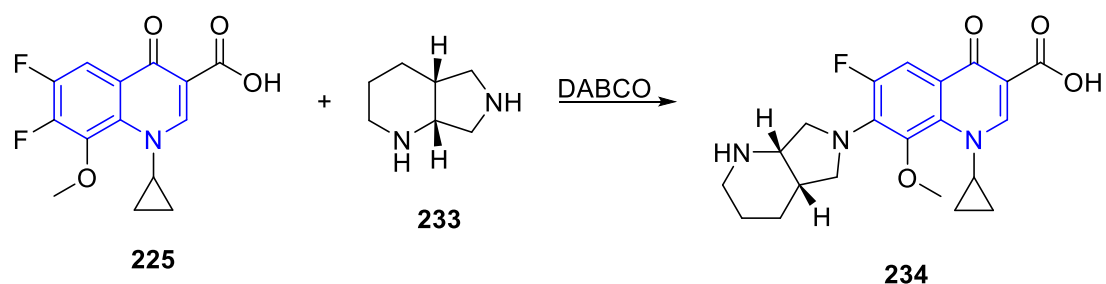
Η δεύτερη πρόδρομη ένωση της μοξιφλοξασίνης είναι η εναντιομερικώς καθαρή αμίνη, (4*aR*,7*aR*)-οκταϋδρο-1*H*-πυρρολο[3,4-*b*]πυριδίνη **233** (Σχήμα 35). Η ένωση αυτή παρασκευάστηκε αρχίζοντας από πυριδίνη-2,3-δικαρβοξυλικό οξύ **226** η οποία μετατράπηκε σε φουρο[3,4-*b*]πυριдино-5,7-διόνη **227** κατά τη θέρμανση με οξικό ανυδρίτη. Η πυριдиноδιόνη **227** στη συνέχεια θερμάνθηκε με βενζυλαμίνη **228** σε οξικό οξύ για να δώσει την πυρρολοπυριдиноδιόνη **229**. Ο δακτύλιος της πυριδίνης της ένωσης αυτής ανάχθηκε με υδρογόνωση υπό την παρουσία Pd-C για να παραχθεί το ηλεκτριμίδιο **230**. Η επακόλουθη αναγωγή του ηλεκτριμιδίου **230** με LiAlH<sub>4</sub> σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο παρήγαγε την 6-

βενζυλοκταϋδρο-1*H*-πυρρολοπυριδίνη**231**. Η επιθυμητή αμίνη **233** παρασκευάστηκε με υδρόλυση του **232** και καταβυθίστηκε χρησιμοποιώντας LR, R (+) - τρυγικό οξύ (φυσικό ισομερές).



Σχήμα 35. Σύνθεση (4a*R*,7a*R*)-οκταϋδρο-1*H*-πυρρολο[3,4-*b*]πυριδίνης

Τέλος η μοξιφλοξασίνη **234**, παρασκευάζεται από την σύζευξη των δύο πρόδρομων ενώσεων **225** και **233** μέσω της πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης του ατόμου φθορίου από τη χειρική αμίνη (Σχήμα 36).



Σχήμα 36. Σύνθεση μοξιφλοξασίνης

## Αντικά

4.3 Ένας ιός είναι μια μικρή μολυσματική μονάδα που αναπαράγεται μόνο μέσα στα ζωντανά κύτταρα ενός οργανισμού. Οι ιοί μπορούν να μολύνουν όλους τους τύπους μορφών ζωής, από τα ζώα και τα φυτά έως τους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων και των αρχαίων. Όντας υποχρεωτικά ενδοκυτταρικά παράσιτα, οι ιοί εξαρτώνται από τις μεταβολικές οδούς του κυττάρου ξενιστή για την αντιγραφή τους. Έτσι, ο ιός και το κύτταρο-ξενιστής συνδέονται στενά με αποτέλεσμα ένας αποτελεσματικός αντικός παράγοντας να πρέπει να είναι σε θέση να διακρίνει ένζυμα που ανήκουν στον ξενιστή από αυτά του ιού. Η έρευνα για αντικαρκινικούς παράγοντες παρήγαγε μεγάλο ενδιαφέρον για τους αναστολείς σύνθεσης DNA. Τα πρώτα φάρμακα που είναι ικανά να αναστέλλουν το ιογενές DNA *in vitro* περιεγράφηκαν στη δεκαετία του '50, αλλά η πραγματική πρόοδος δεν έγινε πριν από τη δεκαετία του '70. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουμε έρθει να μάθουμε περισσότερα για τη βιοχημεία της αναπαραγωγής του ιού και αυτό οδήγησε σε μια πιο ορθολογική προσέγγιση στην αναζήτηση για αντικούς παράγοντες. Κατά την εξέταση των δυνατοτήτων για την αντική χημειοθεραπεία, η καλύτερη προσέγγιση είναι ο κύκλος αντιγραφής του ιού, ο οποίος μπορεί να χωριστεί σε δέκα βήματα. Πρώτα ένας ιός συνδέεται με την κυτταρική επιφάνεια του κυττάρου-ξενιστή και διεισδύει στην κυτταρική μεμβράνη και αποβάλλοντας την πρωτεϊνική επικάλυψή του (δέσμευση και είσοδος). Το γενετικό υλικό του ιού χρησιμοποιεί τους βιοχημικούς μηχανισμούς του κυττάρου-ξενιστή για την αναπαραγωγή του γενετικού υλικού του ιού (αναπαραγωγή). Αυτό το στάδιο αντιγραφής διαφέρει σε ιούς RNA και DNA, αλλά το mRNA παράγεται σε όλους. Στη συνέχεια το γενετικό υλικό είναι καψυλιωμένο και τα νεοσχηματισμένα σωματίδια απελευθερώνονται από το κύτταρο ξενιστή (απελευθέρωση). Αν και όλοι οι ιοί ακολουθούν αυτόν τον επαναληπτικό κύκλο, διαφορετικές οικογένειες ιών μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους σε ένα ή περισσότερα στάδια του κύκλου. Οι χρήσιμοι αναστολείς είναι γενικά ειδικοί για μία οικογένεια ιού και, σε μερικές περιπτώσεις, για μεμονωμένα μέλη αυτής της οικογένειας (π.χ. συγκεκριμένα μέλη των ερπητοϊών)<sup>57</sup>.

- Ένα αντικό μπορεί να δράσει με μια πληθώρα διαφορετικών προσεγγίσεων για να αποτρέψει την επιδείνωση της ασθένειας και να οδηγήσει σε θεραπεία. Μερικοί τρόποι είναι οι εξής:
- Παρεμπόδιση της εισόδου με εμπλοκή των κυτταρικών υποδοχέων με τους οποίους θα προσδενόταν ο ιός μέσω της **virus-associated protein (VAP)**. Αυτή η μέθοδος είναι δαπανηρή τόσο σε χρόνο όσο και σε χρήμα.
- Παρεμπόδιση της αποσυσκευασίας του ιού, οι ιοί αφού προσδεθούν σε ένα κύτταρο πρέπει να μεταφέρουν το γενετικό υλικό τους στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον του ξενιστή. Αποτροπή αυτής της διεργασίας αποτρέπει την μόλυνση.
- Κατά την σύνθεση του ιικού υλικού μέσα στον ξενιστή, σε αυτή την προσέγγιση προσάπτονται διάφορες τεχνικές. Μια από αυτές βασίζεται στην παρεμπόδιση της **ιντεργκράσης (Integrase)**, ένα ενζύμου που συμπεριπλέκει το ιικό γενετικό υλικό με αυτό του ξενιστή.
- Μια άλλη προσέγγιση βασίζεται στην εμπλοκή της μετάφρασης του ιικού γεν. υλικού μέσω ριβονουκλεϊκών ενζύμων ή μέσω μορίων αντιαίσθησης
- Μεταμεταφραστική παρεμβολή εντός του ξενιστή.
- Αναστολείς πρωτεασών που είναι υπεύθυνες για την τελική εξεργασία και διάταξη ιικών πρωτεϊνών.
- Στόχευση μεγάλων διακλαδικών ελίκων RNA (dsRNA), υγιή κύτταρα θηλαστικών δεν παράγουν τέτοιου είδους έλικες με μήκος πάνω από 24 ζ.β. οπότε και στοχευμένα με DRACO<sup>58</sup>, μια κατηγορία αντικών φαρμάκων, μπορούμε να προκληθεί απόπτωση σε μολυσμένα κύτταρα.



- Τέλος υπάρχει η δυνατότητα επίδρασης κατά την οργάνωση των ιονικών τμημάτων σε ένα σώμα και την απελευθέρωση αυτού του σώματος από τον κυτταρικό χώρο.

Το το πρώτο αντιικό φάρμακο που εγκρίθηκε για ανθρώπινη χρήση ήταν η ιδοξουριδίνη<sup>59</sup> που συντέθηκε για πρώτη φορά το 1959 και έγινε διαθέσιμη το 1962 για χρήση κατά του ερποϊού, αν και αρχικά προοριζόταν ως αντικαρκινικό.

Σήμερα ένας από τους ιούς που εμφανίζει επείγουσα κατάσταση θεραπείας ή διαχείρισης είναι ο ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Οι ιοί ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι δύο είδη Lentivirus (μια υποκατηγορία ρετροϊού) που μολύνει τους ανθρώπους. Με την πάροδο του χρόνου προκαλούν σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), μια κατάσταση στην οποία η προοδευτική απενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος επιτρέπει να ευδοκιμήσουν απειλητικές για τη ζωή ευκαιριακές μολύνσεις και καρκίνοι. Χωρίς θεραπεία, ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη μόλυνση με HIV εκτιμάται ότι είναι 9 έως 11 έτη, ανάλογα με τον υποκατηγορία HIV.

#### 4.3.1 Βουχαπίνη

Οι ιοί ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) είναι δύο είδη Lentivirus (μια υποομάδα ρετροϊού) που μολύνει τους ανθρώπους. Με την πάροδο του χρόνου προκαλούν σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), μια κατάσταση στην οποία ο σταδιακός παροπλισμός του ανοσοποιητικού συστήματος επιτρέπει σε ευκαιριακές μολύνσεις και καρκίνους να ευδοκιμήσουν με αποτέλεσμα την μείωση του προσδόκιμου ζωής. Χωρίς θεραπεία, ο μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη μόλυνση με HIV εκτιμάται ότι είναι από 9 έως 11 έτη, ανάλογα με τον υπότυπο HIV.

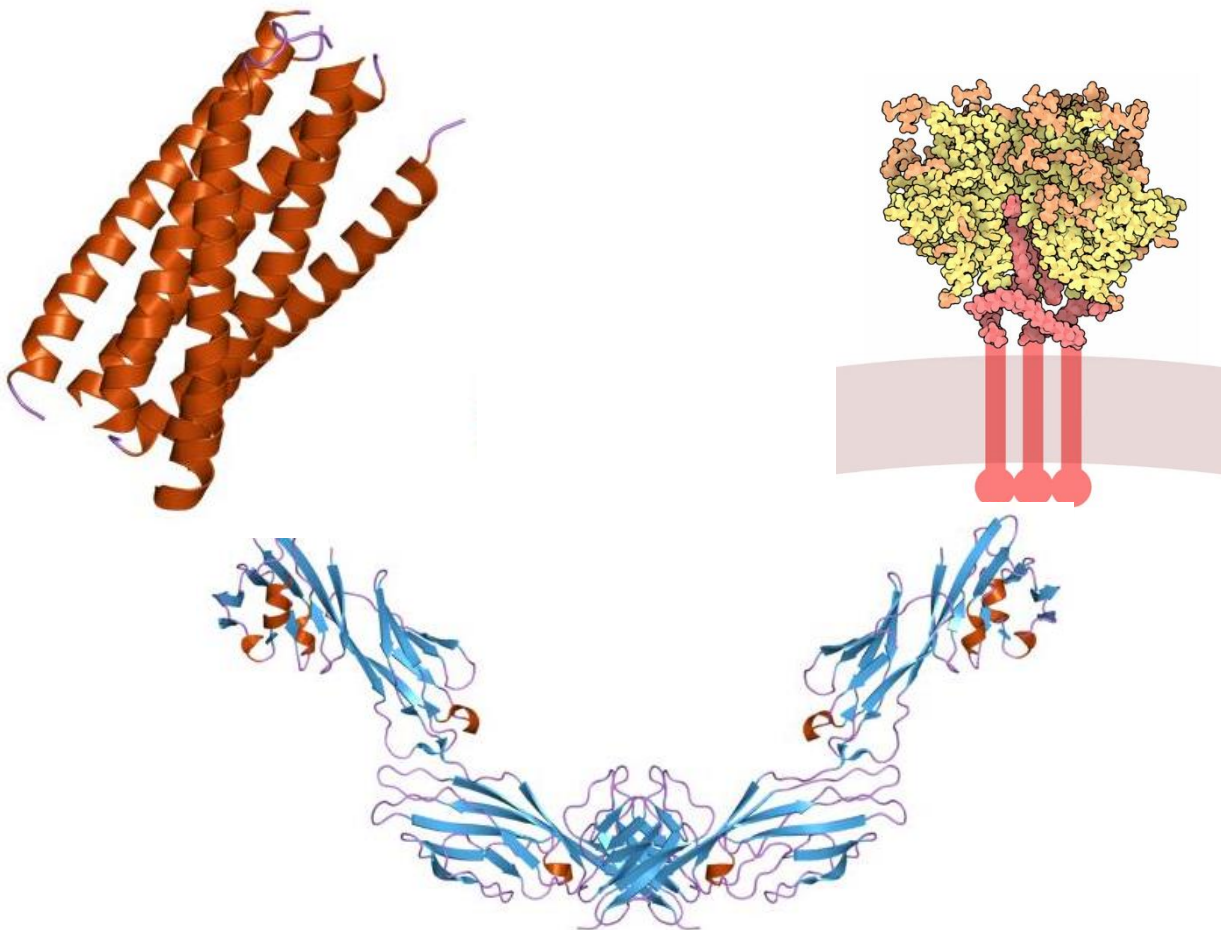
Το σημερινό πρότυπο φροντίδας είναι να αντιμετωπίζονται οι άνθρωποι με HIV λοίμωξη με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ως το συντομότερο δυνατό, τόσο για τη βελτίωση της υγείας τους και να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού HIV στον υπόλοιπο κόσμο. Η τυπική αρχική θεραπεία σήμερα συνίσταται από του στόματος χορηγούμενου ημερήσιας θεραπείας που αποτελείται από δύο αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης ανάλογου νουκλεοσιδίου (NRTIs) σε συνδυασμό με ένα τρίτο φάρμακο, είτε ένας αναστολέας ενσωματάσης, ένας μη νουκλεοζιτής αναστολέας ανάστροφης μεταγραφάσης ή αναστολέα πρωτεάσης. Πάνω από 23 εκατομμύρια άνθρωποι, επί του παρόντος, παίρνουν ART σε όλο τον κόσμο για την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία του. Η αγωγή για τον HIV μεταβάλλει τη φυσική εξέλιξη της μόλυνσης, επιτρέποντας ένα ουσιαστικά φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής για εκείνους που μπορούν να λάβουν την αγωγή τόσο στις ανεπτυγμένες χώρες όσο και στις υπό ανάπτυξη χώρες.

Επί του παρόντος, υπάρχουν 32 αντιρετροϊκά φάρμακα που εγκρίθηκαν από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV. Τα αντιρετροϊκά φάρμακα εμπίπτουν σε επτά μηχανιστικές τάξεις στοχεύοντας σε μεμονωμένα βήματα στον κύκλο ζωής του HIV

- I. Αναστολείς εισόδου μετά την προσάρτηση CD4<sup>60</sup>
- II. Ανταγωνιστές υποδοχέα CCR5<sup>61</sup>
- III. Νουκλεοτιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης NRTIs<sup>62</sup>
- IV. Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI)<sup>63</sup>
- V. Αναστολείς ιντεγκράσης μεταφοράς κλώνου (INSTI)<sup>64</sup>
- VI. Αναστολείς πρωτεάσης<sup>65</sup>

I) Η CD4 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που απαντάται στην επιφάνεια το κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρόσδεση του ιικού περιβλήματος στον υποδοχέα του CD4 στην επιφάνεια των μακροφάγων ή των βοηθών T λεμφοκυττάρων, είναι το πρώτο βήμα στην είσοδο του ιού. Για την πρόσδεση του ιού στην CD4 μεσολαβεί η GP120, μια γλυκοπρωτεΐνη στην επιφάνεια του ιού. Στην φυσική μορφή της, είναι ένα ετερο-τριμερές τριών μορίων gp120 και τριών μορίων της GP41, της διαμεμβρανικής υπομονάδας, τα οποία παραμένουν συνδεδεμένα μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων. Οι μεταβολικές διακυμάνσεις στη GP120 που πυροδοτούνται από τη δέσμευση της CD4 εκθέτουν δομικά στοιχεία που εμπλέκουν έναν από τους δύο υποδοχείς χημειοκινών, είτε CCR5 είτε CXCR4. Η δέσμευση του συνυποδοχέα επιτρέπει στο υδρόφοβο N-τελικό άκρο ή στο πεπτίδιο σύντηξης της ectodomain GP41 για να εισαχθεί στην μεμβράνη-στόχος του κυττάρου. Η αντιπαράλληλη στοίχιση δύο επαναλαμβανόμενων ελικοειδών επταπεπτιδίων (heptad repeats) (HR-1 και HR-2) στην ectodomain GP41 για να σχηματιστεί μια δέσμη έξι έλικων, οδηγεί σε στενή προσέγγιση των μεμβρανών κυττάρου και ιού, με αποτέλεσμα τη σύντηξη.

Οι αναστολείς εισόδου διαταράσσουν την δραστηριότητα των GP120 και GP41.



Εικόνα 6. GP41 (αριστερά), GP120 (δεξιά), CD4 (κάτω)

II) Ο CCR5 είναι ένας επτά-διαμεμβρανικός υποδοχέας συζευγμένος με πρωτεΐνη G (GPCR) που δεσμεύει αρκετές ενδογενείς χημειοκίνες (χημειοτακτικές κυτοκίνες) για τη μεσολάβηση

ενεργοποίησης υποδοχέα. Απαντάται κυρίως σε T λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά, ηωσινόφιλα, δενδριτικά, μικρογλία και σε κάποια καρκινικά κύτταρα μαστού ή προστάτη. Γνωρίζοντας ότι η αλληλεπίδραση του CCR5 με την GP41 είναι απαραίτητη για την σύντηξη του ιικού σώματος με το κύτταρο γίνεται εμφανές ότι διατάραξη αυτής της διαδικασίας δύναται να έχει θεραπευτικές ιδιότητες. Η αναστολή του CCR5 με MVC μειώνει σημαντικά τη μετανάστευση των T-κυττάρων σε μονοπύρνα κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMCs) με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (100  $\mu$ M) in vitro<sup>66</sup>.

III) Η αντίστροφη μεταγραφάση είναι ένα ένζυμο που μπορεί να συνθέσει συμπληρωματικό DNA (cDNA) από μια αλυσίδα RNA, μια διαδικασία γνωστή ως *αντίστροφη μεταγραφή*. Χρησιμοποιείτε από ρετροϊούς για αντιγραφή του γενετικού τους υλικού, από [retrotransposons](#) για τον πολλαπλασιασμό αυτόν εντός του γενετικού υλικού "ξενιστή", από ευκαρυωτικά κύτταρα για την επέκταση των τελούμενων ως τελομεράση και τέλος από κάποιους μη ρετροϊούς. Όπως και οι DNA πολυμεράσες, η RT απαιτεί τόσο έναν εκκινητή όσο και ένα πρότυπο για σύνθεση vDNA. Η RT του HIV-1 χρησιμοποιεί εκκινητή RNA (tRNA) (δηλ. TRNA<sub>lys3</sub>) και η αντίδραση πολυμερισμού vDNA αρχίζει στη θέση δέσμευσης RT / (+) vRNA, οδηγώντας σε μεταβολή της διαμόρφωσης της RT που οδηγεί στην διάδοση του πολυμερισμού vDNA. Η HIV-1 RT είναι ένα πολυλειτουργικό ένζυμο με ετεροδιμερή υπομονάδα p66 / p21. Τα p66 και p21 είναι δύο βασικές υπομονάδες της RT που εκτελούν δύο διαφορετικές δράσεις: η υπομονάδα p66 έχει την ιδιότητα DNA πολυμεράσης που ενεργά διαδίδει την παραγωγή vDNA είτε από vRNA είτε από συμπληρωματικό vDNA ως πρότυπο, ενώ το p21 υπομονάδα, η ενδονουκλεολυτική ριβονουκλεάση H (RNάση H) διασπά συγκεκριμένα τον κλώνο RNA από τα συζεύγματα RNA: DNA. Εκλεκτική απενεργοποίηση αυτής είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της ανεξέλεγκτης μολυσματικής πορείας του ρετροϊού από κύτταρο σε κύτταρο του ξενιστή. Οι νουκλεοσιδικοί και νουκλεοτιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) ανταγωνίζονται τις φυσικές νουκλεοσιδικές / νουκλεοτιδικές βάσεις κατά τη διάρκεια της σύνθεσης κλώνου vDNA από την RT πολυμεράση. Η ενσωμάτωση του νουκλεοζιτικού / νουκλεοτιδικού αναλόγου φαρμάκου προκαλεί τον τερματισμό της σύνθεσης vDNA, λόγω της έλλειψης 3'-υδροξυλομάδας στο NRTI ενεργό μεταβολίτη. Επομένως, το NRTI οδηγεί σε ανταγωνιστική αναστολή.

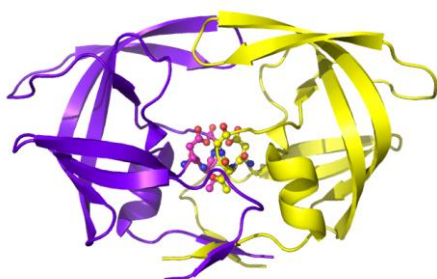
IV) Οι μη νουκλεοτιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης δρουν με το να προσδένονται στο ενεργό κέντρο της p66 υπομονάδας ενζύμου. Οι αλλαγές που προκαλούνται από την πρόσδεση αναστέλλουν την δραστηριότητα του ενζύμου σαν DNA και RNA πολυμεράση.

V) Ο HIV όντας ρετροϊός έχει την δυνατότητα να ενσωματώσει το γενετικό του υλικό στο γενετικό υλικό ενός ξενιστή, αυτό τον επιτυγχάνει με χρήση της ιντεργκράσης. Η ιντεργκράση είναι το ιικό ένζυμο που καταλύει την ενσωμάτωση DNA που προέρχεται από ιό στο DNA του κυττάρου ξενιστή στον πυρήνα, σχηματίζοντας έναν προϊόν που μπορεί να ενεργοποιηθεί για να παράγει ιικές πρωτεΐνες. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ομόλογες ανθρώπινες πρωτεΐνες η εκλεκτική αναστολή αυτού του ενζύμου μπορεί να περιορίσει την διάδοση του ιού σε άλλα κύτταρα με μειωμένες αντενδείξεις.



**Εικόνα 7.** Ενεργό κέντρο ιντεγκράσης του HIV-1

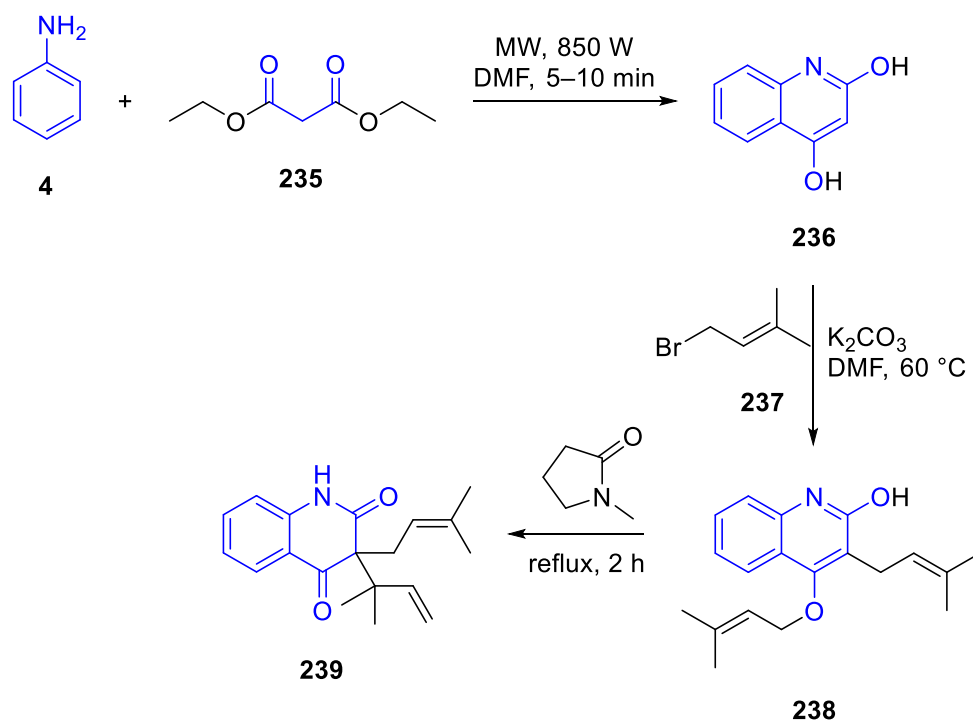
VI) Οι πρωτεάσες είναι ένζυμα που καταλύουν πεπτιδικούς δεσμούς πρωτεϊνικών αλυσίδων προς μικρότερες αλυσίδες ή πεπτίδια. Κατηγοριοποιούνται βάση του καταλυτικού τους κέντρου, η HIV-1 PR είναι μια ασπαρτική πρωτεάση και έχει διπλή δράση, καταλύει την ωρίμανση αλλοπρόδρομων μορίων πρωτεάσης και διασπά πεπτιδικούς δεσμούς σε 9 συγκεκριμένες θέσεις στην Gag-Pol πολυπρωτεΐνη. Ο ιικός κύκλος ζωής είναι εξαιρετικά εξαρτώμενος από αυτή την πρωτεάση οπότε αναστολή αυτού του ενζύμου έχει αρνητικές επιπτώσεις για την διάδοση του ιού. Δυστυχώς, ασπαρτικές πρωτεάσες υπάρχουν και στα ανθρώπινα κύτταρα οπότε αναστολείς πρωτάσεων έχουν συνήθως παρενέργειες ειδικά σε μακροχρόνιες αγωγές.



**Εικόνα 8.** HIV-1 PR

## Σύνθεση βουχαπίνης

Η βουχαπίνη **239** παρασκευάστηκε ξεκινώντας (Σχήμα 37) από συμπύκνωση της ανιλίνης **4** με μηλονικό διαιθυλεστέρα σε διαλύτη DMF (ως ομογενοποιητής και διαμεσολαβητής μεταφοράς ενέργειας) με ακτινοβολία μικροκυμάτων στα 850W για να δώσει κινολινο-2,4-διόλη **236**. Στη συνέχεια η διόλη **236** αλκυλιώθηκε εις διπλούν από το 1-βρωμο-3-μεθυλοβουτ-2-ένιο **237** για να δώσει την κινολινο-2-όλη **238**, η οποία με διαλύτη 1-μεθυλοπυρρολιδιν-2-όνη (NMP) υπόκειται σε αναδιάταξη Claisen προς δημιουργία της βουχαπίνης **239**.



Σχήμα 37. Σύνθεση βουχαπίνης

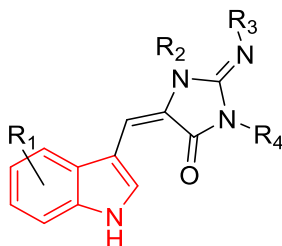
Σε αυτό το σημείο πρέπει να ειπωθεί ότι αν και η βουχαπίνη και παράγωγα αυτής έχουν βρεθεί να έχουν αντι-HIV δράση και συγκεκριμένα στον HIV-1 σε ανθρωπινά βλαστοειδή κύτταρα CEM-SS ο τρόπος δράσεις αυτών των μορίων δεν έχει εξακριβωθεί.

## 5 Παράγωγα ινδολίου ως φαρμακευτικοί παράγοντες

### Ψυχοδραστικά

- Η κατάθλιψη είναι μια κατάσταση χαμηλής διάθεσης και αποστροφής στη δραστηριότητα. Μπορεί να επηρεάσει τις σκέψεις, τη συμπεριφορά, τα κίνητρα, τα συναισθήματα και την αίσθηση ευεξίας ενός ατόμου. Μπορεί να περιλαμβάνει θλίψη, δυσκολία στη σκέψη και συγκέντρωση και σημαντική αύξηση ή μείωση της όρεξης και του χρόνου που κοιμάται. Τα
- 5.1 άτομα που βιώνουν κατάθλιψη μπορεί να έχουν συναισθήματα απογοήτευσης, απελπισίας και, μερικές φορές, αυτοκτονικών σκέψεων. Μπορεί να είναι βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα. Χορήγηση αντικαταθλιπτικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταπολέμηση της κλινικής κατάθλιψης. Τα αντικαταθλιπτικά σχηματίζουν κατηγορίες ανάλογα με τον στόχο τους ή με την δομή τους, ονομαστικά είναι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης, διαμορφωτές και διεγέρτες σεροτονίνης, ανταγωνιστές σεροτονίνης και αναστολείς επαναπρόσληψης, αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης, αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης-ντοπαμίνης, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης και ανταγωνιστές του υποδοχέα N-μεθυλο-D-ασπαρτικού (NMDA).

Οι απλυσινοψίνες (Εικόνα 3) είναι φυσικά προϊόντα που προέρχονται από τρυπτοφάνη, απομονωμένες από μια ποικιλία θαλάσσιων οργανισμών και βρέθηκε να έχουν ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες. Τα φυσικά ανάλογα διαφέρουν στο σημείο βρωμίωσης του ινδολικού δακτυλίου καθώς και στον αριθμό και τη θέση των N-μεθυλιώσεων του δακτυλίου της ιμιδαζολιδίνης. Οι απλυσινοψίνες έχουν λάβει μεγάλη προσοχή ως πολλά υποσχόμενοι νευροδιαμορφωτές με σημαντική συγγένεια με τους υποδοχείς σεροτονίνης και τη δυνατότητα αναστολής της δράσης της μονοαμινοξειδάσης (monoamine oxidase, MAO). Δεδομένου ότι αυτοί οι δύο μηχανισμοί αντιπροσωπεύουν αντικαταθλιπτική δράση, οι απλυσινοψίνες αντιπροσωπεύουν δυνητικά χρήσιμους υποψήφιους στην ανάπτυξη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Δομικά, οι απλυσινοψίνες αποτελούνται από δύο διακριτούς δακτυλίους: έναν του 1*H*-ινδολίου και έναν της 2-ιμινο-5-μεθυλενοϊμιδαζολιδιν-4-όνης Η συγκεκριμένη δομή των δακτυλίων των απλυσινοψινών είναι γνωστό ότι συμβάλλει στις ανασταλτικές δραστηριότητες της MAO, και γ'αυτό πολλές ανάλογες ενώσεις έχουν παρασκευαστεί με πρότυπο αυτή τη δομή. Ένα παράδειγμα απλυσινοψίνης η μεθυλοαπλυσινοψίνη (Σχήμα 38)<sup>67</sup>

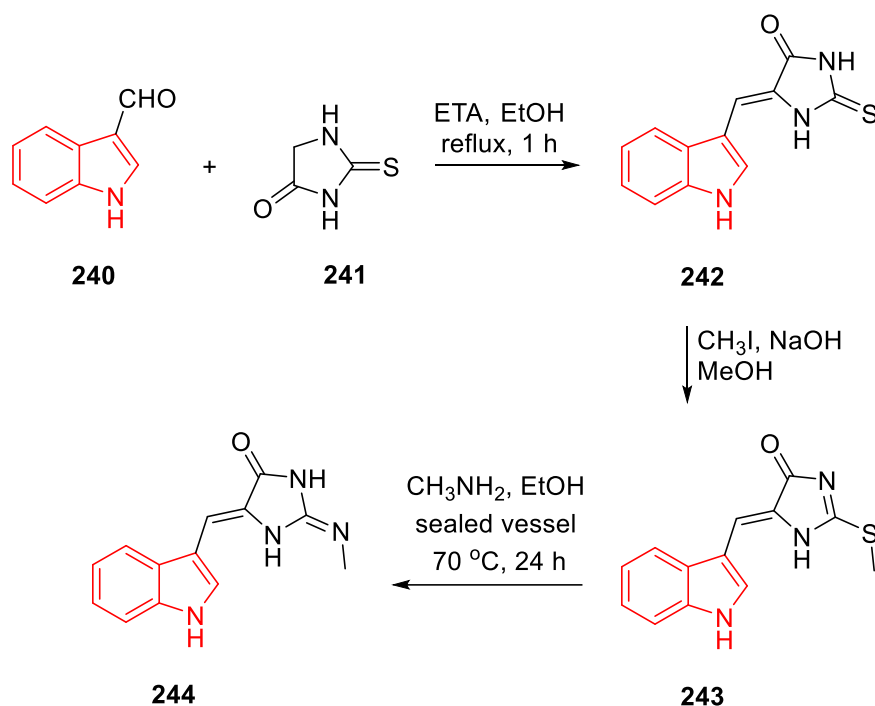


Εικόνα 9. Γενική δομή απλυσινοψινών

Η σύνθεση της μεθυλοαπλυσινοψίνης **244** (Σχήμα 38) αρχίζει με την αλδολική συμπύκνωση της 1*H*-ινδολιο-3-καρβαλδεύδης **240** με 2-θειοξοϊμιδαζολιδιν-4-όνη **241** παρουσία τριεθυλαμίνης σε αιθανόλη υπό βρασμό, για να δώσει το ιμιδάζο παράγωγο **242**. Η ένωση **242** μεθυλιώθηκε προς το σουλφίδιο **243**. Κατά την αντίδραση της **4** με αιθανολική μεθυλαμίνη σε



αυτόκλειστο υποκαταστάθηκε η μεθυλοθειό ομάδα από μεθυλαμίνη και μετά από ταυτομερείωση προέκυψε το προϊόν **244**.



Σχήμα 38. Σύνθεση μεθυλοαπλυσινογίνης

## 5.2 Αντικαρκινικά

Ο καρκίνος είναι μια ομάδα ασθενειών που περιλαμβάνουν ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη με δυνατότητα εισβολής ή εξάπλωσης σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτές έρχονται σε αντίθεση με καλοήθεις όγκους, οι οποίοι δεν εξαπλώνονται. Η πλειονότητα των καρκίνων, περίπου το 90-95% των περιπτώσεων, οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή και τρόπους ζωής. Το υπόλοιπο 5-10% οφείλεται σε κληρονομικότητα. Οι συνήθεις περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στο θάνατο από καρκίνο περιλαμβάνουν τον καπνό (25-30%), τη διατροφή και την παχυσαρκία (30-35%), τις λοιμώξεις (15-20%), την ακτινοβολία (τόσο ιονίζουσα όσο και μη ιονίζουσα, έως 10%), έλλειψη σωματικής άσκησης και ρύπανση. Το ψυχολογικό άγχος δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου, αν και μπορεί να επιδεινώσει τα αποτελέσματα σε εκείνους που έχουν ήδη καρκίνο. Γενικά δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί τι προκάλεσε έναν συγκεκριμένο καρκίνο επειδή οι διάφορες αιτίες δεν έχουν συγκεκριμένα δακτυλικά αποτυπώματα. Για παράδειγμα, εάν ένα άτομο που χρησιμοποιεί καπνό εμφανίζει έντονα καρκίνο του πνεύμονα, τότε πιθανότατα προκλήθηκε από τη χρήση καπνού, αλλά δεδομένου ότι ο καθένας έχει μια μικρή πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του πνεύμονα ως αποτέλεσμα της ατμοσφαιρικής ρύπανσης ή της ακτινοβολίας, ο καρκίνος μπορεί να έχει αναπτυχθεί για ένας από αυτούς τους λόγους. Εκτός από τις σπάνιες μεταδόσεις που συμβαίνουν με εγκυμοσύνες και περιστασιακούς δωρητές οργάνων, ο καρκίνος δεν είναι γενικά μια μεταδοτική ασθένεια. Μια γνωστή εξαίρεση σε αυτό τον κανόνα είναι Devil facial tumour disease<sup>68</sup> (DFTD) μια μορφή καρκίνου που μπορεί να περάσει από μέλος σε μέλος του είδους *Sarcophilus harrisii* (δαίμων της Τασμανίας).

Υπάρχουν πολλές επιλογές για την θεραπεία ή την διαχείριση του καρκίνου. Οι κύριες περιλαμβάνουν χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ορμονική θεραπεία, στοχευμένη θεραπεία και ανακουφιστική φροντίδα. Ποιές θεραπείες χρησιμοποιούνται σε ποια περίπτωση εξαρτάται από τον τύπο, τη θέση και το στάδιο του καρκίνου, καθώς και από την υγεία και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Η χημειοθεραπεία είναι η θεραπεία του καρκίνου με ένα ή περισσότερα κυτταροτοξικά αντινεοπλασματικά φάρμακα (χημειοθεραπευτικοί παράγοντες) ως μέρος μιας τυποποιημένης αγωγής. Ο όρος περιλαμβάνει μια ποικιλία φαρμάκων, τα οποία χωρίζονται σε ευρείες κατηγορίες, όπως αλκυλιωτικοί παράγοντες και αντιμεταβολίτες. Οι παραδοσιακοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες δρουν σκοτώνοντας τα κύτταρα που διαιρούνται γρήγορα, μια κρίσιμη ιδιότητα των περισσότερων καρκινικών κυττάρων. Διαπιστώθηκε ότι η παροχή συνδυασμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων είναι καλύτερη από ένα μόνο φάρμακο, μια διαδικασία που ονομάζεται συνδυαστική θεραπεία που έχει ένα πλεονέκτημα στα στατιστικά στοιχεία της επιβίωσης και της απόκρισης στον όγκο και στην πρόοδο της νόσου. Ωστόσο, γενικά δεν είναι βέβαιο εάν η συνδυασμένη χημειοθεραπεία οδηγεί σε καλύτερα αποτελέσματα υγείας, όταν λαμβάνονται υπόψη τόσο η επιβίωση όσο και η τοξικότητα.

Η στοχευμένη θεραπεία είναι μια μορφή χημειοθεραπείας που στοχεύει συγκεκριμένες μοριακές διαφορές μεταξύ καρκίνου και φυσιολογικών κυττάρων. Οι πρώτες στοχευμένες θεραπείες παρεμπόδισαν το μόριο υποδοχέα οιστρογόνου, αναστέλλοντας την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ένα άλλο κοινό παράδειγμα είναι η κατηγορία των αναστολέων Bcr-Abl, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της χρόνιας μυελογενής λευχαιμίας (CML). [Επί του παρόντος, στοχευμένες θεραπείες υπάρχουν για πολλούς από τους πιο συνηθισμένους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ο καρκίνος των νεφρών, η λευχαιμία, ο καρκίνος του ήπατος, ο καρκίνος του πνεύμονα, το λέμφωμα, ο καρκίνος του παγκρέατος, ο καρκίνος του προστάτη, ο καρκίνος του δέρματος και ο καρκίνος του θυρεοειδούς καθώς και άλλους τύπους καρκίνου.

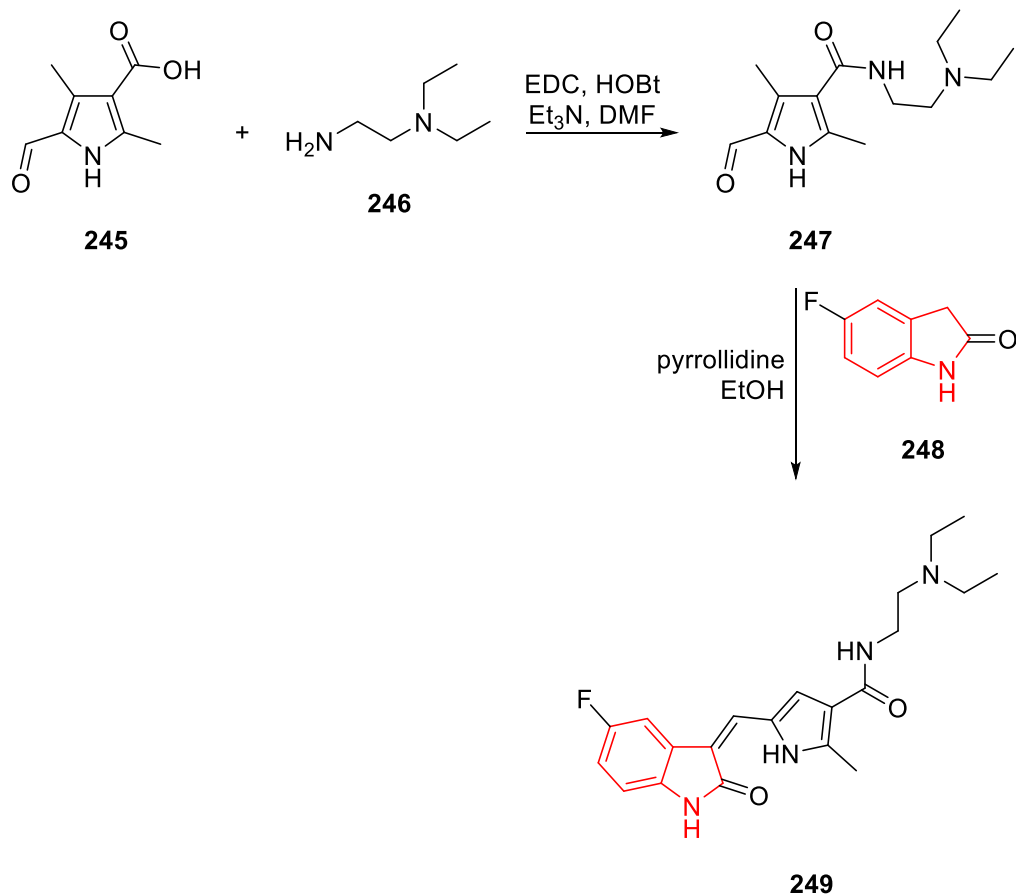
Η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο. Σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί χρήσιμη σε τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων καρκίνου του μαστού, καρκίνου του παχέος εντέρου, καρκίνου του παγκρέατος, οστεογονικού σαρκώματος, καρκίνου των όρχεων, καρκίνου των ωθηκών και ορισμένων καρκίνων του πνεύμονα. Η χημειοθεραπεία είναι θεραπευτική για ορισμένους καρκίνους, όπως ορισμένες λευχαιμίες, αναποτελεσματική σε ορισμένους όγκους του εγκεφάλου, και περιττή σε άλλους, όπως οι περισσότεροι καρκίνοι του δέρματος χωρίς μελάνωμα. Η αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας περιορίζεται συχνά από την τοξικότητά της σε άλλους ιστούς του σώματος. Ακόμα και όταν η χημειοθεραπεία δεν παρέχει μόνιμη θεραπεία, μπορεί να είναι χρήσιμο να μειωθούν τα συμπτώματα όπως ο πόνος ή να μειωθεί το μέγεθος ενός μη λειτουργικού όγκου με την ελπίδα ότι η χειρουργική επέμβαση θα καταστεί δυνατή στο μέλλον.

Η σουνιτινίμπη (sunitinib)<sup>9,69,70</sup> είναι ένας, μικρού μοριακού βάρους, αναστολέας του υποδοχέα της κινάσης της τυροσίνης, πολλαπλών στόχων (RTK) που εγκρίθηκε από το FDA για τη θεραπεία του καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων (RCC) και του ανθεκτικού στο imatinib γαστρεντερικού στρωματικού όγκου (GIST), στις 26 Ιανουαρίου 2006. Η σουνιτινίμπη ήταν το πρώτο φάρμακο για τον καρκίνο που εγκρίθηκε ταυτόχρονα για δύο διαφορετικές ενδείξεις.

Η σύνθεση της σουνιτινίμπης **249** (Σχήμα 39) αρχίζει με την αμιδική σύζευξη του πυρρολο-3-καρβοξυλικού οξέος **1** με την N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-δισουλφαιθιο-1,2-διαμίνη **246** προς τον σχηματισμό του αμιδίου **247**. Στη συνέχεια συμπύκνωση της μεθυλένο ομάδας της ινδολόνης **248** με την αλδεΰδο ομάδα του πυρρολίου **247** δίνει την σουνιτινίμπη **249**. Εναλλακτικά, στο Σχήμα 39 με

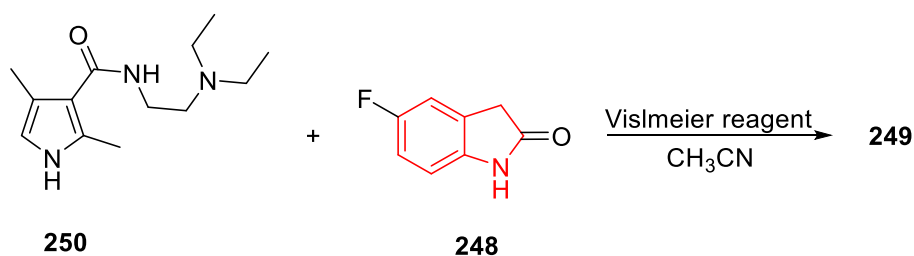


τις συνθήκες της Vilsmeier-Haak φορμυλίωσης στο πυρρόλιο **6** εισάγεται η φόρμυλο ομάδα στη θέση 2 και ακολουθεί συμπύκνωση με την ινδολιν-2-όνη **4** προς την σουντινίμπης **5**. Η συνολική απόδοση του φαρμάκου **5** των δύο αυτών αντιδράσεων είναι **29.8%** και **74%**, αντίστοιχα.



Σχήμα 39. Σύνθεση σουντινίμπης

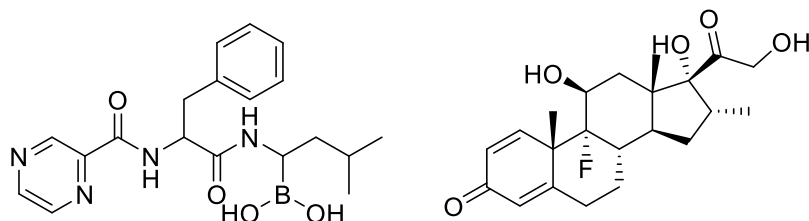
Εναλλακτικά,



Σχήμα 40. Εναλλακτική σύνθεση σουντινίμπης

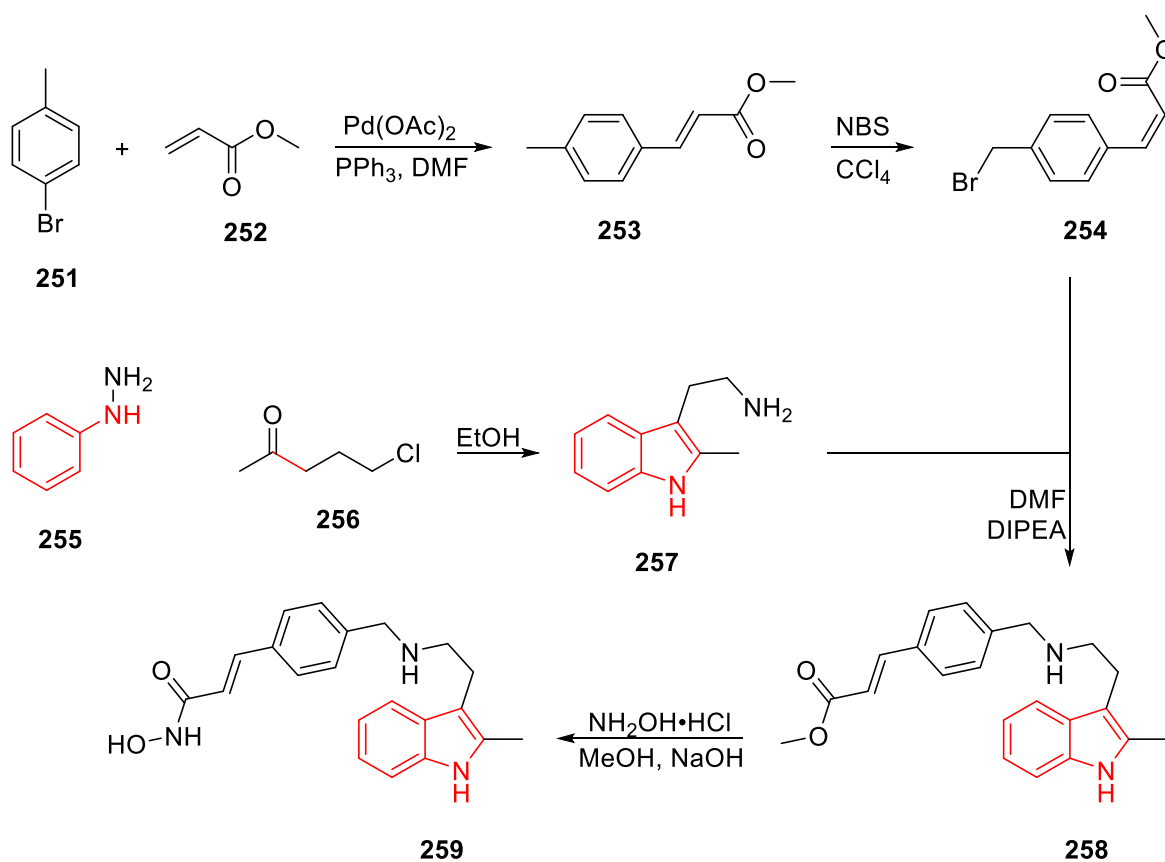
Το Panobinostat<sup>71</sup> είναι φάρμακο της Novartis για τη θεραπεία διαφόρων καρκίνων, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αντικαρκινικό φάρμακο bortezomib και το κορτικοειδές

dexamethasone για τη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος σε ενήλικες που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της bortezomib και ενός ανοσοδιαμορφωτικού παράγοντα.



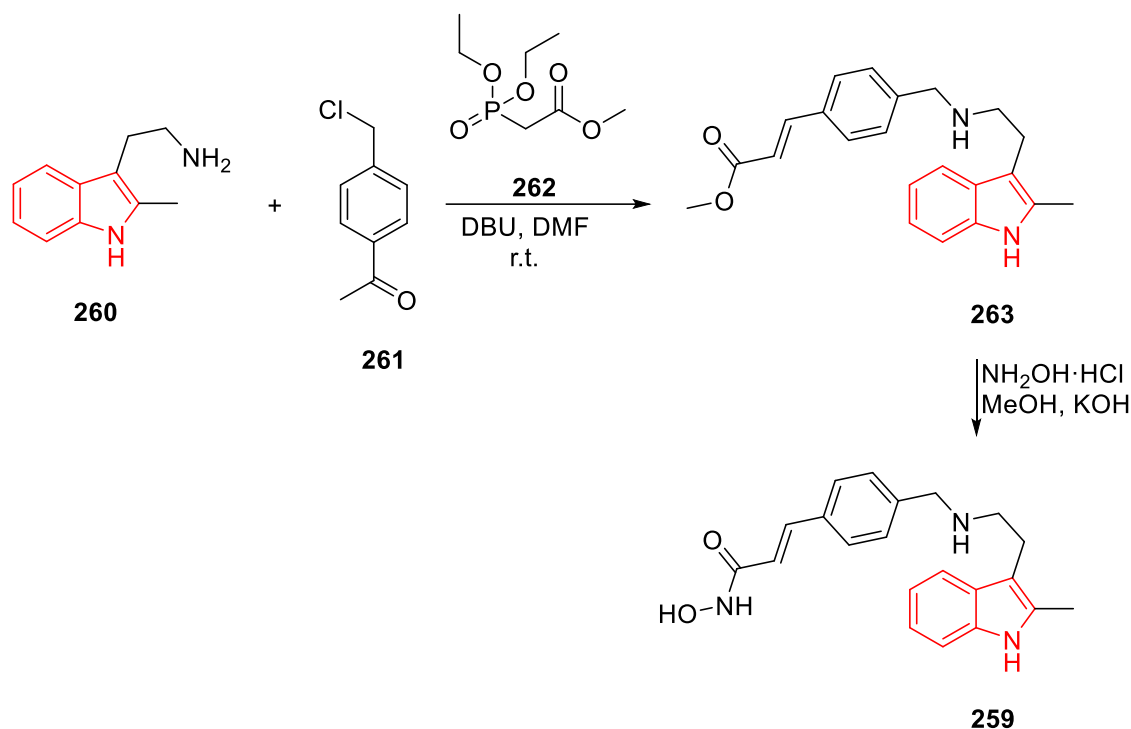
Εικόνα 10. Bortezomib (αριστερά), Dexamethasone (Δεξιά)

Η σύνθεση της πανομπινოსτάτης αρχίζει με την σύζευξη Suzuki του *p*-βρωμοτουλουολιου **251** με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **252** για να δώσει τον  $\alpha,\beta$ -ακόρεστο εστέρα **253** ο οποίος υπό ήπιες συνθήκες υπόκειται σε βρωμίωση προς το βρωμομέθυλο παράγωγο **254**. Το **254** με την σειρά του αντιδρά με το 1*H*-ινδόλιο **257** με μηχανισμό  $S_N2$  για να δώσει το 1*H*-ινδόλιο **258**. Η ένωση **257** παρασκευάστηκε μέσω σύνθεσης κατά Fischer της κετόνης **256** με την φαινυλδραζίνη **255** (μετά από συμπύκνωση των **255** και **256** η υδραζόνη που παράγεται προσφέρεται για την 3,3-σιγματροπική μετάθεση. Στο τελευταίο συνθετικό βήμα του φαρμάκου, το 1*H*-ινδόλιο μετατρέπεται στην πανομπινოსτάτη **259**, μέσω μιας άκυλο υποκατάστασης με υδροξυλαμίνη. Η εναλλακτική πορεία προς το φάρμακο πανομπινოსτάτη **259** φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 41)<sup>71</sup>.



Σχήμα 41. Σύνθεση πανομπινოსτάτης

Αρχίζοντας με την 2-(2-μεθυλο-1*H*-ινδολ-3-υλο)αιθαναμίνη **260**, μέσω μιας πυρηνόφιλης υποκατάστασης στο παράγωγο του βένζυλο χλωριδίου **261** ακολουθούμενη από μια αντίδραση [Wittig-Horner](#) με το 2-(διαιθοξυφωσφορυλο)οξικό μεθυλεστέρα **262** παράχθηκε το 1*H*-ινδόλιο **263** το οποίο με παρόμοιο τρόπο (βλέπε Σχήμα 42) έδωσε το φάρμακο πανομπινοστάτη **259** σε συνολική απόδοση **40%**.



Σχήμα 42. Εναλλακτική σύνθεση πανομπινοστάτης

5.3

## Αντιφλεγμονώδη

Η φλεγμονή είναι η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος σε επιβλαβή ερεθίσματα, όπως παθογόνα, κατεστραμμένα κύτταρα, τοξικές ενώσεις ή ακτινοβολία και δρα αφαιρώντας τα επιβλαβή ερεθίσματα και ξεκινώντας τη διαδικασία επούλωσης. Η φλεγμονή είναι επομένως ένας αμυντικός μηχανισμός που είναι ζωτικής σημασίας για την υγεία. Συνήθως, κατά τις οξείες φλεγμονώδεις αποκρίσεις, τα κυτταρικά και μοριακά συμβάντα ελαχιστοποιούν αποτελεσματικά την επικείμενη βλάβη ή μόλυνση. Αυτή η διαδικασία μετριασμού συμβάλλει στην αποκατάσταση της ομοιόστασης του ιστού και στην επίλυση της οξείας φλεγμονής. Ωστόσο, η ανεξέλεγκτη οξεία φλεγμονή μπορεί να γίνει χρόνια, συμβάλλοντας σε μια ποικιλία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών. Σε επίπεδο ιστού, η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, πρήξιμο, θερμότητα, πόνο και απώλεια της λειτουργίας των ιστών, που προκύπτουν από τοπικές ανοσολογικές, αγγειακές και φλεγμονώδεις κυτταρικές αποκρίσεις σε λοίμωξη ή τραυματισμό. Σημαντικά μικροκυκλοφορικά συμβάντα που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους διαδικασίας περιλαμβάνουν μεταβολές αγγειακής διαπερατότητας, στρατολόγηση και συσσώρευση λευκοκυττάρων και απελευθέρωση φλεγμονώδους μεσολαβητή. Διάφοροι παθογόνοι παράγοντες, όπως μόλυνση, τραυματισμός ή καρδιακό έμφραγμα, μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή προκαλώντας βλάβη στους ιστούς. Οι

αιτιολογίες της φλεγμονής μπορεί να είναι μολυσματικές ή μη μολυσματικές. Σε απόκριση σε τραυματισμό ιστού, το σώμα ξεκινά ένα χημικό καταρράκτη σηματοδότησης που διεγείρει τις αποκρίσεις που στοχεύουν στην επούλωση των προσβεβλημένων ιστών. Αυτά τα σήματα ενεργοποιούν τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων από τη γενική κυκλοφορία σε σημεία βλάβης. Αυτά τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα παράγουν κυτοκίνες που προκαλούν φλεγμονώδεις αποκρίσεις.<sup>72</sup>

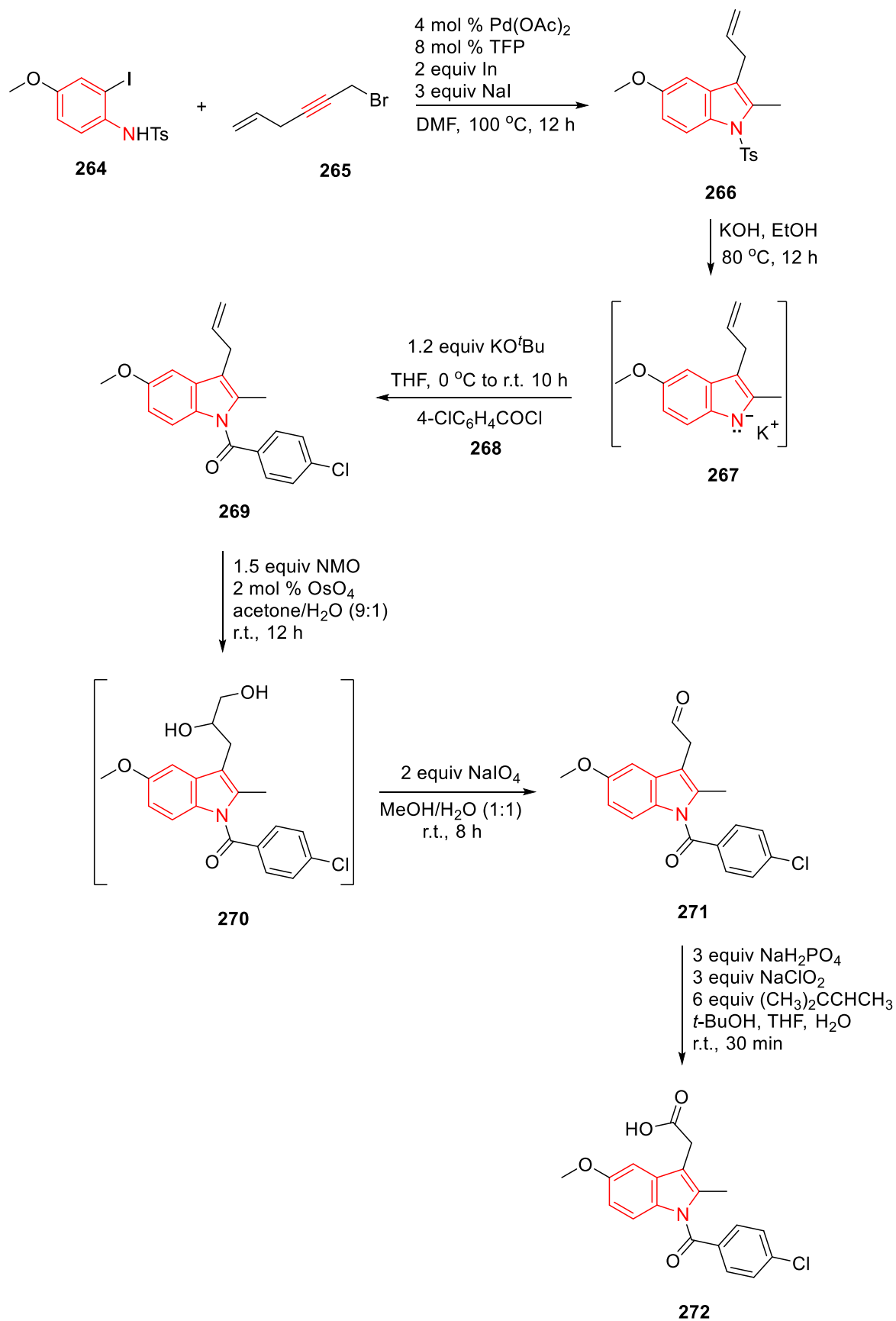
Το σύνδρομο καταγίδας κυτοκινών είναι μια μορφή συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης που μπορεί να προκληθεί από μια ποικιλία παραγόντων όπως λοιμώξεις και ορισμένα φάρμακα. Εμφανίζεται όταν ενεργοποιούνται μεγάλοι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν ακόμη περισσότερα λευκά αιμοσφαίρια. Το σύνδρομο καταγίδας κυτοκινών είναι επίσης μια δυσμενή επίδραση ορισμένων φαρμάκων μονοκλωνικών αντισωμάτων, καθώς και θεραπειών T-κυττάρων.

Πιστεύεται ότι ο ασυνήθιστος αριθμός απωλειών, κατά τα αλλά, υγιών ανθρώπων κατά την πανδημία γρίπης του 1918 οφείλεται στο σύνδρομο καταγίδας κυτοκινών μετά την μόλυνση ατόμων που είχαν στο παρελθόν εκτεθεί ή νοσήσει από τη πανδημία του 1889-1890 γνωστή και ως ‘‘ρωσική γρίπη’’.<sup>73</sup>

Ένας από τους τρόπους διαχείρισης φλεγμονών είναι η χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών με αντιφλεγμονώδη δράση.

Η ινδομετακίνη **272** (Σχήμα 43)<sup>73</sup>, επίσης γνωστή ως ινδομεθακίνη, είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) που χρησιμοποιείται συνήθως για τη μείωση του πυρετού, του πόνου, της δυσκαμψίας και του πρηξίματος από φλεγμονή. Λειτουργεί αναστέλλοντας την παραγωγή προσταγλανδινών, ενδογενών μορίων σηματοδότησης που είναι γνωστό ότι προκαλούν αυτά τα συμπτώματα. Αυτό το κάνει αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση, ένα ένζυμο που καταλύει την παραγωγή προσταγλανδινών.

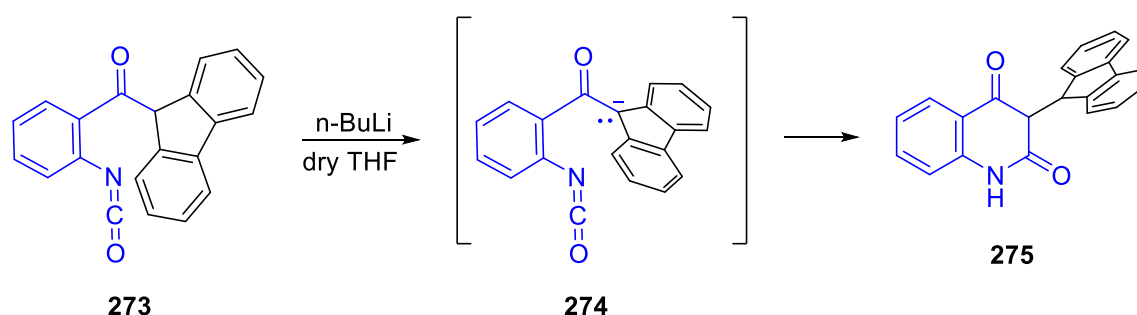
Η σύνθεση της ινδομετακίνη **272** (Σχήμα 43) ξεκινάει από την N-τόσυλο προστατευμένη μεθοξυιώδο ανιλίνη **264** η οποία αντιδρά με το 6-βρωμοεξ-1-εν-4-ίνιο **265** παρουσία καταλύτη παλλάδιο(II) και τρι-(2-φούρυλο) φωσφίνης (TFP) και οδηγεί στο 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **266**. Η ένωση **266** αποπροστατεύεται θερμαίνοντας με αιθανολικό διάλυμα καυστικού καλίου και το προκύπτον ενδιάμεσο ινδόλυλο ανιόν **267** ακυλιώνεται με 4-χλωροβενζόλιο χλωρίδιο **268** προς το 1*H*-ινδόλιο **269**. Κατά την αντίδραση του 1*H*-ινδολίου **269** με *N*-μεθυλομορφολίνη-*N*-οξείδιο (NMO) και το ήπιο οξειδωτικό, τετροξείδιο του οσμίου, προέκυψε το διυδροξυλιωμένο ενδιάμεσο 1*H*-ινδόλιο **270** το οποίο με υπεριοδικό νάτριο οξειδώθηκε στην 2-(1*H*-ινδολ-3-υλο)ακεταλδεΰδη **271**. Στο τελευταίο βήμα αυτής της συνθετικής πορείας η αλδεΰδη **8** οξειδώθηκε παρουσία δισόξινου φωσφορικού νατρίου και χλωριώδους νατρίου προς το φάρμακο ινδομετακίνη **272** σε συνολική απόδοση 30.7%.



Σχήμα 43. Σύνθεση ινδομετακίνης

## 6 Σύνθεση κινολίνο-2,4-διονών

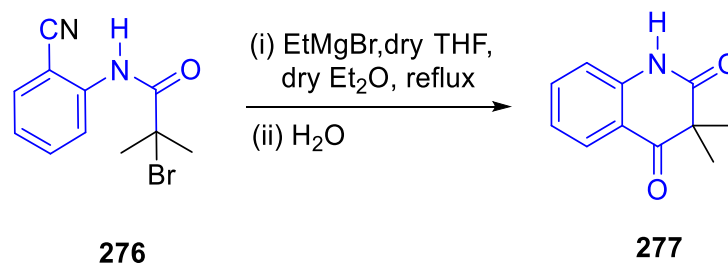
Το 1986 ο Sheradsky και οι συνεργάτες του<sup>74</sup>, κατά την προσπάθειά τους να παρασκευάσουν αμίνες για μια μελέτη που τους ενδιέφερε, οδηγήθηκαν τυχαία σε ένα διαφορετικό αποτέλεσμα επιτυγχάνοντας την κυκλοποίηση της 1-(2-ισοκυανοφαινυλο)κετόνης **273**, διαμέσου του καρβανιόντος **274** προς την κινολίνο-2,4-διόνη **275**, η οποία αποτέλεσε το πρώτο παράδειγμα αυτού του ετεροκυκλικού δακτυλίου (Σχήμα 44).



Σχήμα 44. Σύνθεση 3-(9*H*-φθορεν-9-υλ) κινολίνη-2,4 (1*H*, 3*H*)-διόνης από Sheradsky et al

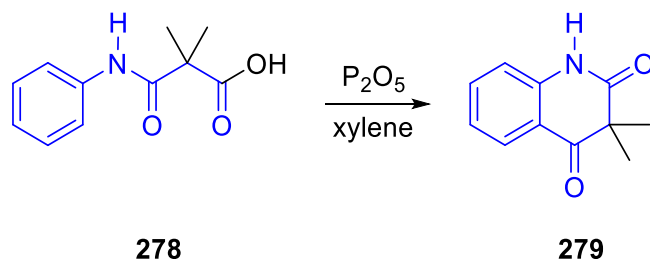
Οι ερευνητές για να εξακριβώσουν τη γενικότητα αυτής της διαδικασίας, πραγματοποίησαν μια σειρά κυκλοποιήσεων ξεκινώντας από μια σειρά 1-(2-ισοκυανοφαινυλο)κετονών. Όλες οι κυκλοποιήσεις που πραγματοποιήθηκαν έλαβαν χώρα με *n*-βούτυλο λίθιο σε διαλύτη άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, σύμφωνα με τον παραπάνω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

Ακόμη το 1986 ο Bergman και οι συνεργάτες του<sup>74</sup>, μελέτησαν τις κυκλοποιήσεις αμινών με την προσθήκη οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων. Τα οργανομεταλλικά αυτά αντιδραστήρια σχηματίζουν ανιονικά ενδιάμεσα των αμινών και πραγματοποιείται έτσι η κυκλοποίησή τους. Ακόμα και αν δεν υπάρχουν  $\alpha$ -υδρογόνα, η κυκλοποίηση είναι εφικτή, με αρχικό βήμα την ανταλλαγή αλογόνου-μετάλλου. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του 2-βρωμο-*N*-(2-κυανοφαινυλο)-2-μεθυλοπροπαναμιδίου **1**, το οποίο δεν διαθέτει κανένα  $\alpha$ -πρωτόνιο και έτσι δεν μπορεί να δημιουργηθεί με την προσθήκη βάσης το αντίστοιχο καρβανιόν ώστε να μπορέσει να κυκλοποιηθεί η ένωση. Στην περίπτωση αυτή γίνεται ανταλλαγή του μετάλλου με το αλογόνο με την προσθήκη αντιδραστηρίων Grignard. Για την κυκλοποίηση της ένωσης **276**, χρησιμοποιήθηκε αιθυλομαγνήσιο βρωμίδιο σε διαλύτη άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και διαιθυλαιθέρα, καθώς και θέρμανση υπό βρασμό για 12 ώρες (Σχήμα 45). Η ένωση που απομονώθηκε ήταν η 3,3-διμεθυλοκινολίνο-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνη **277** σε απόδοση 61%.



Σχήμα 45. Σύνθεση 3,3-διμεθυλοκινολίνη-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης από Bergman et al

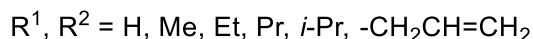
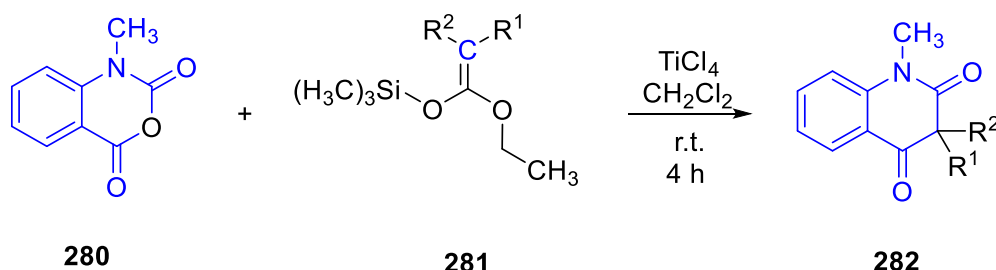
Ο Evans-και οι συνεργάτες του<sup>75</sup> το 1987, κατάφεραν την ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση του 3-ανιλίνο-2,2-διμεθυλο-3-οξοπροπανοϊκού οξέος **278**, με τη χρήση πεντοξειδίου του φωσφόρου (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) και ξυλένιο ως διαλύτη και απομόνωσαν την 3,3-διμεθυλοκινολίνο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **279** σε απόδοση 35% (Σχήμα 46). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στην θερμοκρασία βρασμού του ξυλενίου.



**Σχήμα 46.** Σύνθεση 3,3-διμεθυλοκινολίνης-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης από Evans et al

Το 2006 οι Ζίκου και Μαρκοπούλου<sup>76</sup>, κατάφεραν να συνθέσουν την 1,3,3-τριμεθυλοκινολίνο-2,4-διόνη, χρησιμοποιώντας οξύ κατά Lewis και όχι κάποια βάση (Σχήμα 47). Μέχρι τότε, οι ήδη υπάρχουσες μέθοδοι για την σύνθεση 3,3-διαλκυλο- ή 3,3-διαλκενυλοκινολινών περιελάμβανε τη διπλή αλκυλίωση ή αλλυλίωση των μη υποκατεστημένων κινολίνο-2,4-διονών παραγώγων με χρήση ισχυρών βάσεων, όπως το υδρίδιο του νατρίου, το υδροξείδιο του νατρίου, το ανθρακικό κάλιο κ.α. Το κυριότερο μειονέκτημα αυτών των μεθόδων είναι ότι κατά την αντίδραση μη υποκατεστημένων κινολίνο-2,4-διονών με αλκένυλο αλογονίδια, παρουσία βάσης, συχνά σχηματίζονται παραπροϊόντα.

Η αντίδραση της 1-μεθυλο-2*H*-3,1-βενζοξασζινο-2,4(1*H*)-διόνης **280** με περίσσεια ακεταλών της πυριτυλοκετένης **281**, έδωσε απευθείας, χωρίς το σχηματισμό παραπροϊόντων, την 3,3-διυποκατεστημένη 1-μεθυλοκινολίνο-2,4-διόνη **282**.

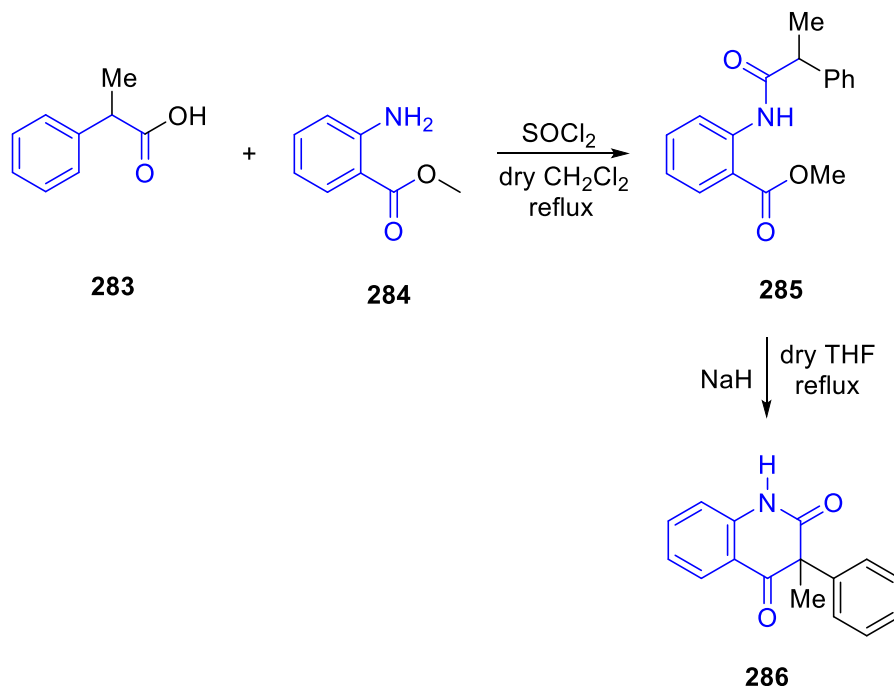


**Σχήμα 47.** Σύνθεση 1-μεθυλο-3,3-υποκατεστημένη-κινολίνο-2,4 (1*H*, 3*H*)-διόνης από Ζίκου και Μαρκοπούλου

Το 2008 ο Seon και οι συνεργάτες του<sup>77</sup> παρασκεύασαν μια σειρά από 3,3-διυποκατεστημένες κινολίνο-2,4-διόνες για να μελετηθούν ως προς την ικανότητα πρόσδεσης τους πάνω στον υποδοχέα 5-HT<sub>6</sub>. Ο υποδοχέας αυτός εκφράζεται στο ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα. Για την σύνθεση αυτή των κινολίνο-2,4-διονών σημαντικό ρόλο παίζουν οι υποκατεστημένοι ανθρανιλικό εστέρες, οι οποίοι είτε είναι εμπορικά διαθέσιμοι είτε παρασκευάζονται από τις αντίστοιχες ανιλίνες.

Για τη σύνθεση (Σχήμα 48)<sup>77</sup>, αρχικά μετατρέπεται το 2-μεθυλο-2-φαινυλοπροπανοϊκό οξύ **283** προς το αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος εν τω γεννάσθαι, παρουσία θειόνυλο χλωριδίου. Στην

συνέχεια ακολουθεί η προσθήκη του ανθρανιλικού μεθυλεστέρα **284** και βρασμός του μίγματος σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο για να δώσει το αμίδιο **285**. Στη συνέχεια, με την προσθήκη υδριδίου του νατρίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, σε θερμοκρασία βρασμού, λαμβάνει χώρα από το σχηματιζόμενο καρβανιόν της ένωσης **285** μια ενδομοριακή άκυλο υποκατάσταση προς την κινολινο-2,4-διόνη **286**.

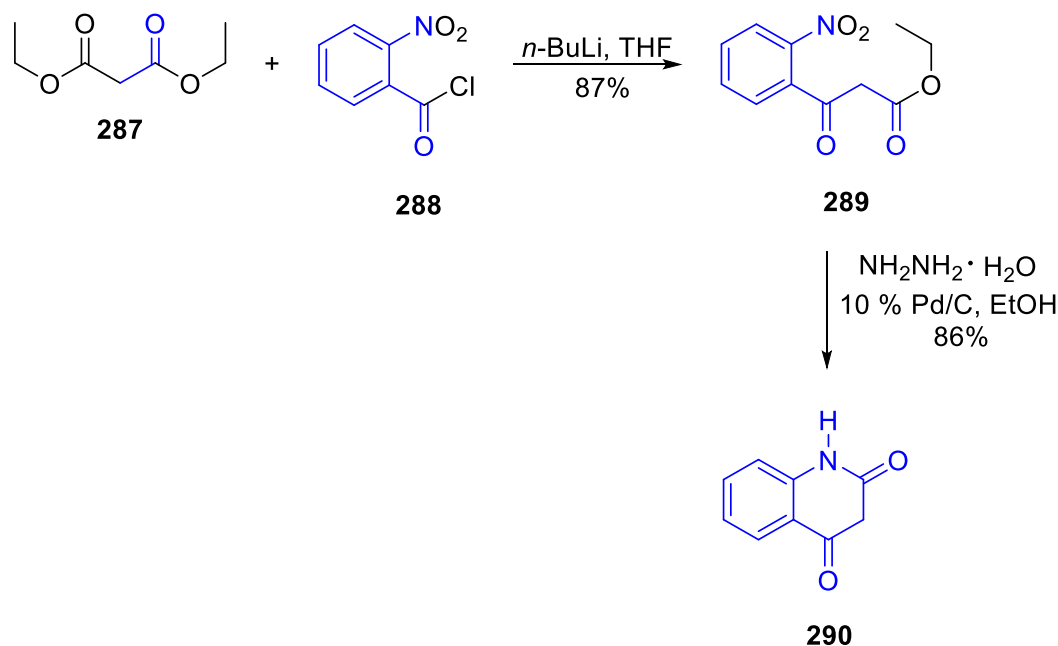


**Σχήμα 48.** Σύνθεση 3-μεθυλ-3-φαινυλκινολινο-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνη από Seon et al

Σύμφωνα με την παραπάνω αντίδραση, από διάφορους υποκατεστημένους ανθρανιλικούς εστέρες και διάφορα υποκατεστημένα 2-μεθυλο-2-φαινυλοπροπανοϊκά οξέα, παράγεται ένας μεγάλος αριθμός 3,3-δωποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών.

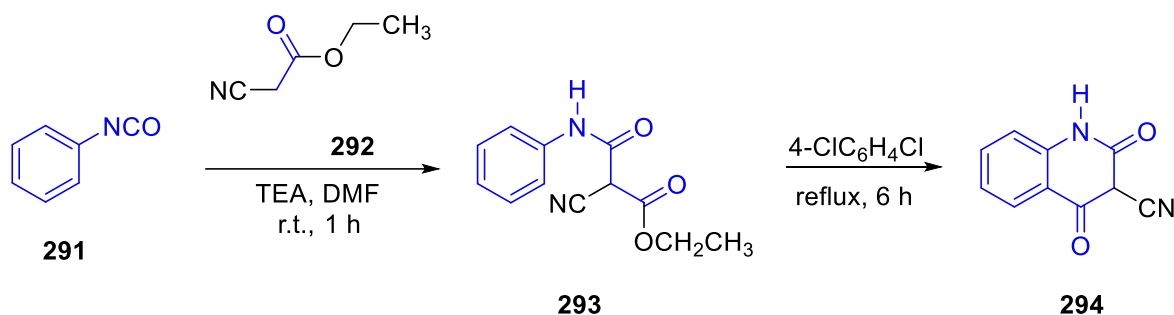
Στη φαρμακευτική χημεία οι κινολινο-2,4-διόνες έχουν μεγάλη εφαρμογή, καθώς παρουσιάζουν ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων. Έτσι, το 2010 ο Bunce και οι συνεργάτες του<sup>78</sup>, έθεσαν ως στόχο τη σύνθεση της κινολινο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνης **290**, χρησιμοποιώντας μια παραλλαγή της Leimgeber-Batcho ινδολικής σύνθεσης. Η αντίδραση Leimgeber-Batcho χρησιμοποιείται για τη σύνθεση ινδολίων, ξεκινώντας από διάφορα *ο*-νιτροτολουόλια (Σχήμα 49). Για την σύνθεση της ένωσης **290**, οι ερευνητές ξεκίνησαν από το 3-αιθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό οξύ **287**, το οποίο με 2 ισοδύναμα *n*-βούτυλο λίθιο σε διαλύτη άνυδρο τετραϋδροφουράνιο μετατρέπεται στο διανιόν, το οποίο αντιδρά μέσω μιας αντίδρασης άκυλο υποκατάστασης με 0.5 ισοδύναμα του 2-νιτροβενζόυλο χλωριδίου **288**, όπου μετά από αποκαρβοξυλίωση απομονώνεται ο προπανοϊκός αιθυλεστέρας **289**, σε απόδοση 87%. Ο νιτρο-εστέρας στη συνέχεια ανάγεται με ένυδρη υδραζίνη και καταλύτη 10% παλλάδιο σε άνθρακα σε διαλύτη αιθανόλη και η ενδιάμεση αμίνη που προκύπτει κυκλοποιείται, για να προκύψει τελικά το επιθυμητό προϊόν **290**. Η ένωση **290** ανακτάται σε υψηλό ποσοστό καθαρότητας, μετά από ανακρυστάλλωση με διαλύτη 1,4-διοξάνιο.





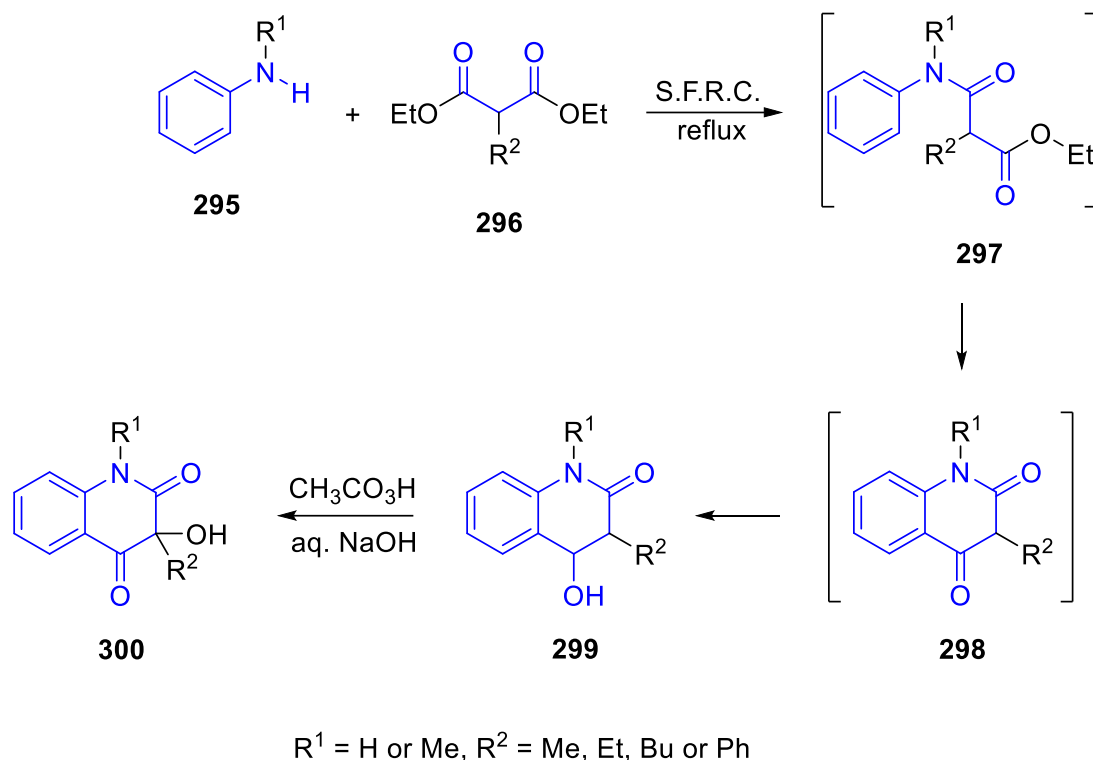
**Σχήμα 49.** Σύνθεση κινολίνο-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης από Bunce et al

Το 2012 ο Mao<sup>77</sup> και οι συνεργάτες του, παρασκεύασαν μια σειρά από 50 νέες κινολίνο-2,4-διόνες, με σκοπό να τις μελετήσουν σε καρκινικά κύτταρα. Οι κινολίνο-2,4-διόνες αυτές έχουν προκύψει με κυκλοποίηση του ισοκυανικού βενζολίου **291** (Σχήμα 50). Ξεκινώντας, λοιπόν, από το ισοκυανικό βενζόλιο **291**, με προσθήκη κυανοξικού αιθυλεστέρα **292** και τριαιθυλαμίνης (TEA) σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, προέκυψε το 2-κυανο-3-αιθοξυ-*N*-φαινυλοβουτ-3-εναμίδιο **293**. Η ένωση **293** υπόκειται σε ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση και άκυλο υποκατάσταση με διαλύτη 1,4-διχλωροβενζόλιο σε θερμοκρασία βρασμού για να δώσει την κινολίνο-2,4-διόνη **294** σε 61% απόδοση.



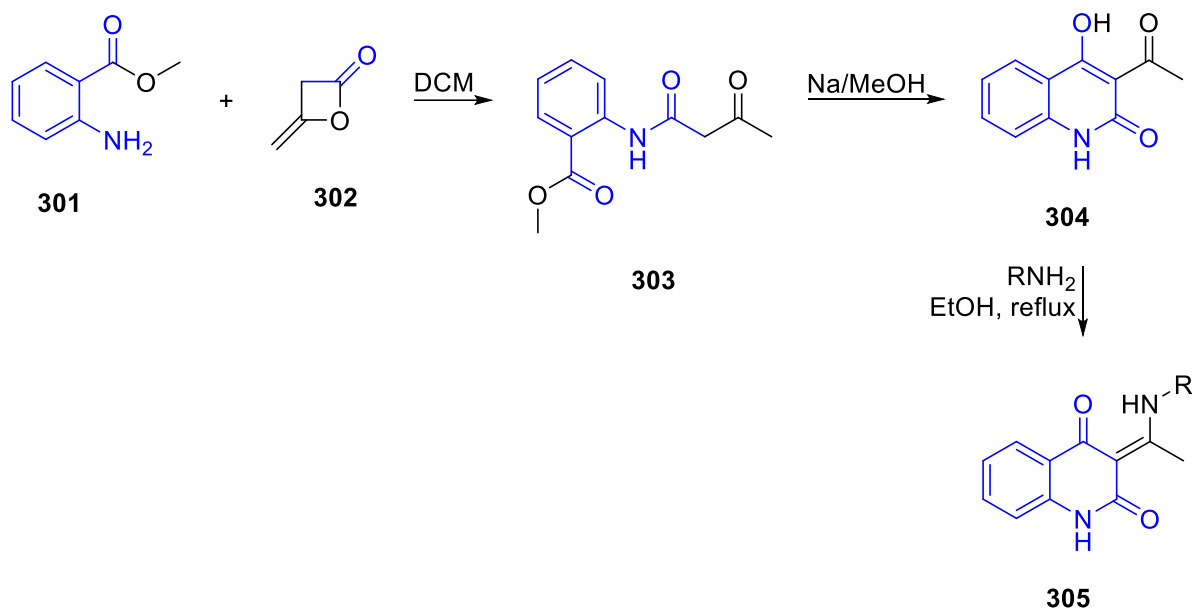
**Σχήμα 50.** Σύνθεση 2,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολίνο-3-καρβονιτριλίου από Mao et al

Το 2013 ο Kafka<sup>79</sup> και οι συνεργάτες του, ανέπτυξαν μια νέα συνθετική μέθοδο για τη σύνθεση 3-υδροξυκινολίνο-2,4-διονών **300** (Σχήμα 51). Έτσι, η θερμική συμύκνωση κατάλληλων ανιλίνων **295** με υποκατεστημένους μηλονικούς διαιθυλεστέρες **296**, οδήγησε στις 1,3-διυποκατεστημένες 4-υδροξυκινολίνο-2(1*H*)-όνες **299**. Οι ενώσεις αυτές προέρχονται από την ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση άκυλο υποκατάσταση του αμιδίου **297** προς τη διόνη **298**, η οποία με ταυτομερίωση οδηγείται στο σταθερό 4-υδρόξυ παράγωγο **299**. Στην συνέχεια οι 4-υδροξυκινολίνο-2(1*H*)-όνες **299** οξειδώθηκαν με υπεροξοξικό οξύ ( $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ ) παρουσία υδατικής βάσης και παραλήφθηκαν οι 1,3-διυποκατεστημένες 3-υδροξυκινολίνο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες **300**. Οι ερευνητές κατόρθωσαν να συνθέσουν 16 παράγωγα από τις προαναφερθείσες διόνες.

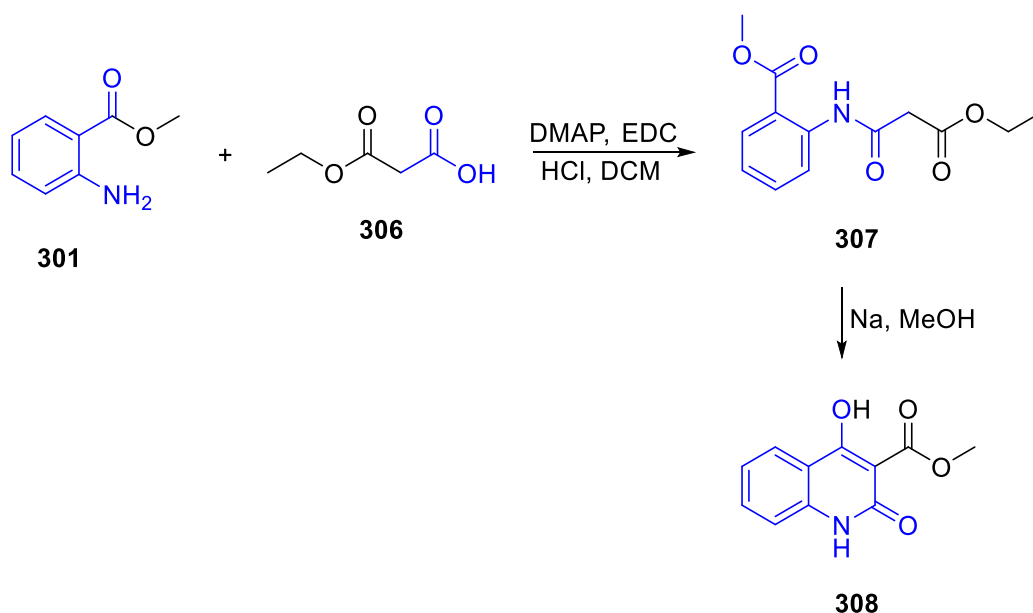


**Σχήμα 51.** Σύνθεση 3-υδροξυ-1,3-υποκατεστημένη-οκινολίνο-2,4 (1*H*, 3*H*)-διόνης από Kafka et al

Το 2013 επίσης οι Yu-Xiu Liu και συνεργάτες<sup>80</sup> στο πλαίσιο σύνθεσης νέων μορίων αναστολέων μεταφοράς ηλεκτρονίων στο πρωτεϊνικό σύμπλοκο PSII Photosystem II or water-plastoquinone oxidoreductase) συνέθεσαν παράγωγα της 3-(1-αμινοαιθυλοδιενο)κινολο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης έχοντας ως αρχική ένωση τον 2-αμινοβενζοϊκό μεθυλεστέρα **301** (Σχήμα 52). Ο εστέρας **301** υπόκειται σε μια ακετοακετυλίωση μέσω της 4-μεθυλενοξεταν-2-όνης **302** σε διχλωρομεθάνιο (DCM) προς το 2-(3-οξοβουταναμιδο)βενζοϊκό μεθυλεστέρα **303** ο οποίος υπό βασικές συνθήκες υπόκειται σε ενδομοριακή πυρηνόφιλη άκυλο υποκατάσταση ε δίνοντας την 3-ακετυλο-4-υδροξυκινολιν-2(1*H*)-όνη **304**. Το τελικό προϊόν **305** ήταν συμπύκνωσης της κατάλληλης πρωτοταγής αμίνης με την ακέτυλο ομάδα ακολουθούμενη από ταυτομερείωση. Σε μια εναλλακτική πορεία αντί του 4-μεθυλενοξεταν-2-όνης **302** χρησιμοποιήθηκε το 3-αιθοξυ-3-οξοπροπανοϊκό οξύ **306** κάνοντας χρήση του 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-καρβοδιιμιδίου (EDC) και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP) για την αντίδραση αμιδικής σύζευξης προς τον διεστέρα **307**. Κυκλοποίηση της ένωσης **307** με μεθοξείδιο του νατρίου οδηγεί προς την κινολινόνη **308** σε 73% συνολική απόδοση.

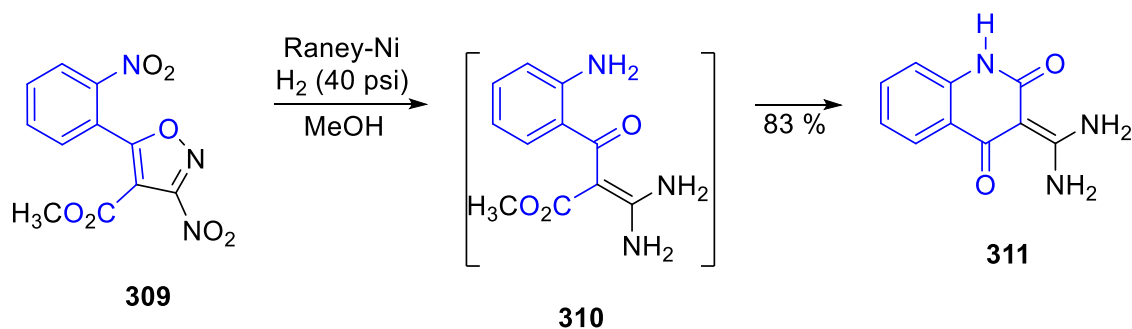


**Σχήμα 52.** Σύνθεση 3-(1-(υποκατεστημένο-αμινο) αιθυλιόνο) κινολίνο-2,4 (1*H*, 3*H*)-διόνης από Yu-Xiu Liu et al



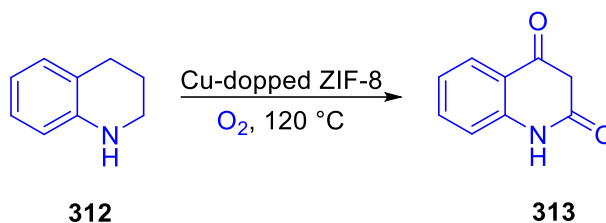
**Σχήμα 53.** Σύνθεση 4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διϋδροκινολίνο-3-καρβοξυλικό μεθύλιο από Yu-Xiu Liu et al

Το 2015 ο Dighe και οι συνεργάτες του<sup>81</sup>, μελέτησαν (Σχήμα 54) την υδρογόνωση του ισοξαζολίου **309**, παρουσία καταλύτη Raney-Ni σε διαλύτη μεθανόλη και απομόνωσαν την κινολίνο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **311** σε απόδοση 83%, η οποία πιθανότατα προέρχεται από κυκλοποίηση του μη-απομονώσιμου 3,3-διαμινο-2-βενζοϋλοακρυλικού μεθυλεστέρα **310**.



**Σχήμα 54.** Σύνθεση 3- (διαμινομεθυλενο)-κινολίνο-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης από Dighe et al

Το 2019 οι Nagarjun και Dhakshinamoorthy<sup>82</sup> χρησιμοποίησαν (Σχήμα 55) Cu-doped ZIF-8, ένα ιμιδαζολικό ζεολιτικό πλαίσιο όπου το τετραεδρικά προσαρτημένο μέταλλο είναι ο χαλκός, για να οξειδώσουν, αερόβια, μια σειρά οργανικών μορίων με αποτέλεσμα την οξείδωση της 1,2,3,4-τετραϋδροκινολίνης **312** προς την κινολίνο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **313** παρουσία O<sub>2</sub> στους 120 °C σε **23** % απόδοση.



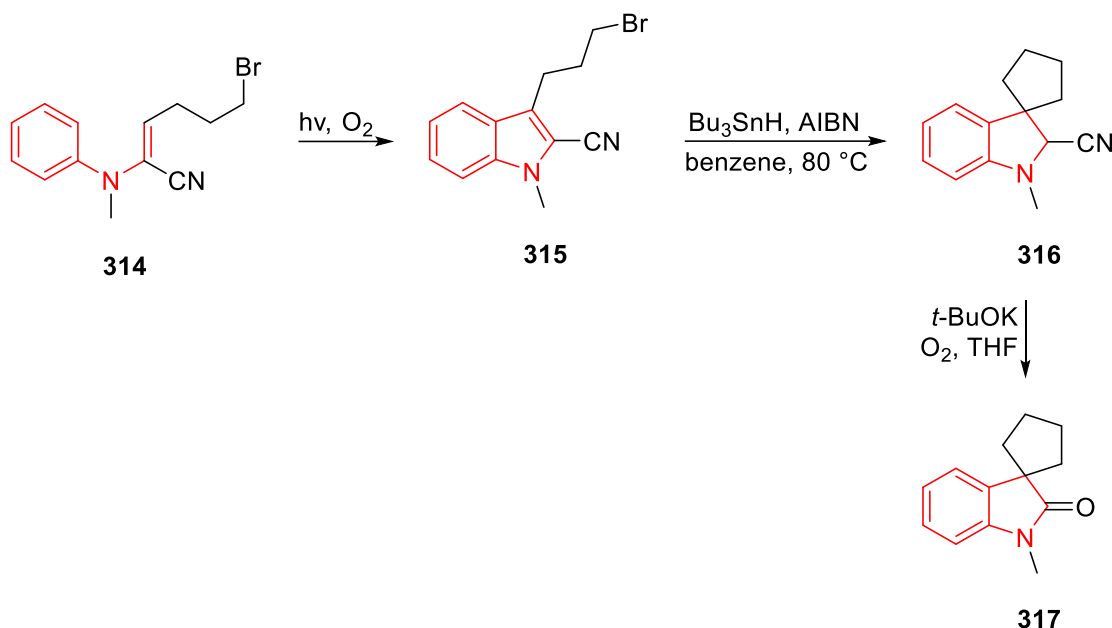
**Σχήμα 55.** Σύνθεση κινολίνο-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης από Nagarjun και Dhakshinamoorthy

## 7 Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολίων

Το ινδόλιο, όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του κεφαλαίου [ΙΝΔΟΛΙΟ](#), είναι μια σκελετική δομή ‘πανταχού παρούσα’ σε πολλούς βιολογικούς ιστούς. Πιο συγκεκριμένα, ένα κοινό χαρακτηριστικό πάρα πολλών βιοδραστικών ινδολικών δομών είναι οι πλήρωση της θέσης 3 με υποκαταστάτες πέραν του υδρογόνου<sup>83</sup>. Αυτό πιθανώς δικαιολογείται από το ποσό ευκολιά μπορεί να λάβει χώρα μια ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση σε αυτή τη θέση. Οπότε και γίνεται προφανής η αξία της σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολίων. Το γεγονός φυσικά ότι ο δακτύλιος του ινδολίου είναι πλούσιος σε ηλεκτρονιακή πυκνότητα το καθιστά ως μη ικανό για πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις υπόστρωμα, χωρίς να προσάπτονται σε αυτό ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων, μια ιδιότητα που θα συζητηθεί περαιτέρω σε επόμενο κεφάλαιο.

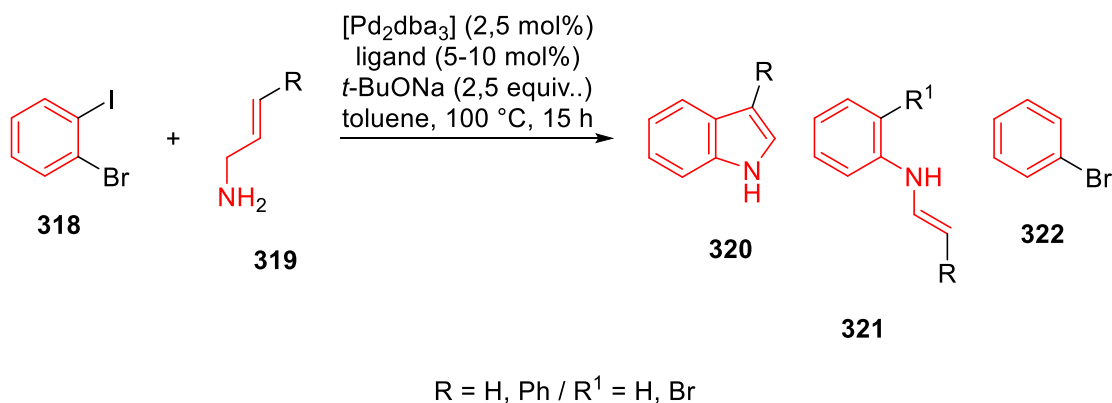
Το 1993 ο Yang και οι συνεργάτες του<sup>84</sup> παρασκεύασαν 2,3-διυποκατεστημένα ινδόλια αξιοποιώντας μία, πυρηνόφιλου τύπου, κυκλοποίηση μέσω ριζών (Σχήμα 56). Έχοντας ως αρχικό το νιτρίλιο **314** και μετά από την φωτοβόληση παρουσία οξειδωτικού μέσου (O<sub>2</sub>), παρέλαβαν 2,3-υποκατεστημένο *N*-μεθυλοϊνδολίο **315**. Στην συνέχεια τον **315** υπόκειται σε

μια ενδομοριακή κυκλοποίηση δίνοντας το **316** μέσω ελεύθερων ριζών. Τέλος το **316** μέσω μιας βασικά καταλυόμενης αυτοοξειδωσης δίνει το **317** σε απόδοση 90 %.



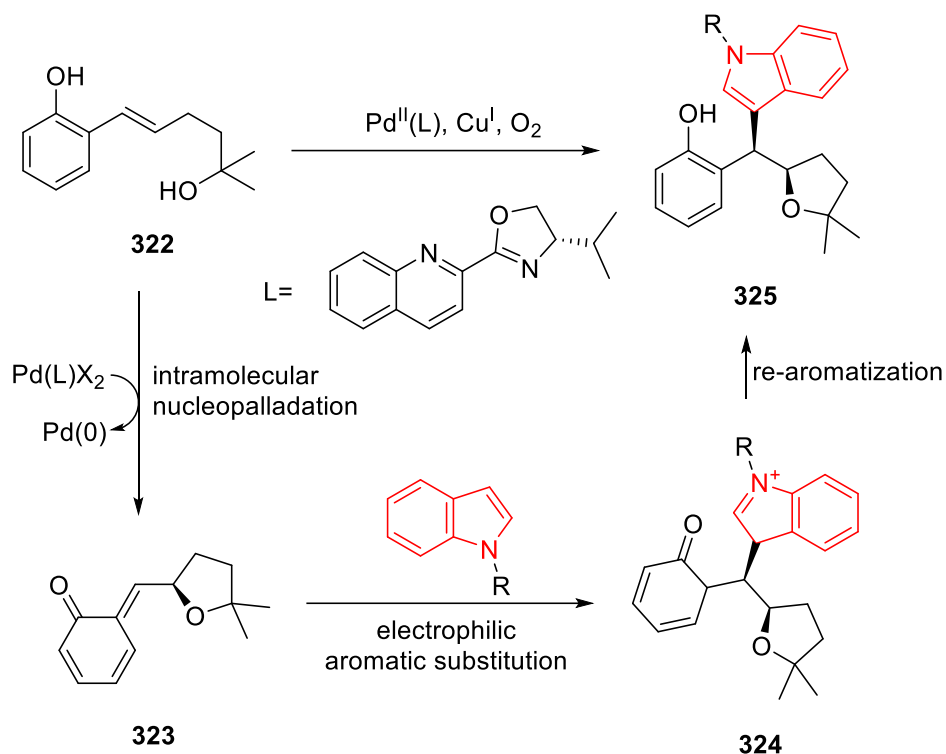
Σχήμα 56. Σύνθεση 1'-μεθυλοσπειρο-[κυκλοπεντάνιο-1,3'-ινδολίνη]-2'-όνης από Yang et al

Το 2008 ο Jensen και οι συνεργάτες του<sup>85</sup> χρησιμοποίησαν ως καταλύτη το παλλάδιο(0) για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολίων σε ένα δοχείο (one-pot reaction) μέσω μιας αμίνωσης τύπου Buchwald και μια κυκλοποίηση τύπου Heck (Σχήμα 57). Ξεκινώντας από τα αρχικά 1-βρωμο-2-ιωδοβενζόλιο **318** και προπ-2-εν-1-αμίνη **319** ( $R^1 = H$ ) ή (*E*)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-αμίνη **2** ( $R^1 = Ph$ ), οι ερευνητές βρήκαν ότι μπορούσαν να ελέγξουν την παραγωγή ενός προϊόντος εκλεκτικά αλλάζοντας τον υποκατάστατη (ligand) του μετάλλου. Η απομόνωση της *N*-βινυλοανιλίνης **4** υποδεικνύει την ολοκλήρωση της αμίνωσης πριν την ενδομοριακή Heck. Το ινδόλιο **320** απομονώθηκε σε απόδοση 80 %.



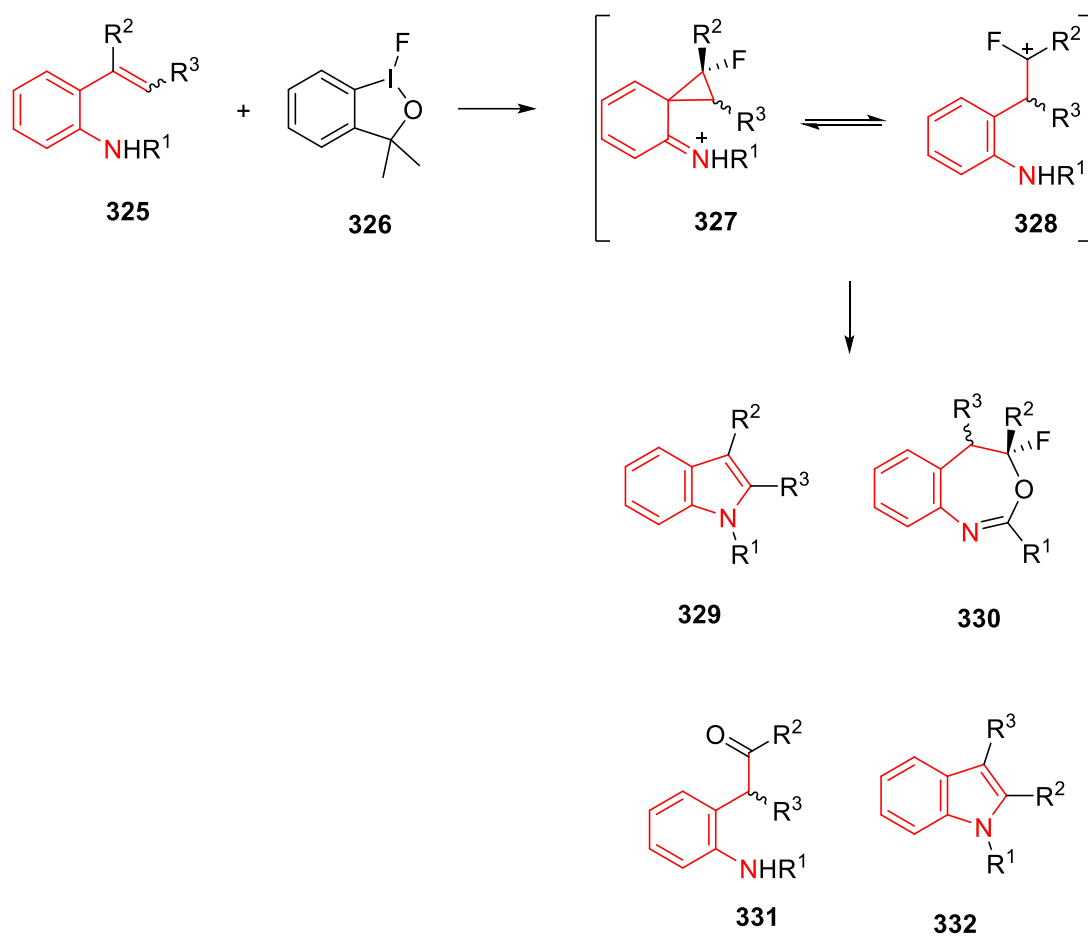
Σχήμα 57. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων-ινδολίων από Jensen et al

Το 2010 ο Pathak και οι συνεργάτες του<sup>86</sup> χρησιμοποίησαν ως καταλύτη το παλλάδιο(II) για να επιτύχουν ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση με στερεοεκλεκτικό αποτέλεσμα το **325** με ee (97:3)



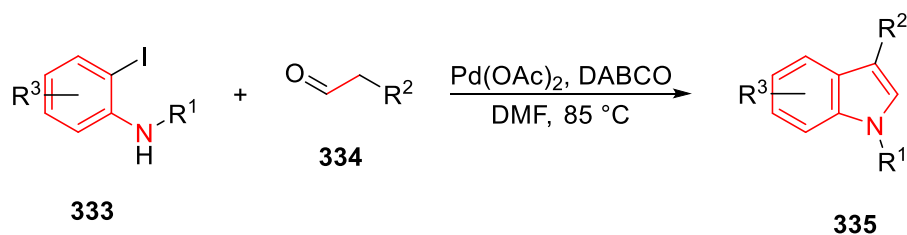
**Σχήμα 58.** Σύνθεση 2-((R)-((R)-5,5-διμεθυλ τετραϋδροφουραν-2-υλ)-(1-μεθυλ-1H-ινδολ-3-υλ)-μεθυλ)-φαινόλης από Pathak et al

Το 2018 η Andries-Ulmer και οι συνεργάτες της<sup>87</sup> διεξήγαγαν μηχανιστικές μελέτες (Σχήμα 59) (υπολογιστικές και πειραματικές) για τις αναδιατάξεις στυρενίων προς τα προϊόντα **329** έως **332** με το υπερσθενές αντιδραστήριο φθορίωσης, 1-φθορο-3,3-διμεθυλο-1,2-βενζοϊωδοξόλιο **326**.



**Σχήμα 59.** Σύνθεση 1,2,3-υποκατεστημένων-ινδολίων από Andries-Ulmer et al

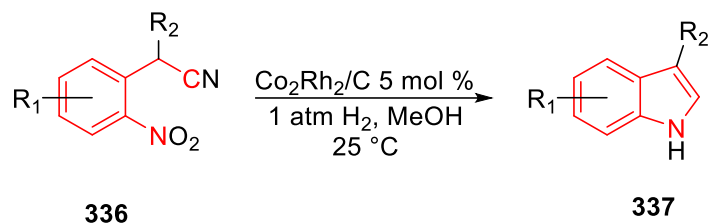
Το 2006 ο Jia<sup>88</sup> ανέπτυξε μια μέθοδο για την σύνθεση υποκατεστημένων ινδολίων **335** από ο-ιωδο ανιλίνες **333** υπό ήπιες συνθήκες και χωρίς ligands για τον καταλύτη παλλαδίου. Αρχικά η **333** συμπυκνώνεται με την αλδεΐδη **334** και το παραγόμενο μόριο υπόκειται σε μια τύπου Mori-Ban κυκλοποίηση δίνοντας το **335**.



**Σχήμα 60.** Σύνθεση 3-υποκατεστημένων-ινδολίων από Jia et al

Το 2016 ο Choi και οι συνεργάτες του<sup>89</sup> συνέθεσαν 3-υποκατεστημένα ινδόλια **337** μέσω αναγωγικής κυκλοποίησης του νίτρο-νιτριλίου **336** (Σχήμα 61) με νανοσωματίδια

ετεροδιμεταλλικού καταλύτη κοβαλτίου-ροδίου σε αναγωγικές συνθήκες ατμόσφαιρας υδρογόνου, οι οποίες δεν ανάγουν την ομάδα του νιτριλίου στην αρχική ένωση **336**. Τα ινδόλια **337** παρήχθησαν σε απόδοση 27-97 ανάλογα το διαλύτη%.

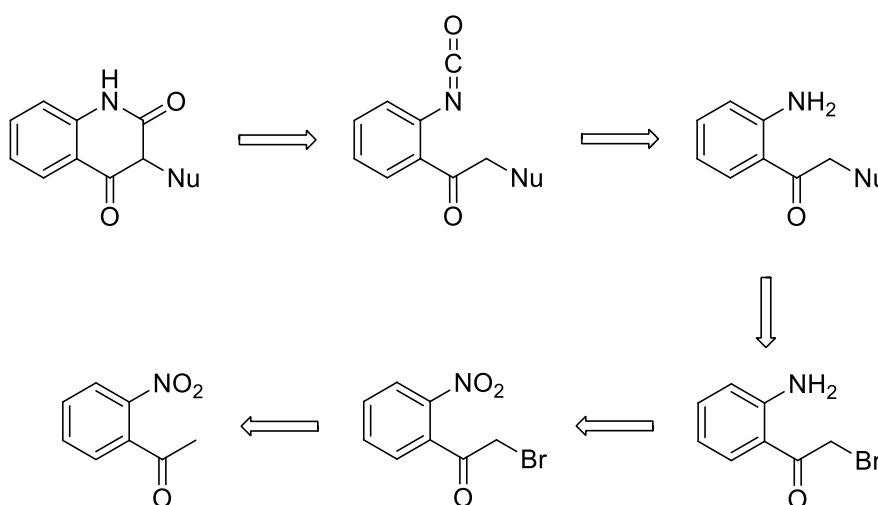


**Σχήμα 61.** Σύνθεση 3-υποκατεστημένων-ινδολίων από Choi et al

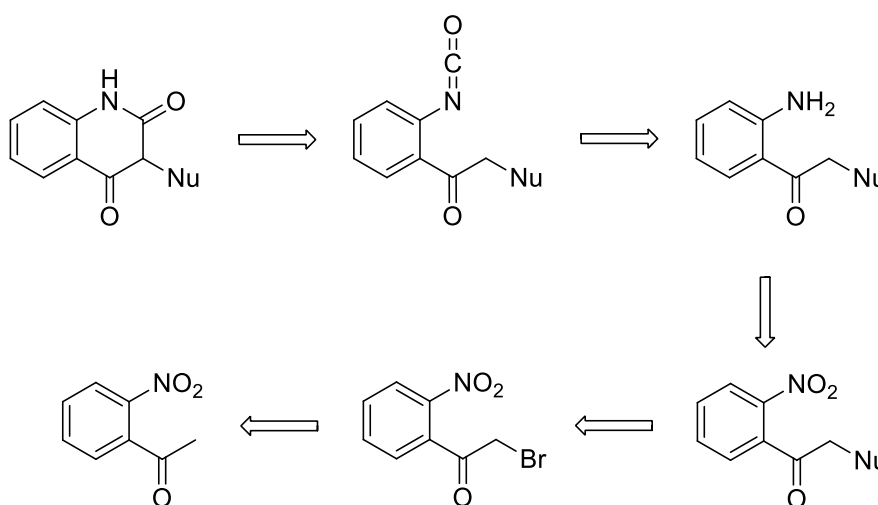


## 8 Σκοπός εργασίας

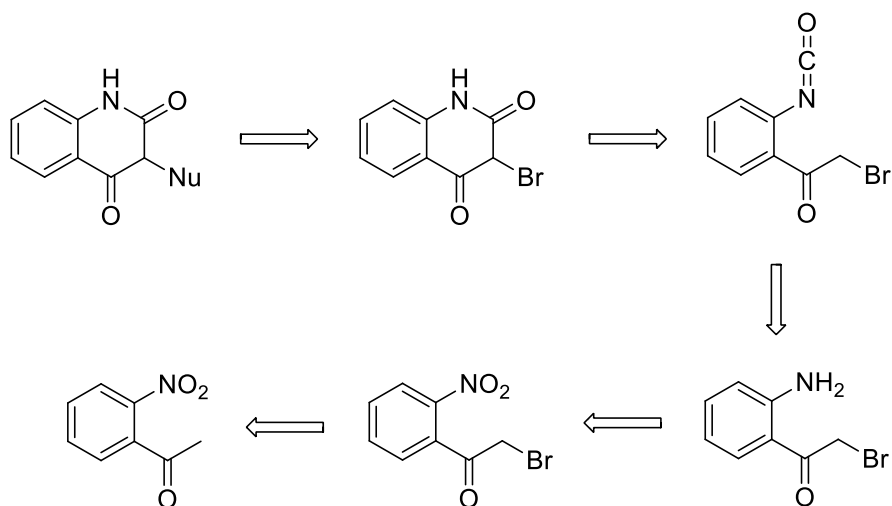
Στο πρώτο μέρος του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης μου περιλαμβάνει την προσπάθεια σύνθεσης νέων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών ως συνέχιση των προσπαθειών των Βαρβούνη και Σαράντου<sup>90</sup> και βελτιστοποίηση των συνθηκών σύνθεσης αυτών. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει την προσπάθεια σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολίων με μία νέα μεθοδολογία βασισμένη στη μεθοδολογία των Βαρβούνη και Shaikh<sup>91,92</sup>, που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση 2,3-διυποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων. Παρακάτω φαίνονται οι ρετροσυνθετικές αναλύσεις που σχεδιάστηκαν για την πρωτότυπη σύνθεση αυτών των δύο ετεροκυκλικών δακτυλίων, Σχήματα 64, 65 και 66 για τις 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4-διόνες και Σχήματα 67, 68 και 69 για τα 3-υποκατεστημένα ινδόλια.



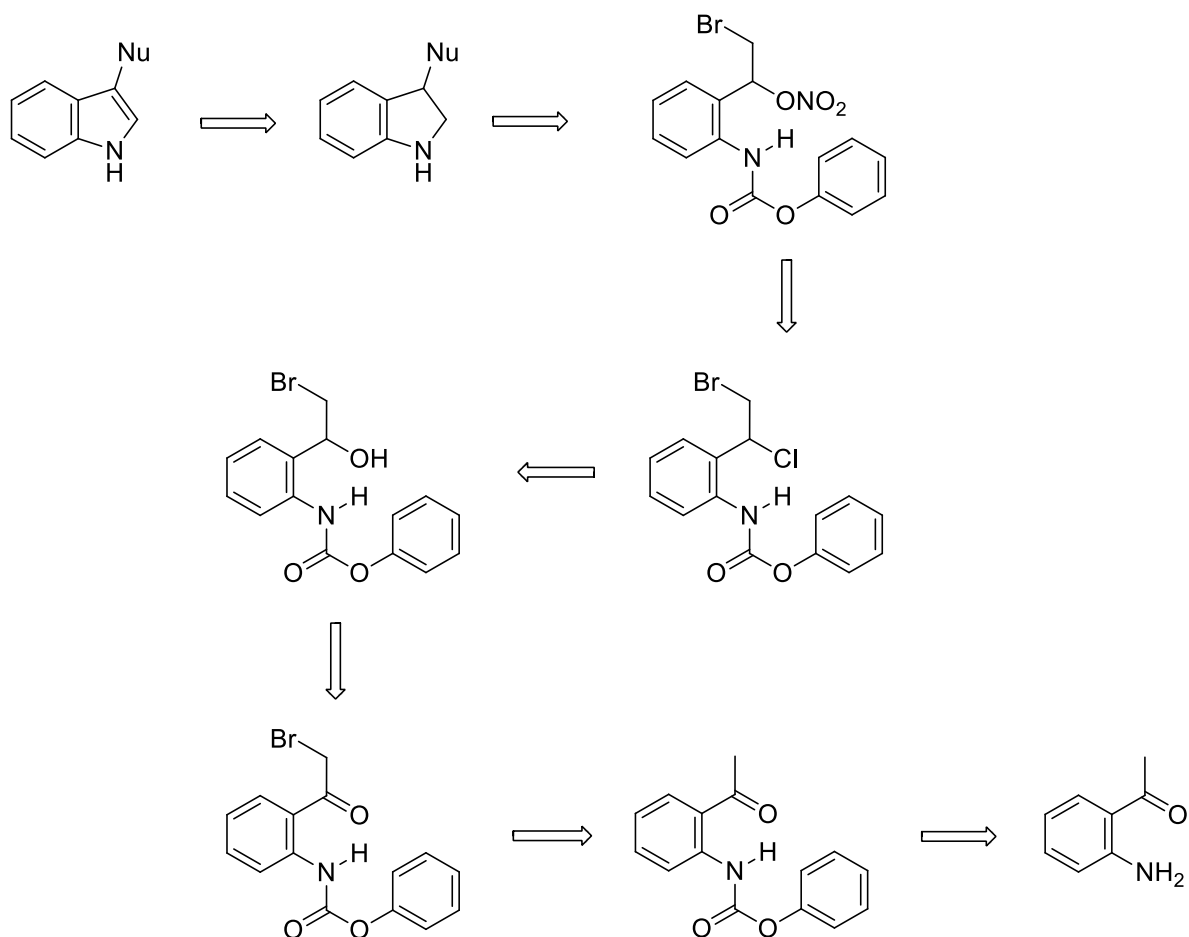
**Σχήμα 62.** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της πρώτης μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών



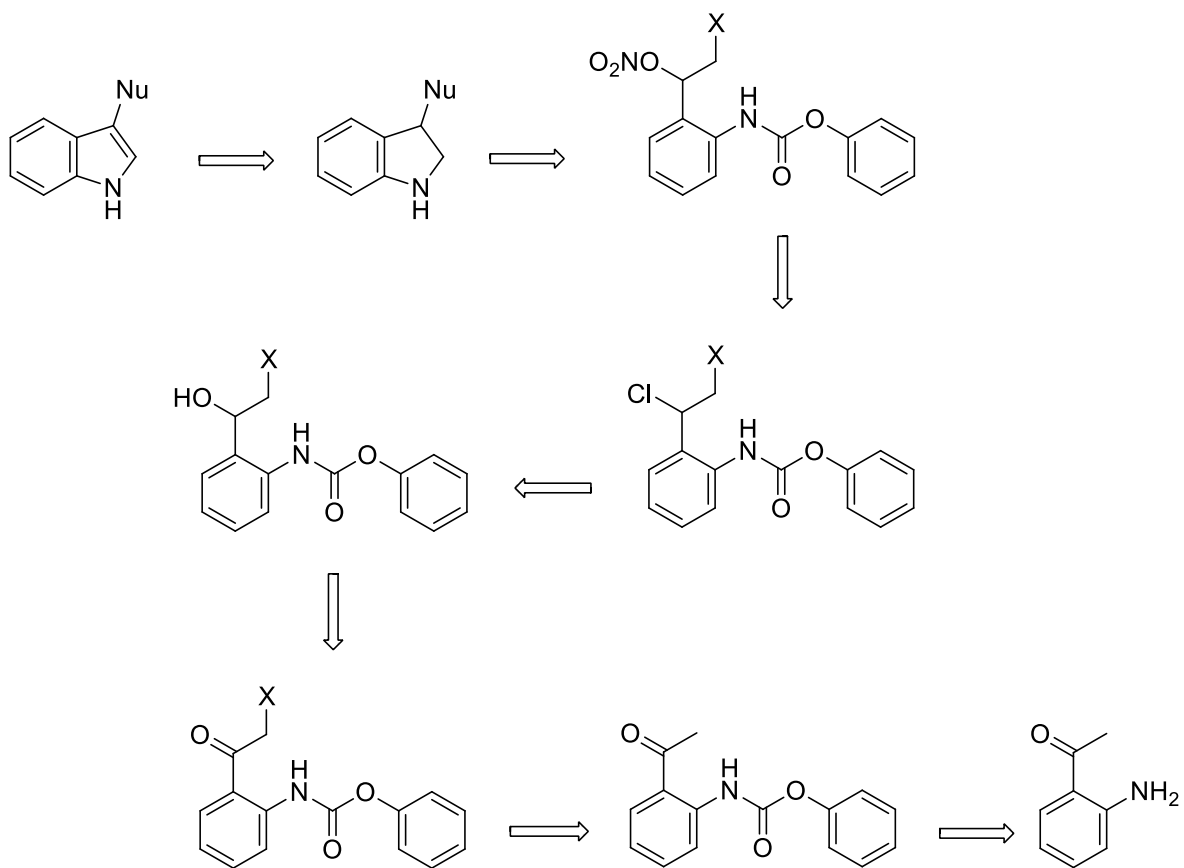
**Σχήμα 63.** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της δεύτερης μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονών



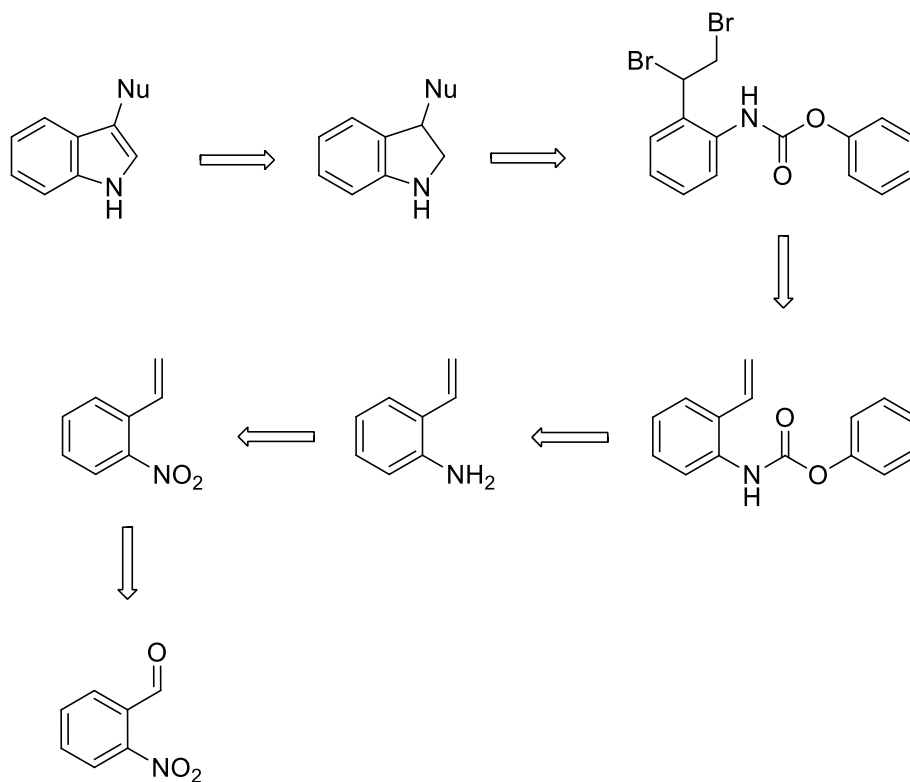
**Σχήμα 64.** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της τρίτης μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4-διονίων



**Σχήμα 65.** Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της πρώτης μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολίων



Σχήμα 66. Απεικόνιση της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της δεύτερης μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολίων

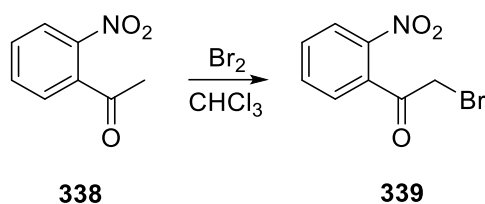


Σχήμα 67. Επαναπροσδιορισμένη ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολίων

## 9 Συζήτηση αποτελεσμάτων

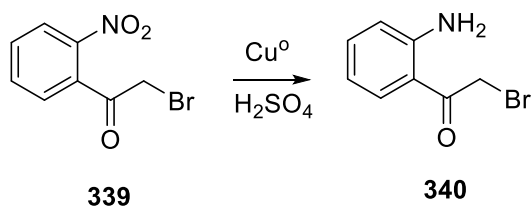
### Σύνθεση 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δίωνων

Όπως φαίνεται από τις παραπάνω ρετροσυνθετικές αναλύσεις σχεδιάστηκαν διαφορετικές προσεγγίσεις για την σύνθεση των συγκεκριμένων ενώσεων. Πολλές μεθοδολογίες δοκιμάστηκαν με μερική ή μικρή επιτυχία προτού βρεθεί η βέλτιστη πορεία. Η αρχική αντίδραση, είναι μία α-βρωμίωση χωρίς όξινο καταλύτη (Σχήμα 68), που μετατρέπει την 2-νιτροακετοφαινόνη **338** προς το 2-νιτροφαινακυλοβρωμίδιο **339**, έχει σχετικά καλή απόδοση (71%) και είναι κοινή ένωση στο πρώτο βήμα των σχεδιασμένων συνθετικών πορειών προς τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων κινολοδίωνων.



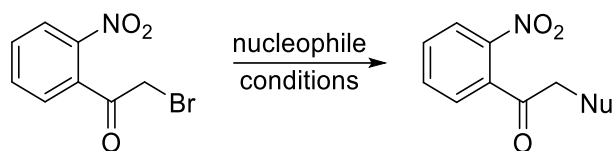
Σχήμα 68. Σύνθεση 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο) αιθαν-1-όνης

Το δεύτερο βήμα στην πρώτη συνθετική πορεία (Σχήμα 62), το οποίο είναι η αναγωγή της νίτρο ένωσης **339** στην αμινο ένωση **340**, αποδείχθηκε προβληματικό. Λόγω της ιδιομορφίας του υποστρώματος η αναγωγική μεθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν χρήση σκόνης χαλκού σε πυκνό θειικό οξύ. Η αντίδραση (Σχήμα 69) έδωσε ένα μίγμα το οποίο, μετά από διαχωρισμό μιας μικρής ποσότητας με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης (flash chromatography), έδειξε την ύπαρξη αρχικής ένωσης **339** και προϊόντος **340** μαζί με ίχνη αγνώστων προσμίξεων. Όμως, ο καθαρισμός του μίγματος αυτού αποδείχθηκε μη εφικτός με θερμή ανακρυστάλλωση, ανακρυστάλλωση με σύστημα δύο διαλυτών ή κατεργασία ([trituration](#)) με διάφορους διαλύτες. Επίσης, όντας τόσο «νωρίς» στην συνθετική πορεία, ο διαχωρισμός της αρκετά μεγάλης ποσότητας (>5 g) του μίγματος **339/340** με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ή χρωματογραφία ξηρής στήλης, ήταν ασύμφορη λόγω κόστους.



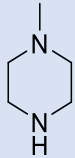
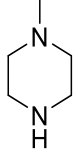
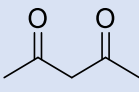
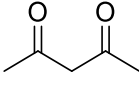
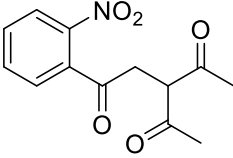
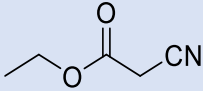
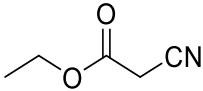
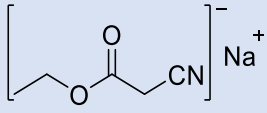
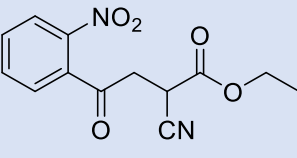
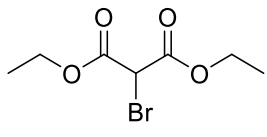
Σχήμα 69. Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης

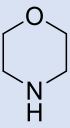
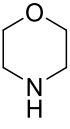
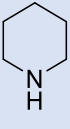
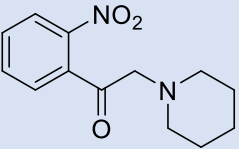
Εν τέλη η αναγωγή της **339** με σκόνη χαλκού και θειικό οξύ αποδείχθηκε η πιο αποτελεσματική για την πρώτη (Σχήμα 62) και τρίτη (Σχήμα 64) ρετροσυνθετική πορεία μετά από τροποποιήσεις στην μεθοδολογία η οποίες θα αναλυθούν παρακάτω. Πριν την βελτιστοποίηση της προαναφερθείσας μεθόδου δοκιμάστηκε μια άλλη προσέγγιση όπως φαίνεται στην ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήμα 63. Σε αυτή την προσέγγιση το **339** υπόκειται σε υποκατάσταση του βρωμίου από επιλεγμένα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια ατόμου αζώτου και ατόμου άνθρακα (Σχήμα 70), υπό διάφορες συνθήκες όπως φαίνεται στον Πίνακας 1.



**Σχήμα 70.** Γενική απεικόνιση της αντίδρασης υποκατάστασης βρωμιδίου της ένωσης **339** με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια (Πίνακας 1).

Πείραμα	Πυρηνόφιλο (Nu)	Συνθήκες	Προϊόν	Απόδο- -ση
<b>1</b>	 <b>155</b>	Ισοπροπανόλη Θερμοκρασία δωματίου	-	
<b>2</b>	 <b>155</b>	Διαιθυλαιθέρας- βενζόλιο (1:1) Θερμοκρασία δωματίου	-	
<b>3</b>	 <b>155</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο Ανθρακικό κάλιο Θερμοκρασία δωματίου	-	
<b>4</b>	 <b>155</b>	Διαιθυλαιθέρας Αέριο υδροβρώμιο Θερμοκρασία δωματίου	-	
<b>5</b>	 <b>155</b>	Διχλωρομεθάνιο Αέριο υδροβρώμιο	-	
<b>6</b>	 <b>341</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο Ανθρακικό κάλιο Θερμοκρασία δωματίου	-	

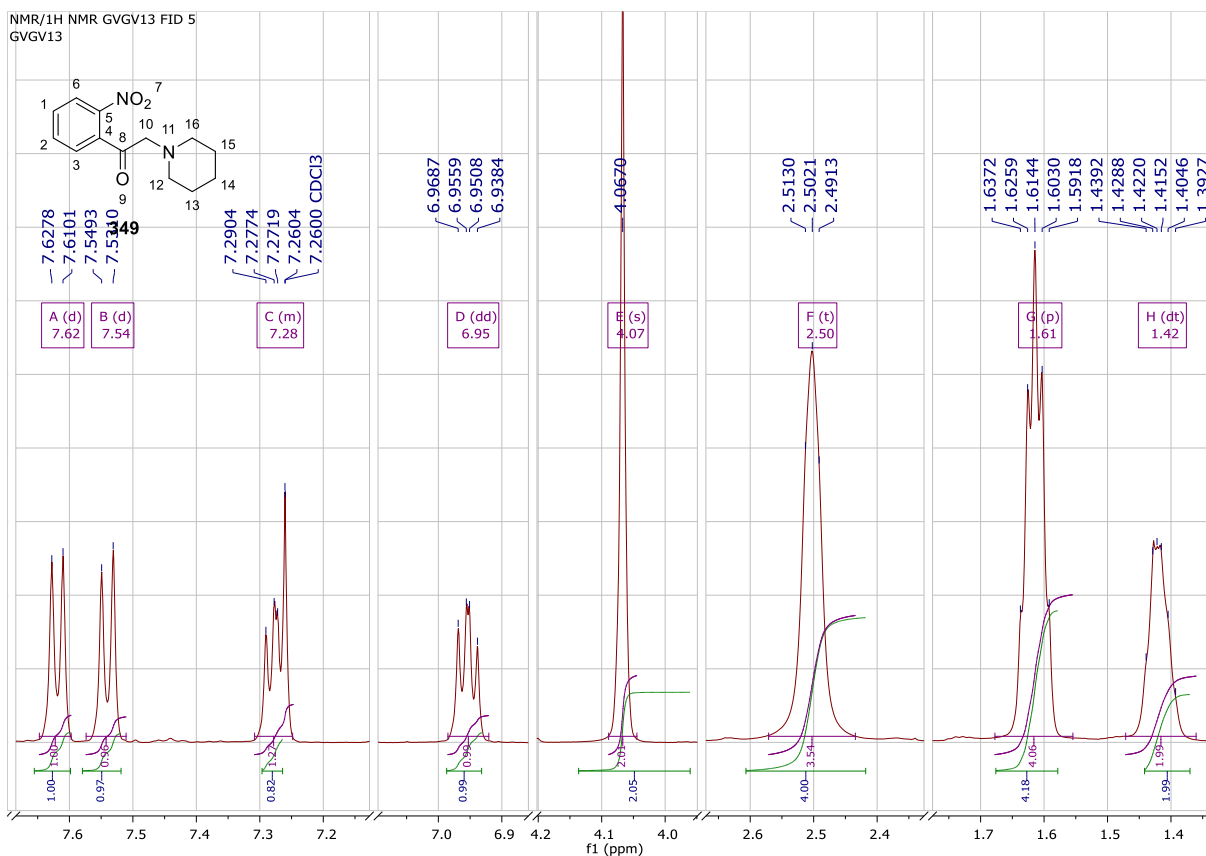
7	 <b>341</b>	Διαθυλαιθέρας Θερμοκρασία δωματίου	-	
8	 <b>341</b>	Τετραϋδροφουράνιο 0 °C	-	
9	 <b>342</b>	Μεθανόλη Μεθοξείδιο του νατρίου 0 °C	-	
10	 <b>342</b>	Αιθανόλη Αιθοξείδιο του νατρίου 0 °C	 <b>347</b>	36%
11	 <b>343</b>	Ακετόνη Θερμοκρασία δωματίου	-	
12	 <b>343</b>	Αιθανόλη Αιθοξείδιο του νατρίου 0 °C	-	
13	 <b>344</b>	Ακετονιτρίλιο -30 °C	 <b>348</b>	20%
14	 <b>345</b>	Ακετονιτρίλιο Υδρίδιο του νατρίου 0 °C	-	

15	 346	Διχλωρομεθάνιο Αέριο υδροβρώμιο 0 °C	-	
16	 346	Ακετόνη Ιωδιούχο νάτριο	-	
17	 347	Διμεθυλοφορμαμίδιο Ανθρακικό κάλιο Θερμοκρασία δωματίου	 349	83%

**Πίνακας 1.** Προσπάθειες σύνθεσης 2-υποκατεστημένων 1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονών κατά την αντίδραση 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια.

Από της παραπάνω προσπάθειες οι μόνες αντιδράσεις που είχαν αποτέλεσμα την υποκατάσταση του βρωμιδίου ήταν τα πειράματα με ακετυλοακετόνη (πείραμα 10), κυανοξικό αιθυλεστέρα (πείραμα 12) και πιπεριδίνη (πείραμα 17), που έδωσαν αντίστοιχα τις ενώσεις **347**, **348** και **349** (Σχήμα 70, Πίνακας 1). Οι υπόλοιπες προσπάθειες είχαν ως αποτέλεσμα πολύπλοκα μίγματα όπου ο καθαρισμός και η απομόνωση με συμβατικές μεθόδους (κατεργασία, ανακρυστάλλωση, χρωματογραφία στήλης) ήταν μη εφικτά. Έγιναν προσπάθειες για την παρασκευή ενός πιο καθαρού προϊόντος αλλάζοντας τις πειραματικές συνθήκες της αντίδρασης του Σχήματος 72, με το σκεπτικό ότι λιγότερα παραπροϊόντα θα καθιστούσαν την απομόνωση πιο εύκολη. Για αυτό το σκοπό δοκιμάστηκαν διάφοροι διαλύτες όπως πολικοί, άπολοι, πρωτικοί και μη πρωτικοί, εφαρμόστηκε ένα εύρος θερμοκρασιών και χρησιμοποιήθηκαν διάφορες συγκεντρώσεις, όπως φαίνεται στο Πίνακα 1, αλλά χωρίς αποτέλεσμα. Υπήρχε μία ένδειξη από εργασία όπου περιγράφει τη χρήση παρόμοιων ενώσεων με άμινο ομάδες<sup>93</sup>, με τη διαβίβαση αέριου υδροβρωμίου στο τέλος της αντίδρασης, όπου σχηματιζότουσαν τα μετά βρωμίου άλατα αυτών.. Όμως, προς απογοήτευσή μας αυτή η τεχνική καθαρισμού, επίσης, δεν απέδωσε.

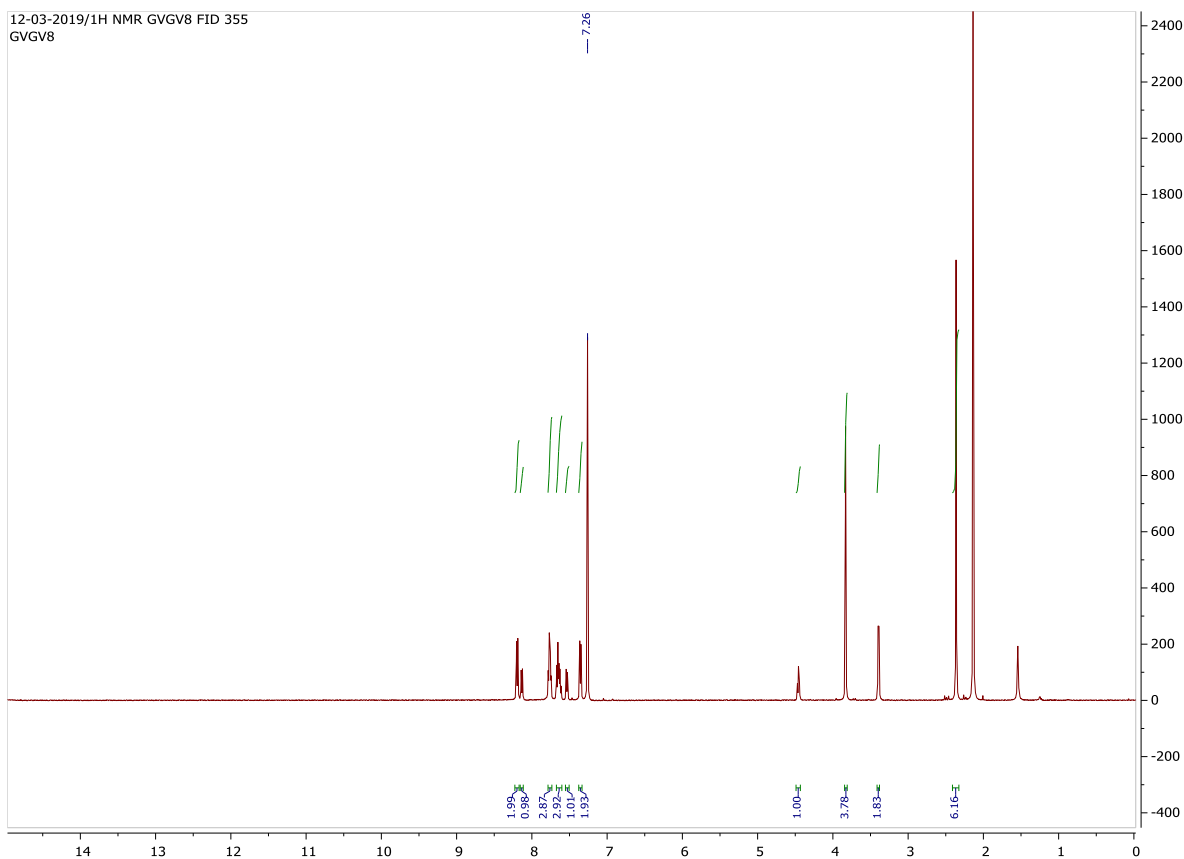
Θα ήθελα να τονίσω ότι η αρίθμηση των ατόμων για την επεξήγηση των φασμάτων NMR είναι **αυθαίρετη** και **όχι** κατά IUPAC.



Εικόνα 11. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR σε CDCl<sub>3</sub> της ένωσης **349**.

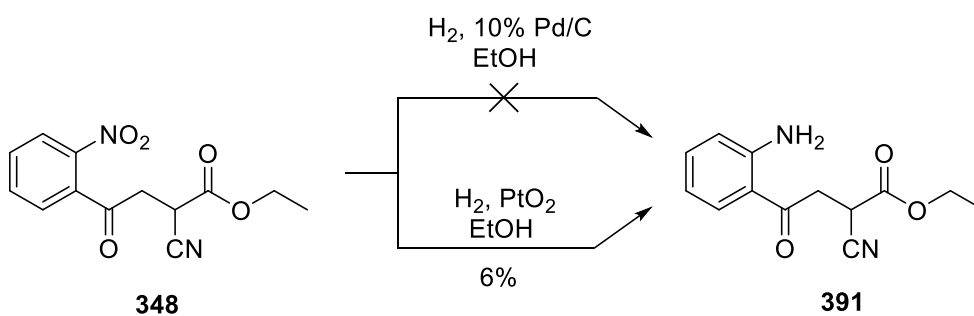
Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR (Εικόνα 11) της ένωσης **349** διακρίνονται τα εξής: στα 7.62 ppm μια διπλή κορυφή ( $J=8.8$  Hz) του πρωτονίου 6 (H-6), στα 7.54 ppm μια διπλή κορυφή ( $J=9.1$  Hz) του πρωτονίου 3, στα 7.31 – 7.25 ppm μια πολλαπλή, η οποία εμπεριέχει τον διαλύτη του πρωτονίου 1 (H-1), στα 6.95 ppm μια τριπλή κορυφή του πρωτονίου 2 (H-2), στα 4.07 ppm μια απλή κορυφή των 2 πρωτονίων 9 (H-9), στα 2.5 ppm μια τριπλή κορυφή ( $J=5.4$  Hz) των 4 πρωτονίων 15 και 11 (H-11, H-15), στα 1.61 ppm μια πενταπλή κορυφή ( $J=5.6$  Hz) των 4 πρωτονίων 12 και 14 (H-12, H-14) και τέλος στα 1.42 ppm μια πολλαπλή κορυφή των 2 πρωτονίων 13 (H-13).



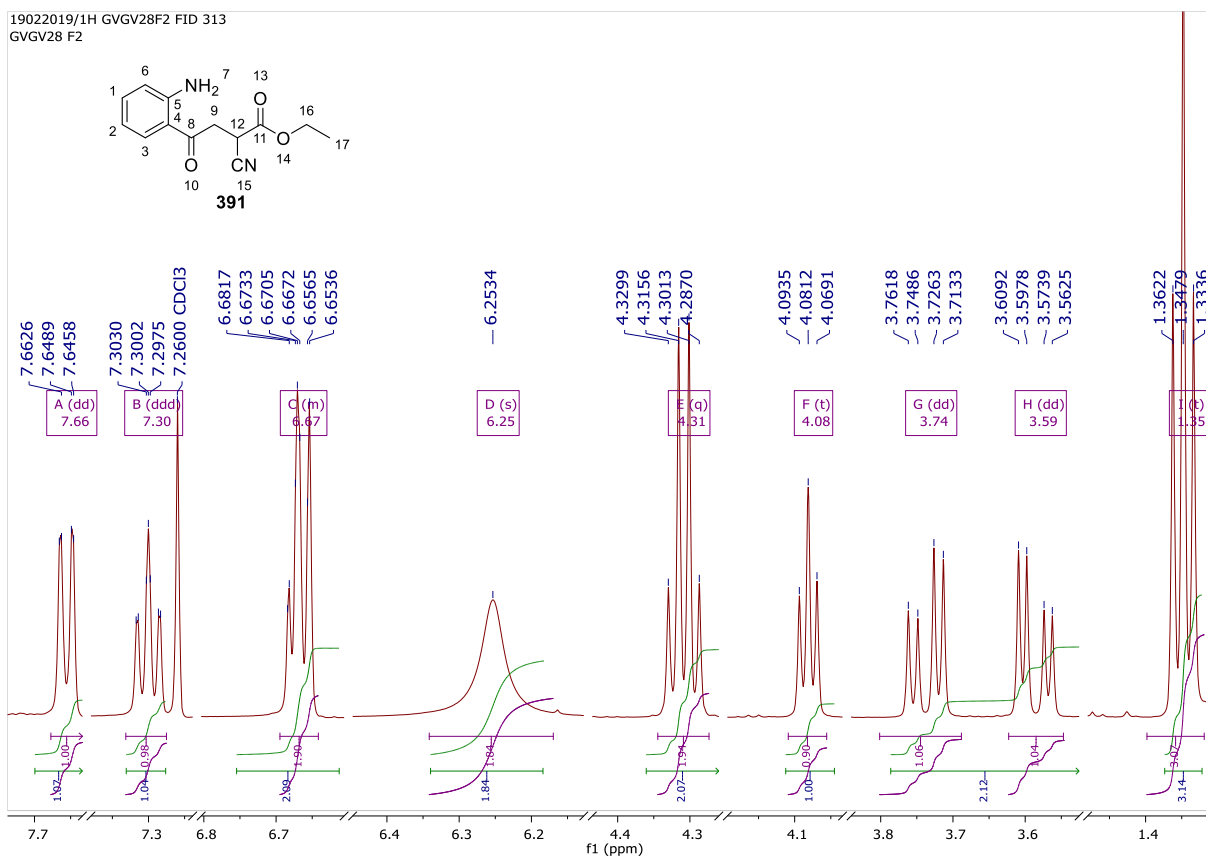


Εικόνα 12. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης **347** (με πρόσμιξη το **339**)

Έγινε προσπάθεια αναγωγής της ένωσης **348** με καταλυτική υδρογόνωση (η παροχή υδρογόνου έγινε από μπαλόνη) παρουσία 10% παλλαδίου σε ενεργό άνθρακα, όμως δυστυχώς υπό αυτές τις συνθήκες η αναγωγή της νίτρο ομάδας σε αμινο ομάδα απέτυχε (Σχήμα 71). Η ένωση **348** ανάχθηκε επιτυχώς προς την αμινο ένωση **391**, σε πολύ χαμηλή απόδοση (6%), κάνοντας χρήση του καταλύτη διοξειδίου του λευκοχρύσου υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου (μπαλόνη) Η **348** ανάχθηκε επιτυχώς σε **391** κάνοντας χρήση  $\text{PtO}_2$  υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου (μπαλόνη) (Σχήμα 71).



Σχήμα 71. Προσπάθειες αναγωγής της **348**

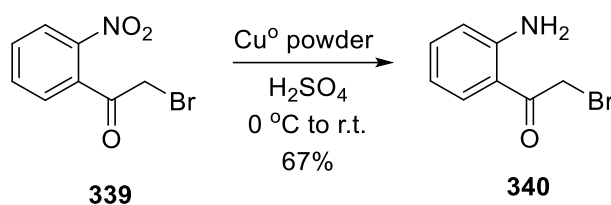


**Εικόνα 13.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης **350** (μεγέθυνση)

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR (**Εικόνα 13**) διακρίνονται τα εξής: στα 7.66 ppm μια διπλή της διπλής κορυφή ( $J = 8.4, 1.5$  Hz) του πρωτονίου 3 (H-3), στα 7.66 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή ( $J = 7.1, 1.5$  Hz) του πρωτονίου 1 (H-1), στα 6.96-6.64 ppm μια πολλαπλή κορυφή των πρωτονίων 2 και 6 (H-2, H-6), στα 2.25 ppm μια απλή κορυφή των πρωτονίων 7 (H-7) (αμινικά), στα 4.32 ppm μια τετραπλή κορυφή ( $J = 7.1$  Hz) των 2 πρωτονίων 15 (H-15), στα 4.08 ppm μια τριπλή κορυφή ( $J = 6.1$  Hz) του πρωτονίου 12, στα 3.74 ppm μια διπλή της διπλής κορυφή ( $J = 17.7, 6.6$  Hz) του ενός από τα πρωτόνια 9 (H-9) και αντίστοιχα στα 3.59 ppm μια κατοπτρική διπλή της διπλής κορυφή ( $J = 17.7, 5.7$  Hz) του άλλου πρωτονίου στην θέση 9 (H-9), τέλος στα 1.35 ppm μία τριπλή κορυφή ( $J = 7.2$  Hz) των 3 πρωτονίων 16 (H-16).

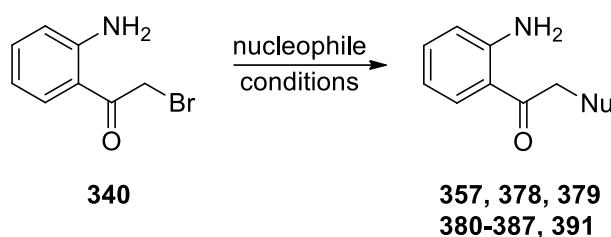
Η χαμηλή απόδοση της σύνθεσης της άμινο ένωσης **391** από αναγωγή της νίτρο ένωσης **348** (Σχήμα 74) οδήγησε σε διαφορετική πορεία προσέγγισης της αμίνης **391**. Αποφασίστηκε πρώτα η αναγωγή της 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **339** προς την 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **340** (Σχήμα 72) και έπειτα η πυρηνόφιλη υποκατάσταση του βρωμιδίου της ένωσης **340** με κυανοξικό αιθυλεστέρα ή άλλο πυρηνόφιλο αντιδραστήριο (Σχήμα 73). Η βελτίωση των συνθηκών της αναγωγής (Σχήμα 72) περιλάμβαναν την αγορά νέου χαλκού σε μορφή σκόνης με συγκεκριμένο μέγεθος σωματιδίων χαλκού και αλλαγή στο θερμοκρασιακό πρόγραμμα της αντίδρασης. Βρέθηκε ότι η θερμοκρασία της αντίδρασης ήταν περισσότερο σημαντικός παράγοντας από τον ρυθμό προσθήκης του χαλκού στο μίγμα της αντίδρασης που περιέχει το θειικό οξύ και την νίτρο ένωση **339**. Όντας μια εξώθερμη αντίδραση με αλλαγή της κλίμακας ήταν δύσκολη και σε μεγάλες ποσότητες (>1 g) η αντίδραση θα εξελισσόταν σε επικίνδυνη διαφυγή θερμότητας (thermal runaway) και θα οδηγούσε σε μίγματα όπου ο καθαρισμός δεν ενδείκνυται σε εργαστηριακό περιβάλλον λόγω

των ερεθιστικών και δακρυγόνων ιδιοτήτων της αρχικής ένωσης **339**. Συνεπώς η ολοκλήρωση της αντίδρασης με ποσοτική εξάντληση του αρχικού είναι μεγίστης σημασίας όχι μόνο για την απόδοση της συνθετικής πορείας αλλά και εξαιτίας των τοξικών ιδιοτήτων της ένωσης **339**. Οι βέλτιστες συνθήκες βρέθηκαν να είναι: σωματίδια <500 μm και η θερμοκρασία αρχικά -5 μέχρι 0 °C έως 30 °C, η αυστηρή απουσία οξυγόνου δεν είναι απαραίτητη αλλά θα πρέπει η έκθεση στην ατμόσφαιρα να είναι περιορισμένη. Η αντίδραση παράγει ένα μη διακριτό ενδιάμεσο που αν δεν απομακρυνθεί με κατεργασία, ανακρυστάλλωση ή χρωματογραφία στήλης οδηγεί σε καταστροφή του προϊόντος **340** προς ένα κολλώδες άμορφο κόκκινο - καφέ στερεό. Μετά τον καθαρισμό της η ένωση **340** μπορεί να αποθηκευτεί υπό σκιά και κενό ή στους -30 °C σε καθαρό εξάνιο ως κίτρινοι κρύσταλλοι. Η μετατροπή του αρχικού με της διορθωμένες συνθήκες είναι ποσοτική σύμφωνα με την εικόνα της σε πλακίδιο χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) και τυχόν απώλειες οφείλονται στον καθαρισμό ή την μεταφορά. Για την εμφάνιση του **340** το πλακίδιο TLC που φέρει κηλίδα του δείγματος εμβαπτίζεται σε όξινο διάλυμα ανιλίνης. Μετά από θέρμανση το **340** εμφανίζεται ως έντονα κίτρινο στίγμα. Η απόδοση αυτής της αντίδρασης, αν και η μετατροπή είναι πλήρης, είναι 67 %.



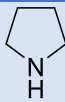
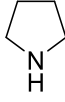
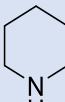
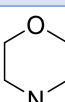
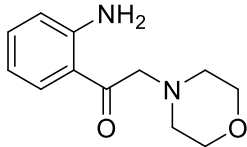
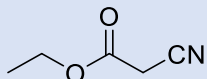
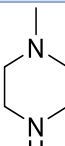
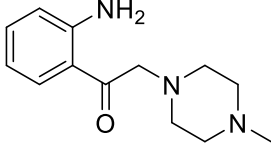
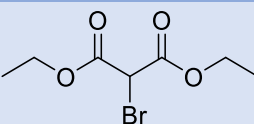
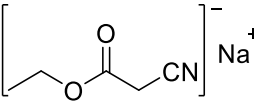
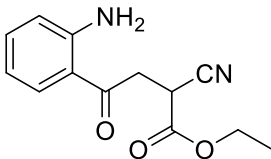
**Σχήμα 72.** Βελτιστοποιημένη αναγωγή της νίτρο ένωσης **339** προς την άμινο ένωση **340**.

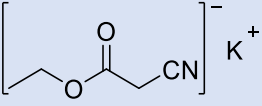
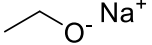
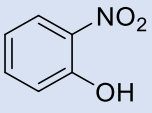
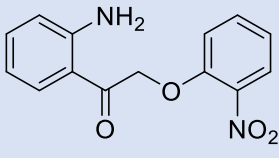
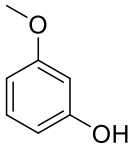
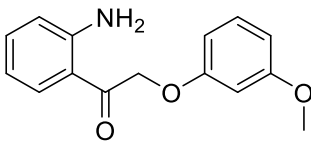
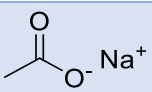
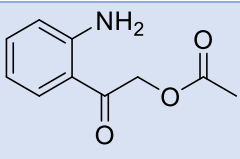
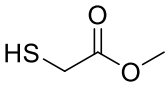
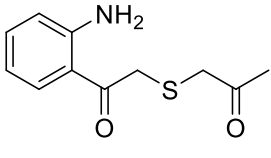
Αφού η αναγωγή της νίτρο ένωσης **339** προς την άμινο ένωση **340** ολοκληρώθηκε με καλή απόδοση, ακολουθήθηκε η ρετροσυνθετική πορεία του Σχήμα 62. Στον καταγράφονται όλες η προσπάθειες σύνθεσης των 2-υποκατεστημένων 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-ονών κατά την αντίδραση 1-(2-αμινο-φαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **340** με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια, σύμφωνα με την γενική αντίδραση του Σχήμα 73.

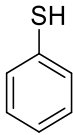
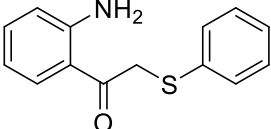
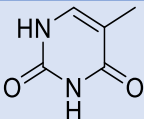
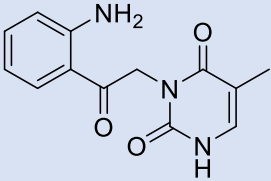
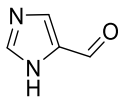
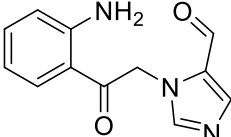
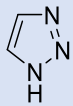
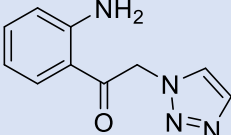
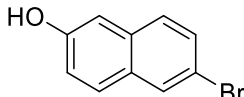
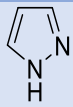
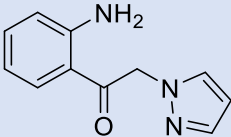
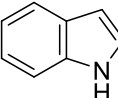
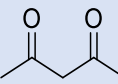


**Σχήμα 73.** Γενική απεικόνιση της σύνθεσης 2-υποκατεστημένων 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-ονών κατά την αντίδραση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **340** με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια (Πίνακας 2).

+

Πείραμα	Πυρηνόφιλο	Συνθήκες	Προϊόν	Απόδοση
18	 155	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
19	 155	Ακέτονιτρίλιο 0 °C	-	
20	 347	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
21	 346	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 378	92%
22	 343	Υδρίδιο του νατρίου Τετραυδροφουράνιο 25 °C	-	
23	 341	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 379	42%
24	 345	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
25	 344	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 391	6%

26	 <b>348</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
27	 <b>349</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
28	 <b>350</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>380</b>	15%
29	 <b>351</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>381</b>	45%
30	 <b>352</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>382</b>	86%
31	 <b>353</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>383</b>	46 %
32	$\text{NaN}_3$ <b>354</b>	Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
33	$\text{KCN}$ <b>355</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
34	$\text{KSCN}$ <b>356</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	

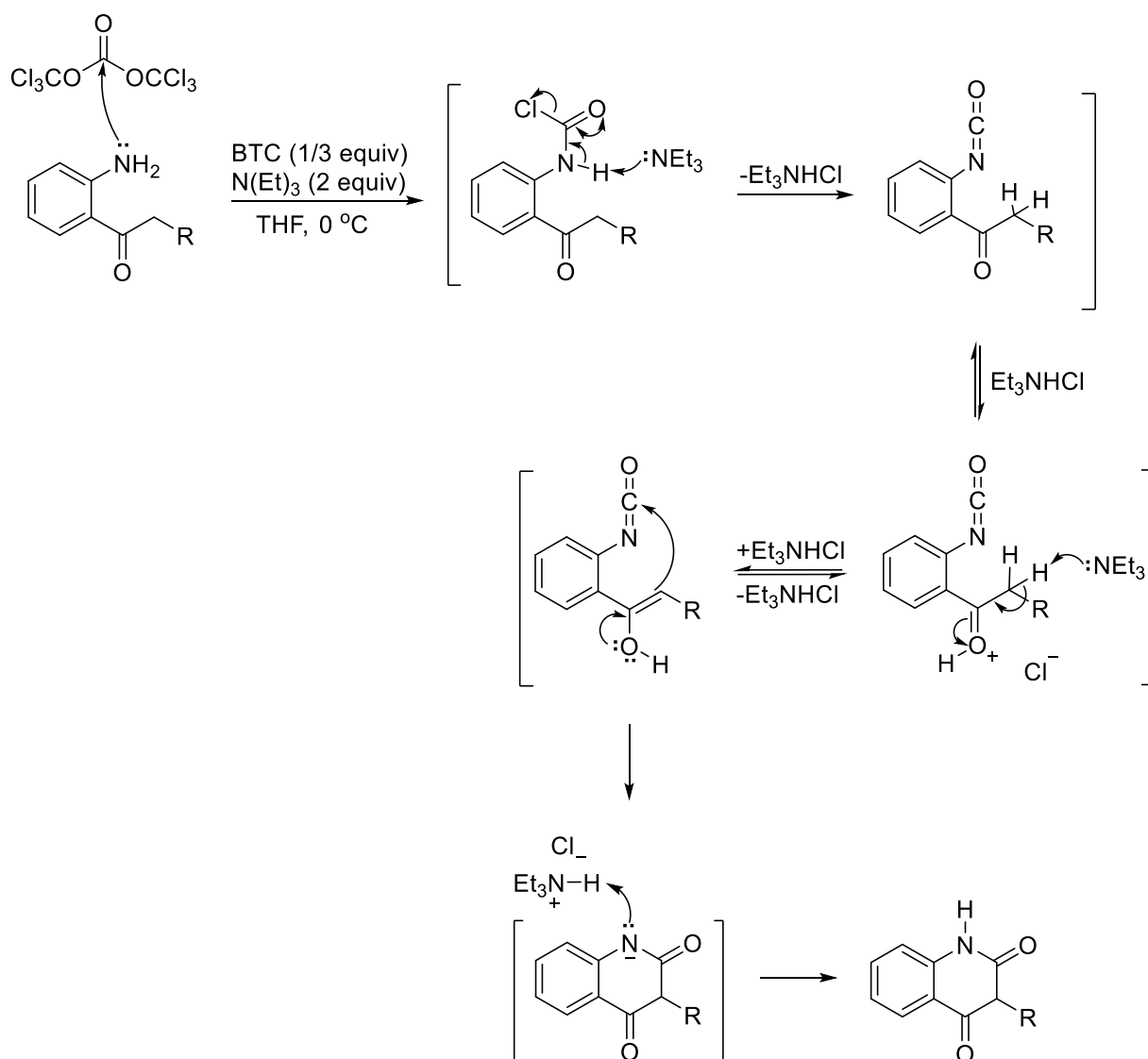
35	 <b>357</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>357</b>	-
36	 <b>358</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>384</b>	76.4 %
37	 <b>359</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>385</b>	46.6 %
38	 <b>360</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>386</b>	70.4 %
39	 <b>361</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
40	 <b>362</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	 <b>387</b>	63.8 %
41	 <b>363</b>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C	-	
42	 <b>342</b>	Υδρίδιο του νατρίου Διμεθυλοφορμαμίδιο	-	

**Πίνακας 2.** Προσπάθειες σύνθεσης 2-υποκατεστη-μένων 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-ονών κατά την αντίδραση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια.

Από τις παραπάνω προσπάθειες μόνο τα πειράματα 21 με μορφολίνη, 23 με *N*-μεθυλοπιπεραζίνη, 25 μετά νατρίου άλας του ισοκυανικού αιθυλεστέρα, 28 με 2-νιτροφαινόλη, 29 με 3-μεθοξυφαινόλη, 30 με οξικό νάτριο, 31 μεθειογλυκόλη, 35 μεθειοφαινόλη, 36 με θυμίνη, 3-πυραζολο-5-καρβαλδεΰδη, 38 με 1*H*-1,2,3 τριαζόλιο και 40 με 1*H*-πυραζόλιο έδωσαν αποτέλεσμα μέσο της αντίδρασης του Σχήμα 73. Οι αποδόσεις των αντιδράσεων αυτών κυμαίνονται από 6 έως 92%. Είναι αξιοσημείωτο ότι η αντίδραση υποκατάστασης βρωμιδίου της 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **339** από το καρβανιόν του κυανοξικού αιθυλεστέρα έδωσε το αντίστοιχο προϊόν σε 20% απόδοση (Σχήμα 70) ενώ η αντίδραση υποκατάστασης βρωμιδίου της 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθανόνης **340** από το καρβανιόν του κυανοξικού αιθυλεστέρα έδωσε το αντίστοιχο προϊόν σε μόλις 6% απόδοση (Σχήμα 73, Πίνακας 2).

Μετά από διερεύνηση για τις βέλτιστες συνθήκες βρέθηκε ότι το διμεθυλοφορμαμίδιο και λεπτόκοκκο ανθρακικό κάλιο σε αυστηρά άνυδρες συνθήκες είναι ο πιο αποτελεσματικός συνδυασμός διαλύτη και βάσης. Επίσης βρέθηκε ότι η αντίδραση έχει δυσανάλογα αρνητική απόκριση παρουσία ακαθαρσιών που προέρχονται από το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο ακόμα και όταν αυτές είναι σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες. Αυτό καθιστά, της αντιδράσεις με υγρά αντιδραστήρια και κυρίως υγρές αμίνες, όπως πιπεριδίνη, πυρρολιδίνη, *N*-μεθυλοπιπεραζίνη και μορφολίνη οι οποίες τείνουν να οξειδώνονται και να πολυμερίζονται μέσω δημιουργίας ριζών με την πάροδο του χρόνου, χωρίς απαραίτητα επίδραση εξωτερικού παράγοντα, προβληματικές. Για αυτό το λόγο αναπτύχθηκε ένα πρωτόκολλο για την «τυποποίηση» αυτής της σύνθεσης. Τα υγρά αντιδραστήρια έπρεπε να αποσταχτούν λίγο πριν την προσθήκη τους στην αντίδραση, αυτό για να απομακρυνθούν τυχόν ακαθαρσίες και να αποφευχθεί η αλλοίωσή τους ενώ τα στερεά έπρεπε να είναι ξηρά και προφανώς χωρίς προσμίξεις. Ο χρόνος αντίδρασης ποίκιλε και η πρόοδος της αντίδρασης διαπιστωνόταν με έλεγχο χρωματογραφίας λεπτής στιβάδος (TLC), συνήθεις χρόνοι ήταν 24-48 ώρες. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η αντίδραση του **340** μεθειοφαινόλη **357** είχε θετική εικόνα στη TLC αλλά η επιπλέονθειοφαινόλη δεν μπόρεσε να απομακρυνθεί από το μίγμα της αντίδρασης ούτε παρουσία πυκνού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου. Λόγω έντονης δυσσομίας της αντίδρασης σε συνδυασμό με την τοξικότητα τηςθειοφαινόλης<sup>94</sup> **357** δεν έγιναν περαιτέρω προσπάθειες σύνθεσης με αυτή. Η πυρρολιδίνη **155** και πιπεριδίνη **347** παρουσιάζουν μία ενδιαφέρουσα περίπτωση καθώς δεν μπόρεσαν να δώσουν βιώσιμα αποτελέσματα μέσω της αντίδρασης του Σχήμα 75 μετά από την εφαρμογή μίας πληθώρας μεθοδολογιών, ομολογουμένως, οι αρχικές προσπάθειες μαστιζόταν από αποτυχίες λόγω ακαθαρσιών σε διαλύτες και αντιδραστήρια, όμως, ενώ καθαρισμός αυτών έδωσε αποτελέσματα σε άλλα αντιδραστήρια όπως με την *N*-μεθυλο-πιπεραζίνη **341** και την μορφολίνη **346**, τίποτα δεν φαίνεται να βοήθησε την περίπτωση αυτών των δύο πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων.

Έχοντας συνθέσει 12 2-υποκατεστημένες 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-όνες **357**, **378**, **379**, **380**-**387** και **391**, επιχειρήθηκε η ζητούμενη κυκλοποίηση προς 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες. Επειδή η σύνθεση των συγκεκριμένων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών είναι η συνέχεια μιας πιο εκτεταμένης έρευνας που ξεκίνησαν οι Βαρβούνης και Σαράντου<sup>90</sup> έπρεπε να χρησιμοποιηθεί η όξινη κατάλυση για την σύνθεση αυτών των ετεροκυκλικών ενώσεων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 74.



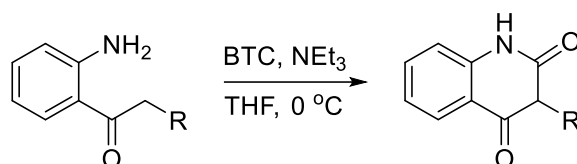
**Σχήμα 74.** Πιθανός μηχανισμός κυκλοποίησης από προς 3 υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών

Η αντίδραση όντας μία ενδομοριακή κυκλοποίηση, όπου η πυρηνόφιλη ομάδα της ενόλης προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο άτομο άνθρακα της ισοκυανικής ομάδας (Σχήμα 74), η οποία πρέπει να διεξαχθεί σε μικρές συγκεντρώσεις για να αποφευχθεί η διαμοριακή προσβολή. Η συγκέντρωση που επιδιωκόταν ήταν ~ 2 Mm ενώ η αντίδραση διεξήχθη σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο επειδή η υγρασία είναι καταστροφική για την πορεία της αντίδρασης διότι υδρολύει το αντιδραστήριο τριφωσγένιο (BTC) αλλά και την ενδιάμεση ισοκυανική ένωση αν και σε μικρότερο βαθμό. Από τον χρόνο σχηματισμού της ισοκυανικής ένωσης στο μίγμα της αντίδρασης η οποία εμφανίζεται ως κηλίδα σε παλκίδιο TLC και το γεγονός ότι η ισοκυανική ομάδα είναι συνήθως δραστική<sup>95</sup>, συμπεραίνεται ότι η χαμηλή συγκέντρωση έχει αρκετά αρνητική επίπτωση στην απόδοση της αντίδρασης. Το ηλεκτρονιόφιλο τριφωσγένιο αντιδρά αυθόρμητα με την πυρηνόφιλη αρωματική αμίνη απελευθερώνοντας υδροχλωρίο το οποίο παγιδεύεται από την τριαιθυλαμίνη ως υδροχλωρική τριαιθυλαμίνη. Ως ασθενείς βάση, η τριαιθυλαμίνη, μπορεί, μέσω του συζύγου οξέος, να δράση παρακάτω ως το όξινο μέσο για την πρωτονίωση του καρβονυλίου στο τρίτο βήμα του απεικονιζόμενου μηχανισμού της αντίδρασης (Σχήμα 74). Επίσης παρατηρήθηκε ότι η ενδιάμεση ισοκυανική ένωση είναι



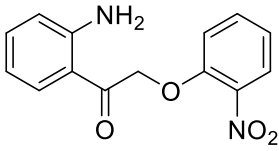
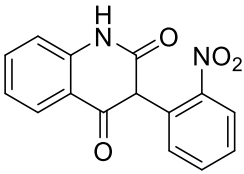
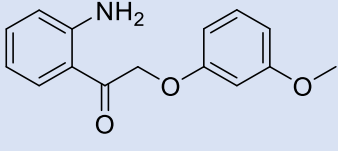
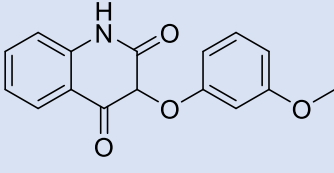
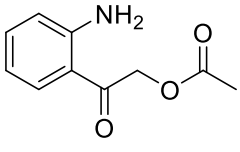
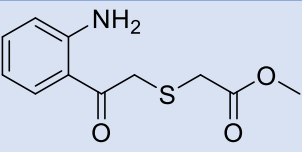
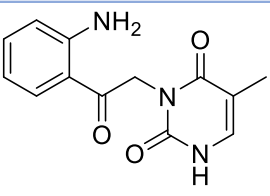
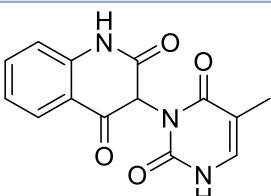
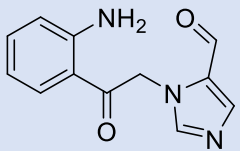
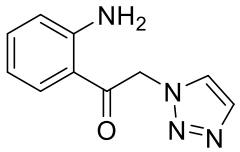
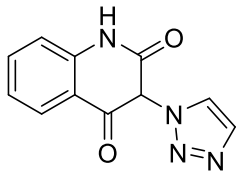
δυσδιάλυτη σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (ψυχρό ή θερμό) οπότε και δοκιμάστηκε η προσθήκη πιο πολικού διαλύτη στο αιώρημα του τετραϋδροφουρανίου ενώ προστέθηκε και πολικός διαλύτης εξαρχής, όμως αυτές οι αλλαγές δεν είχαν κάποια ουσιαστική επίδραση στην ταχύτητα ή στην απόδοση της αντίδρασης. Η αντίδραση κυκλοποίησης επίσης δοκιμάστηκε σε ένα εύρος θερμοκρασιών και θερμοκρασιακών διακυμάνσεων (-78 °C μέχρι θερμοκρασία δωματίου -78 °C μέχρι το σημείο ζέσης, 0 °C μέχρι θερμοκρασία δωματίου), όπου με εξαίρεση τις υψηλές θερμοκρασίες που χειροτέρεψαν την απόδοση, δεν είχαν ουσιαστικές διαφορές οπότε και η πιο απλή προσέγγιση, του παγόλουτρου, ακολουθήθηκε

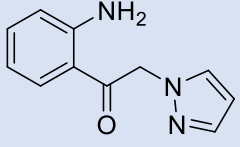
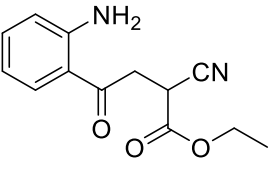
Έχοντας συνθέσει 12 2-υποκατεστημένες 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-όνες **357**, **378**, **379**, **380-387** και **391**, επιχειρήθηκε η ζητούμενη κυκλοποίηση προς 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες. Επειδή η σύνθεση των συγκεκριμένων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνων είναι η συνέχεια μιας πιο εκτεταμένης έρευνας που ξεκίνησαν οι Βαρβούνης και Σαράντου<sup>90</sup> έπρεπε να χρησιμοποιηθεί η όξινη κατάλυση για την σύνθεση αυτών των ετεροκυκλικών ενώσεων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 74.



Σχήμα 75. Αντίδραση κυκλοποίησης προς 3 υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες

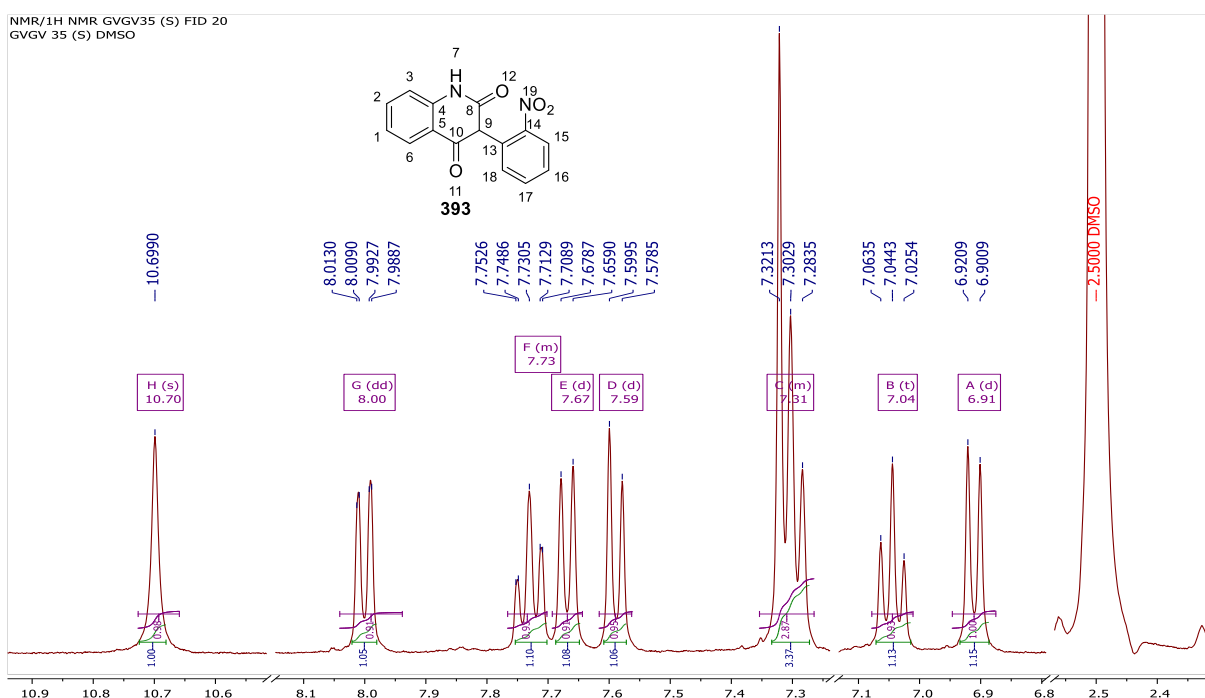
Πείραμα	Υπόστρωμα	Συνθήκες	Προϊόν	Απόδοση
43	 <b>340</b>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	 <b>364</b>	26.4 %
44	 <b>378</b>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-
45	 <b>379</b>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-

46	 <p><b>380</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	 <p><b>393</b></p>	59 %
47	 <p><b>381</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	 <p><b>394</b></p>	26 %
48	 <p><b>382</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-
49	 <p><b>383</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-
50	 <p><b>384</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	 <p><b>392</b></p>	6 %
51	 <p><b>385</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-
52	 <p><b>386</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	 <p><b>395</b></p>	79 %

53	 <p><b>387</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-
54	 <p><b>391</b></p>	THF 0 °C N(Et) <sub>3</sub> BTC	-	-

**Πίνακας 3.** Προσπάθειες σύνθεσης 3 υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών

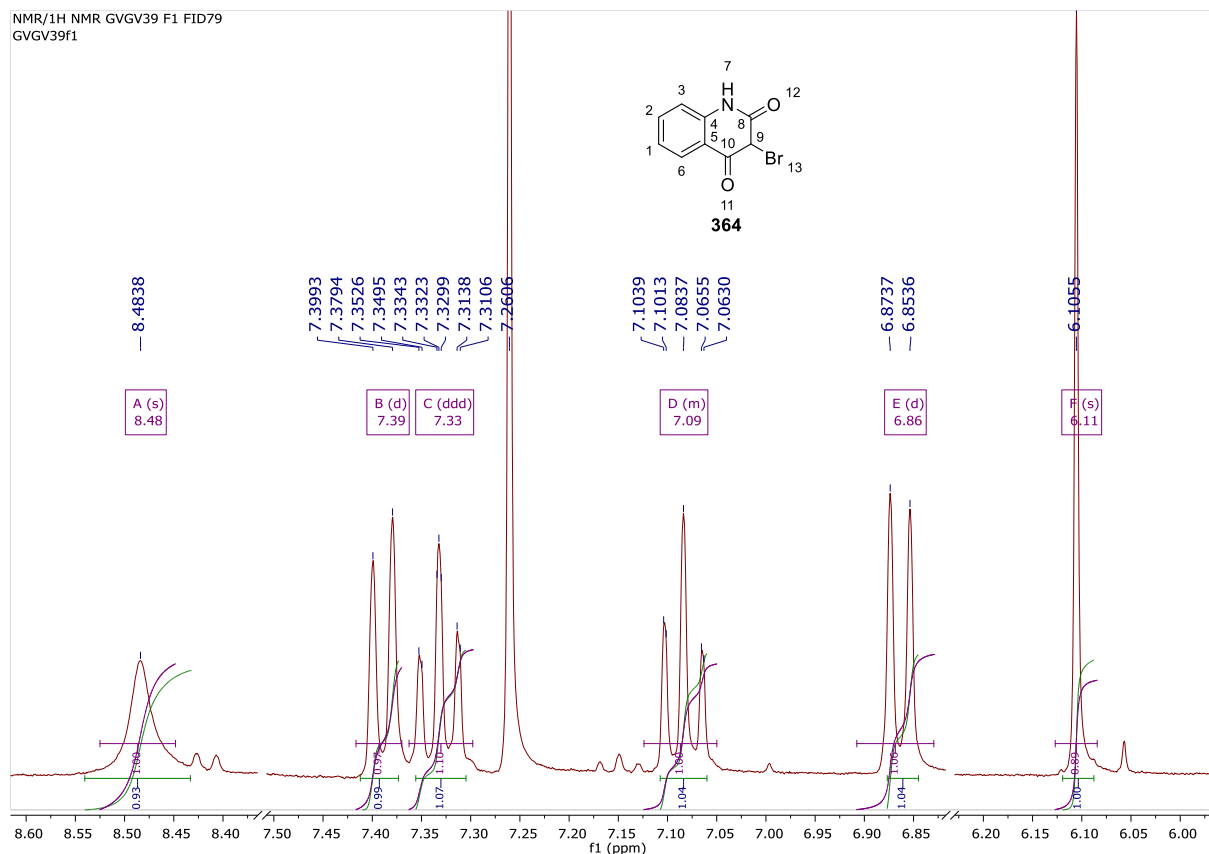
Όπως φαίνεται στον Πίνακας 3 τα πειράματα υπ' αριθμών **43**, **46**, **47**, **50**, και **52** με τα αντίστοιχα υποστρώματα απέδωσαν τις αντίστοιχες 3 υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες, **364**, **393**, **394**, **392**, **395** μέσω της αντίδρασης του Σχήμα 76. Το «καλύτερο» αποτέλεσμα είχε το πείραμα **46** λόγω της ευκολίας διαχωρισμού της ζητούμενης 3 υποκατεστημένης κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης **393** από το μίγμα της αντίδρασης, την καλύτερη απόδοση είχε το πείραμα **52**, ενώ η ποιο «δύσκολη» ως προς την σύνθεση και απομόνωση 3 υποκατεστημένη κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη ήταν η **392** του πειράματος **50** με απόδοση 6% και παραλαβή-καθαρισμό αυτής από την υδατική φάση. Τα υπόλοιπα πειράματα απέδωσαν μείγματα των οποίων ο καθαρισμός δεν ήταν εφικτός.



**Εικόνα 14.** Φάσμα <sup>1</sup>H NMR σε CDCl<sub>3</sub> της ένωσης **393**

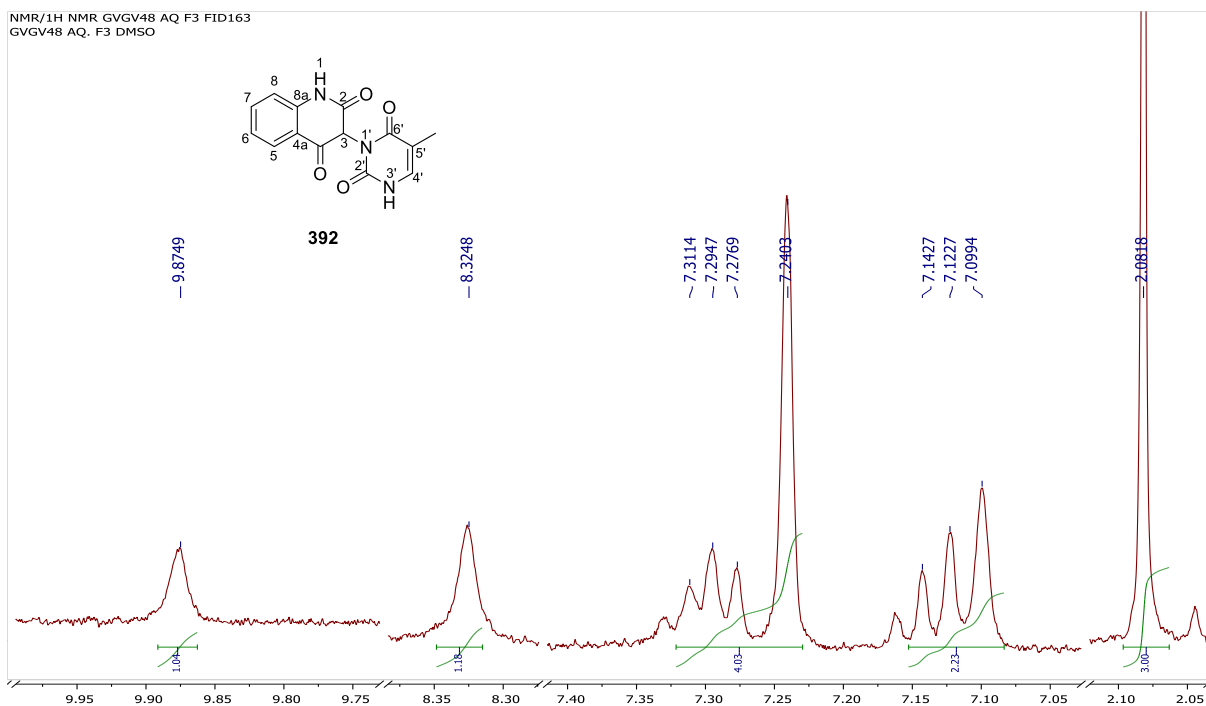
Στο φάσμα φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **393** (Εικόνα 14) διακρίνονται τα εξής: στα 10.7 ppm μια απλή κορυφή που ανήκει στο αμιδικό πρωτόνιο H-7, στα 8 ppm μια διπλή διπλής κορυφή (dd, J =

8.1, 1.6 Hz, 1H) που ανήκει στο πρωτόνιο H-15, στα 7.32-7.28 ppm μια πολλαπλή κορυφή στην οποία αλληλεπικαλύπτονται 2 αρωματικά πρωτόνια και το πρωτόνιο H-9



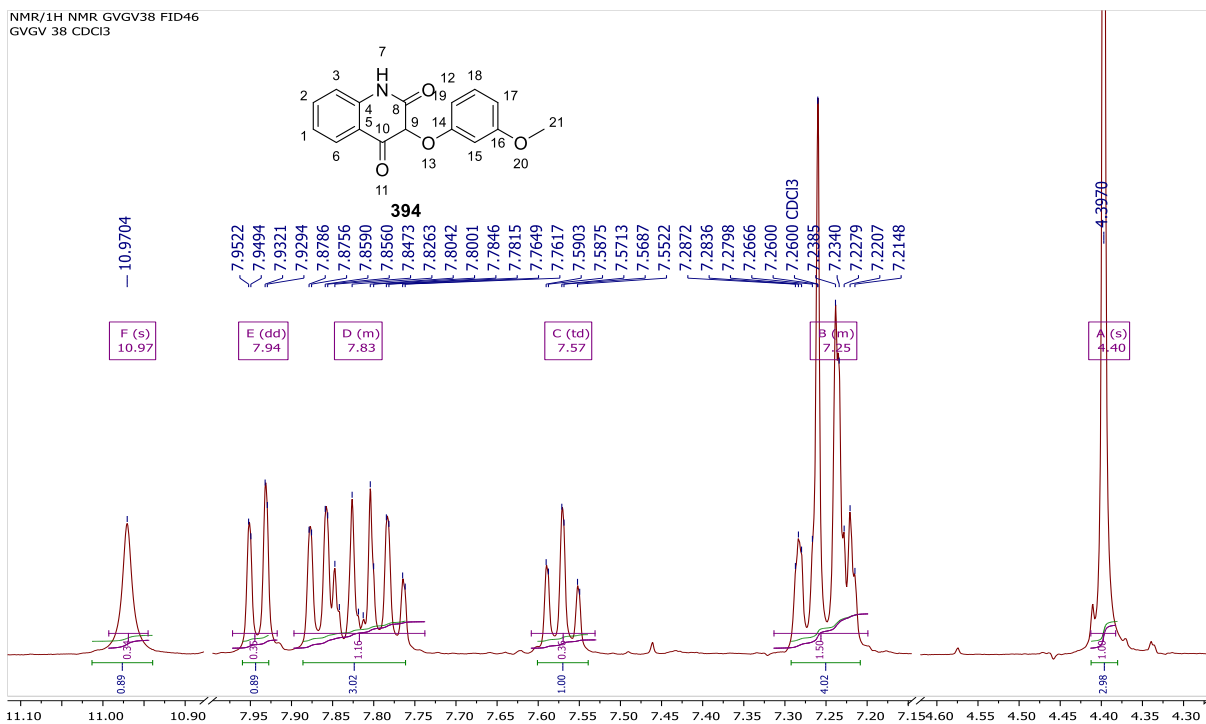
**Εικόνα 15.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR 3-βρωμοκινολινο-2,4 (1H, 3H)-διόνης (Μεγέθυνση)

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **364** (Εικόνα 15) διακρίνονται τα εξής: στα 8.48 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου (H-7), στα 7.39 ppm μια διπλή κορυφή ( $J = 8.0$  Hz) του πρωτονίου (H-4), στα 7.33 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή ( $J = 7.5, 1.3$ ) του πρωτονίου (H-2), στα 7.08 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή του πρωτονίου (H-1), στα 6.86 ppm μια διπλή κορυφή ( $J = 8.0$  Hz) του πρωτονίου (H-3) και τέλος μια απλή κορυφή, στα 6.11 ppm, του πρωτονίου (H-9)



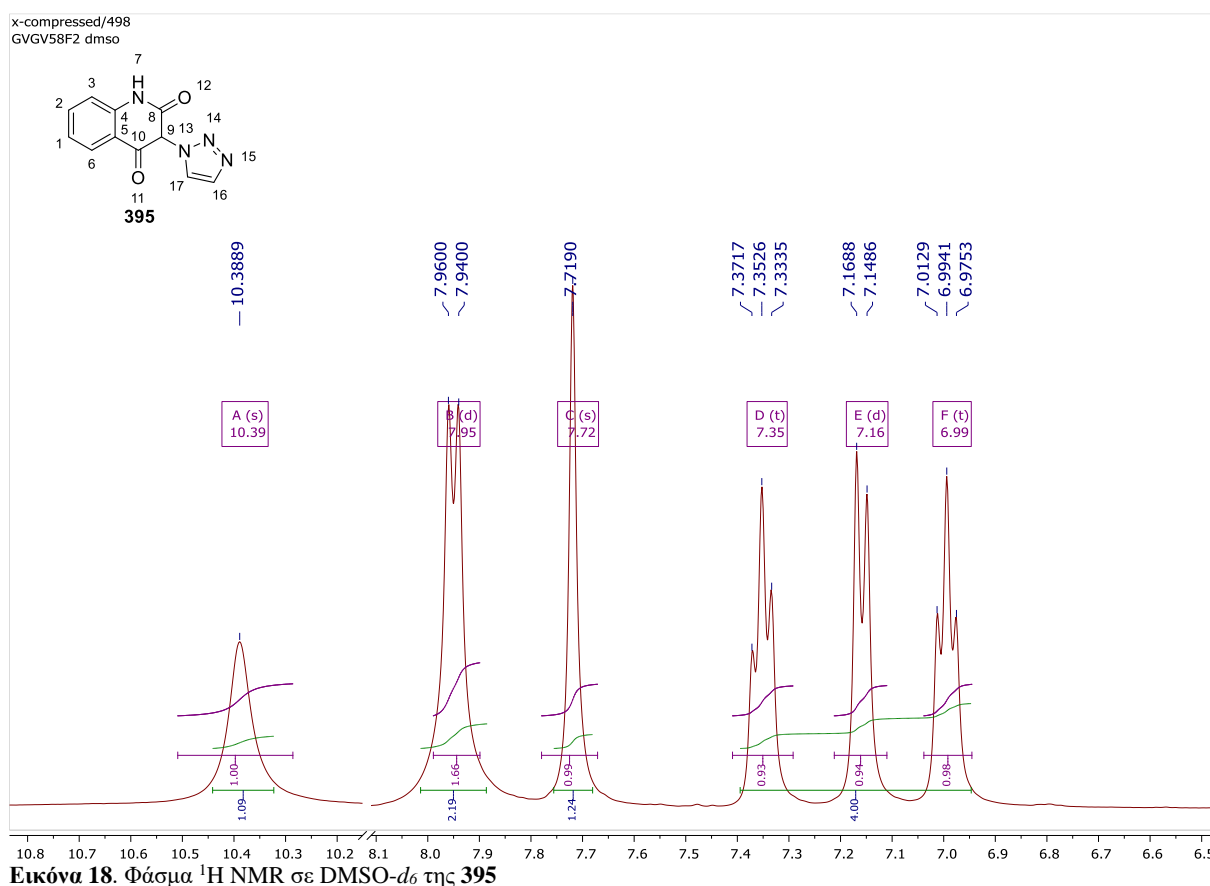
**Εικόνα 16.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **392** (Μεγέθυνση)

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **392** (Εικόνα 16) διακρίνονται τα εξής: στα 9.87 ppm μια απλή κορυφή που ανήκει στο αμιδικό πρωτόνιο (H-13), στα 8.32 ppm μια απλή κορυφή που ανήκει στο αμιδικό πρωτόνιο (H-7), στα 8.32 ppm μια απλή κορυφή του πρωτονίου (H-13), στα 7.31-7.24 ppm μια πολλαπλή που περιέχει 2 αρωματικά πρωτόνια και το πρωτόνιο H-21, στα 7.14-7.09 ppm μια πολλαπλή 2 αρωματικών πρωτονίων και τέλος μια απλή κορυφή στα 2.01 ppm που ανήκει στα 3 πρωτόνια της θέσης 20 (H-20)



**Εικόνα 17.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{CDCl}_3$  της ένωσης **394**

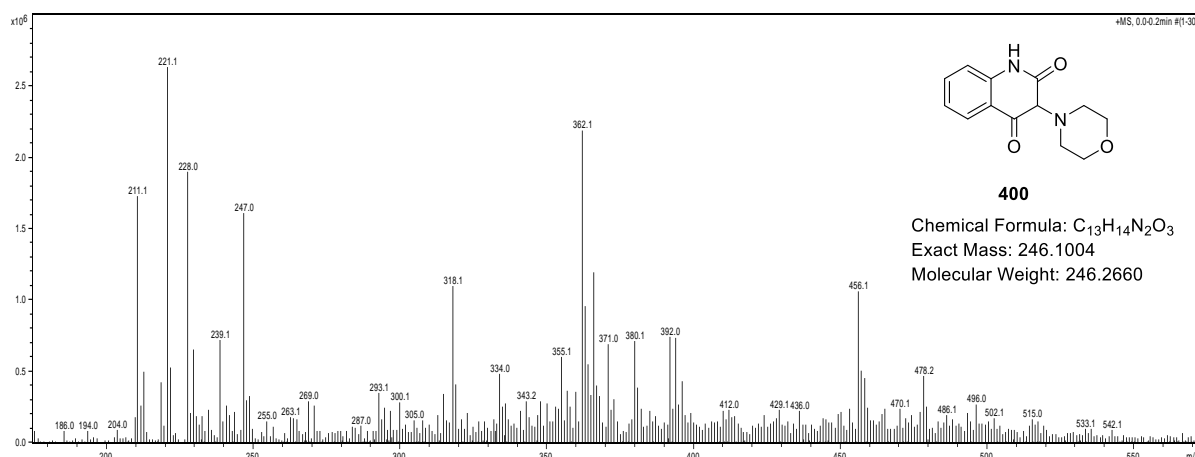
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **393** (Εικόνα 17) διακρίνονται τα εξής: στα 10.97 ppm μια απλή κορυφή που ανήκει στο αμιδικό πρωτόνιο (H-7), στα 7.94 ppm μια διπλή διπλής (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H) που ανήκει στο πρωτόνιο (H-6), στα 7.87-7.76 ppm 3 αρωματικά πρωτόνια, στα 7.57 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H) που ανήκει στο πρωτόνιο (H-2), στα 7.28-7.21 ppm μια πολλαπλή η οποία εμπεριέχει 3 αρωματικά πρωτόνια, το πρωτόνιο (H-9) και τον διαλύτη, στα 4.39 ppm μια απλή κορυφή 3 πρωτονίων που αντιστοιχούν στην μεθόξυ ομάδα (H-21).



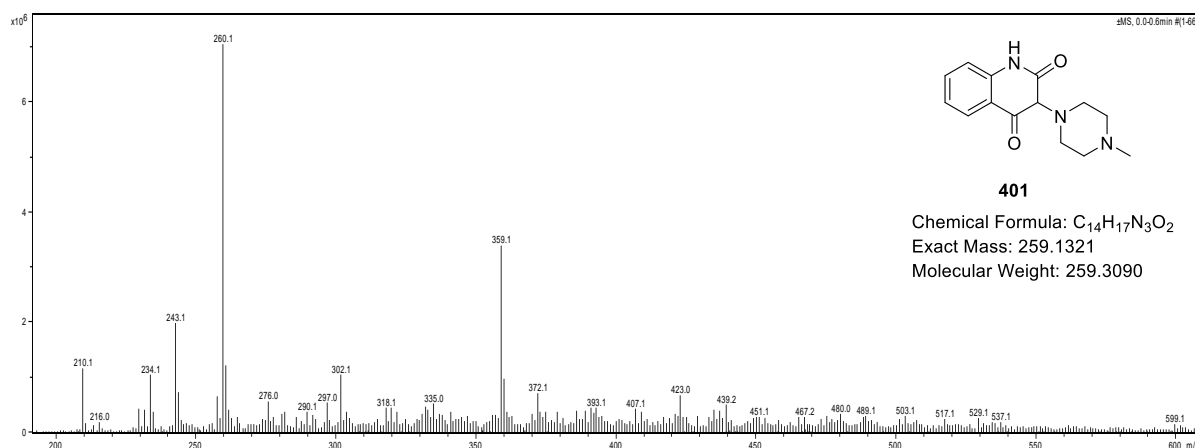
Εικόνα 18. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{DMSO}-d_6$  της **395**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **395** (Εικόνα 95) διακρίνονται τα εξής: στα 10.39 ppm μια ευρεία κορυφή του αμιδικού πρωτονίου (H-7), στα 7.95 ppm μια διπλή κορυφή (d,  $J = 8.0$  Hz) των πρωτονίων (H-14, H-15) εν συνεχεία στα 7.37-6.97 εμφανίζονται τα πρωτόνια (H-6, H-1, H-2, H-3)

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα, οι 2-υποκατεστημένες 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-όνες όπως οι **378** και **379** (Πίνακας 3) που εμπεριέχουν μη αρωματικούς δακτυλίους με άτομα αζώτου ή αζώτου και οξυγόνου, έδωσαν μόνο ίχνη των αντίστοιχων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διονών **400** (Εικόνα 19) και **401** (Εικόνα 20), αντίστοιχα. Τα φάσματα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας αυτών των ενώσεων δείχνουν την ύπαρξη κορυφών που αντιστοιχούν στο μοριακό βάρος των ενώσεων αυτών (Εικόνα 19 και Εικόνα 20). Το συμπέρασμα από τις αντιδράσεις αυτές είναι ότι η δυσκολία απομονώσεως οφείλεται στην αδυναμία διαχωρισμού με χρωματογραφία στήλης των προϊόντων της αντίδρασης από διάφορες προσμίξεις και όχι η αδυναμία σχηματισμού των προϊόντων αυτών.



**Εικόνα 19.** Φάσμα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS) ηλεκτροδιάχυσης (ESI) της ένωσης ??? σε διάλυμα MeOH με 0.01% HCOOH. m/z υπολογίστηκε C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 247.1, βρέθηκε 247.0.

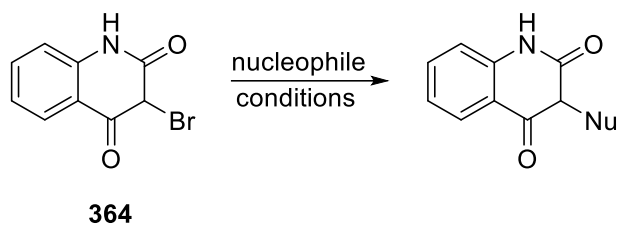


**Εικόνα 20.** Φάσμα μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS) ηλεκτροδιάχυσης (ESI) της ένωσης ??? σε διάλυμα MeOH με 0.01% HCOOH. m/z υπολογίστηκε C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 260.1, βρέθηκε 260.1.

Προς την επίλυση του προβλήματος σύνθεσης και απομόνωσης 3 υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δινών με υποκαταστάτες στην θέση 3 οι ποιοι είναι μη αρωματικά μόρια επινοήθηκε η τρίτη πειραματική πορεία για την σύνθεση απομόνωσης 3 υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δινών (Σχήμα 64)

Σε αυτή την προσέγγιση η ζητούμενη κυκλοποίηση (Σχήμα 74) γίνεται με την αποχωρούσα ομάδα του βρωμίου ακόμα συνδεδεμένη με σκοπό την υποκατάστασή της μετά από αυτή. Η κυκλοποιημένη πρόδρομη ένωση **364** συντέθηκε σύμφωνα με την αντίδραση του Σχήμα 75.

Έχοντας συνθέσει την 3-βρωμοκινολινοδιώνη **364** μια σειρά πειραμάτων (Σχήμα 76) έγινε όπως φαίνεται στον Πίνακας 4.



**Σχήμα 76.** Απεικόνιση της γενικής αντίδρασης υποκατάστασης βρωμιδίου στην ένωση **364** από πυρηνόφιλα αντιδραστήρια.

Πείραμα	Πυρηνόφιλα	Συνθήκες
<b>55</b>	<p style="text-align: center;"><b>347</b></p>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C
<b>56</b>	<p style="text-align: center;"><b>341</b></p>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C
<b>57</b>	<p style="text-align: center;"><b>155</b></p>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C
<b>58</b>	<p style="text-align: center;"><b>346</b></p>	Ανθρακικό κάλιο Διμεθυλοφορμαμίδιο 0 °C

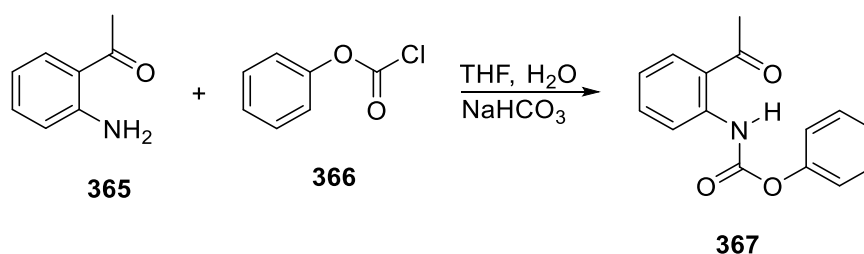
**Πίνακας 4.** Συνθήκες και αντιδραστήρια για την αντίδραση μεταξύ πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων και 3-βρωμοκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **364**, προς υποκατάσταση του ατόμου του βρωμίου.

Δυστυχώς κανένα από τα παραπάνω πειράματα δεν έδωσε το προσδοκώμενο αποτέλεσμα εφόσον έλεγχος με TLC κάθε αντίδρασης αποκάλυψε περυσσότερες από 5 κηλίδες και συνεπώς θεωρήθηκε ακατόρθωτος και ασύμφορος ο διαχωρισμός των ενώσεων αυτών από τα μίγματά τους με χρωματογραφία στήλης.

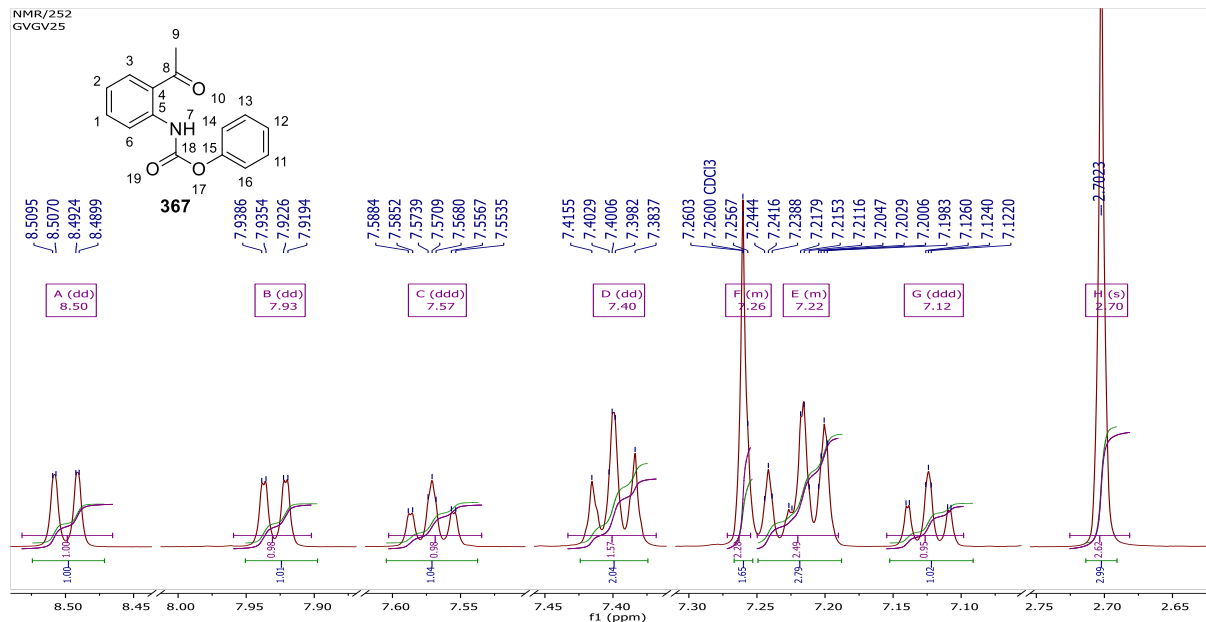


## Σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1H-ινδολίων

Όπως προαναφέρθηκε η έμπνευση για την συνθετική πορεία των 3-υποκατεστημένων ινδολίων προήλθε από την δουλειά των Βαρβούνη και Shaikh<sup>91,92</sup> συνεκτιμώντας την ύπαρξη αυτού του ετεροκυκλικού δακτυλίου σε φάρμακα και φυσικά προϊόντα βιολογικού και φαρμακευτικού ενδιαφέροντος. Μετά από έλεγχο της βιβλιογραφίας διαπιστώθηκε ότι η συνθετική μεθοδολογία που προτείνεται στη ρετροσυνθετική ανάλυση όπως εξηγείται στο Σχήμα 65, είναι τελείως πρωτότυπη. Το πρώτο βήμα αυτής της συνθετικής πορείας είναι η προστασία της ανιλίνης **365** (Σχήμα 79) ως φαινυλοκαρβαμιδικό φαινύλιο **367**. Η προστατευτική ομάδα ορίστηκε ως ο καρβαμιδικός εστέρας επειδή μπορεί να υποστεί αφαίρεσή<sup>96</sup> με χρήση φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο (*n*-Bu<sub>4</sub>NF), σε επόμενο στάδιο. Αυτή ήταν μια αρκετά απλή αντίδραση με υψηλές αποδόσεις και η μόνη ιδιαιτερότητα της ήταν ότι το αρχικό και το προϊόν είχαν την ίδια εικόνα στο TLC γεγονός που δεν δημιούργησε πρόβλημα εξαιτίας της χρήσης διαλύματος βανιλίνης<sup>97</sup> για εμφάνιση.



**Σχήμα 77.** Προστασία της αμίνης **365** με καρβονυχλωριδικό φαινύλιο **366** ως φαινυλοκαρβαμιδικό φαινύλιο **367**

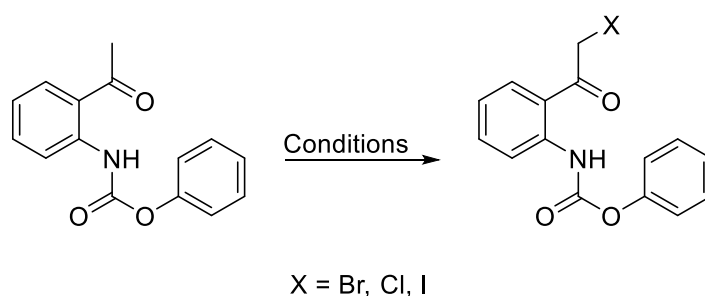


**Εικόνα 21.** Φάσμα <sup>1</sup>H NMR σε CDCl<sub>3</sub> της ένωσης **367**

Στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **367** (Εικόνα 21) διακρίνονται τα εξής: στα 8.5 ppm μια διπλή διπλής κορυφή (*J* = 8.5, 1.2 Hz) του πρωτονίου (H-5), στα 7.93 ppm μια διπλή διπλής κορυφή (*J* = 8.0, 1.6 Hz) του πρωτονίου (H-2), στα 7.57 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή (*J* = 7.2, 1.6 Hz) του πρωτονίου (H-3), στα 7.4 ppm μια πολλαπλή κορυφή των πρωτονίων (H-14) και (H-12), στα 7.29-7.19 ppm εμφανίζεται μια πολλαπλή που εμπεριέχει το σήμα του διαλύτη και το αμιδικό πρωτόνιο (H-7) μαζί με τα πρωτόνια (H-15, H-11), στα 7.12 ppm μία διπλή τριπλής

κορυφή ( $J = 7.2, 1.2 \text{ Hz}$ ) του πρωτονίου (H-13), τέλος, μια απλή κορυφή στα 2.7 ppm των 3 πρωτονίων (H-16).

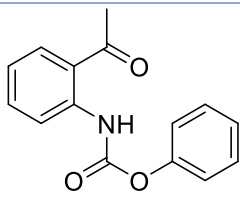
Το δεύτερο βήμα ήταν, αρχικά, η βρωμίωση της ένωσης **367** υπό συνθήκες χωρίς διαλύτη<sup>98</sup> (Σχήμα 78) (solvent free reaction conditions or SFRC). Για τον σκοπό αυτό η ένωση **367** αναμιχθηκε με *N*-βρωμοηλεκτριμίδιο και καταλυτική ποσότητα *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (*p*-TsOH) σε γουδοχέρι. Η διεργασία φαινομενικά δεν είχε αποτέλεσμα καθώς το φάσμα <sup>1</sup>H NMR μαρτυρούσε παρουσία μόνο αρχικού, γεγονός που ερχόταν σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας. Η αρχική υπόθεση ήταν ότι πρόκειται για μια φωτοευαίσθητη<sup>99</sup> ένωση η οποία αποσυντίθεται κατά την κατεργασία και ταυτοποίηση, μέρος αυτής της πεποίθησης οφείλεται στο ότι ο τεχνικός του φασματογράφου NMR δήλωσε ότι το δείγμα είχε συμπεριφορά που θα μπορούσε να εξηγηθεί με παρουσία ριζών<sup>100</sup>, οπότε και χρησιμοποιήθηκε το γνωστό οπλοστάσιο διαχείρισης φωτοευαίσθητων ενώσεων, σκότος και απουσία ατμοσφαιρικού αέρα που δυστυχώς δεν είχαν αποτέλεσμα. Σε αυτό το σημείο δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι κάποιο δραστικό ενδιάμεσο ήταν υπεύθυνο για αυτή την συμπεριφορά και όχι το δυναμικό αυτής της ένωσης μιας και είχε προϋπάρξει σύνθεση παρόμοιων, αλλά ομολογουμένως όχι ίδιων, ενώσεων. Δυστυχώς αυτό αποδείχθηκε να μην είναι το πρόβλημα καθώς καμία απόπειρα αλογόνωσης<sup>98,101-105</sup> δεν μπόρεσε να δώσει σταθερό προϊόν. Στον Πίνακα 5 καταγράφονται οι προσπάθειες που έγιναν.



Σχήμα 78. Αλφα αλογόνωση της μεθυλοκετόνης **367** (Πίνακας 5)

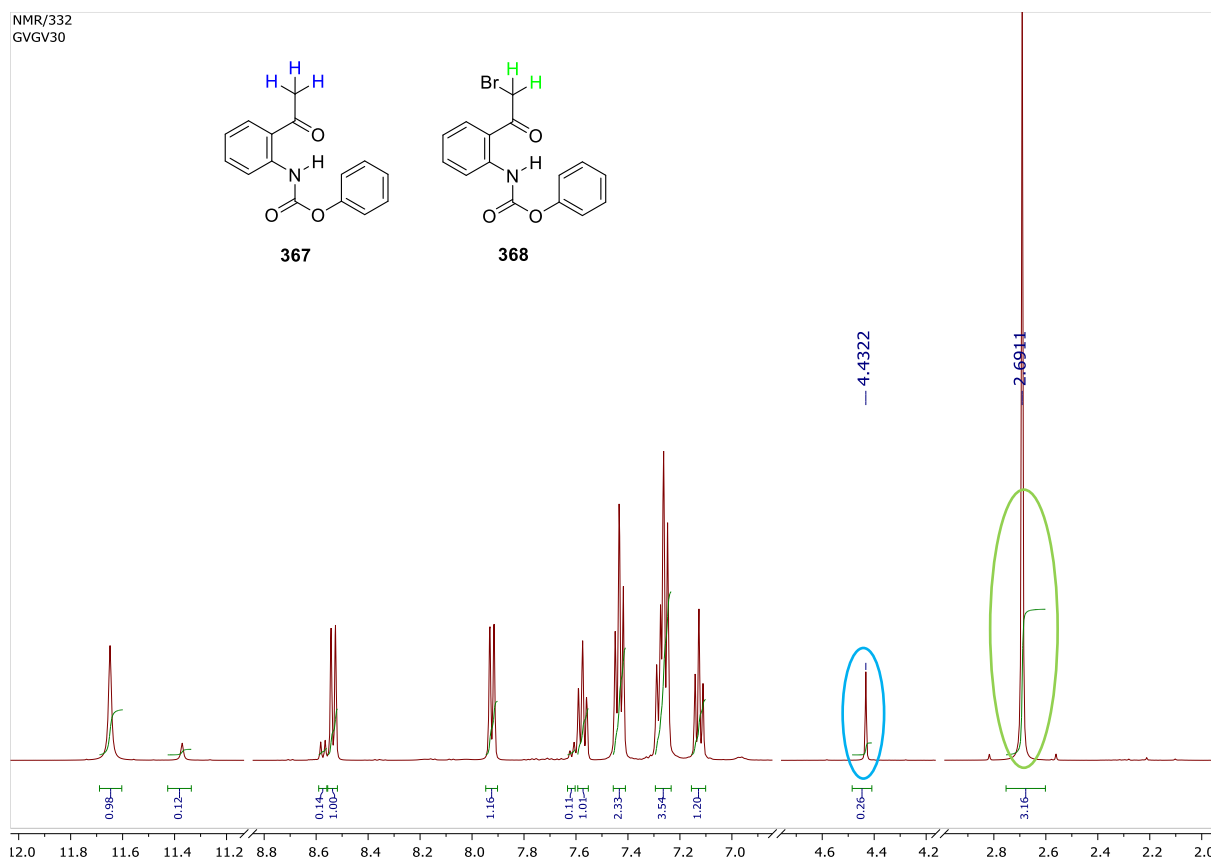
Πείραμα	Υπόστρωμα	Συνθήκες	Προϊόν
59	<p style="text-align: center;"><b>367</b></p>	SFRC <i>p</i> -TsOH 0.1 equiv NBS	<p style="text-align: center;"><b>368</b></p>

60	<p>367</p>	SFRC <i>p</i> -TsOH 0.5 equiv NBS	-
61	<p>367</p>	SFRC, ΘΕΡΜΑΝΣΗ <i>p</i> -TsOH 0.1 equiv NBS	-
62	<p>367</p>	SFRC, ΘΕΡΜΑΝΣΗ <i>p</i> -TsOH 0.1 equiv NBS	-
63	<p>367</p>	CHCl <sub>3</sub> <i>p</i> -TsOH 0.1 equiv NBS	-
64	<p>367</p>	CHCl <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	-
65	<p>367</p>	THF, 0 °C AlCl <sub>3</sub> Br <sub>2</sub>	<p>368</p>

<b>66</b>	 <p><b>367</b></p>	AcOH, 80 °C SeO <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	-
-----------	---	---	---

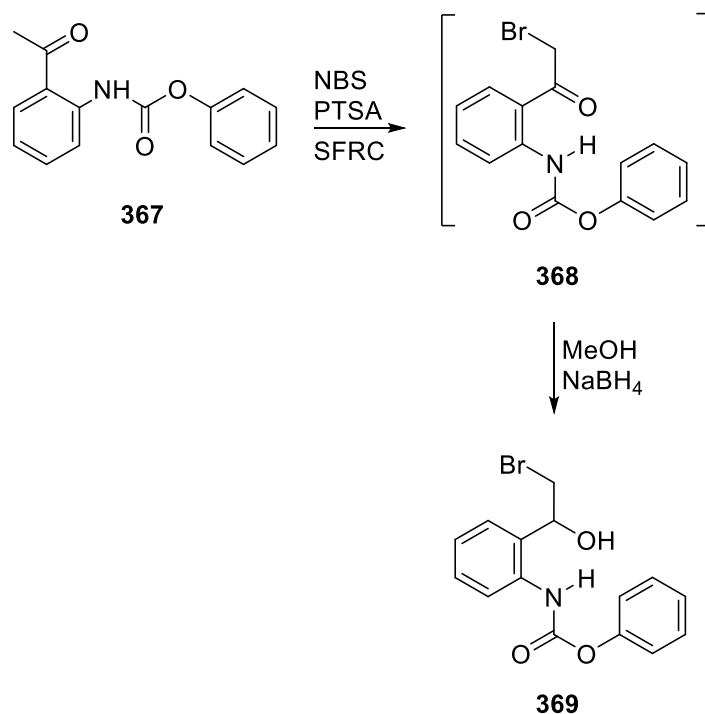
**Πίνακας 5.** Προσπάθειες αλογόνωσης της ένωσης **367** με διάφορα αντιδραστήρια.

Από τον Πίνακα 5 φαίνεται ότι τα πειράματα 46 και 52 έδωσαν τα καλύτερα αποτελέσματα για την αντίδραση βρωμίωσης (Σχήμα 78), τα πειράματα 53 και 49 δεν έδωσαν καθόλου αποτέλεσμα ενώ τα υπόλοιπα πειράματα έδωσαν μίγματα ενώσεων για τα οποία κρίθηκε ασύμφορος και δύσκολος ο διαχωρισμός τους με χρωματογραφία στήλης. Δυστυχώς, αν και ταυτοποιήθηκε, (Εικόνα 22) η ημιζωή της ένωσης **368** αποδείχτηκε πολύ μικρή για να έχει κάποια συνθετική αξία.



**Εικόνα 22.** Φάσμα <sup>1</sup>H NMR σε CDCl<sub>3</sub> του μίγματος των ενώσεων **367/368** όπου το **368** υπάρχει σε μικρή συγκέντρωση όπως φαίνεται από τις ολοκληρώσεις.

Έγινε προσπάθεια να μετατραπεί η ένωση **368** αμέσως στο επόμενο προϊόν, την κετόνη **369** (Σχήμα 79), μέσω μιας αντίδρασης ενός δοχείου (one pot reaction) βρωμίωσης και αναγωγής, η οποία όμως δεν έδωσε την επιθυμητή βρωμο-αλκοόλη **369**.

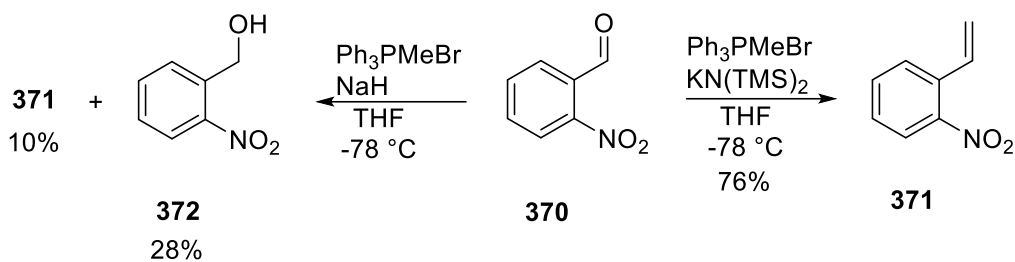


**Σχήμα 79.** Προσπάθεια βρωμίωσης και αναγωγής σε ένα δοχείο της ένωσης **367**

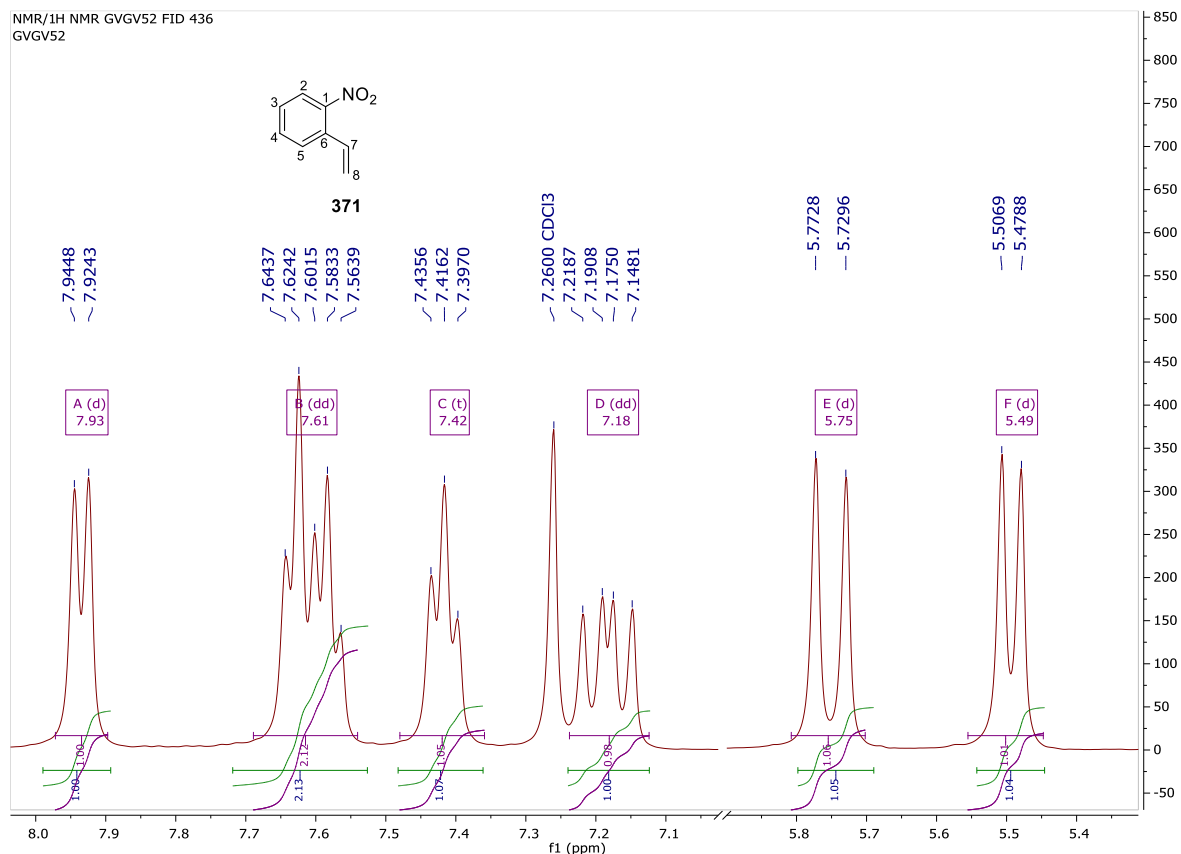
Δυστυχώς και αυτή η προσπάθεια απέτυχε, καθώς η εικόνα της αντίδρασης στην χρωματογραφία λεπτής στήλης ήταν αυτή πολλών κηλίδων.

Γνωρίζοντας πλέον ότι αυτή η συνθετική προσέγγιση είναι αδύνατη λόγω της αδυναμίας σύνθεσης της ένωσης **368** και με γνώμονα τα διαθέσιμα αντιδραστήρια και τα χρονικά περιθώρια, μια νέα προσέγγιση επινοήθηκε όπως φαίνεται στη ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήμα 67.

Σύμφωνα με τη νέα ρετροσυνθετική συνθετική πορεία του Σχήματος 69 η 2-νιτροβενζαλδεΐδη **370**, μέσω μιας αντίδρασης Wittig παρουσία της βάσης δι(τριμεθυλοπυριτυλο)αμίδιο του καλίου [potassium bis(trimethylsilyl)amide] σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο, μετατρέπεται στο αλκένιο **371**, σε 76% απόδοση, όπως φαίνεται<sup>106</sup> στο (Σχήμα 80). Αρχικά για την αντίδραση αυτή χρησιμοποιήθηκαν *n*-βουτυλολίθιο σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και επίσης με τον ίδιο διαλύτη οι βάσεις *t*-βουτοξείδιο του καλίου και υδρίδιο του νατρίου με αποτέλεσμα όμως να δώσουν το αλκένιο 371 σε πολύ μικρές αποδόσεις. Η χρήση του υδρίδιο του νατρίου μάλιστα είχε ως παραπροϊόν την ένωση **372** η οποία προήλθε από αναγωγή της **370**.



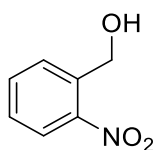
**Σχήμα 80.** Σύνθεση 2-βινυλονιτροβενζολίου από 2-νιτροβενζαλδεύδη

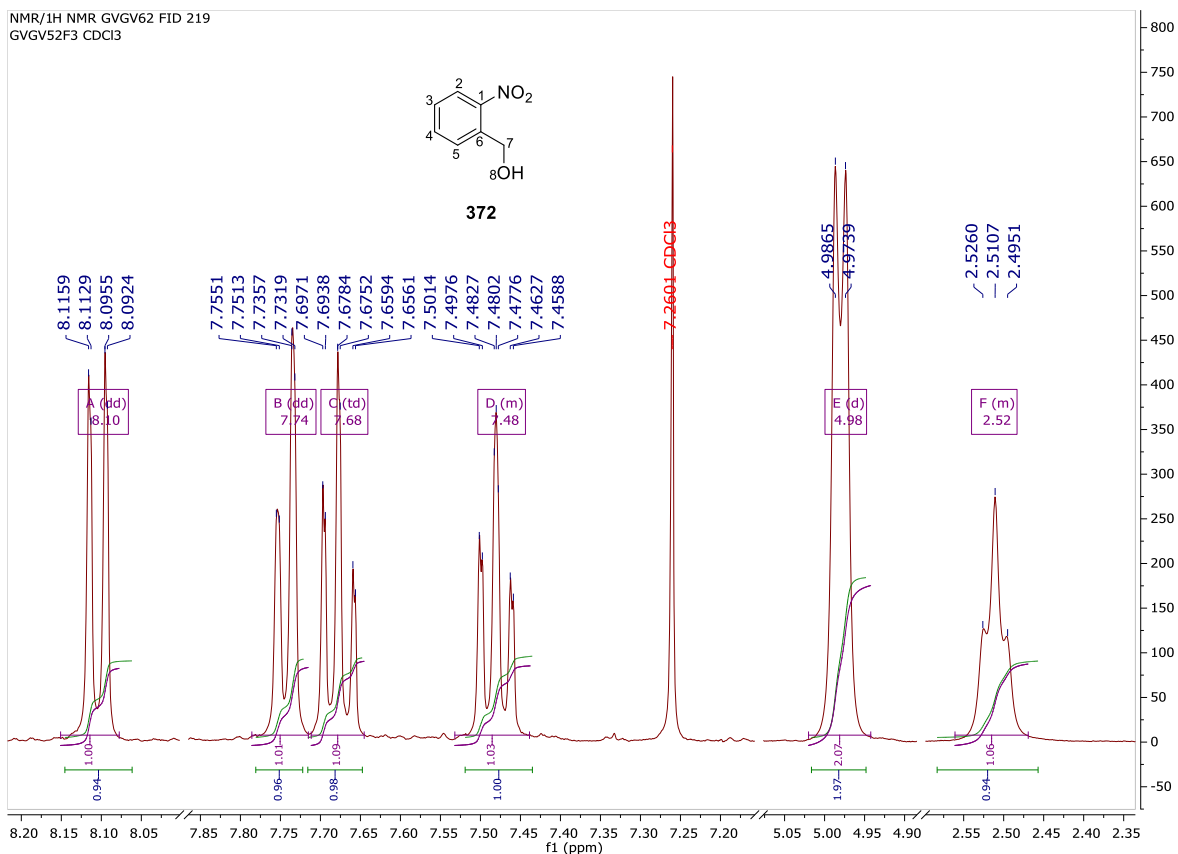


**Εικόνα 23.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{CDCl}_3$  του 2-βινυλονιτροβενζολίου **371**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **371** (**Εικόνα 23**) διακρίνονται τα εξής: στα 7.93 ppm μια διπλή κορυφή ( $J = 8.2$  Hz) του πρωτονίου (H-2), στα 7.64-7.56 ppm μια πολλαπλή που περιέχει τα πρωτόνια (H-3, H-5), στα 7.42 ppm μια τριπλή κορυφή ( $J = 7.7$  Hz) του πρωτονίου (H-4), στα 7.18 ppm διπλή διπλής κορυφή ( $J = 17.3, 11.0$  Hz) του πρωτονίου (H-7) τέλος στα 5.75 και 5.49 ppm αντίστοιχα φαίνονται δυο διπλές κορυφές ( $J = 17.3$  Hz,  $J = 11.2$  Hz) των πρωτονίων 8 (H-8, 2H)

Ως βάσεις για την αντίδραση Wittig, πέρα από  $\text{KN(TMS)}_2$ , χρησιμοποιήθηκαν τα βουτυλολίθιο τερτ βουτοξείδιο του καλίου και υδρίδιο του νατρίου με μικρότερες όμως αποδόσεις. Το τελευταίο μάλιστα είχε ως παραπροϊόν την ένωση **372** η οποία προήλθε από αναγωγή της **370**.

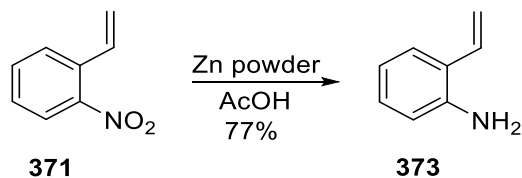




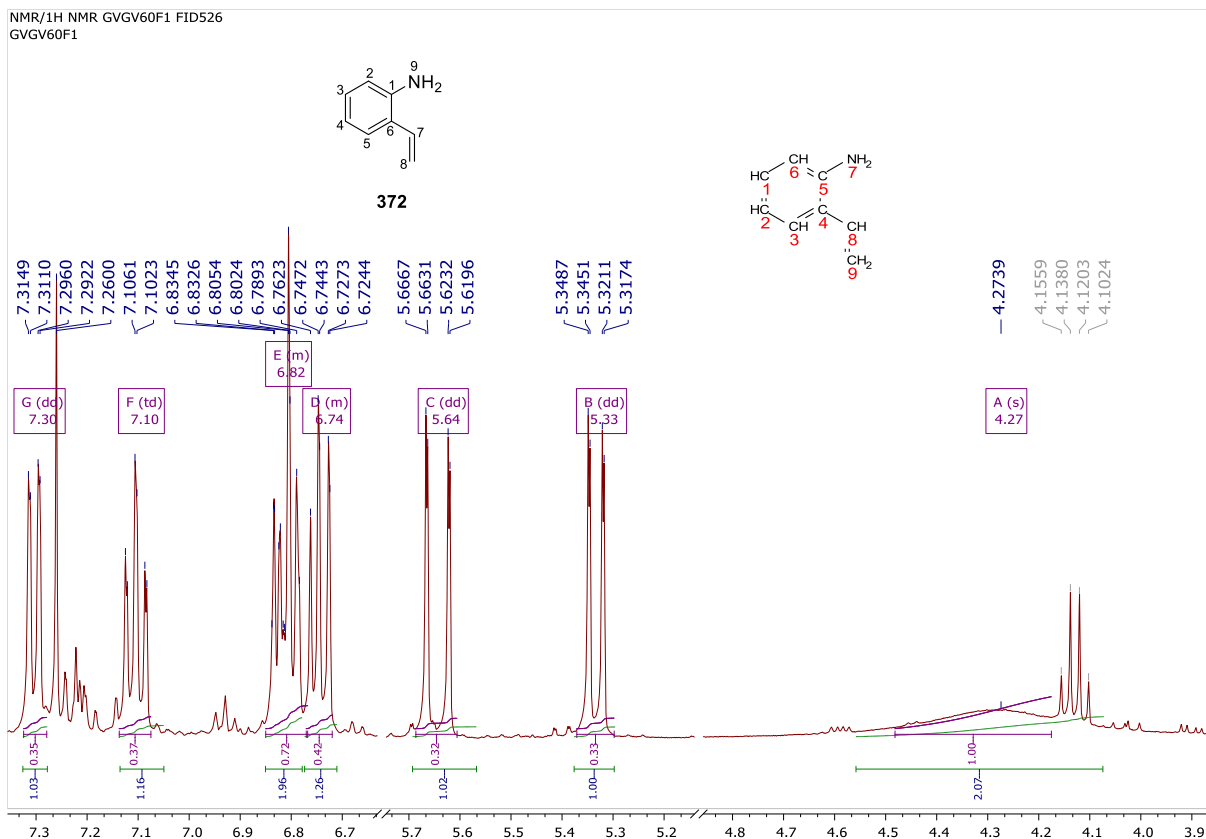
**Εικόνα 24.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{CDCl}_3$  της (2-νιτροφαινυλο)μεθανόλης **372**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **372** (Εικόνα 24) διακρίνονται τα εξής: στα 8.1 ppm μια διπλή διπλής κορυφή ( $J = 8.2, 1.2$  Hz) του πρωτονίου (H-2), στα 7.74 ppm μια διπλή διπλής κορυφή ( $J = 7.8, 1.5$  Hz) του πρωτονίου (H-5), στα 7.68 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή ( $J = 7.6, 1.3$  Hz) του πρωτονίου (H-4), στα 7.48 ppm μια διπλή τριπλής κορυφή του πρωτονίου (H-3), στα 4.98 ppm μια διπλή κορυφή ( $J = 5.1$  Hz) των πρωτονίων (H-7) και τέλος μία τριπλή κορυφή του πρωτονίου (H-8).

Στην συνέχεια η **371** ανάχθηκε από σκόνη ψευδαργύρου σε οξικό οξύ για να δώσει τη 2-βινυλοανιλίνη **373** σε 77% απόδοση.



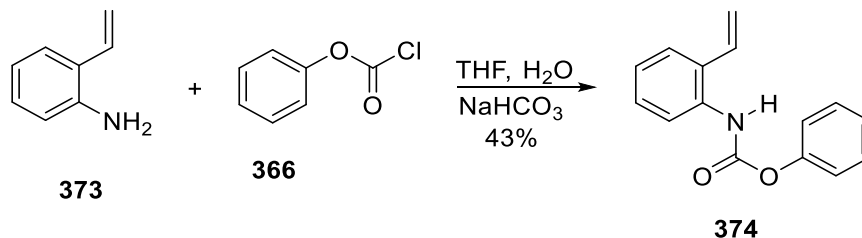
**Σχήμα 81.** Σύνθεση της 2-βινυλοανιλίνης **373**



Εικόνα 25. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{CDCl}_3$  της 2-βινυλοανιλίνης **373**

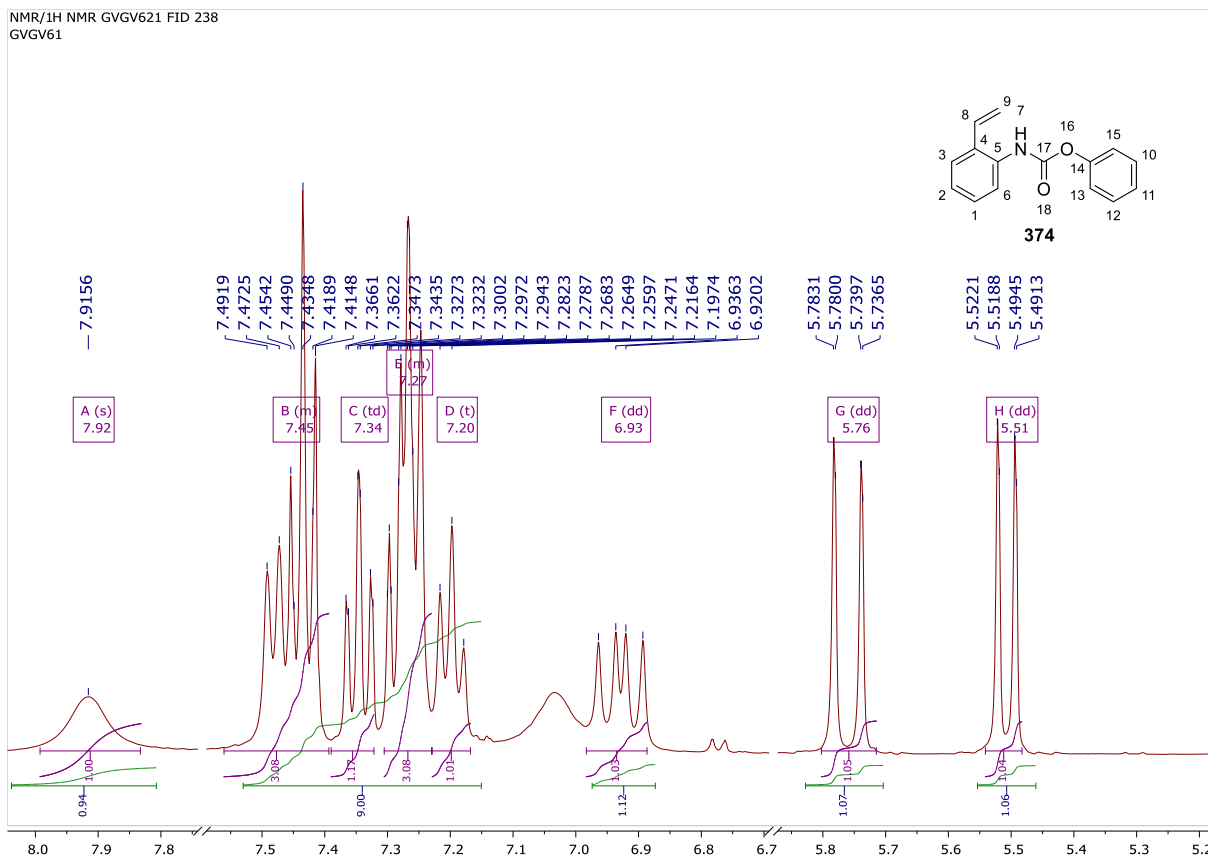
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 2-βινυλοανιλίνης **373** (Εικόνα 25) διακρίνονται τα εξής: στα 7.3ppm μια διπλή διπλής κορυφή του πρωτονίου (H-5), στα 7.1 ppm διπλή τριπλής ( $J = 7.6, 1.5$  Hz) που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο (H-6), στα 6.83-6.72 ppm βρίσκονται οι κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια (H-3, H-2, H-7) στα 5.64 και 5.33 ppm αντίστοιχα βρίσκονται οι διπλής διπλές κορυφές ( $J = 17.4, 1.4$  Hz και  $J = 11.1, 1.5$  Hz) που αντιστοιχούν στα βινυλικά πρωτόνια (H-8, 2H), τέλος, μια εξαιρετικά πεπλατυσμένη απλή κορυφή που αντιστοιχεί στα αμινικά πρωτόνια (H-9) στα 4.27 ppm

Στο επόμενο βήμα έγινε η προστασία της 2-βινυλοανιλίνης **373** με φαινυλοκαρβαμιδικό χλωρίδιο **366** σε υδατικό τετραϋδροφουράνιο προς (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικό φαινύλιο **374** σε 43% απόδοση (Σχήμα 82)



Σχήμα 82. Σύνθεση του **374** μέσω προστασίας της **373**

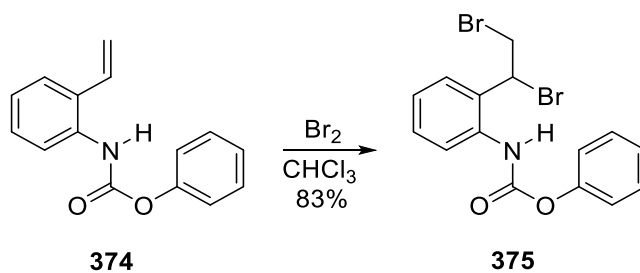




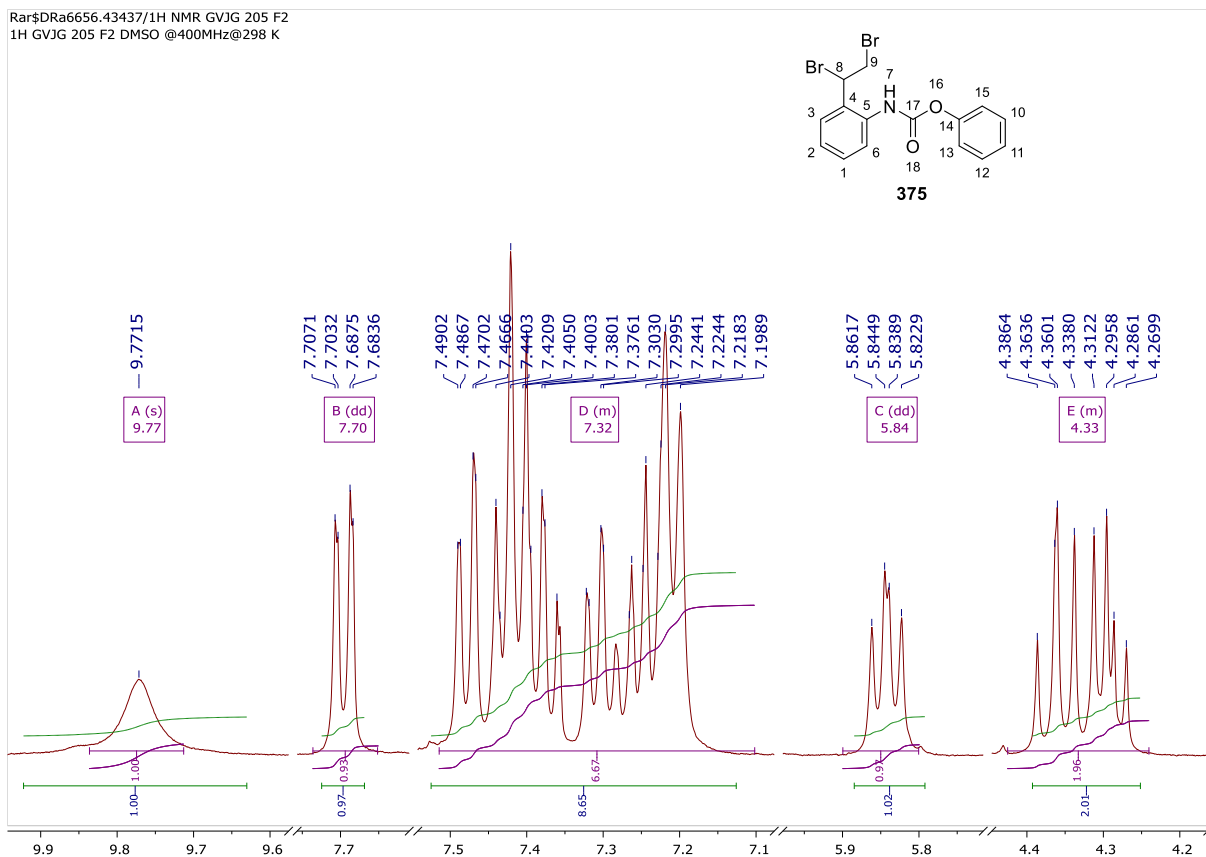
**Εικόνα 26. Εικόνα 27.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{CDCl}_3$  του (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλίου **374**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **374** (Εικόνα 26) υπάρχουν πολλές αλληλεπικαλύψεις αλλά μπορούν να διακριθούν τα εξής: στα 7.92 ppm μια απλή κορυφή του αμιδικού πρωτονίου (H-7), στα 6.93 ppm μια διπλή διπλής κορυφή ( $J = 17.4, 10.9$  Hz) του πρωτονίου (H-8) και στα 5.76 και 5.51 ppm αντίστοιχα βρίσκονται οι διπλής διπλές κορυφές ( $J = 17.4, 1.3$  Hz και  $J = 11.0, 1.3$  Hz) που αντιστοιχούν στα βινυλικά πρωτόνια 9 (H-9, 2H).

Ακολούθησε η διβρωμίωση της **374** από μοριακό βρώμιο σε διαλύτη χλωροφόρμιο και σε  $0^\circ\text{C}$  (Σχήμα 83). Το [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμιδικό φαινύλιο **375** απόμονώθηκε σε 83% απόδοση.



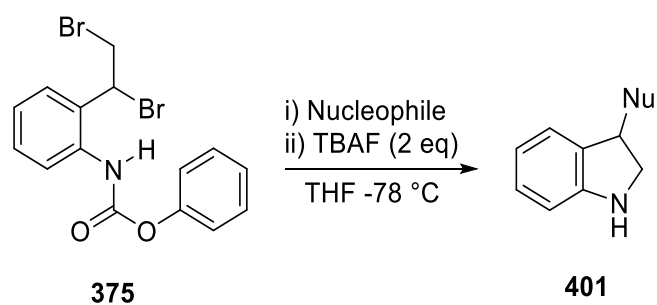
**Σχήμα 83.** Διβρωμίωση του αλκενίου **374**



Εικόνα 28. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR σε  $\text{DMSO}-d_6$  του [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμιδικού φαινυλίου **375**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **375** (Εικόνα 28) υπάρχουν πολλές αλληλεπικαλύψεις αλλά μπορούν να διακριθούν τα εξής: στα 9.77 ppm μια ευρεία κορυφή που αντιστοιχεί στο αμιδικό πρωτόνιο (H-7), μια διπλή διπλής ( $J = 7.9, 1.6$  Hz) που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο 3 (H-3), στα 5.84 ppm μια διπλή διπλής κορυφή ( $J = 9.0, 6.6$  Hz) που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο 8 και τέλος μια πολλαπλή που αντιστοιχεί στα πρωτόνια 9 (9-H, 2H)

Το τελευταίο βήμα στην πορεία αυτή φαίνεται να είναι μία αντίδραση τριών βημάτων που διεξάγεται σε ένα δοχείο (one pot reaction) όπου το [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμιδικό φαινύλιο **375** αποπροστατεύεται με φθορίδιο του τετρα-*n*-βουτυλοαμμωνίου και έπειτα απομακρύνονται τα βρωμίδια, ένα από το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο και το άλλο με την κυκλοποίηση που καταλήγει στην 3-υποκατεστημένη ινδολίνη (Σχήμα 84). Χρησιμοποιήθηκαν 5 πυρηνόφιλα αντιδραστήρια, μορφολίνη, σαλικυλική αλδεύδη, πυρρολιδίνη, 4-μεθοξυανιλίνη και αζίδιο του νατρίου. Δυστυχώς μόνο η μορφολίνη έδωσε αποτέλεσμα Πίνακας 6 ένωση **396** αλλά σε πολύ μικρή απόδοση (5.4%).



**Σχήμα 84.** Κυκλοποίηση προς 3-υποκατεστημένα 1*H* ινδόλια

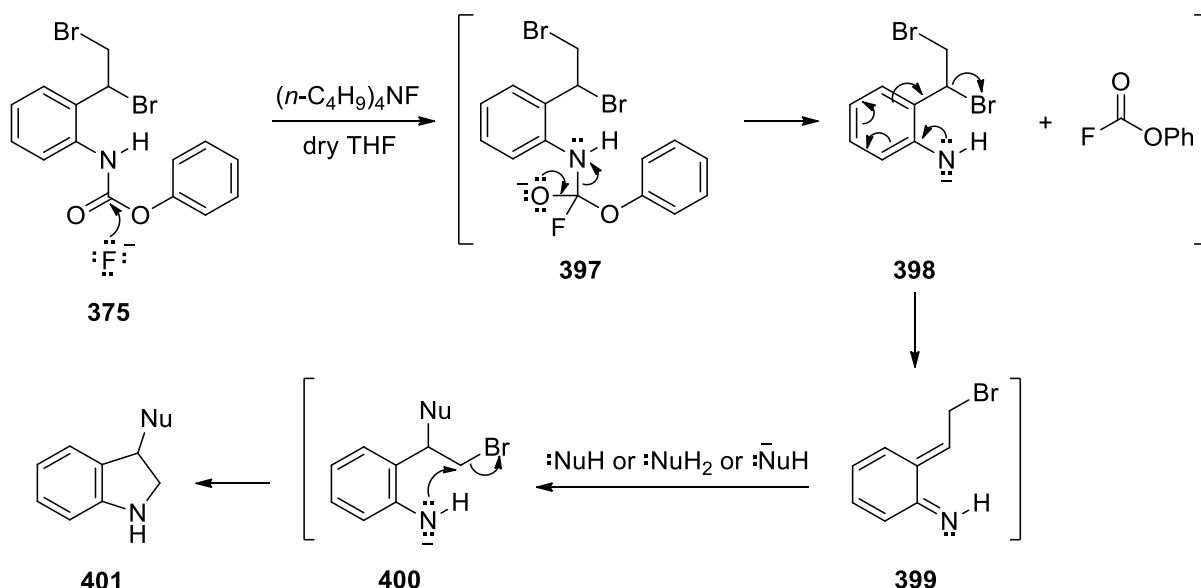
Δυστυχώς κανένα από τα πειράματα δεν έδωσε ακράδαντα αποτελέσματα. Τα μίγματα που παράγονταν από την αντίδραση του Σχήμα 84 ήταν πολύ δύσκολο να διαχωριστούν. Για παράδειγμα το πείραμα 54 έδωσε την χαρακτηριστική κορυφή το πρωτονίου της ινδολίνης και τα αλειφατικά πρωτόνια της μορφολίνης αλλά εμπεριείχε ξεκάθαρα και προσμίξεις

Πείραμα	Πυρηνόφιλα	Συνθήκες	Προϊόν	Απόδοση
<b>67</b>	 346	THF, -78 °C TBAF	 396	5.4 %
<b>68</b>	 376	THF, -78 °C TBAF	-	-
<b>69</b>	 155	THF, -78 °C TBAF	-	-
<b>70</b>	 377	THF, -78 °C TBAF	-	-
<b>71</b>	NaN <sub>3</sub> 354	THF, -78 °C TBAF	-	-

--	--	--	--	--

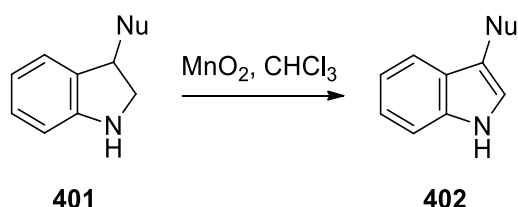
**Πίνακας 6.** Συνθήκες και πυρηνόφιλα αντιδραστήρια στην αντίδραση με [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμικό φαινύλιο **375** για την σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1*H* ινδολίων

Ο πιθανός μηχανισμός (Σχήμα 89) αυτής της αντίδρασης στηρίζεται στην προηγούμενη εργασία των Βαρβούνη και Shaikh<sup>91,92</sup> που αφορά τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων και στην εργασία του Jacquemard et al.<sup>96</sup> που αφορά την αποπροστασία καρβαμιδικών εστέρων με φθορίδιο του τετρα-*n*-βουτυλοαμμωνίου. Το φθορίδιο του τετρα-*n*-βουτυλοαμμωνίου μόλις διαλυθεί στο τετραϋδροφουράνιο ελευθερώνει φθορίδιο το οποίο απομακρύνει την προστατευτική ομάδα από την ένωση **375** με άκυλο υποκατάσταση για να σχηματιστεί το ανιόν της ανιλίνης **398**. Συζυγιακά η ένωση **398** σχηματίζει το ουδέτερο δραστικό ενδιάμεσο ιμινομεθίδιο **399** αποσπώντας το βενζυλικό βρωμίδιο. Το ιμινομεθίδιο **399** προσβάλλεται από το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο (Nu) όπου ο βενζολικός δακτύλιος αποκτά πάλι την αρωματικότητά του και το προκύπτον ανιόν της ανιλίνης **400** κυκλοποιείται με ενδομοριακή πιθανώς S<sub>N</sub>2 υποκατάσταση βρωμιδίου, για να δώσει την ινδολίνη **401**.

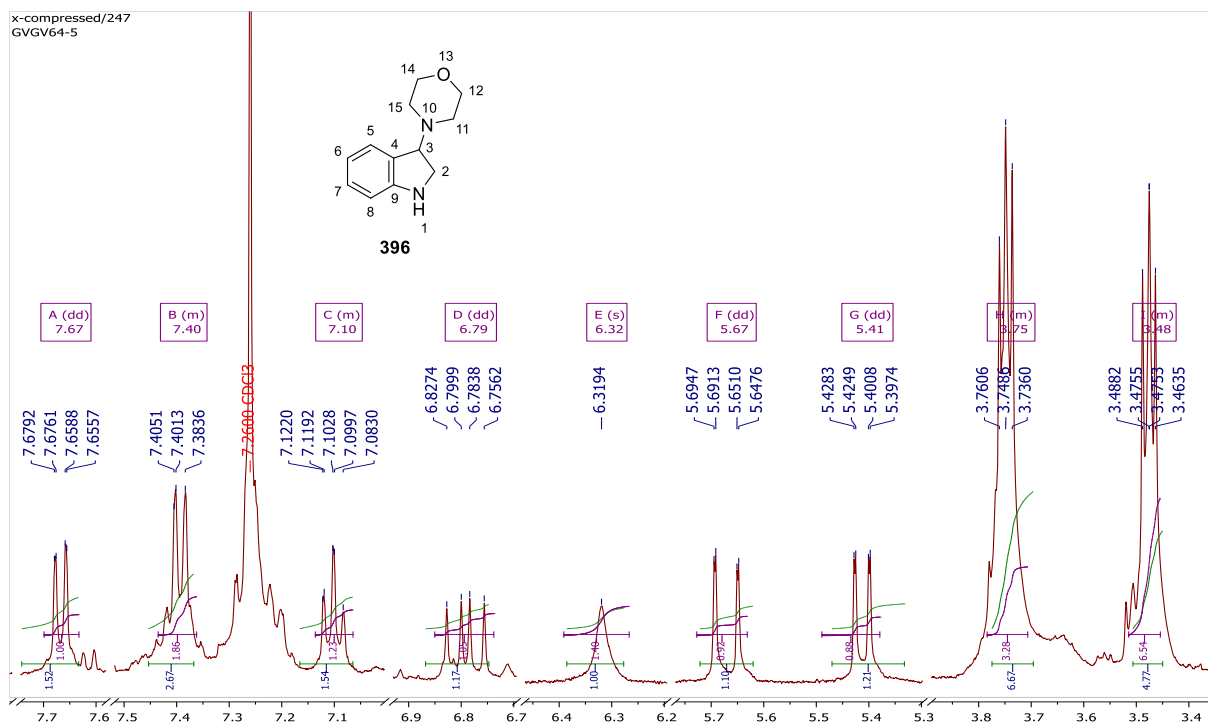


**Σχήμα 85.** Πιθανός μηχανισμός κυκλοποίησης [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)-φαινυλο]καρβαμικού φαινυλίου **375** προς 3-υποκατεστημένα 1*H* ινδόλια **401**.

Στα σχέδια ήταν η οξείδωση των παραγμένων ινδονιτών **401** με διοξείδιο του μαγγανίου σε χλωροφόρμιο προς 3-υποκατεστημένα 1*H*-ινδόλια **402** (Σχήμα 86).



**Σχήμα 86.** Οξείδωση ινδονιτών προς 1*H*-ινδολίων



**Εικόνα 29.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **396**

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του **396** (Εικόνα 29) μπορούν να διακριθούν τα εξής: στα 7.67 ppm μια διπλή διπλής ( $J = 8.2, 1.2$  Hz) κορυφή του πρωτονίου (H-5), στα 7.4 ppm μια διπλή κορυφή που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο 8 (H-8) στα 7.1 ppm μια τριπλή κορυφή που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο 6 (H-6), στα 6.79 ppm μια διπλή διπλής κορυφή ( $J = 17.5, 11.0$  Hz) που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο 3 (H-3), μια ευρεία απλή κορυφή στα 6.32 ppm που αντιστοιχεί στο αμινικό πρωτόνιο 1 (H-1), στα 5.67 και 5.41 ppm αντίστοιχα βρίσκονται οι διπλής διπλές κορυφές ( $J = 17.5, 1.4$  Hz και  $J = 11.0, 1.4$  Hz) που αντιστοιχούν στα πρωτόνια 2 (H-2, 2H), στα 3.75 ppm υπάρχει μια τριπλή κορυφή ( $J = 4.93$  Hz) που αντιστοιχεί στα πρωτόνια 12 και 14 (H-12, H-14) και τέλος στα 3.48 ppm ακόμη μια τριπλή ( $J = 4.95$  Hz) που αντιστοιχεί στα πρωτόνια 11 και 15 (H-11, H-15).

Σε αυτό το σημείο οι προσπάθειες σύνθεσης σταμάτησαν εξαιτίας των χρονικών περιθωρίων.

## 10 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Συσκευές και όργανα

10.1 Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR έγινε στο Κέντρο Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού σε φασματόμετρο Brüker Avance 400, ενώ τα φάσματα μαζών χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS) ελήφθησαν με ιονισμό ηλεκτροψεκασμού (ESI) σε φασματόμετρο Agilent 1100 MSD-Trap στη Μονάδα Φασματομετρίας Μάζας, που ανήκουν στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων του Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Το φάσμα υπερύθρου (IR) ελήφθη σε φασματοφωτόμετρο FT-IR τύπου Perkin-Elmer Spectrum GX.

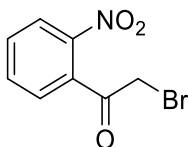
Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Merck silica gel 60 F254, στην χρωματογραφία ξηρής στήλης (dry-column flash chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck silica gel 60, ενώ στην χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (flash column chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel.

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan, Merck και Prolabo. Έγιναν άνυδροι όπου αυτό ήταν απαραίτητο και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρονται στο βιβλίο Vogel's Practical Organic Chemistry<sup>107</sup>

Λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν είναι Microsoft Windows XP, 7 και 10, ChemDraw 15 της PerkinElmer Informatics, Gaussian 09W και GaussView 5.0, TopSpin 4.0.7 της Bruker, MNova 9.0 από MestreLab Research, Microsoft office V.2005, Mendeleev Desktop από Elsevier

## Σύνθεση της 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης

10.2

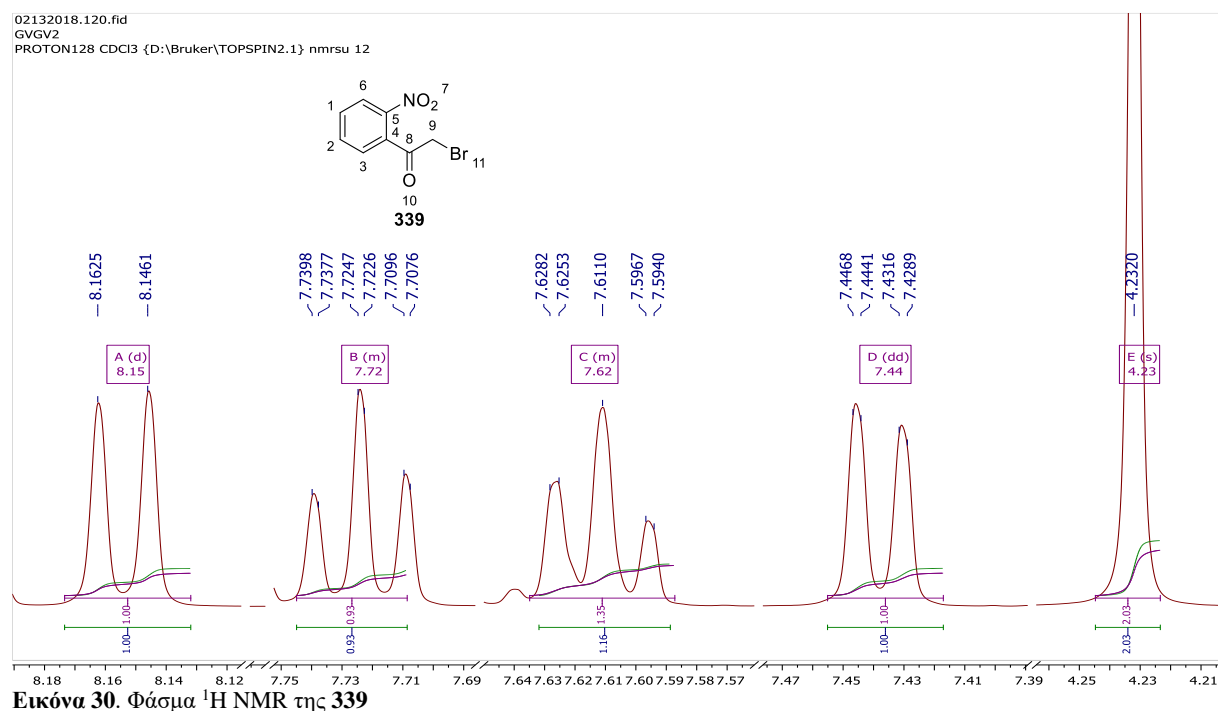


Σε μια τρίλαιμη σφαιρική φιάλη, υπό ατμόσφαιρα αζώτου με ανάδευση, σε παγόλουτρο και με παγίδα υδροβρωμίου, που εμπεριέχει διάλυμα 2-νιτροακετοφαινόνης **338** (5.14 g, 31.10 mmol) σε χλωροφόρμιο (12 mL), προστίθεται στάγδην διάλυμα μοριακού βρωμίου (4.92 g, 30.82 mmol) σε χλωροφόρμιο (25 mL). Η αντίδραση δεν πρέπει να ξεπεράσει τους 30 °C. Μετά από 1 ώρα είχε προστεθεί όλη η ποσότητα του βρωμίου και η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί (έλεγχος με TLC). Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το ελαιώδες υποκίτρινο και διαυγές υπόλειμμα κατεργάστηκε με ψυχρή αιθανόλη (95%) οπότε μετά από 20 λεπτά κατεργασίας και ψύξης έδωσε ένα στερεό το οποίο διηθήθηκε με πορώδη υάλινο ηθμό και εκπλύθηκε με ψυχρή αιθανόλη (~95%) (3×10 mL). Το στερεό τοποθετήθηκε σε κενό έως την σταθεροποίηση του βάρους του οπότε και έγινε η τελική ζύγιση για να δώσει το προϊόν **339** (5.34 g, 70.4%) ως υποκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

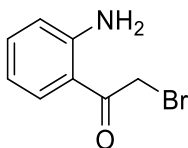
$R_f = 0.25$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4)

Σ.Τ = 53 °C (Βιβλιογραφία<sup>108</sup> : Σ.Τ.:53-55 °C)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-6), 7.72 (dt, 7.57 Hz, 1H, H-1), 7.62 (dt, 7.75 Hz, 1H, H-2), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-3), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).



## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνη



10.3

Σε μια τρίλιαιμη σφαιρική φιάλη, εμπεριέχεται διάλυμα 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **339** (1,06 g 4.343479 mmol) σε π. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) (η διαλυτοποίηση έγινε με την βοήθεια υπερήχων) και το διάλυμα ψύχεται στους 0 °C. Όντας στους 0 °C στο διάλυμα προστίθεται σκόνης στοιχειακού χαλκού (1 g, 15.74 mmol), οποίος χαλκός μπορεί να κατεργαστεί με την μέθοδο που περιγράφεται στο VOGEL<sup>107</sup>, σε δόσεις των 250 mg για να μην υπερβεί η θερμοκρασία τους 40 °C, εάν η ψύξη είναι επαρκείς ολόκληρη η ποσότητα χαλκού μπορεί να προστεθεί σε μια δόση χωρίς αρνητικές επιπτώσεις, δεν συνιστάται για μεγαλύτερη από 1 γραμμάρια κλίμακα. Το μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα στους 0 °C και στην συνέχεια αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου και παραμένει έως ότου δεν μπορεί πλέον να εντοπιστεί ποσότητα αρχικού σε χρωματογραφία λεπτής στήλης. Συνήθως το πέρας της αντίδρασης συνοδεύεται από αλλαγή του χρώματος από γκρι σε υποκίτρινο. Μετά το πέρας της αντίδρασης το μείγμα αποχύνεται σε δοχείο με παγόνερο (50 mL) το οποίο δοχείο βρίσκεται μέσα σε παγόλουτρο, το αραιωμένο όξινο διάλυμα εκχυλίζεται από διχλωρομεθανίου (10×20 mL) οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλύνονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα κατεργάστηκε με εξάνιο και έδωσε άμορφο, έντονα κίτρινο, στερεό το οποίο ανακρυστάλλωνεται με ανακρυστάλλωση 2 διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα και εξανίου οπότε και δίνει κίτρινους βελονοειδής κρυστάλλους. Το προϊόν **340** διατηρείται σε σκοτάδι απουσία ατμόσφαιρας ή στους -30 °C παρουσία ατμόσφαιρας και σκότους.

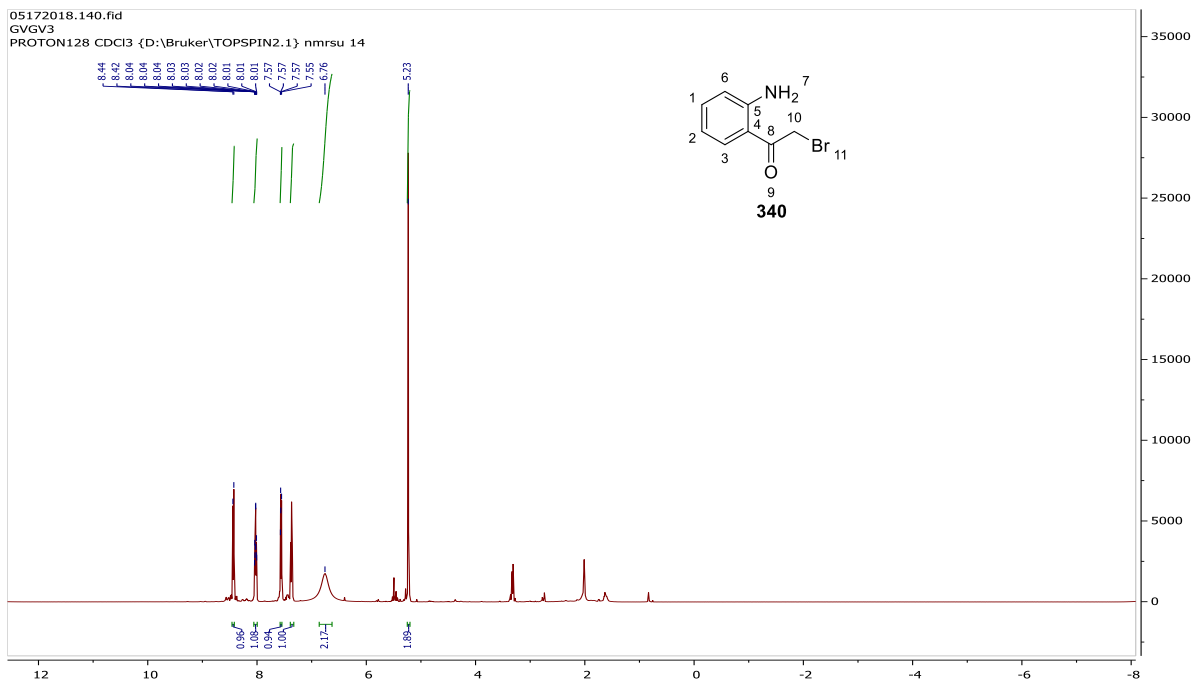
Απόδοση: 67,86 % (0.6309 g)

R<sub>f</sub> = 0.64 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

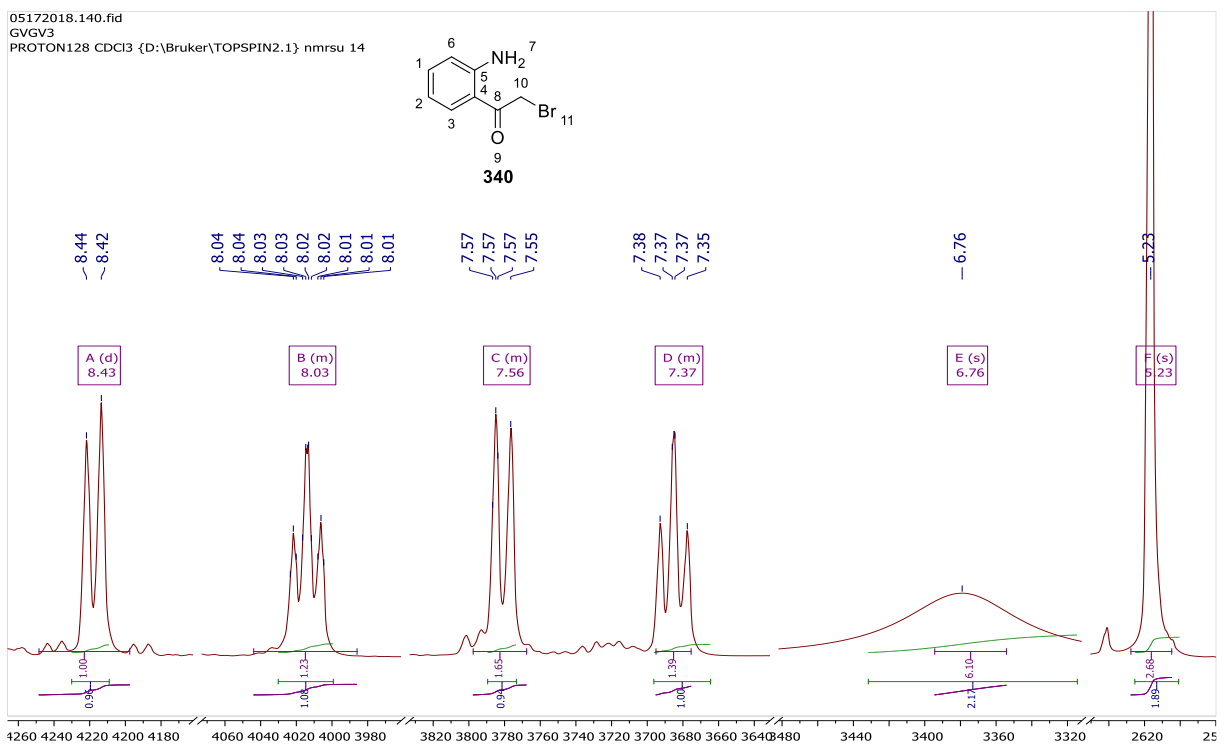
Σ.Τ. = 81-82 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα και εξάνιο)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 8.03 (t, 1H, 7.67 Hz, H-1), 7.57 (d, 2H, 8.43 Hz, H-3), 7.37 (t, 1H, 7.57 Hz, H-2), 6.76 (s, 2H, H-7), 5.23 (s, 3H, H-10).





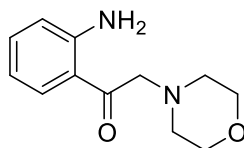
Εικόνα 31. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **340**



Εικόνα 32. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **340** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-μορφολινοαιθαν-1-όνης

10.4



Σε μια δίλιμη σφαιρική ,υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, σε παγόλουτρο βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.3 g 1.4014 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0,3 g 2.1706 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (4 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα μορφολίνης **346** (0.1424 g, 1.6344 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (3 mL), η μορφολίνη **346** αποστάχθηκε λίγο πριν την χρήση της. Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα χρυσίζων αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικού αιθυλεστέρα (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυοφάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικό αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο , στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το στερεό μικροκρυσταλλικό υπόλειμμα ταυτοποιήθηκε ως το προϊόν **378**.

Απόδοση: 92 % (0.2839 g)

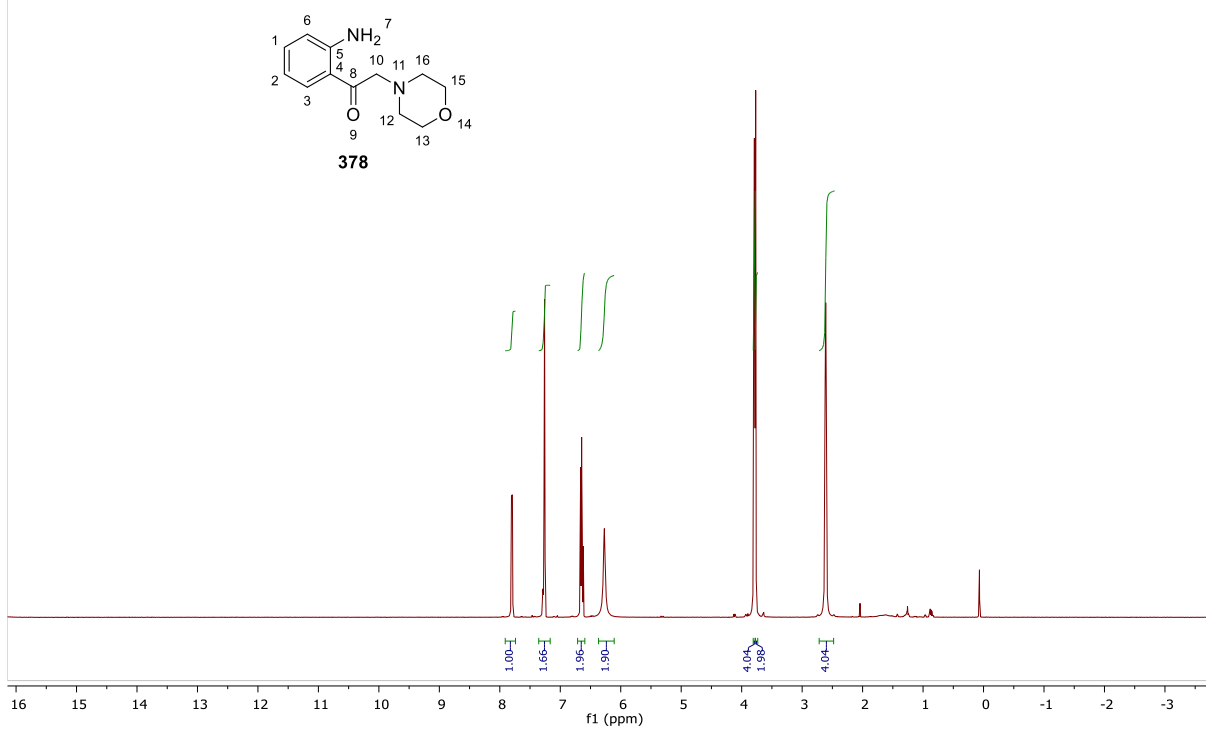
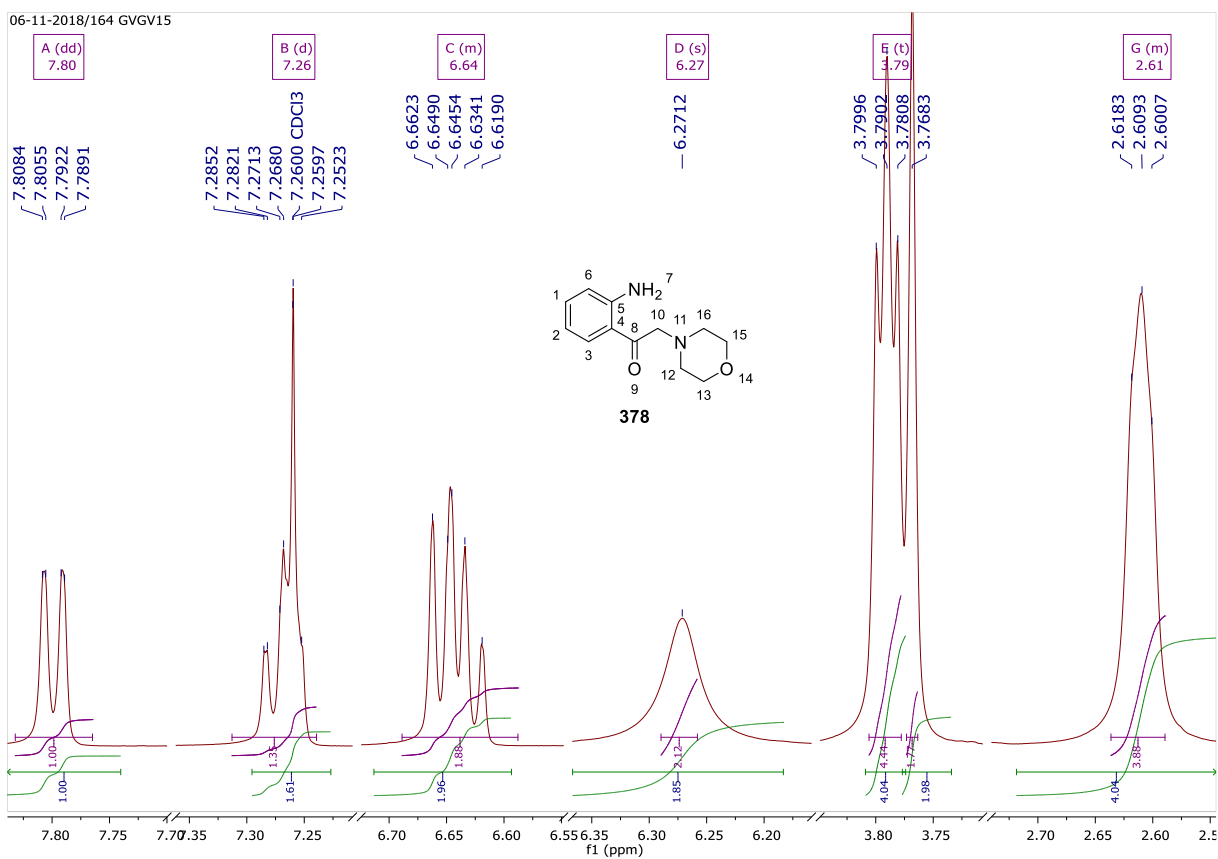
Σ.Τ.:118-119 °C

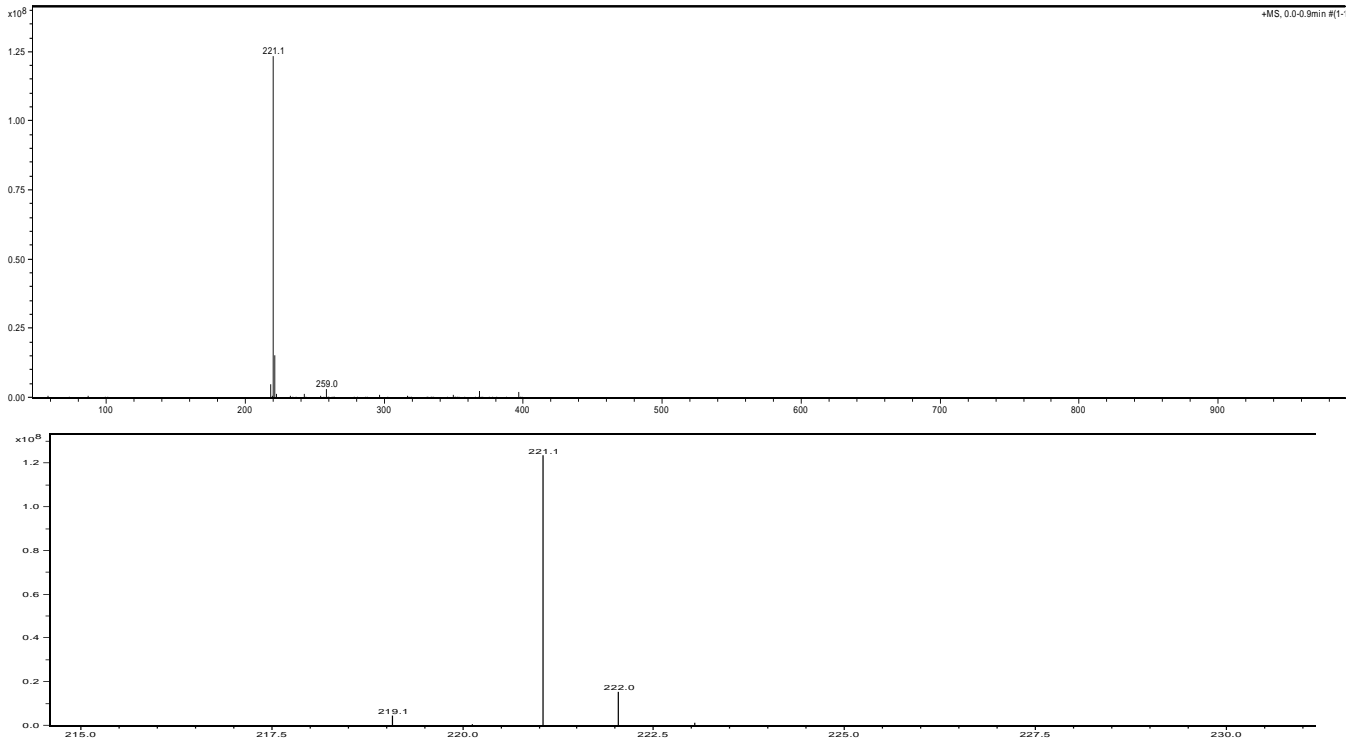
R<sub>f</sub> = 0.84 (μεθανόλη)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-6), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.69 – 6.59 (m, 2H), 6.27 (s, 2H), 3.79 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.64 – 2.59 (m, 4H).

LR-MS (ESI): m/z υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 221.27. Βρέθηκε: 212.10.

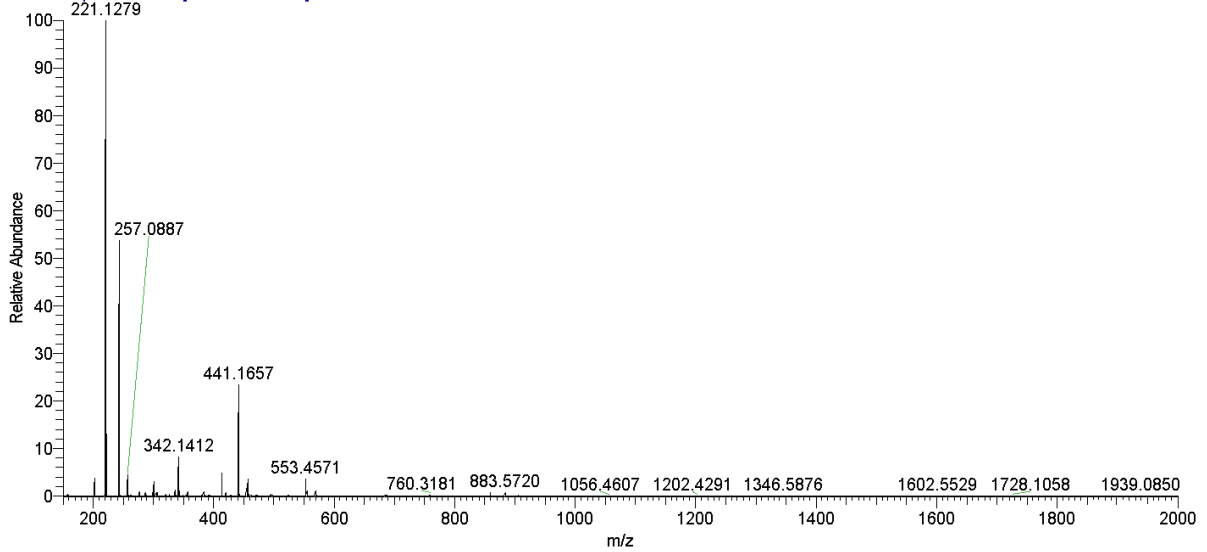
HRMS (FTMS +p ESI full ms [150-2000]): m/z υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> : 221.1285. Βρέθηκε: 221.1279

Εικόνα 33. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 378Εικόνα 34. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 378 (Μεγέθυνση)



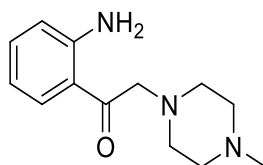
**Εικόνα 35.** Φάσμα LR-MS της 378

GVGV15\_200612160720 #8 RT: 0.11 AV: 1 NL: 2.07E7  
 T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-2000.00]  
 221.1279



**Εικόνα 36.** Φάσμα HRMS της 378

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(4-μεθυλππεραζιν-1-υλο)αιθαν-1-όνη



10.5

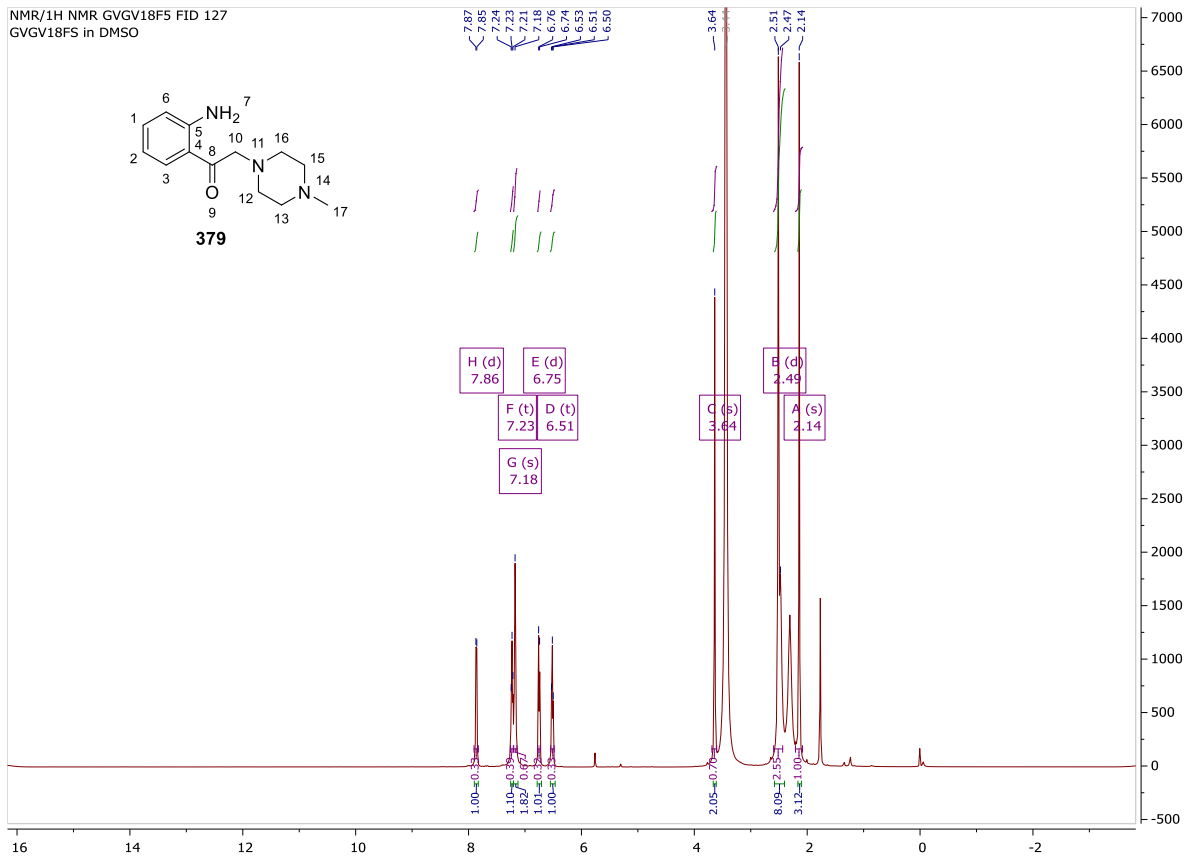
Σε μια δίλιαιμη σφαιρική, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, σε παγόλουτρο βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.3 g, 1.4014 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0,3 g 2.1706 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (4 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα 1-μεθυλππεραζίνης **341** (160.8 μl 1.45 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (3 mL), η 1-μεθυλππεραζίνη **341** αποστάχθηκε λίγο πριν την χρήση της. Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα χρυσίζων-καφέ αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυοφάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θεικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **379** (170,1 mg, 52%) ως κίτρινο καφέ άμορφο στερεό.

Σ.Τ. = 89-90 °C

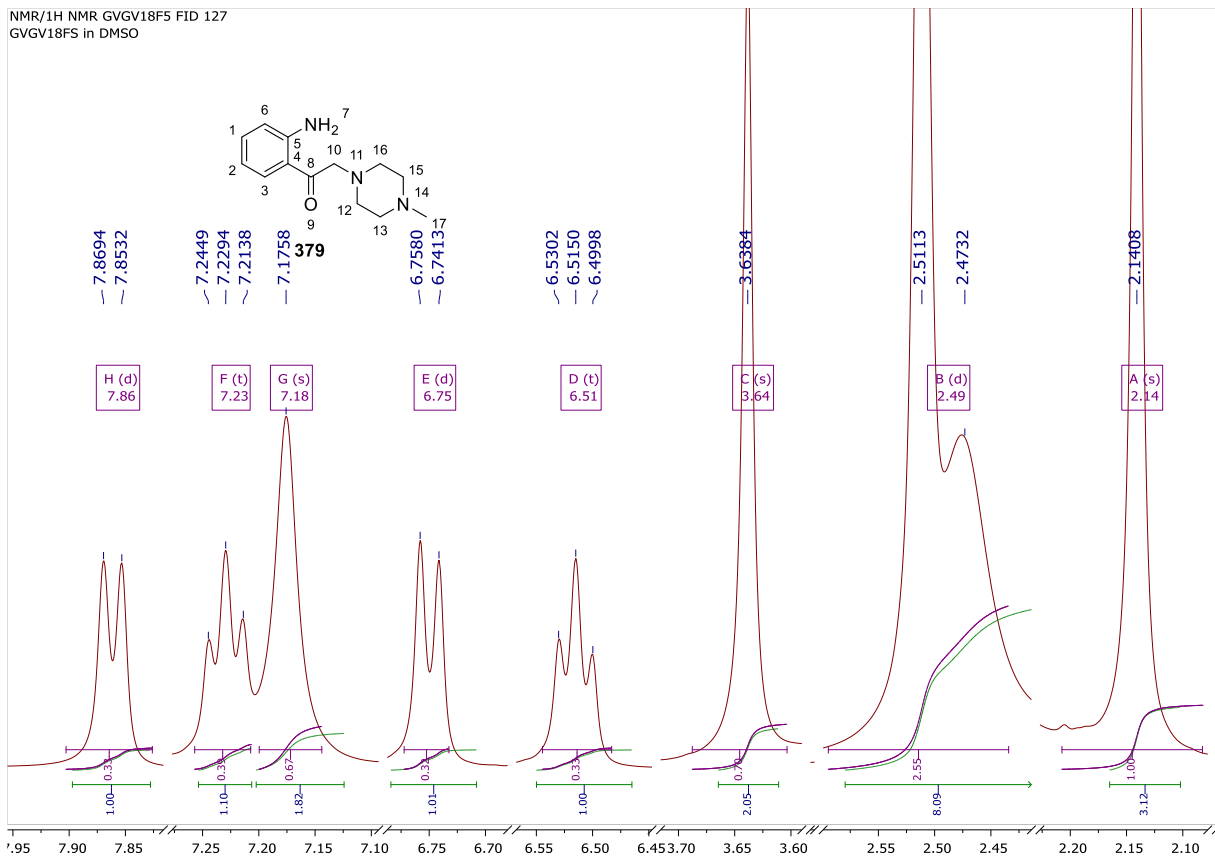
$R_f$  = 0.025 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-3), 7.23 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-1), 7.18 (s, 2H, H-7, NH<sub>2</sub>), 6.75 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.51 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-2), 3.64 (s, 2H, H-10, CH<sub>2</sub>), 2.59-2.41 (m, 8H, H-12, H-13, H-15, H-16, CH<sub>2</sub>), 2.14 (s, 1H, H-17, CH<sub>3</sub>).

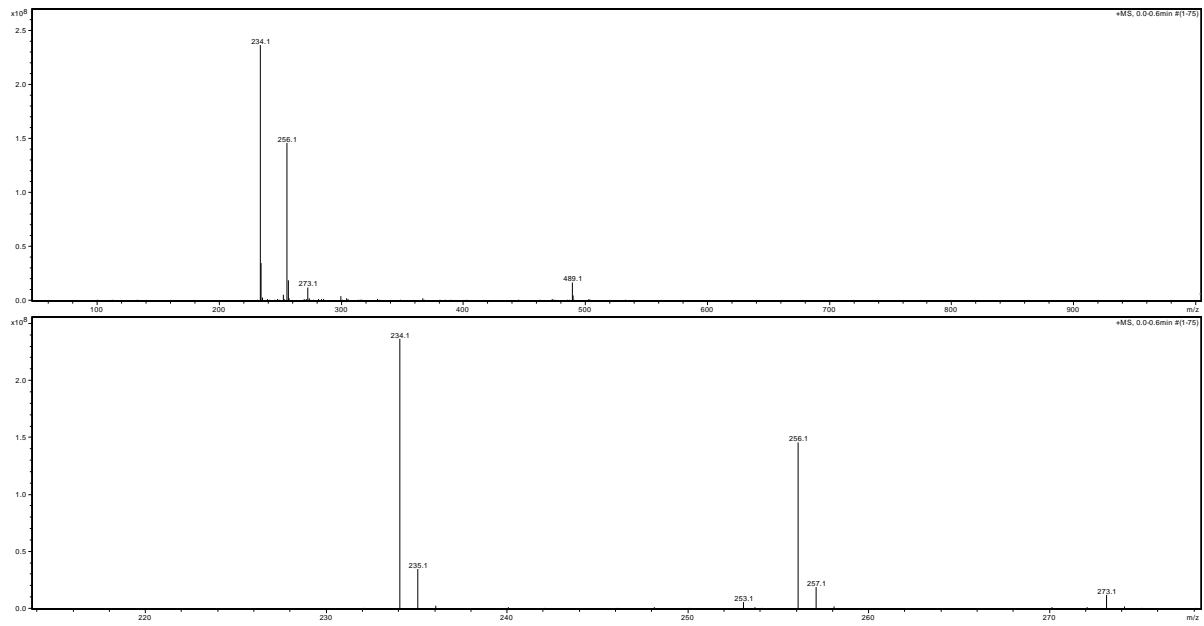
LR-MS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 234.31. Βρέθηκε: 234.1



Εικόνα 37. <sup>1</sup>H NMR της **379**

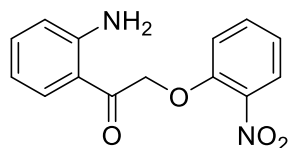


Εικόνα 38. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **379** (Μεγέθυνση)



Εικόνα 39. Φάσμα LR-MS της 378

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(2-νιτροφαινοξυ)αιθαν-1-όνης



10.6

Σε μια δίλιμη σφαιρική σε παγόλουτρο ,υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.0518 g, 0.2419mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου  $K_2CO_3$  (0.06 g 0.4341 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα 2-νιτροφαινόλης **350** (0.0371 g 0.2666 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL) η 2-νιτροφαινόλη **350** αποστάχθηκε λίγο πριν την χρήση της. Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα καφέ αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικό αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο , στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο . Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **380**.

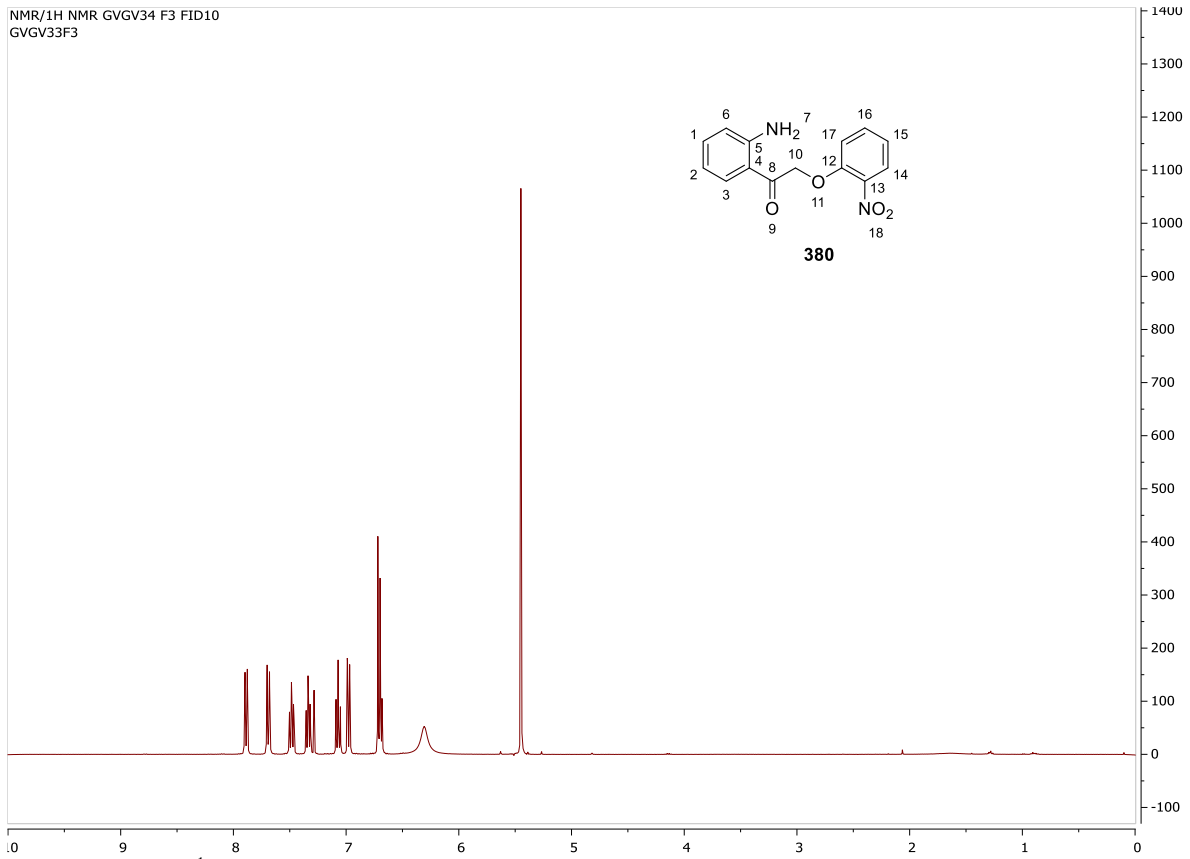
Απόδοση: 15 % (0.0098 g)

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

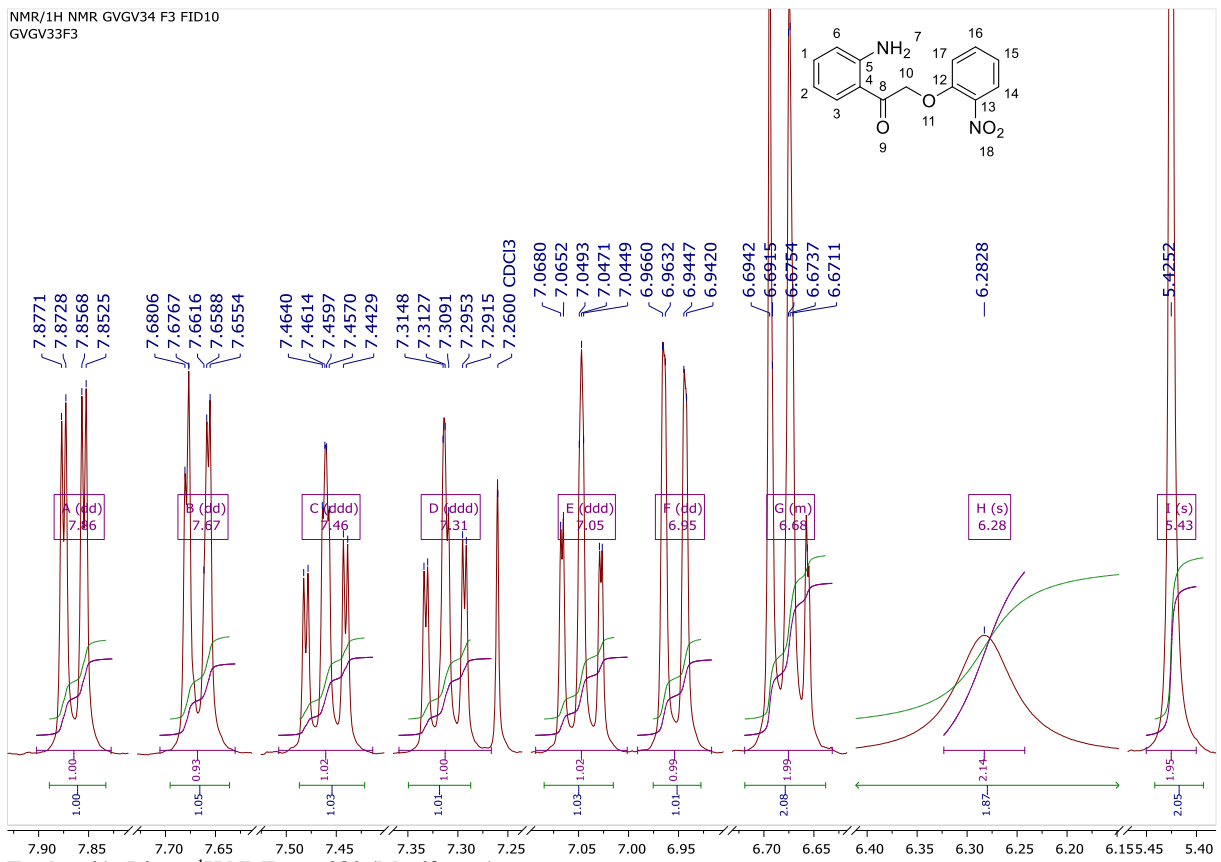
Σ.Τ. = 111-114 °C

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$  7.86 (dd,  $J$  = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H-14), 7.67 (dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.46 (ddd,  $J$  = 8.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.72 – 6.63 (m, 2H), 6.28 (s, 2H, H-7,  $NH_2$ ), 5.43 (s, 2H, H-10,  $CH_2$ ).



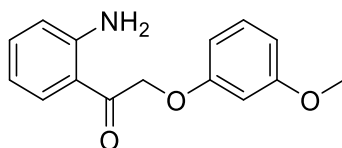


Εικόνα 40. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **380**



Εικόνα 41. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **380** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(3-μεθοξυφαινοξυ)αιθαν-1-όνη



10.7

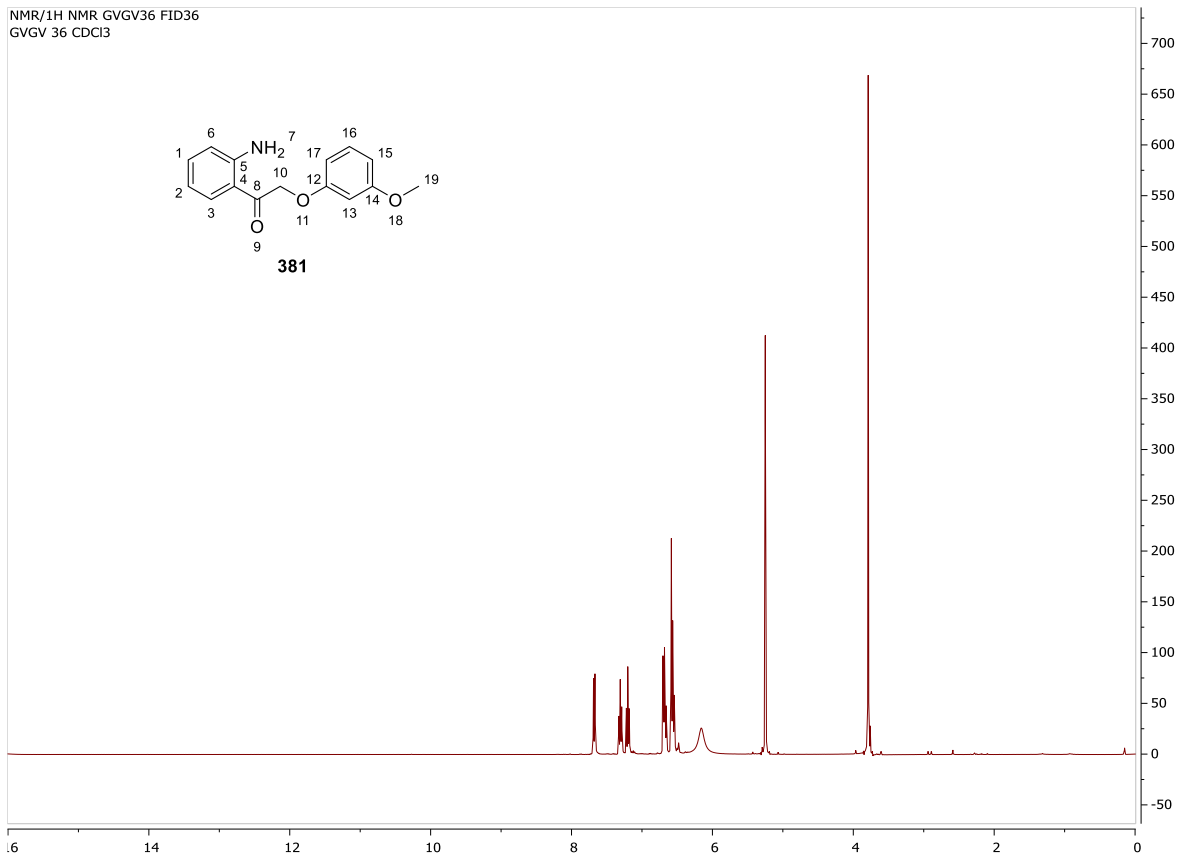
Σε μια δίλιμη σφαιρική, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, σε παγόλουτρο βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.2 g, 0.9343 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου  $K_2CO_3$  (0.2 g 1.4471 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα (0.116 g 0.9344 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL), η 2-μεθόξυ-φαινόλης **351** αποστάχθηκε λίγο πριν την χρήση της. Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα ερυθρό αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **381**.

Απόδοση: 45 % (0.028 g)

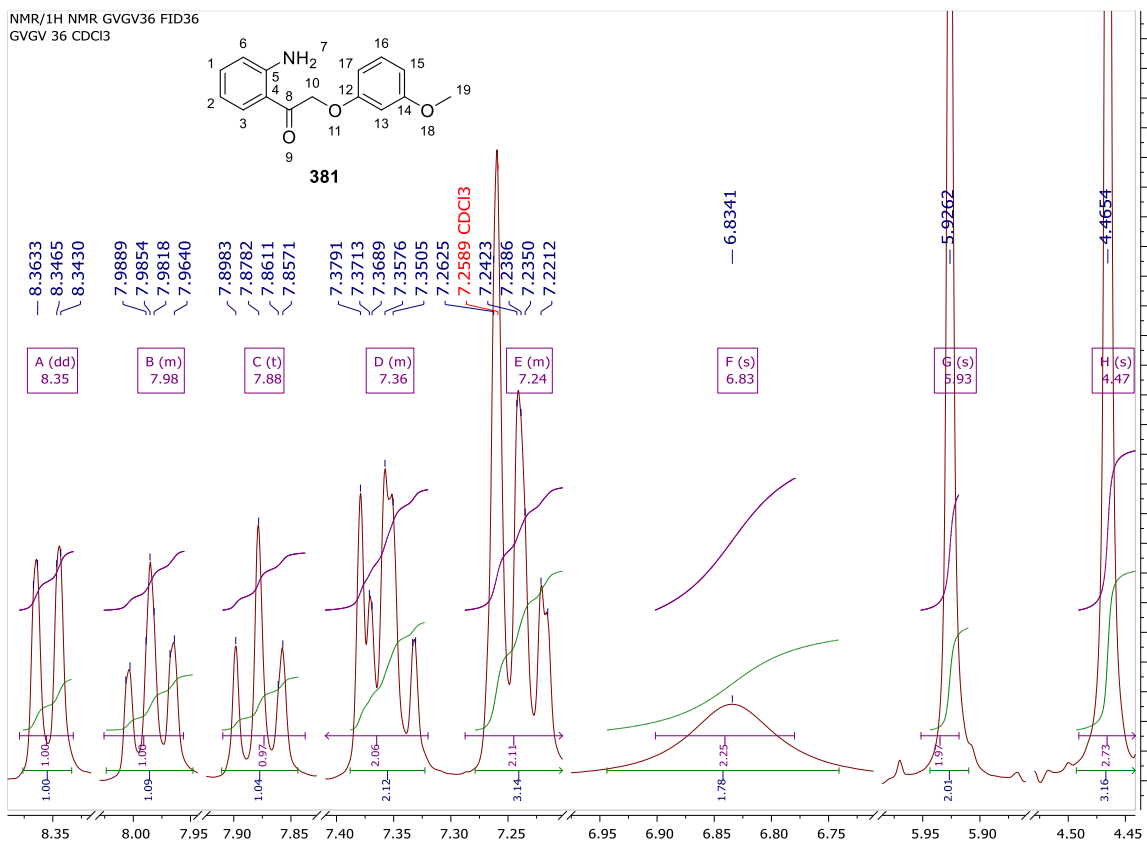
$R_f = 0.34$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. = OIL

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-3), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.88 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.83 (s, 2H, H-7,  $NH_2$ ), 5.93 (s, 2H, H-10,  $CH_2$ ), 4.47 (s, 3H, H-19,  $CH_3$ )



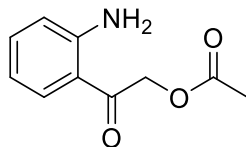
Εικόνα 42. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **381**



Εικόνα 43. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **381** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση Οξικός 2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλεστέρας

10.8



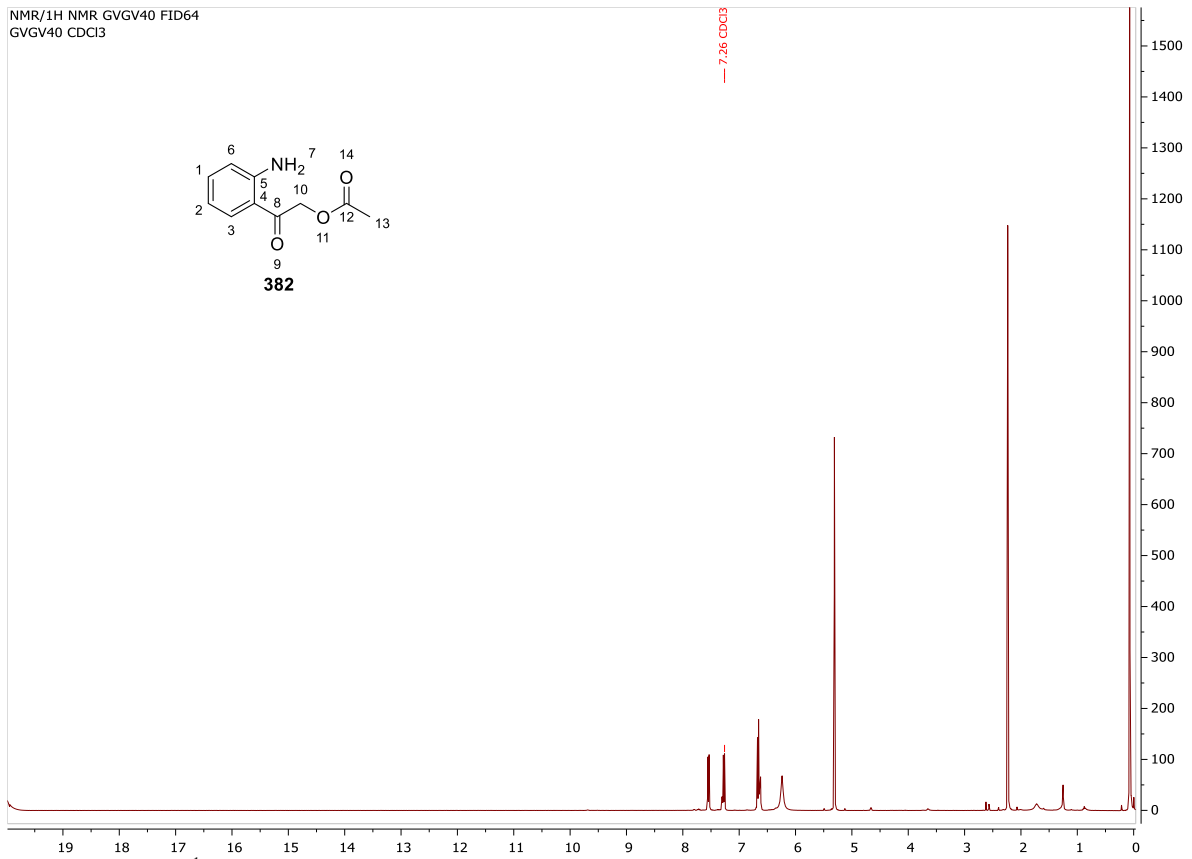
Σε μια δίλαιμη σφαιρική σε παγόλουτρο ,υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.0193 g 0.090160 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται άνυδρο οξικό νάτριο **352** (0.021 g 0.2559 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα υποκίτρινο αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο , στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο . Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **382** .

Απόδοση: 86% (0.015 g)

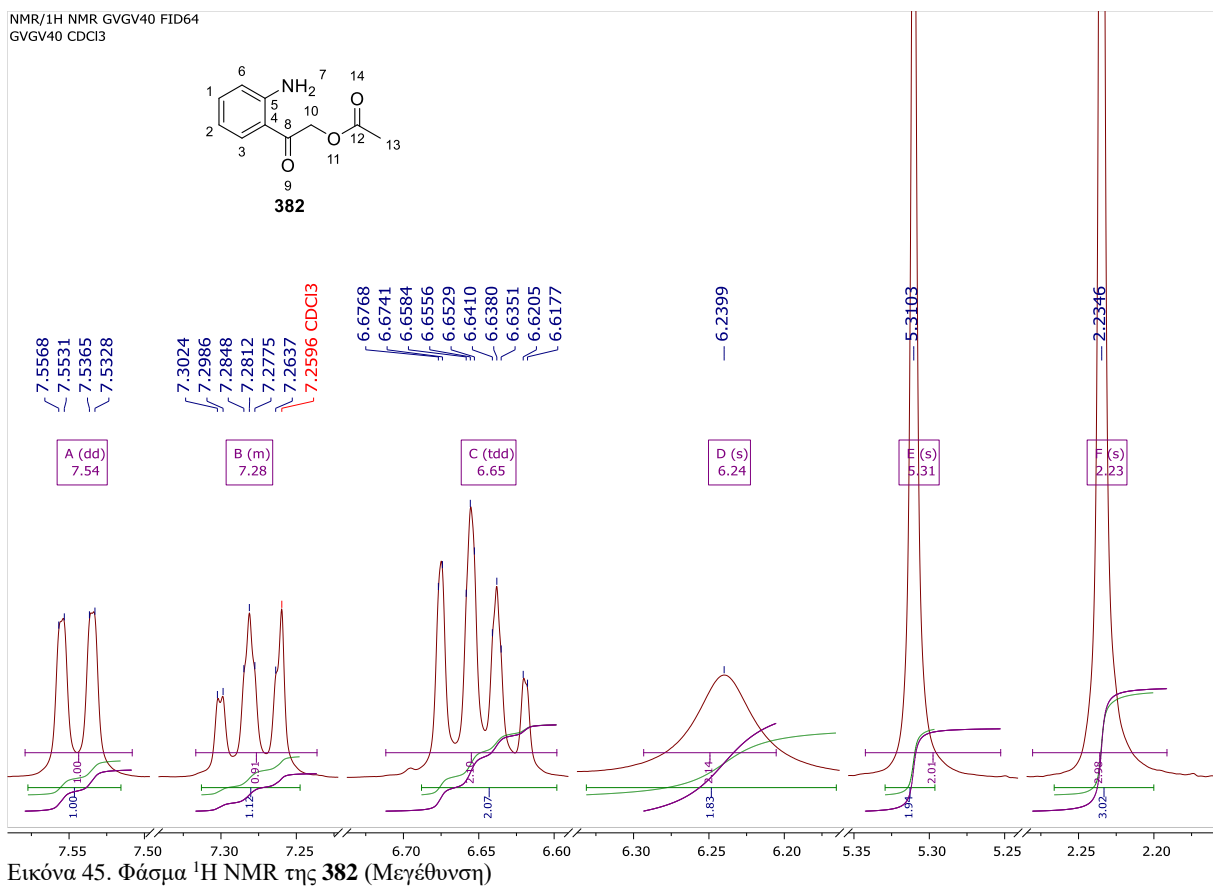
$R_f$  = 0.26 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. = 140-143 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.24 (s, 2H, H-7,  $\text{NH}_2$ ), 5.31 (s, 2H, H-10,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (s, 3H, H-13,  $\text{CH}_3$ ).

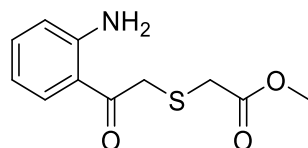


Εικόνα 44. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **382**



Εικόνα 45. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **382** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-((2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλ)θειο) προπαν-2-όνη



10.9

Σε μια δίλιμη σφαιρική σε παγόλουτρο, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.02 g 0.09343 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0.3 g, 0.2170 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα θειογλυκόλης **353** (0.001g, 0.11 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα υποκίτρινο αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θεικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ ελαιώδες υπόλειμμα τακτοποιήθηκε ως το προϊόν **383**.

Απόδοση: 46 % (0.0103 g)

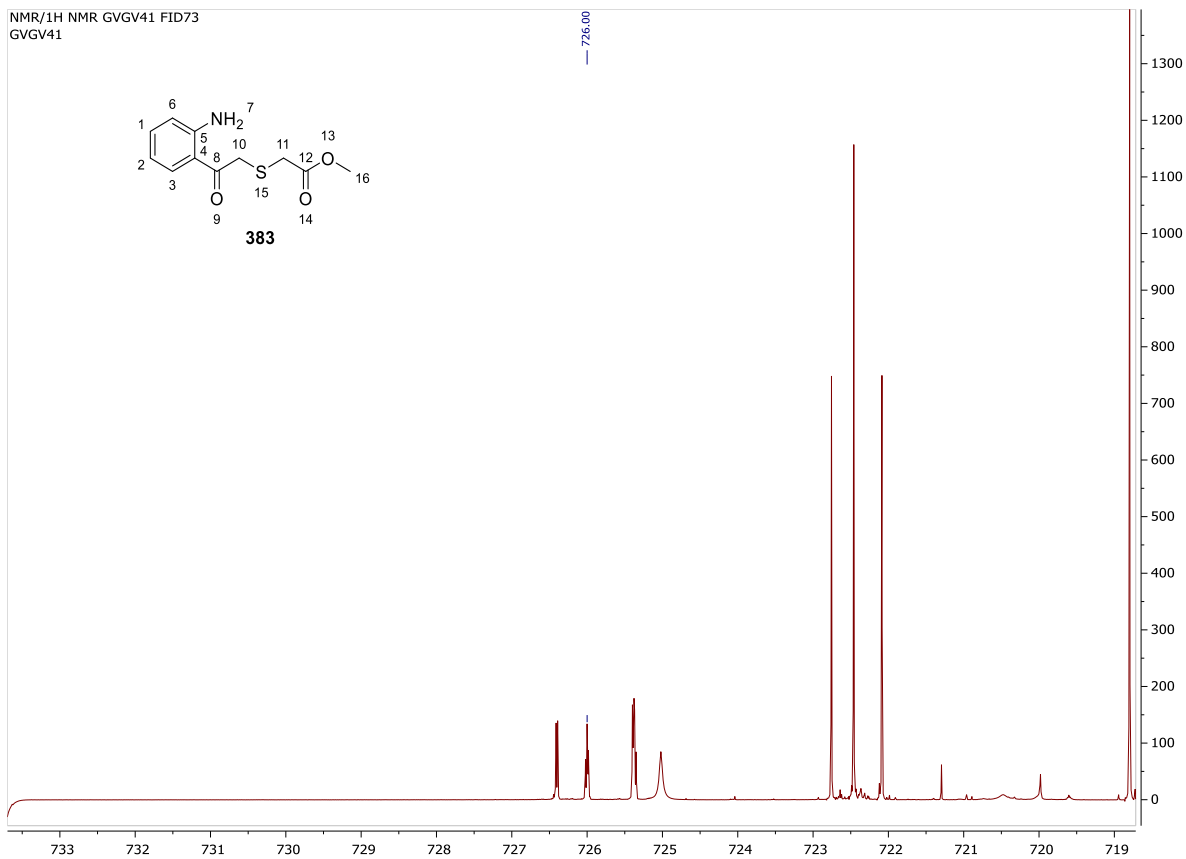
$R_f = 0,29$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. = OIL

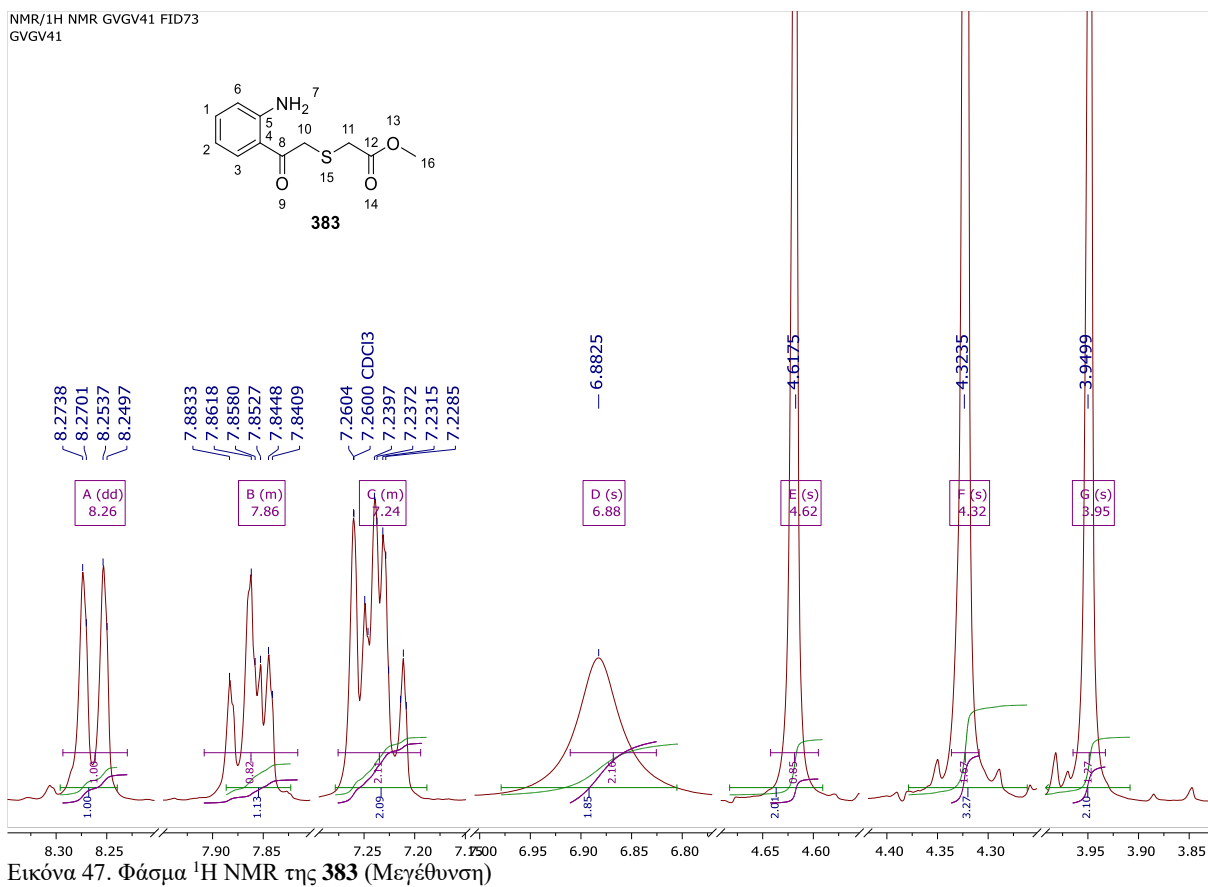
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  726.40 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 72605 – 725.95 (m, 1H), 725.41 – 725.33 (m, 2H), 725.02 (s, 2H), 722.76 (s, 1H), 722.46 (s, 2H), 722.09 (s, 1H).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 7.91 – 7.82 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 2H, H-7), 4.62 (s, 2H, H-10,  $\text{CH}_2$ ), 4.32 (s, 3H, H-16,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 (s, 2H, H11,  $\text{CH}_2$ ).

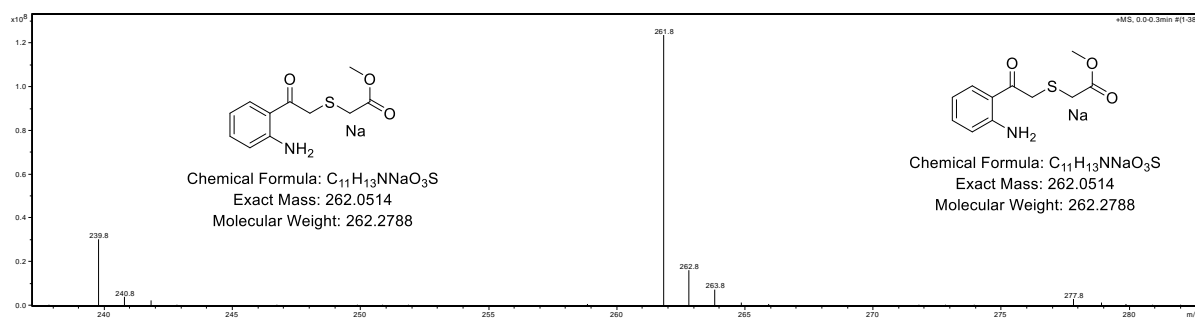
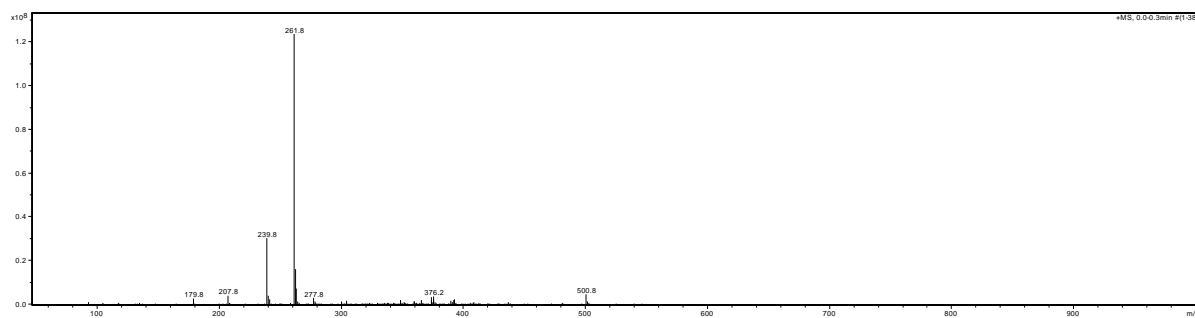
LR-MS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 262.28. Βρέθηκε: 261.8



Εικόνα 46. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **383**



Εικόνα 47. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **383** (Μεγέθυνση)

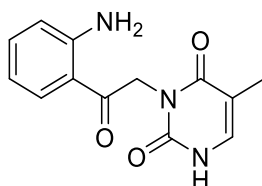


Εικόνα 48. Φάσμα LR-MS της 383



Σύνθεση 3-(2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο)-5-μεθυλοπυριμιδίνη-2,4(1H, 3H)-διόνη

10.10

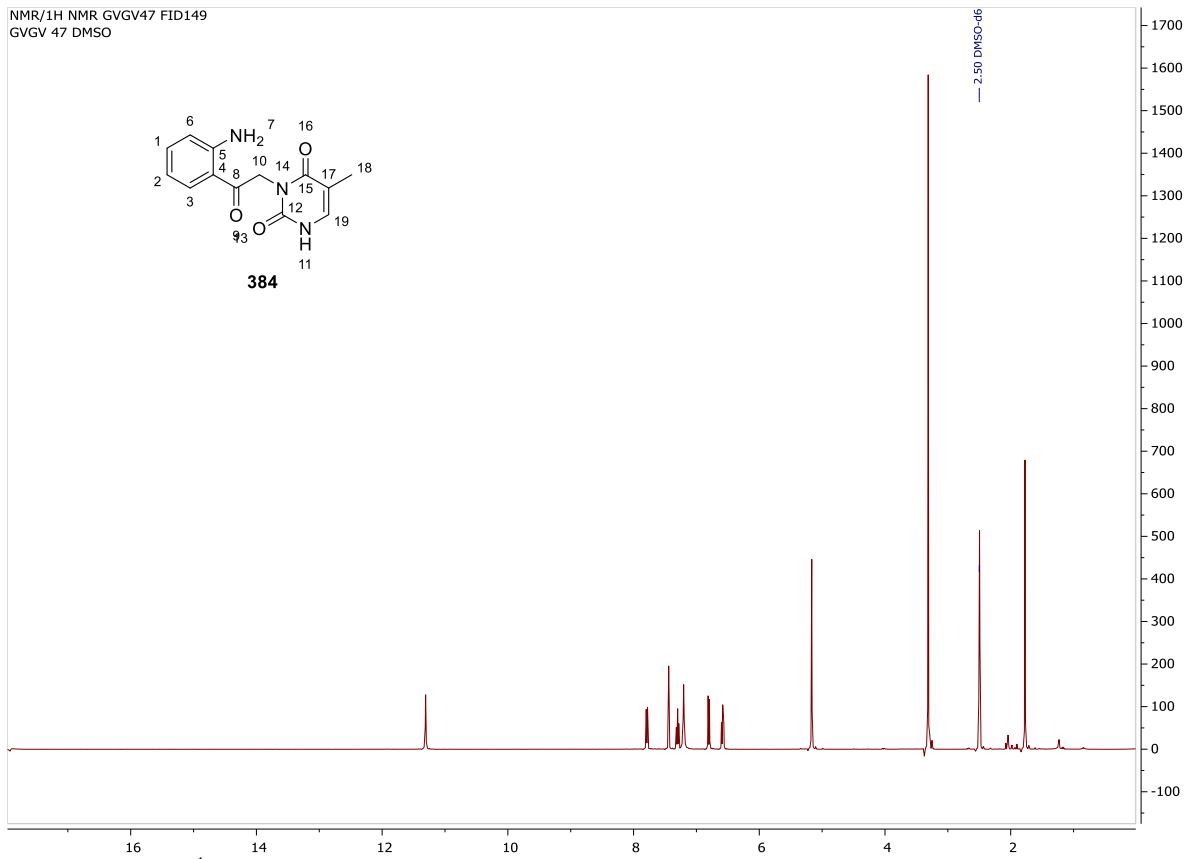


Σε μια δίλιμη σφαιρική σε παγόλουτρο, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.05 g, 0.23357 mmol) ξηρού ανθρακικού καλίου και (0.05 g 0.36178 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (1 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην αιώρημα θειαμίνης **358** (0.03 g, 0.2378 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα λευκό αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική εκχυλίστηκε από νερό (3×10 mL), οι υδατικές φάσεις συνενώθηκαν και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **384**.

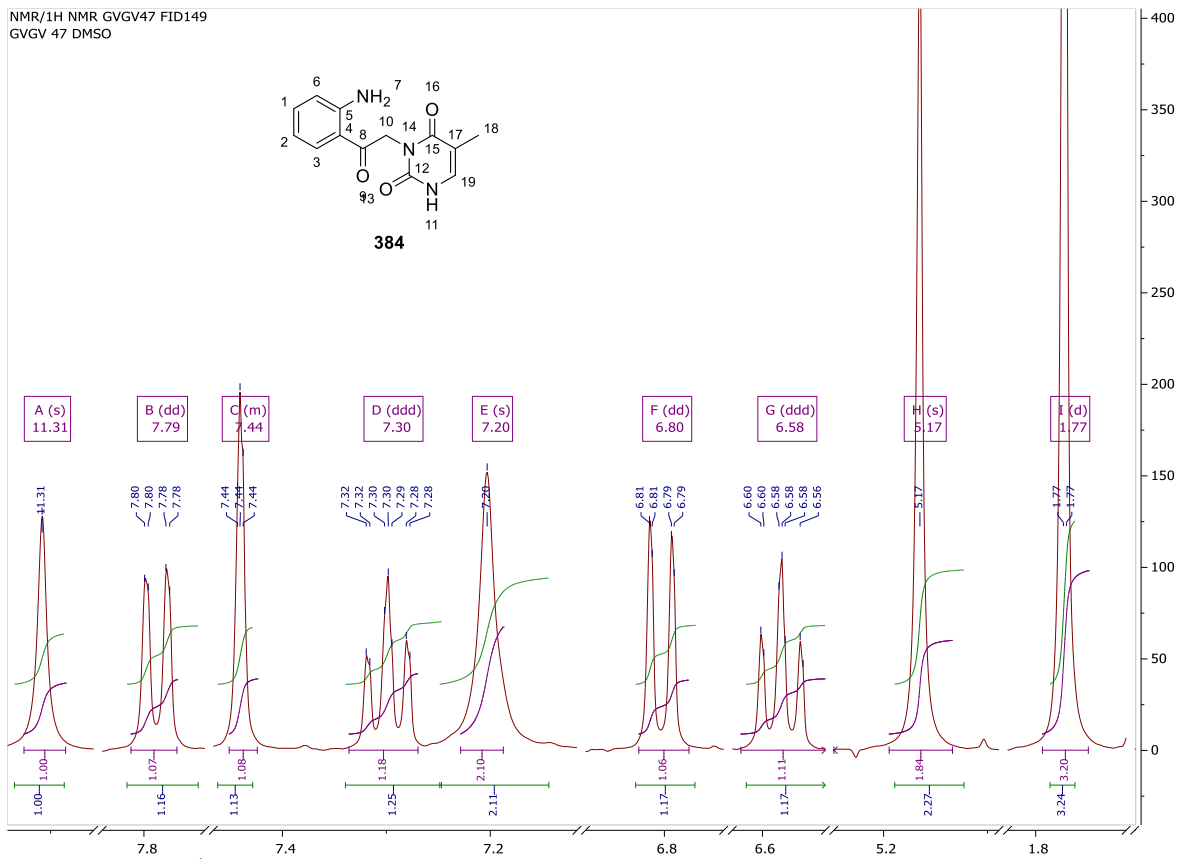
Απόδοση: 76.4 % (0.0463 g)

$R_f = 0.1$  (οξικό αιθυλεστέρας/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.31 (s, 1H, H-12, NH), 7.79 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H, H-3), 7.45 – 7.42 (m, 1H, H-19), 7.30 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.4$  Hz, 1H, H-1), 7.20 (s, 2H, H-7,  $\text{NH}_2$ ), 6.80 (dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1H, H-6), 6.58 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 5.17 (s, 2H, H-10,  $\text{CH}_2$ ), 1.77 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H, H-18,  $\text{CH}_3$ ).



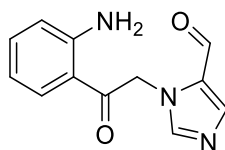
Εικόνα 49. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **384**



Εικόνα 50. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **384** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-(2(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο)-1H-ιμιδαζολο-5-καρβαλδεΐδης

10.11

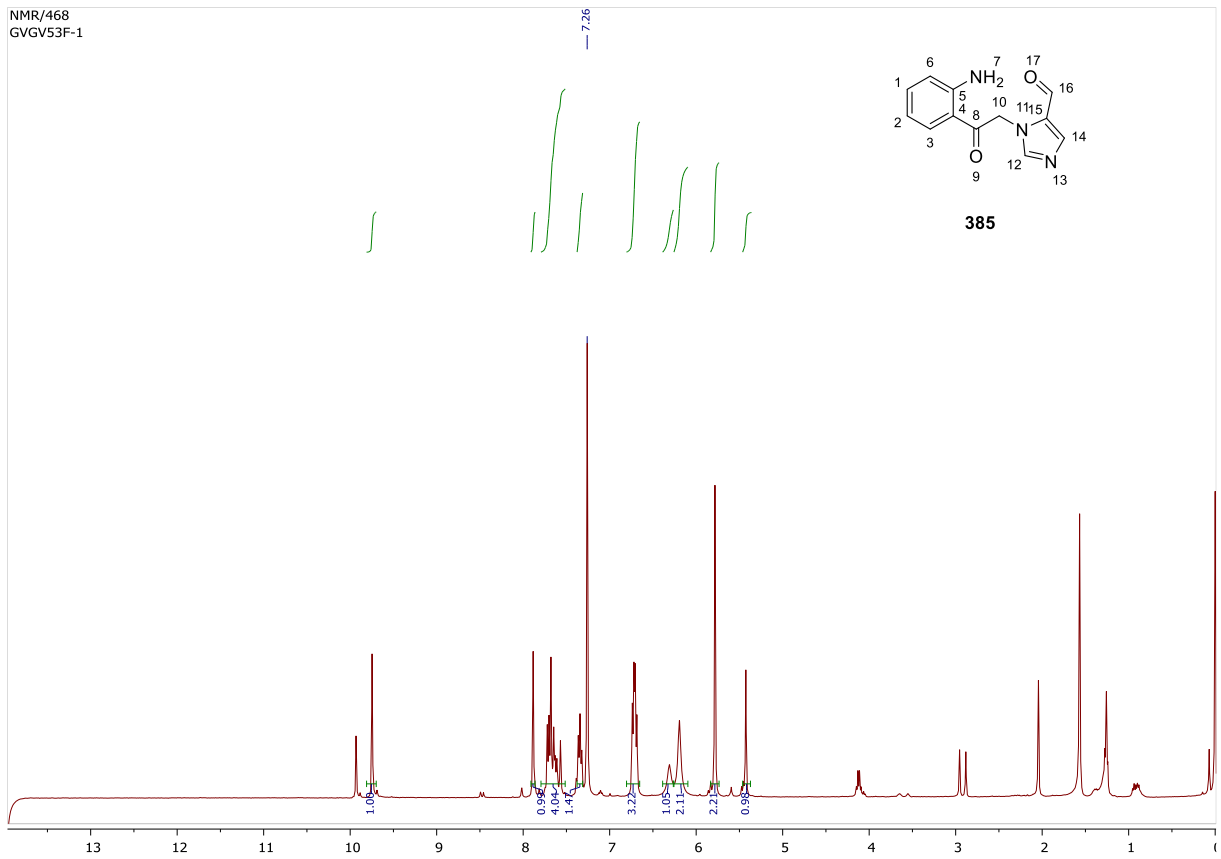


Σε μια δίλαιμη σφαιρική σε παγόλουτρο, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.1 g 0.4671 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0.1 g 0.7235 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα 1H-ιμιδαζολο-5-καρβαλδεΐδης **359** (0.0448 g 0.4662 mmol), σε 2 mL άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο, η 1H-ιμιδαζολο-5-καρβαλδεΐδης **359** αποστάχθηκε λίγο πριν την χρήση της. Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα υποκίτρινο αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυοφάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ ελαιώδες υπόλειμμα Το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **385** ως άμορφο καφέ στερεό.

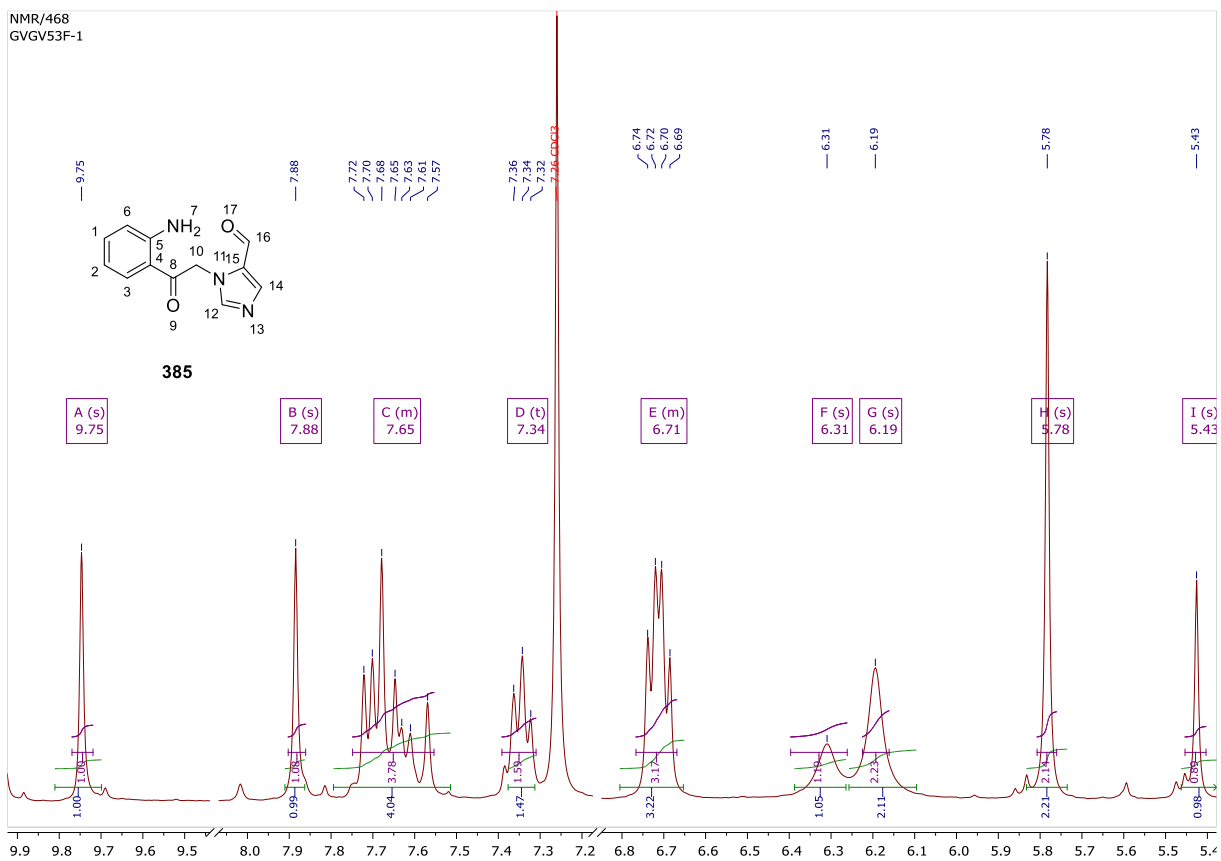
Απόδοση: 46.6 % (0.0499 g)

$R_f = 0.53$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H, H-16), 7.88 (s, 1H, H-12), 7.75 – 7.55 (m, 4H), 7.34 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 3H), 6.31 (s, 1H, H-14), 6.19 (s, 2H, H-7,  $\text{NH}_2$ ), 5.78 (s, 2H, H-10,  $\text{CH}_2$ ), 5.43 (s, 1H).



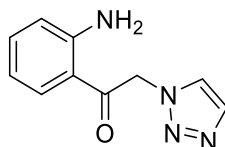
Εικόνα 51. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **385**



Εικόνα 52. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **385** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(1H-1,2,3-τριαζολ-1-υλ)αιθαν-1-όνη

10.12



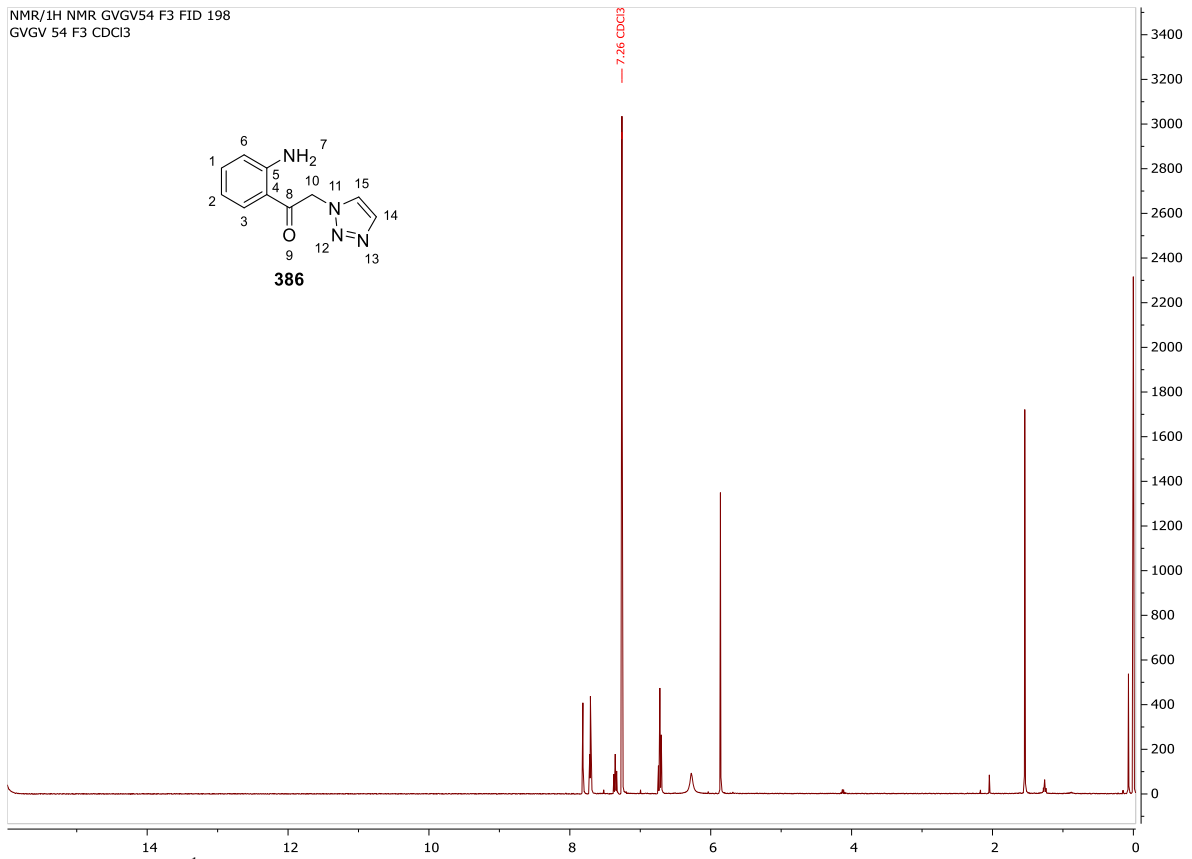
Σε μια δίλαιμη σφαιρική ,υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, σε παγόλουτρο βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.1 g, 0.4671 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0.1 g 0.7235 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα 1,2,3-τριαζόλιο **360** (0.0322 g 0.4807 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα ερυθρό αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από 3×10 mL οξικού αιθυλεστέρα, οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο , στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο . Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ ελαιώδες υπόλειμμα Το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **386** ως άμορφο κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 70.4 % (0.066 g)

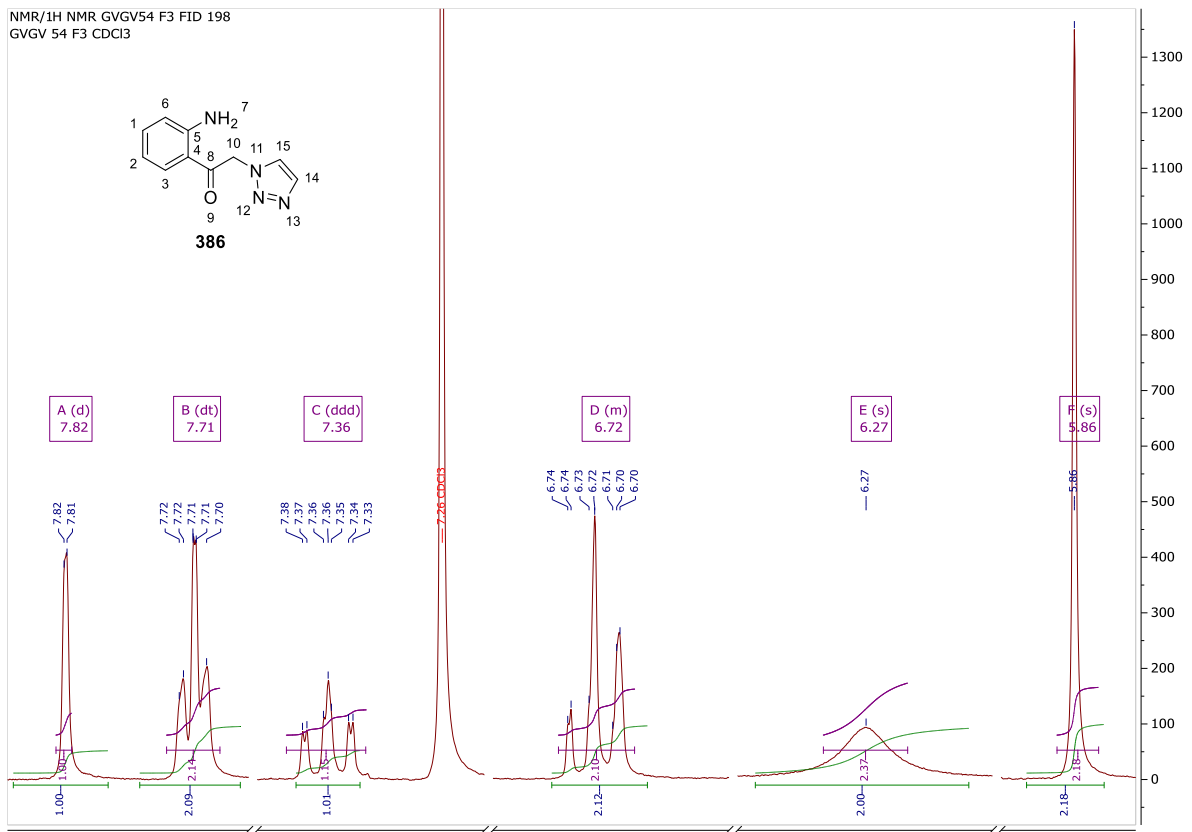
$R_f = 0.11$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

Σ.Τ. : 120 °C

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H, H-3), 7.72-7.70 (m,  $J = 4.5, 2.4$  Hz, 2H), 7.36 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 2H,), 6.27 (s, 2H, H-7), 5.86 (s, 2H, H-10,CH<sub>2</sub>).

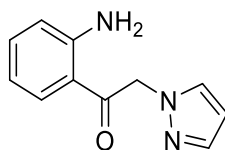


Εικόνα 53 Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **386**



Εικόνα 54. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **386** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-(1H-πυραζολ-1-υλο)αιθαν-1-όνη



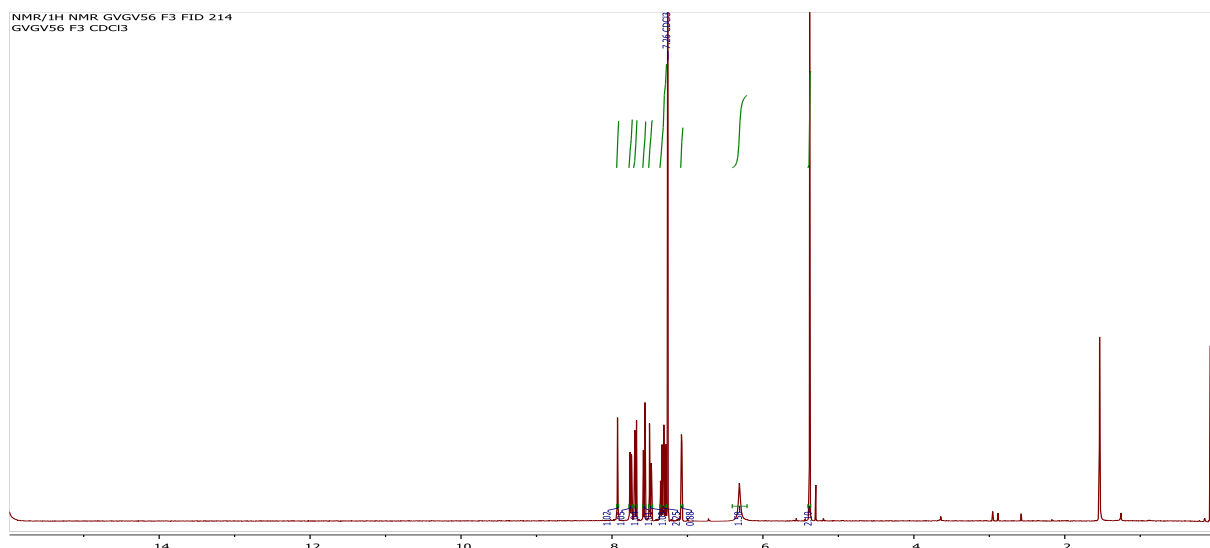
10.13

Σε μια δίλιμη σφαιρική ,υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, σε παγόλουτρο βρίσκεται διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.11 g, 0.5138 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0.11 g 0.7959 mmol σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα (0.035 g, 0.5141 mmol) 1H-πυραζόλιο **362**, σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα ερυθρό αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυοφάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο , στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο . Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ ελαιώδες υπόλειμμα Το στερεό υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **387** ως άμορφο κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 63.8 % (0.066 g)

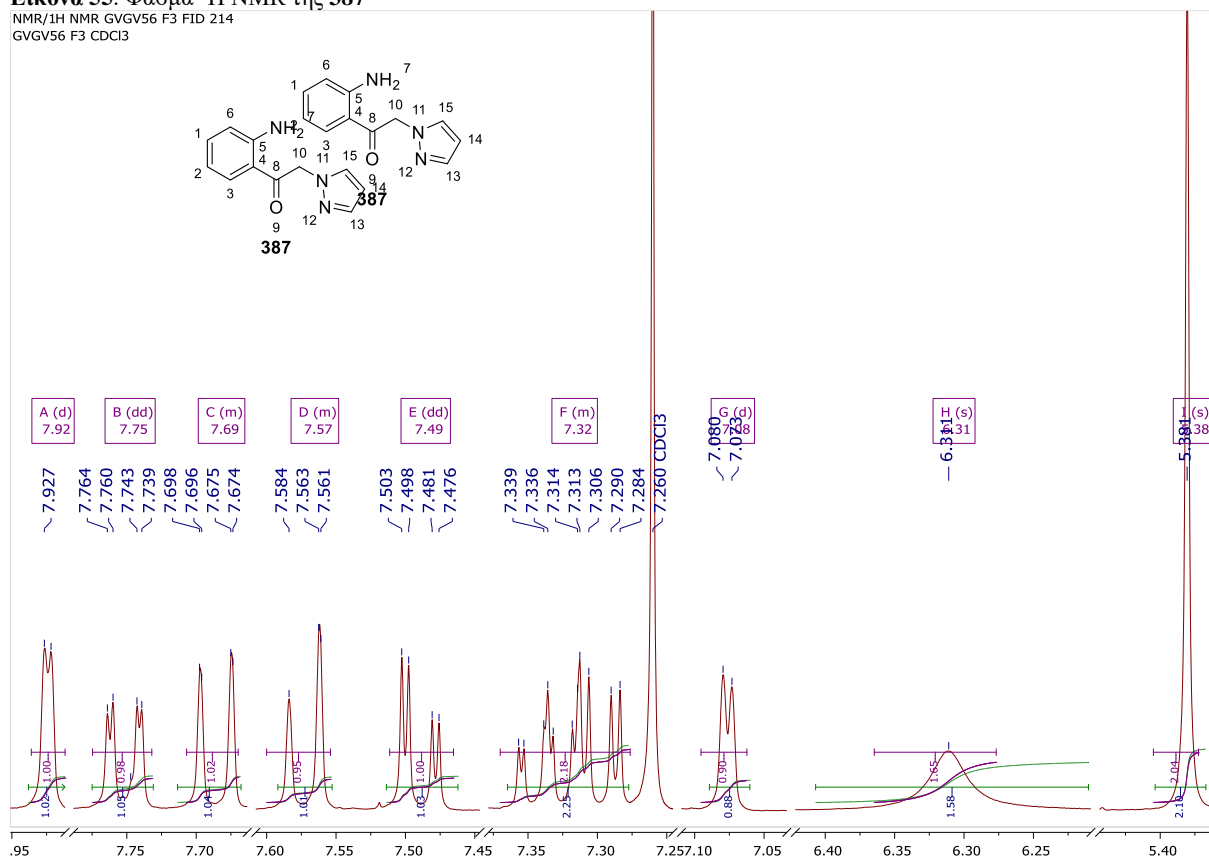
$R_f = 0.51$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-3), 7.75 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.31 (s, 2H, H-7), 5.38 (s, 2H, H-10,  $\text{CH}_2$ ).



**Εικόνα 55.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **387**

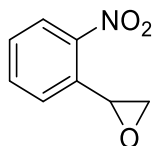
NMR/ $^1\text{H}$  NMR GVG56 F3 FID 214  
GVG56 F3 CDCl<sub>3</sub>



**Εικόνα 56.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **387** (Μεγέθυνση)



## Σύνθεση 2- (2-νιτροφαινυλο) οξιρανίου



10.14

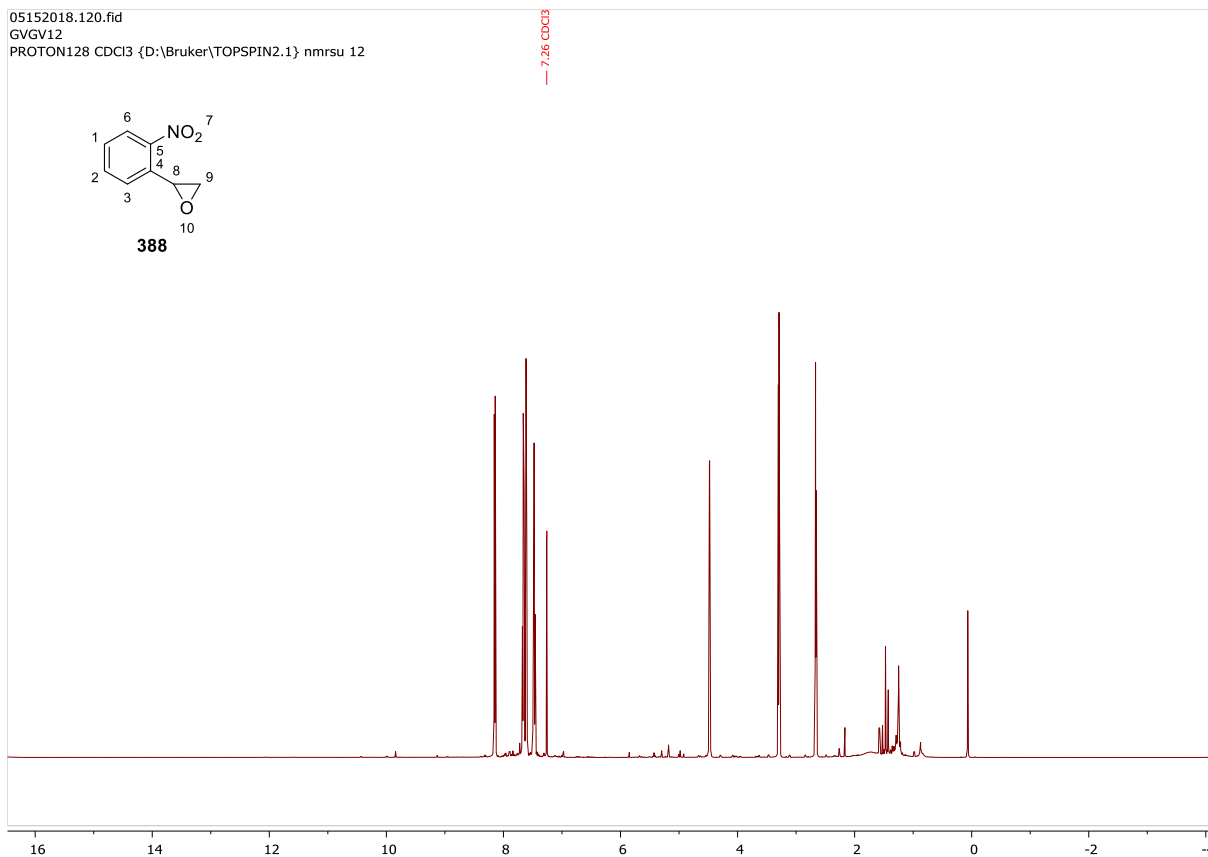
Σε μια δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει ψυχρό διάλυμα 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **339** (0,998 g 0.4089 mmol) σε διοξάνιο (10 mL) (0 °C) προστίθεται σταδιακά, υπό ανάδευση, αιώρημα βοροϋδρίδιου του νατρίου (0.017g, 0.45 mmol) σε ψυχρό νερό ( $\approx 0$  °C) με ρυθμό τέτοιο ώστε η το μείγμα της αντίδραση να μην ξεπεράσει τους 5 °C και παραμένει σε αυτό το εύρος για 1 ώρα, στην συνέχεια αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Μετά το πέρας της μισής ώρας στο μείγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 0.5 N (1 mL), οπότε και παρατηρήθηκε απότομη αλλαγή χρώματος σε σκούρο κόκκινο και σταδιακά μετατροπή σε ανοιχτό πράσινο και αφέθηκε σε ανάδευση για 15 λεπτά. Στην συνέχεια ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίστηκε από διαιθυλαιθέρα (5×5 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **388** ως άμορφο λευκό στερεό.

Απόδοση: 50 % (0.034 g)

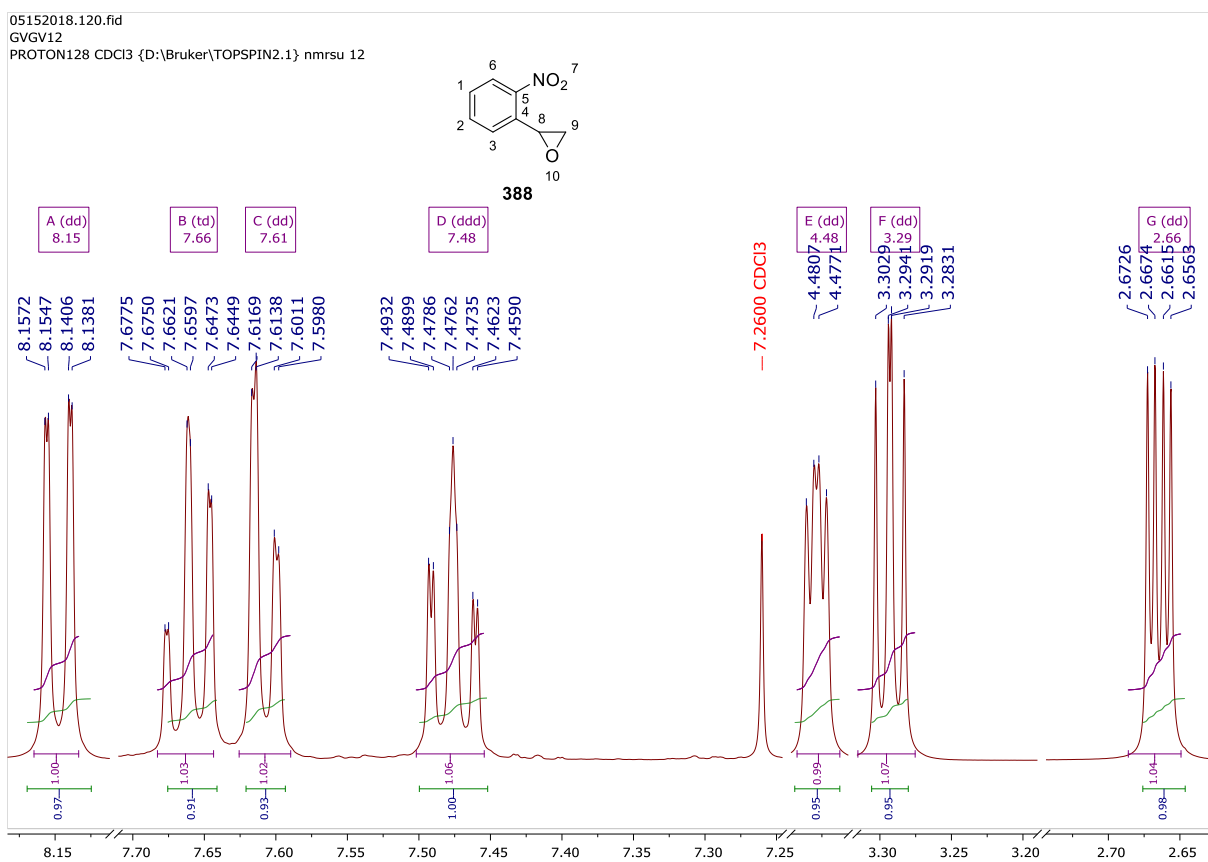
$R_f = 0.46$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. : 25 °C

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H, H-6), 7.66 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 7.61 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 7.48 (ddd,  $J = 8.6, 7.3, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 4.48 (dd,  $J = 4.4, 2.6$  Hz, 1H, H-8), 3.29 (dd,  $J = 5.5, 4.4$  Hz, 1H, H-9), 2.66 (dd,  $J = 5.6, 2.6$  Hz, 1H, H-9).

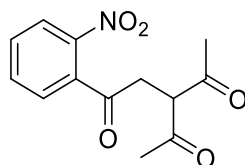


Εικόνα 57. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **388**



Εικόνα 58 Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **387** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 3-ακετυλο-1-(2-νιτροφαινυλο) πεντάνιο-1,4-διόνης



10.15

Σε μια δίλιμη σφαιρική φιάλη βρίσκεται διάλυμα ακετυλοακετόνης **342** (0,1 g, 0.9988 mmol) σε ψυχρή απόλυτη αιθανόλη (1 mL) στο οποίο διάλυμα προστίθεται μεταλλικό νάτριο (30 mg, 1.21 mmol) και αφήνεται να αντιδράσει σε παγόλουτρο για 30 λεπτά. Στην συνέχεια στερεή 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **339** (0,1998 g 0.8187 mmol) προστίθεται στο μείγμα σε μικρές δόσεις και αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου υπό ανάδευση για 3 ημέρες. Τέλος στο μείγμα προστίθενται 10 mL νερού και το προϊόν εξάγεται ως άμορφο στερεό το οποίο ανακρυσταλλώθηκε από θερμή αιθανόλη.

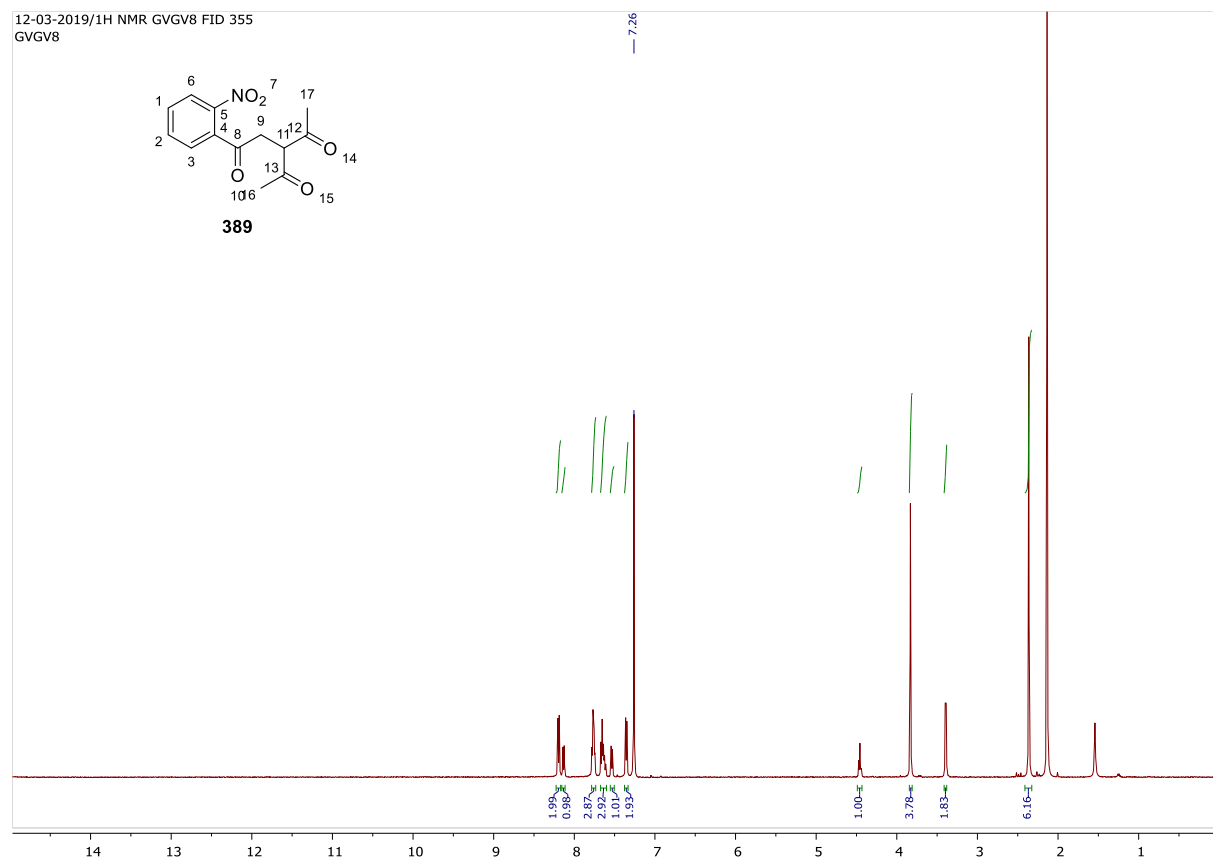
Απόδοση: 36 % (0.095 g)

Rf = 0.12 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. = 116-118 °C (Βιβλιογραφία<sup>109</sup> 146 °C)

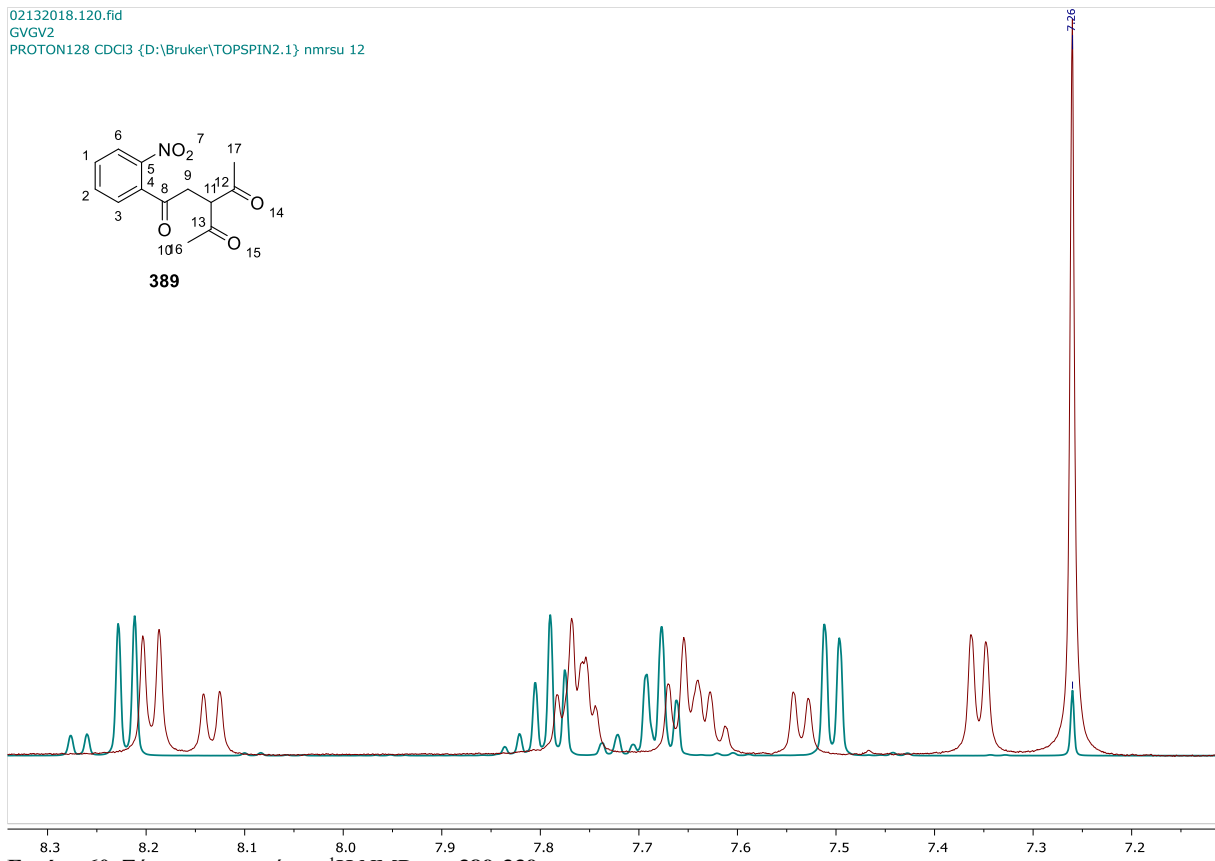
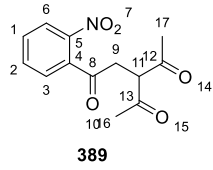
LR-MS (ESI): m/z υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 286.24. Βρέθηκε: 286.

Όπως φαίνεται από το παρακάτω φάσμα υπάρχει και αρχικό σε αναλογία 2/1.



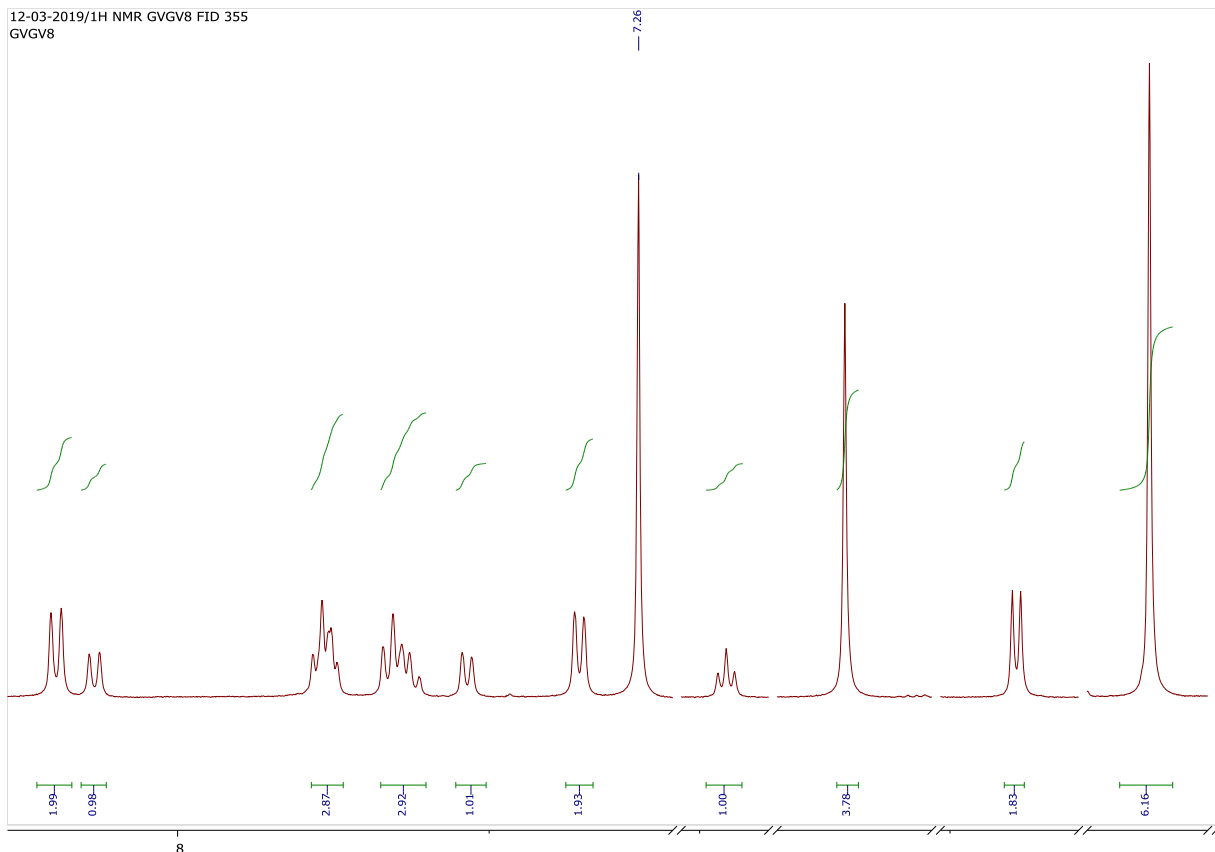
Εικόνα 59. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **389**

02132018.120.fid  
GVGV2  
PROTON128 CDCl3 {D:\Bruker\TOPSPIN2.1} nmr su 12

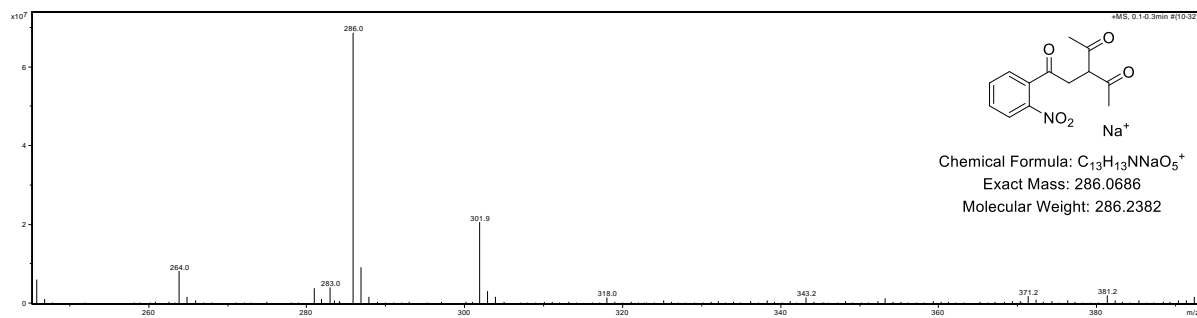


**Εικόνα 60.** Σύγκριση φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR της **389-339**

12-03-2019/1H NMR GVG8 FID 355  
GVGV8

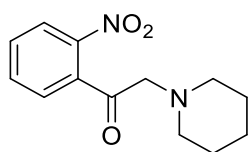


**Εικόνα 61.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **389** (Μεγέθυνση)



**Εικόνα 62.** Φάσμα LR-MS της **389**

Σύνθεση 1- (2-νιτροφαινυλο) -2- (πιπεριδιν-1-υλο) αιθαν-1-όνης



10.16

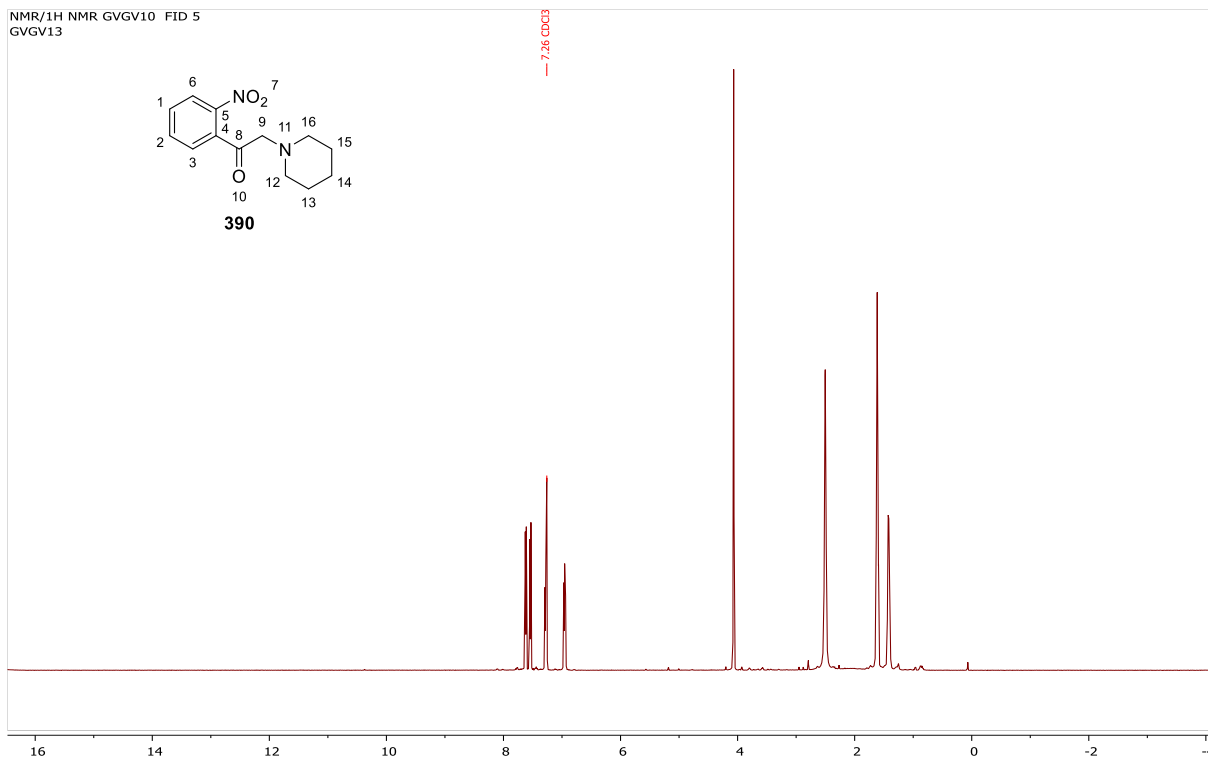
Σε μια δίλιμη σφαιρική σε παγόλουτρο, υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, βρίσκεται διάλυμα 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **339** (0.1 g 0.4671 mmol) και ξηρού ανθρακικού καλίου (0.1 g 0.7235 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Σε αυτό το διάλυμα προστίθεται στάγδην διάλυμα πιπεριδίνης **347** (0.0386 g 0.4533 mmol), σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL). Κατά την προσθήκη και μετά το πέρας της αντίδρασης η εικόνα της αντίδρασης είναι ένα καφέ αιώρημα. Μετά το πέρας της αντίδρασης, 24 ώρες, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ άμορφο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **390** ως άμορφο κίτρινο στερεό.

Απόδοση: 83 % (0.096 g)

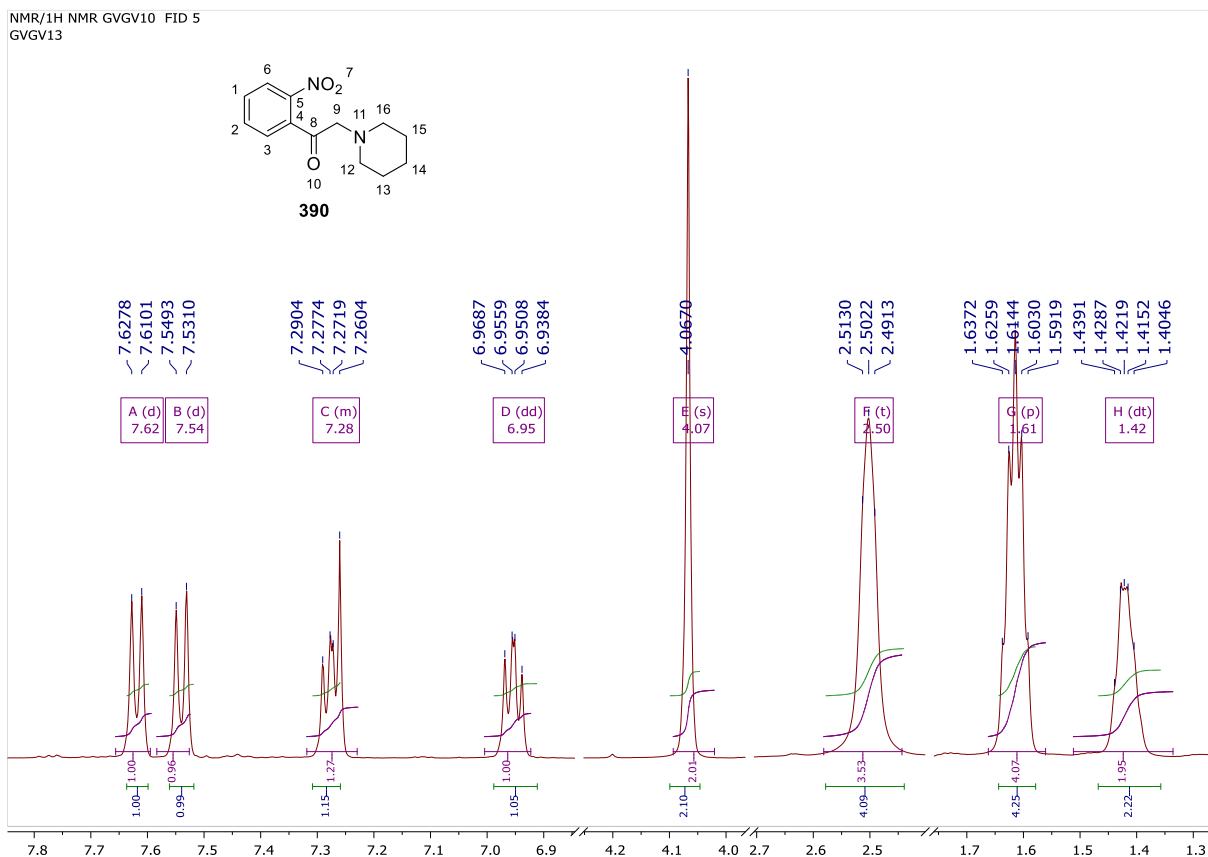
$R_f$  = 0.38 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:2)

Σ.Τ. :130-134 °C

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H-6), 7.54 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, H-3), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 6.95 (dt,  $J$  = 8.9, 6.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H, H-9), 2.50 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 4H, H-12, H-16), 1.61 (p,  $J$  = 5.6 Hz, 4H, H-13, H-15), 1.42 (dt,  $J$  = 8.7, 5.3 Hz, 2H, H-14).

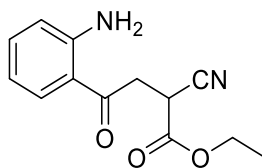


Εικόνα 63. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **390**



Εικόνα 64. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **390** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 4-(2-αμινοφαινυλο)-2-κυανο-4-οξοβουτανοϊκού αιθυλεστέρα



10.17

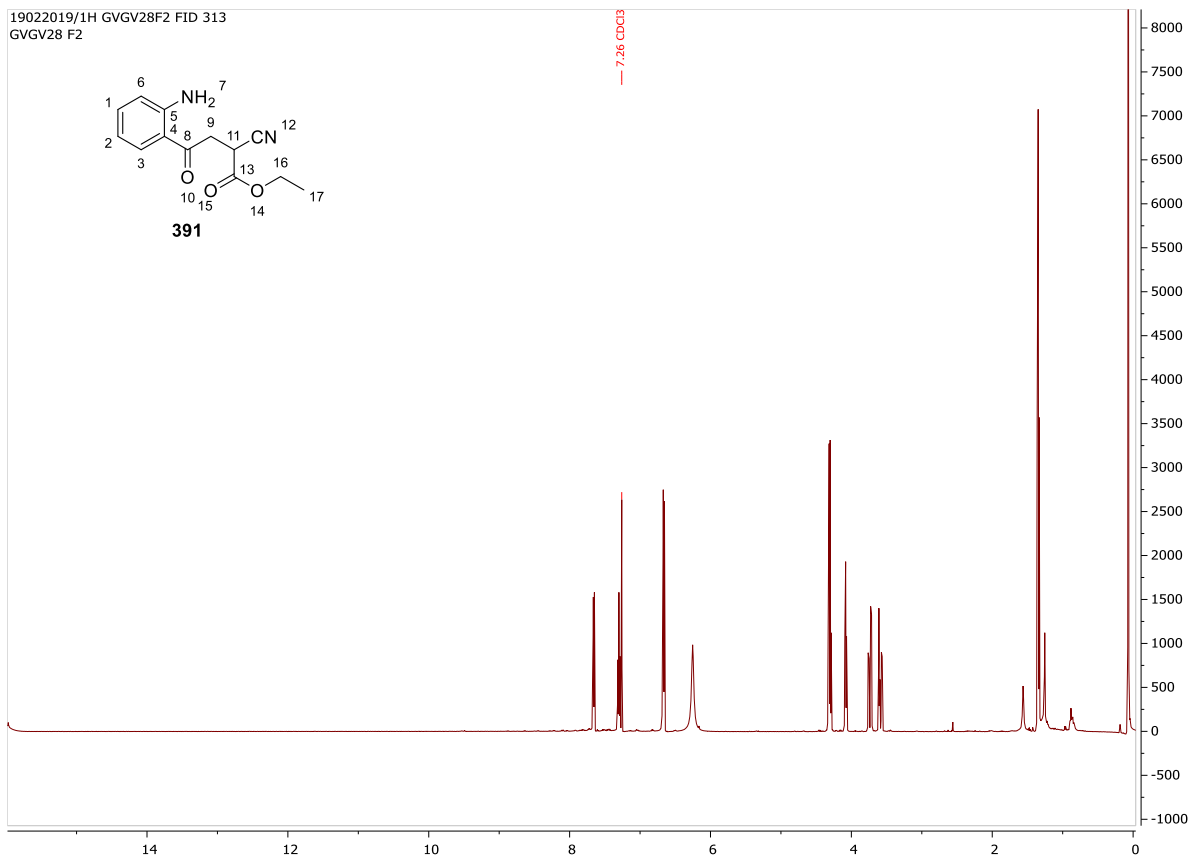
Σε διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (0.2045 g 0.9553 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL) προστίθεται στάγδην στους 0 °C και υπό ανάδευση και σε ατμόσφαιρα αζώτου διάλυμα μετά νατρίου άλατος 1-κυανο-2-αιθοξυ-2-οξοαιθαν-1-ιδίου **344** (0.1465 g 1.0843 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL) και αναδύεται για 24 ώρες, κατά την προσθήκη υπήρξαν πολλές χρωματικές αλλαγές. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο απομακρύνεται με απόσταξη υπό ελαττωμένη πίεση (0,1 torr) στους σε υδατόλουτρο 45 °C μέχρι ξηρού. Στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (10 mL) και οξικός αιθυλεστέρας (10 mL) και το ετερογενές μείγμα αναδεύτηκε έως την πλήρη διαλυτοποίηση όλων των στερεών. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η υδατική εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το καφέ άμορφο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν καφε-κόκκινο στερεό.

Απόδοση: 6 % (0.0141 g)

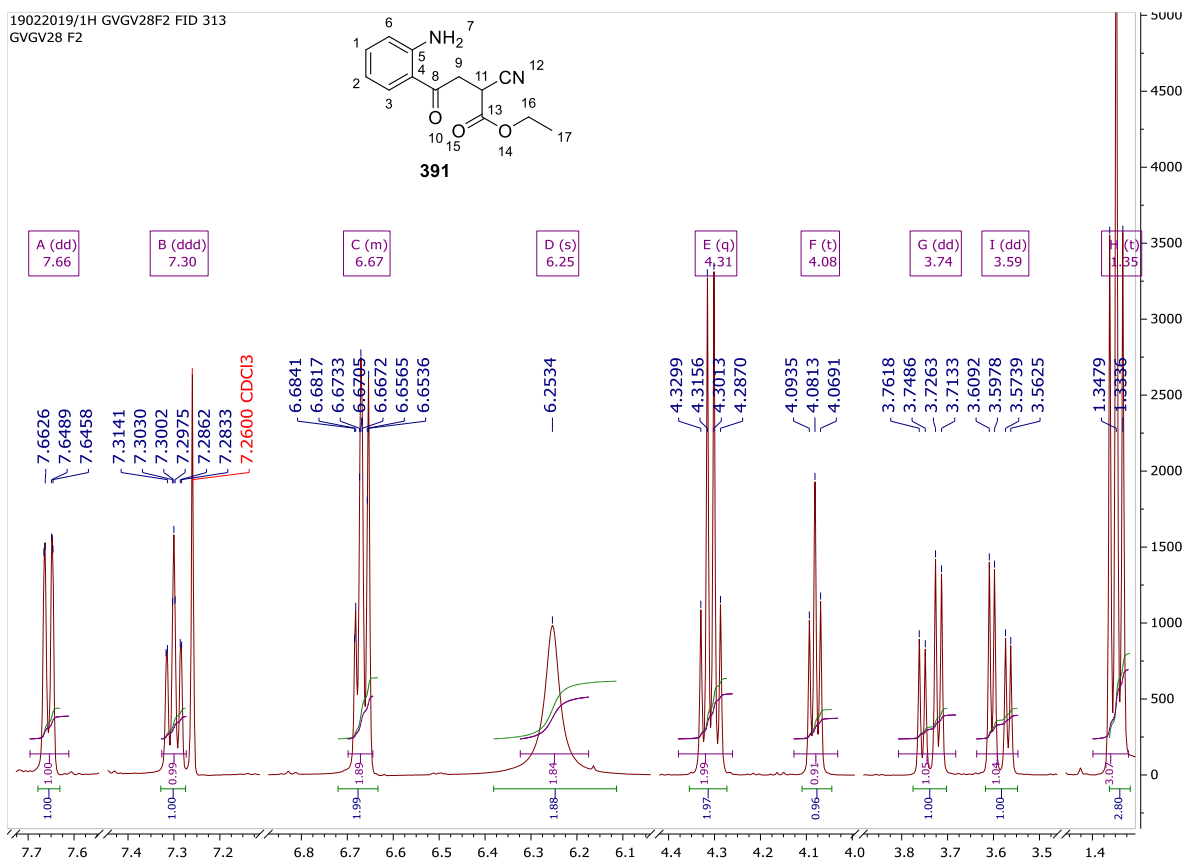
$R_f = 0.54$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 7.30 (ddd,  $J = 8.5, 7.1, 1.5$  Hz, 1H, H-1), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 6.25 (s, 2H, H-7,  $\text{NH}_2$ ), 4.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-16,  $\text{CH}_2$ ), 4.08 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H-11, CH), 3.74 (dd,  $J = 17.7, 6.6$  Hz, 1H, H-9), 3.59 (dd,  $J = 17.7, 5.7$  Hz, 1H, H-9), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-17,  $\text{CH}_3$ ).





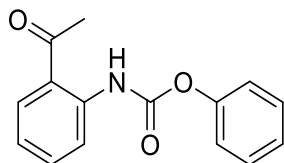
Εικόνα 65. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **391**



Εικόνα 66. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **391** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 2-ακετυλοφαινυλο καρβαμικού φαινυλεστέρα

10.18



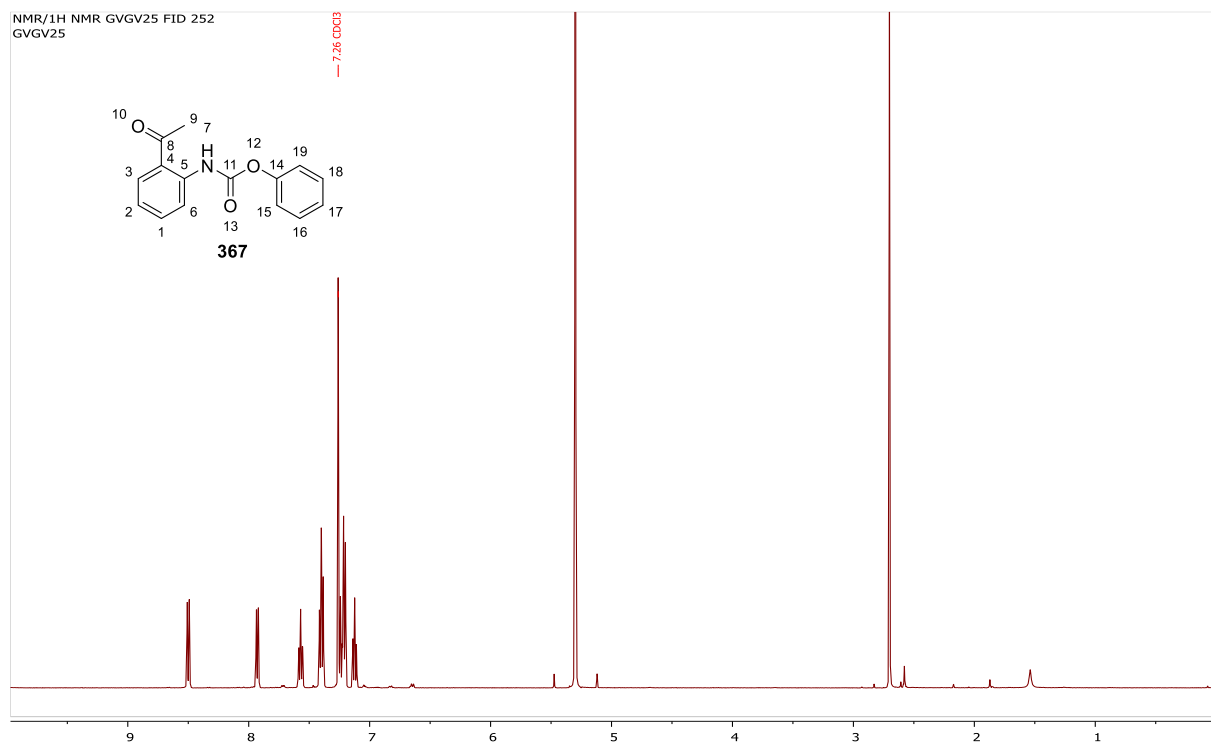
Σε διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλο) αιθαν-1-όνη **365** (0.1983 g, 1.467 mmol) και κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (περίσσια) σε τετραϋδροφουράνιο /H<sub>2</sub>O (10mL) (4/1) προστίθεται στάγδην διάλυμα χλωρομυρμηκικού φαινυλίου **366** (0.1856 g, 1.1854 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (5 mL) υπό ανάδευση και ψύξη, ολόκληρη η συσκευή πρέπει να είναι ψυχρή για να αποφευχθεί η διάσπαση του **366**. Μετά από 2 ώρες η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί και ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίστηκε από διχλωρομεθάνιο (3×10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υποκίτρινο υπόλειμά ανακρυσταλλώνεται με ανακρυστάλλωση 2 διαλυτών (οξικός : εξάνιο) και παραλαμβάνεται το προϊόν **367** ως υποκίτρινη κρύσταλλοι.

Απόδοση: 53 % (0.198 g)

R<sub>f</sub> = 0.31 (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:4)

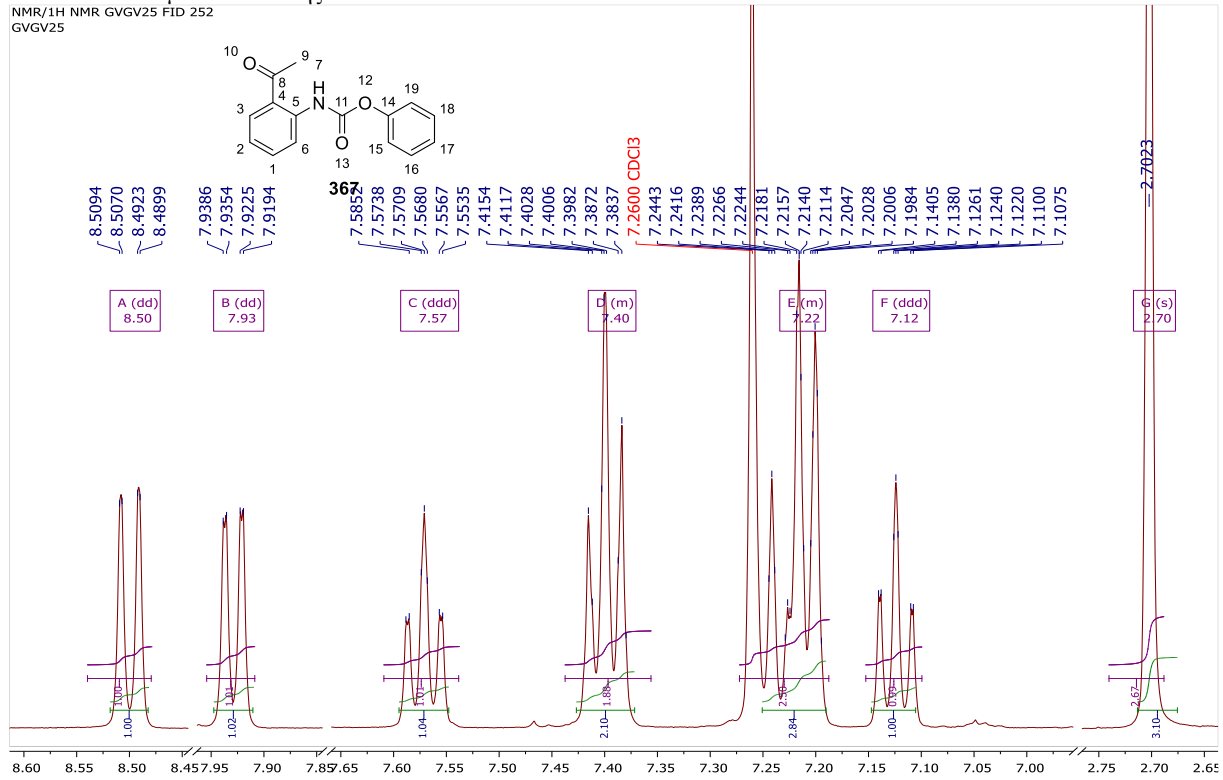
Σ.Τ. = 85-86 °C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα και εξάνιο)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.93 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.57 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.12 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H, H-9).



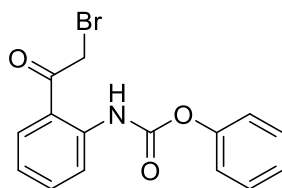
**Εικόνα 67. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της 367**

NMR/1H NMR GVG25 FID 252  
GVGV25



**Εικόνα 68. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της 367 (Μεγέθυνση)**

## Σύνθεση 2- (2-βρωμοακετυλοφαινυλο) καρβαμικού φαινυλαιστέρα



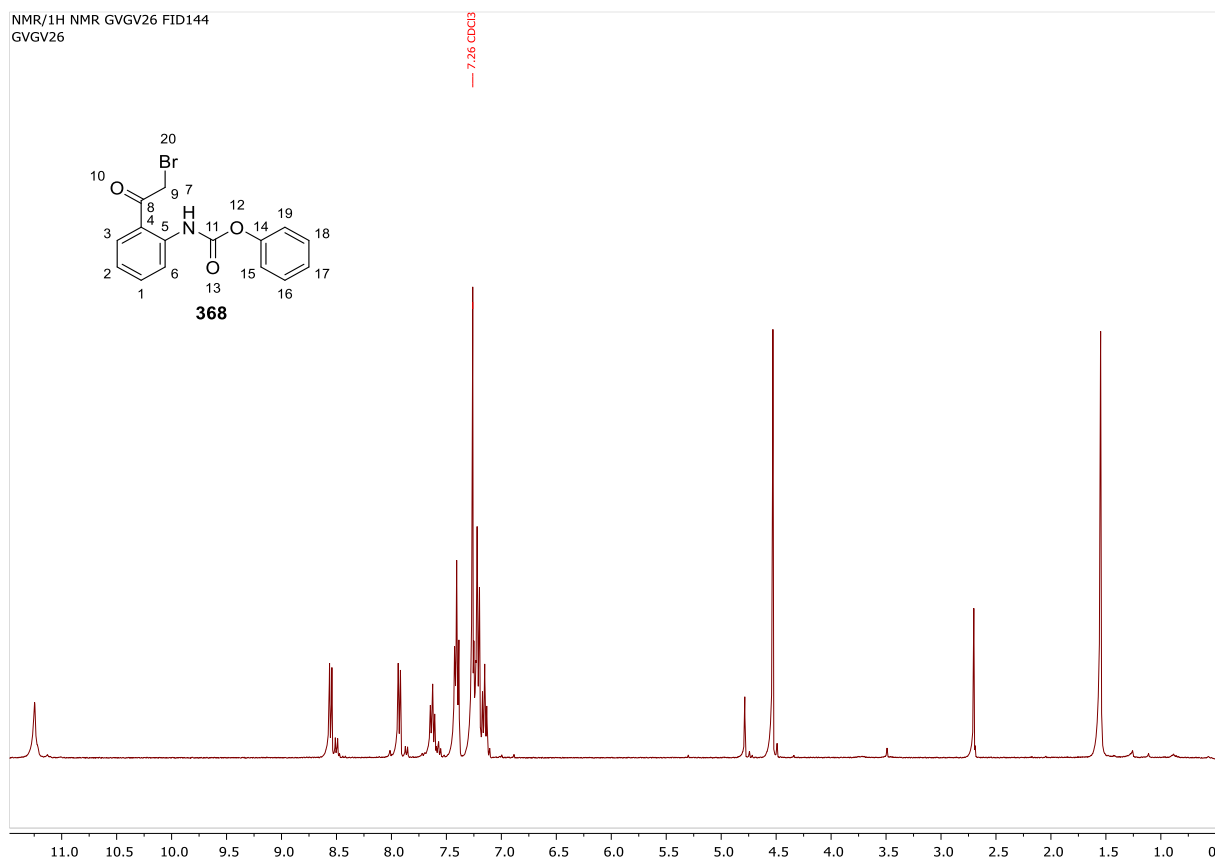
10.19

Σε ένα γουδί προστέθηκαν ο 2-ακετυλοφαινυλο καρβαμικός φαινυλεστέρας **367** (0,099 g 0.3878 mmol), *N*-βρωμοσουλκινιμίδιο (0.066 g 0.37 mmol) και καταλυτική ποσότητα πάρα τουλουόλο σουλφονικού οξέος (0,008 g, 0.046 mmol). Τα συστατικά ομογενοποιήθηκαν και θερμάνθηκαν έως την τήξη του μείγματος, μετά από περεταίρω ομογενοποίηση, στο μείγμα προστέθηκε οξικός αιθυλαιστέρας (10 mL) και νερό (10 mL), το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλαιστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινο ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **368**

Απόδοση: Ασταθές

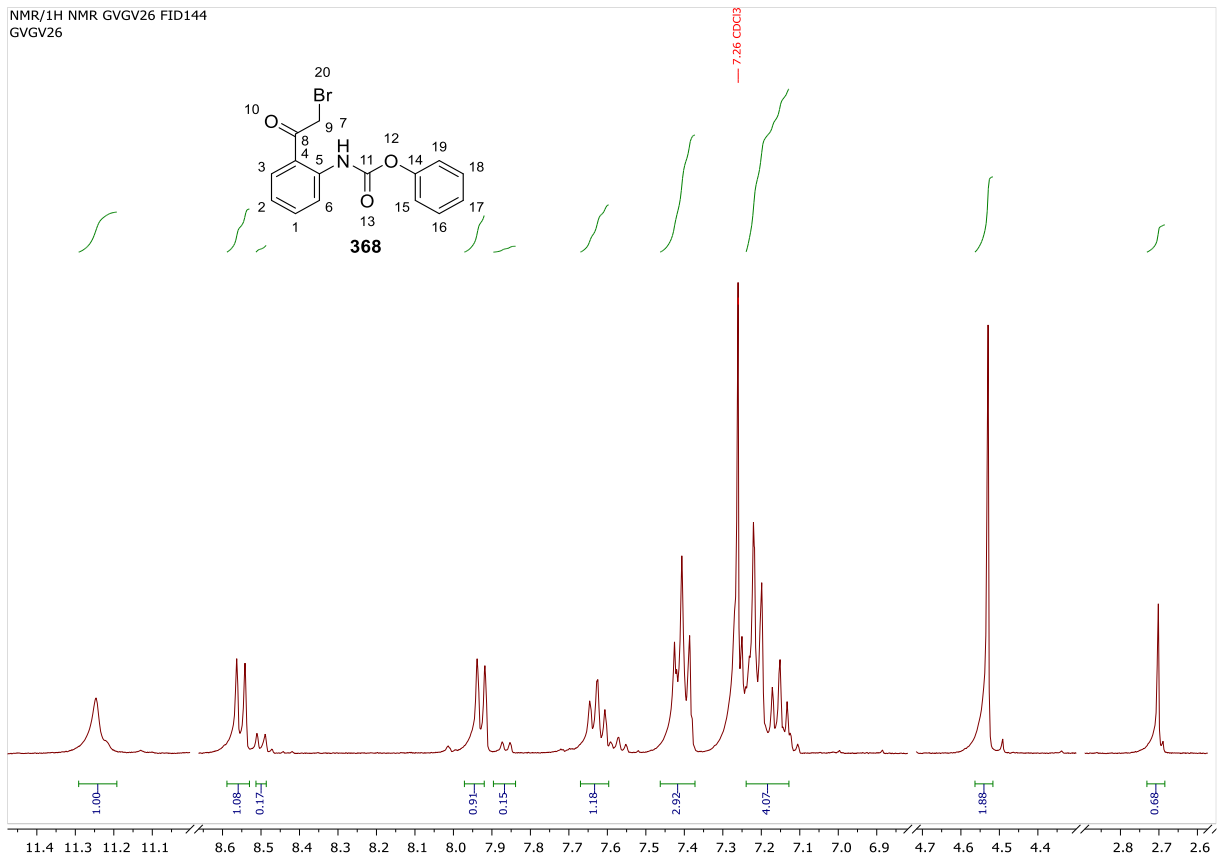
$R_f = 0.42$  (οξικό αιθυλαιστέρα/εξάνιο, 1:4)

LR-MS (ESI):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $C_{15}H_{12}BrNO_3 [M+Na]^+$ : 357.16. Βρέθηκε: 357.9

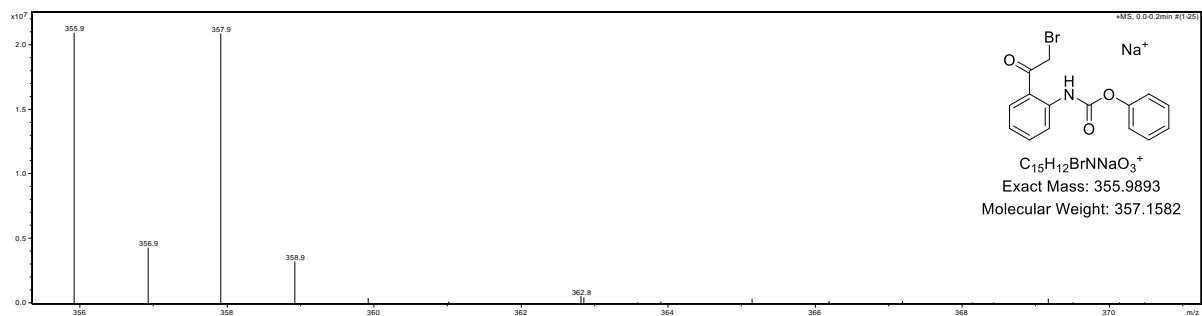
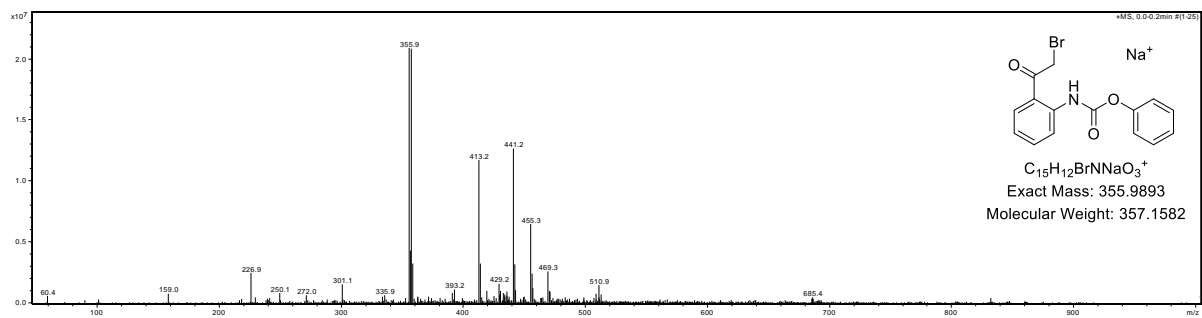


Εικόνα 69. Φάσμα  $^1H$  NMR της **368**

NMR/1H NMR GVG26 FID144  
GVGV26

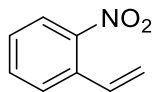


Εικόνα 70. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της 368 (Μεγέθυνση)



Εικόνα 71. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της 368 (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο



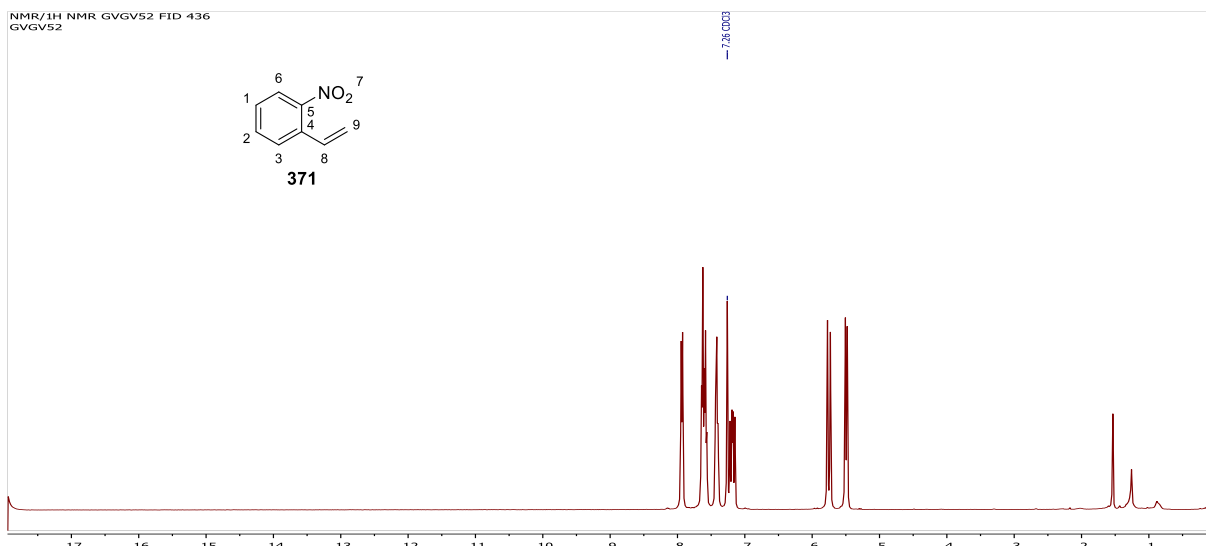
10.20

Σε αιώρημα βρωμο (μεθυλο) τριφαινυλο-λ<sup>5</sup>-φωσφανίου (31.7349 g, 88.83 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουρανίο (25 mL) προστίθεται στάγδην στους -78 °C διάλυμα δις (τριμεθυλοσιλυλο) αμίδιο του καλίου σε άνυδρο τετραϋδροφουρανίο (17,7213 g, 88.83 mmol) (20% V/W). Μετά από ανάδευση για 2 ώρες, το διάλυμα 2-νιτρο-βενζαλδεΐδης **370** (8.95 g 59.224 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουρανίο (50 mL) προστίθεται στάγδην στους -78 °C και μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, κατά αυτό το διάστημα το μείγμα από λευκό αιώρημα έγινε έντονα πορφυρό στην συνέχεια κόκκινο, μπλέ και εν τέλη πράσινο. Η περίεργη αναλογία αυτής της διεργασίας (αλδεΐδη/φωσφάνιο/βάση : 1/1.5/1.5) δεν οφείλεται στην στοιχειομετρία της αντίδρασης αλλά σε δεδομένα από προηγούμενες προσπάθειες στις οποίες η χρήση ποσοτήτων σύμφωνα με τη στοιχειομετρία οδήγησε στην μη κατανάλωση του αρχικού. Μετά την κατανάλωση όλου του αρχικού το μείγμα εξουδετερώθηκε με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου και ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίστηκε με οξικό αιθυλαιστέρα (10×50 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θεϊκό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **371** ως ένα κίτρινο έλαιο<sup>106</sup>. Από την αντίδραση επίσης απομονώθηκε και τακτοποιήθηκε το γνωστό παραπροϊόν της Wittig τριφαινυλοφωσφοξίδιο και στην σε μια προσπάθεια όπου χρησιμοποιήθηκε υδρίδιο του νατρίου ως βάση απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε το προϊόν της αναγωγής της 2-νιτρο-βενζαλδεΐδης **371**, ή (2-νιτροφαινυλ) μεθανόλη **372** στην περίπτωση που ως βάση χρησιμοποιηθεί υδρίδιο του νατρίου.

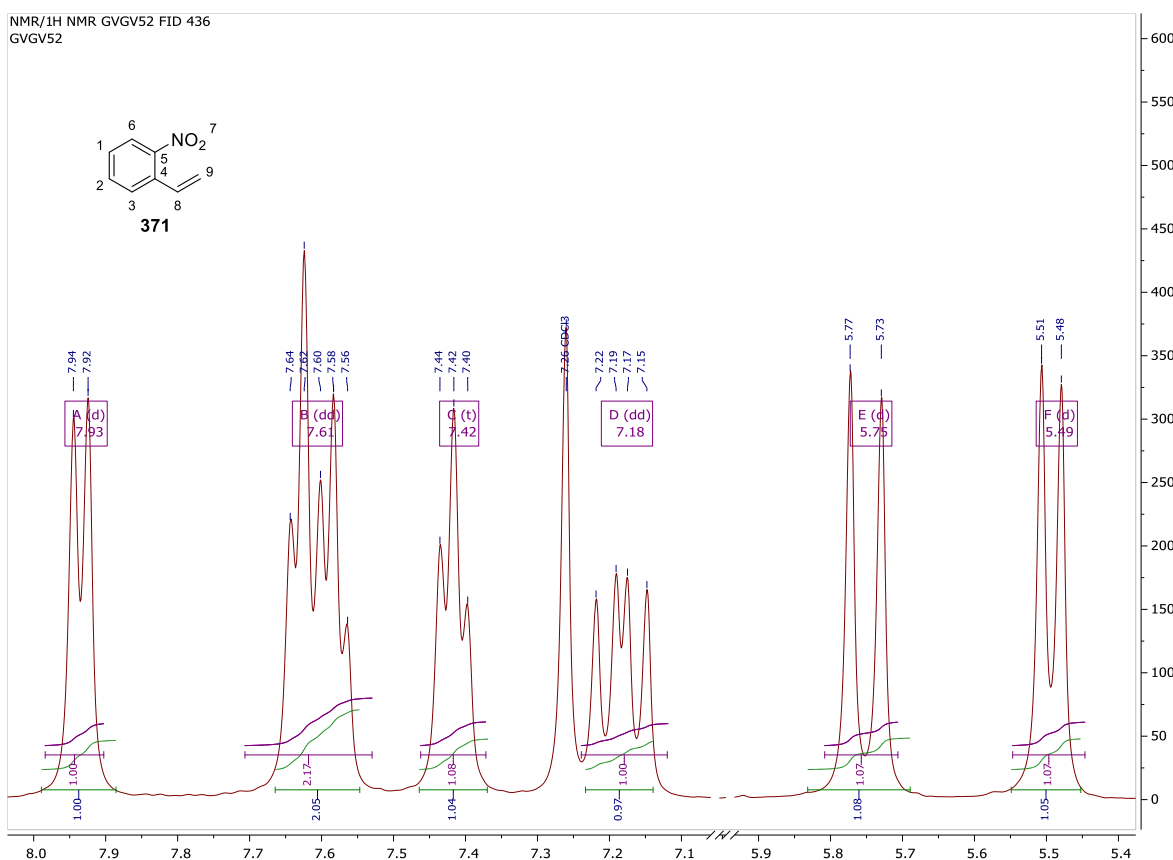
Απόδοση: 76 % (6.7132 g)

$R_f = 0.74$  (οξικό αιθυλαιστέρα/εξάνιο, 1:1)

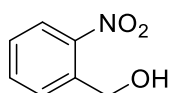
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-6), 7.64-7.58 (m, 2H, H-8), 7.42 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-2), 7.18 (dd,  $J = 17.3, 11.0$  Hz, 1H, H-8, CH<sub>2</sub>), 5.75 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H-9), 5.49 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-9).



Εικόνα 72. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 371

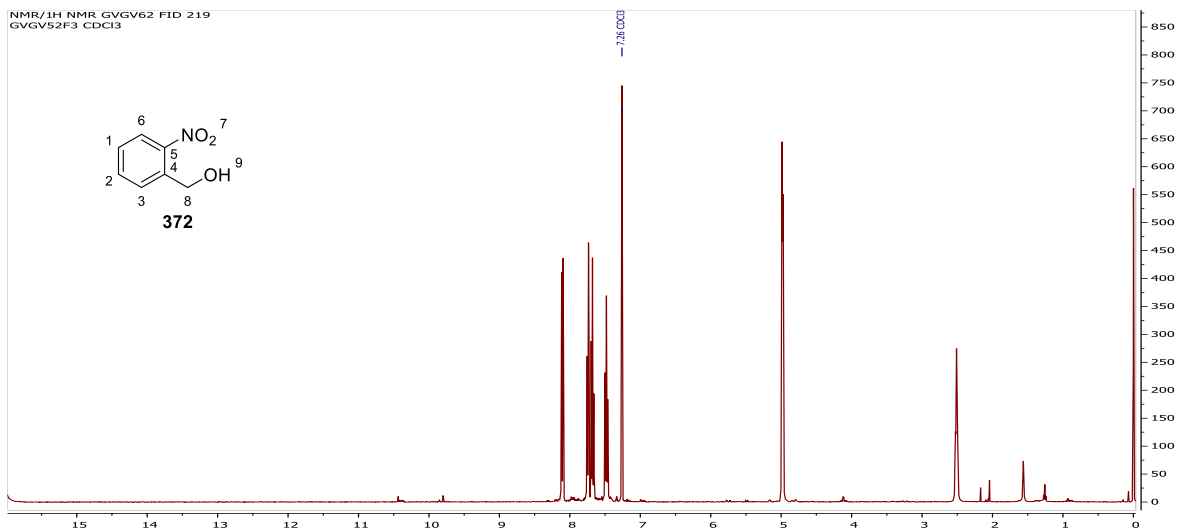


Εικόνα 73. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 371 (Μεγέθυνση)

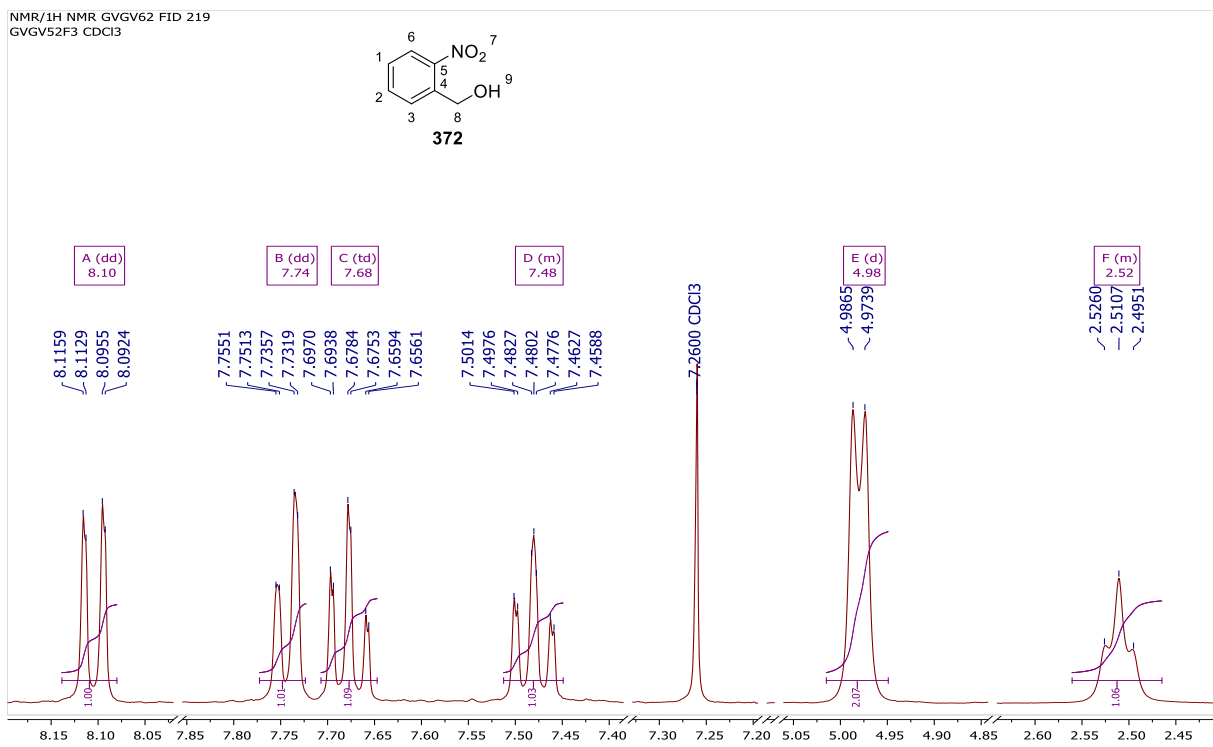


Σ.Τ.: 69-72 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.68 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 4.98 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 1H).



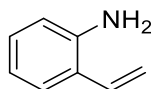
Εικόνα 74. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 372



Εικόνα 75. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 372 (Μεγέθυνση)



## Σύνθεση 2-βινυλοανιλίνης

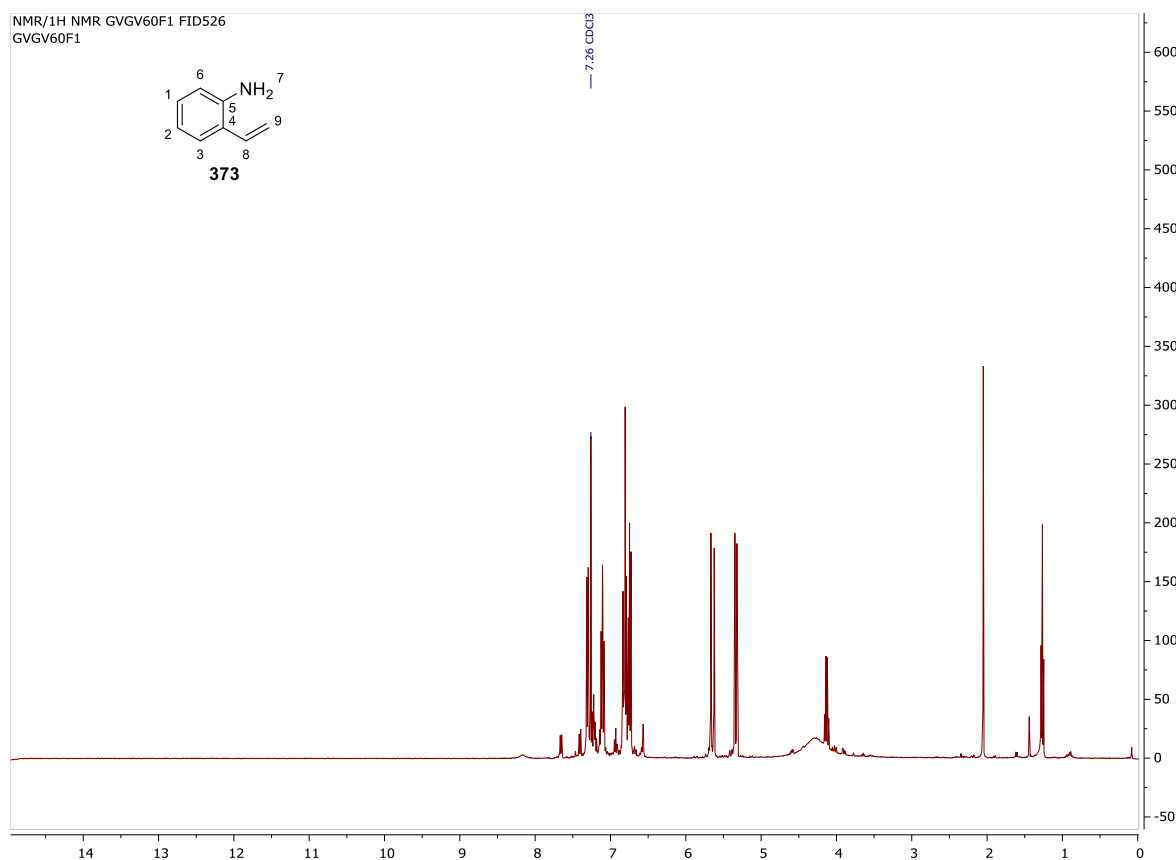


10.24 Σε ένα διάλυμα 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο **371** (0,1 g 0.6704 mmol) σε παγόμορφο οξικό οξύ (4 mL) προστίθεται υπό ανάδευση σταδιακά σκόνη ψευδαργύρου (0.25 g, 3.82 mmol) ώστε η θερμοκρασία να μην ξεπεράσει τους 40 °C. Μετά το πέρας της αντίδρασης το οποίο διαπιστώθηκε με χρωματογραφία λεπτής στήλης ο διαλύτης απομακρύνεται με απόσταξη υπό κενό με υδατόλουτρο 50 °C. Στο υπόλειμμα προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (10 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε με οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL) οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **373** ως ένα αιματέρυθρο έλαιο<sup>106</sup>.

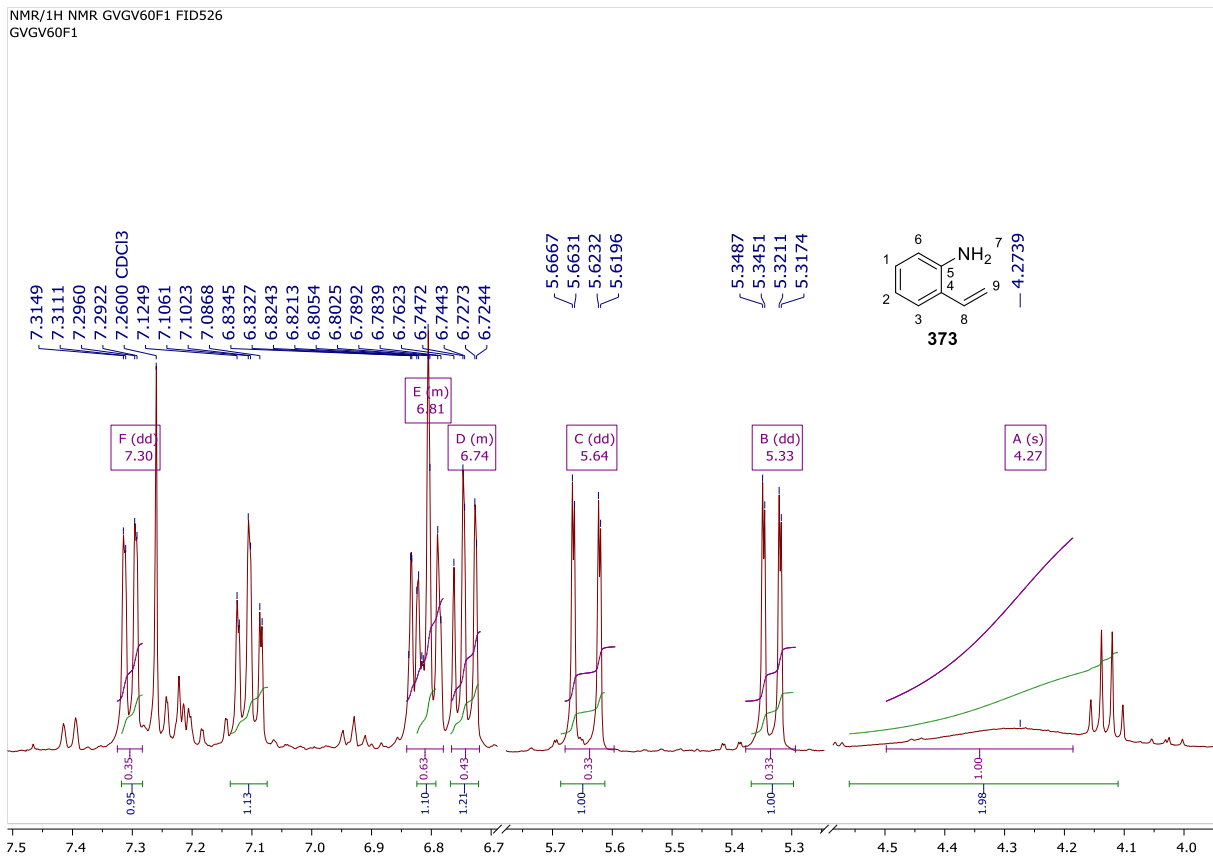
Απόδοση: 77.6 % (0.062 g)

$R_f = 0.82$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30 (dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.77 – 6.72 (m, 1H, H-8), 5.64 (dd,  $J = 17.4, 1.5$  Hz, 1H, H-9), 5.33 (dd,  $J = 11.1, 1.5$  Hz, 1H, H-9), 4.27 (s, 2H, H-7,  $\text{NH}_2$ ).

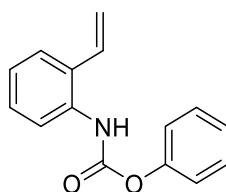


Εικόνα 76. Φάσμα  $^1\text{H NMR}$  της **373** (Μεγέθυνση)



Εικόνα 77. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **373** (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση (2-βινυλοφαινυλο) καρβαμικού φαινυλεστέρα



10.22

Σε διάλυμα 2-βινυλοανιλίνης **373** (0.1 g, 0.6704 mmol) και όξινου ανθρακικού νατρίου (περίσσια) σε τετραϋδροφουράνιο/νερό (4/1) προστίθεται στάγδην διάλυμα χλωρομυρμηκικού φαινυλίου **366** (0.106 g 0.677 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο υπό ανάδευση και ψύξη, ολόκληρη η συσκευή πρέπει να είναι ψυχρή για να αποφευχθεί η διάσπαση του **366**. Μετά από 2 ώρες η αντίδραση είχε ολοκληρωθεί και ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίστηκε με διχλωρομεθανίου (3×10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θεϊκό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υποκίτρινο υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται με ανακρυστάλλωση 2 διαλυτών (οξικός αιθυλεστέρας: εξάνιο) και παραλαμβάνεται το προϊόν **374** ως υποκίτρινη κρύσταλλοι.

Απόδοση: 43 % (0.069 g)

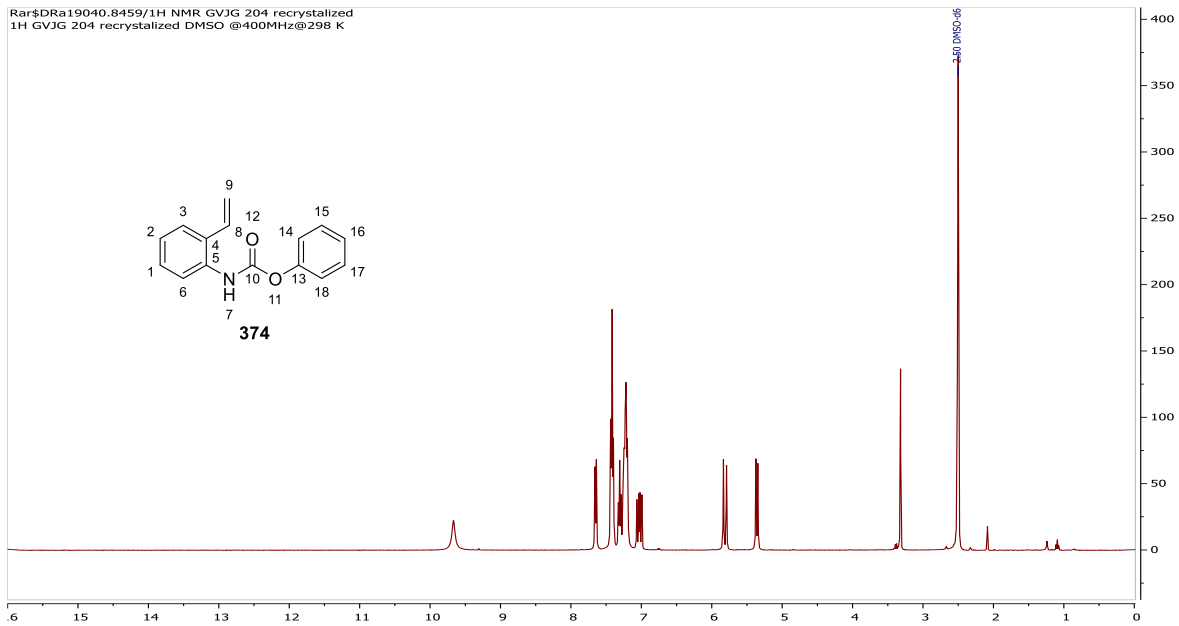
$R_f = 0.82$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

Σ.Τ.: >150 °C

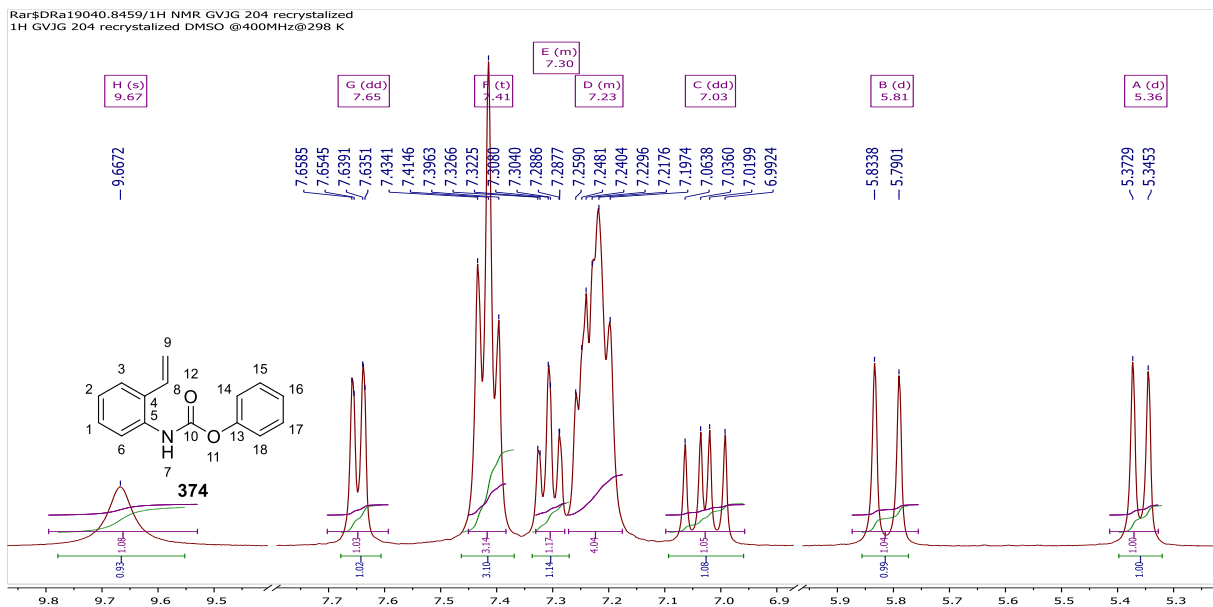
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H, H-7, NH), 7.69 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H, H-6), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 4H), 7.07 (dd,  $J = 17.5, 11.1$  Hz, 1H, H-8, CH), 5.85 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, H-9), 5.40 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  157.28, 132.82, 132.18, 129.33, 128.52, 128.11, 125.80, 123.26, 122.64, 121.84, 118.76, 116.23 (d,  $J = 3.4$  Hz), 115.47, 115.19.

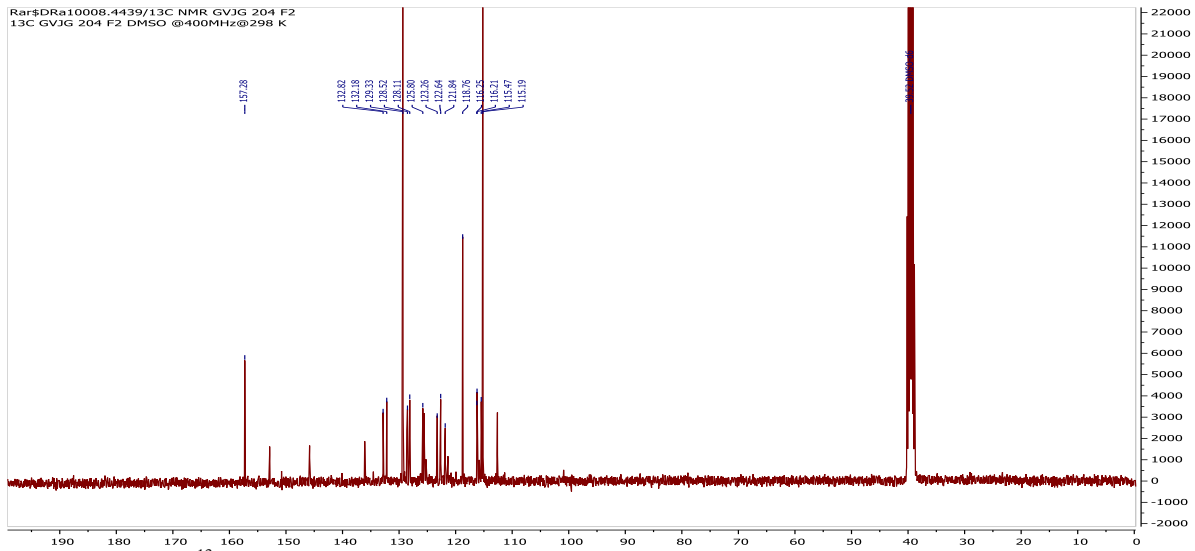
HRMS (FTMS +p ESI full ms [150-2000]):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 262.0844. Βρέθηκε: 262.0835



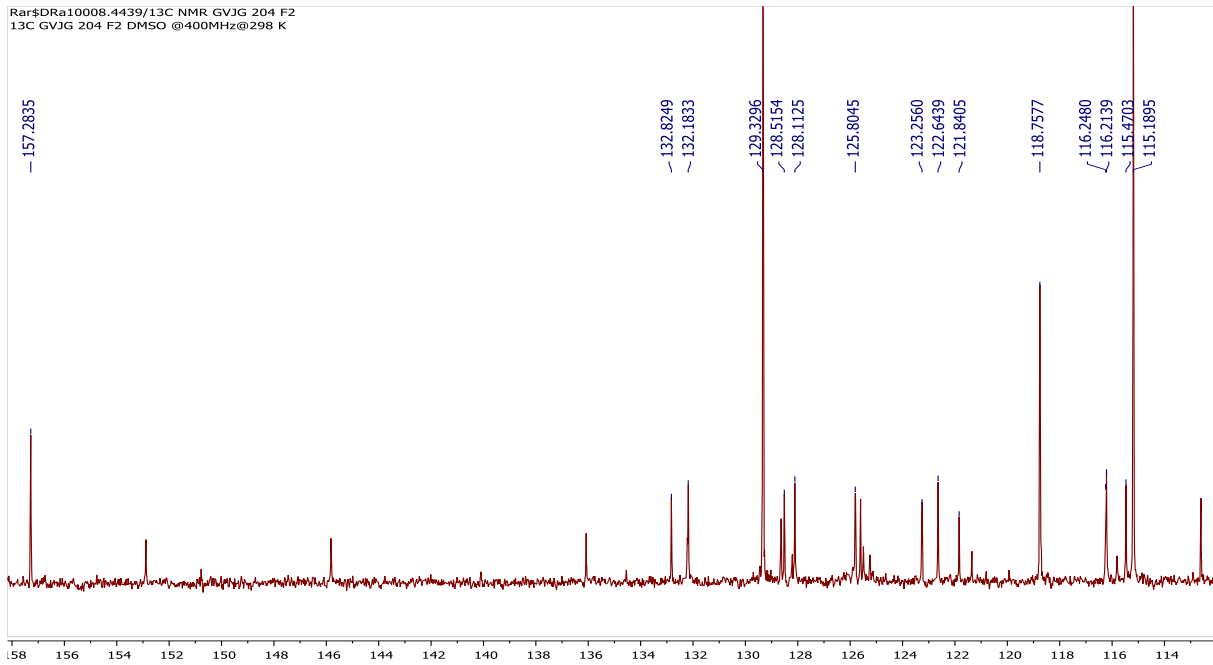
**Εικόνα 78.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **374**



**Εικόνα 79.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **374** (Μεγέθυνση)

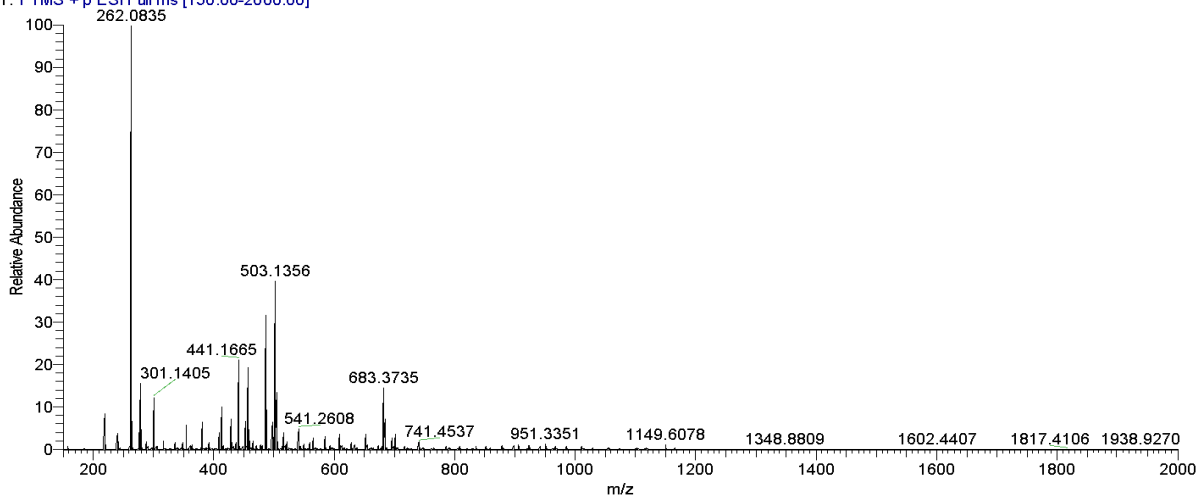


Εικόνα 80. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της 374



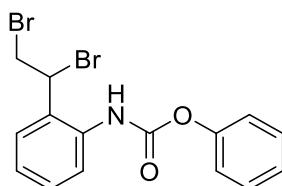
Εικόνα 81. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της 374 (Μεγέθυνση)

GVGV61\_200612160720 #13 RT: 0.17 AV: 1 NL: 2.96E7  
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-2000.00]



## Σύνθεση 2-(1,2-διβρωμοαιθυλο) φαινυλο) καρβαμικού φαινυλεστέρα

10.23



Σε ένα διάλυμα (2-βινυλοφαινυλο) καρβαμικού φαινυλεστέρα **374** (0,1 g, 0.2505 mmol) σε χλωροφόρμιο (4 mL) υπό ανάδευση και σε παγόλουτρο προστίθεται στάγδην μοριακού βρωμίου (0.04 g, 0.25 mmol) σε χλωροφόρμιο (4 mL). Η αντίδραση θεωρείτε ότι έχει ολοκληρωθεί μετά τον πλήρη αποχρωματισμό. Στο μείγμα προστέθηκε διάλυμα θειοθειικού νατρίου και αναδεύτηκε έντονα. Οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν και η οργανική εκπλύθηκε με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, και ξηράνθηκε υπό θειικό νάτριο ( $\text{Na}_2\text{SO}_4(s)$ ). Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **375** ως ένα υποκίτρινο άμορφο στερεό.

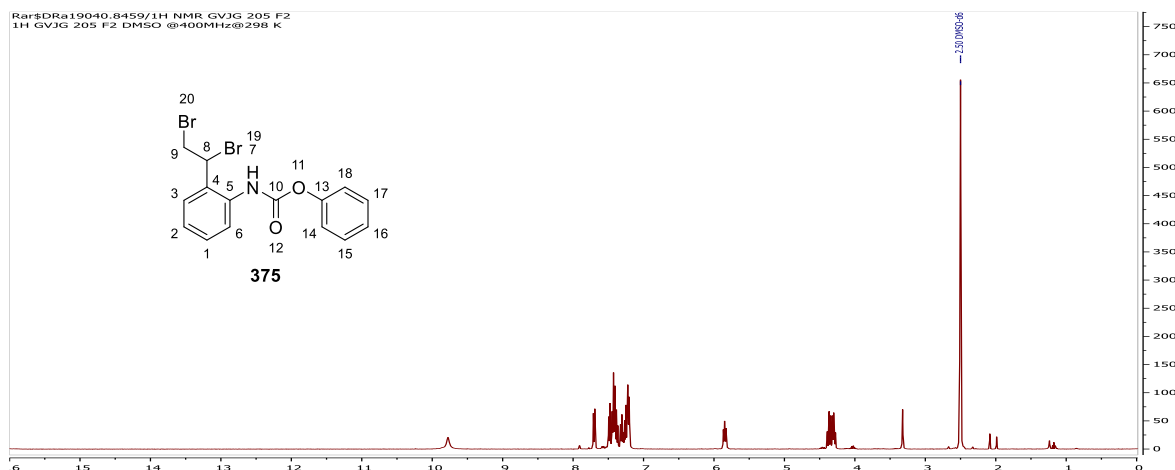
Απόδοση: 83 % (0.0436 g)

Σ.Τ.:  $>150$  °C

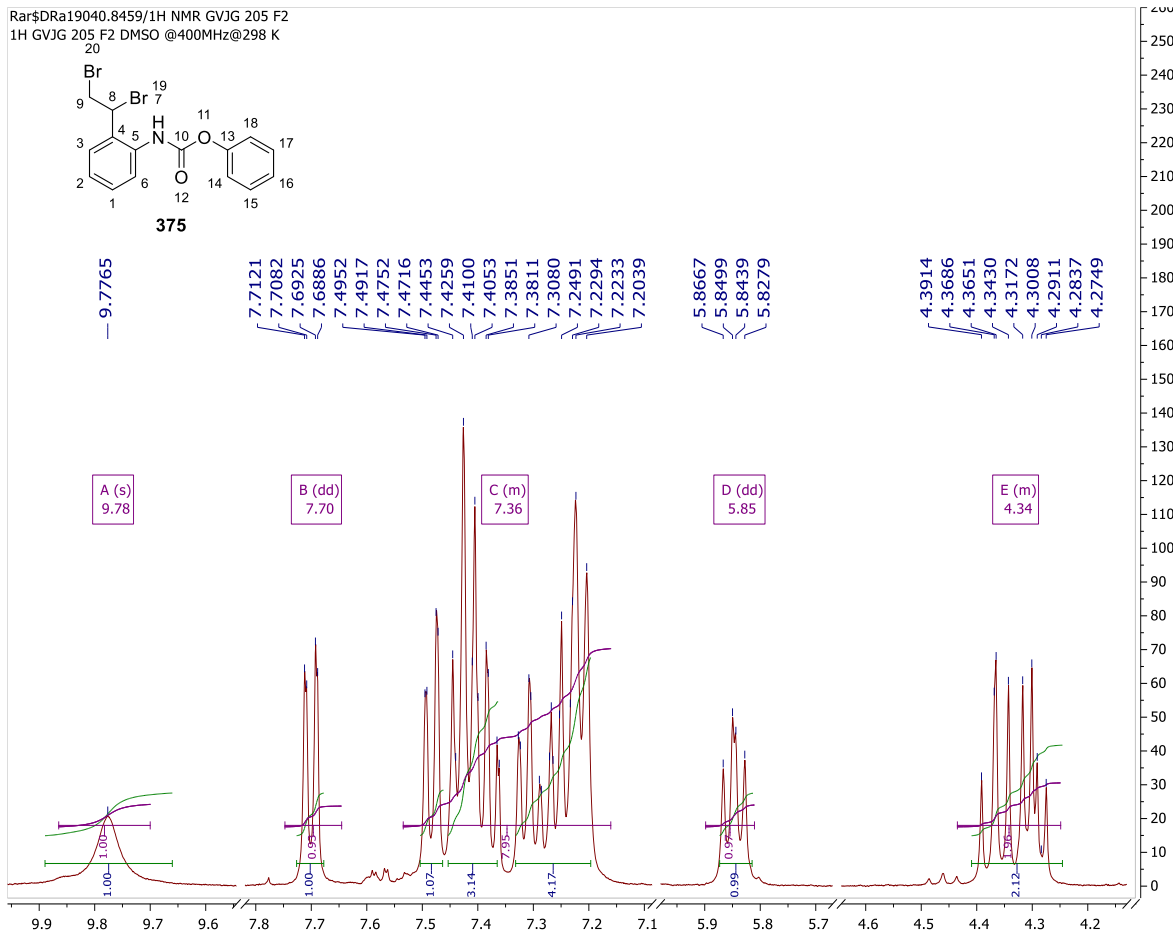
$R_f = 0.82$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H, H-7), 7.70 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H, H-6), 7.53 – 7.16 (m, 8H), 5.85 (dd,  $J = 9.0, 6.6$  Hz, 1H, H-4), 4.43 – 4.25 (m, 2H, H-9).

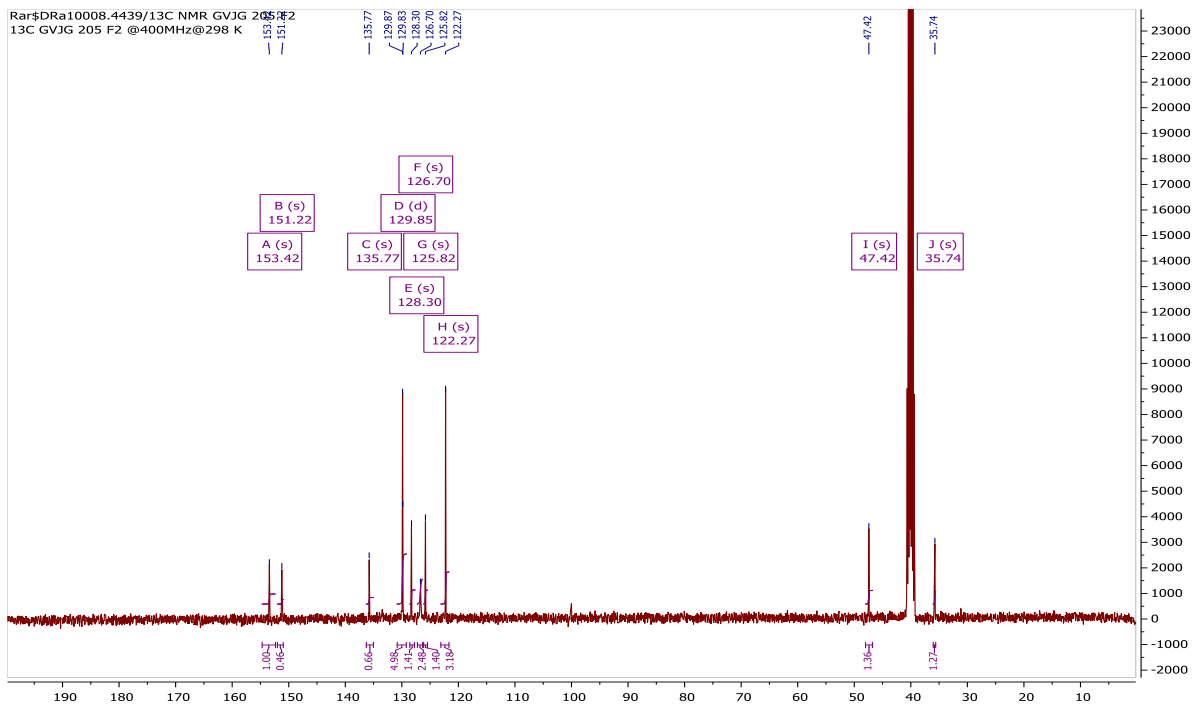
$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  153.42, 151.22, 135.77, 129.85 (d,  $J = 3.8$  Hz), 128.30, 126.70, 125.82, 122.27, 47.42, 35.74.



Εικόνα 82. Φάσμα  $^1\text{H NMR}$  της **375**

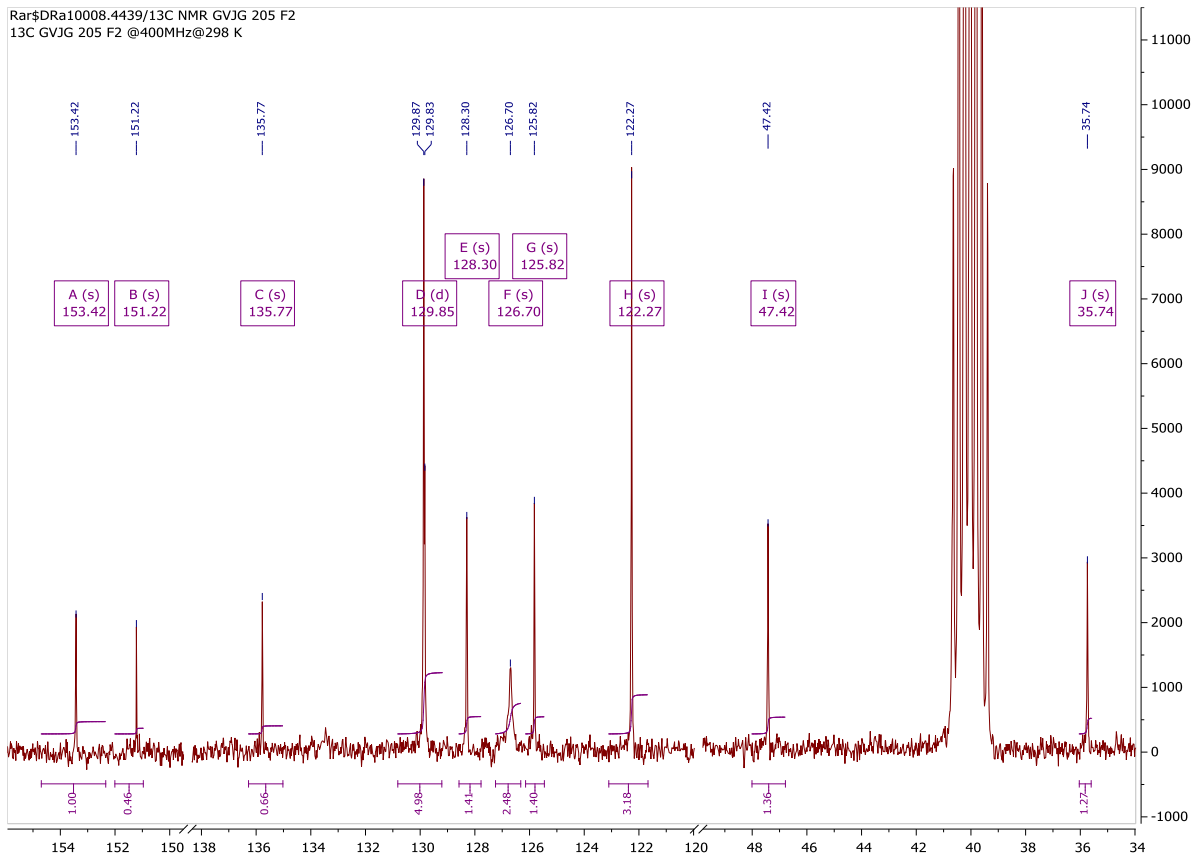


Εικόνα 83. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **375** (Μεγέθυνση)



Εικόνα 84. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της **375**

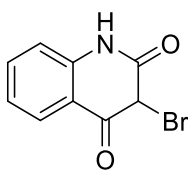
Rar\$DRa10008.4439/13C NMR GVJG 205 F2  
13C GVJG 205 F2 @400MHz@298 K



Εικόνα 85. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR της 375 (Μεγέθυνση)



## Σύνθεση 3-βρομοκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνης



10.24

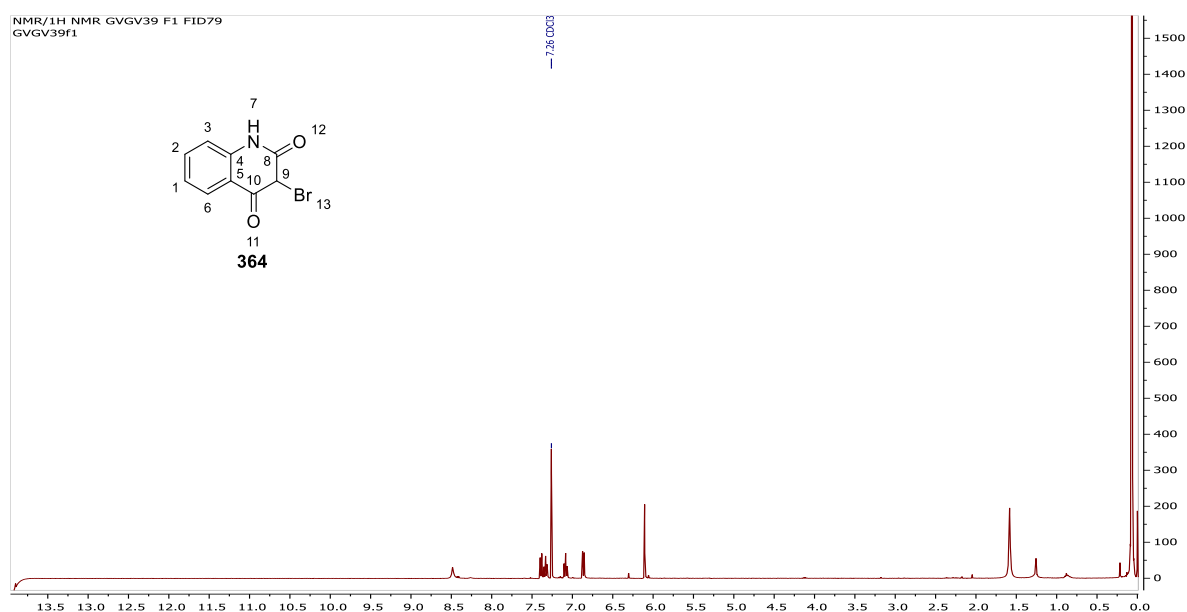
Σε ένα διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνης **340** (569.1 mg 2.66 mmol) και 741 τριαιθυλαμίνης (μl 4.7413 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (75 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην διάλυμα τριφωσγενίου (262,9 mg 0.7902 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL). Κατά την προσθήκη σχηματίζεται λευκό ίζημα. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αζώτου για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (20 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (5×20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **364** ως ένα υποκίτρινο άμορφο στερεό.

Απόδοση: 26.4 % (0.1684 g)

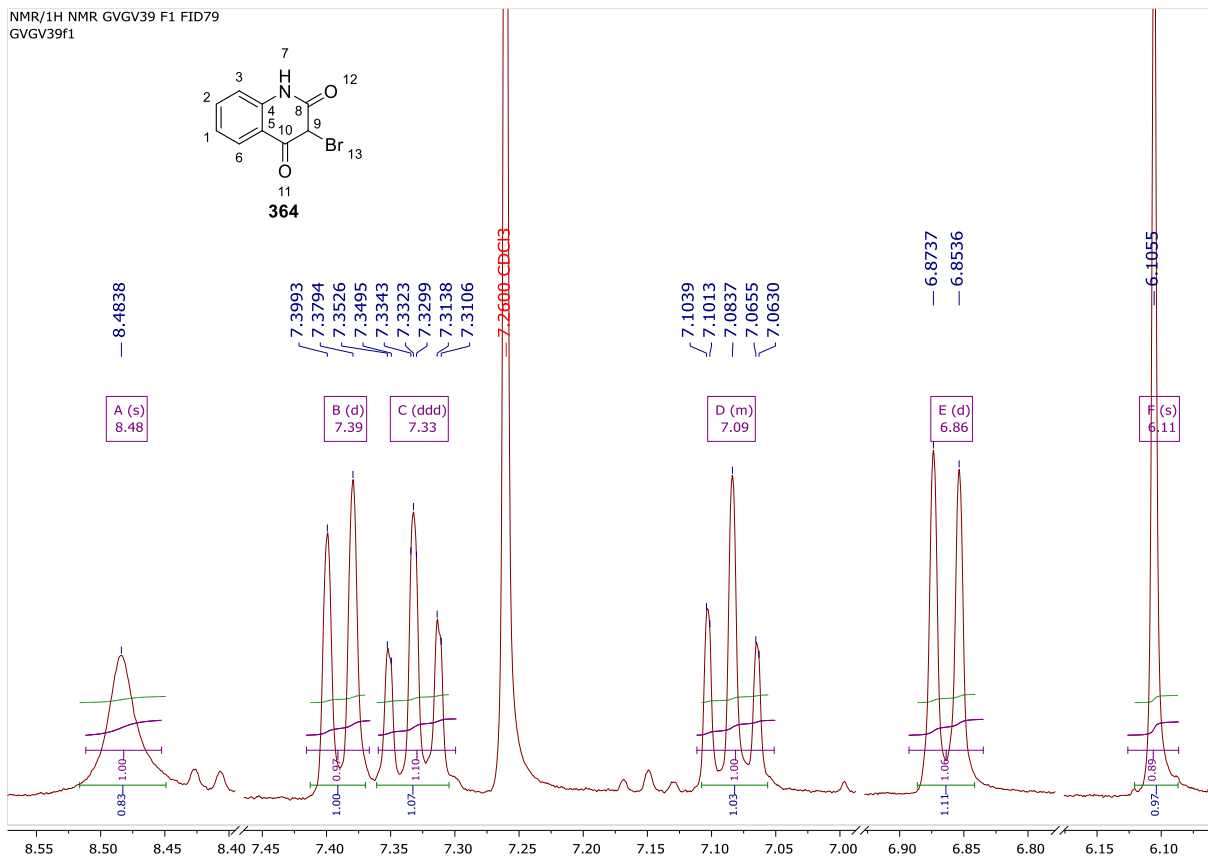
Σ.Τ: 134-135 °C

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H, H-7), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-6), 7.33 (ddd,  $J = 8.7, 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-2), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3), 6.11 (s, 1H, H-9).



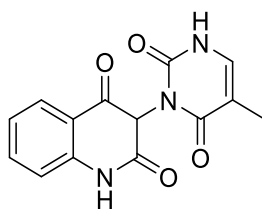
Εικόνα 86. Φάσμα  $^1\text{H NMR}$  της **364**



Εικόνα 87. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **364** (Μεγέθυνση)

-Σύνθεση 3-(5-μεθυλ-2,6-διοξο-3,6-διυδροπυριμιδιν-1-(2H)-υλο)  
κινολίνο-2,4-(1H,3H)-διόνης

10.25

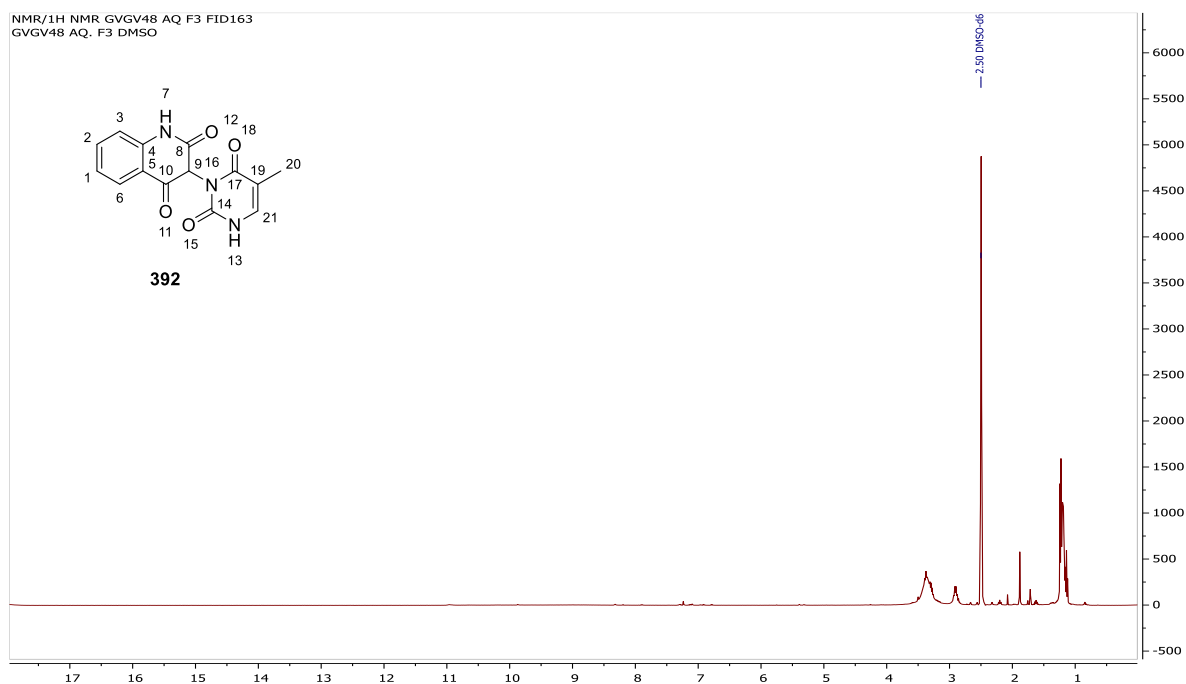


Σε ένα διάλυμα 3-(2-(2-αμινοφαινυλ)-2-οξοαιθυλο)-5-μεθυλοπυριμιδίνη-2,4(1H, 3H)-διόνης **384** (40 mg, 0.154 mmol) και τριαιθυλαμίνης (44  $\mu$ l 0.3085 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην διάλυμα τριφωσγενίου (16 mg 0.0514 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Κατά την προσθήκη σχηματίζεται λευκό ίζημα. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αζώτου για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (20 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικό αιθυλεστέρα (3 $\times$ 10 mL). Το προϊόν εντοπίζεται στην υδατική φάση. Το νερό απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx$  1 bar) και έδωσε το προϊόν **392** ως ένα λευκό άμορφο στερεό.

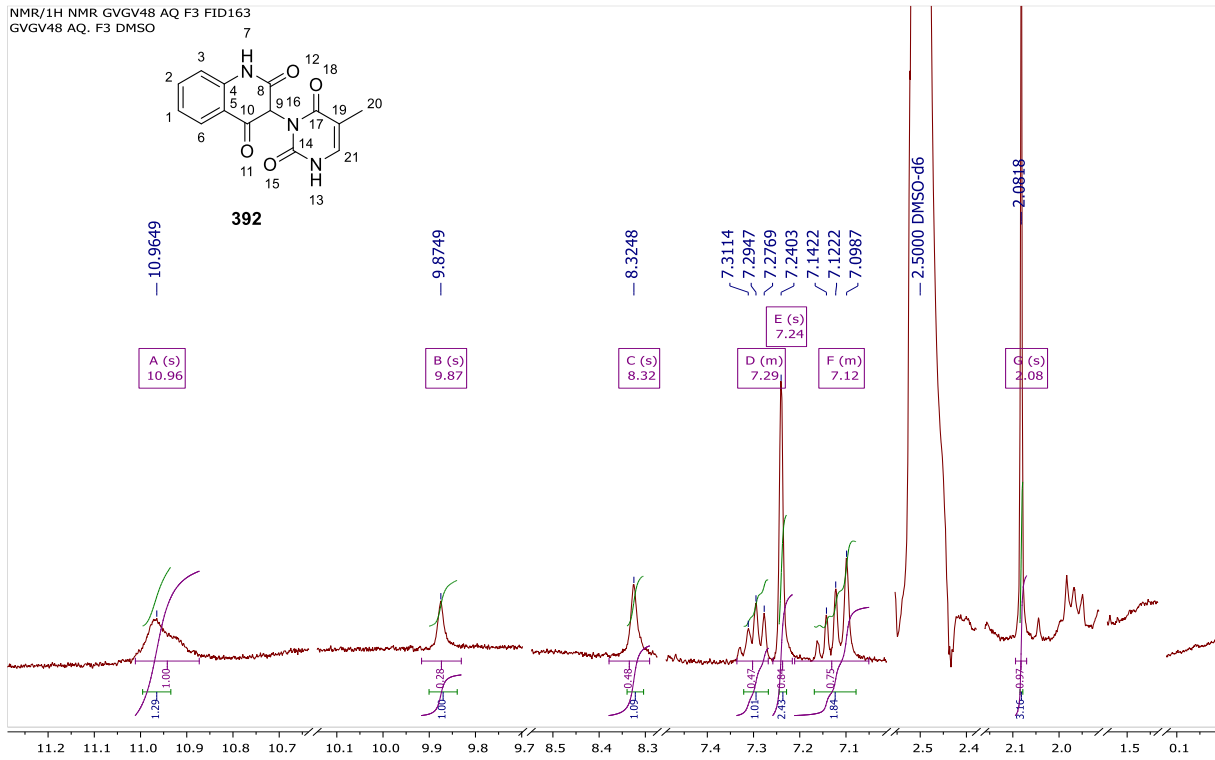
Απόδοση: 6 % (0.0026 g)

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.96 (s, 1H, H-13), 9.87 (s, 1H, H-7), 8.32 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 2.08 (s, 3H, H-20).

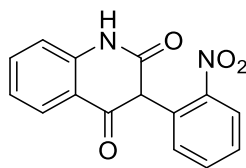


Εικόνα 88. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **392**



Εικόνα 89. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της 392 (Μεγέθυνση)

## Σύνθεση 3-(2-νιτροφαινυλο)-κινολίνο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνη



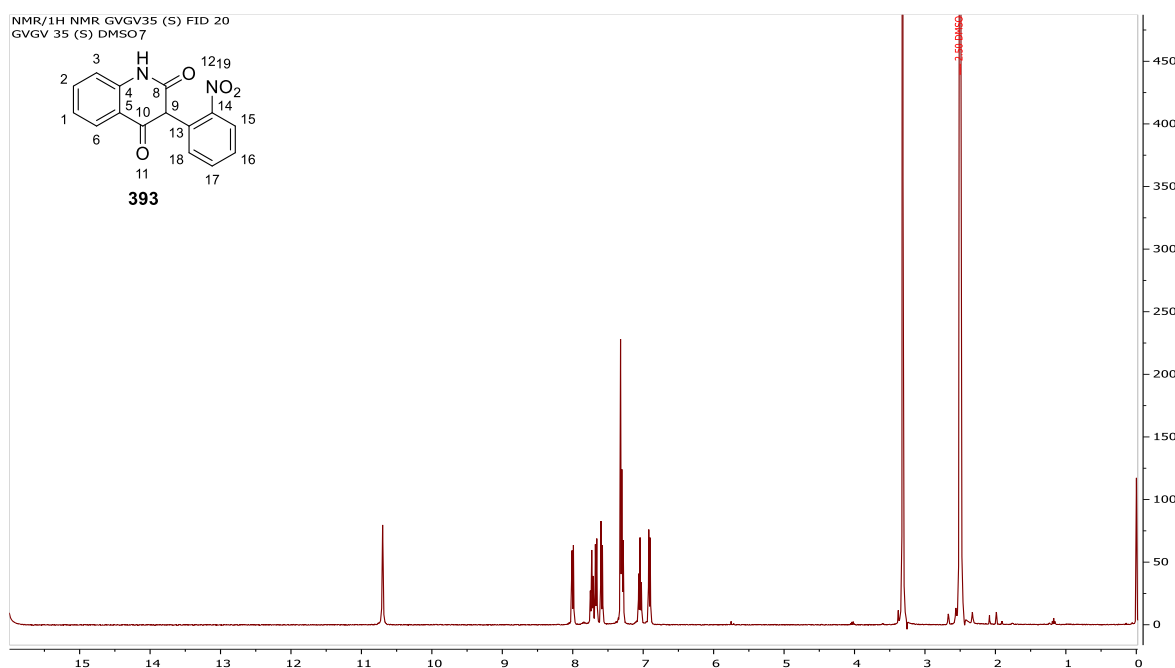
10.26

Σε ένα διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(2-νιτροφαινοξυ)αιθαν-1-όνη **380** (30 mg, 0.117 mmol) και τριαιθυλαμίνης (30 μl 0.234 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην διάλυμα τριφωσγενίου (11,6 mg, 0.039 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Κατά την προσθήκη σχηματίζεται λευκό ίζημα. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αζώτου για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (20 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **393** ως ένα λευκό άμορφο στερεό.

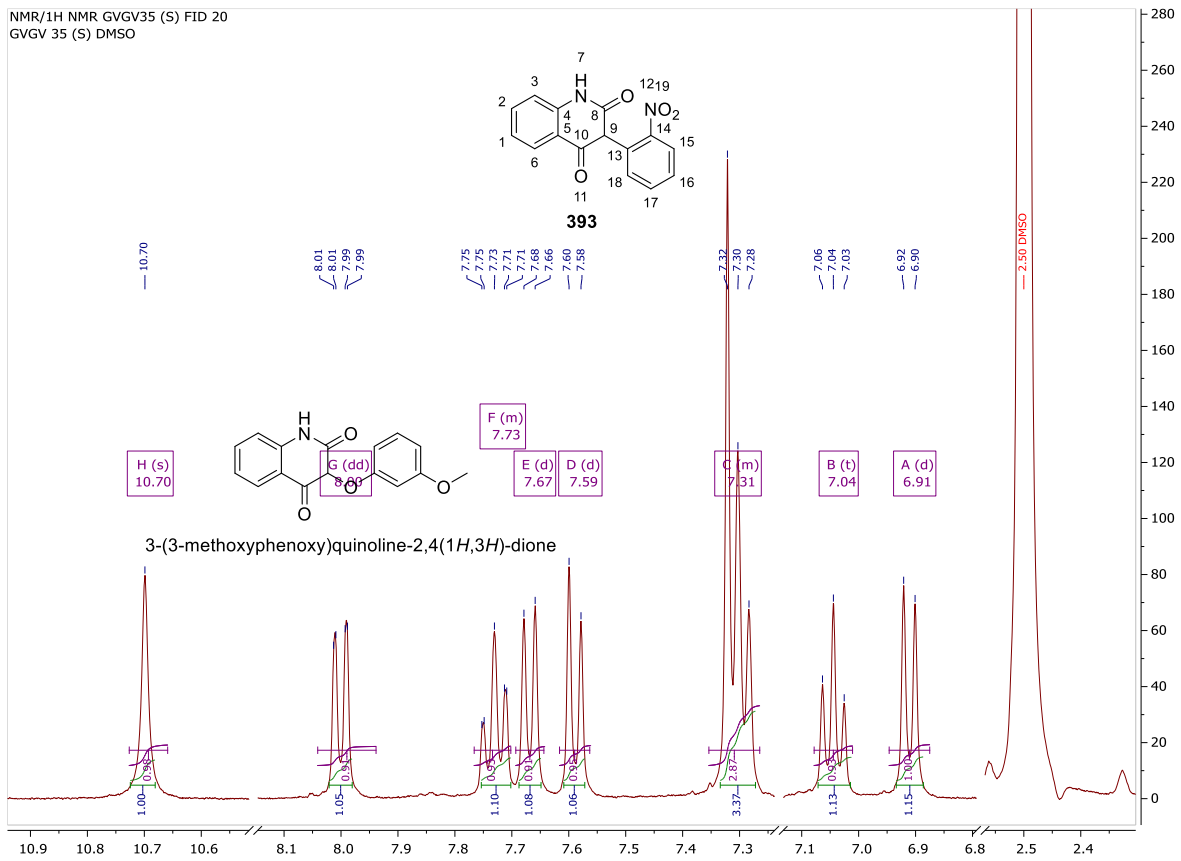
Απόδοση: 59 % (0.0195 g)

R<sub>f</sub> = baseline (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.70 (s, 1H, H-7), 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H-15), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H).



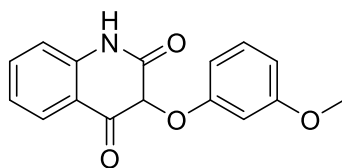
Εικόνα 90. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **393**



**Εικόνα 91.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **393** (Μεγέθυνση)

### Σύνθεση 3- (m-τολουολοξυ)-κινολίνο-2,4-(1*H*,3*H*)-διόνη

10.27



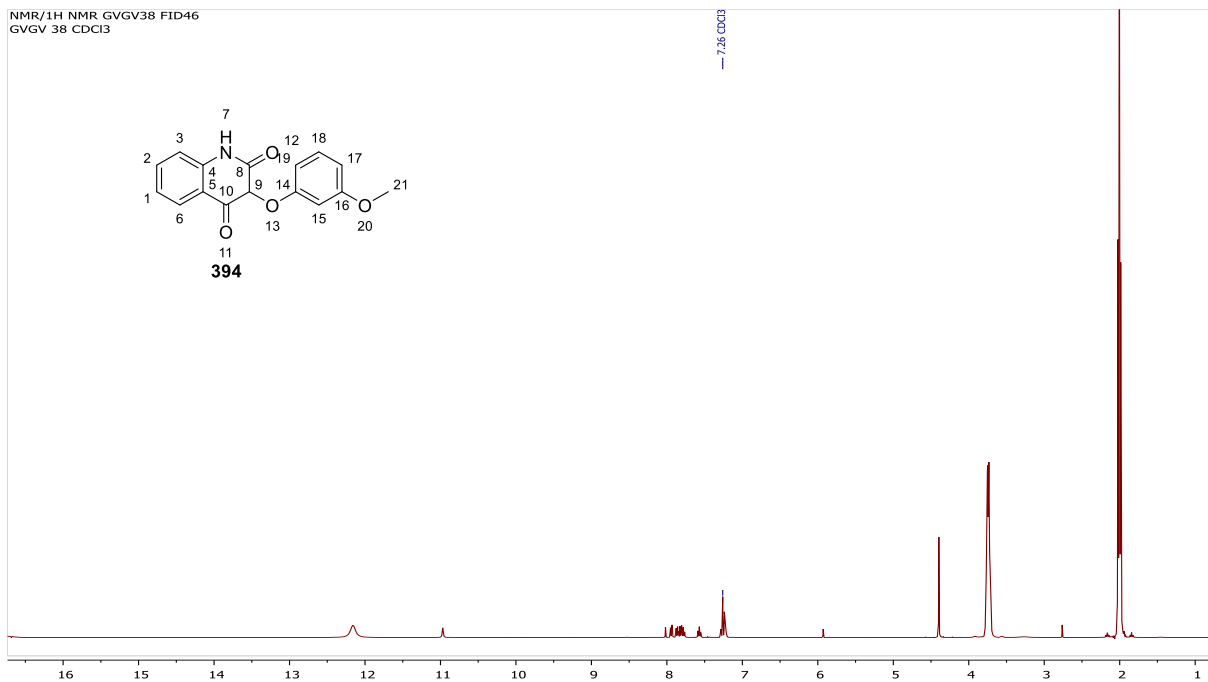
Σε ένα διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(3-μεθοξυφαινοξυ)αιθαν-1-όνης **381** (107 mg, 0.445 mmol) και τριαιθυλαμίνης (12,4 μl 0.8918 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην διάλυμα τριφωσγενίου (44.6 mg 0.035mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Κατά την προσθήκη σχηματίζεται λευκό ίζημα. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αζώτου για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο πτητικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, στο υπόλειμμα προστέθηκε νερό (20 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικό αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **394** ως ένα καφέ άμορφο στερεό.

Απόδοση: 26 % (0.0328 g)

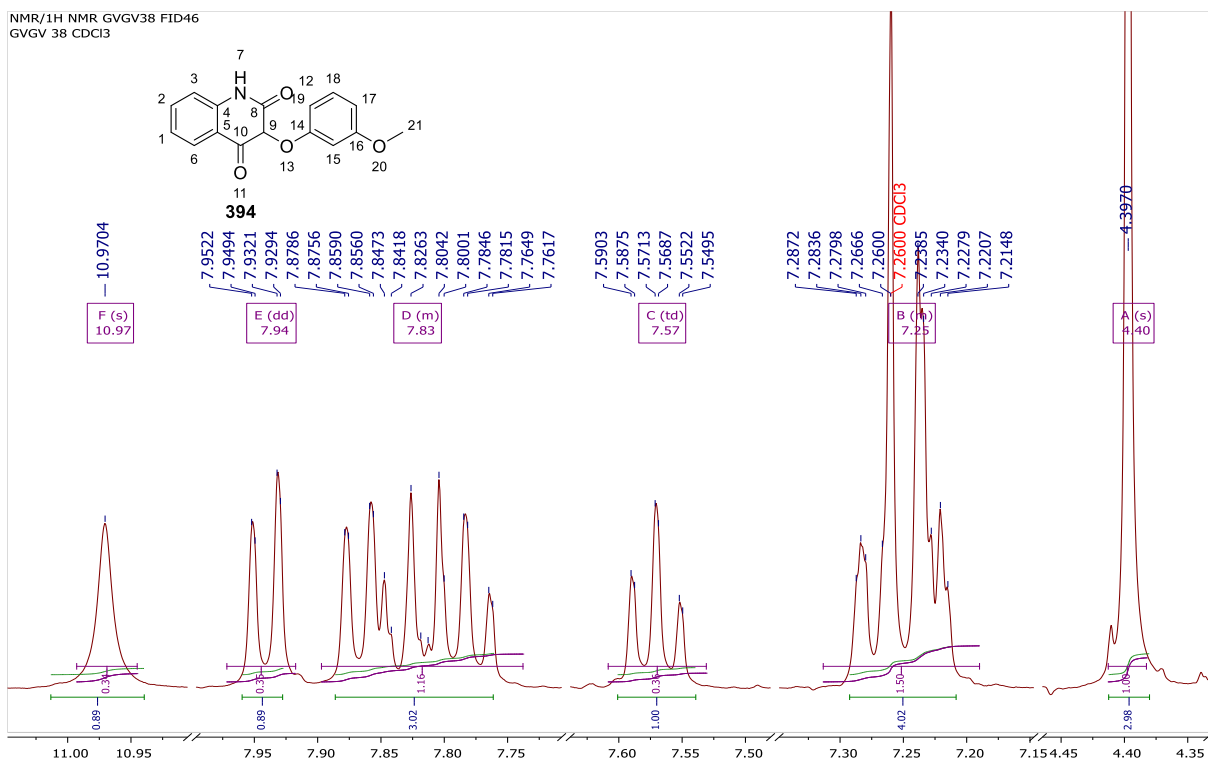
Σ.Τ.: ημιστερεό

R<sub>f</sub> = baseline (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.97 (s, 1H, H-7), 7.94 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.74 (m, 3H), 7.57 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 4.40 (s, 3H, H-21).



Εικόνα 92. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **394**

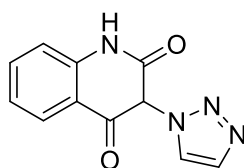


Εικόνα 93. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της **394** (Μεγέθυνση)



### Σύνθεση 3-(1*H*-1,2,3-τριαζολο-1-υλο)-κινολίνη-2,4-(1*H*, 3*H*)-διόνης

10.28



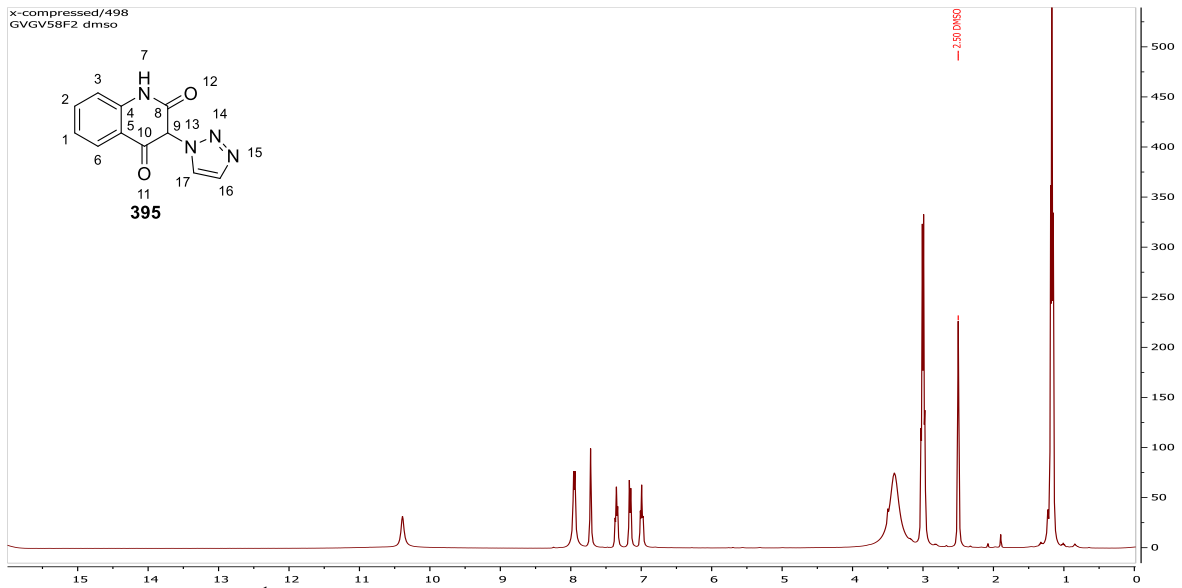
Σε ένα διάλυμα 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(1*H*-1,2,3-τριαζολ-1-υλ)αιθαν-1-όνης **386** (60 mg 0.297 mmol) και τριαιθυλαμίνης (80 μl 0.594 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση προστίθεται, στους 0 °C, στάγδην διάλυμα τριφωσγενίου (30 mg, 0.0989 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Κατά την προσθήκη σχηματίζεται λευκό ίζημα. Με την ολοκλήρωση της προσθήκης το μείγμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου όπου παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αζώτου για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης ο πηκτικός διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, στο υπόλειμμα προστέθηκαν νερό (20 mL) και το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικού αιθυλεστέρα (3×10 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θειικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1$  bar) και έδωσε το προϊόν **395** ως ένα καφέ άμορφο στερεό.

Απόδοση: 79 % (0.053 g)

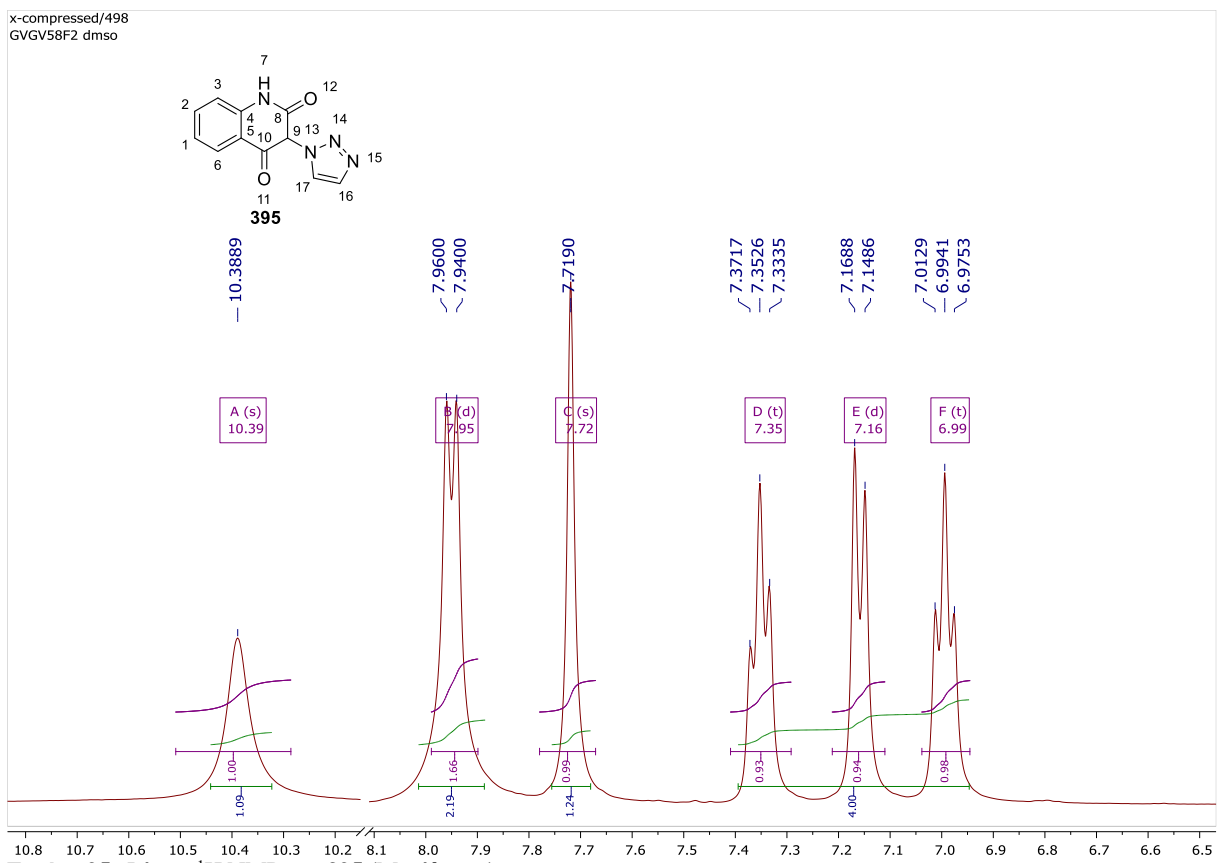
$R_f = 0.12$  (οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο, 1:1)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.39 (s, 1H, H-7), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H, H-9), 7.35 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

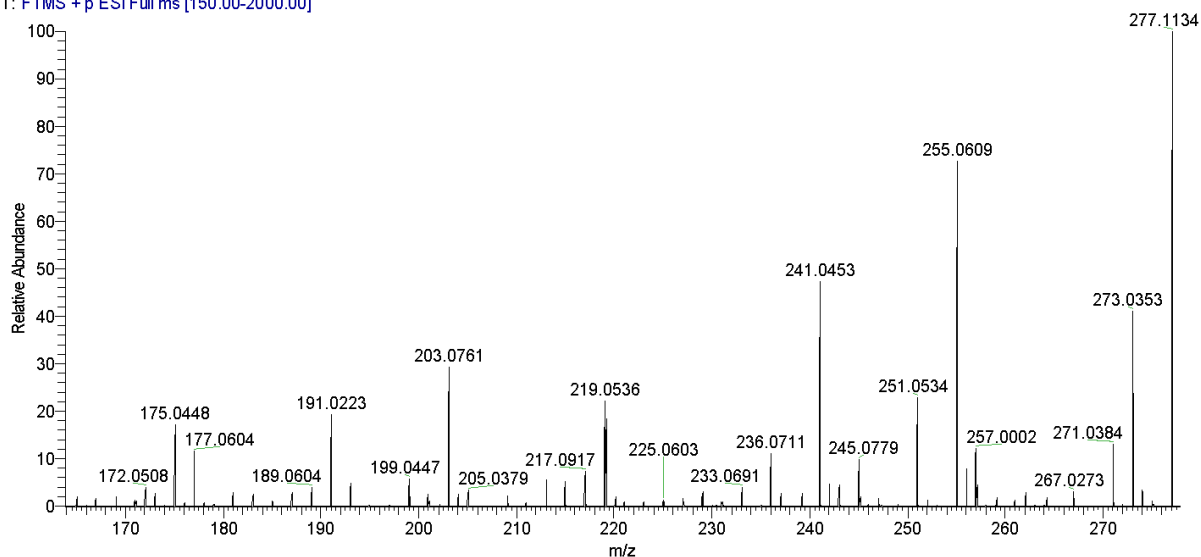
HRMS (FTMS +p ESI full ms [150-2000]):  $m/z$  υπολογίστηκε για  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 251.0545. Βρέθηκε: 251.0534



**Εικόνα 94.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **395**

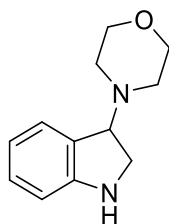


**Εικόνα 95.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της **395** (Μεγέθυνση)



#### 4-(ινδολινη-3-υλο) μορφολίνης

10.29

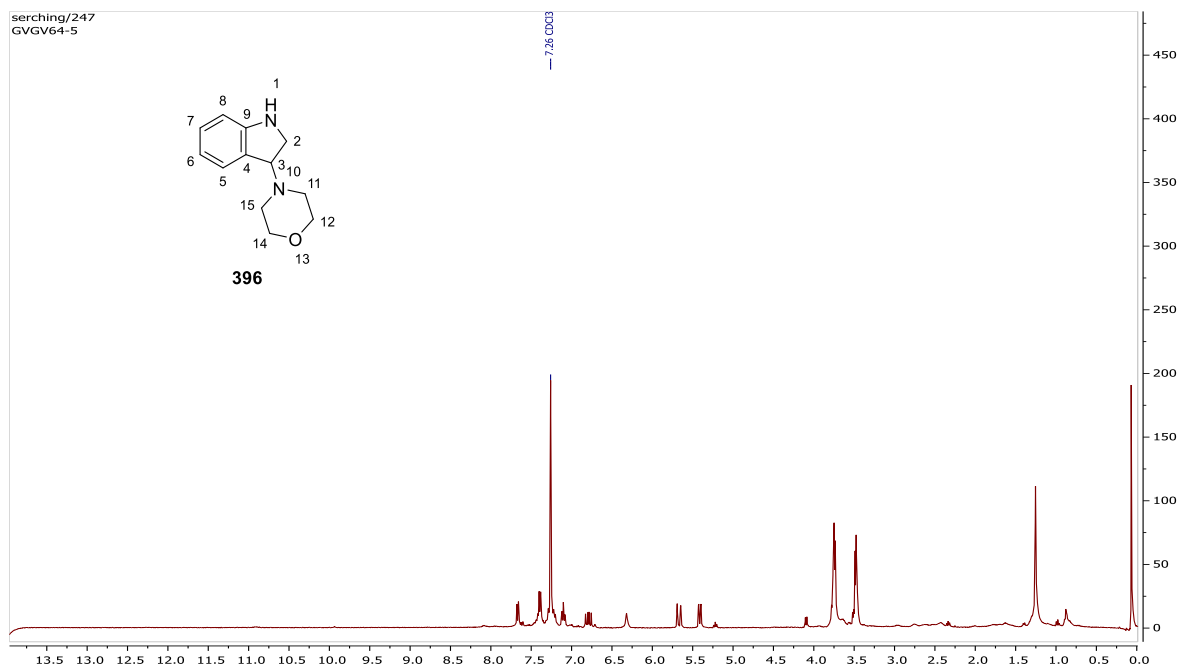


Σε διάλυμα 2-(1,2-διβρωμοαιθυλ) φαινυλ) καρβαμικού φαινυλεστέρα **375** (169,2 mg 0.424 mmol) και μορφολίνης **346** (37 mg, 0.4247 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και ανάδευση, στους  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  προστίθεται στάγδην διάλυμα 1M φθοριούχου τετρα-*n*-βουτυλαμμωνίου (847.9  $\mu\text{l}$ , 0.8494 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο. Μετά την προσθήκη το μείγμα αφέθηκε στους  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  για 30 λεπτά και στην συνέχεια 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στην συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και προστέθηκε νερό (10 mL) στο υπόλειμμα, το μείγμα εκχυλίστηκε από οξικό αιθυλεστέρα ( $3 \times 10\text{ mL}$ ), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και στη συνέχεια με αλατόνερο, στην συνέχεια ξηραίνονται υπό θεικό νάτριο. Μετά την ξήρανση ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ( $\approx 1\text{ bar}$ ) και έδωσε το προϊόν **396** ως ένα λευκό άμορφο στερεό.

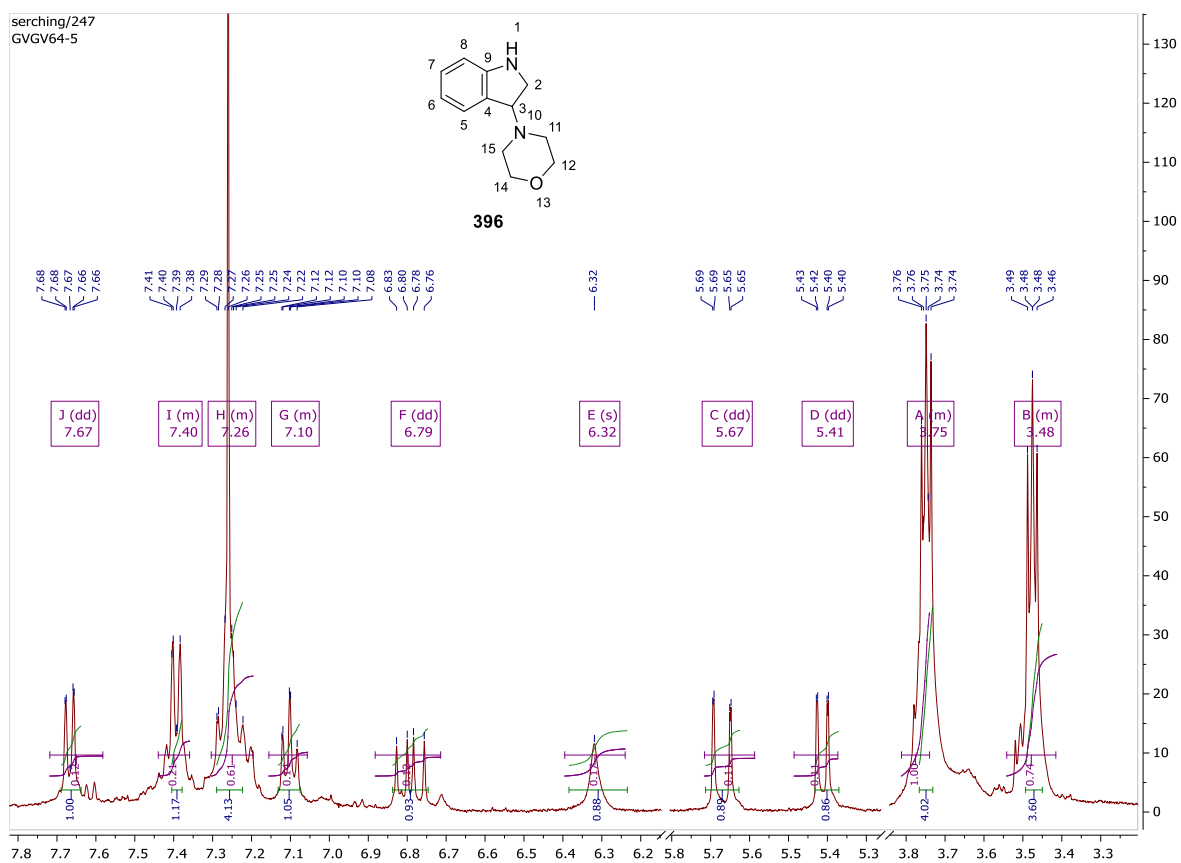
Απόδοση: 5.4 % (0.0046 g)

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

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (dd,  $J = 8.2, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-5), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 6.79 (dd,  $J = 17.5, 11.0\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 6.32 (s, 1H, H-1), 5.67 (dd,  $J = 17.5, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 5.41 (dd,  $J = 11.0, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 3.81 – 3.74 (m, 4H, H-15, H-11), 3.54 – 3.42 (m, 4H, H-14, H-12).



Εικόνα 96. Φάñμα 1H NMR της **396** Μεγέθuññ)



Εικόνα 97. Φάñμα 1H NMR της **396** Μεγέθuññ)

## 11 Περίληψη

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή αρχικά διερευνήθηκε η σύνθεση νέων 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δίωνων μέσω μιας όξινα καταλυόμενης κυκλοποίησης επιλεγμένων 1-(2-αμινοφαινυλ) 2 υποκατεστημένων αιθαν-1-ονών. Για την πραγματοποίηση της σύνθεσης των 3-υποκατεστημένων κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-δίωνων 3 προσεγγίσεις διερευνήθηκαν για την βελτιστοποίηση της συνολικής απόδοσης της σύνθεσης. Κάθε προσέγγιση ξεκινούσε με την προετοιμασία 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **338** από άλφα βρωμίωση της 2-νιτροακετοφαινόνης **338**. Στην πρώτη προσέγγιση επιχειρήθηκε η σύνθεση 1-(2-νιτροφαινυλ)-2-υποκατεστημένων αιθαν-1-ονών από υποκατάσταση της 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **338** από επιλεγμένα πυρηνόφιλα αζώτου, οξυγόνου και άνθρακα, όμως εξαιτίας των χαμηλών αποδόσεων αυτή η προσέγγιση εγκαταλείφθηκε και μια νέα προσέγγιση υιοθετήθηκε, στην οποία η 2-βρωμο-1-(2-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **338** ανάγεται στην 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνη **340** η οποία στην συνέχεια υπόκειται σε υποκατάσταση από επιλεγμένα πυρηνόφιλα αζώτου, οξυγόνου και άνθρακα. Μετά από διερεύνηση και βελτιστοποίηση των συνθηκών της αναγωγής και της υποκατάστασης συντέθηκαν 12 2-υποκατεστημένες 1-(2-αμινοφαινυλο)αιθαν-1-όνες **357**, **378**, **379**, **380-387** και **391**. Στην συνέχεια επιχειρήθηκε η ζητούμενη κυκλοποίηση, αντιδρώντας της, 12, προαναφερθείσες αρωματικές με 1/3 ισοδύναμα τριφωσγενίου, παρουσία 2 ισοδυνάμων τριαιθυλαμίνης, προς δημιουργία ενός δραστικού ισοκυανικού ενδιάμεσου το οποίο θα μπορούσε, με κατάλληλες συνθήκες, να κυκλοποιηθεί ενδομοριακά προς τις αντίστοιχες 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες. Από τα 12 υποστρώματα μόνο οι 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(2-νιτροφαινοξυ)αιθαν-1-όνη **380**, 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(3-μεθοξυφαινοξυ)αιθαν-1-όνη **381**, 3-(2-(2-αμινοφαινυλ)-2-οξοαιθυλο)-5-μεθυλοπυριμιδίνη-2,4(1*H*, 3*H*)-διόνη **384** και 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-(1*H*-1,2,3-τριαζολ-1-υλ)αιθαν-1-όνη **386** έδωσαν της 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες **393**, **394**, **384**, **395**. Τέλος μια ακόμη προσέγγιση δοκιμάστηκε στην οποία η 1-(2-αμινοφαινυλ)-2-βρωμοαιθαν-1-όνη **340** κυκλοποιείται με 1/3 ισοδύναμα τριφωσγενίου, παρουσία 2 ισοδυνάμων τριαιθυλαμίνης προς την 3-βρομοκινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνη **364**, έχοντας την **364** δοκιμάστηκε η υποκατάσταση αυτής από επιλεγμένα πυρηνόφιλα. Αυτή η προσέγγιση δεν οδήγησε στις ζητούμενες 3-υποκατεστημένες κινολινο-2,4(1*H*,3*H*)-διόνες.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας αυτής έγινε η προσπάθεια σύνθεσης 3-υποκατεστημένων 1*H*-ινδολίων με μια μεθοδολογία που μετά από βιβλιογραφική έρευνα δεν είχε δοκιμαστεί, για αυτό το σκοπό σε μια αρχική προσέγγιση συντέθηκε ο 2-ακετυλοφαινυλο καρβαμικός φαινυλεστέρας **367** μέσω συμπίκνωσης της 1-(2-αμινοφαινυλο) αιθαν-1-όνη **365** με χλωρομυρμηκικό φαινύλιο **366**, στην συνέχεια επιχειρήθηκε η βρωμίωση του **367** κάνοντας χρήση διάφορων μεθόδων, διαπιστώθηκε όμως, μέσω φασματοσκοπίας NMR, ότι ο παραγόμενος 2-(2-βρωμοακετυλο)-φαινυλο) καρβαμικός φαινυλαιστέρας είναι ασταθείς και δίνει αυθόρμητα τον **367**. Οπότε και θεωρήθηκε μια νέα προσέγγιση στην οποία αρχικά παραλαμβάνεται το 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο **391** από αντίδραση Wittig της 2-νιτροβενζαλδεΐδης **370** με βρωμο (μεθυλο) τριφαινυλο-λ<sup>5</sup>-φωσφάνιο παρουσία βάσης. Στην συνέχεια το 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο **391** ανάγεται, από ψευδάργυρο, προς την 2-βινυλοανιλίνη **373**. Η **373** μέσω μιας συμπίκνωσης με χλωρομυρμηκικό φαινύλιο **366** αποδίδει τον (2-βινυλοφαινυλο) καρβαμικό φαινυλεστέρα **374** ο οποίος υπόκειται σε μια διβρωμίωση από μοριακό βρώμιο για να αποδώσει τον 2-(1,2-διβρωμοαιθυλ) φαινυλ) καρβαμικό φαινυλεστέρα **375**. Έχοντας συνθέσει τον **375** επιχειρήθηκε η ζητούμενη κυκλοποίηση προς της επιθυμητές 3-υποκατεστημένες ινδολίνες με χρήση φθοριούχο τετραβουτυλαμμώνιο παρουσία επιλεγμένων πυρηνόφιλων αζώτου και οξυγόνου, το μόνο πυρηνόφιλο που απέδωσε αποτέλεσμα ήταν η μορφολίνη δίνοντας την 4-(ινδολίνη-3-υλο) μορφολίνη.

## 12 Summary

In the present thesis the synthesis of novel 3-substituted quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones via acid catalyzed cyclization of select 2-substituted-1-(2-nitrophenyl)ethan-1-ones. In order to synthesize the aforementioned 3-substituted quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones 3 approaches were implemented to maximize total synthesis yield. All approaches start with the synthesis of 2-bromo-1-(2-nitrophenyl)ethan-1-one via alpha bromination of 2-nitroacetophenone **338**. In the initial approach 2-substituted-1-(2-nitrophenyl)ethan-1-ones underwent substitution by select nucleophiles of nitrogen, oxygen and carbon but due to low yields this approach was scrapped in favor of the following approach. The second approach started with the reduction of 2-bromo-1-(2-nitrophenyl)ethan-1-one **339** to afford 1-(2-aminophenyl)-2-bromoethan-1-one **340** which in turn was treated with select nucleophiles of nitrogen, oxygen and carbon to afford 12 2-substituted-1-(2-aminophenyl)ethan-1-ones **357**, **378**, **379**, **380-387** and **391**. Next the previously mentioned cyclization was attempted by treating the 12 aforementioned aromatic amines with 1/3 equivalents of triphosgene and 2 equivalents of triethyl amine in order to afford a reactive intermediate isocyanate which under the right conditions could afford 3-substituted quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. Out of the 12 substrates only 4 afforded the the wanted product which were compounds **393**, **394**, **384**, **395**. A final approach was implemented in which 3-bromoquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione **364** was prepared by treating 1-(2-aminophenyl)-2-bromoethan-1-one **340** with 1/3 equivalents of triphosgene and 2 equivalents of triethyl amine. With compound **364** at hand a substitution was attempted by select nucleophiles of nitrogen and oxygen, none of which yielded any conclusive results.

In the second part of this work an attempt was made to synthesize 3-substituted-1*H*-indoles via a method which, after research, proved to be novel. For the realization of this an initial approach was made in which phenyl (2-acetylphenyl)carbamate **367** was prepared by the condensation of 1-(2-aminophenyl)ethan-1-one **365** with phenyl carbonochloridate **366**. **367** was to be brominated via alpha bromination to afford phenyl (2-(2-bromoacetyl)phenyl)carbamate but that proved impossible since it was discovered using NMR spectroscopy that this compound reverted back to **367**. Therefore a new approach was devised in which 1-nitro-2-vinylbenzene

was synthesized via a Wittig reaction between 2-nitrobenzaldehyde **370** and methyltriphenylphosphonium bromide in the presence of base. The resulting 1-nitro-2-vinylbenzene **391** was reduced via metallic zinc to afford 2-vinylaniline **373**. **373** was condensed with phenyl carbonochloridate **366** to afford phenyl (2-vinylphenyl)carbamate **374** which was dibrominated by molecular bromine to, in turn, afford phenyl (2-(1,2-dibromoethyl)phenyl)carbamate **375**. With compound **375** at hand attempts to cyclize it by treating it with select nucleophiles of oxygen and nitrogen and Tetra-n-butylammonium fluoride. This attempts yielded only 4-(indolin-3-yl)morpholine when morpholine was used as a nucleophile.

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Gomtsyan, A. Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48* (1), 7–10. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-0960-z>.
- (2) Fda. Novel Drug Approvals for 2019. **2019**, *2019*, 6332.
- (3) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 2529–2591. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>.
- (4) Chisholm, Hugh, ed. Quinoline. *Encyclopædia Britannica*; 1911; p 759.
- (5) Alyamkina, E. A.; Yamashkin, S. A.; Artayeva, N. N.; Yurovskaya, M. A. Using of 4 Amino 2 Phenylindoles in the Synthesis of Pyrroloquinolines by the Combes Reaction. **2010**, *65* (5), 335–340. <https://doi.org/10.3103/S0027131410050111>.
- (6) Limpach, M. C. L. Conrad-Limpach Synthesis. 944–948. <https://doi.org/doi.org/10.1002/cber.188702001215>.
- (7) Doebner, O. No Title. *Liebigs Ann.* **1887**, 242 & 265.
- (8) Li, J. J. Doebner Reaction. In *Name Reactions*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003; Vol. 2, pp 115–116. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-05336-2\\_90](https://doi.org/10.1007/978-3-662-05336-2_90).
- (9) Bigatti, E.; Canavesi, A.; McDonald, P.; Scarpitta, F. Processes for Preparing Sunitinib and Salts Thereof. US 2009/0247767 A1, 2009.
- (10) Friedlaender, P. Ueber O-Amidobenzaldehyd. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1882**, *15* (2), 2572–2575. <https://doi.org/10.1002/cber.188201502219>.
- (11) Pfitzinger, W. Chinolinderivate Aus Isatinsäure. *J. für Prakt. Chemie* **1886**, *33* (1), 100–100. <https://doi.org/10.1002/prac.18850330110>.
- (12) Von Niementowski, S. Synthesen von Chinazolinverbindungen. *J. für Prakt. Chemie* **1894**, *51* (1), 564–572. <https://doi.org/10.1002/prac.18950510150>.
- (13) Knorr, L. Synthetische Versuche Mit Dem Acetessigester. *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* 1887, pp 137–219. <https://doi.org/10.1002/jlac.18872380107>.
- (14) Doebner, O.; v. Miller, W. Ueber Eine Dem Chinolin Homologe Base. *Berichte der*

- Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, *14* (2), 2812–2817. <https://doi.org/10.1002/cber.188101402258>.
- (15) Alphonse-Edmond Combes. No Title. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, *49*, 89.
- (16) Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. Indole Synthesis: A Review and Proposed Classification. *Tetrahedron* **2011**, *67* (38), 7195–7210. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.040>.
- (17) Japp, F. R.; Klingemann, F. Ueber Benzolazo- Und Benzolhydrazofettsäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* 1887, pp 2942–2944. <https://doi.org/10.1002/cber.188702002165>.
- (18) Fischer, E.; Jourdan, F. Ueber Die Hydrazine Der Brenztraubensäure. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16* (2), 2241–2245. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602141>.
- (19) Robinson, B. The Fischer Indole Synthesis. *Chem. Rev.* **1963**, *63* (4), 373–401. <https://doi.org/10.1021/cr60224a003>.
- (20) Forero-Cortés, P. A.; Haydl, A. M. The 25th Anniversary of the Buchwald–Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8), 1478–1483. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00161>.
- (21) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. A Palladium-Catalyzed Method for the Preparation of Indoles via the Fischer Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (44), 10251–10263. <https://doi.org/10.1021/ja992077x>.
- (22) [organicreactions.org](http://organicreactions.org). Buchwald-Hartwig amination [http://organicreactions.org/index.php?title=Buchwald-Hartwig\\_amination](http://organicreactions.org/index.php?title=Buchwald-Hartwig_amination) (accessed May 29, 2020).
- (23) Mori, M.; Ban, Y. The Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds IV. The New Synthesis of Oxindole Derivatives by Utilization of Organonickel Complex. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (21), 1807–1810. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93789-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93789-4).
- (24) Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1982; pp 345–390. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or027.02>.
- (25) Elschenbroich, C. Organometallics. In *Organometallics*; Wiley, 2006; p 25.
- (26) Baeyer, A.; Emmerling, A. Synthese Des Indols. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1869**, *2* (1), 679–682. <https://doi.org/10.1002/cber.186900201268>.
- (27) Allen, G. R. The Synthesis of 5-Hydroxyindoles by the Nenitzescu Reaction. In *Organic Reactions*; 2011; pp 337–454. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or020.03>.
- (28) Nenitzescu, C. Derivatives of 2-Methyl-5-Hydroxyindole. *Bull. Soc. Chim. Rom.* **1929**, *11*, 37–43.
- (29) Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. The Reaction of Vinyl Grignard Reagents with 2-Substituted Nitroarenes: A New Approach to the Synthesis of 7-Substituted Indoles. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (16), 2129–2132. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)93730-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)93730-X).
- (30) Tyson, F. T. Indole Preparation. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (7), 2024–2025. <https://doi.org/10.1021/ja01852a505>.
- (31) Galat, A.; Friedman, H. L. Indole from Formyl-Toluidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*



- (3), 1280–1281. <https://doi.org/10.1021/ja01183a508>.
- (32) Reissert, A. Einwirkung von Oxalester Und Natriumäthylat Auf Nitrotoluole. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1897**, 30, 1030–1053. <https://doi.org/10.1002/cber.189703001200>.
- (33) Li, J. J.; Li, J. J. Reissert Indole Synthesis. *Name React.* **2009**, 463–464. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-01053-8\\_216](https://doi.org/10.1007/978-3-642-01053-8_216).
- (34) Leimgruber, W.; Chemie, A. Der; Data, R. U. S. A. United States Patent ( 19 ). US3976639, 1976.
- (35) Larock, R. C.; Yum, E. K. Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (17), 6689–6690. <https://doi.org/10.1021/ja00017a059>.
- (36) Singh, S. K.; Singh, S. A Brief History of Quinoline as Antimalarial Agents. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2014**, 25 (1), 295–302.
- (37) Miller, L. H.; Su, X. Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden. *Cell* **2011**, 146 (6), 855–858. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.024>.
- (38) Noedl, H.; Se, Y.; Schaefer, K.; Smith, B. L.; Socheat, D.; Fukuda, M. M. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N. Engl. J. Med.* **2008**, 359 (24), 2619–2620. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0805011>.
- (39) World Health Organization. Status Report on Artemisinin Resistance and ACT Efficacy (August 2018). *Who* **2018**, No. August, 10.
- (40) Tripathy, S.; Roy, S. A Review of Age-Old Antimalarial Drug to Combat Malaria: Efficacy up-Gradation by Nanotechnology Based Drug Delivery. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2014**, 7 (9), 673–679. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60115-2](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60115-2).
- (41) Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. Drugs for Treating Protozoan Infections. In *Synthesis of Essential Drugs*; Elsevier, 2006; pp 559–582. <https://doi.org/10.1016/B978-044452166-8/50037-6>.
- (42) Fernández, I.; Bickelhaupt, F. M.; Uggerud, E. Reactivity in Nucleophilic Vinylic Substitution (SNV): S<sub>N</sub>V $\pi$  versus S<sub>N</sub>V $\sigma$  Mechanistic Dichotomy. *Journal of Organic Chemistry*. 2013, pp 8574–8584. <https://doi.org/10.1021/jo401242f>.
- (43) Price, C. C.; Roberts, R. M. The Synthesis of 4-Hydroxyquinolines. 1 I. Through Ethoxymethylenemalonic Ester. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 (7), 1204–1208. <https://doi.org/10.1021/ja01211a020>.
- (44) Office, P. 2,233,970. **1941**, 5–8.
- (45) ELDERFIELD, R. C.; GENSLER, W. J. Synthesis of L-Alkylamino-4-Bromopentane Derivatives and of Other Amino Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 (8), 1579–1584. <https://doi.org/10.1021/ja01212a061>.
- (46) White, N. J. Mefloquine. *BMJ* **1994**, 308 (6924), 286–287. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6924.286>.
- (47) Bradbury, B. J.; Pucci, M. J. Recent Advances in Bacterial Topoisomerase Inhibitors. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2008**, 8 (5), 574–581. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.04.009>.
- (48) Baron, C.; Coombes, B. Targeting Bacterial Secretion Systems: Benefits of Disarmament in the Microcosm. *Infect. Disord. - Drug Targets* **2008**, 7 (1), 19–27.

<https://doi.org/10.2174/187152607780090685>.

- (49) Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. Structural Features of New Quinolones and Relationship to Antibacterial Activity Against Gram-Positive Bacteria. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2006**, *6* (4), 375–386. <https://doi.org/10.2174/138955706776361493>.
- (50) Crumplin, G. C.; Smith, J. T. Nalidixic Acid: An Antibacterial Paradox. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *8* (3), 251–261. <https://doi.org/10.1128/AAC.8.3.251>.
- (51) Mizuuchi, K.; Mizuuchi, M.; O’Dea, M. H.; Gellert, M. Cloning and Simplified Purification of Escherichia Coli DNA Gyrase A and B Proteins. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259* (14), 9199–9201.
- (52) Vardanyan, R.; Hruby, V.; Vardanyan, R.; Hruby, V. Chapter 31 – Antibacterial Drugs. *Synth. Best-Seller Drugs* **2016**, 645–667. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411492-0.00031-6>.
- (53) Barman Balfour, J. A.; Lamb, H. M. Moxifloxacin. *Drugs* **2000**, *59* (1), 115–139. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059010-00010>.
- (54) Nightingale, C. H. Moxifloxacin, a New Antibiotic Designed to Treat Community-Acquired Respiratory Tract Infections: A Review of Microbiologic and Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Characteristics. *Pharmacotherapy* **2000**, *20* (3), 245–256. <https://doi.org/10.1592/phco.20.4.245.34880>.
- (55) Lode, H. M.; Schmidt-Ioanas, M. Moxifloxacin: Update and Perspectives after 8 Years of Usage. *Expert Rev. Respir. Med.* **2008**, *2* (4), 443–453. <https://doi.org/10.1586/17476348.2.4.443>.
- (56) Gomez, C.; Ponien, P.; Serradji, N.; Lamouri, A.; Pantel, A.; Capton, E.; Jarlier, V.; Anquetin, G.; Aubry, A. Synthesis of Gatifloxacin Derivatives and Their Biological Activities against Mycobacterium Leprae and Mycobacterium Tuberculosis. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (4), 948–956. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.12.011>.
- (57) Van Westreenen, M.; Boucher, C. A. B. Classes of Antiviral Drugs. In *Practical Guidelines in Antiviral Therapy*; Elsevier, 2002; Vol. 1, pp 1–12. <https://doi.org/10.1016/B978-044450884-3/50001-5>.
- (58) Rider, T. H.; Zook, C. E.; Boettcher, T. L.; Wick, S. T.; Pancoast, J. S.; Zusman, B. D. Broad-Spectrum Antiviral Therapeutics. *PLoS One* **2011**, *6* (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022572>.
- (59) Prusoff, W. H. Synthesis and Biological Activities of Iododeoxyuridine, an Analog of Thymidine. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32* (C), 295–296. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(59\)90597-9](https://doi.org/10.1016/0006-3002(59)90597-9).
- (60) Henrich, T. J.; Kuritzkes, D. R. HIV-1 Entry Inhibitors: Recent Development and Clinical Use. *Curr. Opin. Virol.* **2013**, *3* (1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.12.002>.
- (61) Benjamin M. Davis, Glen F. Rall, M. J. S. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol. Behav.* **2017**, *176* (1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
- (62) Holec, A. D.; Mandal, S.; Prathipati, P. K.; Destache, C. J. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. *Curr. HIV Res.* **2017**, *15* (6), 411–421. <https://doi.org/10.2174/1570162x15666171120110145>.

- (63) Usach, I.; Melis, V.; Peris, J. E. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: A Review on Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability. *J. Int. AIDS Soc.* **2013**, *16*, 1–14. <https://doi.org/10.7448/IAS.16.1.18567>.
- (64) Mesplède, T.; Wainberg, M. A. Integrase Strand Transfer Inhibitors in HIV Therapy. *Infect. Dis. Ther.* **2013**, *2* (2), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s40121-013-0020-8>.
- (65) Lv, Z.; Chu, Y.; Wang, Y. HIV Protease Inhibitors: A Review of Molecular Selectivity and Toxicity. *HIV/AIDS - Res. Palliat. Care* **2015**, *7*, 95–104. <https://doi.org/10.2147/HIV.S79956>.
- (66) Arberas, H.; Guardo, A. C.; Bargalló, M. E.; Maleno, M. J.; Calvo, M.; Blanco, J. L.; García, F.; Gatell, J. M.; Plana, M. In Vitro Effects of the CCR5 Inhibitor Maraviroc on Human T Cell Function. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68* (3), 577–586. <https://doi.org/10.1093/jac/dks432>.
- (67) Lewellyn, K.; Bialonska, D.; Chaurasiya, N. D.; Tekwani, B. L.; Zjawiony, J. K. Synthesis and Evaluation of Aplysinopsin Analogs as Inhibitors of Human Monoamine Oxidase A and B. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2012**, *22* (15), 4926–4929. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.058>.
- (68) Hamede, R. K.; Mccallum, H.; Jones, M. Biting Injuries and Transmission of Tasmanian Devil Facial Tumour Disease. *J. Anim. Ecol.* **2013**, *82* (1), 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2656.2012.02025.x>.
- (69) Sun, L.; Liang, C.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fukuda, J. Y.; Chu, J. Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F.; Wei, J.; Tang, C. Discovery of 5-[5-Fluoro-2-Oxo-1,2-Dihydroindol-(3Z)-Ylidenemethyl]-2, 4-Dimethyl-1H-Pyrrole-3-Carboxylic Acid (2-Diethylaminoethyl)Amide, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting Vascular Endothelial and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosin. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (7), 1116–1119. <https://doi.org/10.1021/jm0204183>.
- (70) Meng, G.; Liu, C.; Qin, S.; Dong, M.; Wei, X.; Zheng, M.; Qin, L.; Wang, H.; He, X.; Zhang, Z. An Improved Synthesis of Sunitinib Malate via a Solvent-Free Decarboxylation Process. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41* (11), 8941–8954. <https://doi.org/10.1007/s11164-015-1939-z>.
- (71) Chen, S.; Zhang, P.; Chen, H.; Zhang, P.; Yu, Y.; Gan, Z. An Improved and Efficient Synthesis of Panobinostat. *J. Chem. Res.* **2018**, *42* (9), 471–473. <https://doi.org/10.3184/174751918X15357309308931>.
- (72) Chen, L.; Deng, H.; Cui, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J.; Li, Y.; Wang, X.; Zhao, L. Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget* **2018**, *9* (6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- (73) Liu, Q.; Zhou, Y. H.; Yang, Z. Q. The Cytokine Storm of Severe Influenza and Development of Immunomodulatory Therapy. *Cell. Mol. Immunol.* **2016**, *13* (1), 3–10. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.74>.
- (74) Bergman, J.; Brynolf, A.; Vuorinen, E. A New Synthesis of 4-Amino-2-Quinolinones. *Tetrahedron* **1986**, *42* (13), 3689–3696. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87337-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87337-3).
- (75) Evans, A. R.; Martin, R.; Taylor, G. A.; Yap, C. H. M. *J. Pharm. Med.* **1987**, No. 11, 1635–1640.

- (76) Zikou, L. C.; Igglessi-Markopoulou, O. Modified Mukaiyama Reaction for the Synthesis of Quinoline Alkaloid Analogues: Total Synthesis of 3,3-Diisopentenyl-N-Methylquinoline-2,4-Dione. *Synthesis (Stuttg)*. **2008**, No. 12, 1861–1866. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067085>.
- (77) Mao, Y.; Lin, N.; Tian, W.; Han, X.; Han, X.; Huang, Z.; An, J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Diaminoquinazolines as  $\beta$ -Catenin/Tcf4 Pathway Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (3), 1346–1359. <https://doi.org/10.1021/jm201494a>.
- (78) Bunce, R. A.; Nammalwar, B. 4(1H)-Quinolinones by a Tandem Reduction-Addition-Elimination Reaction. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42 (6), 557–563. <https://doi.org/10.1080/00304948.2010.526512>.
- (79) Kafka, S.; Proisl, K.; Kašpárková, V.; Urankar, D.; Kimmel, R.; Košmrlj, J. Oxidative Ring Opening of 3-Hydroxyquinoline-2,4(1H,3H)-Diones into N-( $\alpha$ -Ketoacyl)Anthranilic Acids Dedicated to Professor Slovenko Polanc on His 65th Birthday. *Tetrahedron* **2013**, 69 (51), 10826–10835. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.092>.
- (80) Liu, Y. X.; Zhao, H. P.; Wang, Z. W.; Li, Y. H.; Song, H. Bin; Riches, H.; Beattie, D.; Gu, Y. C.; Wang, Q. M. The Discovery of 3-(1-Aminoethylidene)Quinoline-2,4(1H,3H)-Dione Derivatives as Novel PSII Electron Transport Inhibitors. *Mol. Divers.* **2013**, 17 (4), 701–710. <https://doi.org/10.1007/s11030-013-9466-6>.
- (81) Dighe, S. U.; Mukhopadhyay, S.; Kolle, S.; Kanojiya, S.; Batra, S. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles from Morita-Baylis-Hillman Acetates by an  $\text{NaNO}_2 / \text{I}_2$  - Mediated Domino Reaction. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, 54 (37), 10926–10930. <https://doi.org/10.1002/anie.201504529>.
- (82) Nagarjun, N.; Dhakshinamoorthy, A. A Cu-Doped ZIF-8 Metal Organic Framework as a Heterogeneous Solid Catalyst for Aerobic Oxidation of Benzylic Hydrocarbons. *New J. Chem.* **2019**, 43 (47), 18702–18712. <https://doi.org/10.1039/c9nj03698a>.
- (83) Singh, T. P.; Singh, O. M. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2017**, 18 (1), 9–25. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170807123201>.
- (84) Yang, C. C.; Chang, H. T.; Fang, J. M. Nucleophilic-Type Radical Cyclizations of Indoles: Conversion of 2-Cyano 3-Substituted Indoles to Spiro-Annulated Indolines and Tetrahydrocarbazolones. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (11), 3100–3105. <https://doi.org/10.1021/jo00063a032>.
- (85) Jensen, T.; Pedersen, H.; Bang-Andersen, B.; Madsen, R.; Jørgensen, M. Palladium-Catalyzed Aryl Amination-Heck Cyclization Cascade: A One-Flask Approach to 3-Substituted Indoles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47 (5), 888–890. <https://doi.org/10.1002/anie.200703763>.
- (86) Pathak, T. P.; Gligorich, K. M.; Welm, B. E.; Sigman, M. S. Synthesis and Preliminary Biological Studies of 3-Substituted Indoles Accessed by a Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkene Difunctionalization Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (23), 7870–7871. <https://doi.org/10.1021/ja103472a>.
- (87) Andries-Ulmer, A.; Brunner, C.; Rehbein, J.; Gulder, T. Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (40), 13034–13041. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08350>.
- (88) Jia, Y.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed, Modular Synthesis of Highly Functionalized

- Indoles and Tryptophans by Direct Annulation of Substituted o-Haloanilines and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (20), 7826–7834. <https://doi.org/10.1021/jo061471s>.
- (89) Choi, I.; Chung, H.; Park, J. W.; Chung, Y. K. Active and Recyclable Catalytic Synthesis of Indoles by Reductive Cyclization of 2-(2-Nitroaryl)Acetonitriles in the Presence of Co-Rh Heterobimetallic Nanoparticles with Atmospheric Hydrogen under Mild Conditions. *Organic Letters*. 2016, pp 5508–5511. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02659>.
- (90) Α., Σ. Σύνθεση Νέων Παραγώγων Ν,Ν'-Διάρυλο Ουριών Και 3-(1Η-Πυρρολ-1-Υλο)Κινολινο-2,4(1Η,3Η)-Διονών Από Κατάλληλα Παράγωγα 1Η-Ιμιδαζολίων Και 1Η-Πυρρολίων, University Of Ioannina, 2016.
- (91) Shaikh, A. K.; Varvounis, G. One-Pot Cascade Synthesis of 2,3-Disubstituted 2,3-Dihydrobenzofurans via Ortho-Quinone Methide Intermediates Generated in Situ. *RSC Advances*. 2015, pp 14892–14896. <https://doi.org/10.1039/c4ra15024d>.
- (92) Shaikh, A. K.; Varvounis, G. Novel Synthesis of 3-Substituted 2,3-Dihydrobenzofurans via Ortho -Quinone Methide Intermediates Generated in Situ. *Org. Lett.* **2014**, *16* (5), 1478–1481. <https://doi.org/10.1021/ol500290e>.
- (93) Ruiz, J. R.; Arán, V. J.; Asensio, J. L.; Flores, M.; Stud, M. Synthesis of Quaternary Indoxyl Derivatives by Intramolecular Cyclization of Some Substituted Acetophenones. *Liebigs Ann. der Chemie* **1994**, *1994* (7), 679–684. <https://doi.org/10.1002/jlac.199419940708>.
- (94) Acros Organics. *Material Safety Data Sheet Thiophenol*; 2004.
- (95) Bailey, M. E.; Kirss, V.; Spaunburgh, R. G. Reactivity of Organic Isocyanates. *Ind. Eng. Chem.* **1956**, *48* (4), 794–797. <https://doi.org/10.1021/ie50556a035>.
- (96) Jacquemard, U.; Bénétiau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J. Y.; Coudert, G. Mild and Selective Deprotection of Carbamates with Bu<sub>4</sub>NF. *Tetrahedron* **2004**, *60* (44), 10039–10047. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.071>.
- (97) SiliCycle. Stains for TLC Plates <https://www.silicycle.com/faq/thin-layer-chromatography/stains-for-tlc-plates>.
- (98) Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. Halogenation of Ketones with N-Halosuccinimides under Solvent-Free Reaction Conditions. *Tetrahedron* **2008**, *64* (22), 5191–5199. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.048>.
- (99) Dantas, J. A.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. Photochemistry of Carbonyl Compounds: Application in Metal-Free Reactions. *ChemPhotoChem* **2019**, *3* (7), 506–520. <https://doi.org/10.1002/cptc.201900044>.
- (100) Lang, A.; Naarmann, H.; Walker, N.; Dormann, E. NMR Studies of Stable, Organic Free Radicals. *Synth. Met.* **1993**, *53* (3), 379–398. [https://doi.org/10.1016/0379-6779\(93\)91107-D](https://doi.org/10.1016/0379-6779(93)91107-D).
- (101) Bunders, C. A.; Richards, J. J.; Melander, C. Identification of Aryl 2-Aminoimidazoles as Biofilm Inhibitors in Gram-Negative Bacteria. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (12), 3797–3800. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.042>.
- (102) Beachdel, C.; Klaubert, D. H. \* \$ Br + H ,.. + OtherProduc. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4987–4990.
- (103) Bekaert, A.; Barberan, O.; Gervais, M.; Brion, J. D. Direct  $\alpha$ -Iodination of Ketones Using Iodine/SeO<sub>2</sub>. *Tetrahedron Letters*. 2000, pp 2903–2905.

[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00310-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00310-5).

- (104) Goslinski, T.; Golankiewicz, B.; De Clercq, E.; Balzarini, J. Synthesis and Biological Activity of Strongly Fluorescent Tricyclic Analogues of Acyclovir and Ganciclovir. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (23), 5052–5057. <https://doi.org/10.1021/jm020827z>.
- (105) Goswami, P.; Ali, S.; Khan, M. M.; Khan, A. T. Selective and Effective Oxone-Catalysed  $\alpha$ -Iodination of Ketones and 1,3-Dicarbonyl Compounds in the Solid State. *Arkivoc* **2007**, *2007* (15), 82–89. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.f09>.
- (106) Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Nishida, A. Total Synthesis of (+)-(S)-Angustureine and the Determination of the Absolute Configuration of the Natural Product Angustureine. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (4), 827–831. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.12.022>.
- (107) Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *VOGEL'S PRACTICAL ORGANIC*, 5th ed.; 1989.
- (108) Gravel, D.; Hebert, J.; Thoraval, D. O -Nitrophenylethylene Glycol as Photoremovable Protective Group for Aldehydes and Ketones: Syntheses, Scope, and Limitations. *Can. J. Chem.* **1983**, *61* (2), 400–410. <https://doi.org/10.1139/v83-072>.
- (109) Aiello, E.; Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Plescia, S. E.; Daidone, G. Polycondensed Nitrogen Heterocycles. VII. 5,6-Dihydro-7-h-Pyrrolo[1,2- D ]-[1,4] Benzodiazepin-6-Ones. A Novel Series of Annelatcd 1,4-Benzodiazepines. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16* (2), 209–211. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570160201>.