



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

**Σύνθεση ινδολινών, ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων,
5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίων και βενζο[*d*]οξαζολίων, με οξειδωτικά και μη
οξειδωτικά μέσα**

ΓΕΡΟΝΤΙΤΗΣ Ε. ΙΩΑΝΝΗΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΒΑΡΒΟΥΝΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών,
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του
συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2»

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γεροντίτη Ε. Ιωάννη: 646/22-11-2019

Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 1012/19-12-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων: Γεώργιος Βαρβούνης, *Ομότιμος Καθηγητής*

Μέλη: 1. Δημοσθένης Φωκάς, *Καθηγητής*

2. Γεώργιος Ρώτας, *Επίκουρος Καθηγητής*

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1012/19-12-2019

Θέμα: «Σύνθεση ινδολινών, ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων, 5,5'-δυναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίων και βενζο[*d*]οξαζολίων, με οξειδωτικά και μη οξειδωτικά μέσα»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ από τη Γ.Σ.Ε.Σ.: 1151/07-11-2025

1. Γεώργιος Βαρβούνης, *Ομότιμος Καθηγητής (επιβλέπων), Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων*
2. Δημοσθένης Φωκάς, *Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Παν/μιο Ιωαννίνων*
3. Γεώργιος Ρώτας, *Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων*
4. Μιχάλης Σίσκος, *Αφυπηρετήσας Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων*
5. Αχιλλέας Γαρούφης, *Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων*
6. Δημήτριος Αλίβερτης, *Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, Παν/μιο Ιωαννίνων*
7. Νικόλαος Καρούσης, *Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων*

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με Βαθμό «**Άριστα**» στις 3/12/2025

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ
ΤΗΣ ΔΙΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

του υποψήφιου διδάκτορα κ. Ιωάννη Ε. Γεροντίτη
Πτυχιούχου Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η παρακάτω Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε σύμφωνα με το άρθρο 13 του Νόμου 2083/92 και την υπ' αριθμό 1151/07-11-2025 απόφαση της Γενικής Συνέλευσης με την ειδική σύνθεση του Τμήματος Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Παν/μίου Ιωαννίνων, για την κρίση της διδακτορικής διατριβής του κ. Ιωάννη Ε. Γεροντίτη, συνήλθε σήμερα, Τετάρτη 3 Δεκεμβρίου 2025, στις 10:00, στην αίθουσα Χ2-094 του Τμήματος Χημείας στη Δουρούτη, όπου και παρακολούθησε τη δημόσια παρουσίαση της διατριβής του υποψηφίου με τίτλο:

“Σύνθεση ινδολινών, ναφθο[1,2-d]ισοξαζολίων, 5,5'-διναφθο[2,1-d]ισοξαζολίων και βενζο[d]ισοξαζολίων, με οξειδωτικά και μη οξειδωτικά μέσα”

Μετά την προφορική παρουσίαση της διατριβής, τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής έκαναν ερωτήσεις στον υποψήφιο τόσο γενικού περιεχομένου όσο και σχετικές με το θέμα της διατριβής. Στη συνέχεια και μετά την αποχώρηση του ακροατηρίου και του υποψηφίου ακολούθησε διεξοδική συζήτηση μεταξύ των μελών της επιτροπής.

Τα επτά παρόντα μέλη της επιτροπής δήλωσαν ότι **η παρούσα διατριβή προάγει την επιστήμη και ότι η προφορική παρουσίαση ήταν ικανοποιητική και υψηλού επιπέδου.**

Η επιτροπή μετά από ψηφοφορία έκρινε **ομόφωνα** ότι η διατριβή του κ. Ιωάννη Ε. Γεροντίτη παρουσιάζει πρωτοτυπία και ότι αποτελεί ουσιαστική συμβολή στην επιστήμη, ο δε υποψήφιος απέκτησε τόσο τις γνώσεις όσο και την τεχνική κατάρτιση ώστε να προσεγγίζει με ωριμότητα σύγχρονα ερευνητικά προβλήματα του επιστημονικού του πεδίου.

Στη συνέχεια η επταμελής επιτροπή αποφάσισε **ομόφωνα** να απονείμει το βαθμό **άριστα**
Γεώργιος Βαρβούνης, Ομότιμος Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (Επιβλέπων) 
Δημοσθένης Φωκάς, Καθηγητής, Τμ. Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος 3-μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής) 
Γεώργιος Ρώτας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος 3-μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής) 
Μιχάλης Σίσκος, αφυπηρετήσας Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων 
Αχυλλέας Γαρούφης, Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων 
Δημήτριος Αλιβερίτης, Επίκουρος Καθηγητής, Τμ. Βιολογικών Εφαρμογών & Τεχνολογιών, Παν/μιο Ιωαννίνων 
Νικόλαος Καρούσης, Επίκουρος Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων. 

Για τον πατέρα μου,

που πάντοτε προσπαθούσε για το καλύτερο...

Για την μητέρα μου,

που έκανε τα δύσκολα να φαίνονται εύκολα...

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	9
Περίληψη.....	12
Συντομογραφίες.....	13
1 Εισαγωγή	16
1.1 ο-Κίνονο μεθίδια.....	16
1.2 ο-Νιτρώδο κίνονο μεθίδια.....	20
1.3 Ισοξαζόλια και ισοξαζολίνες	29
1.4 Ναφθοϊσοξαζόλια.....	37
1.5 Βενζοξαζόλια.....	41
1.6 Ναφθοξαζίνες.....	46
1.7 Ναφθαλινοδιόλες	48
1.8 Νιτριλοξειδία.....	50
1.9 Διναφθόλες.....	54
1.10 Αζα-ο-κίνονο μεθίδια	60
1.11 3-Υποκατεστημένες ινδολίνες	69
2. Συζήτηση Αποτελεσμάτων.....	77
2.1 Ναφθο[1,8- <i>de</i>][1,2]οξαζιν-4-όλη: Πρόδρομη ένωση για 1,2,8-τριυποκατεστημένα ναφθαλένια και 1-μη υποκατεστημένο ναφθο[1,2- <i>d</i>]ισοξαζολο-2-οξειδίο: Μία νέα ισομερίωση του <i>N</i> -οξειδίου προς νιτριλοξειδίο στην πορεία σύνθεσης ισοξαζολίων/ισοξαζολινών.	77
2.2 Σύνθεση οξίμης της (<i>E</i>)-7a,8,9,10-τετραϋδρο-12 <i>H</i> -ναφθο[1,2- <i>e</i>]πυρρολο[2,1- <i>b</i>][1,3]-οξαζιν-12-όνης, 1-(πυρρολιδιν-1-υλο)ναφθο[1,2- <i>d</i>]ισοξαζολίου και 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12 <i>H</i> -ναφθο[1,2- <i>e</i>]πυρρολο[2,1- <i>b</i>][1,3]οξαζιν-12-όνης.	94
2.3 Σύνθεση νέων 3,3'-δικαρβονυλο-1,1'-διναφθαλινο-4,4'-διολών. Νέες πρόδρομες ενώσεις προς το ανεξερεύνητο κυκλικό σύστημα των 5,5'-διναφθο[2,1- <i>d</i>]ισοξαζολίων.	104
2.4 Μία αποδοτική σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[<i>d</i>]οξαζολίων μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης φαινολικών αζωμεθινών με τη μεσολάβηση του PIFA.....	119
2.5 Νέα σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών μέσω αζα-ο-κίνονο μεθιδίων, παραγόμενων <i>εν τω γεννάσθαι</i>	129
3 Πειραματικό Μέρος	154
3.1 Σύνθεση της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεϋδης 139 :.....	155
3.2 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεϋδης 288 :.....	157
3.3 Σύνθεση της (<i>E</i>)-οξίμης της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεϋδης 289 :.....	160
3.4 Σύνθεση του 9-μεθοξυναφθο[1,2- <i>d</i>]ισοξαζολίου 291 :.....	163
3.5 Σύνθεση του 2-[(<i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοπυριτυλο)οξυ]-8-υδροξυ-1-ναφθονιτριλίου 298 και του 2,8-διυδροξυ-1-ναφθονιτριλίου 297 :	166
3.6 Σύνθεση του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου 294 και του 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου 299 :	170
3.7 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεϋδης 288 :.....	175
3.8 Σύνθεση του οξικού ναφθο[1,8- <i>de</i>][1,2]οξαζιν-4-υλίου 300 :	177
3.9 Σύνθεση του οξικού 1-κυανο-8-υδροξυ-ναφθαλιν-2-υλίου 301 :	180

3.10	Σύνθεση του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου 302 και του οξικού 8-κυανο-7-μεθοξυναφθαλιν-1-υλίου 303 :	183
3.10.1	Πορεία Α.....	183
3.10.2	Πορεία Β.....	188
3.10.3	Πορεία Γ.....	189
3.10.4	Πορεία Δ.....	190
3.11	Απόπειρα αναγωγής του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου 302 με DIBAL:.....	191
3.12	Απόπειρα αναγωγής του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου 302 με PtO ₂ :	192
3.13	Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288 :	193
3.14	Σύνθεση του 2,8-διυδροξυ-1-ναφθονιτρίλιου 297 :.....	194
3.15	Σύνθεση της 2,8-διυδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης 304 :	196
3.16	Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288 και της 8-υδροξυ-2-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 287 :	198
3.17	Σύνθεση του 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθονιτρίλιου 299 :.....	200
3.18	Σύνθεση της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 139 :	201
3.19	Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288 , της 8-υδροξυ-2-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 287 και της 2,8-διυδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης 304 :	203
3.19.1	Πορεία Α.....	203
3.19.2	Πορεία Β.....	204
3.19.3	Πορεία Γ.....	205
3.19.4	Πορεία Δ.....	206
3.20	Σύνθεση των ενώσεων 2,8-δι(βενζυλοξυ)-1-ναφθονιτρίλιο 305 και 2-(βενζυλοξυ)-8-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο 306 :	207
3.21	Σύνθεση του 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτρίλιου 307 :.....	212
3.22	Σύνθεση της 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 308 :	215
3.23	Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288 :	218
3.24	Σύνθεση του 9-μεθοξυναφθο[1,2- <i>d</i>]ισοξάζολο 2-οξειδίου 312 :.....	219
3.25	<i>Εν τω γεννάσθαι</i> σύνθεση του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ(ναφθαλινο-1-υλιο)νιτρίλοξειδίου 315 :.....	222
3.26	Γενική πορεία για τη σύνθεση των 3-(2-υδροξυ-8-μεθοξυ-ναφθαλινο-1-υλιο)ισοξάζολο-4,5-δικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα 316 , 8-μεθοξυ-1-(5-φαινυλοϊσοξάζολ-3-υλο)ναφθαλινο-2-όλη 317 , 3-(2-υδροξυ-8-μεθοξυναφθαλινο-1-υλο)-4,5-διυδροϊσοξάζολο-5-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα 318 και 8-μεθοξυ-1-(5-φαινυλο-4,5-διυδροϊσοξάζολ-3-υλο)ναφθαλινο-2-όλη 319 :	226
3.27	Γενική πορεία για τη σύνθεση των (<i>E</i>)-οξίμη της 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12 <i>H</i> -ναφθο[1,2- <i>e</i>]πυρρολο[2,1- <i>b</i>][1,3]οξαζιν-12-όνης 325 , 1-(πυρρολιδιν-1-υλο)ναφθο[1,2- <i>d</i>]ισοξάζολιο 326 και 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12 <i>H</i> -ναφθο[1,2- <i>e</i>]πυρρολο[2,1- <i>b</i>][1,3]οξαζιν-12-όνης 96 :	236
3.28	Σύνθεση της [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διόλης 168 :	244
3.29	Σύνθεση του διοξικού [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διυλίου 338 :	246
3.30	Σύνθεση της 1,1'-{4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-διυλιο}δι(αιθαν-1-όνης) 339b :	249
3.31	Σύνθεση του 1-μεθοξυναφθαλινίου 173 :	250
3.32	Σύνθεση του 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλινίου 174 :.....	251

3.33	Σύνθεση του 3,3'-διβρωμο-4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλινίου 340 :	252
3.34	Σύνθεση της 4,4'-διμεθοξυ-[1,1'-διναφθαλινιο]-3,3'-δικαρβαλδεΐδης 341 :.....	255
3.35	Σύνθεση της 4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινιο]-3,3'-δικαρβαλδεΐδης 339a :.....	258
3.36	Σύνθεση της 4-βρωμο-1-υδροξυ-ναφθαλιν-2-υλίου(φαινυλο)μεθανόνης 344 :.....	261
3.37	Σύνθεση της {4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινιο]-3,3'-διυλίου}δι(φαινυλομεθανόνης) 339c :	264
3.37.1	Πορεία Α	264
3.37.2	Πορεία Β	267
3.38	Γενική διαδικασία για τη σύνθεση των 1,1'-διναφθαλινίου διοξυμίων 345a , 345b και 345c :.....	268
3.39	Γενική διαδικασία για τη σύνθεση των 5,5'-διναφθο[2,1- <i>d</i>]ισοξαζολίων 346a , 346b και 346c :	276
3.40	Γενική διαδικασία για τη σύνθεση φαινολικών αζωμεθινών (347k , 352a , 352b , 352c):	284
3.40.1	Πορεία Α	284
3.40.2	Πορεία Β	287
3.41	Γενική διαδικασία για τη σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[<i>d</i>]οξαζολίων (348k , 353a , 353b , 353c):	291
3.42	Σύνθεση του 1-νιτρο-2-βινυλοβενζολίου 362 :.....	299
3.43	Σύνθεση της 2-βινυλοανιλίνης 361 :	301
3.44	Σύνθεση του (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 360 :	303
3.45	Σύνθεση του [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 359 :	306
3.46	Σύνθεση του 1 <i>H</i> -ινδολυλο-1-καρβοξυλικού φαινυλεστέρα 364 και της (1 <i>H</i> -ινδολ-1-υλο)(πυρρολιδιν-1-υλο)μεθανόνης 365 :	309
3.47	Σύνθεση του 4-μεθυλο- <i>N</i> -(2-βινυλοφαινυλο)βενζοσουλφοναμιδίου 378 :	313
3.48	Σύνθεση του τοσυλο(2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 377 :.....	315
3.49	Σύνθεση του [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο](τοσυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 376 :	318
3.50	Γενική μέθοδος για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών 374a-i :	322
Αναφορές.....		343

Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς τον καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Βαρβούνη, για την αμέριστη υποστήριξη, καθοδήγηση και έμπνευση που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της πτυχιακής, της μεταπτυχιακής και της διδακτορικής μου πορείας. Με την επιστημονική του κατάρτιση, τις βαθιές γνώσεις του στην οργανική χημεία, τις πολύτιμες συμβουλές και την εποικοδομητική του κριτική, με βοήθησε να εξελιχθώ ως ερευνητής και να αντιμετωπίσω με ψυχραιμία και αποφασιστικότητα τις δυσκολίες της πορείας αυτής. Μου έδειξε πόσο σημαντικό είναι να εκτιμάς το πιο απλό πείραμα όσο και την πιο σύνθετη μεθοδολογία, και πως και τα δύο είναι εξίσου απαραίτητα στην πορεία ενός συνθετικού χημικού. Με δίδαξε να σέβομαι και να αντιμετωπίζω με ευγένεια και υπομονή συναδέλφους και καθηγητές, ακόμη και όταν διαφωνούσα μαζί τους, και να κατανοώ πόσο σημαντική είναι η συνεργασία για την πρόοδο της επιστήμης. Πάντοτε με άφηνε να τον διακόπτω για να εκφράσω τις απορίες, τις σκέψεις και τις ανησυχίες μου, και με άκουγε προσεκτικά, απαντώντας με καλοσύνη και ηρεμία, ακόμη και στις πιο απλές ερωτήσεις. Μου έδειξε πόσο απαιτητικό είναι, εντός και εκτός εργαστηρίου, να είσαι μέλος της ακαδημαϊκής κοινότητας και πόσο αδιάκοπη και επίπονη είναι η προσπάθεια για τη μετάδοση της γνώσης. Ακόμη και μετά τη συνταξιοδότησή του, συνέχισε με το ίδιο σθένος την επίβλεψή μου, ξεπερνώντας με προσωπικό κόστος τις δυσκολίες και τις σοβαρές ελλείψεις του πανεπιστημίου τα τελευταία χρόνια. Η αφοσίωσή του στην επιστήμη αλλά και στους φοιτητές του υπήρξε καθοριστικός λόγος που συνέχισα και ολοκλήρωσα τη διδακτορική μου διατριβή. Πέρα όμως από την επιστημονική του συμβολή, νιώθω την ανάγκη να τον ευχαριστήσω για την ανθρωπιά, την καλοσύνη, το αληθινό ενδιαφέρον που έδειξε και, πάνω απ' όλα, για την άμεση και ουσιαστική βοήθειά του σε κάθε σοβαρό προσωπικό μου πρόβλημα. Με έκανε να αισθάνομαι ότι δεν είχα απλώς έναν επιβλέποντα, αλλά έναν πραγματικό υποστηρικτή. Η στάση του και το ήθος του θα αποτελούν για μένα πρότυπο, όχι μόνο στον χώρο της έρευνας, αλλά και στη ζωή γενικότερα, αφού μου έδειξε ότι δεν μπορείς να είσαι καλός επιστήμονας χωρίς πρώτα να είσαι καλός άνθρωπος. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε, η διαθεσιμότητά του να συζητήσει κάθε προβληματισμό, η σταθερή του παρουσία στο εργαστήριο, παρά τις πολλές του υποχρεώσεις, αλλά και η ικανότητά του να ενθαρρύνει και να εμπνέει, συνέβαλαν καθοριστικά ώστε να ολοκληρώσω αυτήν την έρευνα. Η αγάπη μου για την οργανική χημεία και την έρευνα και η θέλησή μου να συνεχίσω σε αυτήν πηγάζουν σε μεγάλο βαθμό από εκείνον. Για όλα αυτά αισθάνομαι βαθιά ευγνωμοσύνη και τιμή που είχα την τύχη να εργαστώ υπό την επίβλεψή του. Είμαι πολύ τυχερός και δεν θα μπορούσα να ζητήσω τίποτα περισσότερο από έναν επιβλέποντα. Κύριε Βαρβούνη, σας ευχαριστώ.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αείμνηστο καθηγητή μου, Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, με τον οποίο μοιραστήκαμε τον ίδιο εργαστηριακό χώρο από τα χρόνια της πτυχιακής μου εργασίας έως και τα τελευταία στάδια του διδακτορικού μου. Τον γνώρισα αρχικά ως διδάσκοντα σε εργαστήριο και σε ένα από τα πιο απαιτητικά μαθήματα οργανικής χημείας, όπου με τον ευθύ και σοβαρό χαρακτήρα του ενέπνεε εμπιστοσύνη για τις γνώσεις του. Όποτε χρειαζόμουν βοήθεια, ερχόταν πρόθυμα, ακόμη κι αν εκείνη τη στιγμή καθοδηγούσε άλλους συναδέλφους, και με στήριξε ουσιαστικά στο να κατανοήσω την οργανική χημεία. Θα θυμάμαι πάντοτε την παρουσία του στο εργαστήριο, την αμεσότητά του και τη διάθεσή του να προσφέρει βοήθεια. Η συμβολή του στη διαμόρφωση της πορείας μου υπήρξε πολύτιμη, και η μνήμη του θα με συνοδεύει πάντα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου, κ. Μιχάλη Σίσκο, του οποίου το γραφείο βρισκόταν απέναντι από το εργαστήριό μου. Πάντοτε μπορούσα να χτυπήσω την πόρτα του για μια απορία ή για κάποιο αντιδραστήριο, και εκείνος με χαρά με βοηθούσε. Φρόντιζε να ρωτήσει αν χρειαζόμουν κάτι επιπλέον και έδινε λύσεις με απλότητα και πρακτικό πνεύμα. Η άμεση και φιλική του συμπαράσταση έκανε την καθημερινή εργασία στο εργαστήριο πιο εύκολη και πιο ανθρώπινη, και του χρωστάω πολλά για την υποστήριξη που μου πρόσφερε.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου, έναν παθιασμένο διδάσκων με ισχυρές απόψεις και βαθιές γνώσεις στην οργανική χημεία, ο οποίος πάλευε πάντοτε για την καλύτερευση του πανεπιστημίου. Κάθε φορά που απευθυνόμουν σε εκείνον με απορίες ή για την ανάγκη κάποιου αντιδραστηρίου, με βοηθούσε πρόθυμα και ουσιαστικά. Θα θυμάμαι πάντοτε τη ζωντάνια και το πάθος με τα οποία υπερασπιζόταν τις απόψεις του, καθώς και την αφοσίωσή του τόσο στην επιστήμη όσο και στους φοιτητές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους επίκουρους καθηγητές, κ. Νικόλαο Καρούση και κ. Γεώργιο Ρώτα, τους οποίους γνώρισα στα τελευταία χρόνια της πορείας μου, όταν εντάχθηκαν στο πανεπιστήμιο, και οι οποίοι δέχθηκαν με προθυμία να συμμετάσχουν στην επταμελή εξεταστική επιτροπή μου. Με τον κ. Καρούση είχα την ευκαιρία να συνεργαστώ πιο στενά, και η καθοδήγησή του σε απορίες και θέματα της έρευνάς μου υπήρξε ιδιαίτερα πολύτιμη. Τον κ. Ρώτα, παρότι η αλληλεπίδρασή μας ήταν μικρότερη, τον ευχαριστώ θερμά για την άμεση αποδοχή της συμμετοχής του στην τριμελή επιτροπή και την υποστήριξή του στην ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Αχιλλέα Γαρούφη, ο οποίος ήταν πάντοτε πρόθυμος και διαθέσιμος να με βοηθήσει σε θέματα που αφορούσαν την έρευνά μου, παρέχοντάς μου αντιδραστήρια και ενδιαφερόταν διαρκώς για την πορεία της εργασίας μου. Η ευγένεια και η υποστήριξή του υπήρξαν ιδιαίτερα πολύτιμες, και τον ευχαριστώ θερμά που δέχθηκε άμεσα να συμμετάσχει στην επταμελή εξεταστική επιτροπή μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Δημοσθένη Φωκά, από το Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, ο οποίος, παρότι δεν συνεργαστήκαμε, δέχθηκε με προθυμία να συμμετάσχει στην τριμελή επιτροπή μου, συμβάλλοντας με την πολύτιμη παρουσία του στην ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον επίκουρο καθηγητή κ. Δημήτριο Αλίβερτη, από το Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών, τον οποίο γνώρισα μέσω του αείμνηστου Κ. Σκομπρίδη. Αν και δεν είχαμε άμεση συνεργασία, οι συζητήσεις μας ήταν πάντα εποικοδομητικές και ευχάριστες, και εκτιμώ ιδιαίτερα τη διάθεσή του να στηρίξει την ολοκλήρωση της διατριβής μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους φίλους και συναδέλφους με τους οποίους συνεργάστηκα εντός του πανεπιστημίου όλα αυτά τα χρόνια, για την υποστήριξη, τη συνεργασία και τις καλές αλλά και κακές εμπειρίες που μοιραστήκαμε στον χώρο της έρευνας. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να αναφερθώ στον Δρ. Ειρηναίο Βρέττο, φίλο και συνοδοιπόρο από τα πρώτα χρόνια του πτυχίου μου έως και σήμερα. Μαζί περάσαμε πολλές και διαφορετικές φάσεις της φοιτητικής και ερευνητικής ζωής, μοιραστήκαμε ανησυχίες, συζητήσεις, όμορφες αλλά και δύσκολες στιγμές. Η φιλία του, η διάθεσή του να ακούει και να συμβουλεύει, καθώς και η αμέριστη βοήθειά του σε θέματα χημείας αλλά και σε προσωπικές δυσκολίες, υπήρξαν και παραμένουν για μένα στήριγμα ανεκτίμητο. Η φιλία αυτή είναι για μένα ένα από τα σημαντικότερα κέρδη της πορείας μου στο Πανεπιστήμιο.

Περίληψη

Σχεδιάστηκε μία αποδοτική πορεία 4 βημάτων σύνθεσης της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης από την ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-2-όλη, ενώ η αντίστοιχη οξίμη της, οξειδώθηκε επιτυχώς με AgO και PIDA σε παράγωγα ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων και ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου, αντίστοιχα. Ο ισομερισμός του ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου σε νιτριλοξείδιο, σε διαλύτη DMSO, αποτέλεσε μια νέα μετατροπή, επιβεβαιωμένη φασματοσκοπικά και μέσω σύνθεσης αναλόγων ισοξαζολίων/ισοξαζολινών. Η προσπάθεια εισαγωγής πυρηνόφιλων στη θέση 1 του ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου οδήγησε σε χαμηλές αποδόσεις του κύριου προϊόντος και σε σταθερό σχηματισμό δυο παραπροϊόντων, περιορίζοντας τις προοπτικές της μεθοδολογίας. Ακολούθως, η 1-ναφθαλδεΐδη αξιοποιήθηκε για την ανάπτυξη ποικίλων συνθέσεων, οδηγώντας σε νέα διναφθαλενικά παράγωγα (BINOL) και στο πρώτο παράδειγμα 5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου, καθώς και σε υποκατεστημένα παράγωγά του. Παρουσιάστηκε επίσης μία αποδοτική μέθοδος οξειδωτικής κυκλοποίησης φαινολικών αζωμεθινίων προς 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[*d*]οξαζόλια με PIFA, σε υψηλές αποδόσεις. Τέλος, αναπτύχθηκε νέα μεθοδολογία για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών μέσω ενδιάμεσων *ao*QMs (αζα-*o*-κίνονο μεθιδίων, *aza-o*-quinone methides), με υψηλές αποδόσεις και καλή επαναληψιμότητα, διευρύνοντας τις δυνατότητες πρόσβασης σε υποκατεστημένα ινδολινικά συστήματα με διαφορά πυρηνόφιλα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έχουν δημοσιευθεί στα περιοδικά ChemPlusChem, Molecules, Molbank και European Journal of Organic Chemistry, ενώ αναμένονται δημοσιεύσεις στα περιοδικά, Synthetic Communications και Organic Letters.

Συντομογραφίες

<i>Συντομογραφία</i>	<i>Πλήρης ονομασία</i>
AcOH	οξικό οξύ
Ac ₂ O	οξικός ανυδρίτης
Ar	άρυλο
Bn	βένζυλο
Bu	βούτυλο
BuLi	βουτυλολίθιο
BuOH	βουτανόλη
BINAP	2, '2-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)-1, '1-δυναφθαλένιο
DCM	διχλωρομεθάνιο
DDQ	2,3-διχλωρο-5,6-δικυανο-1,4-βενζοκινόνη
DABCO	1,4-διαζαδικυκλο(2.2.2)οκτάνιο
DBH	1,3-διβρωμο-5,5-διμεθυλδαντοΐνη
DIPEA	<i>N,N</i> -διϊσοπροπυλαιθυλαμίνη
DIAD	αζωδικαρβοξυλικός διϊσοπροπυλεστέρας
DIBAL	υδρίδιο διισοβουτυλοαργιλίου
DMAP	4-διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	<i>N,N</i> -διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	διμεθυλοσουλφοξείδιο
DMAD	διμέθυλο δικαρβοξυλοακετυλένιο
EI	ιονισμός με πρόσκρουση ηλεκτρονίων

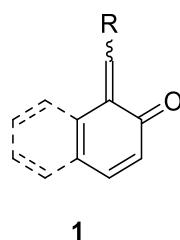
ESI	ιονισμός με εκνέφωση υπό ηλεκτρικό πεδίο
Et	αίθυλο
EtOAc	οξικός αιθυλεστέρας
EtOH	αιθανόλη
Et ₃ N	τριαιθυλαμίνη
h	ώρα
HBpin	4,4,5,5-τετραμεθυλ-1,3,2-διοξαβορολάνιο
HTIB	υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδοβενζόλιο
HRMS	φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας
IPA	ισοπροπανόλη
IR	υπέρυθρη φασματοσκοπία
<i>J</i>	σταθερά σύζευξης
LG	αποχωρούσα ομάδα
LTA	Τετραοξικός μόλυβδος
Me	μέθυλο
MeCN	ακετονιτρίλιο
MeI	ιωδομεθάνιο
MeOH	μεθανόλη
min	λεπτά
NMR	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός
NMMO	<i>N</i> -μεθυλομορφολίνη <i>N</i> -οξείδιο
NCS	<i>N</i> -χλωροηλεκτριμίδιο
NCsac	<i>N</i> -χλωροσακχαρίνη

Ph	φαίνυλο ομάδα
PTSA	<i>p</i> -τολουολοσουλφονικό οξύ
PIDA	[δι(ακετοξυ)ιωδο]βενζόλιο
PIFA	[δι(τριφθοροακετοξυ)ιωδο]βενζόλιο
Pr	πρόπυλο
PrOH	προπανόλη
PG	προστατευτική ομάδα
R _f	σχετικός παράγοντας επιβράδυνσης
BuOK	βουτοξείδιο του καλίου
TBBDs	<i>N,N,N',N'</i> -τετραβρωμοβενζολιο-1,3-δισουλφοναμίδη
TBSCl	χλωριούχο <i>tert</i> -βουτυλοδιμεθυλοσιλάνιο
TBAF	φθοριούχο τετραβουτυλοαμμώνιο
TBAI	ιωδιούχο τετραβουτυλοαμμώνιο
TBHP	υπεροξείδιο του τριτοταγούς βουτυλίου
TMDAI	ιωδίδιο του <i>N,N,N</i> -τριμεθυλοδωδεκαν-1-αμινίου
TMEDA	τετραμεθυλοαιθυλενοδιαμίνη
THF	τετραϋδροφουράνιο
TLC	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας
TsCl	τόσυλο χλωρίδιο
°C	βαθμοί Κελσίου
δ	χημική μετατόπιση
θ.δ.	θερμοκρασία δωματίου

1 Εισαγωγή

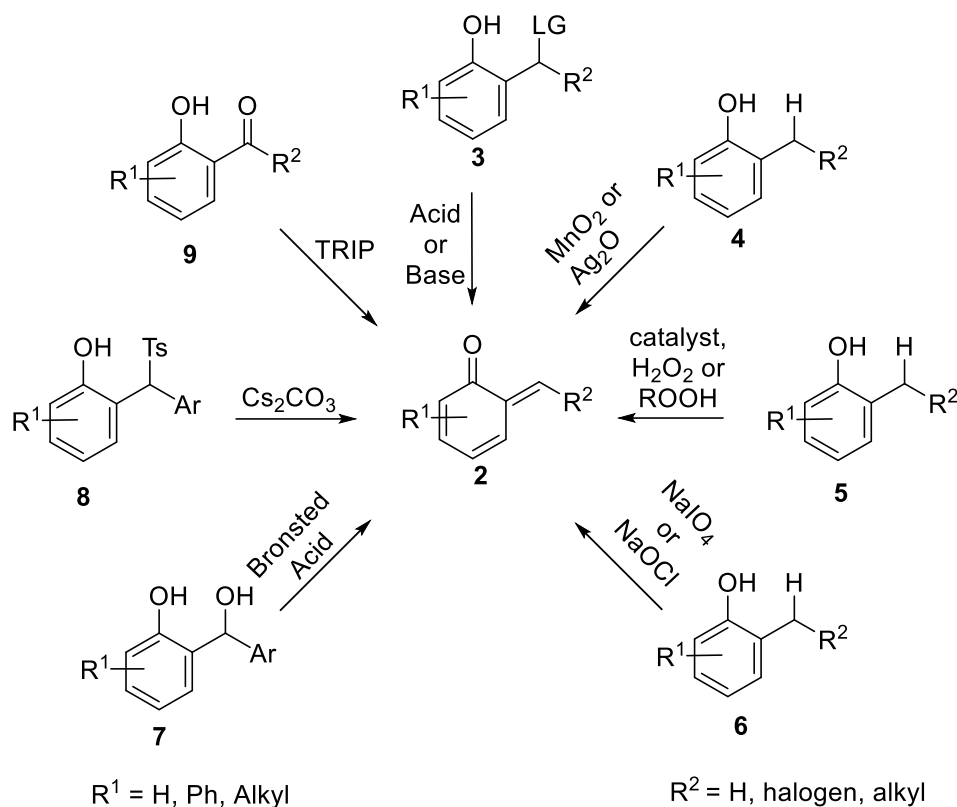
1.1 *ο*-Κίνονο μεθίδια

Τα *ο*-κίνονο μεθίδια (*ο*QMs) είναι γνωστά^[1,2], δραστικά, μεταβατικά ενδιάμεσα, σχηματισμένα από μια αποαρωματικοποιημένη δομή, τα οποία διαθέτουν μια α,β -ακόρεστη ενόνη και ένα εξωκυκλικό αλκένιο (Εικόνα 1).



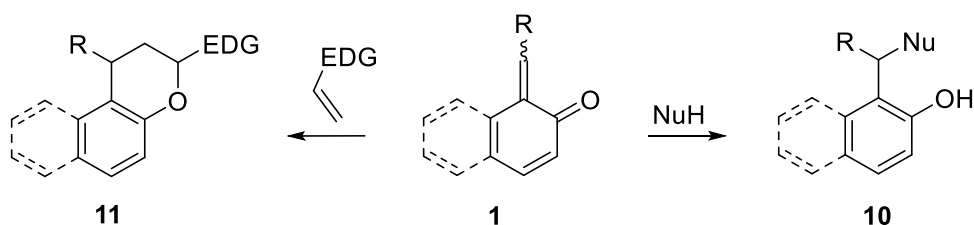
Εικόνα 1. Δομή των *ο*-κίνονο μεθιδίων 1 (*ο*QMs).

Η σύνθεση τους από κατάλληλες πρόδρομες ενώσεις μέσω διαφόρων μεθόδων, καθώς και η δομή και η χημεία τους, έχουν καλυφθεί εκτενώς σε πολλά άρθρα ανασκόπησης τα τελευταία χρόνια^[3–6]. Οι συνήθεις μέθοδοι για τη σύνθεση τους *εν τω γεννάσθαι* περιλαμβάνουν όξινη ή βασική κατάλυση και αποχώρηση μιας σταθερής ομάδας (H_2O , NH_3)^[7], οξείδωση με οξείδια του μαγγανίου και αργύρου^[6], με υποϊωδιούχο καταλύτη και χρήση οξέος/ H_2O_2 και υποαλογονίδια^[8], κατάλυση με οξέα κατά Bronsted^[9,10], χρησιμοποιώντας Cs_2CO_3 και αμμωνιακά άλατα της τριεθυλαμίνης για σταθεροποίηση του *ο*QM^[11] και κατάλυση από υδρογονοφωσφορικό ιόν της (*R*)-3,3'-δι(2,4,6-τρισοπροπυλοφενυλ)-1,1'-διναφθο-2,2'-διολης (TRIP)^[12] (Σχήμα 1).



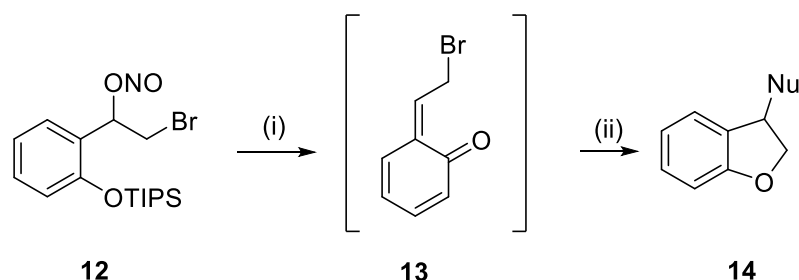
Σχήμα 1. Συνήθεις μέθοδοι σύνθεσης οQMs εν τω γεννάσθαι.

Η υψηλή δραστηριότητά τους οφείλεται στην τάση τους να επαναφέρουν την αρωματικότητά τους, κυρίως μέσω προσθηκών Michael στο τμήμα της ενόνης. Οι κυκλοπροσθήκες τύπου Diels-Alder (D-A), από την άλλη, οδηγούν στο σχηματισμό κυκλικών και σπειροειδών αναλόγων (σπειροκυκλικά)^[3,13], που αποτελούν βασικές δομικές μονάδες φυτικών προϊόντων, πολλά από τα οποία έχουν θεραπευτική δράση, συμπεριλαμβανόμενων αντιβιοτικών και αντικαρκινικών φαρμάκων^[12] (Σχήμα 2).



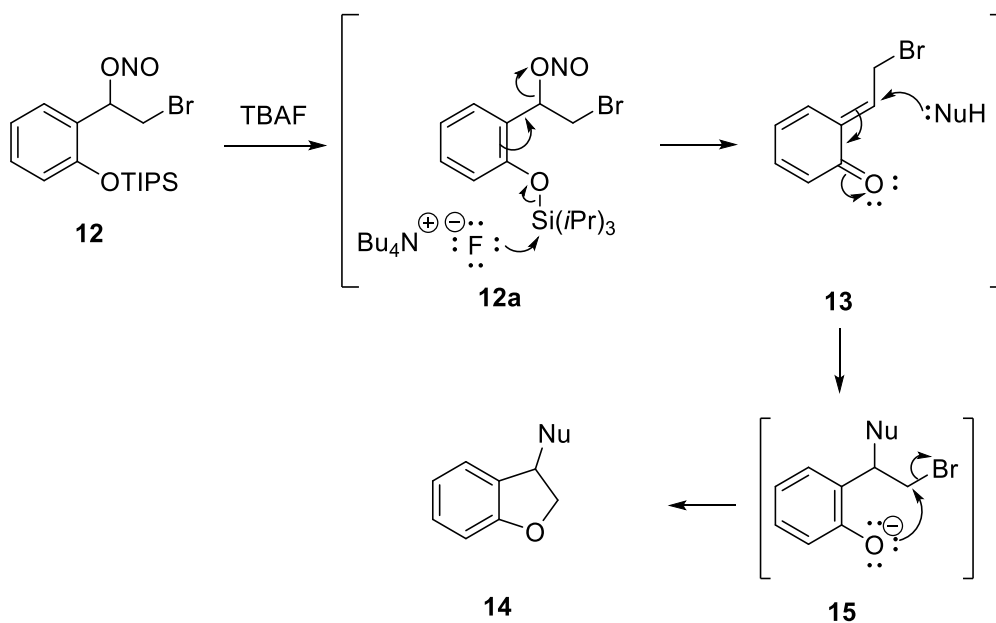
Σχήμα 2. Προσθήκη Michael προς **10** και κυκλοπροσθήκη Diels-Alder προς **11** σε οQMs **1**.

Ειδικότερα, ο κ. Βαρβούνης σε μια εργασία του^[1] απέδειξε τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 2,3-διυδροβενζοφουρανίων **14**, μέσω *εν τω γεννάσθαι* παραγόμενων οQM **13** (Σχήμα 3) σε μια αντίδραση ενός δοχείου (one-pot reaction), χρησιμοποιώντας διάφορα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια (NuH).



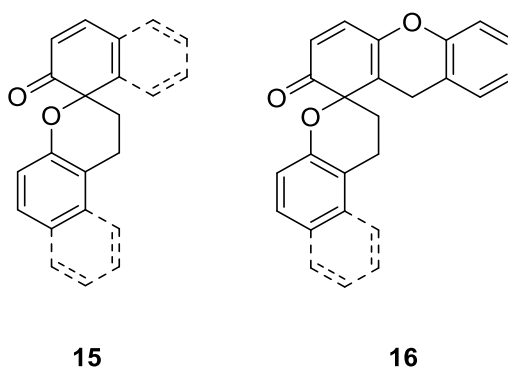
Σχήμα 3. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων βενζοφουρανίων **14** μέσω οQM **13** (i) TBAF, THF, -78 °C -θ.δ., (ii) NuH

Κατά τον προτεινόμενο μηχανισμό η TIPS-προστατευμένη φαινόλη **12** αντιδρά με ανιόν φθορίου (φθορίδιο), το οποίο προσβάλλει το άτομο του πυριτίου και διασπά τον δεσμό O-Si, και στη συνέχεια, με την αποχώρηση του νιτρώδου ανιόντος, παράγεται *εν τω γεννάσθαι* το οQM **13**. Έπειτα μέσω Michael προσθήκης το οQM **13** παγιδεύεται από πυρηνόφιλες ενώσεις (N, O, S και C), σχηματίζοντας ενδιάμεσα ιόντα φαινοξειδίου **15**, τα οποία μέσω μιας ενδομοριακής 5-*exo-tet* απόσπασης του ανιόντος βρωμίου παράγουν τα 3-υποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια **14** (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού οQMs **13** και 3-υποκατεστημένων βενζοφουρανίων **14**.

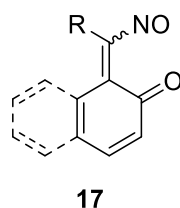
Η τύχη των οQMs σε ένα μείγμα αντίδρασης συχνά εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους. Έτσι, σε σχετικά υψηλή συγκέντρωση και απουσία εξωτερικού ερεθίσματος (πυρηνόφιλου ή ηλεκτρονιόφιλου διενίου/διενόφιλου), είναι γνωστό^[14] ότι τα οQMs υφίστανται διμερισμό ή τριμερισμό (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Κυκλικό διμερές **15** και τριμερές **16**.

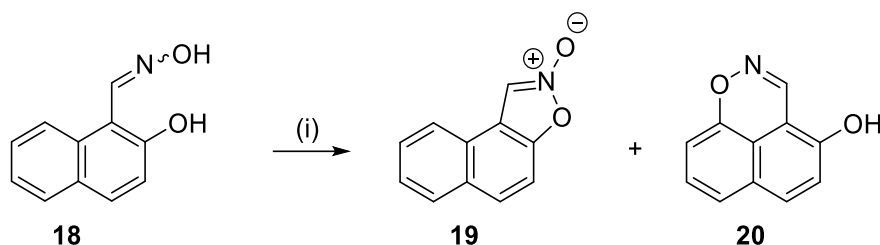
1.2 *ο*-Νιτρώδο κίνονο μεθίδια

Η νιτρώδο παραλλαγή των *ο*QMs, τα *ο*-νιτρώδο κίνονο μεθίδια (*ο*NQMs), περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 2000 σε προηγούμενη έρευνα του κ. Βαρβούνη και του κ. Τσούγκα^[15-18] και περιλαμβάνει ένα β -νιτρώδο αλκένιο και το κίνονο μεθιδικό τμήμα (Εικόνα 3) Χαρακτηριστικά της γεωμετρίας τους, που αντικατοπτρίζονται στο προφίλ δραστηριότητάς τους, έχουν αναλυθεί λεπτομερώς στις πρόσφατες δημοσιεύσεις του κ. Τσούγκα^[19,20].



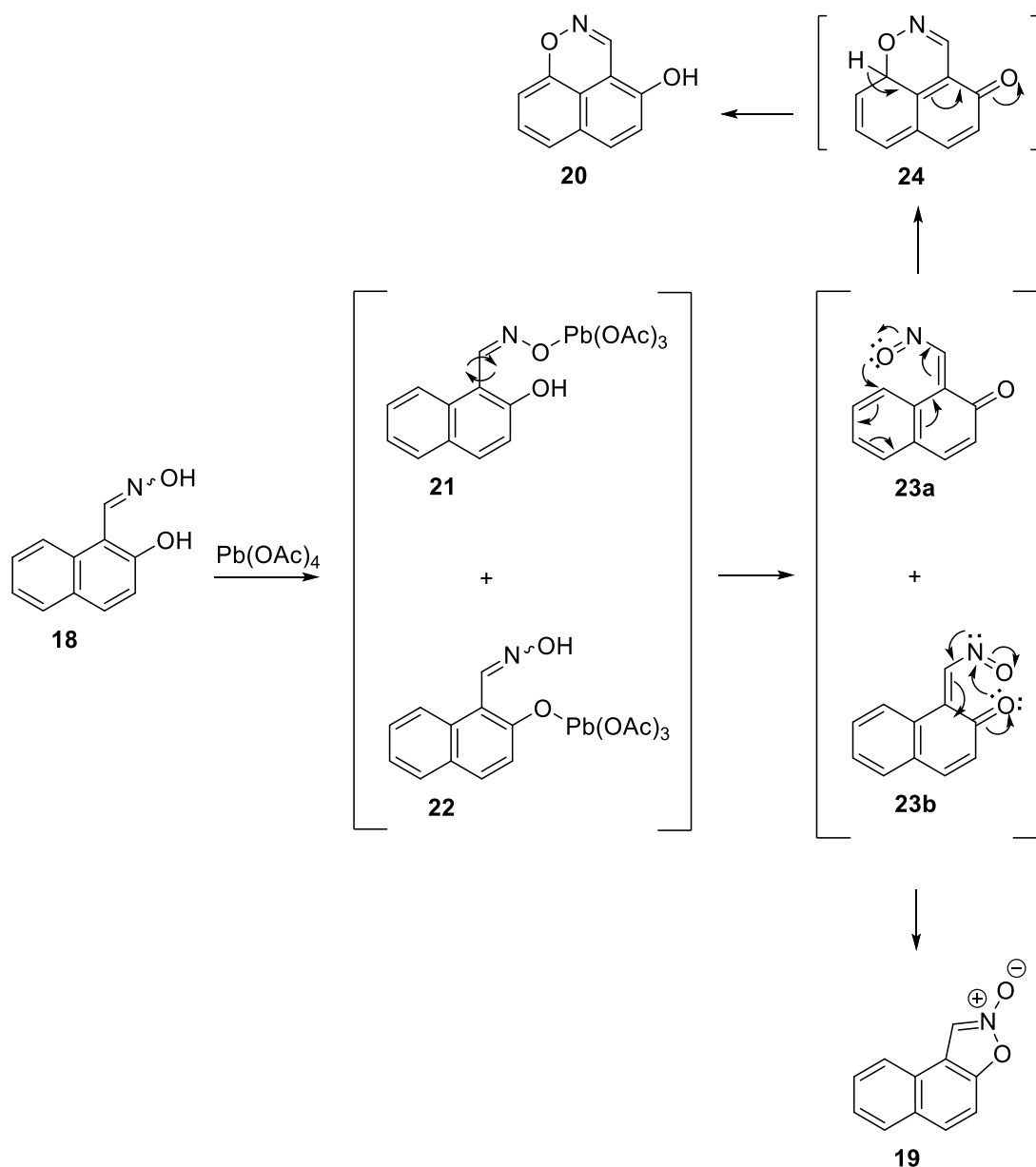
Εικόνα 3. Δομή των *ο*-νιτρώδο κίνονο μεθιδίων **17** (*ο*NQMs).

Σε αυτές τις εργασίες, προτάθηκε ότι τα *ο*NQMs παράγονται παροδικά κατά την οξείδωση των *ο*-υδροξυαρυλοακυλοξιμών^[17,18] (Σχήμα 5). Η αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (**18**) με LTA οδηγεί στη σύνθεση του ισομερούς ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου (**19**) και της ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης (**20**), σε μία αντίδραση ενός δοχείου (one-pot reaction) μέσω *ο*- και *peri*-οξειδωτικής κυκλοποίησης^[18].



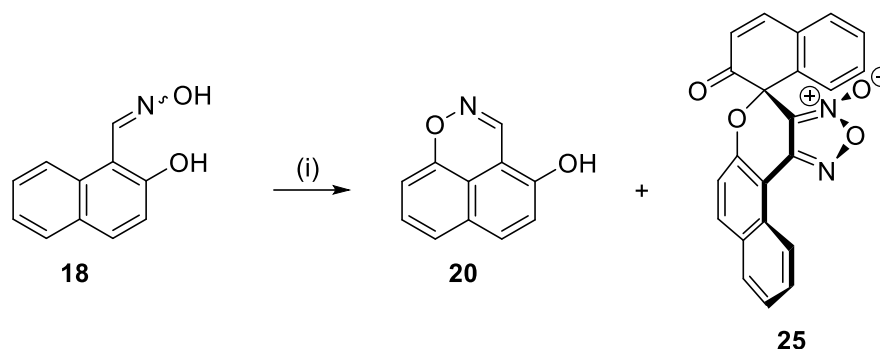
Σχήμα 5. Η αντίδραση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης (**18**) με LTA (i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, THF, 0 °C.

Ο σχηματισμός αυτών των δύο προϊόντων εξηγείται μέσω του *o*NQM, το οποίο προκύπτει από δύο πιθανά ενδιάμεσα. Η οξείδωση της οξίμης **18** με LTA μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δύο διαφορετικές θέσεις: είτε στο οξυγόνο της οξίμης, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **21**, είτε στο φαινολικό οξυγόνο, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **22**. Τα δύο αυτά ενδιάμεσα στη συνέχεια μέσω συζυγίας δημιουργούν τα ενδιάμεσα *o*NQMs **23a** ή **23b** τα οποία σχηματίζονται μέσω περιστροφής της νιτρώδο ομάδας πριν από την απόσπαση του συμπλόκου του οξικού μόλυβδου (Σχήμα 6).



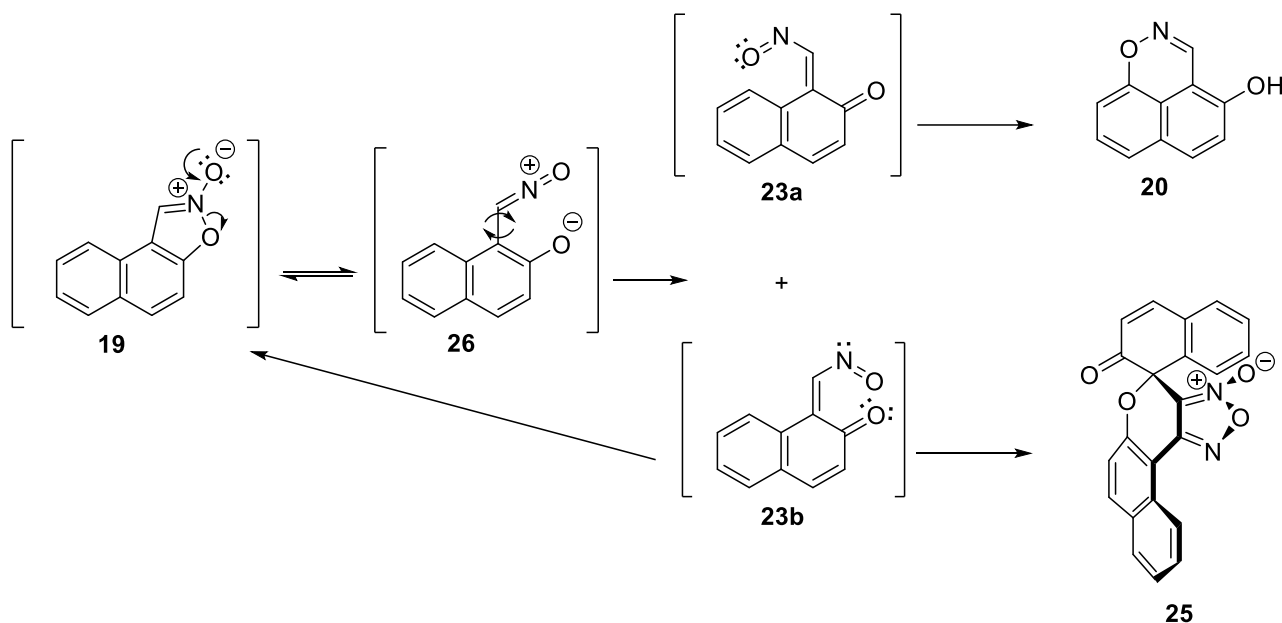
Σχήμα 6. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου (**19**) και της ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης (**20**).

Τα ενδιάμεσα *o*NQMs εξηγούν τον σχηματισμό των δύο διαφορετικών προϊόντων από την ίδια αντίδραση, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6. Ο σχηματισμός της ένωσης **20** θεωρείται ότι πραγματοποιείται αποκλειστικά μέσω του ενδιάμεσου **23a** ενώ ο σχηματισμός της ένωσης **19** προέρχεται από το ενδιάμεσο **23b**. Όταν η συγκεκριμένη αντίδραση επαναλήφθηκε περισσότερες φορές από την ερευνητική ομάδα του κ. Βαρβούνη με σκοπό τη βελτιστοποίηση της απόδοσης, τα αποτελέσματα που ελήφθησαν δεν ήταν τα ίδια με εκείνα της αρχικής αντίδρασης. Κατά την απομόνωση των προϊόντων εκτός από την οξαζίνη **20**, η δεύτερη ένωση που προέκυψε δεν ήταν το ισοξαζόλιο **19**, αλλά το διμερές **25** του ενδιάμεσου *o*NQM **23a/23b** (Σχήμα 7)^[21].



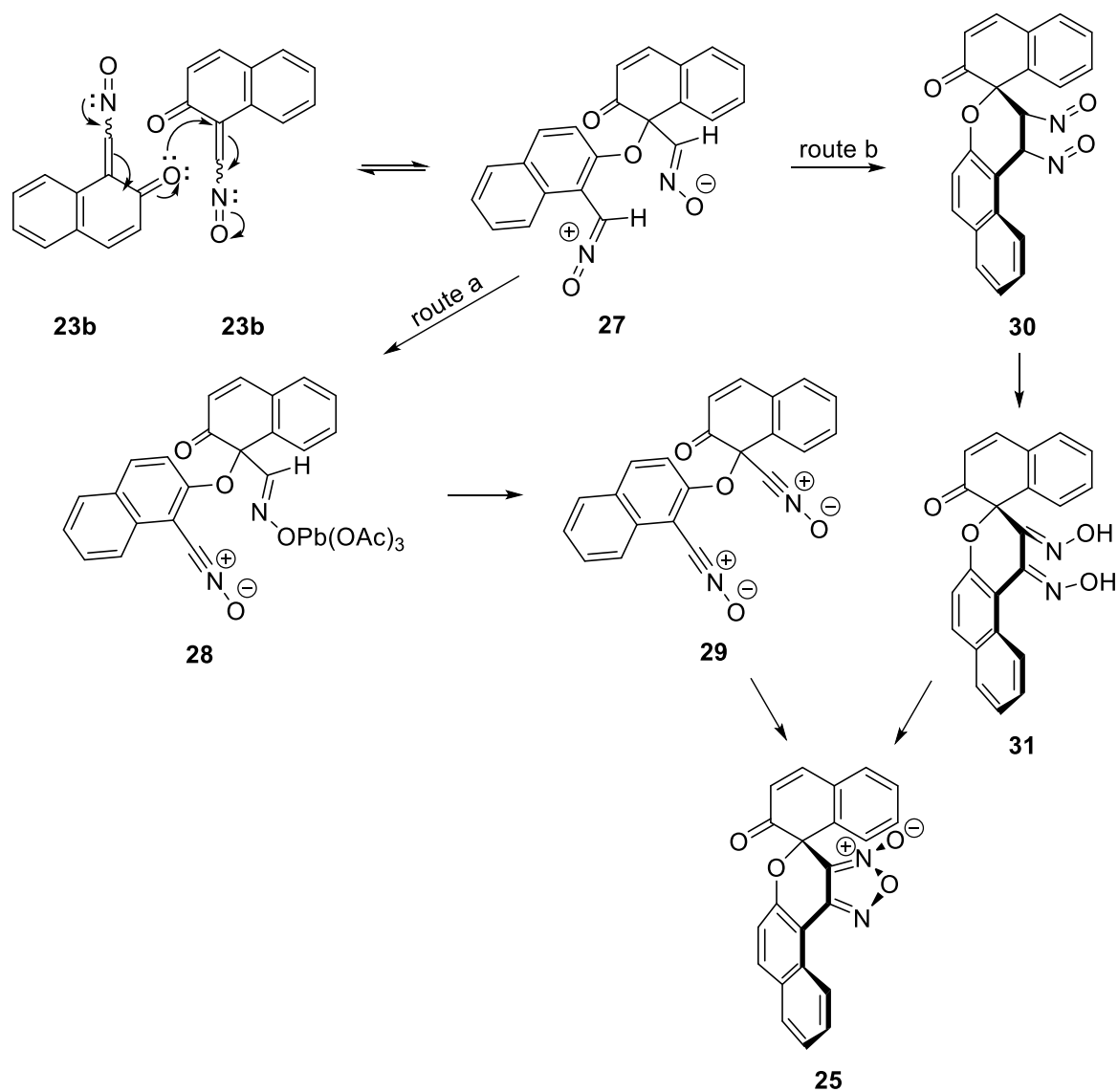
Σχήμα 7. Σύνθεση οξαζίνης **20** και του διμερούς **25** μέσω οξείδωσης της οξίμης **18** (i) LTA, THF, 0°C.

Βάση των αποτελεσμάτων, προτάθηκε ότι το διμερές **25** είναι πιο σταθερό από το ισοξαζόλο-2-οξείδιο **19**, το οποίο μπορεί να μετατραπεί εκ νέου στο ενδιάμεσο *o*NQM **23a/23b**, μέσω της ένωσης **26**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 8. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο **23a** θα υποστεί κυκλοποίηση προς την οξαζίνη **20**, ενώ το ενδιάμεσο **23b** θα μετατραπεί είτε ξανά στο ισοξαζόλιο **19**, έπειτα στην ένωση **26** και τελικά πίσω στα **23a/23b**, είτε θα διμεριστεί προς το **25** όπως προτείνεται στο Σχήμα 9.



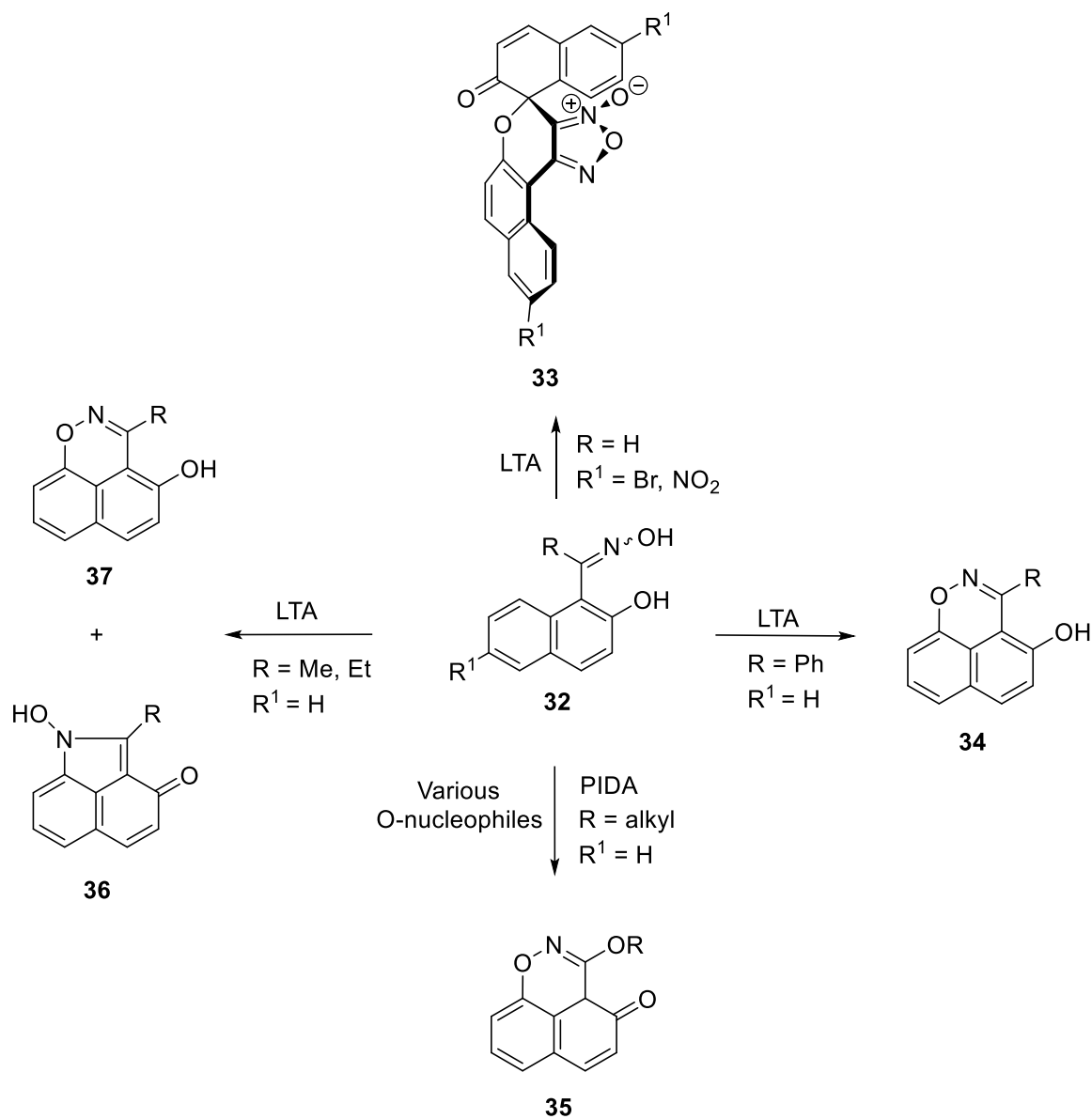
Σχήμα 8. Προτεινόμενη πορεία προς την οξαζίνη **20** και το διμερές **25**.

Το πρώτο στάδιο του διμερισμού είναι η διαμοριακή κυκλοπροσθήκη του ενδιάμεσου **23b** (Σχήμα 9). Η αντίδραση είναι χημειοεκλεκτική, καθώς η νιτρώδο ομάδα μπορεί να ενεργοποιήσει τον εξωκυκλικό διπλό δεσμό. Η προσθήκη του καρβονυλικού οξυγόνου οδηγεί στο ενδιάμεσο **27**. Το ενδιάμεσο **27** μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με LTA, σχηματίζοντας το οργανομολυβδικό σύμπλοκο **28** (Πορεία **a**), το οποίο μετατρέπεται στο δινιτρίλοξείδιο **29**, οδηγώντας τελικά στο προϊόν **25** μέσω σχηματισμού δεσμών άνθρακα-άνθρακα και αζώτου-οξυγόνου. Εναλλακτικά (Πορεία **b**), το ενδιάμεσο **27** μπορεί να υποστεί ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω σχηματισμού δεσμού άνθρακα-άνθρακα, σχηματίζοντας το νιτρώδοπυράνιο **30**. Το τελευταίο υφίσταται ταυτομερίωση, μετατρέπόμενο στη διοξίμη **31**, η οποία στη συνέχεια υποβάλλεται σε οξειδωτική κυκλοποίηση για να δώσει το τελικό προϊόν **25**.



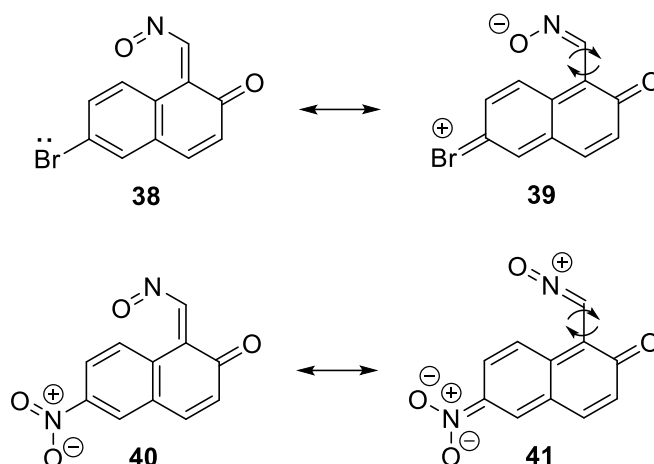
Σχήμα 9. Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού του διμερούς 25.

Για την διερεύνηση των μηχανισμών σχηματισμού και δράσης του oNQM πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις οξείδωσης της οξίμης 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **32**, με ή χωρίς υποκαταστάτες, χρησιμοποιώντας σαν οξειδωτικό μέσο LTA και [δι(ακετοξυ)ιωδο]βενζόλιο (PIDA)^[22,23] (Σχήμα 10).



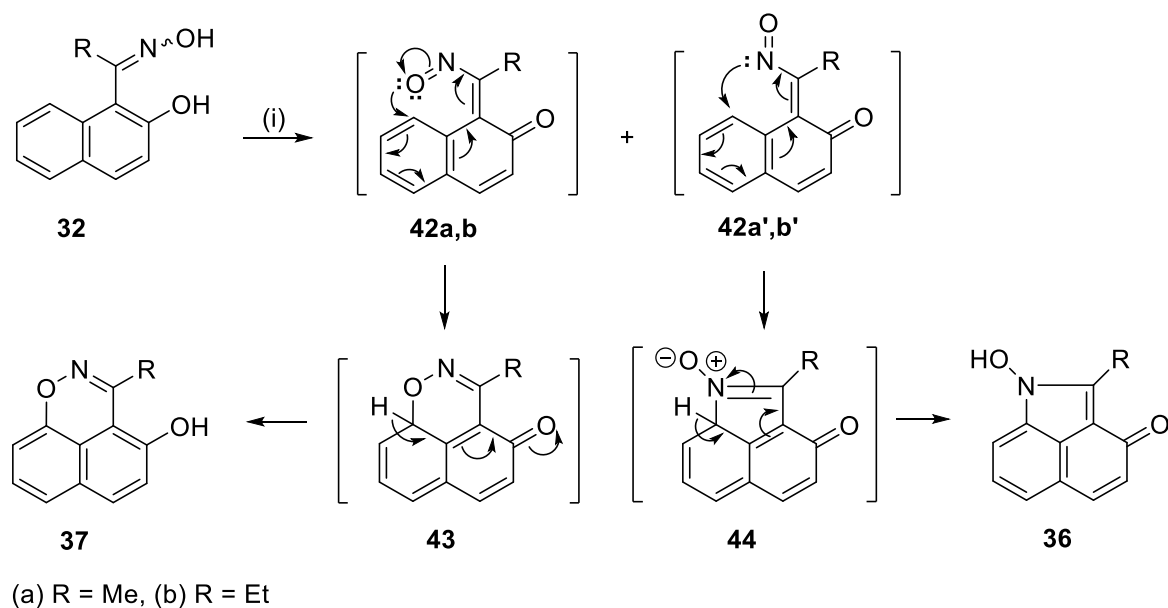
Σχήμα 10. Αντιδράσεις οξείδωσης των οξιμών **32** με LTA και PIDA.

Η οξείδωση των αναλόγων οξιμών **32** με υποκαταστάτες Br ή NO₂ στην θέση C-6 του ναφθαλενίου, με LTA, οδήγησε στα αντίστοιχα διμερή **33**. Η απουσία οξαζινών σε αυτές τις αντιδράσεις πιθανώς οφείλεται στα συζυγιακά φαινόμενα του υποκαταστάτη στη θέση C-6 του ναφθαλενικού πυρήνα **32**. Οι δομές συντονισμού των υποκατεστημένων ενδιαμέσων *o*NQMs **38** και **40** δείχνουν ότι η ελεύθερη περιστροφή της ομάδας C–N–O στις δομές **30** και **41** αντίστοιχα, είναι δυνατή, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της *peri*-κυκλοποίησης και συνεπώς, την αδυναμία σχηματισμού των παραγώγων οξαζίνης (Σχήμα 11)^[23].



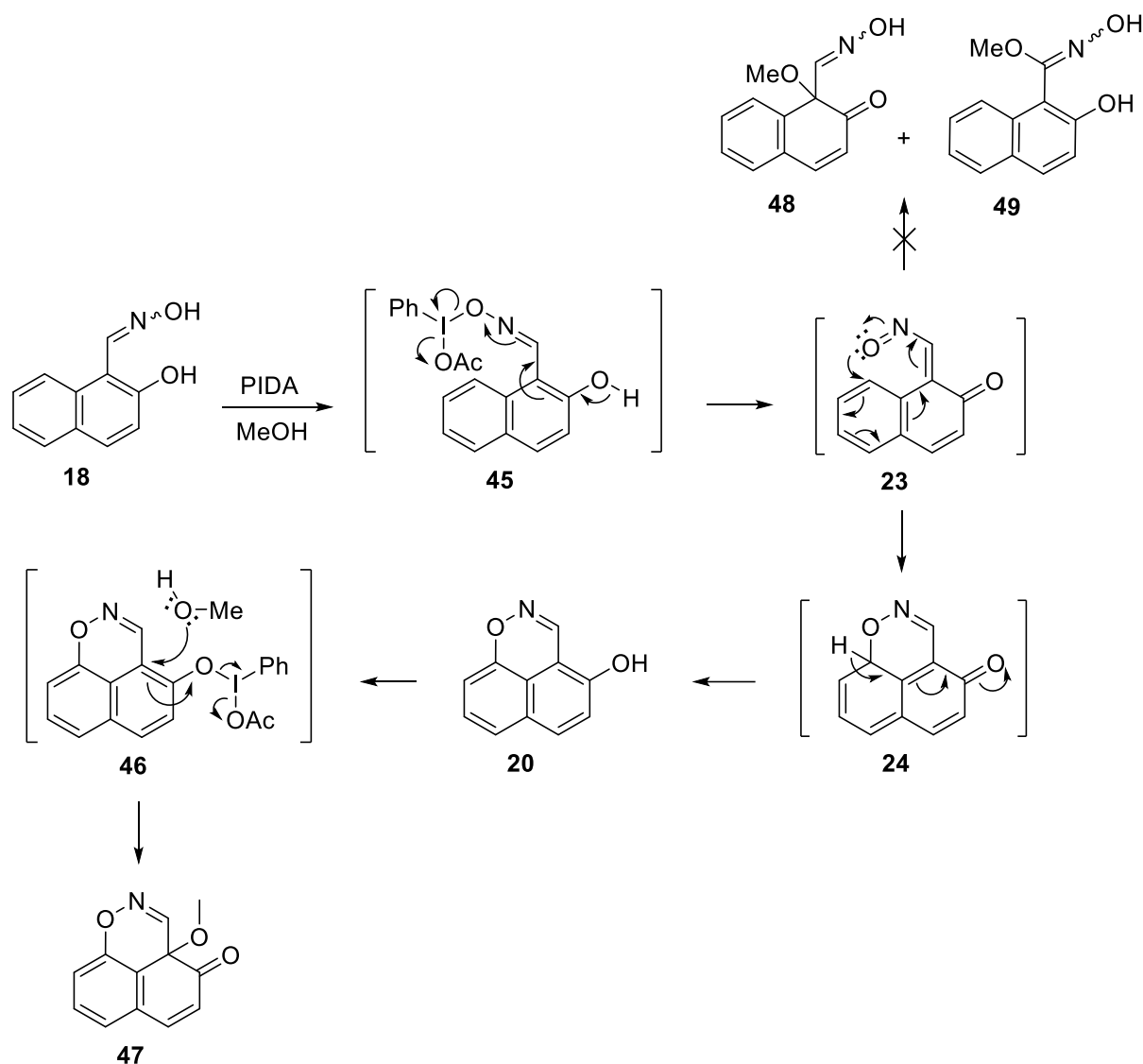
Σχήμα 11. Οι δομές συντονισμού των υποκατεστημένων oNQMs **38** και **40** και η ελεύθερη περιστροφή της ομάδας C–N–O στις δομές **39** και **41**.

Όταν πραγματοποιήθηκε η ίδια αντίδραση οξείδωσης με LTA χρησιμοποιώντας κετοξίμες **32** R = Me ή Et, αντί για αλδοξίμες, διαπιστώθηκε ότι το αποτέλεσμα ήταν διαφορετικό αφού μαζί με τις ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-όλες **37** σχηματίστηκαν και 1-υδροξυβενζο[*cd*]ινδολ-3(1*H*)-όνες **36**. Το άτομο του αζώτου της νίτρωδο ομάδας του oNQM **42a'b'**, το οποίο παράγεται *εν τω γεννάσθαι*, προσβάλλει την θέση C-8 του ναφθαλενικού δακτυλίου, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **44**, το οποίο στη συνέχεια υποβάλλεται σε ταυτομερείωση, παράγοντας την βενζοϊνδολόνη **36**. Όταν η αλκυλο ομάδα στις κετοξίμες **32** αντικαταστάθηκε από φαινολικό δακτύλιο (R = Ph), η οξείδωση αυτής της οξίμης με LTA οδήγησε αποκλειστικά στη 3-φαινυλοναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-όλη **34** (R = Ph) (Σχήμα 12)^[23].



Σχήμα 12. Προτεινόμενος σχηματισμός των ναφθοοξαζιν-4-ολών **37** και βενζοϊνδολ-3(1*H*)-ολών **36** (i) LTA, THF, 0 °C.

Όταν στην οξίμη **18** χρησιμοποιήθηκε PIDA ως οξειδωτικό μέσο, για την δημιουργία του ενδιάμεσου *o*NQM, τα προϊόντα που προέκυψαν δεν ήταν τα αναμενόμενα, γεγονός που εξηγεί τη μεγάλη ποικιλομορφία στη δραστηριότητα του *o*NQM. Η αρχική ένωση **18** υποβλήθηκε σε αντίδραση με PIDA σε μεθανόλη, όπου αναμενόταν να υποστεί προσθήκη Michael της μεθανόλης στο ενδιάμεσο *o*NQM **23**, οδηγώντας στις μεθοξυ-υποκατεστημένες οξίμες **48** ή/και **49**. Αντί αυτού, το προϊόν που απομονώθηκε ήταν η 3*a*-μεθοξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3*aH*)-όνη **47** (Σχήμα 13)^[23].

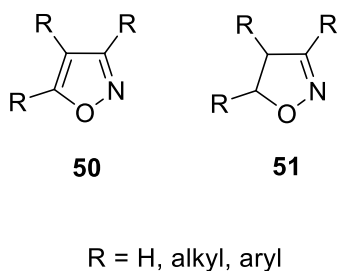


Σχήμα 13. Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού 3a-μεθοξυναφθο[1,8-de]-[1,2]οξαζιν-4(3aH)-όνης **47**.

Από τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα **13**) φαίνεται ότι η οξαζίνη **47** δημιουργείται μέσω της ναφθοοξαζίνης **20**, η οποία προκύπτει από ένα αρχικά σχηματισμένο σύμπλοκο οργανοϊωδίου **45**, προερχόμενο από την οξίμη **18**. Το σύμπλοκο σχηματίζει το *peri*-προσανατολισμένο oNQM **23**, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται κυκλοποίηση προς τη ναφθοοξαζίνη **20**, η οποία ακολούθως υποβάλλεται σε ταυτομερείωση. Η υδροξύλιο ομάδα του **20** αντιδρά με το PIDA, σχηματίζοντας το οργανοϊώδο σύμπλοκο **46**, το οποίο προσβάλλεται από τον πυρηνόφυλο διαλύτη στη θέση 3a, με ταυτόχρονη αποβολή οξικού οξέος και ιωδοβενζολίου, οδηγώντας τελικά στο προϊόν **47**. Για την επιβεβαίωση αυτής της προτεινόμενης αλληλουχίας αντιδράσεων, η προηγούμεως απομονωμένη ένωση **20** υποβλήθηκε σε επεξεργασία με PIDA σε μεθανόλη, και το προϊόν που προέκυψε ταυτοποιήθηκε ως το **47**^[23].

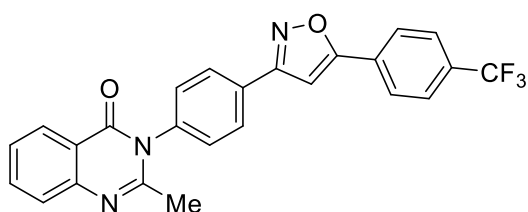
1.3 Ισοξαζόλια και ισοξαζολίνες

Τα ισοξαζόλια **50** και τα 4,5-διυδροϊσοξαζόλια (ισοξαζολίνες) **51** είναι γνωστά εδώ και μεγάλο χρονικό διάστημα ως κύριες δομικές μονάδες της οικογένειας των αρωματικών *N,O*-ετεροκυκλικών πενταμελών ενώσεων (Εικόνα 4).

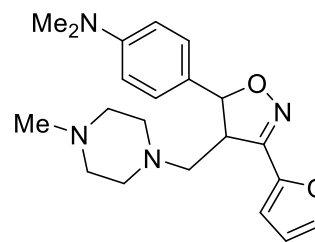


Εικόνα 4. Δομές ισοξαζολίων **50** και ισοξαζολινών **51**.

Τα συνήθως αναφερόμενα δι- και τριυποκατεστημένα παράγωγά τους έχουν επιδείξει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών στη φαρμακευτική χημεία, σε εμπορικά φάρμακα, σε οργανικά υλικά και στη γεωργία, ενώ αποτελούν ευέλικτες δομικές μονάδες στην οργανική σύνθεση. Το βενζο[*d*]ισοξαζόλιο (ή 1,2-βενζοϊσοξαζόλιο) αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς σκελετούς στη φαρμακευτική χημεία σήμερα. Τα 3-υποκατεστημένα βενζο[*d*]ισοξαζόλια παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, συμπεριλαμβανομένων αντιμικροβιακής, αντισπασμωδικής, αντιφυματικής, αντιψυχωτικής, αντικαρκινικής, αντιθρομβωτικής δράσης καθώς και αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης^[24]. Αυτές οι πτυχές των ισοξαζολίων και των ισοξαζολινών έχουν ανασκοπηθεί εκτενώς^[25–29]. Για παράδειγμα, το 3,5-διαρυλοϊσοξαζολικό παράγωγο **53** που απεικονίζεται (Εικόνα 5) έχει επιδείξει εξαιρετική αντιμικροβιακή δράση έναντι όλων των παθογόνων στελεχών^[28], ενώ το 3,4,5-τριυποκατεστημένο 4,5-διυδροϊσοξαζόλιο **54** έδειξε αντικαταθλιπτική και αγχολυτική δράση^[30].



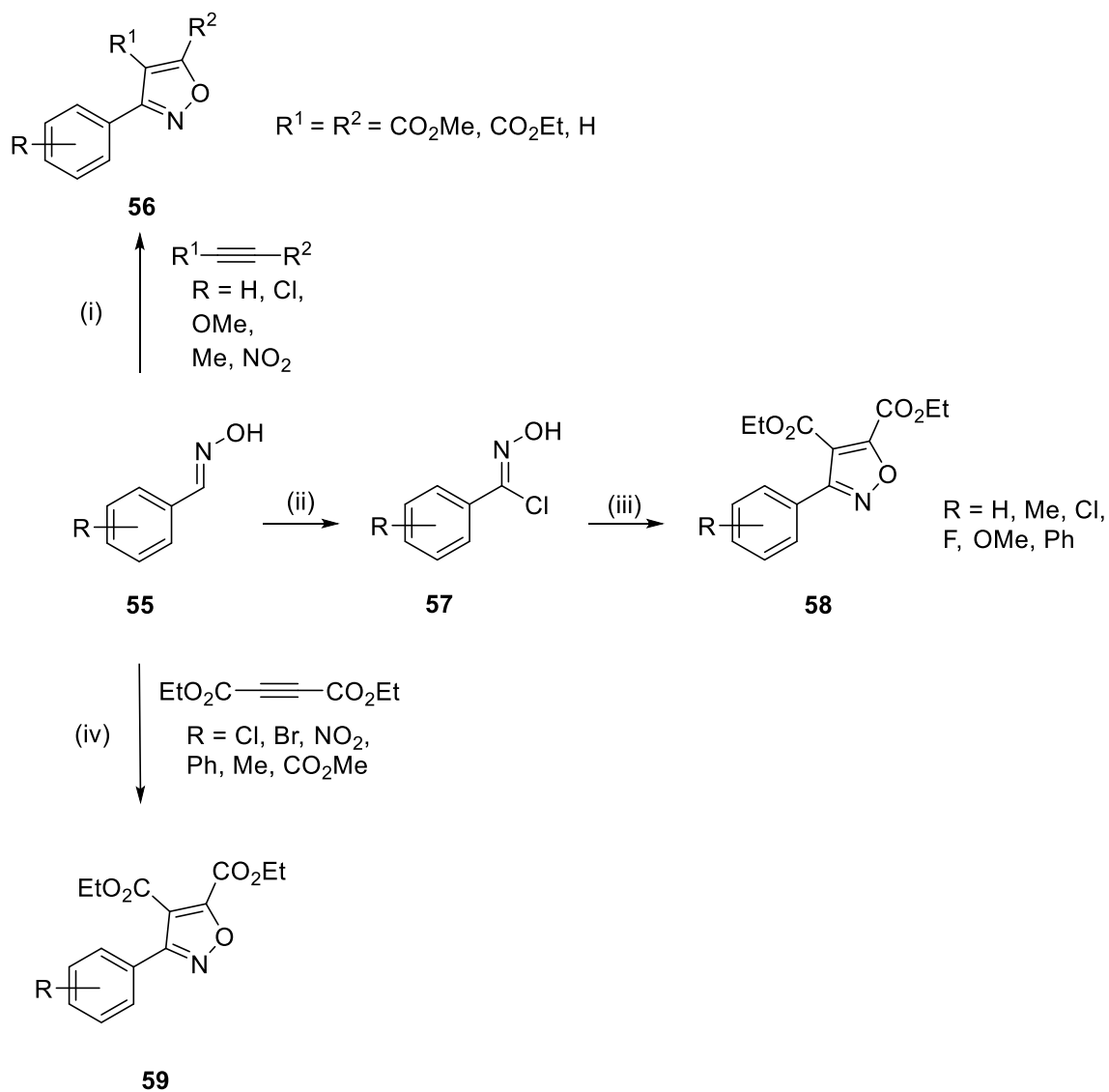
53



54

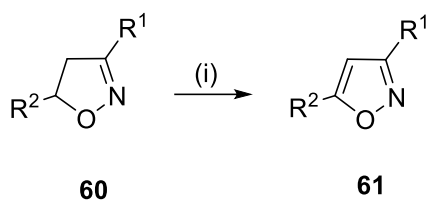
Εικόνα 5. Αντιμικροβιακό παράγωγο ισοξαζολίου **53** και το αντικαταθλιπτικό/αγχολυτικό παράγωγο **54**.

Οι 3-φαινυλοϊσοξαζολο-4,5-δικαρβοξυλικοί διαλκυλεστέρες και τα νάφθο παράγωγα αυτών **56**, **58** και **59** παρασκευάστηκαν με 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη νιτριλοξειδίου του ναφθαλιν-1-υλίου το οποίο παραγόταν *εν τω γεννάσθαι* παρουσία των αντίστοιχων ακετυλενοδικαρβοξυλικών διαλκυλεστέρων. Οι αντιδράσεις διέφεραν ως προς τον τρόπο σχηματισμού του νιτριλοξειδίου από βενζο και ναφθο παράγωγα της οξίμης **55**, είτε με τη χρήση οξειδωτικών όπως PIDA^[31] και Oxone®^[32–35], είτε με χλωρίωση και στη συνέχεια αφυδραλογόνωση^[36] (Σχήμα 14).



Σχήμα 14. Σύνθεση 3-φαινυλοϊσοξαζολο-4,5-δικαρβοξυλικών διαλκυλεστέρων και νάφθο παραγώγων αυτών **56**, **58** και **59** (i) PIDA, MeCN/H₂O, 0 °C; (ii) NCS, DMF, θ.δ.; (iii) DMAD, Et₃N, DCM, θ.δ.; (iv) Oxone, H₂O, θ.δ.

Τα 5-αρυλο-3-(αρυλο ή ετεροαρυλο)ισοξαζόλια **61** παρασκευάστηκαν μέσω οξειδωτικής αρωματικοποίησης των αντίστοιχων 4,5-διυδρο-5-(αρυλο ή ετεροαρυλο)ισοξαζολίων **60**^[37,38]. (Σχήμα 15)

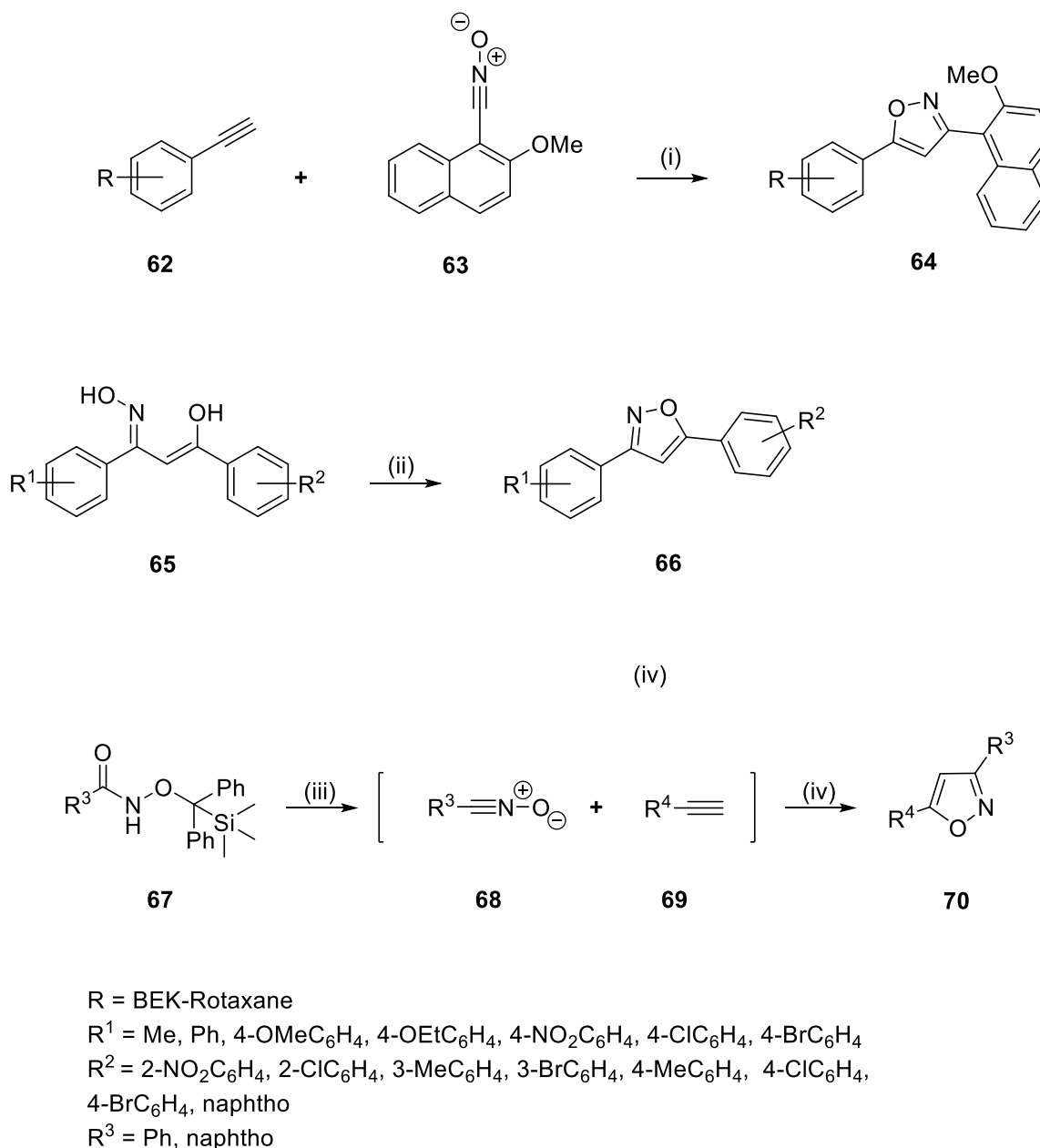


$R^1 = \text{Ph, 1-naphthyl, 2-naphthyl, pyrrolo, 2-thienyl, 3-thienyl}$

$R^2 = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$

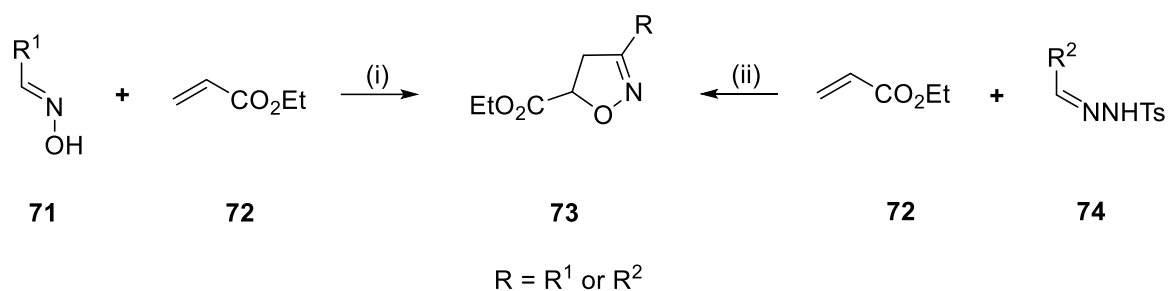
Σχήμα 15. Σύνθεση 5-αρυλο-3-(ναφθαλέν-1- ή 2-υλο)-ισοξαζολίων **61** (i) DBH/TBBDs, DCM, θ.δ. ή DABCO-Br₂, AcOH, θ.δ.

Τα 3,5-διϋποκατεστημένα ισοξαζόλια (**64**, **66**, **70**) συντέθηκαν με 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη κατάλληλων νιτριλοξειδίων και αρυλοακετυλενίων, είτε με απλή αντίδραση ενός σταθερού νιτριλοξειδίου με το κατάλληλο ακετυλένιο, είτε με παραγωγή εν τω γεννάσθαι του νιτριλοξειδίου και ταυτόχρονη αντίδραση του με ακετυλένιο^[39–41] (Σχήμα **16**).



Σχήμα 16. Σύνθεση 3,5-διυποκατεστημένων ισοξαζολίων **64**, **66**, **70** (i) DCM, βρασμός; (ii) TBAI, TBHP; (iii) Tf₂O, Et₃N, -40 °C, DCM; (iv) DCM, θ.δ.

Μόνο δύο αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία για τη σύνθεση 4,5-διωδρο-3-(βενζο ή ναφθο)ισοξαζολο-5-καρβοξυλίων αιθυλεστέρων **73**. Η αντίδραση από τις οξίμες **71** πραγματοποιείται παρουσία καταλύτη μολυβδαινίου, ουρία και του κατάλληλου αλκενίου^[42] μέσω αντιδράσεων [2 + 2 + 1] κυκλοπροσθήκης^[43] ενώ η αντίδραση από τις τοσυλοϋδραζόνες **74** λαμβάνει χώρα παρουσία νιτρώδους *tert*-βουτυλεστέρα, χλωριούχου χαλκού(II) και τετραμεθυλοαιθυλενοδιαμίνη (Σχήμα 17).



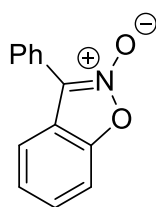
$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{naphtho}, 3\text{-furan}$

$R^2 = \text{Ph}, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-OEtC}_6\text{H}_4, 3\text{-HOC}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$

$3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CNC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 1\text{-naphtho}, 2\text{-naphtho}$

Σχήμα 17. Σύνθεση αιθυλικών ισοξαζολο-5-καρβοξυλίων **73**. (i) $\text{MoO}_2(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})\text{DMF}$, CeCl_2 , $\text{Urea-H}_2\text{O}_2$, MgSO_4 , θ.δ.; (ii) $t\text{-BuONO}$, CuCl_2 , TMEDA , THF , βρασμός.

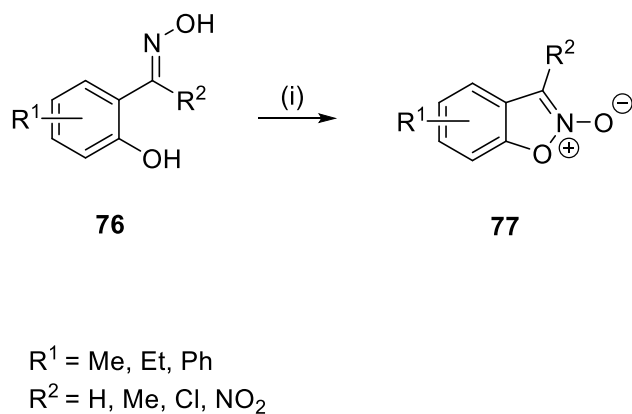
Μια σειρά από παράγωγα των 3-(μεθυλο ή φαινυλο)βενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίων μελετήθηκαν για χρήση ως νέοι UV απορροφητές και αναστολείς φωτοοξειδωσης πολυστυρολίου, με το πιο αποτελεσματικό να είναι το 3-φαινυλοβενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξείδιο **75**^[44] (Εικόνα 6).



75

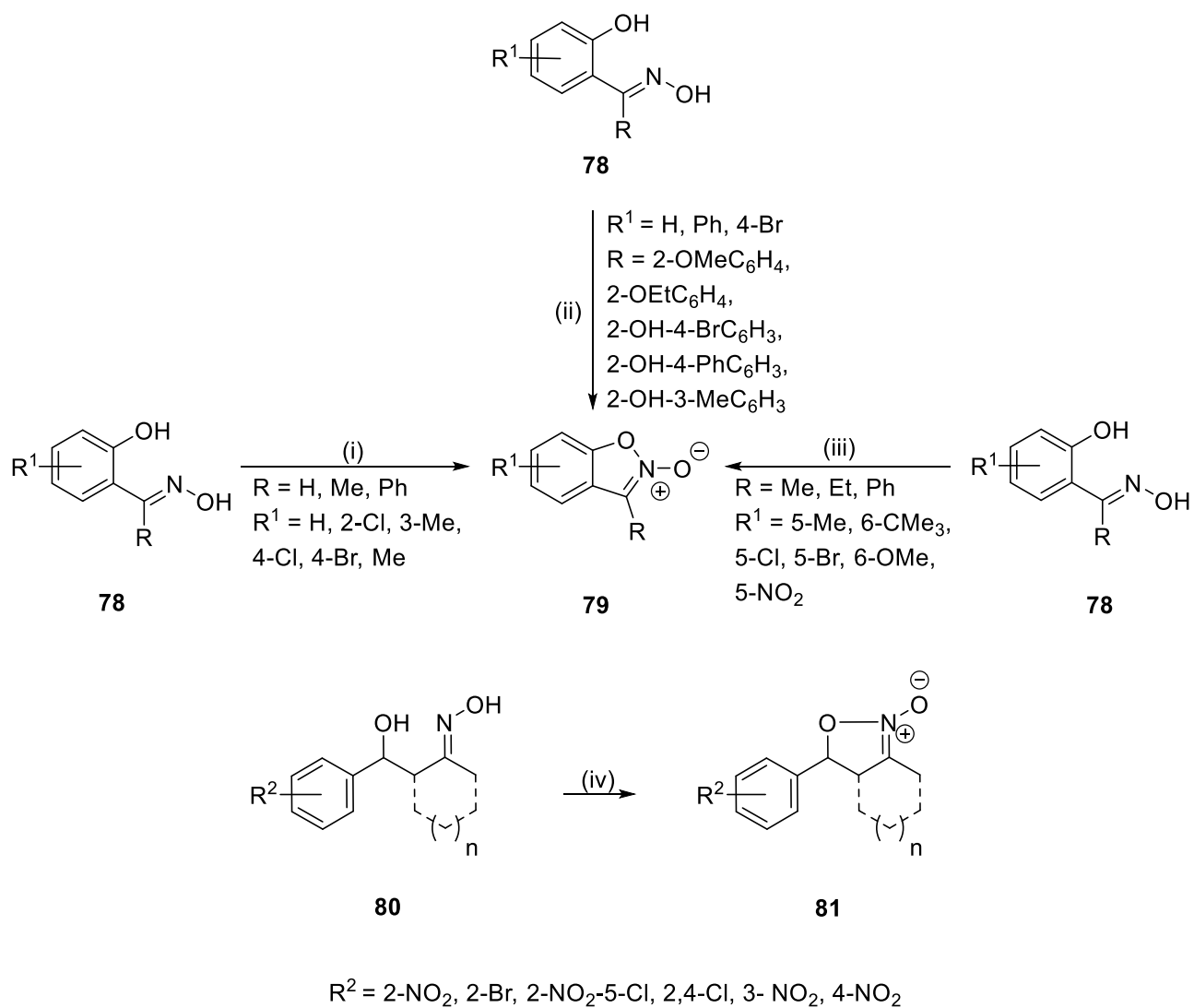
Εικόνα 6. Βενζοϊσοξαζόλιο με ιδιότητες απορρόφησης UV και αναστολής φωτοοξειδωσης **75**.

Η πρώτη σύνθεση 3-(μεθυλο, αιθυλο ή φαινυλο)βενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίων **77** πραγματοποιήθηκε από τους Boulton και Τσούγκας μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης (2-υδροξυ-1-φαινυλο)κετοξιμών με LTA ή υποχλωριώδες νάτριο^[16,45,46] (Σχήμα **18**).



Σχήμα 18. Η πρώτη σύνθεση βενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίων **77**. (i) LTA ή NaOCl, Et₂O, θ.δ..

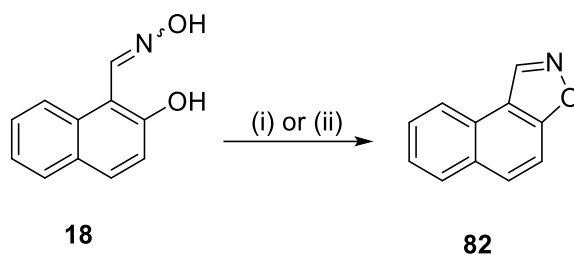
Η αντίδραση λειτούργησε εξίσου αποδοτικά με NaBO₃^[47], PIDA^[48–50], NCS^[49] και HTIB^[50] (Σχήμα **19**).



Σχήμα 19. Σύνθεση βενζο- και ναφθο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίων **79** και **81**. (i) $\text{NaBO}_3 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$, AcOH , βρασμός; (ii) PIDA, THF, θ.δ.; (iii) NCS, NaOH , H_2O , θ.δ.; (iv) HTIB, MeOH , H_2O , θ.δ..

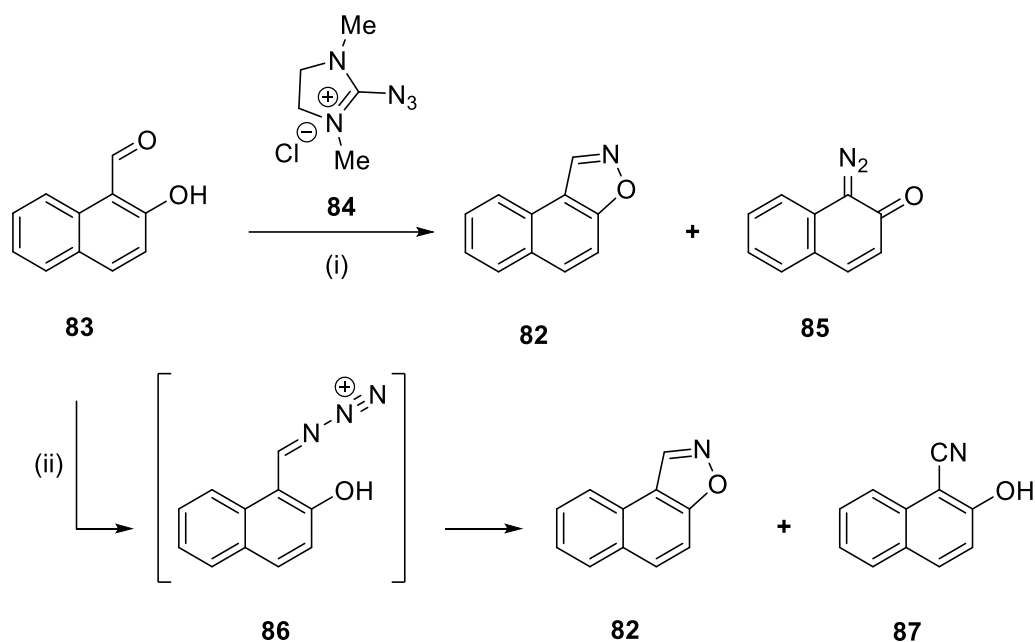
1.4 Ναφθοϊσοξαζόλια

Τα ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλια έχουν μελετηθεί σε πολύ μικρότερο βαθμό. Η πρώτη αναφερόμενη σύνθεσή τους αφορούσε τη μητρική ένωση **82**, η οποία προέκυψε από την κυκλοαφυδάτωση της οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **18** με οξικό ανυδρίτη^[51]. Παρομοίως, η ίδια οξίμη **18** κυκλοαφυδατώθηκε προς το ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **82** με TsCl και Et₃N^[52] (Σχήμα 20).



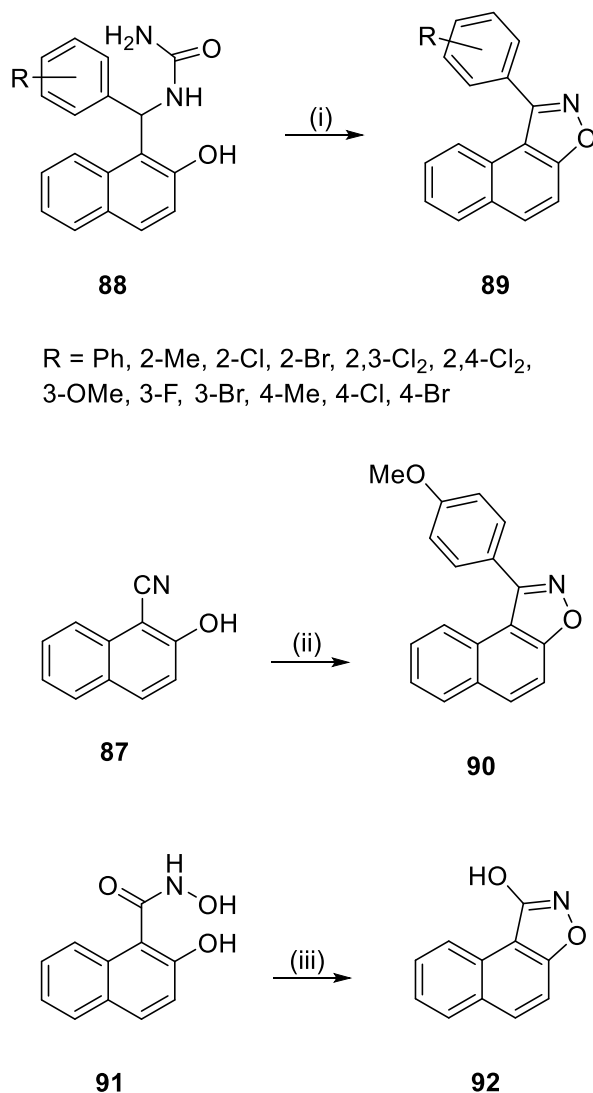
Σχήμα 20. Σύνθεση του μητρικού ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου (i) Ac₂O, βρασμός; (ii) TsCl, Et₃N, DCM, θ.δ..

Κατά τη σύνθεση διαζωναφθοκινόνων από τις αντίστοιχες ναφθόλες μέσω μεταφοράς διάζω ομάδας από 2-αζιδο-1,3-διμεθυλοϊμιδαζολίνο χλωρίδιου **84**, η χρήση της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **83** οδήγησε στο ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **82** και στη 1-διαζω-2(1*H*)-ναφθαλόνη^[53,54] **85**. Το άζιδο παράγωγο **86** που σχηματίζεται από την 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδη **83** με τριμεθυλοπυριτυλοαζίδιο (TMSN₃) παρουσία ZrCl₄, υπέστη απόσπαση αζώτου, παράγοντας ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **82** και 2-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **87**^[55] (Σχήμα 21).



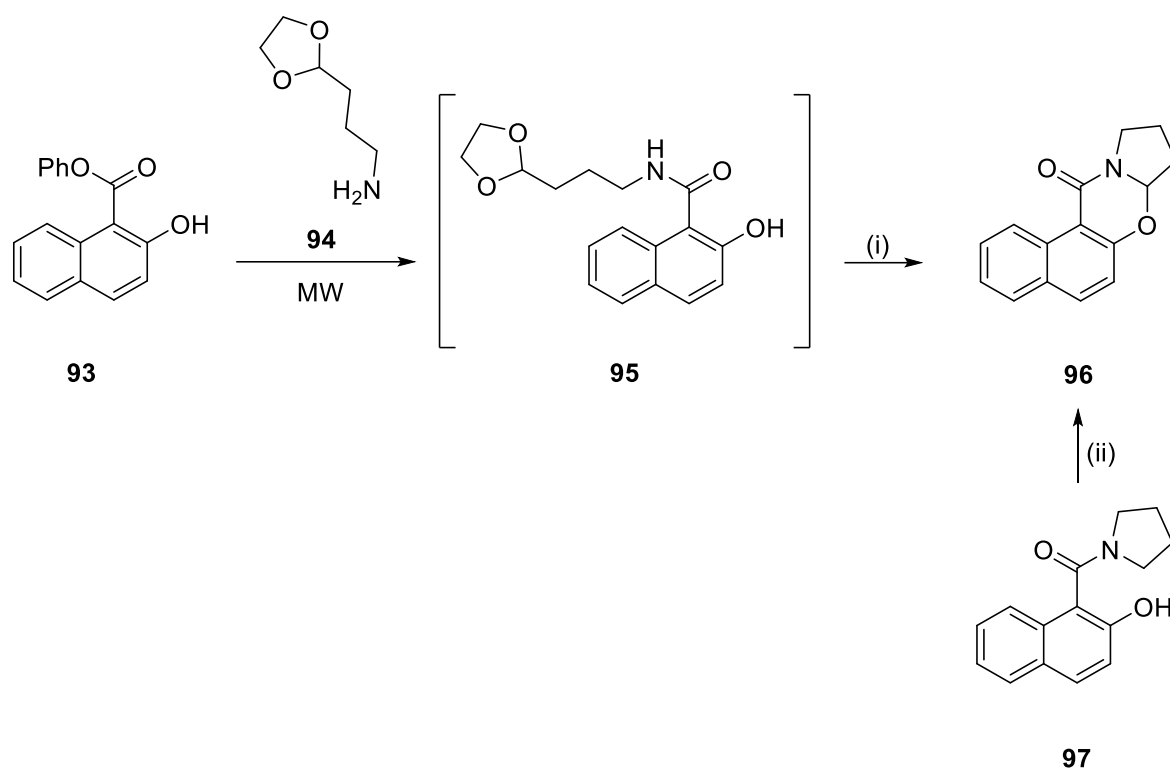
Σχήμα 21. Σύνθεση ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου **82** από την 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδη **83** (i) Et₃N, THF, -30 °C; (ii) TMSN₃, ZrCl₄, MeCN, θ.δ..

Η σύνθεση 1-υποκατεστημένων ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων **89**, **90** και **92** περιορίζεται σε 1-αρυλο, 1-φαινυλο ή 1-υδροξυ-υποκατεστημένα παράγωγα. Τα 1-(αρυλο ή φαινυλο)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλια **89** παρασκευάστηκαν μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης των 1-[(2-υδροξυ-1-ναφθαλινο-1-υλ)(αρυλο ή φαινυλο)μεθυλο]ουριών **88** με PIDA^[56]. Η μετατροπή του 2-υδροξυ-1-ναφθονιτριλίου **87** στο 1-(4-μεθοξυφαινυλο)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **90** επιτεύχθηκε μέσω αντίδρασης τύπου Barbier–Grignard, καταλυόμενης από PPh₃–Mg^[57]. Η ετεροκυκλοποίηση τύπου Mitsunobu, προωθούμενη από PPh₃–DIAD, οδήγησε στη ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολ-1-όλη **92** ξεκινώντας από *N*,2-δωδροξυ-1-ναφθαμίδιο **91** και διισοπροπυλαζωδικαρβοξυλικό εστέρα^[58] (Σχήμα 22).



Σχήμα 22. Σύνθεση 1-υποκατεστημένων ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων **89**, **90** και **92** (i) PIDA, DCM, θ.δ.; (ii) 1-Br, 4-OMeC₆H₄, MgPPh₃ ή Eu₂O₃, THF / τολουόλιο, 90 °C; (iii) PPh₃, DIAD, THF, θ.δ..

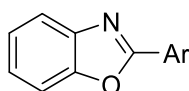
Η πρώτη σύνθεση της 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης **96** πραγματοποιήθηκε με σύζευξη του φαινυλο-2-υδροξυ-1-ναφθοϊκού εστέρα **93** με 3-(1,3-διοξολαν-2-υλο)προπαν-1-αμίνη **94** υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων και ακολούθως αποακετυλίωση-δικυκλοποίηση του ενδιάμεσου αμιδίου **95** με SnCl₂·2H₂O^[59]. Έξι χρόνια αργότερα, η ίδια ένωση συντέθηκε μέσω ενδομοριακού σχηματισμού δεσμού (sp³)C–O, προωθούμενου από χαλκοκαταλυόμενη οξειδωτική αφυδρογόνωση του *N,N*-διβενζυλο-2-υδροξυ-3,5-δινιτροβενζαμιδίου **97**^[60] (Σχήμα 23).



Σχήμα 23. Προηγούμενες συνθέσεις της 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης **96**
 (i) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, DCM, θ.δ.; (ii) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, πυριδίνη, *m*-ξυλένιο, 130 °C.

1.5 Βενζοξαζόλια

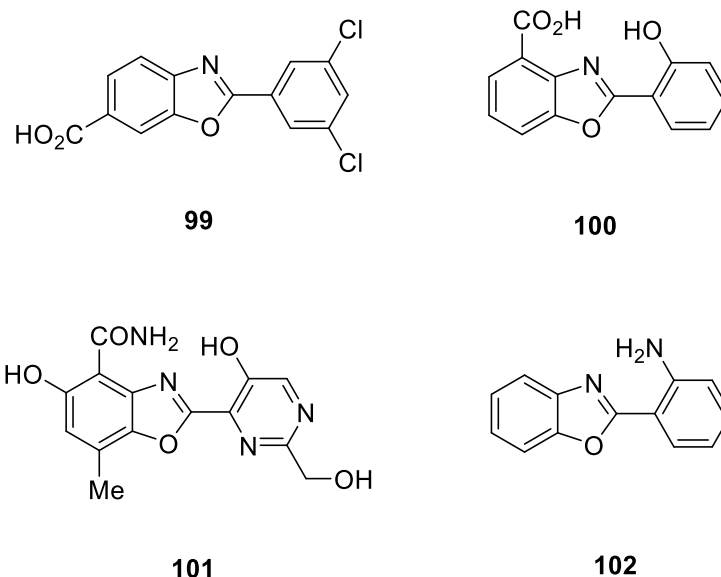
Το υποκατεστημένο σύστημα δακτυλίου βενζο[*d*]οξαζολίου **98** (Εικόνα 7) αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο σε πολλές βιολογικά ενεργές ενώσεις, ιδιαίτερα σε φυσικά προϊόντα και φαρμακευτικά σκευάσματα.



98

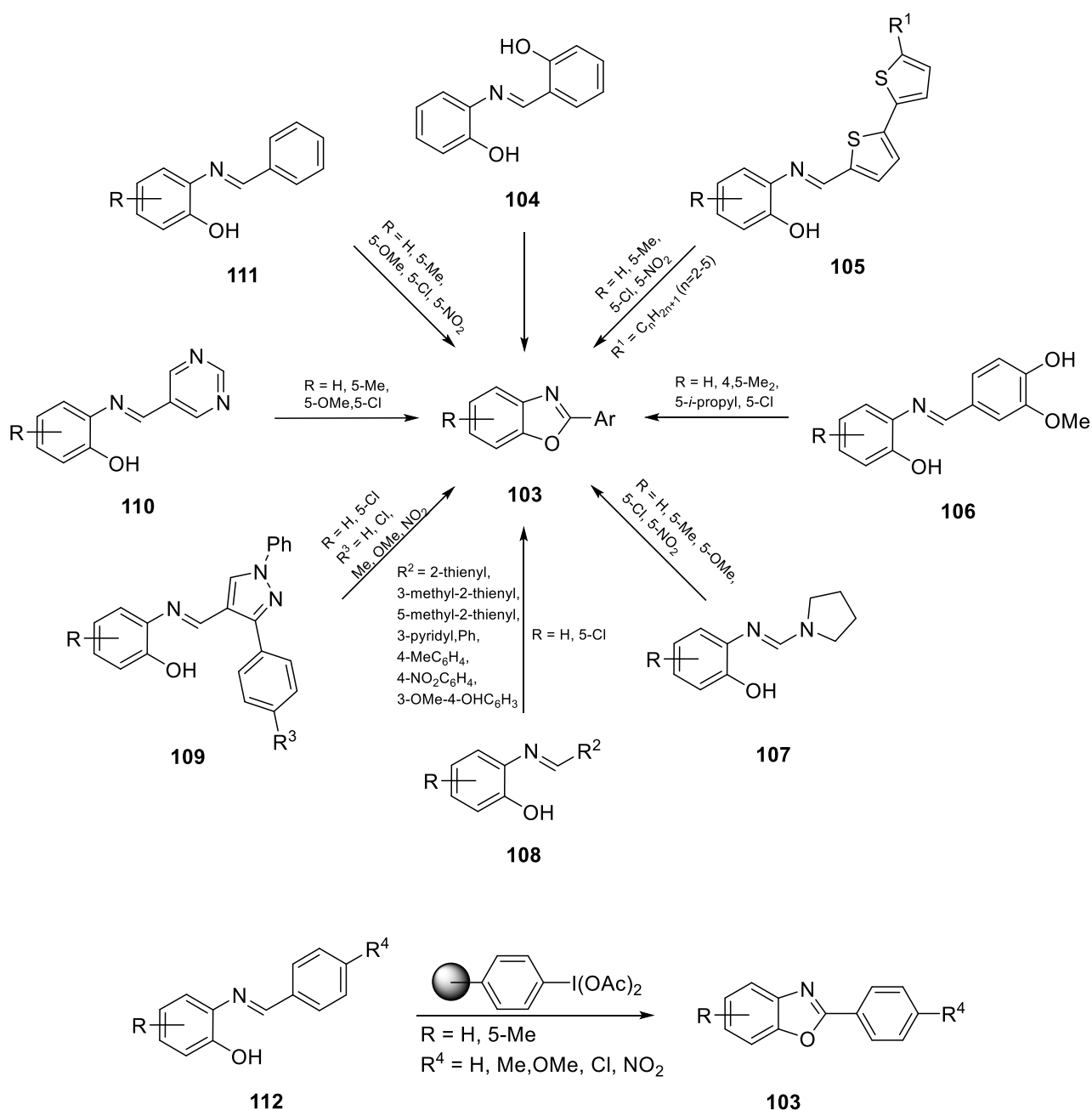
Εικόνα 7. 2-Υποκατεστημένα βενζο[*d*]οξαζόλια **98**.

Για παράδειγμα, το Tafamidis (**99**) κυκλοφόρησε από την Pfizer με τις εμπορικές ονομασίες Vyndaqel και Vyndamax για τη θεραπεία της οικογενούς αμυλοειδικής πολυνευροπάθειας (ATTR) σε ενήλικες ασθενείς, με σκοπό την καθυστέρηση της περιφερικής νευρολογικής βλάβης. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία καρδιακών παθήσεων που σχετίζονται με αμυλοείδωση, μέσω της δράσης του στην τρανσθυρετίνη^[61]. Η Caboxamycin (**100**) απομονώθηκε από το ακτινοβακτήριο *Streptomyces* sp. NTK 937 και παρουσίασε μέτρια έως ισχυρή αντιβακτηριακή δράση έναντι Gram-θετικών βακτηρίων, συγκεκριμένα των *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus xylosus*, καθώς και κατά του μύκητα *Candida glabrata*^[62]. Η Boxazomycin A (**101**) παράγεται από το στέλεχος *Actinomycetes* No. G495-11 και παρουσίασε αντιβιοτική δράση έναντι ορισμένων Gram-θετικών και αναερόβιων βακτηρίων^[63]. Επιπλέον, η ένωση 2-(βενζο[*d*]οξαζολ-2-υλο)ανιλίνη (**102**) εμφάνισε σημαντική ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη όλων των πρότυπων στελεχών, συμπεριλαμβανομένων μυκήτων, Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων. Δοκιμάστηκε έναντι 59 κλινικών απομονώσεων των *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Staphylococcus aureus*. Τα πιο ευαίσθητα ήταν τα στελέχη *S. aureus*, με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) 25 mg/mL για 90% αναστολή της ανάπτυξης^[64] (Εικόνα 8).



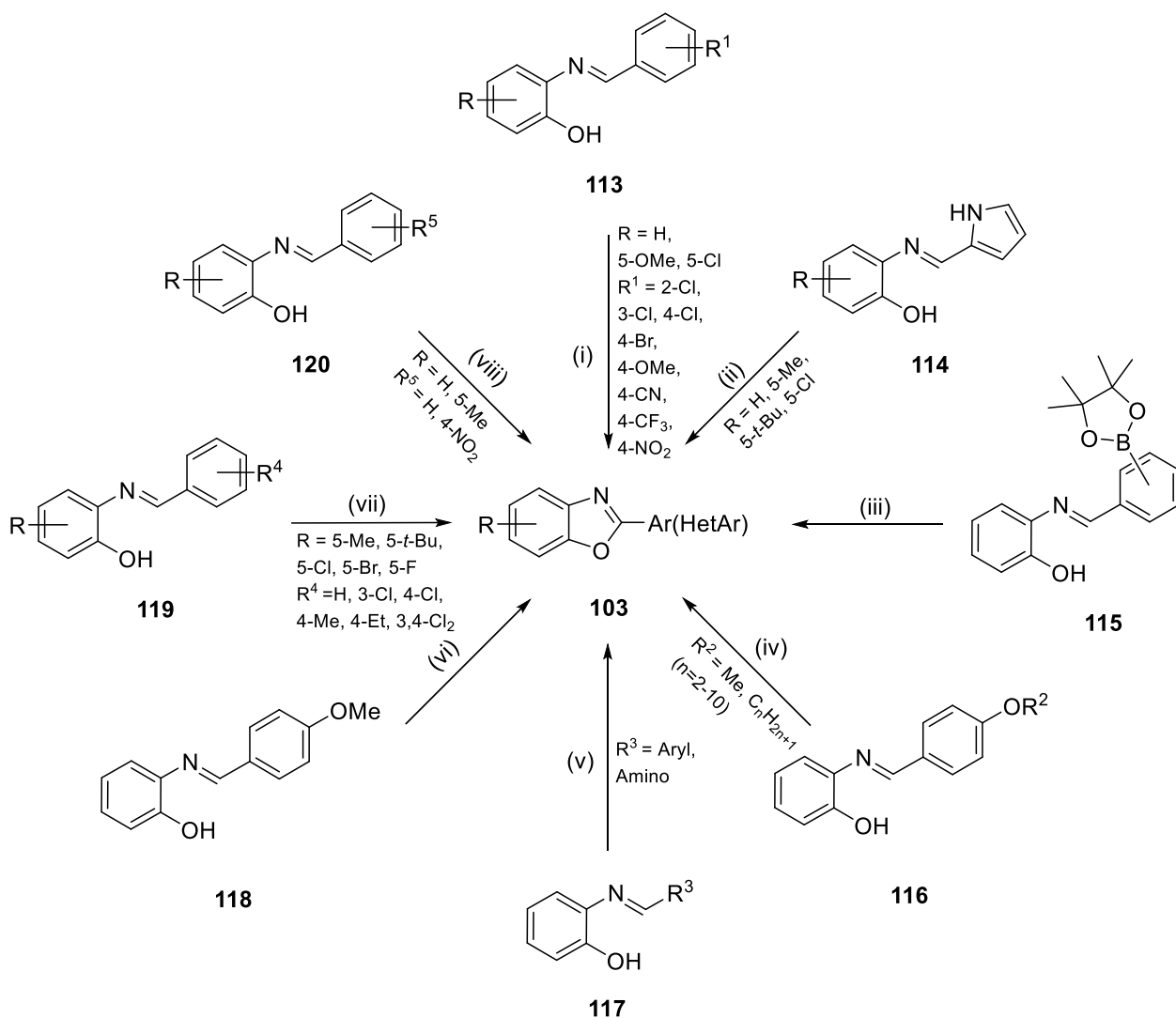
Εικόνα 8. Βιοδραστικές ενώσεις που περιέχουν το βενζο[*d*]οξαζολικό δακτύλιο. Tafamidis **99**, Caboxamycin **100**, Boxazomycin A **101** και 2-(βενζο[*d*]οξαζολ-2-υλο)ανιλίνη **102**.

Η χημεία και οι εφαρμογές των οξαζολίων και των βενζοπαραγώγων τους έχουν ανασκοπηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία^[65–67]. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τη σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[*d*]οξαζολίων **103** είναι μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης φαινολικών αζωμεθινίων (**104–112**), που παράγονται *εν τω γεννάσθαι* από τη συμπύκνωση 2-αμινοφαινολών με αρυλο(ετεροαρυλο)αλδεΐδες. Μεταξύ των οργανοϋπερσθενών ιωδιούχων (III) αντιδραστηρίων^[68], μέχρι στιγμής, μόνο το διοξικό ιωδιο(III)βενζόλιο (PIDA) έχει χρησιμοποιηθεί σε αυτή την κυκλοποίηση^[69–77], καθώς και το διοξικό ιωδιο(III)βενζόλιο στηριζόμενο σε στερεό^[78] (Σχήμα 24).

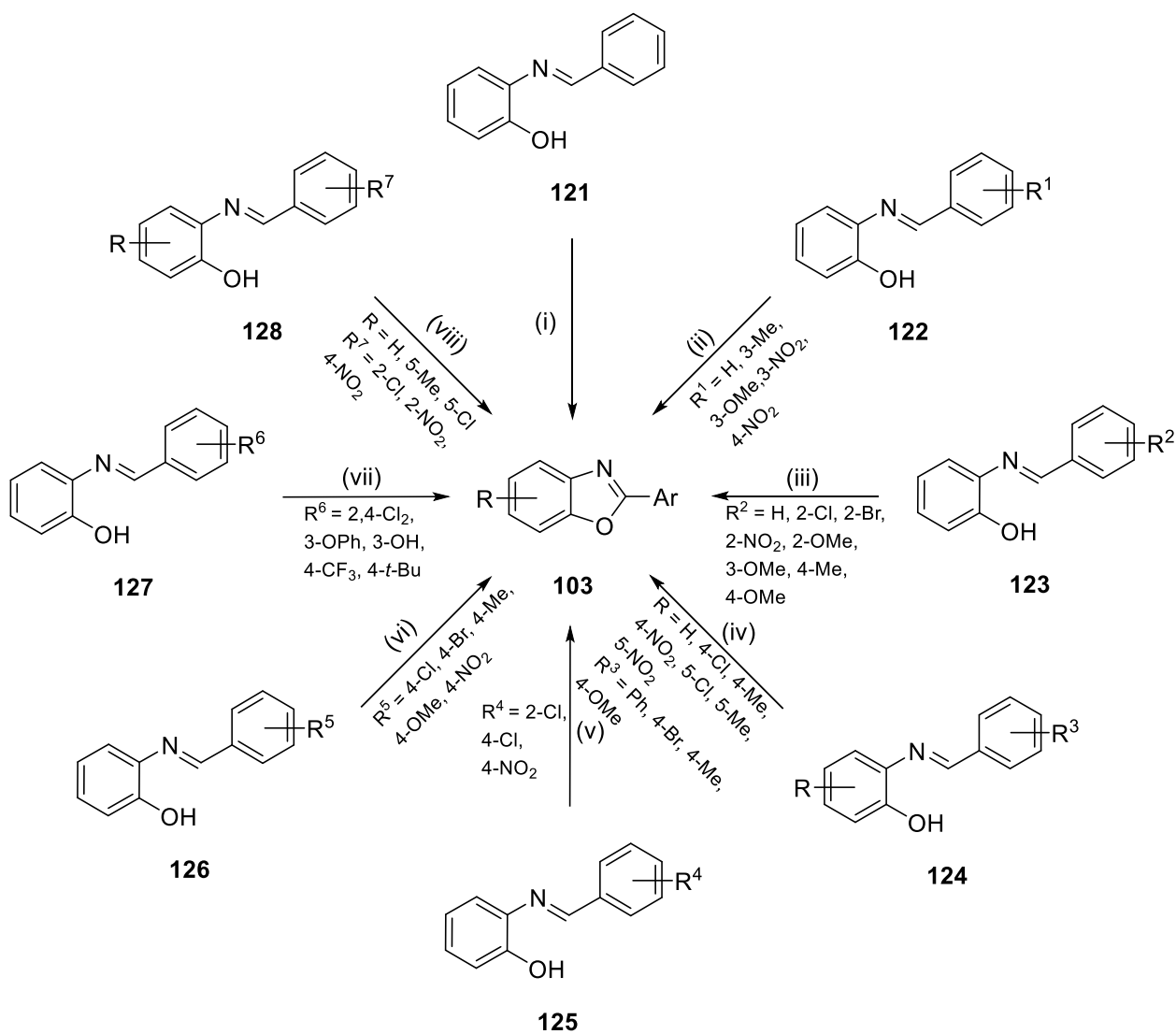


Σχήμα 24. Σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[*d*]οξαζολίων **103** με PIDA.

Επιπλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα άλλα οξειδωτικά μέσα (Σχήματα **25** και **26**) όπως: Ag₂CO₃^[79], Mn(OAc)₃^[80], DDQ^[81,82], αιμοσφαιρίνη^[83], Pb(OAc)₄^[84], οκταεδρικό μοριακό κόσκινο μαγγανίου και H₂O₂^[85], KMnO₄^[86], Ag₂O^[87], BaMnO₄^[88], O₂ σε νανοςύνθετο καταλύτη βασισμένο στο κοβάλτιο^[89], ηλεκτρόλυση NaI^[90], CeCl₃ και NaI^[91], περιοδινάνιο Dess–Martin^[92], υποχλωριώδες τριτοταγές βουτύλιο^[93] και PCC υποστηριζόμενο σε πυριτική γέλη^[94].



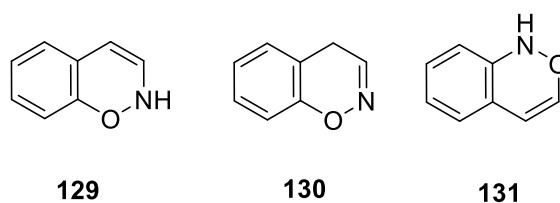
Σχήμα 25. Σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[*d*]οξαζολίων **103** με διάφορα οξειδωτικά μέσα (i) Ag_2CO_3 , K_2CO_3 , MeCN , βρασμός; (ii) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, MeCN , βρασμός; (iii) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, τολουόλιο, βρασμός; (iv) DDQ, DCM, θ.δ.; (v) Hemoglobin, TBHP, θ.δ.; (vi) LTA, AcOH , θ.δ.; (vii) OMS-2 καταλύτης, H_2O_2 , DCM, θ.δ.; (viii) KMnO_4 , AcOH , θ.δ..



Σχήμα 26. Σύνθεση 2-αρυλοβενζο[*d*]οξαζολίων **103** με διάφορα οξειδωτικά μέσα (i) Ag_2O , DCM, $\theta.\delta.$; (ii) BaMnO_4 , DCM, $\theta.\delta.$; (iii) $\text{CoO}_x\text{-NGR/SiO}_2$, O_2 , 65°C ; (iv) NaI, ηλεκτρόλυση, DCM, $\theta.\delta.$; (v) *t*-BuOCl, MeCN, $\theta.\delta.$; (vi) CeCl_3 , NaI, τολουόλιο, 100°C ; (vii) DMP, DCM, $\theta.\delta.$; (viii) PCC, silica, DCM, $\theta.\delta.$.

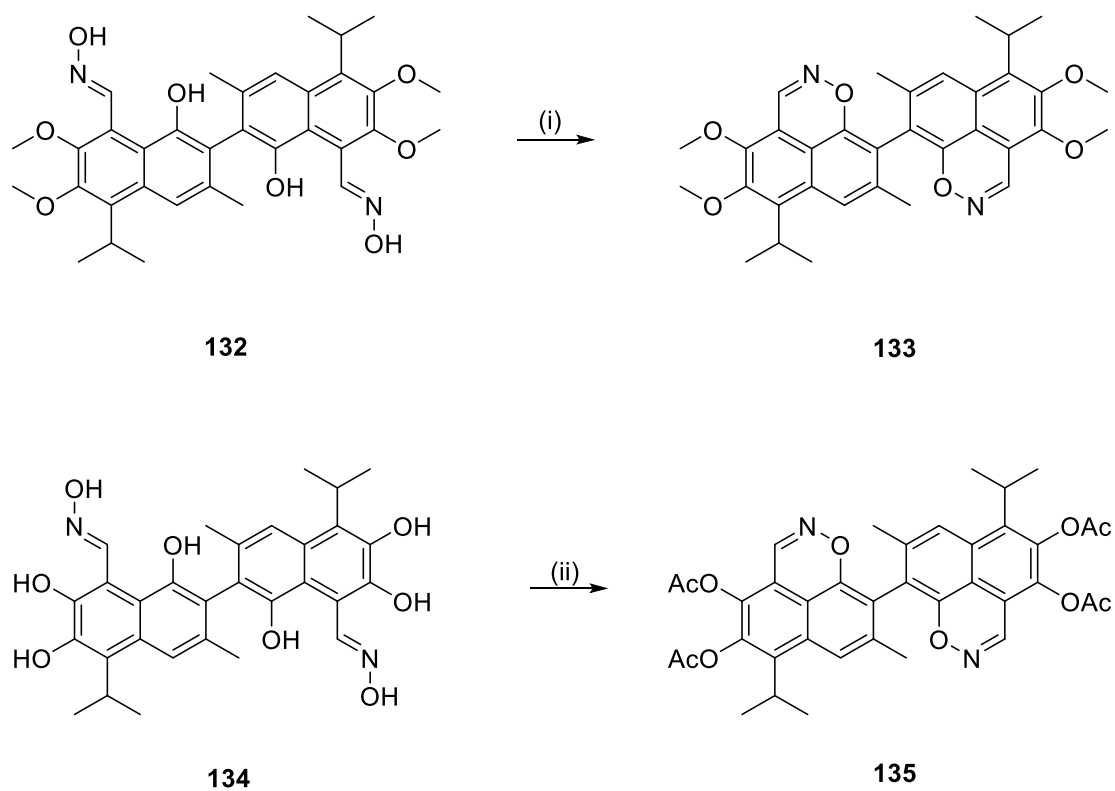
1.6 Ναφθοξαζίνες

Οι 1,2-οξαζίνες και τα βένζο συμπυκνωμένα παράγωγά τους (Εικόνα 9) εντοπίζονται σε πολλά φάρμακα και βιοδραστικά φυσικά προϊόντα. Οι στρατηγικές σύνθεσής τους, οι οποίες χρησιμοποιούνται ως ενδιάμεσα στη σύνθεση λόγω του βιολογικού τους δυναμικού, έχουν αναφερθεί εκτενώς^[95-99].



Εικόνα 9. 2H-1,2-Βενζοξαζίνη **129**, 4H-1,2-βενζοξαζίνη **130**, 1H-1,2-βενζοξαζίνη **131**.

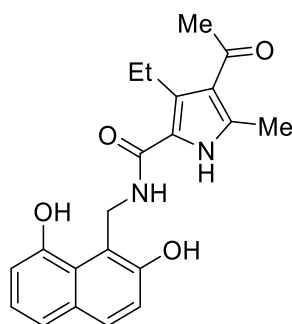
Τα νάφθο ανάλογα των 1,2-οξαζινών όπου ο ετεροκυκλικός δακτύλιος είναι συμπυκνωμένος μεταξύ τις θέσεις 1 και 8 (*peri*) του ναφθαλινίου, εμφανίζονται σπάνια στη βιβλιογραφία. Η πρώτη ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνη που συντέθηκε, προήλθε από την κυκλοαφυδάτωση της διοξίμης της 6,6',7,7'-τετραμεθοξυγκοσιπόλης^[100]. Παρόμοιες αντιδράσεις με οξικό ανυδρίτη παρήγαγαν και άλλα παράγωγα^[101,102] (Σχήμα 27).



Σχήμα 27. Πρώτες συνθέσεις συμπυκνωμένων 1,2-οξαζινών μεταξύ των θέσεων 1 και *peri* στο ναφθαλίνιο **133** και **135**. (i) KOH, Ac₂O, βρασμός; (ii) Ac₂O, βρασμός.

1.7 Ναφθαλινοδιόλες

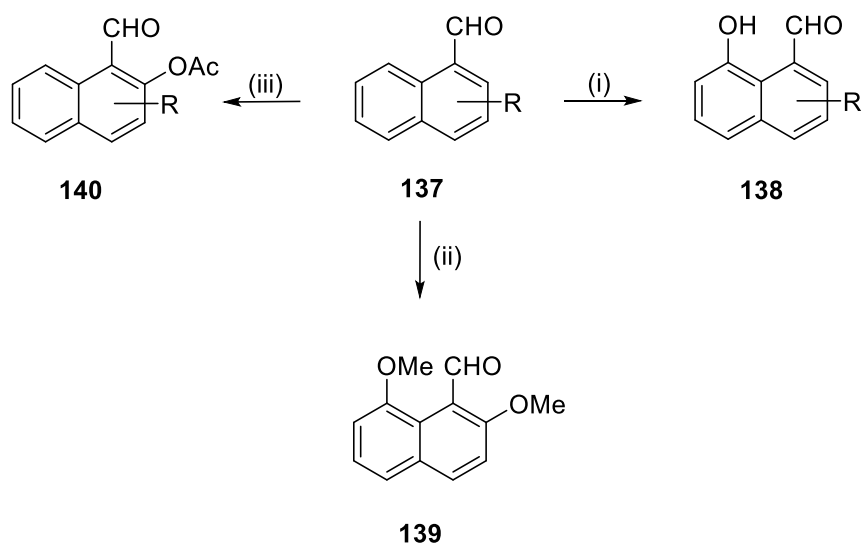
Οι ναφθαλινοδιόλες έχουν εφαρμογές σε βαφές, φάρμακα, καταλύτες και μπαταρίες^[103]. Για παράδειγμα, το παράγωγο της ναφθαλινοδιόλης με αλκυλοαμιδικό βραχίονα **136** (Εικόνα **10**) είναι αναστολέας του κακοήθους μελανώματος, του καρκίνου του μαστού και της λευχαιμίας^[104]



136

Εικόνα 10. Ναφθαλενοδιόλη **136** με αντικαρκινική δράση.

Οι υποκατεστημένες 1-ναφθαλδεΐδες **137** έχουν υποστεί *ortho*-CH ακετοξυλίωση προς την ένωση **140** και *peri*-CH υδροξυλίωση προς την ένωση **138**^[105], όπως και την *ortho*- και *peri*-CH μεθοξυλίωση προς την ένωση **139**^[106], και αποτελούν σημαντικές χημικές διεργασίες για την παρασκευή χρήσιμων υποκατεστημένων ναφθαλινίων για την περαιτέρω σύνθεση (Σχήμα **28**).

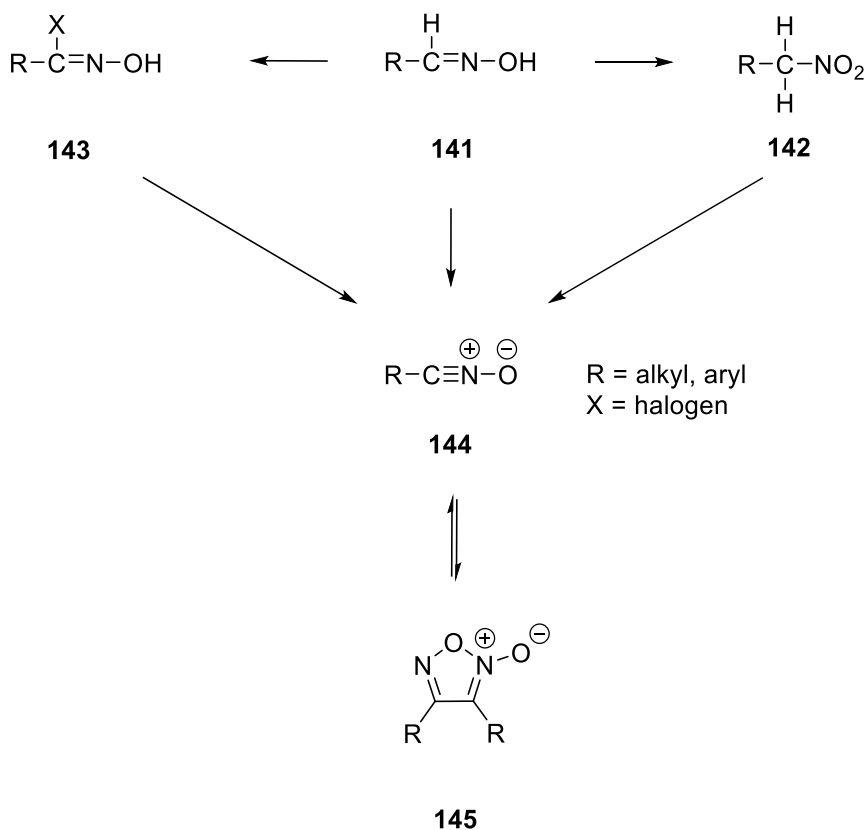


R = 3-Cl, 4-Cl, 5-Cl, 3-Br, 4-Br, 5-Br, 7-Br, 4-Me, 5-Me, 6-Me, 2-OMe, 4-OMe, 4-OAc, 4-OBn, 4-CO₂Me, 5-CO₂Me, 4-CF₃, 5-CF₃

Σχήμα 28. Αντιδράσεις *ortho* και *peri*-υποκατάστασης 1-ναφθαλδεΐδων **137** (i) Pd(dba)₂, PIFA, 3,5-Me₂-NH₂C₆H₃, DCE; (ii) Pd(dba)₂, PIDA, 3,5-Me₂-NH₂C₆H₃, DCE; (iii) Pd(OAc)₂, K₂S₂O₈, 3-CF₃-NH₂C₆H₃

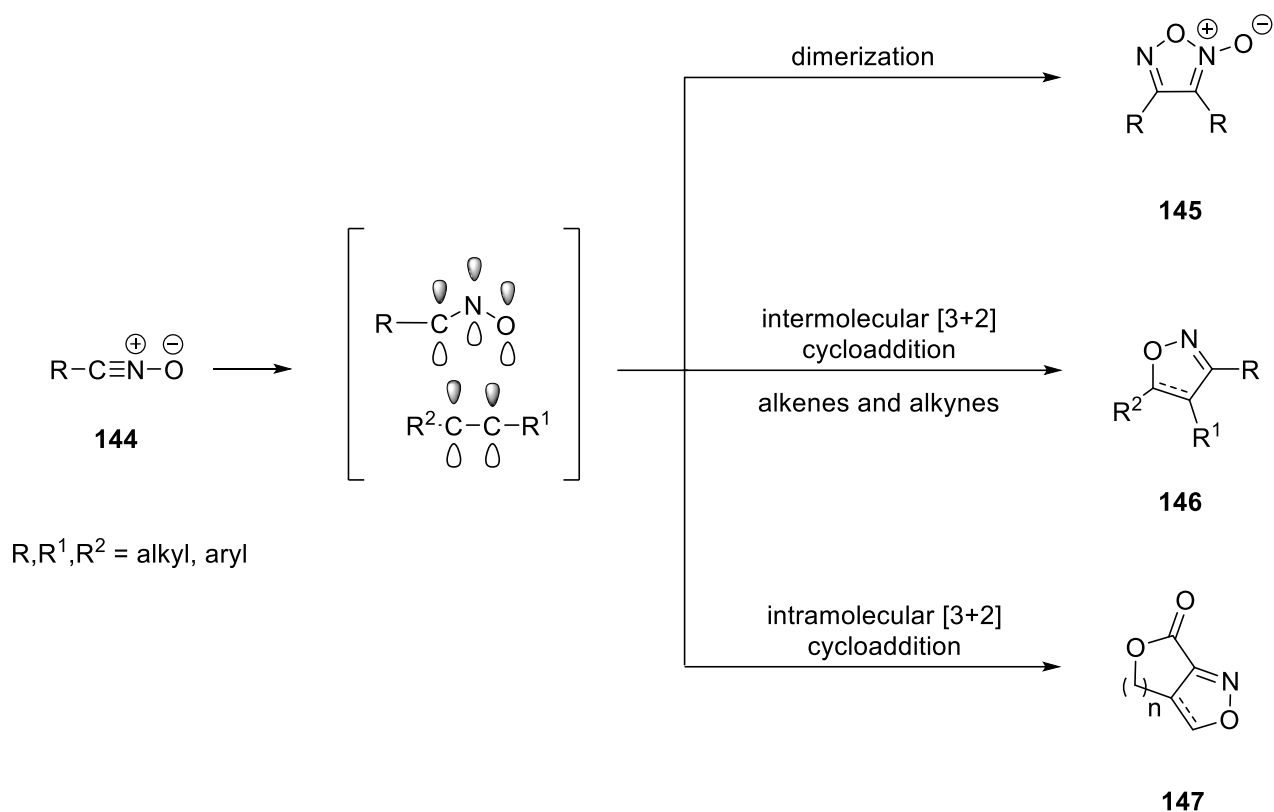
1.8 Νιτριλοξείδια

Τα νιτριλοξείδια **144** είναι ιδιαίτερα δραστικές, συνήθως μη-απομονώσιμες δομές, που παράγονται *εν τω γεννάσθαι* από διάφορες πρόδρομες ενώσεις, όπως οξείδωση αλδοξιμών **141**, αφυδάτωση νιτροαλκανίων **142**, αφυδραλογόνωση *N*-υδροξυμινούλο αλογονιδίου **143** και θερμόλυση φουραξανίων **145**. (Σχήμα 29)^[107].



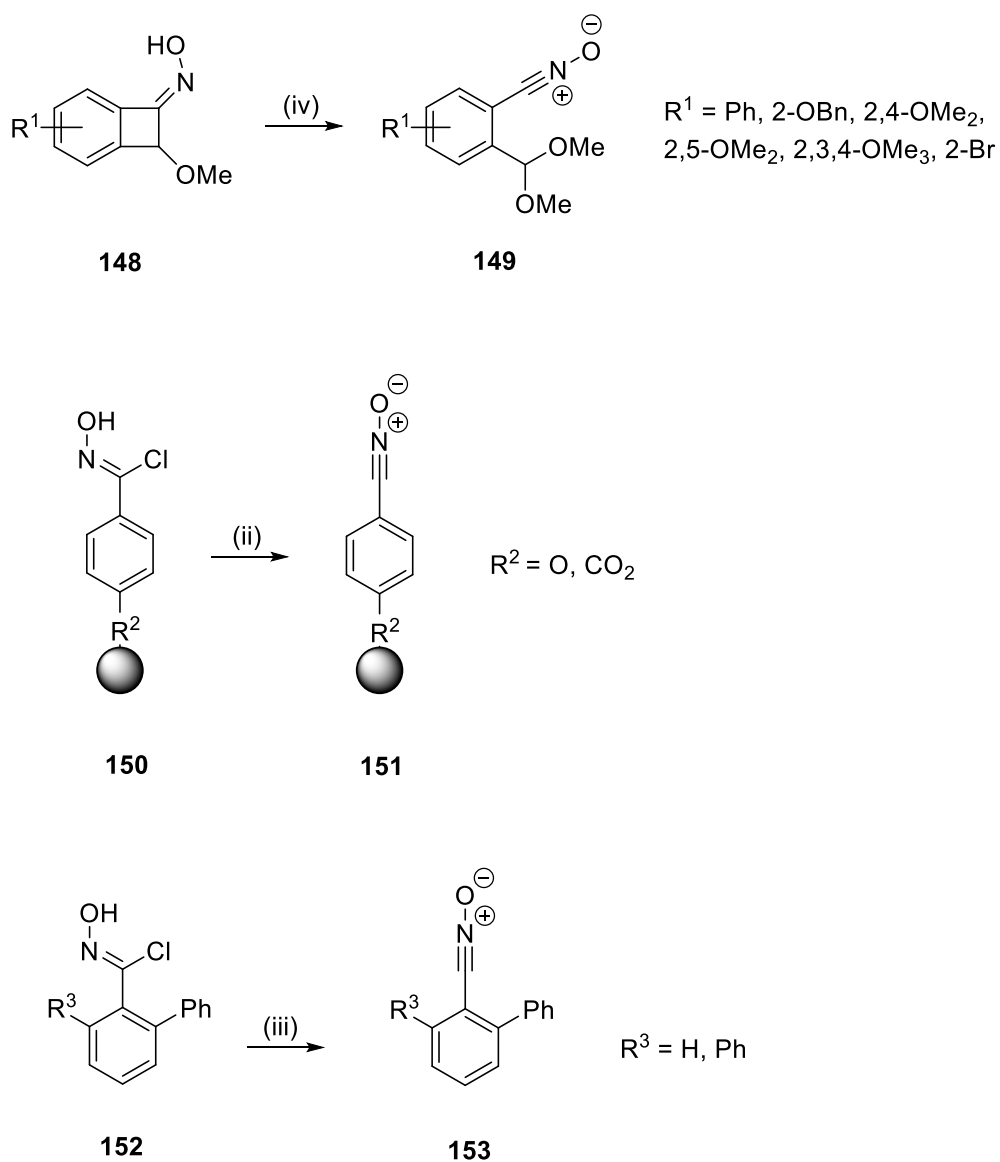
Σχήμα 29. Νιτριλοξείδια **144** και μέθοδοι σύνθεσης τους.

Με τη σειρά τους, ως αμφίφιλα δίπολα με χαμηλή ενεργειακή διαφορά HOMO-LUMO^[108], λειτουργούν ως πρόδρομοι για ποικίλα ετεροκυκλικά μόρια, κυρίως πενταμελή^[109–111] (Σχήμα 30).

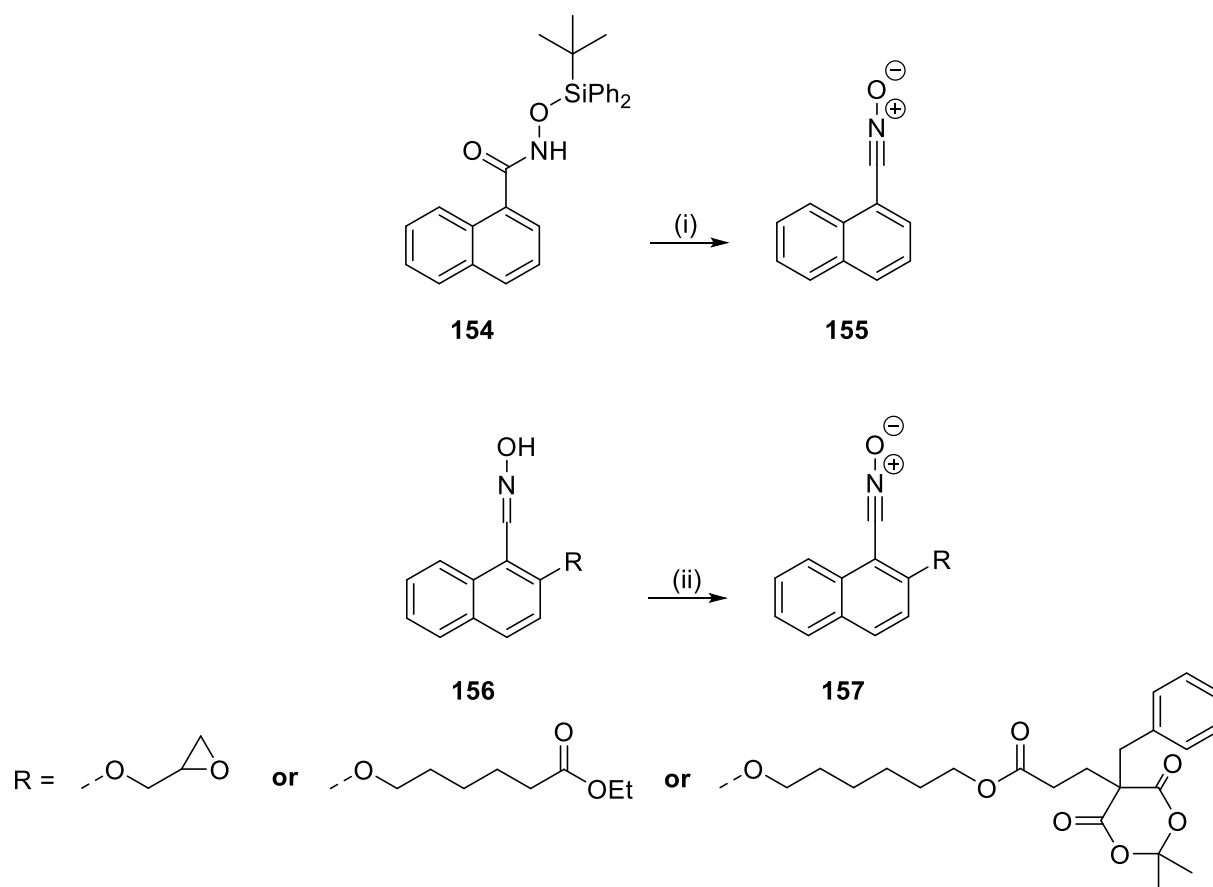


Σχήμα 30. Σύνθεση πενταμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων **145**, **146** και **147** από νιτριλοξειδία **144**.

Αναλογικά, λίγα υποκατεστημένα αρυλονιτριλοξειδία είναι αρκετά σταθερά ώστε να μπορούν να απομονωθούν, όπως αυτά που φέρουν ογκώδεις ομάδες όπως *t*-βούτυλο, μεσίτυλο ή αλκόξυ ομάδες, και/ή διμεθυλοακεταλικές ομάδες, και έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία^[112-115] (Σχήμα **31**). Επιπλέον, αρκετά σταθερά παράγωγα νιτριλοξειδίων του ναφθαλιν-1-υλίου έχουν βρεθεί στη βιβλιογραφία^[112,116-119] (Σχήμα **32**).



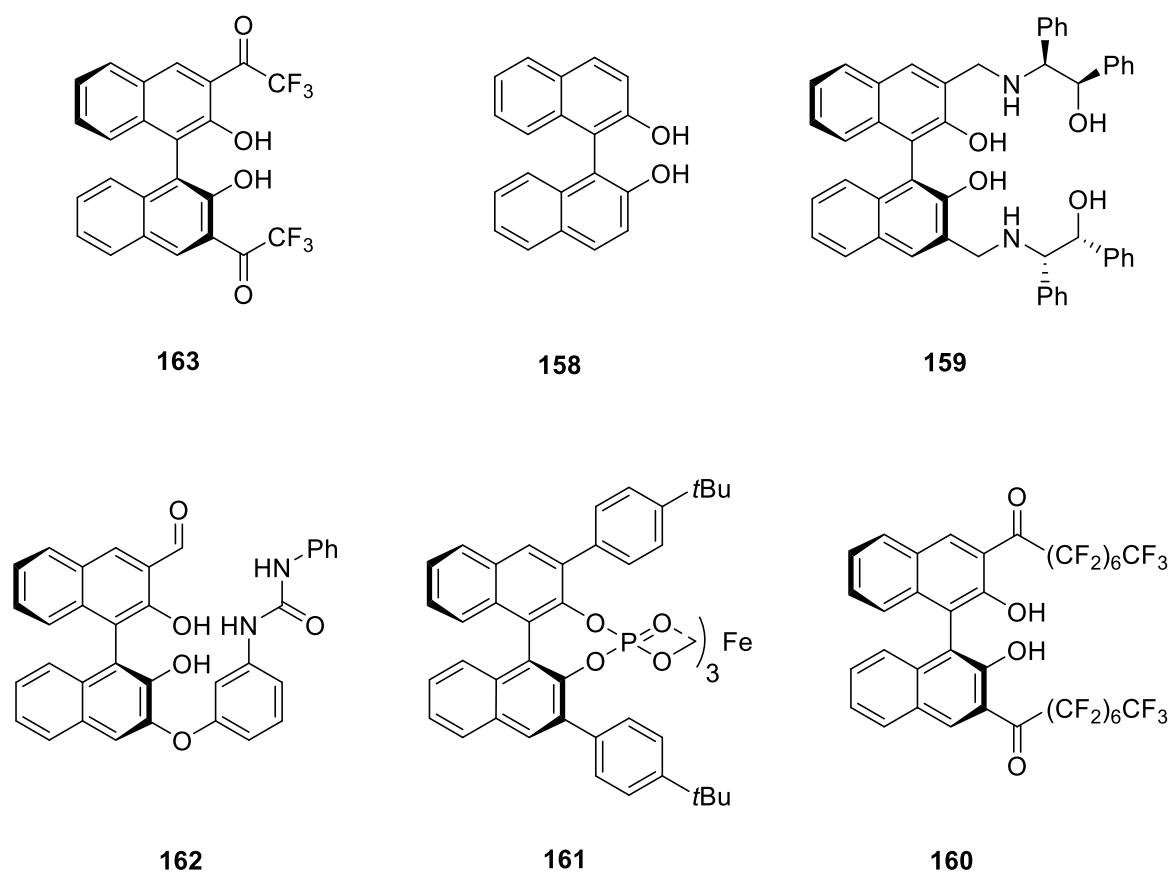
Σχήμα 31. Σύνθεση σταθερών βενζονιτριλοξειδίων **149**, **151** και **153**. (i) NCS ή NCsac, Et₃N, MeOH, 0 °C; (ii) Et₃N, DCM, θ.δ.; (iii) Et₃N, Et₂O, θ.δ..



Σχήμα 32. Σύνθεση σταθερών ναφθονιτριλοξειδίων **155** και **157**. (i) TiF_2O , Et_3N , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, DCM; (ii) NCS, Et_3N , CHCl_3 , θ.δ..

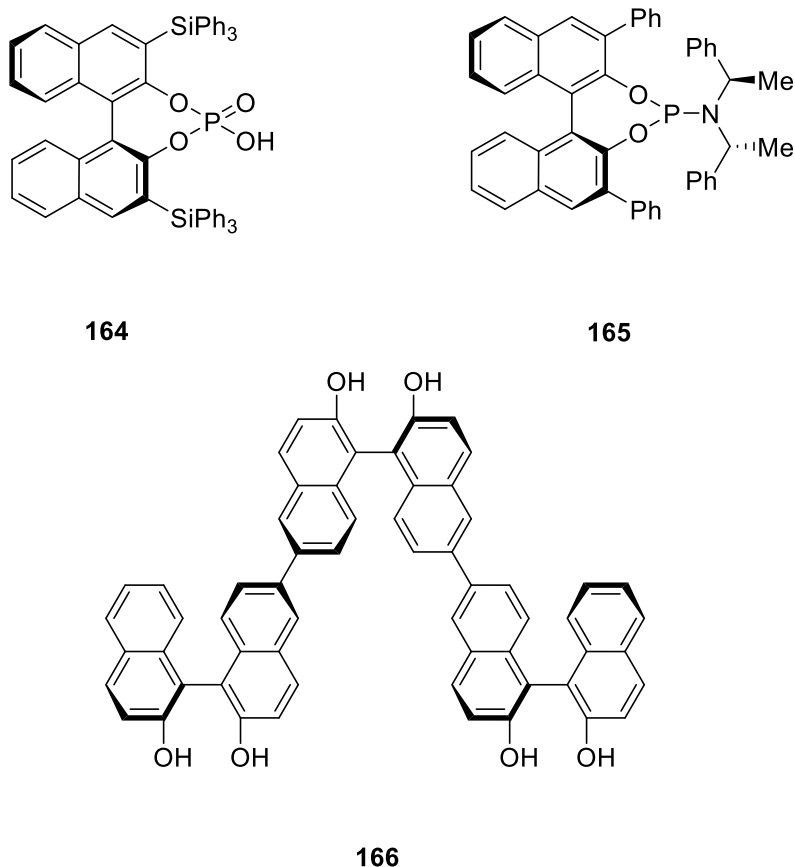
1.9 Διναφθόλες

Η οπτικά καθαρή [1,1'-διναφθαλινο]-2,2'-διόλη (BINOL) **158** και τα παράγωγά της αποτελούν σημαντικές ενώσεις στην ασύμμετρη σύνθεση. Τα εναντιομερή της BINOL έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς ως χειρικοί προσδέτες-αισθητήρες **159**, **160**, **162** και **163** και οργανικοί καταλύτες **161**^[120–123] (Εικόνα 11).



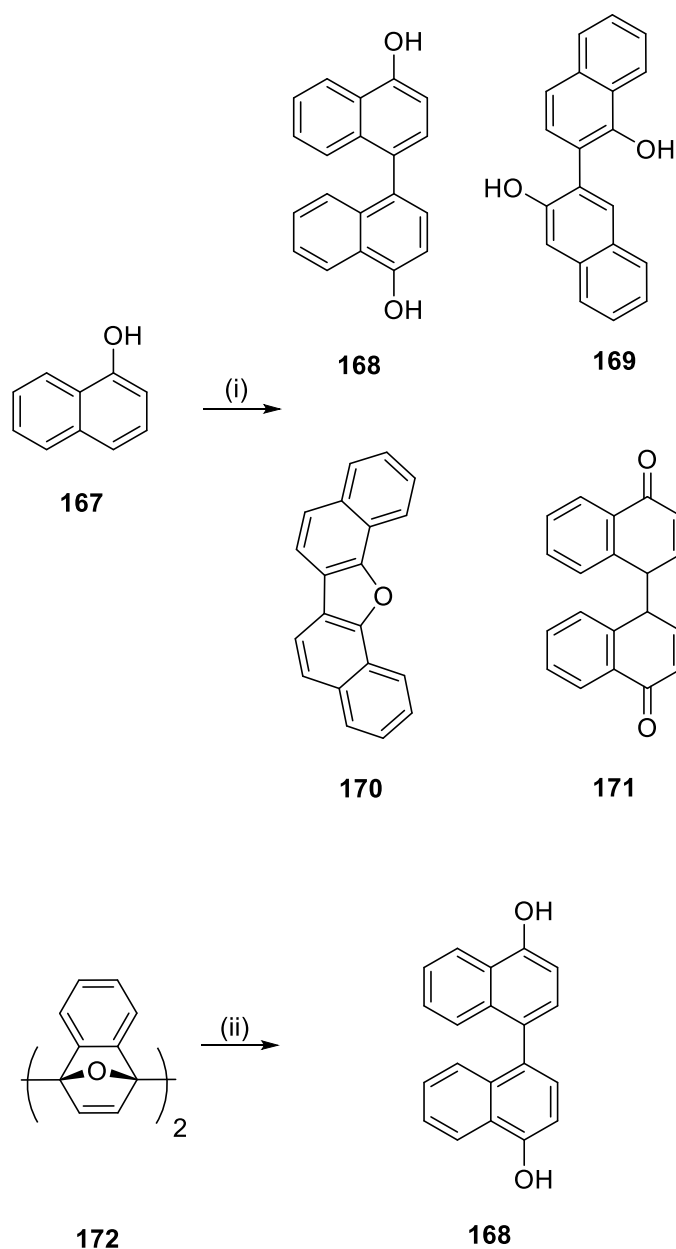
Εικόνα 11. [1,1'-Διναφθαλινο]-2,2'-διόλη (BINOL) **158**, αισθητήρας α -υδροξυκαρβοξυλικών οξέων **159**, αισθητήρας αμινοαλκοολών **160**, αισθητήρας αμινοξέων **162**, αισθητήρας αμινών **163** και καταλύτης σιδήρου με βάση την BINOL **161**.

Χρήσιμες επίσης στην ασύμμετρη κατάλυση είναι οι χειρικές 3,3'-διυποκατεστημένες [1,1'-διναφθαλινο]-2,2'-διόλες, που φέρουν παράγωγα φωσφορικού οξέος και φωσφοραμιδίτη στις θέσεις 3,3' **164** και **165**^[124]. Χημειοαισθητήρες **166** βασισμένοι στην BINOL **158** έχουν χρησιμοποιηθεί στην εναντιοεκλεκτική μοριακή αναγνώριση χειρικών οργανικών μορίων^[125] (Εικόνα 12).



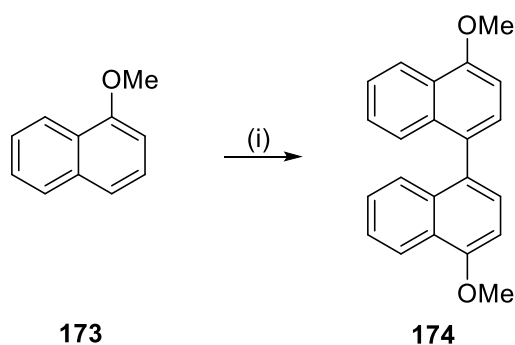
Εικόνα 12. Παράγωγο BINOL με φωσφορικό οξύ **164**, παράγωγο BINOL με φωσφοραμίδιο **165**, τριμερές παράγωγο BINOL – αισθητήρας χειρικών μορίων **166**.

Τα ισομερή της [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διόλης **168** και τα 3,3'-δικαρβονυλικά παράγωγά της είναι σχετικά άγνωστα. Η [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διόλη **168** έχει παρασκευαστεί μέσω οξειδωτικής σύζευξης της 1-ναφθόλης **167** με SnCl_4 ^[126], NH_4VO_3 σε HClO_4 ^[127], NaClO_4 με καταλύτη ηλεκτροδίου πολυακρυλικού αμιδίου επενδεδυμένου με άμινο-TEMPO^[128] και με FeCl_3 ^[129]. Η χαμηλή εκλεκτικότητα και ο σχηματισμός παραπροϊόντων, όπως [1,1'-διναφθαλινο]-2,2'-διόλη **169**, 1,1'-διναφθοφουράνιο **170** και 1,4-ναφθοκινόνη **171**, οδηγούσαν συνήθως σε αποδόσεις 4–44%. Ωστόσο, η προσπάθεια αποξυγόνωσης του 4*H*,4'*H*-1,1'-δι(1,4-εποξυναφθαλινίου) **172** με χλωριούχο τριμεθυλοπυριτύλιο και NaI έδωσε ως μοναδικό προϊόν τη [1,1'-βιναφθαλινο]-4,4'-διόλη **168**^[130] με απόδοση 70% (Σχήμα 33).



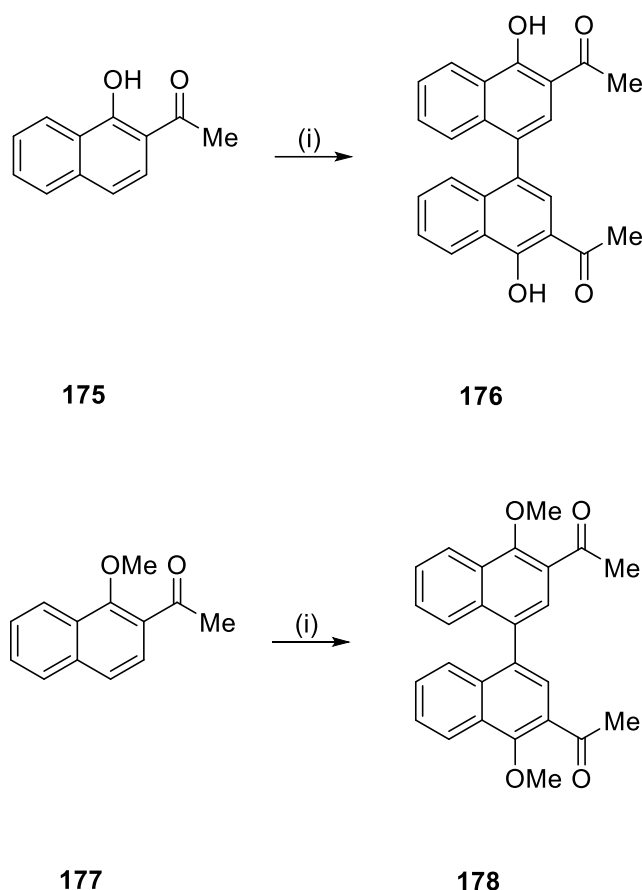
Σχήμα 33. Προηγούμενες συνθέσεις της [1,1'-δυναφθαλίνιο]-4,4'-διόλης **168**. (i) SnCl_4 , DCM, θ.δ., 4%; FeCl_4 , H_2O , βρασμός, 10%; $\text{NH}_4\text{VO}_3/\text{HClO}_4$, ακετόνη, θ.δ., 15%, TEMPO-ηλεκτρόδιο, NaOCl , 44%; (ii) TMSCl , NaI , MeCN , 0 °C, 70%.

Εξαιρετική εκλεκτικότητα και αποδόσεις άνω του 93% έχουν αναφερθεί για τη σύνθεση του 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-δυναφθαλινίου **174**, με πιο σημαντική την διαμοριακή οξειδωτική σύζευξη του 1-μεθοξυναφθαλινίου **173** με $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ και PIFA^[131], NH_4VO_3 και HClO_4 ^[127], ή εξαχλωροαντιμονικό τριαιθυλοξώνιο^[132].



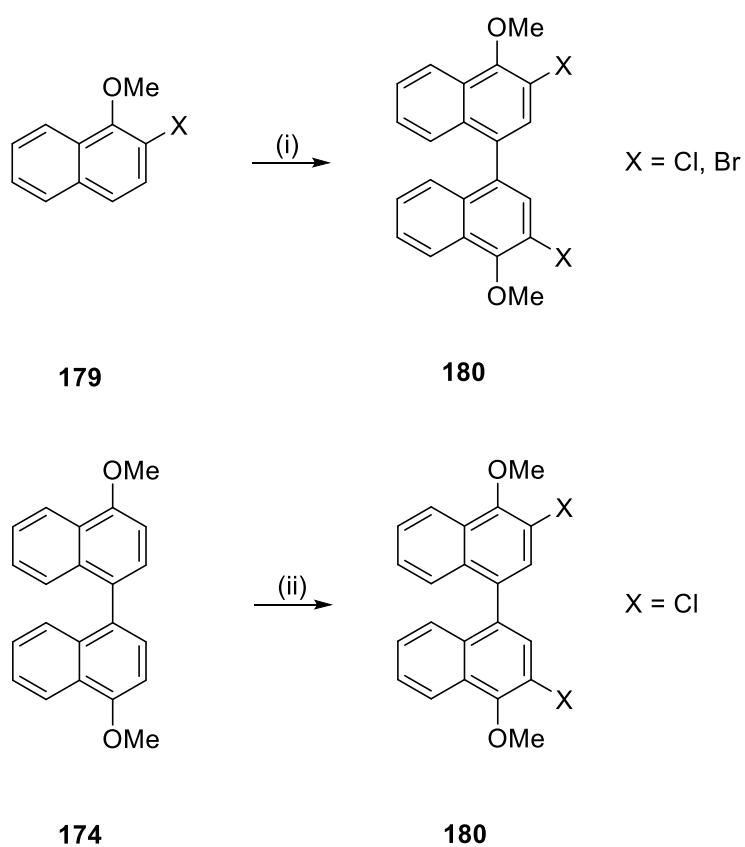
Σχήμα 34. Σύνθεση 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-δυναφθαλινίου **174** (i) PIFA-BF₃·Et₂O, DCM, -40 °C; ή NH₄VO₃/HClO₄, ακετόνη, θ.δ.; ή SbCl₅·EtO₃, DCM, 0 °C.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο λίγα παραδείγματα 4,4'-διυδροξυ(ή διαλκυλόξυ)-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-δικαρβονυλικών παραγώγων. Η 1,1'-(4,4'-διυδροξυ-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-διωλιο)δι(αιθαν-1-όνη) **176** συντέθηκε μέσω οξειδωτικής σύζευξης της 1-(1-υδροξυναφθαλινο-2-υλιο)αιθαν-1-όνης **175** με Mn(OAc)₃·2H₂O^[133], ενώ LTA χρησιμοποιήθηκε για την οξειδωτική σύζευξη της 1-(1-μεθοξυναφθαλινο-2-υλιο)αιθαν-1-όνης **177** σε 1,1'-(4,4'-διμεθοξυ-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-διωλιο)δι(αιθαν-1-όνη) **178**^[7] (Σχήμα 35).



Σχήμα 35. Σύνθεση 1,1'-(4,4'-διυδροξυ-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-δινιλιο)δι(αιθαν-1-όνη) **176** και 1,1'-(4,4'-διμεθοξυ-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-δινιλιο)δι(αιθαν-1-όνη) **178** (i) $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, AcOH , 35°C ; (ii) LTA, MeCN, θ.δ..

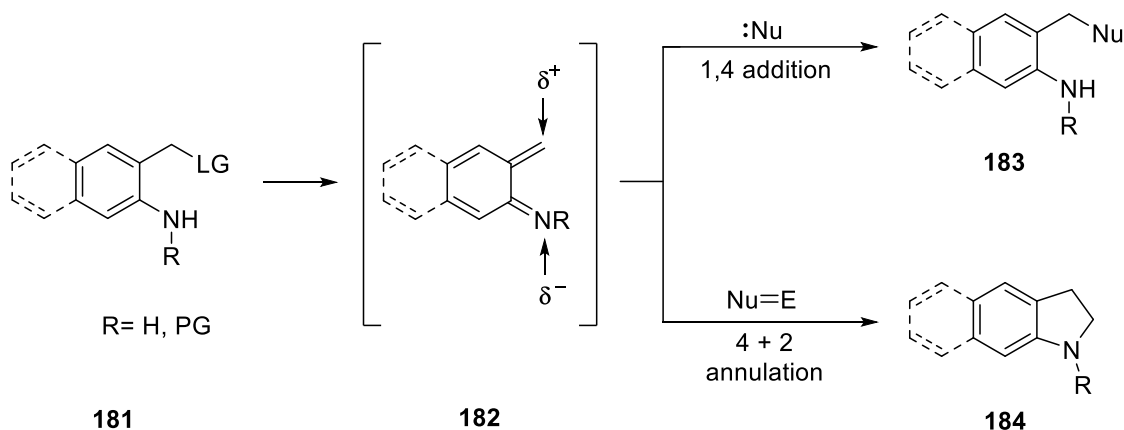
Υπάρχουν μόνο δύο παραδείγματα 3,3'-διαλογονο-4,4'-διαλκοξυ-1,1'-δυναφθαλινίων. Τα 3,3'-διχλωρο(ή διβρωμο)-4,4'-διμεθοξυ-1,1'-δυναφθαλίνια **180** συντέθηκαν μέσω οξειδωτικού αφυδροδιμερισμού 2-χλωρο(ή βρωμο)-1-μεθοξυναφθαλινίων **179**, παρουσία είτε CoF_3 σε TFA ^[134], είτε TTFA ^[135]. Εναλλακτικές μέθοδοι για τη σύνθεση του 3,3'-διχλωρο-4,4'-διμεθοξυ-1,1'-δυναφθαλινίου **180** περιλάμβαναν την άμεση χλωρίωση με CuCl_2 του 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-δυναφθαλινίου **174**^[136], ή την νιτρώση με $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ για την παραγωγή του 4,4'-διμεθοξυ-3,3'-δινιτρο-1,1'-δυναφθαλινίου, την αναγωγή του με Fe/HCl στο 3,3'-διαμινο παράγωγο και κατόπιν Sandmeyer χλωρίωση^[136].



Σχήμα 36. Σύνθεση 3,3'-διχλωρο(ή διβρωμο)-4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλινίων **180**. (i) CoF_3 , TFA, θ.δ. ή TTFA, TFA, θ.δ.; (ii) CuCl_2 , PhCl, βρασμός ή **1**. $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, AcOH/Ac₂O, βρασμός, **2**. Fe^0 , HCl, EtOH, βρασμός, **3**. NaNO_2 , HCl, -5 °C.

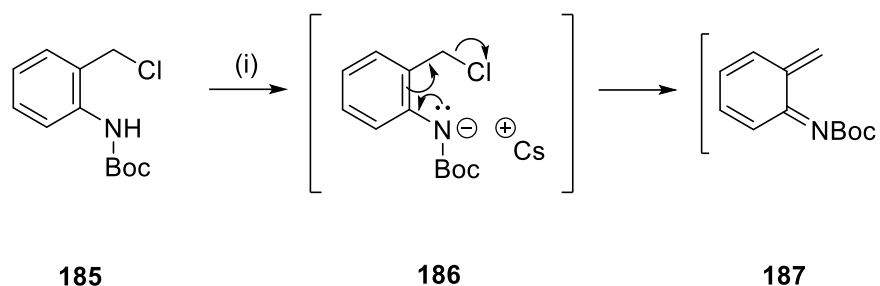
1.10 Αζα-ο-κίνονο μεθίδια

Τα αζα-ο-κίνονο μεθίδια (aoQMs) **182** αποτελούν μια ιδιαίτερα σημαντική κατηγορία ενδιάμεσων *N*-ετεροκυκλικών ενώσεων, οι οποίες έχουν προσελκύσει σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της υψηλής τους δραστηριότητας και της ευρείας χρησιμότητάς τους στη σύνθεση ετεροκυκλικών συστημάτων. Χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός ηλεκτρονιόφιλου κέντρου άνθρακα και ενός πυρηνόφιλου ατόμου αζώτου, ενώ εμφανίζουν έντονη τάση για αρωματικοποίηση μέσω ενδομοριακών ή διαμοριακών αντιδράσεων^[137–140] (Σχήμα 37).



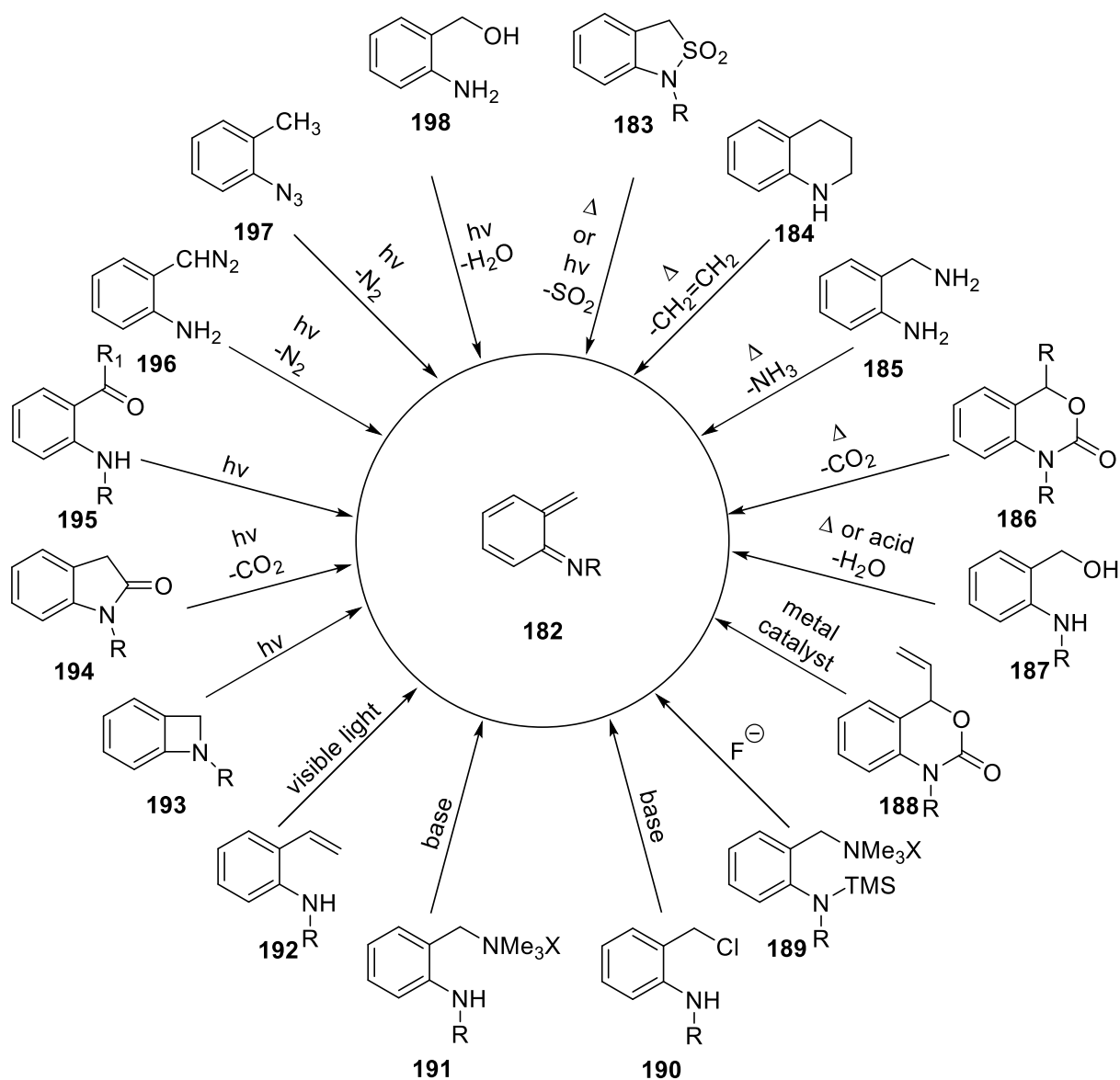
Σχήμα 37. Εν τω γεννάσθαι παραγωγή αζα-ο-κίνονο μεθιδίων (aoQMs) **182** και οι αντιδράσεις (i) Michael 1,4-προσθήκη από πυρηνόφιλα αντιδραστήρια προς τα βενζυλοπαράγωγα **183**, και, (ii) Hetero Diels Alder [4+2] κυκλοπροσθήκες με αλκένια προς ινδολίνες ή 2,3-διυδρο-1*H*-benzo[*f*]ινδόλια **184**.

Παράλληλα, υπολογιστικές μελέτες (DFT) έχουν αποδείξει ότι το μικρό ενεργειακό χάσμα HOMO–LUMO των aoQMs ευθύνεται για την υψηλή τους δραστηριότητα. Τα aoQMs είναι πιο ασταθή από τα oQMs κατά περίπου 10 kcal/mol, το οποίο αντιστοιχεί σε μεγαλύτερη δραστηριότητα (περίπου 10^7) σε θερμοκρασία δωματίου. Βάσεις, όπως το Cs_2CO_3 , είναι καθοριστικές για τη σταθεροποίηση και τη διευκόλυνση του σχηματισμού τους^[141,142] (Σχήμα 38).



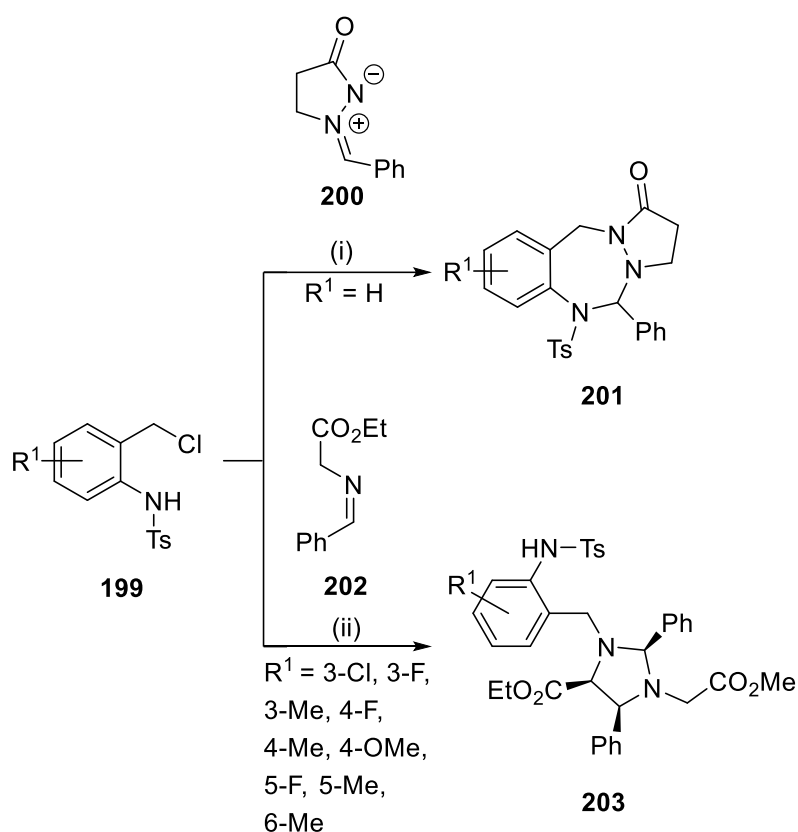
Σχήμα 38. *Εν τω γεννάσθαι σχηματισμός αοQM 187 από σταθεροποιημένο με Cs₂CO₃ ανιόν καρβαμιδικού *t*-βουτυλεστέρα 186. (i) Cs₂CO₃, THF, θ.δ..*

Έχουν αναφερθεί διάφορες μέθοδοι εν τω γεννάσθαι παραγωγής των αοQMs που περιλαμβάνουν κυρίως πυρόλυση^[143–145], φωτόλυση^[146], 1,4-απόσπαση^[147], και αφυδάτωση υπό όξινες συνθήκες^[148,149] (Σχήμα 39). Η πυρόλυση ή η φωτόλυση πραγματοποιούνται σε πρακτικά ουδέτερες συνθήκες και συνήθως συνοδεύονται από απόσπαση μικρών μορίων. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη γένεση των αοQMs είναι η αντίδραση 1,4-απόσπασης, η οποία περιλαμβάνει δύο βασικά στάδια: (1) τον σχηματισμό ανιόντος προστατευμένης ανιλίνης με τη βοήθεια βάσης ή ιόντος φθορίου και στη συνέχεια την απομάκρυνση μιας καλής αποχωρούσας ομάδας από τη *ο*-θέση (βλέπε ενώσεις **189–191**, Σχήμα 39)^[147]. Η απόσπαση νερού υπό όξινες συνθήκες από 2-αμινοβενζυλικές αλκοόλες μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αοQMs. Εκτός από αυτές τις κλασικές μεθόδους, τα τελευταία χρόνια έχουν αναδειχθεί συμπληρωματικές στρατηγικές για εν τω γεννάσθαι γένεση αοQMs, όπως η μεταλλοκαταλυόμενη αποκαρβοξυλίωση^[150–153], η διεγερμένη ενδομοριακή μεταφορά πρωτονίου (ESIPT)^[154], και φωτοκαταλυόμενες στρατηγικές με ορατό φως^[155].

Σχήμα 39. Μέθοδοι εν τω γεννάσθαι παραγωγής aoQMs **182**.

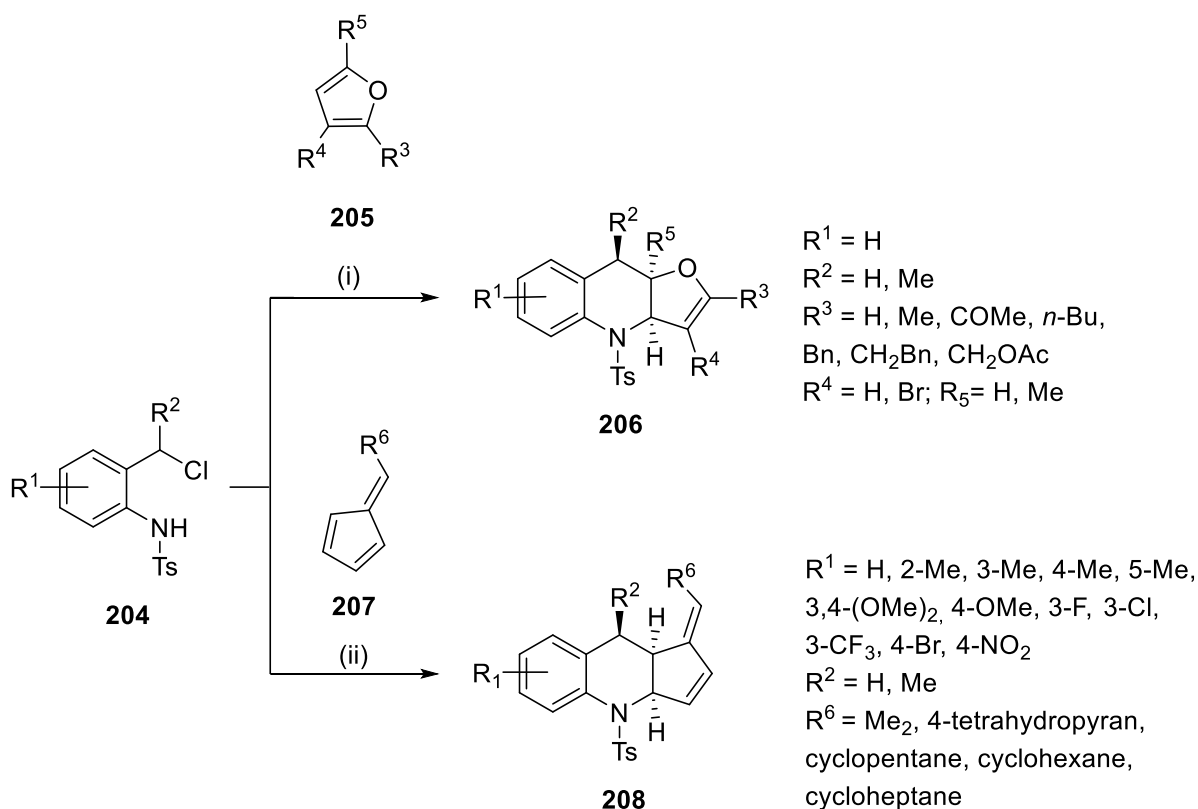
Η υψηλή δραστηριότητα των *εν τω γεννάσθαι* παραγομένων αοQMs έχει αξιοποιηθεί σε ποικιλία κυκλοπροσθηκών:

- Αντιδράσεις [4+3] κυκλοπροσθήκης και διαδοχικές [3+2] κυκλοπροσθήκες και 1,4-προσθήκες: Η [4+3] κυκλοπροσθήκη με την ιμίνη της αζωμεθίνης **200** και η [3+2] κυκλοπροσθήκη ακολουθούμενη από την 1,4-προσθήκη με το υλίδιο της αζωμεθίνης **202**, οδηγεί σε σχηματισμό 1,2,4-βενζοτριαζεπινών **201** και ιμιδαζολιδινών **203** αντίστοιχα, με υψηλή εκλεκτικότητα^[155,156] (Σχήμα 40).



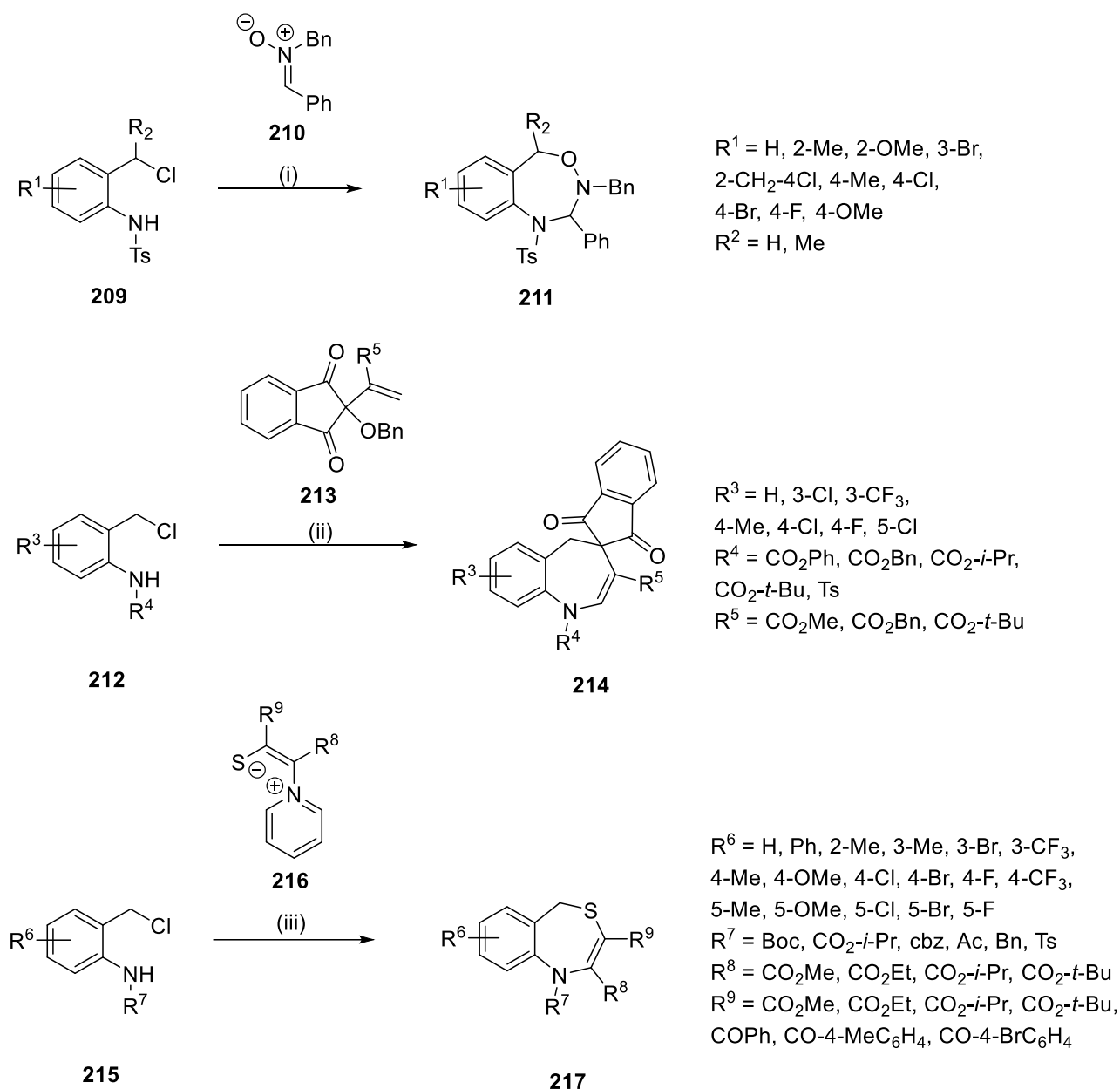
Σχήμα 40. [4+3] Κυκλοπροσθήκες και διαδοχικές [3+2] κυκλοπροσθήκες και 1,4-προσθήκες, με τα *εν τω γεννάσθαι* παραγόμενα αοQMs (i) Na_2CO_3 , THF, θ.δ.; (ii) AgOTs, KOH, DCM, 18-crown-6 ether, -30°C .

- Αντιδράσεις [4+2] (Diels–Alder): Τα *εν τω γεννάσθαι* παραγόμενα αοQMs συμμετέχουν ως τετραμερείς σινθόνες σε αντιδράσεις με φουράνια **205** και φουλβένια **207**, οδηγώντας σε 3a,4,9,9a-τετραϋδροφουρο[3,2-*b*]κινολίνες **206** και 1-μεθυλενο-3a,4,9,9a-τετραϋδρο-1*H*-κυκλοπεντα[*b*]κινολίνες **208**^[157,158], αντίστοιχα.



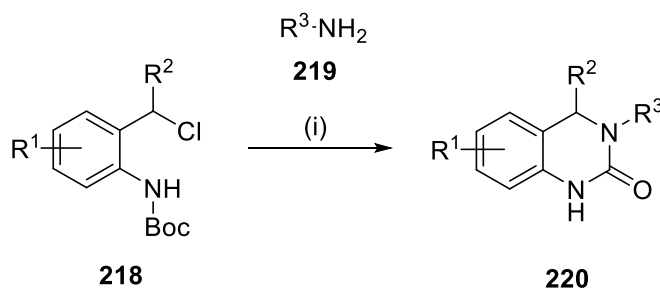
Σχήμα 41. [4+2] κυκλοπροσθήκες μέσω των *εν τω γεννάσθαι* παραγομένων αοQMs (i) Na₂CO₃, DCM, θ.δ.; (ii) Na₂CO₃, CHCl₃, θ.δ..

- Αντιδράσεις [4+3]: Έχει αναπτυχθεί η χρήση των *en tω γεννάσθαι* παραγομένων αοQMs σε συνδυασμό με νιτρόνες **210**, καρβονυλικοί εστέρες Morita-Baylis-Hillman προερχόμενοι από νινυδρίνη **213** ή διϋοντικά θειολικά πυριδίνια **216**, οδηγώντας σε σχηματισμό βενζοοξαδιαζεπινών **211**, παραγώνων σπειρο(ιδανονης)βενζαζεπίνης **214** και 4,1-βενζοθειαζεπινών **215**, αντίστοιχα, με υψηλές αποδόσεις και εκλεκτικότητα^[159-161].



Σχήμα 42. [4+3] κυκλοπροσθήκες μέσω *en tω γεννάσθαι* παραγομένων αοQMs (i) Na_2CO_3 , διοξάνιο, θ.δ.; (ii) Na_2CO_3 , CHCl_3 , θ.δ.; (iii) K_2CO_3 , MeCN , θ.δ..

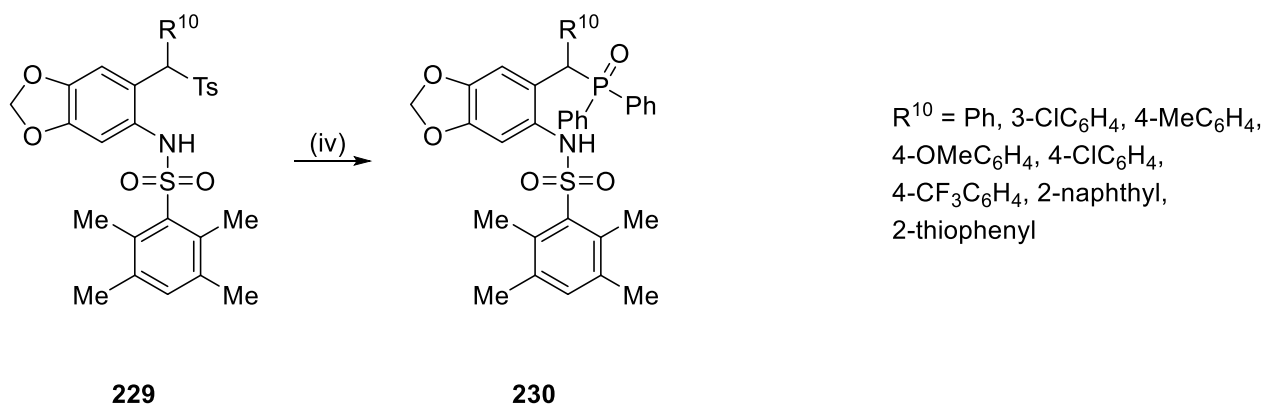
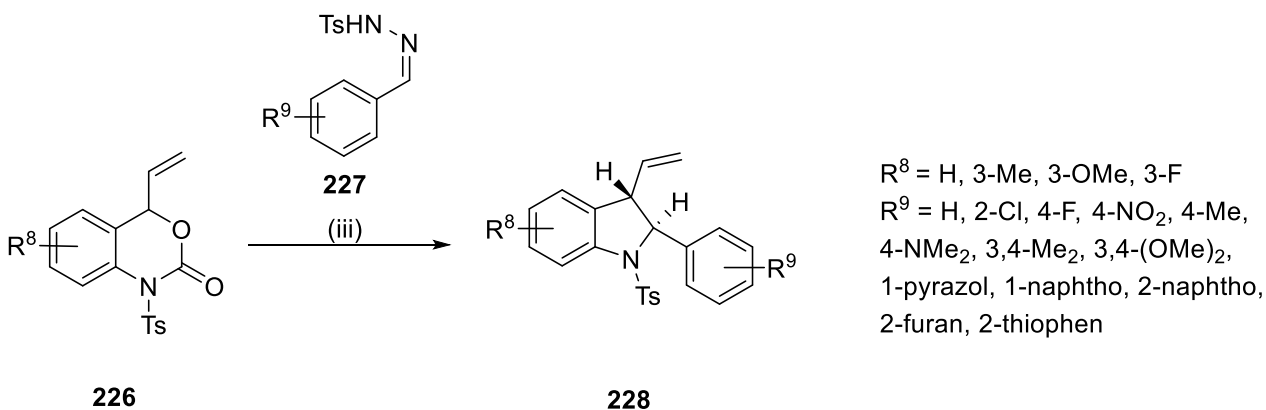
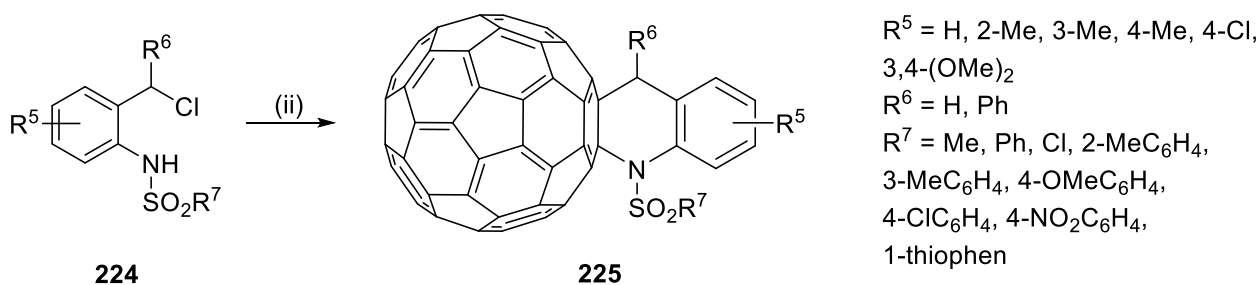
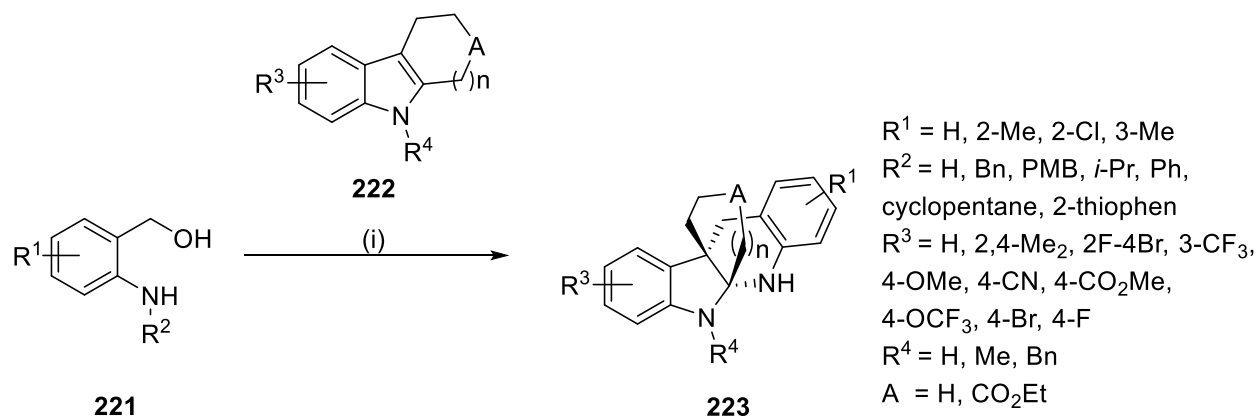
- Αντιδράσεις [5+1]: Πρόσφατα αναφέρθηκε η πρώτη μέθοδος [5+1] κυκλοπροσθήκης, όπου τα *en τω γεννάσθαι* παραγόμενα *ao*QMs λειτουργούν ως πενταμερείς σινθόνες. Συγκεκριμένα, η σύζευξη με πρωτοταγείς αμίνες **219** μέσω αλληλουχίας *N*-1,4-προσθήκης στο ενδιάμεσο *ao*QM, ακολουθούμενη από απόσπαση της ομάδας *t*-BuO⁻ από την ομάδα BOC με ταυτόχρονο σχηματισμό ισοκυανικής ομάδας και ενδομοριακή κυκλοποίηση, οδήγησε στο σχηματισμό 3,4-διυδροκιναζολιν-2-ονών **220**, με αποδόσεις που κυμαίνονται από 45 έως 99%^[140].



R¹ = H, 3-Me, 3-Cl, 3-F, 4-Me, 4-Cl, 4-Br, 4-F,
 5-Cl, 5-Br, 5-CF₃, 6-F
 R² = H, Me
 R³ = Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *t*-Bu, Bn, 2-Me-C₆H₄,
 2-Br-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 3-Br-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄,
 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄,
 1-naphthyl, 2-naphthyl, cyclopentyl, cyclohexyl

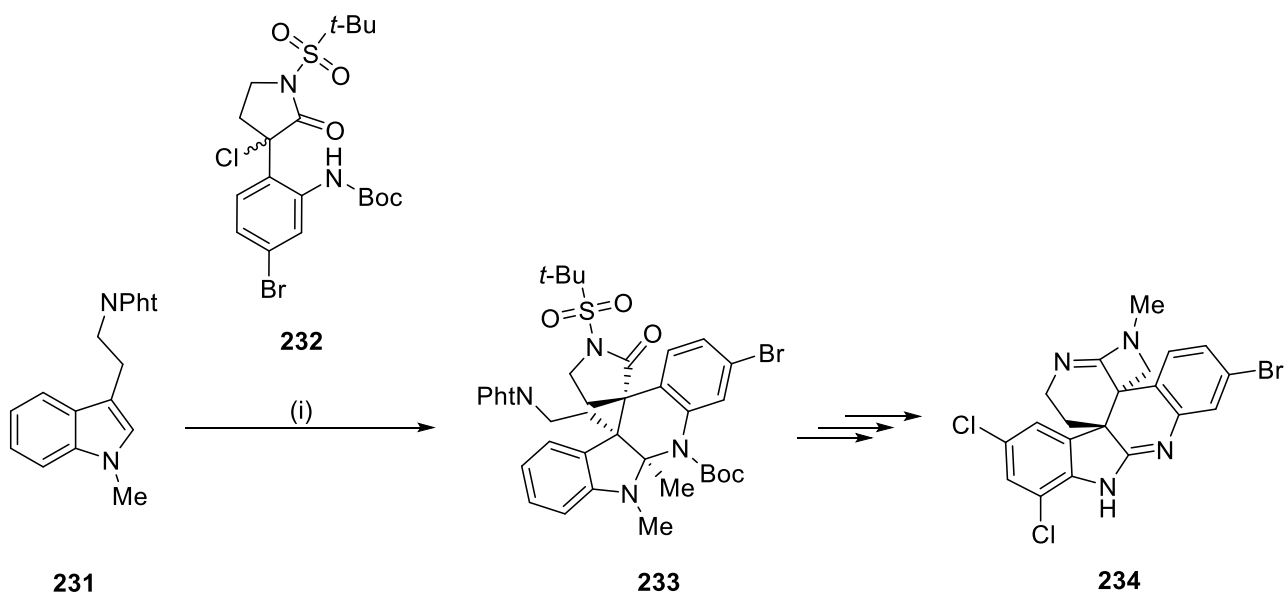
Σχήμα 43. [5+1] Κυκλοπροσθήκη μέσω *en τω γεννάσθαι* παραγομένων *ao*QM (i) Na₂CO₃, DMac, 150 °C.

Επιπλέον, τα *en τω γεννάσθαι* παραγόμενα *ao*QMs μπορούν να υποστούν μεταλλοκαταλυόμενες κυκλοπροσθήκες με In(III) για να δώσουν τις ενώσεις **223**, Cu(I) προς τις ενώσεις **225** και Pd⁰ προς τις ενώσεις **228**, αλλά και αντιδράσεις υδροφωσφινίωσης για να συντεθούν οι ενώσεις **230**, οι οποίες οδηγούν σε πολύπλοκους ετεροκυκλικούς σκελετούς υψηλής φαρμακευτικής σημασίας^[162–165].



Σχήμα 44. Μεταλλοκαταλύμενες κυκλοπροσθήκες **223**, **225**, **228**, και αντιδράσεις υδροφωσφινώσεως **230** μέσω εν τω γεννάσθαι παραγομένων *aoQM* (i) In(OTf)_3 , DCE, 50 °C; (ii) Fulerene C60, $\text{Cu}_2\text{O}/1,10\text{-phen}$, CB, θ.δ.; (iii) Pd^0 , NaH, PPh_3 , DCE, 50 °C (iv) οξείδιο της διφαινυλοφωσφίνης, υδροκοινόνη, K_2CO_3 , τολουόλιο, θ.δ..

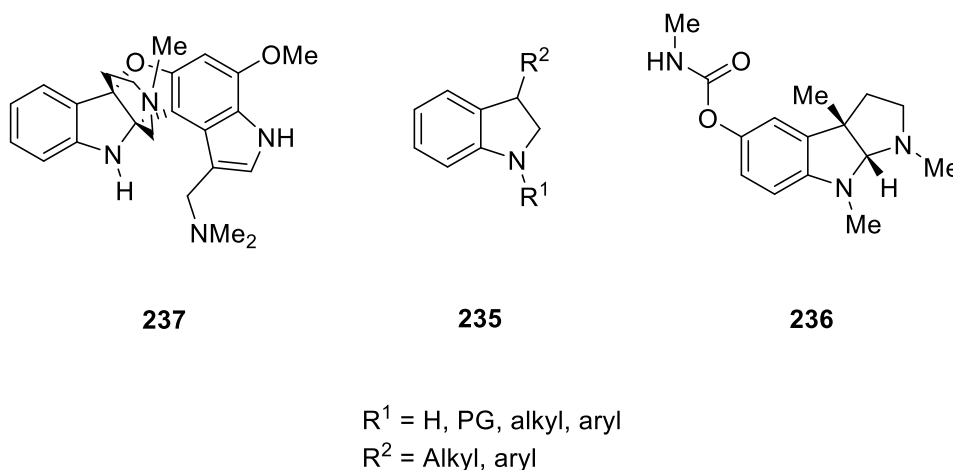
Τέλος, η ανασυνδυαστική χημεία των *εν τω γεννάσθαι* παραγομένων *αο*QMs έχει βρει εφαρμογή σε ολικές συνθέσεις φυσικών προϊόντων, όπως η πεντακυκλική ένωση **234** που περιέχει πολύπλοκη ετεροκυκλική δομή, αναδεικνύοντας τον χαρακτήρα τους ως πολυδύναμων συνθετικών σκελετών^[139].



Σχήμα 44. Σύνθεση (+)-Perophoramidine **234** μέσω *εν τω γεννάσθαι* παραγομένων *αο*QM (i) AgClO_4 , τολουόλιο, -78°C .

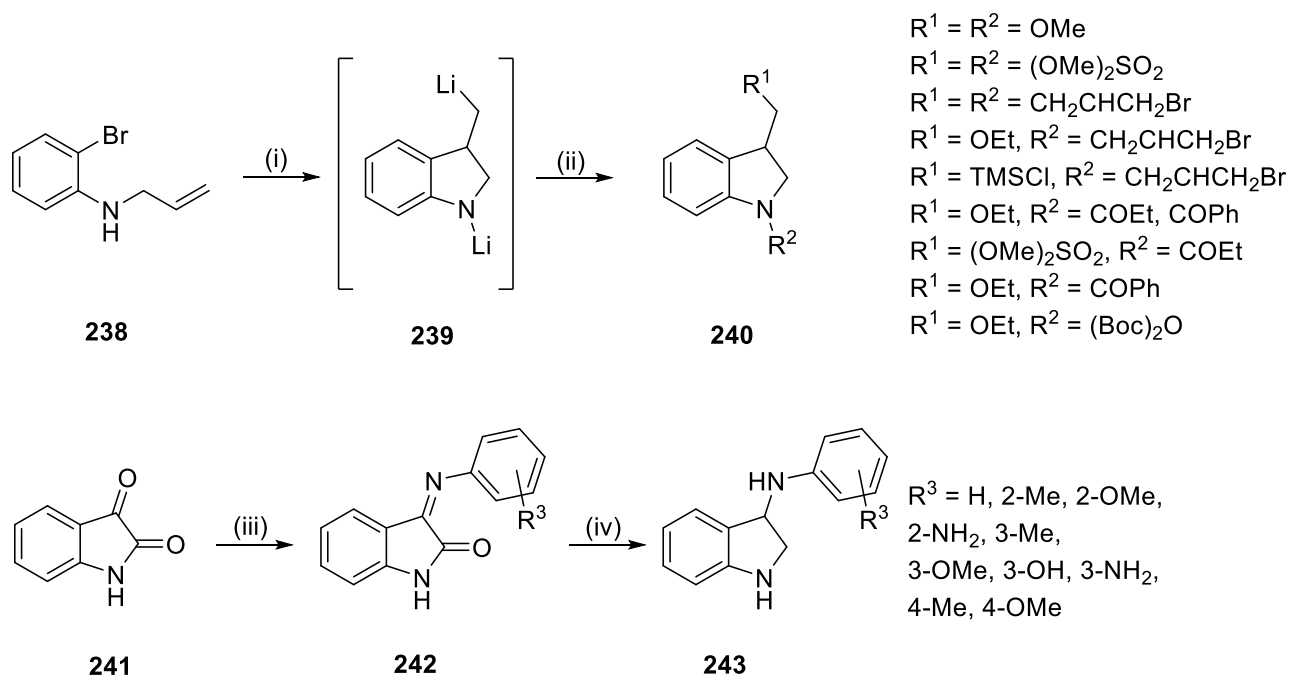
1.11 3-Υποκατεστημένες ινδολίνες

Οι 3-υποκατεστημένες ινδολίνες **235** αποτελούν μια σημαντική υποκατηγορία των ετεροκυκλικών παραγώγων της ινδολίνης, με έντονο ενδιαφέρον λόγω της ευρείας παρουσίας τους σε φυσικά προϊόντα και βιοδραστικές ενώσεις όπως η (-)-φυσοστιγμίνη **236** και η (±)-φαλαρίνη **237** (Εικόνα 13)^[166,167].



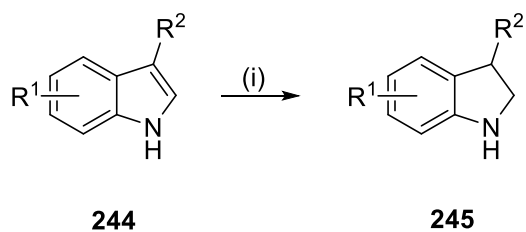
Εικόνα 13. 3-Υποκατεστημένη ινδολίνη **235** και φαρμακολογικά ενεργά παράγωγα της (**236**, **237**).

Η ανάπτυξη συνθετικών μεθοδολογιών για την εκλεκτική παρασκευή τους έχει απασχολήσει έντονα τη βιβλιογραφία τις τελευταίες δεκαετίες, οδηγώντας σε ποικιλία προσεγγίσεων που βασίζονται σε διαφορετικούς μηχανιστικούς άξονες. Το 2003 παρουσιάστηκε η πρώτη σύνθεση 3-μεθοξυινδολίνης και άλλων υποκαταστατών **240** μέσω πυρηνόφιλων ενδιάμεσων **239** σε ήπιες συνθήκες, επιτρέποντας την εκλεκτική εισαγωγή διαφόρων ενώσεων στη θέση 3^[168]. Έπειτα, το 2005 προτάθηκε η χρήση μικροκυμάτων για την υποκατάσταση *ο*-κίνονο ινδολίνης **241** στην θέση 3 με διάφορες ανιλίνες, γεγονός που επέκτεινε σημαντικά το φάσμα των πιθανών συνθέσεων^[169] (Σχήμα 45).

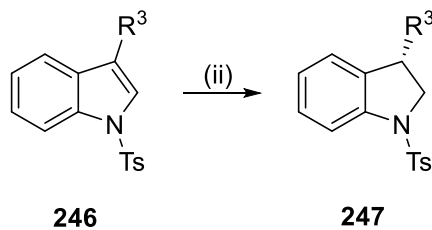


Σχήμα 45. Πρώτες συνθέσεις 3-υποκατεστημένων ινδολινών (**240**, **243**) (i) 1. *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C, 2. TMDA, (ii) 1. E¹, 2. E² [Σημείωση: τα E¹ και E² είναι τα ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια όπως, EtOAc, EtOCOPh, (Boc)₂O, TMSCl, (CH₃O)₂SO₂, CH₂=CHCH₂Br, ενώ τα R¹ and R² είναι οι αντίστοιχοι υποκαταστάτες]; (iii) R³C₆H₄NH₂, MW, MeOH, θ.δ.; (iv) NaBH₄, MeOH/H₂O, 60 °C.

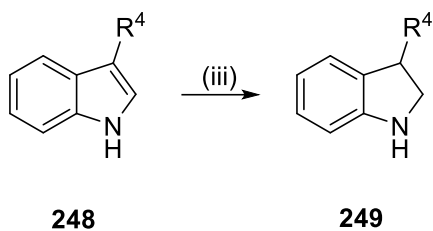
Με το πρώτο καταγεγραμμένο παράδειγμα το 2010, οι 3-υποκατεστημένες ινδολίνες μπορούν να συντεθούν από 3-(υποκατεστημένα και μη) ινδόλια, μέσω αναγωγής με NaBH₃CN προς 3-αλκυλιωμένες ινδολίνες **245** (μέθυλο, αίθυλο, ισοπρόπυλο)^[170]. Η εναντιοεκλεκτική υδρογόνωση των 1-τοσυλο-3-αλκυλοϊνδολίων **246** προς 3-υποκατεστημένες ινδολίνες **247** απαιτεί τη χρήση καταλύτη ροδίου το οποίο παράγεται *εν τω γεννάσθαι* από [Rh(nbd)₂]SbF₆ και τη χειρική διφωσφίνη PhTRAP, ενώ η (3-αλκυλο ή αρυλο)ινδολίνη **249**^[170,171] προέρχεται από την αναγωγή του αντίστοιχου ινδολίου **248** με NaBH₃CN. Ο *εν τω γεννάσθαι* παραγόμενος αμφιφιλικός καταλύτης αμινοβορανίου (1-Pip-2-BH₂C₆H₄)₂ (Pip = piperidyl) προάγει την βορυλιωτική (borylative) αποαρωματοποίηση διαφόρων 1-αρυλοσουλφονυλοϊνδολίων **250** προς τις ινδολίνες **251**^[172,173] Η αντίδραση αυτή πραγματοποιείται και με τον προκαταλύτη 1-NHR²,2-BF₃C₆H₄ παρουσία HBpin, χωρίς διαλύτη στους 100-120 °C (Σχήμα 46).



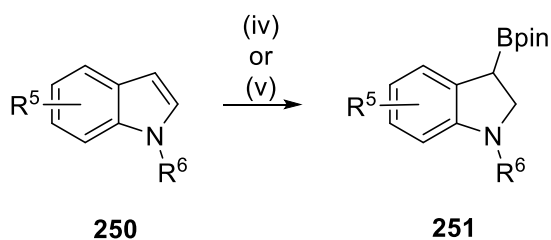
$R^1 = \text{H}, 5\text{-Me}, 5\text{-Cl}, 5\text{-F}, 5\text{-OBn},$
 $6\text{-F}, 7\text{-Me}, 7\text{-F}$
 $R^2 = \text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}$



$R^3 = i\text{-Pr}, \text{Ph}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}t\text{-Bu},$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHBoc},$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}t\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$



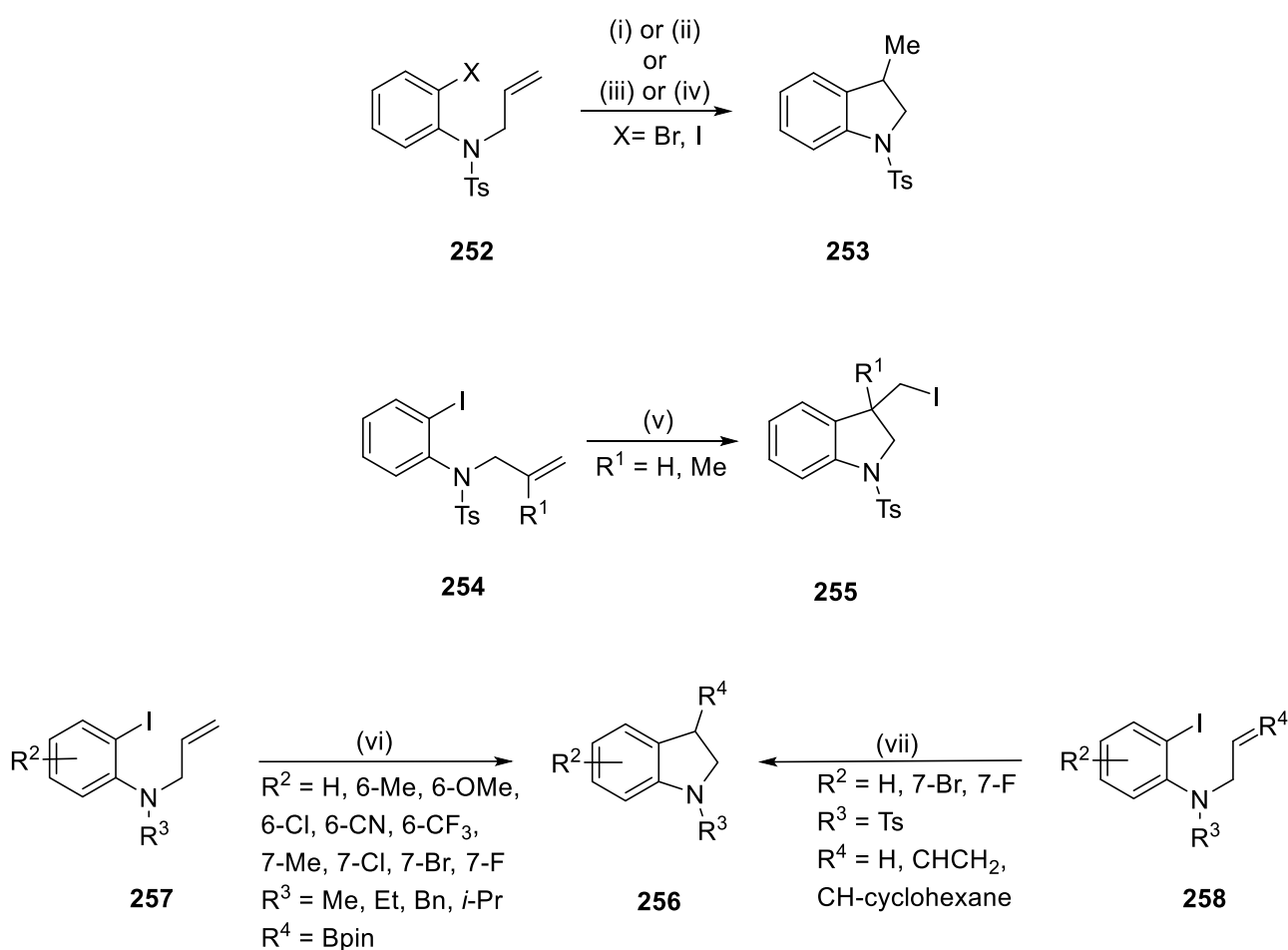
$R^4 = \text{Me}, \text{Ph}, \text{Bn}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$



(iv)
 $R^5 = 5\text{-Cl}, 6\text{-OMe}, 6\text{-Ph}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 6\text{-F},$
 $6\text{-NO}_2, 7\text{-Ph}, 7\text{-NO}_2, 7\text{-Cl}, 7\text{-Br}, 7\text{-F}$
 $R^6 = \text{Ts}$
 (v)
 $R^5 = 5\text{-Cl}, 6\text{-OMe}, 6\text{-Ph}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}, 6\text{-F},$
 $7\text{-Me}, 7\text{-Ph}, 7\text{-Cl}, 7\text{-F}$
 $R^6 = \text{Ts}, \text{SO}_2\text{Ph}$

Σχήμα 46. Συνθέσεις 3-υποκατεστημένων ινδολινών **245**, **247**, **249** και **251** από τα αντίστοιχα ινδόλια **244**, **246**, **248** και **250** (i) NaBH_3CN , AcOH , $\theta.\delta.$; (ii) H_2 , $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{SbF}_6$, χειρική διφωσφίνη PhTRAP (iii) NaBH_3CN , AcOH , $\theta.\delta.$; (iv) BH_3 .base (base = DMS ή THF), pinacolborane (HBpin), $60\text{ }^\circ\text{C}$; (v) 1-NHAr-2- $\text{BF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, HBpin, χωρίς διαλύτη, $100\text{-}120\text{ }^\circ\text{C}$.

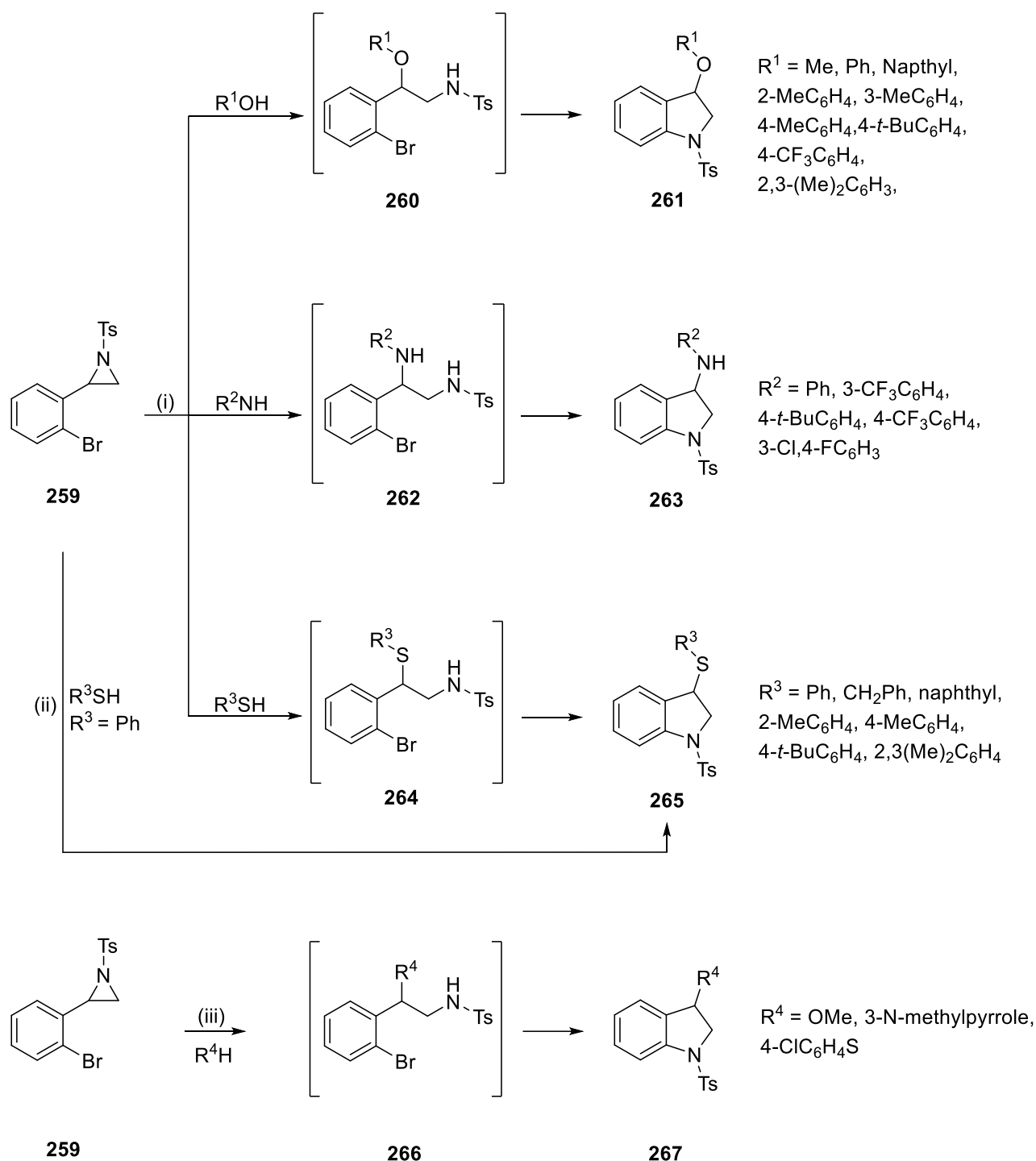
Σημαντική τομή αποτέλεσε η δημοσίευση στο *Nature Chemistry* το 2012^[174], όπου αναπτύχθηκε νέα μέθοδος για την εκλεκτική σύνθεση 3-μεθυλο-1-τοσυλοϊνδολινών **253** υπό ήπιες συνθήκες, μέσω αφυδραλογόνωσης *N*-αλλυλο-*N*-(2-αλογονοφαινυλο)-4-μεθυλοβενζο-σουλφοναμιδίων **252** κατά την ενδομοριακή κυκλοποίηση, η οποία ακολουθήθηκε και αναπτύχθηκε περαιτέρω στα επόμενα χρόνια για την σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολινών **255** και **256**. Μέρος της δομής του αρχικού μορίου και βασικό κομμάτι του, για την σύνθεση των 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών, πέρα από το αλογόνο στην *ο*-θέση, είναι ο αμιδικός βραχίονας 4 ατόμων. Το συγκεκριμένο είδος αντίδρασης πραγματοποιείται εξολοκλήρου καταλυτικά είτε υπό την επίδραση ενεργού φωτός^[174–178], είτε υπό μέτρια θέρμανση^[179,180] (Σχήμα 47).



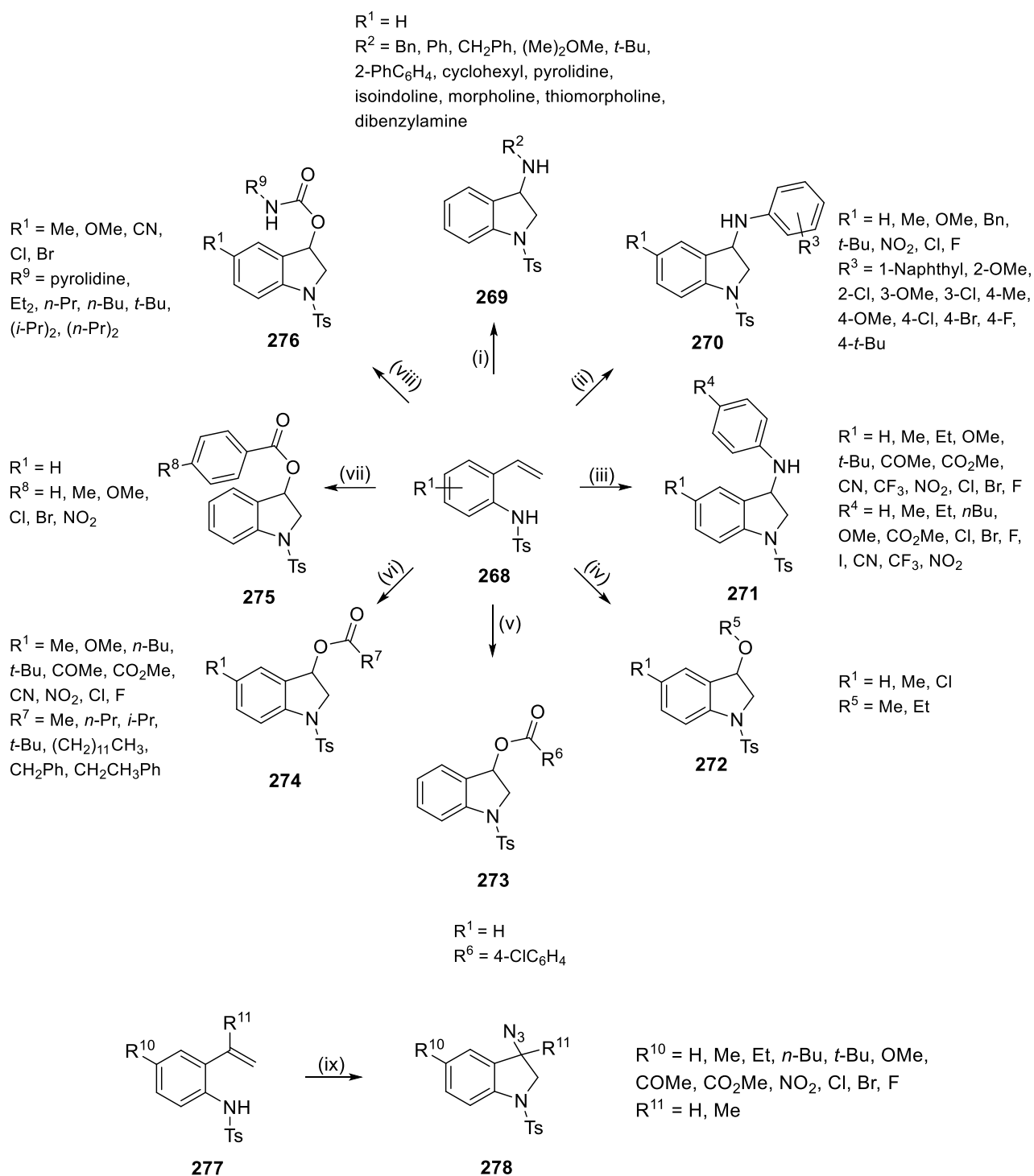
Σχήμα 47. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολινών **253**, **255** και **256** από τα αντίστοιχα *N*-αλλυλο-*N*-(2-αλογονο-φαινυλο)-4-μεθυλοβενζοσουλφοναμίδια **252**, **254**, και **257**, **258**. (i) *fac*-Ir(ppy)₃, Bu₃N, HCO₂H, MeCN, ορατό φως; (ii) Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆, DIPEA, TTMS, MeCN, blue LED; (iii) *fac*-Ir(ppy)₃, BIH, DMF, blue LED; (iv) polyethylene polymer, SH(TMS)₃, 80 °C; (v) [Au₂(μ-dppm)₂][NTf₂]₂, MeCN/H₂O, 365nm UV; (vi) CuOAc, B₂pin₂, *t*-BuOK, διοξάνιο, 100 °C; (vii) [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, DIPA, MECN, blue LED.

Το 2013, πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά σύνθεση ινδολινών με χρήση αζιριδινίων για τη σύνθεση παραγώγων όπου οι υποκαταστάτες στη θέση 3 προέρχονται από ενώσεις με πυρηνόφιλα ετεροάτομα O, N και S. Οι αντιδράσεις αυτές βασίζονταν στην πυρηνόφιλη προσβολή στην 2-(2-βρωμοφαινυλο)-1-τοσυλοαζιριδίνη **259** και διάνοιξη του αζιριδινικού δακτυλίου προς τις ενδιάμεσες ενώσεις **260**, **262** και **264** και έπειτα καταλυτική κυκλοποίηση προς τον σχηματισμό των αντίστοιχων 3-υποκατεστημένων ινδολινών **261**, **263** και **265**, σε αντίδραση ενός δοχείου (one-pot reaction)^[166]. Η έρευνα στις συνθέσεις ινδολινών μέσω αζιριδινίων συνεχίστηκαν το 2015^[181], όπου κατά την προσπάθεια σύνθεσης 1-τοσυλοϊνδολίου συντέθηκαν οι 3-θειο(φαινυλο, βενζυλο ή αρυλο)-1-τοσυλοϊνδολίνες **265** ενώ το 2019^[182] συντέθηκαν 3 υποκατεστημένες 1-τοσυλοϊνδολίνες **267**, με διάφορους υποκαταστάτες στη θέση 3 (Σχήμα 48).

Η πιο ευρεία σύνθεση παραγώγων 3-υποκατεστημένων ινδολινών, από το ίδιο υπόστρωμα, πραγματοποιήθηκε από τοσυλάμινο στυρένια **268** και **277** μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης παρουσία πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων. Από την πρώτη σύνθεση το 2013 μέχρι και το 2021 συντέθηκαν 3-άμινο υποκατεστημένες ινδολίνες **269**, **270** και **271** είτε μέσω PIDA^[183], είτε μέσω TMDAI^[184], είτε ηλεκτροχημικά^[185], 3-μεθόξυ ή αιθόξυ υποκατεστημένες ινδολίνες **272** μέσω *n*-Bu₄NI^[167] και 3-υποκατεστημένες ινδολίνες με διάφορους εστέρες **273**, **274**, **275** και **276** είτε μέσω ηλεκτρονιόφιλων αντιδραστηρίων ιωδίου(I) όπως των R₄N[I(O₂CAr)₂]^[186], είτε μέσω TMDAI και TBHP παρουσία καρβοξυλικών οξέων^[187], είτε τετραθεια-αζακυκλοπενταδεκάνιο (TTACP) στηριζόμενο σε ινώδης νανοπυριτύλιο (KCC-1) παρουσία Ag νανοσωματιδίων ως καταλύτη^[188] είτε ηλεκτροκαταλυτικά με CO₂ και αλειφατικές αμίνες^[189]. Επίσης ηλεκτροκαταλυτικά, συντέθηκαν 3-αζίδο-5-υποκατεστημένες ινδολίνες **278**^[190] (Σχήμα 49).

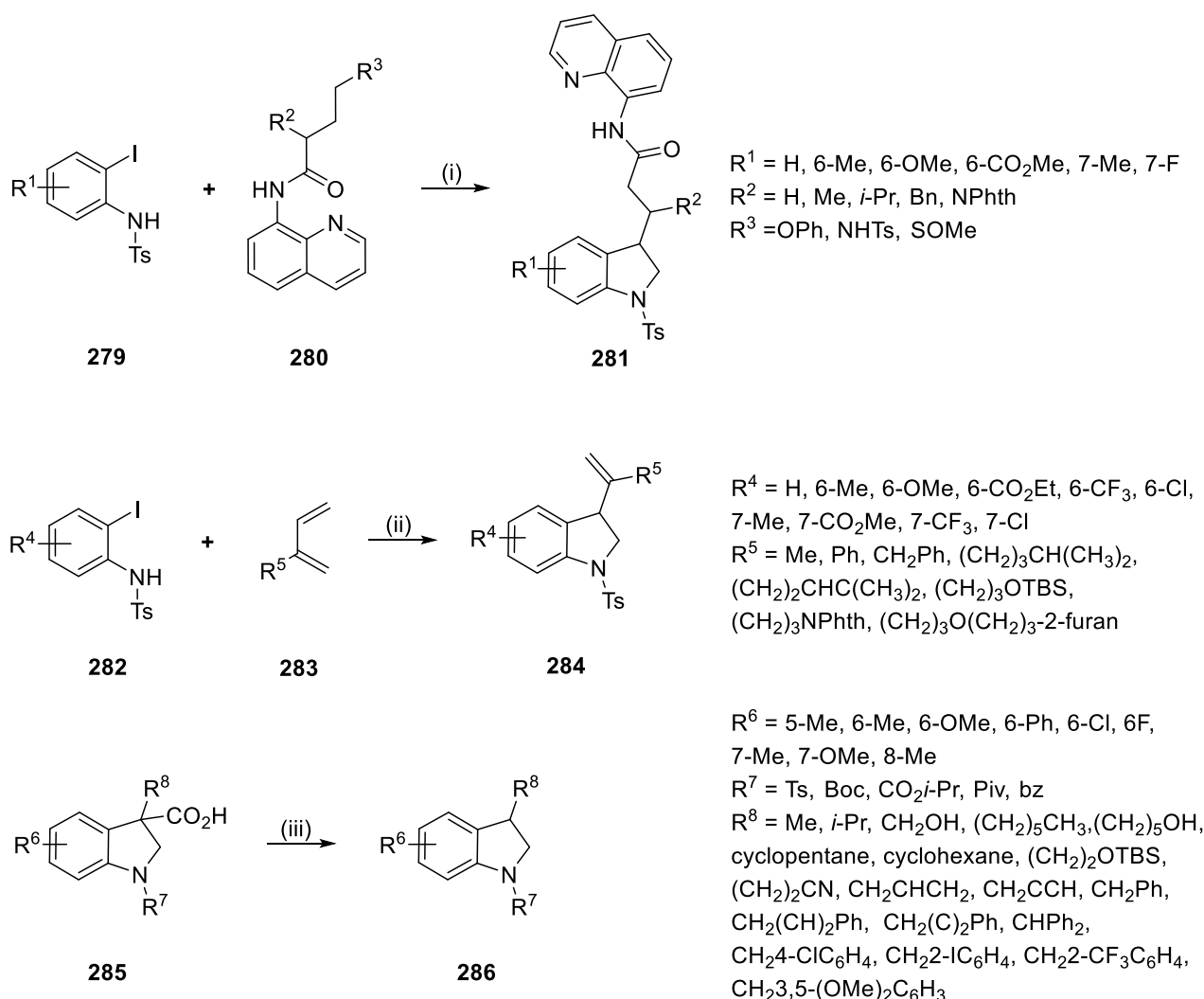


Σχήμα 48. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολινών **261**, **263**, **265** και **267** από αζιριδίνες **259** (i) Pd(OAc)₂, (±)-BINAP, K₂CO₃, τολουόλιο, 120 °C; (ii) K₂CO₃, Cu⁰, DMF, 120 °C. (iii) (NH₄)S₂O₈, MeCN/τολουόλιο, Cs₂CO₃, βρασμός.



Σχήμα 49. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολινών **269**, **270**, **271**, **272**, **273**, **274**, **275**, **276** και **278** από τοσυλαμινο-στυρένια **268** και **277** (i) $R^2\text{NH}_2$, PIDA, KI, MeCN, $\theta.\delta.$; (ii) $R^3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, TMDAI, H_2O_2 , H_2O , 45°C ; (iii) $4\text{-R}^4\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}$, Pt-Pt, Me_4NI , ηλεκτρισμός 5mA, MeCN/ H_2O , $\theta.\delta.$; (iv) $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, LiClO_4 , R^5OH , CCE, $\theta.\delta.$; (v) 3-χλωροβενζοϊκό οξύ, $n\text{-Bu}_4\text{N}[\text{I}(3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COO})_2]$, DCM, $\theta.\delta.$; (vi) TMDAI, TBHP, $\text{R}^7\text{CO}_2\text{H}$, H_2O , $\theta.\delta.$; (vii) KCC-1, TTACP, Ag nanoparticles, $4\text{-R}^8\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, 90°C ; (viii) R^9NH , CO_2 , ηλεκτρισμός 25 mA, MeCN, -10°C ; (ix) NaN_3 , ηλεκτρισμός 10 mA, AcOH, Me_3NI , MeCN/ H_2O , $\theta.\delta.$.

Η σύνθεση των 3-υποκατεστημένων ινδολινών συνεχίστηκε μέχρι και το 2025 με διαφορετικές μεθόδους και υποστρώματα. Το 2023 με οξειδωτική κυκλοπροσθήκη μέσω καταλύτη παλλαδίου, από 2-ιωδοανιλίνες **279** και *N*-(κινολιν-8-υλο)βουτυλαμίδιο **280** (όπου οι υποκαταστάτες R^3 είναι αποχωρούσες ομάδες) συντέθηκαν 3-υποκατεστημένες ακεταμιδικές ινδολίνες **281**^[191]. Το 2024, επίσης με καταλύομενη κυκλοπροσθήκη, 2-ιωδοτοσυλοανιλίνες **282** και χρήση 1,3-διενίων **283**, συντέθηκαν 6- και/ή 7-υποκατεστημένες 3-(1-υποκατεστημενοβινυλο)-1-τοσυλοϊνδολίνες **284**^[192]. Τέλος, το 2025 συντέθηκαν 3-υποκατεστημένες ινδολίνες **286** από την καταλυτική αποκαρβοξυλίωση ινδολινο-3-καρβοξυλικών οξέων **285**^[193] (Σχήμα 50).

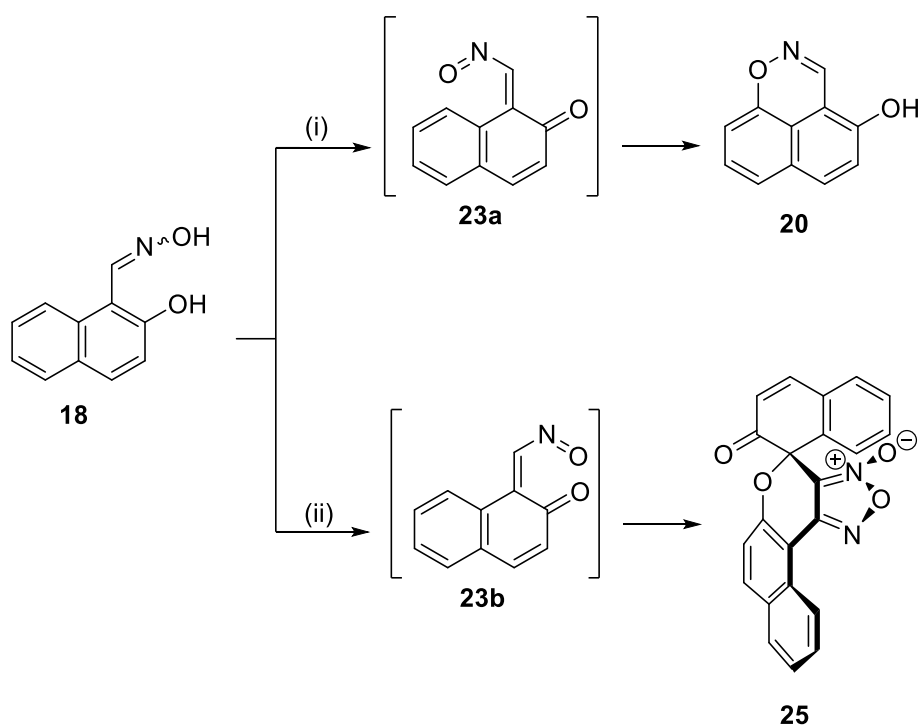


Σχήμα 50. Σύνθεση 3-υποκατεστημένων ινδολινών **281**, **284** και **286** από τις αντίστοιχες 2-ιωδοανιλίνες **279** και **282**, και, τα 3-καρβοξυλικά οξέα των 1,3-δυποκατεστημένων ινδολινών **285** (i) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, AgOAc , $1\text{-Ad-CO}_2\text{H}$, MeCN , 80°C ; (ii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, K_2CO_3 , DMF/ανισόλη , 100°C ; (iii) Mes-Acr-PhBF_4 , DIPEA , TFH/HFIP , blue LED, -45°C

2. Συζήτηση Αποτελεσμάτων

2.1 Ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-όλη: Πρόδρομη ένωση για 1,2,8-τριυποκατεστημένα ναφθαλένια και 1-μη υποκατεστημένο ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξείδιο: Μία νέα ισομερίωση του *N*-οξειδίου προς νιτριλοξείδιο στην πορεία σύνθεσης ισοξαζολίων/ισοξαζολινών.

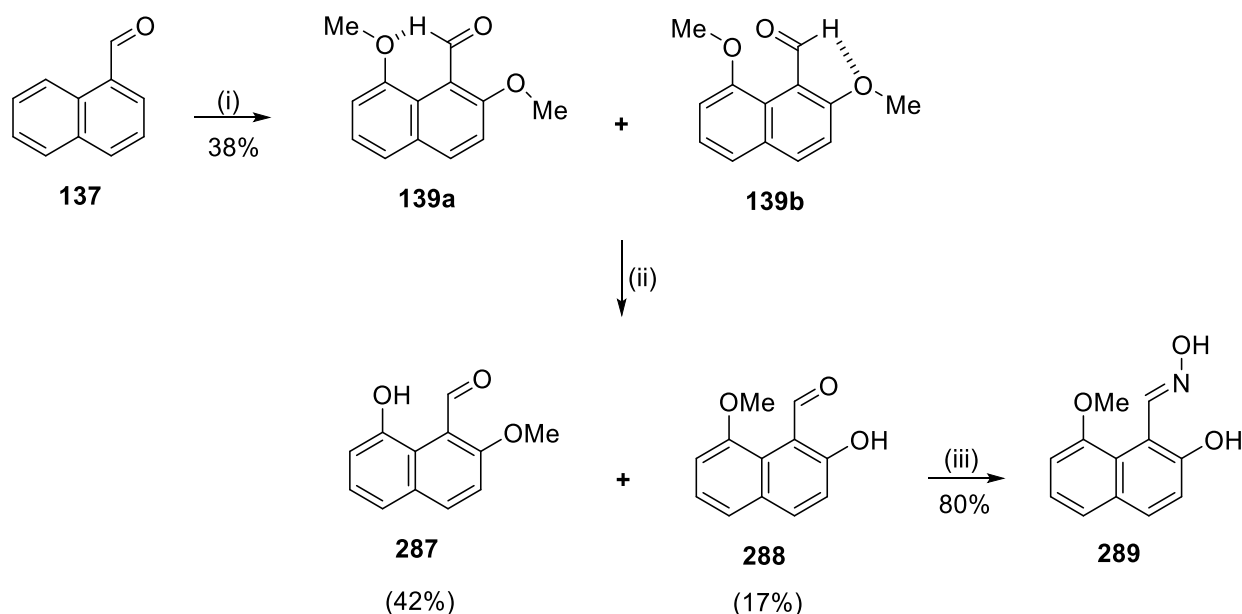
Σε πειράματα που είχαν πραγματοποιηθεί κατά την μεταπτυχιακή μου διατριβή, έγινε γνωστό ότι η οξείδωση της οξίμης **18**, οδηγεί στα ενδιάμεσα *o*-NQMs **23a,b**. Το **23a** σχηματίζει εκλεκτικά, μέσω *peri*-κυκλοποίησης, την οξαζίνη **20** με χρήση PIDA, ενώ το ενδιάμεσο **23b** παράγει τη σπείρα ένωση **25**, μέσω αυτο-κυκλοπροσθήκης τύπου Diels–Alder (D–A), με χρήση AgO και NMMO^[194] (Σχήμα 51).



Σχήμα 51. Προηγούμενες συνθέσεις των ενώσεων **20** και **25** με οξειδωτικά μέσα. (i) PIDA, *t*-BuOH, 0 °C; (ii) AgO, NMMO, Et₃N, DCM, θ.δ..

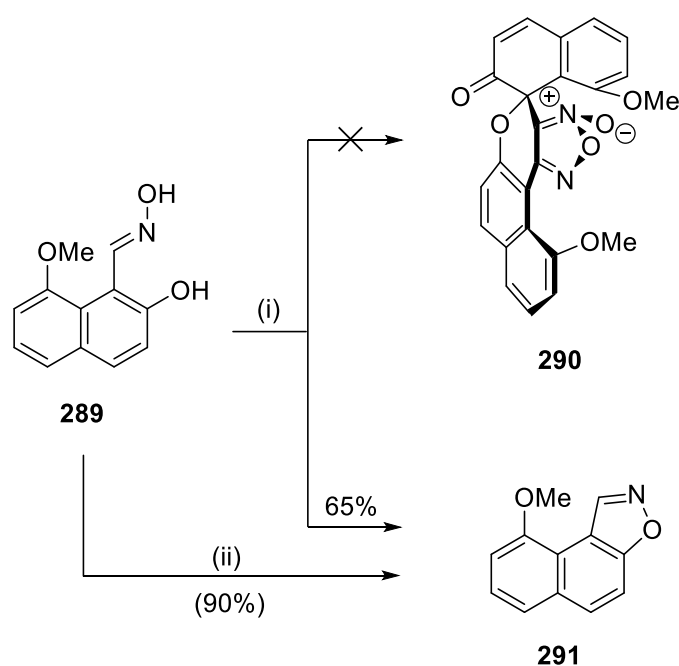
Η χρήση του NMMO είχε αρχικά προταθεί για την επιμήκυνση του χρόνου ζωής των μεταβατικών *ο*-ναφθοκινονών μέσω διπολικής σταθεροποίησης^[195,196]. Ωστόσο, είναι γνωστές περιπτώσεις όπου τα *ο*QMs σχηματίζονται και χωρίς τη χρήση NMMO^[8,197,198].

Με στόχο την εξέταση στερεοχημικών παραγόντων, η ίδια οξείδωση εφαρμόστηκε στην υποκατεστημένη αλδοξίμη **289** με OMe ομάδα στη θέση 8. Το ανάλογο **289** προήλθε από την μεθοξυλίωση της 1-ναφθαλδεΐδης **137**, βάσει της πειραματικής πορείας του Guan και συνεργατών^[199], προς την ένωση **139** με απόδοση 38% και μετέπειτα προσπάθεια εκλεκτικής απομεθυλίωσης, χρησιμοποιώντας τις συνθήκες του Boas και συνεργατών^[200], προς μίγμα των ενώσεων **288** (17%) και **287** (42%), το οποίο διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης. Στο τελευταίο στάδιο έγινε μετατροπή της **288** στην (*E*)-οξίμη **289** με πολύ καλή απόδοση (80%), βασιζόμενοι σε γνωστή πειραματική πορεία^[23]. Πιθανή εξήγηση για την εκλεκτικότητα προς την ένωση **287** (42%) είναι ο δεσμός υδρογόνου που σχηματίζεται μεταξύ του ατόμου υδρογόνου της αλδένδο ομάδας και του ατόμου οξυγόνου της μεθόξυ ομάδας στην *peri*-θέση (βλέπε ένωση **139a**), όπου δημιουργείται πιο σταθερός, εξαμελής δακτύλιος σε σχέση με τον πενταμελή στην *ο*-θέση (βλέπε ένωση **139b**). Αυτό πιθανώς συνεισφέρει στην ευκολότερη απόσπαση της μέθυλο ομάδας από την 8-MeO ομάδα της **139a**. (Σχήμα 52).

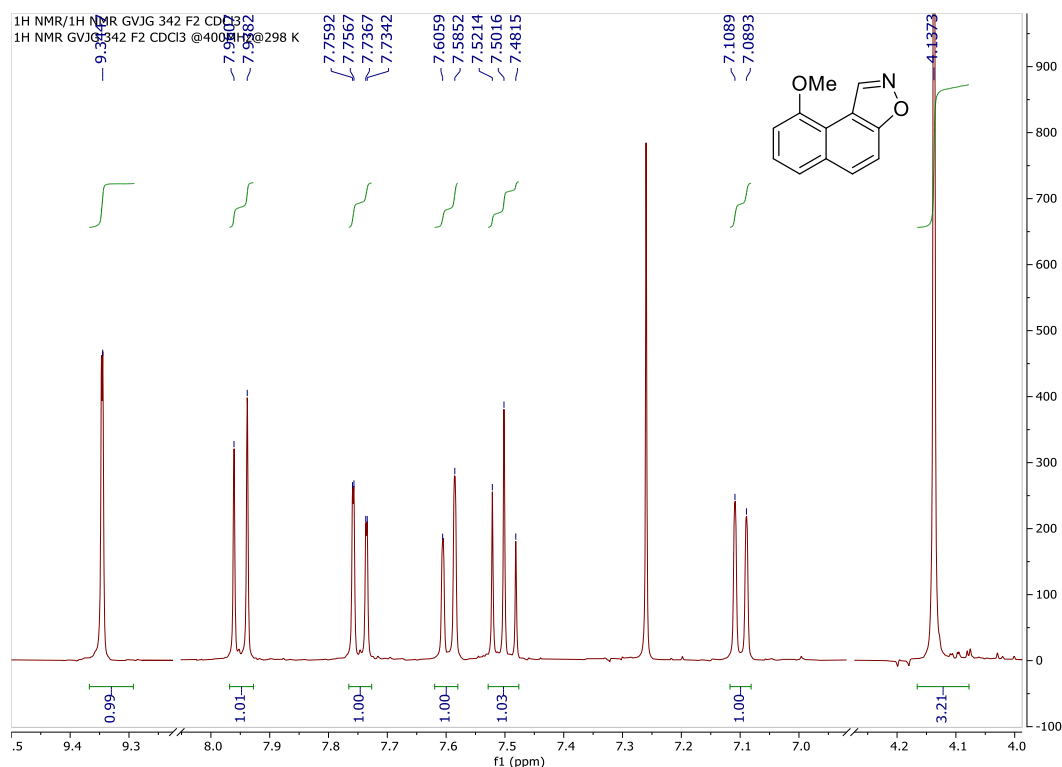


Σχήμα 52. Σύνθεση της (*E*)-οξίμης **289** (i) Pd(OAc)₂, MeOH, 3-CF₃C₆H₄NH₂, K₂S₂O₈, DCM, 60 °C; (ii) AlCl₃, DCM, 0 °C- βρασμός; (iii) NH₂OH·HCl, MeOH, 0 °C.

Η ένωση **289** υποβλήθηκε σε οξείδωση με AgO παρουσία NMMO και καταλυτικής ποσότητας Et₃N, δίνοντας μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό το 9-μεθοξynaφθο[1,2-*d*]-ισοξαζόλιο **291** με απόδοση 65%, ενώ απέτυχε να δώσει τη σπείρα ένωση **290**, πιθανά λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης. Η ταυτοποίηση της ένωσης **291** έγινε μέσω φασματοσκοπίας NMR και HRMS, καθώς και ανεξάρτητης σύνθεσης μέσω κυκλοαφυδάτωσης της οξίμης **289** με PTSCl και Et₃N. Όπως φαίνεται στο φάσμα ¹H NMR του ισοξαζολίου **291** (Εικόνα 14), στην περιοχή 7.96-7.48 ppm, φαίνονται 5 συνολικά αρωματικά πρωτόνια, ενώ οι 2 μονές κορυφές στα 4.14 και 9.34 αντιστοιχούν στην OMe ομάδα και στο μινικό πρωτόνιο, αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές συμφωνούν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία^[52]. (Σχήμα 53)

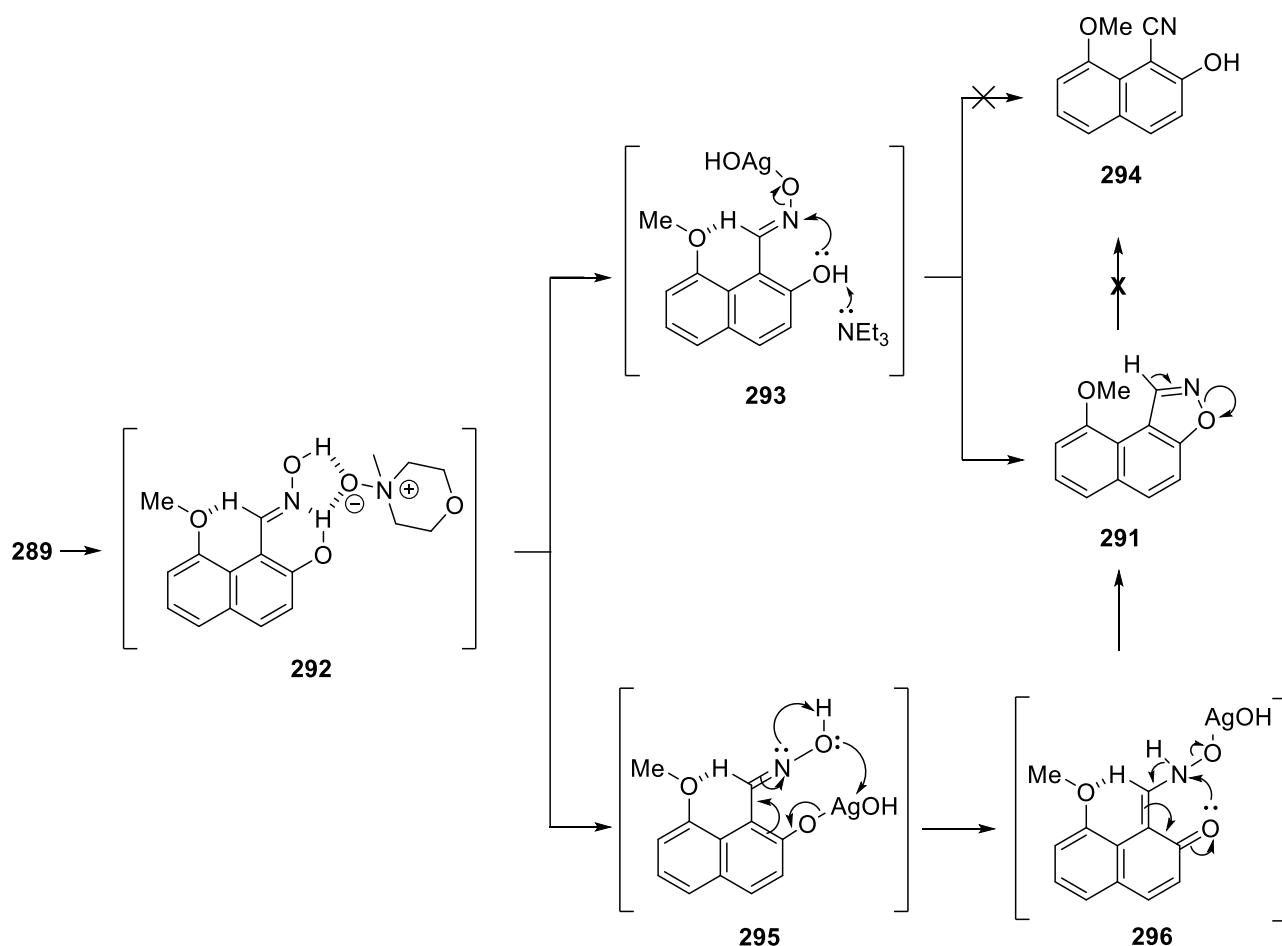


Σχήμα 53. Σύνθεση της ένωσης **291** (i) AgO, NMMO, Et₃N, DCM, θ.δ.; (ii) TsCl, Et₃N, DCM, θ.δ..



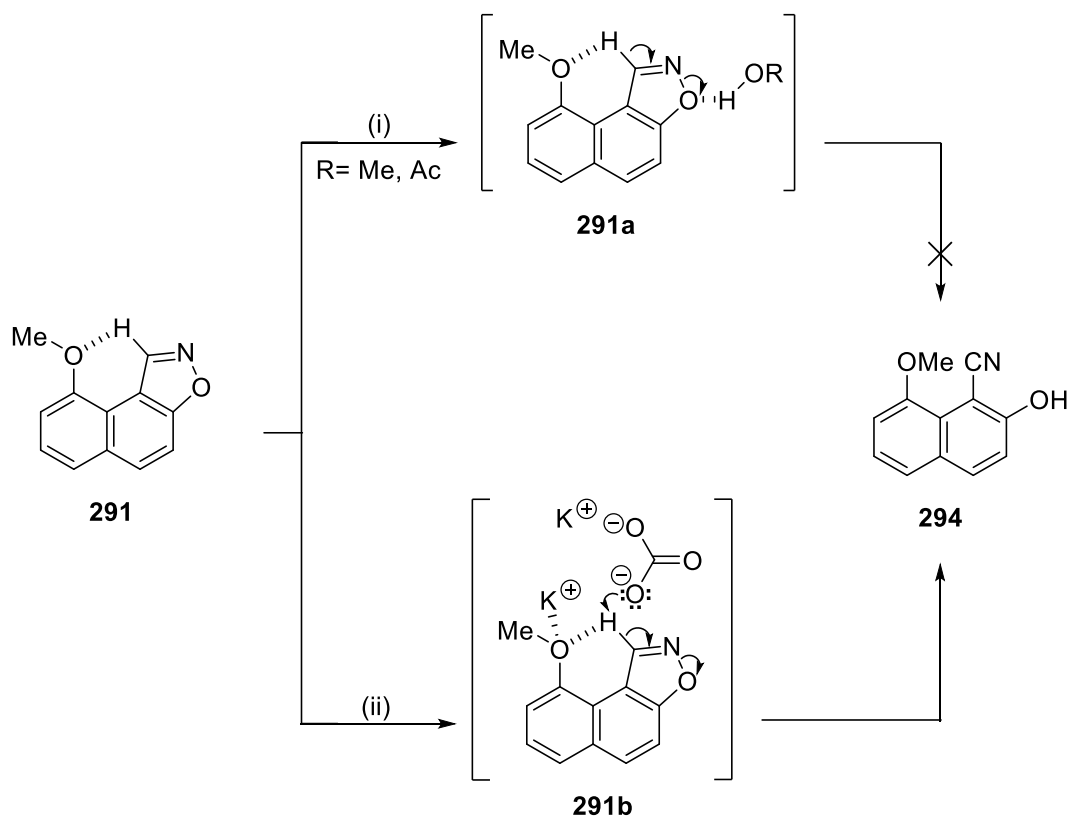
Εικόνα 14. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) του 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου **291**.

Ο μηχανισμός κυκλοαφυδάτωσης της *E*-οξίμης **289** προς το ναφθοϊσοξαζόλιο **291** πιθανά διευκολύνεται με την αλληλεπίδραση της **289** με το NMMO φτιάχνοντας ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου οι οποίοι «κλειδώνουν» το μόριο σε επίπεδη διάταξη όπως στο ενδιάμεσο **292**^[201,202]. Το NMMO πιθανώς παίζει ρόλο μέσω σχηματισμού και κατάρρευσης ενδιάμεσων συμπλόκων Ag όπως τα **293**, **295** και **296**, οδηγώντας μετά από το τελικό στάδιο της αφυδάτωσης στην ένωση **291**. Εναλλακτικές οδοί, όπως η άμεση αφυδάτωση ή η διάνοιξη του δακτυλίου μέσω απόσπασης Kemp^[203,204], δεν παρατηρήθηκαν. (Σχήμα 54)



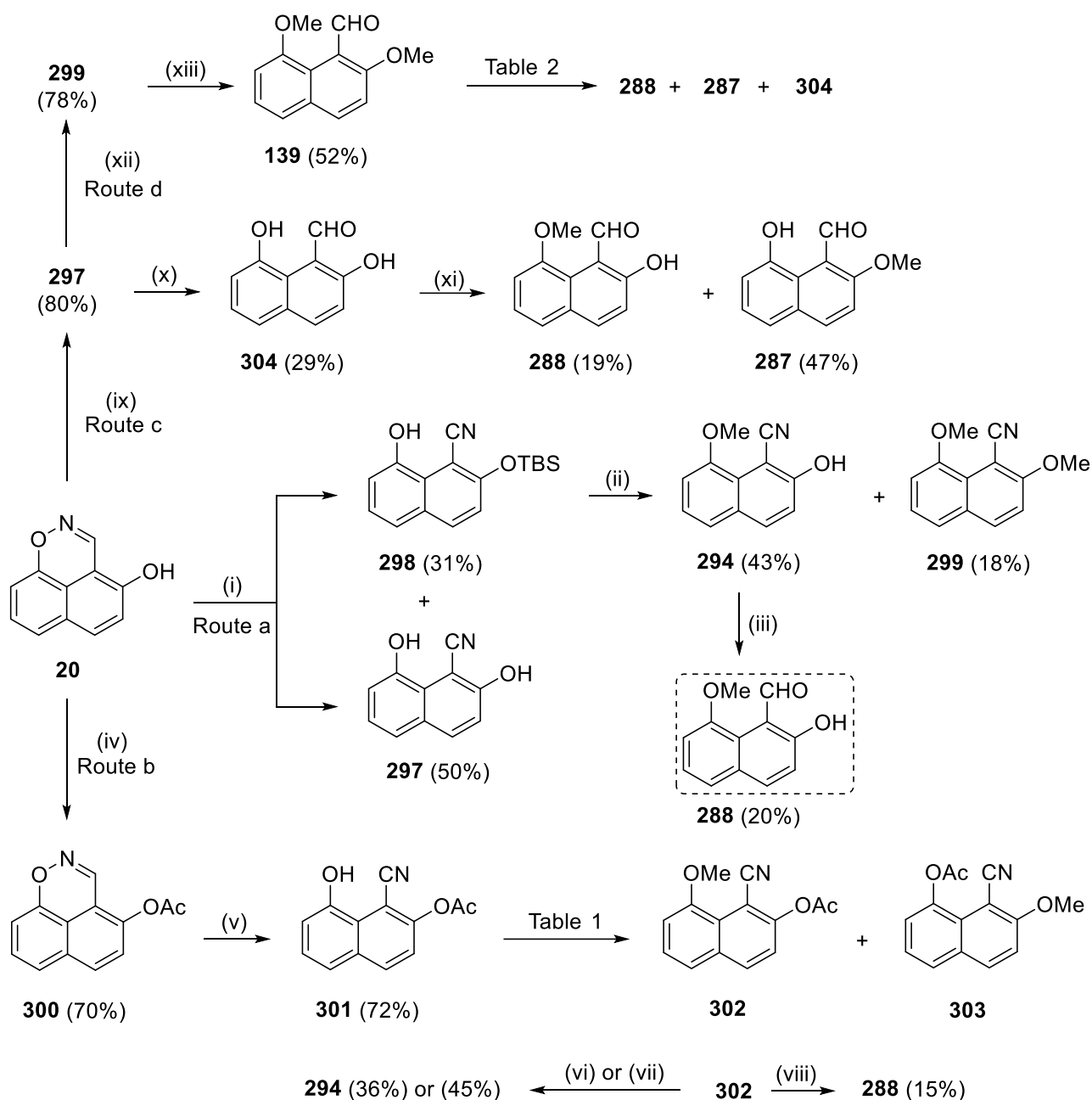
Σχήμα 54. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης του ισοξαζολίου **291** από *(E)*-οξίμη **289**.

Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η ένωση **291** δεν υφίσταται διάνοιξη δακτυλίου του ενδιαμέσου **291a** παρουσία πρωτικού διαλύτη ή οργανικού οξέος (MeOH , MeOH/AcOH), παραμένοντας σταθερή. Ωστόσο, παρουσία **ιόντων CO_3^-** (K_2CO_3 σε DMSO), διαταράσσονται οι ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου του ενδιαμέσου **291b**, οδηγώντας σε απόσπαση Kemp και σχηματισμό του νιτριλίου **294**^[205] (Σχήμα 55).



Σχήμα 55. Πιθανός μηχανισμός διάνοιξης ναφθοϊσοξαζολίου **291** προς το νιτρίλιο **294** (i) MeOH ή MeOH/AcOH, θ.δ.; (ii) K_2CO_3 , DMSO, θ.δ..

Ακολουθώντας τις προηγούμενες παρατηρήσεις μας σχετικά με την επίδραση της ομάδας OMe στη θέση C-8 της (*E*)-οξίμης **289** στη επιλεκτική οξείδωσή της με AgO προς 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **291**^[194] (Σχήμα 54), εξετάσαμε το αποτέλεσμα της οξείδωσης της οξίμης **289** με PIDA, ενός αντιδραστηρίου που έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την οξειδωτική κυκλοποίηση 2-υδροξυαρυλοκετοξιμών σε 3-αρυλοβενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδία^[206]. Το βασικό ενδιάμεσο, η αλδεΐδη **288** (Σχήμα 52), παρασκευάστηκε με *o*- και *peri*-μεθοξυλίωση της 1-ναφθαλδεΐδης **137** προς 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδη **139** και στη συνέχεια, επιλεκτική απομεθυλίωση προς **288**. Η χαμηλή συνολική απόδοση (4.5%) και η χρήση κλειστού δοχείου μας οδήγησαν σε εναλλακτική πορεία προς την ένωση **288**. Η υψηλή απόδοση (80%) για την σύνθεση της ένωσης **289**, την καθιστούσε κατάλληλη και συνθετικά ελκυστική αρχική ένωση.

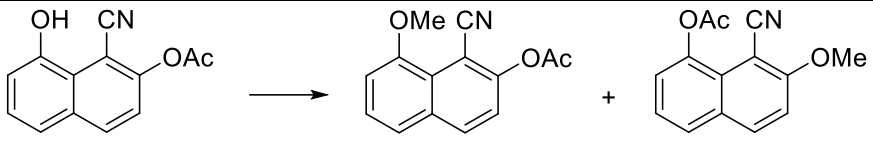


Σχήμα 56. Πολλαπλές συνθέσεις της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **288**.

Πορεία **a** (i) TBSCl, imidazole, άνυδρο DMF, N₂, θ.δ., 2 ώρες - μετά 120 °C, 1 ώρα; (ii) MeI, K₂CO₃, άνυδρη ακετόνη, N₂, θ.δ., 1 ώρα; (iii) DIBAL (1.2 M σε τολουόλιο), άνυδρο τολουόλιο, N₂, 0 °C, 30 λεπτά, θ.δ., 18 ώρες. Πορεία **b** (iv) Ac₂O, N₂, θ.δ., 18 ώρες; (v) άνυδρο DMF, 120 °C, N₂, 30 λεπτά; (vi) DIBAL (1.2 M σε τολουόλιο), άνυδρο THF, NH₄Cl, 1 M HCl aq., -78 °C, 1 ώρα; (vii) PtO₂, HCO₂H/H₂O, 55–60 °C, 2 ώρες; (viii), DIBAL (1.2 M σε τολουόλιο), άνυδρο τολουόλιο, 0 °C, 30 λεπτά, θ.δ., 18 ώρες. Πορεία **c** (ix) άνυδρο DMF, 120 °C, N₂, 30 λεπτά; (x) Ca(H₂PO₂)₂, Ni(OAc)₂·4H₂O, Ca(OAc)₂·H₂O, EtOH, θ.δ., 24 ώρες; (xi) MeI, K₂CO₃, άνυδρο DMF, θ.δ., 2 ώρες. Πορεία **d** (xii) MeI, Na₂CO₃, H₂O, ακετόνη, βρασμός, 3 ώρες; (xiii) DIBAL (1.2 M σε τολουόλιο), άνυδρο τολουόλιο, 0 °C, 30 λεπτά, θ.δ., 18 ώρες.

Έτσι, η οξαζίνη **20** αντέδρασε με TBSCl και ιμιδαζόλιο σε άνυδρο DMF σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα **56**, Πορεία **a**), ακολουθώντας σχετική εργασία των Bencivenni και συνεργατών^[207], και κατόπιν θερμάνθηκε στους 120 °C για μικρό διάστημα, υπό τις συνθήκες μιας προηγούμενης εργασίας του κ. Βαρβούνη^[18]. Παρήχθησαν το αναμενόμενο προϊόν διάνοιξης δακτυλίου 2-TBS προστατευμένο 1-ναφθονιτρίλιο **298** και το μη προστατευμένο 1-ναφθονιτρίλιο **297** με αποδόσεις 31% και 50%, αντίστοιχα. Το ναφθονιτρίλιο **297** πιθανότατα προήλθε από το **298** μέσω απόσπασης της ομάδας TBS. Η μεθυλίωση του **298** (MeI και K₂CO₃ σε άνυδρη ακετόνη), υπό τις συνθήκες των Bencivenni και συνεργατών^[207], έδωσε εκλεκτικά το μεθυλιωμένο νιτρίλιο **294** (43%) και το διμεθυλιωμένο **299** (18%). Το **294** ανάχθηκε στην αλδεΐδη **288** με DIBAL σε τολουόλιο στους 0 °C^[208] και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου. Η συνολική απόδοση της **288** από την **20**, όπως περιγράφεται στο Σχήμα **56**, ήταν μόλις 2.8%.

Στην επόμενη προσπάθεια (Σχήμα **56**, Πορεία **b**), ακετυλιώσαμε το **20** με οξικό ανυδρίτη, σύμφωνα με παλαιότερη δημοσίευση^[101] και λάβαμε τον ακετυλεστέρα **300** με 70% απόδοση. Η διάνοιξη του **300** σε DMF στους 120 °C, υπό προηγούμενες συνθήκες^[18], παρήγαγε το 1-ναφθονιτρίλιο **301** με 72% απόδοση. Κατόπιν, αναζητήσαμε συνθήκες μεθυλίωσης της υδροξύλο ομάδας του **301** χωρίς αποκοπή της ακετύλο ομάδας (Πίνακας **1**)^[209,210]. Η προέλευση της ένωσης **303** ενδέχεται να οφείλεται σε διαμοριακή ακετυλίωση μεταξύ δύο μορίων της **301**. Το αποτέλεσμα της μεθυλίωσης της **301** παρέμεινε ίδιο υπό διαφορετικές συνθήκες αλλά με μεταβλητές αποδόσεις για τις ενώσεις **302** και **303**. Αξιοσημείωτα, η επίδραση του διαλύτη στις δύο τελευταίες δοκιμές ευνόησε εμφανώς την απόδοση της ένωσης **302** (41%) έναντι της **303** (9%). Επιπλέον, η ομάδα OMe στο **302** βρισκόταν στη σωστή θέση για περαιτέρω αποπροστασία και αναγωγή προς την ένωση στόχο **288**. Έτσι, η αναγωγή της **302** είτε με DIBAL σε άνυδρο THF στους -78 °C^[208] είτε με PtO₂ σε HCO₂H/H₂O στους 55–60 °C^[211] έδωσε την **294** σε 36% και 45% αντίστοιχα. Η αναγωγή της **302** προς **288** αποδείχθηκε δυσχερής, είτε υπό τυπικές συνθήκες DIBAL^[208] είτε με τροποποίηση (έναρξη στους 0 °C και παρατεταμένος χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου), δίνοντας απογοητευτική απόδοση 15% και συνολική απόδοση 3% από την **20**.

							
	301		302		303		
	Πηγή	Βάση	Διαλύτης	Θερμοκρασία	Χρόνος	Απόδοση (%) ^[a]	
	Μεθυλίου	(ισοδύναμα)	(molarity)	(°C)	(h)	Ένωση 302	Ένωση 303
	(ισοδύναμα)						
1	(MeO) ₂ SO ₄ (1.1)	K ₂ CO ₃ (1.1)	Ακετόνη (0.44)	θ.δ.	24	10	50
2	MeI (1.1)	K ₂ CO ₃ (1.1)	THF (0.44)	θ.δ.	18	13	47
3	MeI (1.1)	NaH (1.1)	THF (0.44)	θ.δ.	2	22	40
4	MeI (1.1)	NaH (1.1)	THF (0.04)	θ.δ.	2	41	9

Πίνακας 1. Αντιδράσεις μεθυλίωσης του 1-κυανο-8-υδροξυ-2-ακετοξυναφθαλενίου **301**. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτρησης πίεσης.

Στην επόμενη προσπάθεια (Σχήμα **56**, Πορεία **c**), αναμέναμε ότι ο 6-μελής ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου στην αλδεΐδη **304** μεταξύ του ατόμου οξυγόνου της ομάδας CHO και του ατόμου υδρογόνου της ομάδας OH, θα ήταν αρκετά ισχυρός ώστε να επιβιώσει σε διαλύτη DMF και έτσι να ευνοήσει επιλεκτική μεθυλίωση στη θέση *peri*. Έτσι, η διάνοιξη της ένωσης **20** προς την **297**^[18] και η αναγωγή της CN ομάδας της **297** με Ca(H₂PO₂)₂, παρουσία βάσης και Ni(OAc)₂·4H₂O, σύμφωνα με τους Estelle Métay, Marc Lemaire και συνεργάτες^[212], οι οποίοι μετέτρεψαν 1-ναφθονιτρίλιο σε 1-ναφθαλδεΐδη με 85% απόδοση, οδήγησαν στη δική μας περίπτωση στη πενιχρή 29% απόδοση της **304**. Τα αρυλικά νιτρίλια με OH ομάδες είναι ανθεκτικά σε αυτές τις συνθήκες. Η μεθυλίωση της **304** (άνυδρο DMF, θερμοκρασία δωματίου, παρουσία MeI και K₂CO₃) έδωσε την ένωση στόχο **288** και την **287** σε 19% και 47%, αντίστοιχα^[213]. Ο σχηματισμός της **287** υποδηλώνει ότι σε διάλυμα DMF της **304**, ο ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου μεταξύ της ομάδας CHO και της *peri*-OH ομάδας επιβιώνει, ενώ εκείνος μεταξύ της ομάδας CHO και *o*-OH ομάδας διαταράσσεται από διαμοριακό δεσμό υδρογόνου με τον διαλύτη. Το αποτέλεσμα ήταν η συνολική απόδοση περίπου 4% προς την **288**, παρόμοια με τη Πορεία **b**.

Το επόμενο σχέδιο ήταν να αλκυλιωθεί η ένωση **297**, να αναχθεί το προκύπτον διμεθυλονιτρίλιο **299** στην αντίστοιχη αλδεΐδη **139** και κατόπιν να απομεθυλιωθεί εκλεκτικά προς τον στόχο **288** (Σχήμα **56**, Πορεία **d**). Πράγματι, η διμεθυλίωση της **297** (MeI και Na₂CO₃, σε υδατική ακετόνη, ήπια θέρμανση)^[207], έδωσε την ένωση **299** με 78% απόδοση. Η τελευταία ανάχθηκε στην αλδεΐδη **139** με τροποποίηση των τυπικών συνθηκών DIBAL^[208], με μέτρια απόδοση (52%). Η

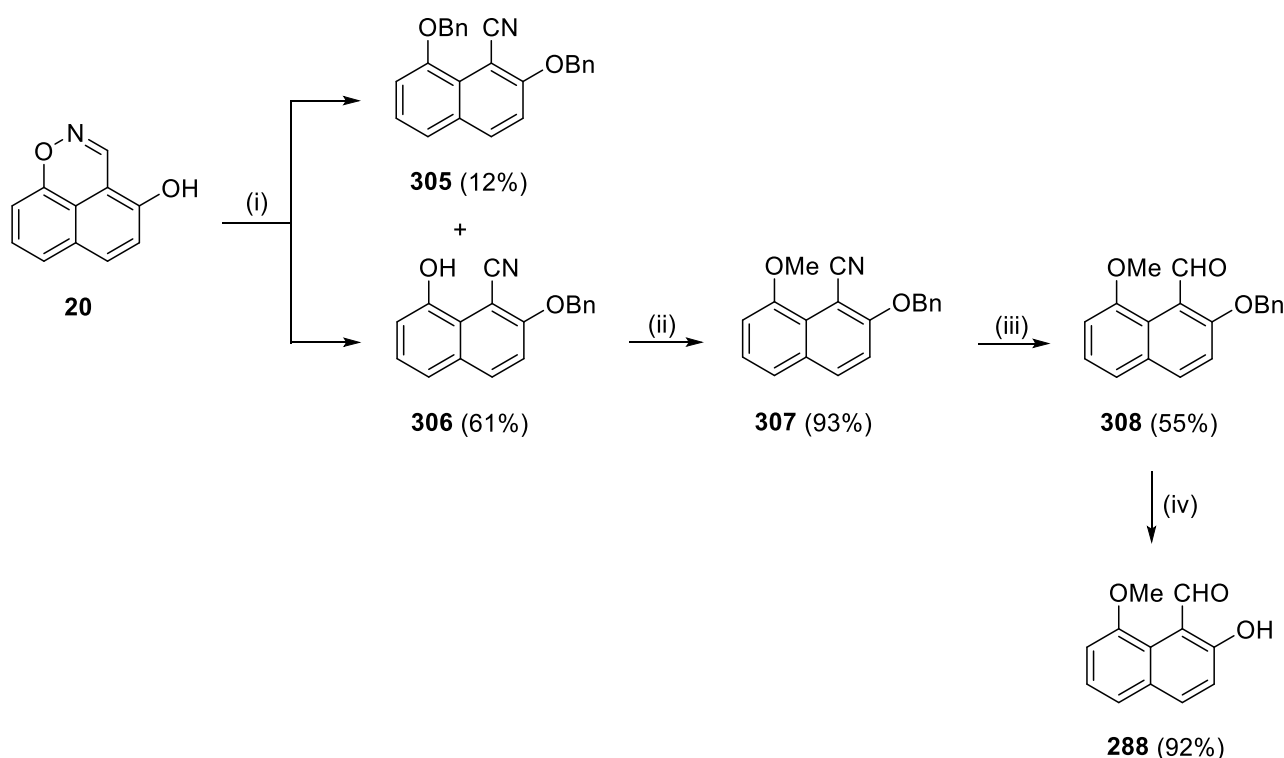
ένωση **139** υποβλήθηκε στη συνέχεια σε αυτό που ελπίζαμε ότι θα ήταν εκλεκτική αποπροστασία της 2-OMe προς την ένωση-στόχο **288** σε συνθετικά βιώσιμη απόδοση. Έτσι, η εκλεκτική απομεθυλίωση της **139** προς την **288** δοκιμάστηκε με διάφορα αντιδραστήρια και συνθήκες (Πίνακας 2)^[209,210]. Υποθέτουμε ότι σε χαμηλή θερμοκρασία, η *peri*-OMe ομάδα της **139** συμμετέχει ενδομοριακά σε δεσμό υδρογόνου με την ομάδα CHO το μεγαλύτερο μέρος του χρόνου. Κατά συνέπεια, αυτή η αλληλεπίδραση επιτρέπει σχετικά ευκολότερη απομεθυλίωση της περισσότερο διαθέσιμης *o*-OMe ομάδας. Οι μέτριες αποδόσεις των δύο τελευταίων σταδίων προς την **288** μείωσαν τη συνθετική χρησιμότητα της πορείας, παρά την αύξηση της συνολικής απόδοσης στο 18%.

139		288		287		304	
Αντιδραστήρια	Διαλύτης (molarity)	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (h)	Απόδοση (%) ^[a]			
				Ένωση 288	Ένωση 287	Ένωση 304	
1	MgBr ₂ ·Et ₂ O (2 ισοδ.) KI (2 ισοδ.)	MeCN (0.02)	150	2	10	0	0
2	BBr ₃ (3 ισοδ.)	DCM (0.02)	0 to θ.δ.	18	8	7	59
3	BBr ₃ (1 ισοδ.)	DCM (0.02)	0 to θ.δ.	1	19	11	33
4	BBr ₃ (1 ισοδ.)	DCM (0.02)	-15	1	56	22	10

Πίνακας 2. Αντιδράσεις απομεθυλίωσης της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139**. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

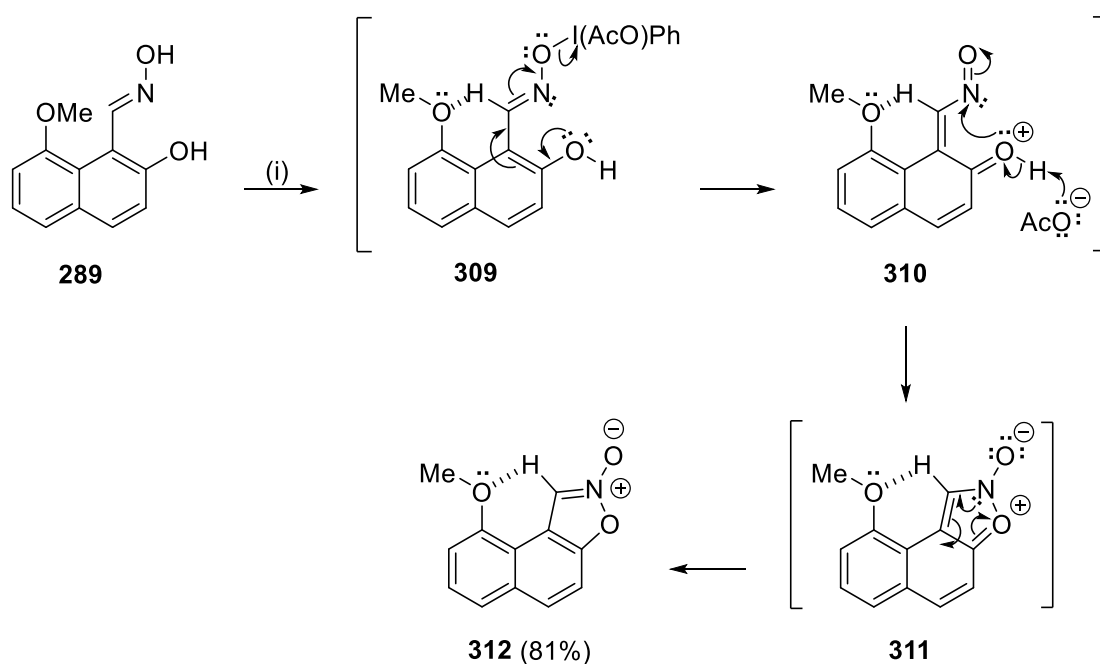
Η τελική προσέγγιση για τη σύνθεση της ένωσης **288** περιγράφεται στο Σχήμα 57. Ξεκινήσαμε με βενζυλίωση της **20**, όπου συγχρόνως η αντίδραση προχώρησε στη διάνοιξη της προκύπτουσας 4-(βενζυλοξυ)ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης, προς την ένωση στόχο **306**. Στη συνέχεια, σχεδιάστηκε μεθυλίωση της *peri*-OH ομάδας, αναγωγή του νιτριλίου σε αλδεΐδη και αποβενζυλίωση της ομάδας OBn. Για το στάδιο της βενζυλίωσης, τροποποιήσαμε ελαφρά τις συνθήκες των Luo και Zheng και συνεργατών^[214], για τη μετατροπή της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης σε 2-(βενζυλοξυ)-1-ναφθαλδεΐδη, χρησιμοποιήσαμε βρωμιούχο βενζύλιο αντί για χλωριούχο, παρουσία K₂CO₃ και KI

σε ακετόνη, θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Οι ενώσεις **305** και **306** απομονώθηκαν με αποδόσεις 12% και 61%, αντίστοιχα. Προς έκπληξή μας, η ενδιάμεση 4-(βενζυλοξυ)ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνη δεν ανιχνεύθηκε. Προφανώς, η οξαζίνη υπέστη διάνοιξη δακτυλίου παρουσία βάσης και αυτό επιβεβαιώθηκε πειραματικά αναδεύοντας την **20** με K_2CO_3 και KI σε ακετόνη, όπου μετά από 4 ώρες λήφθηκε αποκλειστικά η ένωση **297**. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η βενζυλίωση έλαβε χώρα είτε διαδοχικά, πρώτα στην **20** και μετά διάνοιξη προς την **305**, είτε απευθείας στην ήδη ανοικτή **297**. Η υψηλότερη απόδοση της ένωσης **306** συνηγορεί υπέρ της πρώτης εκδοχής. Στο δεύτερο βήμα, η **306** μεθυλιώθηκε (MeI/ K_2CO_3 σε άνυδρη ακετόνη και βρασμός)^[207] προς το 8-OMe παράγωγο **307** με εξαιρετική απόδοση (93%). Η αναγωγή της ομάδας νιτριλίου της **307** πραγματοποιήθηκε υπό συνθήκες που περιγράφηκαν νωρίτερα^[208] και έτσι λήφθηκε η αλδεΐδη **308** με μέτρια απόδοση (55%). Η αποβενζυλίωση της **308** με H_2 και Pd/C, σύμφωνα με ανάλογη πορεία^[194,215], έδωσε την ένωση **288** σε εξαιρετική απόδοση (92%). Η συνολική απόδοση της ένωσης **288** από την ένωση **20** μέσω αυτής της πορείας (Σχήμα 57) αυξήθηκε στο 29%.



Σχήμα 57. Τελική σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **288** (i) BnBr, K_2CO_3 , KI, άνυδρη ακετόνη, θ.δ., 18 ώρες; (ii) MeI, Na_2CO_3 , άνυδρη ακετόνη, N_2 , βρασμός, 3 ώρες; (iii) DIBAL (1.2 M σε τολουόλιο), άνυδρο τολουόλιο, 0 °C, 0.5 h, θ.δ., 18 ώρες; (iv) 5% Pd/C, H_2 , MeOH, θ.δ., 12 ώρες.

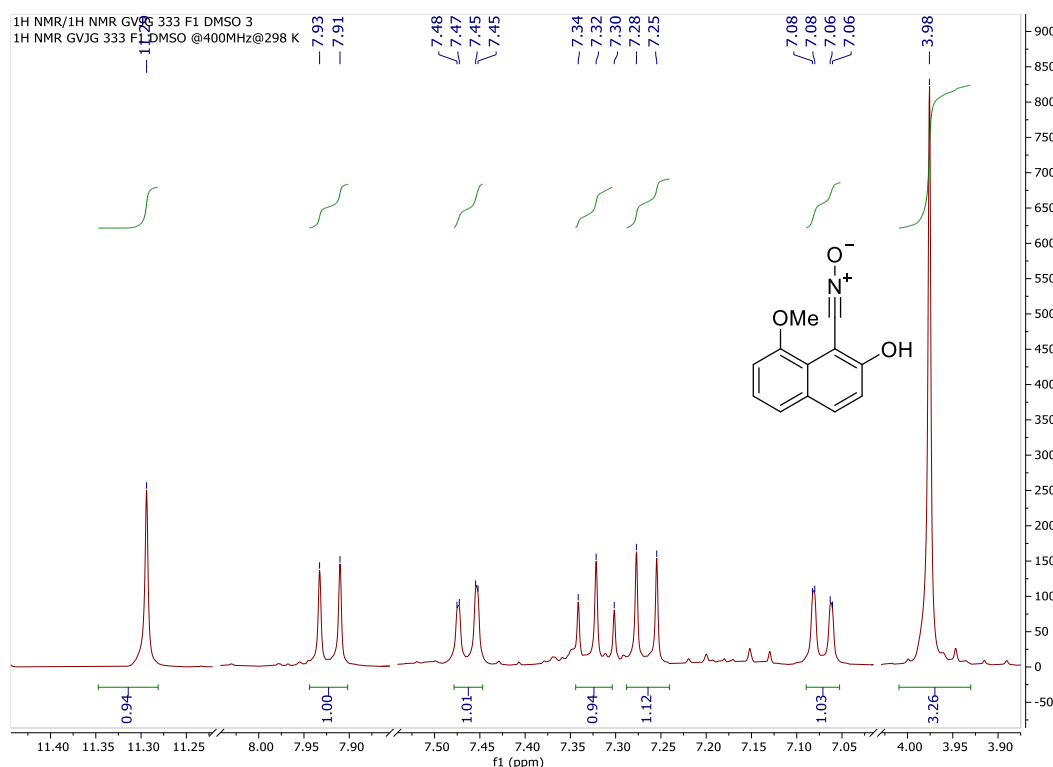
Αφού εδραιώσαμε μια βιώσιμη οδό προς την ένωση στόχο **288**, προχωρήσαμε στη σύνθεση της (*E*)-οξίμης **289** και την αντίδρασή της με PIDA (Σχήμα 58). Η ένωση **289** λήφθηκε με απόδοση 80% σύμφωνα με την προηγούμενη μέθοδο^[194] (Σχήμα 52). Η ένωση **289** στη συνέχεια οξειδώθηκε με PIDA σε μη πυρηνόφιλη άνυδρη *t*-BuOH σε θερμοκρασία δωματίου, δίνοντας το ισοξαζολο-2-οξύδιο **312** με πολύ καλή απόδοση (81%). Προτείνουμε ότι το αρχικά σχηματιζόμενο οργανοϊωδιούχο σύμπλοκο **309** μέσω μηχανισμού ligand-coupling^[216] καταρρέει προς το ενδιάμεσο *ο*-ναφθοκίνονο νιτρωδομεθίδιο **310**. Κινητήρια δύναμη είναι το σπάσιμο του ασθενέστερου δεσμού O–I σε σύγκριση με τον δεσμό N–O. Το ενδιάμεσο **310** υφίσταται 6π-ηλεκτροκυκλοποίηση προς το μη αρωματικό ναφθοϊσοξαζολο-2-οξύδιο **311**, το οποίο υπόκειται σε αρωματοποίηση προς το σταθερό 2-οξύδιο **312**. Η σταθερότητα της ένωσης **312** οφείλεται, πιθανώς, στον ενδομοριακό δεσμό-H μεταξύ του υποκαταστάτη OMe στη θέση *peri* και του sp^2 ατόμου υδρογόνου στο C-1^[194], που εμποδίζει τη διάνοιξη του δακτυλίου του ισοξαζολίου.



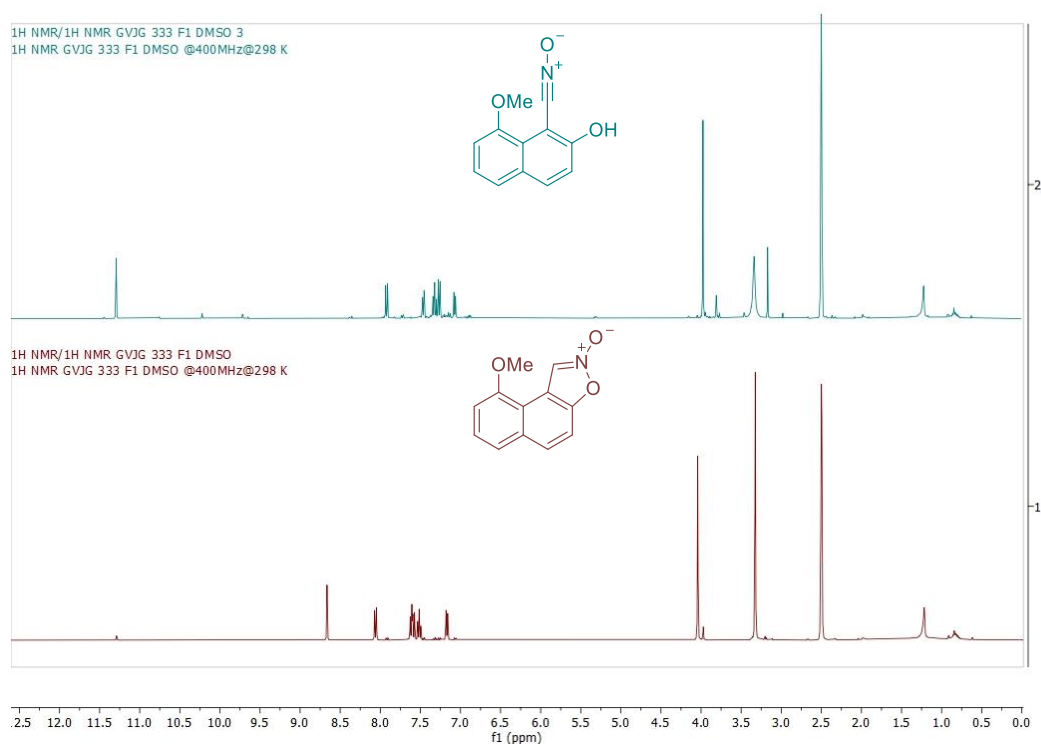
Σχήμα 58. Προτεινόμενος μηχανισμός και σύνθεση του 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξύδιου **312** (i) PIDA, άνυδρη *t*-BuOH, N₂, θ.δ., 30 λεπτά.

Κατά την πρώτη καταγραφή το φάσμα ¹H NMR της ένωσης **312** σε DMSO-*d*₆, εμφάνιζε τις κορυφές που αντιστοιχούν στη δομή του. Την επόμενη ημέρα, το ¹H NMR της ένωσης **312** στο ίδιο σωληνάκι αναγνωρίστηκε ως εκείνο του ναφθαλινο-1-νιτριλοξειδίου **315** (Εικόνα 15). Αυτή η νέα ισομερίωση της ένωσης **312** προς την **315** ανιχνεύθηκε επίσης με φάσματα ¹H NMR μέσω

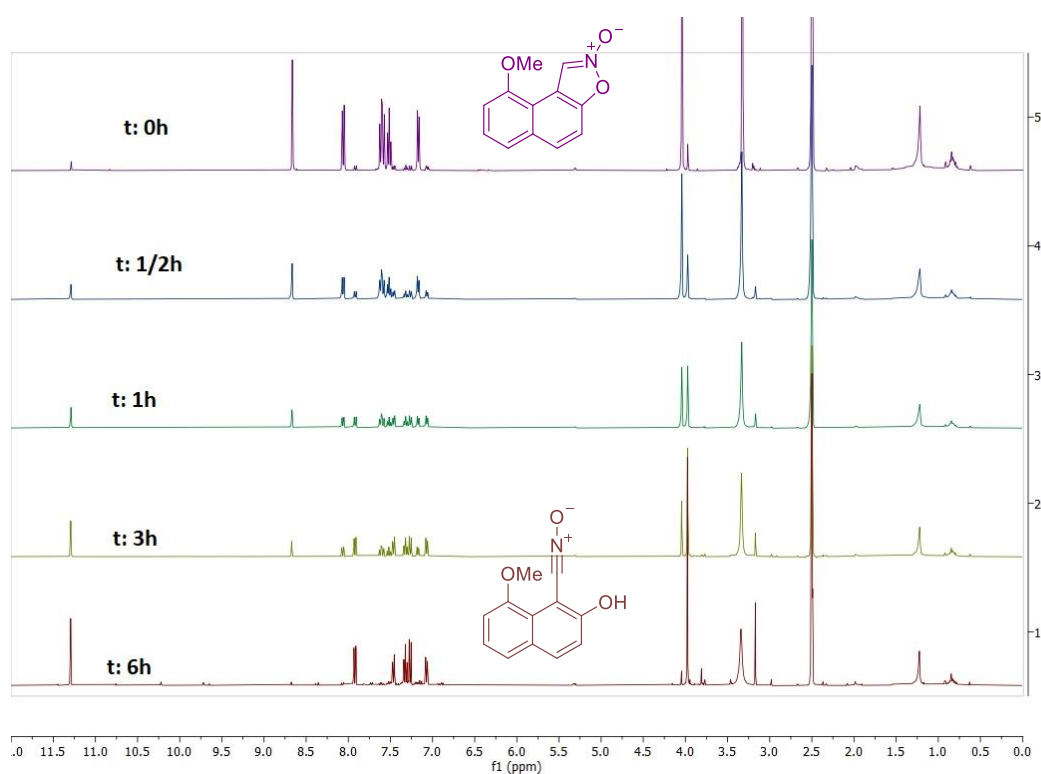
καταγραφής ως συνάρτηση του χρόνου (Εικόνα 17). Σε CDCl_3 , τα ^1H και ^{13}C NMR φάσματα του ισοξαζολο-2-οξειδίου **312** επιβεβαίωσαν ότι η ένωση είναι σταθερή για ≥ 18 ώρες. Αναδεύσαμε δείγμα του ισοξαζολο-2-οξειδίου **312** σε $\text{DMSO}-d_6$ και μετά από 6 ώρες καταγράψαμε φάσματα ^1H και ^{13}C NMR. Στο φάσμα ^1H NMR σε $\text{DMSO}-d_6$, το πρωτόνιο του OH παρατηρήθηκε στα χαμηλά πεδία, συγκεκριμένα στα 11.29 ppm. Μετά την προσθήκη D_2O στο σωληνάκι του δείγματος, η κορυφή του OH εξαφανίστηκε μετά την ανταλλαγή πρωτονίου με δευτέριο. Συνολικά υπήρχαν πέντε αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου του ναφθαλινο-1-νιτριλοξειδίου στη περιοχή 7.93–7.06 ppm, ενώ η χαρακτηριστική μονή κορυφή του μεθυλίου βρέθηκε στο 3.98 ppm (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Φάσμα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) του νιτριλοξειδίου **315**.

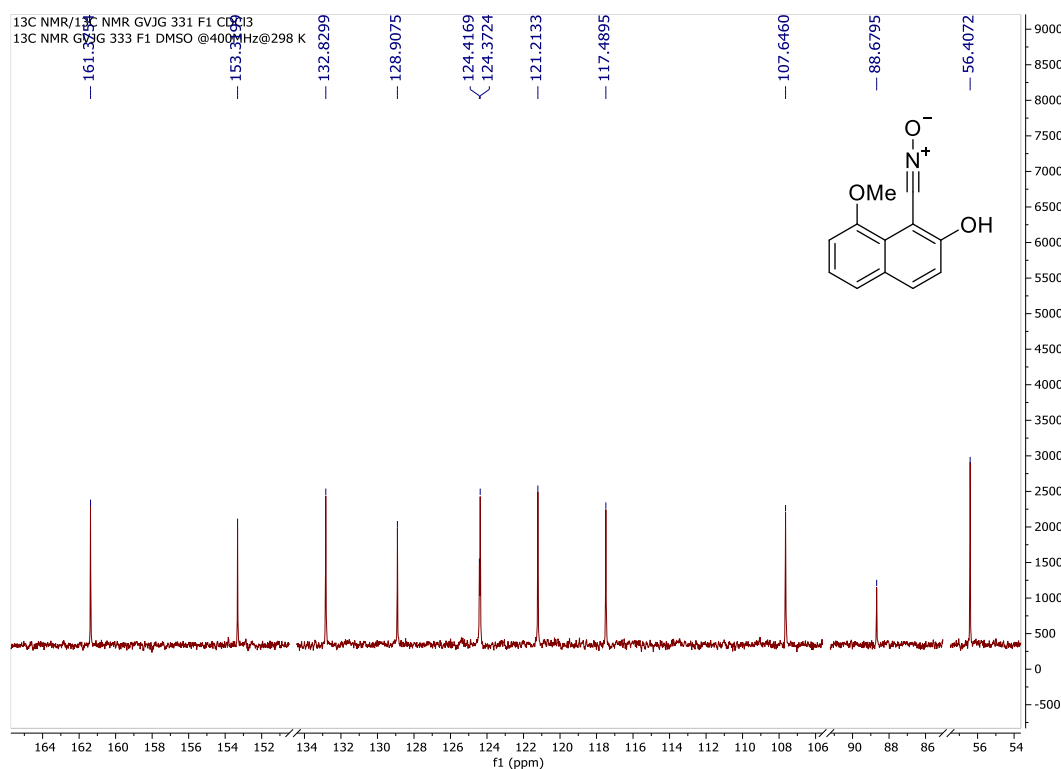


Εικόνα 16. Φάσματα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) του ναφθαλινο-1-νιτρίλοξειδίου **315** και του ισοξαζολο-2-οξειδίου **312**



Εικόνα 17. Φάσματα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) συνάρτησης χρόνου της διάνοιξης του δακτυλίου του ισοξαζολο-2-οξειδίου **312** (πάνω φάσμα) προς το ναφθαλινο-1-νιτρίλοξείδιο **315** (κάτω φάσμα).

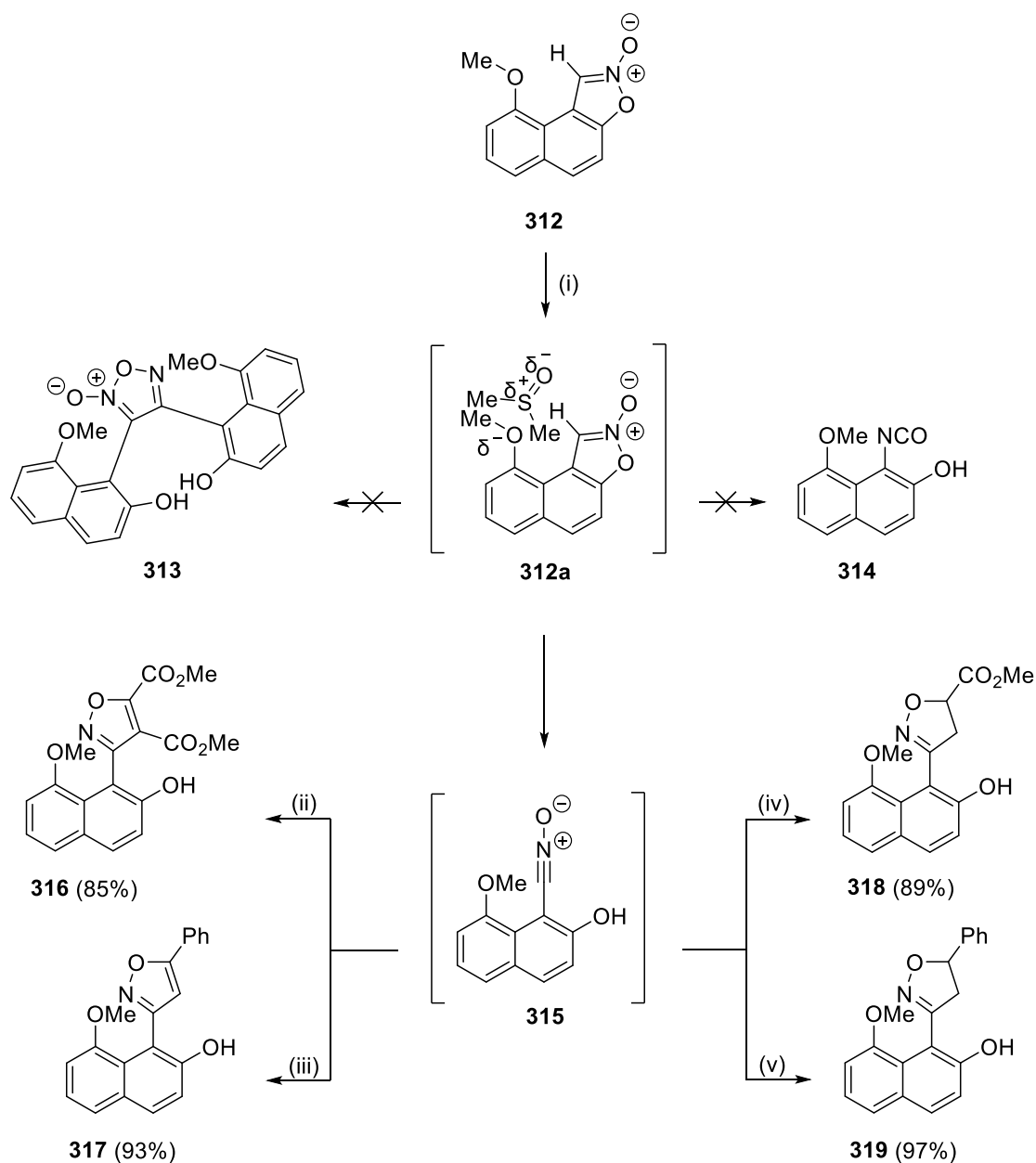
Το φάσμα ^{13}C NMR του **315** σε $\text{DMSO}-d_6$ έδειξε 11 σήματα (Εικόνα **18**). Σύμφωνα με τους Koyama, Takata και συνεργάτες^[217], τα τεταρτοταγή σήματα των ομάδων νιτριλοξειδίου συνήθως συμπίπτουν με το υπολειμματικό σήμα του DMSO, οπότε για το **315** ο συνολικός αριθμός ατόμων άνθρακα ήταν 12, όπως αναμενόταν. Το HRMS επιβεβαίωσε το αναμενόμενο μοριακό τύπο και μοριακό ιόν στο $m/z = 216.0661$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (ESI), υπολογιζόμενο για $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_3$, $m/z = 216.0661$.



Εικόνα 18. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) του νιτριλοξειδίου **315**

Στο HRMS της ένωσης **315** δεν παρατηρήθηκε κορυφή στο $m/z = 431.1243$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ που να αντιστοιχεί σε διμερισμό της **315** προς το 1,2,5-οξαδιαζολ-2-οξύδιο **313** (Σχήμα **59**). Η επιβεβαίωση ότι η ένωση **315** είναι νιτριλοξύδιο και όχι το ισοκυανικό παράγωγο **314** προήλθε από 1,3-διπολικές κυκλοπροσθήκες με *εν τω γεννάσθαι* παραγομένου νιτριλοξειδίου **315** και διάφορα διπολαρόφιλα, που απέδωσαν υποκατεστημένα ισοξαζόλια (Σχήμα **59**). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν διαλύοντας το **312** σε άνυδρο DMSO, υπό άζωτο, και προσθέτοντας το κατάλληλο διπολαρόφιλο (DMAD, φαινυλοακετυλένιο, ακρυλικός μεθυλεστέρας ή στυρένιο), υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου επί 18 ώρες. Τα ισοξαζόλια **316**, **317**, **318** και **319** λήφθηκαν με 85%, 93%, 89% και 97% απόδοση, αντίστοιχα. Προτείνεται ότι όταν το ισοξαζολο-2-οξύδιο **312** διαλύεται σε DMSO, η επιδιαλυτωμένη δεσπόζουσα μορφή **312a** υφίσταται διατάραξη του ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου μεταξύ της ομάδας MeO και του ατόμου υδρογόνου στο C-1, επιτρέποντας διάνοιξη του δακτυλίου

του ισοξαζολίου προς το ισομερές νιτριλοξείδιο **315**, το οποίο στη συνέχεια υποβάλλεται σε 1,3-διπολική κυκλοπρόσθεση με διπολαρόφιλα (Σχήμα 59).



Σχήμα 59. Σύνθεση υποκατεστημένων ισοξαζολίων **316**, **317**, **318** και **319** (i) άνυδρο DMSO- d_6 , N_2 , θ.δ., 15 λεπτά; (ii) DMAD, 18 ώρες; (iii) φαινυλοακετυλένιο, 18 ώρες; (iv) ακρυλικός μεθυλεστέρας, 18 ώρες; (v) στυρένιο, 18 ώρες.

Συνοψίζοντας, καταφέραμε και σχεδιάσαμε μια αρκετά αποδοτική πορεία 4 βημάτων προς την 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΰδη **288** από την ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-όλη **20**. Η αντίστοιχη αλδοξίμη **289** οξειδώθηκε με AgO προς 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **291** και με

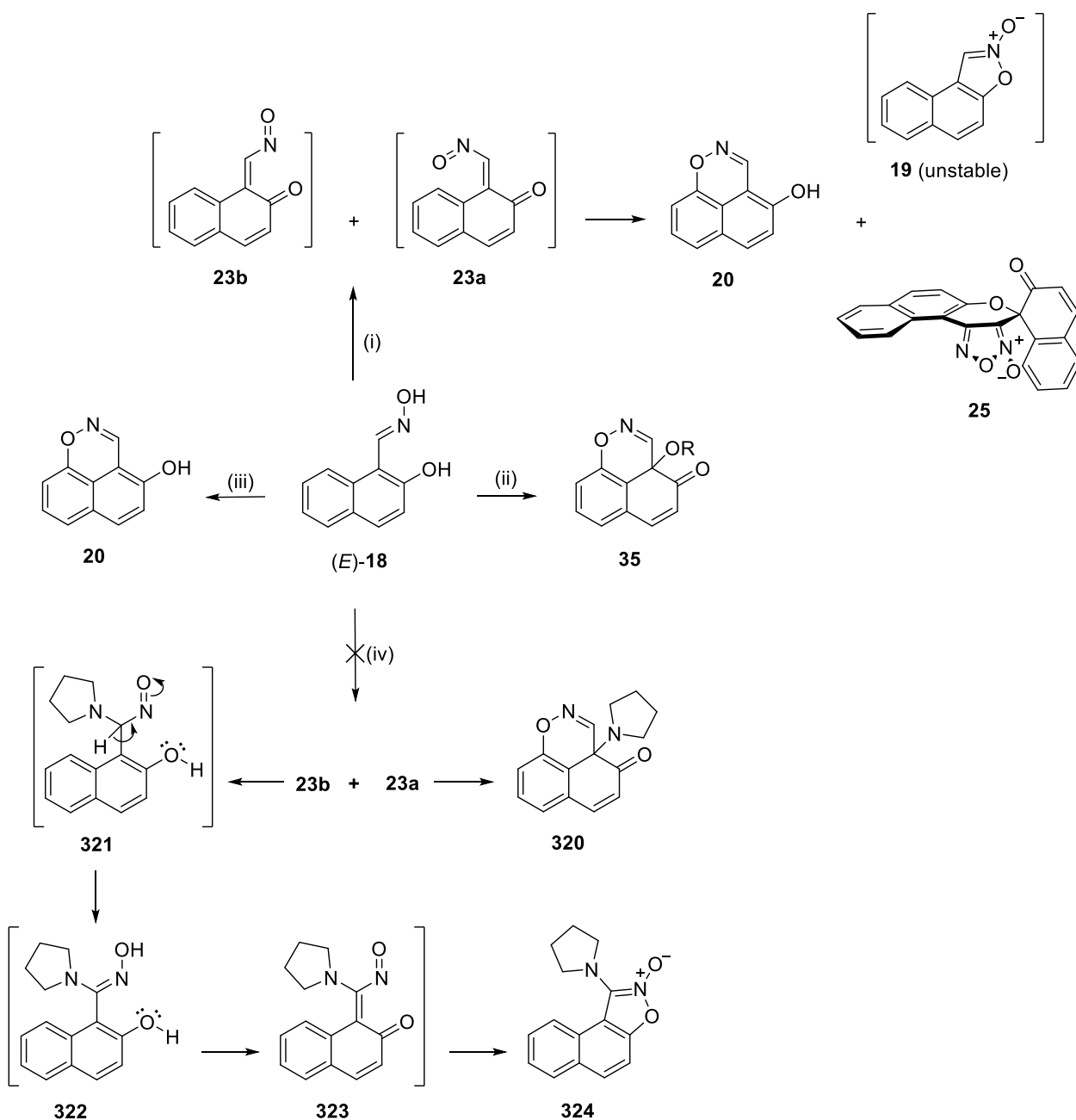
PIDA προς 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίο **312**. Από προηγούμενες εργασίες, υπό παρόμοιες συνθήκες, η οξίμη της (*E*)-2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **18** παρήγαγε ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-όλη **20** και όχι το αρχικό ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίο **19**. Συνεπώς, αποδώσαμε τη σταθερότητα του ισοξαζολο-2-οξειδίου **312** στον ισχυρό δεσμό υδρογόνου μεταξύ του υποκαταστάτη 9-OMe και του ατόμου υδρογόνου του C-1. Είναι σαφές ότι ένας *peri*-υποκαταστάτης, όπως η ομάδα OMe, που μπορεί να σχηματίσει τέτοιου είδους ενδομοριακή αλληλεπίδραση δεσμού υδρογόνου, είναι κρίσιμος για τη διατήρηση του ετεροκυκλικού δακτυλίου άθικτου και επομένως απομονώσιμου. Πράγματι, η διατάραξη αυτού του δεσμού υδρογόνου συμβαίνει σε DMSO μέσω διαλυτοποίησης, ακολουθούμενη από άνοιγμα του δακτυλίου προς το ισομερές του, το 2-υδροξυ-8-μεθοξυ(ναφθαλενο-1-υλο)νιτριλοξείδιο **315**. Μέχρι στιγμής, ο ισομερισμός αυτός αποτελεί μία νέα μετατροπή, η οποία ανιχνεύθηκε με φασματοσκοπία ¹H NMR μέσω συνάρτησης χρόνου. Ο σχηματισμός του νιτριλοξειδίου **315**, και όχι του διμερούς φουροξανίου **313** ή ισοκυανικού ισομερούς **314**, επιβεβαιώθηκε από αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης με διάφορα διπολαρόφιλα, οι οποίες παρείχαν πρόσβαση σε πολυ-υποκατεστημένα ισοξαζόλια.

Τα παραπάνω αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί στα περιοδικά ChemPlusChem^[194] και Molecules^[218].

2.2 Σύνθεση οξίμης της (*E*)-7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]-οξαζιν-12-όνης, 1-(πυρρολιδιν-1-υλο)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου και 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης.

Σε προηγούμενες εργασίες του κ. Βαρβούνη, η οξειδωτική κυκλοποίηση της οξίμης (*E*)-**18** με LTA σε THF οδήγησε στον σχηματισμό της 4-υδροξυναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζίνης **20** και του ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου **19**^[18], το οποίο απομονώθηκε μόνο μία φορά τυχαία και έπειτα κάθε επανάληψη της αντίδρασης έδινε την οξαζίνη **20** και το διμερές **25**^[17]. Επίσης με χρήση PIDA πραγματοποιήθηκε η οξειδωτική *peri*-κυκλοποίηση και αλκοξυλίωση της (*E*)-**18** σε 3a-αλκοξυ-ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4(3a*H*)-όνες **35** με διάφορες αλκοόλες, αλλά με χρήση *t*-BuOH συνέβη μόνο *peri*-κυκλοποίηση προς την οξαζίνη **20**^[22]. Οι αντιδράσεις αυτές ερμηνεύθηκαν μέσω του *peri*-προσανατολισμένου ενδιάμεσου *o*-ναφθοκίνονο νιτροδομεθιδίου **23a** του οποίου τα ενδιαφέροντα δομικά/αντιδραστικά χαρακτηριστικά έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες εργασίες^[19,20] (Σχήμα 60).

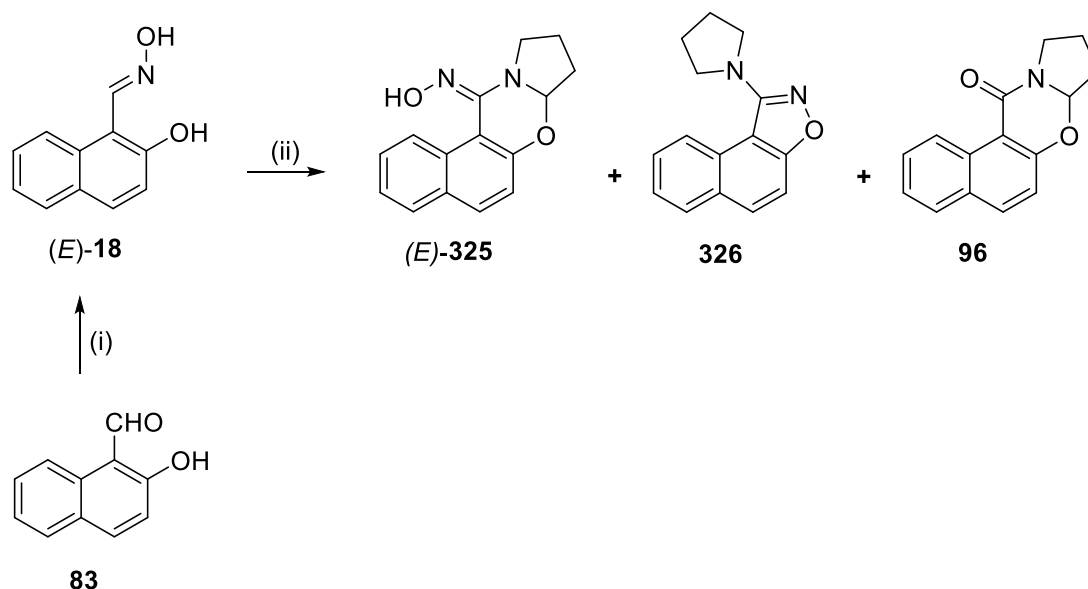
Με βάση τις παραπάνω έρευνες, επαναλάβαμε την οξείδωση της (*E*)-**18** με LTA σε THF (Σχήμα 60), προσθέτοντας όμως και πυρρολιδίνη στο μείγμα της αντίδρασης ως πυρηνόφιλο (Πίνακας 3, καταχώριση 1). Αναμέναμε ότι τα εν τω γεννάσθαι παραγόμενα *o*-ναφθοκίνονο νιτροδομεθίδια **23b** και **23a** θα λειτουργούσαν ως δέκτες Michael προς την πυρρολιδίνη, σχηματίζοντας την οξαζίνη **320** και το νιτρώδο ενδιάμεσο **321** (Σχήμα 60). Το τελευταίο αναμενόταν να ταυτομεριστεί στην οξίμη **322**, να οξειδωθεί στο *o*-ναφθοκίνονο νιτροδομεθίδιο **323** και στη συνέχεια να υποστεί 6π-ηλεκτροκυκλοποίηση προς το ναφθοϊσοξαζολο-2-οξείδιο **324**. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλά τέτοια παραδείγματα 3-υποκατεστημένων βενζο[*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίων^[47,48]. Η ίδια αντίδραση θα μπορούσε επίσης να παράγει τις ενώσεις **20** και **25** (Σχήμα 60), ανάλογα με τον ανταγωνισμό της προσθήκης Michael. Ωστόσο, οι ενώσεις **20**, **25**, **320** και **324** απουσίαζαν σε όλες τις αντιδράσεις που δοκιμάστηκαν.



Σχήμα 60. Προηγούμενες εργασίες του κ. Βαρβούνη όπου συντέθηκαν οι ενώσεις **19**, **20**, **25** και **35** και πιθανά προϊόντα όπως τις ενώσεις **320** και **324**. (i) LTA, THF, 0 °C 30 λεπτά, θ.δ. 12 ώρες; (ii) PIDA, ROH, θ.δ. 1 ώρα; (iii) PIDA, *t*-BuOH, θ.δ., 30 λεπτά; (iv) PIDA, πυρρολιδίνη, THF, 0 °C 30 λεπτά, θ.δ. 12 ώρες.

Η οξίμη της (*E*)-2-υδροξυ-1-ναφθαλαδεΰδης **18**^[205], παρασκευάστηκε, με 96% απόδοση, με θέρμανση της εμπορικά διαθέσιμης 2-υδροξυ-1-ναφθαλαδεΰδης **83** με πέντε ισοδύναμα υδροχλωρικού άλατος υδροξυλαμίνης σε EtOH, παρουσία πυριδίνης, στους 60 °C για 3 ώρες. Η οξείδωση της (*E*)-**18** πραγματοποιήθηκε με 2 ισοδύναμα LTA παρουσία 1.5 ισοδυνάμων πυρρολιδίνης, σε άνυδρο THF στους 0 °C για 30 λεπτά και κατόπιν σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Μετά την κατεργασία,

το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μεσαίας πίεσης, δίνοντας την οξίμη της (*E*)-7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης **325**, το 1-(πυρρολιδιν-1-υλο)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **326** και την 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνη **96**^[59,60], σε αποδόσεις 15%, 18% και 10%, αντίστοιχα (Σχήμα 61).



Σχήμα 61. Σύνθεση της οξίμης (*E*)-**18** και οξείδωσή της (i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, πυριδίνη, EtOH, 60 °C, 3 ώρες; (ii) LTA, PIDA, PIFA ή μ -oxo-bridged PIFA, πυρρολιδίνη, THF/DCM/MeCN, 0 °C 30 λεπτά, θ.δ. 8/12 ώρες.

Στη συγκεκριμένη πειραματική πορεία, η κατεργασία και ο καθαρισμός των προϊόντων χρησιμοποιήθηκαν σε όλα τα επόμενα πειράματα (Πίνακας 3) με τις κατάλληλες αλλαγές στο οξειδωτικό, στα ισοδύναμα πυρρολιδίνης, στο διαλύτη και στο χρόνο. Έτσι, για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα συγγενικών αντιδραστηρίων, το πείραμα επαναλήφθηκε αντικαθιστώντας το LTA με PIDA, PIFA και μ -oxo-bridged PIFA. Επειδή το μ -oxo-bridged PIFA ήταν αδιάλυτο στο THF, χρησιμοποιήθηκε DCM (Πίνακας 3, καταχώριση 6). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αποδόσεις των (*E*)-**325**, **326** και **96** μετά την οξείδωση της (*E*)-**18** με PIDA σε THF (καταχώριση 2) ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες αποδόσεις με LTA σε THF. Με PIFA σε THF (Πίνακας 3, καταχώριση 3) οι αποδόσεις ήταν ακόμη χαμηλότερες. Η οξείδωση της (*E*)-**18** με μ -oxo-bridged PIFA σε DCM ((Πίνακας 3, καταχώριση 6) έδωσε έξι αχνές κηλίδες και μια πολική κηλίδα που μετακινείται στο TLC ως «ουρά» κατά την έκλουση με MeOH. Συνεπώς, κρίθηκε ότι ο διαχωρισμός αυτών των ενώσεων με χρωματογραφία στήλης ή παρασκευαστική HPLC δεν θα είχε συνθετική αξία. Η οξείδωση της (*E*)-**18** με PIDA ή PIFA σε DCM ακολούθησε την ίδια τάση και έδωσε χαμηλότερες

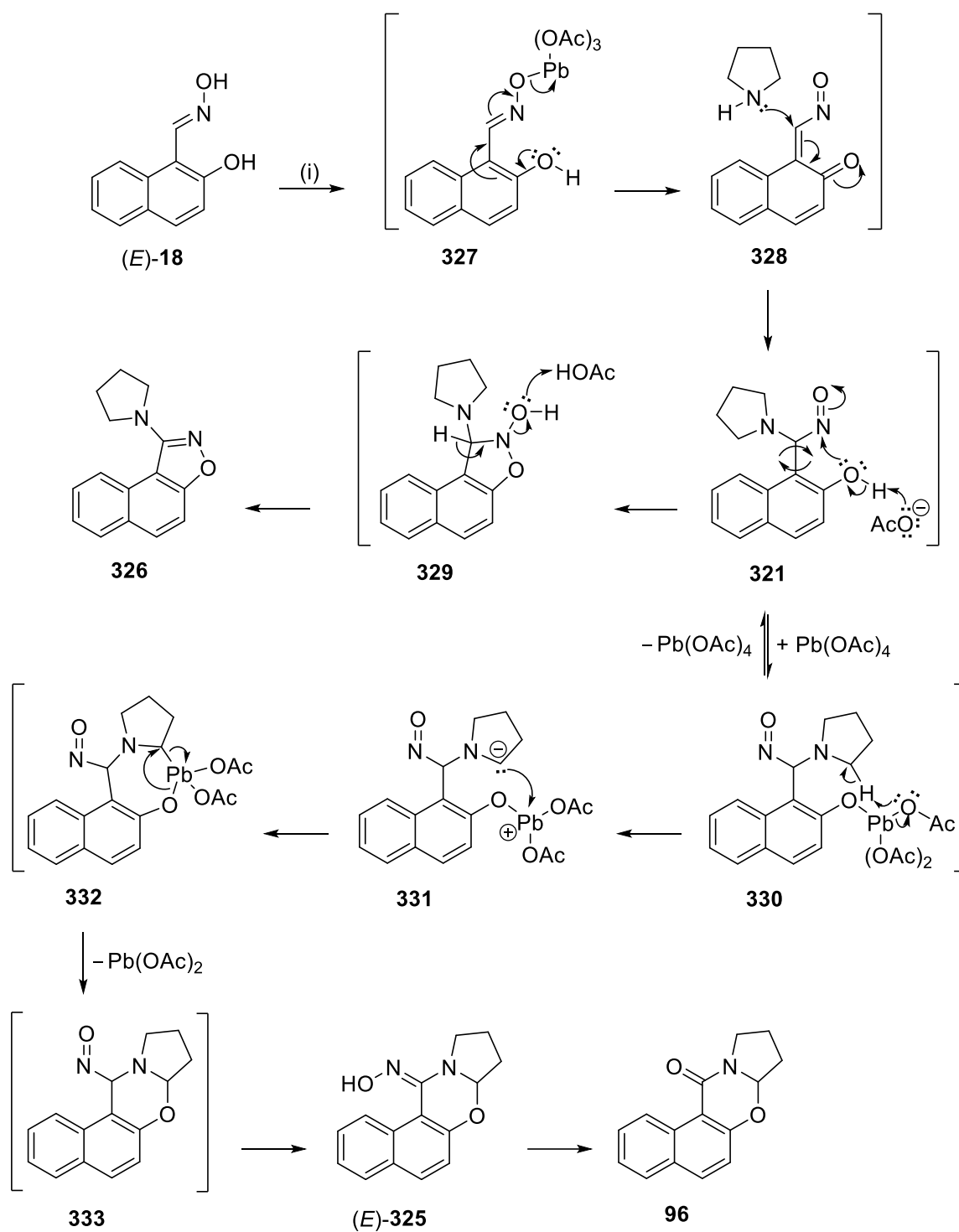
αποδόσεις από εκείνες με LTA σε THF και οι αποδόσεις από το ζεύγος (*E*)-**18**/PIFA σε DCM ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες του (*E*)-**18**/PIDA σε DCM (Πίνακας **3**, καταχωρίσεις **4** και **5**). Καλύτερες, αλλά ελαφρώς χαμηλότερες από του πρώτου πειράματος, αποδόσεις λήφθηκαν από την (*E*)-**18** και PIDA σε MeCN (Πίνακας **3**, καταχώριση **7**). Δεδομένου ότι το PIDA αναδείχθηκε ως το αμέσως πιο υποσχόμενο οξειδωτικό μετά το LTA, οι τρεις επόμενες οξειδώσεις χρησιμοποίησαν 3 ισοδύναμα PIDA και 2,5 ισοδύναμα πυρρολιδίνης σε THF, DCM ή MeCN ((Πίνακας **3**, καταχωρίσεις **8**, **9** και **10**). Το αρχικό υλικό (*E*)-**18** καταναλώθηκε σε 8 ώρες και στο TLC εμφανίστηκαν τρεις κύριες κηλίδες, μαζί με αρκετές αγχές και μία πολική. Η κατεργασία/διαχωρισμός ήταν όμοια με του πρώτου πειράματος. Οι αποδόσεις των (*E*)-**325**, **326** και **96** με PIDA σε THF, DCM ή MeCN ήταν ξανά χαμηλότερες από τις αντίστοιχες με LTA σε THF. Επομένως, η αύξηση των ισοδυνάμων PIDA/πυρρολιδίνης και η αλλαγή διαλύτη δεν επηρέασαν ουσιαστικά το αποτέλεσμα ή τις αποδόσεις.

The reaction scheme shows the oxidation of (*E*)-**18** (a naphthalene derivative with a hydroxyl group and a hydroxylamine group) to three products: (*E*)-**325** (a naphthalene derivative with a hydroxyl group and a hydroxylamine group), **326** (a naphthalene derivative with a hydroxyl group and a hydroxylamine group), and **96** (a naphthalene derivative with a hydroxyl group and a hydroxylamine group).

	Οξειδωτικό (ισοδύναμα)	Πυρρολιδίνη (ισοδύναμα)	Διαλύτης	Χρόνος (h)	Απόδοση (<i>E</i>)- 325 (%) ^[a]	Απόδοση 326 (%) ^[a]	Απόδοση 96 (%) ^[a]
1	LTA (2)	(1.5)	THF	12	15	18	10
2	PIDA (2)	(1.5)	THF	12	9	12	8
3	PIFA (2)	(1.5)	THF	12	6	8	7
4	PIDA (2)	(1.5)	DCM	12	10	14	7
5	PIFA (2)	(1.5)	DCM	12	6	9	4
6	μ-oxo-bridged PIFA (1)	(1.5)	DCM	12	—	—	—
7	PIDA (2)	(1.5)	MeCN	12	13	16	9
8	PIDA (3)	(2.5)	THF	8	7	14	10
9	PIDA (3)	(2.5)	DCM	8	8	15	11
10	PIDA (3)	(2.5)	MeCN	8	9	13	12

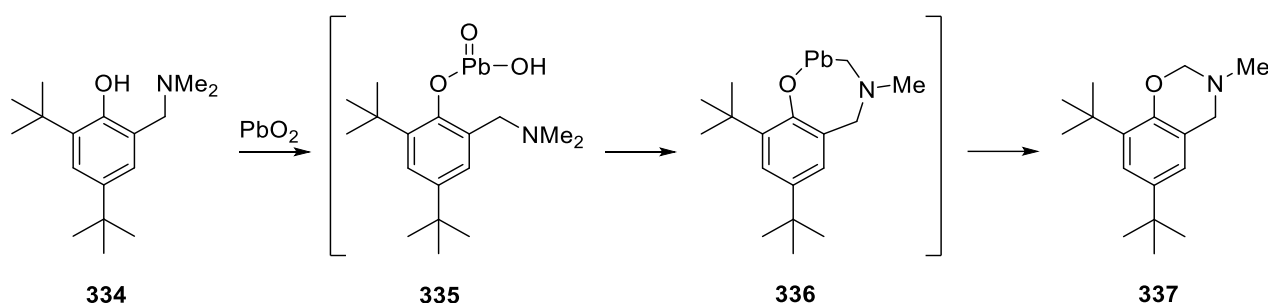
Πίνακας 3. Διερεύνηση διαφορετικών συνθηκών αντίδρασης για την οξείδωση της οξίμης (*E*)-**18**. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

Για τον σχηματισμό των προϊόντων (*E*)-**325**, **326** και **96**, προτείνουμε (Σχήμα **62**) ότι το άτομο οξυγόνου της ομάδας αλδοξίμης της (*E*)-**18** εκτοπίζει το οξικό ανιόν από το LTA, σχηματίζοντας ενδιάμεσο σύμπλοκο οργανομολύβδου **327**, με απόσπαση οξικού οξέος. Από το σύμπλοκο **327** αποβάλλονται διοξικός μολύβδος(II) και οξικό οξύ, σχηματίζοντας το *o*-ναφθοκίνονο νιτρωδομεθίδιο **328**, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται προσθήκη Michael της πυρρολιδίνης στον εξωκυκλικό αλκενικό άνθρακα που φέρει τη N=O ομάδα, δίνοντας το νιτρώδο ενδιάμεσο **321**. Κυκλοποίηση του **321** μέσω 5-*exo-trig* προσθήκης μεταξύ υδροξυλίου και νιτρώδο ομάδας δίνει το ενδιάμεσο 1-πυρρολιδιν-1-υλοναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολ-2(1*H*)-όλη **329**. Απόσπαση ενός μορίου νερού από το **329** δίνει την ένωση **326**. Από την άλλη, η ελεύθερη περιστροφή του βενζυλικού δεσμού του **321**, ώστε η νιτρώδο ομάδα να προσανατολιστεί προς την *peri* θέση, και αντίδραση της φαινολικής OH με LTA, οδηγεί στο ενδιάμεσο του οργανομολύβδου **330**. Ενδομοριακή απόσπαση του όξινου πρωτονίου της πυρρολιδίνης στο **330** και απόσπαση οξικού οξέος δίνει την αμφολυτική ένωση **331**, που κυκλοποιείται στην ναφθοπυρρολο-οξαζαμολυβδεπίνη **332**. Αναδιάταξη των ατόμων μολύβδου και οξυγόνου στο **332** αποδίδει τη νιτρωδοναφθοπυρρολοξαζίνη **333**, η οποία παρουσία οξέος ταυτομερίζεται προς την οξίμη (*E*)-**325**. Η οξίμη είναι ασταθής παρουσία των οξειδωτικών μέσων και υδρολύεται εν μέρει στην κετόνη **96**.



Σχήμα 62. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των ενώσεων **320**, **321** και **96** μέσω οξείδωσης της οξίμης **(E)-18** (i) LTA, πυρρολιδίνη, THF, 0 °C 30 λεπτά, θ.δ. 12 ώρες.

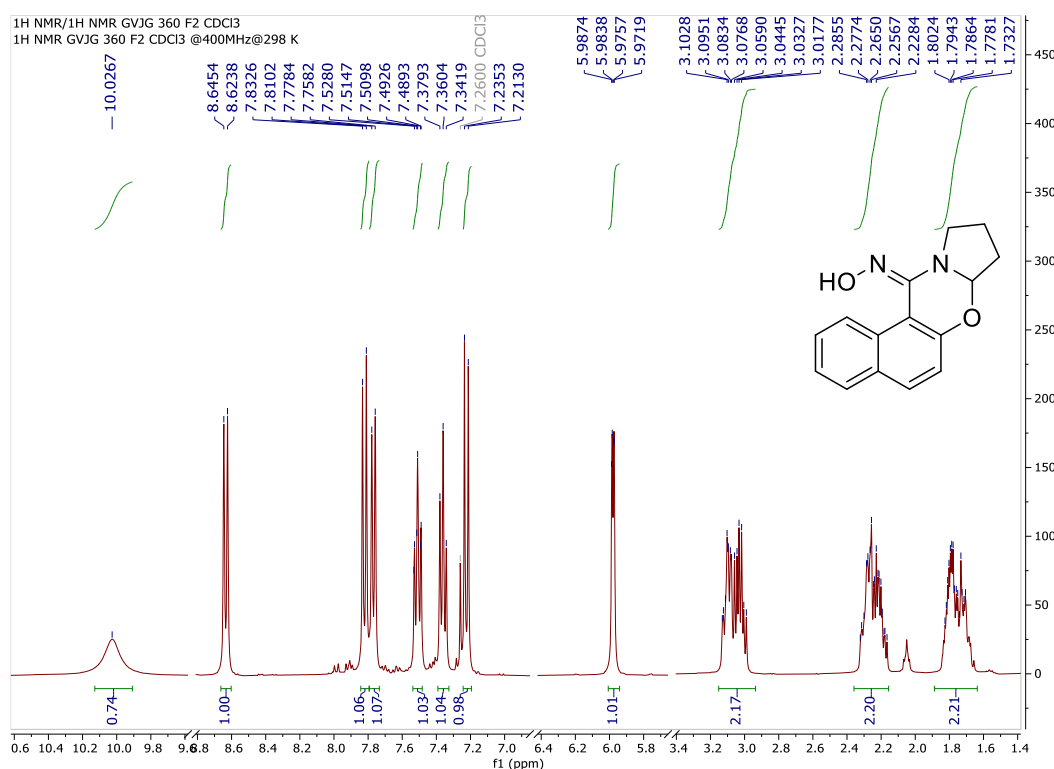
Ο προτεινόμενος μηχανισμός για τον σχηματισμό των (*E*)-**325** και **96**, όσον αφορά το κυκλικό ενδιάμεσο σύμπλοκο οργανομολύβδου **332** (Σχήμα **62**), είναι ανάλογος με τον μηχανισμό που έχει αναφερθεί από Belostotskaya και συνεργάτες^[219], για την οξείδωση της *o*-(διμεθυλαμινομεθυλο)φαινόλης **334** προς την 1,3-βενζοξαζίνη **337**, μέσω του προτεινόμενου ενδιάμεσου **336** (Σχήμα **63**). Στο τελευταίο στάδιο του Σχήματος **62**, όπου προτείνεται ότι η οξίμη (*E*)-**325** υφίσταται μερική υδρόλυση προς την κετόνη **96**, έχει αναφερθεί ότι η αντίδραση κετοξιμών με το αντιδραστήριο του Koser [PhI(OH)OTs] σε THF οδηγεί στις αντίστοιχες κετόνες^[220].



Σχήμα 63. Προτεινόμενος μηχανισμός για την οξείδωση της ένωσης **334** προς την **337**, μέσω του κυκλικού οργανομολυβδικού ενδιάμεσου **336**.

Οι ενώσεις (*E*)-**325** και **326** χαρακτηρίστηκαν πλήρως με ¹H και ¹³C NMR, HRMS και IR, επιβεβαιώνοντας τους μοριακούς τύπους. Στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃), της ένωσης (*E*)-**325** (Εικόνα **19**) η φαρδιά

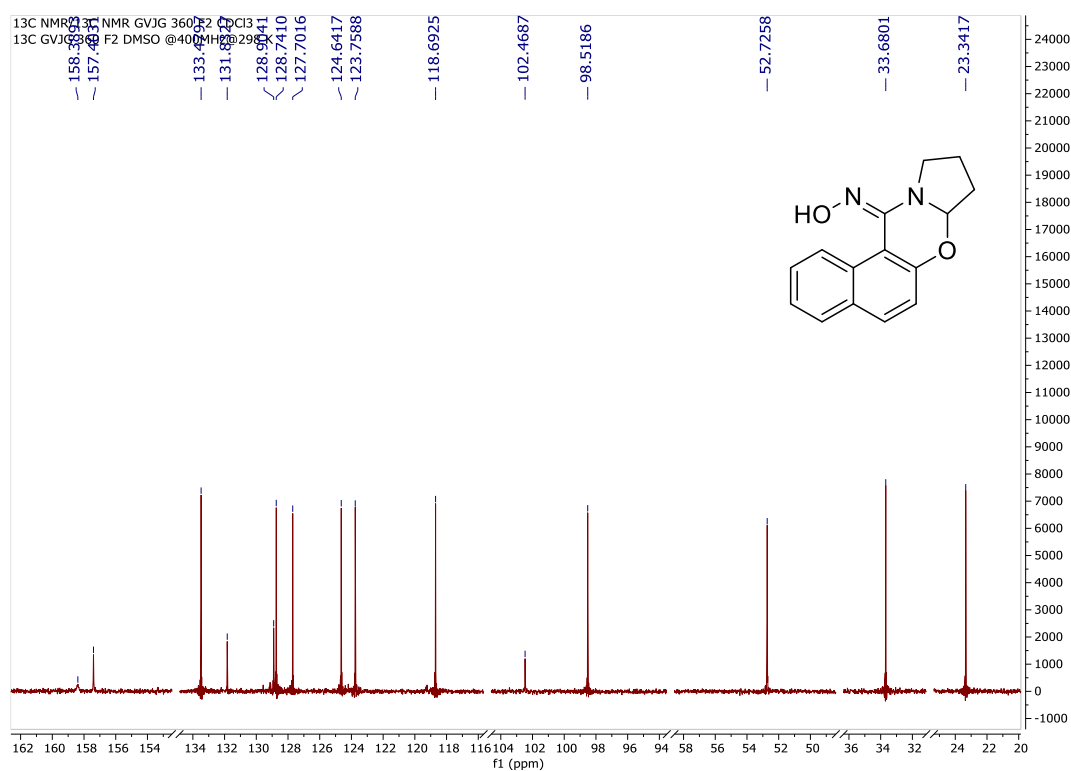
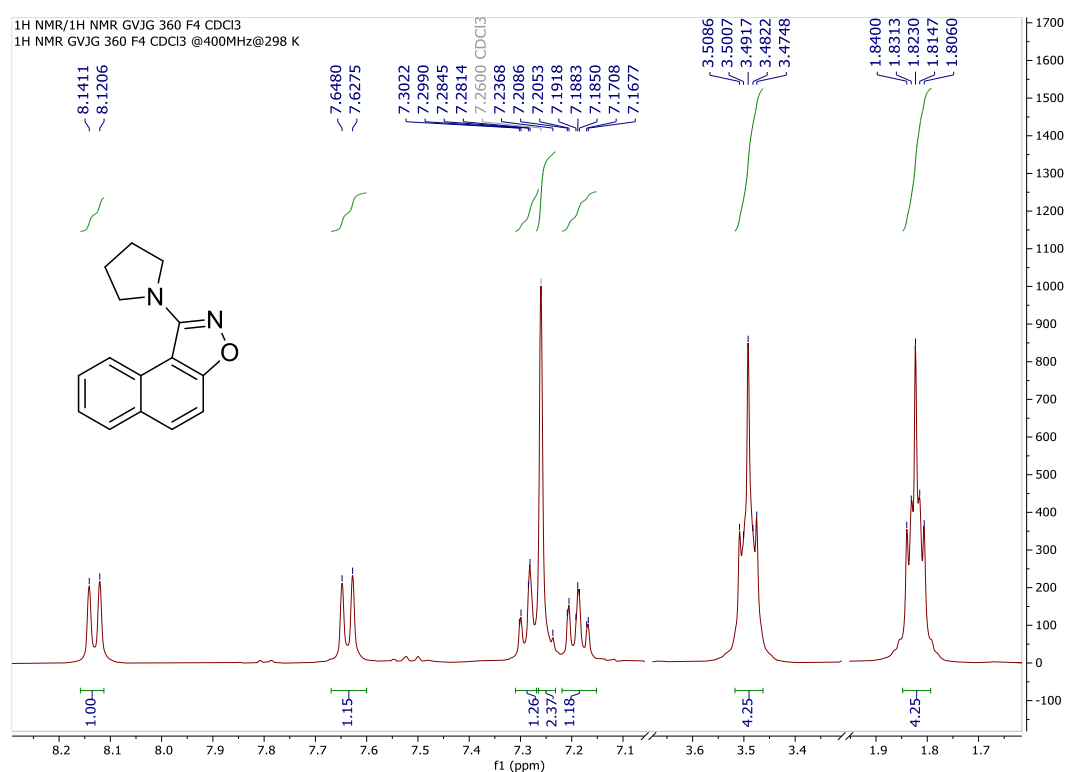
μονή κορυφή στα 10.02 ppm αντιστοιχεί στην OH ομάδα. Στην αρωματική περιοχή, οι κορυφές από τα 8.64 μέχρι και τα 7.21 ppm αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια, ενώ τέλος, οι κορυφές από τα 3.10 μέχρι τα 1.73 ppm αντιστοιχούν στις τρεις μεθυλένο ομάδες του πυρρολιδινικού δακτυλίου.



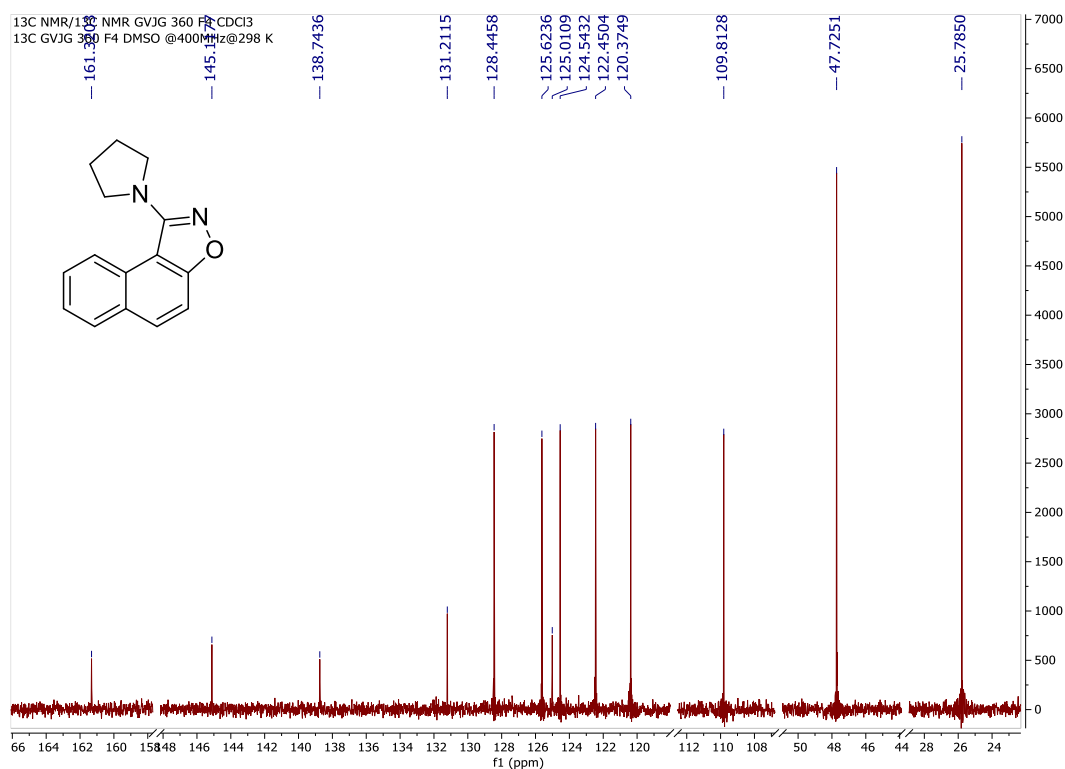
Εικόνα 19. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃), της ένωσης (E)-325. Γιάννη μίκρυνα τη δομή σύμφωνα με τα μέγεθος που έδωσες στο Σχήμα 62

Στο φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) (Εικόνα 20) εμφανίζονται 15 κορυφές, όπως αναμενόταν. Το φάσμα HRMS επιβεβαίωσε το αναμενόμενο μοριακό ιόν [M+H]⁺ στο $m/z = 255.1125$ (ESI), υπολογιζόμενο για C₁₅H₁₅N₂O₂⁺, $m/z = 255.1128$).

Στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) της ένωσης 326, στην περιοχή 8.14–7.17 ppm υπάρχουν 6 έξι αρωματικά πρωτόνια, όπως επίσης, στα 3.51–3.47 και 1.84–1.81 ppm βρίσκονται τα αλειφατικά πρωτόνια της πυρρολιδίνης (Εικόνα 21). Επίσης, στο ¹H NMR του μητρικού ναφθο[1,2-*a*]ισοξαζολίου 82 σε CDCl₃ υπάρχει μονή κορυφή στα 9.11 ppm (πρωτόνιο μίνης)^[52], που απουσιάζει στο προϊόν 326 και αυτό αποκλείει να είναι η ένωση 320 (Σχήμα 60), καθώς και δεν μπορεί να είναι ανάλογο των ενώσεων 35 (Σχήμα 10), εφόσον το πρωτόνιο της μίνης στις ενώσεις αυτές εμφανίζεται στα 8.33–8.15 ppm.

Εικόνα 20. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃), της ένωσης (E)-325.Εικόνα 21. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃), της ένωσης 326.

Το φάσμα ^{13}C NMR της **326** έδειξε 13 κορυφές, με ισοδύναμους άνθρακες στα 25.8 και 47.7 ppm, με τελικό άθροισμα 15C, όπως αναμένεται (Εικόνα 22). Το φάσμα HRMS επιβεβαίωσε το αναμενόμενο μοριακό ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ στο $m/z = 239.1173$, υπολογιζόμενο για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^+$ $m/z = 239.1178$. Το υπολογιζόμενο $m/z = 255.1134$ για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ της **324** δεν παρατηρήθηκε. Τα φάσματα $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR της ένωσης **96** συμφωνούν με τα δημοσιευμένα^[59,60]



Εικόνα 22. Φάσμα ^{13}C NMR (CDCl_3), της ένωσης **326**.

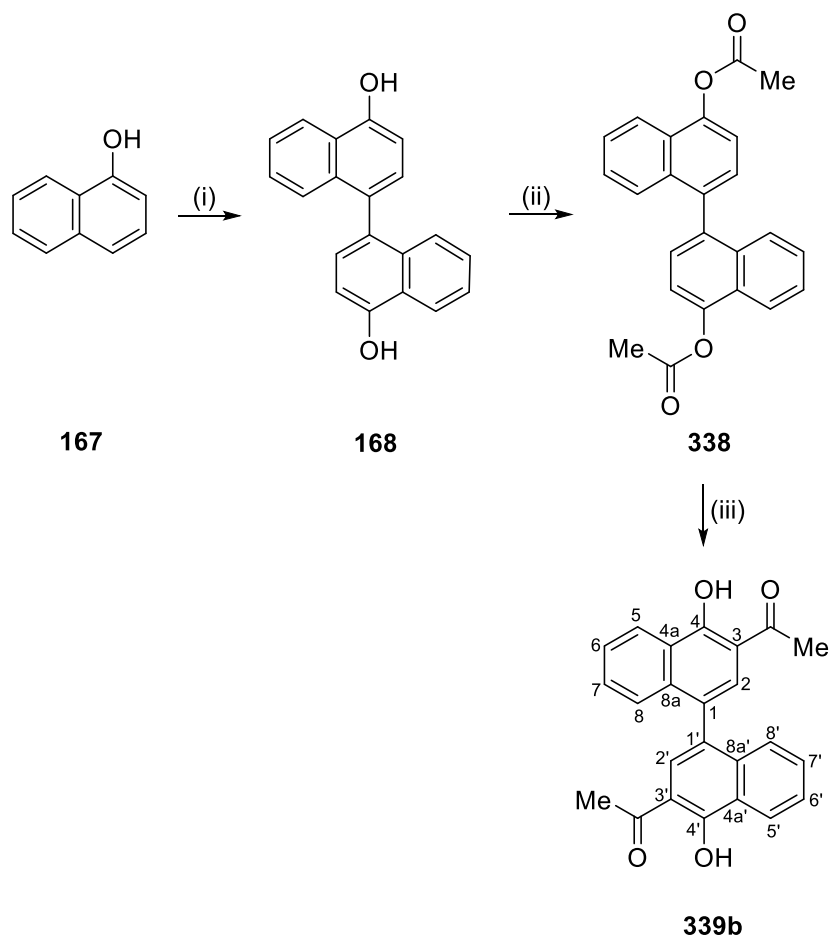
Συνοψίζοντας, η προσδοκία μας στην παρούσα έρευνα ήταν το κύριο προϊόν να είναι το 1-(πυρρολιδιν-1-υλ)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο **326**, ελπίζοντας ότι θα παρείχε αποδοτική μέθοδο για εισαγωγή διαφόρων πυρηνόφιλων στη θέση 1 του ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου. Παρά το αρχικό ενδιαφέρον για σύνθεση σειράς 3-υποκατεστημένων ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων και για διερεύνηση της βιολογικής τους δράσης, η χαμηλή απόδοση του **326** και ο σταθερός σχηματισμός των (*E*)-**325** και **96** σε όλες τις δοκιμές τελικά μείωσαν τον ενθουσιασμό για την συγκεκριμένη έρευνα.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό Molbank^[221].

2.3 Σύνθεση νέων 3,3'-δικαρβονυλο-1,1'-δυναφθαλινο-4,4'-διολών. Νέες πρόδρομες ενώσεις προς το ανεξερεύνητο κυκλικό σύστημα των 5,5'-δυναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίων.

Σε προηγούμενες έρευνες του κ. Βαρβούνη σε συνεργασία με την φαρμακοβιομηχανία HELP, έγινε στόχευση των ενώσεων 1,1'-{4,4'-διυδροξυ-[1,1'-δυναφθαλινο]-3,3'-διϋλίο} δι(καρβονυλίων) **339a,b,c** (Σχήματα **64**, **65** και **66**) ως υποσχόμενες πρόδρομες ενώσεις για νέα ετεροκυκλικά μόρια και νέα παράγωγα περιλενίων και ως προσδέτες για σύμπλοκα μετάλλων στην οργανοκατάλυση.

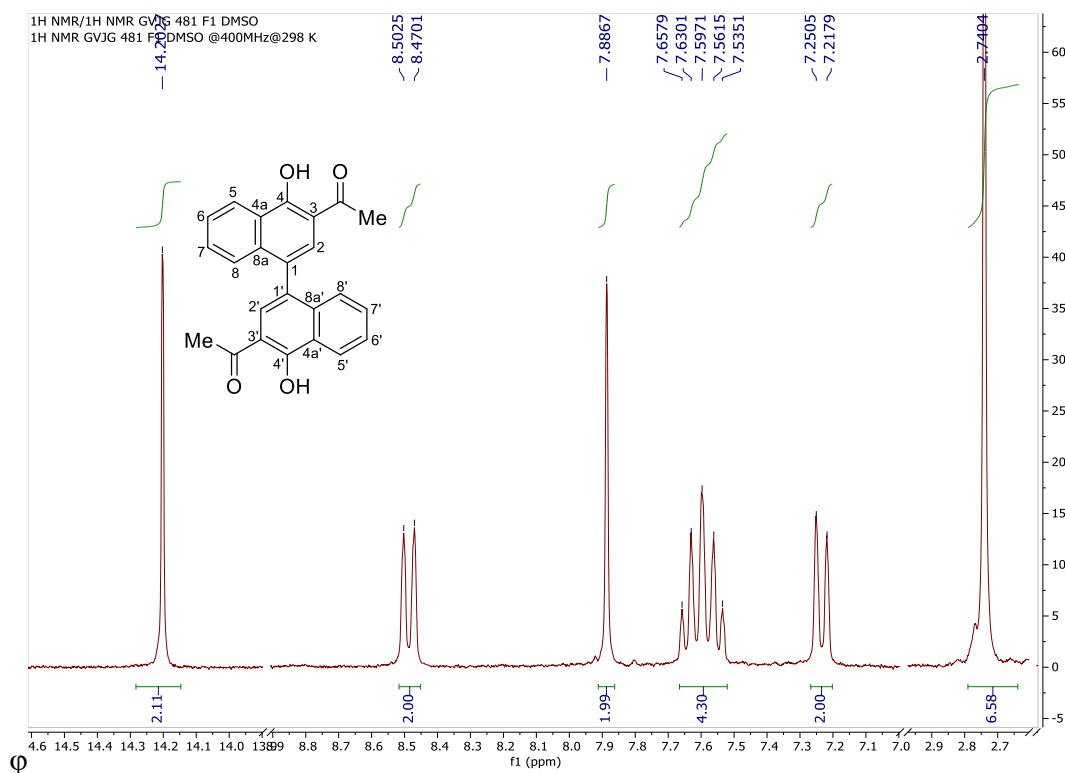
Στην συγκεκριμένη έρευνα, πειραματιστήκαμε με τη συνθετική πορεία που φαίνεται στο Σχήμα **64**, αρχικά, για την σύνθεση του γνωστού στην βιβλιογραφία **339b**^[133]. Παλαιότερα μία από τις μεθόδους που επιχειρήθηκαν για τη σύνθεση του παραγώγου **339b** βασίστηκε στη σύζευξη της 1-ναφθόλης **167** προς την [1,1'-δυναφθαλινο]-4,4'-διόλη **168**, τη μετατροπή της στον διεστέρα **338** και, τελικά, σε μία αναδιάταξη Fries του τελευταίου. Η άμεση σύνθεση της ένωσης **168** από την **167**^[126,128,222,223] έδωσε χαμηλή απόδοση, σε αντίθεση με την ανάλογα υψηλή απόδοση στην σύνθεση του 4,4'-διμεθοξυπαραγώγου **174**^[127,131,132] από το 1-μεθοξυναφθαλένιο **173** (Σχήμα **65**). Λόγω της αναγκαίας απομεθυλίωσης της ένωσης **174** προς την **168**, για να εφαρμοστεί η συνθετική μέθοδος του Σχήματος **64**, διερευνήθηκε η άμεση σύνθεση της ένωσης **168** από την ένωση **167**. Μετά από αρκετές δοκιμές, η κατά τα άλλα υποσχόμενη αντίδραση της **167** με NH_4VO_3 και HClO_4 ^[127] έδωσε μόνο 15% απόδοση της ένωσης **168**. Στη βιβλιογραφία^[222] είχε αναφερθεί ότι η οξειδωτική σύζευξη της 2-ναφθόλης με *m*-CPBA, καταλυόμενη από FeCl_3 , έδωσε καλή απόδοση της [1,1'-δυναφθαλινο]-2,2'-διόλης **168**. Οι συνθήκες αυτές, όταν εφαρμόστηκαν στην ένωση **167**, οδήγησαν με απόδοση μικρότερη του 20% της **168**. Τελικά, η αντίδραση της ένωσης **167** με $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα, δούλεψε καλύτερα σε νερό στους 75 °C, και έδωσε την ένωση **168** με απόδοση 63%. Στο επόμενο βήμα, η μετατροπή της διόλης **168** στον διεστέρα **338**, με θέρμανση της **168** με Ac_2O σε πυριδίνη, έδωσε την ένωση **338** με απόδοση 92%. Η πρώτη προσπάθεια που είχε γίνει από τους συνεργάτες του κ. Βαρβούνη, ήταν η μετατροπή της ένωσης **338** στη δικετόνη **339b**, μέσω αντίδρασης με καταλυτική ποσότητα $\text{Y}(\text{OTf})_3$ και μεθυλοσουλφονικό οξύ (MeSO_3H) με βρασμό σε τολουόλιο, υπό τις ίδιες συνθήκες Fries που είχαν χρησιμοποιηθεί για τη μετατροπή του μονομερούς οξικό ναφθαλιν-1-ύλιο σε 1-(1-υδροξυ-2-ναφθο)αιθανόνη^[223], είχε ως αποτέλεσμα την ανάκτηση του αρχικού υλικού. Το ίδιο αποτέλεσμα επικράτησε όταν είχε επαναληφθεί η αντίδραση με στοιχειομετρική ποσότητα $\text{Y}(\text{OTf})_3$ παρουσία οξικού οξέος. Από τα διάφορα οξέα Lewis που δοκιμάστηκαν προηγουμένως, το πιο δραστικό $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, με καταλυτική ποσότητα οξικού οξέος σε τολουόλιο, έδωσε, μετά από παρατεταμένη θέρμανση, το αναμενόμενο προϊόν αναδιάταξης Fries **339b** με απόδοση 80% (Σχήμα **64**).



Σχήμα 64. Σύνθεση της ένωσης **339b**: (i) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, H_2O , 75°C ; (ii) Ac_2O , πυριδίνη, THF, βρασμός; (iii) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, AcOH , τολουόλιο, βρασμός.

Το μόριο **339b** δεν εμφανίζει ατροποϊσομέρεια (atropisomerism), ως αποτέλεσμα της ελεύθερης περιστροφής γύρω από τον δεσμό $\text{sp}^2\text{--sp}^2$ στη θέση 1,1'. Η δομή της ένωσης **339b** ταυτοποιήθηκε αναμφισβήτητα συγκρίνοντας το φάσμα $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) (Εικόνα **23**) με εκείνο που έχει ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία (σε CDCl_3) για το ίδιο προϊόν, το οποίο είχε συντεθεί με 56% απόδοση από τη 2-ακετυλο-1-ναφθόλη με χρήση $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^[133]. Στο φάσμα $^1\text{H NMR}$ της **339b** σε CDCl_3 , παρατηρήθηκε μονήρες σήμα στα 14.13 ppm που αντιστοιχούσε σε δύο πρωτόνια. Ένα παρόμοιο σήμα εμφανίστηκε στα 14.20 ppm σε $\text{DMSO-}d_6$, επίσης για δύο πρωτόνια. Τα σήματα αυτά αποδόθηκαν στις δύο ισοδύναμες υδρόξυλο ομάδες στο μόριο. Τα πρωτόνια στις θέσεις H-5/H-5' και H-7/H-7' αποπροστατεύτηκαν από τις ενδομοριακά δεσμευμένες με δεσμούς υδρογόνου, καρβόνυλο ομάδες. Συνεπώς, η διπλή κορυφή στα 8.59 ppm σε CDCl_3 και η διπλή κορυφή στα 8.49 ppm σε $\text{DMSO-}d_6$, αποδόθηκαν στα πρωτόνια H-5/H-5'. Η τριπλή της διπλής κορυφή στα 7.56 ppm (CDCl_3), επίσης για δύο πρωτόνια, αποδόθηκε στα πρωτόνια H-7/H-7'. Τα ίδια πρωτόνια σε DMSO-

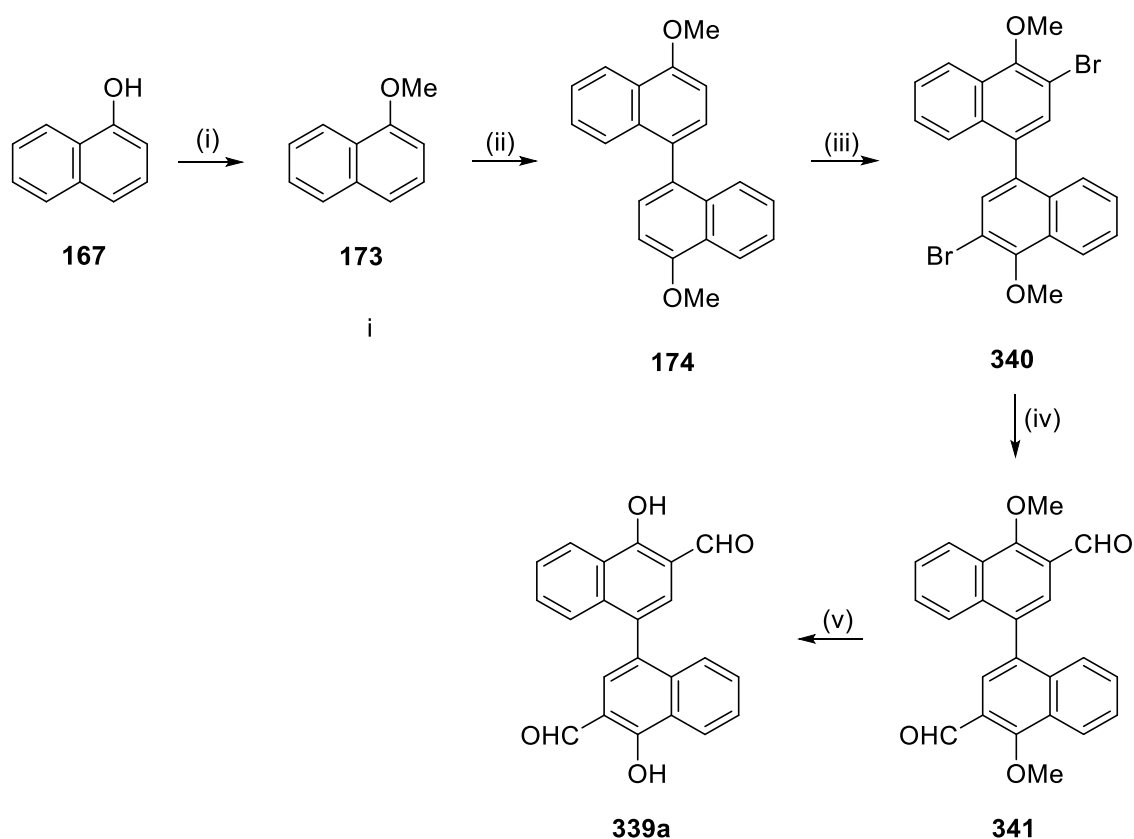
d_6 εμφανίστηκαν ως πολλαπλή κορυφή στα 7.66–7.53 ppm, για τέσσερα πρωτόνια. Επιπλέον, οι μονές κορυφές στα 7.67 ppm (CDCl_3) και 7.89 ppm ($\text{DMSO}-d_6$) αποδόθηκαν στα πρωτόνια H-2/H-2'. Τα πρωτόνια H-8/H-8' και H-6/H-6' είναι προστατευμένα λόγω του (+M) φαινομένου των γειτονικών υδροξύλιο ομάδων. Ως αποτέλεσμα, στο CDCl_3 , μια τριπλή της διπλής κορυφή στα 7.47 ppm αποδόθηκε στα δυο πρωτόνια H-6/H-6', ενώ σε $\text{DMSO}-d_6$ τα ίδια πρωτόνια εμφανίστηκαν στην κορυφή στα 7.66–7.53 ppm. Οι διπλές κορυφές στα 7.30 ppm (CDCl_3) και 7.24 ppm ($\text{DMSO}-d_6$), αντίστοιχα η καθεμία για δύο πρωτόνια, αποδόθηκαν στα H-8/H-8'. Η μονή κορυφή των μέθυλο ομάδων παρατηρήθηκε στα 2.70 ppm (CDCl_3) και 2.74 ppm ($\text{DMSO}-d_6$). Η κορυφή αυτή αντιστοιχούσε σε έξι πρωτόνια, λόγω της παρουσίας δύο ισοδύναμων μέθυλο ομάδων στο μόριο. Ξεκινώντας από την ένωση **167**, η **339b** συντέθηκε σε τρία βήματα με συνολική απόδοση 46%.



Εικόνα 23. Φασμα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **339b**.

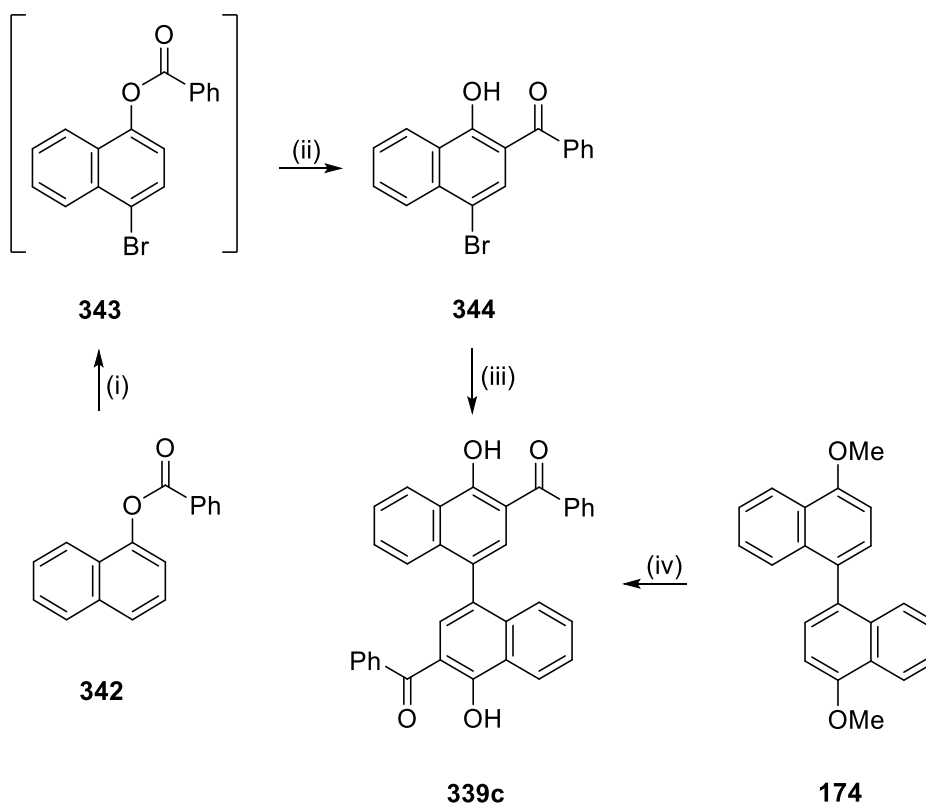
Με βάση τα προηγούμενα αποτελέσματα των συνεργατών του κ. Βαρβούνη για την αδυναμία απόκτησης των ενώσεων **339a,c**, κατά την διάρκεια της δικής μου έρευνας, στραφήκαμε σε νέα συνθετική προσέγγιση για την καθεμία. Το διναφθαλένιο **339a** συντέθηκε σε πέντε συνθετικά βήματα από την ένωση **167** (Σχήμα 65). Το 1-μεθοξynaφθαλίνιο **173**^[224], που παρασκευάστηκε με 92% απόδοση κατά την αντίδραση της ένωσης **167** με NaH σε THF και κατόπιν προσθήκης MeI, υποβλήθηκε σε οξειδωτική 4,4'-σύζευξη με TiCl_4 σε νιτρομεθάνιο στους 0 °C προς το 4,4'-διμεθοξυ-

1,1'-διναφθαλίνιο **174** με 92% απόδοση. Στη βιβλιογραφία^[131], η παρασκευή της **174** από την **173** έγινε με PIFA και $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ σε DCM στους -40°C με ελαφρώς καλύτερη απόδοση. Η ένωση **174** υπέστη εκλεκτική βρωμίωση με Br_2 σε DCM στους 0°C και το 3,3'-διβρωμοπαράγωγο **340** (89%) υπέστη φορμυλίωση με $n\text{-BuLi}$ σε άνυδρο THF στους -78°C και DMF, αποδίδοντας την [1,1'-διναφθαλινό]-3,3'-δικαρβαλδεΰδη **341** με 85% απόδοση. Η τελευταία ένωση απομεθυλιώθηκε ομαλά με BBr_3 σε DCM προς το διναφθαλένιο **339a** με 88% απόδοση, ακολουθώντας ουσιαστικά τη μέθοδο McOmie και West^[225]. Η πορεία αυτή των 5 βημάτων έδωσε τη ένωση **339a** από την **167** με συνολική απόδοση 56%. Η αλδεΰδη **339a** ταυτοποιήθηκε πλήρως με ^1H και ^{13}C NMR (CDCl_3) και HRMS. Στο φάσμα ^1H NMR (CDCl_3) η χαρακτηριστική μονή κορυφή του πρωτονίου της CHO ομάδας βρέθηκε στα 10.03 ppm, ενώ στο φάσμα ^{13}C NMR (CDCl_3) οι κορυφές αντιστοιχούσαν σε 22C, όπως αναμενόταν.



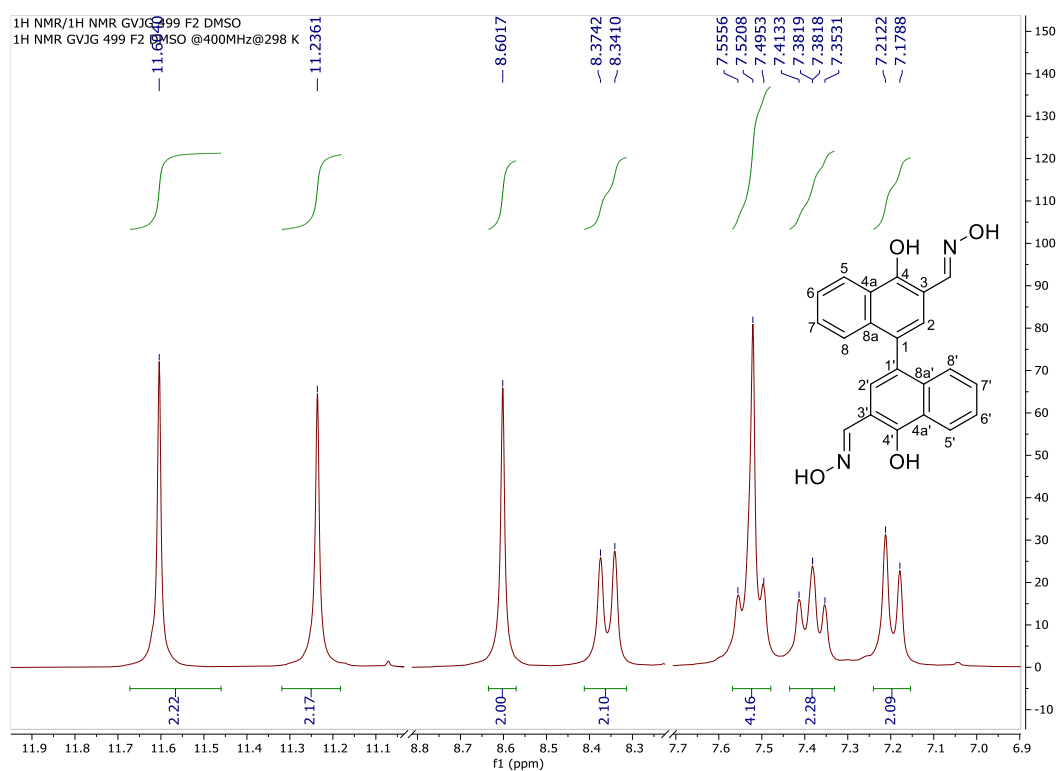
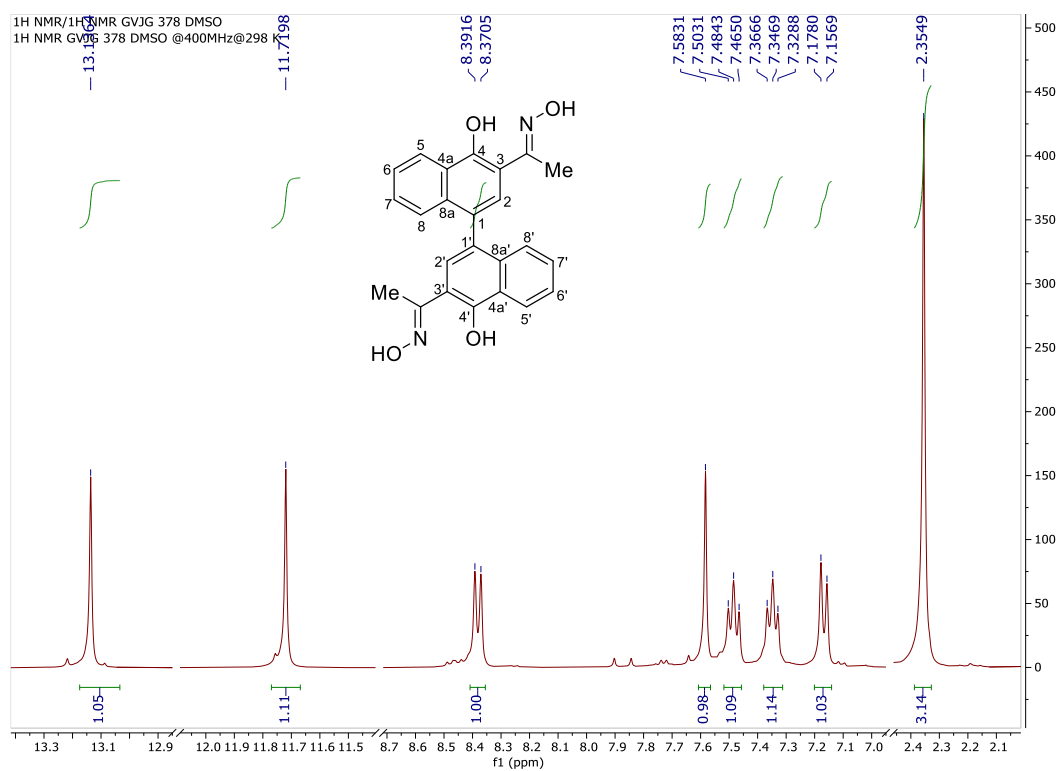
Σχήμα 65. Σύνθεση της ένωσης **339a** (i) MeI, NaH, THF; (ii) TiCl_4 , MeNO_2 , 0°C , θ.δ.; (iii) Br_2 , DCM, 0°C , θ.δ.; (iv) **1** $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , **2** DMF, θ.δ.; (v) BBr_3 , DCM, -78°C , θ.δ..

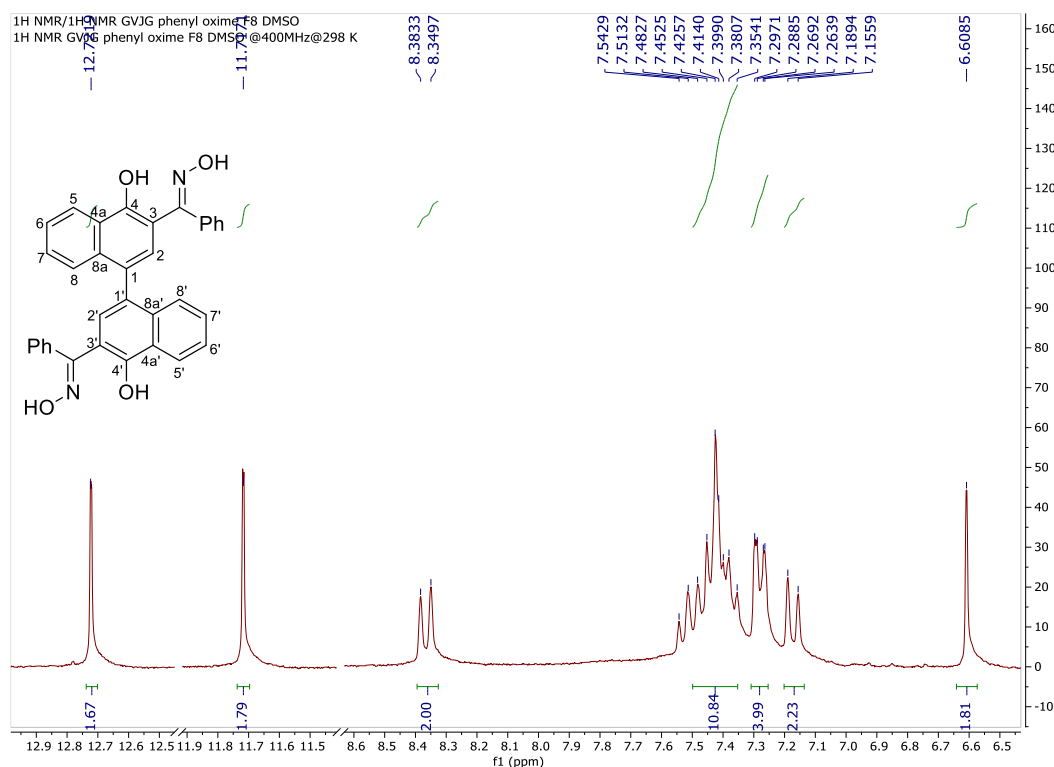
Δύο συνθετικές πορείες σχεδιάστηκαν για τη σύνθεση της ένωσης **339c** (Σχήμα 66). Ο εστέρας **342** υπέστη βρωμίωση με Br₂ σε DCM προς το 4-βρωμο ενδιάμεσο **343**, το οποίο στη συνέχεια υποβλήθηκε σε αναδιάταξη Fries με AlCl₃ ως καταλύτη, σε μίγμα 1:1 DCM/MeNO₂, δίνοντας την κετόνη **344** με 54% απόδοση. Υπό συνθήκες αντίδρασης Ullmann, η ένωση **344** συζεύχθηκε οξειδωτικά για να δώσει τη 3,3'-δικετόνη **339c**, με απόδοση 48%. Εναλλακτικά, η **339c** συντέθηκε μέσω αντίδρασης Friedel–Crafts του διναφθαλινίου **174** με βενζόυλο χλωρίδιο, παρουσία περίσσειας AlCl₃, με το συγκεκριμένο οξύ κατά Lewis να φαίνεται ότι συμμετέχει και στο στάδιο της απομεθυλίωσης. Η αντίδραση προχώρησε ομαλά, σε ένα δοχείο, και έδωσε την ένωση **339c** με 66% απόδοση. Έτσι, η δικετόνη **339c** συντέθηκε είτε από την ένωση **174** σε 3 βήματα, είτε από την ένωση **174** σε 2 βήματα, με συνολική απόδοση 26% και 66%, αντίστοιχα. Η ένωση **339c** ταυτοποιήθηκε πλήρως με ¹H και ¹³C NMR (CDCl₃) και HRMS. Στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) η μονή κορυφή του πρωτονίου της OH ομάδας βρέθηκε στα 14.03 ppm, ενώ στο φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) οι κορυφές αντιστοιχούσαν σε 34C, όπως αναμενόταν. Στις πρωτότυπες αυτές αντιδράσεις, προτείνουμε ότι η ένωση **343** ήταν το μόνο σχετικό, μη απομονώσιμο, βρωμιωμένο ενδιάμεσο που υπέστη αναδιάταξη Fries προς την **344**, ενώ στην μετατροπή ενός σταδίου της ένωσης **174** προς την **339c**, η ακριβής ακολουθία των σταδίων Friedel–Crafts και απομεθυλίωσης είναι άγνωστη. Οι Dannley και Grippin συνέθεσαν την ένωση **343** με θερμική αποσύνθεση του βενζόυλο υπεροξειδίου παρουσία 1-βρωμοναφθαλινίου^[226].



Σχήμα 66. Σύνθεση της ένωσης **339c** (i) Br_2 , DCM, 0°C ; (ii) AlCl_3 , MeNO_2 , DCM, βρασμός; (iii) Cu^0 , DMF, 150°C ; (iv) PhCOCl , AlCl_3 , DCM, 0°C , βρασμός.

Οι ενώσεις **339a,b,c** μετατράπηκαν στις αντίστοιχες [1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-διοξίμες **345a,b,c** με θέρμανση σε *i*-PrOH με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη και Na_2CO_3 . Οι διοξίμες **345a,b,c** απομονώθηκαν με αποδόσεις 86%, 87% και 82%, αντίστοιχα (Σχήμα 67). Οι χημικές μετατοπίσεις στα φάσματα ^1H NMR των οξιμών **345a,b,c** σε $\text{DMSO}-d_6$ (Εικόνες 24, 25, 26) είναι παρόμοιες μεταξύ τους και επίσης με εκείνες της κετόνης **339b** (σε CDCl_3).

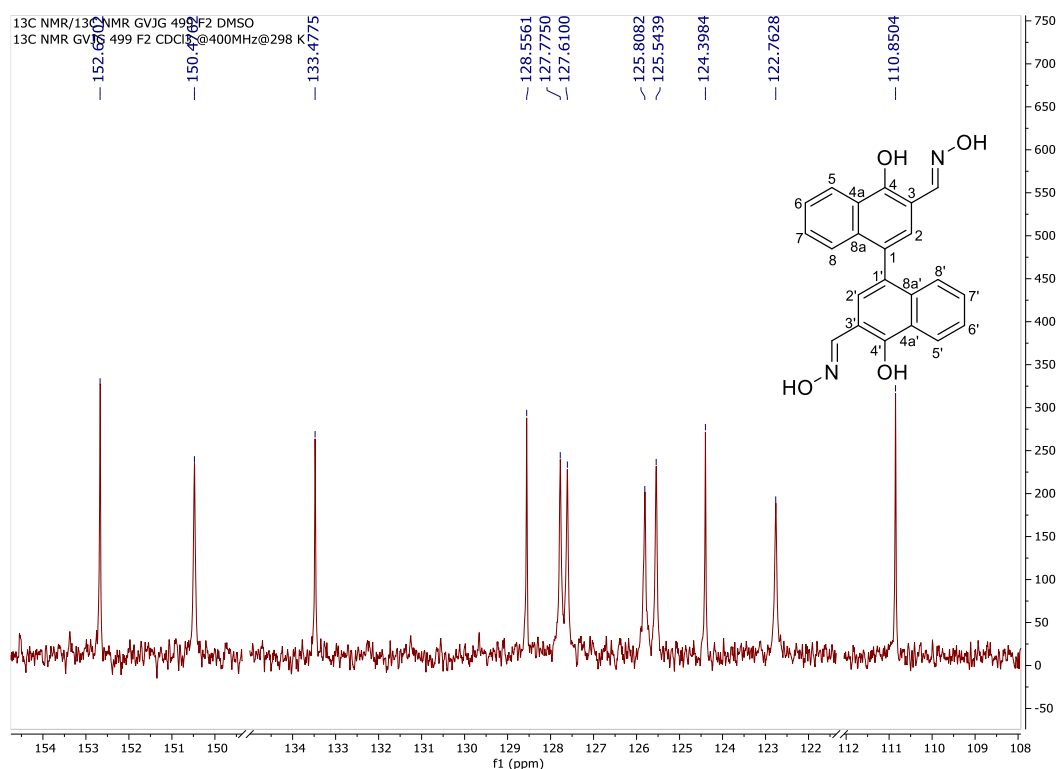
Εικόνα 24. Φάσμα ¹H NMR (DMSO-*d*₆), της ένωσης **345a**.Εικόνα 25. Φάσμα ¹H NMR (DMSO-*d*₆), της ένωσης **345b**.

Εικόνα 26. Φάσμα ¹H NMR (DMSO-*d*₆), της ένωσης **345c**.

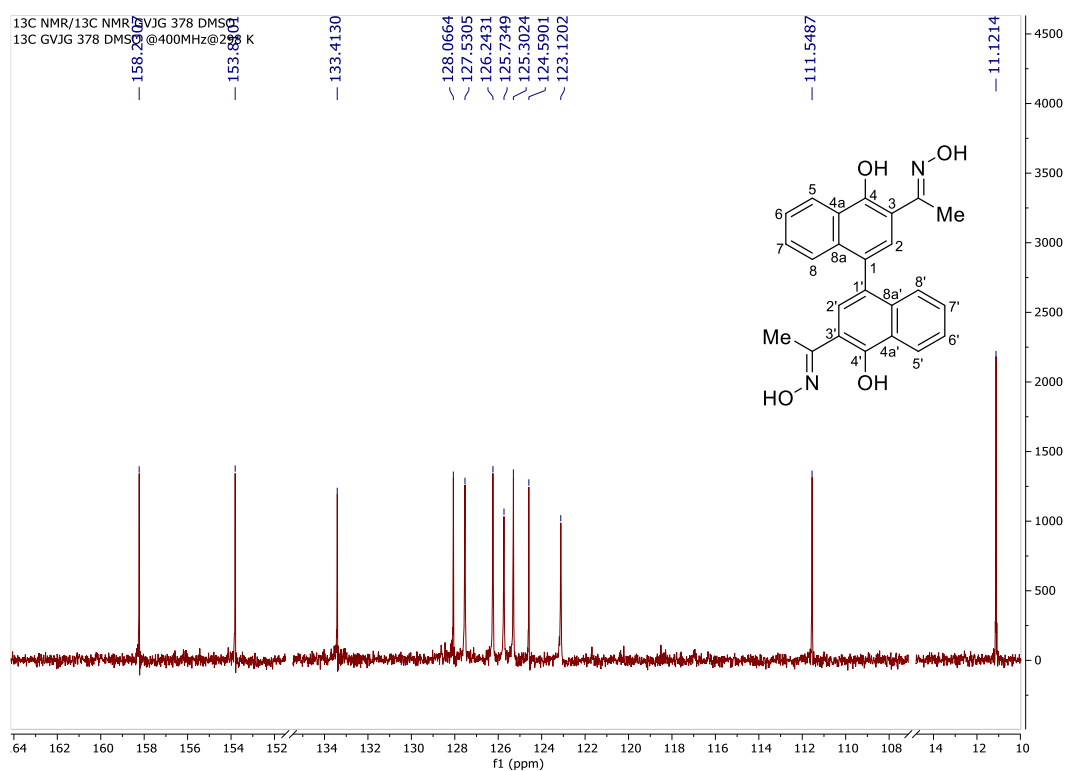
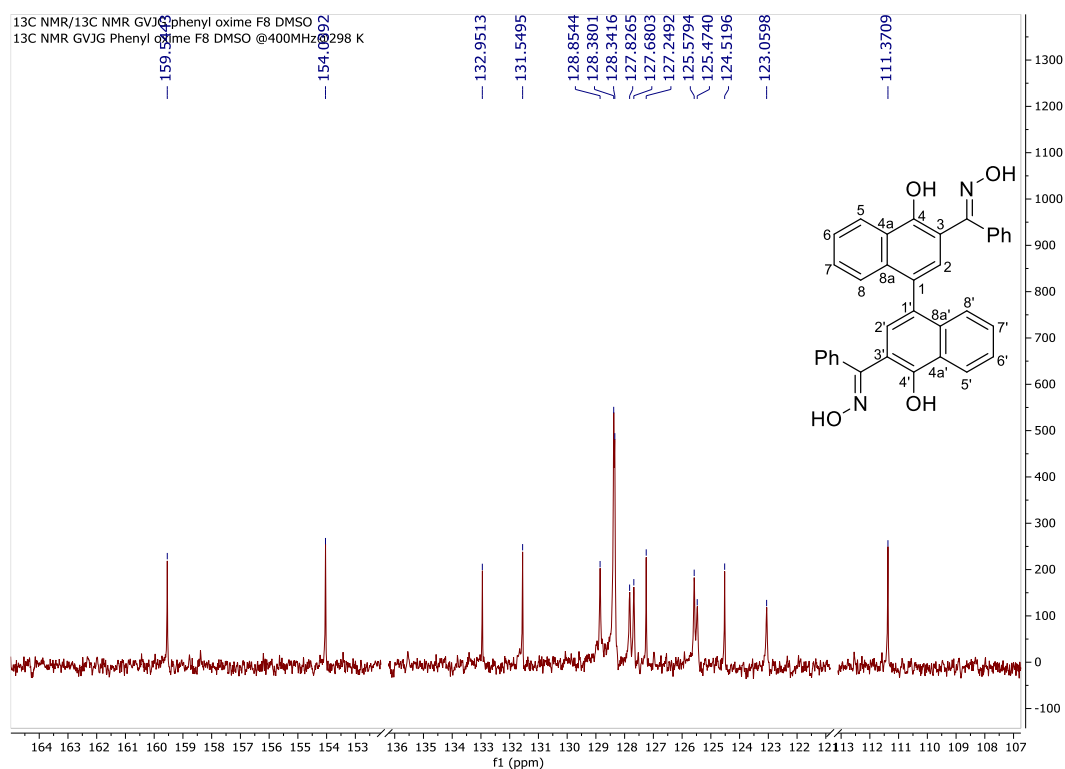
Στις οξίμες **345a,b,c**, οι πλέον αποπροστατευμένες κορυφές αντιστοιχούν στα πρωτόνια των υδροξυλίων των οξιμών, τα οποία εμφανίζονται ως απλές κορυφές στα 11.60, 13.14 και 12.72 ppm, αντίστοιχα. Τα δύο ναφθολικά πρωτόνια των υδροξυλίων στις θέσεις 4,4' εμφανίζονται επίσης ως απλές κορυφές, στα 11.24 ppm για την **345a** και στα 11.72 ppm για τις **345b** και **345c**. Συγκριτικά, τα αντίστοιχα πρωτόνια υδροξυλίου στη δικετόνη **339b** είναι πιο αποπροστατευμένα στα 14.20 ppm. Η διαφορά αυτή υποδεικνύει ότι ο αναμενόμενος ισχυρότερος ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου στην **345b** είναι εντονότερος από ό,τι στις διοξίμες **345a,c**. Τα πιο αποπροστατευμένα αρωματικά πρωτόνια H-5/H-5' στις **345a,b,c** εμφανίζονται στα 8.36, 8.38 και 8.37 ppm, αντίστοιχα, ελαφρώς προς υψηλότερα πεδία από τα αντίστοιχα πρωτόνια στα 8.49 ppm της **339b**. Τα πρωτόνια H-2/H-2' της **345a** εμφανίστηκαν ως πολλαπλές κορυφές (ολοκλήρωση για τέσσερα πρωτόνια) στα 7.58–7.48 ppm, ενώ τα πρωτόνια H-7/H-7' εμφανίστηκαν στα υψηλότερα πεδία της ίδιας πολλαπλότητας. Στην **345b**, οι κορυφές για τα H-2/H-2' και H-7/H-7' εμφανίζονται στα 7.58 και 7.48 ppm, αντίστοιχα. Η **345c** δίνει πολλαπλές κορυφές στα 7.54–7.16 ppm (ολοκλήρωση για δεκαέξι πρωτόνια), ενώ η μονή κορυφή στα 6.61 ppm αποδόθηκε στα H-2/H-2'. Τα H-6/H-6' των **345a** και **345b** αντιστοιχούν στα 7.38 και 7.35 ppm, αντίστοιχα, ενώ στην **345c** τα πρωτόνια αυτά αποτελούν μέρος πολλαπλής κορυφής στα 7.45–7.16 ppm. Στην **345a** τα H-8/H-8' αντιστοιχούν στα 7.20 ppm, ενώ στις ενώσεις **345b** και **345c** στα 7.17 ppm. Στην **345a** το ιμινικό πρωτόνιο εμφανίζεται ως μονή κορυφή στα 8.60 ppm (δύο πρωτόνια συνολικά), στη **345b** η μέθυλο ομάδα εμφανίζεται ως μονή κορυφή στα 2.35

ppm (έξι πρωτόνια) και στην **345c** τα φαινυλικά πρωτόνια εμφανίζονται ως πολλαπλές κορυφές στην περιοχή 7.54–7.35 ppm (δέκα πρωτόνια).

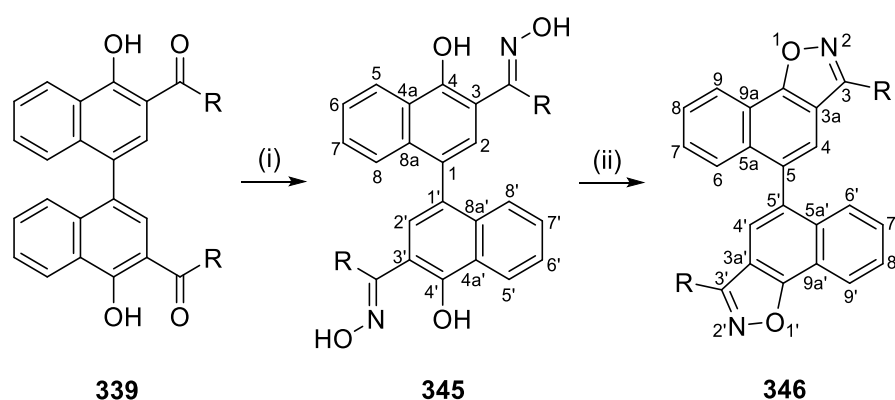
Τα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων **345a,b,c** (Εικόνες **27**, **28**, **29**) σε $\text{DMSO}-d_6$ έδειξαν 11, 12 και 15 κορυφές, αντίστοιχα, που αντιστοιχούσαν σε 22, 24 και 34 άτομα άνθρακα. Καθεμία από τις 13 κορυφές της **345c** αντιστοιχούσε σε δύο ισοδύναμα άτομα άνθρακα, ενώ δύο ακόμη σήματα στα 128.38 ppm και 128.34 ppm περιείχαν από ζεύγος δύο ισοδύναμων ατόμων άνθρακα το καθένα, ανεβάζοντας το συνολικό πλήθος στα 34, όπως αναμενόταν. Τα φάσματα HRMS με ESI και EI επιβεβαίωσαν τους αναμενόμενους μοριακούς τύπους και μοριακά ιόντα των **345a,b,c**.



Εικόνα 27. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **345a**.

Εικόνα 28. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **345b**.Εικόνα 29. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **345c**.

Στο τελικό βήμα, η κυκλοαφυδάτωση των **345a,b,c** με χρήση Ph_3P και DDQ σε DCM, κατ' αναλογία με τη μετατροπή *o*-υδροξυαρυλικών αλδοξιμών και κετοξιμών σε 1,2-βενζο[*d*]ισοξαζόλια και 3-μεθυλο(ή φαινυλο)ναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλια^[227], παρήγαγε τα 5,5'-δυναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλια **346a,b,c** με αποδόσεις 76%, 82% και 80%, αντίστοιχα (Σχήμα 67). Το σύστημα δακτυλίων του 5,5'-δυναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου, μαζί με τα ισομερή συστήματα δακτυλίων των 5,5'-δυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίων, 5,5'-δυναφθο[2,1-*d*]οξαζολίων και 5,5'-δυναφθο[1,2-*d*]οξαζολίων, είναι μέχρι στιγμής άγνωστα στη βιβλιογραφία.

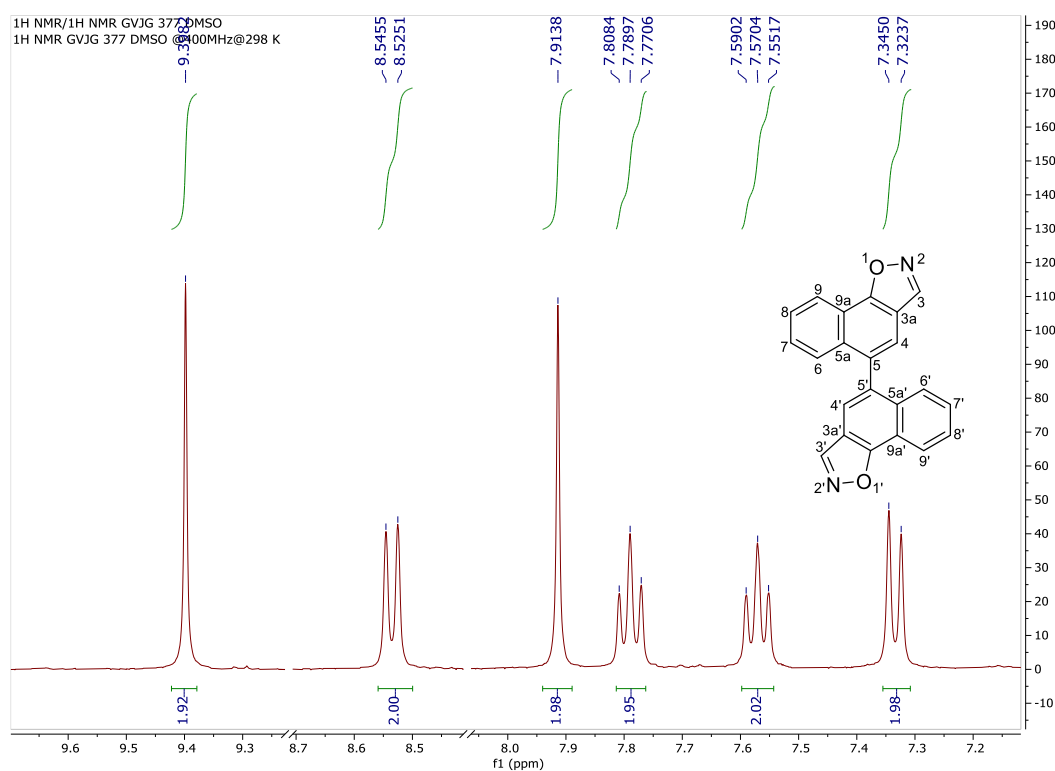
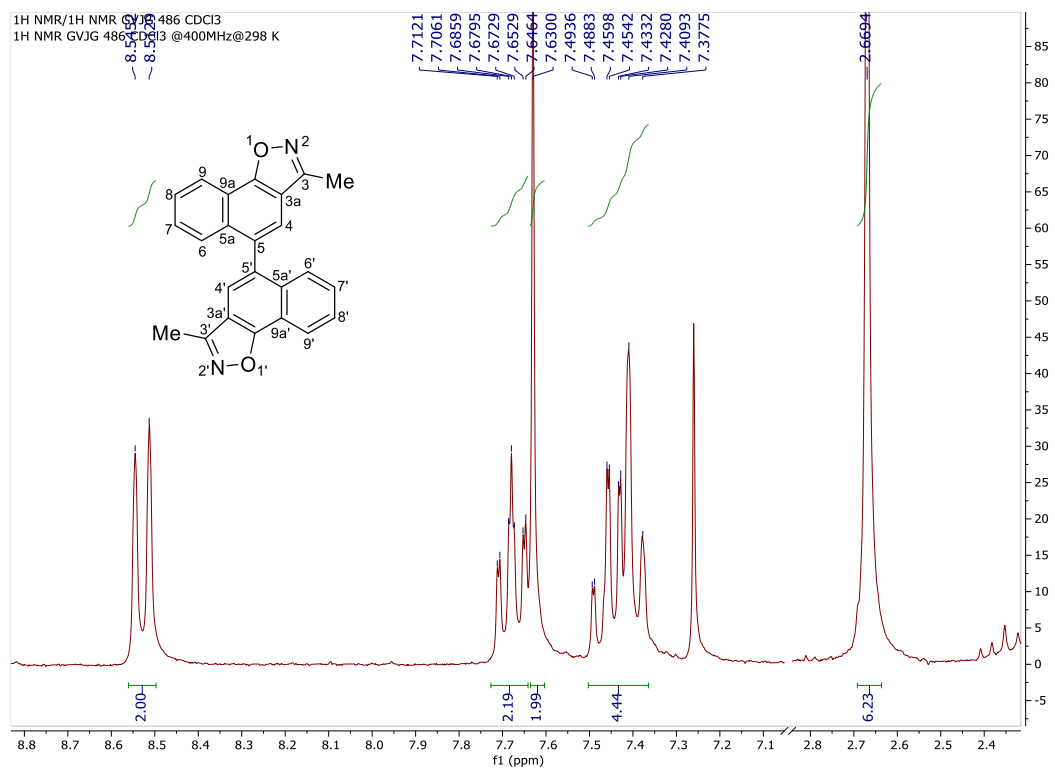


(a) R= H, (b) R= Me, (c) R= Ph

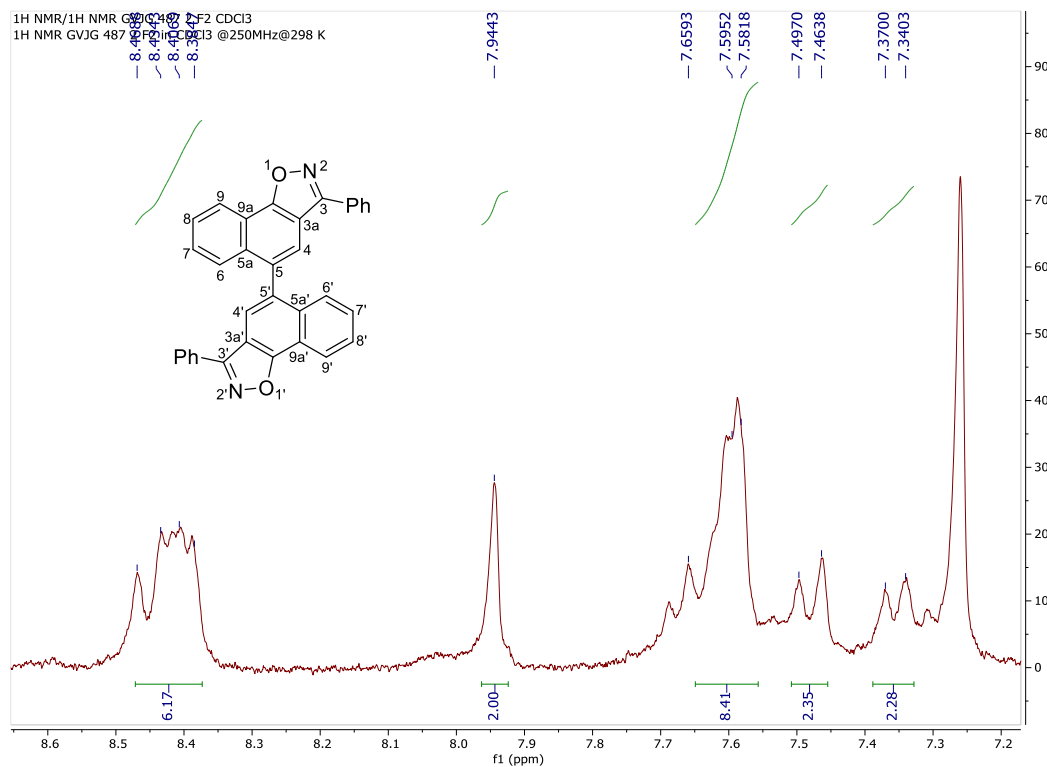
Σχήμα 67. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , IPA, βρασμός; (ii) Ph_3P , DDQ, DCM, θ.δ.

Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **346a** (Εικόνα 30), σε $\text{DMSO}-d_6$, η μονή κορυφή στα 9.40 ppm αποδόθηκε στα δύο ιμινικά πρωτόνια H-3/H-3'. Συνολικά δέκα αρωματικά πρωτόνια παρατηρήθηκαν στην αρωματική περιοχή (8.54–7.32 ppm), μεταξύ των οποίων δύο πρωτόνια βρίσκονται ως μονή κορυφή στα 7.91 ppm και αποδόθηκαν στα H-4/H-4'.

Για την ένωση **346b** σε CDCl_3 (Εικόνα 31), η αρωματική περιοχή εμφανίστηκε μεταξύ 8.54–7.38 ppm, επίσης με δέκα αρωματικά πρωτόνια. Δύο εξ αυτών, στα 7.63 ppm, ταυτοποιήθηκαν ως H-4/H-4'. Μια χαρακτηριστική μονή κορυφή στα 2.67 ppm αποδόθηκε στις δύο ισοδύναμες μέθυλο ομάδες.

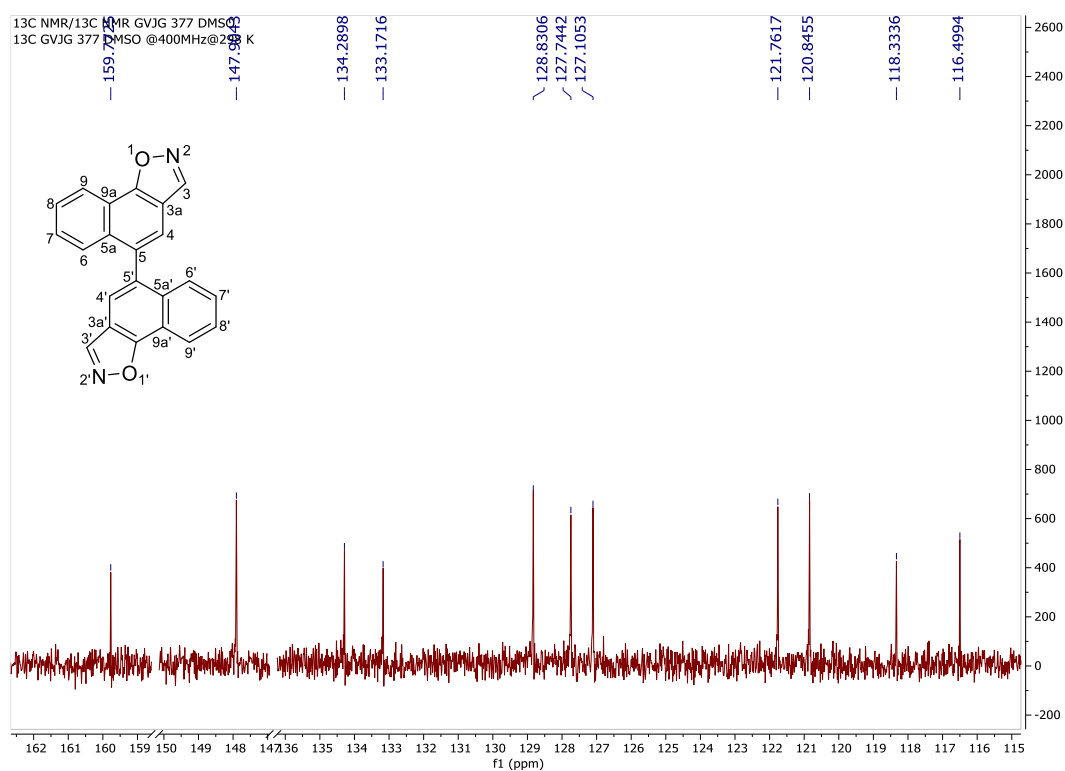
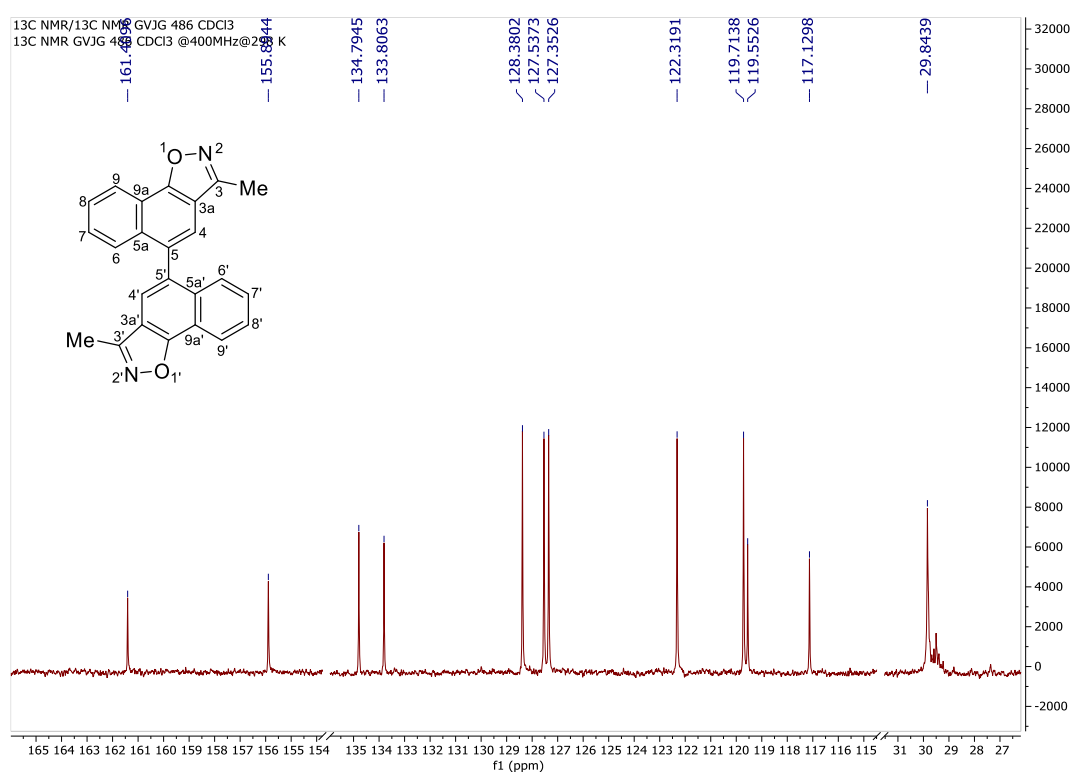
Εικόνα 30. Φάσμα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **346a**.Εικόνα 31. Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3), της ένωσης **346b**.

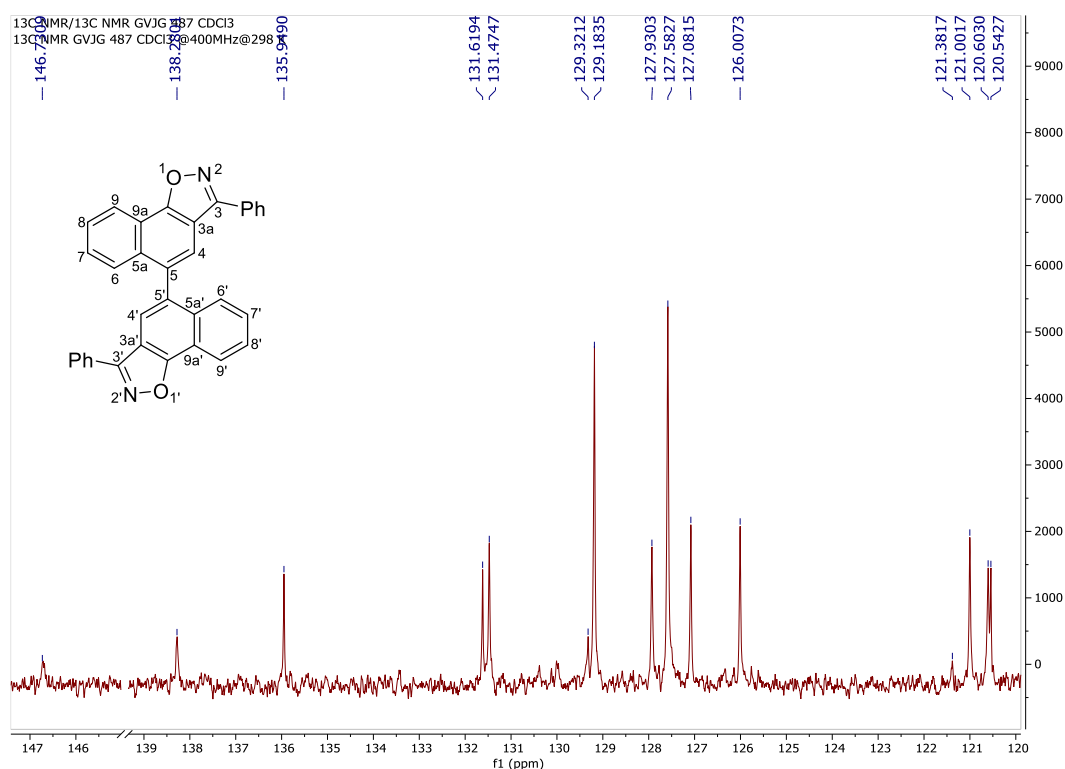
Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **346c**, επίσης σε CDCl_3 (Εικόνα **32**), η αρωματική περιοχή εκτεινόταν στα 8.47–7.34 ppm, με σύνολο είκοσι αρωματικά πρωτόνια. Δύο πρωτόνια της μονής κορυφής στα 7.94 ppm αποδόθηκαν στα H-4/H-4'.



Εικόνα 32. Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3), της ένωσης **346c**.

Στα αντίστοιχα φάσματα ^{13}C NMR των ενώσεων **346a,b,c** (Εικόνες **33**, **34**, **35**) παρατηρήθηκαν συνολικά 11, 12 και 17 σήματα, αντίστοιχα, που αντιστοιχούν σε 22, 24 και 34 άτομα άνθρακα. Στο φάσμα της **346c**, οι κορυφές στα 129.18 ppm και 127.58 ppm αντιπροσώπευαν ζεύγος δύο ισοδύναμων ατόμων άνθρακα το καθένα. Τα φάσματα HRMS με ESI επιβεβαίωσαν περαιτέρω τους αναμενόμενους μοριακούς τύπους των **346a,b,c**.

Εικόνα 33. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$), της ένωσης **346a**.Εικόνα 34. Φάσμα ^{13}C NMR (CDCl_3), της ένωσης **346b**.



Εικόνα 35. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃), της ένωσης **346c**.

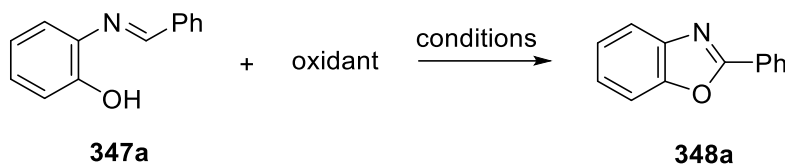
Συνοψίζοντας, η 1-ναφθαλενεδιόλη **167** χρησιμοποιήθηκε ως αρχική ένωση και, κατόπιν κατάλληλων τροποποιήσεων, υποβλήθηκε σε συνθετικά πρωτόκολλα όπως η σύζευξη Ullmann, η οξείδωση Baeyer–Villiger, η ακυλίωση Friedel–Crafts, η αναδιάταξη Fries και η αντίδραση λιθίωσης-ακυλίωσης, για την παρασκευή [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διολών, 4,4'-διαλκοξυ-[1,1'-διναφθαλινίων] και 4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-δικαρβονυλικών παραγώγων **339a,b,c**. Και τα τρία δικαρβονυλικά παράγωγα μετατράπηκαν στις αντίστοιχες διοξίμες τους **345a,b,c**. Οι τελευταίες κυκλοαφυδατώθηκαν για να δώσουν το πρώτο παράδειγμα του μητρικού συστήματος δακτυλίων 5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου **346a** και δύο από τα νέα παράγωγά του: 3,3'-διμεθυλο-5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου **346b** και 3,3'-διφαινυλο-5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζολίου **346c**.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας έχουν δημοσιευθεί στο περιοδικό *European Journal of Organic Chemistry*^[228].

2.4 Μία αποδοτική σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[d]οξαζολίων μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης φαινολικών αζωμεθινών με τη μεσολάβηση του PIFA.

Ο κ. Βαρβούνης και οι συνεργάτες του, σε προηγούμενη εργασία τους, ανέφεραν τη σύνθεση της (E)-2-(βενζυλιδεναμινο)φαινόλης **347a** μέσω συμπύκνωσης της 2-αμινοφαινόλης **349** με τη βενζαλδεΰδη **350a**, καθώς και την οξειδωτική της κυκλοποίηση προς την 2-φαινυλοβενζο[d]οξαζόλη **348a** (Πίνακας 4)^[77]. Αρχικά, η αντίδραση επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας PIDA (1.1 ισοδύναμα) ως οξειδωτικό σε MeCN και MeOH, σε θερμοκρασία δωματίου, αποδίδοντας την ένωση **348a** με αποδόσεις 74% και 75%, αντίστοιχα (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 1 και 2). Στη βιβλιογραφία^[77] αναφέρεται απόδοση 83% και για τους δύο διαλύτες. Στη συνέχεια, εξετάστηκε η αντικατάσταση του PIDA με PIFA (1.1 ισοδύναμα) σε MeCN και MeOH, υπό τις ίδιες συνθήκες (22 °C, 1 h), όπου παρατηρήθηκε διαφοροποίηση της απόδοσης ανάλογα με τον διαλύτη, με την MeOH (84%) να υπερέχει του MeCN (67%) (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 3 και 4). Ακολούθως, διερευνήθηκε η επίδραση της θερμοκρασίας κατά την προσθήκη, εφαρμόζοντας χαμηλή θερμοκρασία έως και θερμοκρασία δωματίου (0–22 °C) κατά τις οποίες παρατηρήθηκε η ολοκλήρωση της αντίδρασης σε μικρότερο χρόνο (0.5 h), όπου και σημειώθηκε περαιτέρω βελτίωση της απόδοσης τόσο σε MeCN όσο και σε MeOH (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 5 και 6).

Με βάση τα παραπάνω, στην συγκεκριμένη έρευνα, πραγματοποιήθηκε συστηματικός έλεγχος διαλυτών διατηρώντας σταθερά τα ισοδύναμα του PIFA και τις συνθήκες αντίδρασης (0–22 °C, 0.5 h). Η χρήση EtOAc, 1,4-διοξανίου και THF οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερες αποδόσεις (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 7–9), ενώ η διεξαγωγή της αντίδρασης σε DCM υπό τις ίδιες συνθήκες παρείχε την ένωση **348a** με άριστη απόδοση 95% (Πίνακας 4, Καταχώρηση 10), αναδεικνύοντας το DCM ως τον καταλληλότερο διαλύτη σε αυτές τις συνθήκες αντίδρασης. Ακολούθως, εξετάστηκε η επίδραση της ποσότητας του PIFA σε DCM, όπου η αύξηση των ισοδυνάμων του οξειδωτικού σε 1.5 και 2.0 οδήγησε σε μείωση της απόδοσης της ένωσης **348a** σε 79% και 75%, αντίστοιχα (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 11 και 12), υποδεικνύοντας ότι η χρήση 1.1 ισοδυνάμων είναι επαρκής και βέλτιστη. Τέλος, εξετάστηκε το σύστημα μ-oxo-PIFA (0.55 ισοδύναμα) ως εναλλακτικό οξειδωτικό μέσο υπό τις ίδιες συνθήκες, το οποίο σε DCM, MeCN και MeOH οδήγησε σε χαμηλότερες αποδόσεις (71%, 74% και 67%, αντίστοιχα), ενώ σε μίγμα MeCN/H₂O (2:1) η απόδοση μειώθηκε σημαντικά στο 31% (Πίνακας 4, Καταχωρήσεις 13–16). Συνεπώς, οι συνθήκες της Καταχώρησης 10 επιλέχθηκαν ως οι βέλτιστες και εφαρμόστηκαν στη συνέχεια για τη σύνθεση αναλόγων ενώσεων.



	Οξειδωτικό (ισοδύναμα)	Διαλύτης	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (h)	Απόδοση (%) ^[a]
1	PIDA (1.1)	MeCN	22	1	74
2	PIDA (1.1)	MeOH	22	1	75
3	PIFA (1.1)	MeCN	22	1	67
4	PIFA (1.1)	MeOH	22	1	84
5	PIFA (1.1)	MeCN	0-22	0.5	80
6	PIFA (1.1)	MeOH	0-22	0.5	89
7	PIFA (1.1)	EtOAc	0-22	0.5	48
8	PIFA (1.1)	1,4-Διοξάνιο	0-22	0.5	46
9	PIFA (1.1)	THF	0-22	0.5	53
10	PIFA (1.1)	DCM	0-22	0.5	95
11	PIFA (2.0)	DCM	0-22	0.5	75
12	PIFA (1.5)	DCM	0-22	0.5	79
13	μ-oxo PIFA (0.55)	DCM	0-22	0.5	71
14	μ-oxo PIFA (0.55)	MeCN	0-22	0.5	74
15	μ-oxo PIFA (0.55)	MeOH	0-22	0.5	67
16	μ-oxo PIFA (0.55)	MeCN:H ₂ O (2:1)	0-22	0.5	31

Πίνακας 4. Βελτιστοποίηση συνθηκών αντίδρασης προς το βενζοξαζόλιο **348a**. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό των ενώσεων με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

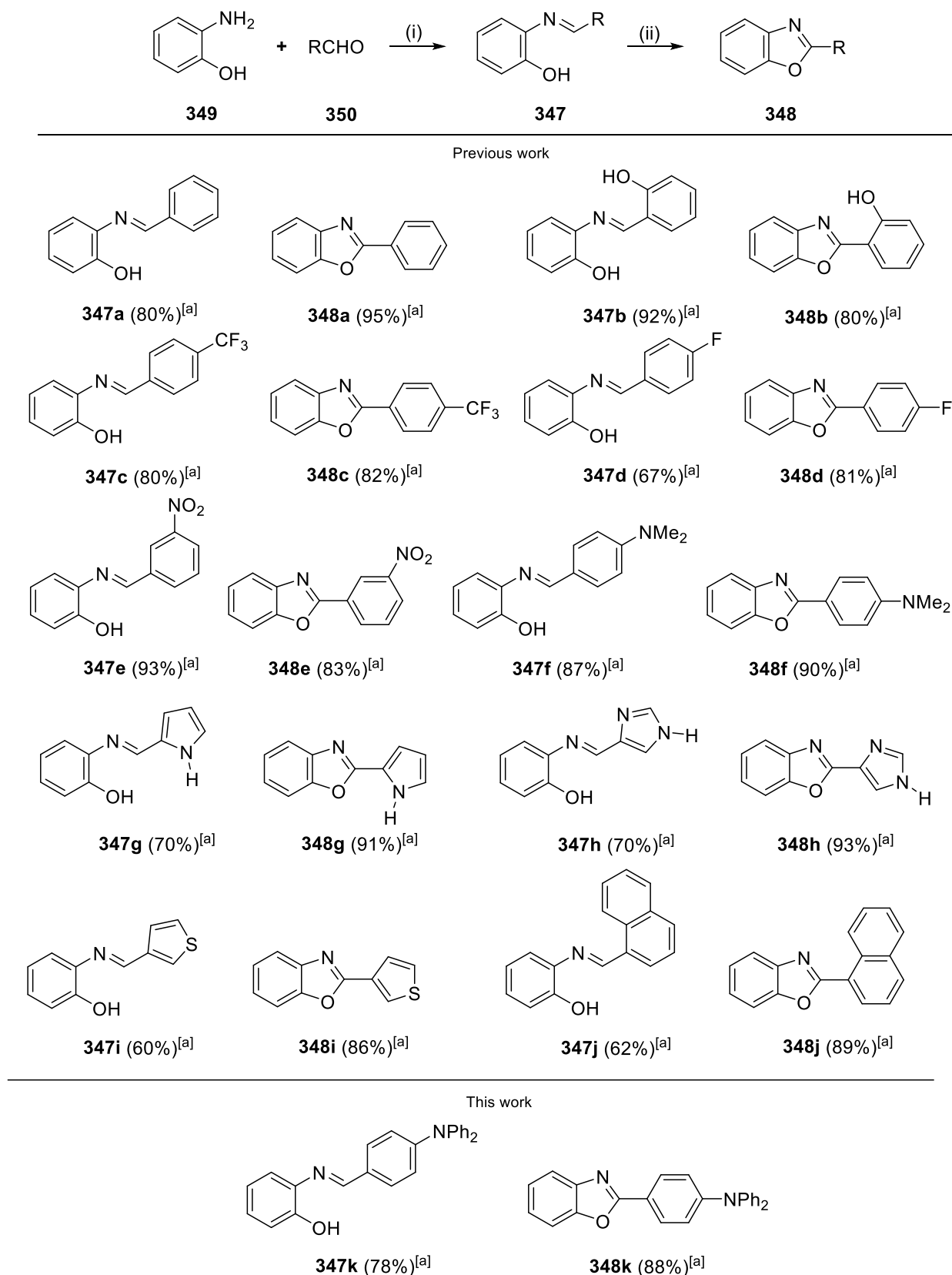
Οι συνεργάτες του κ. Βαρβούνη, ενθαρρυσμένοι από τη χρήση του PIFA στην υψηλής απόδοσης οξειδωτική κυκλοποίηση της **347a** προς την **348a**, προχώρησαν στη διερεύνηση του εύρους της αντίδρασης (Πίνακας 5). Η προετοιμασία των φαινολικών αζωμεθινών **347a-j** έγινε με συμπίκνωση της 2-αμινοφαινόλης **349** με τις αντίστοιχες αρωματικές αλδεϋδες: βενζαλδεϋδη **350a**, 2-υδροξυβενζαλδεϋδη **350b**, 4-(τριφθορομεθυλο)βενζαλδεϋδη **350c**, 4-φθοροβενζαλδεϋδη **350d**, 3-νιτροβενζαλδεϋδη **350e**, 4-(διμεθυλαμινο)βενζαλδεϋδη **350f**, 1*H*-πυρρολο-2-καρβαλδεϋδη **350g**, 1*H*-ιμιδαζολο-4-καρβαλδεϋδη **350h**, θειοφαινιο-3-καρβαλδεϋδη **350i** και 1-ναφθαλδεϋδη **350j**. Οι αποδόσεις των φαινολικών αζωμεθινών **347a-j** κυμάνθηκαν μεταξύ 60%–93%, μετά από

ανακρυστάλλωση είτε από IPA, είτε από μίγμα EtOAc/εξάνιο ή μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

Το εύρος της αντίδρασης διερευνήθηκε μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης των φαινολικών αζωμεθινών **347a–j** προς τα αντίστοιχα βενζο[*d*]οξαζόλια **348a–j** με 1.1 ισοδύναμα PIFA σε άνυδρο DCM από 0–22 °C, με αποδόσεις 80%–95% (Πίνακας 5). Όλες οι παραπάνω ενώσεις είναι γνωστές στην βιβλιογραφία^[69,78,79,229–233], αν και αρκετές δεν είναι πλήρως χαρακτηρισμένες, γεγονός το οποίο η προηγούμενη έρευνα του κ. Βαρβούνη και η παρούσα, διορθώνει. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το PIFA είναι συμβατό με ποικίλες λειτουργικές ομάδες και ετεροκυκλικούς δακτυλίους με πυρηνόφυλο χαρακτήρα.

Διαπιστώσαμε ότι αυτό το πρωτόκολλο (Πίνακας 5) επιδεικνύει υψηλή συμβατότητα υποστρώματος ως προς την αρωματική ή ετεροαρωματική αλδεΐδη από την οποία προέρχονται οι φαινολικές αζωμεθίνες. Αλδεΐδες με ομάδες δότες ηλεκτρονίων (Ph, 4-Me₂NC₆H₄, 1*H*-πυρρολ-2-υλο, 1*H*-ιμιδαζολ-4-υλο, θειοφαιν-3-υλο και ναφθαλένιο-1-υλο) έδωσαν αποδόσεις των βενζο[*d*]οξαζολίων στην περιοχή 86%–95%, ενώ αλδεΐδες με ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων (4-CF₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄) έδωσαν χαμηλότερες αποδόσεις, 81%–83%. Φαίνεται λοιπόν ότι το θετικό συζυγιακό φαινόμενο του αρωματικού/ετεροαρωματικού τμήματος της φαινολικής αζωμεθίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικό και πιθανώς υπεύθυνο για τις συγκριτικά υψηλότερες αποδόσεις των αντίστοιχων βενζο[*d*]οξαζολίων.

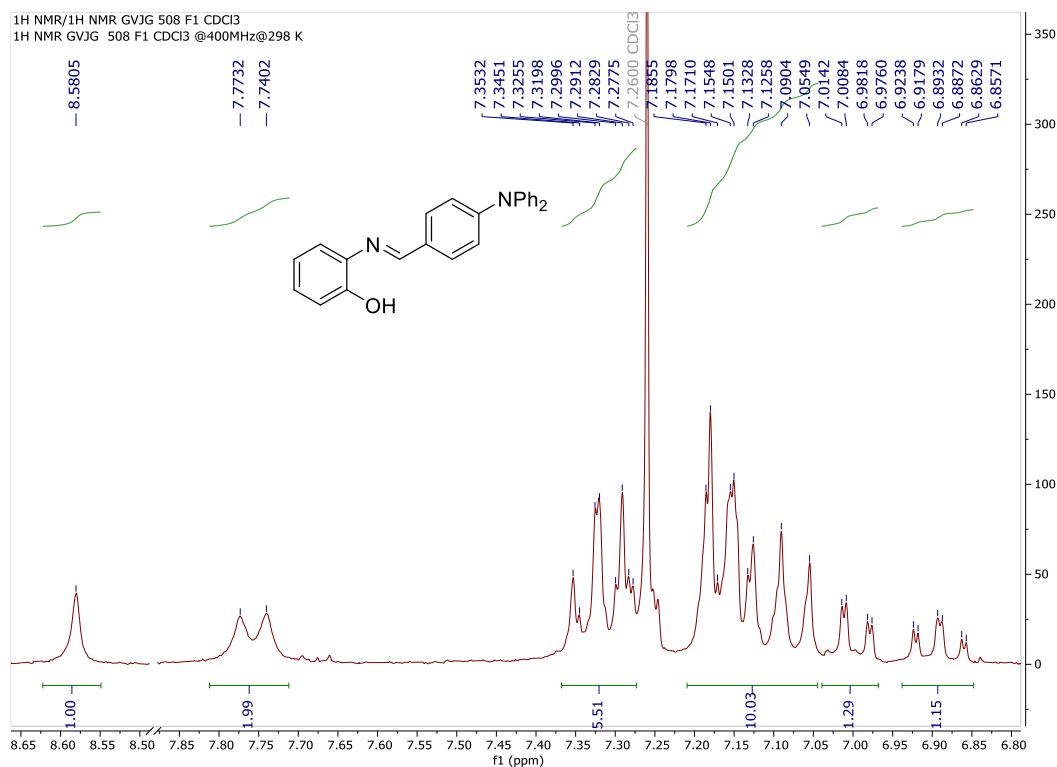
Επειδή όλα τα βενζοξαζόλια τα οποία είχαν ήδη συντεθεί από τους συνεργάτες του κ. Βαρβούνη ήταν γνωστά στην βιβλιογραφία, για την παρούσα έρευνα αποφασίστηκε η σύνθεση τουλάχιστον ενός νέου παραγώγου, από την ιμίνη **347k** στο βενζοξαζόλιο **348k**, με σκοπό την διεύρυνση του εύρους της συνθετικής μεθοδολογίας. Επίσης, για να αποδείξουμε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα και τη μεγάλη εφαρμοσιμότητα της παραπάνω μεθόδου, χρησιμοποιώντας τις προηγούμενες βέλτιστες συνθήκες για τον σχηματισμό των βενζοξαζολίων, αξιοποιήθηκαν υποστρώματα που φέρουν τόσο ομάδες δότες ηλεκτρονίων (Me, OMe) όσο και ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων (NO₂) στη θέση 4 της ανιλίνης.



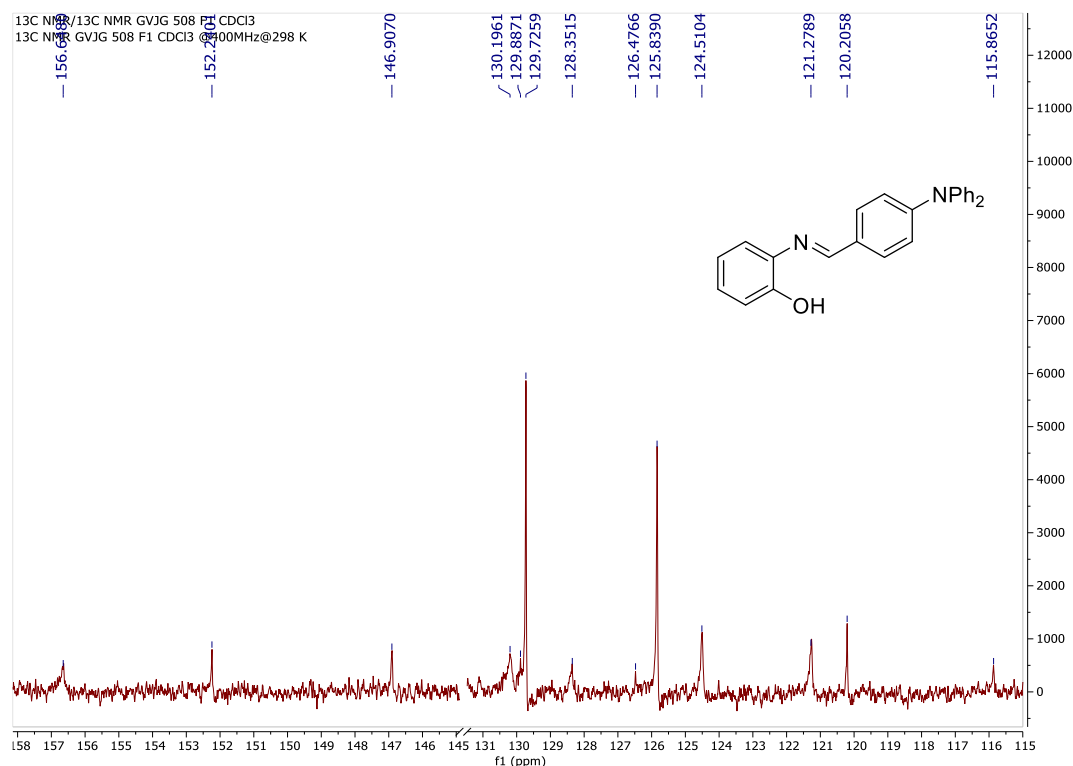
Πίνακας 5. Σύνθεση φαινολικών αζωμεθιδίων **347a-k** και εύρος της οξειδωτικής κυκλοποίησης προς τα οξαζόλια **348a-k** (i) MeOH, N₂, θ.δ. 24 ώρες, 50 °C 3 ώρες για την **347a**; *n*-BuOH, MeCO₂H, N₂, θ.δ., 15 λεπτά για την **347b**; MeOH, N₂, θ.δ., 24 ώρες για τις ενώσεις **347c-j**; DCM, Na₂SO₄, N₂, βρασμός, 18 ώρες για την **347k**; (ii) PIFA (1:1 ισοδύναμα), άνυδρο DCM, 0 °C-θ.δ., 30 λεπτά. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό των ενώσεων με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

Με βάση των παραπάνω πειραματικών συνθηκών πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της (*E*)-2-[(4-(διφαινυλαμινο)βενζυλιδινο)αμινο)]φαινόλης **347k** από 2-αμινοφαινόλη **349** και 4-διφαινυλαμινοβενζαλδεύδη **350k**, με καλή απόδοση (78%). Στην συνέχεια η μίνη **347k** υπέστη οξειδωτική κυκλοποίηση, με τις προαναφερθείσες βέλτιστες συνθήκες, προς το βενζοξαζόλιο **348k**, με απόδοση 88% (Πίνακας 5).

Οι ενώσεις **347k** και **348k** ήταν άγνωστες στην βιβλιογραφία και η δομή τους επιβεβαιώθηκε μέσω των φασμάτων ^1H και ^{13}C NMR (CDCl_3) και HRMS. Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **347k** σε CDCl_3 , η μονή κορυφή στα 8.58 ppm αποδόθηκε στο πρωτόνιο της ιμινικής ομάδας, ενώ στην αρωματική περιοχή, μεταξύ 7.77–6.86 ppm, βρέθηκαν 19 πρωτόνια που αντιστοιχούν στα 18 αρωματικά και το πρωτόνιο της OH ομάδας (Εικόνα 36). Στο φάσμα ^{13}C NMR της **347k** σε CDCl_3 υπήρχαν 13 κορυφές: 6 που αντιστοιχούσαν σε μεμονωμένα άτομα άνθρακα, 5 κορυφές που καθεμία περιείχε 2 ισοδύναμα άτομα άνθρακα, και 2 κορυφές που η καθεμία περιείχε 4 και 5 ισοδύναμα άτομα άνθρακα αντίστοιχα, δίνοντας συνολικά 25 άτομα άνθρακα, όπως αναμενόταν (Εικόνα 37). Το φάσμα HRMS (ESI) για την **347k**, επιβεβαίωσε το αναμενόμενο μοριακό ιόν στα $m/z = 365.1648$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, το οποίο υπολογίστηκε για $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ στα $m/z = 365.1648$.

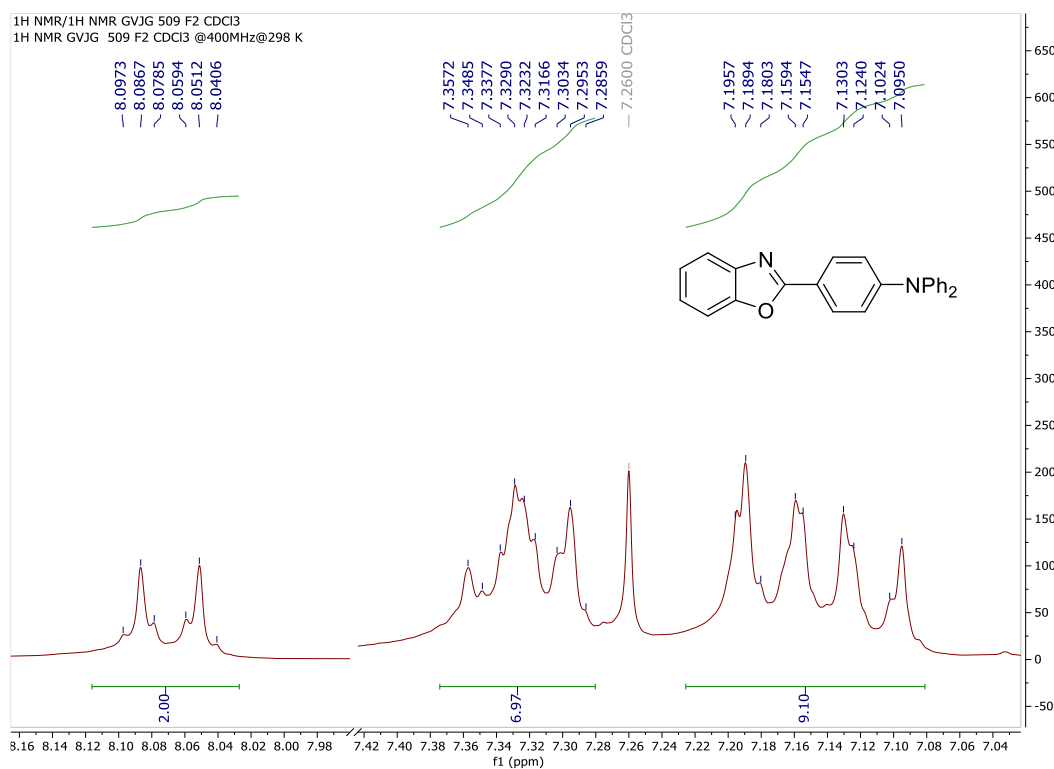
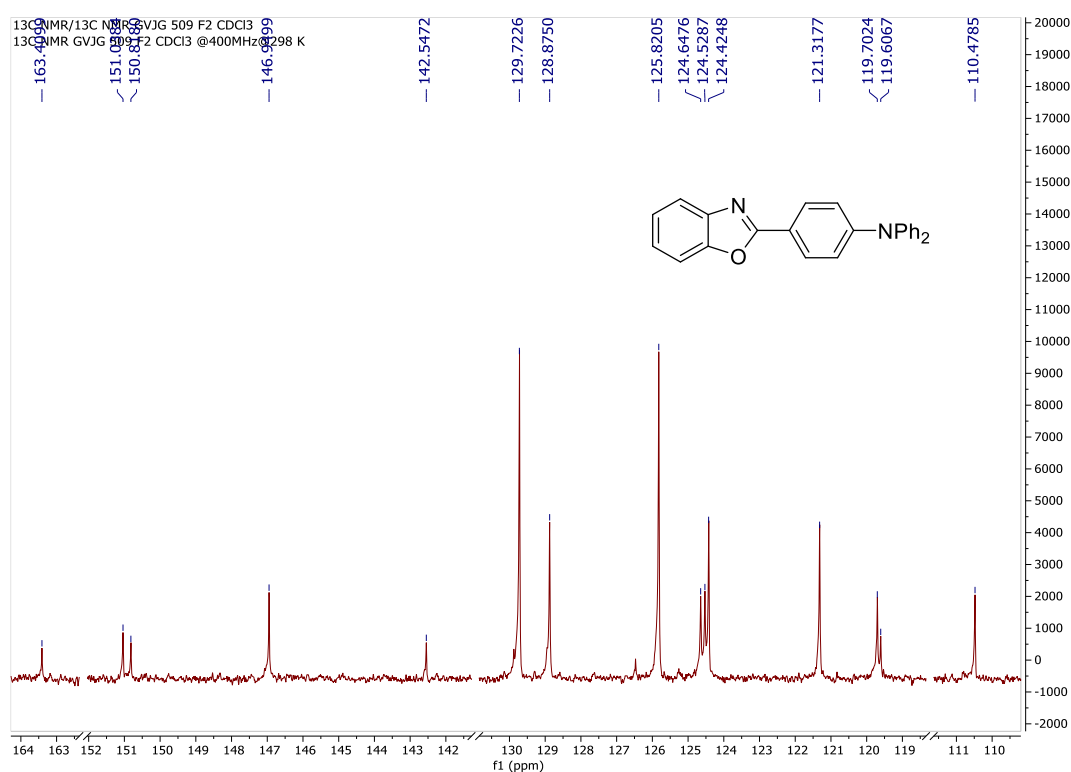


Εικόνα 36. Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3) της ένωσης **347k**.

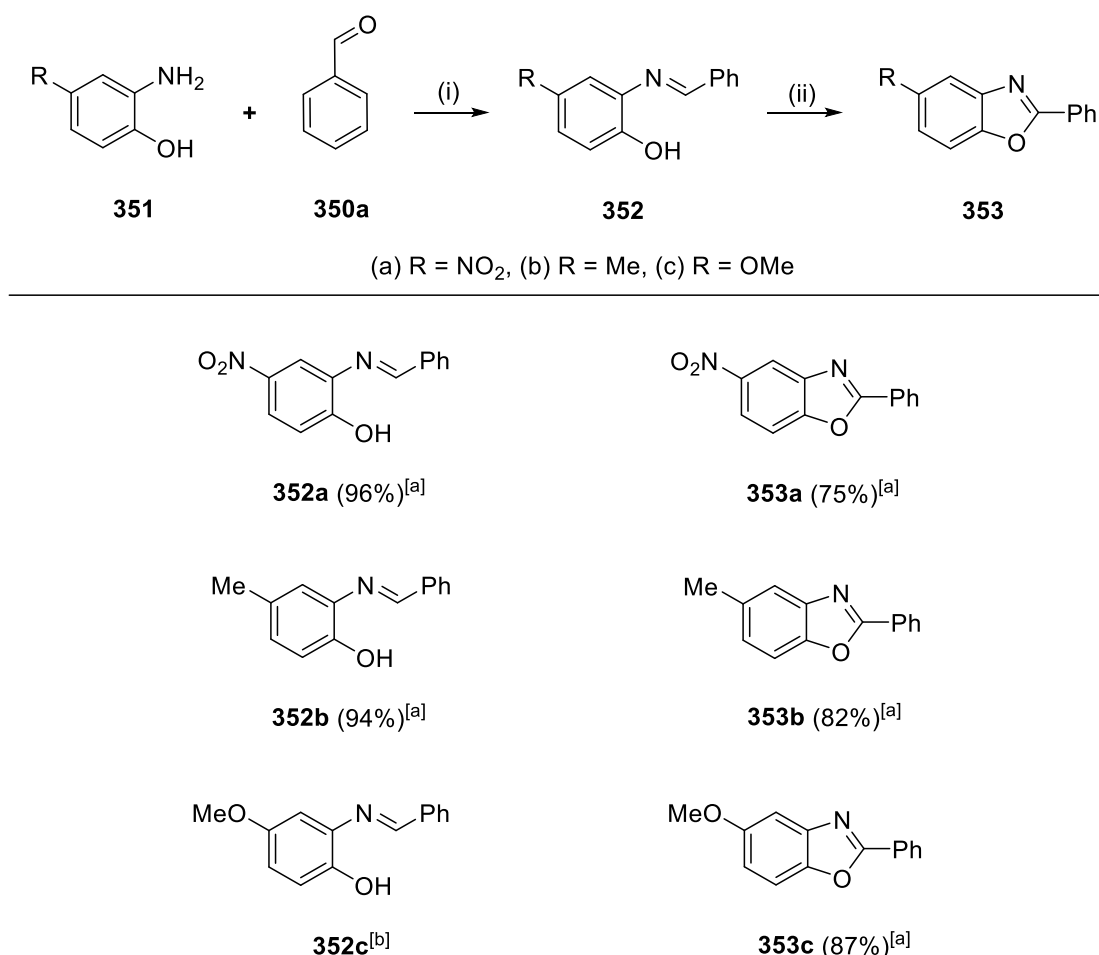


Εικόνα 37. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της ένωσης **347k**.

Στο φάσμα ¹H NMR της ένωσης **348k** σε DMSO-*d*₆, υπάρχουν μόνο κορυφές στην αρωματική περιοχή 8.10-7.09 ppm, που αντιστοιχούσαν σε 18 πρωτόνια όπως αναμενόταν (Εικόνα **38**). Στο φάσμα ¹³C NMR σε DMSO-*d*₆, ταυτοποιήθηκαν 15 κορυφές, εκ των οποίων αυτές στα 146.95, 128.87, 124.42 και 121.32 ppm, αντιστοιχούσαν σε 2 άνθρακες και αυτές στα 129.72 και 125.82 ppm, οι οποίες αντιστοιχούσαν σε 4 άνθρακες, δίνοντας συνολικά 25 όπως αναμενόταν (Εικόνα **39**). Το φάσμα HRMS (ESI) για την **348k**, επιβεβαίωσε το αναμενόμενο μοριακό ιόν στα $m/z = 363.1491$ [$M + H$]⁺, το οποίο υπολογίστηκε για C₂₅H₁₉N₂O⁺ στα $m/z = 363.1492$.

Εικόνα 38. Φάσμα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **348k**.Εικόνα 39. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **348k**.

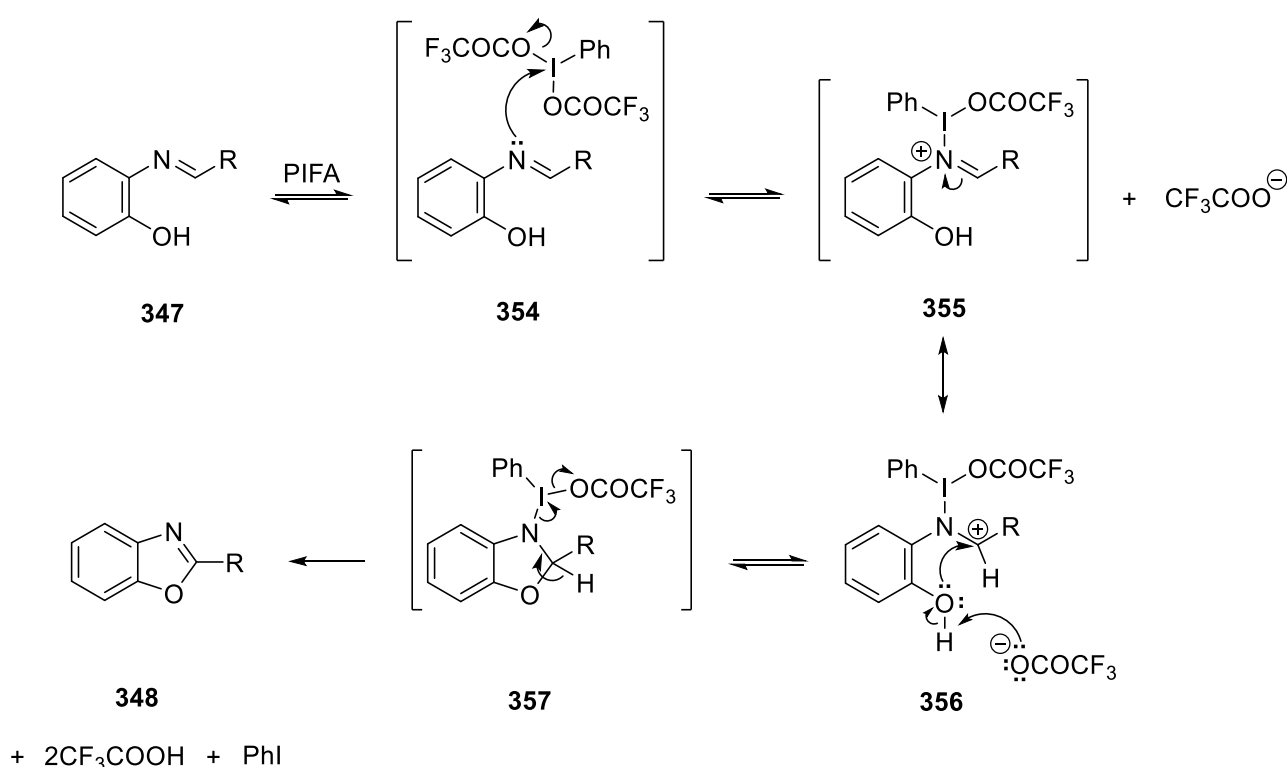
Στην συνέχεια συνθέσαμε τα φαινολικά αζωμεθίνια **352a-c**, συμπτυνώνοντας την 1-βενζαλδεΰδη **350a** με 4-νιτρο-2-αμινοφαινόλη **351a** και 4-μεθυλο-2-αμινοφαινόλη **351b** σε εξαιρετικές αποδόσεις (96% και 94%, αντίστοιχα). Στην περίπτωση της 4-μεθοξυ-2-αμινοφαινόλης **351c**, δεν καταφέραμε να γίνει απομόνωση και καθαρισμός της ιμίνης **352c**, λόγω της συνεχούς υδρόλυσής της. Η έλλειψη φασμάτων στην βιβλιογραφία^[234-236] που αναφέρεται η ένωση **352c**, επιβεβαιώνει την δυσκολία απομόνωσης. Για αυτόν τον λόγο η ένωση **352c** χρησιμοποιήθηκε ως ακάθαρτο μίγμα μετά από μια απλή κατεργασία. Έτσι λοιπόν, τα παραγόμενα φαινολικά αζωμεθίνια **352a-c**, αντέδρασαν με τις παραπάνω βέλτιστες συνθήκες της μεθόδου, για να δώσουν τα βενζοξαζόλια **353a-c**, με αποδόσεις 75, 82 και 87%, αντίστοιχα. Οι σταθερά καλές αποδόσεις και στα τρία ανάλογα **353a-c** επιβεβαίωσαν το μεγάλο εύρος της μεθόδου μας για μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων (Πίνακας 6).



Πίνακας 6. Σύνθεση υποκατεστημένων φαινολικών αζωμεθιδίων **352** και εύρος της οξειδωτικής κυκλοποίησης προς τα υποκατεστημένα βενζοξαζόλια **353** (i) MeOH, θ.δ., 24 ώρες; (ii) PIFA (1.1 ισοδύναμα), άνυδρο DCM, 0 °C-θ.δ., 30 λεπτά; Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης; ^[b]Μη-απομονώσιμο προϊόν.

Ενώ οι αζωμεθίνες **352a**^[237] και **352b**^[238,239] θεωρητικά είναι γνωστές στην βιβλιογραφία, δεν είναι πλήρως χαρακτηρισμένες. Για την ένωση **352a** δεν υπάρχει φάσμα HRMS και για την ένωση **352b**, δεν υπάρχει φάσμα ¹³C NMR. Και στις 2 περιπτώσεις έγινε πλήρης χαρακτηρισμός από εμάς. Τα βενζοξαζόλια **353a-c**, είναι ενώσεις γνωστές στην βιβλιογραφία και η σύγκριση των φασμάτων ¹H και ¹³C NMR με αυτά της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνει την σύνθεση τους^[240,241].

Ένας πιθανός μηχανισμός για την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολικών αζωμεθινών **347** σε βενζο[*d*]οξαζόλια **348** και κατ' επέκταση των 4-υποκατεστημένων φαινολικών αζωμεθινών **352** προς τα βενζο[*d*]οξαζόλια **353**, απεικονίζεται στο Σχήμα 68.



Σχήμα 68. Προτεινόμενος μηχανισμός για την οξειδωτική κυκλοποίηση των φαινολικών αζωμεθινών **347** σε βενζο[*d*]οξαζόλια **348**, μέσω PIFA.

Στο πρώτο βήμα, το άτομο αζώτου της ιμίνης **347** προσβάλλει το άτομο ιωδίου του αντιδραστηρίου PIFA όπως φαίνεται στην ένωση **354** και δημιουργεί το οργανοϊώδο ενδιάμεσο **355** με αποβολή TFA. Οι δύο δομές συντονισμού μεταξύ των συμπλόκων **355** και **356** συμβάλλουν στη σχετική σταθερότητά τους και έτσι διευκολύνουν την ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή από την φαινολική υδρόξυλο ομάδα προς το ισχυρά ηλεκτρονιόφιλο καρβοκατιόν του συμπλόκου **356** (ανάλογη ενδομοριακή προσβολή στο σύμπλοκο **355** δεν μπορεί να αποκλειστεί). Η αποπρωτονίωση

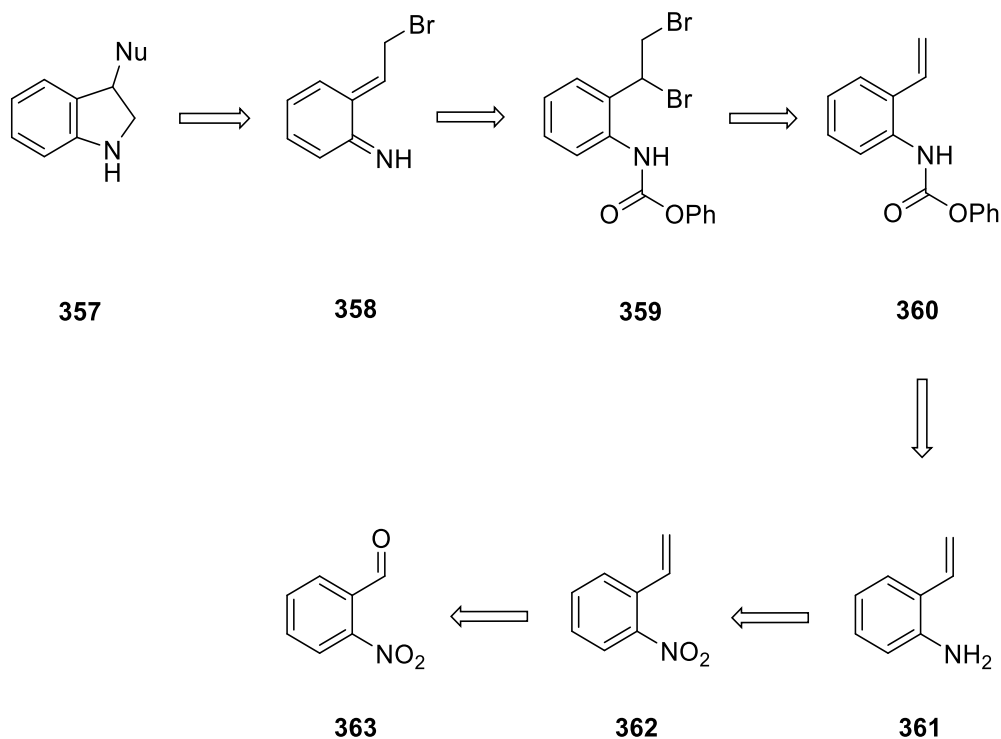
του φαινολικού πρωτονίου από το TFA διευκολύνει περαιτέρω αυτό το στάδιο. Το προκύπτον σύμπλοκο οργανοϊωδίου, το (τριφθοροακετοξυ)(βενζο)ιωδοβενζοξαζόλιο **357**, αρωματικοποιείται με αυθόρμητη αφαίρεση H^+ και διάσπαση δεσμού N-I, για να δώσει τα 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[d]οξαζόλια **348**. Συνολικά, 2 μόρια TFA καθώς και 1 μόριο PhI αποβάλλονται από την αντίδραση. Ο ίδιος μηχανισμός προτείνεται και για τα βενζο[d]οξαζόλια **353**.

Συνοψίζοντας, παρουσιάσαμε μία νέα και αποδοτική μέθοδο για την οξειδωτική κυκλοποίηση φαινολικών αζωμεθινών **347** και **352** προς 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[d]οξαζόλια **348** και **353** με τη χρήση PIFA σε άνυδρο DCM από 0 °C έως θερμοκρασία δωματίου. Οι αποδόσεις που επιτεύχθηκαν ήταν από πολύ καλές έως εξαιρετικές και είναι συγκρίσιμες, και συχνά ανώτερες, από τις αποδόσεις των αντίστοιχων ενώσεων που έχουν παραχθεί με άλλες οξειδωτικές μεθόδους στη βιβλιογραφία. Τα πλεονεκτήματα της παρουσιαζόμενης μεθόδου περιλαμβάνουν τη χρήση ενός σχετικά ήπιου και φθηνού, εμπορικά διαθέσιμου, οξειδωτικού αντιδραστήριου, το οποίο είναι συμβατό με οξειδώσιμες ομάδες τόσο στα αρχικά υλικά όσο και στα προϊόντα, ιδίως με την ευαίσθητη φαινολική υδρόξυλο ομάδα, την απαλλαγή από τοξικούς και ακριβούς καταλύτες και την απλότητα της αντίδρασης που εκτελέστηκε.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας θα κατατεθούν προς δημοσίευση στο περιοδικό Synthetic Communications.

2.5 Νέα σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών μέσω *αζα-ο*-κίνονο μεθιδίων, παραγόμενων εν τω γεννάσθαι.

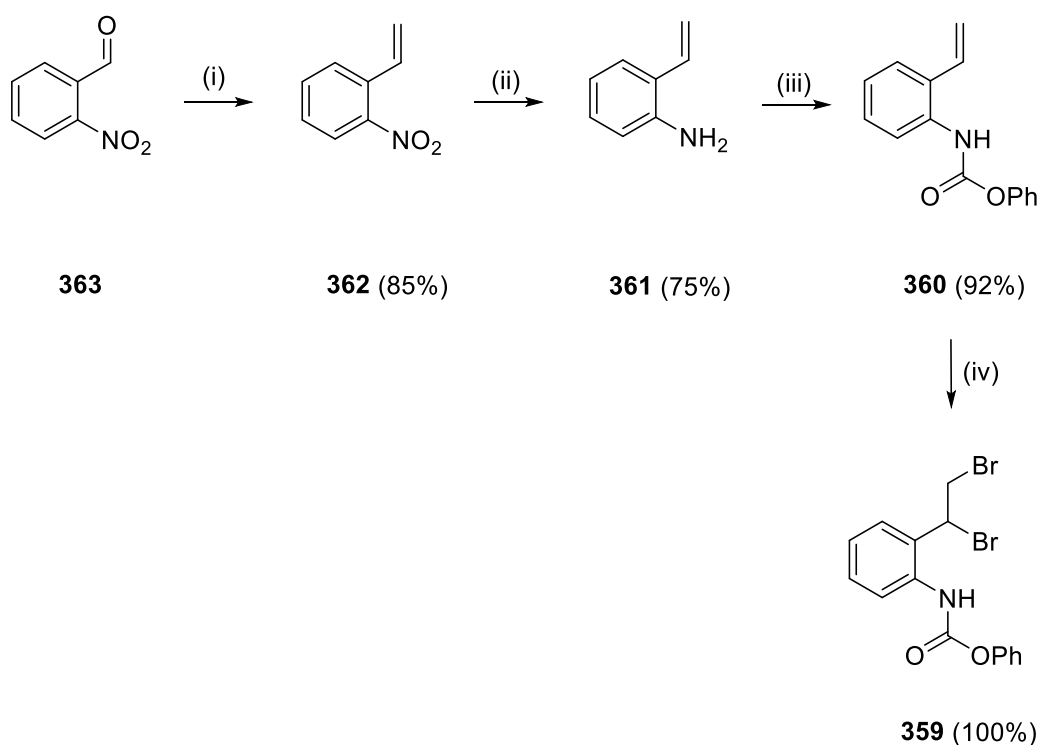
Βασισμένοι σε προηγούμενη έρευνα του κ. Βαρβούνη και των συνεργατών του^[1], κατά την οποία συνέθεσαν 3-υποκατεστημένα 2,3-διυδροβενζοφουράνια **14** μέσω oQMs, παραγόμενων *εν τω γεννάσθαι* (Σχήμα 4), αποφασίσαμε να συνθέσουμε 3-υποκατεστημένες ινδολίνες **357** μέσω aoQMs (Σχήμα 69). Η φιλοσοφία της μεθόδου παρέμεινε ίδια ως επί το πλείστον και βασίζεται στην *εν τω γεννάσθαι* παραγωγή ενός ενδιάμεσου aoQM **358** το οποίο θα αντιδρά με διάφορα πυρηνόφιλα προς την ινδολίνη **357**, σε μια αντίδραση ενός δοχείου (one-pot reaction).



Σχήμα 69. Πετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολινών **357** μέσω *ao*QMs.

Το *aoQM* **358** θα παράγεται, μέσα στο μίγμα της αντίδρασης, από την αποπροστασία του (διβρωμοαιθυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **359** σε χαμηλή θερμοκρασία (-84 °C), για την σταθεροποίηση του δραστικού ηλεκτρονιόφιλου ενδιαμέσου **358**. Το εν λόγω καρβαμίδιο **359** προέρχεται από την 2-βινυλοανιλίνη **361**, η οποία παρασκευάζεται εύκολα από την εμπορικά διαθέσιμη 2-νιτροβενζαλδεύδη **363** (Σχήμα 69).

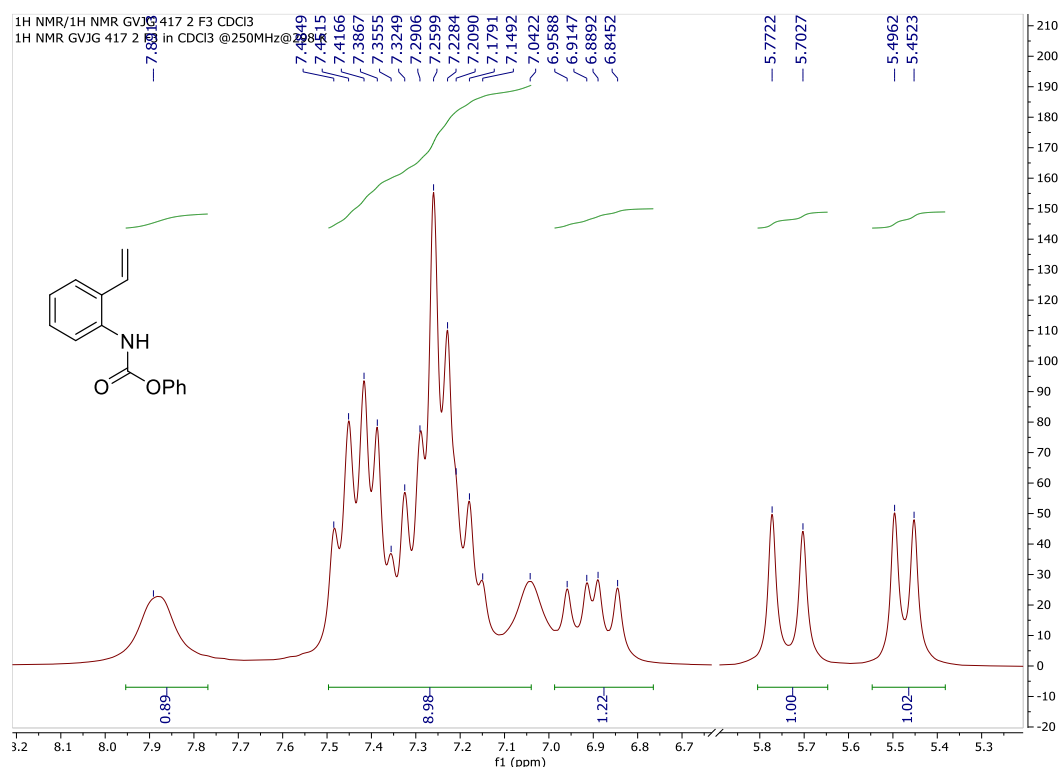
Με βάση τα παραπάνω, διαπιστώσαμε ότι το καρβαμίδιο **359** είναι ένωση στόχος και θα πρέπει να συντεθεί με συνθετικά βιώσιμη, συνολική απόδοση. Αρχικά το 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο **362**, με απόδοση 85%, παρασκευάστηκε από την 2-νιτροβενζαλδεύδη **363**, μέσω αντίδρασης Wittig σε άνυδρο THF, βασισμένοι στο συνθετικό πρωτόκολλο των Abengozar και συνεργατών^[242]. Η ένωση **362** έπειτα υπέστη αναγωγή με υδατικό HCl και σκόνη σιδήρου ως καταλύτη προς 2-βινυλοανιλίνη **361** με 75% απόδοση, με βάση την συνθετική πορεία των Hockberger και συνεργατών^[243]. Τροποποιώντας ελάχιστα την πορεία σύνθεσης των καρβαμιδικών φαινυλεστέρων των Hiron και συνεργατών^[244], συντέθηκε ο (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικός φαινυλεστέρας **360** από την **361** με χλωροφορμικό φαινυλεστέρα και NaHCO₃ με εξαιρετική απόδοση (92%). Τέλος, η βρωμίωση της ένωσης **360** (Br₂ σε DCM^[245]), έδωσε ποσοτικά την ένωση στόχο **359**. Η συνολική απόδοση της ένωσης **359** από την 2-νιτροβενζαλδεύδη **363** ήταν 59% (Σχήμα 70).



Σχήμα 70. Σύνθεση του καρβαμιδίου **359** από την 2-νιτροβενζαλδεύδη **363** (i) PPh₃MeBr, *t*-BuOK, άνυδρο THF, 0 °C 2 ώρες, θ.δ. 18 ώρες; (ii) Fe⁰, HCl 37%, άνυδρη EtOH, βρασμός, 3 ώρες; (iii) χλωροφορμικό φαινυλεστέρα, NaHCO₃, THF/H₂O, 0 °C 10 λεπτά, θ.δ. 15 λεπτά; (iv) Br₂, DCM, 0 °C, 5 λεπτά, θ.δ. 30 λεπτά.

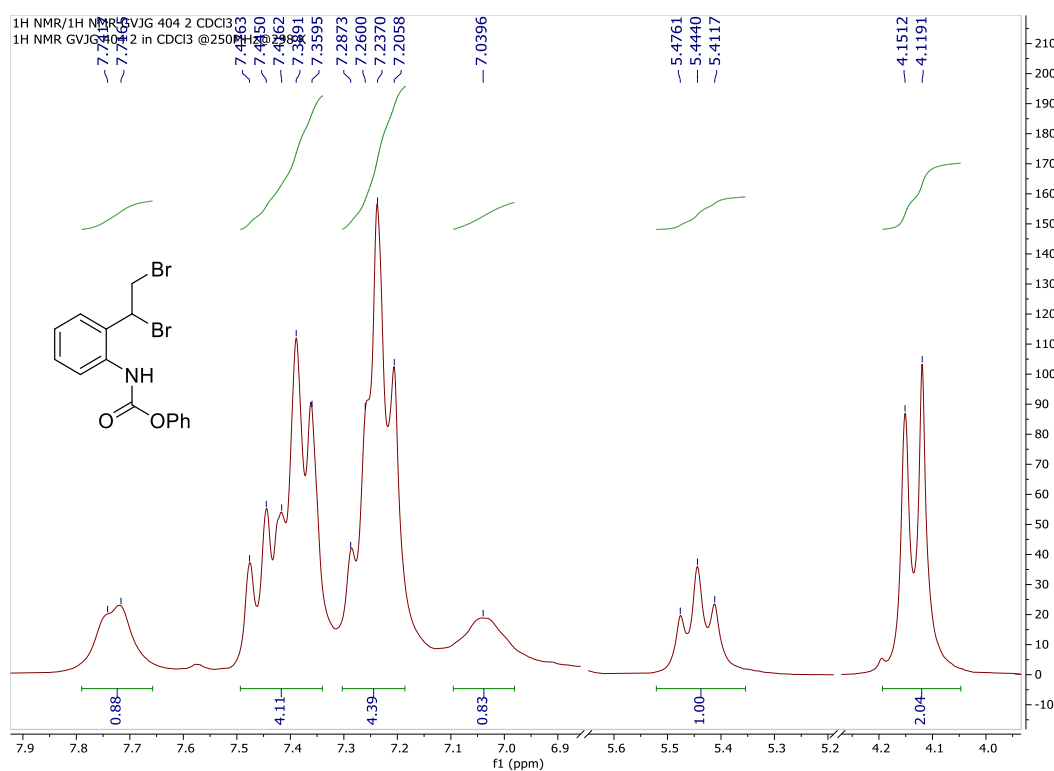
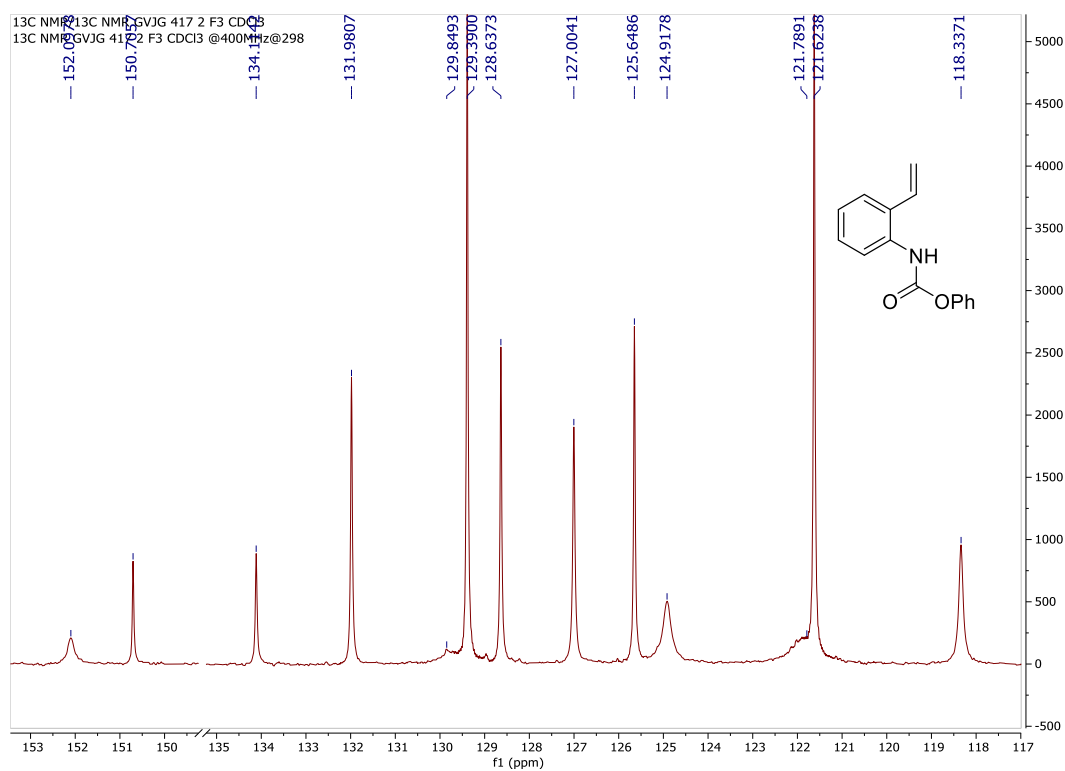
Οι ενώσεις **360** και **359** δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία και ταυτοποιήθηκαν πλήρως με φασματοσκοπία ¹H και ¹³C NMR. Στα φάσματα ¹H NMR (CDCl₃) των καρβαμιδίων **360** και **359** παρατηρούνται 2 πλατιές μονές κορυφές στα 7.89 και 7.04 ppm αντίστοιχα, που αποδίδονται στο πρωτόνιο της αμινο ομάδας. Τα αρωματικά πρωτόνια βρίσκονται στην περιοχή 7.48-7.04 ppm για

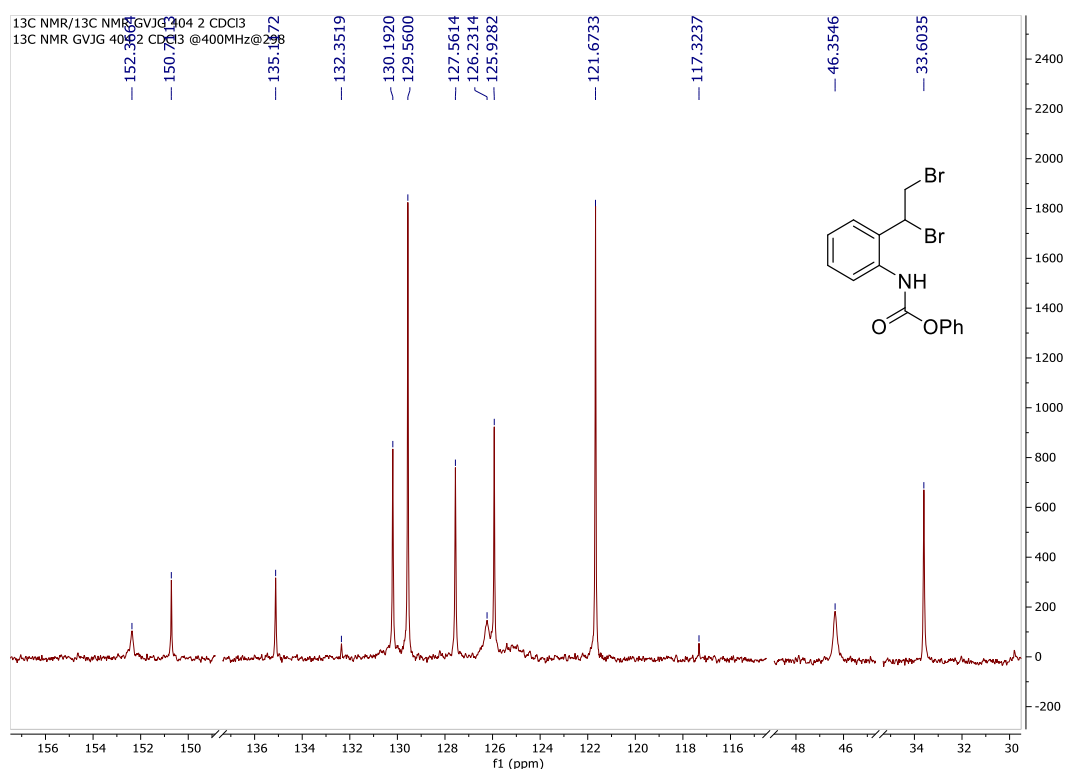
την ένωση **360** και στην περιοχή 7.74-7.21 ppm για την ένωση **359**. Τα πρωτόνια της ομάδας του αλκενίου της ένωσης **360**, αντιστοιχούν σε μία διπλή της διπλής (dd, double-doublet) κορυφή στα 6.90 ppm (1 πρωτόνιο, =CH) και δύο διπλές κορυφές στα 5.74 και 5.47 ppm, με ολοκλήρωση ενός πρωτονίου η κάθε μια (=CH₂). Καθεμία από τις διπλές κορυφές αντιστοιχούν στα δύο μη-ισοδύναμα πρωτόνια της ομάδας του αλκενίου. Αυτές οι διπλές κορυφές θα πρέπει να ήταν, η καθεμία, διπλή της διπλής κάτι που μπορεί να οφείλεται πιθανώς στη χαμηλή διακριτική ικανότητα του οργάνου. Ανάλογα, η τριπλή κορυφή στα 5.44 ppm (1 πρωτόνιο, CH) και η διπλή κορυφή στα 4.14 ppm (2 πρωτόνια, CH₂), αντιστοιχούν στα αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης **359** (Εικόνα 40, 41).



Εικόνα 40. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) της ένωσης **360**.

Στα φάσματα ¹³C NMR (CDCl₃) των καρβαμιδίων **360** και **359**, παρατηρήθηκαν 13 κορυφές και στα 2. Οι κορυφές στα 129.39 και 121.62 στο φάσμα της ένωσης **360** και στα 129.56 και 121.67 στο φάσμα της ένωσης **359** αντιστοιχούσαν σε 2C η καθεμία, με σύνολο 15C και στις 2 ενώσεις, όπως αναμενόταν (Εικόνες 42 και 43).

Εικόνα 41. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) της ένωσης 359.Εικόνα 42. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της ένωσης 360.

Εικόνα 43. Φάσμα ^{13}C NMR (CDCl_3) της ένωσης **359**.

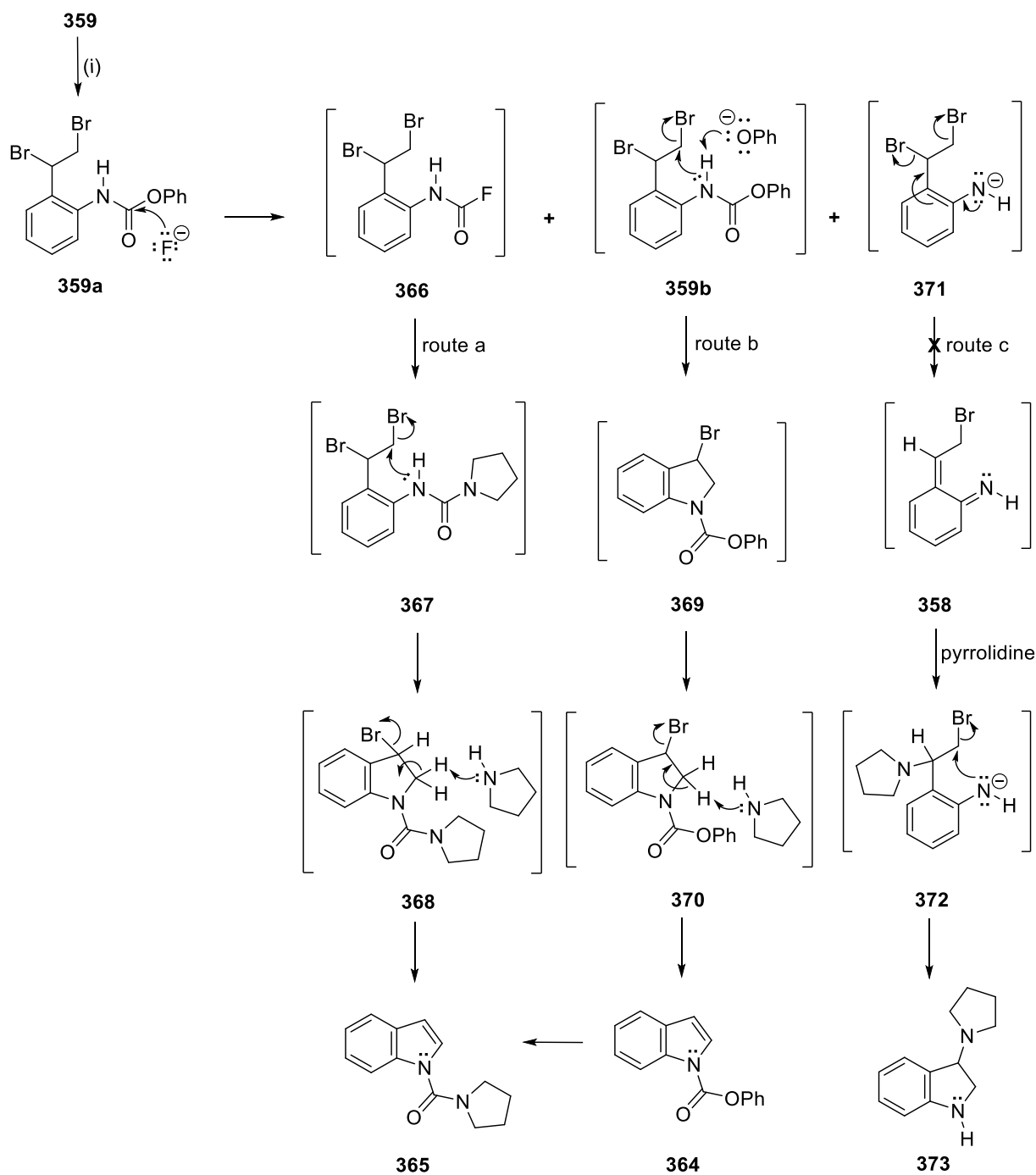
Βασισμένοι, ξανά, στις πειραματικές συνθήκες που παρήγαγαν και σταθεροποίησαν τα οQMs^[1], σχεδιάστηκε ένα πρωτόκολλο αντίδρασης. Ο (διβρωμοαιθυλοφαινυλο)καρβαμιδικός φαινυλεστέρας **359** (0.1 mmol) διαλύθηκε σε άνυδρο THF (0.02 M) υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Χρησιμοποιώντας λουτρό υγρού αζώτου/EtOAc, η θερμοκρασία του μίγματος αντίδρασης μειώθηκε στους -84°C και προστέθηκαν 1.5 ισοδύναμα πυρρολιδίνης (ως πυρηνόφιλο). Αμέσως μετά, προστέθηκαν σταγόνα-σταγόνα 2 ισοδύναμα του αντιδραστήριου αποπροστασίας (TBAF, 1 M/THF). Το TBAF επιλέχθηκε σαν αντιδραστήριο αποπροστασίας με βάση την έρευνα των Jacquemard και συνεργατών^[246]. Η αντίδραση αναδεύτηκε στους -84°C για 30 λεπτά και σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα (Πίνακας 7). Προς έκπληξή μας όμως, δεν συντέθηκε η αναμενόμενη 3-υποκατεστημένη ινδολίνη **373** (Σχήμα 71), αλλά αντίθετα, απομονώθηκαν δύο *N*-άκυλο υποκατεστημένα ινδόλια **364** και **365** (Πίνακας 7). Ενώ στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά ισοδύναμα TBAF (4 και 6), με τις υπόλοιπες συνθήκες να παραμένουν σταθερές, και πάλι δεν απομονώθηκε η 3-υποκατεστημένη ινδολίνη **373**, παρότι η αναλογία των αποδόσεων των δύο προϊόντων μεταβλήθηκε. Η αύξηση της ποσότητας του TBAF, φαίνεται να επέδρασε θετικά στην απόδοση της ένωσης **365**. Και τα δύο ακυλοϋποκατεστημένα ινδόλια ταυτοποιήθηκαν με ^1H και ^{13}C NMR, των οποίων τα φασματοσκοπικά δεδομένα ήταν σε συμφωνία με αυτά της βιβλιογραφίας^[247,248].

	359		364		365	
	<i>TBAF</i> (ισοδ.)	<i>Διαλύτης</i> (<i>M</i>)	<i>Θερμοκρασία</i> (°C)	<i>Χρόνος</i> (<i>h</i>)	<i>Απόδοση (%)</i> ^[a]	
					<i>Ένωση</i> 364	<i>Ένωση</i> 365
1	2	THF (0.02)	-84/θ.δ.	30 λεπτά / 1 ώρα	40	25
2	4	THF (0.02)	-84/θ.δ.	30 λεπτά / 1 ώρα	23	34
3	6	THF (0.02)	-84/θ.δ.	30 λεπτά / 1 ώρα	19	38

Πίνακας 7. Προσπάθεια σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολινών από το καρβαμίδιο **359** (i) TBAF (1*M*/THF), πυρρολιδίνη (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.02*M*), N₂, -84 °C 30 λεπτά, θ.δ. 1 ώρα; Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό των ενώσεων με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης.

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός για την σύνθεση της (1*H*-ινδολ-1-υλο)(πυρρολιδιν-1-υλο)μεθανόνης **365** (Πορεία **a**, Σχήμα **71**), ξεκινά με την μη βέλτιστη απομάκρυνση της προστατευτικής ομάδας του ατόμου του αζώτου. Η πυρηνόφιλη προσβολή του ανιόντος φθορίου στην καρβόνυλο ομάδα της ένωσης **359**, έχει ως αποτέλεσμα την απόσπαση του φαινυλόξυ ανιόντος αντί του καρβονυλοφθοριδικού φαινυλεστέρα (PhOCOF, phenyl carbonofluoride) γεγονός που έχει παρατηρηθεί ξανά στην βιβλιογραφία^[246]. Η δημιουργία του καινούργιου καρβαμιδίου **366**, προσφέρει καλό ηλεκτρονιόφιλο υπόστρωμα στην πυρρολιδίνη, η οποία με προσβολή στον καρβονυλικό άνθρακα της **366** και αποχώρηση ανιόντος φθορίου, οδηγεί στο ενδιάμεσο **367**, το οποίο με την σειρά του κυκλοποιείται προς την ενδιάμεση 3-βρωμοϊνδολίνη **368**. Έπειτα, με αφυδραλογόνωση του **368** (πιθανώς υποβοηθούμενη από την πυρρολιδίνη) δημιουργεί το ινδόλιο **365**. Κατά την πιθανή Πορεία **b** (Σχήμα **71**), πριν την προσβολή από το φθορίδιο του TBAF, το άτομο άζωτο (πιθανώς υποβοηθούμενο από την απόσπαση του πρωτονίου του από ανιόν φαινοξιδίου ή της πυρρολιδίνης) προσβάλλει πυρηνόφιλα τον β-άνθρακα της **359b** και μέσω μιας ενδομοριακής 5-*exo-tet* απόσπασης του ανιόντος βρωμίου, σχηματίζει την ενδιάμεση 3-βρωμοϊνδολίνη **369**. Η ένωση **369** υφίσταται αφυδραλογόνωση, με τον ίδιο τρόπο με την ένωση **368**, προς τον 1*H*-ινδολιο-1-καρβοξυλικό φαινυλεστέρα **364**. Η υποκατάσταση της φαινόξυ ομάδας της ένωσης **364** με ανιόν φθορίου και η μετέπειτα πυρηνόφιλη υποκατάσταση από πυρρολιδίνη προς την **365**, αν και πιθανή, δεν υποστηρίζεται από την βιβλιογραφία^[246]. Τα ισοδύναμα TBAF που υπάρχουν στο μίγμα (2, 4 ή 6) σε συνδυασμό με την χαμηλή θερμοκρασία και την σχετικά μικρή διάρκεια αντίδρασης δεν

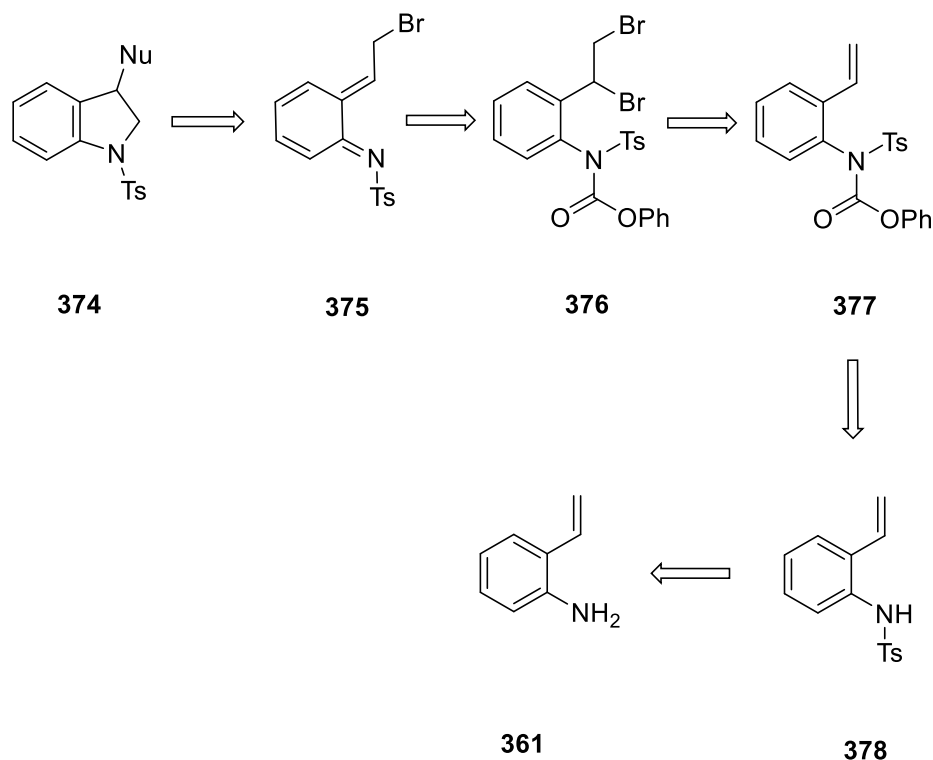
ευνοούν την απόσπαση της φαινυλόξυ ομάδας του καρβαμιδίου **369**, το οποίο, όταν βρίσκεται σε αρωματικό υπόστρωμα χρειάζεται τουλάχιστον 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου ή βρασμό για να αντιδράσει. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)ινδολίνη **373** δεν απομονώθηκε σε καμία από τις προσπάθειες μας (Πίνακας 7), οπότε η δημιουργία του ενδιάμεσου ανιόντος **371** και του *aoQM* **358**, κατά την Πορεία **c** (Σχήμα 71), φαίνεται απίθανη. Μια λογική εξήγηση για την απουσία πειραματικά ανιχνεύσιμης ποσότητας της ένωσης **373**, είναι η μη-βέλτιστη απόσπαση της προστατευτικής ομάδας του αζώτου αλλά και η υψηλή δραστηριότητα του *aoQM* **358**, το οποίο μπορεί να μην παρέμεινε αρκετό χρόνο στο μίγμα για την Michael προσθήκη της πυρρολιδίνης προς την ενδιάμεση ένωση **372**.



Σχήμα 71. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των *N*-ακυλοϊνδολινών **364** και **365** (i) TBAF (1M/THF), πυρρολιδίνη (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.02M), N₂, -84 °C 30 λεπτά, θ.δ. 1 ώρα.

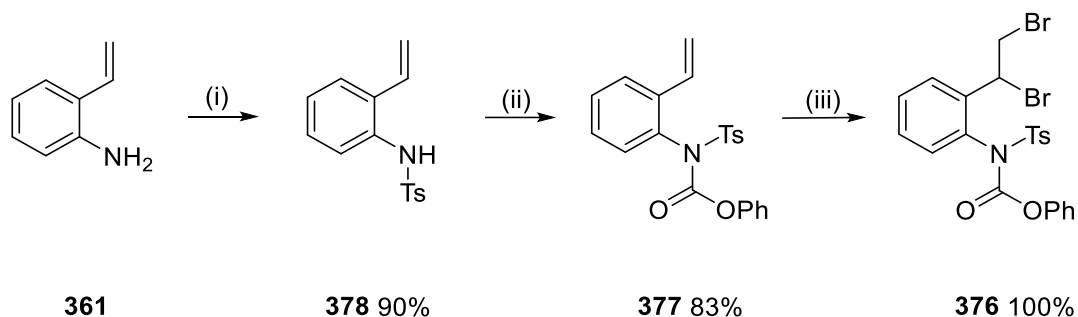
Μετά από περαιτέρω μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας^[249,250] καταλήξαμε ότι το *N*-προστατευμένο αοQM ήταν πιο σταθερό ως ενδιάμεσο σε αυτού του τύπου αντιδράσεις, και έχοντας αυτό υπόψη προτάθηκε ένα νέο πρωτόκολλο σύνθεσης. Το νέο NTs υποκατεστημένο αοQM **375** θα παράγεται, μέσα στο μίγμα της αντίδρασης, από την αποπροστασία του

(διβρωμοαιθυλοφαινυλου)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** το οποίο προέρχεται από την βρωμίωση της ένωσης **377**. Ο (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικός φαινυλεστέρας **377** θα συντεθεί από διαδοχική προστασία της ανιλίνης **361**, πρώτα προς την *N*-τοσυλο-2-βινυλοανιλίνη **378** (Σχήμα 71). Η σειρά των αντιδράσεων της προστασίας της 2-βινυλοανιλίνης **361**, με TsCl επιλέχθηκε με βάση την σταθερότητα που προσφέρει η NTs ομάδα στην ένωση **378**, σε σχέση με την μειωμένη σταθερότητα που προσφέρει, συγκριτικά, η καρβαμιδική ομάδα της ένωσης **360**^[251].



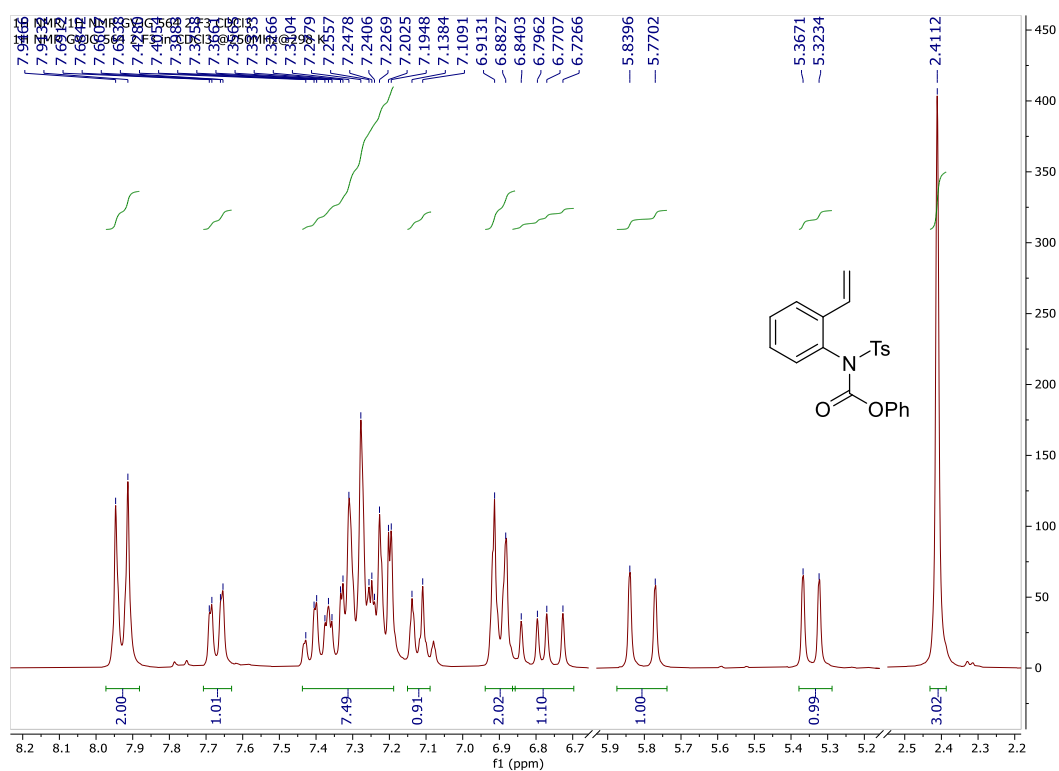
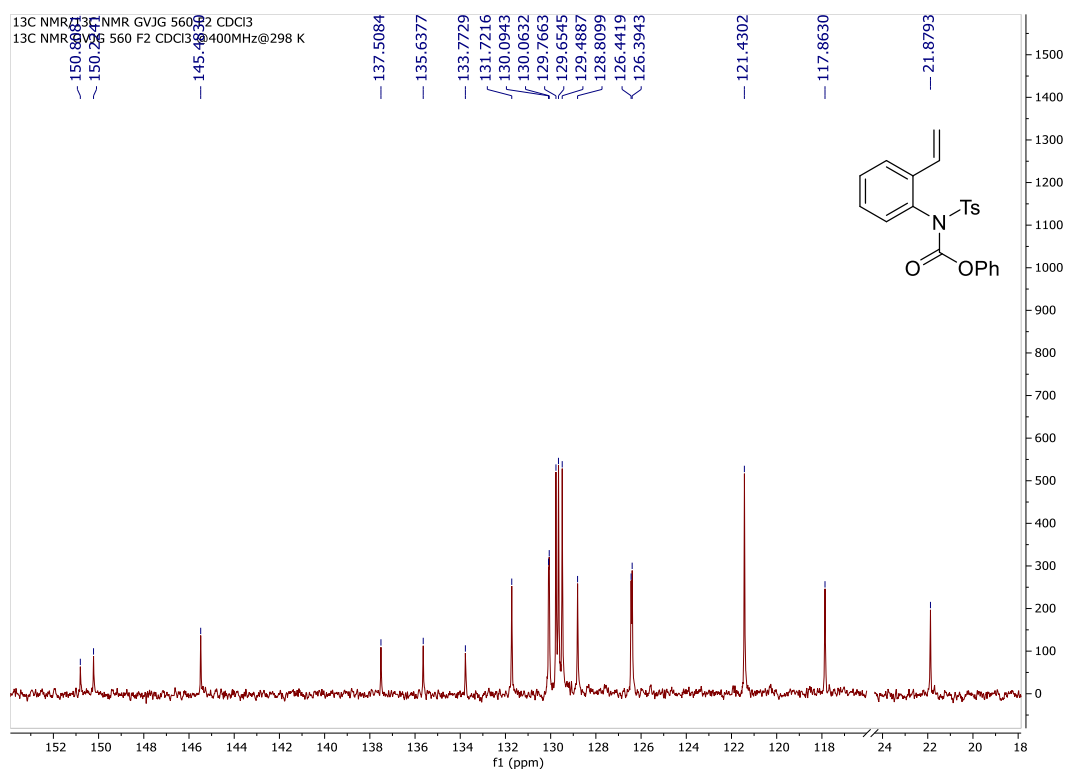
Σχήμα 72. Πετροσυνθετική ανάλυση της σύνθεσης 3-υποκατεστημένων ινδολινών **374** μέσω NTs προστατευμένου αοQM.

Η σύνθεση της *N*-τοσυλο-2-βινυλοανιλίνης **378** από την 2-βινυλοανιλίνη **361** πραγματοποιήθηκε με βάση της συνθήκες των Χiao και συνεργατών^[252], με TsCl σε άνυδρο DCM και παρουσία πυριδίνης, με εξαιρετική απόδοση (90%). Με τροποποιημένες τις συνθήκες των Wu και συνεργατών^[253] και χρησιμοποιώντας DMAP και Et₃N σε άνυδρο THF, πραγματοποιήθηκε η δεύτερη αντίδραση, η προστασία της **361** προς την ένωση **377** με απόδοση 83%, η οποία έπειτα από ποσοτική αντίδραση βρωμίωσης^[245] έδωσε την ένωση στόχο **376** (Σχήμα 72). Η συνολική απόδοση της **376** από την 2-νιτροβενζαλδεΐδη **363** ήταν 48%.



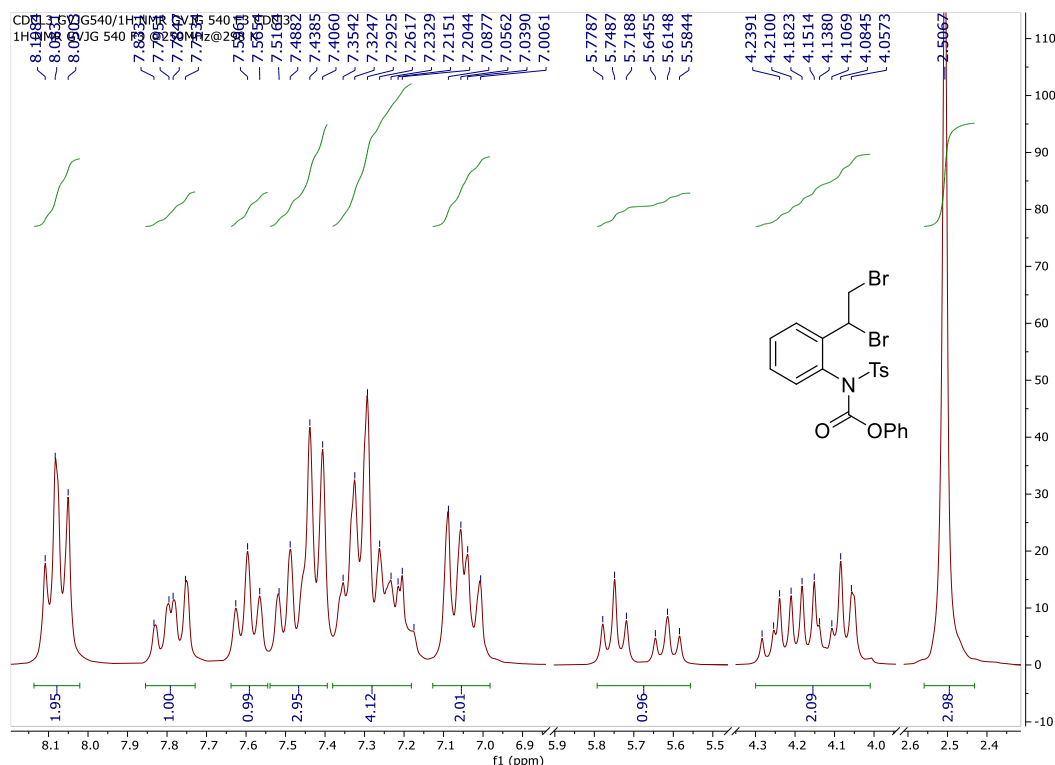
Σχήμα 73. Σύνθεση του καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** από τη 2-βινυλοανιλίνη **361** (i) TsCl, πυριδίνη, άνυδρο DCM, 5 °C, θ.δ. 18 ώρες; (ii) χλωροφορμικός φαινυλεστέρας, DMAP, Et₃N, άνυδρο THF, θ.δ., βρασμός 18 ώρες; (iii) Br₂, DCM, 0 °C, 5 λεπτά, θ.δ. 30 λεπτά.

Οι ενώσεις **377** και **376** ήταν άγνωστες στην βιβλιογραφία και ταυτοποιήθηκαν με ¹H και ¹³C NMR. Στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) στην περιοχή 7.95–6.88 βρίσκονται τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης **377**. Τα πρωτόνια της ομάδας του αλκενίου της **377** αντιστοιχούν σε 3 πολλαπλές κορυφές. Μια διπλή της διπλής κορυφή στα 6.78 ppm και δυο διπλές κορυφές στα 5.80 και 5.34 ppm, με ολοκλήρωση ένα πρωτόνιο η κάθε μια, ενώ η μονή κορυφή στα 2.41 ppm αντιστοιχεί στη μέθυλο ομάδα της τóσυλο ομάδας (Εικόνα 44). Τα πρωτόνια της ομάδας του αλκενίου εμφανίζονται με παρόμοιο τρόπο με τα πρωτόνια της ομάδας του αλκενίου της ένωσης **360**. Όσον αφορά το φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της ένωσης **377**, παρατηρήθηκαν 18 κορυφές, οι τέσσερις εκ των οποίων στα 129.77, 129.65, 129.49 και 121.43 ppm για την ένωση **377**, αντιστοιχούσαν σε 2C, με σύνολο 22C όπως αναμενόταν (Εικόνα 45).

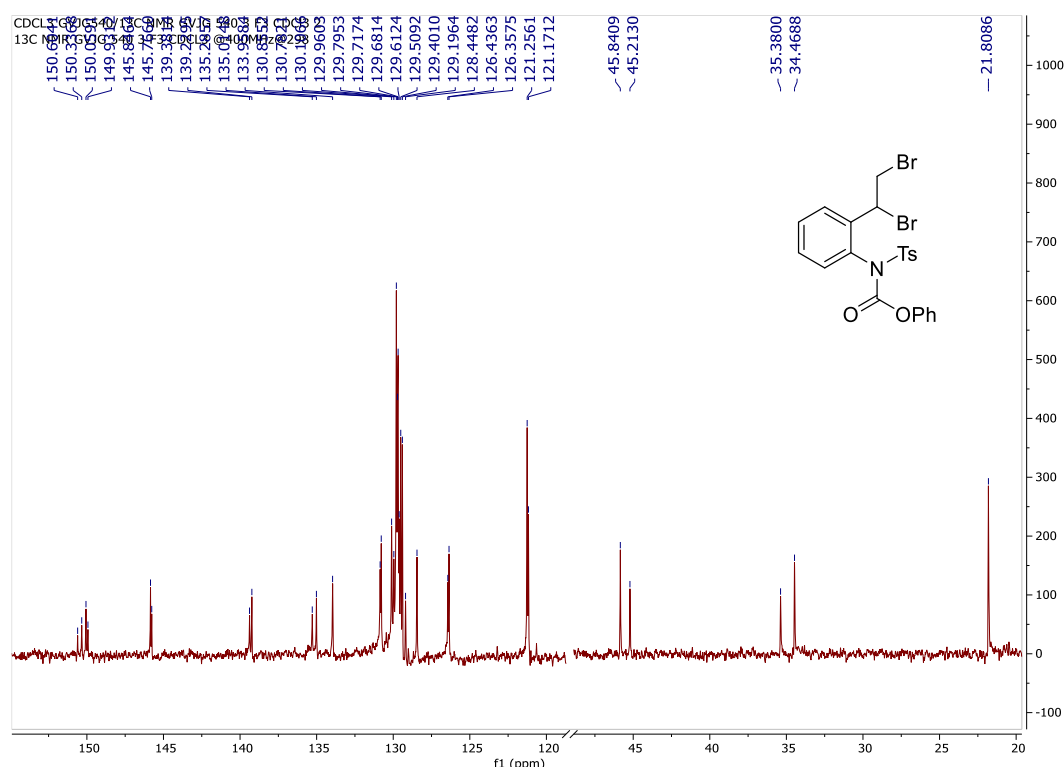
Εικόνα 44. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) της ένωσης 377.Εικόνα 45. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της ένωσης 377.

Όσον αφορά το φάσμα ^1H NMR (CDCl_3) της ένωσης **376**, στην περιοχή 8.12–7.01 ppm βρίσκονται 13 αρωματικά πρωτόνια. Τα αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης **376** βρίσκονται σε 2 περιοχές με πολλαπλές κορυφές στα 5.78–5.58 ppm (ολοκλήρωση 1 πρωτόνιο, 2 τριπλές κορυφές) και 4.24–4.06 ppm (ολοκλήρωση 2 πρωτονίων 1 πολλαπλή κορυφή), ενώ η κορυφή της μέθυλο ομάδας του τόσυλο δακτυλίου βρίσκεται στα 2.51 ppm (Εικόνα 46). Η αυξημένη εμφάνιση πολλαπλών κορυφών, πέραν του αναμενόμενου, στο φάσμα πρωτονίου μιας φαινομενικά καθαρής ένωσης μετά από χρωματογραφία στήλης και έλεγχο TLC, μας οδήγησε στην υπόθεση για παρουσία δύο διαστερομερών της ένωσης **376**.

Η βρωμίωση σε διπλό δεσμό και η επακόλουθη δημιουργία στεροχημικού κέντρου είναι γνωστές στην βιβλιογραφία^[254]. Η υπόθεση μας επιβεβαιώθηκε μετά την ανάλυση του φάσματος ^{13}C NMR (CDCl_3) της ένωσης **376**, όπου παρατηρήθηκαν 32 κορυφές, λόγω του αναμενόμενου διπλασιασμού κορυφών από τα δύο διαστερομερή, 27 που αντιστοιχούν σε αρωματικούς άνθρακες και 5 που αντιστοιχούν σε αλειφατικούς (Εικόνα 47).

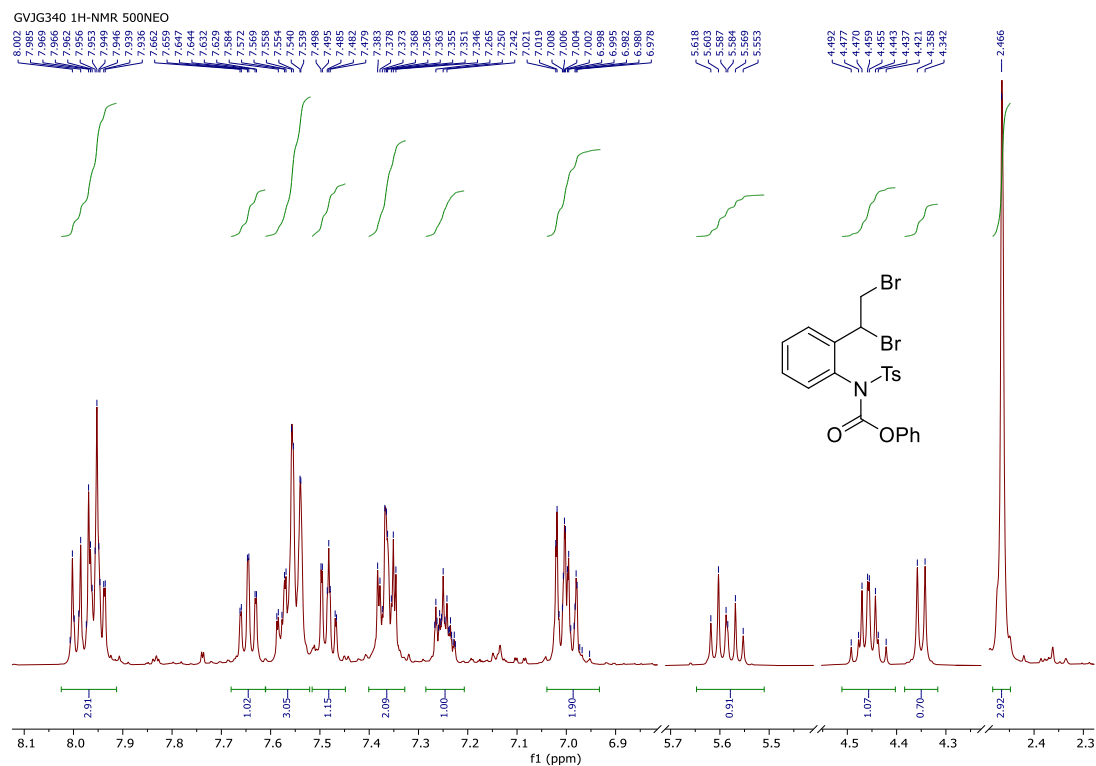
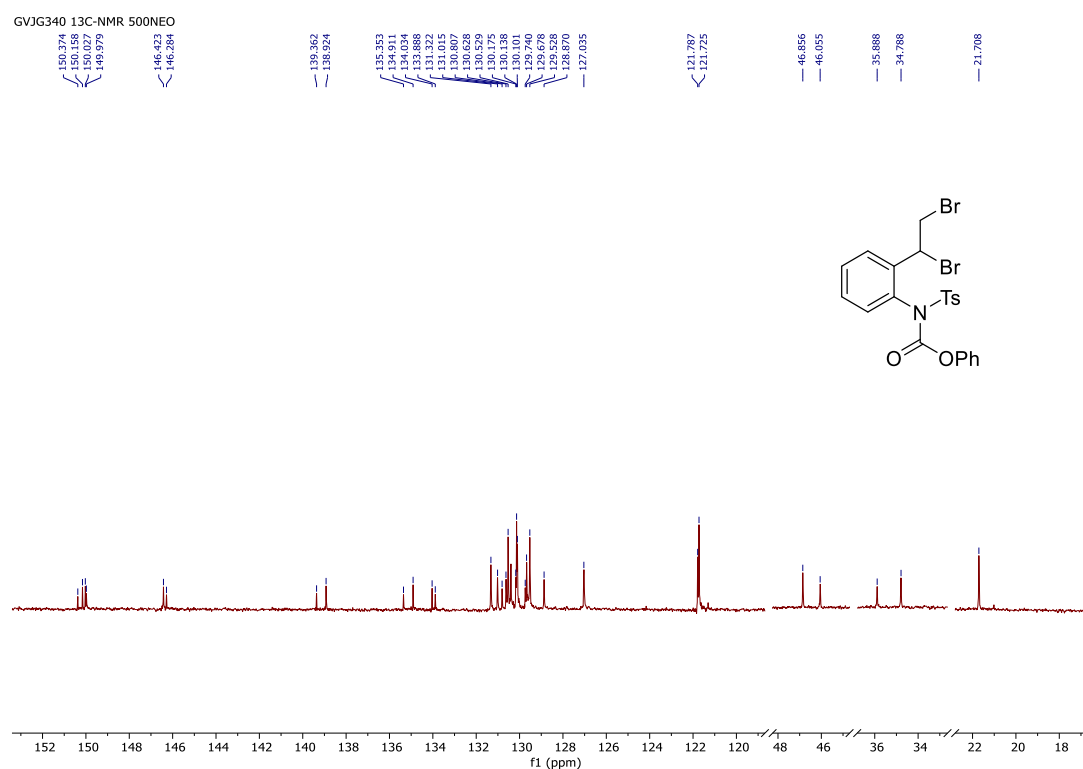


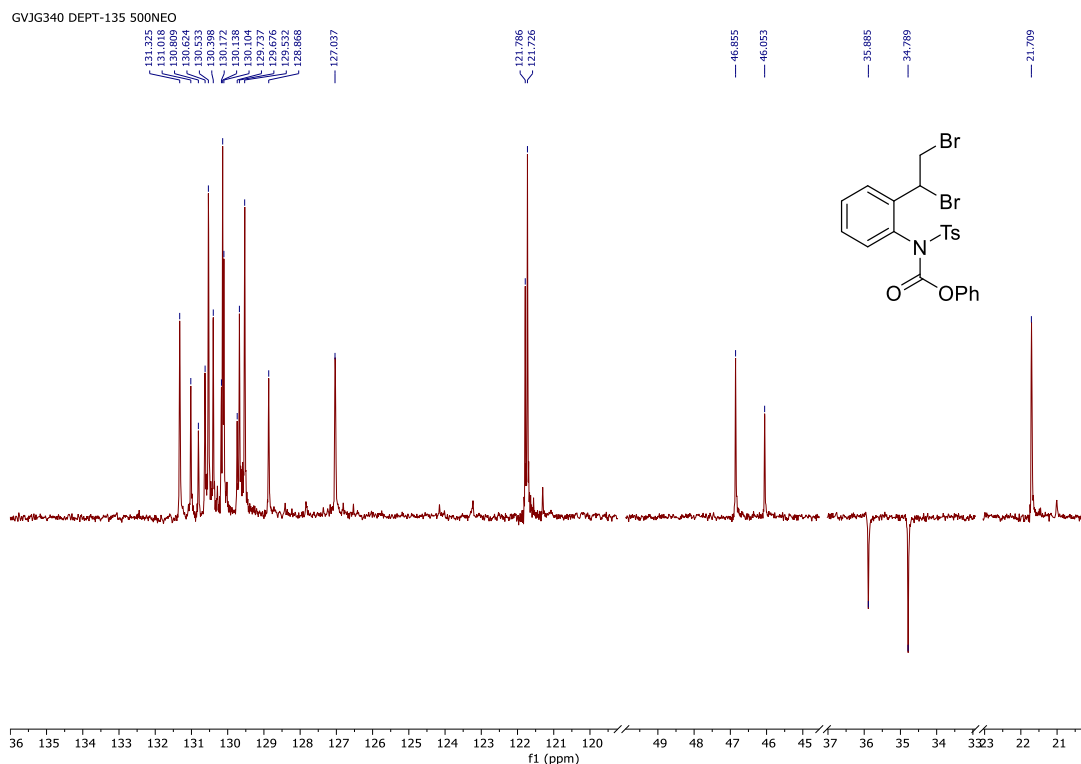
Εικόνα 46. Φάσμα ^1H NMR (CDCl_3) της ένωσης **376**.



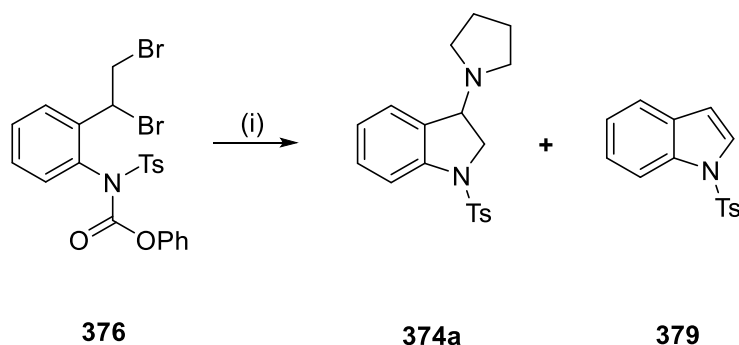
Εικόνα 47. Φάσμα ^{13}C NMR (CDCl_3) της ένωσης **376**

Η αλλαγή του δευτεριομένου διαλύτη, από CDCl_3 στο πιο πολικό $\text{DMSO}-d_6$, δυστυχώς δεν έδωσε ευκρινέστερα αποτελέσματα στα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR (Εικόνες **48** και **49**). Όσον αφορά τα φάσματα ^1H NMR (Εικόνες **46** και **48**) και στους δυο διαλύτες, παρατηρήθηκε ότι οι κορυφές που αντιστοιχούν στα 2 διαστερομερή έχουν μικρή διαφορά στα ppm, έως και καθόλου στην περίπτωση της μέθυλο ομάδας του τόσυλο δακτυλίου [όπου υπάρχει αλληλεπικάλυψη στα 2.51 (CDCl_3) και 2.47 ppm ($\text{DMSO}-d_6$)] και για αυτόν τον λόγο η ολοκλήρωση τους μας δίνει τα αναμενόμενα αποτελέσματα (19 πρωτόνια). Αντίθετα, στα φάσματα ^{13}C NMR (Εικόνες **47** και **49**), υπάρχει ξεκάθαρος διαχωρισμός των κορυφών ως επί το πλείστον, με εξαίρεση πάλι τις κορυφές που αντιστοιχούν στην μέθυλο ομάδα του τόσυλο δακτυλίου [αλληλεπικάλυψη 21.81 (CDCl_3) και 21.71 ppm ($\text{DMSO}-d_6$)]. Η φαινομενική αλληλεπικάλυψη των κορυφών της μέθυλο ομάδας που παρατηρείται στα φάσματα πρωτονίου και άνθρακα, πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι βρίσκονται σε παρόμοιο χημικό περιβάλλον. Με την ανάλυση του φάσματος DEPT-135 (Εικόνα **50**), επιβεβαιώθηκε περεταίρω η ύπαρξη διαστερομερών, αλλά και η δομή της επιθυμητής ένωσης **376**, αφού εκτός της απουσίας των τεταρτοταγών ανθράκων, ήταν ανεστραμμένες οι 2 κορυφές στα 35.89 και 34.79 ppm που αντιστοιχούσαν στους δυο μοναδικούς αλειφατικούς CH_2 άνθρακες των διαστερομερών της **376**.

Εικόνα 48. Φάσμα ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 376Εικόνα 49. Φάσμα ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 376

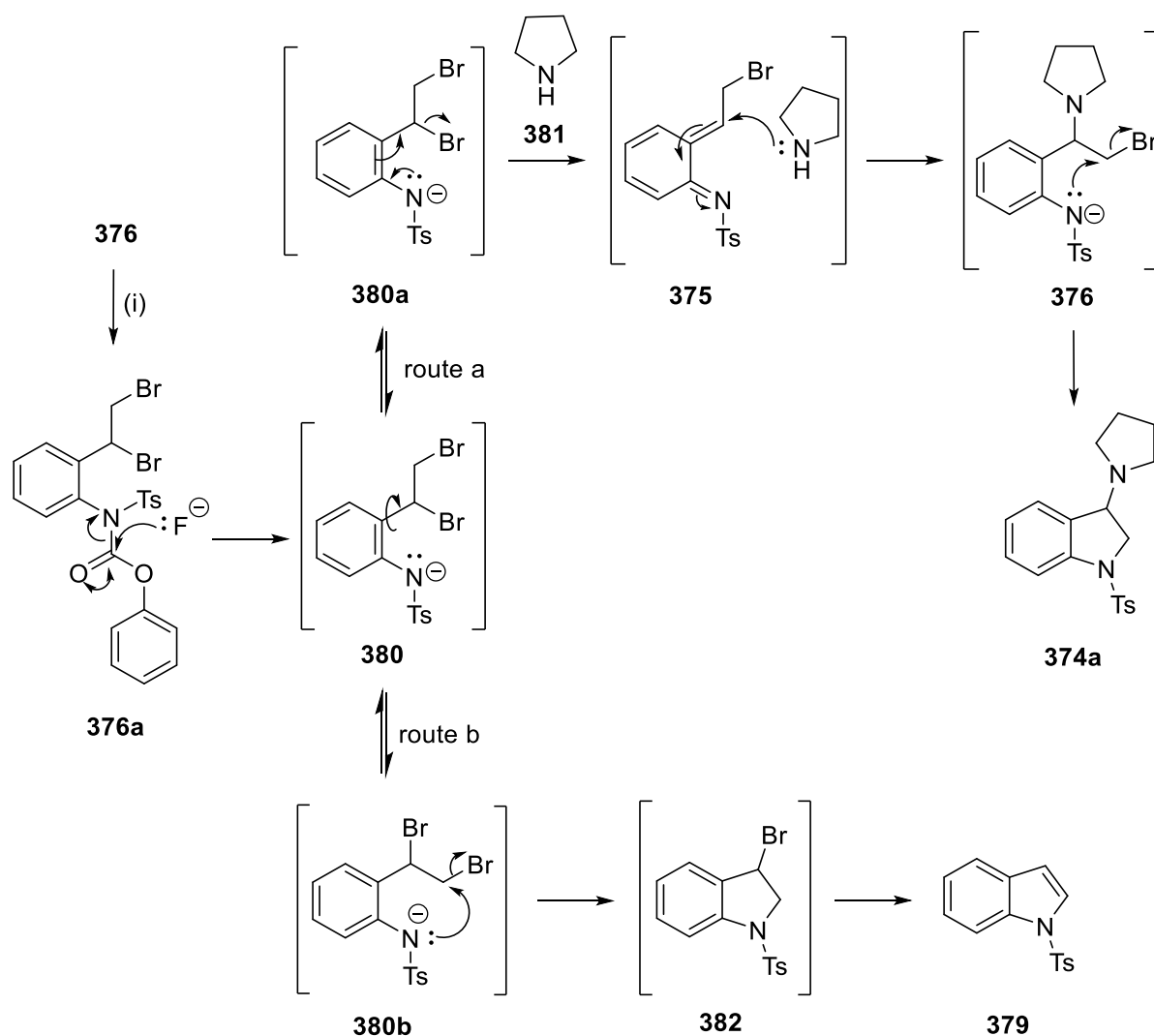
Εικόνα 50. Φάσμα DEPT-135 (DMSO-*d*₆) της ένωσης **376**

Η αντίδραση του καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** με TBAF και πυρρολιδίνη (η πυρρολιδίνη προτιμήθηκε καθώς η **374a** είναι γνωστή ένωση^[183]) πραγματοποιήθηκε υπό τις ίδιες συνθήκες με αυτές στον Πίνακα 8 (Καταχώρηση 1 - 2 ισοδύναμα TBAF, 1.5 ισοδύναμα πυρρολιδίνη, −84 °C, άνυδρο THF, ατμόσφαιρα N₂) και απέδωσε την επιθυμητή 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνη **374a** καθώς και το 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379** ως παραπροϊόν με αποδόσεις 33% και 30%, αντίστοιχα (Σχήμα 74).



Σχήμα 74. Σύνθεση της 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνης **374a** (i) TBAF (1M/THF), πυρρολιδίνη (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.02M), N₂, -84 °C 30 λεπτά, 1 ώρες, θ.δ..

Ένας πιθανός μηχανισμός για την σύνθεση της 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνης **374a**, ξεκινά με την απόσπαση του καρβονυλοφθοριδικού φαινυλεστέρα (PhOCOF) με την πυρηνόφιλη υποκατάσταση από το ανιόν του φθορίου και συνεπώς την δημιουργία του ενδιάμεσου ανιόντος σουλφοναμιδίου **380**, το οποίο σταθεροποιείται από τη συζυγία με τη σουλφόνο ομάδα του γειτονικού τόσυλο υποκαταστάτη. Σε αυτό το στάδιο οι Πορείες **a** και **b** δρουν ανταγωνιστικά μεταξύ τους. Στη περίπτωση του ενδιαμέσου **380b**, πραγματοποιείται αμέσως 5-exo-tet απόσπαση του ανιόντος βρωμίου και κυκλοποίηση προς την ενδιάμεση ινδολίνη **382**, που με αφυδραλογόνωση (όπως στις ενώσεις **368** και **370**, Σχήμα 69) οδηγεί στο 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379**. Αντίθετα, στην περίπτωση του ενδιαμέσου **380a** δημιουργείται το επιθυμητό *aoQM* **375**, με απόσπαση βρωμιδίου, το οποίο υφίσταται προσθήκη Michael στον α-άνθρακα από την πυρρολιδίνη οδηγώντας στο ενδιάμεσο ανιόν σουλφοναμιδίου **376**, το οποίο μετά από ενδομοριακή 5-exo-tet απόσπαση του δευτέρου ανιόντος βρωμίου οδηγεί στην επιθυμητή ινδολίνη **374a** (Σχήμα 75).



Σχήμα 75. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης της 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνης **374a** και του 1-τοσυλο-1*H*-ινδολίου **379** (i) TBAF (1M/THF), πυρρολιδίνη (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.02M), N₂, -84 °C 30 λεπτά, θ.δ. 1 ώρα.

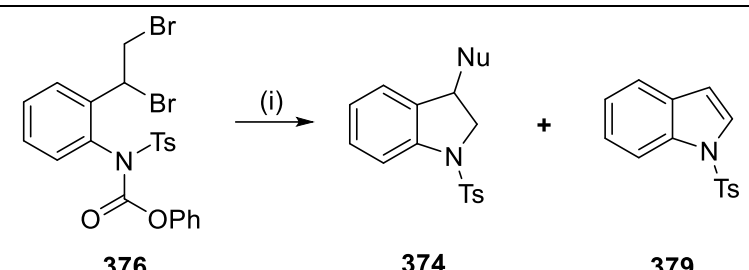
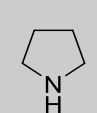
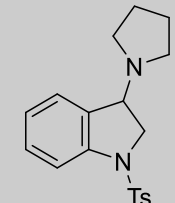
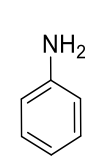
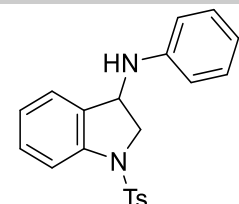
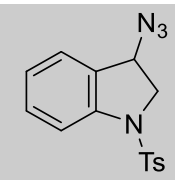
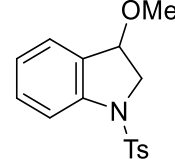
Μετά την επιτυχή σύνθεση του πρώτου αναλόγου **374a**, διεξήχθη μια σειρά αντιδράσεων με σκοπό τη βελτιστοποίηση των συνθηκών προς την μέγιστη απόδοση των απομονωμένων 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374** και την ελαχιστοποίηση του ανταγωνιστικά παραγόμενου 1-τοσυλο-1*H*-ινδολίου **379** (Πίνακας 8). Όσον αφορά τη θερμοκρασία της αντίδρασης, η μέγιστη απόδοση επιτεύχθηκε στους -63 °C. Στους -84 °C η διαλυτότητα του μίγματος αντίδρασης ήταν μερικώς περιορισμένη, ενώ στους -41 °C αυξήθηκε η απόδοση του 1-τοσυλο-1*H*-ινδολίου **379**, γεγονός που επιβεβαίωσε ότι η σταθερότητα του *aoQM* **375** και η παραμονή του στο μίγμα της αντίδρασης μέχρι να υποστεί την προσθήκη Michael, σχετίζεται άμεσα με τη θερμοκρασία. Για τα ισοδύναμα του TBAF που χρησιμοποιήθηκαν, τα 6 ισοδύναμα έδωσαν την υψηλότερη απόδοση, ενώ

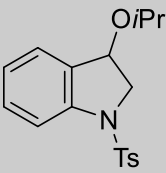
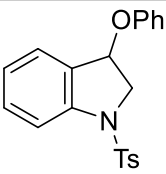
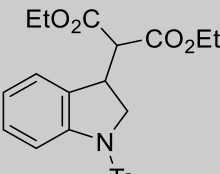
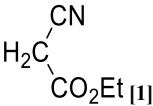
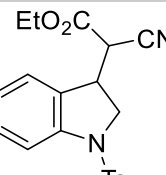
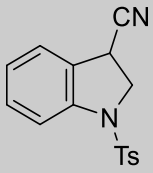
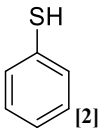
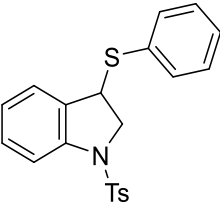
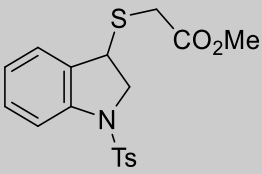
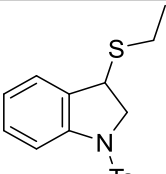
περαιτέρω αύξηση στα 8 ισοδύναμα δεν έδωσε αρκετά μεγάλη απόδοση της ινδολίνης **374a**. Η προσθήκη της πυρρολιδίνης μετά από 1/2 ώρα ανάδευσης του καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** και του TBAF στους $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$, αντί για την παραμονή της στο μίγμα από την αρχή της αντίδρασης, αύξησε περαιτέρω την απόδοση. Η παραμονή του TBAF με την ένωση **376** για 1 ώρα πριν την προσθήκη πυρρολιδίνης δεν οδήγησε σε βελτίωση, ενώ το ίδιο ίσχυε και με την αύξηση του χρόνου (2 ώρες) μετά την προσθήκη του πυρηνόφιλου. Η αύξηση των ισοδυνάμων της πυρρολιδίνης σε 3 δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της απόδοσης και με γνώμονα την οικονομία της αντίδρασης, κρίθηκε ότι τα 1.5 ισοδύναμα ήταν επαρκή. Η χρήση DCM αντί για THF δεν έδειξε καμία μετατροπή της αρχικής ένωσης **376** στο TLC, ακόμη και μετά από 1 ώρα ανάδευσης με TBAF και απορρίφθηκε ως διαλύτης, ενώ άλλοι διαλύτες κρίθηκαν ακατάλληλοι είτε λόγω της χαμηλής διαλυτότητας της **376** είτε λόγω του σημείου ζέσεώς τους. Τέλος, η αύξηση της συγκέντρωσης του διαλύματος στα 0.04 M βελτίωσε επίσης την απόδοση, ενώ περαιτέρω μείωση του όγκου του διαλύτη αποφεύχθηκε επειδή η διαλυτότητα των αντιδρώντων της αντίδρασης επηρεαζόταν αρνητικά.

	376		374a		379		
	Διαλύτης (M)	Θερμοκρασία (°C)	TBAF (ισοδ.)	Πυρρολιδίνη (ισοδ.)	Προσθήκη Πυρρολιδίνης (Πριν/Μετά το TBAF)	Απόδοση ^[a] 374a (%)	379 (%)
1	THF (0.02M)	-84	2	1.5	Πριν ^[1]	33	30
2	THF (0.02M)	-63	2	1.5	Πριν ^[1]	50	25
3	THF (0.02M)	-41	2	1.5	Πριν ^[1]	41	35
4	THF (0.02M)	-63	4	1.5	Πριν ^[1]	58	27
5	THF (0.02M)	-63	6	1.5	Πριν ^[1]	67	20
6	THF (0.02M)	-63	8	1.5	Πριν ^[1]	60	28
7	THF (0.02M)	-63	6	1.5	Μετά ^[1]	83	10
8	THF (0.02M)	-63	6	1.5	Μετά ^[2]	75	16
9	THF (0.02M)	-63	6	1.5	Μετά ^[3]	81	13
10	THF (0.02M)	-63	6	3	Μετά ^[1]	85	8
11	DCM (0.02M)	-63	6	1.5	Μετά ^[1]	—	—
12	THF (0.04M)	-63	6	1.5	Μετά ^[1]	88	4

Πίνακας 8. Βελτιστοποίηση συνθηκών της μεθόδου σύνθεσης της 3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνης **374a**. Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης; [1] 30 λεπτά ανάδευση με TBAF; [2] 1 ώρα ανάδευση με TBAF; [3] 30 λεπτά ανάδευση με TBAF, 2 ώρες ανάδευση θ.δ..

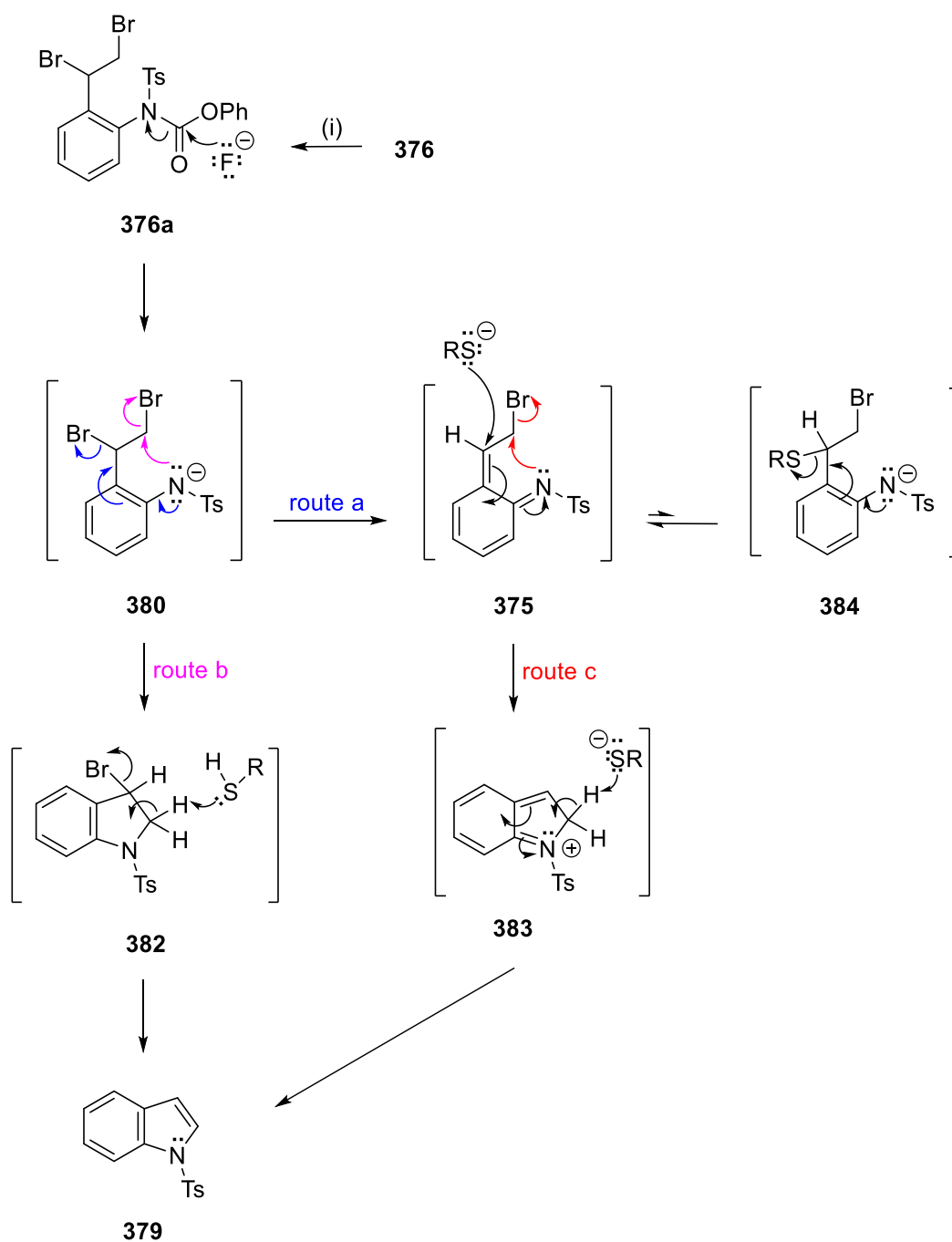
Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι οι συνθήκες αντίδρασης με την υψηλότερη απόδοση ήταν η χρήση 6 ισοδύναμων TBAF, το οποίο προστέθηκε στο μίγμα του καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** σε διαλύτη THF (0.04 M) στους $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$. Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να αναδεύεται για 30 λεπτά, διατηρώντας τη θερμοκρασία σταθερή στους $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$, και στη συνέχεια προστέθηκε το πυρηνόφιλο (1.5 ισοδύναμα). Το μίγμα αντίδρασης αφέθηκε να φτάσει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύτηκε για επιπλέον μία ώρα. Βάσει των παραπάνω συνθηκών χρησιμοποιήθηκε μία σειρά από 11 ακόμη πυρηνόφιλα του N, O, C και S, τα οποία έδωσαν τις αντίστοιχες 3-υποκατεστημένες 1-τοσυλοϊνδολίνες **374a-i** με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, με εξαίρεση δυστυχώς τις μερκαπτάνες (Πίνακας 9).

				
	Πυρηνόφιλο (Nu)	Προϊόν (374)	Απόδοση ^[a]	
			374 (%)	379 (%)
a			88	4
b			80	5
c	N ₃ Na		92	2
d	MeOH		82	5

e	<i>i</i> -PrOH		75	6
f	PhOH		68	9
g	CH ₂ (CH ₂ OEt) ₂ ^[1]		81	5
h	 ^[1]		78	7
i	KCN		86	3
j	 ^[2]		Δεν απομονώθηκε προϊόν	58
k	HS-CH ₂ -CO ₂ Me ^[2]		Δεν απομονώθηκε προϊόν	56
l	EtSH ^[2]		Δεν απομονώθηκε προϊόν	61

Πίνακας 9. Εύρος της αντίδρασης σχηματισμού 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374** (i) TBAF (1M/THF) (6 ισοδύναμα), πυρηνόφιλο (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.04M), N₂, -63 °C 30 λεπτά, θ.δ. 1 ώρα; Αποδόσεις^[a] μετά από καθαρισμό των ενώσεων με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης; [1] η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με άλας του συγκεκριμένου πυρηνόφιλου; [2] η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με το συγκεκριμένου πυρηνόφιλο είτε σε μορφή άλατος είτε σε ουδέτερη μορφή.

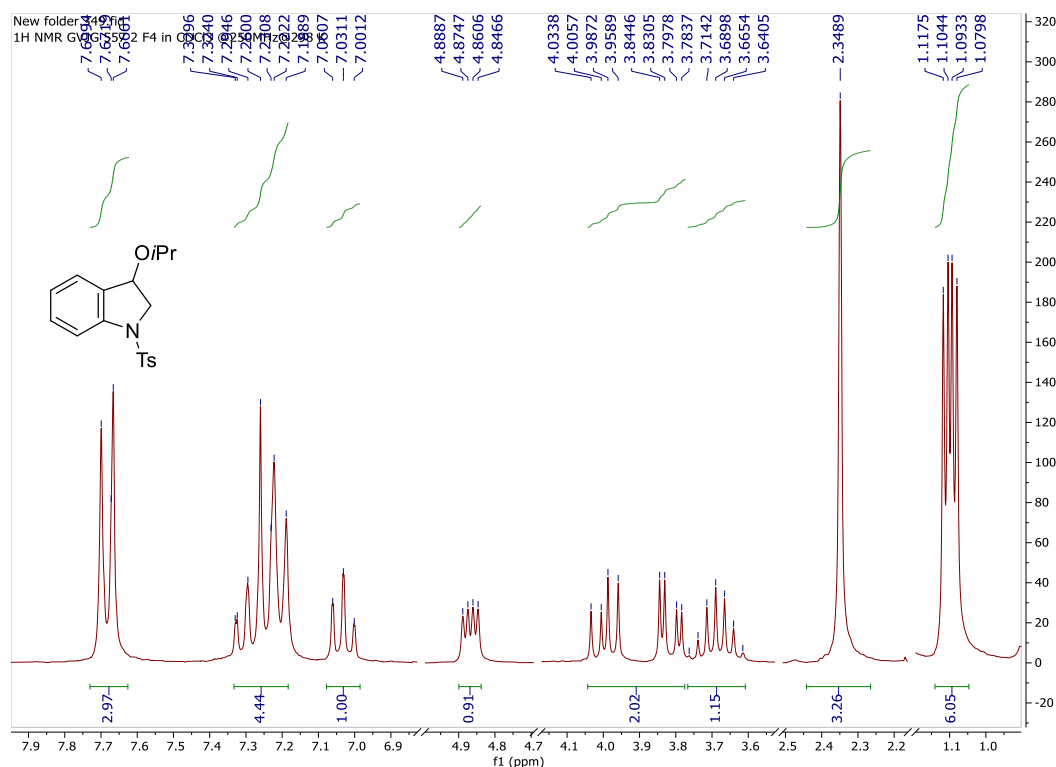
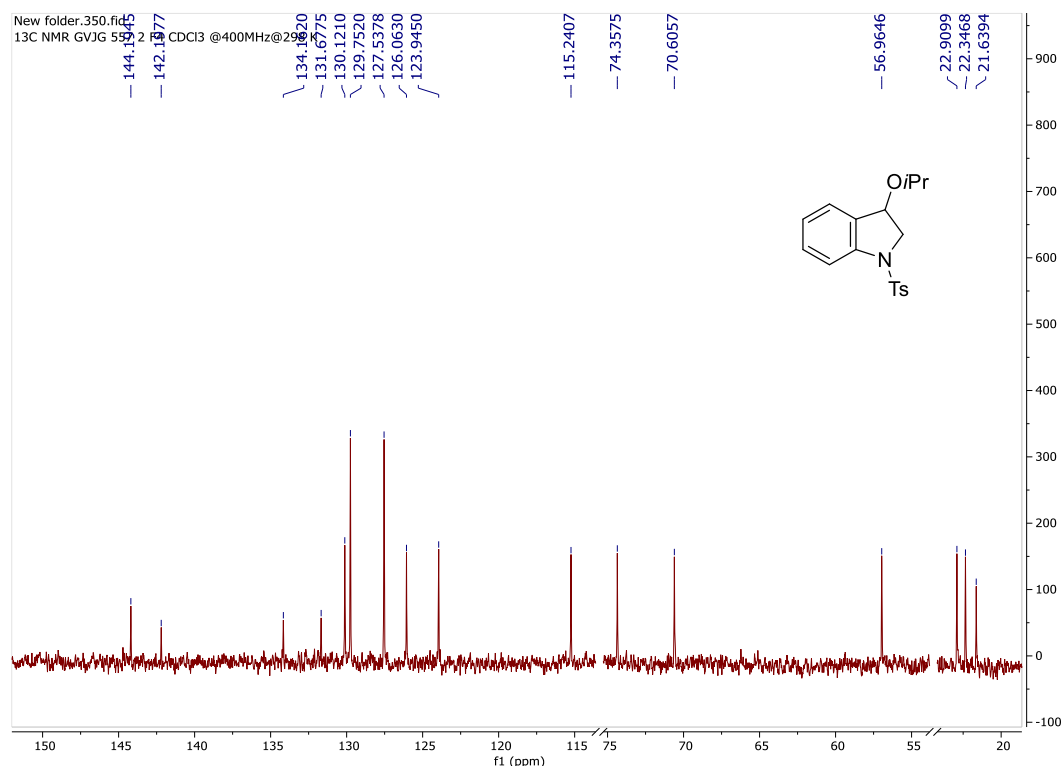
Παρότι οι βέλτιστες συνθήκες της μεθόδου σύνθεσης 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374** έδωσαν εξαιρετικά αποτελέσματα για τα 3 από τα 4 διαφορετικά είδη πυρηνόφιλων ενώσεων του N, O και C, ενώ όλα τα πυρηνόφιλα του S (είτε χρησιμοποιήθηκαν σε μορφή άλατος είτε κανονικά) δεν έδωσαν καθόλου τα επιθυμητά ανάλογα **374j-l**, παρά μόνο το 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379** σε αποδόσεις 56-61%.



Σχήμα 76. Προτεινόμενος μηχανισμός για τη μη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374**, με πυρηνόφιλες ενώσεις του θείου (i) TBAF (1M/THF) (6 ισοδύναμα), RSH ή RSNa (1.5 ισοδύναμα), άνυδρο THF (0.04M), N₂, -63 °C 30 λεπτά, θ.δ. 1 ώρα.

Βάση του προτεινόμενου μηχανισμού για τις αντιδράσεις με τα πυρηνόφιλα του S, θεωρούμε ότι ενώ δημιουργείται, όπως αναμένεται, το *aoQM* **375** και πραγματοποιείται η προσθήκη Michael (Πορεία **a**), η χαμηλή ενέργεια δεσμού C-S (272 KJ/mol), σε σχέση με τους δεσμούς C-N (305 KJ/mol), C-C (346 KJ/mol) και C-O (358 KJ/mol)^[255], οδηγεί σε διάσπασή του και καθιστά το ενδιάμεσο **384** αναστρέψιμο προς το **375**. Έτσι, μέσω της Πορείας **c** και του ενδιαμέσου **383** και της Πορείας **b** και του ενδιαμέσου **382**, η αντίδραση οδηγείται πάλι στο 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379** (Σχήμα **76**).

Από τις 3-υποκατεστημένες 1-τοσυλοϊνδολίνες **374** που συντέθηκαν, οι **374a,b,c,d** και **f** είναι γνωστές και τα δεδομένα των φασμάτων ¹H NMR (CDCl₃) συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας^[166,183,190]. Οι ενώσεις **374e,g,h,i** είναι νέες στη βιβλιογραφία και ταυτοποιήθηκαν με ¹H και ¹³C NMR (CDCl₃). Ενδεικτικά για την ένωση **374e**, στο φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) στην αρωματική περιοχή 7.70-7.00 ppm, παρατηρούνται πολλαπλές κορυφές με ολοκλήρωση 8 πρωτονίων όπως αναμενόταν. Στα 4.87 ppm η διπλή της διπλής κορυφή με ολοκλήρωση ενός πρωτονίου και η πολλαπλή στα 4.03–3.78 ppm, με ολοκλήρωση δυο πρωτονίων, αντιστοιχούν στα αλειφατικά πρωτόνια του δακτυλίου της ινδολίνης, ενώ η επταπλή κορυφή (1 πρωτόνιο) στα 3.69 ppm αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του τριτοταγούς άνθρακα της ισοπρόπυλο ομάδας. Τα 3 πρωτόνια της μέθυλο ομάδας του τόσυλο δακτυλίου εμφανίζονται ως μία μονή κορυφή στα 2.35 ppm. Τα 6 πρωτόνια των δύο μη ισοδύναμων μέθυλο ομάδων της ισοπρόπυλο ομάδας ταυτοποιήθηκαν ως δύο διπλές κορυφές στα 1.11 και 1.08 ppm (Εικόνα **51**). Στο φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της **374e**, ανιχνευθήκαν 16 κορυφές, εκ των οποίων αυτές στα 129.75 και 127.54 ppm αντιστοιχούσαν σε 2C, με σύνολο 18C όπως αναμενόταν (Εικόνα **52**).

Εικόνα 51. Φάσμα ¹H NMR (CDCl₃) της ένωσης **374e**.Εικόνα 52. Φάσμα ¹³C NMR (CDCl₃) της ένωσης **374e**.

Συνοψίζοντας, αναπτύχθηκε μια νέα μέθοδος για την σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374**, μέσω εν τω γεννάσθαι παραγόμενων αοQMs **380**, σε μια αντίδραση ενός δοχείου (one-pot). Τα συνθετικά στάδια από το 1-νιτρο-2-βινυλοβενζόλιο **362** προς την ένωση στόχο

376 ήταν 4, με συνολική απόδοση 48%. Οι αποδόσεις των 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών **374** ήταν πολύ καλές (68-92%) και οι βέλτιστες συνθήκες της μεθοδολογίας ήταν εύκολο να επαναληφθούν για διάφορα πυρηνόφιλα του N, O και C. Τα πυρηνόφιλα του θείου, δυστυχώς, έδωσαν μόνο 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379** σε μέτρια απόδοση, πιθανόν, λόγω του σχετικά ασθενούς δεσμού C-S, σε ενδιάμεσα στάδια.

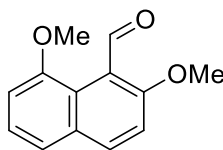
Μετά τη λήψη φασμάτων μάζας HRMS των νέων ενώσεων και την ολοκλήρωση μιας υπολογιστικής μελέτης (DFT), τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας θα κατατεθούν προς δημοσίευση στο περιοδικό Organic Letters.

3 Πειραματικό Μέρος

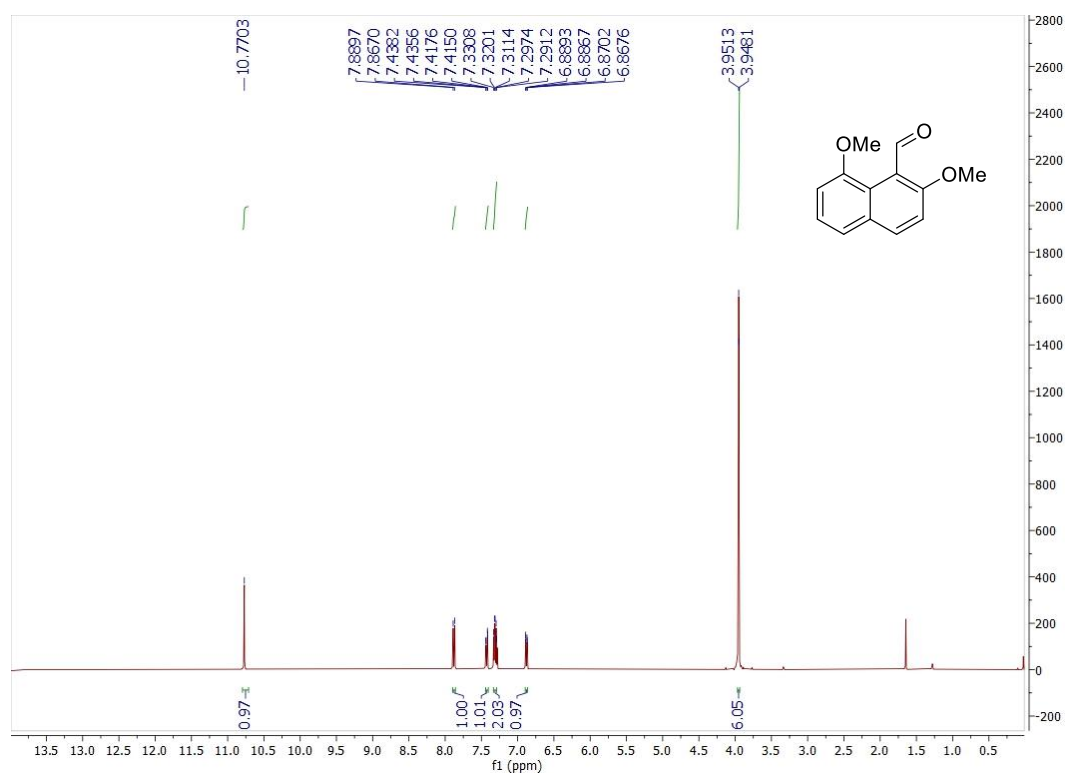
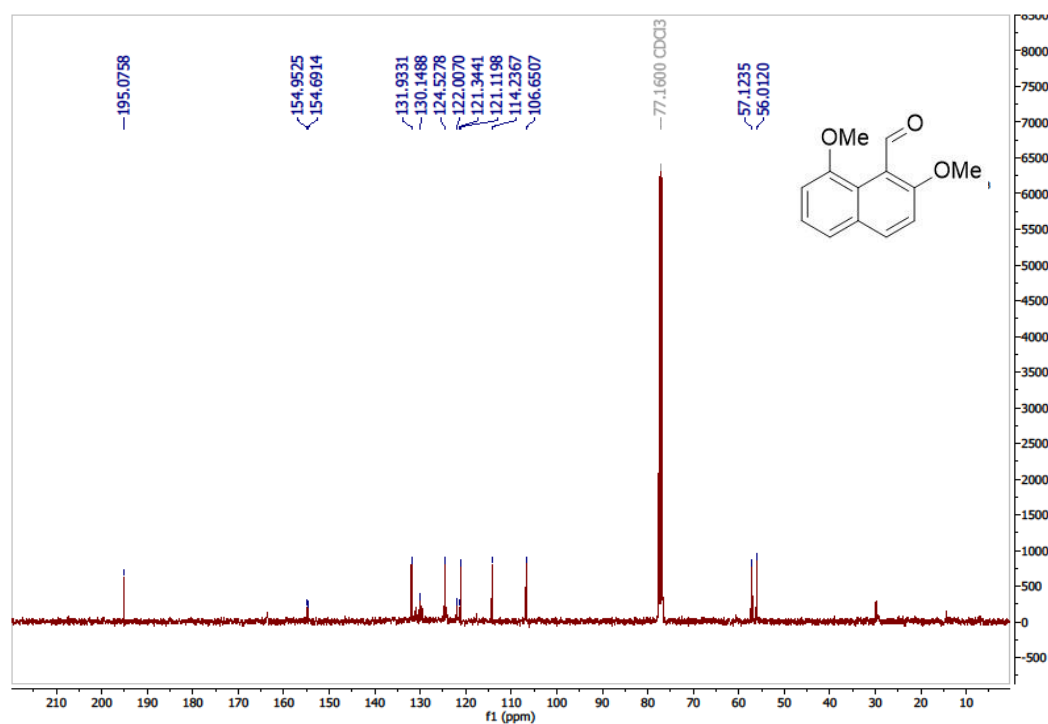
Γενικές πληροφορίες:

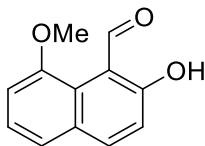
Οι περισσότερες αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό ατμόσφαιρα N_2 . Οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν όπως ελήφθησαν από τους προμηθευτές (Acros, Alfa Aesar ή Merck), με εξαίρεση το DCM, το EtOAc και το εξάνιο, τα οποία αποστάχθηκαν και αποξηράνθηκαν σύμφωνα με τις προτεινόμενες βιβλιογραφικές διαδικασίες. Τα οργανικά διαλύματα συμπυκνώθηκαν με περιστροφικό εξατμιστήρα στους 23–40 °C υπό πίεση 15 Torr. Τα σημεία τήξεως μετρήθηκαν σε όργανο Büchi 510 και παρουσιάζονται χωρίς διόρθωση. Τα φάσματα 1H και ^{13}C NMR καταγράφηκαν σε $CDCl_3$ ή $DMSO-d_6$ με φασματόμετρο Brüker Avance 250 ή 400 MHz. Οι χημικές μετατοπίσεις του 1H αναφέρονται σε ppm με πρότυπο το υπολειμματικό χλωροφόρμιο (7.26 ppm) ή $DMSO-d_6$ (2.50 ppm). Οι χημικές μετατοπίσεις του ^{13}C αναφέρονται σε ppm με εσωτερικό πρότυπο TMS, υπολειμματικό $CHCl_3$ (77.16 ppm) ή DMSO (39.43 ppm). Τα φάσματα IR αποκτήθηκαν σε φασματόμετρο Agilent Cary 630 FTIR (Agilent Technologies) ως στερεά και αναφέρονται σε αριθμούς κυμάτων (cm^{-1}). Τα φάσματα μαζών υψηλής διακριτικής ικανότητας EI λήφθηκαν με διακριτική ικανότητα 10000 σε όργανο Kratos MS50TC ή Kratos Mach III, ενώ τα φάσματα υψηλής διακριτικής ικανότητας ESI λήφθηκαν σε σύστημα Thermo Fisher Scientific Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Η ανάλυση TLC πραγματοποιήθηκε σε πλάκες TLC αλουμινίου με επίστρωση silica gel 70–230 mesh της Merck. Ο καθαρισμός των προϊόντων της αντίδρασης έγινε γενικά με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (flash column chromatography) χρησιμοποιώντας silica gel 60 της Carlo Erba Reactifs-SDS. Ορισμένα MHz στους τίτλους φασμάτων (πάνω αριστερά σε κάθε εικόνα), είναι λανθασμένα. Τα MHz που αναφέρονται στις υποσημειώσεις κάθε εικόνας και στις πειραματικές διαδικασίες είναι σωστά.

3.1 Σύνθεση της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139**:



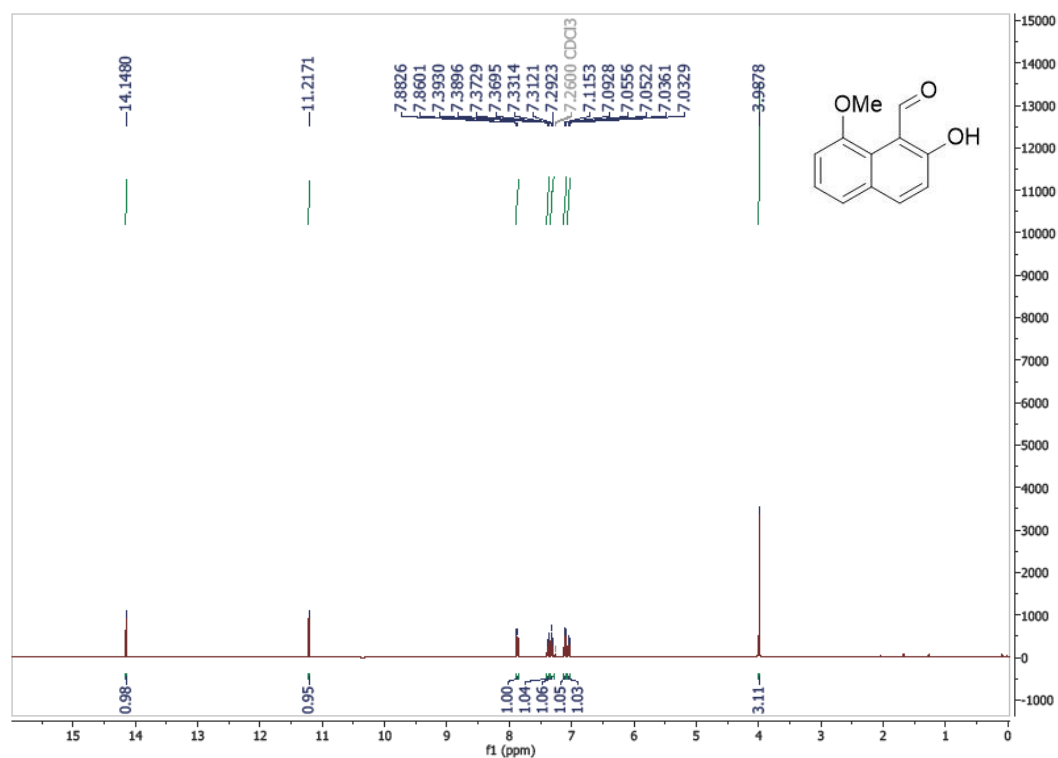
Σε ένα κλειστό δοχείο με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκαν 1-ναφθαλδεΐδη **137** (6,4 mmol, 1 g, 1 ισοδύναμο), Pd(OAc)₂ (0.64 mmol, 143 mg, 0.1 ισοδύναμο), K₂S₂O₈ (12.8 mmol, 6.46 g, 2 ισοδύναμα) παρουσία αέρα, και στη συνέχεια DCM (10 mL), MeOH (128 mmol, 5 mL, 20 ισοδύναμα) και 3-(τριφθορομεθυλο)ανιλίνη (2.56 mmol, 317 μ L, 0.4 ισοδύναμα). Το μίγμα αντίδρασης αναδεύθηκε στους 60°C για 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (παρακολούθηση με TLC), το μίγμα αφέθηκε να ψυχθεί προς θερμοκρασία δωματίου, διηθήθηκε, του προστέθηκε κορεσμένο διάλυμα NaHCO₃ (25 mL) και εκχυλίστηκε με DCM (3×25 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (25 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για την απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (415 mg, 30%) ως κόκκινο έλαιο. R_f = 0,32 (25% EtOAc:εξάνιο) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.74 (s, 1H), 7.86 (d, J =9,1 Hz, 1H), 7.40 (d, J =8,1 Hz, 1H), 7.31–7,29 (t, 1H), 6.86 (d, J =7,7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 195.07, 154.95, 154.69, 131.93, 130.15, 124.53, 122.00, 121.34, 121.12, 114.24, 57.12, 56.01 (τα φασματοσκοπικά δεδομένα συμφωνούν με αυτά της βιβλιογραφίας^[256]).

Εικόνα 53. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης 139.Εικόνα 54. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης 139.

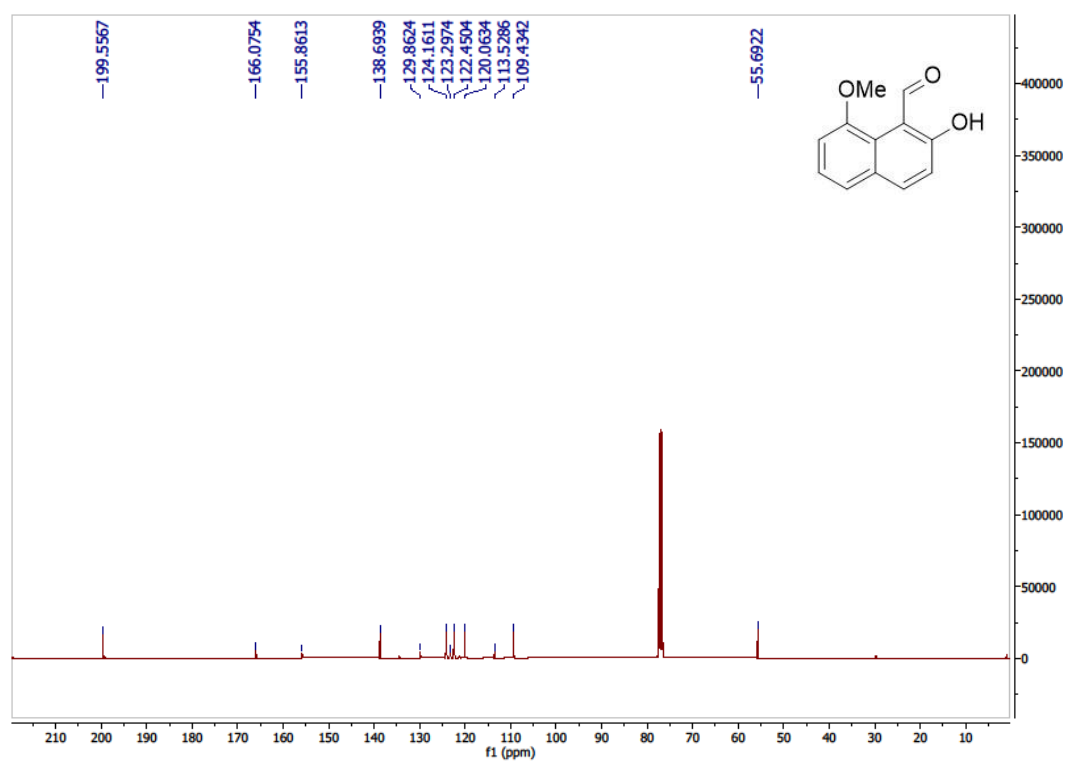
3.2 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288:

Σε αναδευόμενο διάλυμα 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139** (0.33 mmol, 70 mg, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (10 mL), προστέθηκε AlCl_3 (0.97 mmol, 130 mg, 3 ισοδύναμα) στους 0 °C. Το μίγμα αντίδρασης θερμάνθηκε μέχρι βρασμού για 2 ώρες, οπότε και η παρακολούθηση με TLC έδειξε κατανάλωση της αρχικής ένωσης. Στη συνέχεια, το μίγμα αφέθηκε να ψυχθεί προς θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε H_2O (20 mL), διαχωρίστηκε η οργανική φάση και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (25 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc :εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (20 mg, 15%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

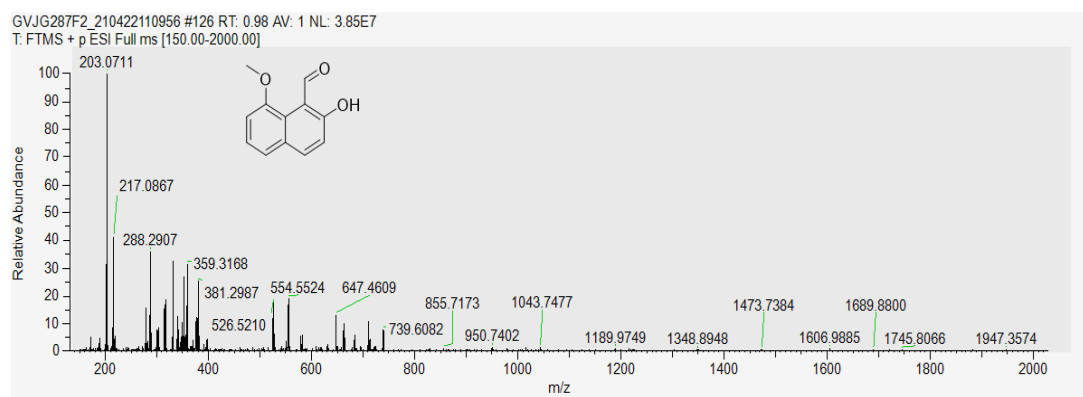
Σ.τ.: 68–70°C, R_f = 0,54 (25% EtOAc :εξάνιο), ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.15 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 7.91 (dd, J =8,1, 1,2 Hz, 1H), 7.34 (t, J =7,9 Hz, 1H), 7.14 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J =7,8, 1,2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 199.55, 166.07, 155.86, 138.69, 129.86, 124.16, 123.29, 122.45, 120.06, 113.52, 109.43, 55.62, HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 203.0708, βρέθηκε: 203.0711.



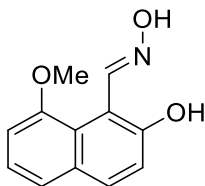
Εικόνα 55. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **288**.



Εικόνα 56. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης **288**.

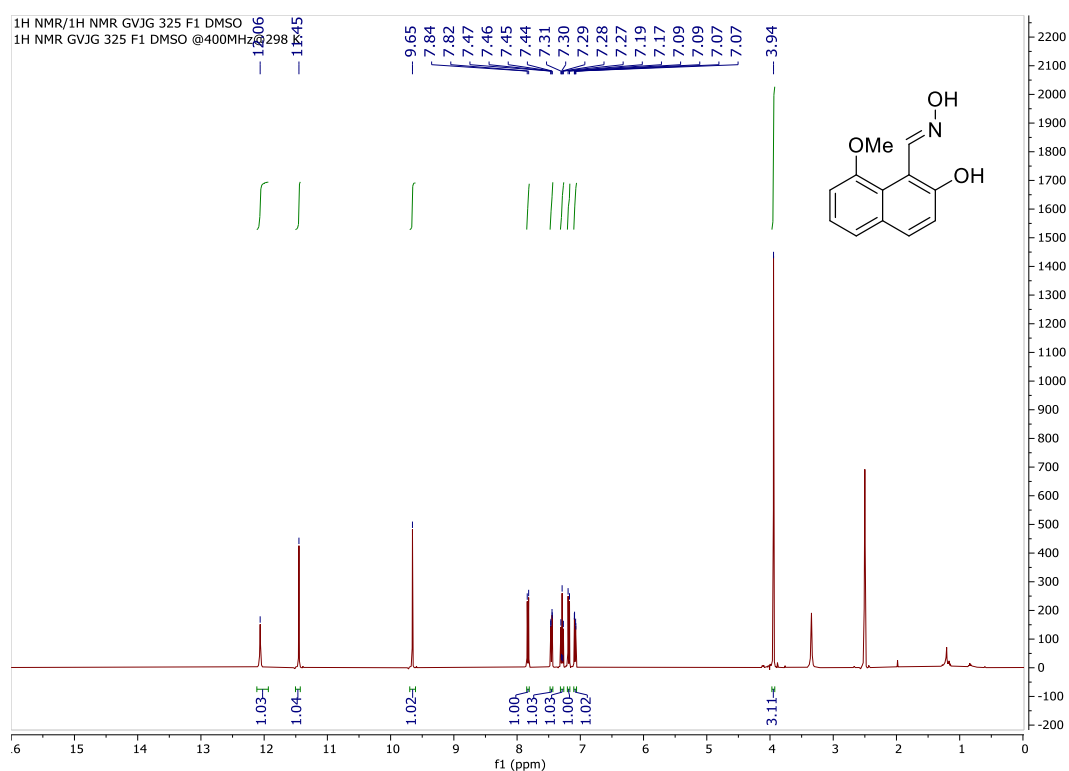


Εικόνα 57. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **288** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

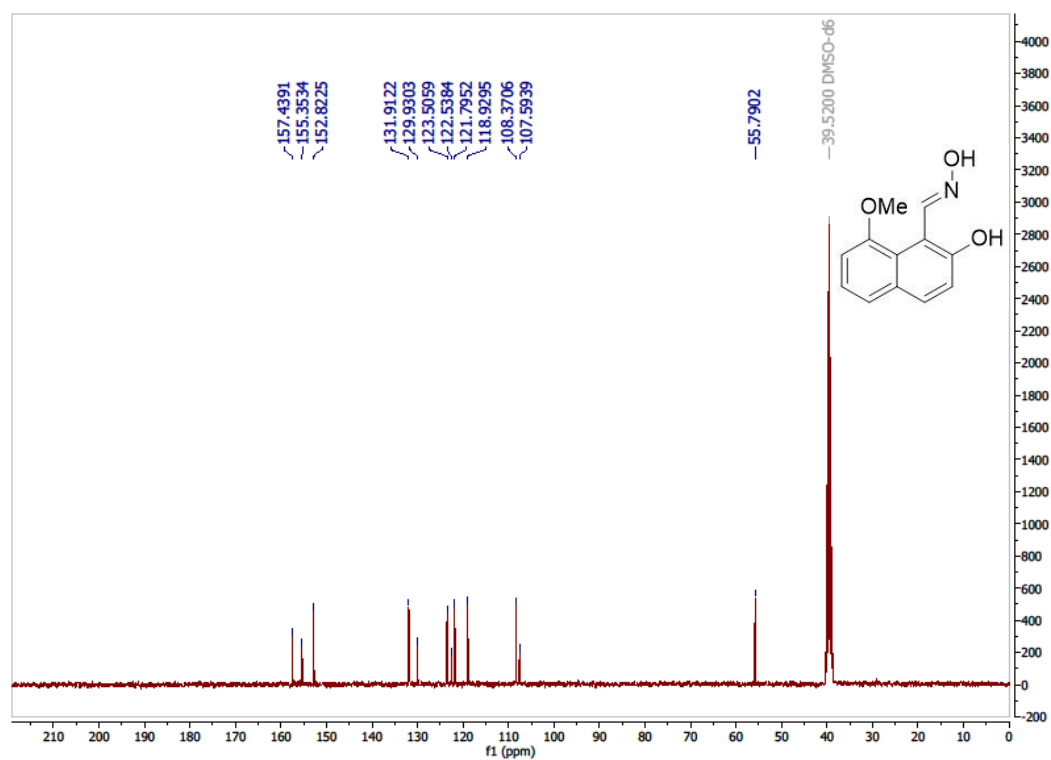
3.3 Σύνθεση της (*E*)-οξίμης της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **289:**

Σε αναδευόμενο διάλυμα 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **288** (20 mg, 0.099 mmol) σε MeOH (5 mL), προστέθηκε $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (14 mg, 0.198 mmol) και το προκύπτον μίγμα ψύχθηκε στους 0 °C. Ακολούθησε βαθμιαία προσθήκη κορεσμένου διαλύματος Na_2CO_3 μέχρι το pH να φτάσει 8 και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Η παρακολούθηση με TLC έδειξε κατανάλωση της αρχικής ένωσης, οπότε το διάλυμα ψύχθηκε εκ νέου στους 0°C και προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα AcOH μέχρι το pH να φτάσει 5. Στη συνέχεια, ο διαλύτης εξατμίστηκε και προστέθηκε H_2O (15 mL), ενώ το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτρησης πίεσης (25% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (17 mg, 80%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

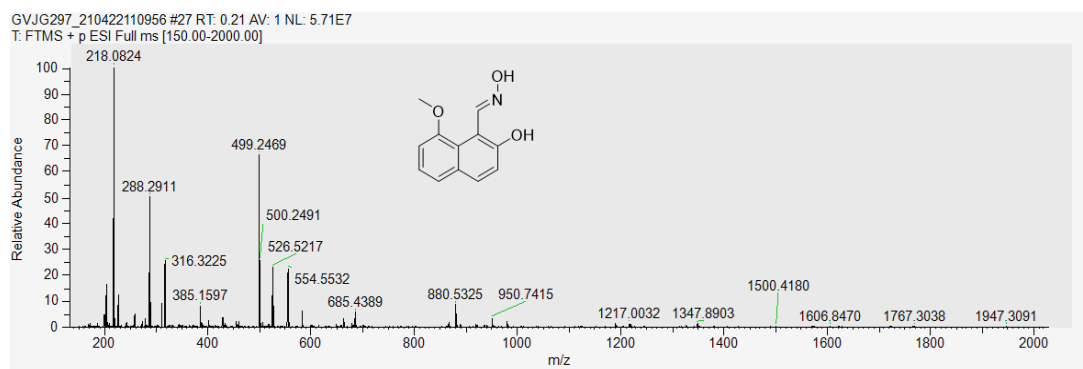
Σ.τ.: 141–143°C, $R_f = 0.32$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.06 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100.6 MHz) δ 157.92, 155.83, 153.30, 132.39, 130.41, 123.95, 123.02, 122.27, 119.41, 108.85, 108.07, 56.27, HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 218.0817, βρέθηκε: 218.0824.



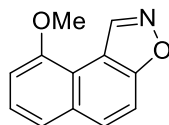
Εικόνα 58. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **289**.



Εικόνα 59. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **289**.

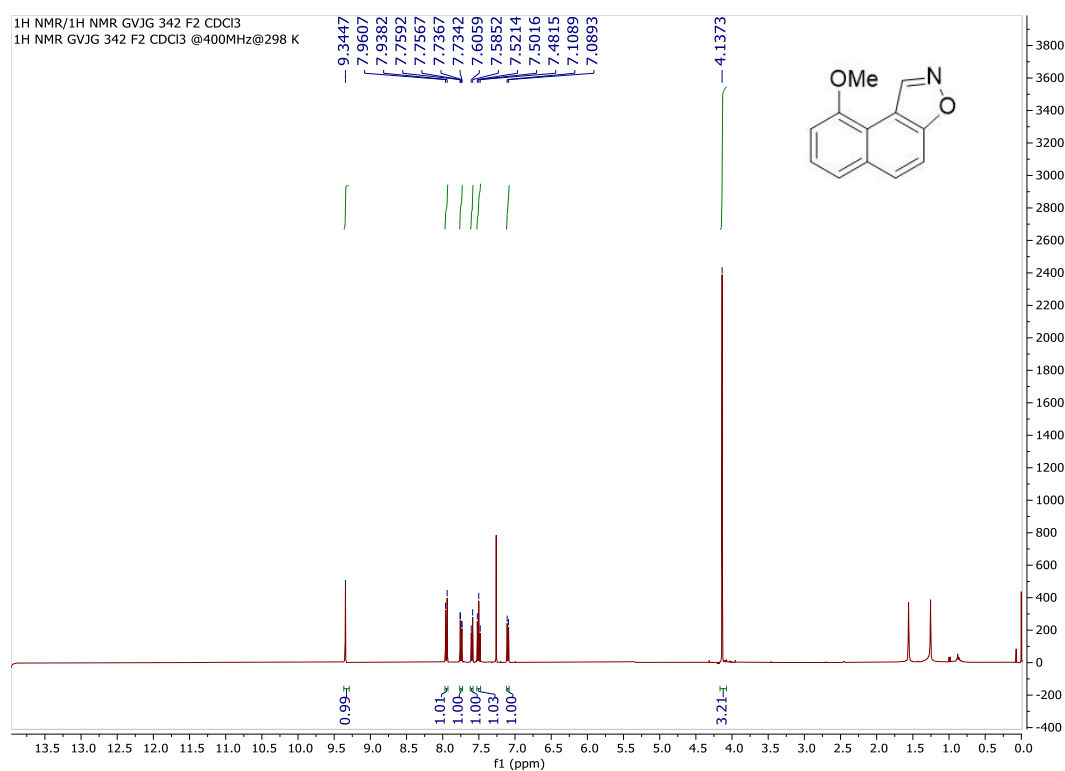
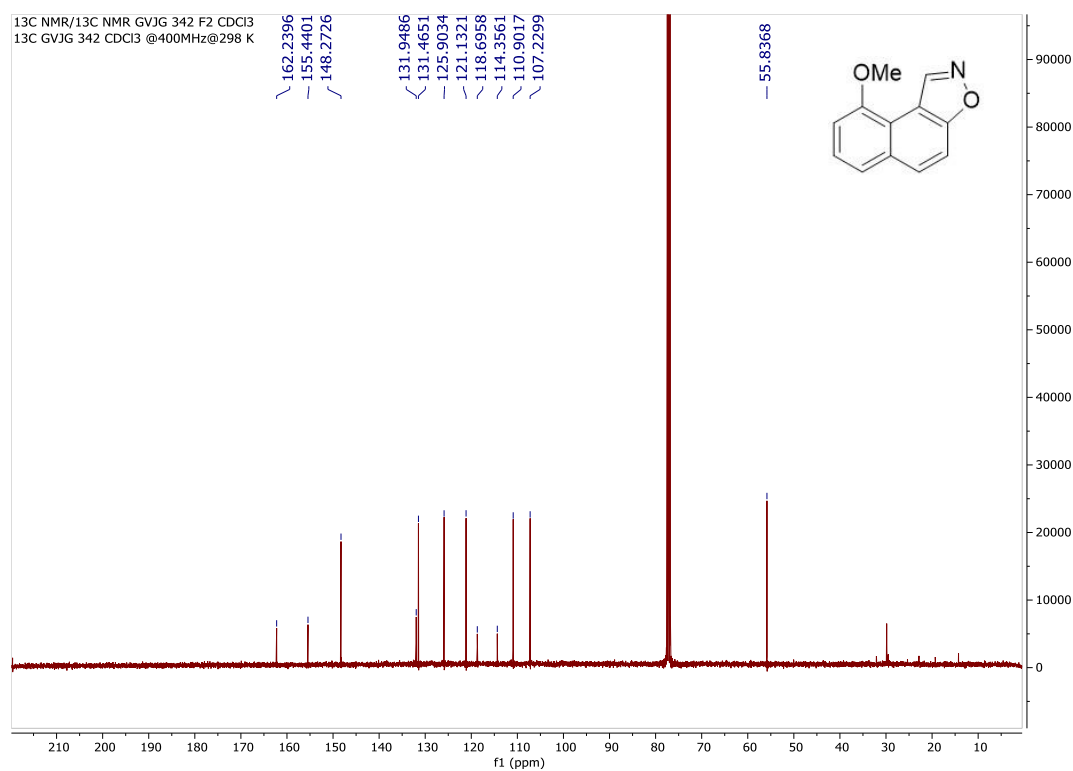


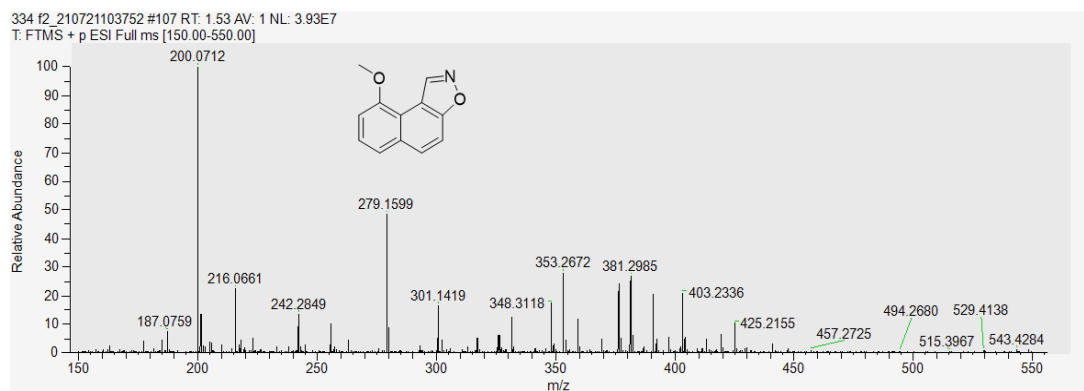
Εικόνα 60. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **289** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

3.4 Σύνθεση του 9-μεθοξynaφθο[1,2-*d*]ισοξαζολίου 291:

Σε διάλυμα της οξίμης της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **289** (10 mg, 0.046 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (1 mL), προστέθηκαν AgO (6.3 mg, 0.051 mmol, 1.1 ισοδύναμο), *N*-μεθυλομορφολίνη-*N*-οξείδιο (5.4 mg, 0.046 mmol, 1 ισοδύναμο) και καταλυτική ποσότητα Et₃N (20 μL). Το μίγμα αντίδρασης αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 0.5 ώρες, οπότε και η παρακολούθηση με TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης. Το μίγμα διηθήθηκε, εκπλύθηκε με H₂O (5 mL) και εκχυλίστηκε με DCM (3×5 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (5 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (12.5% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (7 mg, 65%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

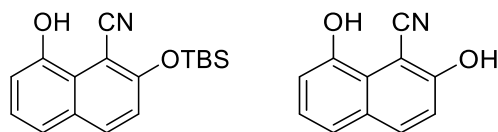
Σ.τ.: 99–101°C, *R_f* = 0.54 (25% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.24, 155.44, 148.27, 131.95, 131.47, 125.90, 121.13, 118.70, 114.36, 110.90, 107.23, 55.84, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₂H₁₀NO₂: 200.0712, βρέθηκε: 200.0712.

**Εικόνα 61.** Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **291****Εικόνα 62.** Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **291**.



Εικόνα 63. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **291** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

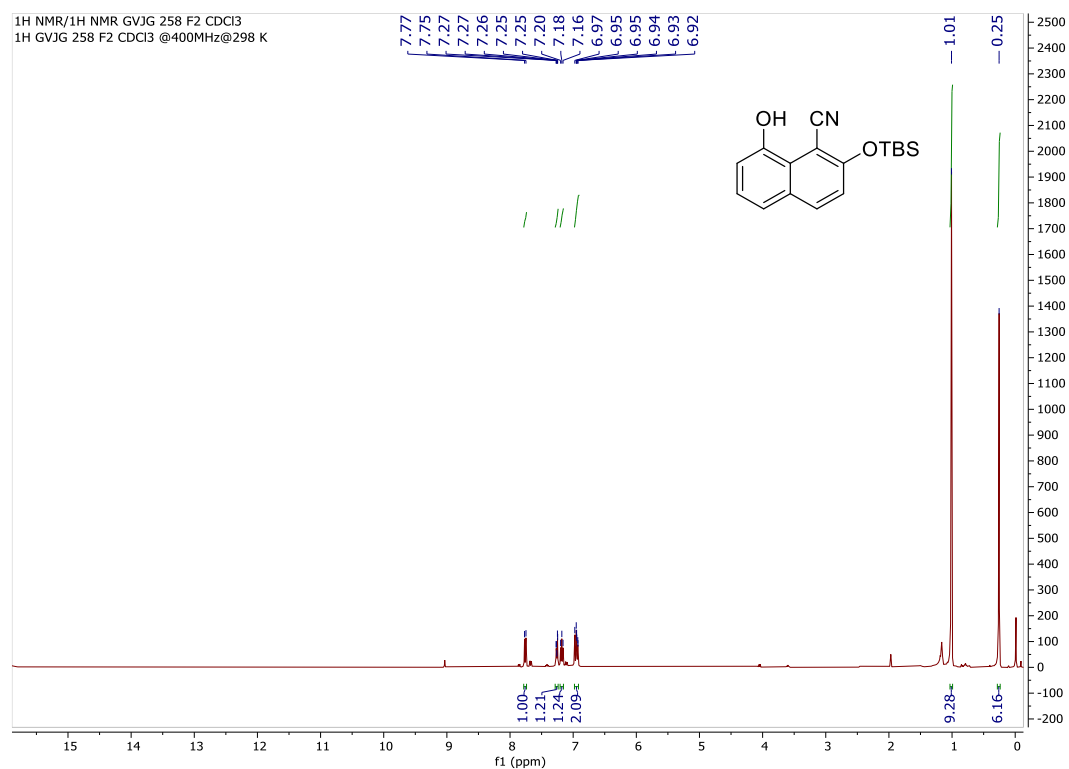
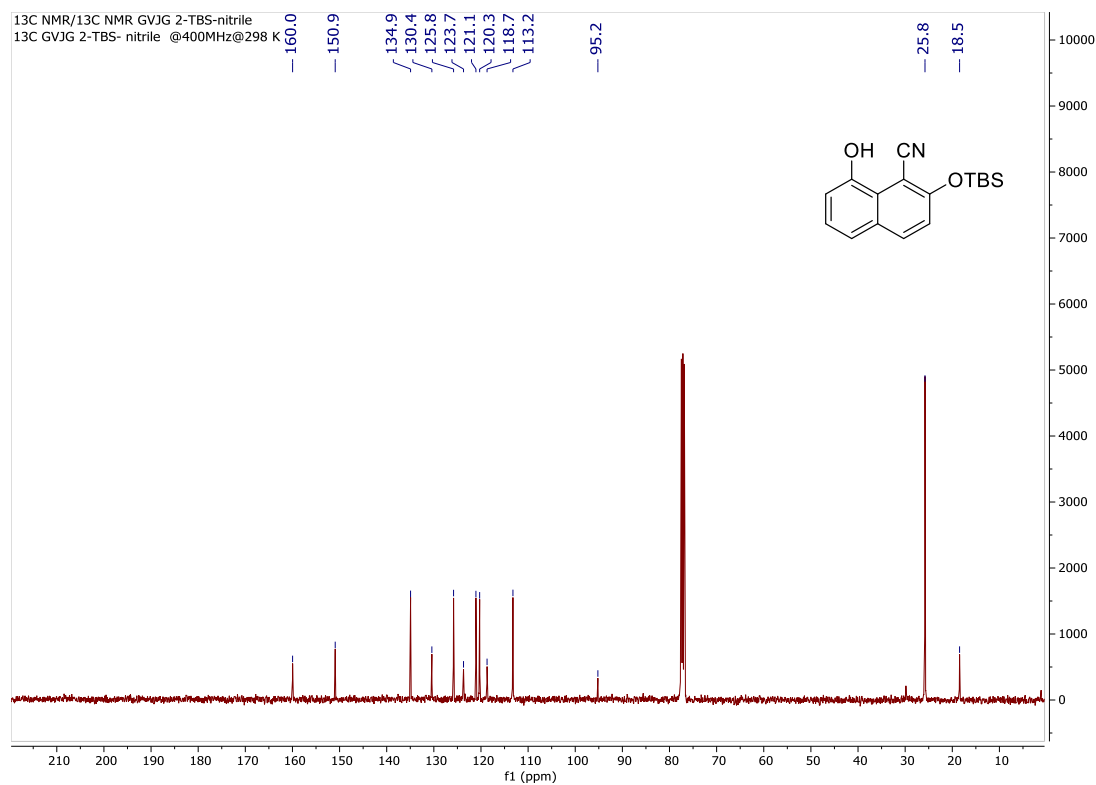
3.5 Σύνθεση του 2-[(*tert*-βουτυλοδιμεθυλοπυριτυλο)οξύ]-8-υδροξύ-1-ναφθονιτριλίου **298** και του 2,8-διυδροξύ-1-ναφθονιτριλίου **297**:

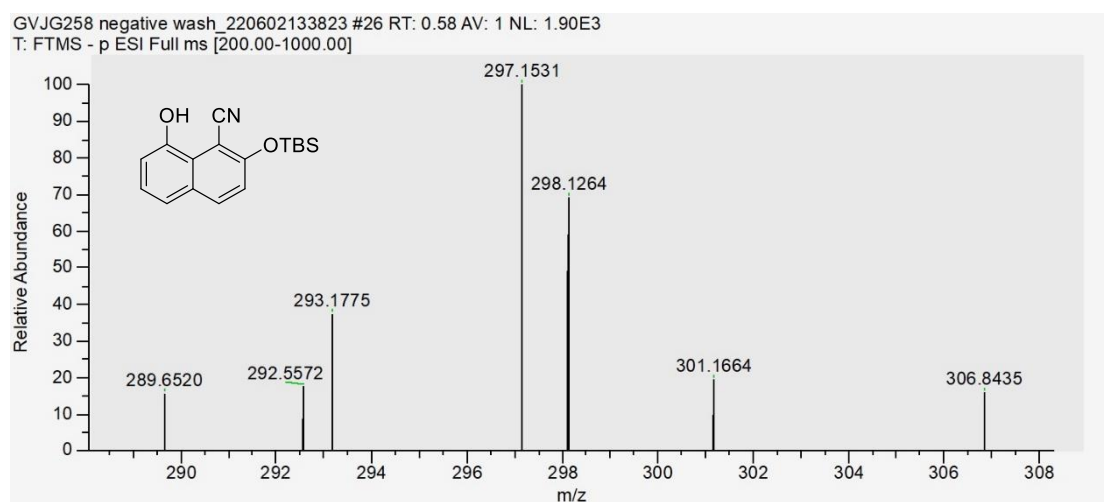


Σε διάλυμα της ένωσης ναφθοξαζίνης **20** (500 mg, 2.2 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DMF (15 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκαν ιμιδαζόλιο (374 mg, 5.5 mmol, 2.5 ισοδύναμα) και TBSCl (398 mg, 2.64 mmol, 1.2 ισοδύναμα), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες (TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία νέας κηλίδας). Το μίγμα αντίδρασης θερμάνθηκε στους 120 °C για 30 λεπτά. Το μίγμα αφέθηκε να φτάσει στην θερμοκρασία δωματίου, του προστέθηκε H₂O (100 mL) και εκχυλίστηκε με EtOAc (3×20 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (25% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

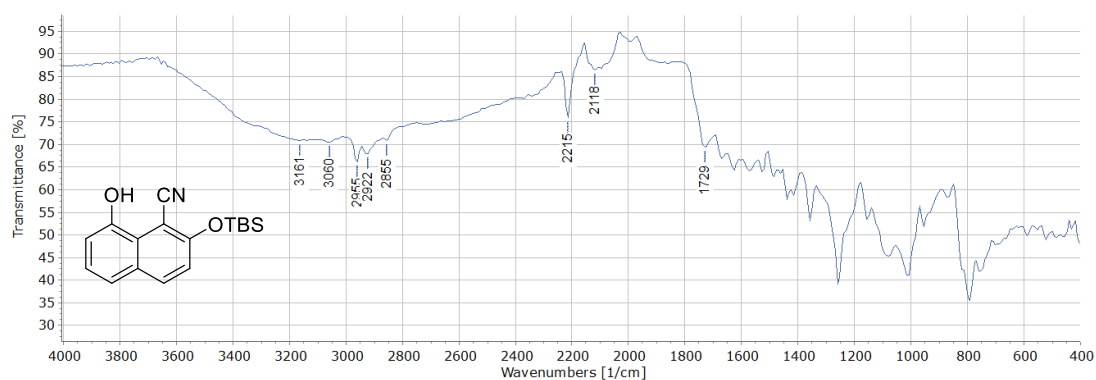
Ένωση **298**: (204 mg, 31%) ως κίτρινο έλαιο, R_f = 0.61 (25% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ευρεία μονή κορυφή που αντιστοιχεί στο OH δεν είναι ορατή, 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00–6.90 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 150.9, 134.9, 130.4, 125.8, 123.7, 121.1, 120.3, 118.7, 113.2, 95.2, 25.8, 18.5, IR (έλαιο): 3161, 3060, 2955, 2922, 2855, 2215, 2118, 1729 cm⁻¹, HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ υπολογίστηκε για C₁₇H₂₁NO₂Si: 298.1263, βρέθηκε: 298.1264.

Ένωση **297**: (203 mg, 50%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.: 166–167 °C (βλ. βιβλιογραφία [10], Σ.τ. = 167–168°C), R_f = 0.10 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ δύο ευρίες μονές κορυφές που αντιστοιχούν στα OH δεν είναι ορατές, 11.24 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[18]).

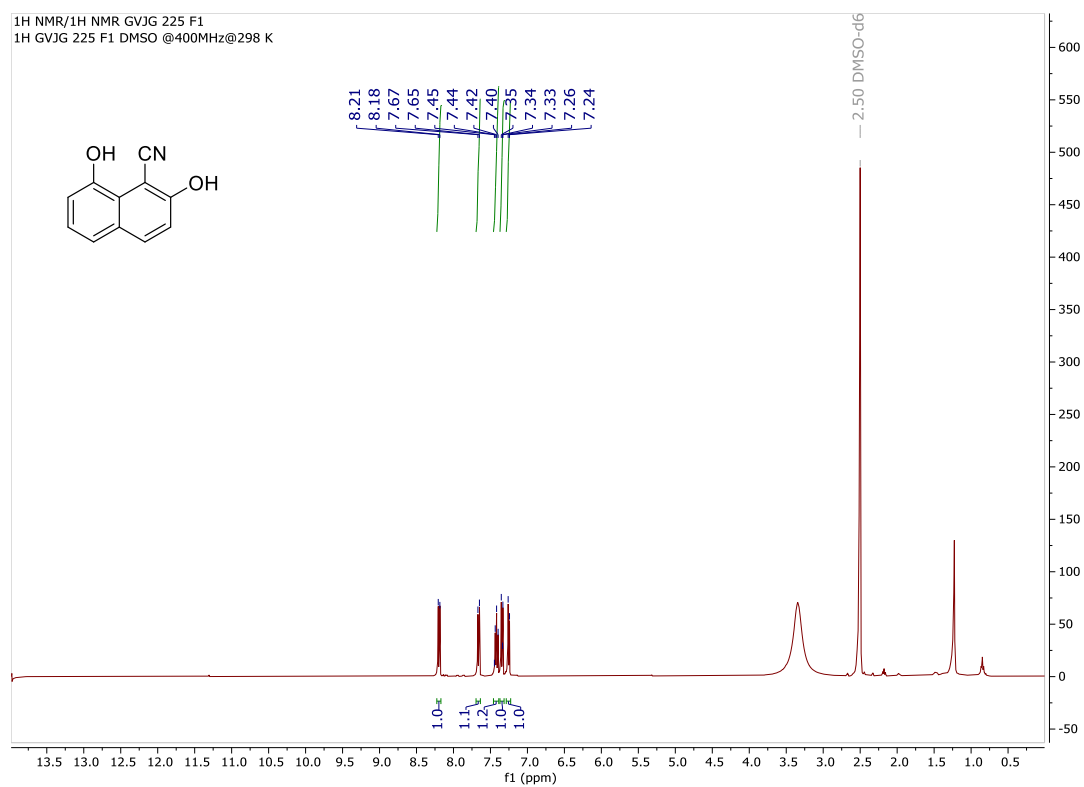
Εικόνα 64. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **298**Εικόνα 65. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης **298**.



Εικόνα 66. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **298** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

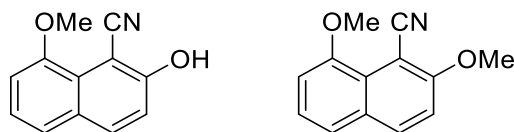


Εικόνα 67. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **298**.



Εικόνα 68. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **297**.

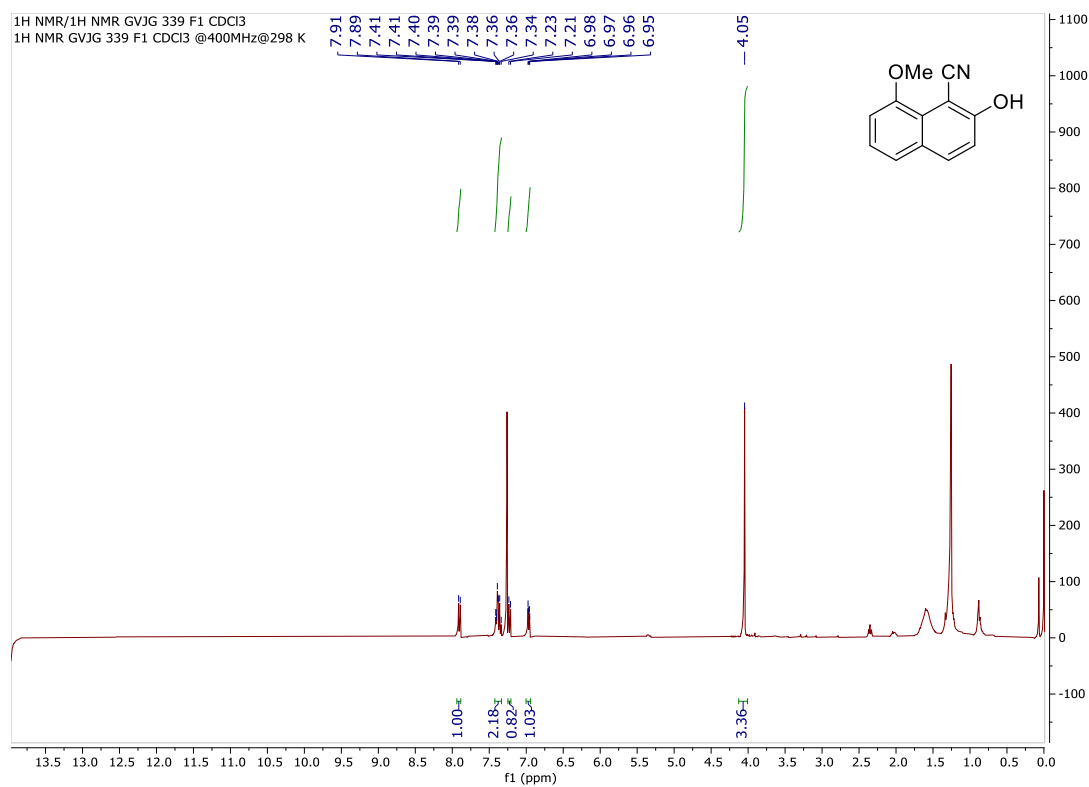
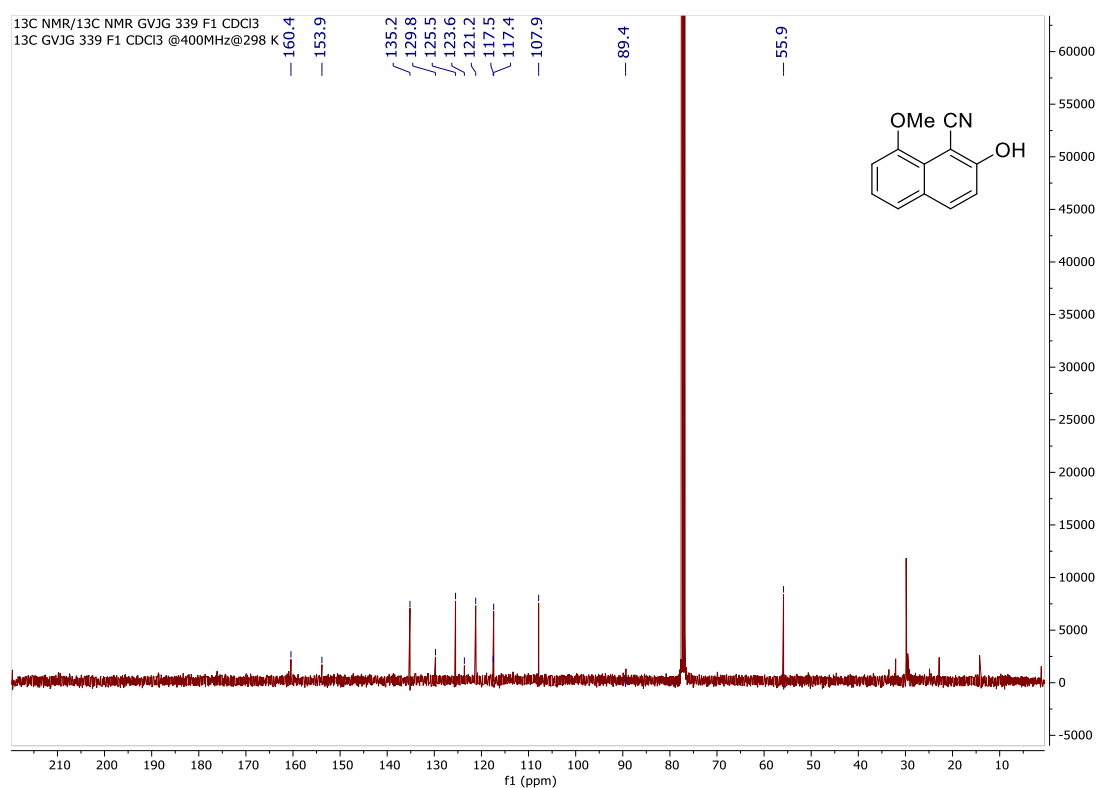
3.6 Σύνθεση του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **294** και του 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **299**:



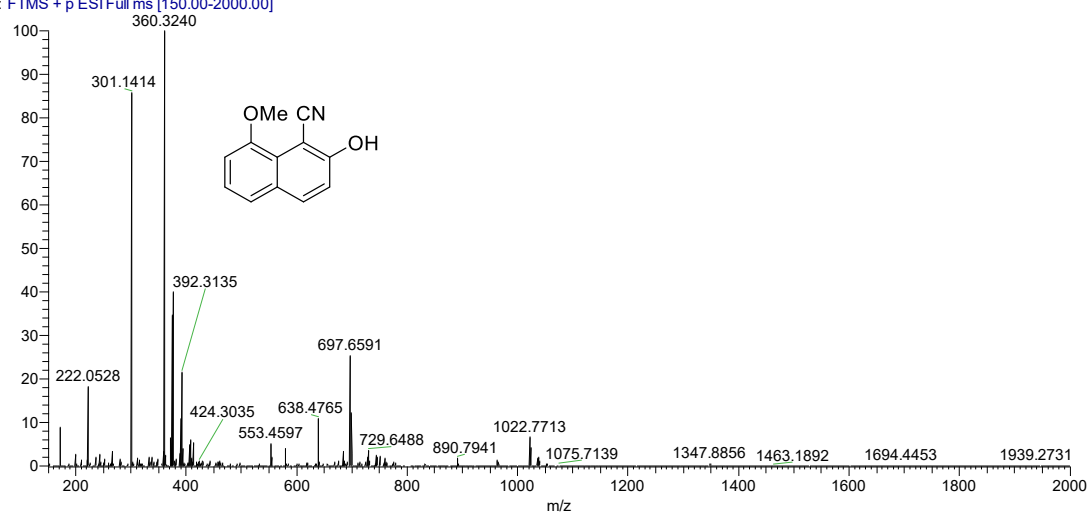
Σε διάλυμα του 2-[(*tert*-βουτυλοδιμεθυλοπυριτυλο)οξυ]-8-υδροξυ-1-ναφθονιτριλίου **298** (100 mg, 0.334 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρη ακετόνη (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε αποξηραμένο σε φούρνο K₂CO₃ (50 mg, 0.367 mmol, 1.1 ισοδύναμο) και MeI (70 mg, 0.501 mmol, 1.5 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα (το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (20 mL), το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **294**: (28.6 mg, 43%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.: 172–174°C, *R_f* = 0.09 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ευρεία μονή κορυφή που αντιστοιχεί στο OH δεν είναι ορατή, 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 153.9, 135.2, 129.8, 125.5, 123.6, 121.2, 117.5, 117.4, 107.9, 89.4, 55.9, IR (στερεό): 3072, 2920, 2848, 2216, 1705, 1600, 1513 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₁₂H₉NO₃Na: 222.0531, βρέθηκε: 222.0528.

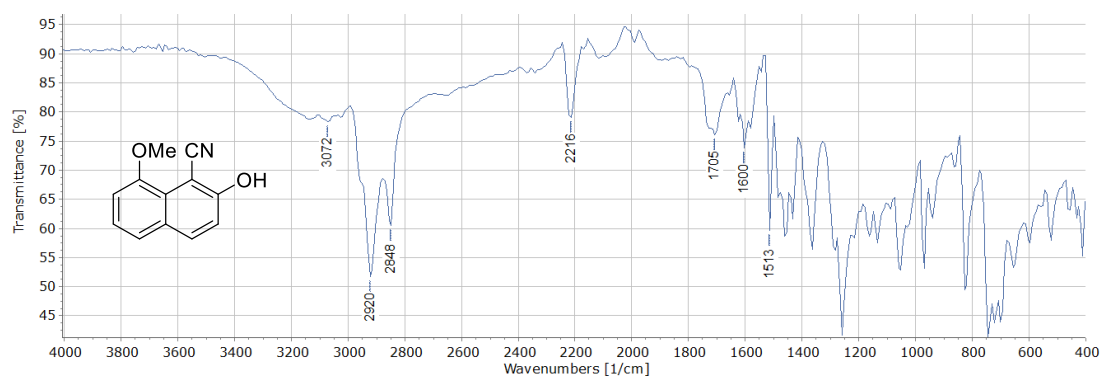
Ένωση **299**: (12.8 mg, 18%) ως λευκό άμορφο στερεό, Σ.τ.: 147–149°C, *R_f* = 0.21 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 154.3, 134.8, 129.7, 125.2, 123.8, 121.1, 117.0, 112.4, 107.7, 92.6, 56.8, 55.8, IR (στερεό): 2921, 2848, 2218, 2091, 1915, 1826, 1593 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₃H₁₂NO₂: 214.0863, βρέθηκε: 214.0858.

**Εικόνα 69.** Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **294****Εικόνα 70.** Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **294**.

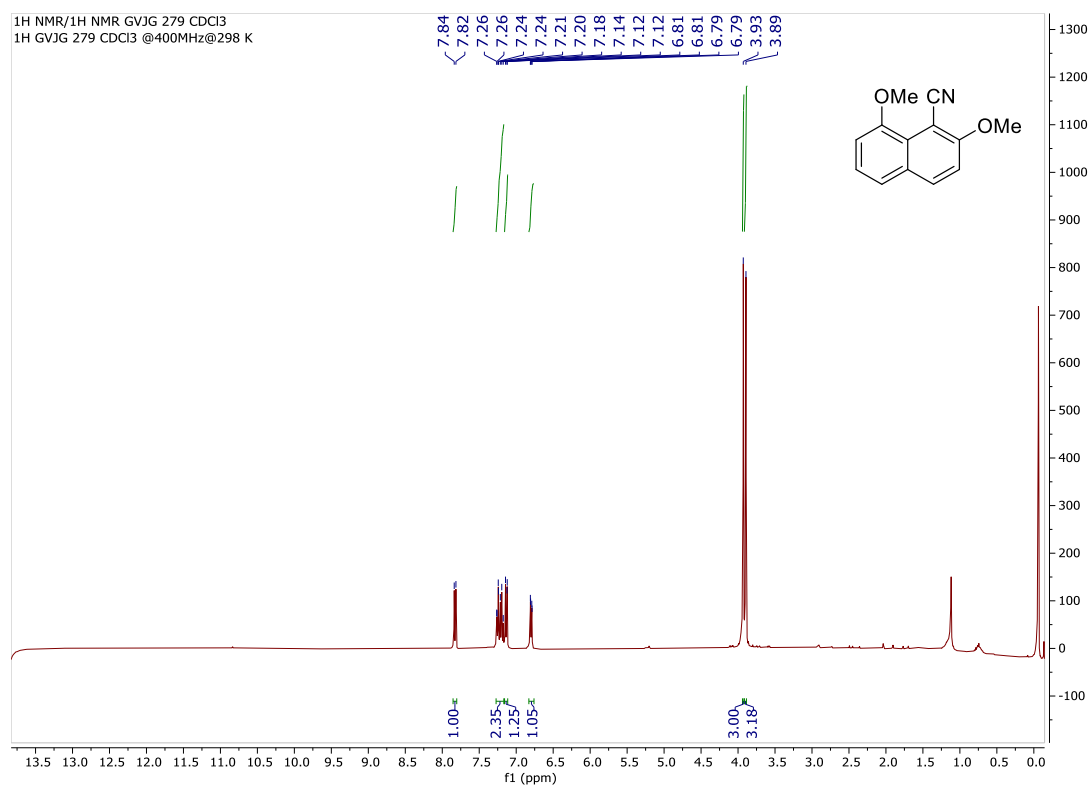
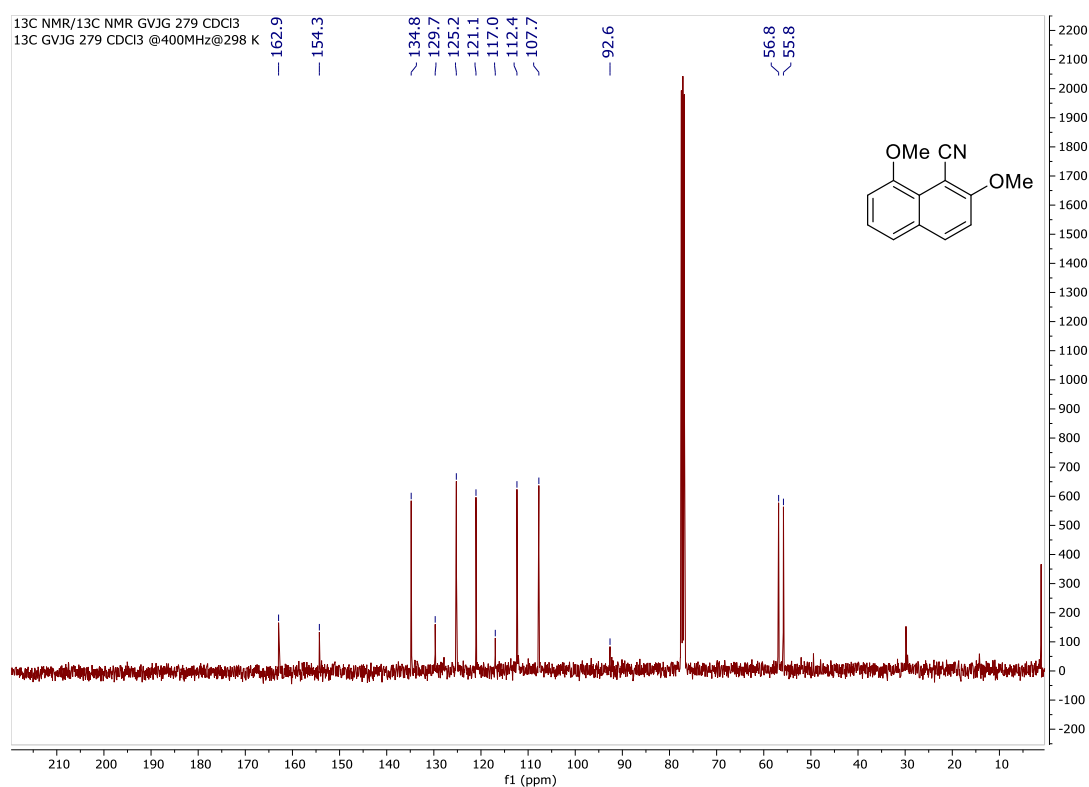
GVJG236_200622131935 #17 RT: 0.16 AV: 1 NL: 3.45E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-2000.00]

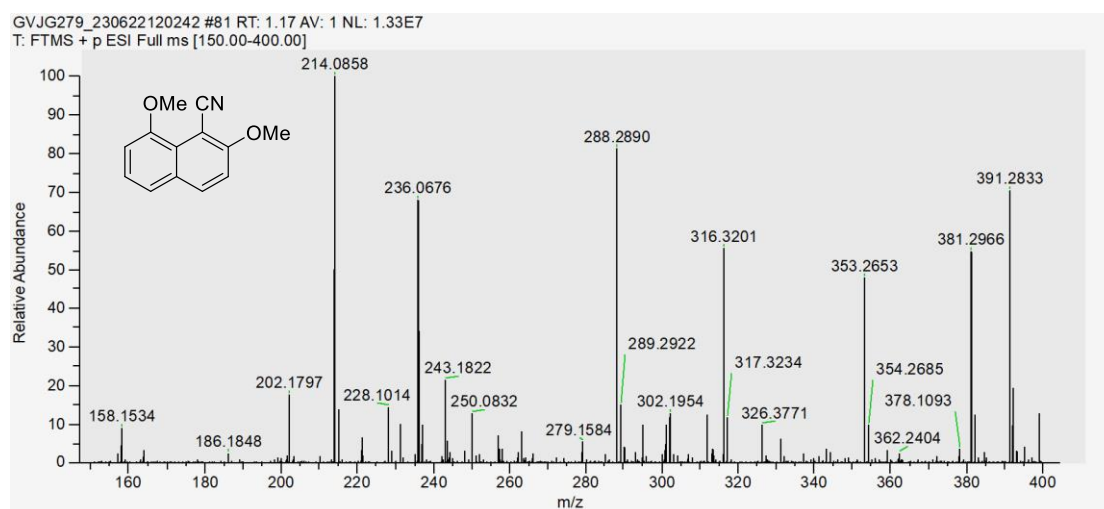


Εικόνα 71. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **294** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε MeOH.

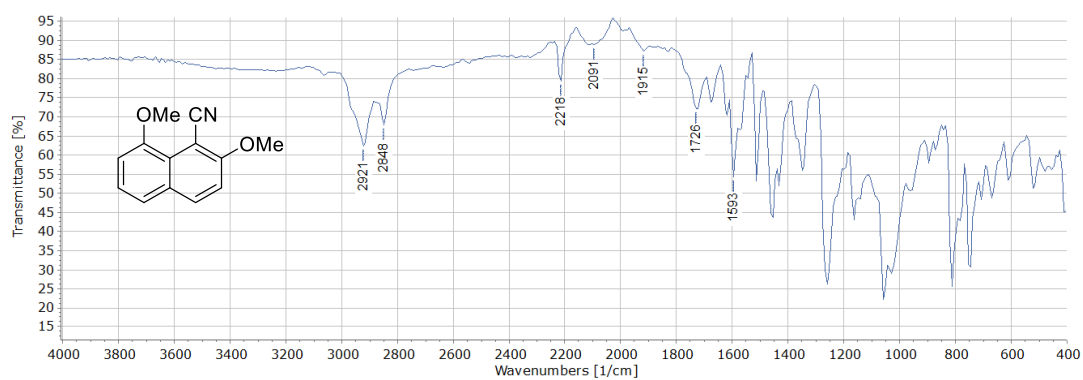


Εικόνα 72. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **294**.

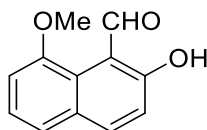
**Εικόνα 73.** Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **299****Εικόνα 74.** Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **299**.



Εικόνα 75. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **299** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$

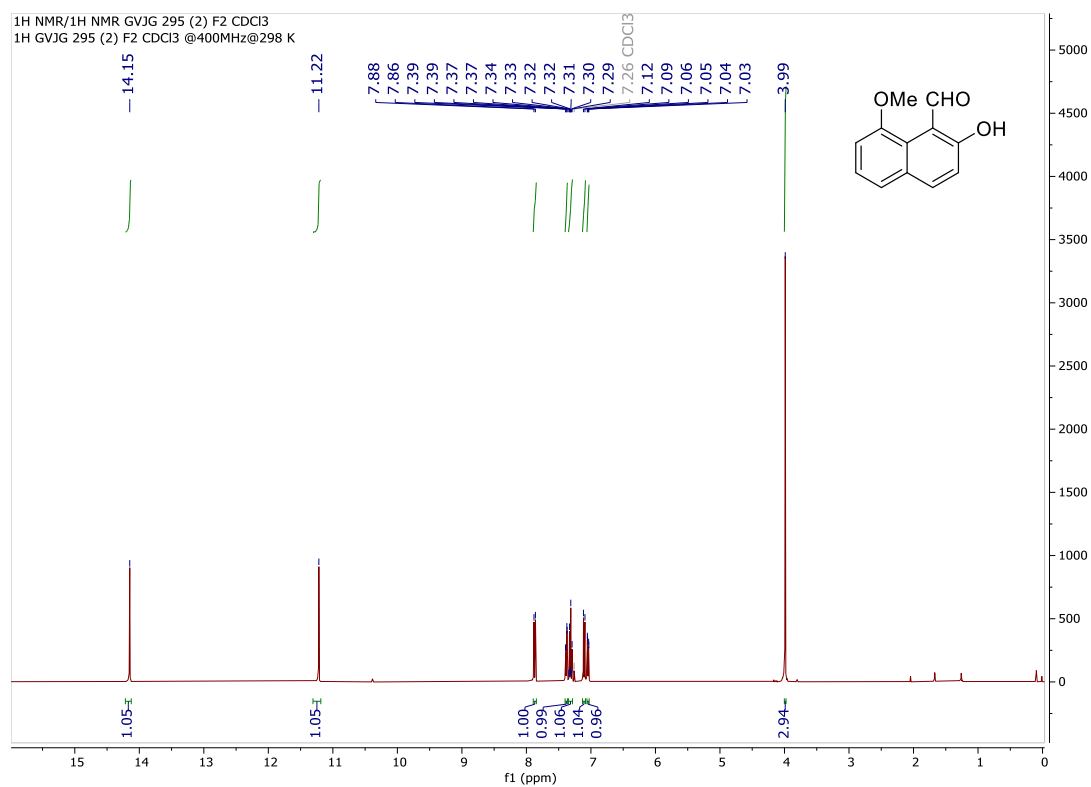


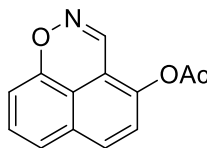
Εικόνα 76. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **299**.

3.7 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288:

Σε αναδευόμενο διάλυμα του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **294** (200 mg, 1 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο τολουόλιο (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂ στους 0 °C, προστέθηκε DIBAL (1.67 mL διαλύματος 1.2 M σε τολουόλιο, 2 mmol, 2 ισοδύναμα), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 0.5 ώρες και στη συνέχεια για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία νέας κηλίδας). Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση, προστέθηκε προσεκτικά H₂O (20 mL) στο υπόλειμμα και το μίγμα ψύχθηκε στους 0 °C, ακολουθούμενο από προσθήκη σταγόνα-σταγόνα υδατικού HCl 1 M μέχρι το pH να φτάσει στο 1. Το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (40 mg, 20%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

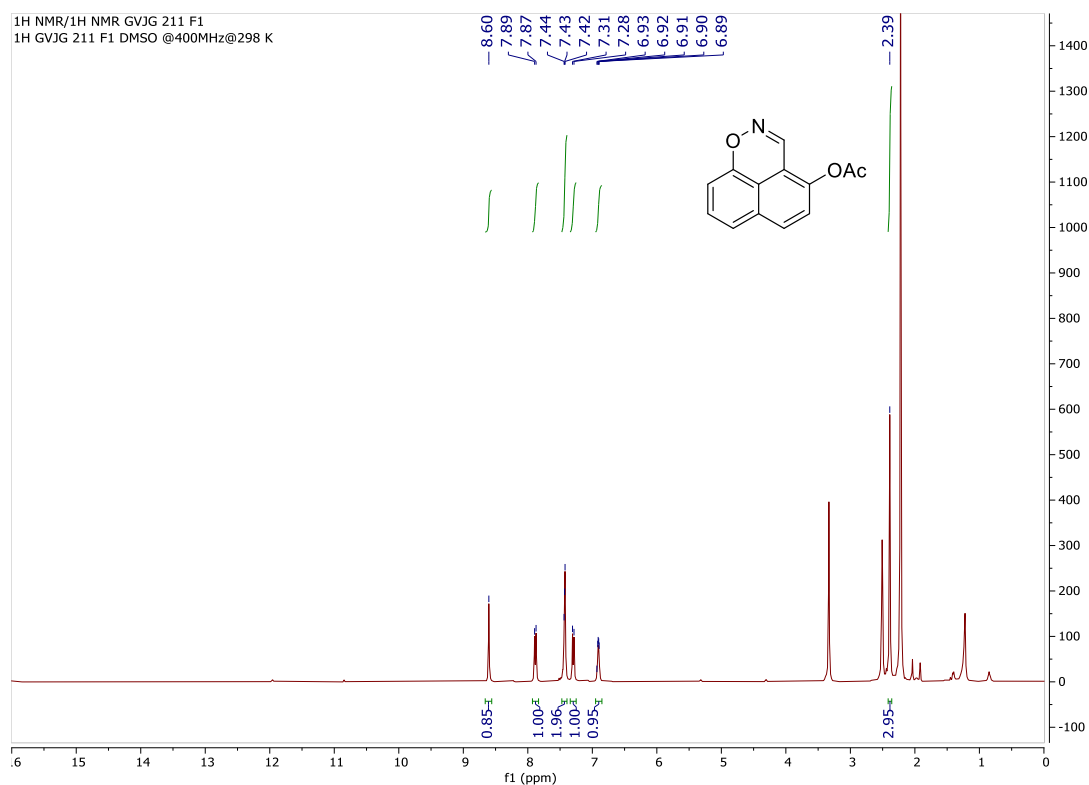
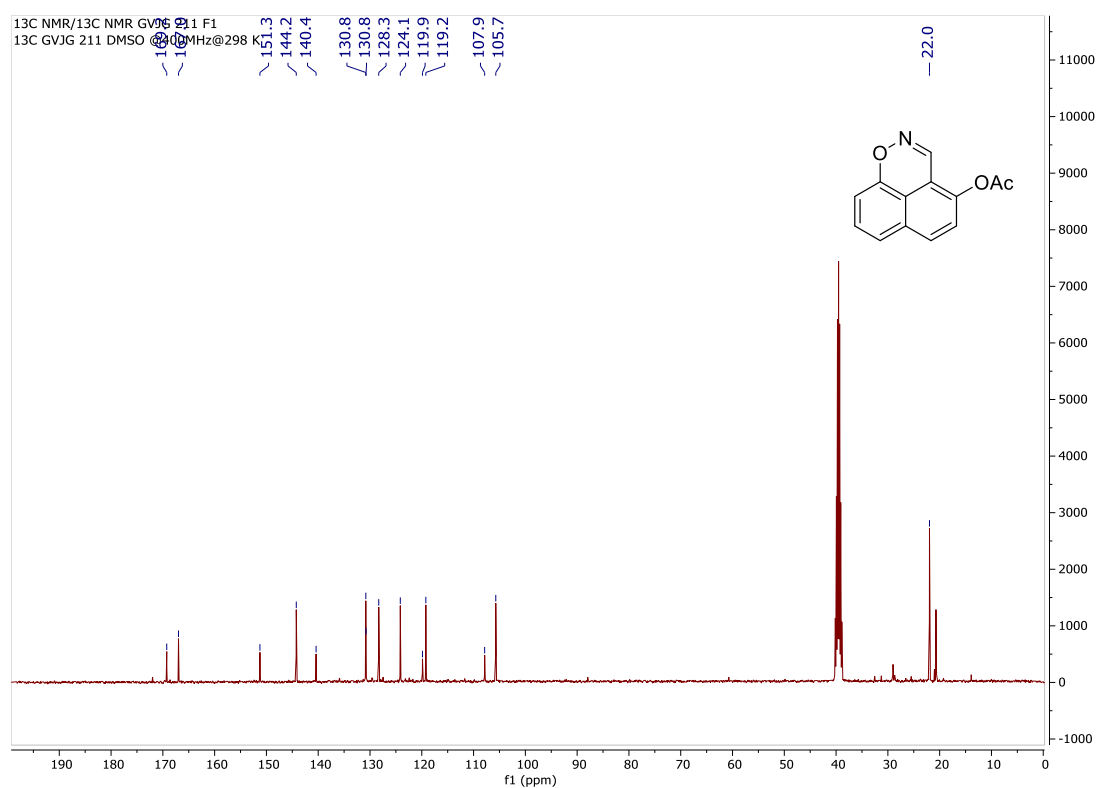
Σ.τ. = 66–69 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ. = 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.15 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[194]).

Εικόνα 77. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **288**

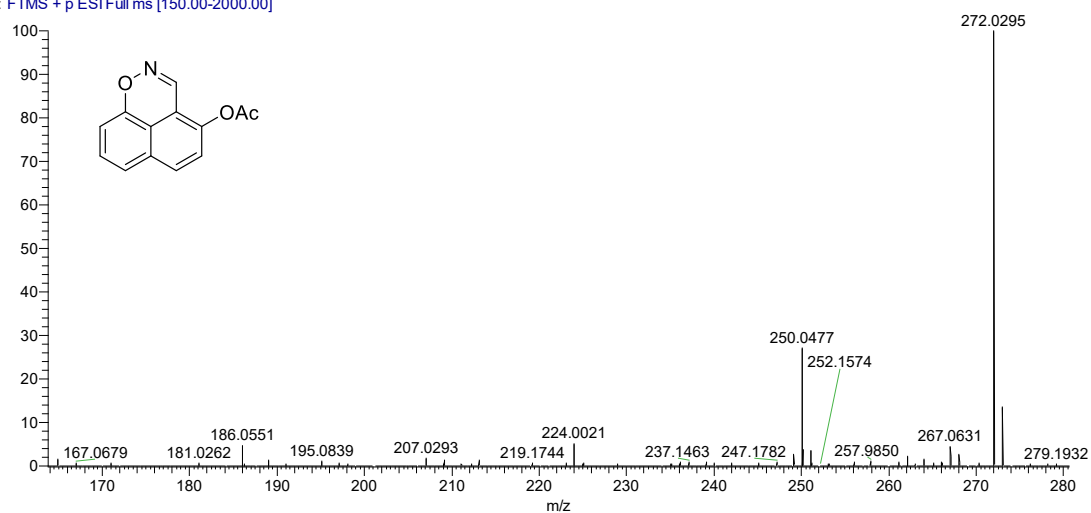
3.8 Σύνθεση του οξικού ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-υλίου 300:

Διάλυμα της ναφθοξαζίνης **20** (500 mg, 2.7 mmol, 1 ισοδύναμο) σε απεσταγμένο οξικό ανυδρίτη (10 mL, 41 ισοδύναμα), υπό ατμόσφαιρα N₂, αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία μίας νέας κηλίδας). Προστέθηκε παγωμένο H₂O (30 mL) και το μίγμα αντίδρασης αναδεύθηκε για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×15 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (429 mg, 70%) ως καφέ έλαιο.

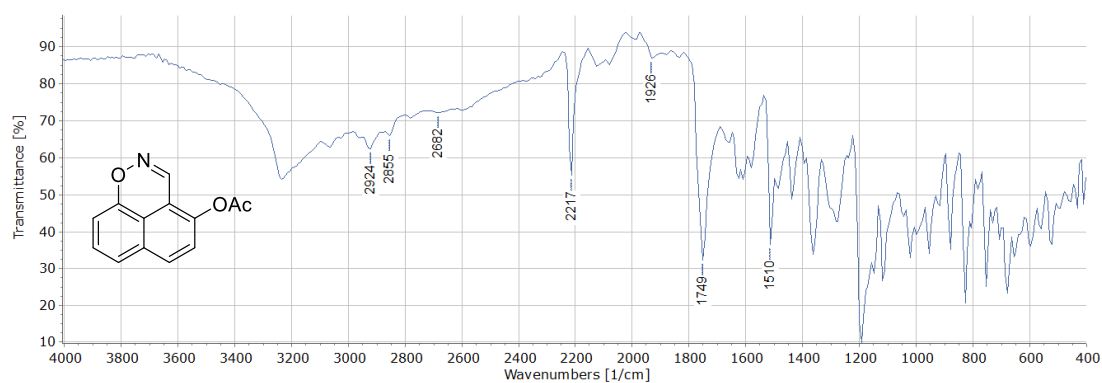
R_f = 0.05 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.06–6.97 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.3, 167.0, 151.3, 144.2, 140.4, 130.8, 128.3, 124.1, 119.9, 119.2, 107.9, 105.7, 22.0, IR (έλαιο): 2924, 2682, 2217, 1926, 1749, 1510 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₁₃H₉NO₃Na: 250.0480, βρέθηκε: 250.0477.

Εικόνα 78. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **300**Εικόνα 79. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **300**.

GVJG216_200617170358 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.66E6
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-2000.00]

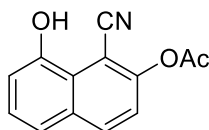


Εικόνα 80. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **300** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε MeOH



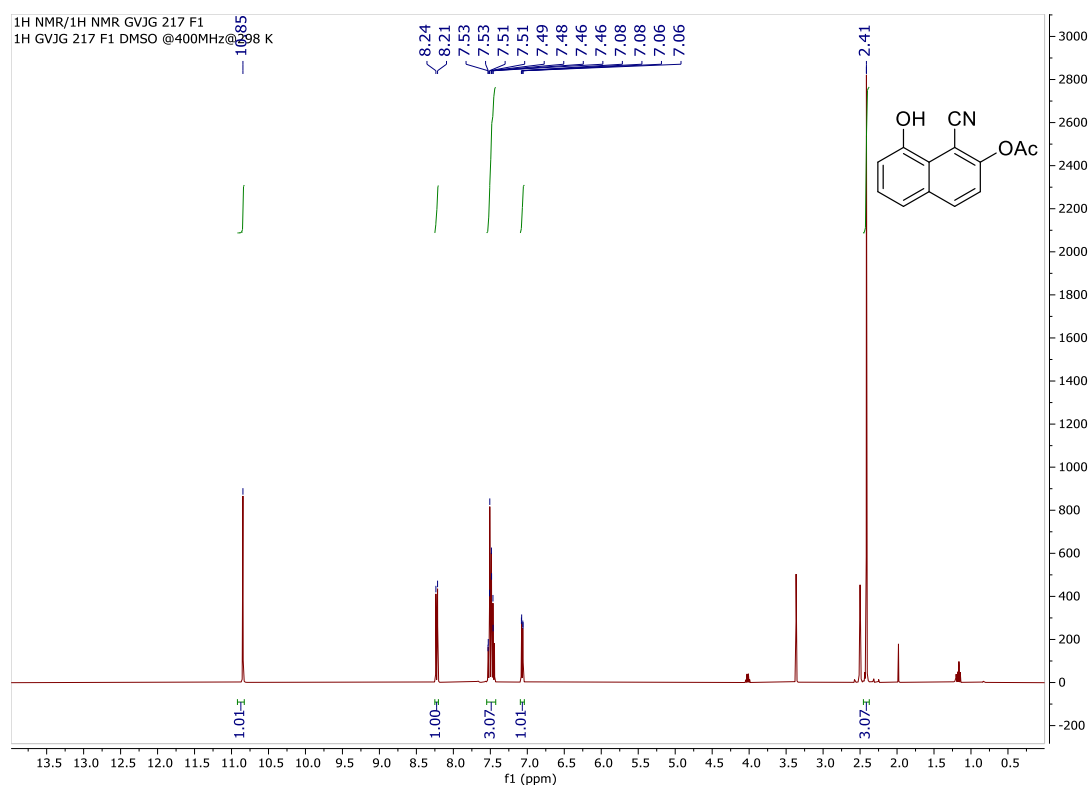
Εικόνα 81. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **300**.

3.9 Σύνθεση του οξικού 1-κυανο-8-υδροξυ-ναφθαλιν-2-υλίου **301**:

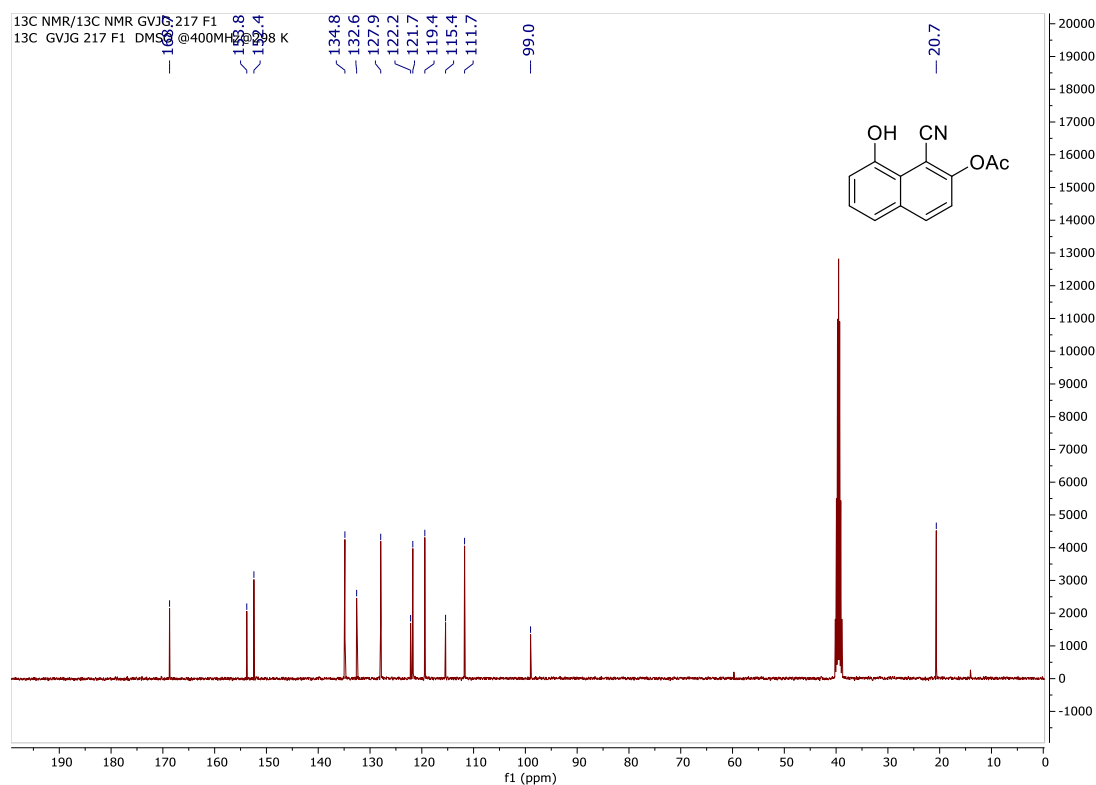


Διάλυμα του οξικού ναφθο[1,8-*de*][1,2]οξαζιν-4-υλίου **300** (400 mg, 2.16 mmol) σε DMF (8 mL) θερμάνθηκε στους 120 °C για 45 λεπτά (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία νέας κηλίδας). Προστέθηκε H₂O (30 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με Et₂O (3×15 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (50% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (267 mg, 72%) ως καφέ άμορφο στερεό.

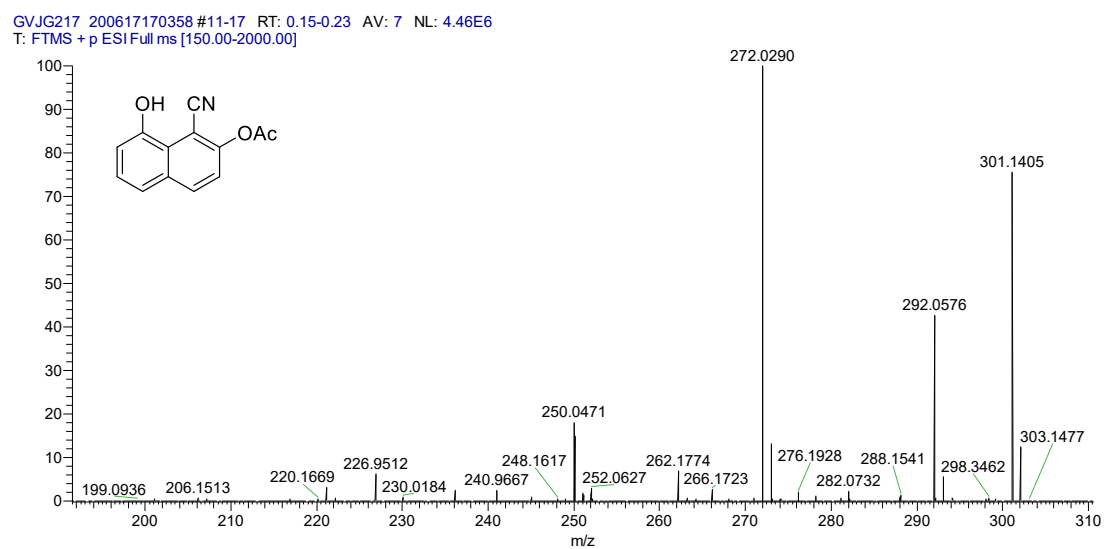
Σ.τ.= 165–167 °C, *R_f* = 0.13 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.55–7.42 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.7, 153.8, 152.4, 134.8, 132.69, 127.9, 122.2, 121.7, 119.4 (2C), 115.4, 111.7, 99.0, 20.7, IR (στερεό): 3338, 2921, 2855, 2229, 2070, 1906, 1753, 1583 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₁₃H₉NO₃Na: 250.0480, βρέθηκε: 250.0471.



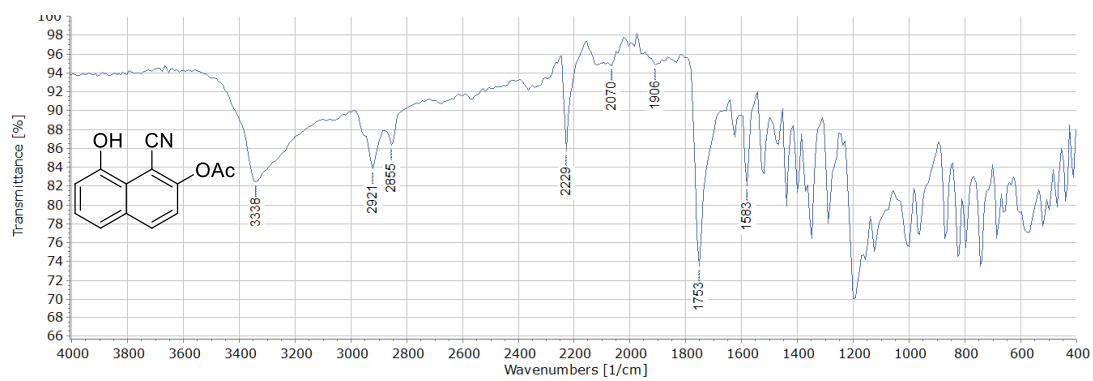
Εικόνα 82. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **301**



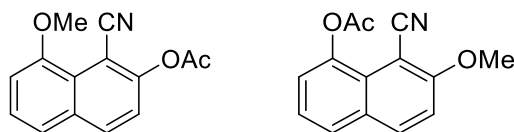
Εικόνα 83. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **301**.



Εικόνα 84. Φάσμα HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ της ένωσης **301** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε MeOH



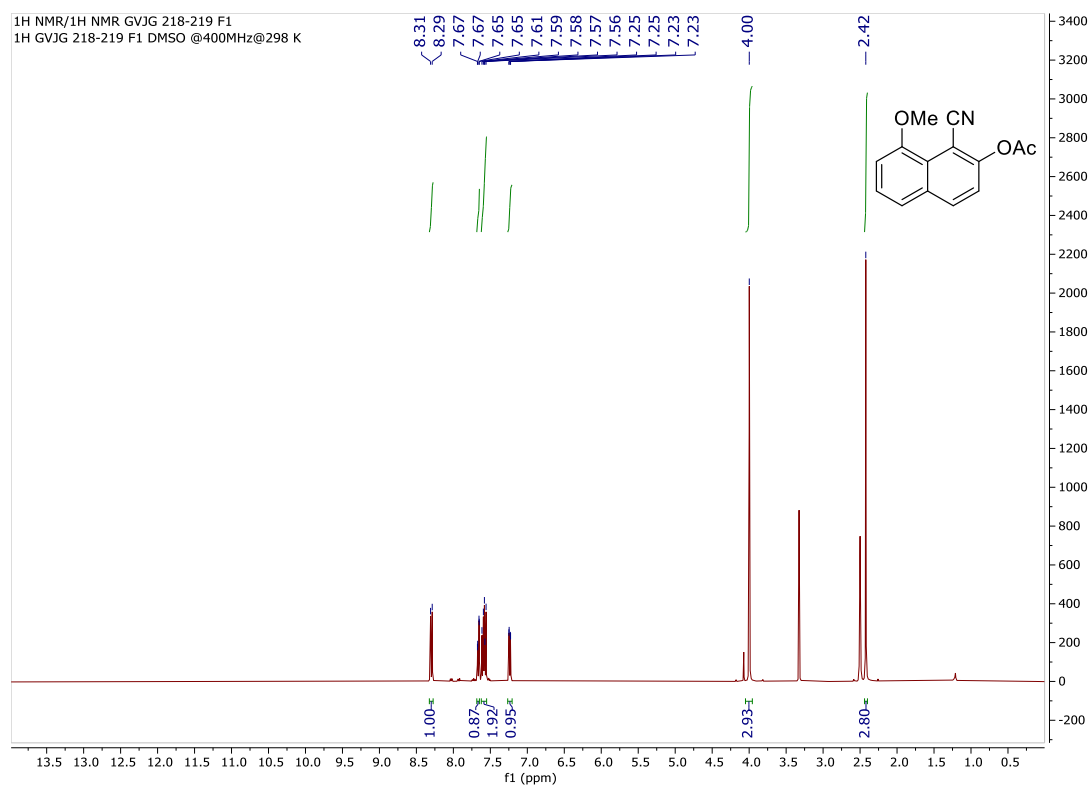
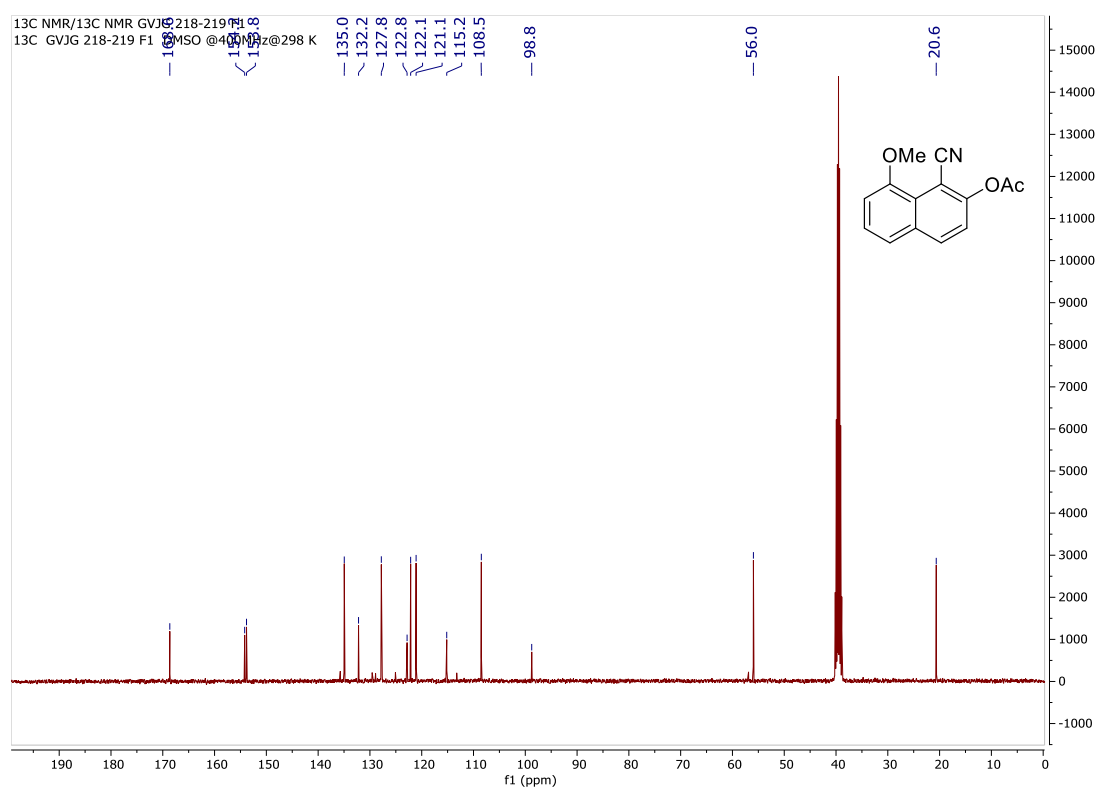
Εικόνα 85. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **301**.

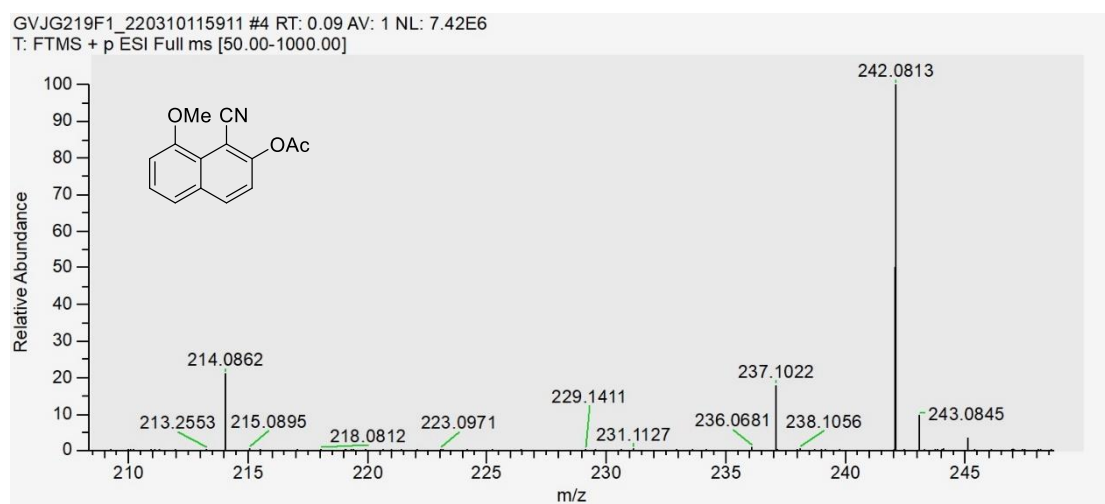
3.10 Σύνθεση του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξynaφθαλιν-2-υλίου 302 και του οξικού 8-κυανο-7-μεθοξynaφθαλιν-1-υλίου 303:**3.10.1 Πορεία Α**

Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-υδροξy-ναφθαλιν-2-υλίου **301** (50 mg, 0.22 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρη ακετόνη (5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκαν φούρνου ξηραμένο K₂CO₃ (34 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο) και διμέθυλο σουλφίδιο (31 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (20 mL), το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

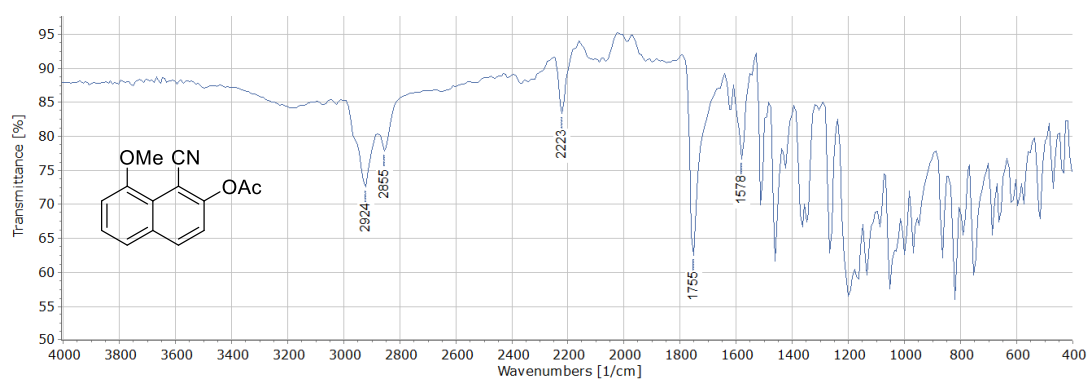
Ένωση **302**: (5.3 mg, 10%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.: 94–96 °C, R_f = 0.25 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.64–7.52 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.6, 154.2, 153.8, 135.0, 132.2, 127.8, 122.8, 122.1, 121.1, 115.2, 108.5, 98.8, 56.0, 20.6, IR (στερεό): 2924, 2855, 2223, 1578 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₄H₁₂NO₃: 242.0812, βρέθηκε: 242.0813.

Ένωση **303**: (26.5 mg, 50%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.: 132–134 °C, R_f = 0.11 (20% EtOAc σε εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.9, 163.7, 144.0, 136.2, 129.3, 127.4, 124.9 (2C), 123.0, 116.1, 113.7, 88.912, 57.1, 20.9, IR (στερεό): 2942, 2850, 2219, 2101, 1747, 1592 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ υπολογίστηκε για C₁₄H₁₁NO₃Na: 264.0631, βρέθηκε: 264.0625.

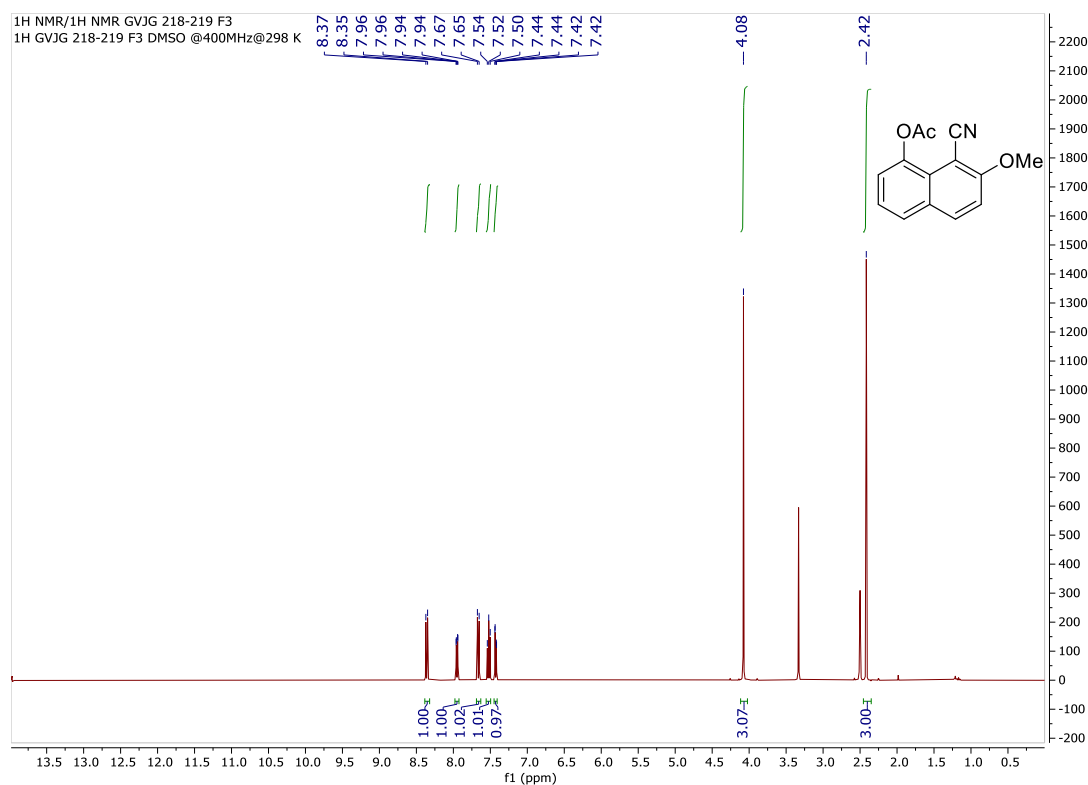
Εικόνα 86. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **302**Εικόνα 87. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **320**.



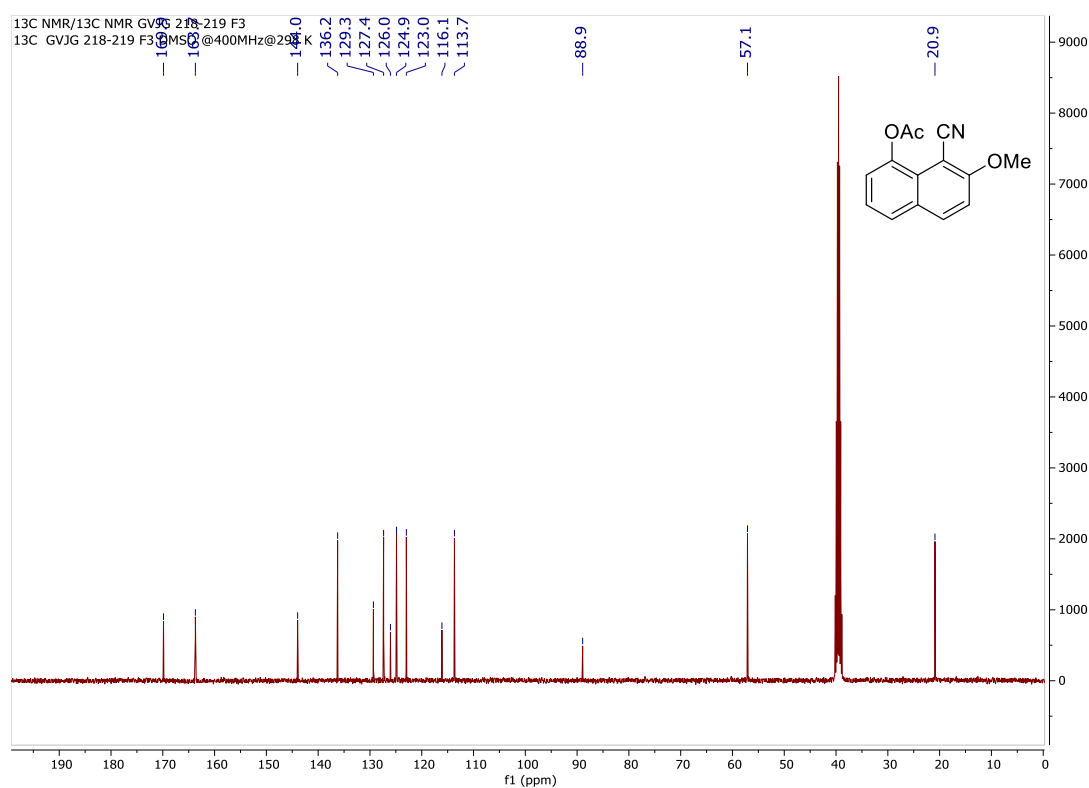
Εικόνα 88. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **302** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$



Εικόνα 89. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **303**.

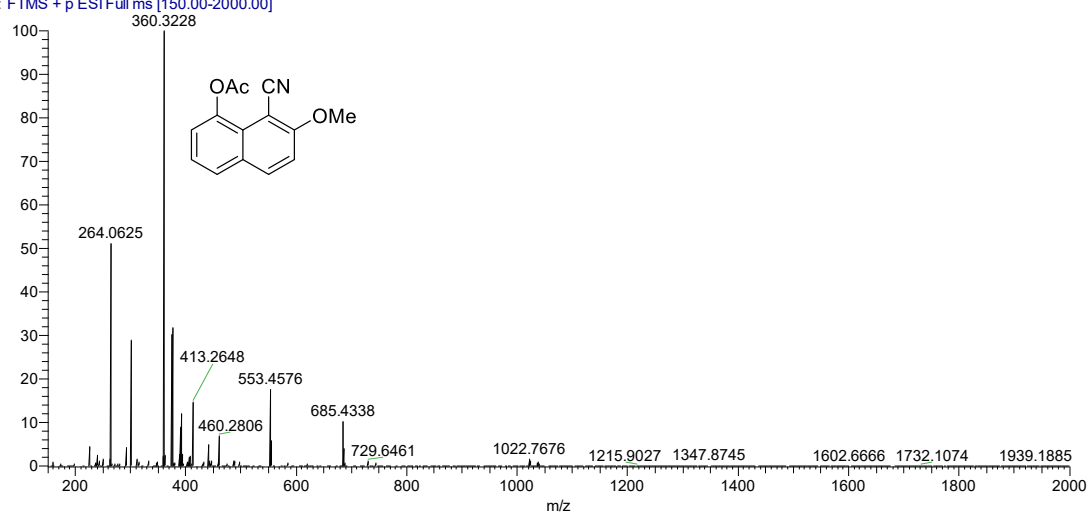


Εικόνα 90. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **303**.

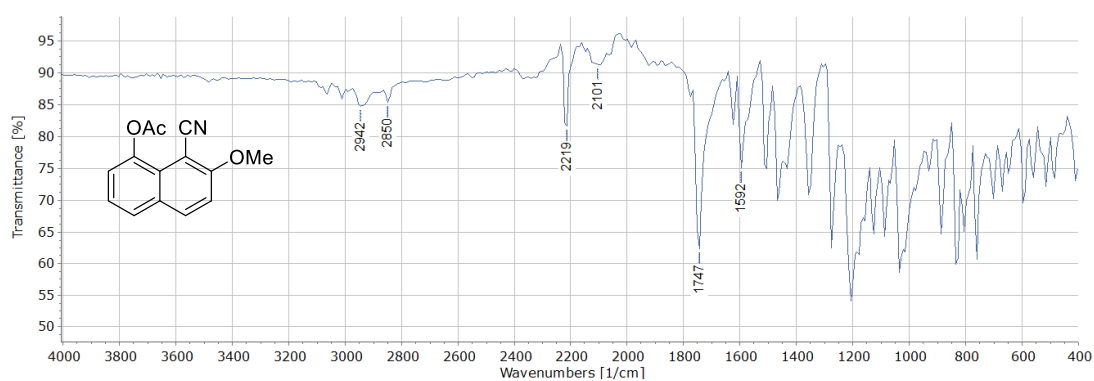


Εικόνα 91. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **303**.

GVJG219_200617170358 #5 RT: 0.06 AV: 1 NL: 2.19E7
T: FTMS + p ESI Full ms [150.00-2000.00]



Εικόνα 92. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **303** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε MeOH



Εικόνα 93. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **303**.

3.10.2 Πορεία Β

Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-υδροξυ-ναφθαλιν-2-υλίου **301** (50 mg, 0.22 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκαν αποξηραμένο σε φούρνο K₂CO₃ (34 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο) και MeI (34 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (20 mL), το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων

Ένωση **302**: (6.9 mg, 13%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 94–96 °C, R_f = 0.25 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

Ένωση **303**: (25 mg, 50%) ως κίτρινο άμορφο στερεό Σ.τ.= 132–134 °C, R_f = 0.11 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

3.10.3 Πορεία Γ

Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-υδροξυ-ναφθαλιν-2-υλίου **301** (50 mg, 0.22 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκαν NaH (5.8 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο) και MeI (34 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε απουσία της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (20 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **320**: (11.7 mg, 22%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 94–96 °C, R_f = 0.25 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

Ένωση **303**: (21 mg, 40%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 132–134 °C, R_f = 0.11 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

3.10.4 Πορεία Δ

Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-υδροξυναφθαλιν-2-υλίου **301** (50 mg, 0.22 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (50 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκαν NaH (5.8 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο) και MeI (34 mg, 0.24 mmol, 1.1 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε απουσία της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (20 mL) και το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και εξατμίστηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **302**: (21.8 mg, 41%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 94–96 °C, R_f = 0.25 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

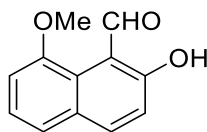
Ένωση **303**: (4.8 mg, 9%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 132–134 °C, R_f = 0.11 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν στη Πορεία Α για την ένωση αυτή).

3.11 Απόπειρα αναγωγής του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου **302 με DIBAL:**

Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου **302** (50 mg, 0.27 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF, υπό ατμόσφαιρα N₂ και ψύχθηκε στους -78 °C, προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα DIBAL (0.86 mL διαλύματος 1.2 M σε τολουόλιο, 0.864 mmol, 3.2 ισοδύναμα), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται στη θερμοκρασία αυτή για 0.5 ώρες και στη συνέχεια για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία μίας νέας κηλίδας). Προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH₄Cl (5 mL), ακολουθούμενο από υδατικό HCl 1 N (25 mL) και EtOAc (25 mL), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται για 1 ώρα. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και εξατμίστηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **294** (23 mg, 36%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 172–174°C, R_f= 0.09 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **20**).

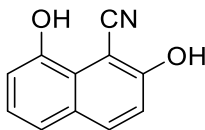
3.12 Απόπειρα αναγωγής του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξynaφθαλιν-2-υλίου 302 με PtO_2 :

Η ένωση **302** (30 mg, 0.16 mmol, 1 ισοδύναμο) διαλύθηκε σε αναδευόμενο διάλυμα $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (4 mL). Προστέθηκε PtO_2 (3.6 mg, 0.016 mmol, 0.1 ισοδύναμο) και το μίγμα θερμάνθηκε στους 55 °C για 2 ώρες (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία μίας νέας κηλίδας). Το μίγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, διηθήθηκε μέσω celite, προστέθηκε H_2O (10 mL) στο διήθημα, και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και εξατμίστηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc σε εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **294** (29 mg, 45%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 172–174°C, R_f = 0.09 (20% EtOAc σε εξάνιο) (τα δεδομένα ^1H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **298**).

3.13 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288:

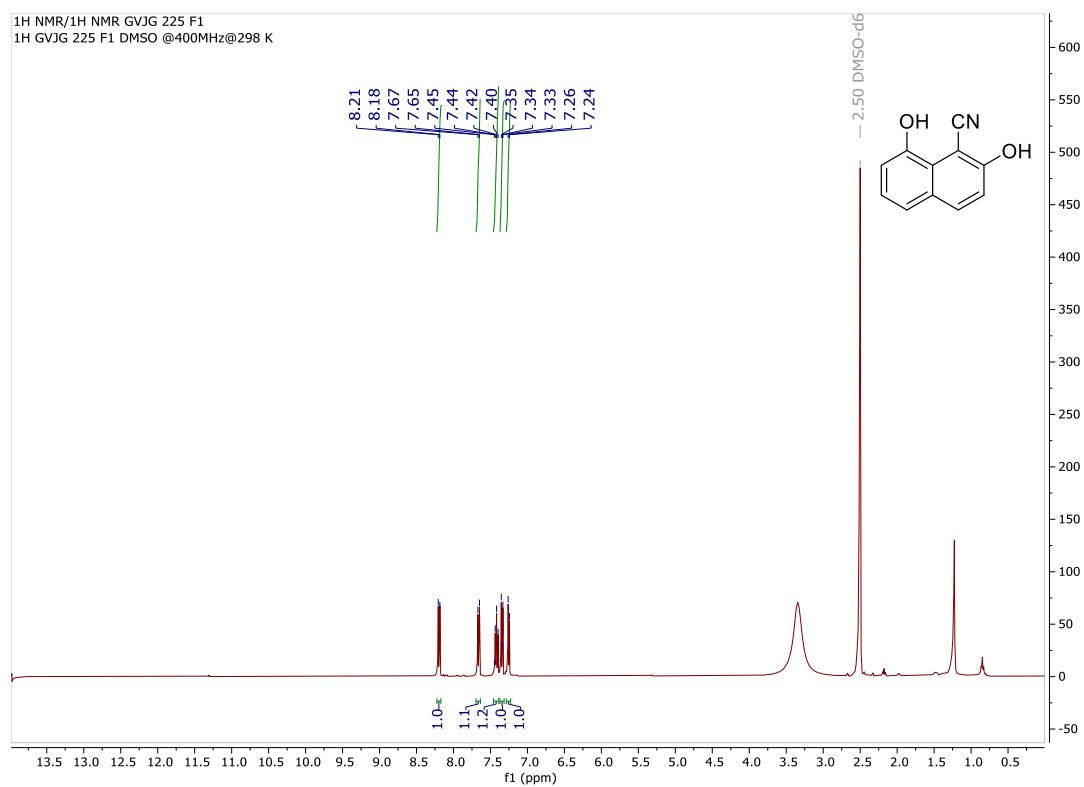
Σε διάλυμα του οξικού 1-κυανο-8-μεθοξυναφθαλιν-2-υλίου **302** (250 mg, 1 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο τολουόλιο (10 mL) στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε DIBAL (1.67 mL διαλύματος 1.2 M σε τολουόλιο, 2 mmol, 2 ισοδύναμα), και το μίγμα αναδεύθηκε για 30 λεπτά και στη συνέχεια αφέθηκε να αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (TLC), ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό και προστέθηκε προσεκτικά H₂O (20 mL) στο υπόλειμμα. Το προκύπτον μίγμα ψύχθηκε στους 0°C, ακολουθούμενο από σταγόνα-σταγόνα προσθήκη υδατικού HCl 1 M έως ότου το pH φτάσει στο 1. Το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (15% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (31.5 mg, 15%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 67–69 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ. = 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc σε εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

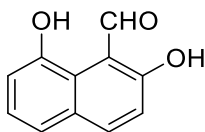
3.14 Σύνθεση του 2,8-διυδροξυ-1-ναφθονιτριλίου 297:

Διάλυμα της ναφθοξαζίνης **20** (500 mg, 2.7 mmol) σε άνυδρο DMF (15 mL) θερμάνθηκε στους 120 °C για 30 λεπτά (το TLC έδειξε απουσία της κηλίδας της αρχικής ένωσης και παρουσία μίας νέας κηλίδας). Το μίγμα αφέθηκε να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια προστέθηκε H₂O (100 mL). Το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×20 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτρησης πίεσης (25% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης ως κίτρινο άμορφο στερεό (400 mg, 80%).

Σ.τ.= 166–167 °C (βλ. βιβλιογραφία^[18], Σ.τ.= 167–168 °C), R_f = 0.1 (20% EtOAc σε εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25–7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[18]).

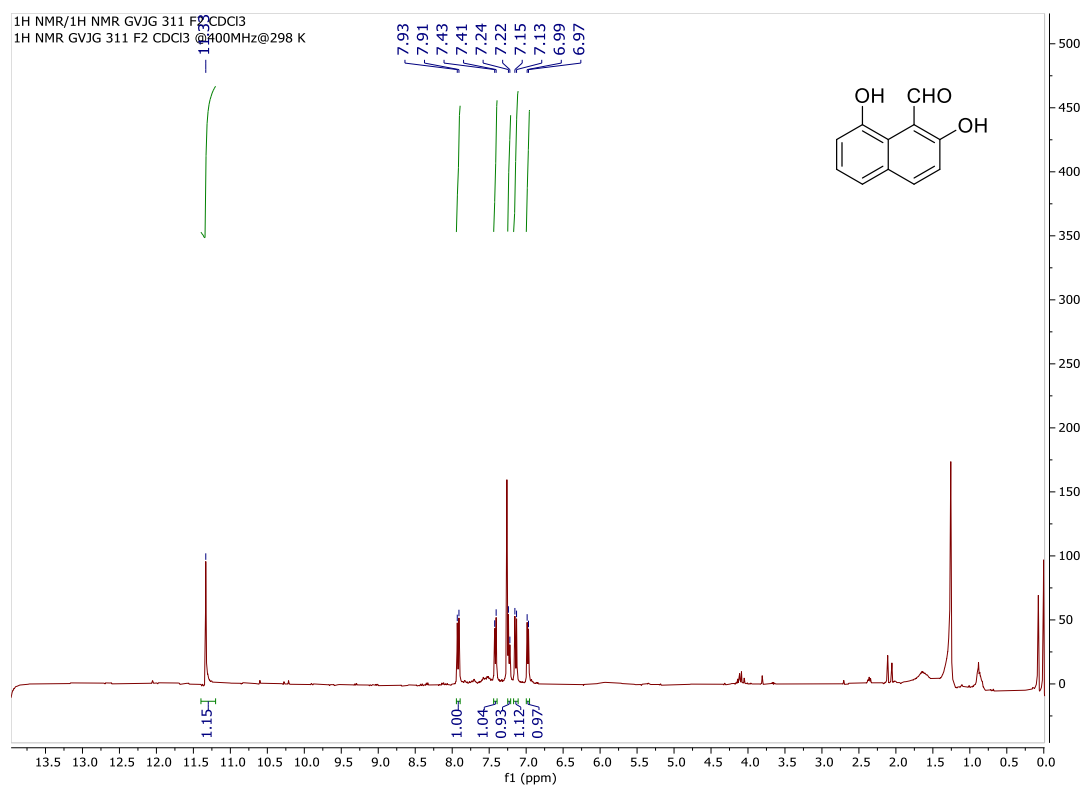


Εικόνα 94. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **297**

3.15 Σύνθεση της 2,8-διυδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης 304:

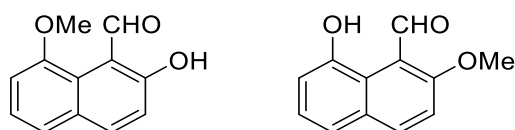
Σε κλειστό δοχείο με μαγνητικό αναδευτήρα προστέθηκε $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (20 mg, 0.11 mmol, 0.2 ισοδύναμο) και H_2O (1 mL), και το μίγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για λίγα λεπτά. Στη συνέχεια προστέθηκε $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_2)_2$ (90 mg, 0.54 mmol, 1 ισοδύναμο), ακολούθως $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mg, 0.22 mmol, 0.4 ισοδύναμο), το 2,8-διυδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **297** (100 mg, 0.54 mmol, 1 ισοδύναμο) και EtOH (1 mL). Το μίγμα θερμάνθηκε στους 100 °C για 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση (έλεγχος με TLC), το μίγμα αφέθηκε να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και προστέθηκε H_2O (10 mL). Το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (29 mg, 29%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ. = 194–196 °C (βλ. βιβλιογραφία^[257], Σ.τ. = 195–197 °C), R_f = 0.51 (33% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ευρεία μονή κορυφή που αντιστοιχεί στο OH δεν είναι ορατή, 11.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ^1H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[257]).



Εικόνα 95. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **304**

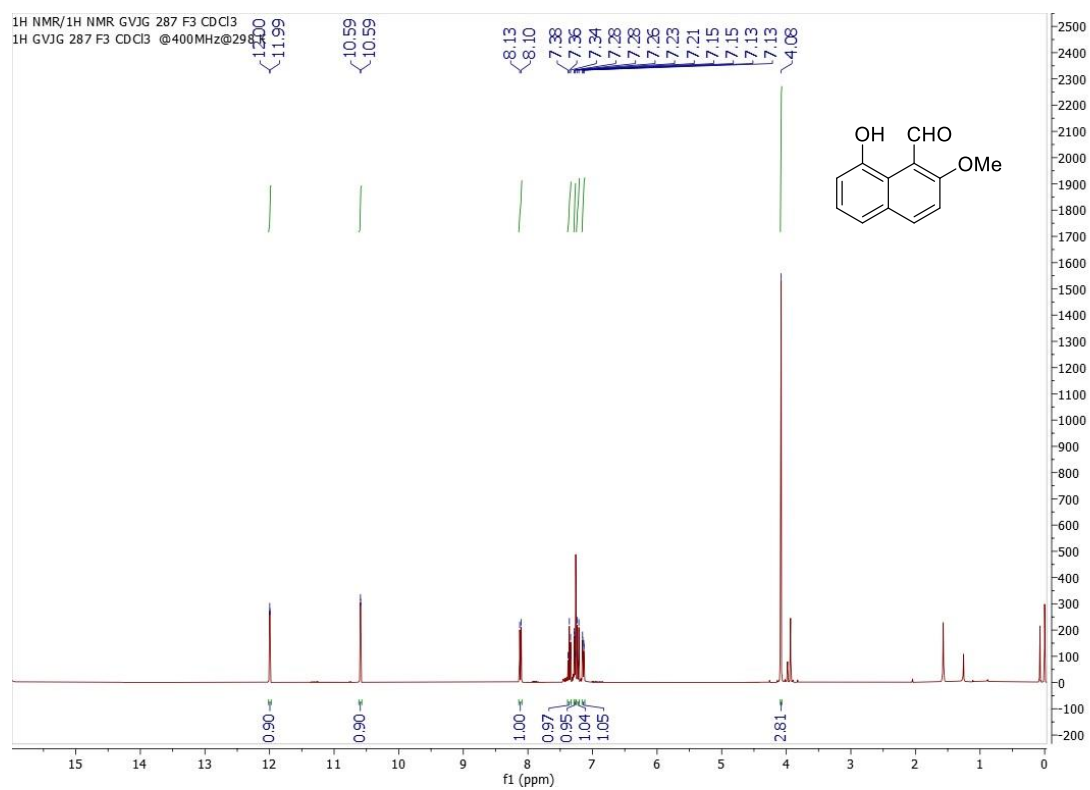
3.16 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **288** και της 8-υδροξυ-2-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **287**:



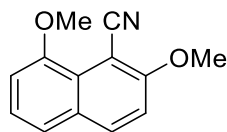
Σε διάλυμα της 2,8-διυδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **304** (25 mg, 0.133 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DMF (5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε αποξηραμένο με φούρνο K₂CO₃ (19 mg, 0.134 mmol, 1.05 ισοδύναμο), ακολούθως MeI (19 mg, 0.134 mmol, 1.05 ισοδύναμο), και το μίγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες (το TLC έδειξε απουσία της αρχικής ένωσης και παρουσία δύο νέων κηλίδων). Προστέθηκε H₂O (50 mL), το μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×20 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **288**: (5.1 mg, 19%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 67–68 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ. = 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

Ένωση **287**: (12.5 mg, 47%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.: 110–112 °C, R_f = 0.28 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[105]).

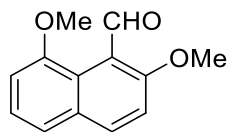


Εικόνα 96. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **287**

3.17 Σύνθεση του 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **299:**

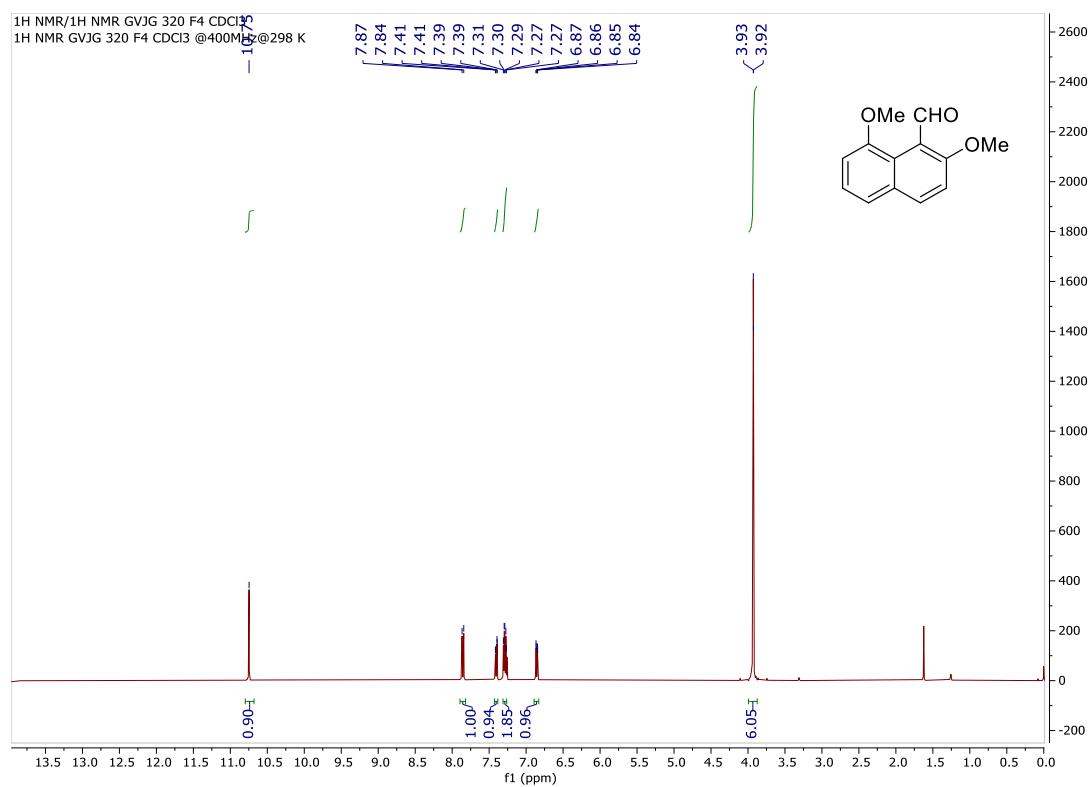
Σε αναδευόμενο διάλυμα του 2,8-διυδροξυ-1-ναφθονιτριλίου **297** (300 mg, 1.62 mmol, 1 ισοδύναμο) σε ακετόνη (10 mL) προστέθηκε MeI (460 mg, 3.28 mmol, 2.02 ισοδύναμο), ακολούθως Na_2CO_3 (175 mg, 1.65 mmol, 1.02 ισοδύναμο) και H_2O (2 mL). Το μίγμα θερμάνθηκε ήπια για 3 ώρες, κατά τη διάρκεια των οποίων το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία μίας νέας κηλίδας. Οι διαλύτες απομακρύνθηκαν υπό μειωμένη πίεση και το ελαιώδες υπόλειμμα επεξεργάστηκε με εξάνιο, οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης (270 mg, 78%) ως λευκό άμορφο στερεό.

Σ.τ.: 147–149 °C, $R_f = 0.21$ (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ^1H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **20**).

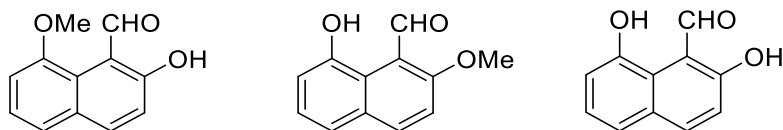
3.18 Σύνθεση της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 139:

Σε αναδευόμενο διάλυμα του 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθονιτριλίου **299** (210 mg, 1 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο τολουόλιο (10 mL) στους 0°C, υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε DIBAL (1.67 mL διαλύματος 1.2 M σε τολουόλιο, 2 mmol, 2 ισοδύναμα), και το μίγμα αναδεύθηκε για 30 λεπτά και στη συνέχεια αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (TLC), ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση, προστέθηκε προσεκτικά παγωμένο H₂O (20 mL) στο υπόλειμμα, και το μίγμα ψύχθηκε στους 0°C, ακολουθούμενο από προσθήκη σταγόνα-σταγόνα υδατικού HCl 1 M έως ότου το pH φτάσει στο 1. Το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της επιθυμητής ένωσης ως ανοιχτό καφέ έλαιο (112 mg, 52%).

R_f = 0.37 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.75 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.34–7.25 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[256]).



Εικόνα 97. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **139**

3.19 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **288, της 8-υδροξυ-2-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **287** και της 2,8-διυδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **304**:****3.19.1 Πορεία Α**

Σε κλειστό δοχείο αποξηραμένο στον φούρνο, με μαγνητικό αναδευτήρα, υπό ατμόσφαιρα N_2 , προστέθηκαν η 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδη **139** (50 mg, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο), $MgBr_2$ διαιθυλαιθέρας (119 mg, 0.462 mmol, 2 ισοδύναμα), KI (76.5 mg, 0.642 mmol, 2 ισοδύναμα) και MeCN (10 mL). Το δοχείο σφραγίστηκε και το μίγμα θερμάνθηκε με ανάδευση στους 150 °C για 2 ώρες. Το μίγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και αναλύθηκε με TLC, που έδειξε απουσία της αρχικής ένωσης και παρουσία τριών νέων κηλίδων, μίας έντονης και δύο αχνών. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, προστέθηκε προσεκτικά παγωμένο H_2O (20 mL) στο υπόλειμμα, και το μίγμα οξινίστηκε με προσθήκη σταγόνα-σταγόνα υδατικού HCl 1 M μέχρι το pH να φτάσει στο 1. Το υδατικό μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL), και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση της ένωσης **288** (4.6 mg, 10%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 67–69 °C (βλ. βιβλιογραφία [60], Σ.τ.= 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα 1H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

3.19.2 Πορεία Β

Διάλυμα της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139** (50 mg, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, ψύχθηκε στους 0 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα BBr₃ (690 μL διαλύματος 1 M σε DCM, 0.693 mmol, 3 ισοδύναμα). Το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες (το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία τριών νέων κηλίδων) και κατόπιν ψύχθηκε στους 0 °C, όπου προστέθηκε προσεκτικά παγωμένο H₂O (30 mL). Ακολούθησε εκχύλιση με DCM (3×50 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **288**: (3.7 mg, 8%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 67–68 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ.= 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

Ένωση **287**: (3.2 mg, 7%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 110–112 °C, R_f = 0.28 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.00 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H) (σε συμφωνία με τα δεδομένα ¹H NMR που έχουν προηγουμένως αναφερθεί για την ένωση αυτή^[105]).

Ένωση **304**: (25.6 mg, 59%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 194–196 °C (βλ. βιβλιογραφία^[257], Σ.τ.= 195–197°C), R_f = 0.51 (33% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **297**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[257]).

3.19.3 Πορεία Γ

Διάλυμα της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139** (50 mg, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, ψύχθηκε στους 0 °C· στη συνέχεια προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα BBr₃ (230 μL διαλύματος 1 M σε DCM, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο), και το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης και παρουσία τριών νέων κηλίδων. Το μίγμα ψύχθηκε στους 0 °C, όπου προστέθηκε προσεκτικά παγωμένο H₂O (30 mL), και εκχυλίστηκε με DCM (3×20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το προκύπτον ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο), οδηγώντας στην απομόνωση των επιθυμητών ενώσεων.

Ένωση **288**: (3.7 mg, 19%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 67–68 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ.= 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

Ένωση **287**: (5 mg, 11%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 110–112 °C, R_f = 0.28 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[213]).

Ένωση **304**: (14.3 mg, 33%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 194–196 °C (βλ. βιβλιογραφία^[257], Σ.τ.= 195–197 °C), R_f = 0.51 (33% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **297**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[257]).

3.19.4 Πορεία Δ

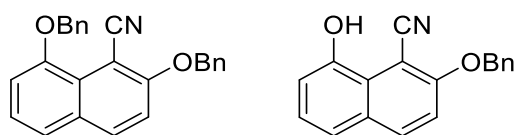
Διάλυμα της 2,8-διμεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **139** (50 mg, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, ψύχθηκε στους -15 °C και στη συνέχεια προστέθηκε BBr₃ (230 µL διαλύματος 1 M σε DCM, 0.231 mmol, 1 ισοδύναμο) σταγόνα-σταγόνα σε διάστημα 10 λεπτά. Το μίγμα αντίδρασης αφέθηκε να φθάσει αργά σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύθηκε για 1 ώρα, μετά την οποία το TLC έδειξε πλήρη μετατροπή του αρχικού υλικού και εμφάνιση τριών νέων κηλίδων. Το μίγμα ψύχθηκε στους 0 °C, όπου προστέθηκε προσεκτικά παγωμένο νερό (30 mL) και εκχυλίστηκε με DCM (3 × 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (11% EtOAc:εξάνιο) για να ληφθούν οι επιθυμητές ενώσεις.

Ένωση **288**: (25.9 mg, 56%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 67–68 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ.= 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο), (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194]).

Ένωση **287**: (10 mg, 22%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 110–112 °C, R_f = 0.28 (20% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[105]).

Ένωση **304**: (4.3 mg, 10%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 194–196 °C (βλ. βιβλιογραφία^[104], Σ.τ.= 195–197 °C), R_f = 0.51 (33% EtOAc:εξάνιο) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **297**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[104]).

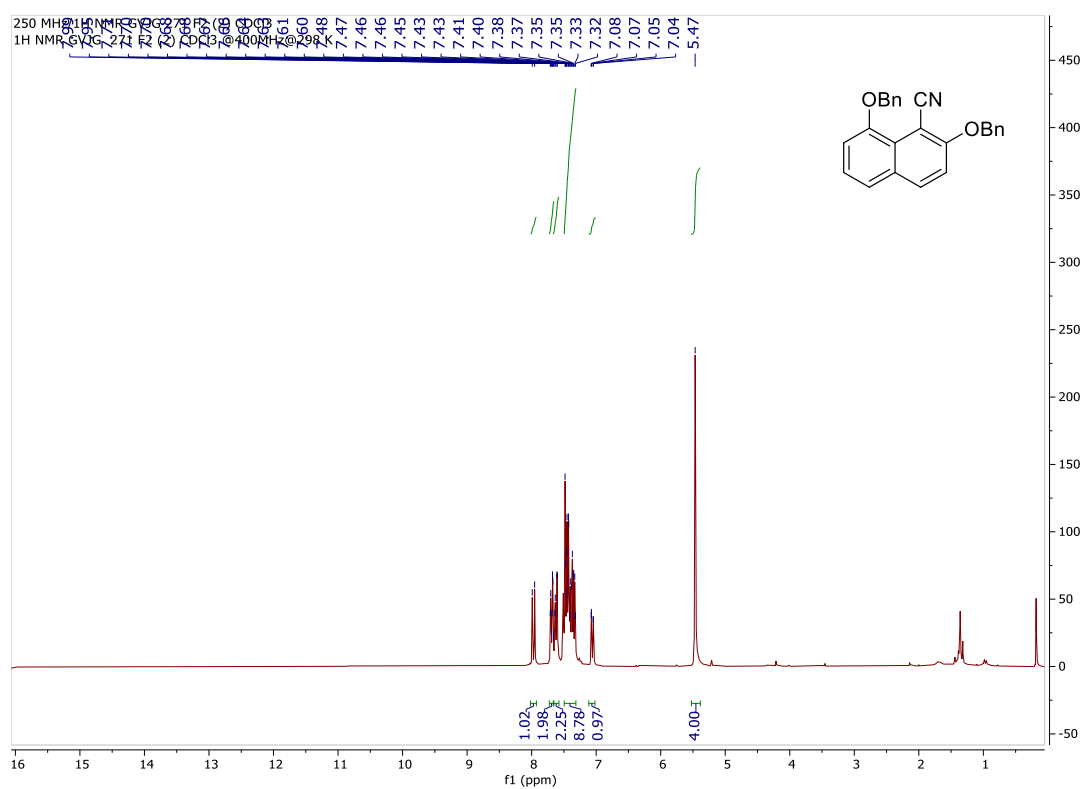
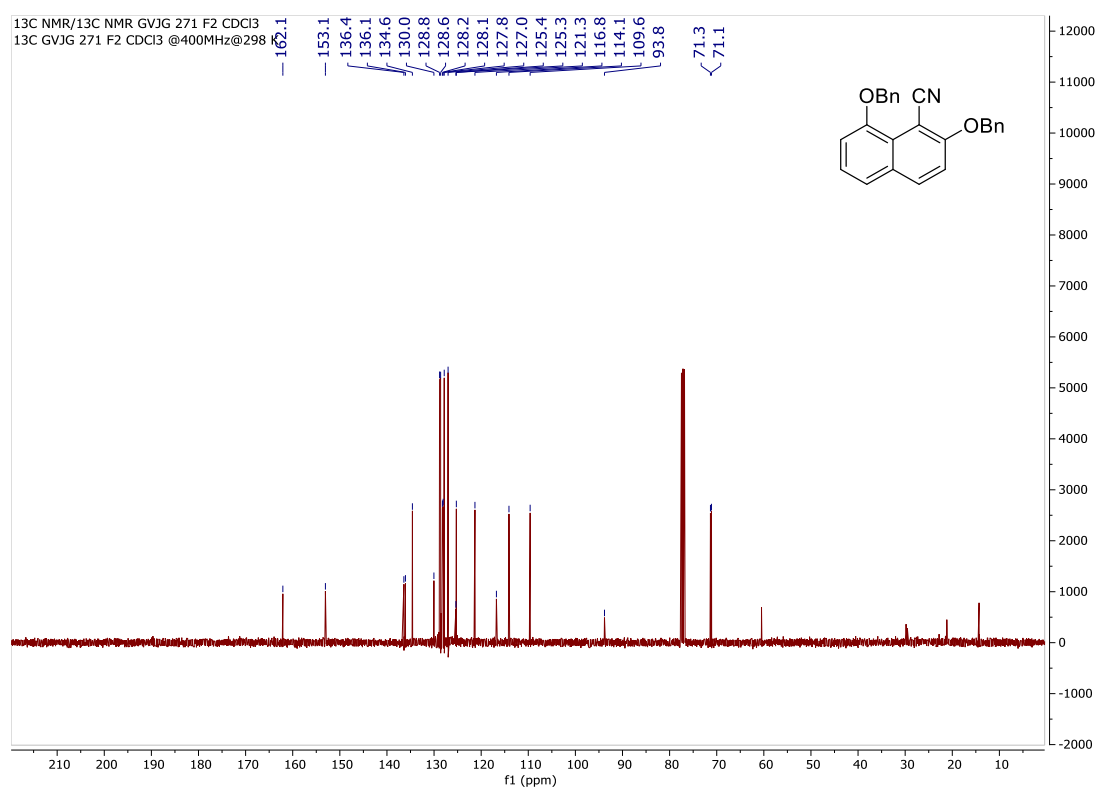
3.20 Σύνθεση των ενώσεων 2,8-δι(βενζυλοξυ)-1-ναφθονιτρίλιο **305** και 2-(βενζυλοξυ)-8-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **306**:

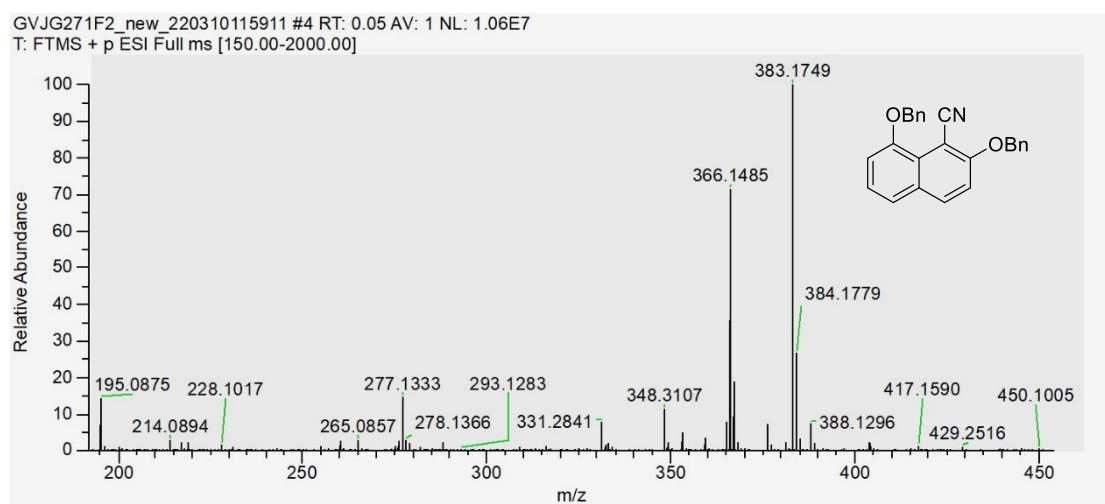


Σε αναδευόμενο διάλυμα της ναφθοξαζίνης **20** (500 mg, 2.7 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρη ακετόνη (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N_2 , προστέθηκαν βένζυλο βρωμίδιο (462 mg, 2.7 mmol, 1 ισοδύναμο), K_2CO_3 αποξηραμένο σε φούρνο (391 mg, 2.83 mmol, 1.05 ισοδύναμο) και KI (89 mg, 0.54 mmol, 0.2 ισοδύναμο). Το μίγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες, μετά την οποία το TLC έδειξε απουσία του αρχικού υλικού και εμφάνιση δύο νέων κηλίδων. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό, το υπόλειμμα διαλύθηκε σε EtOAc (30 mL) και εκπλύθηκε με νερό (3×10 mL). Το οργανικό εκχύλισμα ξηράνθηκε με άνυδρο Na_2SO_4 και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το ακατέργαστο υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο) για να ληφθούν οι ενώσεις **305** και **306**.

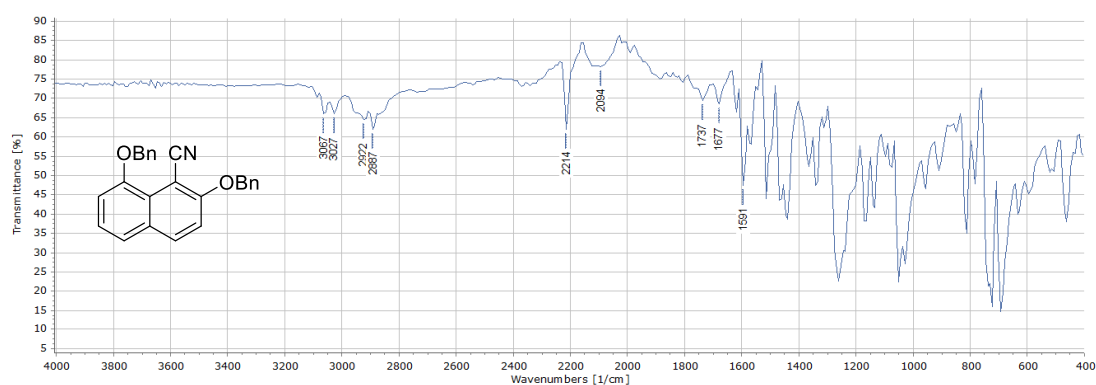
Ένωση **305**: (118 mg, 12%) ως πορτοκαλί έλαιο, $R_f = 0.38$ (20% EtOAc:εξάνιο), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.53–7.31 (m, 9H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 4H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 153.1, 136.4, 136.1, 134.6, 130.0, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.1, 127.8 (2C), 127.0 (2C), 125.3, 125.3, 121.3, 116.8, 114.1, 109.6, 93.8, 71.3, 71.1, IR (έλαιο): 3067, 3027, 2922, 2887, 2214, 2094, 1737, 1677, 1591 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_{25}H_{20}NO_2$: 366.1489, βρέθηκε: 366.1485.

Ένωση **306**: (450 mg, 61%) ως λευκό άμορφο στερεό, $\Sigma.τ. = 136\text{--}138\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.49$ (20% EtOAc:εξάνιο), 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82–7.75 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33–7.12 (m, 6H), 5.44 (s, 2H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 139.6, 135.7, 131.3, 129.7, 129.3 (2C), 128.1, 127.0, 126.3 (2C), 124.9, 124.4, 123.9, 120.3, 120.2, 110.8, 47.8, IR (στερεό): 3052, 2920, 2845, 2216, 2117, 1886, 1752 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[M+H]^+$ υπολογίστηκε για $C_{18}H_{14}NO_2$: 276.1019, βρέθηκε: 276.1018.

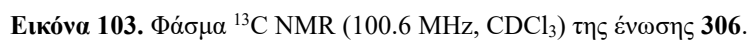
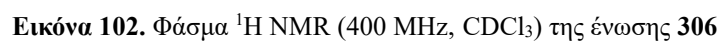
Εικόνα 98. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **305**Εικόνα 99. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **305**.

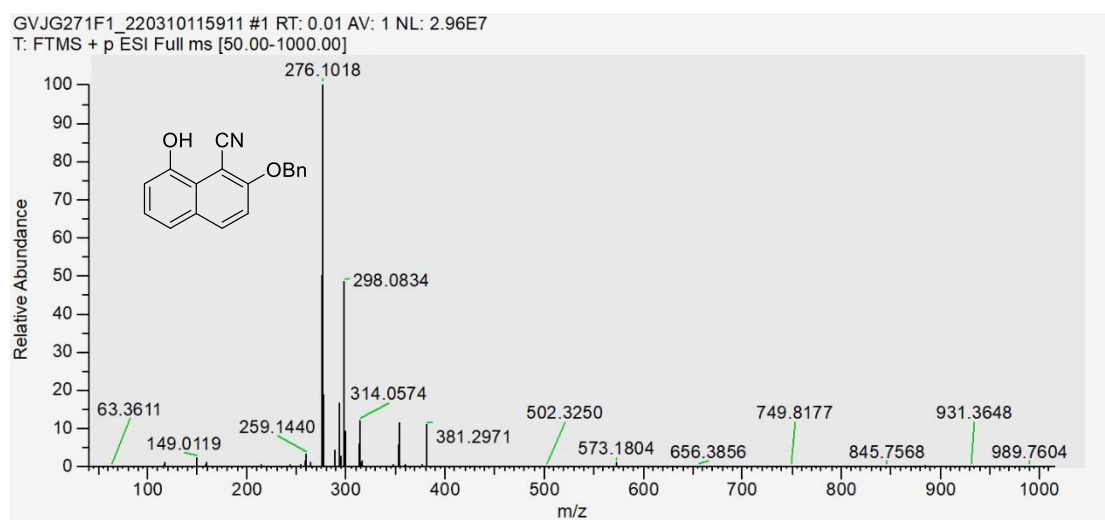


Εικόνα 100. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **305** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$

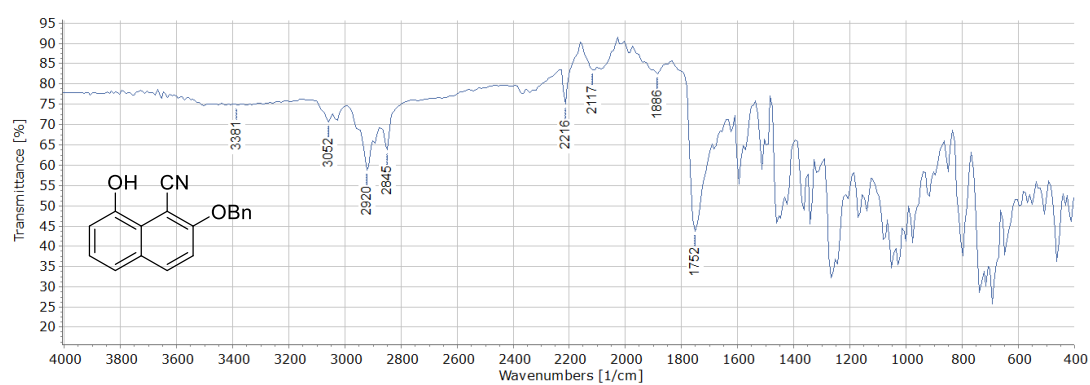


Εικόνα 101. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **305**.

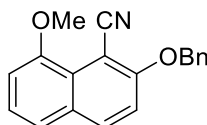




Εικόνα 104. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **306** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε MeOH.

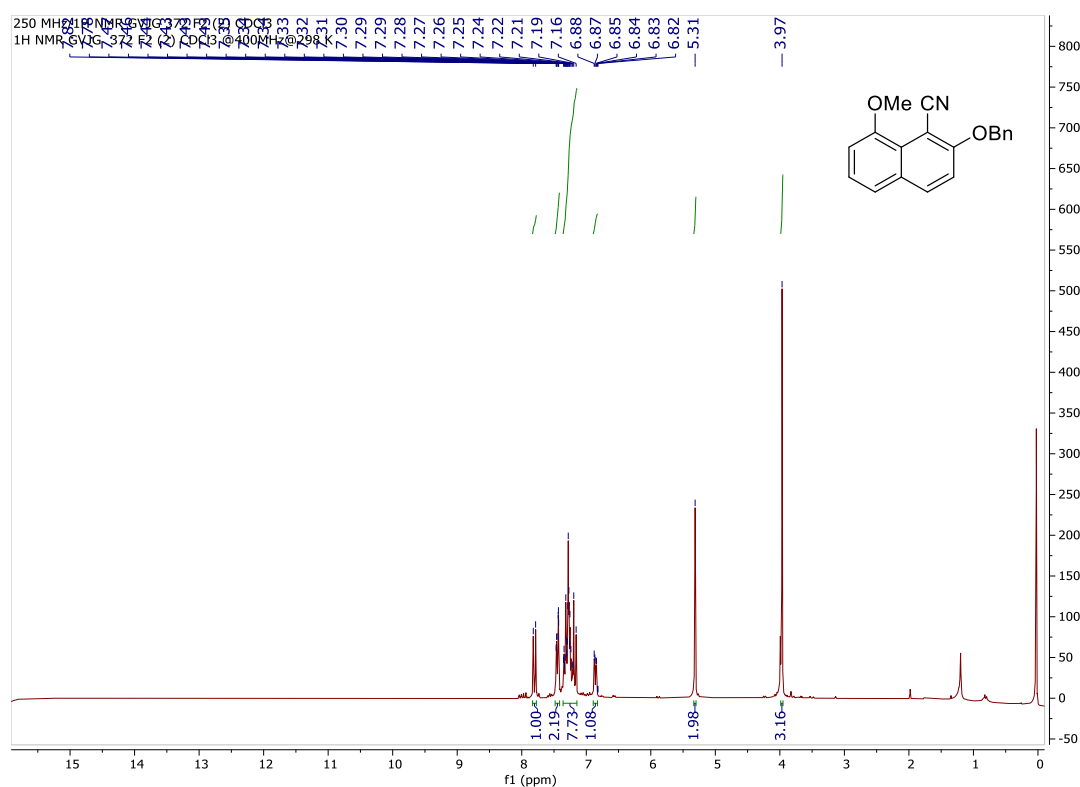
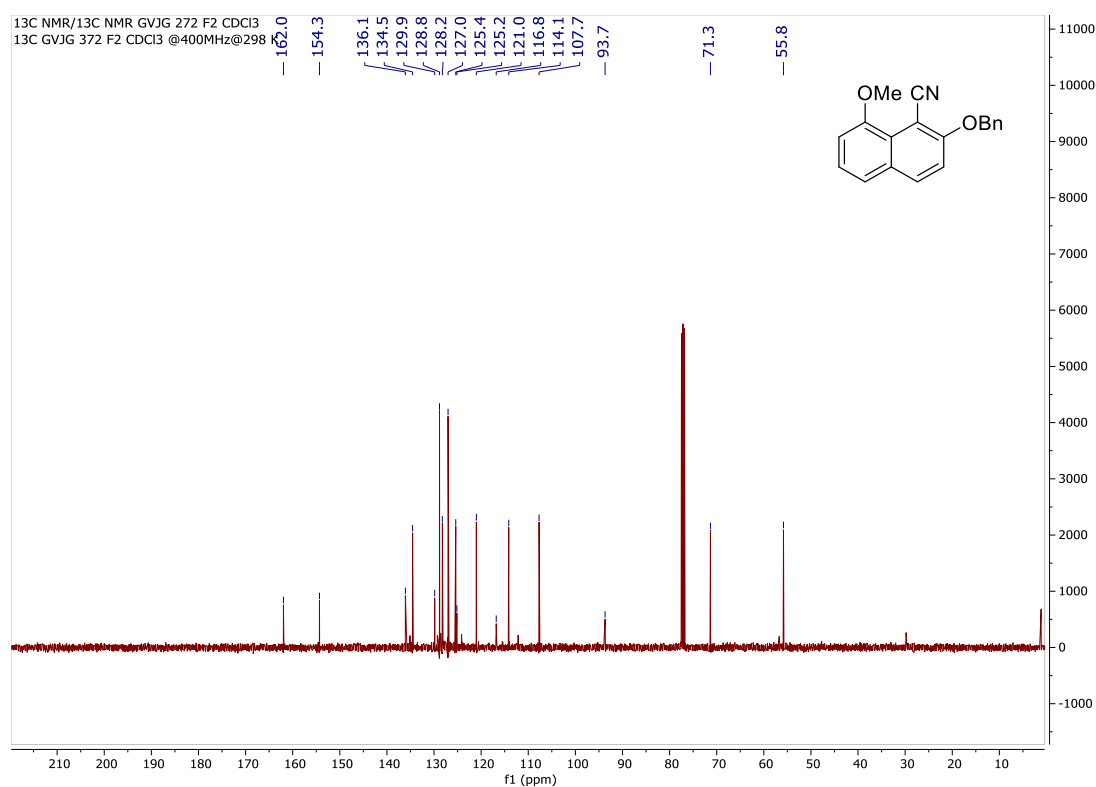


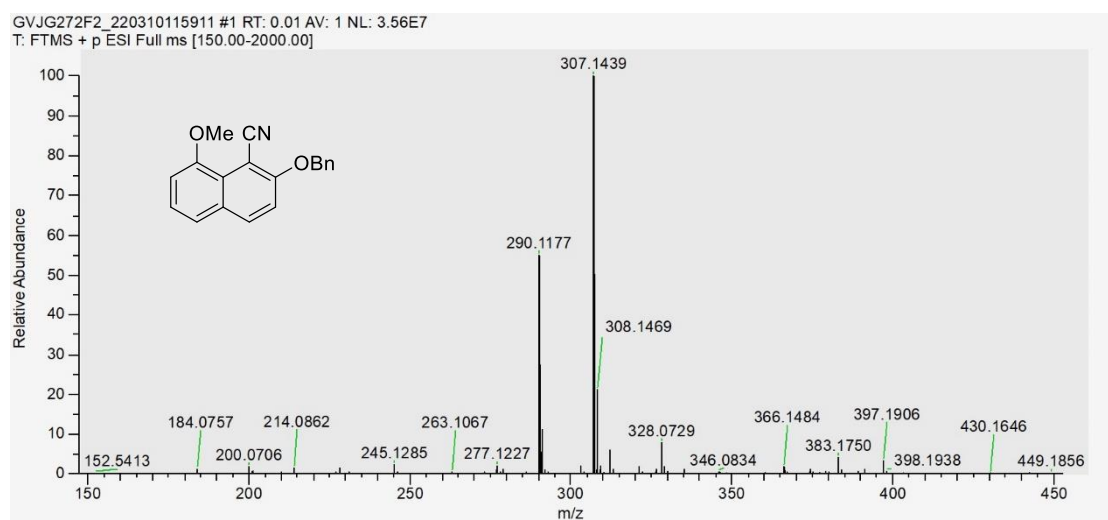
Εικόνα 105. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **306**.

3.21 Σύνθεση του 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτρίλιου 307:

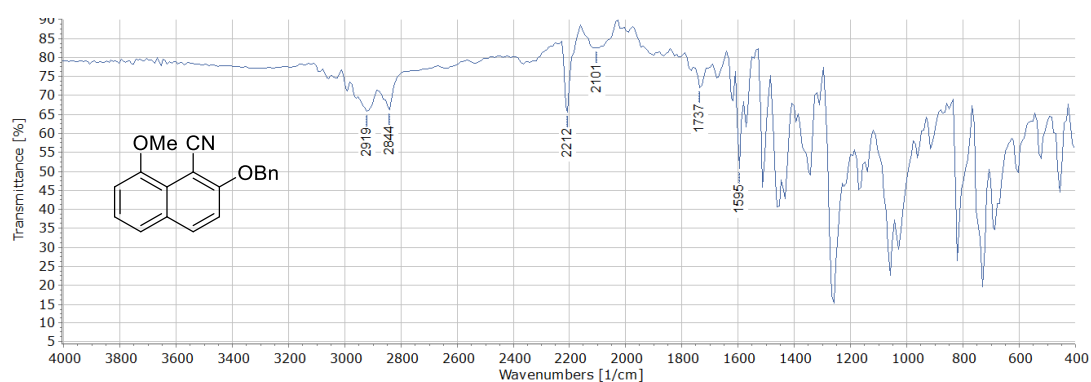
Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη διαδικασία σύνθεσης της ένωσης **299** από την ένωση **297**. Ως αρχικό υλικό χρησιμοποιήθηκε το 2-(βενζυλοξυ)-8-υδροξυ-1-ναφθονιτρίλιο **306** (400 mg, 5 mmol, 1 ισοδύναμο), MeI (724 mg, 5.1 mmol, 1.02 ισοδύναμα), Na₂CO₃ (540 mg, 5.1 mmol, 1.02 ισοδύναμα), ακετόνη (15 mL) και H₂O (3 mL), από τα οποία λήφθηκε η επιθυμητή ένωση (384 mg, 93%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 100–103 °C, R_f= 0.32 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.57–7.39 (m, 2H), 7.36–7.13 (m, 6H), 6.86 (dd, *J*= 6.3, 2.5 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.0, 154.3, 136., 134.5, 129.9, 128.8 (2C), 128.2, 127.0 (2C), 125.4, 125.2, 121.0, 116.8, 114.1, 107.7, 93.7, 71.3, 55.8, IR (στερεό): 2919, 2844, 2212, 2101, 1737, 1595 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₉H₁₆NO₂: 290.1176, βρέθηκε: 290.1177.

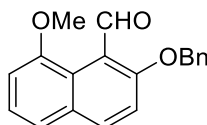
Εικόνα 106. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **307**.Εικόνα 107. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης **307**.



Εικόνα 108. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **307** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

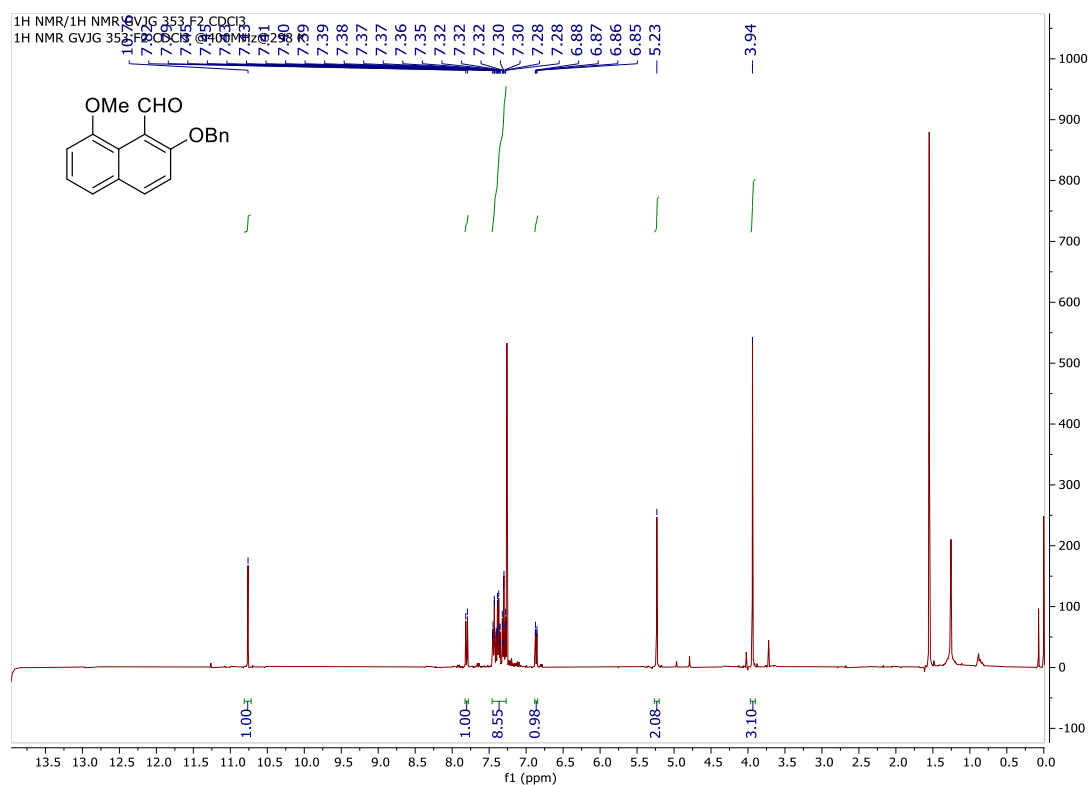
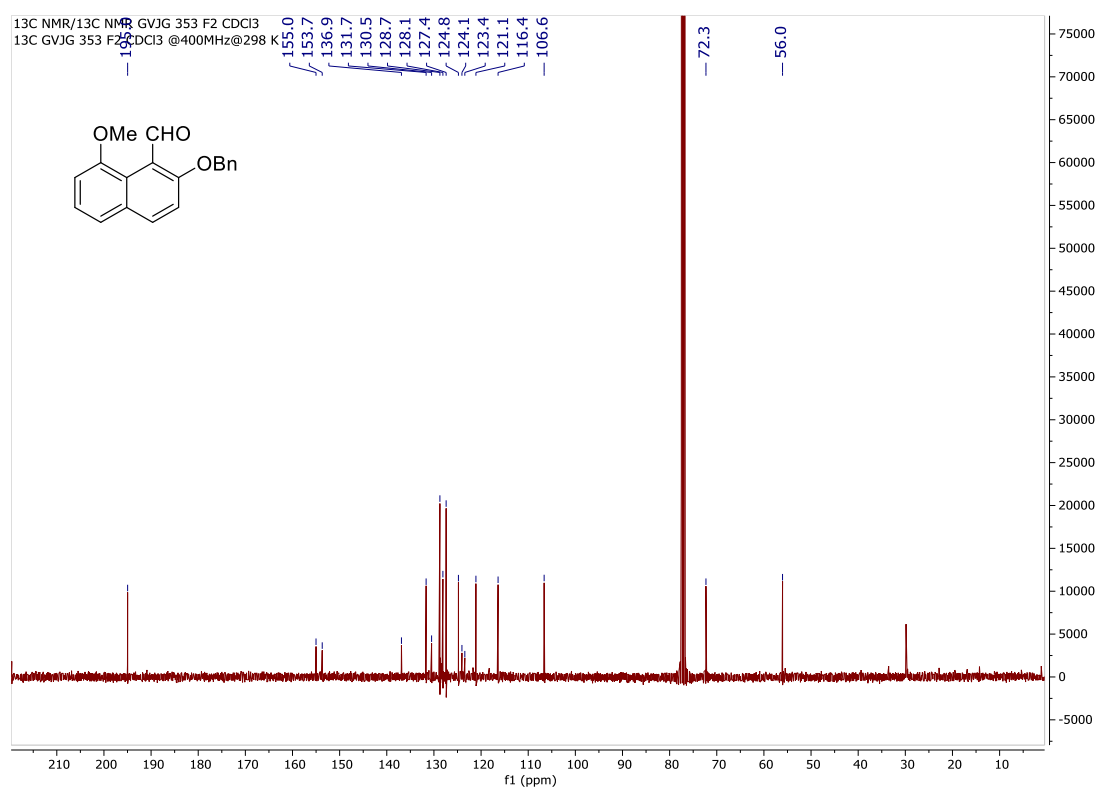


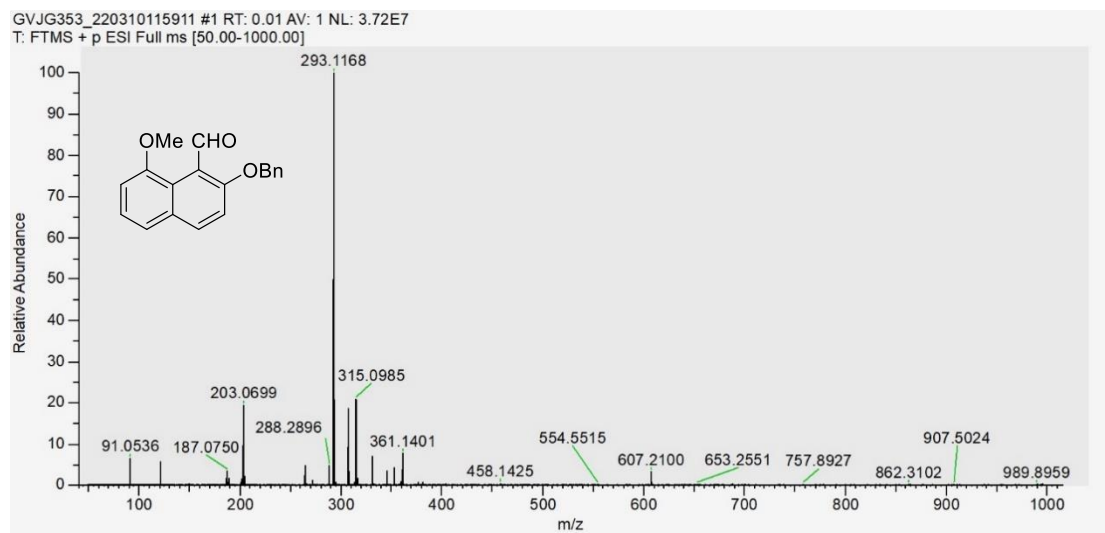
Εικόνα 109. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **307**.

3.22 Σύνθεση της 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΰδης 308:

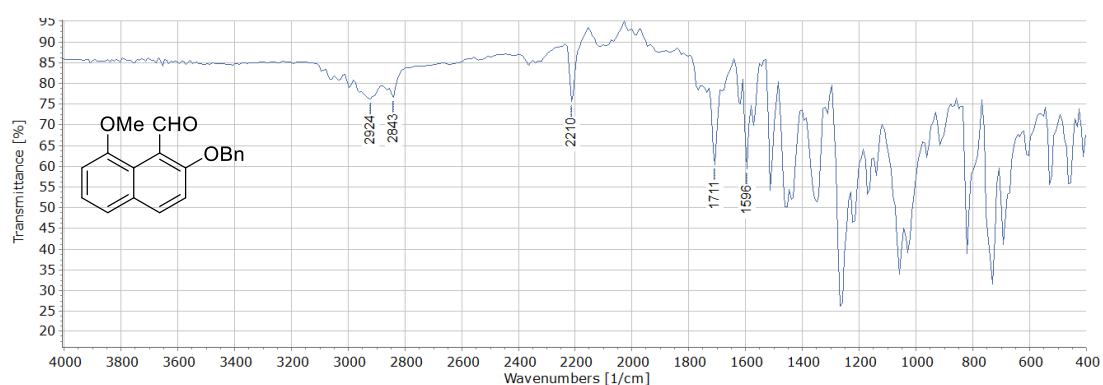
Η ένωση παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη διαδικασία σύνθεσης της ένωσης **139** από την **299**. Ως αρχικό υλικό χρησιμοποιήθηκε το 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθονιτρίλιο **307** (100 mg, 0.34 mmol, 1 ισοδύναμο), DIBAL (580 μ L διαλύματος 1.2 M σε τολουόλιο, 0.68 mmol, 2 ισοδύναμα) και άνυδρο τολουόλιο (10 mL), από τα οποία λήφθηκε η επιθυμητή ένωση (55.6 mg, 55%) ως κίτρινο έλαιο.

R_f = 0.46 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.46–7.27 (m, 8H), 6.86 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 195.0, 155.0, 153.7, 136.9, 131.7, 130.5, 128.7 (2C), 128.1, 127.4 (2C), 124.8, 124.1, 123.4, 121.1, 116.4, 106.62, 72.3, 56.0, IR (έλαιο): 2924, 2843, 2210, 1711, 1596 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3$: 293.1172, βρέθηκε: 293.1168.

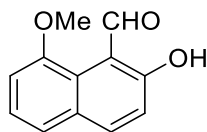
Εικόνα 110. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης **308**.Εικόνα 111. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης **308**.



Εικόνα 112. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **308** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

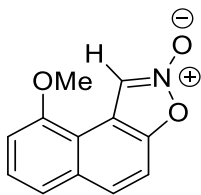


Εικόνα 113. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **308**.

3.23 Σύνθεση της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης 288:

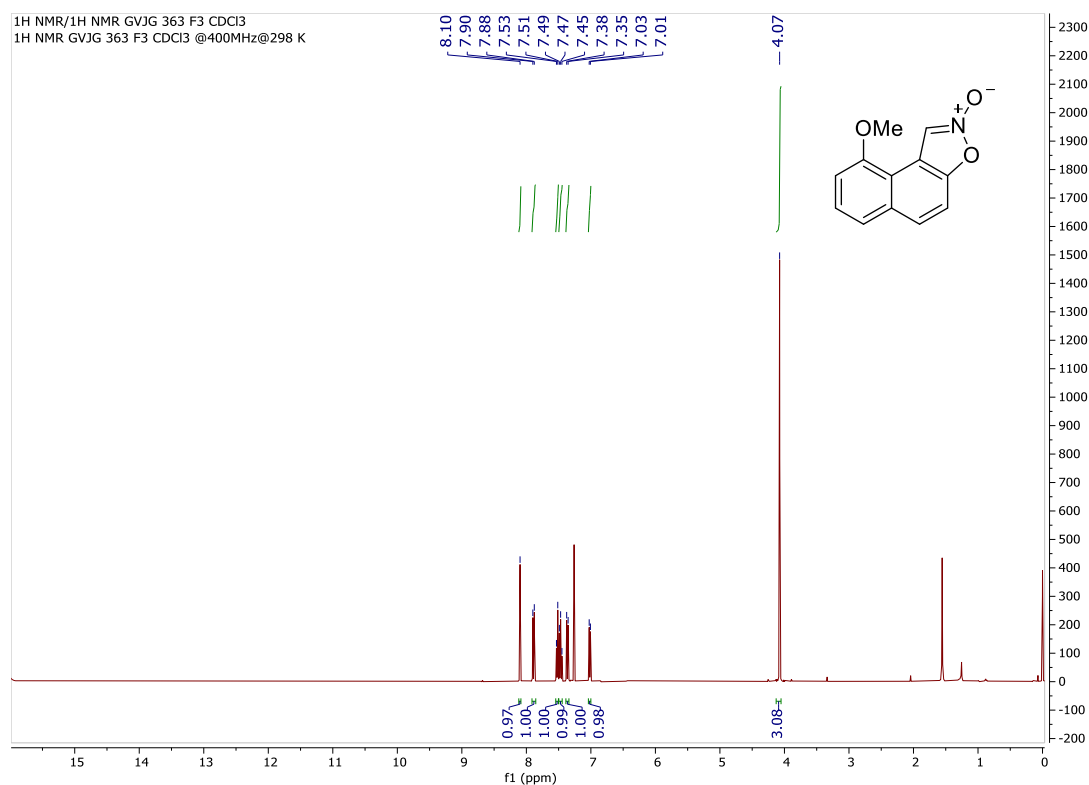
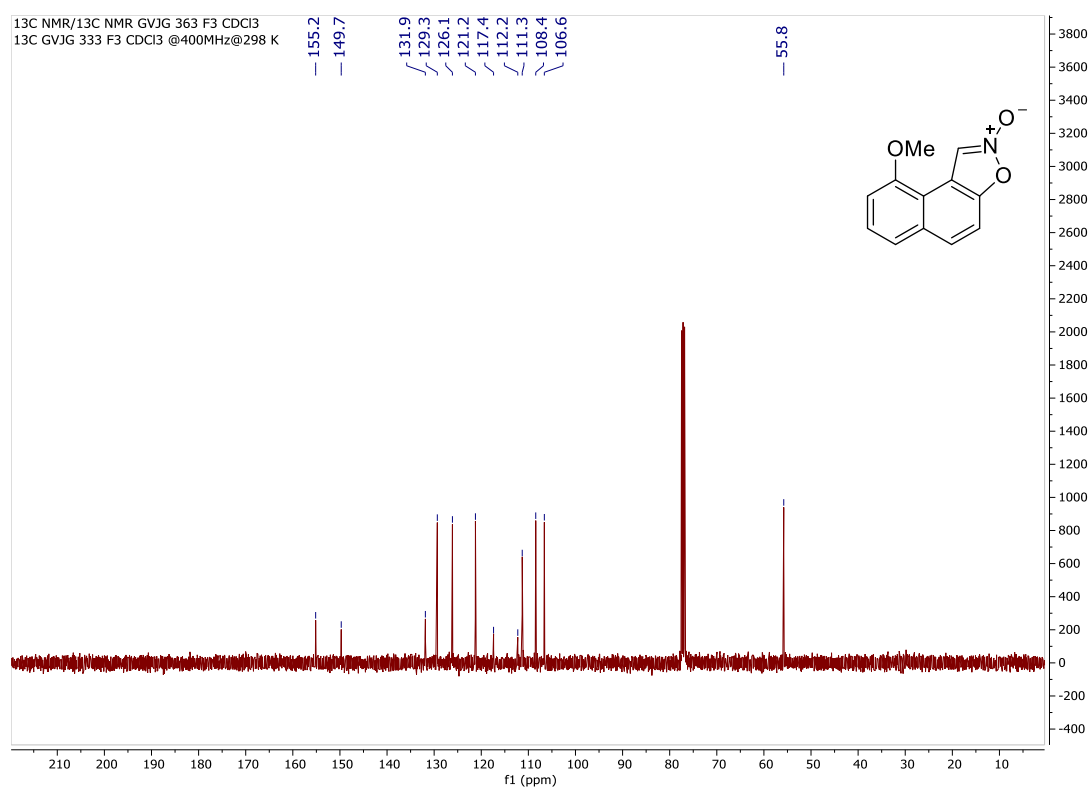
Σε αναδευόμενο διάλυμα της 2-(βενζυλοξυ)-8-μεθοξυ-1-ναφθαλδεΐδης **308** (20 mg, 0.099 mmol) σε άνυδρη MeOH (5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε 5% Pd/C (1 mg, 5%), και στο μίγμα προστέθηκε παροχή H₂ αέριο. Η ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου συνεχίστηκε για 18 ώρες (TLC έδειξε πλήρη μετατροπή του αρχικού υλικού και εμφάνιση νέας κηλίδας). Το μίγμα διηθήθηκε και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Στο υπόλειμμα προστέθηκε EtOAc (20 mL) και το διάλυμα εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το ακατέργαστο προϊόν καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc:εξάνιο) για να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (18 mg, 92%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

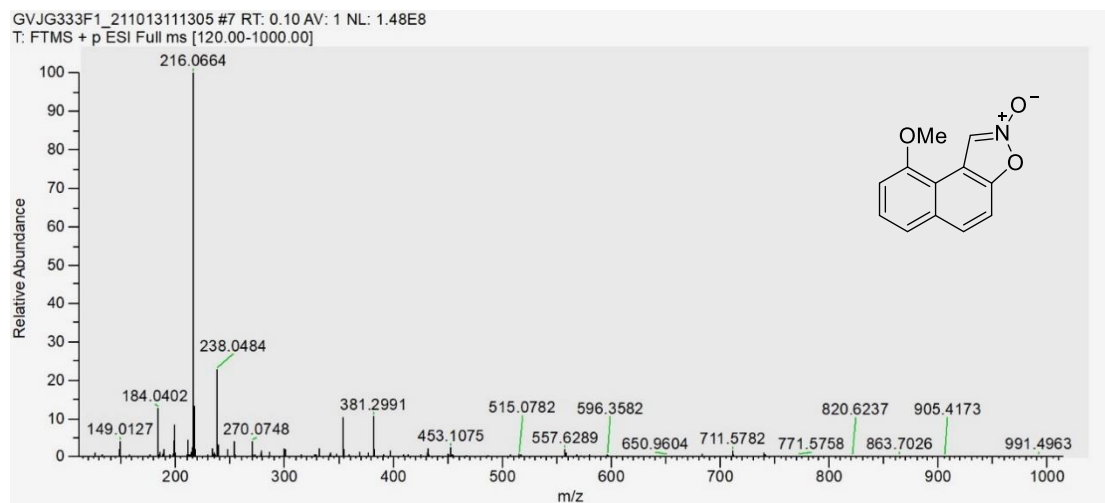
Σ.τ.= 67–69 °C (βλ. βιβλιογραφία^[194], Σ.τ.= 68–70 °C), R_f = 0.54 (20% EtOAc:εξάνιο), τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που αναφέρθηκαν για την ένωση αυτή που συντέθηκε από την ένωση **294**, καθώς και με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[194].

3.24 Σύνθεση του 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξάζολο 2-οξειδίου 312:

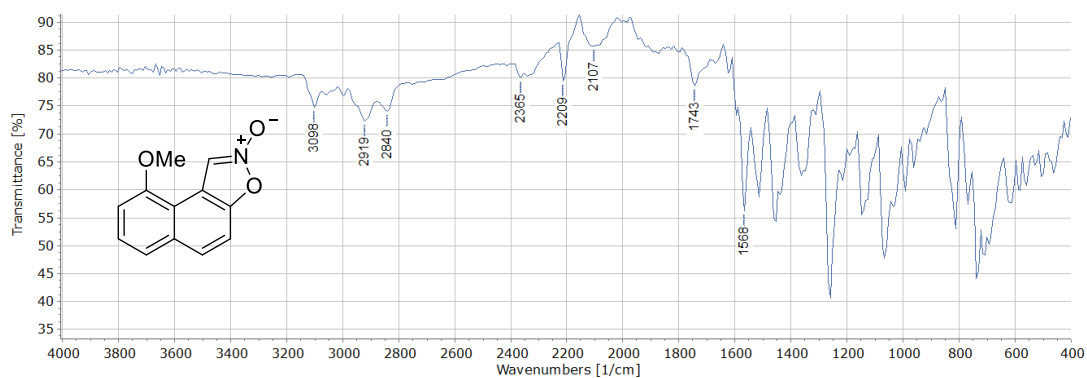
Σε αναδευόμενο διάλυμα της (*E*)-οξίμης της 2-υδροξυ-8-μεθοξυ-1-ναφθαλεδεϋδης **289** (150 mg, 0.70 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο *t*-BuOH (15 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε PIDA (450 mg, 1.40 mmol, 2 ισοδύναμα) και το προκύπτον μίγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Το TLC έδειξε απουσία του αρχικού υλικού και εμφάνιση νέας κηλίδας. Προστέθηκε H₂O (15 mL) και στη συνέχεια υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 5% σταγόνα–σταγόνα μέχρι pH = 7–8. Οι διαλύτες εξατμίστηκαν υπό κενό, το υπόλειμμα διαλύθηκε σε H₂O (20 mL) και το προκύπτον μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3 × 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο) για να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (120 mg, 81%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 91–93 °C, R_f = 0.44 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 149.7, 131.9, 129.33, 126.1, 121.2, 117.4, 112.2, 111.3, 108.4, 106.6, 55.8, IR (στερεό): 3098, 2919, 2840, 2365, 2209, 2107, 1743, 1568 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₂H₁₀NO₃: 216.0661, βρέθηκε: 216.0664.

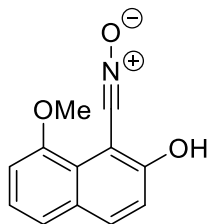
Εικόνα 114. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **312**.Εικόνα 115. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **312**.



Εικόνα 116. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **312** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

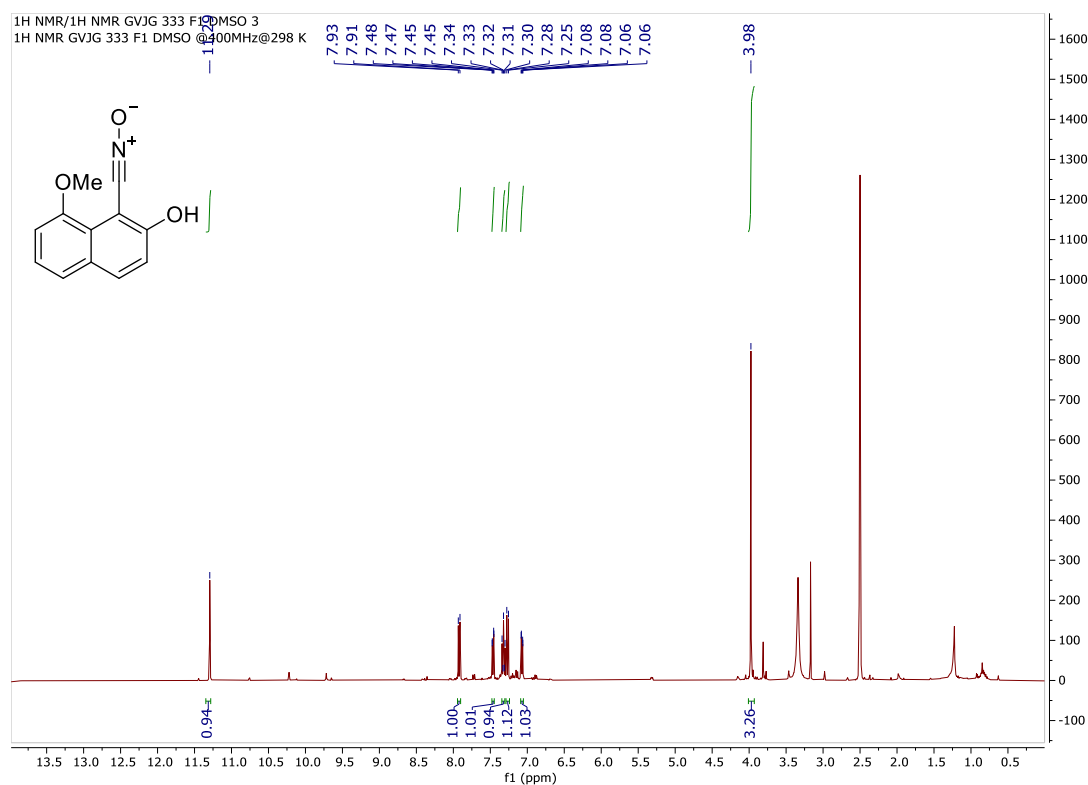


Εικόνα 117. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **312**.

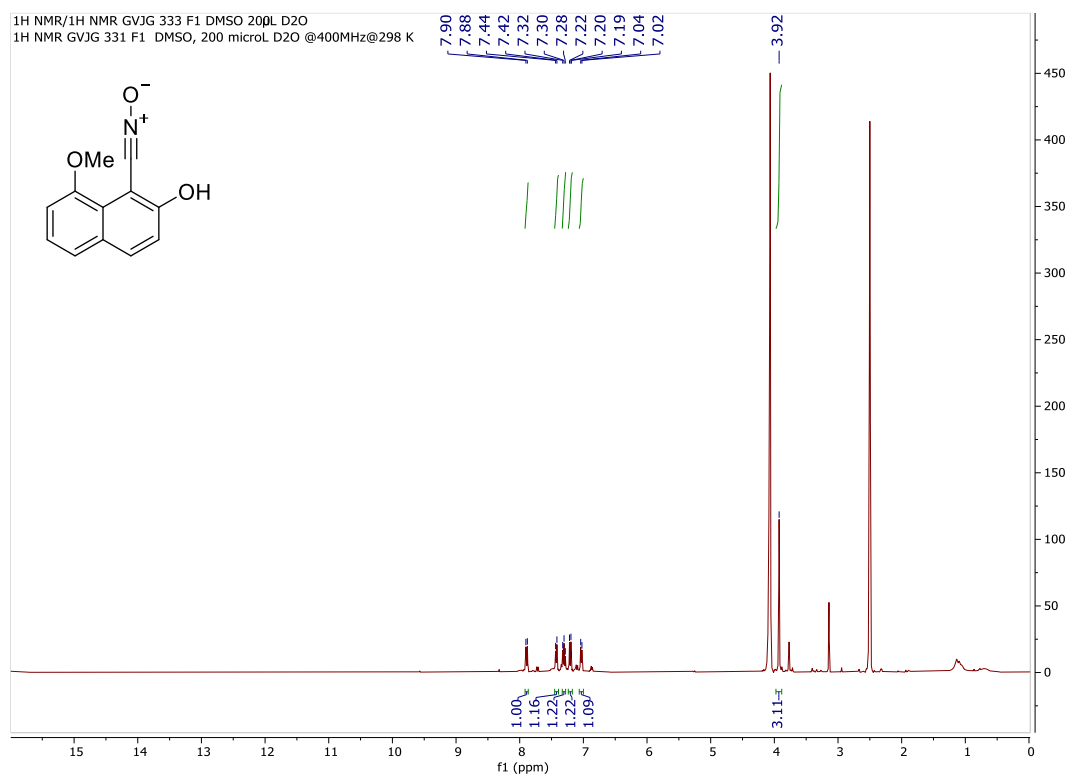
3.25 *Εν τω γεννάσθαι* σύνθεση του 2-υδροξυ-8-μεθοξυ(ναφθαλινο-1-υλίο)νιτριλοξειδίου **315**:

Διάλυμα του 9-μεθοξυναφθο[1,2-*d*]ισοξαζολο-2-οξειδίου **312** (5 mg, 0.023 mmol) σε άνυδρο DMSO-*d*₆ (0.5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 6 ώρες. Το TLC έδειξε απουσία του αρχικού υλικού και εμφάνιση νέας κηλίδας. Το διάλυμα μεταφέρθηκε σε σωλήνα NMR και καταγράφηκαν τα φάσματα ¹H και ¹³C NMR της νέας ένωσης.

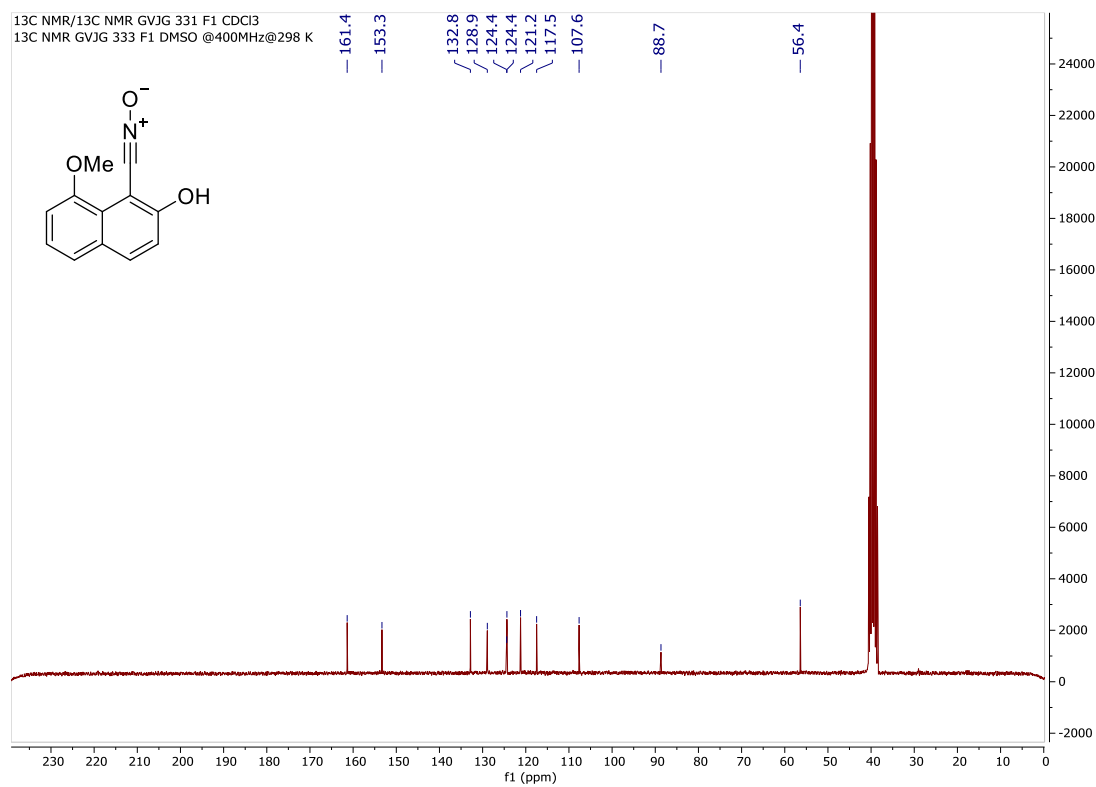
*R*_f = 0.2 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.39–7.20 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.4, 153.3, 132.8, 128.9, 124.4, 124.4, 121.2, 117.5, 107.6, 88.7, 56.4, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₂H₁₀NO₃: 216.0661, βρέθηκε: 216.0661.



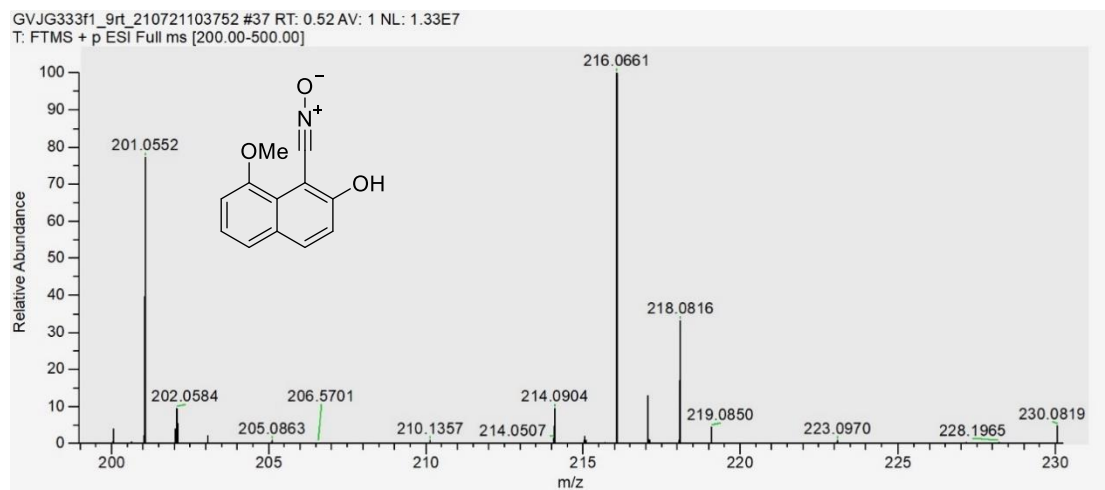
Εικόνα 118. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **315**.



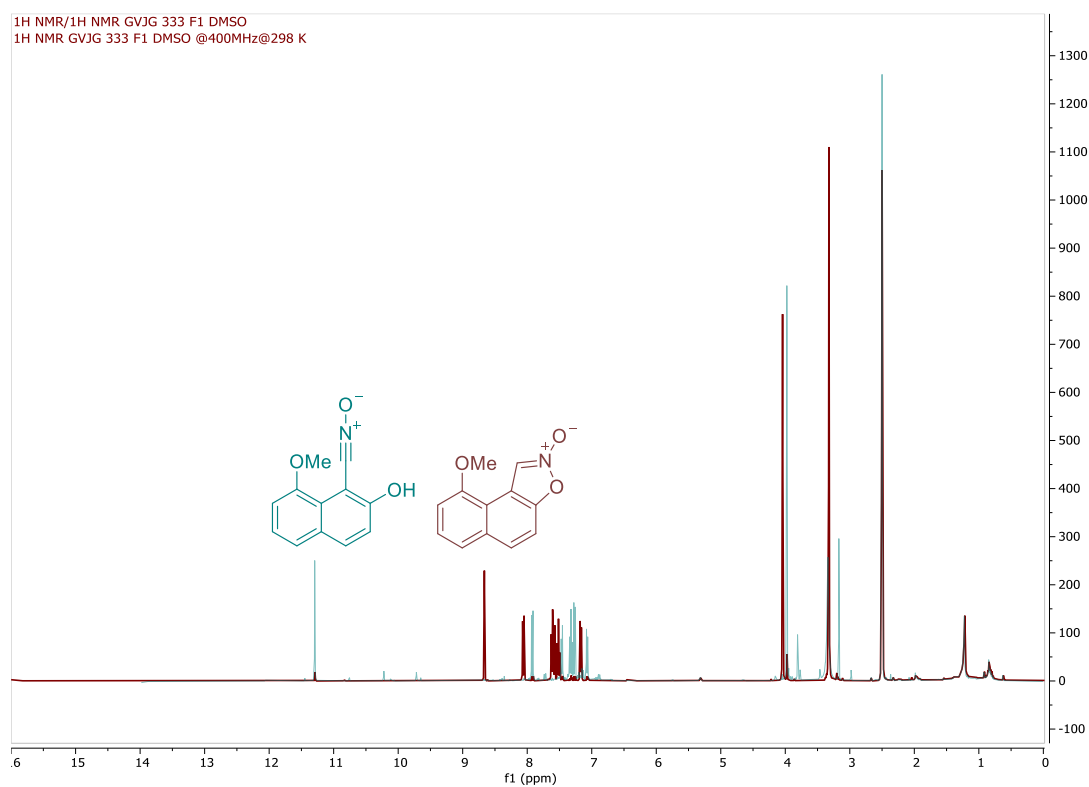
Εικόνα 119. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) + D₂O της ένωσης 315.



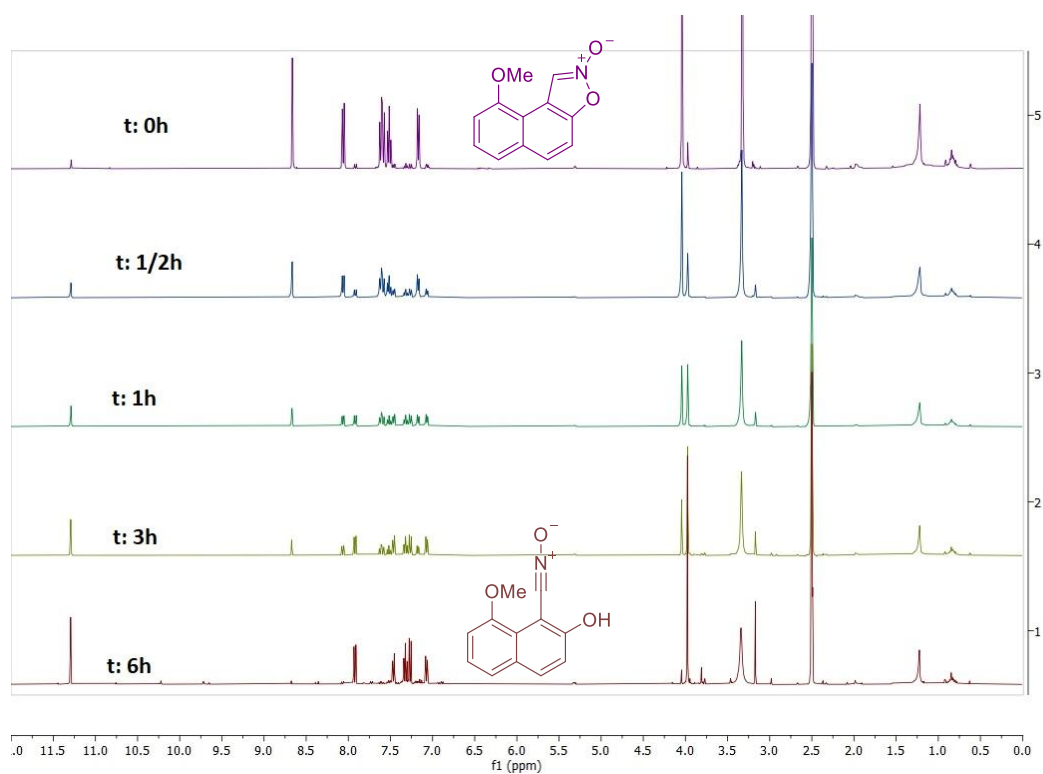
Εικόνα 120. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης 315.



Εικόνα 121. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **315** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

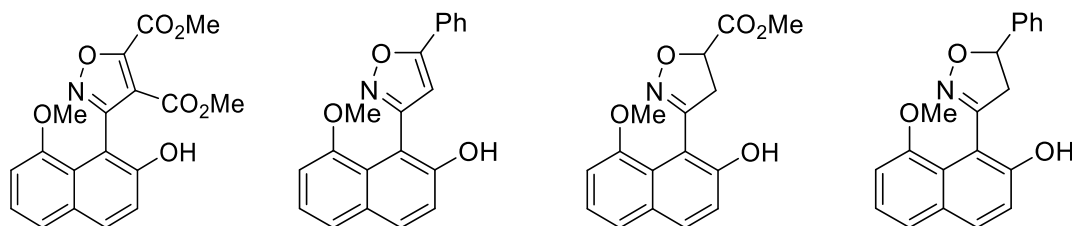


Εικόνα 122. Φάσματα ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) της ένωσης **315** και της ένωσης **312**.



Εικόνα 123. Φάσματα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) συναρτήσει του χρόνου για την διάνοιξης ένωσης **312**(πάνω φάσμα) προς την ένωση **315**(κάτω φάσμα).

3.26 Γενική πορεία για τη σύνθεση των 3-(2-υδροξυ-8-μεθοξυ-ναφθαλινο-1-υλιο)ισοξαζολο-4,5-δικαρβοξυλικού διμεθυλεστέρα **316, 8-μεθοξυ-1-(5-φαινυλοϊσοξαζολ-3-υλο)ναφθαλινο-2-όλη **317**, 3-(2-υδροξυ-8-μεθοξυ-ναφθαλινο-1-υλο)-4,5-διυδροϊσοξαζολο-5-καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **318** και 8-μεθοξυ-1-(5-φαινυλο-4,5-διυδροϊσοξαζολ-3-υλο)ναφθαλινο-2-όλη **319**:**



Διάλυμα του 9-μεθοξυ-ναφθο[1,2-*d*]ισοξάζολο 2-οξειδίου **312** (5 mg, 0.023 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DMSO (1.5 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Στη συνέχεια προστέθηκε DMAD, φαινυλοακετυλένιο, ακρυλικός μεθυλεστέρας ή στυρένιο (0.069 mmol, 3 ισοδύναμα), και το προκύπτον μίγμα αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Το TLC έδειξε απουσία του αρχικού υλικού και εμφάνιση νέας κηλίδας. Στο μίγμα προστέθηκε H₂O (15 mL) και εκχυλίστηκε με EtOAc (3 × 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (17% EtOAc:εξάνιο) για να ληφθούν οι επιθυμητές ενώσεις.

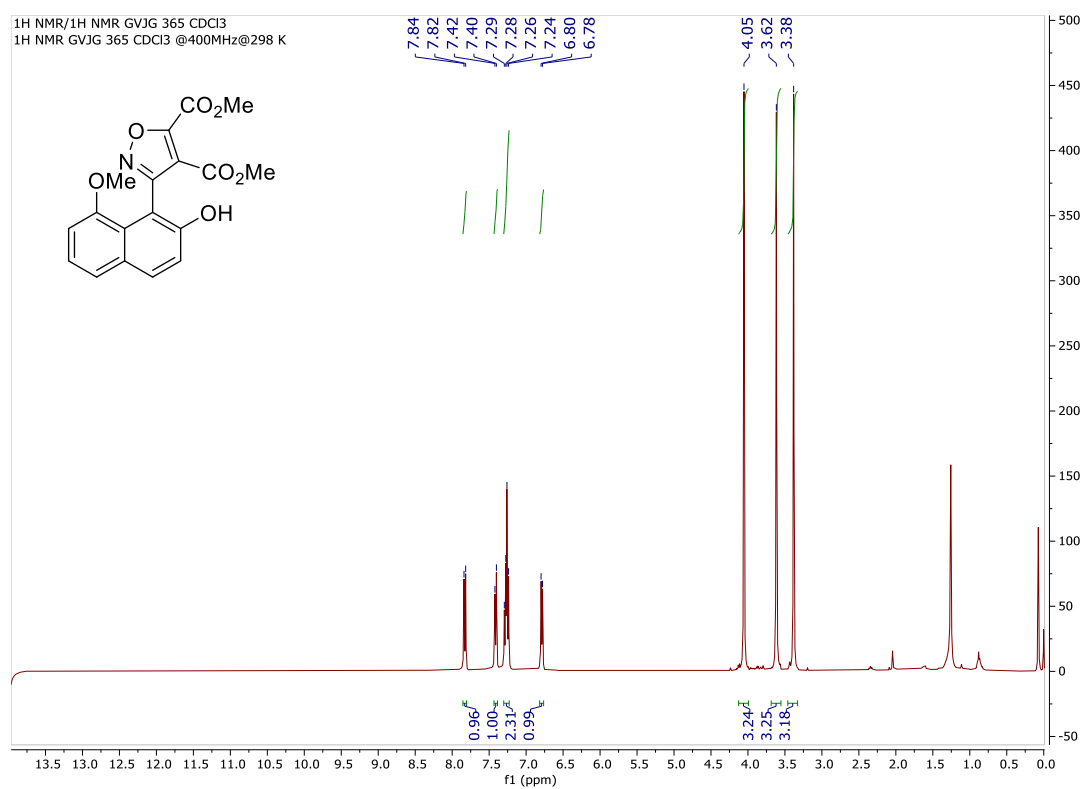
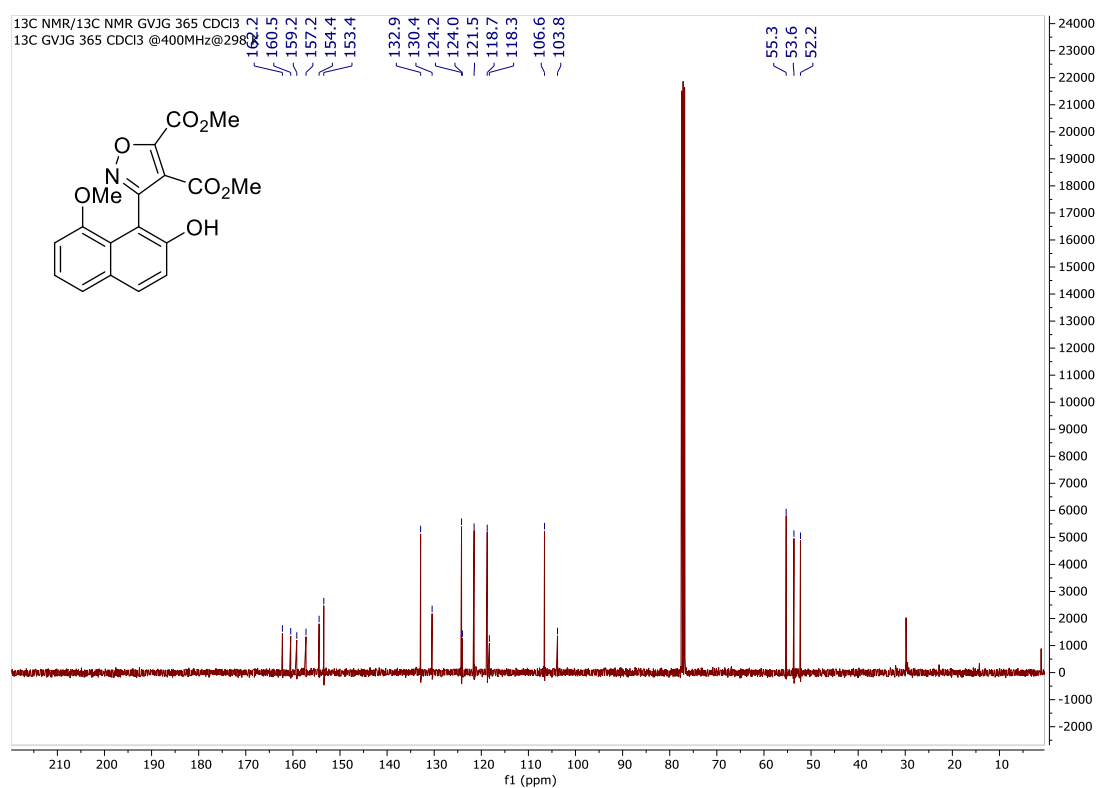
Ένωση **316**: (7 mg, 85%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 149–151 °C, R_f = 0.09 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ η κορυφή που αντιστοιχεί στην OH δεν είναι ορατή, 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32–7.21 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 160.5, 159.2, 157.2, 154.4, 153.4, 132.9, 130.4, 124.2, 124.0, 121.5, 118.7, 118.3, 106.6, 103.8, 55.3, 53.6, 52.2, IR (στερεό): 3352, 2922, 2848, 2364, 2119, 1717, 1613, 1520 cm⁻¹, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₈H₁₆NO₇: 358.0921, βρέθηκε: 358.0916.

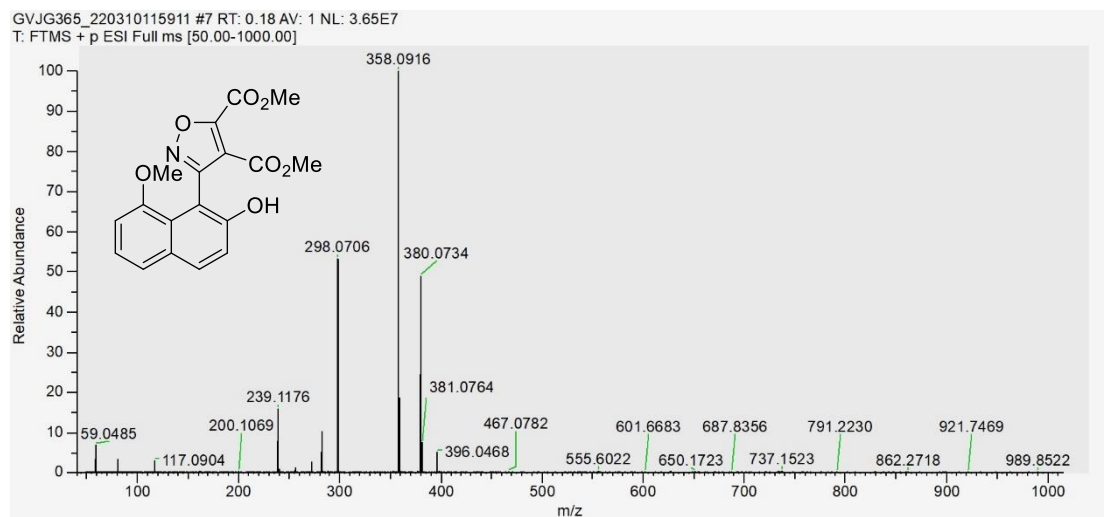
Ένωση **317**: (6.2 mg, 93%) ως λευκό άμορφο στερεό, Σ.τ.= 108–110 °C, R_f = 0.49 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.88–7.79 (m, 3H), 7.55–7.41 (m, 4H), 7.37–7.29 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 168.01, 167.4, 154.9, 154.0, 132.4, 130.9, 130.4, 129.2 (2C), 127.7, 126.0 (2C), 124.1, 123.5, 121.6,

118.8, 107.6, 105.2, 103.9, 55.3, IR (στερεό): 3205, 2919, 2845, 2363, 2123, 1732, 1606 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 318.1125, βρέθηκε: 318.1125.

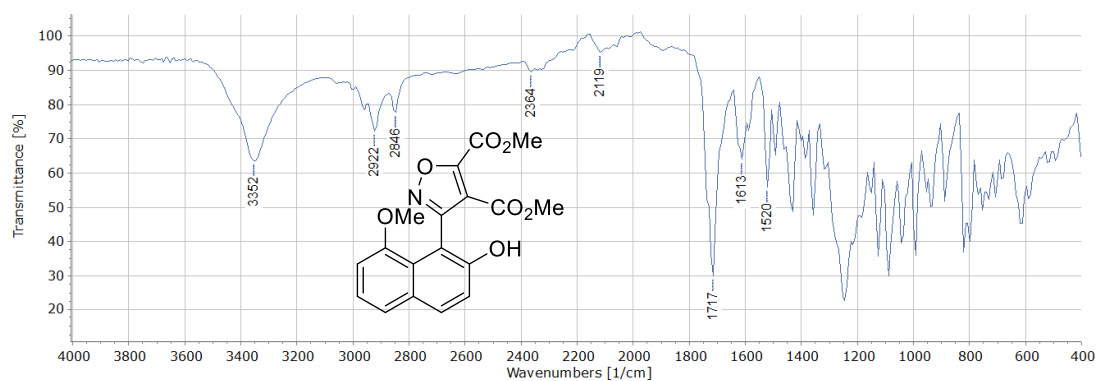
Ένωση **318**: (6.2 mg, 89%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, Σ.τ.= 118–120 °C, R_f = 0.06 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ η κορυφή που αντιστοιχεί στην OH δεν είναι ορατή, 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 158.6, 154.4, 153.3, 132.3, 130.6, 124.3, 124.1, 121.7, 118.7, 108.0, 104.7, 56.3, 53.0, 45.2, IR (στερεό): 3173, 2928, 2848, 2364, 2122, 1899, 1736, 1607, 1516 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5$: 302.1023, βρέθηκε: 302.1028.

Ένωση **319**: (7.1 mg, 97%) ως λευκό άμορφο στερεό, Σ.τ.= 205–207 °C, R_f = 0.34 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23–7.14 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.4, 7.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 16.3, 10.3 Hz, 1H), 3.37–3.29 (m, 4H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 154.3, 153.4, 141.0, 132.0, 130.6, 128.7 (2C), 128.0, 125.8 (2C), 124.0, 123.9, 121.4, 118.5, 107.3, 105.3, 81.4, 55.2, 49.0, IR (στερεό): 3135, 2922, 2848, 2363, 2110, 1917, 1754, 1605, 1514 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 320.1281, βρέθηκε: 320.1279.

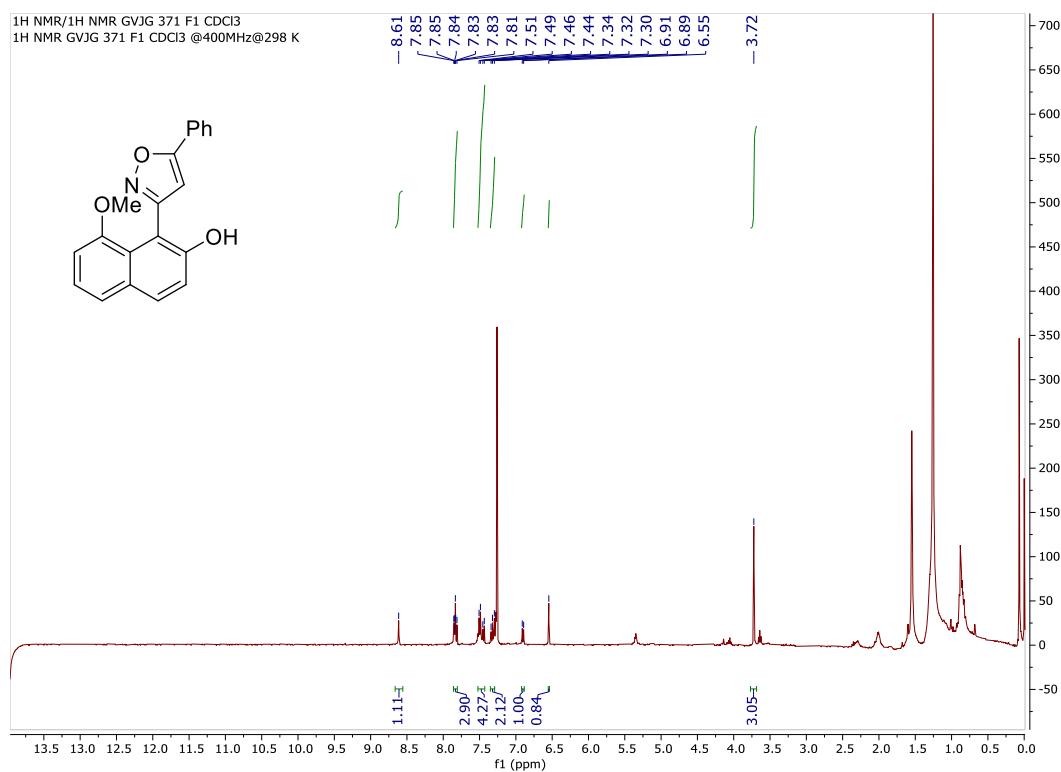
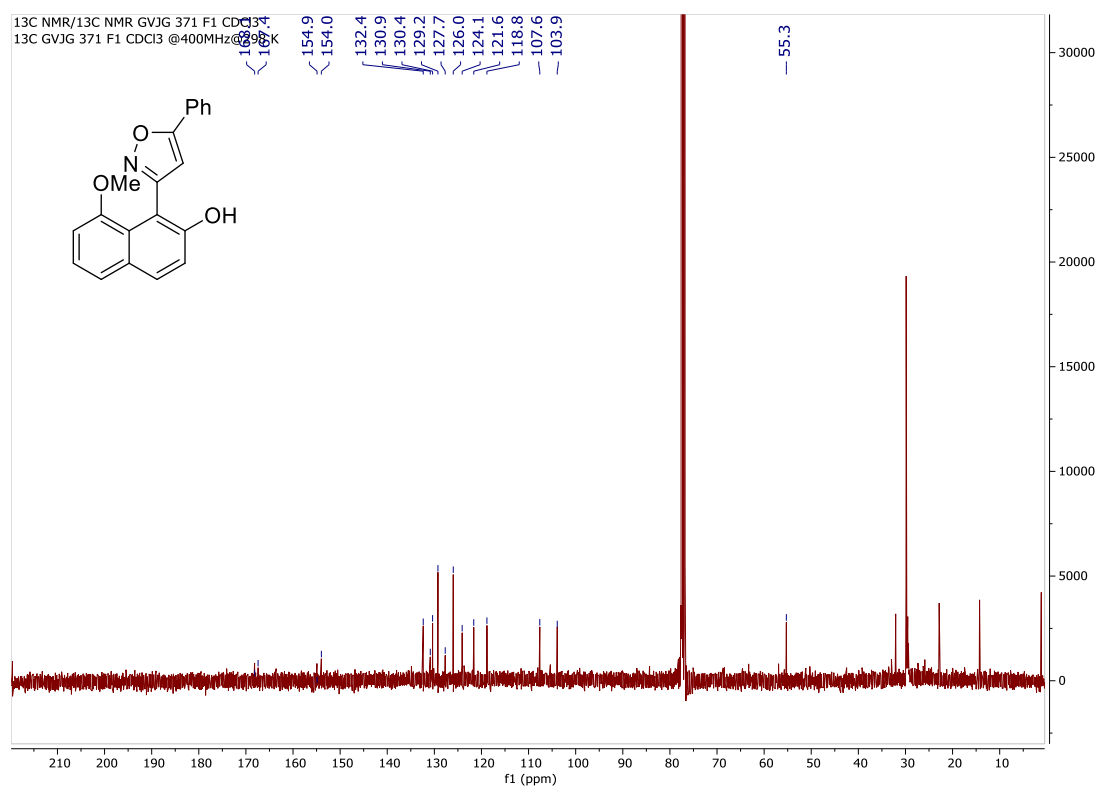
Εικόνα 124. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης 316.Εικόνα 125. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης 316.

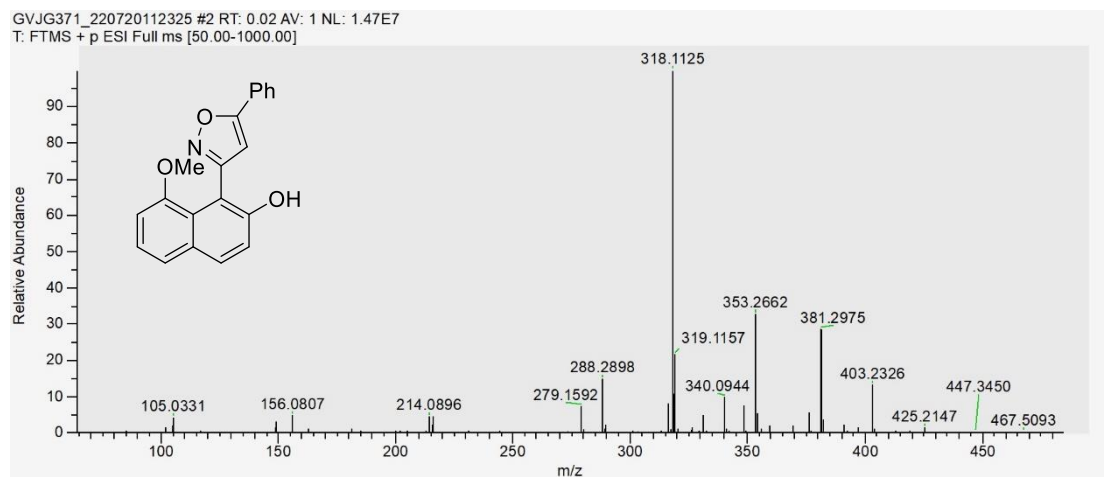


Εικόνα 126. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **316** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

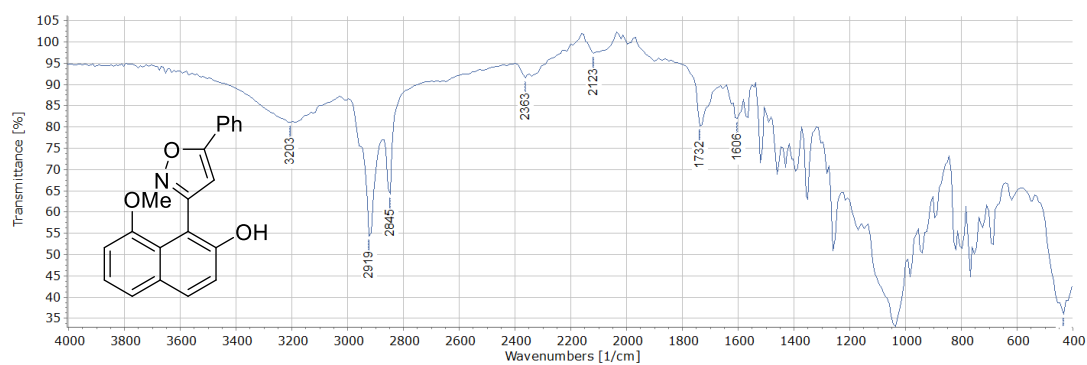


Εικόνα 127. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **316**.

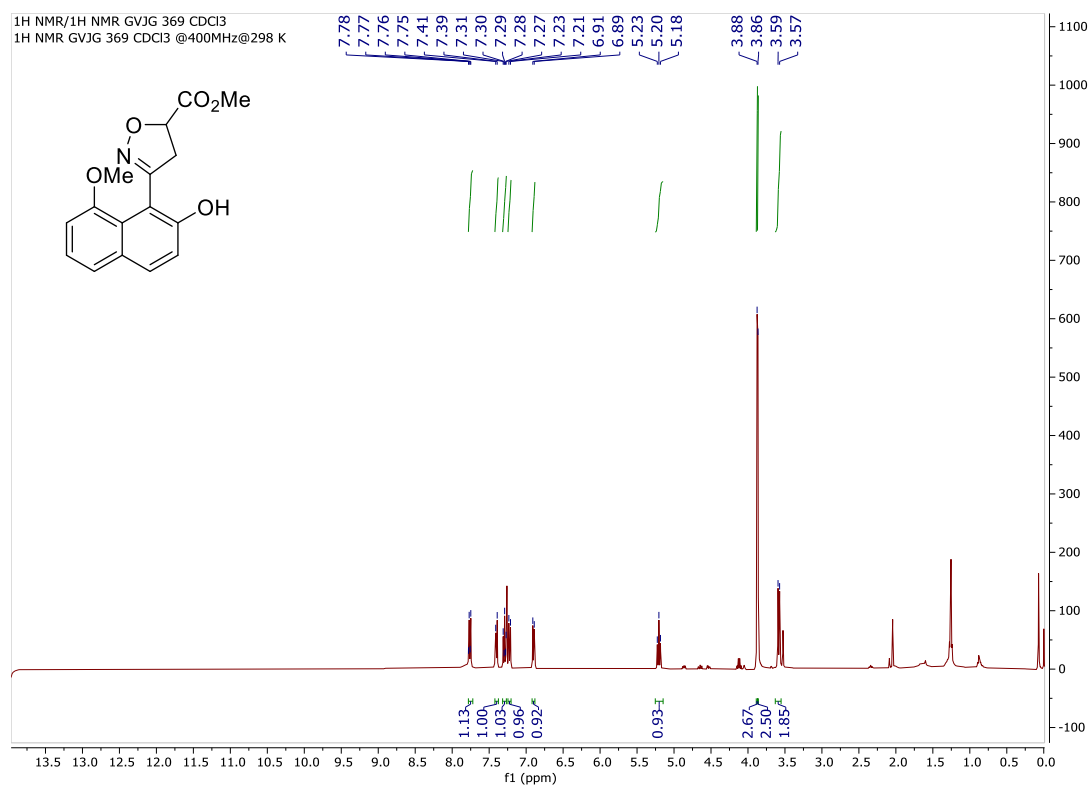
Εικόνα 128. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) της ένωσης 317.Εικόνα 129. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης 317.



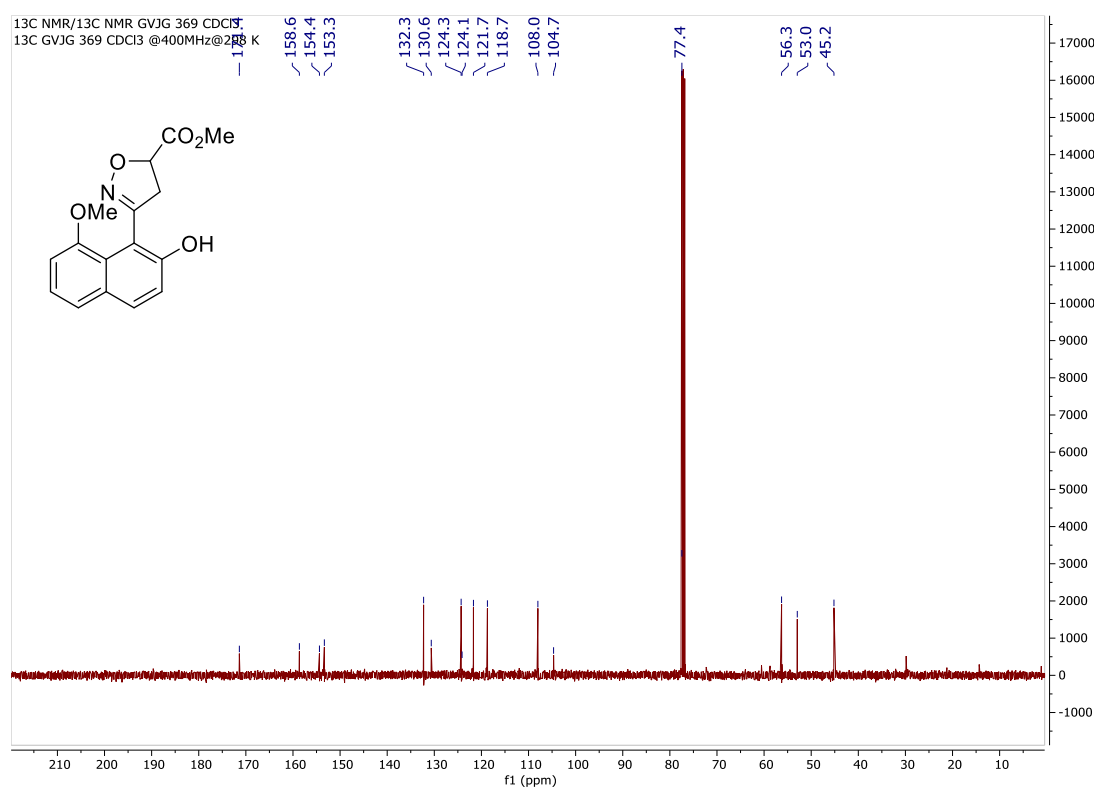
Εικόνα 130. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **317** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.



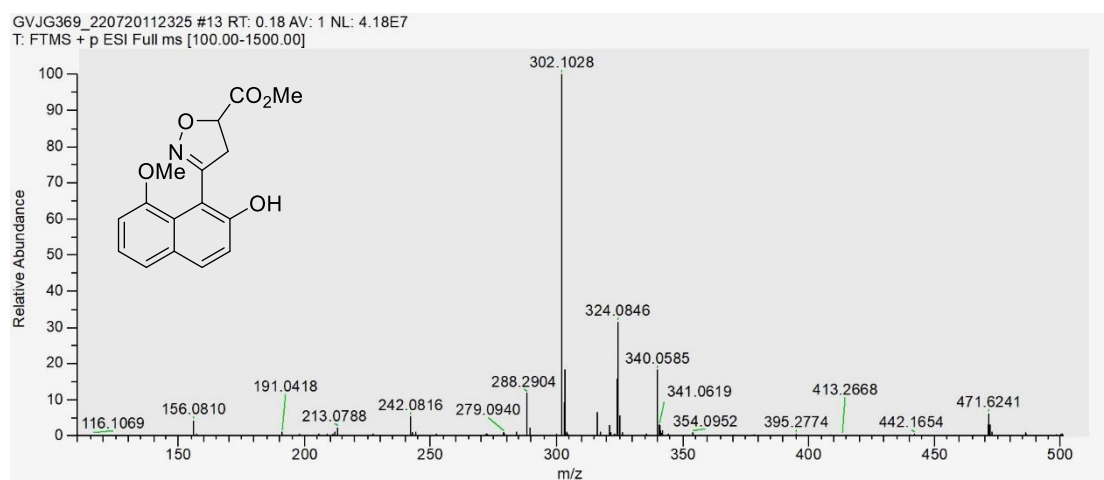
Εικόνα 131. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **317**.



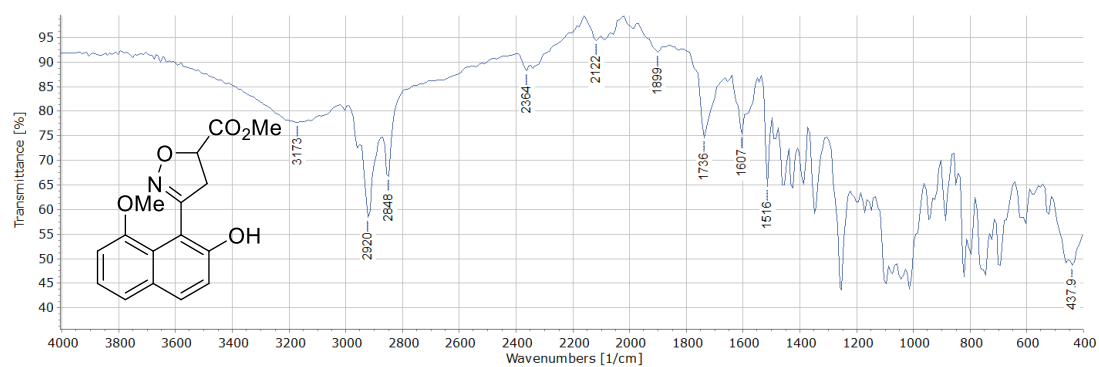
Εικόνα 132. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **318**.



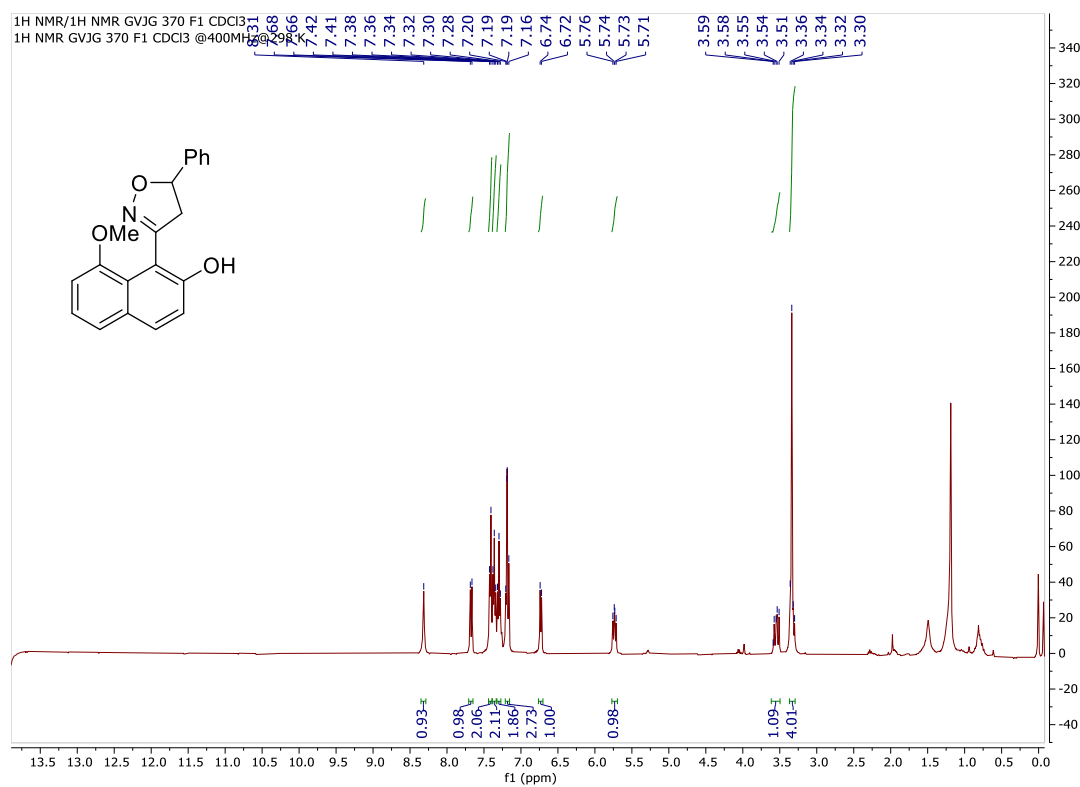
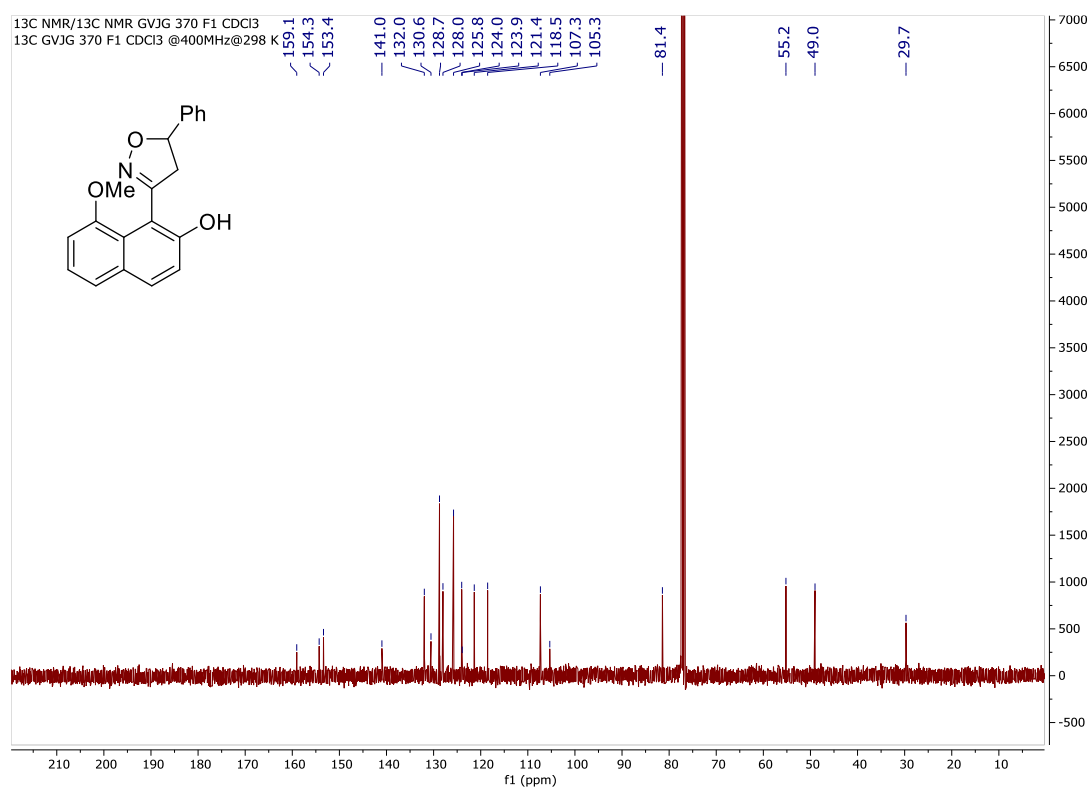
Εικόνα 133. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **318**.

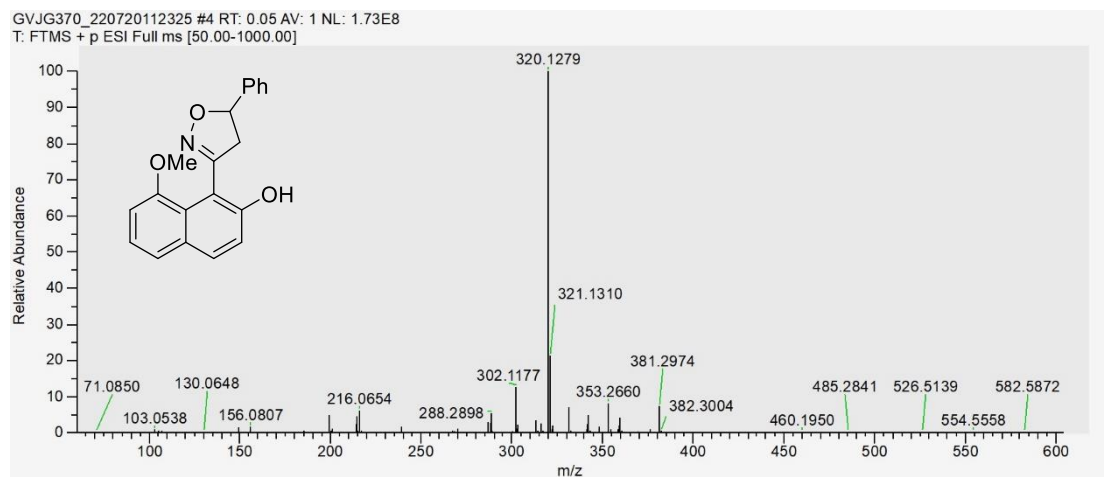


Εικόνα 134. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **318** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

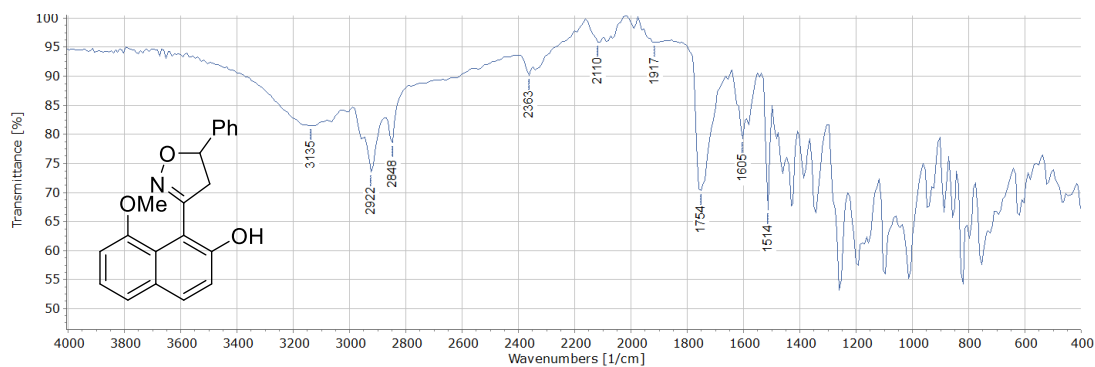


Εικόνα 135. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **318**.

Εικόνα 136. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **319**.Εικόνα 137. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **319**.

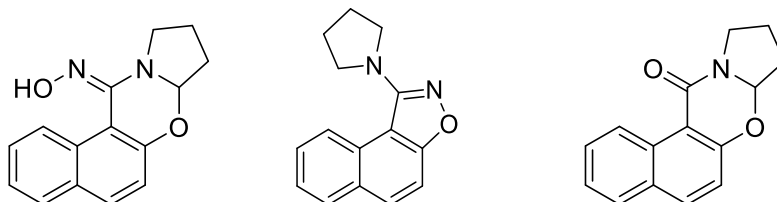


Εικόνα 138. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **319** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.



Εικόνα 139. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **319**.

3.27 Γενική πορεία για τη σύνθεση των (*E*)-οξίμη της 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης 325, 1-(πυρρολιδιν-1-υλο)ναφθο[1,2-*d*]ισοξαζόλιο 326 και 7a,8,9,10-τετραϋδρο-12*H*-ναφθο[1,2-*e*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3]οξαζιν-12-όνης 96:

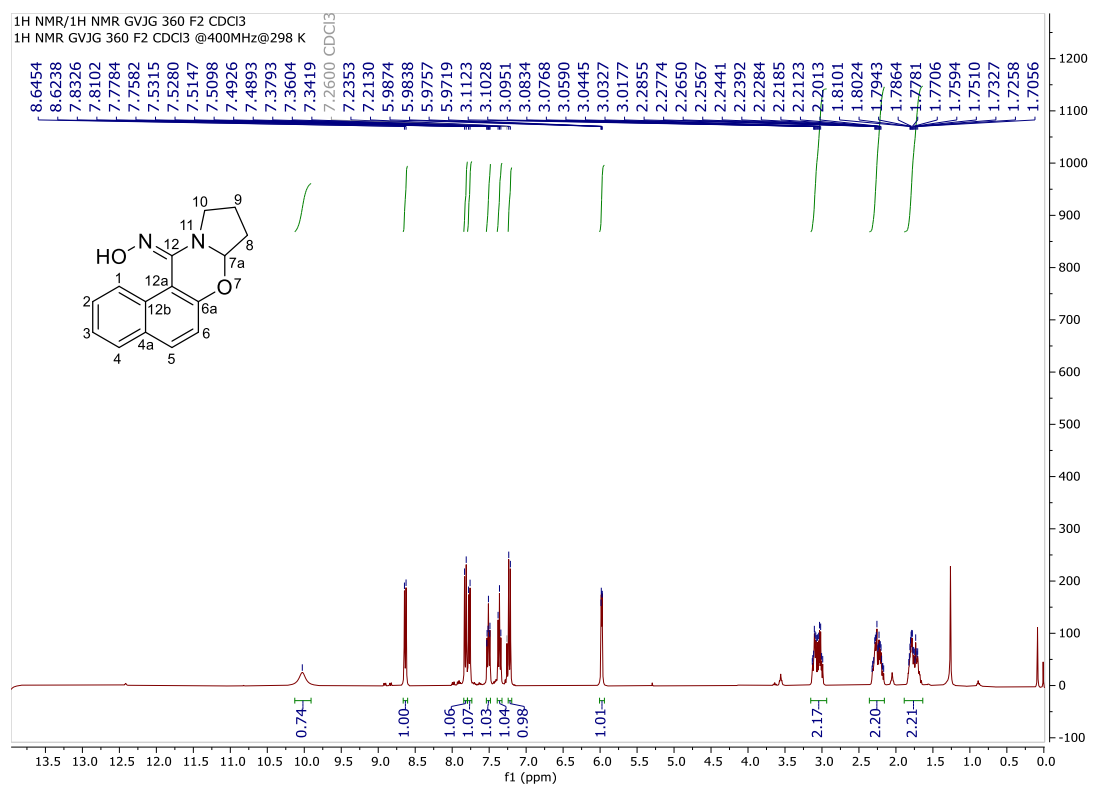
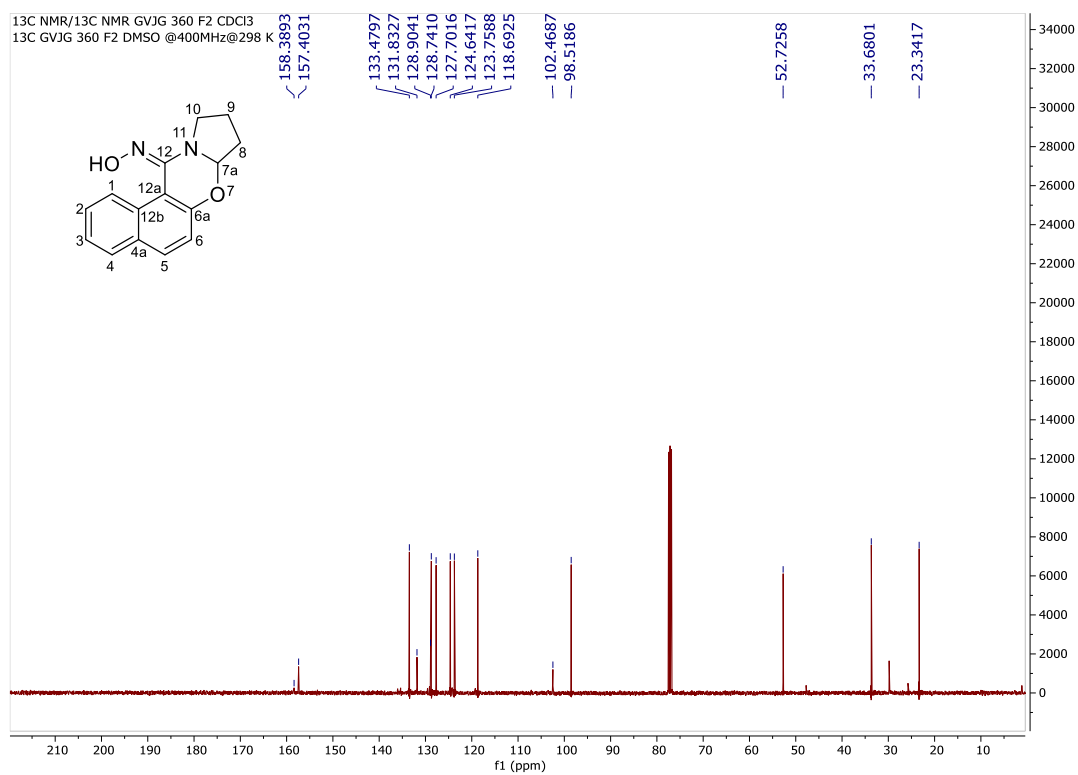


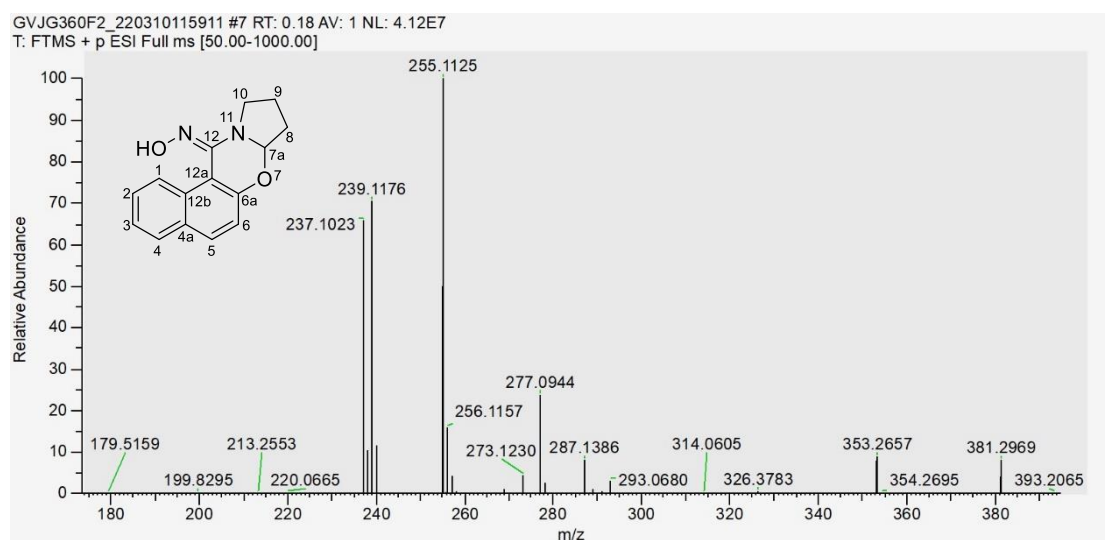
Σε αναδευόμενο διάλυμα της (*E*)-οξίμης της 2-υδροξυ-1-ναφθαλδεΐδης **18** (200 mg, 1.068 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (10 mL) στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα αζώτου, προστέθηκε πυρρολιδίνη (113 mg, 1.6 mmol, 1.5 ισοδύναμα) και ακολούθησε αργή προσθήκη Pb(OAc)₄ (940 mg, 2.136 mmol, 2 ισοδύναμα). Το μίγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για 12 ώρες. Το TLC έδειξε απουσία του αρχικού υλικού και εμφάνιση τριών νέων κηλίδων. Προστέθηκε υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 5% (20 mL) σταγόνα–σταγόνα μέχρι pH = 7–8. Το μίγμα THF/H₂O εκχυλίστηκε με DCM (3 × 10 mL), οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράνθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το καφέ έλαιο που λήφθηκε καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δοθούν οι ενώσεις (*E*)-**325**, **326** και **96**.

Ένωση (*E*)-**325**: (42 mg, 15%) ως καφέ άμορφο στερεό, *R_f* = 0.35 (25% EtOAc:εξάνιο), Σ.τ. = 65–67 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 2.28–2.23 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 157.4, 133.5, 131.9, 128.8, 128.7, 127.7, 124.7, 123.8, 118.7, 102.5, 98.5, 52.7, 33.7, 23.3, IR (στερεό) cm⁻¹: 3063, 2910, 1618, 1588, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₅H₁₅N₂O₂: 255.1128, βρέθηκε: 255.1125.

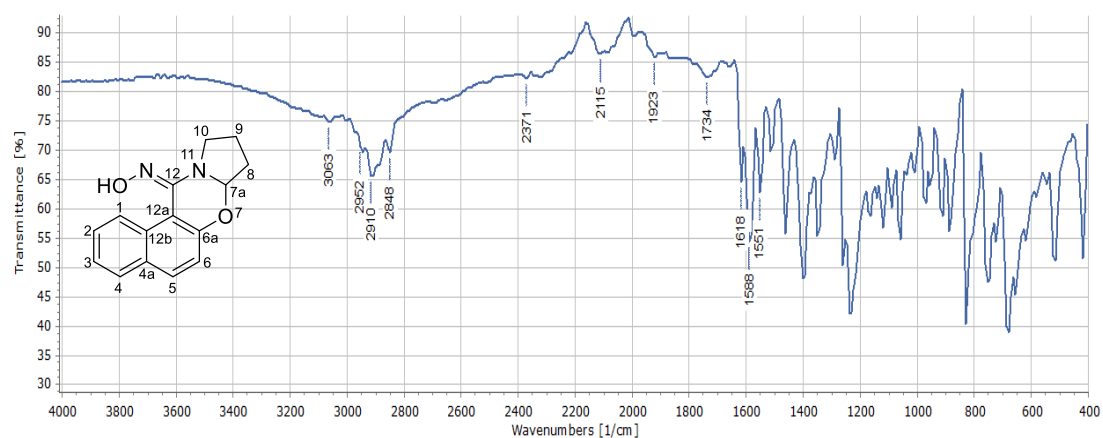
Ένωση **326**: (43 mg, 18%) ως κίτρινο άμορφο στερεό, *R_f* = 0.20 (25% EtOAc:εξάνιο), Σ.τ. = 91–93 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 4H), 1.84 – 1.80 (m, 4H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 145.1, 138.8, 131.2, 128.5, 125.6, 125.0, 124.6, 122.5, 120.4, 109.8, 47.7, 25.8, IR (στερεό) cm⁻¹: 3056, 2974, 2874, 1647, 1618, HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ υπολογίστηκε για C₁₅H₁₅N₂O: 239.1178, βρέθηκε: 239.1173.

Ένωση **96**: (26 mg, 10%) ως ανοικτό καφέ άμορφο στερεό, $R_f = 0.10$ (EtOAc:εξάνιο, 20:80), Σ.τ. = 118–120 °C, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.03 (dt, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 12.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.49 (dt, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.18 (dt, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.03 (td, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 157.8, 135.0, 131.9, 130.2, 128.5, 128.3, 126.2, 125.0, 117.1, 112.6, 88.3, 45.2, 32.3, 22.1, IR (στερεό) cm^{-1} : 3068, 2919, 1739, 1625, 1521, (τα φασματοσκοπικά δεδομένα ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[60]), HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 240.1019, βρέθηκε: 240.1017.

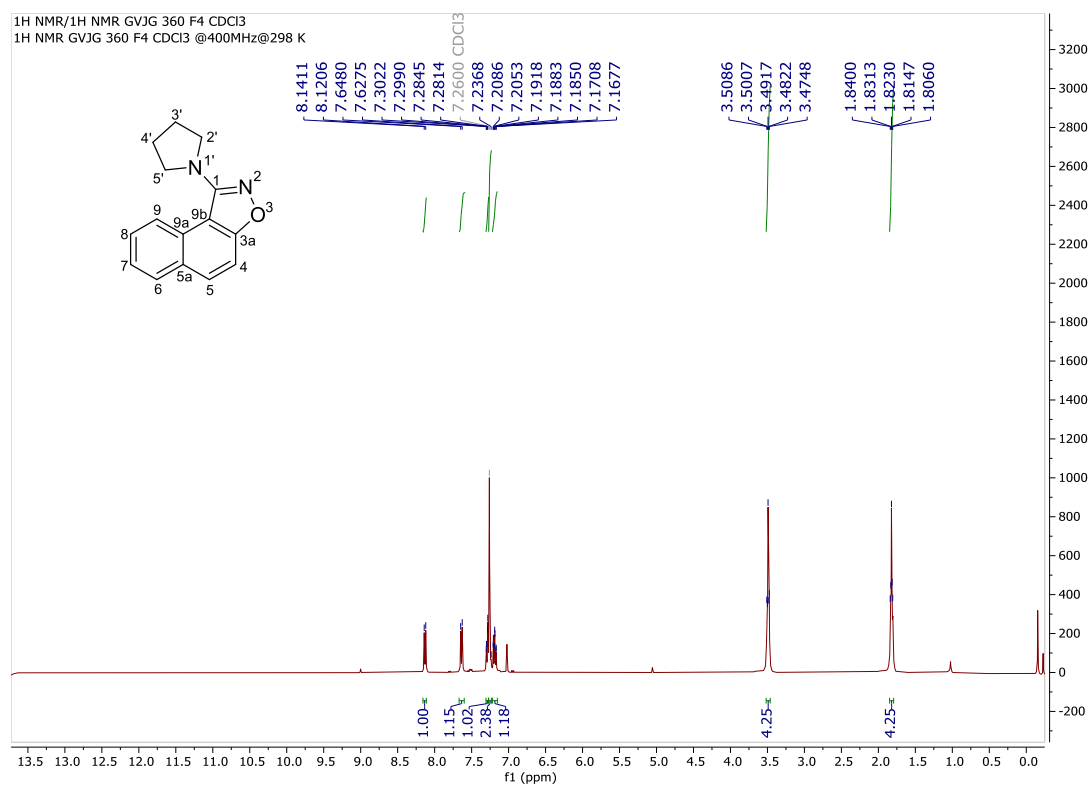
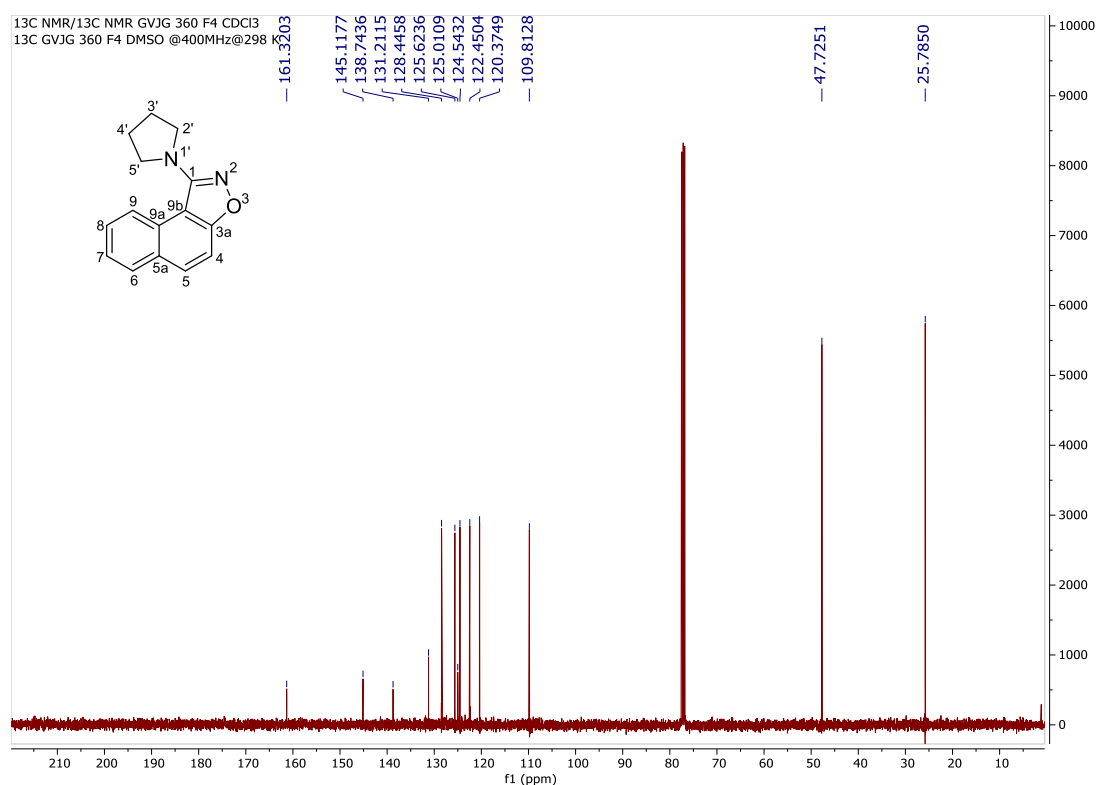
Εικόνα 140. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης 325.Εικόνα 141. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης 325.

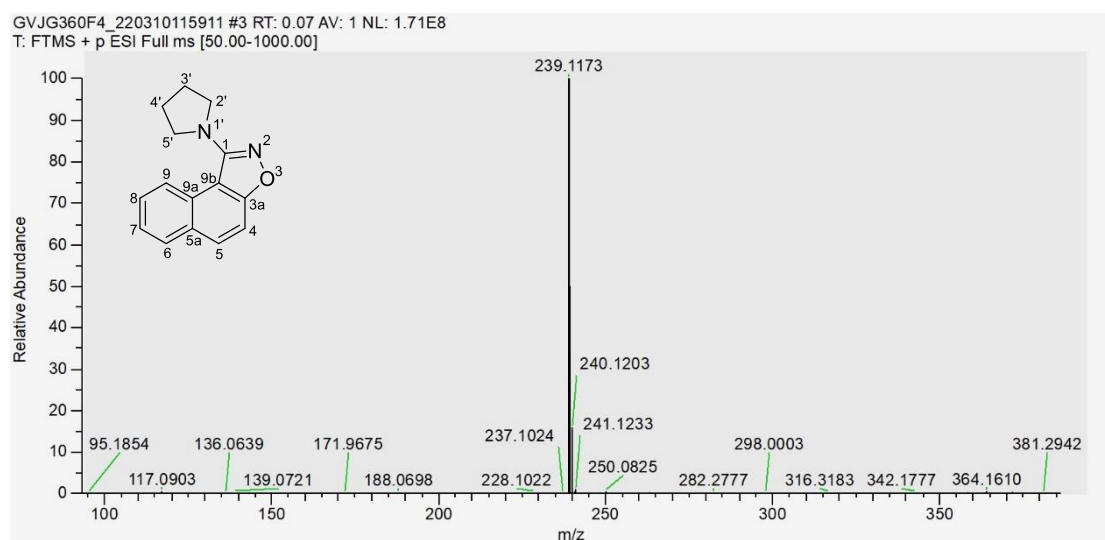


Εικόνα 142. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **325** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

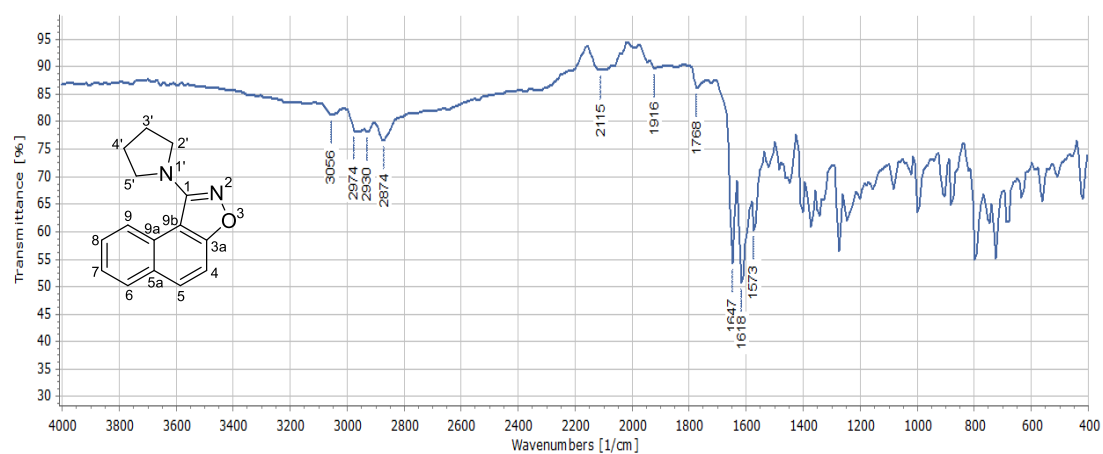


Εικόνα 143. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **325**.

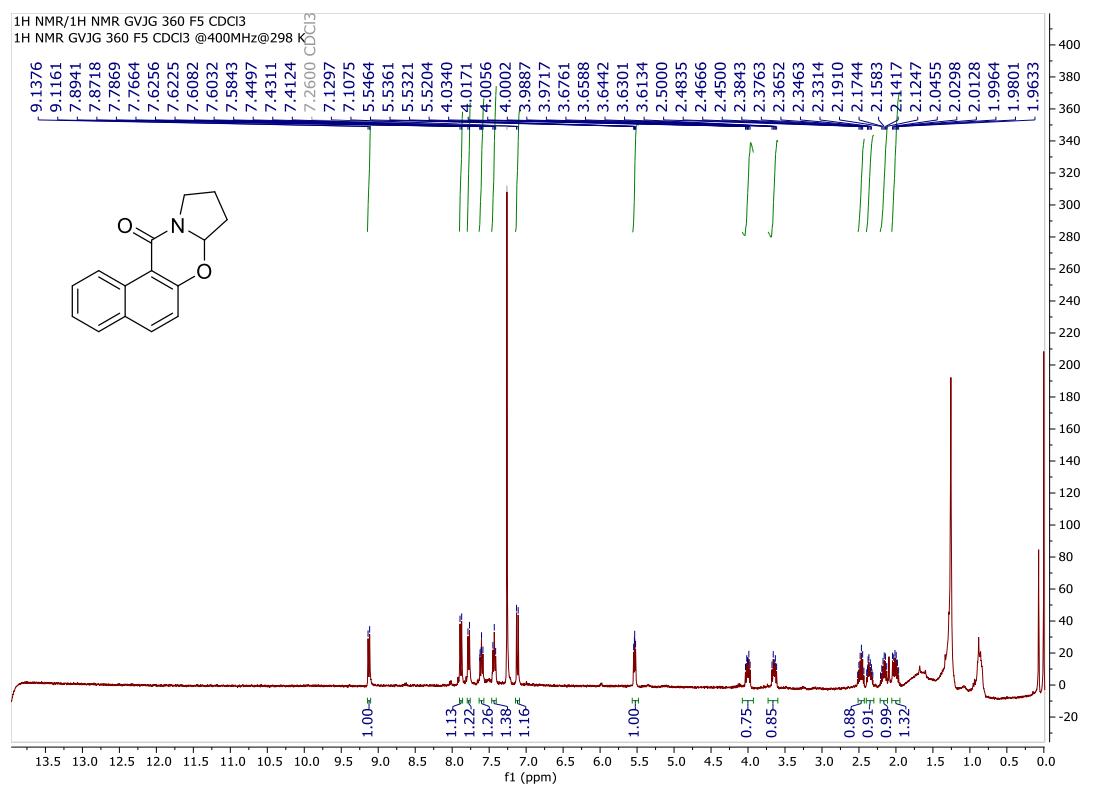
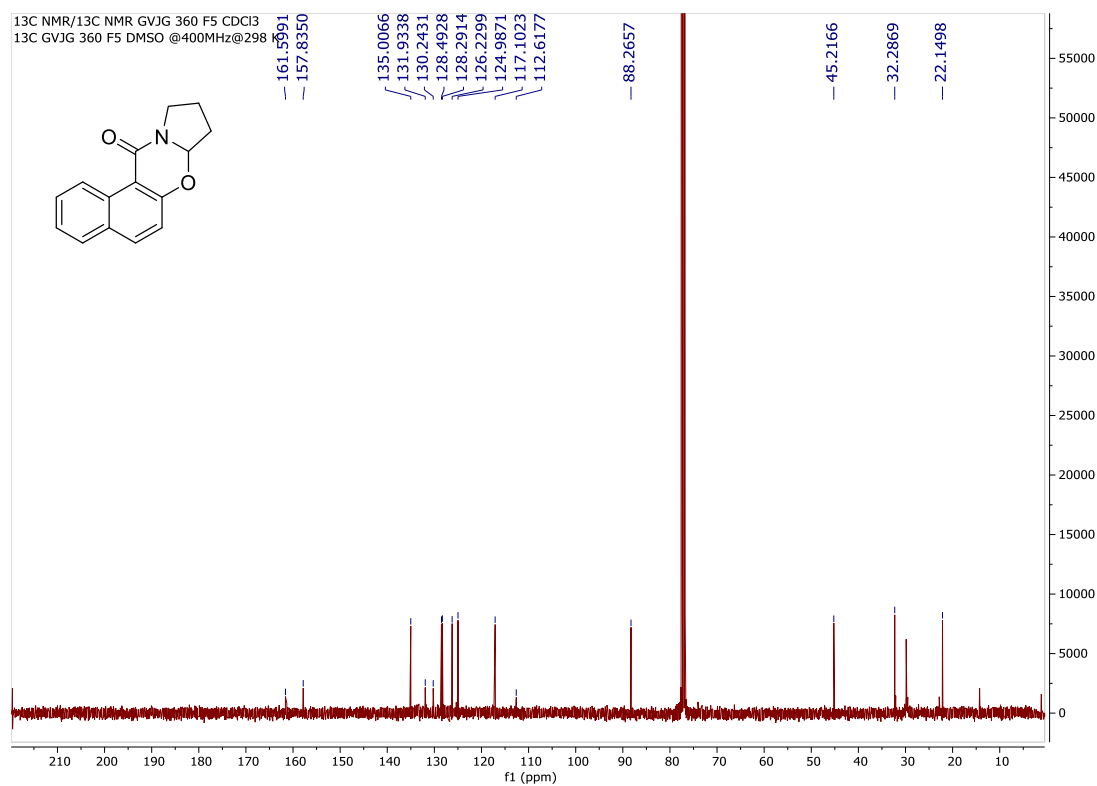
Εικόνα 144. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης 326.Εικόνα 145. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης 326.

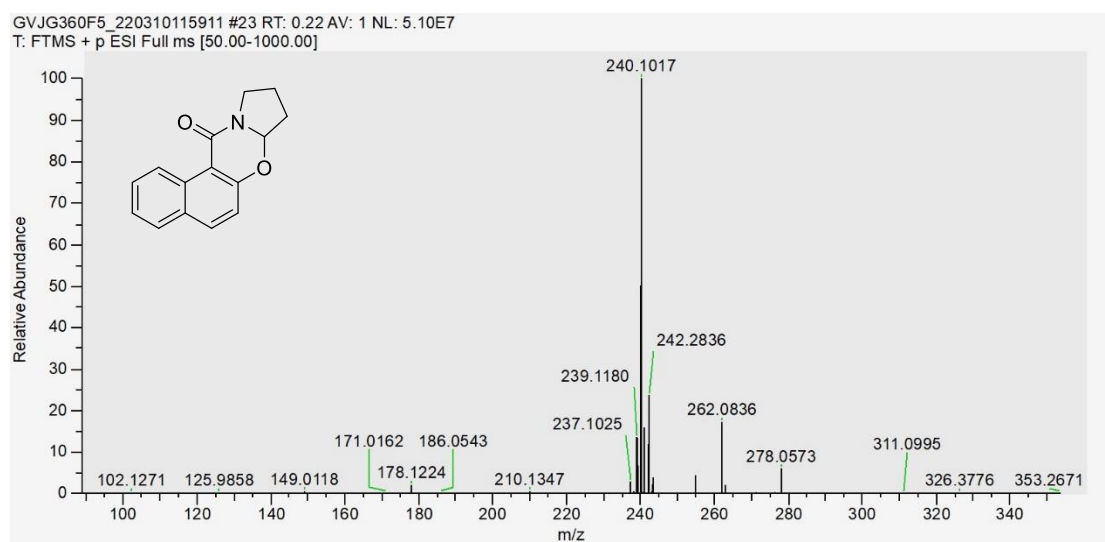


Εικόνα 146. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **326** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

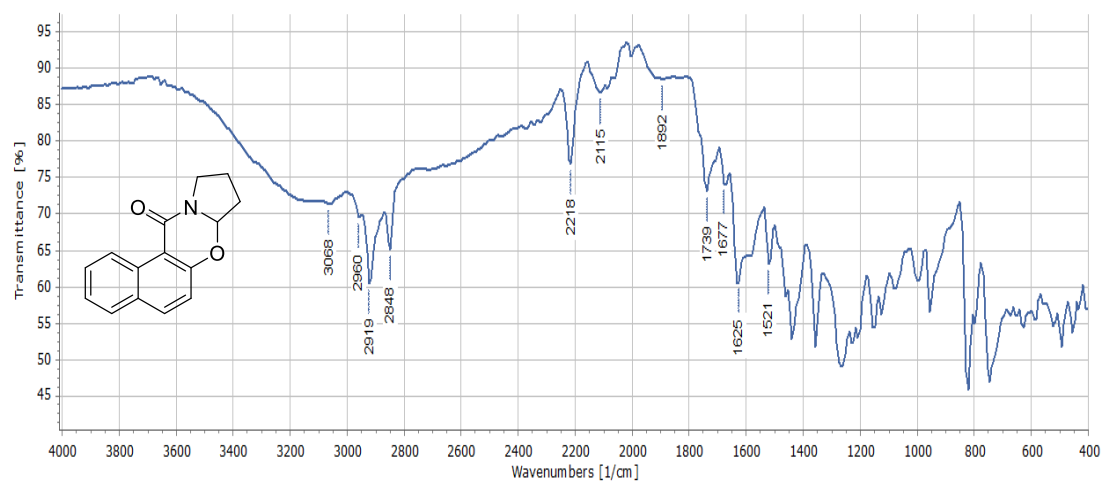


Εικόνα 147. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **326**.

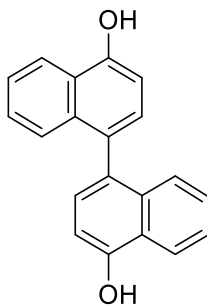
Εικόνα 148. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **96**.Εικόνα 149. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **96**.



Εικόνα 150. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **96** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

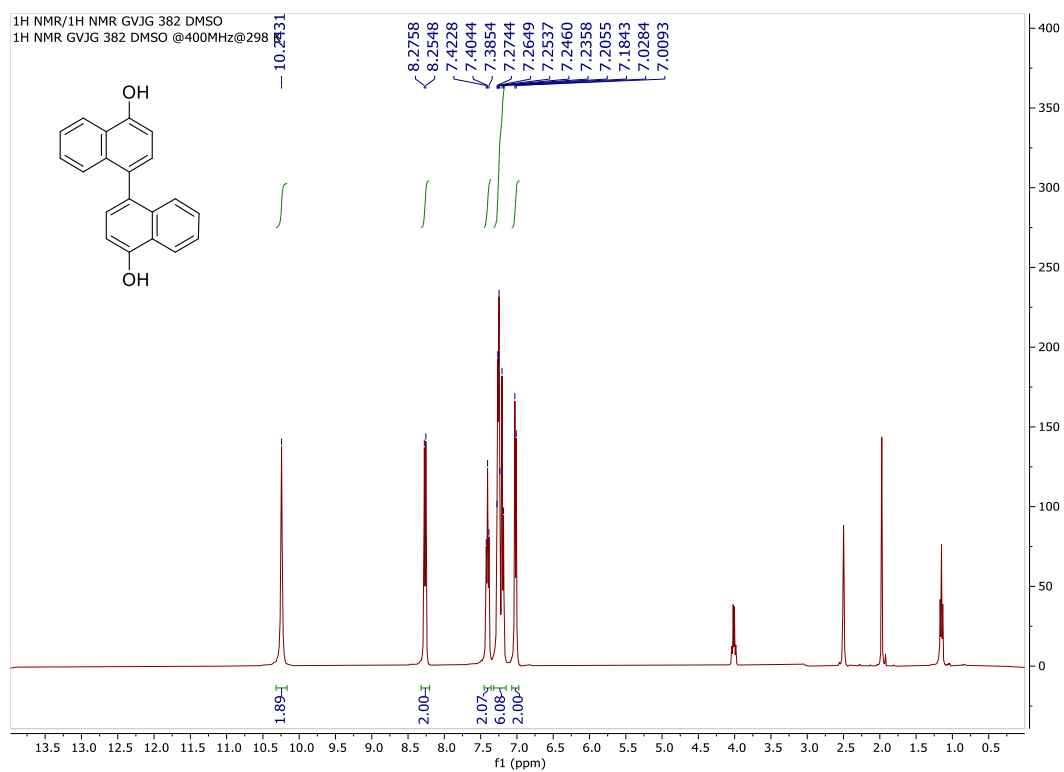


Εικόνα 151. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **96**.

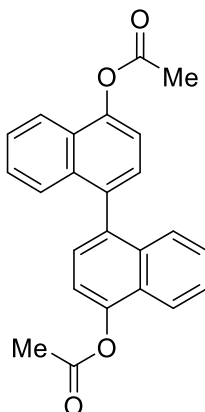
3.28 Σύνθεση της [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διόλης 168:

Σε αναδευόμενο διάλυμα 1-ναφθόλης **167** (2.50 g, 17.34 mmol) σε H₂O 70–80 °C (250 mL) προστέθηκε σταγόνα–σταγόνα υδατικό διάλυμα FeCl₃ (550 mL, 5% w/v σε H₂O) σε διάστημα 2 ώρες. Το μίγμα αναδεύθηκε για επιπλέον 2 ώρες στους 70–80 °C και στη συνέχεια αφέθηκε να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Το ακατέργαστο στερεό προϊόν διηθήθηκε, εκπλύθηκε με H₂O, εξάνιο και ξηράνθηκε. Το ακατέργαστο υλικό θερμάνθηκε σε τολουόλιο και το αδιάλυτο υλικό διηθήθηκε ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (1.82 g, 63%) ως λευκό άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 293–295 °C (βλ. βιβλιογραφία^[127], Σ.τ.= 294–296 °C), *R_f* = 0.3 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.25 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί για την ένωση αυτή^[130].

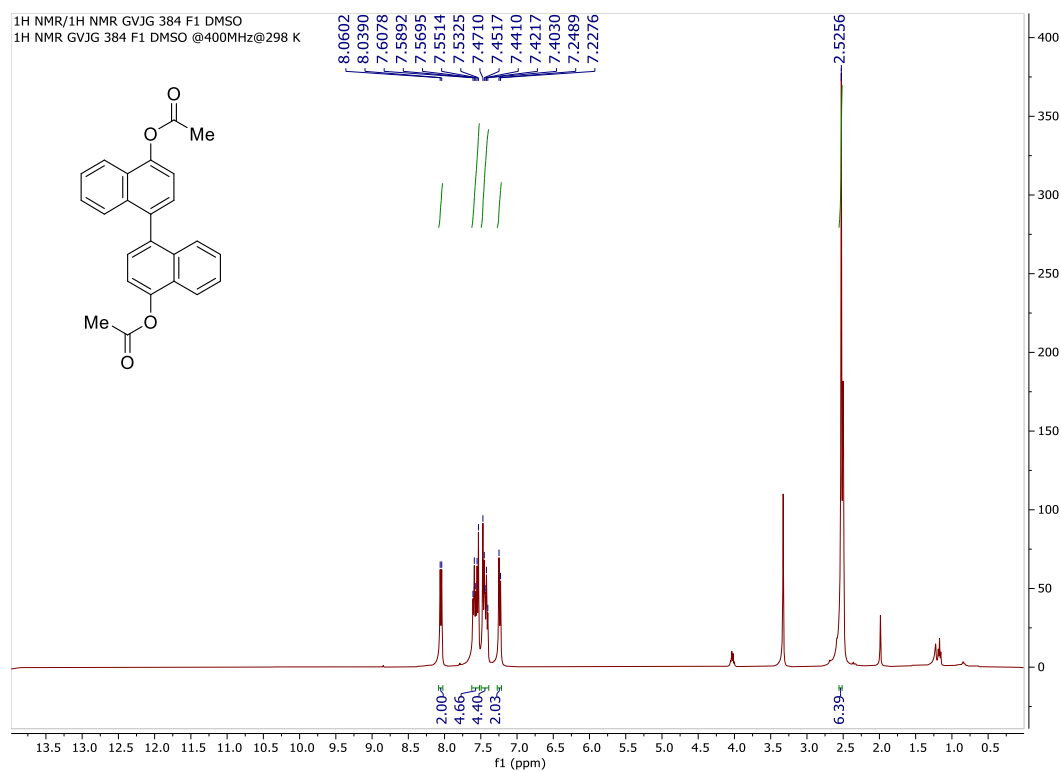
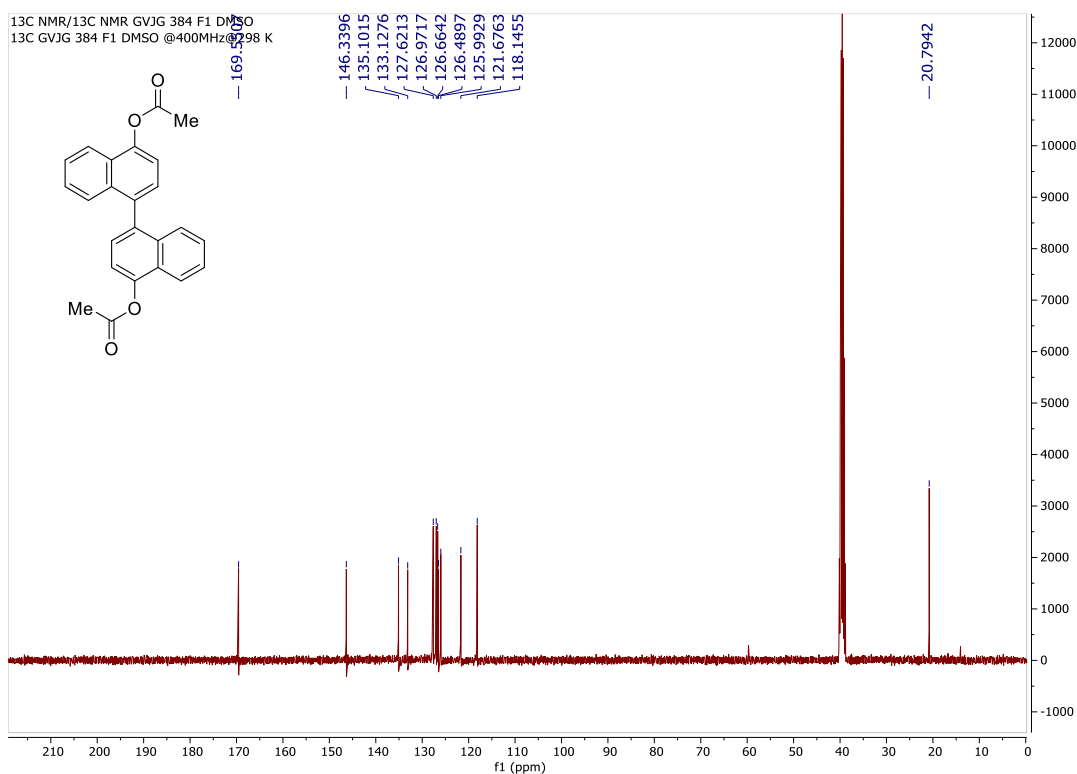


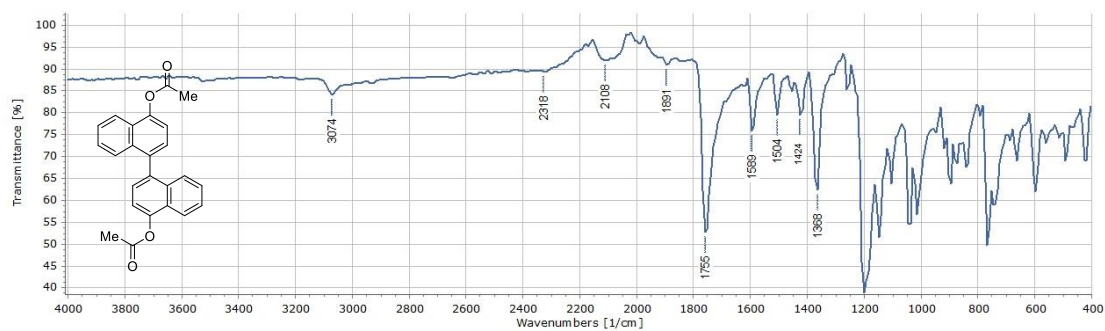
Εικόνα 152. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) της ένωσης 168.

3.29 Σύνθεση του διοξικού [1,1'-διναφθαλινο]-4,4'-διυλίου 338:

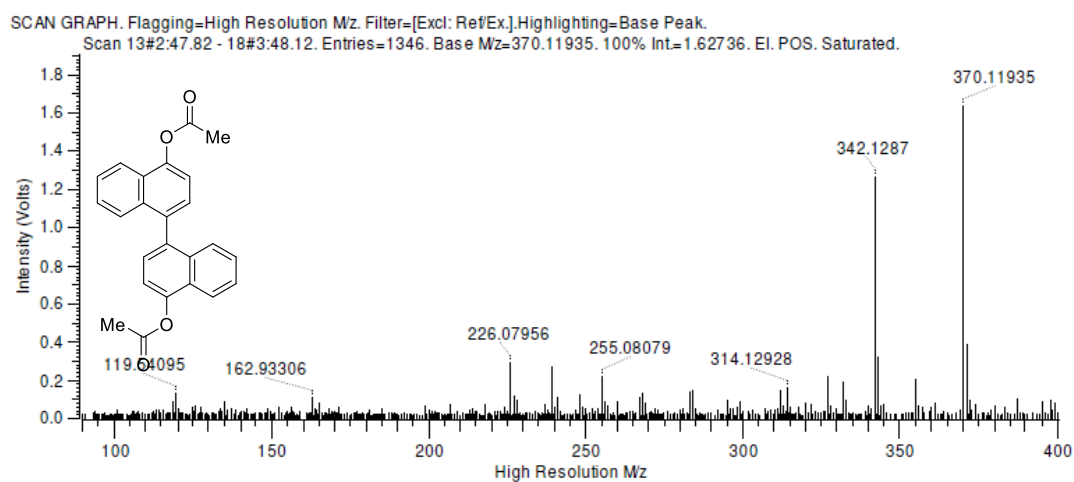
Ένα διάλυμα της διόλης **168** (1.50 g, 5.26 mmol) με οξικό ανυδρίτη (0.81 g, 7.90 mmol) και πυριδίνη (0.63 g, 7.90 mmol,) σε άνυδρο THF (15 mL) τέθηκε σε βρασμό για 12 ώρες. Το ψυχθέν μίγμα αντίδρασης αποχύθηκε σε H₂O (100 mL), εκχυλίστηκε με DCM (3 × 25 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με 2 N υδατικό HCl (25 mL) και στη συνέχεια με υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 10% (2 × 25 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε με MgSO₄, διηθήθηκε και ο διαλύτης εξατμίστηκε ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (1.80 g, 92%) ως λευκό άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 215–217 °C (βλ. βιβλιογραφία^[129], Σ.τ.= 217–218 °C), *R_f* = 0.63 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.6 (2C), 146.3 (2C), 135.1 (2C), 133.1 (2C), 127.6 (2C), 127.0 (2C), 126.7 (2C), 126.5 (2C), 126.0 (2C), 121.7 (2C), 118.1 (2C), 20.8 (2C), IR (στερεό): 3074, 2318, 2108, 1891, 1755, 1589, 1504, 1424, 1368 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z* υπολογίστηκε για C₂₄H₁₈O₄: 370.1205, βρέθηκε: 370.1193.

Εικόνα 153. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 338.Εικόνα 154. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 338.



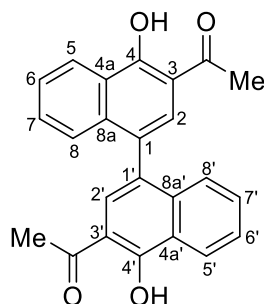
Εικόνα 155. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 338.



ATOMIC COMPOSITION REPORT

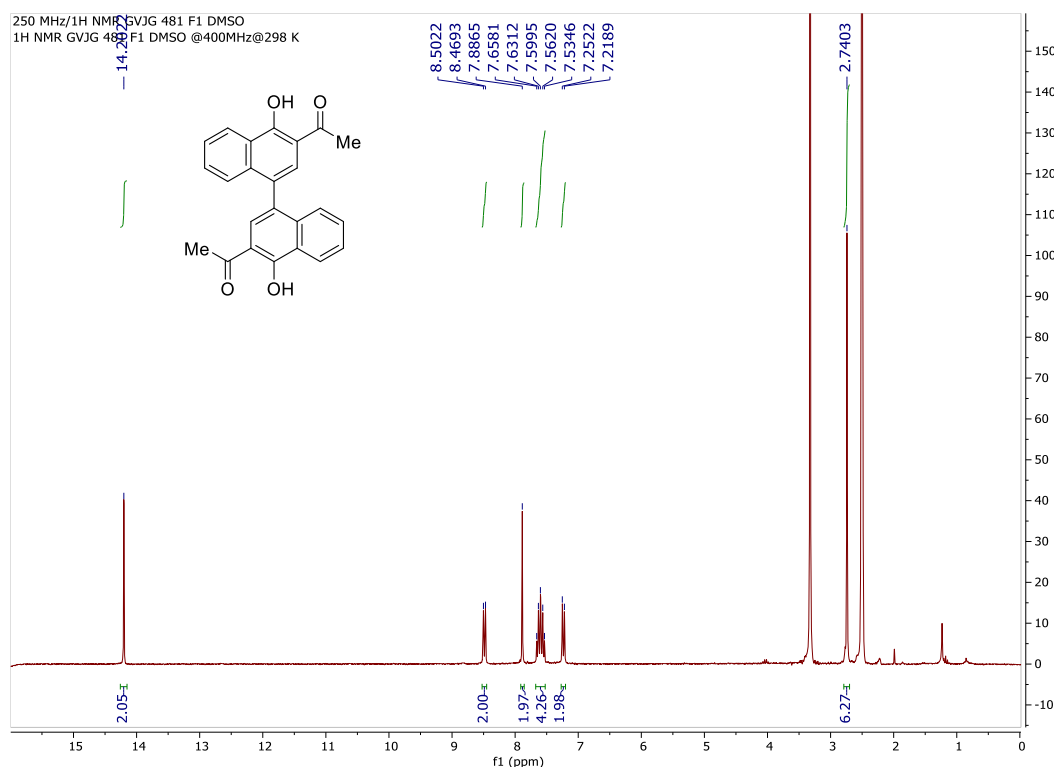
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01781.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 14:25:29
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-6
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C₂₄H₁₈O₄ = 370.1205

Εικόνα 156. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης 338

3.30 Σύνθεση της 1,1'-{4,4'-διωδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-διωλίο}δι(αιθαν-1-όνης) **339b**:

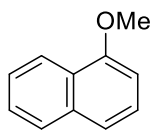
Σε διάλυμα της ένωσης **338** (0.5 g, 1.35 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (30 mL) με οξικό οξύ (0.10 g) και $\text{Sc}(\text{Tf})_3$ (0.35 g, 1.35 mmol), το μίγμα αντίδρασης θερμάνθηκε, υπό ατμόσφαιρα N_2 , στους 100 °C για 5 ημέρες. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε και το υπόλειμμα κρυσταλλώθηκε από DCM/εξάνιο ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.40 g, 80%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 226–228 °C, R_f = 0.78 (20% EtOAc:εξάνιο, ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.20 (s, 2H), 8.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.69 – 7.49 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H). Τα δεδομένα ^1H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί για την ένωση αυτή^[133].



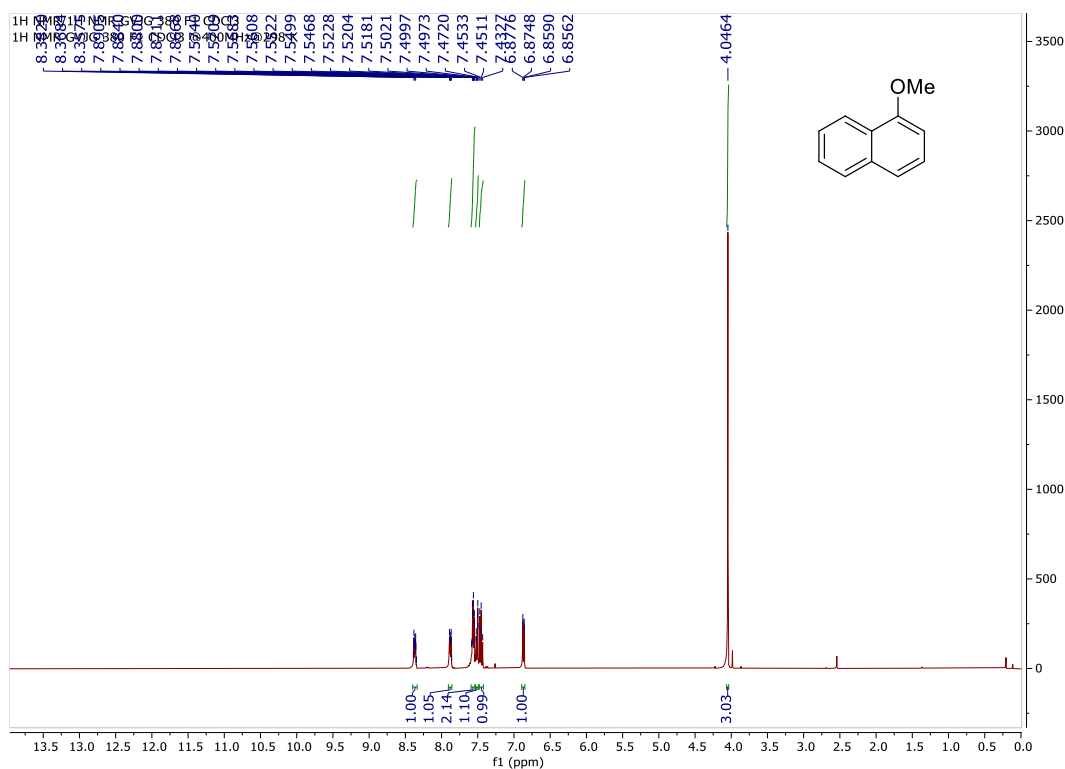
Εικόνα 157. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **339b**.

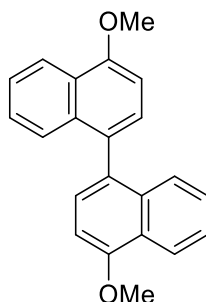
3.31 Σύνθεση του 1-μεθοξynaφθαλινίου 173:



Σε αναδευόμενο διάλυμα 1-ναφθόλης **167** (1.0 g, 6.94 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε MeI (470 μ L, 7.63 mmol) και στη συνέχεια NaH (183 mg, 7.63 mmol). Το μίγμα που προέκυψε αφέθηκε να αναδευεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και στη συνέχεια προστέθηκε H₂O (50 mL) και το μεγαλύτερο μέρος του THF απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Το υδατικό μίγμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3 $\times$ 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και εξατμίστηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το καφέ έλαιο που παρέμεινε καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (30% EtOAc:εξάνιο), ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (1.06 g, 92%) ως ανοικτό κίτρινο έλαιο.

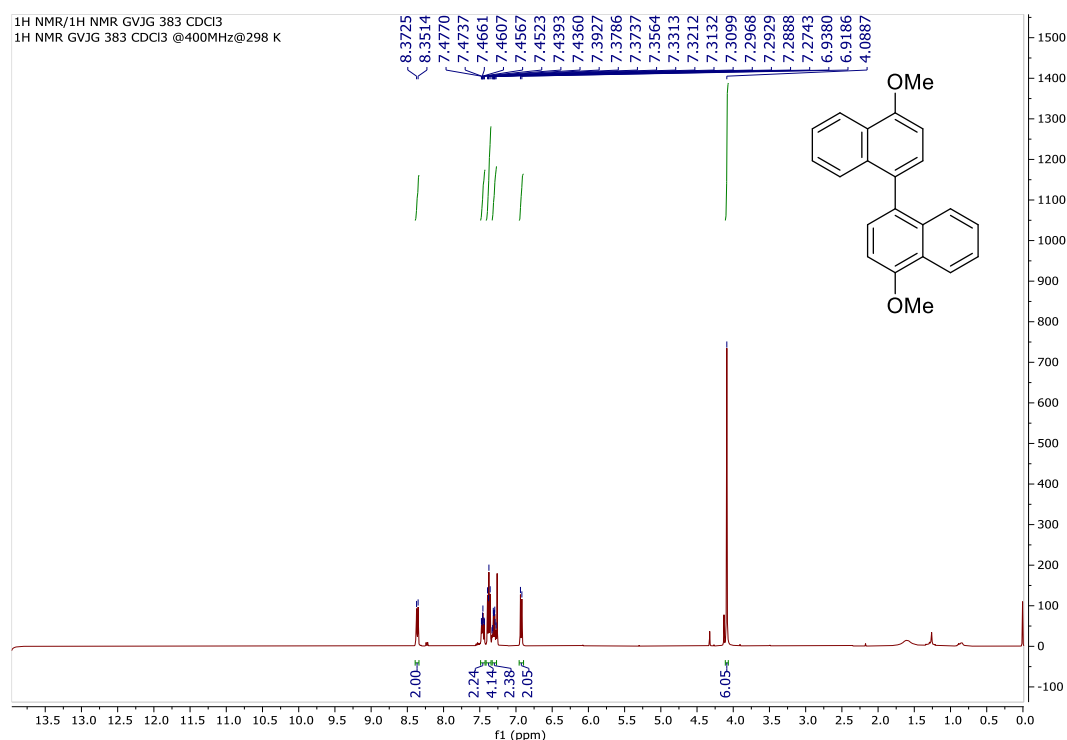
R_f = 0.73 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44–8.33 (m, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί για την ένωση αυτή^[224].

Εικόνα 158. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **173**.

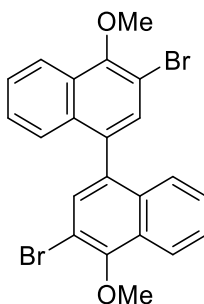
3.32 Σύνθεση του 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλινίου **174**:

Η ένωση παρασκευάστηκε με τροποποίηση της μεθόδου των Doussot et al. [54]. Σε αναδευόμενο νιτρομεθάνιο (10 mL) στους 5 °C, υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε σταγόνα–σταγόνα TiCl₄ (1.08 g, 0.63 mL, 5.7 mmol). Η ανάδευση του προκύπτοντος κίτρινου διαλύματος συνεχίστηκε για 15 λεπτά, το μίγμα ψύχθηκε στους 0 °C και στη συνέχεια προστέθηκε σταγόνα–σταγόνα διάλυμα της ένωσης **173** (0.9 g, 5.7 mmol) σε νιτρομεθάνιο (5 mL). Το προκύπτον σκούρο μίγμα αναδεύθηκε στους 0 °C για επιπλέον 30 λεπτά και έπειτα σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες πριν αποχυθεί σε παγωμένο νερό (50 mL). Το στερεό που δημιουργείθηκε διηθήθηκε, εκπλύθηκε με H₂O και εξάνιο και ξηράνθηκε ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (1.64 g, 92%) ως λευκοί μικροκρύσταλλοι.

Σ.τ.= 264–265 °C (βλ. βιβλιογραφία^[131], Σ.τ.= 265 °C), R_f = 0.66 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 5.4, 1.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.09 (s, 6H), τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί για την ένωση αυτή^[131].

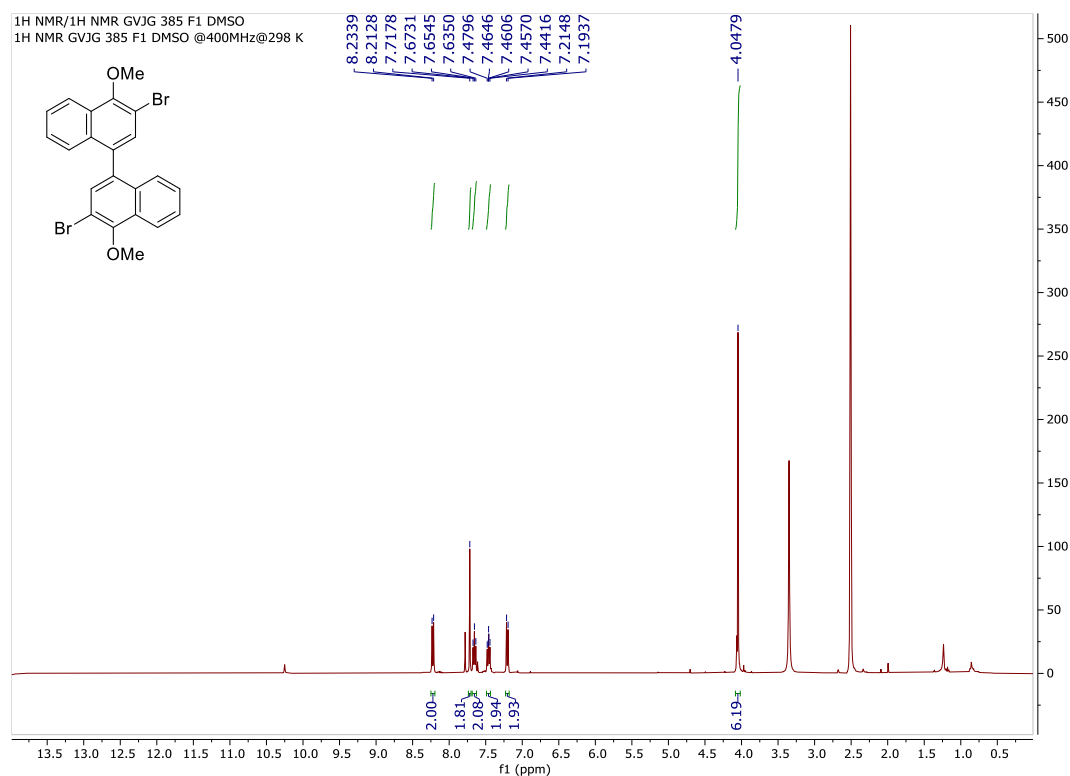
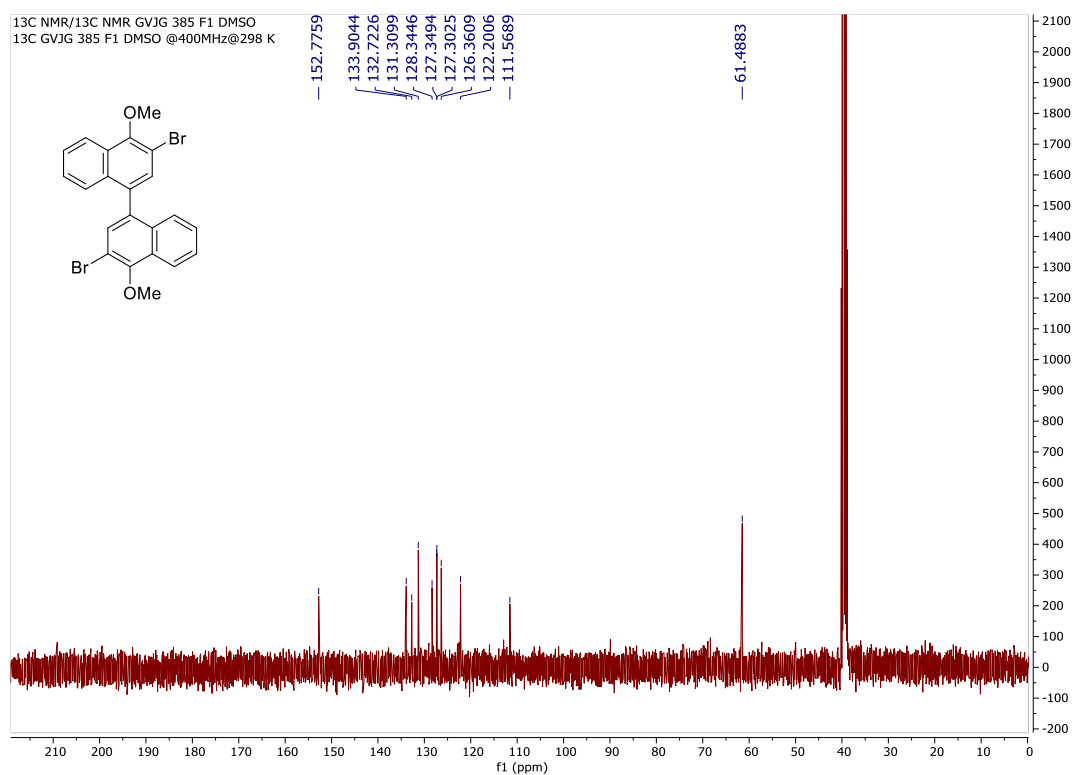


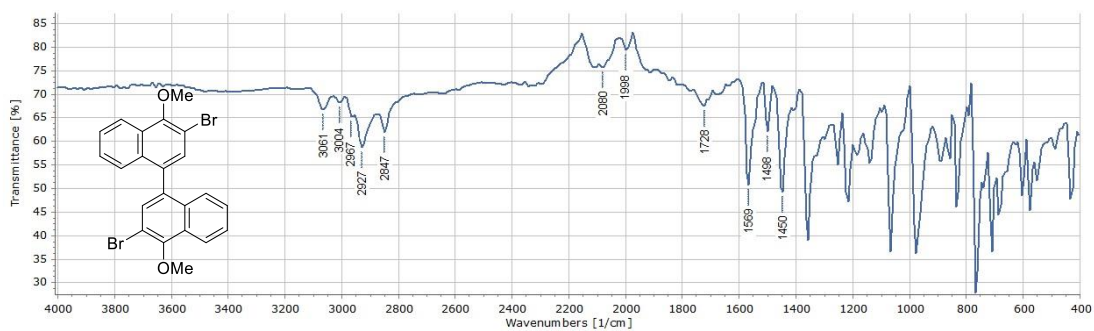
Εικόνα 159. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **174**.

3.33 Σύνθεση του 3,3'-διβρωμο-4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλινίου 340:

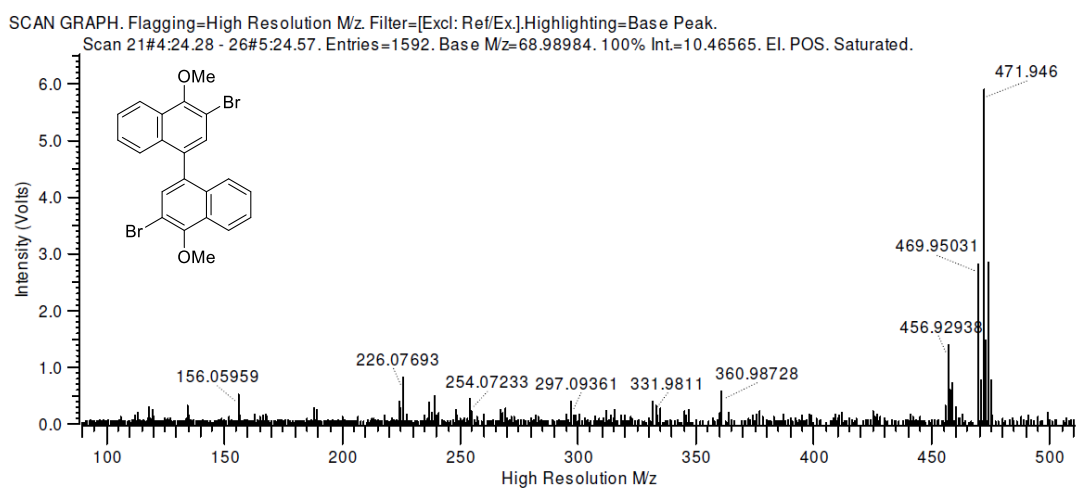
Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **174** (0.60 g, 1.91 mmol) σε άνυδρο DCM (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, το οποίο είχε ψυχθεί στους 0°C, προστέθηκε σταγόνα–σταγόνα διάλυμα βρωμίου (120 μL, 2.29 mmol) σε άνυδρο DCM (20 mL). Μετά την ολοκλήρωση της προσθήκης, το μίγμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και παρέμεινε υπό ανάδευση για 3 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα αποχύθηκε σε H₂O (100 mL), η οργανική στιβάδα διαχωρίστηκε και η υδατική στιβάδα εκχυλίστηκε με DCM (3 × 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 5% (10 mL), ξηράνθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το καστανό έλαιο που αποκτήθηκε καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο), ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.80 g, 89%) ως κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 68–70 °C, R_f = 0.69 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.8 (2C), 133.9 (2C), 132.7 (2C), 131.3 (2C), 128.3 (2C), 127.3 (2C), 127.3 (2C), 126.4 (2C), 122.2 (2C), 111.6 (2C), 61.5 (2C), IR (στερεό): 3061, 3004, 2967, 2927, 2847, 2080, 1998, 1728, 1569 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z* υπολογίστηκε για C₂₂H₁₆⁷⁹Br₂O₂: 469.9517, βρέθηκε: 469.9503.

Εικόνα 160. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης 340.Εικόνα 161. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης 340.



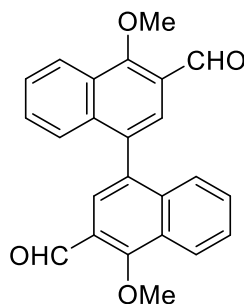
Εικόνα 162. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 340.



ATOMIC COMPOSITION REPORT

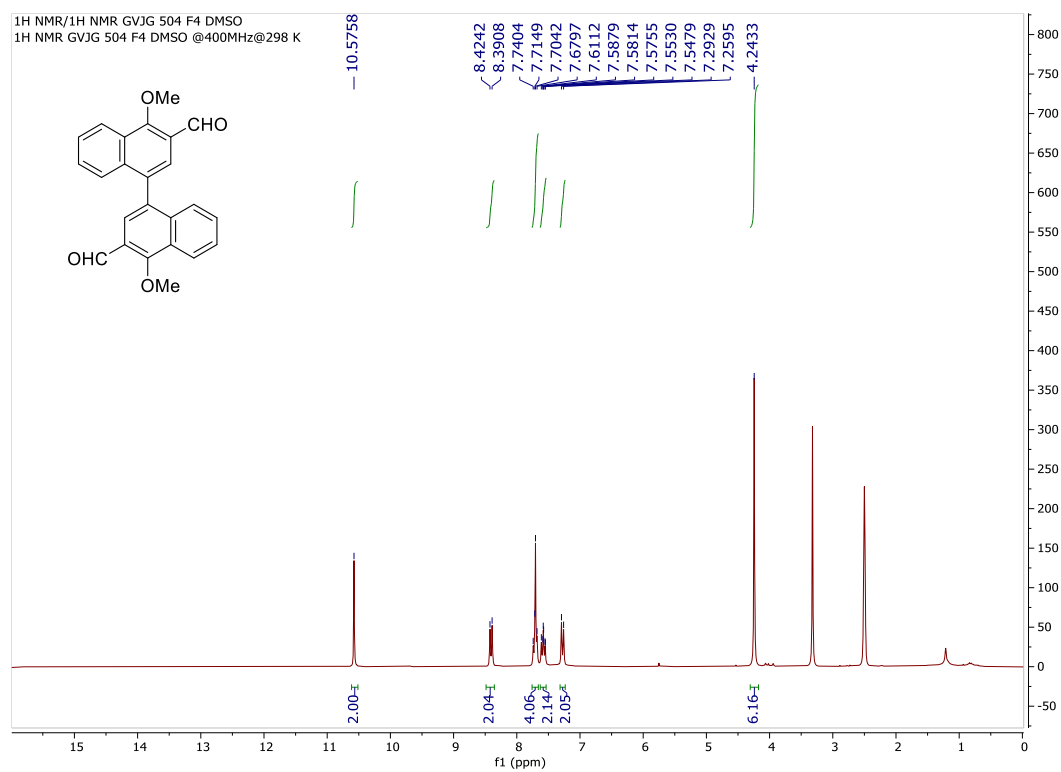
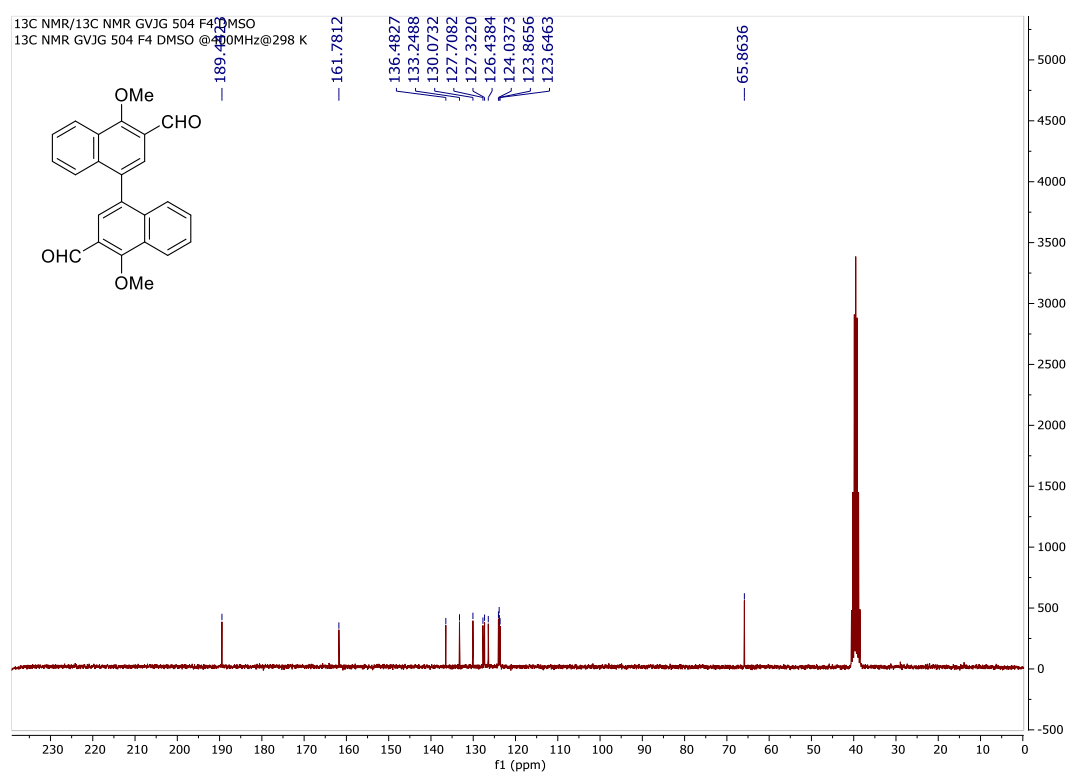
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01782.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 14:35:13
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-5
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C₂₂H₁₆O₂Br₂ = 469.9517

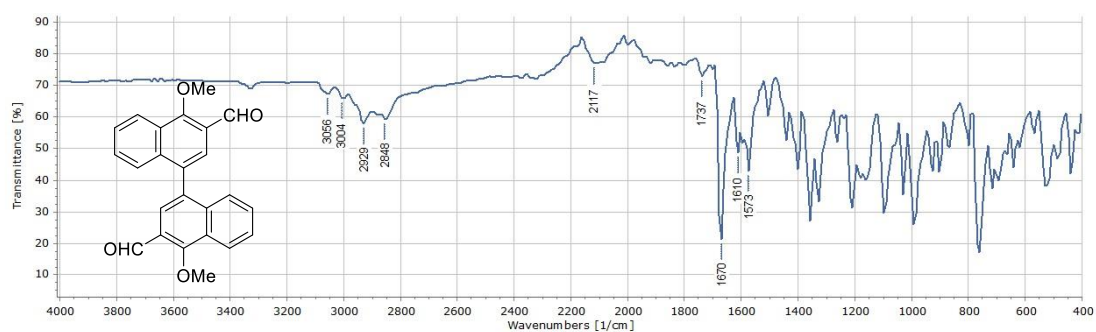
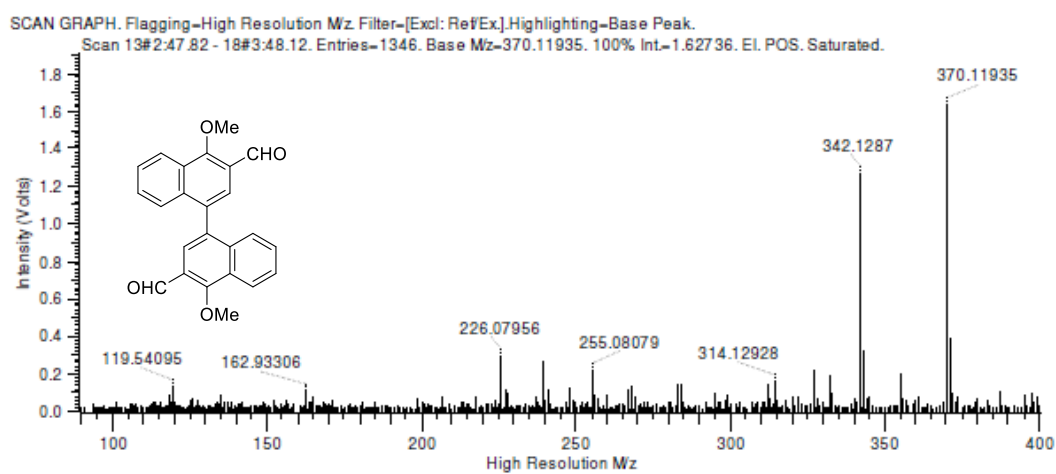
Εικόνα 163. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης 340

3.34 Σύνθεση της 4,4'-διμεθοξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-δικαρβαλδεΐδης **341:**

Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **340** (0.54 g, 1.14 mmol) σε άνυδρο THF (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, το οποίο είχε ψυχθεί στους -78 °C, προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα *n*-BuLi (0.22 mL, 1.6 M σε εξάνιο, 2.28 mmol). Στο προκύπτον μίγμα προστέθηκε άνυδρο DMF (0.18 mL, 2.28 mmol) και το μίγμα αφέθηκε υπό ανάδευση στους -78 °C για 30 λεπτά και στη συνέχεια σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Προστέθηκε H₂O (60 mL) και στη συνέχεια υδατικό HCl 1 M σταγόνα-σταγόνα μέχρι pH = 3. Το μίγμα εκχυλίστηκε με DCM (3 × 20 mL), οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (30% DCM:εξάνιο), ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.36 g, 85%) ως ανοικτό κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 117–118 °C, R_f = 0.6 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 2H), 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.75 – 7.63 (m, 4H), 7.58 (td, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.24 (s, 6H), ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 189.4 (2C), 161.8 (2C), 136.5 (2C), 133.2 (2C), 130.1 (2C), 127.7 (2C), 127.3 (2C), 126.4 (2C), 124.0 (2C), 123.9 (2C), 123.6 (2C), 65.9 (2C), IR (στερεό): 3056, 3004, 2929, 2848, 2117, 1737, 1670, 1610, 1573 cm⁻¹, HRMS *m/z* (EI) υπολογίστηκε για C₂₄H₁₈O₄: 370.1205, βρέθηκε: 370.1193.

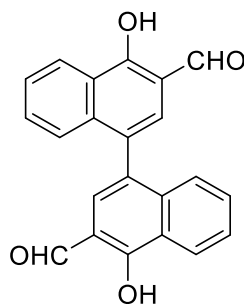
Εικόνα 164. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **341**.Εικόνα 165. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **341**.

Εικόνα 166. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **341**.

ATOMIC COMPOSITION REPORT

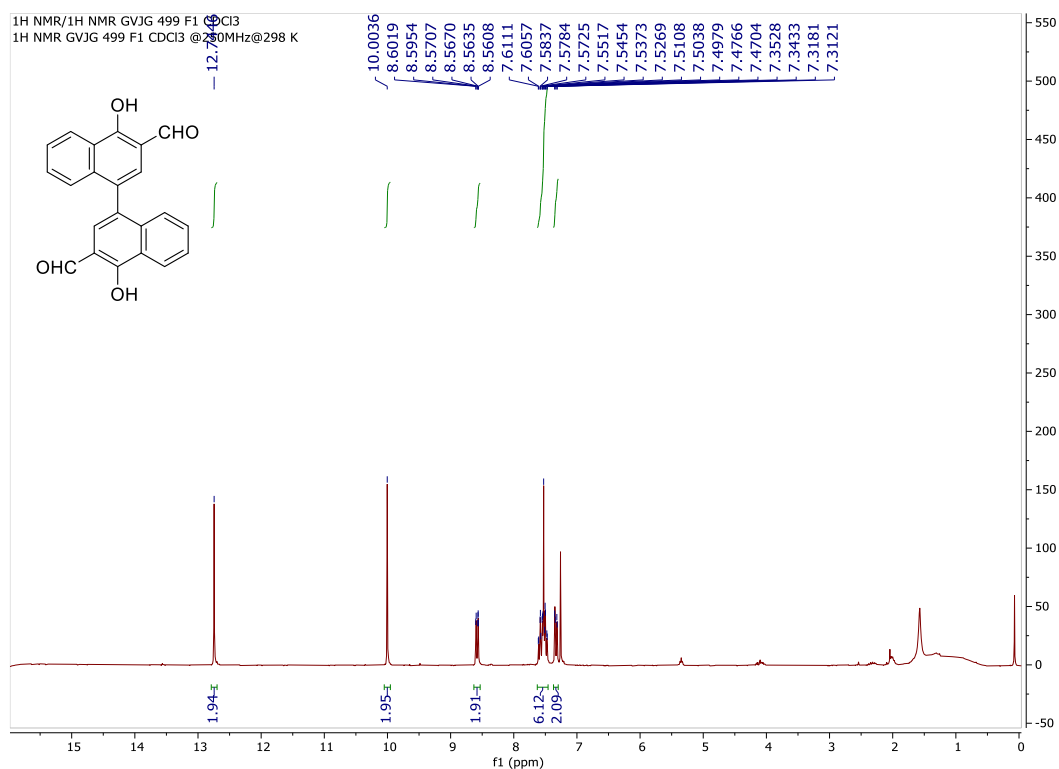
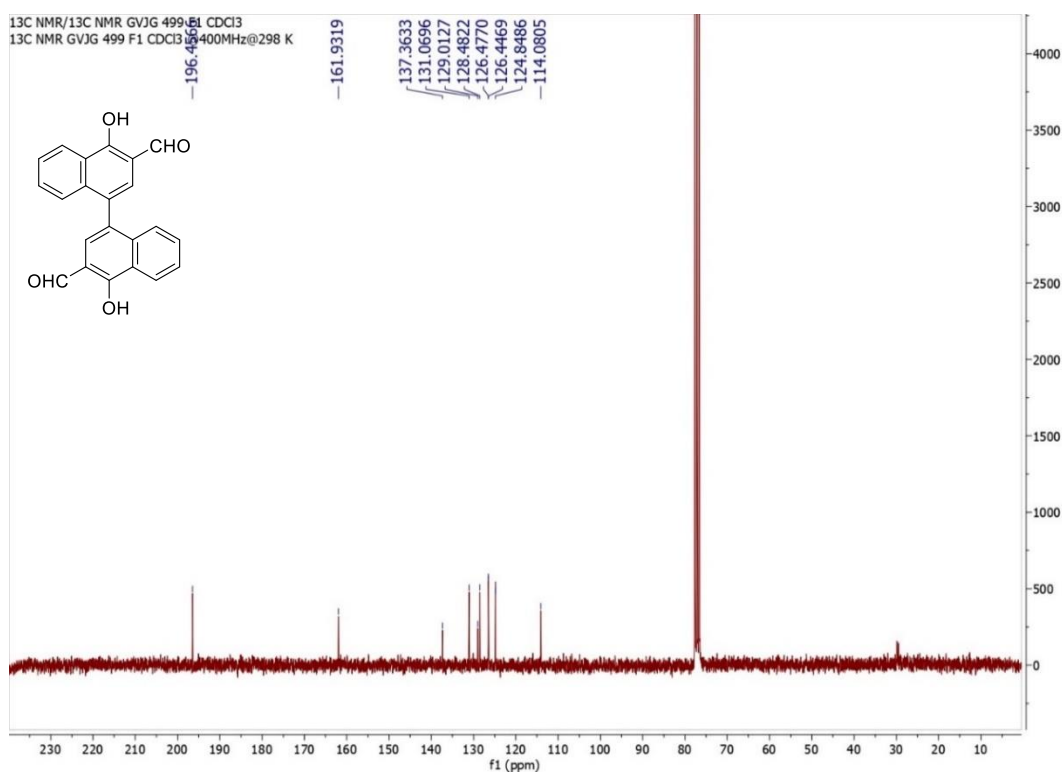
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01781.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 14:25:29
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-6
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C₂₄H₁₈O₄ = 370.1205

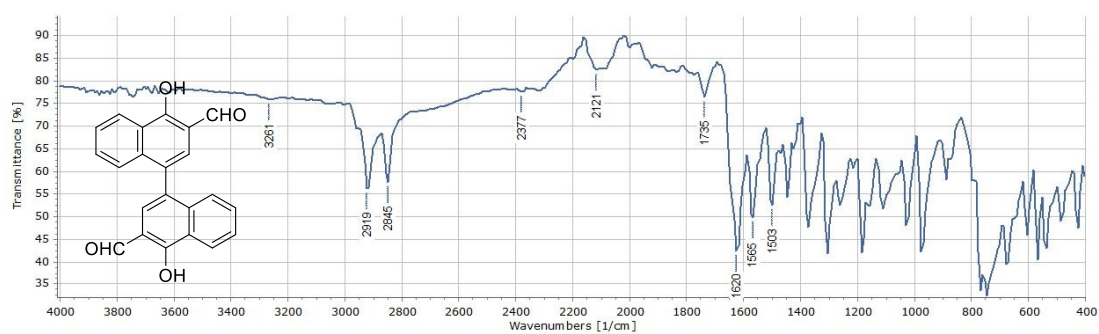
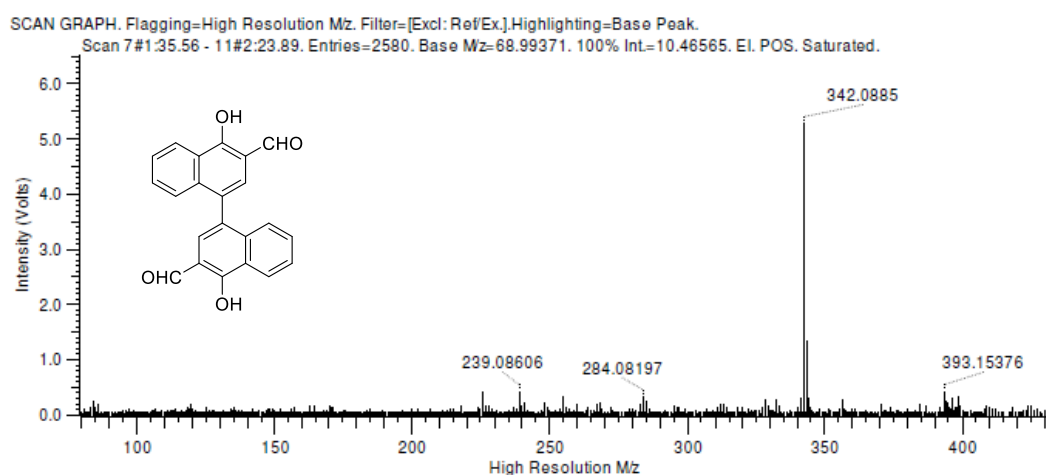
Εικόνα 167. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης **341**

3.35 Σύνθεση της 4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-δικαρβαλδεΰδης 339a:

Σε αναδευόμενο διάλυμα της ένωσης **341** (0.25 g, 0.77 mmol) σε άνυδρο DCM (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, το οποίο είχε ψυχθεί στους -78 °C, προστέθηκε αργά BBr₃ (0.27 g, 0.10 mL, 1.10 mmol) σε άνυδρο DCM (20 mL). Το μίγμα αφέθηκε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίστηκε για 16 ώρες. Το μίγμα υδrolύθηκε με προσεκτική προσθήκη σε αναδευόμενο ψυχρό H₂O (50 mL). Η οργανική στιβάδα διαχωρίστηκε και εκχυλίστηκε με υδατικό NaOH 2 M (3 × 20 mL), τα ενωμένα αλκαλικά εκχυλίσματα εξουδετερώθηκαν με υδατικό HCl 2 M, το υδατικό μίγμα εκχυλίστηκε με DCM (3 × 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν με άνυδρο MgSO₄. Με την εξάτμιση του διαλύτη υπό μειωμένη πίεση, το υπόλειμμα αιωρήθηκε σε H₂O, διηθήθηκε και ξηράνθηκε στον αέρα με τη βοήθεια διαιθυλαιθέρα ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.20 g, 88%) ως έντονο κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ. = > 300 °C, R_f = 0.56 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 12.77 (s, 2H), 10.03 (s, 2H), 8.61 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.46 (m, 6H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 196.4 (2C), 161.9 (2C), 137.4 (2C), 131.1 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 126.5 (2C), 126.4 (2C), 124.9 (4C), 114.1 (2C), IR (στερεό): 3261, 2919, 2845, 2377, 2121, 1735, 1620, 1565, 1503 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z* υπολογίστηκε για C₂₂H₁₄O₄: 342.0892, βρέθηκε: 342.0885.

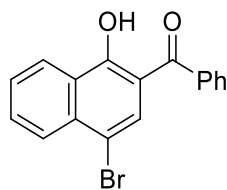
Εικόνα 168. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **339a**.Εικόνα 169. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **339a**.

Εικόνα 170. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **339a**.

ATOMIC COMPOSITION REPORT

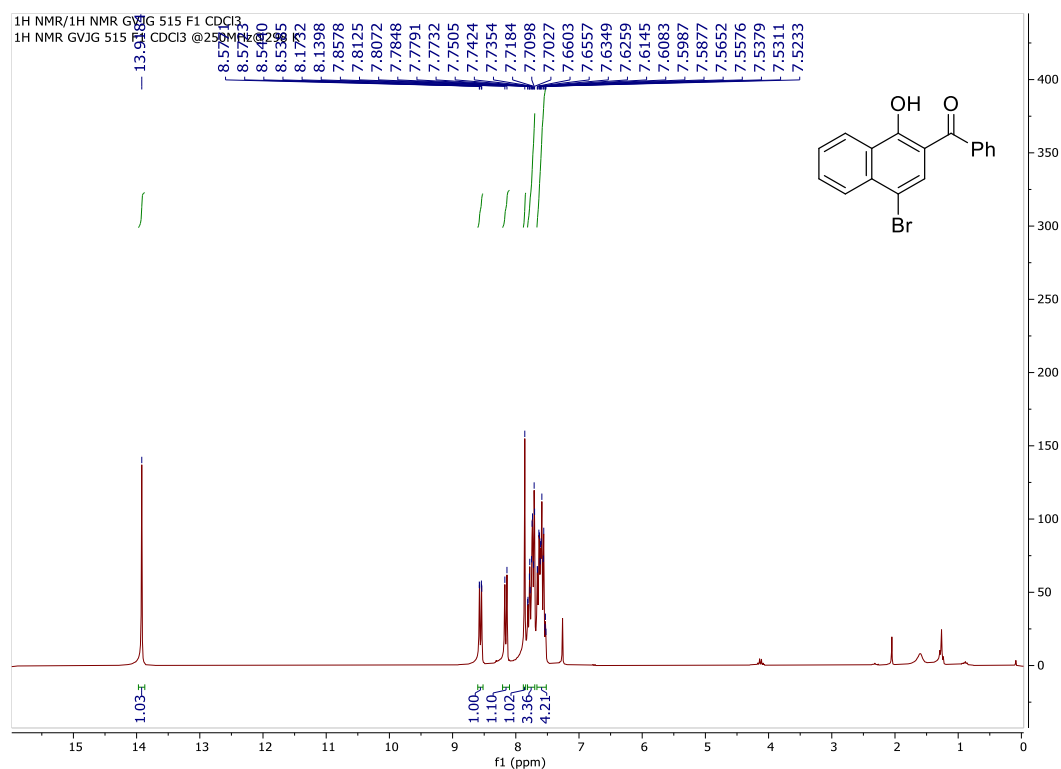
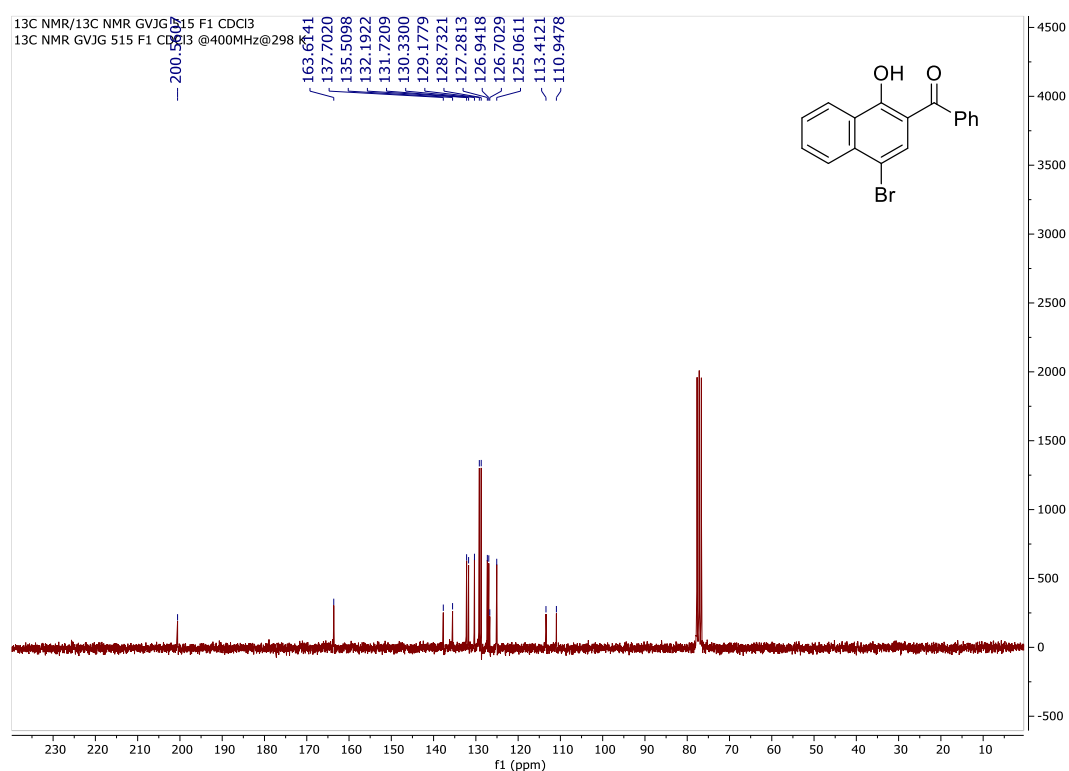
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01785.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 15:03:31
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-2
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C₂₂H₁₄O₄ = 342.0892

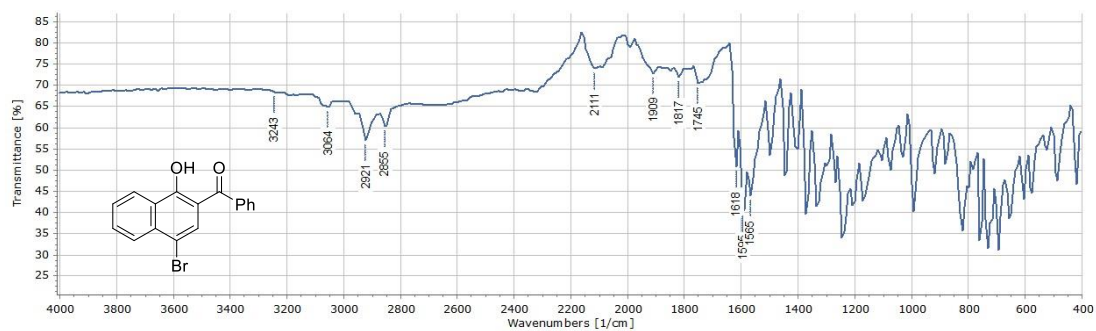
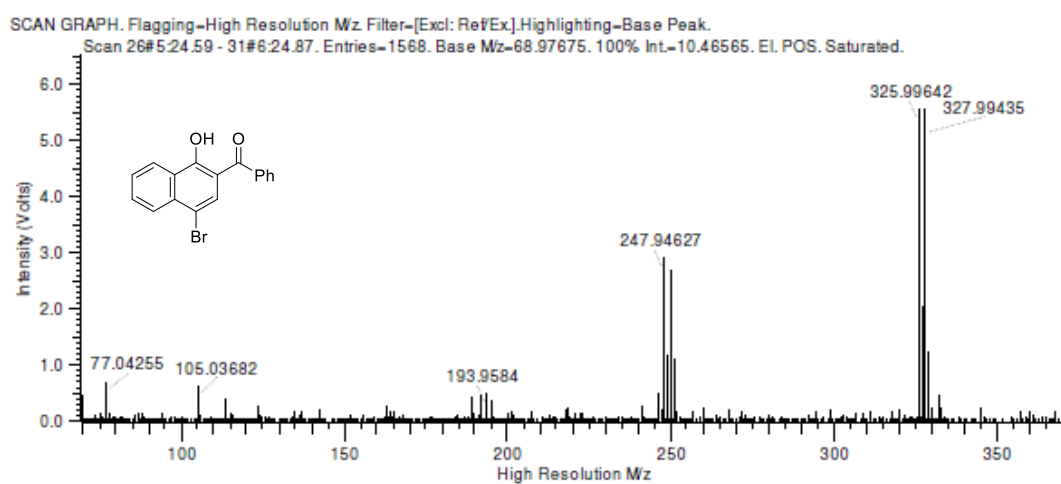
Εικόνα 171. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης **339a**

3.36 Σύνθεση της 4-βρωμο-1-υδροξυ-ναφθαλιν-2-ύλιο)(φαινυλο)μεθανόνης **344:**

Η ένωση **342** (1.40 g, 5.64 mmol) διαλύθηκε σε άνυδρο DCM (10 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, ψύχθηκε στους 5 °C και στο αναδευόμενο διάλυμα προστέθηκε σταγόνα–σταγόνα διάλυμα Br₂ (0.90 g, 0.31 mL, 5.66 mmol) σε άνυδρο DCM (5 mL) εντός 2 λεπτά. Η ανάδευση συνεχίστηκε για 30 λεπτά και στη συνέχεια η ανάδευση συνεχίστηκε για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διαλύτης εξατμίστηκε και το ακατέργαστο υλικό διαλύθηκε σε ελάχιστη ποσότητα DCM:εξάνιο (1:1), διηθήθηκε διαμέσου κοντής στήλης SiO₂ και εκλούστηκε με DCM:εξάνιο (1:1). Τα ενωμένα κλάσματα εξατμίστηκαν ώστε να ληφθεί το ακατέργαστο βενζοϊκό 4-βρωμοναφθαλιν-1-ύλιο **343** (1.62 g, 88%). Σε διάλυμα του ξηρού **343** (1.62 g, 4.95 mmol) σε μίγμα 1:1 άνυδρου DCM/άνυδρου νιτρομεθανίου (20 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε τμηματικά άνυδρο AlCl₃ (1.32 g, 9.90 mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε σε βρασμό για 12 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό ώστε να ληφθεί υπόλειμμα, το οποίο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (25% EtOAc:εξάνιο), για να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.87 g, 54%) ως έντονο κίτρινο άμορφο στερεό.

Σ.τ.= 102–104 °C (ανακρυσταλλώθηκε από EtOH), R_f= 0.37 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 13.92 (s, 1H), 8.61–8.50 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82–7.68 (m, 3H), 7.67–7.52 (m, 4H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 200.6, 163.6, 137.7, 135.5, 132.2, 131.7, 130.3, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 127.3, 126.9, 126.7, 125.1, 113.4, 110.9, IR (στερεό): 3243, 3064, 2921, 2855, 2111, 1909, 1817, 1745, 1618, 1565 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z* υπολογίστηκε για C₁₇H₁₁⁷⁹BrO₂: 325.9942, βρέθηκε: 325.9964.

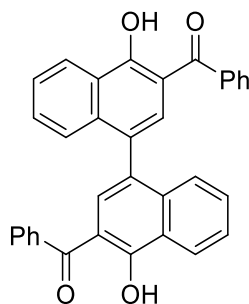
Εικόνα 172. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 344.Εικόνα 173. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) της ένωσης 344.

Εικόνα 174. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **344**.

ATOMIC COMPOSITION REPORT

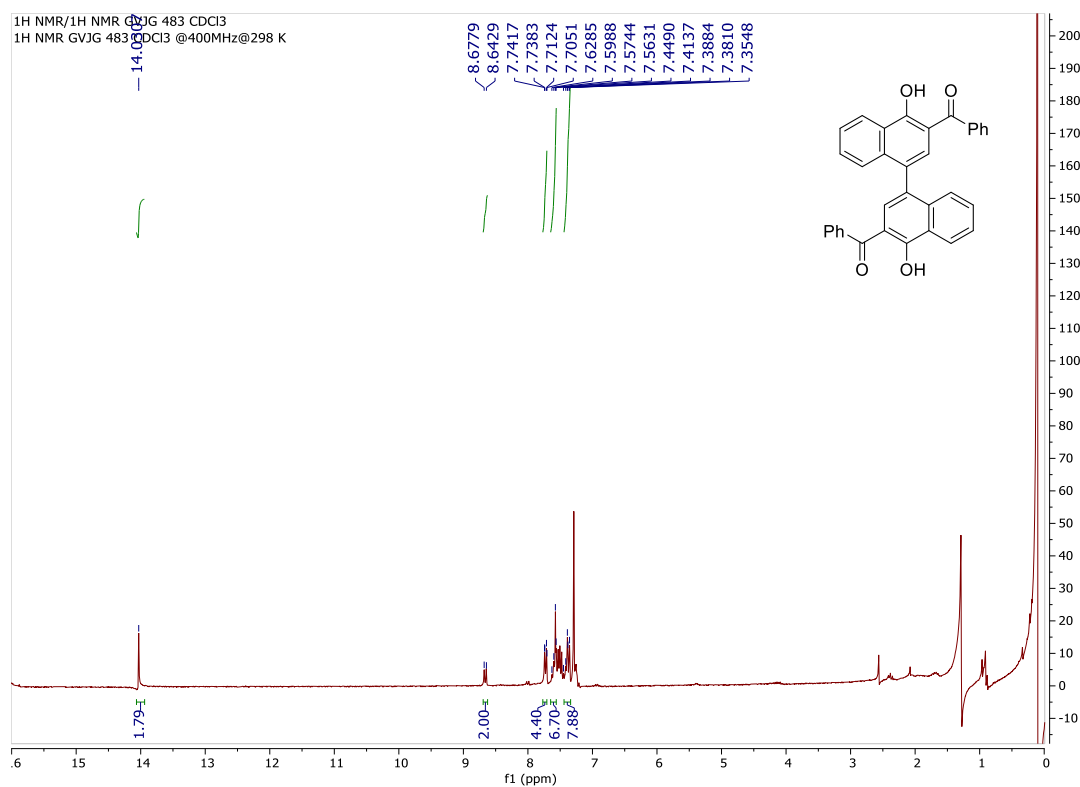
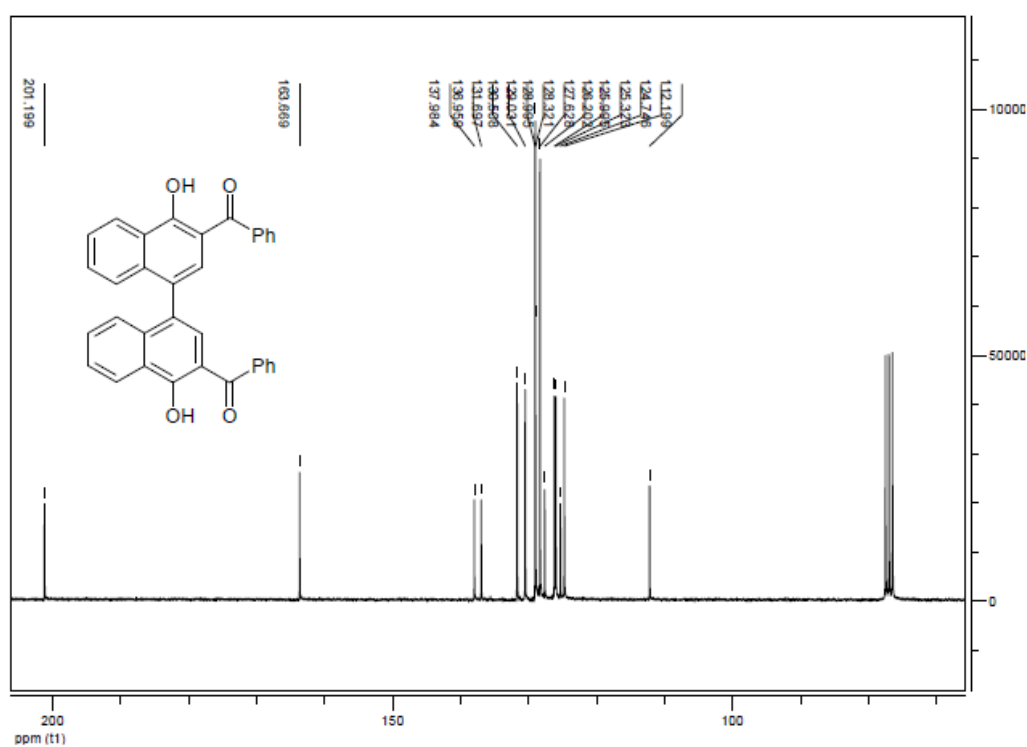
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01780.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 14:14:22
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A 197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-7
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C17H11O2Br = 325.9942

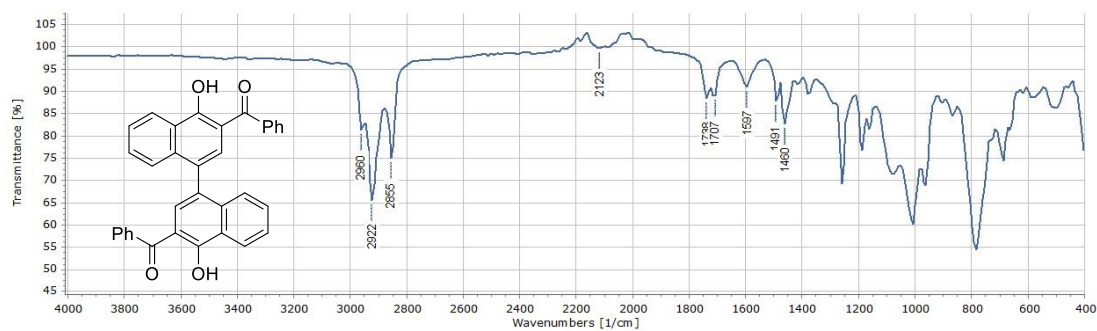
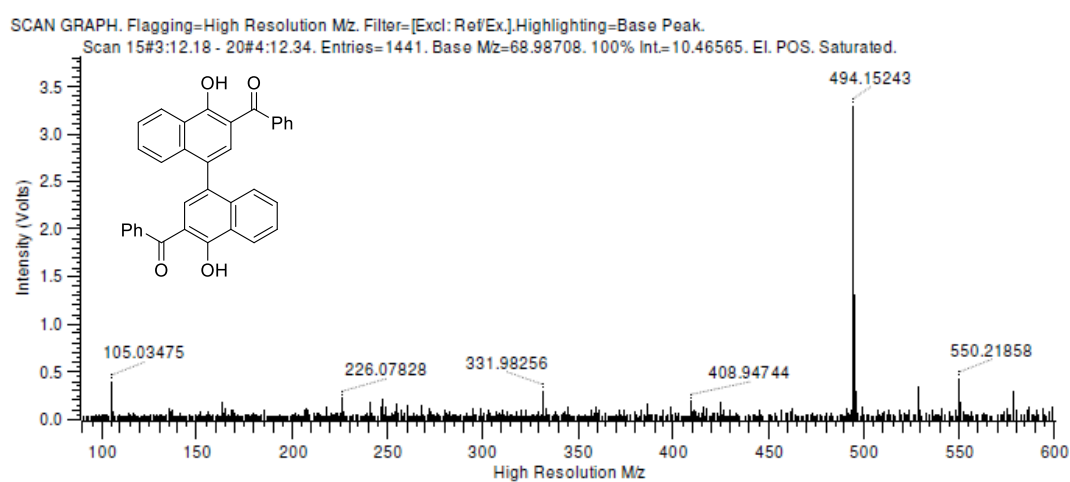
Εικόνα 175. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης **344**

3.37 Σύνθεση της {4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-διυλίο}δι(φαινυλομεθανόνης) 339c:**3.37.1 Πορεία Α**

Σε αναδευόμενο διάλυμα του 4,4'-διμεθοξυ-1,1'-διναφθαλένιου **174** (0.25 g, 0.795 mmol) σε άνυδρο DCM (20 mL) στους 0 °C, υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε βενζοϋλο χλωρίδιο (0.275 g, 0.23 mL, 1.99 mmol), ακολουθούμενο από άνυδρο AlCl₃ (0.55 g, 3.98 mmol) σε πέντε ίσες δόσεις. Το προκύπτον μίγμα αναδεύθηκε μέχρι να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια σε βρασμό για 16 ώρες, μετά την οποία ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα αιωρήθηκε σε μίγμα πάγου-νερό και το μίγμα οξινίστηκε με πυκνό HCl μέχρι pH = 5. Το εναιώρημα αναδεύθηκε για 30 λεπτά, διηθήθηκε και εκπλύθηκε καλά με H₂O. Περαιτέρω καθαρισμός πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (5% EtOAc:εξάνιο), ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.26 g, 66%) ως ωχροκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

Σ.τ.= 123–124 °C, R_f = 0.82 (20% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.03 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 7.72 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 4H), 7.64 – 7.55 (m, 6H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 8H), ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (2C), 163.7 (2C), 138.0 (2C), 137.0 (2C), 131.7 (2C), 130.5 (2C), 129.0 (4C), 129.0 (2C), 128.3 (4C), 127.6 (2C), 126.2 (2C), 126.0 (2C), 125.3 (2C), 124.7 (2C), 112.2 (2C), IR (στερεό): 2960, 2922, 2855, 2123, 1738, 1707, 1597, 1491 cm⁻¹, HRMS (EI) *m/z* υπολογίστηκε για C₃₄H₂₂O₄: 494.1518, βρέθηκε: 494.1524.

Εικόνα 176. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **399c**.Εικόνα 177. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **399c**.

Εικόνα 178. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **339c**.

ATOMIC COMPOSITION REPORT

File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01783.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 14:44:45
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-4
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C₃₄H₂₂O₄ = 494.1518

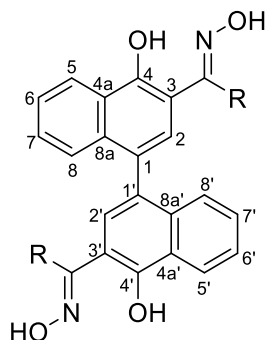
Εικόνα 179. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης **339c**

3.37.2 Πορεία Β

Σε αναδευόμενο αιώρημα χαλκού σε σκόνη (0.12 g, 1.83 mmol) σε άνυδρο DMF (8 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε η ένωση **344** (0.2 g, 0.61 mmol) και το μίγμα θερμάνθηκε στους 150 °C για 5 ώρες, όπου μετά το TLC επιβεβαίωσε την κατανάλωση της αρχικής ένωσης. Το μίγμα εξουδετερώθηκε με H₂O (40 mL), διηθήθηκε και το διήθημα εκχυλίστηκε με EtOAc (3 × 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν (Na₂SO₄) και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση ώστε να ληφθεί υπόλειμμα το οποίο διαχωρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (5% EtOAc:εξάνιο), ώστε να ληφθεί η επιθυμητή ένωση (0.14 g, 48%) ως ωχροκίτρινοι μικροκρύσταλλοι.

Σ.τ.= 123–124 °C, R_f = 0.82 (20% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπη σε όλα τα σημεία με την ένωση **339c** που περιγράφηκε στη Διαδικασία Α).

3.38 Γενική διαδικασία για τη σύνθεση των 1,1'-δυναφθαλίνιο διοξιμών 345a, 345b και 345c:



(a) R= H, (b) R= Me, (c) R= Ph

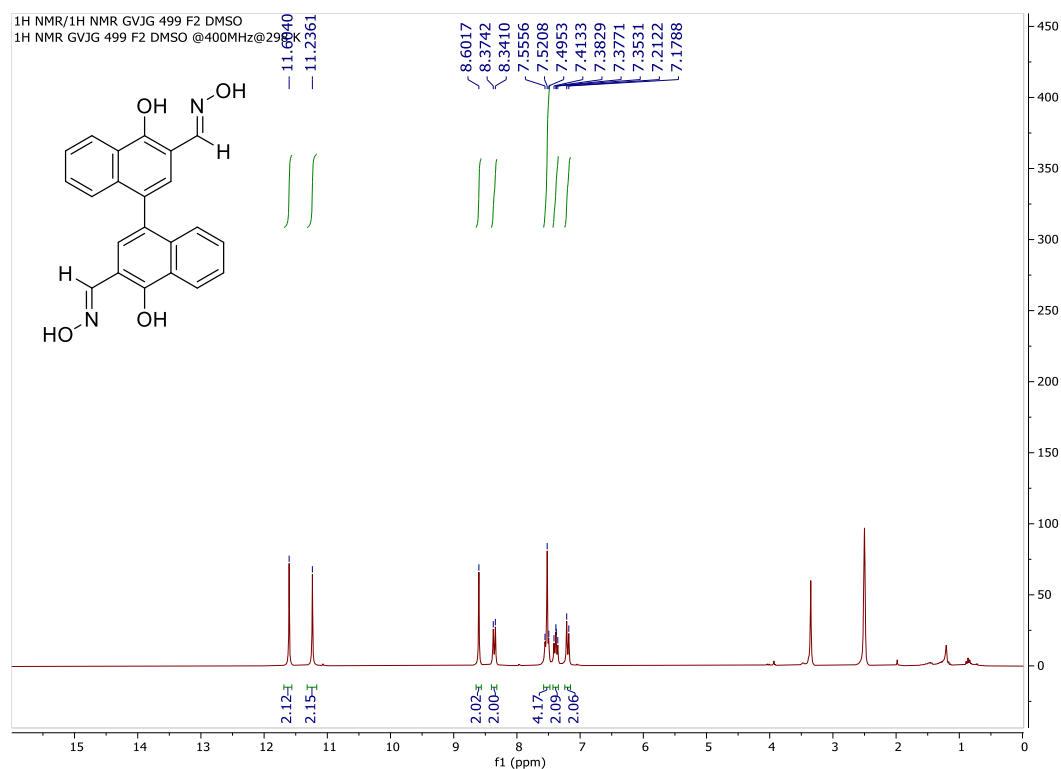
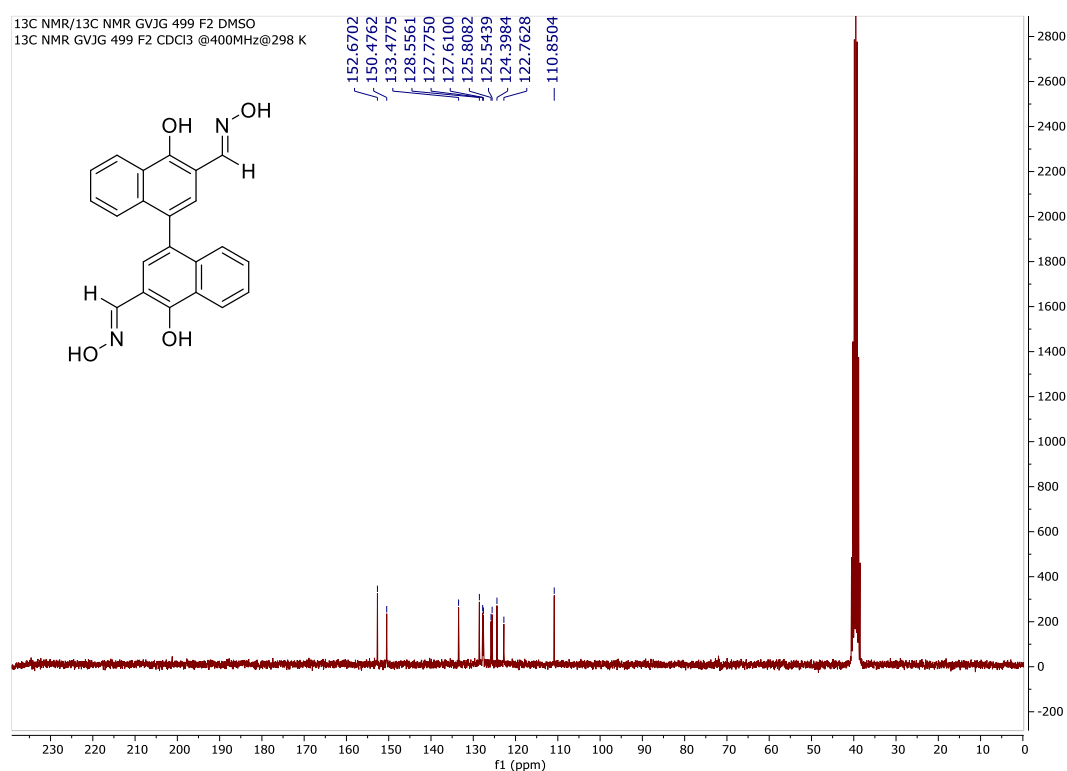
Σε αναδευόμενο αιώρημα της ένωσης **339a** (0.150 g, 0.44 mmol), ή της ένωσης **339b** (0.163 g, 0.44 mmol), ή της ένωσης **339c** (0.23 g, 0.44 mmol) σε προπαν-2-όλη (20 mL), προστέθηκε $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (0.062 g, 0.90 mmol) και στη συνέχεια τμηματικά K_2CO_3 (0.122 g, 0.88 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε σε βρασμό για 18 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (TLC), ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό μειωμένη πίεση, το υπόλειμμα αιωρήθηκε σε H_2O (30 mL), εκχυλίστηκε με DCM (3×10 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 , διηθήθηκαν και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (50% DCM:εξάνιο), για να αποδώσει τις επιθυμητές ενώσεις.

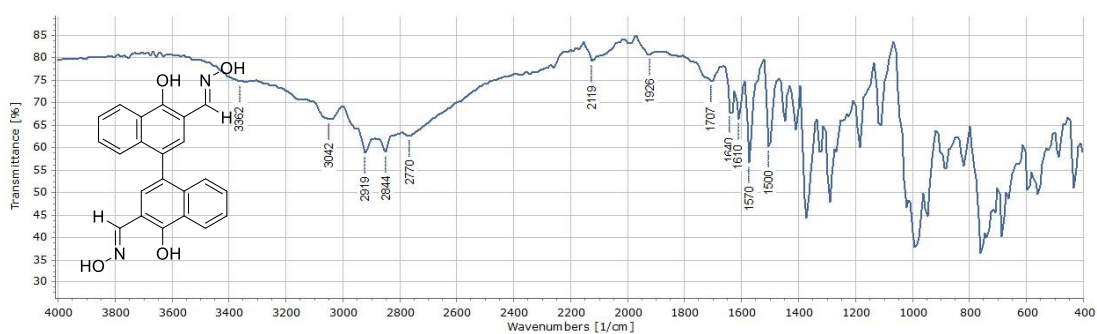
(1E,1'E)-4,4'-δωδροξυ-[1,1'-δυναφθαλινό]-3,3'-δισ(αιθανονιδροδιοξίμη) 345a: λευκοί μικροκρύσταλλοι (0.141 g, 86%), Σ.τ.= 122–123 °C, R_f = 0.33 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.60 (s, 2H), 11.24 (s, 2H), 8.60 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.7 (2C), 150.5 (2C), 133.5 (2C), 128.6 (2C), 127.8 (2C), 127.6 (2C), 125.8 (2C), 125.5 (2C), 124.4 (2C), 122.0 (2C), 110.8 (2C), IR (στερεό): 3362, 3042, 2919, 2844, 2770, 2119, 1926, 1707, 1640, 1610, 1570 cm^{-1} , HRMS (EI) m/z υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: 372.1110, βρέθηκε: 372.1105.

(1E,1'E)-1,1'-(4,4'-δωδροξυ-[1,1'-δυναφθαλινό]-3,3'-δωλιο)δισ(αιθανονιδροδιοξίμη) 345b: ωχροκίτρινοι μικροκρύσταλλοι (0.153 g, 87%), Σ.τ.= 255–257 °C, R_f = 0.23 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.14 (s, 2H), 11.72 (s, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.2 (2C), 153.8 (2C), 133.4 (2C), 128.1 (2C), 127.5 (2C), 126.2 (2C), 125.7 (2C), 125.3 (2C), 124.6 (2C), 123.1 (2C), 111.5 (2C), 11.1 (2C), IR (στερεό): 3399,

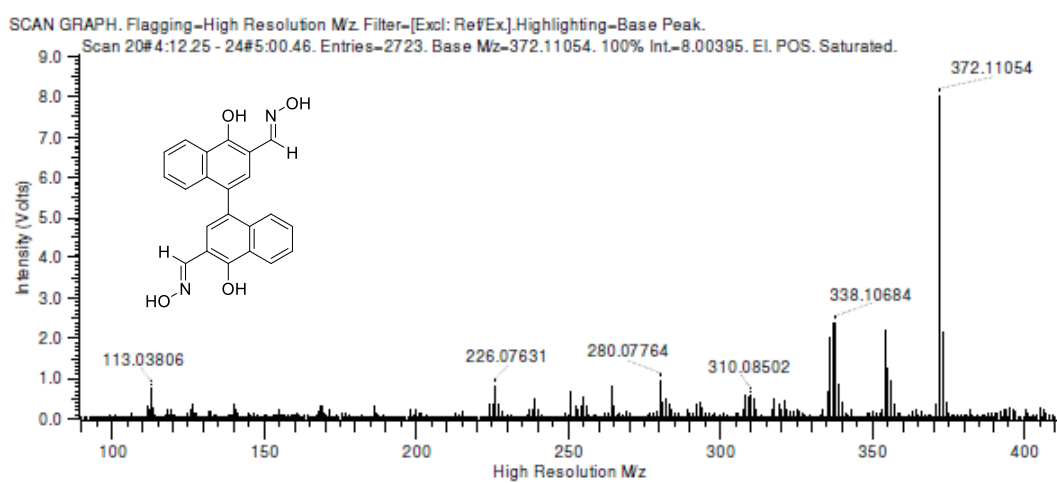
3061, 2920, 2845, 2113, 1707, 1637, 1569, 1500 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4^-$: 399.1345, βρέθηκε: 399.1349.

(1*E*,1'*E*)-(4,4'-διυδροξυ-[1,1'-διναφθαλινο]-3,3'-διυλίο)δισ(φαινυλμεθανόνη) διοξίμη 345c: κίτρινοι μικροκρύσταλλοι (0.189 g, 82%), Σ.τ.= 185–187 °C, R_f = 0.49 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (s, 2H), 11.72 (s, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.34 (m, 10H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.5 (2C), 154.0 (2C), 132.9 (2C), 131.5 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (4C), 128.3 (4C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.2 (2C), 125.6 (2C), 125.5 (2C), 124.5 (2C), 123.1 (2C), 111.4 (2C), IR (στερεό): 3275, 2921, 2855, 2323, 2114, 1998, 1712, 1572, 1458 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^-$: 523.1658, βρέθηκε: 523.1660.

Εικόνα 180. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 345a.Εικόνα 181. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης 345a.



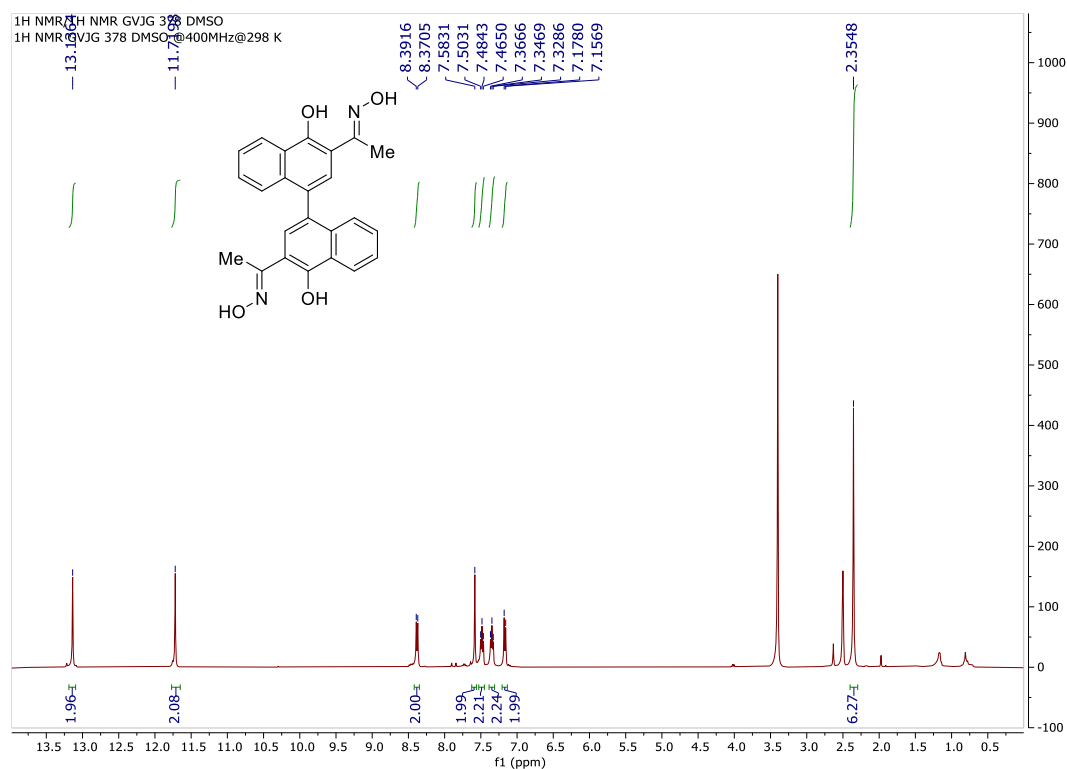
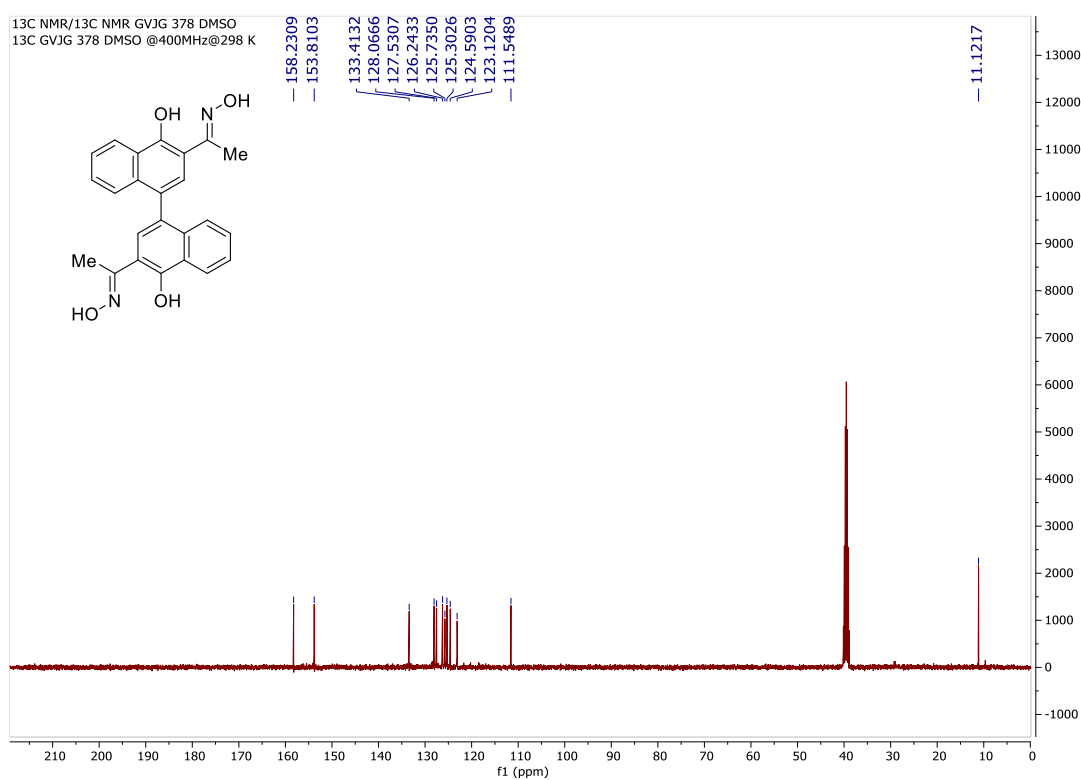
Εικόνα 182. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 345a.

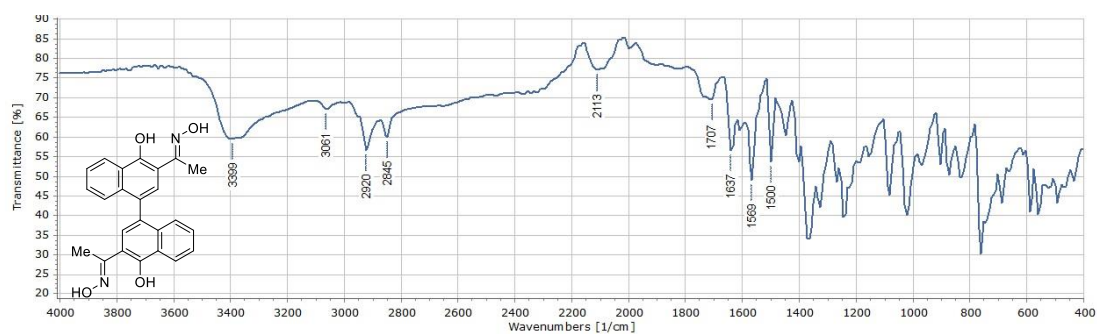
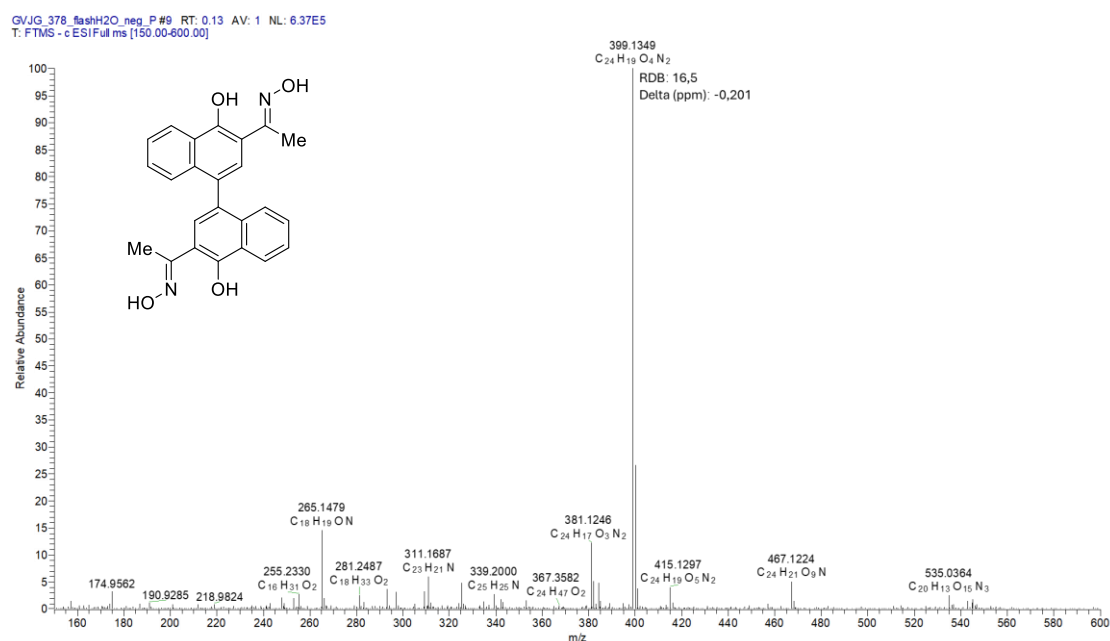


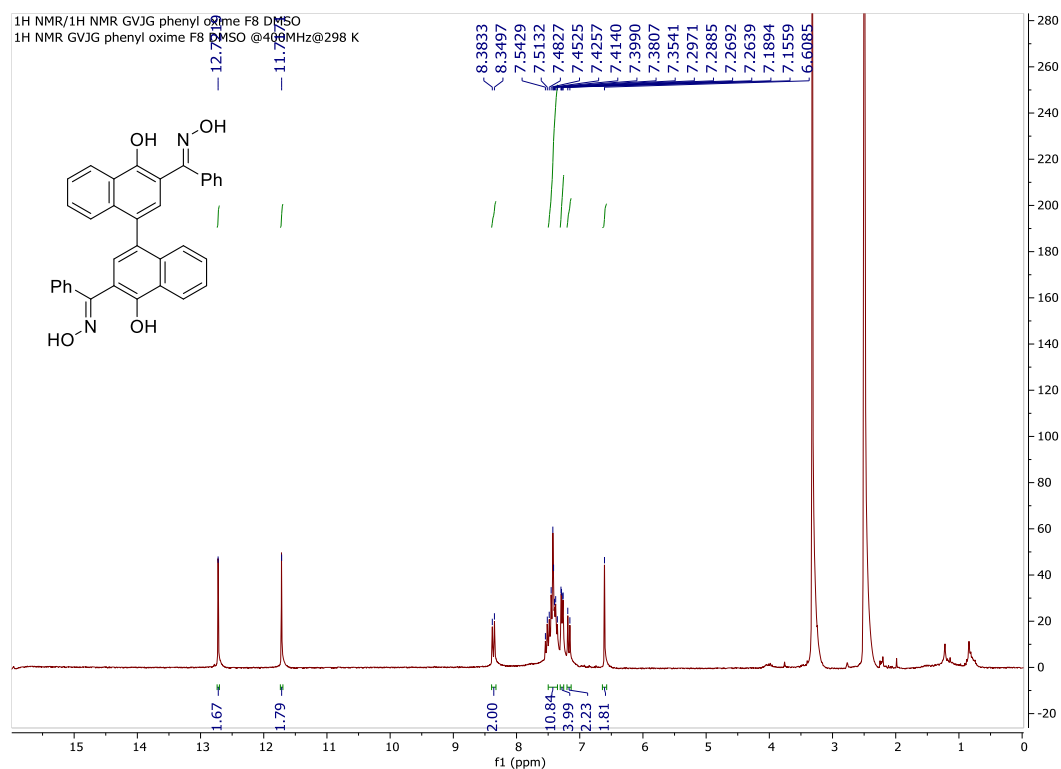
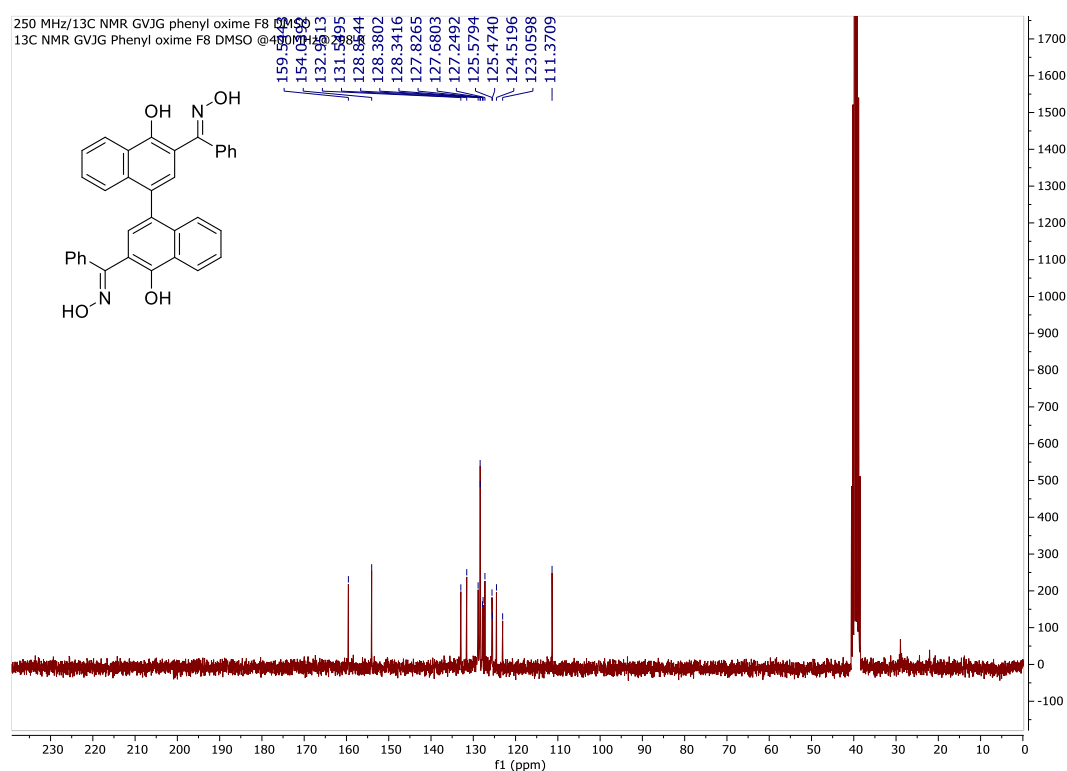
ATOMIC COMPOSITION REPORT

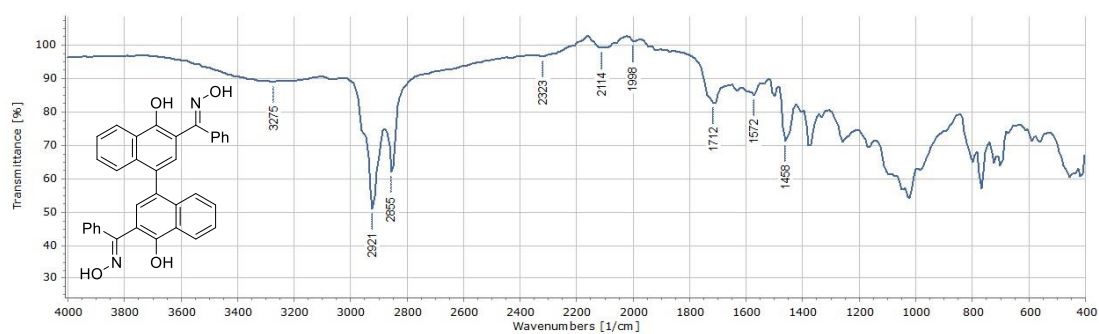
File Name : D:\Program Files\MASPEC\Data\2009\5hm01778.ms2.
 File Date/Time : 9/1/2009 at 13:56:54
 File Type : Hi-Res data
 File Source : Acquired on MASPEC II system [II32/A197]
 File Title : Vaibhav Mehta VPM-pro-9
 Instrument : KRATOS MS50TC
 Note 1 : C22H16O4N2 = 372.1110

Εικόνα 183. HRMS (EI) φάσμα της ένωσης 345a

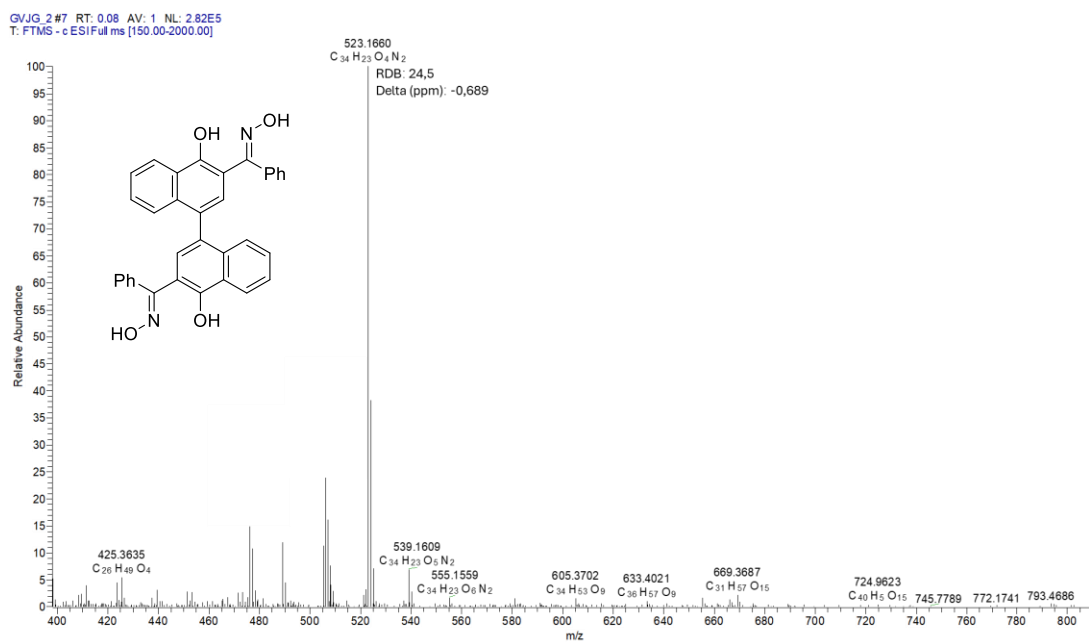
Εικόνα 184. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **345b**.Εικόνα 185. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **345b**.

Εικόνα 186. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **345b**.Εικόνα 187. Φάσμα HRMS [M-H]⁻ της ένωσης **345b** με διαλύτη 0.1% HCO₂H σε MeOH.

Εικόνα 188. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **345c**.Εικόνα 189. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) της ένωσης **345c**.



Εικόνα 190. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **345c**.



Εικόνα 191. Φάσμα HRMS $[M-H]^+$ της ένωσης **345c** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

The chemical structure shows a bis-benzoxazole derivative. It consists of two benzoxazole rings connected at their 5-positions. The top benzoxazole ring has an 'R' group at position 3, and its atoms are numbered 1 (oxygen), 2 (nitrogen), 3 (carbon with R), 4 (carbon), 5 (bridgehead carbon), 5a (bridgehead carbon), 6 (benzene ring carbon), 9 (benzene ring carbon), and 9a (benzene ring carbon). The bottom benzoxazole ring has an 'R' group at position 3', and its atoms are numbered 3a' (bridgehead carbon), 4' (benzene ring carbon), 5' (bridgehead carbon), 5a' (bridgehead carbon), 6' (benzene ring carbon), 7' (benzene ring carbon), 8' (benzene ring carbon), 9' (benzene ring carbon), and 9a' (benzene ring carbon). The oxygen and nitrogen atoms in the bottom ring are labeled N-O.

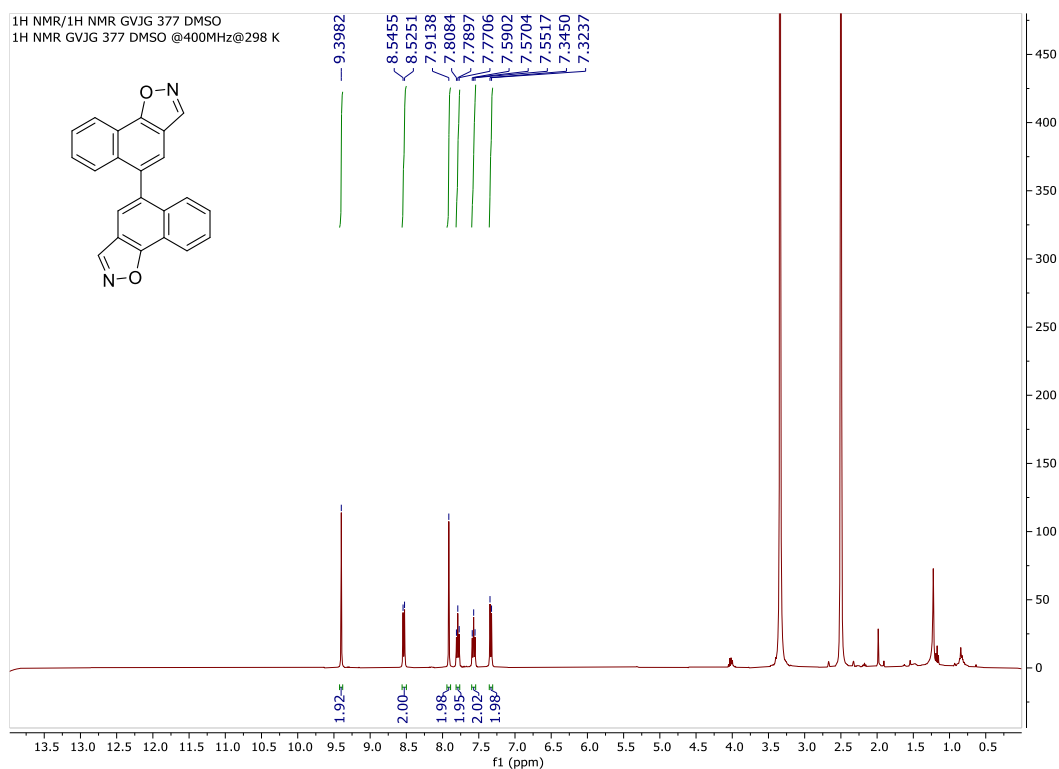
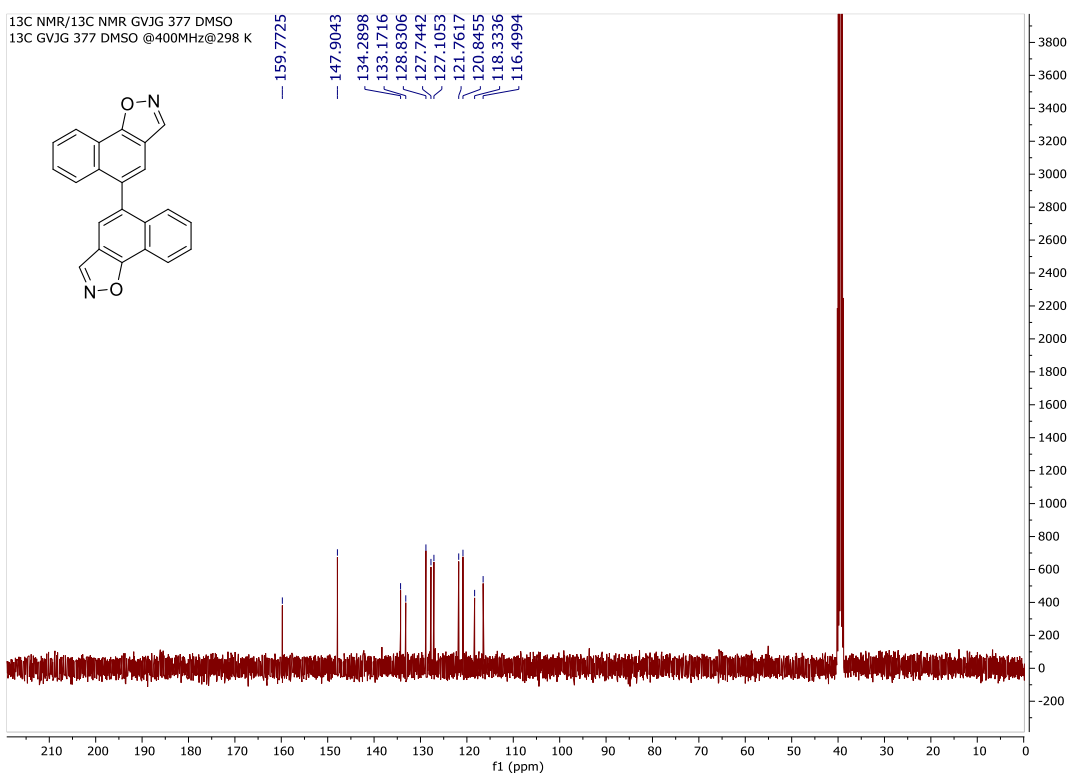
Σε αναδευόμενο διάλυμα DDQ (0.143 g, 0.63 mmol) σε άνυδρο DCM (15 mL), υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε τμηματικά PPh₃ (0.165 g, 0.63 mmol). Η ανάδευση συνεχίστηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και στη συνέχεια προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα αιώρημα της κατάλληλης οξίμης **345a**, **345b** ή **345c** (0.3 mmol) σε DCM (10 mL). Το μίγμα αναδεύθηκε για 18 ώρες, μετά την οποία το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης. Προστέθηκε H₂O (40 mL) και το μίγμα αναδεύθηκε έντονα για 30 λεπτά. Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και η υδατική εκχυλίστηκε με DCM (3 × 15 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και συμπυκνώθηκαν υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο), αποδίδοντας τις επιθυμητές ενώσεις.

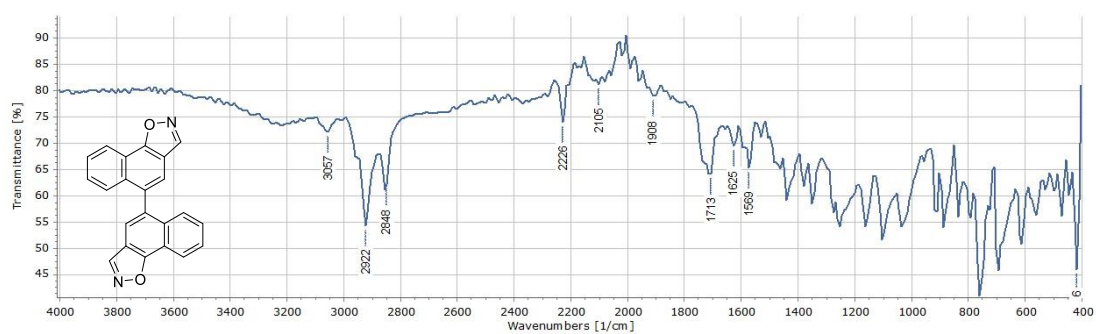
5,5'-Διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλιο 346a: (0.076 g, 76%) ως ωχροκίτρινοι μικροκρύσταλλοι, Σ.τ.= 238–240 °C, $R_f = 0.49$ (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 2H), 8.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 159.8 (2C), 147.9 (2C), 134.3 (2C), 133.2 (2C), 128.8 (2C), 127.7 (2C), 127.1 (2C), 121.8 (2C), 120.8 (2C), 118.3 (2C), 116.5 (2C); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161.1 (2C), 146.9 (2C), 135.2 (2C), 133.9 (2C), 128.6 (2C), 127.6 (4C), 122.3 (2C), 120.2 (2C), 119.4 (2C), 116.4 (2C), IR (στερεό): 3057, 2922, 2848, 2226, 2105, 1908, 1713, 1625, 1569 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^-$: 335.0826, βρέθηκε: 335.0822.

276

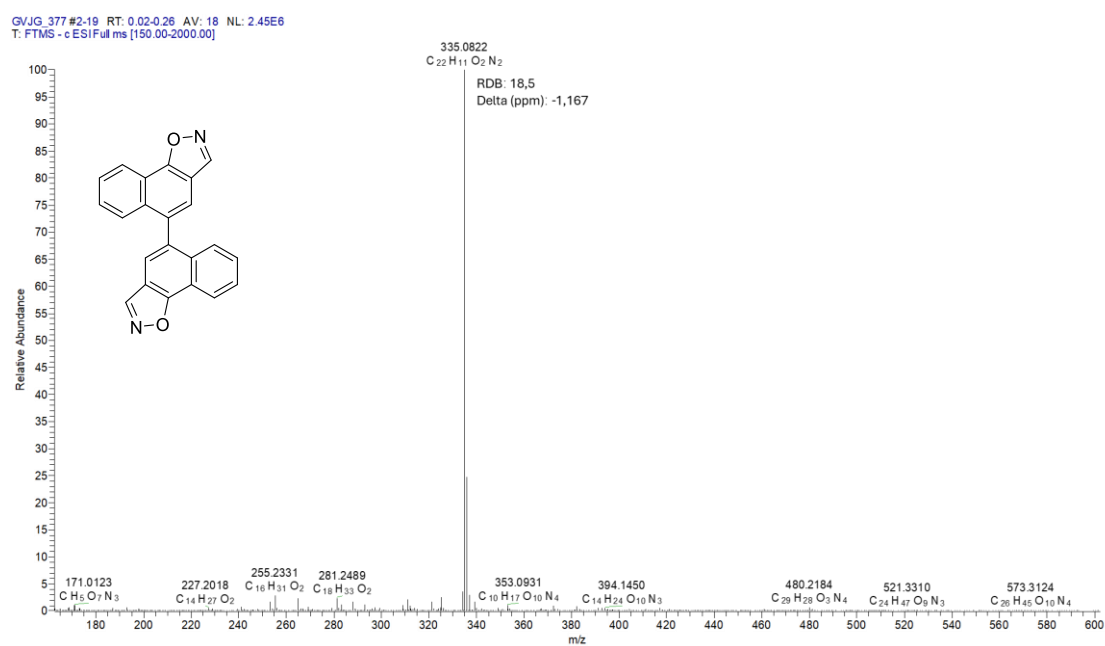
6H). ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 161.4 (2C), 155.9 (2C), 134.8 (2C), 133.8 (2C), 128.4 (2C), 127.5 (2C), 127.3 (2C), 122.3 (2C), 119.7 (2C), 119.5 (2C), 117.1 (2C), 29.8 (2C), IR (στερεό): 3075, 2920, 2845, 2323, 2116, 1732, 1707, 1640, 1588, 1528 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 365.1290, βρέθηκε: 365.1282.

3,3'-Διφαινυλο-5,5'-διναφθο[2,1-*d*]ισοξαζόλιο 346c: (0.117 g, 80%) ως κίτρινοι μικροκρύσταλλοι, Σ.τ.= 262–264 °C, R_f = 0.59 (20% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.48 – 8.37 (m, 6H), 7.94 (s, 2H), 7.67 – 7.57 (m, 8H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 146.7 (2C), 138.3 (2C), 135.9 (2C), 131.6 (2C), 131.5 (2C), 129.3 (2C), 129.2 (4C), 127.9 (2C), 127.6 (4C), 127.1 (2C), 126.0 (2C), 121.4 (2C), 121.0 (2C), 120.6 (2C), 120.5 (2C), IR (στερεό): 3059, 2915, 2362, 2318, 2107, 1739, 1647, 1549 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{34}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 489.1603, βρέθηκε: 489.1596.

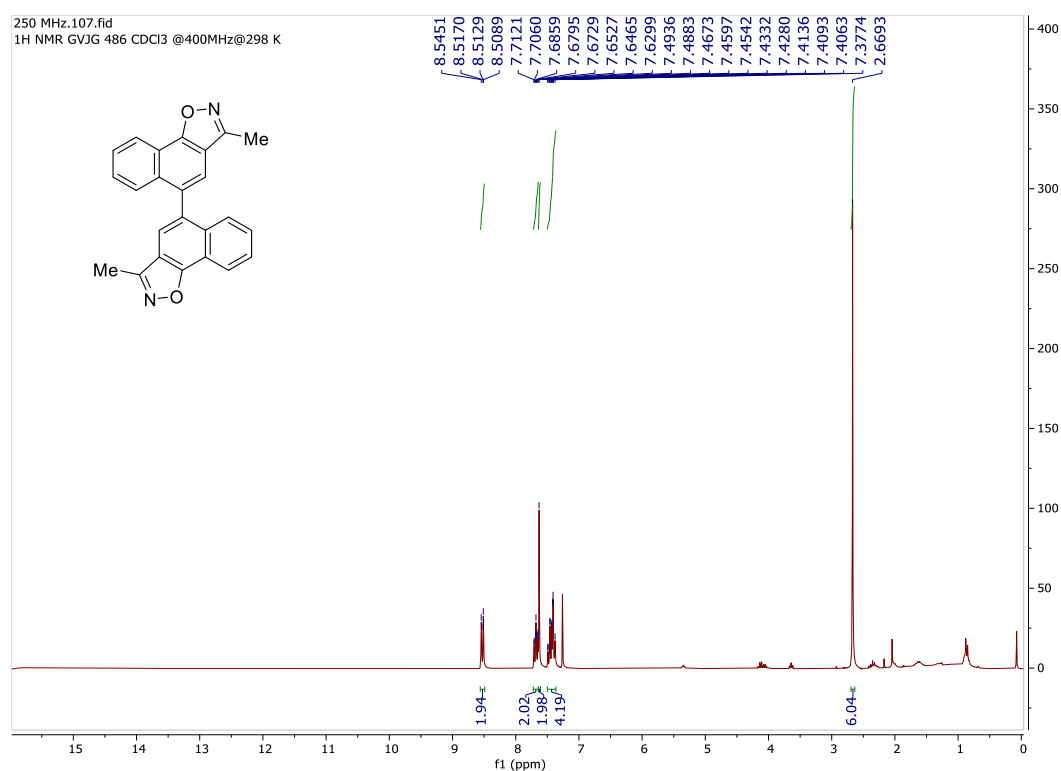
Εικόνα 192. Φάσμα ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) της ένωσης **346a**.Εικόνα 193. Φάσμα ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) της ένωσης **346a**.



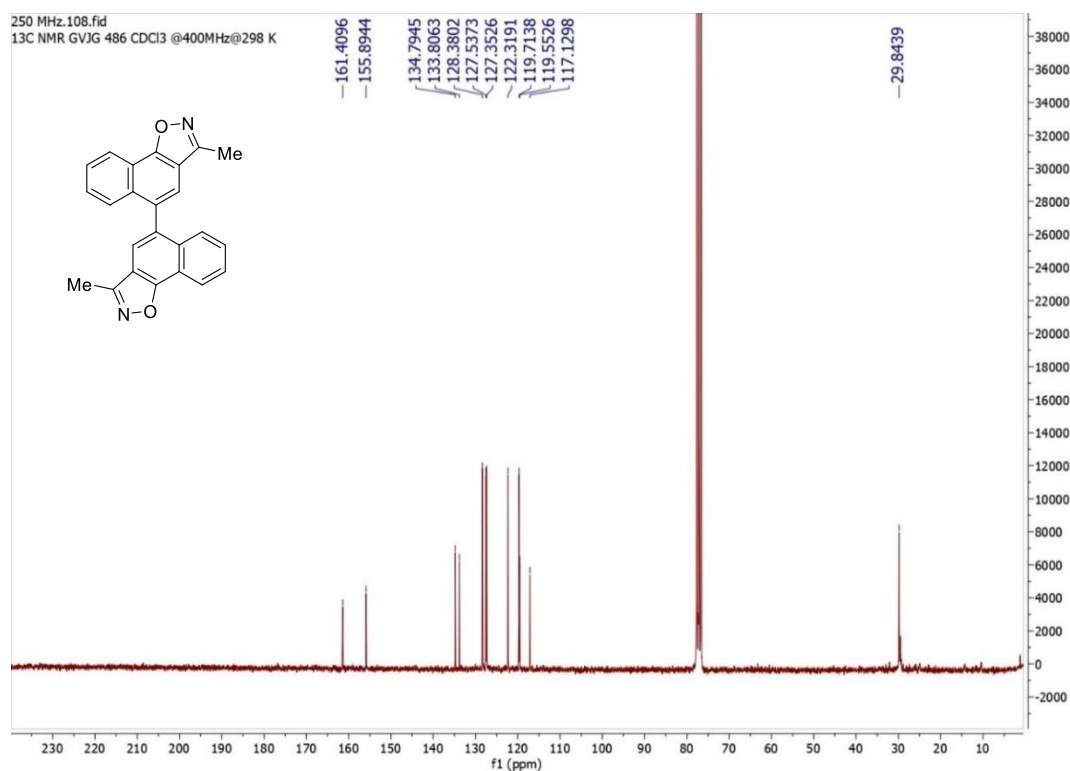
Εικόνα 194. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **346a**.



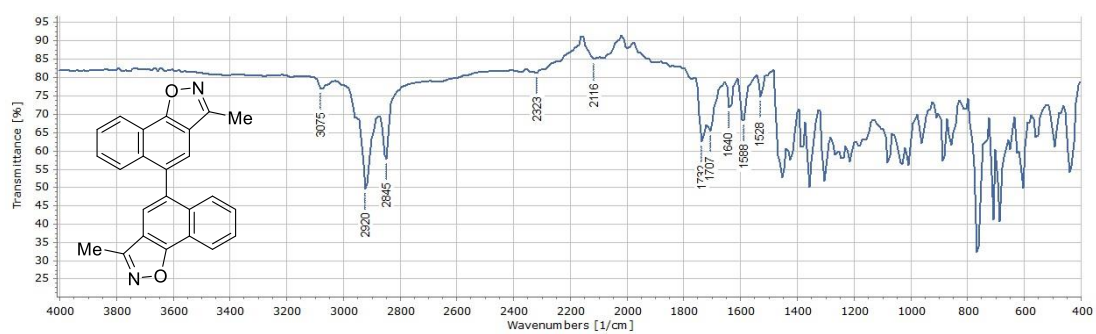
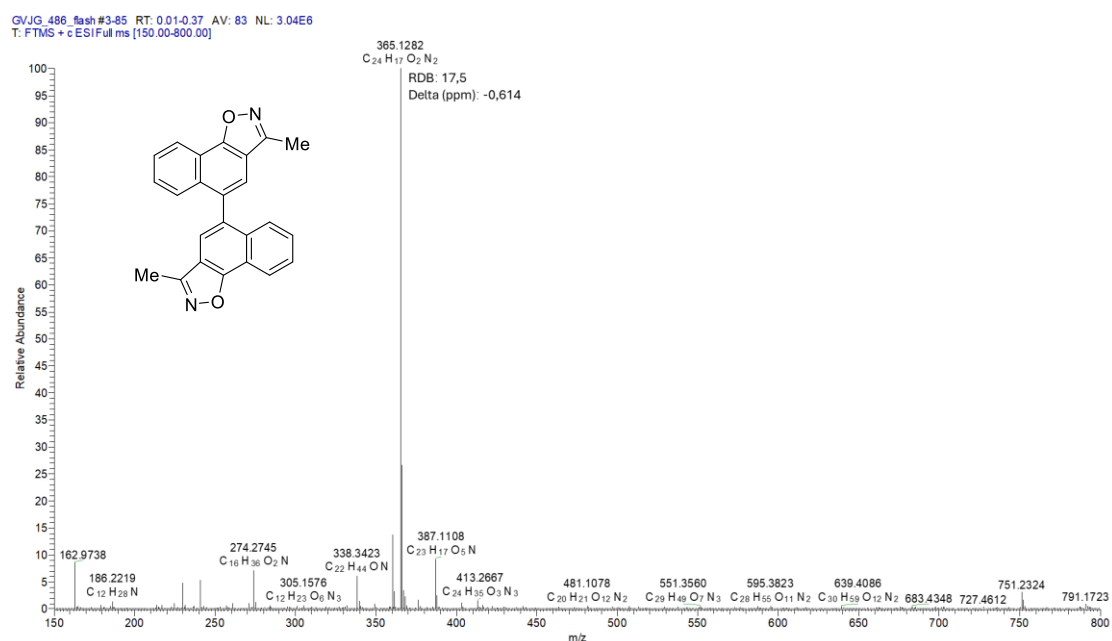
Εικόνα 195. Φάσμα HRMS [M-H]⁻ της ένωσης **346a** με διαλύτη 0.1% HCO₂H σε MeOH.

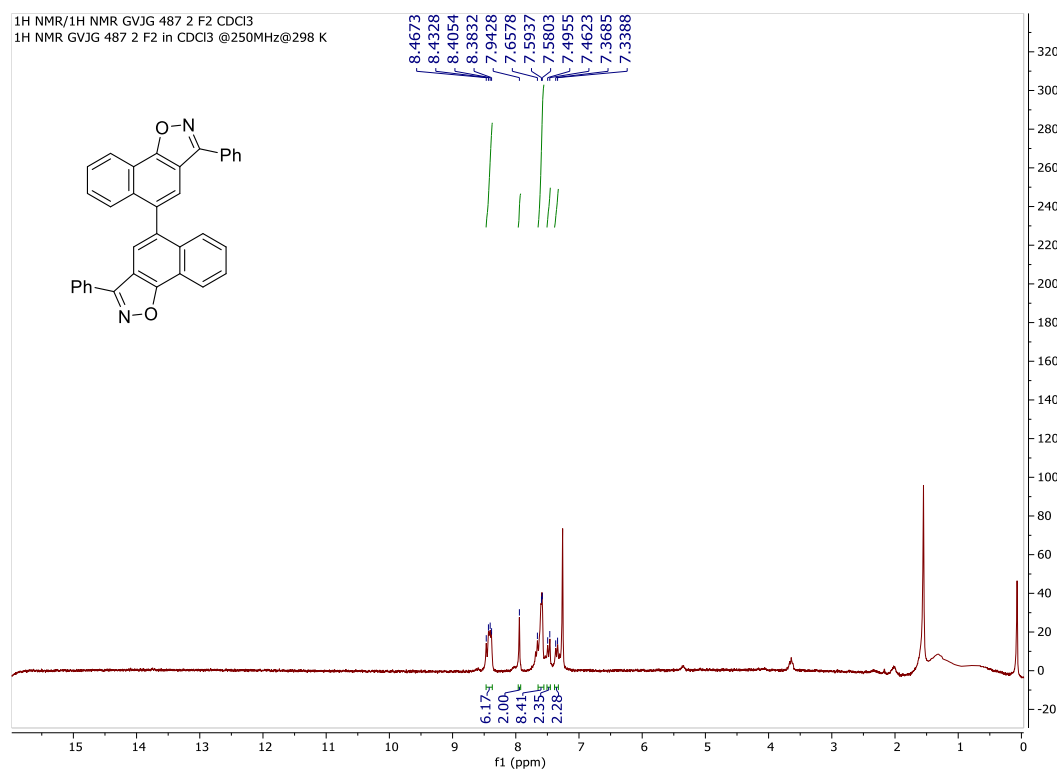
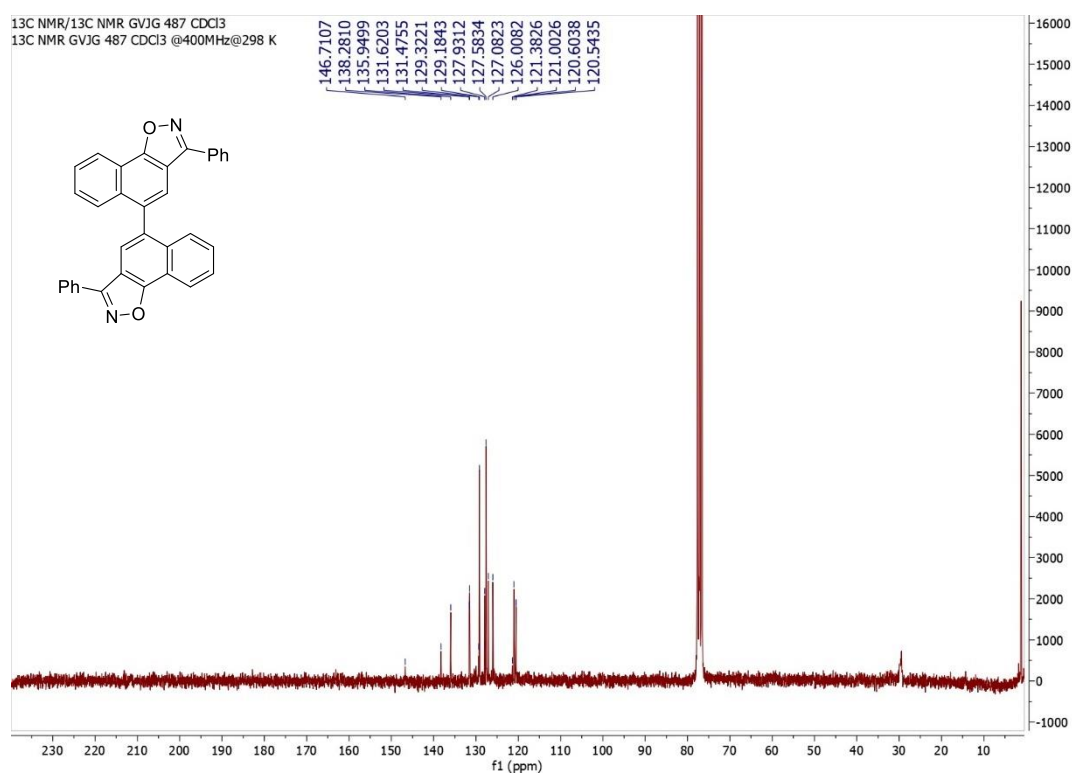


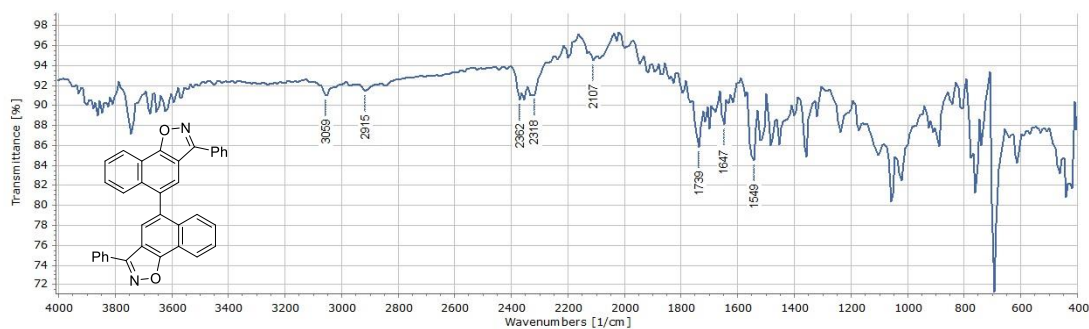
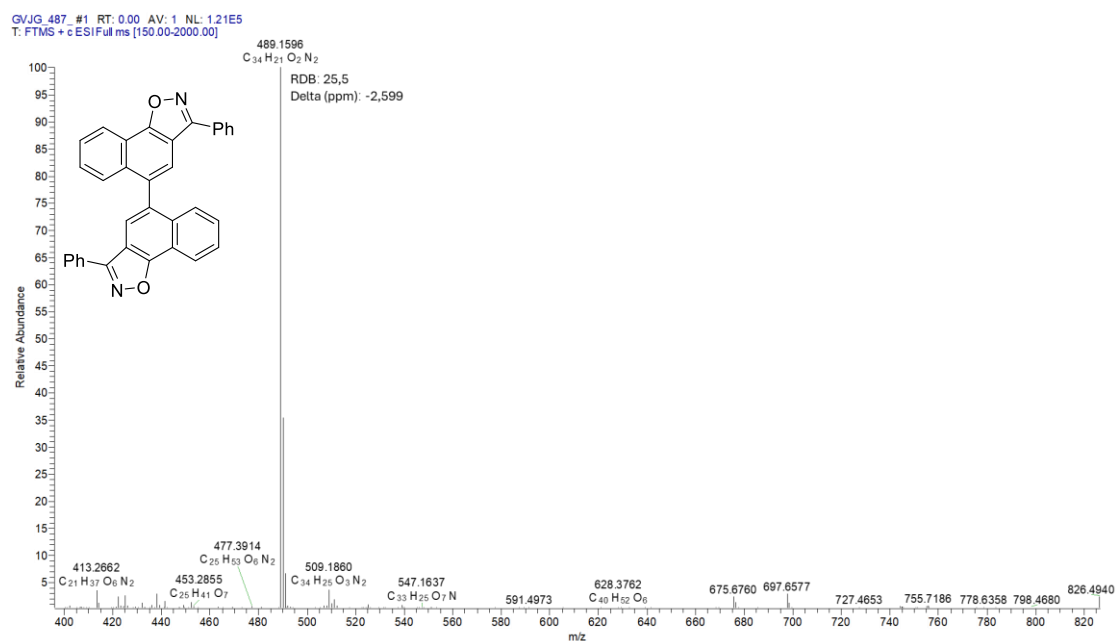
Εικόνα 196. Φάσμα ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) της ένωσης **346b**.

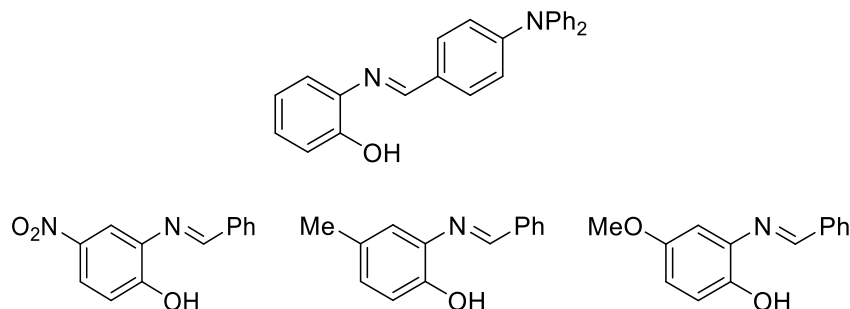


Εικόνα 197. Φάσμα ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) της ένωσης **346b**.

Εικόνα 198. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **346b**.Εικόνα 199. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **346b** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.

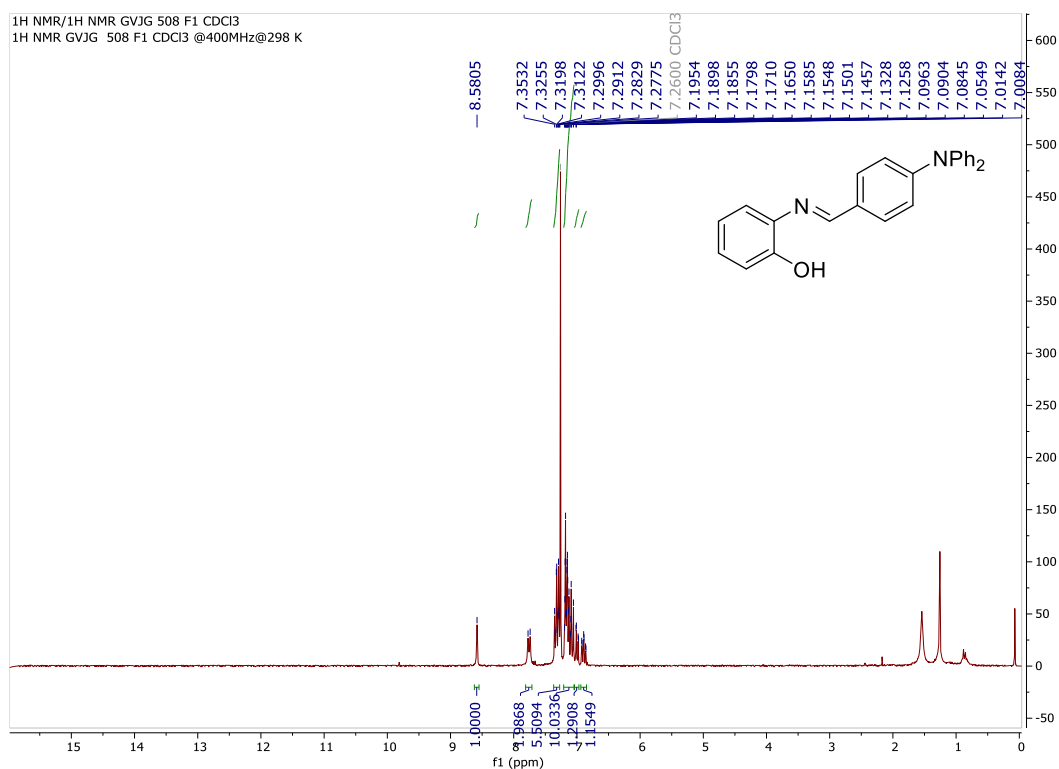
Εικόνα 200. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **346c**.Εικόνα 201. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **346c**.

Εικόνα 202. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **346c**.Εικόνα 203. Φάσμα HRMS [M+H]⁺ της ένωσης **346c** με διαλύτη 0.1% HCO₂H σε MeOH/H₂O 1:1.

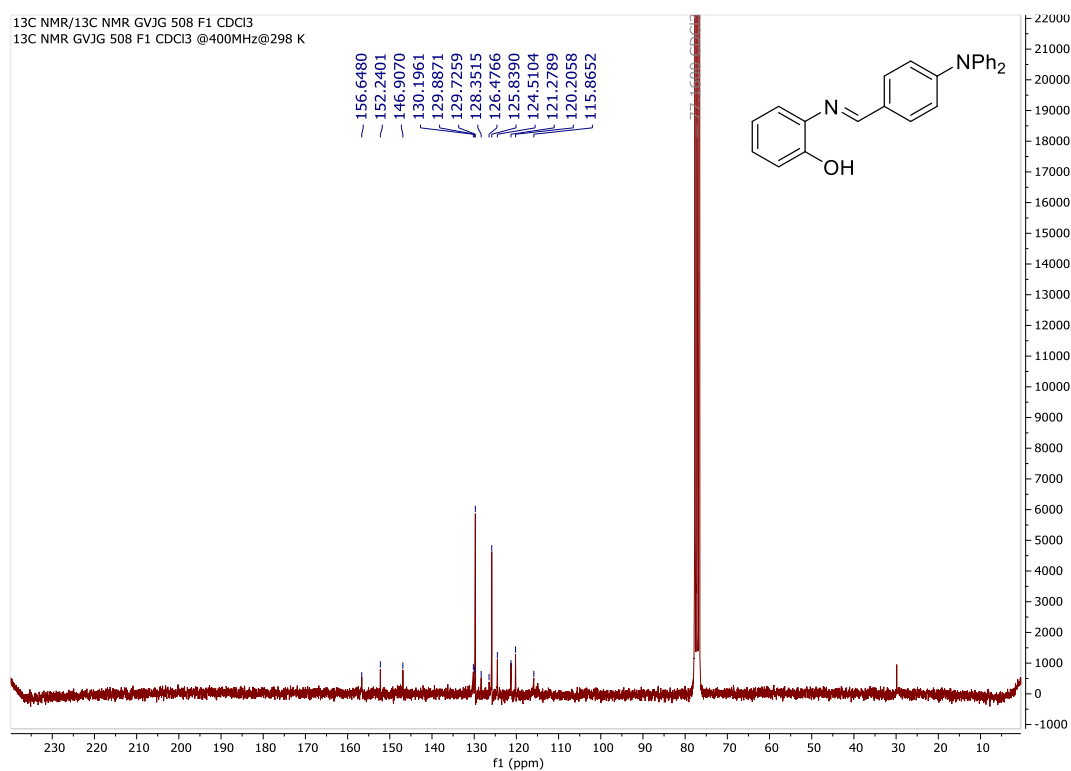
3.40 Γενική διαδικασία για τη σύνθεση φαινολικών αζωμεθινών (347k, 352a, 352b, 352c):**3.40.1 Πορεία Α**

Σε διάλυμα 2-αμινοφαινόλης **349** (0.3 g, 2.75 mmol) σε άνυδρο DCM, σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αζώτου, προστέθηκε 4-(διφαινυλαμινο)βενζαλδεΰδη (**350k**) (751 mg, 2.75 mmol) ακολουθούμενη από Na_2SO_4 (0.5 g). Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε μέχρι βρασμού και αφέθηκε να αναδεύεται για 18 ώρες, διάστημα κατά το οποίο η ανάλυση με TLC έδειξε πλήρη μετατροπή των αρχικών υλικών. Μετά την ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου, το μίγμα διηθήθηκε και το διήθημα εξατμίστηκε υπό μειωμένη πίεση. Το εναπομείναν έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (1% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει την επιθυμητή ένωση ως κίτρινο έλαιο (78%, 76 mg).

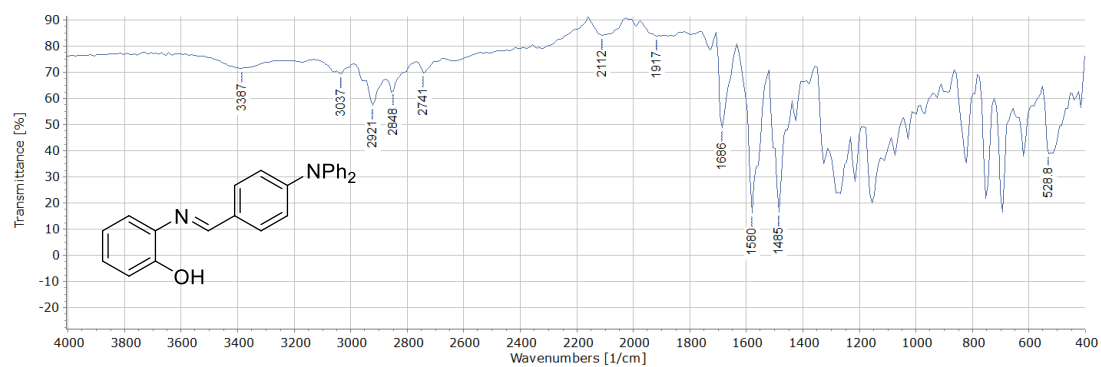
(E)-2-[(4-(διφαινυλαμινο)βενζυλιδενο)αμινο]φαινόλη 347k: $R_f = 0.7$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39–7.25 (m, 5H), 7.20–7.03 (m, 10H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 156.65, 152.24 (2C), 146.91 (2C), 130.20, 129.89, 129.73 (5C), 128.35, 126.48, 125.84 (4C), 124.51(2C), 121.28(2C), 120.21(2C), 115.87, IR (έλαιο): 3387, 3037, 2921, 2848, 2741, 2119, 1917, 1686, 1580, 1485 cm^{-1} , HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ υπολογίστηκε για $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$: 365.1648, βρέθηκε: 365.1648.



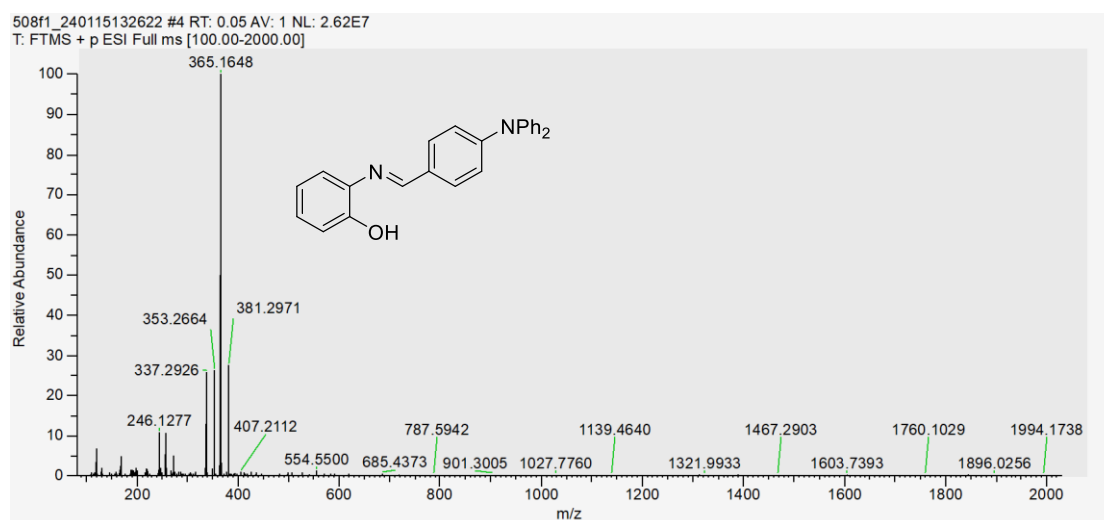
Εικόνα 204. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **347k**.



Εικόνα 205. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **347k**.



Εικόνα 206. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **347k**.



Εικόνα 207. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **347k** με διαλύτη 0.1% HCO₂H σε MeOH.

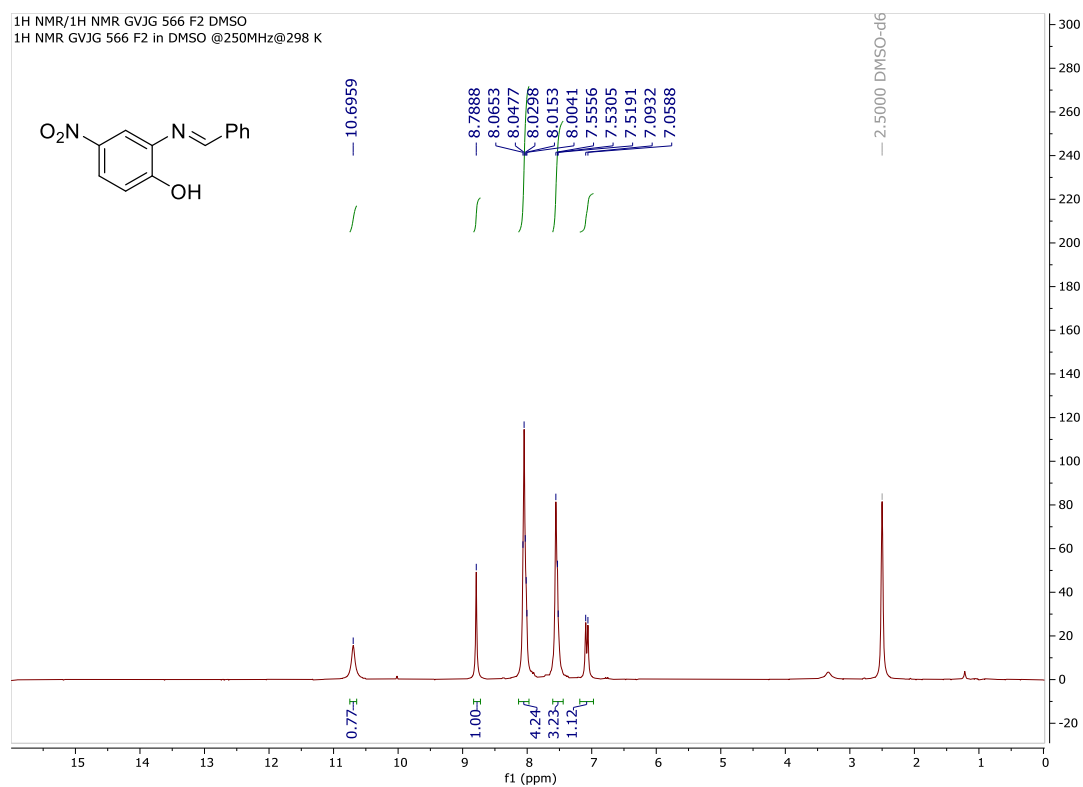
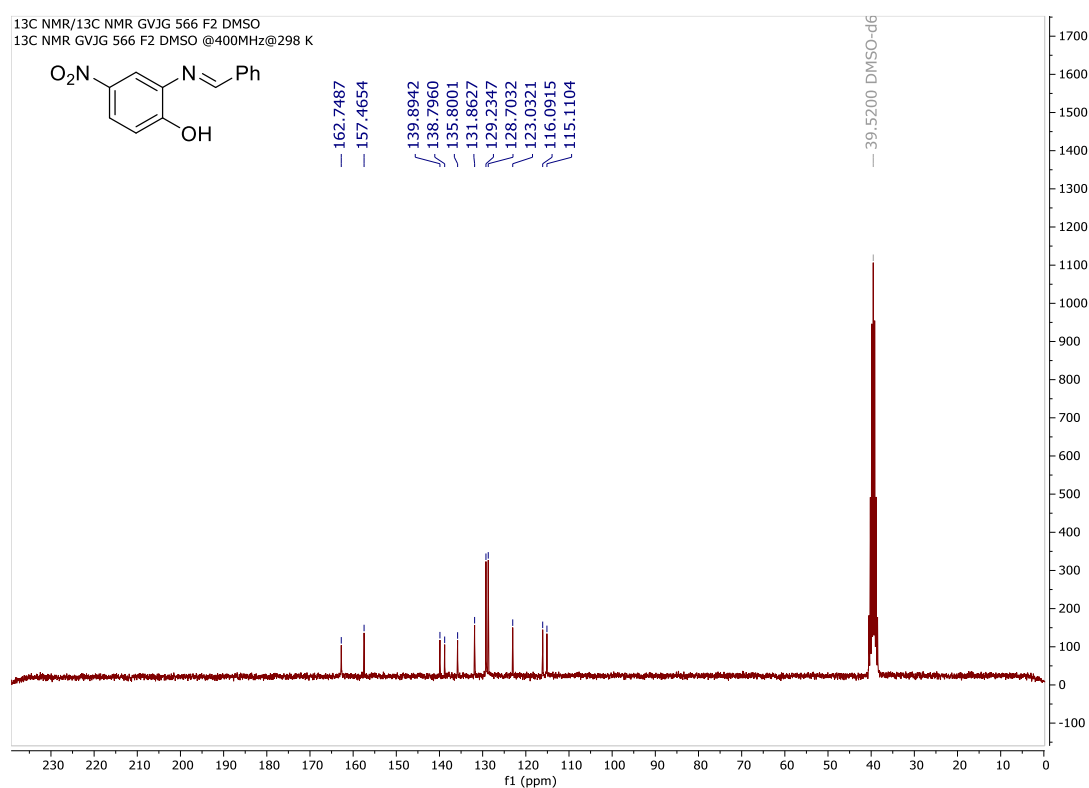
3.40.2 Πορεία Β

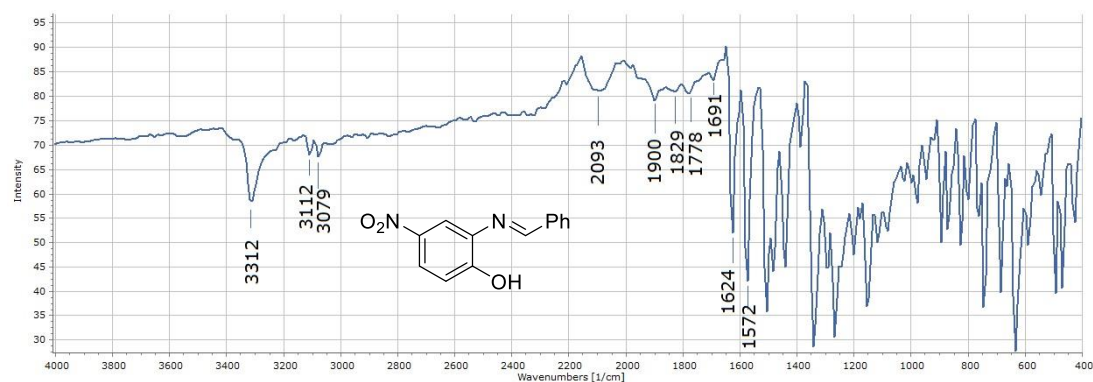
Σε αναδευόμενο διάλυμα 4-(νιτρο, μεθυλο ή μεθοξυ)-2-αμινοφαινόλων **351a-c** (2.75 mmol) σε άνυδρη MeOH (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε η βενζαλδεΰδη **350a** (2.75 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αφέθηκε να αναδεύεται για 24 ώρες, κατά τη διάρκεια των οποίων το TLC έδειξε πλήρη κατανάλωση των αρχικών υλικών. Ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση και το στερεό που απέμεινε καθαρίστηκε είτε με ανακρυστάλλωση από κατάλληλο διαλύτη είτε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης, ώστε να ληφθεί το αντίστοιχο προϊόν ιμίνης **352a-c**.

(E)-2-(βενζυλιδενοαμινο)-4-νιτροφαινόλη 352a: κίτρινο άμορφο στερεό (96%, 0.64 g), ανακρυσταλλωμένο από EtOH, Σ.τ.= 192–194 °C (βλ. βιβλιογραφία^[258], Σ.τ.= 193-194 °C), R_f = 0.32 (10% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 3H), 7.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.75, 157.47, 139.89, 138.80, 135.80, 131.86, 129.23 (2C), 128.70 (2C), 123.03, 116.09, 115.11; (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[237]), IR (στερεό): 3312, 3112, 3079, 2093, 1900, 1829, 1778, 1691, 1624, 1572 cm⁻¹.

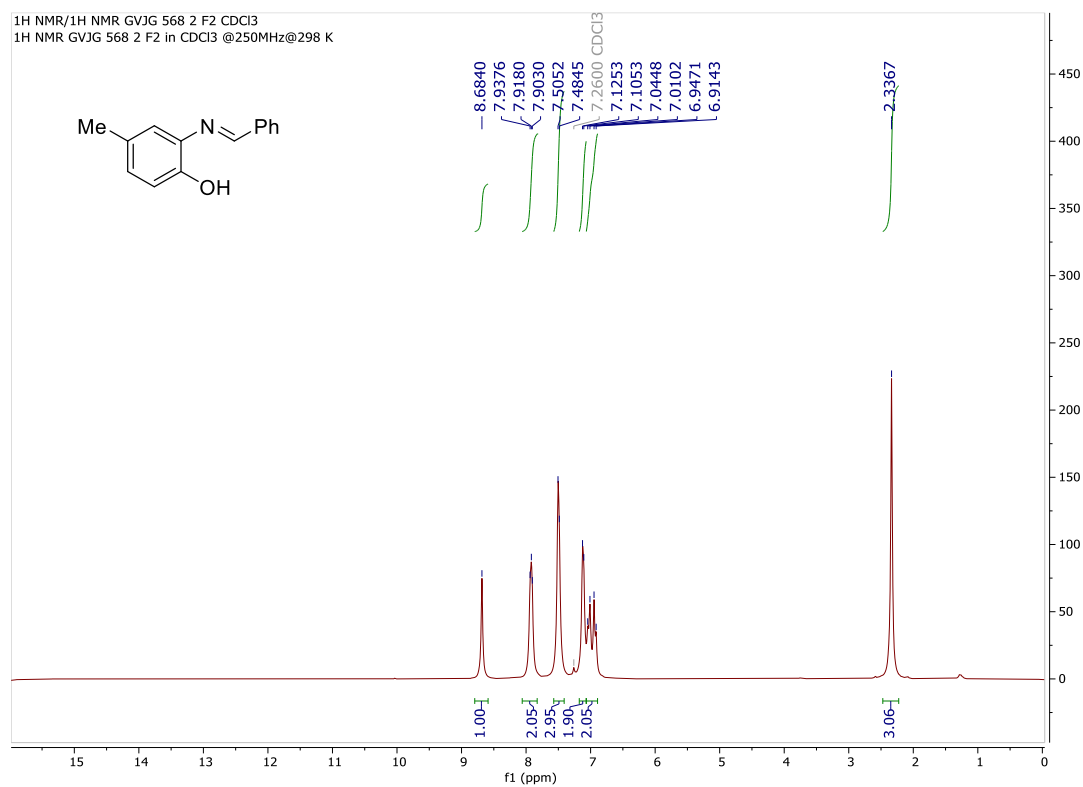
(E)-2-(βενζυλιδενοαμινο)-4-μεθυλοφαινόλη 352b: κίτρινο άμορφο στερεό (94%, 0.54 g), ανακρυσταλλωμένο από EtOH, , Σ.τ.= 87–89 °C (βλ. βιβλιογραφία^[259] α), R_f = 0.35 (10% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.06 – 6.86 (m, 2H), 2.34 (s, 3H) (τα δεδομένα ¹H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[260]), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 156.85, 150.26, 136.08, 135.21, 131.68, 129.62, 129.43, 128.97 (2C), 128.88 (2C), 116.43, 114.80, 20.92, IR (στερεό): 3342, 3071, 3015, 2913, 2855, 2318, 2104, 1817, 1685, 1619 cm⁻¹.

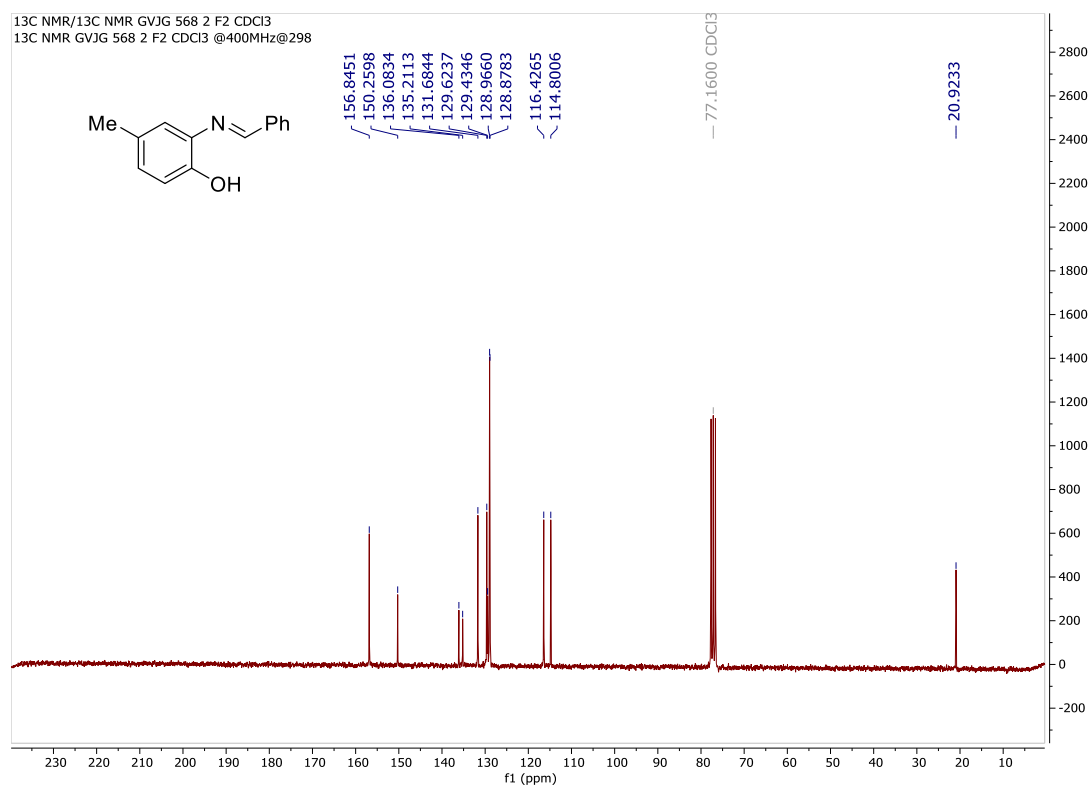
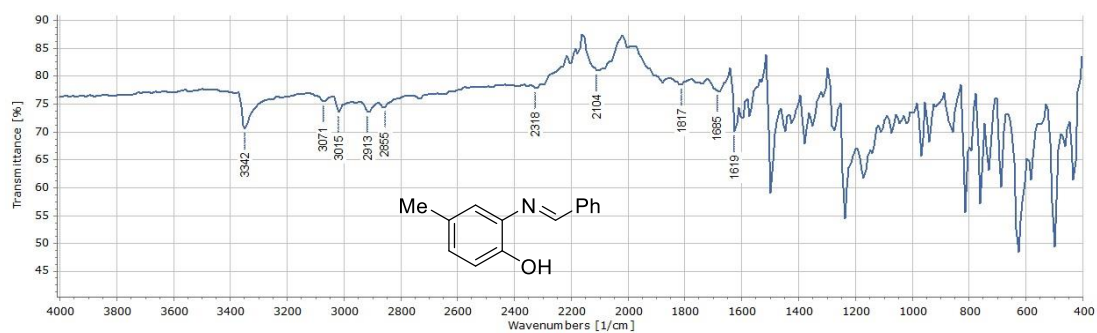
(E)-2-(Βενζυλιδενοαμινο)-4-μεθοξυφαινόλη 352c: Μη απομονώσιμη ένωση λόγω υδρόλυσης.

Εικόνα 208. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **352a**.Εικόνα 209. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) της ένωσης **352a**.



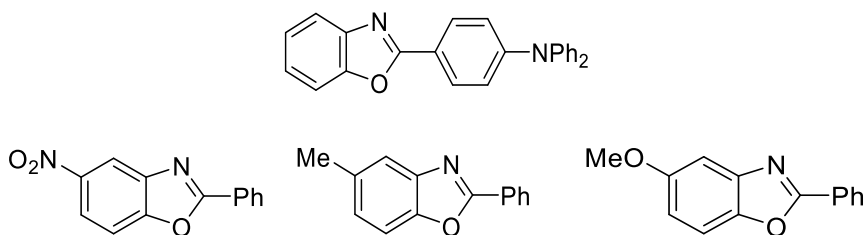
Εικόνα 210. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 352a.

Εικόνα 211. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) της ένωσης 352b.

Εικόνα 212. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης 352b.

Εικόνα 213. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 352b.

3.41 Γενική διαδικασία για τη σύνθεση 2-αρυλο(ετεροαρυλο)βενζο[*d*]οξαζολίων (348k, 353a, 353b, 353c):



Σε αναδευόμενο διάλυμα του κατάλληλου φαινολικού αζωμεθινίου (**347k**, **352a-c**) (0.75 mmol) σε άνυδρο DCM (4 mL) σε θερμοκρασία 0 °C, υπό ατμόσφαιρα αζώτου, προστέθηκε σταγόνες διάλυμα PIFA (0.36 g, 0.84 mmol) σε άνυδρο DCM (4 mL) επίσης στους 0 °C. Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά, κατά τη διάρκεια των οποίων η αντίδραση ολοκληρώθηκε (TLC). Στη συνέχεια προστέθηκε αργά υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 2% (15 mL) στο αναδευόμενο μίγμα ώστε να προκύψει ελαφρώς βασική υδατική στοιβάδα. Η υδατική στοιβάδα διαχωρίστηκε και εκχυλίστηκε με DCM (3 × 5 mL), οι συνδυασμένες οργανικές φάσεις ξηράνθηκαν (Na₂SO₄), διηθήθηκαν και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Ο καθαρισμός του ακατέργαστου μίγματος πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης ή με ανακρυστάλλωση από κατάλληλο διαλύτη, αποδίδοντας το αντίστοιχο προϊόν.

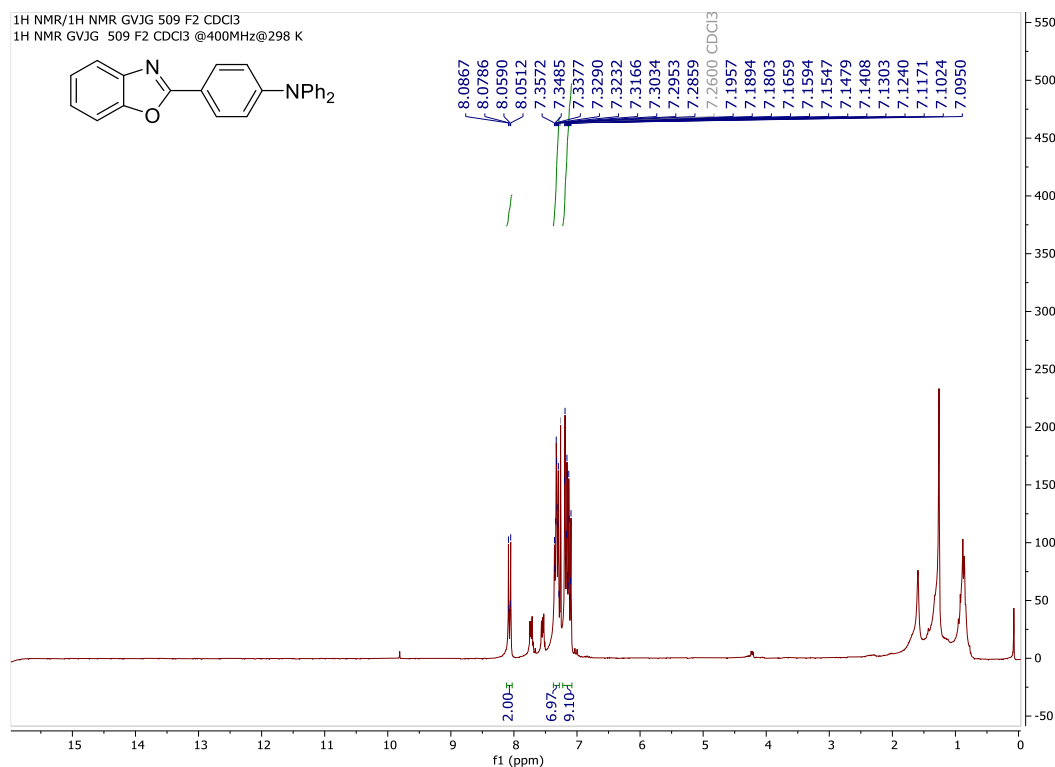
4-(Βενζο[*d*]οξαζολ-2-υλο)-*N,N*-διφαινυλανιλίνη 348k. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc/εξάνιο), κίτρινο έλαιο (88%, 0.239 g), *R_f* = 0.68 (25% EtOAc/εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.38–7.27 (m, 7H), 7.22–7.06 (m, 9H); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 163.41, 151.04, 150.82, 146.95 (2C), 142.55, 129.72 (4C), 128.87 (2C), 125.82 (4C), 124.65, 124.53, 124.42 (2C), 121.32 (2C), 119.70, 119.61, 110.48, IR (έλαιο): 3038, 2921, 2855, 2104, 1929, 1727, 1586, 1487 cm⁻¹, HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ υπολογ. για C₂₅H₁₉N₂O⁺: 363.1492, βρέθηκε: 363.1491.

5-Νιτρο-2-φαινυλοβενζο[*d*]οξαζόλιο 353a. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (20% EtOAc/εξάνιο), καφέ άμορφο στερεό (75%, 0.14 g), Σ.τ.= 168–170 °C (βλ. βιβλιογραφία^[261], Σ.τ.= 169-170 °C), *R_f* = 0.4 (25% EtOAc/εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.39–8.18 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.65–7.50 (m, 3H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 166.15, 154.45, 145.61, 142.74, 132.76, 129.30 (2C), 128.20 (2C), 126.14, 121.28, 116.44, 110.86 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως

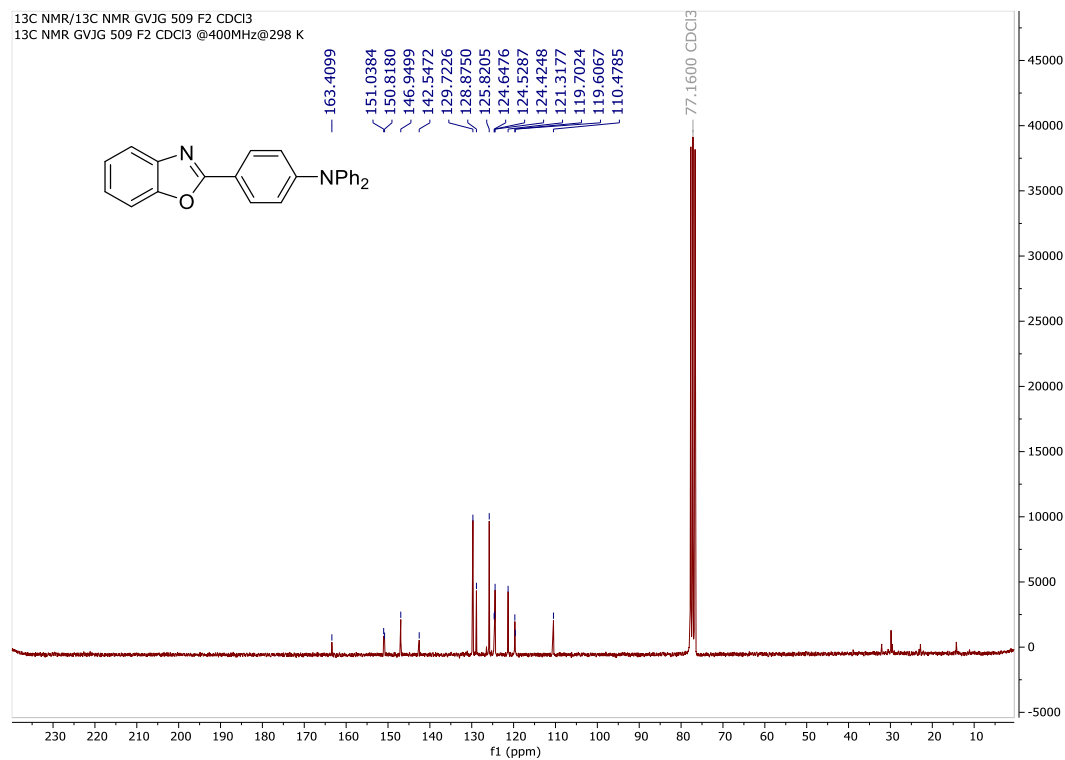
δημοσιευθεί^[262]), IR (στερεό): 3101, 3071, 3038, 2918, 2117, 2087, 1990, 1912, 1782, 1740, 1610, 1523 cm^{-1} .

5-Μεθυλο-2-φαινυλοβενζο[d]οξαζόλιο 353b. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc/εξάνιο), λευκό άμορφο στερεό (82%, 0.13 g), Σ.τ.= 94–96 °C (βλ. βιβλιογραφία^[263], Σ.τ.= 95–96 °C), R_f = 0.56 (20% EtOAc/εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.30–8.18 (m, 1H), 7.59–7.46 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 163.15, 149.07, 142.41, 134.40, 131.38, 128.90 (2C), 127.60 (2C), 127.42, 126.25, 120.00, 109.97, 21.57 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[263]), IR (στερεό): 3049, 2917, 2863, 2325, 2084, 1735, 1580, 1551 cm^{-1} .

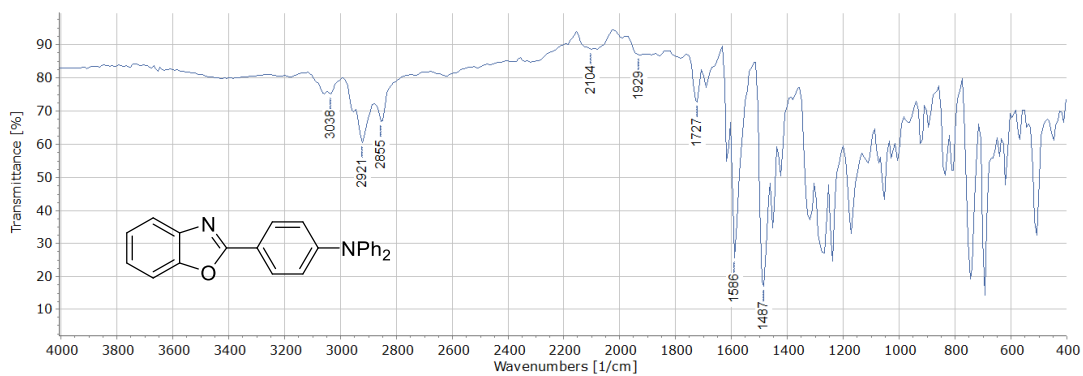
5-Μεθοξυ-2-φαινυλοβενζο[d]οξαζόλιο 353c. Καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc/εξάνιο), λευκό άμορφο στερεό, απόδοση 87%, 0.15 g, Σ.τ.= 77–79 °C (βλ. βιβλιογραφία^[264], Σ.τ.= 78–79 °C), R_f = 0.47 (20% EtOAc/εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.26–8.17 (m, 2H), 7.57–7.48 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 163.95, 157.56, 145.59, 143.11, 131.53, 129.03 (2C), 127.63 (2C), 127.45, 113.85, 110.84, 103.07, 56.08 (τα δεδομένα ^1H NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[264]), IR (στερεό): 3064, 3004, 1926, 2825, 2335, 2123, 1847, 1724, 1603, 1549 cm^{-1} .



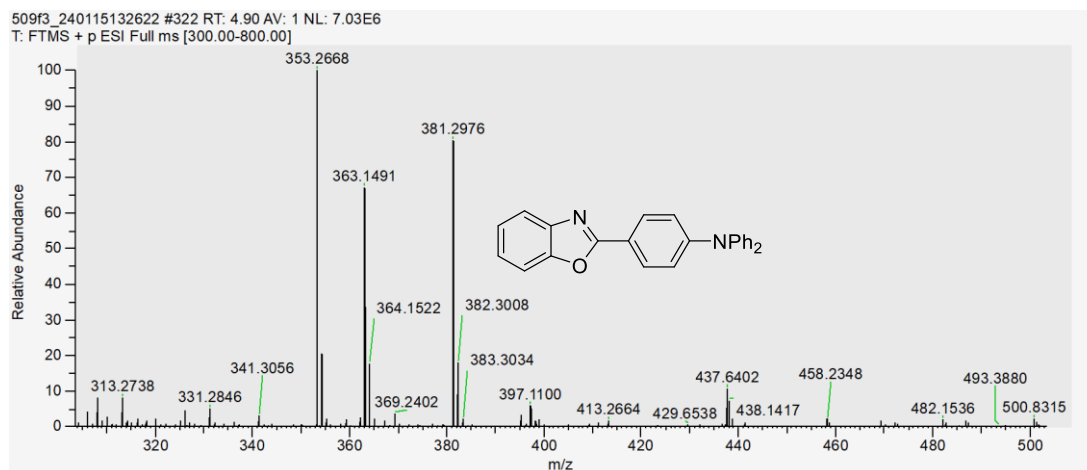
Εικόνα 214. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 348k.



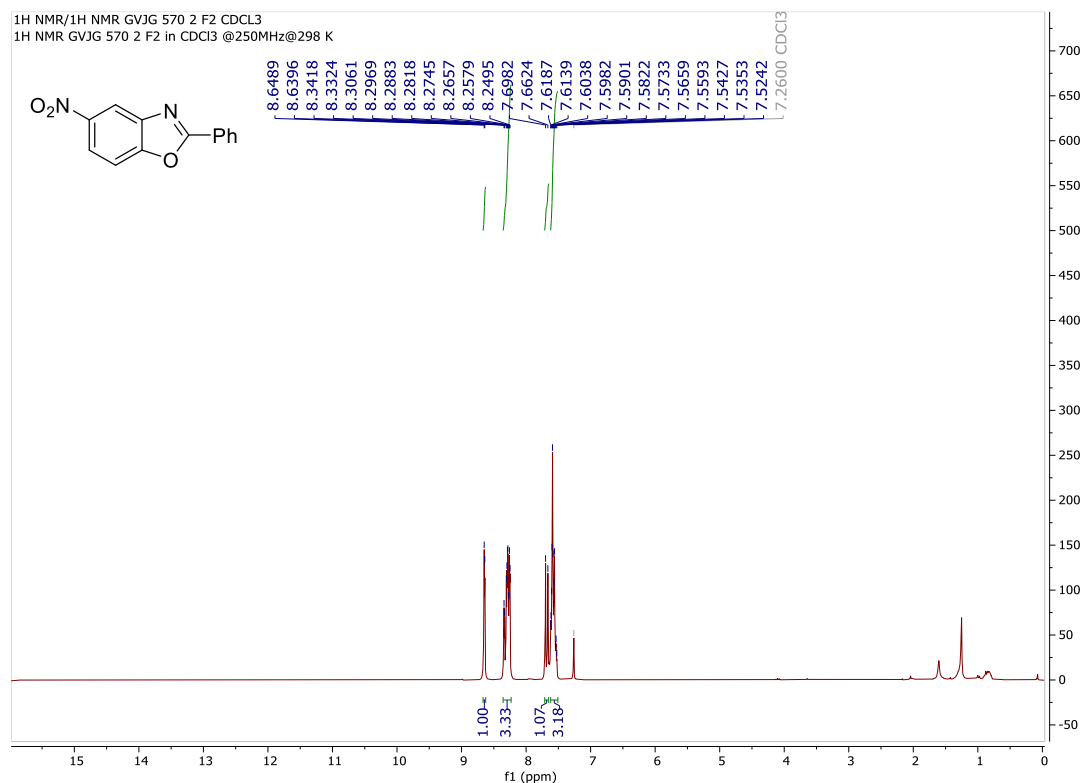
Εικόνα 215. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **348k**.



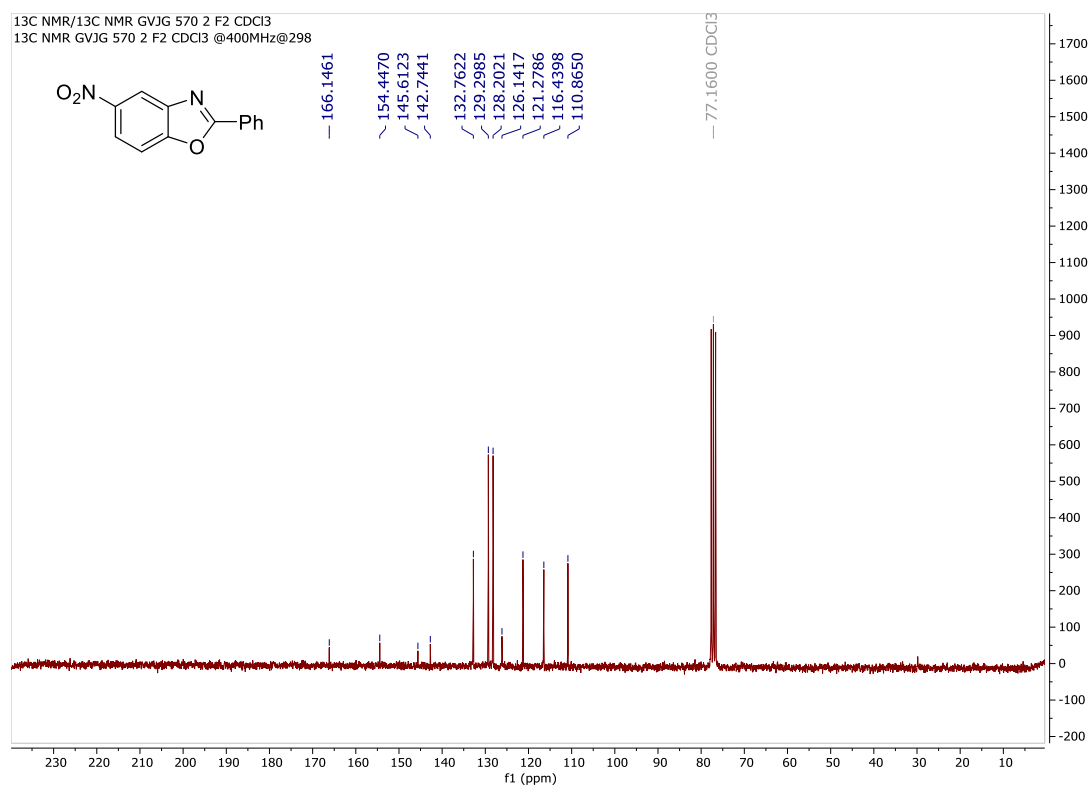
Εικόνα 216. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **348k**.



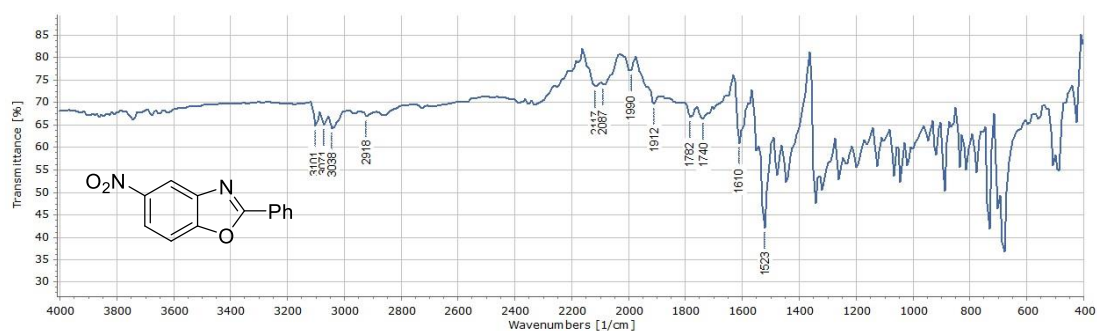
Εικόνα 217. Φάσμα HRMS $[M+H]^+$ της ένωσης **348k** με διαλύτη 0.1% HCO_2H σε $MeOH$.



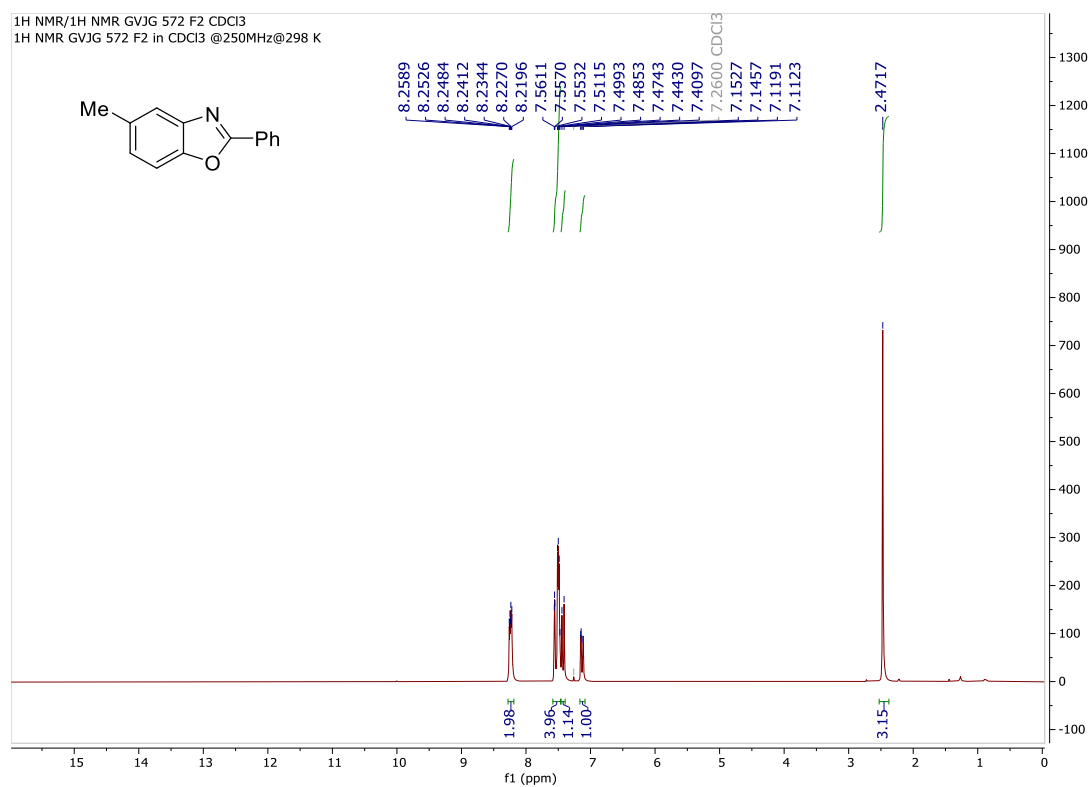
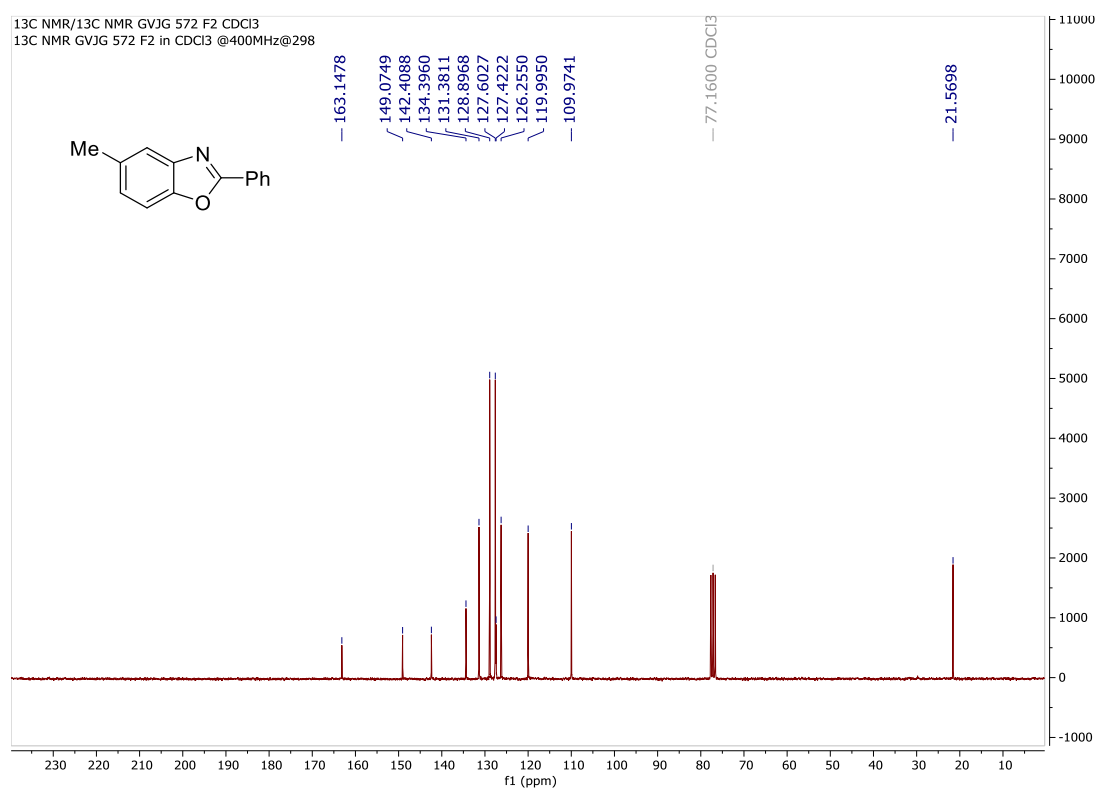
Εικόνα 218. Φάσμα 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) της ένωσης **353a**.

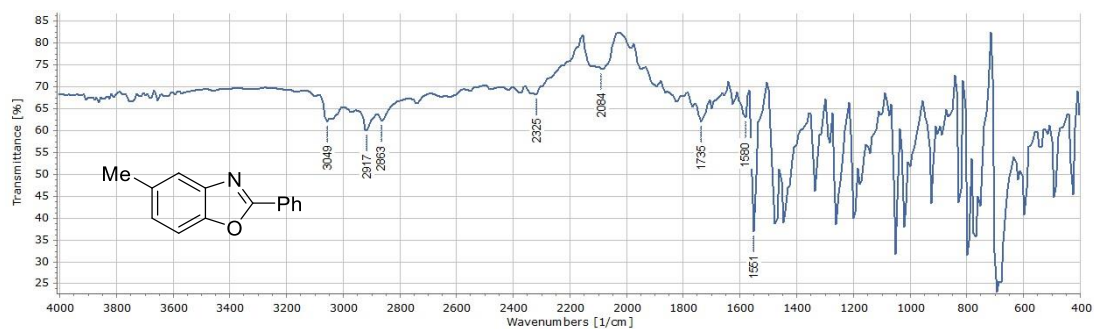
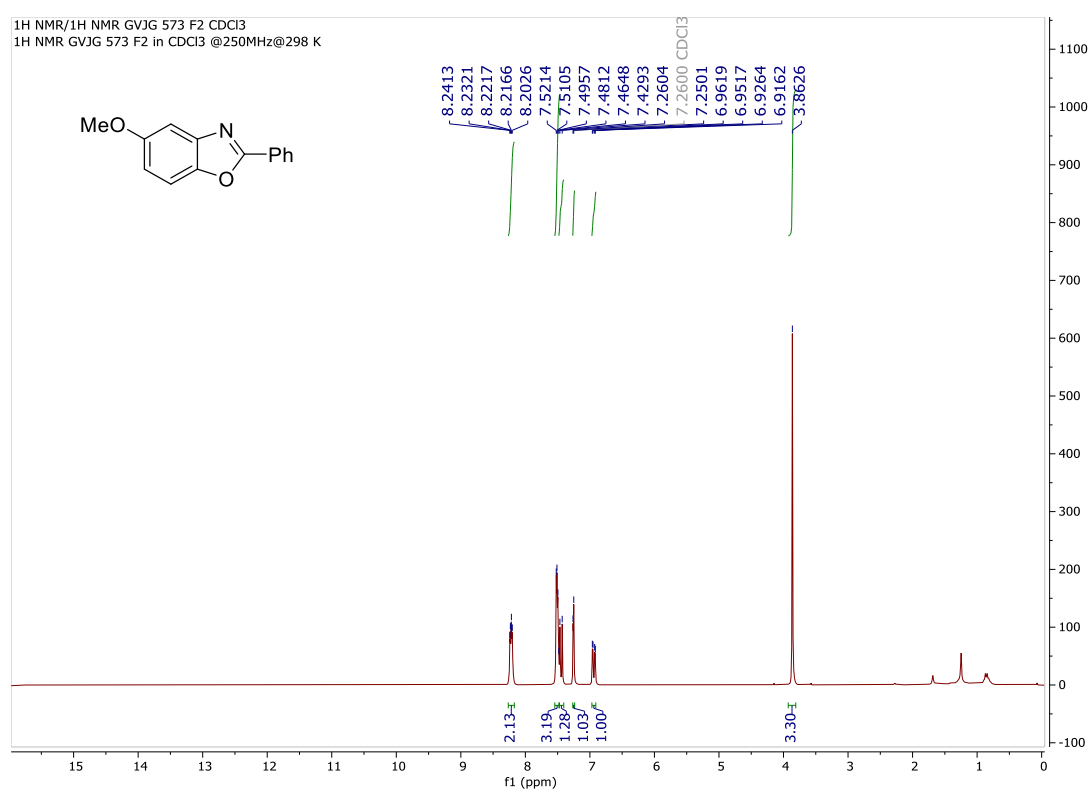


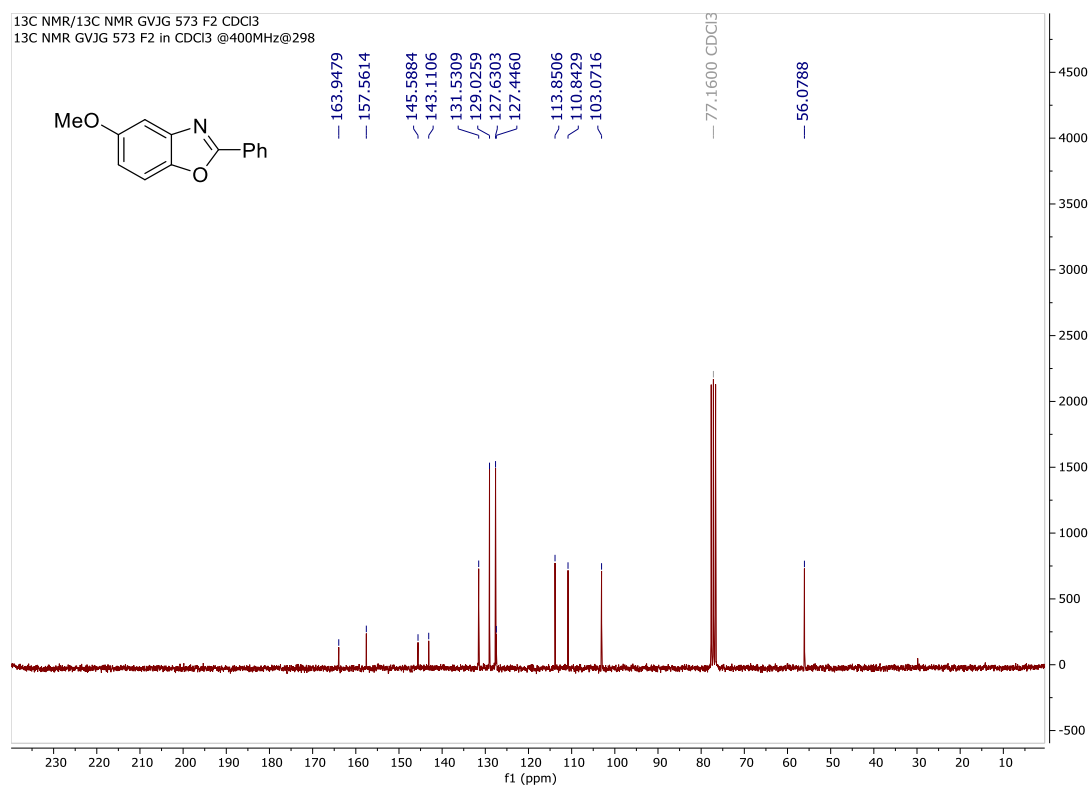
Εικόνα 219. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **353a**.



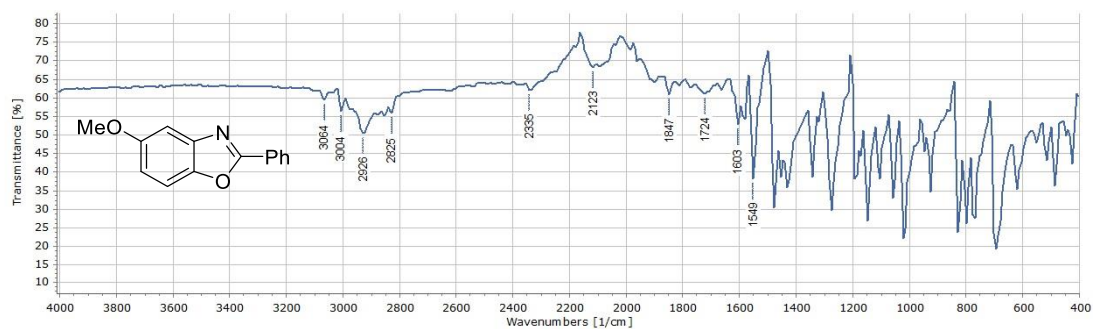
Εικόνα 220. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **353a**.

Εικόνα 221. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) της ένωσης **353b**.Εικόνα 222. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **353b**.

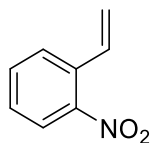
Εικόνα 223. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **353b**.Εικόνα 224. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **353c**.



Εικόνα 225. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **353c**.

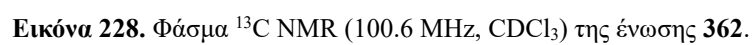


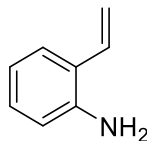
Εικόνα 226. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **353c**.

3.42 Σύνθεση του 1-νιτρο-2-βινυλοβενζολίου 362:

Διάλυμα PPh_3MeBr (12.1 g, 34 mmol, 1.7 ισοδύναμα) σε άνυδρο THF (65 mL) ψύχθηκε στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα N_2 και προστέθηκε τμηματικά $t\text{-BuOK}$ (3.8 g, 34 mmol, 1.7 ισοδύναμα), διατηρώντας τη θερμοκρασία μεταξύ 0 και 5 °C. Το κίτρινο αντιδρών μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και κατόπιν ψύχθηκε εκ νέου στους 0 °C. Στη συνέχεια προστέθηκε τμηματικά 2-νιτροβενζαλδεΰδη (3.0 g, 20 mmol, 1 ισοδύναμο) και το μίγμα αντίδρασης αφέθηκε να αναδεύεται για 15 λεπτά στους 0 °C και για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την παρακολούθηση της πορείας της αντίδρασης με TLC, στην αντίδραση προστέθηκε νερό (150 mL) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×50 mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα ενώθηκαν, εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (5% EtOAc:εξάνιο), δίνοντας την επιθυμητή ένωση (2.6 g, 85%) ως ανοιχτό κίτρινο έλαιο.

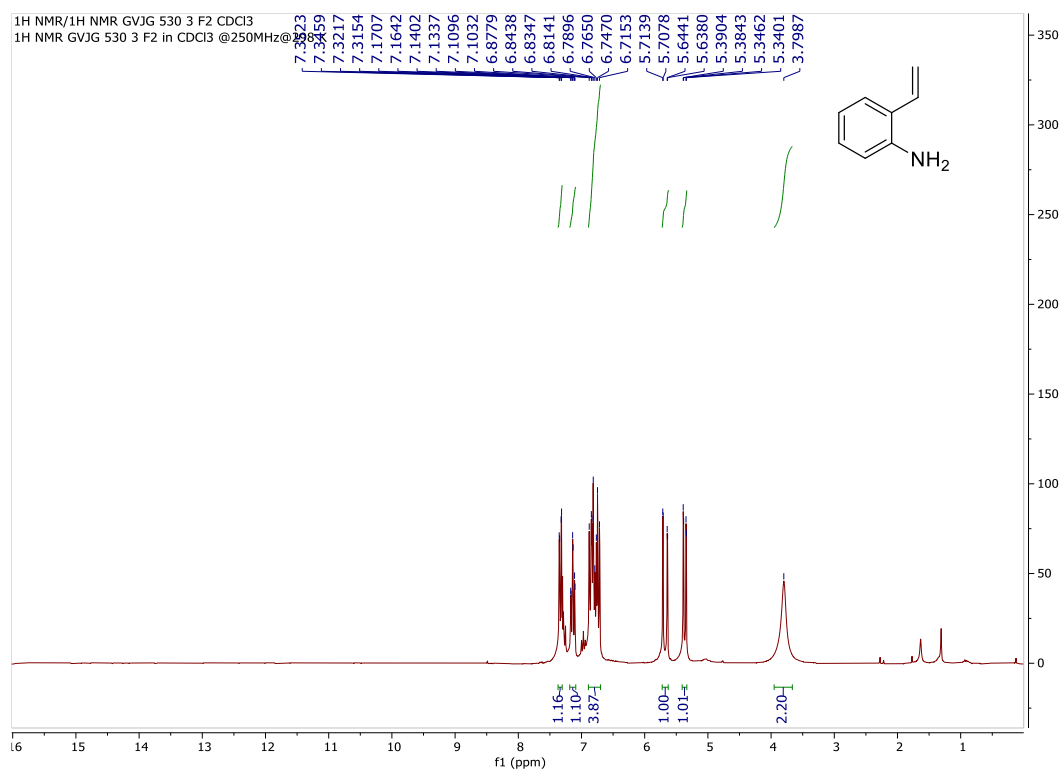
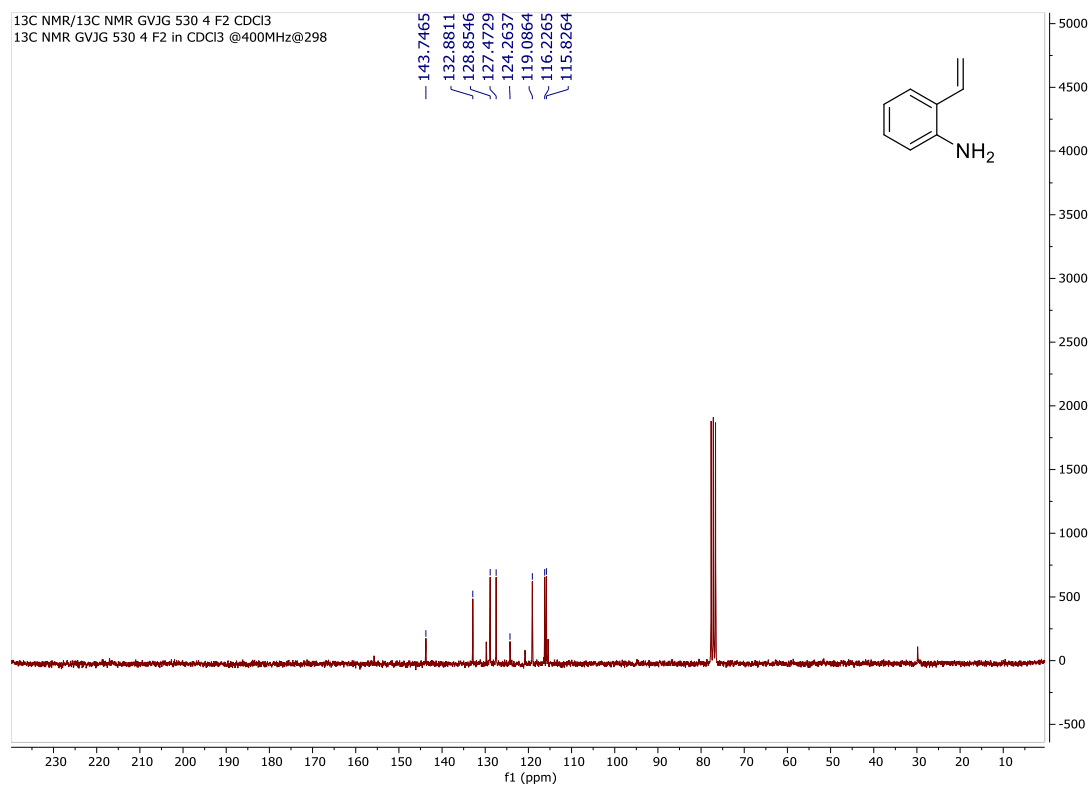
$R_f = 0.31$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.17 (ddd, $J = 17.8, 11.0, 7.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 17.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 11.0, 7.0$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 147.95, 133.40, 133.20, 132.54, 128.57, 128.44, 124.46, 119.03 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[265]).

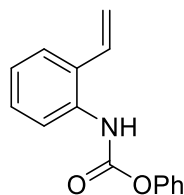


3.43 Σύνθεση της 2-βινυλοανιλίνης 361:

Διάλυμα 1-νιτρο-2-βινυλοβενζολίου **362** (2.5 g, 16.8 mmol, 1 ισοδύναμο) Fe^0 (5.8 g, 103.9 mmol, 6.2 ισοδύναμα) και 12N HCl (2 mL, 20.2 mmol, 1.2 ισοδύναμα) σε EtOH (60 mL) θερμάνθηκε σε αναρροή για 3 ώρες. Μετά την ψύξη του μίγματος αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε τμηματικά Na_2CO_3 έως ότου δεν παρατηρούνταν φυσαλίδες αερίου, το διάλυμα διηθήθηκε μέσω Celite και το EtOH απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Στο προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο προστέθηκε EtOAc (50 mL), το οργανικό διάλυμα εκπλύθηκε με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×20 mL), ξηράνθηκε με άνυδρο Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Το ακατέργαστο έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (5% EtOAc:εξάνιο), δίνοντας την επιθυμητή ένωση (1.5 g, 75%) ως κίτρινο έλαιο.

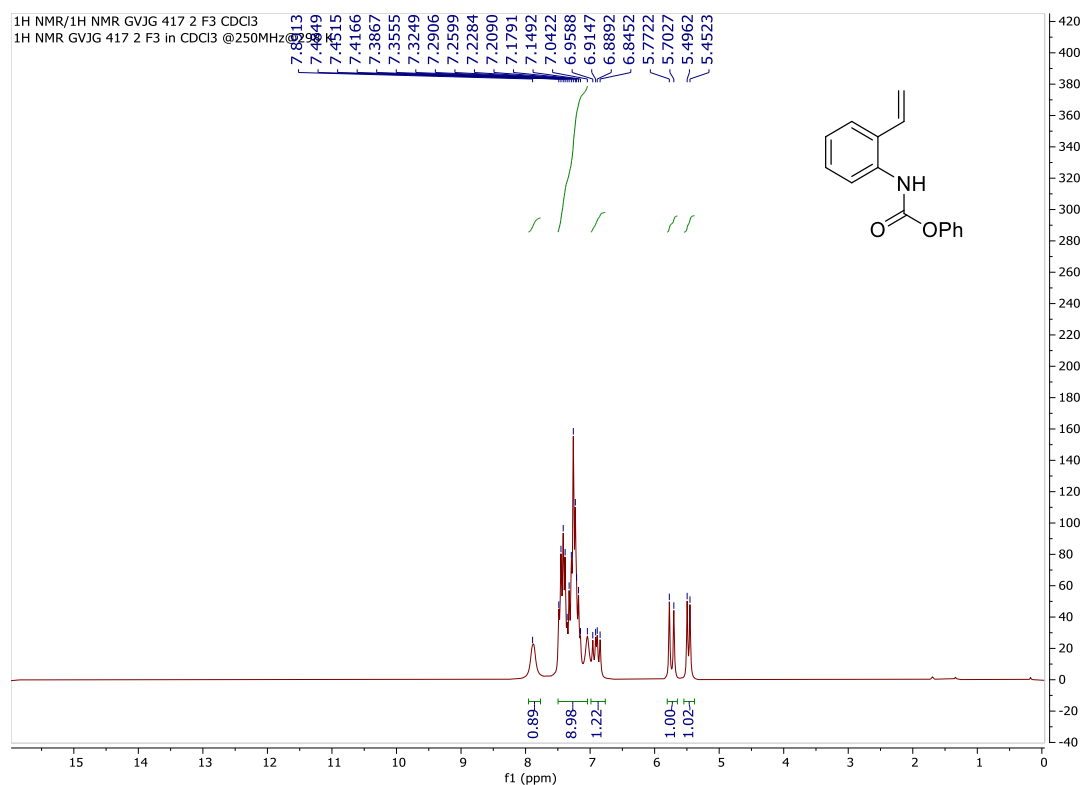
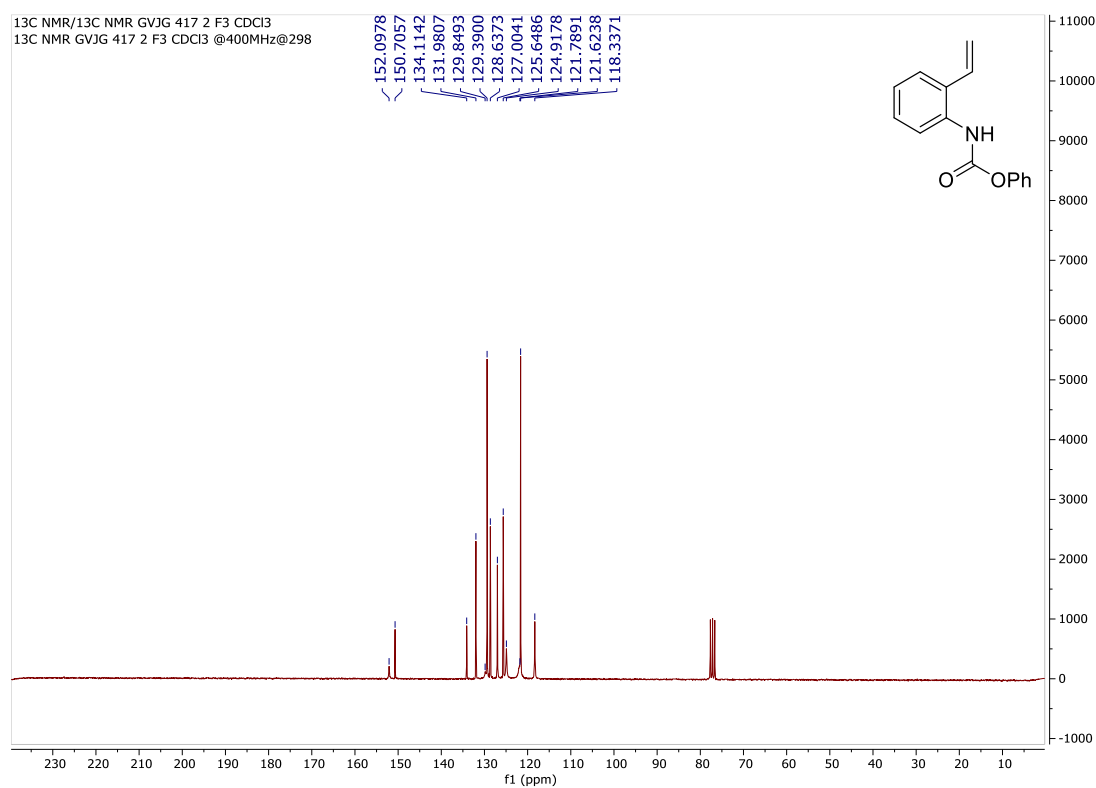
$R_f = 0.3$ (10% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 – 6.64 (m, 4H), 5.68 (dd, $J = 17.4, 1.5$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 11.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 143.75, 132.88, 128.85, 127.47, 124.26, 119.09, 116.23, 115.83 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[243]).

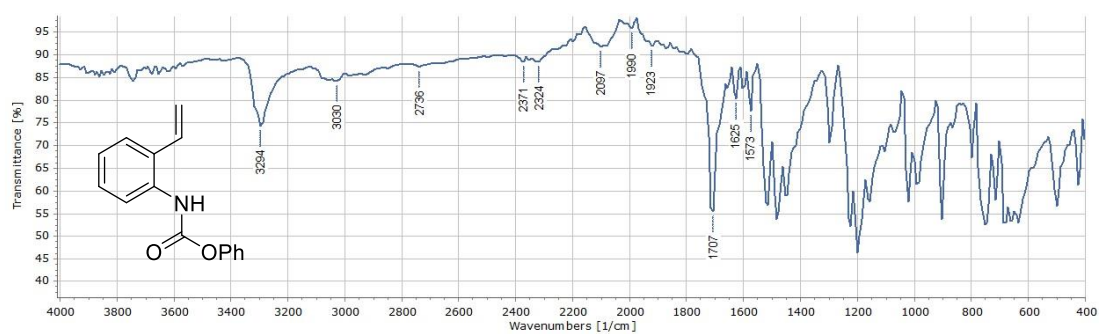
Εικόνα 229. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **361**.Εικόνα 230. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **361**.

3.44 Σύνθεση του (2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 360:

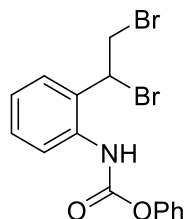
Σε διάλυμα 2-βινυλανιλίνης **361** (300 mg, 2.52 mmol, 1 ισοδύναμο) σε THF (20 mL) στους 0 °C προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα διάλυμα NaHCO₃ (254 mg, 2.64 mmol, 1.05 ισοδύναμο) σε H₂O (10 mL), ακολουθούμενο από σταγόνα-σταγόνα προσθήκη διαλύματος χλωροφορμικού φαινυλίου (330 μL, 2.64 mmol, 1.2 ισοδύναμο). Το μίγμα αντίδρασης αναδεύτηκε στους 0 °C για 10 λεπτά και επιπλέον για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από ανάλυση TLC, η οποία έδειξε πλήρη μετατροπή της αρχικής ένωσης, στην αντίδραση προστέθηκε H₂O (60 mL) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×10 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (591 mg, 98%) ως υπόλευκο άμορφο στερεό.

R_f = 0.64 (25% EtOAc/Hexane), Σ.τ. = 88–90 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.52 – 7.01 (m, 9H), 6.90 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 152.10, 150.71, 134.11, 131.98, 129.85, 129.39, 128.64, 127.00, 125.65, 124.92, 121.79, 121.62, 118.34, IR (στερεό): 3294, 3030, 2736, 2371, 2324, 2097, 1990, 1923, 1707, 1625, 1573 cm⁻¹.

Εικόνα 231. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) της ένωσης **360**.Εικόνα 232. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **360**

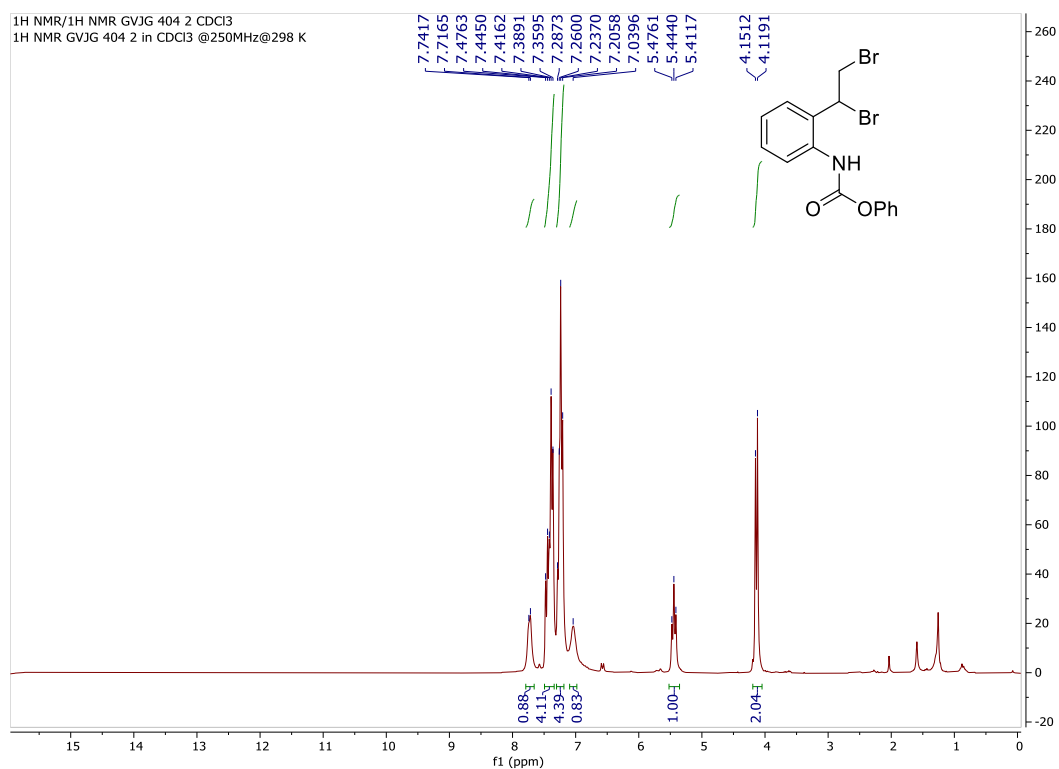
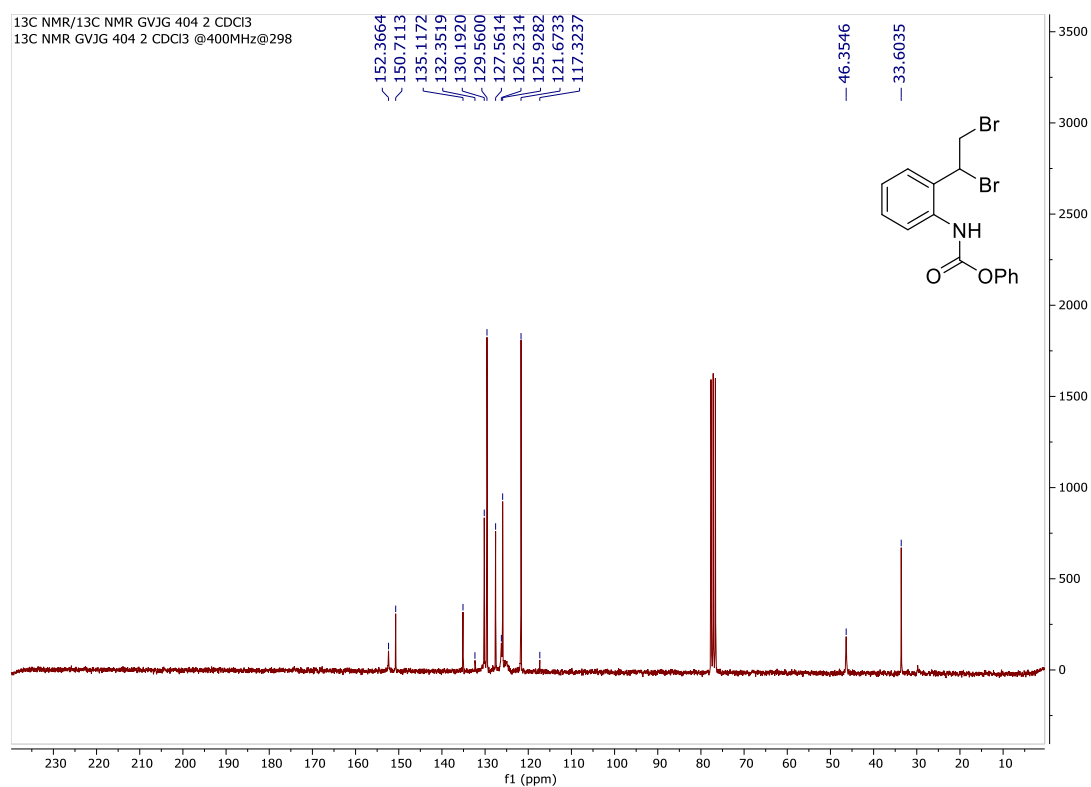


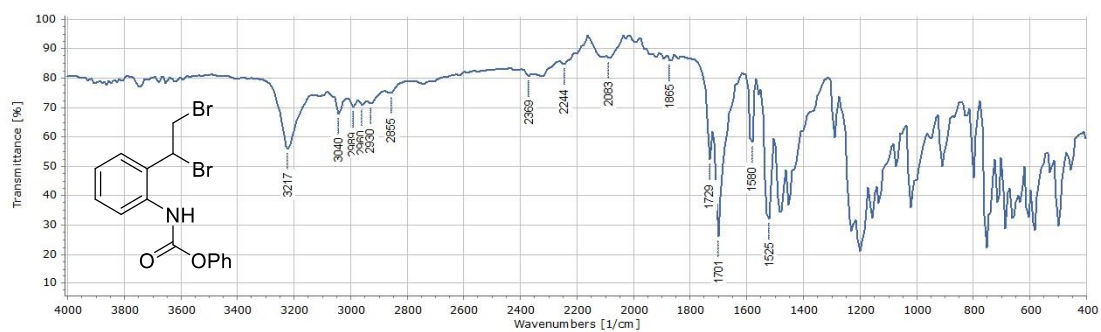
Εικόνα 233. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **360**.

3.45 Σύνθεση του [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο]καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 359:

Διάλυμα καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **360** (500 mg, 2.09 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (20 mL) ψύχθηκε στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα N₂. Διάλυμα Br₂ (130 μL, 2.5 mmol, 1.2 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (10 mL) προστέθηκε αργά σταγόνα-σταγόνα και το μίγμα αντίδρασης αναδεύτηκε για 5 λεπτά στους 0°C και στη συνέχεια για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από ανάλυση TLC, η οποία έδειξε πλήρη μετατροπή της αρχικής ένωσης, το μίγμα εξουδετερώθηκε με κορεσμένο διάλυμα Na₂S₂O₃ (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (3 × 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3 × 20 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (831 mg, 100%) ως λευκό άμορφο στερεό.

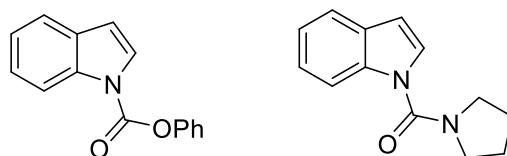
R_f = 0.62 (25% EtOAc/Hexane), Σ.τ. = 133–135 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.17 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.44 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 152.37, 150.71, 135.12, 132.35, 130.19, 129.56, 127.56, 126.23, 125.93, 121.67, 117.32, 46.35, 33.60, IR (στερεό): 3217, 3040, 2989, 2960, 2930, 2855, 2369, 2244, 2083, 1865, 1729, 1701, 1580, 1525 cm⁻¹.

Εικόνα 234. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **359**.Εικόνα 235. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **359**.



Εικόνα 236. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **359**.

3.46 Σύνθεση του 1*H*-ινδολυλο-1-καρβοξυλικού φαινυλεστέρα **364** και της (1*H*-ινδολ-1-υλο)(πυρρολιδιν-1-υλο)μεθανόνης **365**:

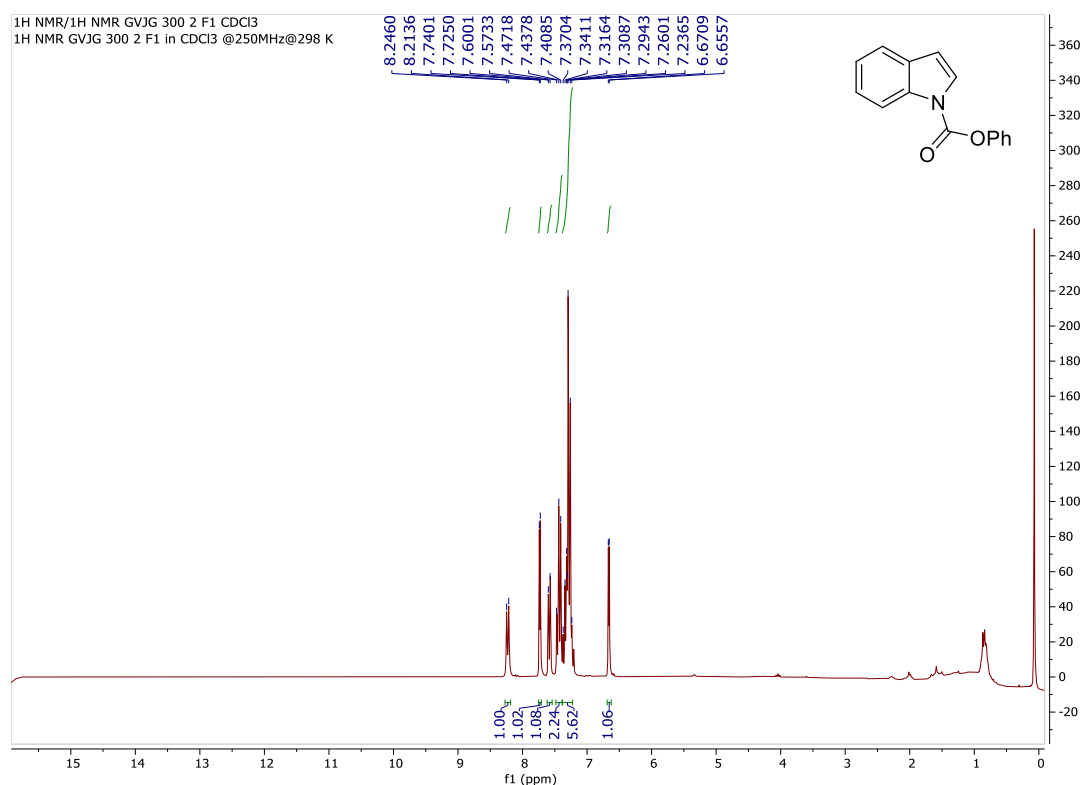


Διάλυμα καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **359** (40 mg, 0.1 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (5 mL) ψύχθηκε στους -84°C υπό ατμόσφαιρα N_2 . Σταγόνα-σταγόνα προστέθηκε TBAF (1 M σε THF· 0.2/0.4/0.6 mL, 0.2/0.4/0.6 mmol, 2/4/6 ισοδ.) και στη συνέχεια πυρρολιδίνη (13 μL , 0.15 mmol, 1.5 ισοδ.). Το μίγμα αντίδρασης αναδεύτηκε στους -84°C για 30 λεπτά, αφέθηκε να έρθει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και η ανάδευση συνεχίστηκε για 1 ώρα. Μετά από ανάλυση TLC, η οποία έδειξε πλήρη μετατροπή της αρχικής ένωσης, στην αντίδραση προστέθηκε H_2O (25 mL) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει τον 1*H*-ινδολ-1-καρβοξυλικό φαινυλεστέρα **364** (9.5/5.4/4.5 mg, 40/23/19%) ως λευκό άμορφο στερεό και την (1*H*-ινδολ-1-υλο)(πυρρολιδιν-1-υλο)μεθανόνη **365** (5.3/7.3/8.2 mg, 25/34/38%) ως λευκό άμορφο στερεό.

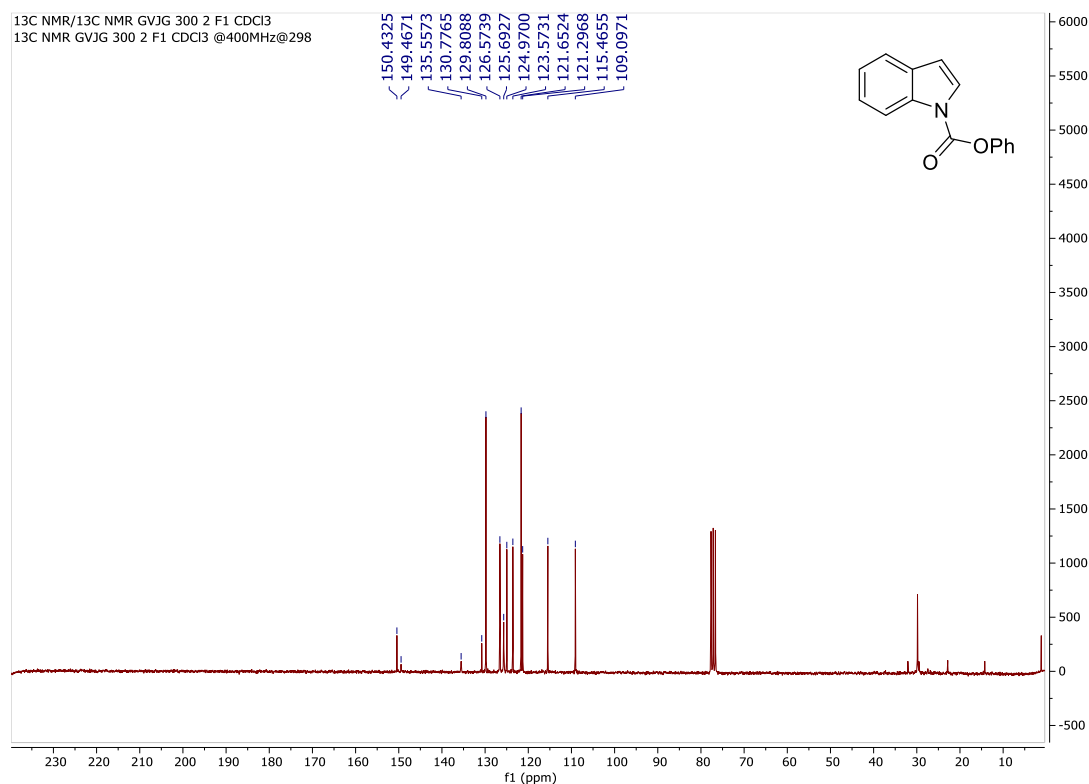
Ένωση 364: Σ.τ.= $81-83^{\circ}\text{C}$ (βλ. βιβλιογραφία^[266], Σ.τ.= $81-83^{\circ}\text{C}$) $R_f = 0.72$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.18 (m, 5H), 6.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 150.43, 149.47, 135.56, 130.78, 129.81, 126.57, 125.69, 124.97, 123.57, 121.65, 121.30, 115.47, 109.10 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[266]).

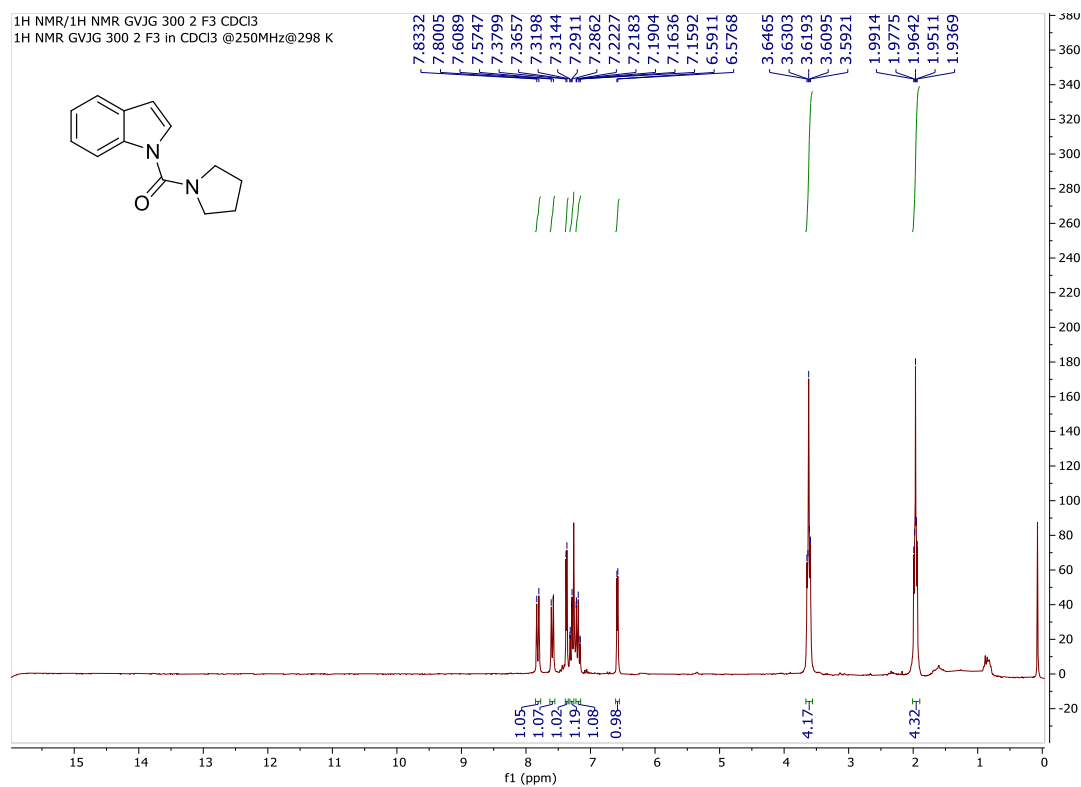
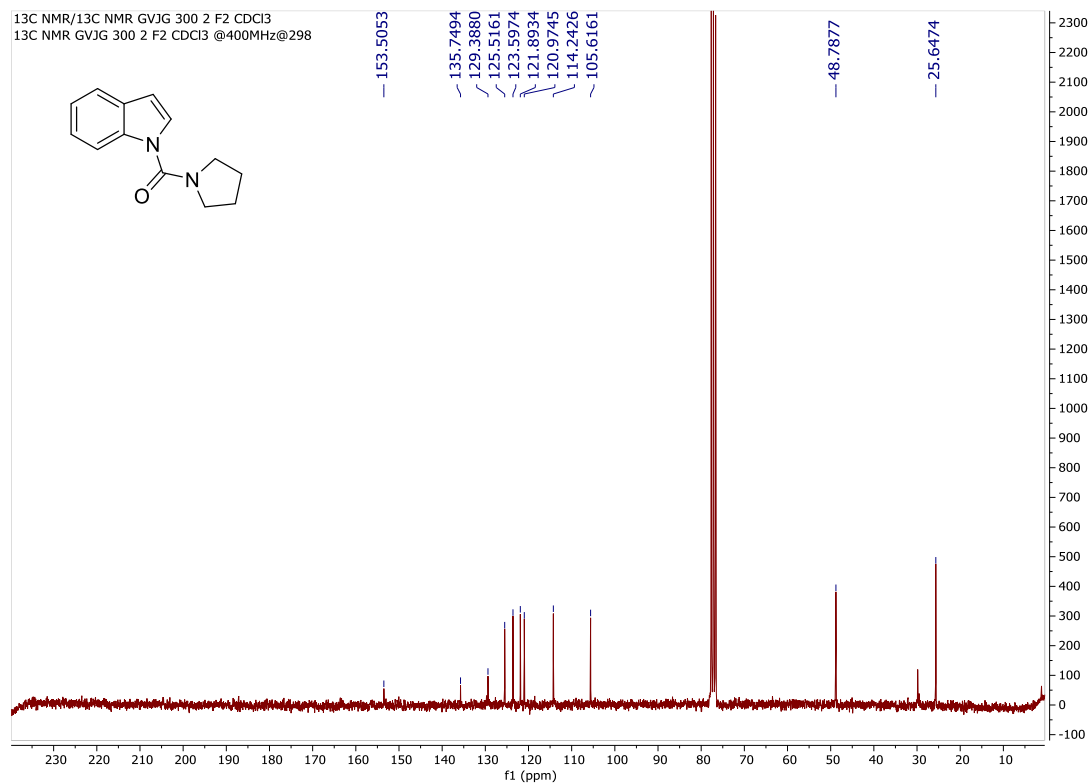
Ένωση 365: Σ.τ.= $90-92^{\circ}\text{C}$ (βλ. βιβλιογραφία^[267], Σ.τ.= $91-93^{\circ}\text{C}$) $R_f = 0.42$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.68 – 3.56

(m, 4H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), ^{13}C NMR 63 MHz, CDCl_3) δ 153.51, 135.75, 129.39, 125.52, 123.60, 121.89, 120.97, 114.24, 105.62, 48.79, 25.65 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[267]).

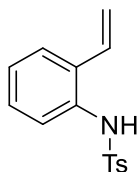


Εικόνα 237. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **364**.



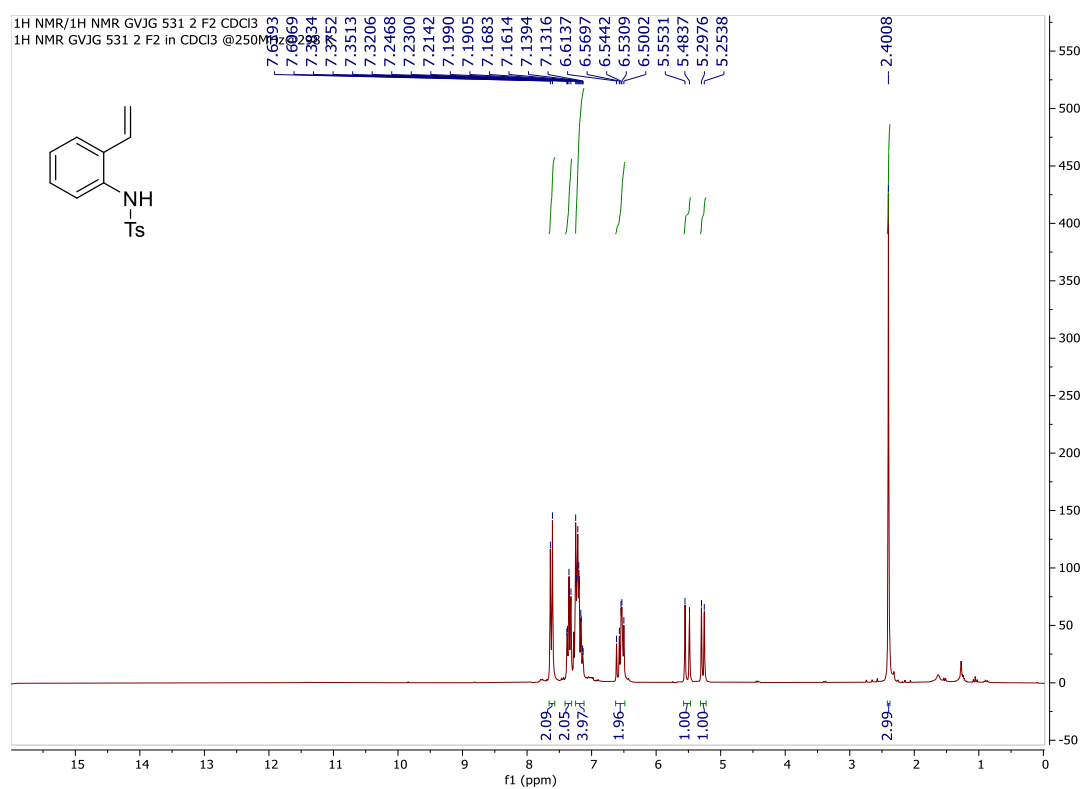
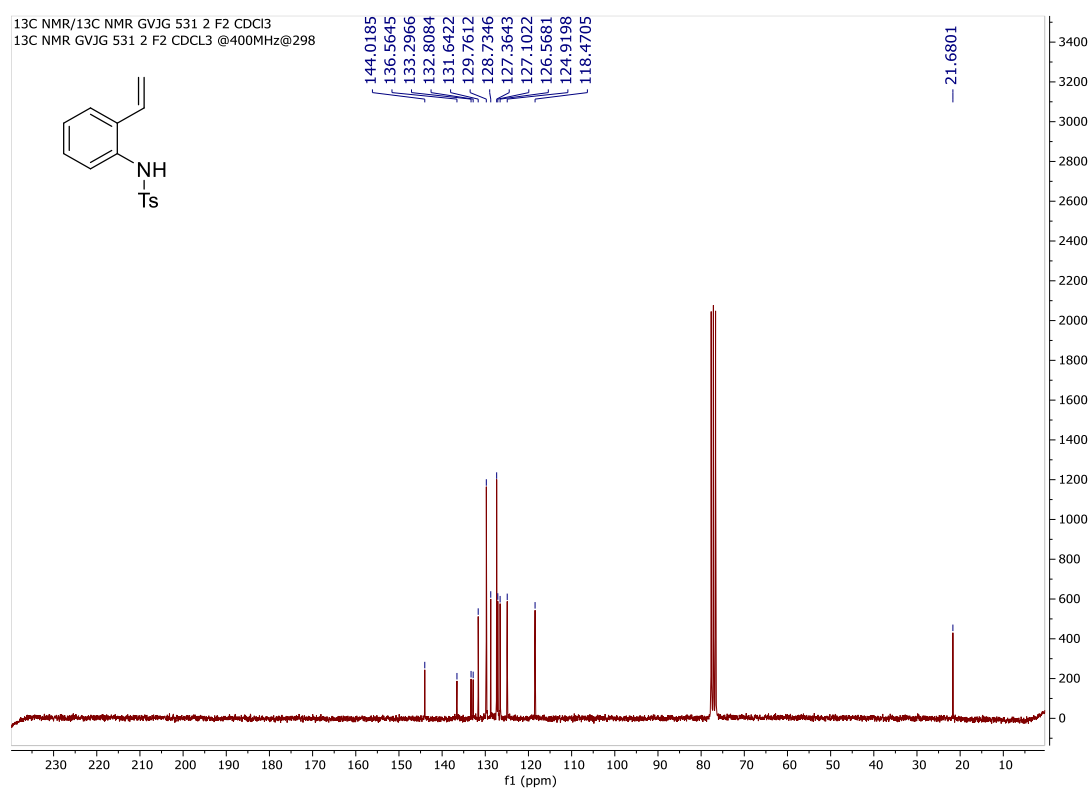
Εικόνα 238. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **364**.**Εικόνα 239.** Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **365**.

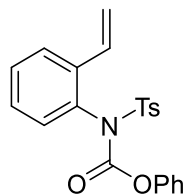
Εικόνα 240. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **365**.

3.47 Σύνθεση του 4-μεθυλο-*N*-(2-βινυλοφαινυλο)βενζοσουλφοναμιδίου 378:

Διάλυμα 2-βινυλανιλίνης **361** (1 g, 8.4 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (100 mL) ψύχθηκε στους 0 °C υπό ατμόσφαιρα N₂. Προστέθηκε άνυδρη πυριδίνη (0.86 mL, 10.9 mmol, 1.3 ισοδ.) και το μίγμα αναδεύτηκε για 10 λεπτά. Στη συνέχεια, το TsCl (1.9 g, 10.8 mmol, 1.2 ισοδ.) προστέθηκε τμηματικά σε διάστημα 30 λεπτά, διατηρώντας τη θερμοκρασία κάτω από 5 °C. Το μίγμα αντίδρασης αναδεύτηκε για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από ανάλυση TLC, η οποία έδειξε πλήρη μετατροπή της αρχικής ένωσης, στην αντίδραση προστέθηκε H₂O (200 mL). Η οργανική φάση διαχωρίστηκε και η υδατική φάση εκχυλίστηκε με DCM (3 × 100 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3 × 50 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (2.06 g, 90%) ως λευκό άμορφο στερεό.

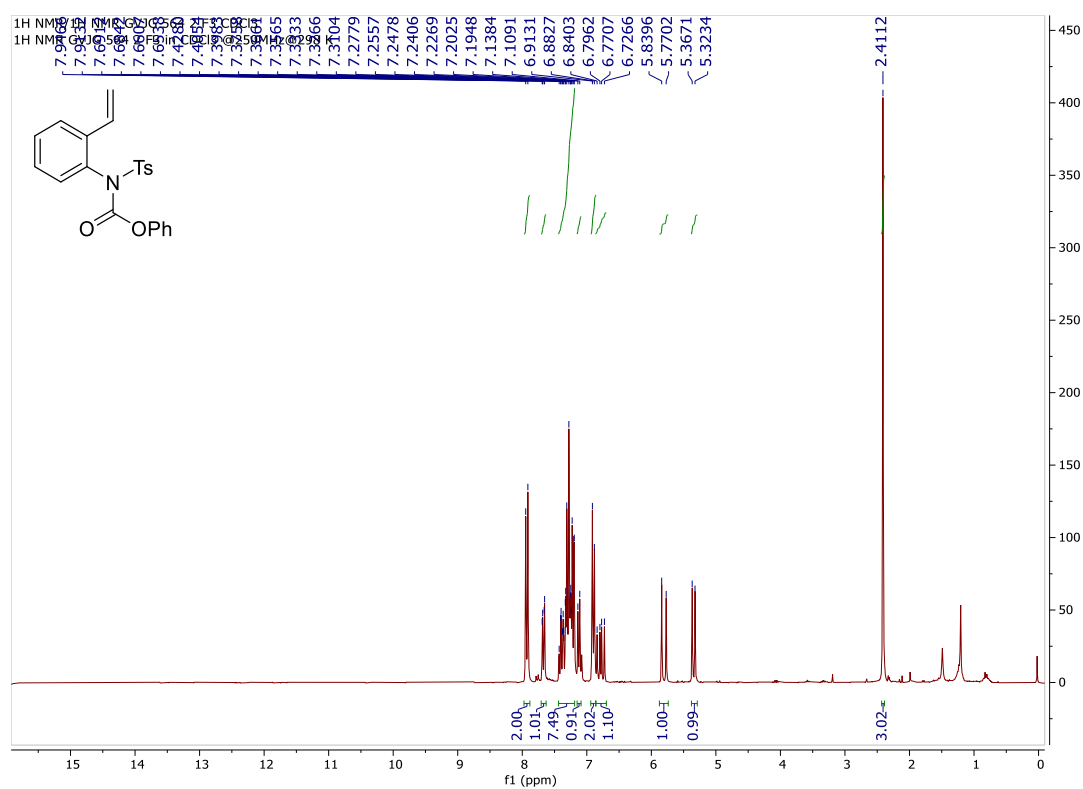
Σ.τ.= 120-122 °C (βλ. βιβλιογραφία^[268], Σ.τ.= 122-123 °C), *R*_f= 0.39 (25% EtOAc:εξάνιο), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.12 (m, 4H), 6.65 – 6.46 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 144.02, 136.56, 133.30, 132.81, 131.64, 129.76, 128.73, 127.36, 127.10, 126.57, 124.92, 118.47, 21.68 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[268]).

Εικόνα 241. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **378**.Εικόνα 242. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **378**.

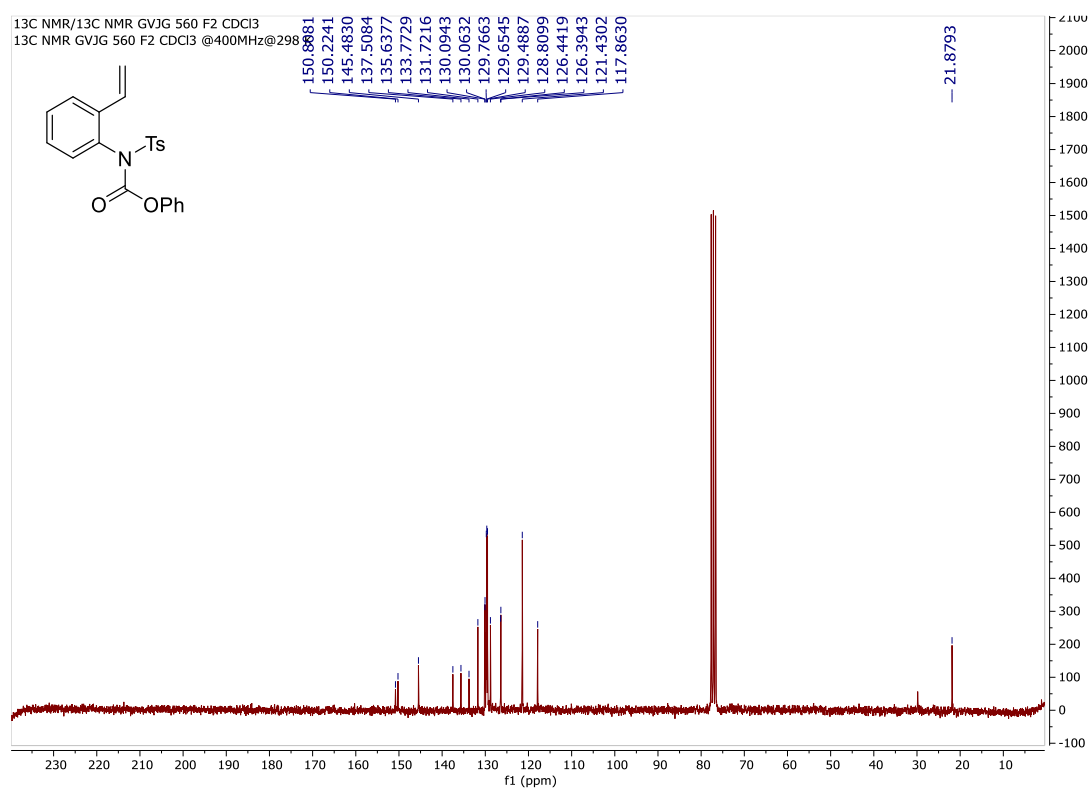
3.48 Σύνθεση του τοσυλο(2-βινυλοφαινυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα 377:

Σε διάλυμα 4-μεθυλο-*N*-(2-βινυλοφαινυλο)βενζοσουλφοναμιδίου **378** (1.5 g, 5.5 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (100 mL) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα N₂, προστέθηκε DMAP (0.8 g, 6.6 mmol, 1.2 ισοδύναμα), ακολουθούμενο από άνυδρο Et₃N (1.5 mL, 11 mmol, 2 ισοδύναμα) και κατόπιν σταγόνα-σταγόνα διάλυμα χλωροφορμικού φαινυλεστέρα (1 mL, 8.2 mmol, 1.5 ισοδύναμα). Το μίγμα αντίδρασης θερμάνθηκε σε αναρροή και αναδεύτηκε για 18 ώρες. Μετά από ανάλυση TLC, η οποία έδειξε πλήρη μετατροπή του εκκινητή, η αντίδραση εξουδετερώθηκε με H₂O (300 mL) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×100 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με 1N HCl (2×50 mL), κατόπιν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×50 mL), ξηράθηκαν με Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό κενό. Το προκύπτον σκούρο καφέ έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc:εξάνιο) για να δώσει την επιθυμητή ένωση (1.8 g, 83%) ως υπόλευκο άμορφο στερεό.

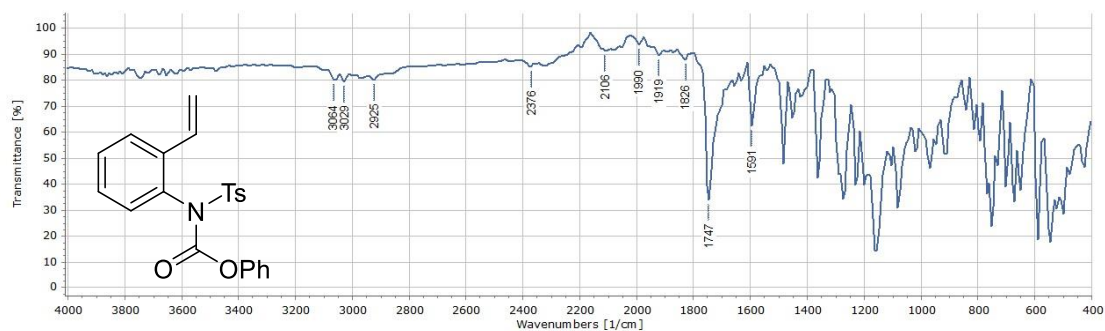
R_f = 0.46 (25% EtOAc/Hexane), Σ.τ. = 98–100 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.17 (m, 7H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 150.81, 150.22, 145.48, 137.51, 135.64, 133.77, 131.72, 130.09, 130.06, 129.77, 129.65, 129.49, 128.81, 126.44, 126.39, 121.43, 117.86, 21.88, IR (στερεό): 3064, 3029, 2925, 2376, 2106, 1990, 1919, 1826, 1747, 1591 cm⁻¹.



Εικόνα 243. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) της ένωσης **377**.

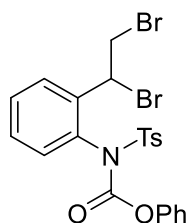


Εικόνα 244. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **377**.



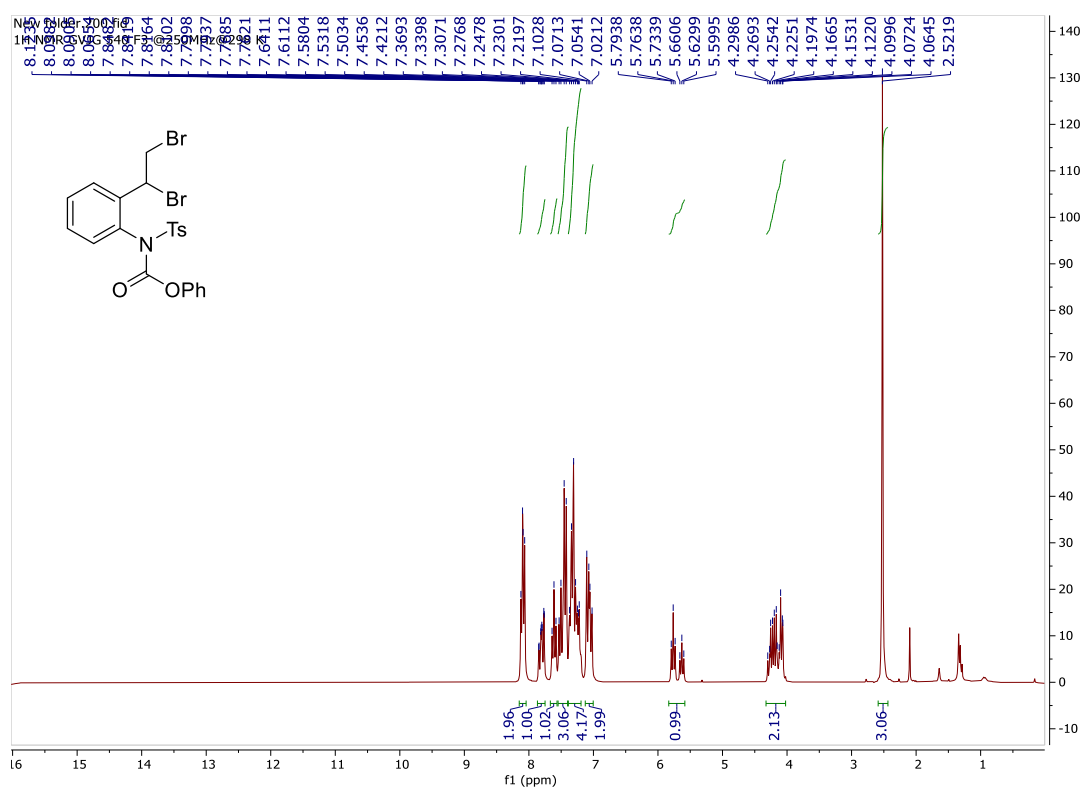
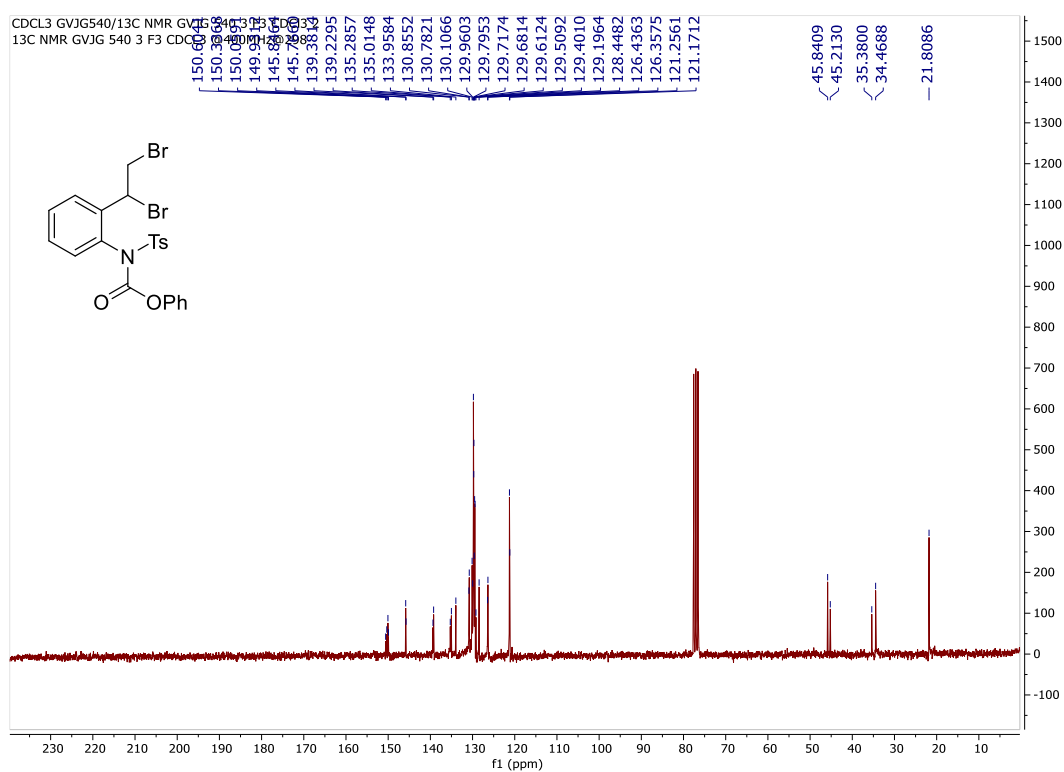
Εικόνα 245. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **377**.

3.49 Σύνθεση του [2-(1,2-διβρωμοαιθυλο)φαινυλο](τοσυλο)καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376**:

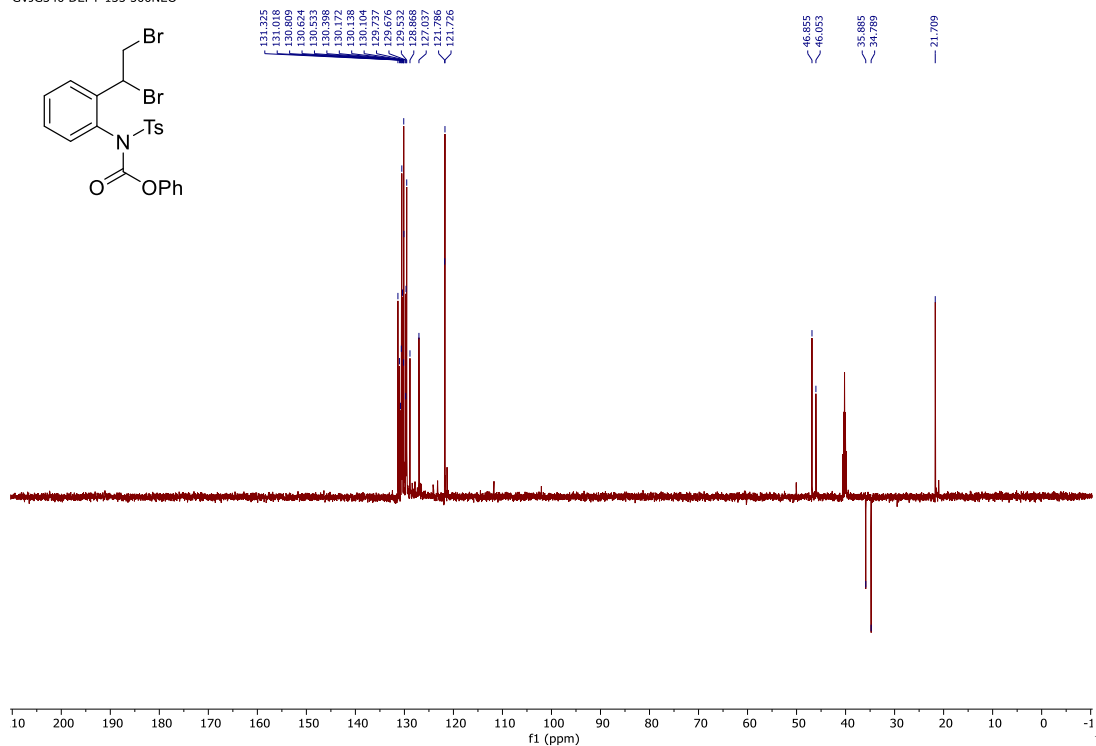
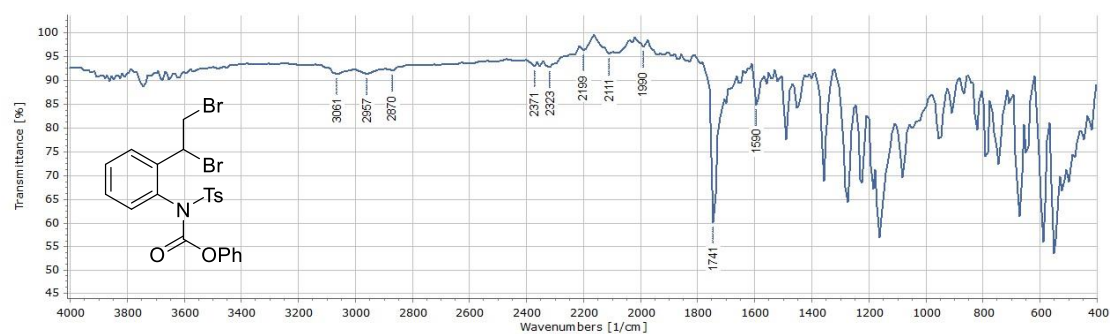


Η πειραματική διαδικασία για τον καρβαμιδικό φαινυλεστέρα **359** χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο. Ο καρβαμιδικός φαινυλεστέρας **377** (1.5 g, 3.8 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (60 mL) αντέδρασε με διάλυμα Br₂ (230 μL, 4.6 mmol, 1.2 ισοδύναμο) σε άνυδρο DCM (20 mL). Η χρωματογραφία στήλης μέτρησης πίεσης (5% EtOAc/εξάνιο) έδωσε την επιθυμητή ένωση (2.1 g, 100%) ως λευκό κολλώδες στερεό.

R_f = 0.43 (25% EtOAc/Hexane), ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.17 – 8.01 (m, 2H), 7.88 – 7.74 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.39 – 7.20 (m, 4H), 7.06 (dd, J = 12.3, 8.1 Hz, 2H), 5.70 (dt, J = 33.6, 7.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.03 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 – 7.92 (m, 3H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 5.64 – 5.54 (m, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 150.60, 150.34, 150.06, 149.93, 145.85, 145.77, 139.38, 139.23, 135.29, 135.01, 133.96, 130.86, 130.78, 130.11, 129.96, 129.80, 129.72, 129.68, 129.61, 129.51, 129.40, 129.20, 128.45, 126.44, 126.36, 121.26, 121.17, 45.84, 45.21, 35.38, 34.47, 21.81, ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.37, 150.16, 150.03, 149.98, 146.42, 146.28, 139.36, 138.92, 135.35, 134.91, 134.03, 133.89, 131.32, 131.02, 130.81, 130.63, 130.53, 130.17, 130.14, 130.10, 129.74, 129.68, 129.53, 128.87, 127.04, 121.79, 121.72, 46.86, 46.06, 35.89, 34.79, 21.71, DEPT-135 (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 131.32, 131.02, 130.81, 130.62, 130.53, 130.40, 130.17, 130.14, 130.10, 129.74, 129.68, 129.53, 128.87, 127.04, 121.79, 121.73, 46.86, 46.05, 35.88, 34.79, 21.71, IR (στερεό): 3061, 2957, 2870, 2371, 2323, 2199, 2111, 1990, 1741, 1590 cm⁻¹.

Εικόνα 246. Φάσμα ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) της ένωσης **376**.Εικόνα 247. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **376**.

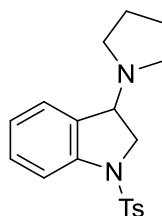
GVJG340 DEPT-135 500NEO

Εικόνα 250. Φάσμα DEPT-135 (126 MHz, DMSO- d_6) της ένωσης 376.

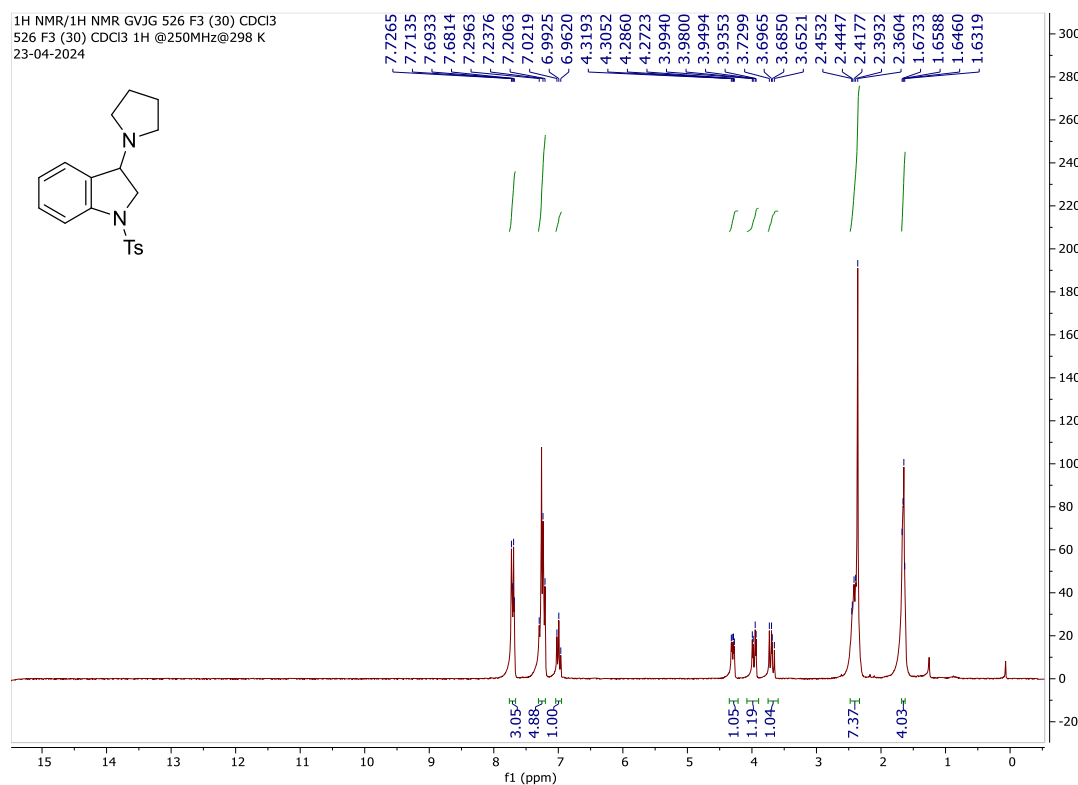
Εικόνα 251. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 376.

3.50 Γενική μέθοδος για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων 1-τοσυλοϊνδολινών 374a-i:

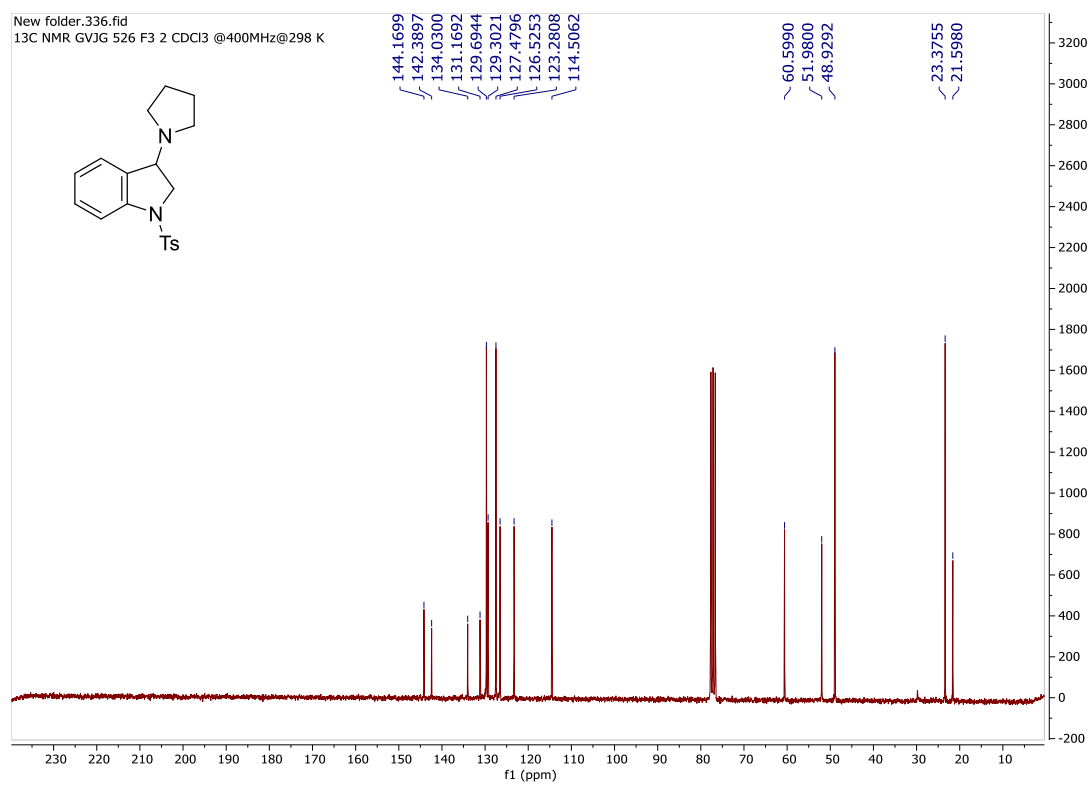
Διάλυμα του καρβαμιδικού φαινυλεστέρα **376** (55 mg, 0.1 mmol, 1 ισοδύναμο) σε άνυδρο THF (2.5 mL) υπό ατμόσφαιρα N₂, ψύχθηκε στους -63 °C. Στη συνέχεια, προστέθηκε σταγόνα-σταγόνα TBAF (1 M/THF, 0.6 mL, 0.6 mmol, 6 ισοδύναμα) και το μίγμα αναδεύτηκε για 30 λεπτά στους -63 °C. Προστέθηκε το επιθυμητό πυρηνόφιλο (0.15 mmol, 1.5 ισοδύναμα), το μίγμα αναδεύτηκε για επιπλέον 30 λεπτά στους -63 °C, αφέθηκε να φτάσει σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου και συνέχισε να αναδεύεται για 1 ώρα. Μετά την πλήρη κατανάλωση της αρχικής ένωσης (TLC), στο μίγμα προστέθηκε H₂O (10 mL) και το υδατικό διάλυμα εκχυλίστηκε με EtOAc (3×10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις εκπλύθηκαν με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (3×10 mL), ξηράθηκαν με άνυδρο Na₂SO₄ και ο διαλύτης απομακρύνθηκε υπό μειωμένη πίεση. Το αποκτηθέν σκούρο καστανό έλαιο καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (10% EtOAc/εξάνιο) για να ληφθεί η αντίστοιχη 3-υποκατεστημένη 1-τοσυλοϊνδολίνη **374a-i** και το 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο **379**.



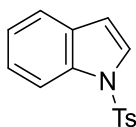
3-(πυρρολιδιν-1-υλο)-1-τοσυλοϊνδολίνη 374a: κίτρινο έλαιο (30.1 mg, 88%), $R_f = 0.11$ (40% EtOAc/Hexane), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 0H), 4.30 (dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, OH), 3.96 (dd, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 0H), 3.69 (dd, $J = 11.2, 8.3$ Hz, 0H), 2.36 (s, 2H), 1.65 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 2H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 144.17, 142.39, 134.03, 131.17, 129.69, 129.30, 127.48, 126.53, 123.28, 114.51, 60.60, 51.98, 48.93, 23.38, 21.60 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[269])



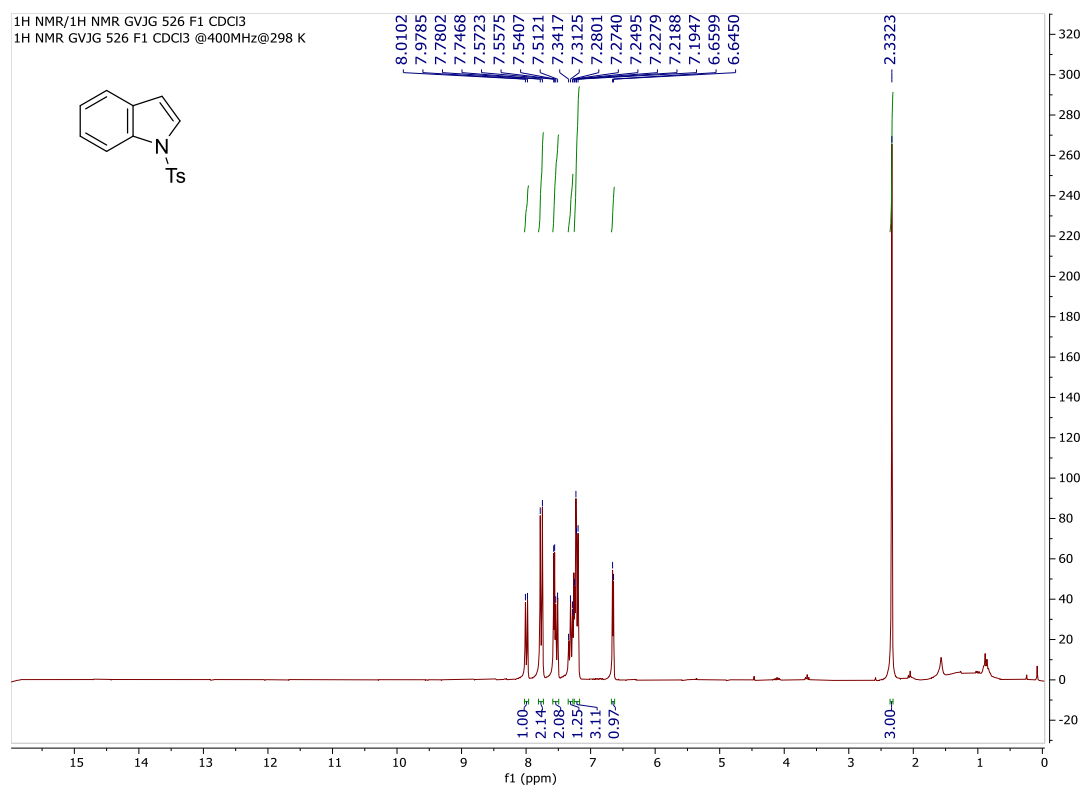
Εικόνα 252. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 374a.



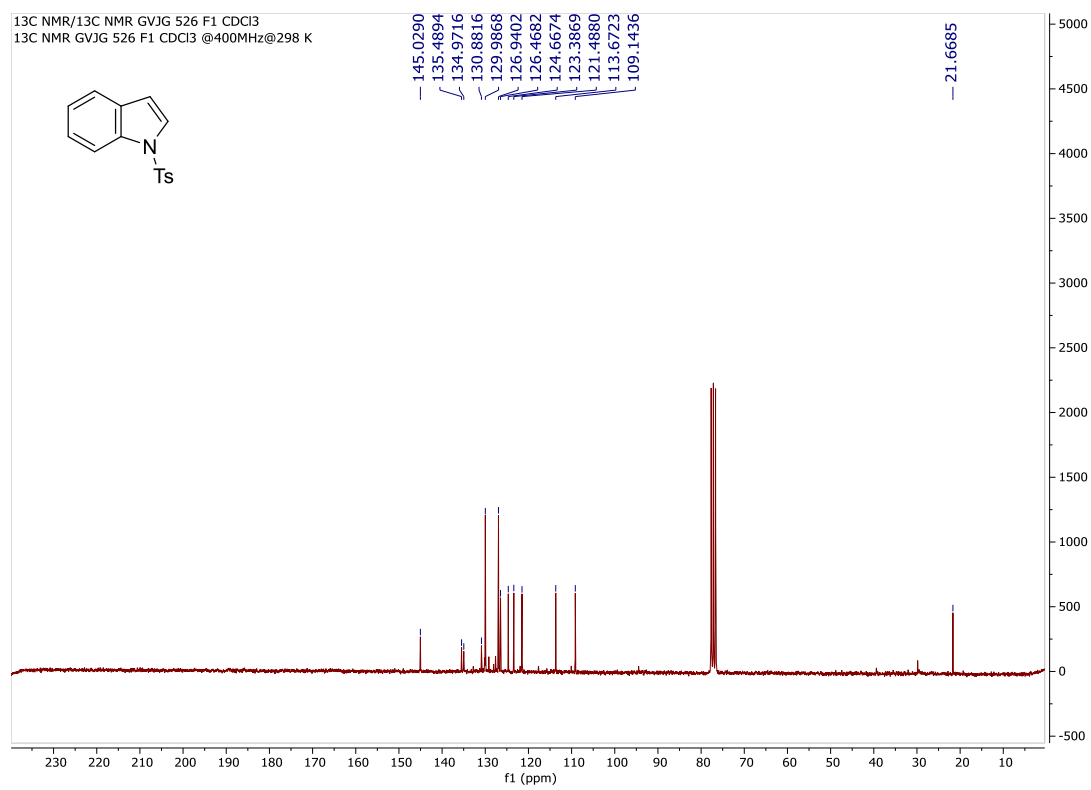
Εικόνα 253. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374a**.



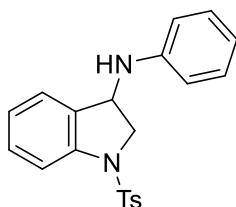
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: λευκό άμορφο στερεό, (1.1 mg, 4%), $R_f = 0.82$ (25% EtOAc/Hexane), $\Sigma.τ.= 83-84\text{ }^{\circ}\text{C}$ (βλ. βιβλιογραφία^[270], $\Sigma.τ.= 81-83\text{ }^{\circ}\text{C}$), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 6.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 145.03, 135.49, 134.97, 130.88, 129.99, 126.94, 126.47, 124.67, 123.39, 121.49, 113.67, 109.14, 21.67 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[270])



Εικόνα 254. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **379**.

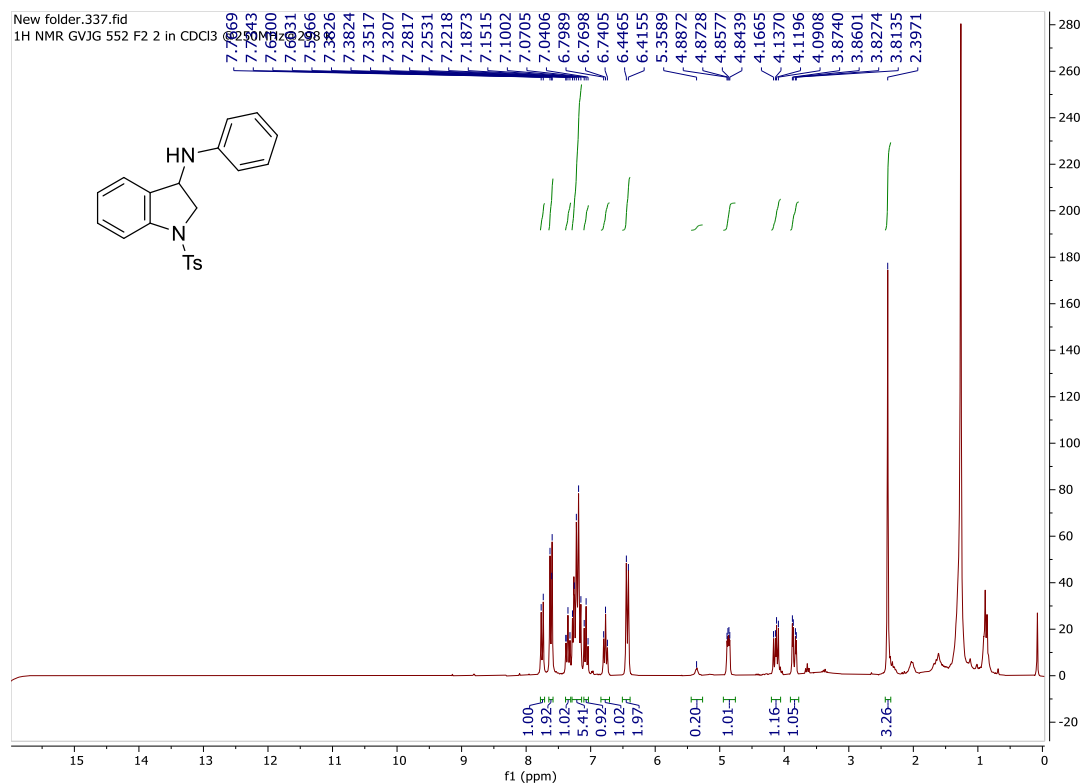


Εικόνα 255. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **379**.

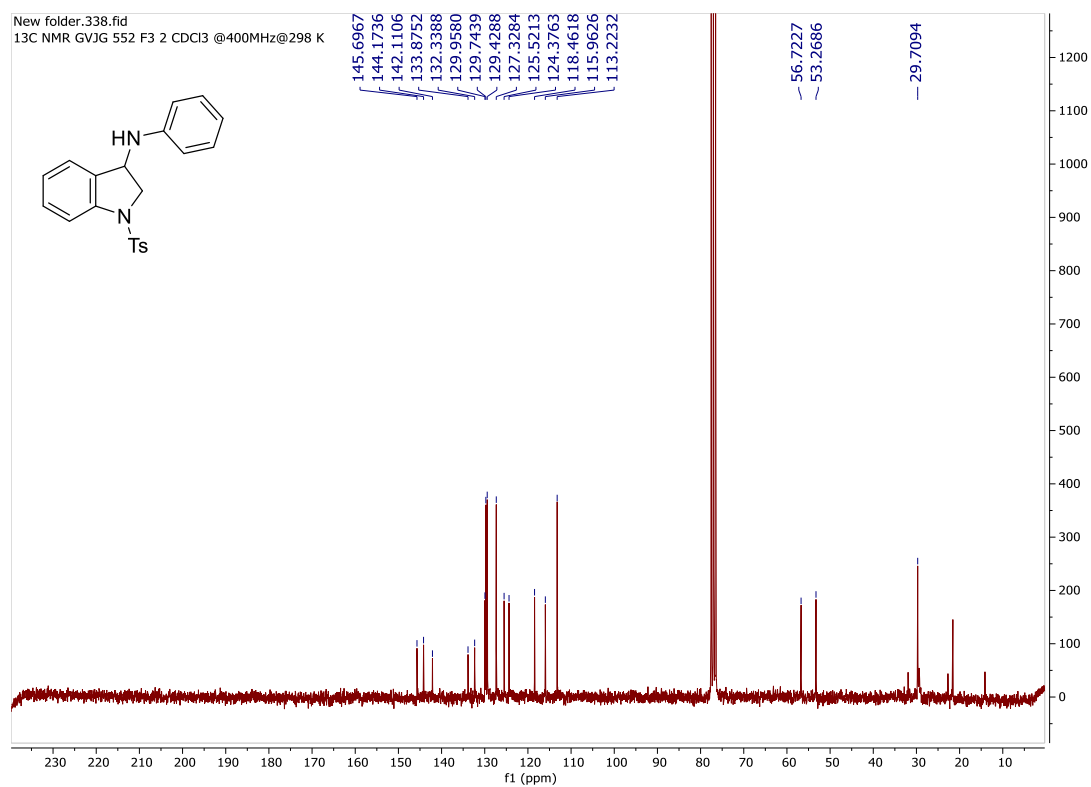


***N*-φαινυλο-1-τοσυλοϊνδολιν-3-αμίνη 374b:** κίτρινο έλαιο (29.2 mg, 80%), $R_f = 0.51$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.87 (dd, $J = 7.3, 3.5$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), ^{13}C NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 145.70, 144.17, 142.11, 133.88, 132.34, 129.96, 129.74, 129.43, 127.33, 125.52, 124.38, 118.46, 115.96, 113.22, 56.72, 53.27, 29.71 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[269]).

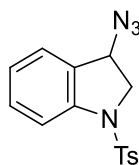
1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο 379: (1.4 mg, 5 %) Σ.τ.= 81–83 °C, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση 374a).



Εικόνα 256. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 374b.

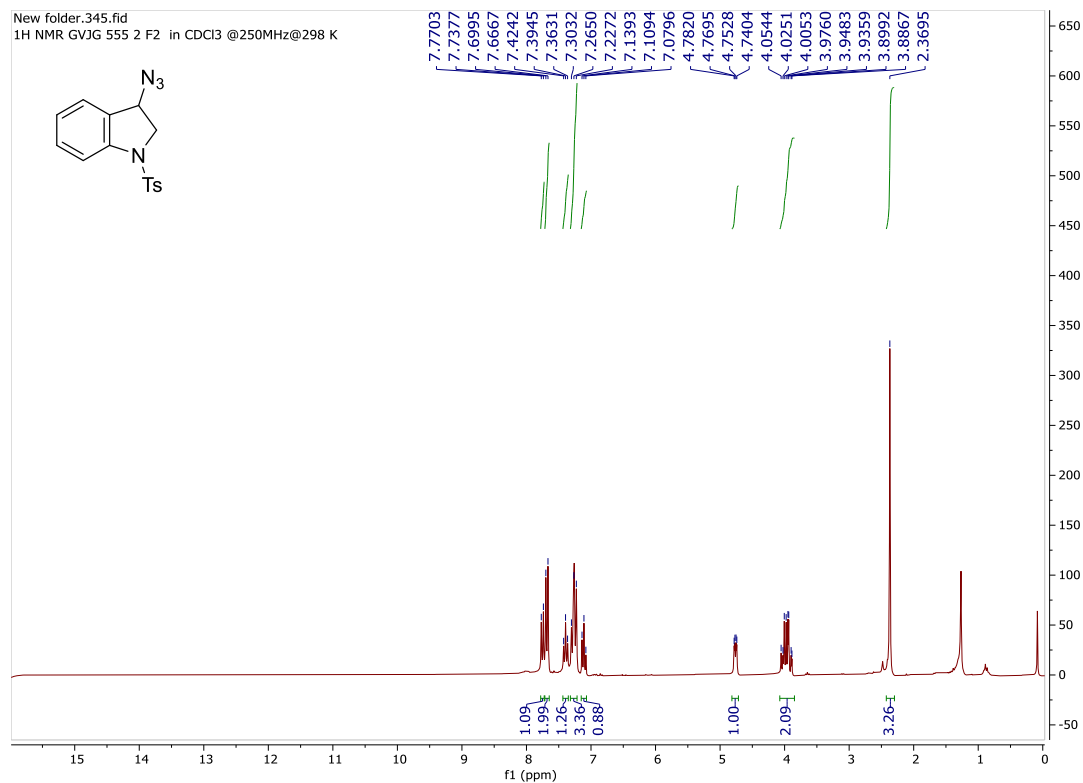


Εικόνα 257. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374b**.

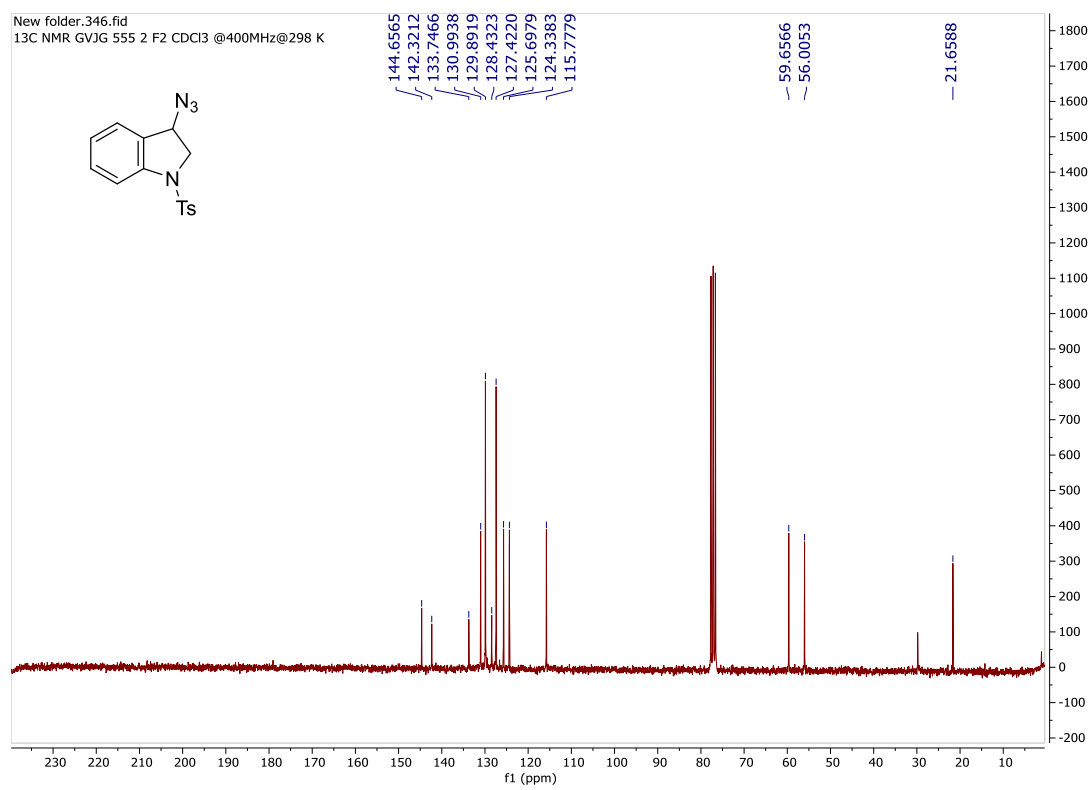


3-αζιδο-1-τοσυλοϊνδολίνη 374c: κίτρινο άμορφο στερεό (28.9 mg, 92%), $R_f = 0.26$ (25% EtOAc/Hexane), Σ.τ.= 88-90 °C (βλ. βιβλιογραφία^[190], Σ.τ.= 89-91 °C), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.09 – 3.85 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 144.66, 142.32, 133.75, 130.99, 129.89, 128.43, 127.42, 125.70, 124.34, 115.78, 59.66, 56.01, 21.66 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[190]).

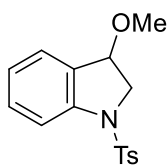
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (0.5 mg, 2 %), Σ.τ.= 81–83 °C, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση **374a**).



Εικόνα 258. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374c**.

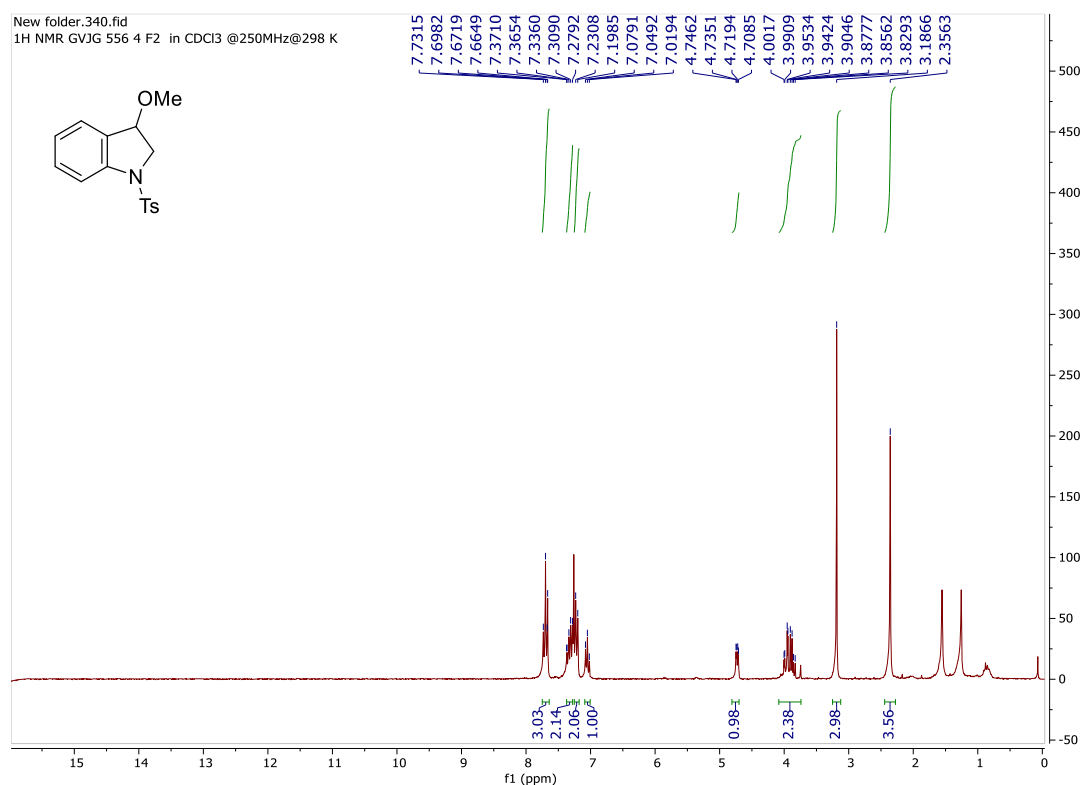


Εικόνα 259. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374c**.

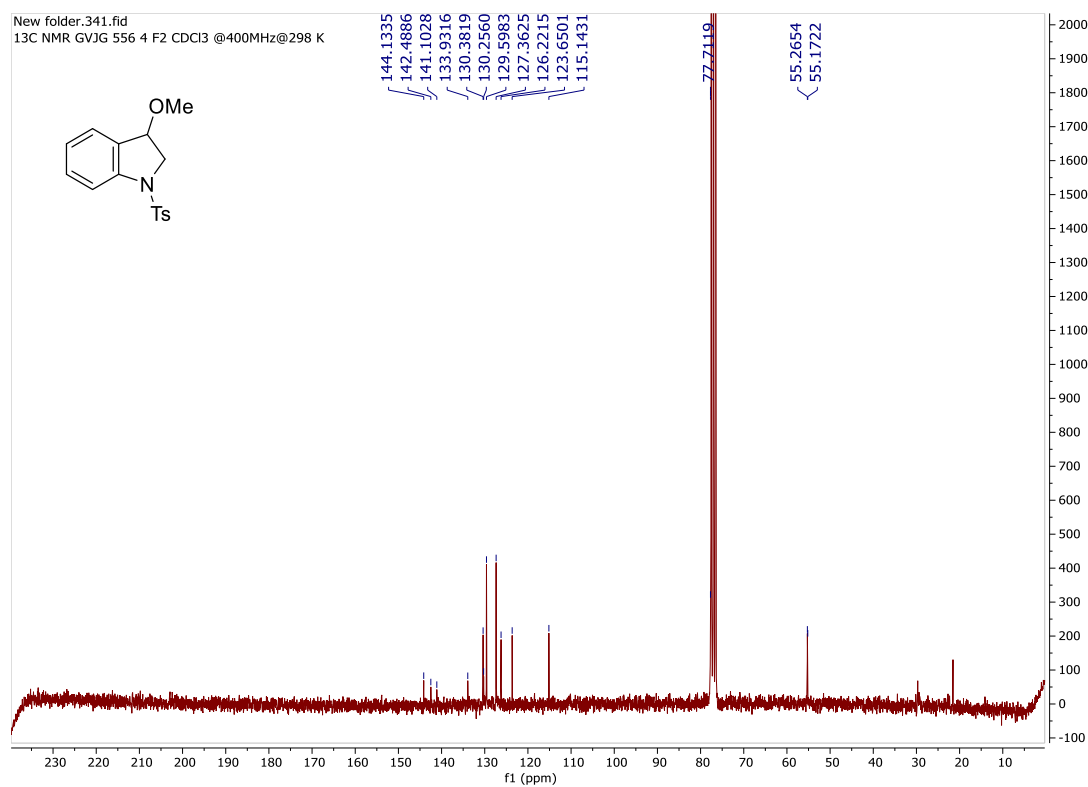


3-μεθοξυ-1-τοσυλοϊνδολίνη 374d: λευκό άμορφο στερεό (24.9 mg, 82%), $R_f = 0.32$ (25% EtOAc/Hexane), $\Sigma.τ. = 58-59\text{ }^\circ\text{C}$ (βλ. βιβλιογραφία^[166], $\Sigma.τ. = 56-56\text{ }^\circ\text{C}$), $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 4.73 (dd, $J = 6.7, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 4.04 – 3.79 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 144.13, 142.49, 141.10, 133.93, 130.38, 130.26, 129.60, 127.36, 126.22, 123.65, 115.14, 77.71, 55.27, 55.17 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[166]).

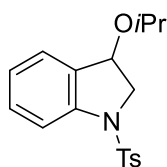
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (1.5 mg, 5 %), $\Sigma.τ. = 81-83\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση 374a).



Εικόνα 260. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 374d.

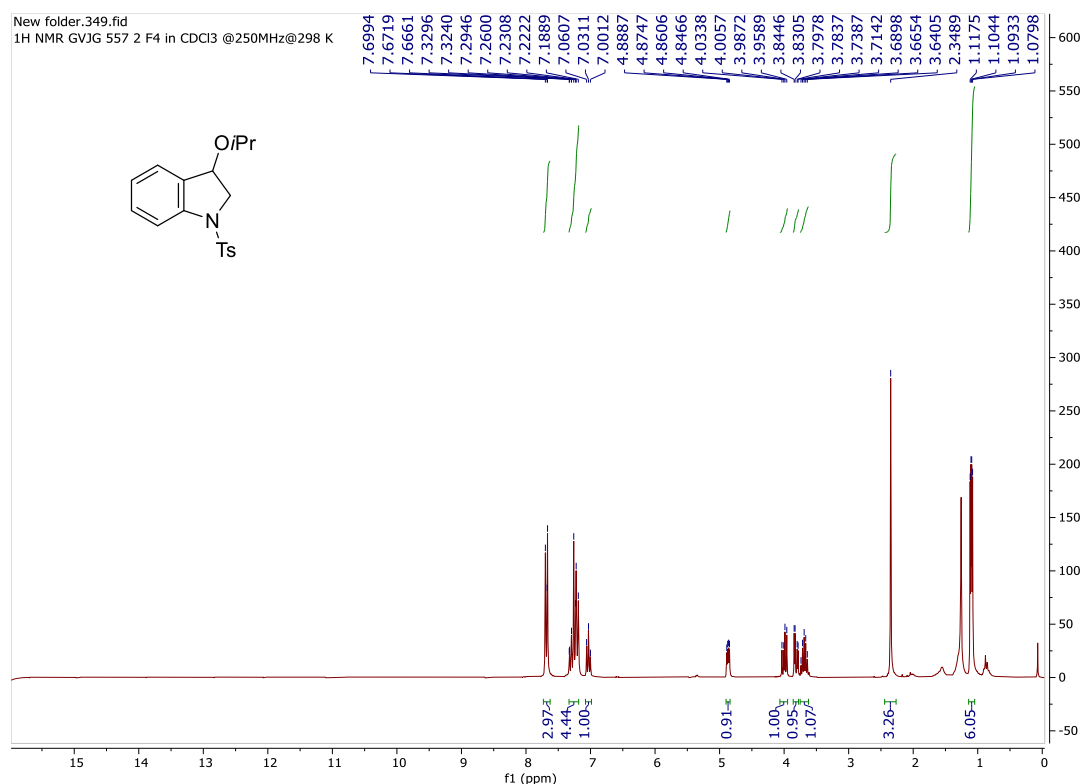


Εικόνα 261. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374d**.

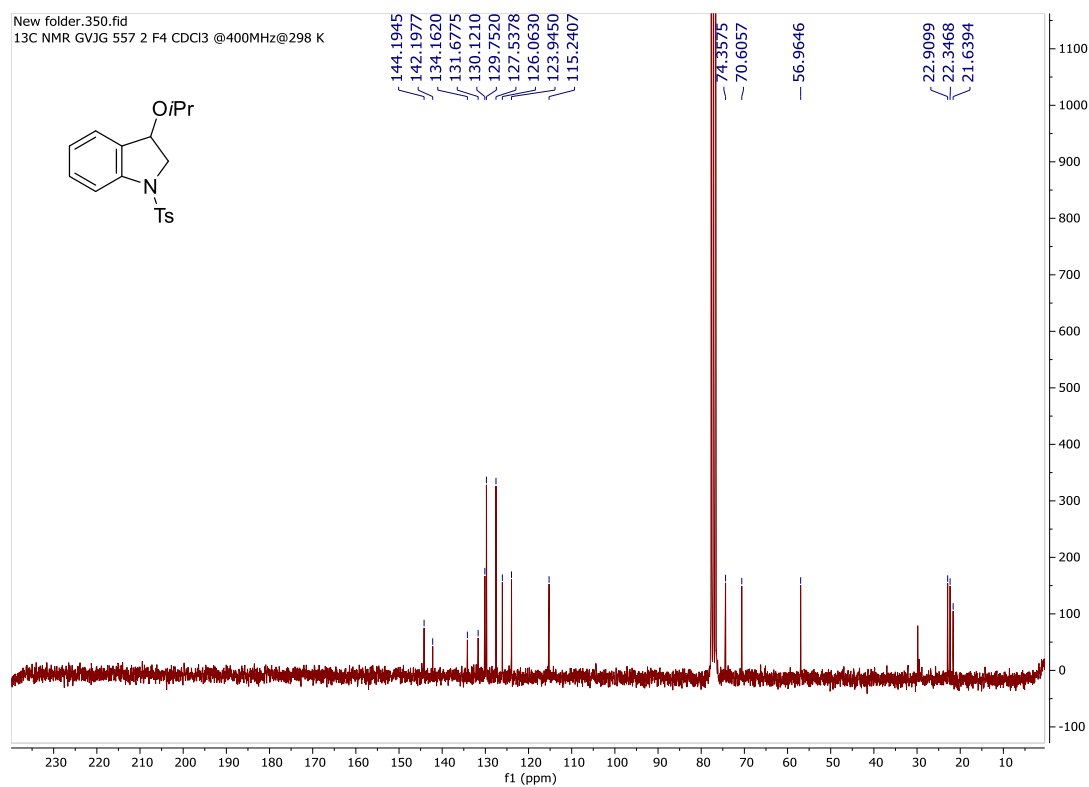
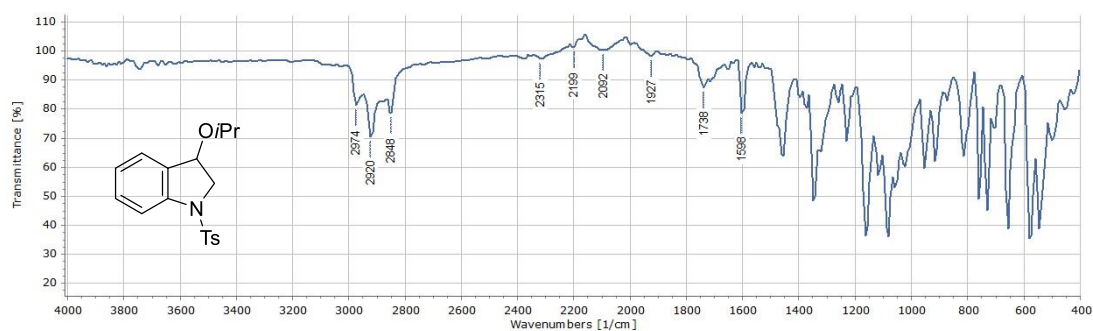


3-ισοπροπυλοξυ-1-τοσυλοϊνδολίνη 374e: υπόλευκο άμορφο στερεό (24.8 mg, 75 %) $R_f = 0.35$ (25% EtOAc:εξάνιο), $\Sigma.τ. = 105-107\text{ }^\circ\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.37 – 7.15 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.03 – 3.78 (m, 2H), 3.69 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 144.19, 142.20, 134.16, 131.68, 130.12, 129.75, 127.54, 126.06, 123.94, 115.24, 74.36, 70.61, 56.96, 22.91, 22.35, 21.64, IR (στερεό): 2974, 2920, 2848, 2315, 2199, 2092, 1927, 1738, 1598 cm^{-1} .

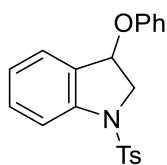
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (1.6 mg, 6 %), $\Sigma.τ. = 81-83\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλ-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση **374a**).



Εικόνα 262. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374e**.

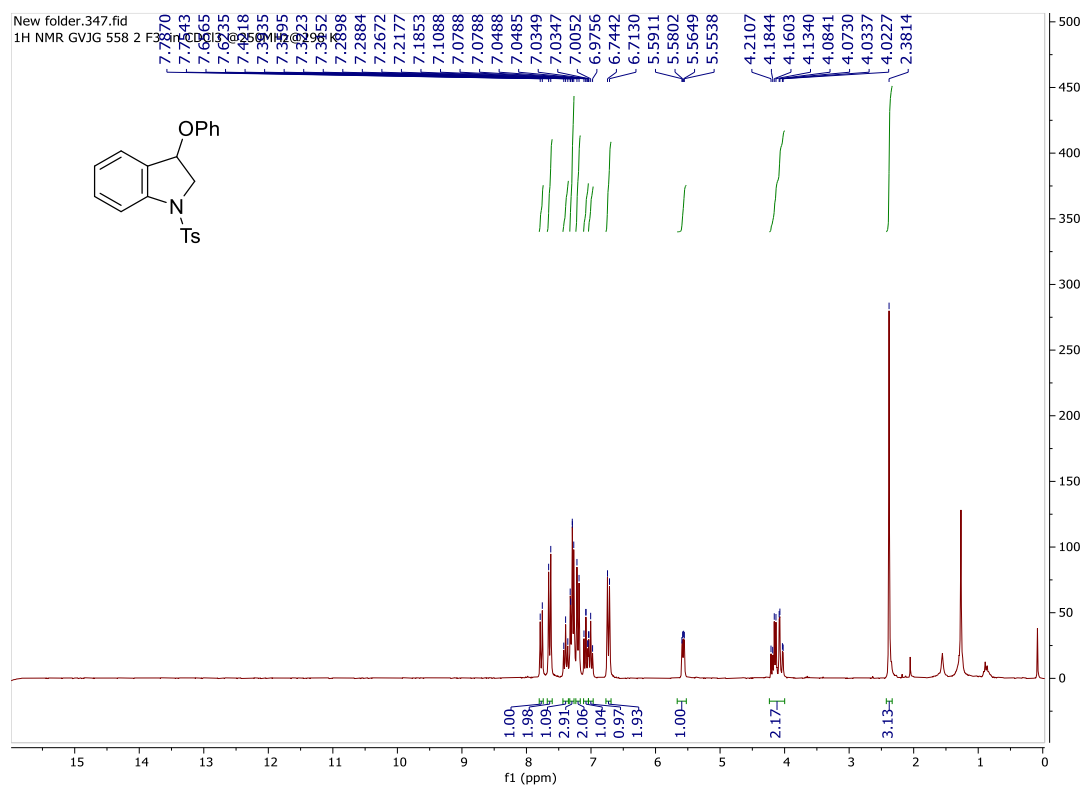
Εικόνα 263. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης 374e.

Εικόνα 264. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης 374e.

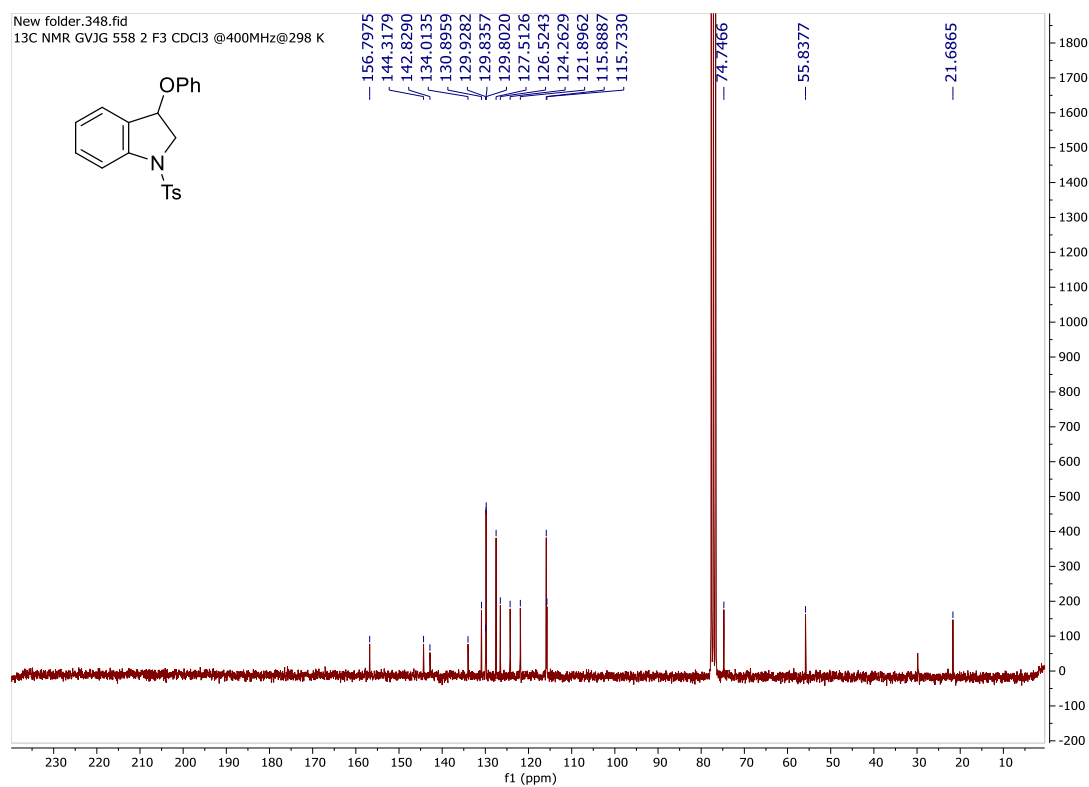


3-φαινυλοξυ-1-τοσυλοϊνδολίνη 374f: λευκό άμορφο στερεό (24.7 mg, 68 %), $R_f = 0.23$ (25% EtOAc/Hexane), $\Sigma.τ. = 136-139\text{ }^{\circ}\text{C}$ (βλ. Βιβλιογραφία^[166], $\Sigma.τ. = 136-138\text{ }^{\circ}\text{C}$), $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 5.57 (dd, $J = 6.6, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 4.25 – 4.08 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 156.80, 144.32, 142.83, 134.01, 130.90, 129.93, 129.84, 129.80, 127.51, 126.52, 124.26, 121.90, 115.89, 115.73, 74.75, 55.84, 21.69 (τα δεδομένα NMR ήταν σε συμφωνία με αυτά που έχουν προηγουμένως δημοσιευθεί^[166]).

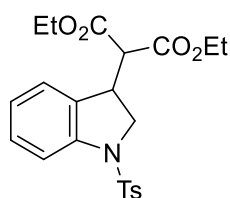
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (2.4 mg, 9 %), $\Sigma.τ. = 81-83\text{ }^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση 374a).



Εικόνα 265. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 374f.

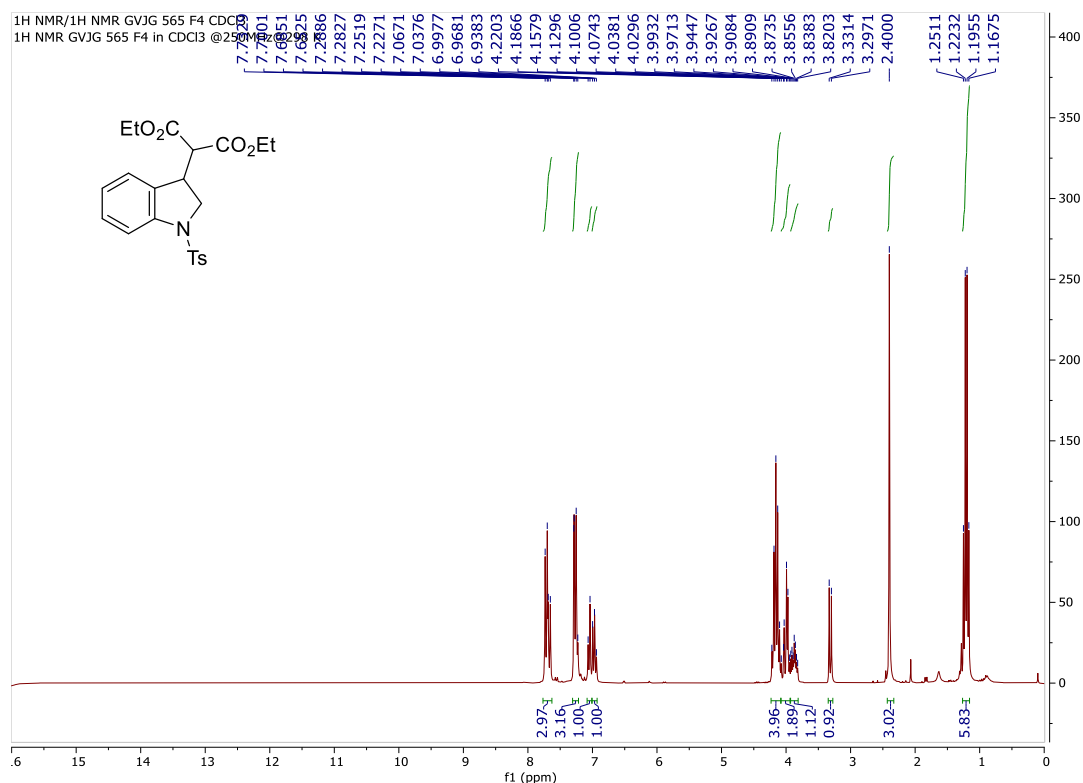


Εικόνα 266. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374f**.

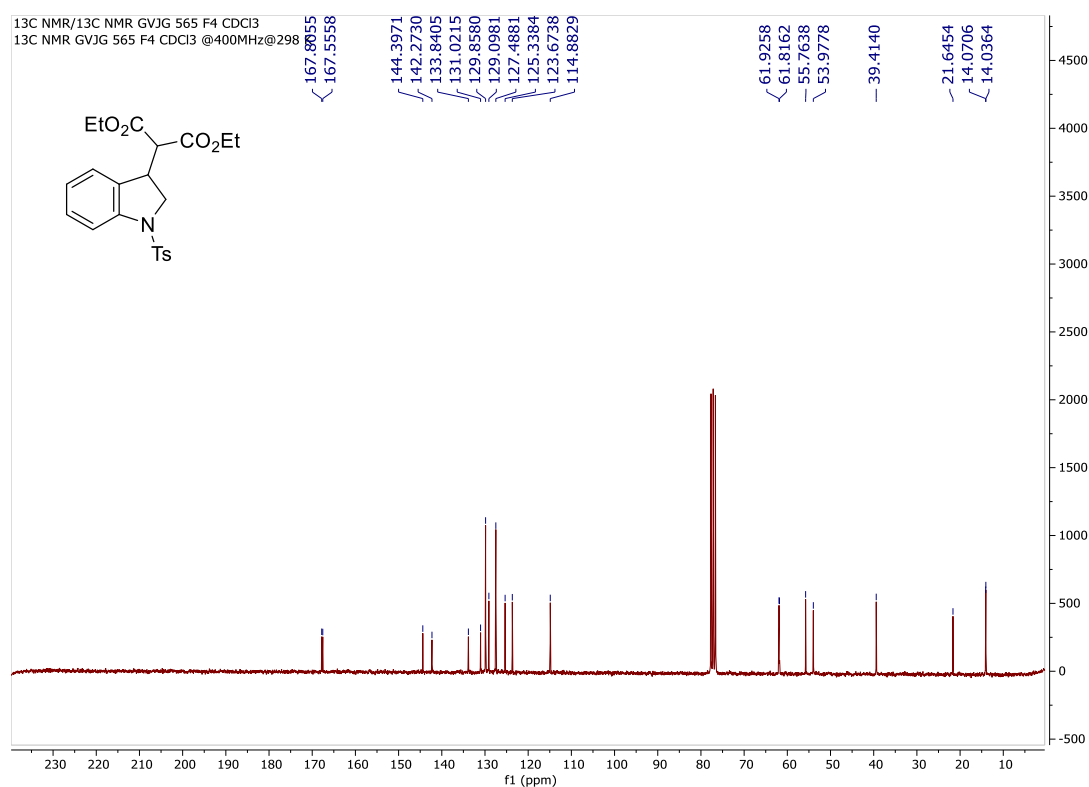


2-(1-τοσυλοϊνδολιν-3-υλο)μαλονικός διαιθυλικός διεστέρας 374g: υποκίτρινο έλαιο (34.9 mg, 81 %), $R_f = 0.34$ (25% EtOAc:εξάνιο), ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.62 (m, 3H), 7.33 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 4H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 167.81, 167.56, 144.40, 142.27, 133.84, 131.02, 129.86, 129.10, 127.49, 125.34, 123.67, 114.88, 61.93, 61.82, 55.76, 53.98, 39.41, 21.65, 14.07, 14.04, IR (έλαιο): 2981, 2937, 2870, 2349, 2085, 1923, 1725, 1595 cm^{-1} .

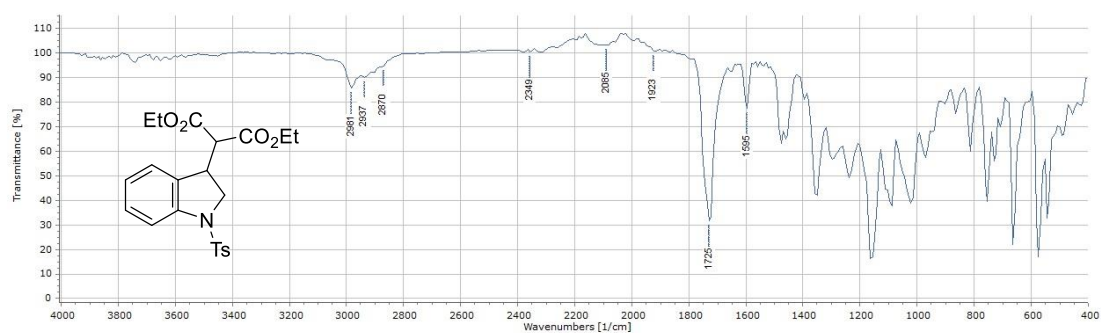
1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (1.5 mg, 5 %), $\Sigma.\tau. = 81\text{--}83$ °C, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλ-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση **374a**).



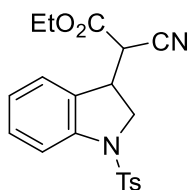
Εικόνα 267. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374g**.



Εικόνα 268. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **374g**.

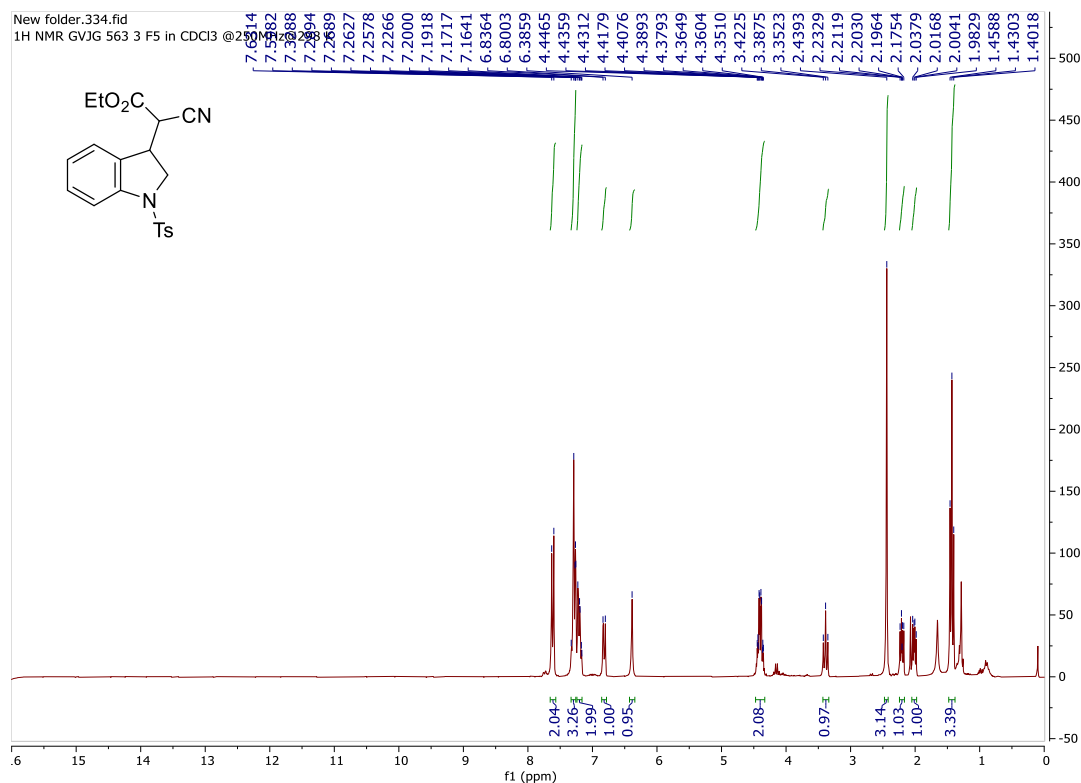


Εικόνα 269. Φάσμα IR (έλαιο) της ένωσης **374g**.

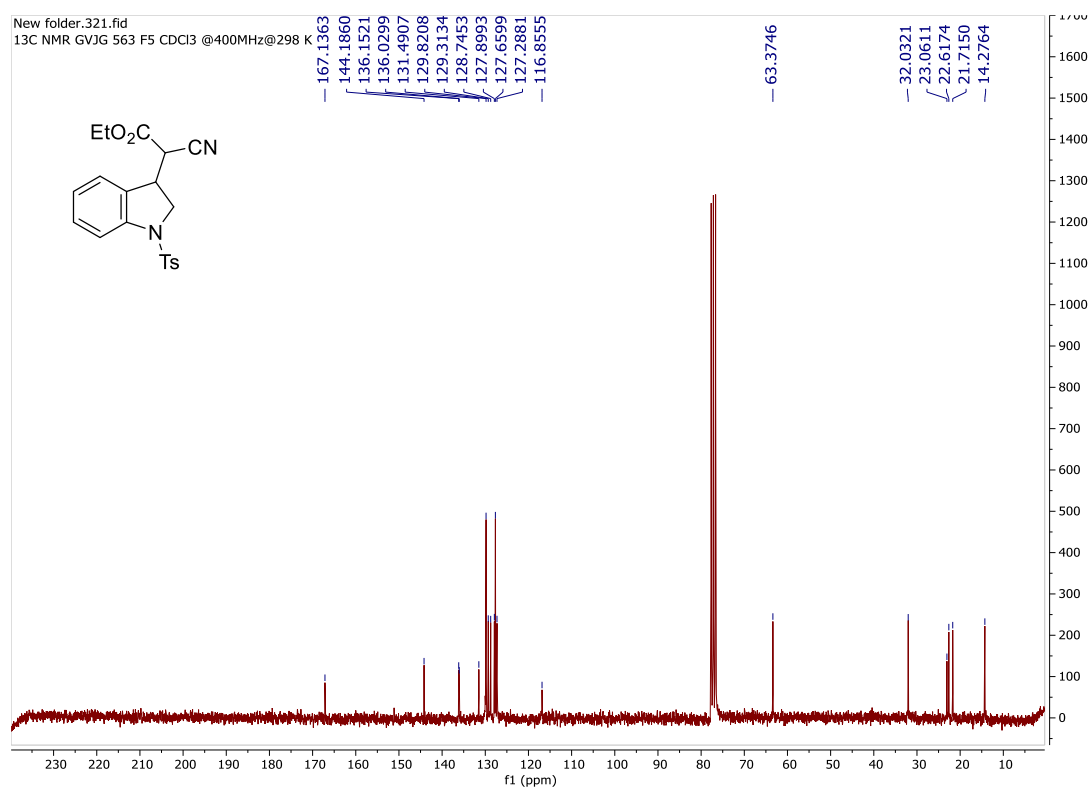
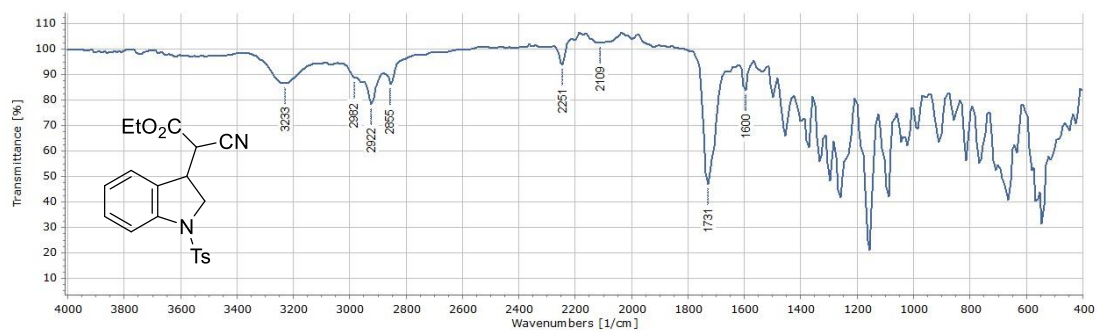


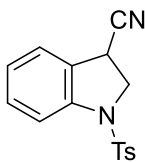
2-κυανο-2-(1-τοσυλοϊνδολιν-3-υλο)οξικός αιθυλεστέρας 374h: υποκίτρινο άμορφο στερεό (30 mg, 78%), $R_f = 0.27$ (25% EtOAc:εξάνιο), $\Sigma.τ. = 112-113\text{ }^\circ\text{C}$ $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.53 – 4.27 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.01 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 167.14, 144.19, 136.15, 136.03, 131.49, 129.82, 129.31, 128.75, 127.90, 127.66, 127.29, 116.86, 63.37, 32.03, 23.06, 22.62, 21.71, 14.28, IR (στερεό): 3233, 2982, 2922, 2251, 2109, 1731, 1600 cm^{-1} .

1-τοσυλο-1H-ινδόλιο 379: (1.9 mg, 7%), $\Sigma.τ. = 81-83\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.82$ (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1H-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση 374a).



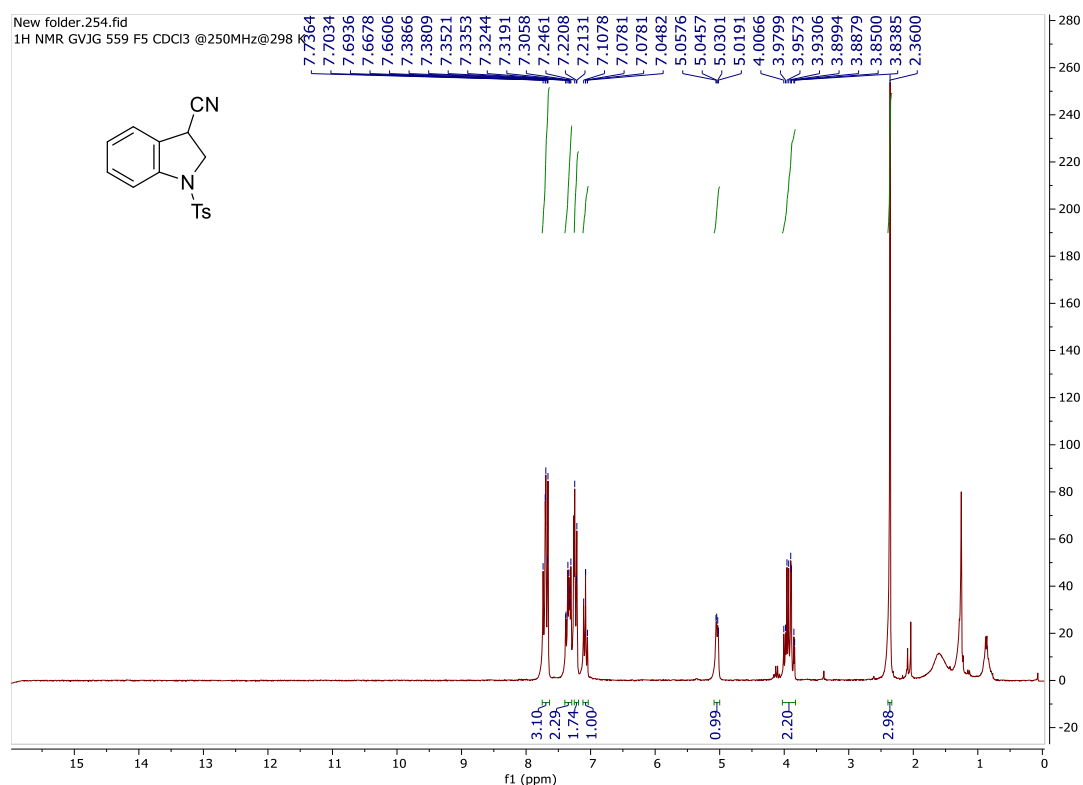
Εικόνα 270. Φάσμα $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης 374h.

Εικόνα 271. Φάσμα ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374h**.Εικόνα 272. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **374h**.

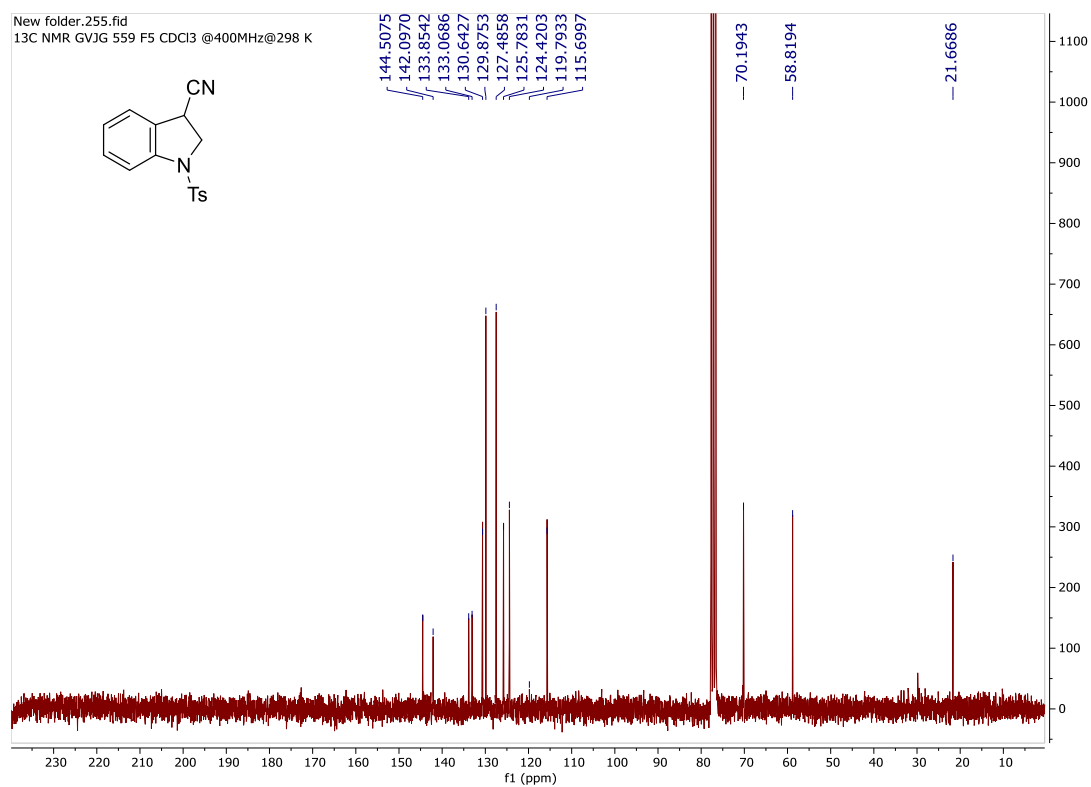


1-τοσυλοϊνδολίνη-3-καρβονιτρίλιο 374i: καφέ-κόκκινο άμορφο στερεό (25.7 mg, 86 %), R_f = 0.22 (25% EtOAc:εξάνιο), $\Sigma.τ.$ = 103–105 °C, ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 144.51, 142.10, 133.85, 133.07, 130.64, 129.88, 127.49, 125.78, 124.42, 119.79, 115.70, 70.19, 58.82, 21.67, IR (στερεό): 3421, 2982, 2924, 2855, 2318, 2199, 2104, 1918, 1734, 1598 cm^{-1} .

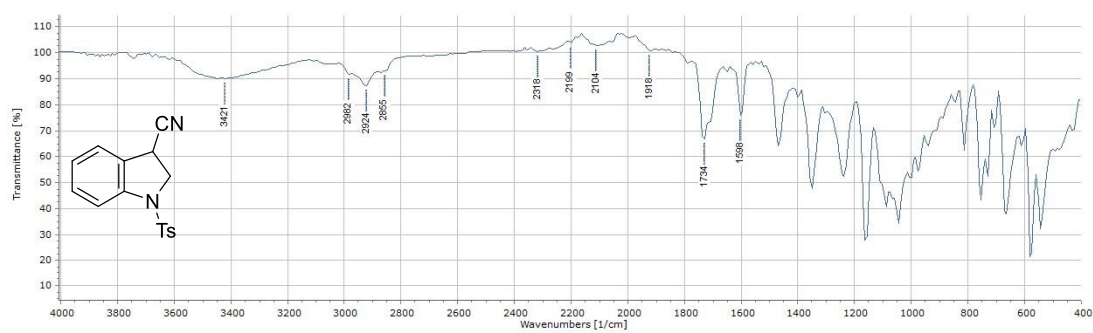
1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο 379: (0.9 mg, 3%), $\Sigma.τ.$ = 81–83 °C, R_f = 0.82 (25% EtOAc:εξάνιο), (πανομοιότυπο σε όλα τα σημεία με το 1-τοσυλο-1*H*-ινδόλιο που συντέθηκε μαζί με την ένωση **374a**).



Εικόνα 273. Φάσμα ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) της ένωσης **374i**.



Εικόνα 274. Φάσμα ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) της ένωσης **374i**.



Εικόνα 275. Φάσμα IR (στερεό) της ένωσης **374i**.

Αναφορές

- [1] A. Kadar Shaikh, G. Varvounis, “Novel Synthesis of 3-Substituted 2,3-Dihydrobenzofurans via *ortho*-Quinone Methide Intermediates Generated *in Situ*” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1478–1481.
- [2] A. Kadar Shaikh, G. Varvounis, “One-pot cascade synthesis of 2,3-disubstituted 2,3-dihydro-benzofurans via *ortho*-quinone methide intermediates generated *in situ*” *RSC Adv.* **2015**, *5*, 14892–14896.
- [3] M. Ashram, D. O. Miller, P. E. Georghiou, “Chemical reactivity of hydroxymethylnaphthols: hetero-Diels–Alder products of *o*-naphthoquinomethides derived from 2- and 3-hydroxymethylnaphthols” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1470–1476.
- [4] A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, “Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry” *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812.
- [5] D. Liao, H. Li, X. Lei, “Efficient Generation of *ortho*-Quinone Methide: Application to the Biomimetic Syntheses of (±)-Schefflone and Tocopherol Trimers” *Org. Lett.* **2012**, *14*, 18–21.
- [6] L. Caruana, M. Fochi, L. Bernardi, “The Emergence of Quinone Methides in Asymmetric Organocatalysis” *Molecules* **2015**, *20*, 11733–11764.
- [7] Z. Lin, H. Fan, Q. Zhang, X. Peng, “Design, Synthesis, and Characterization of Binaphthalene Precursors as Photoactivated DNA Interstrand Cross-Linkers” *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8815–8826.
- [8] M. Uyanik, K. Nishioka, R. Kondo, K. Ishihara, “Chemoselective oxidative generation of *ortho*-quinone methides and tandem transformations” *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 353–362.
- [9] S. Saha, S. K. Alamsetti, C. Schneider, “Chiral Brønsted acid-catalyzed Friedel–Crafts alkylation of electron-rich arenes with *in situ*-generated *ortho*-quinone methides: highly enantioselective synthesis of diarylindolylmethanes and triarylmethanes” *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1461–1464.
- [10] S. Saha, C. Schneider, “Brønsted Acid-Catalyzed, Highly Enantioselective Addition of Enamides to *In Situ* - Generated *ortho*-Quinone Methides: A Domino Approach to Complex Acetamidotetrahydroxanthenes” *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2348–2352.
- [11] N. Meisinger, L. Roiser, U. Monkowius, M. Himmelsbach, R. Robiette, M. Waser, “Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by a [4+1] Annulation Between Ammonium Ylides and *In Situ* Generated *o*-Quinone Methides” *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5137–5142.
- [12] Y. Xie, B. List, “Catalytic Asymmetric Intramolecular [4+2] Cycloaddition of *In Situ* Generated *ortho*-Quinone Methides” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4936–4940.
- [13] A. R. Katritzky, K. Jug, D. C. Oniciu, “Quantitative Measures of Aromaticity for Mono-, Bi-, and Tricyclic Penta- and Hexatomic Heteroaromatic Ring Systems and Their Interrelationships” *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421–1450.

- [14] T. R. Kasturi, S. K. Jayaram, J. A. Sattigeri, P. V. P. Pragnacharyulu, T. N. Guru Row, R. K. K. Venkatesan, N. S. Begum, N. Munirathinam, "DDQ oxidation of bisnaphthols - structures of novel products" *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7145–7158.
- [15] A. J. Boulton, P. G. Tsoungas, C. Tsiamis, "Reactivity of 1,2-benzisoxazole 2-oxides" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 695–697.
- [16] A. J. Boulton, P. G. Tsoungas, C. Tsiamis, "Preparation of 1,2-benzisoxazole 2-oxides" *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1986**, 1665–1667.
- [17] P. Supsana, P. G. Tsoungas, A. Aubry, S. Skoulika, G. Varvounis, "Oxidation of 1-acyl-2-naphthol oximes: *peri*- and *o*-cyclisation and spiro cyclodimerisation of naphthoquinone nitrosomethide intermediates" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3445–3453.
- [18] P. Supsana, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, "A novel one-pot synthesis of isomeric naphtho[1,2-*d*]isoxazole 2-oxide and naphtho[1,8-*de*][1,2]oxazine ring systems. A case of simultaneous *o*- and *peri*-cyclisation in naphthalene" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1845–1847.
- [19] P. Kozielowicz, P. G. Tsoungas, D. Tzeli, I. D. Petsalakis, M. Zloh, "β-Nitroso-*o*-quinone methides: potent intermediates in organic chemistry and biology. The impact of the NO group on their structure and reactivity profile: a theoretical insight" *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 1711–1723.
- [20] D. Tzeli, P. G. Tsoungas, I. D. Petsalakis, P. Kozielowicz, M. Zloh, "Intramolecular cyclization of β-nitroso-*o*-quinone methides. A theoretical endoscopy of a potentially useful innate 'reclusive' reaction" *Tetrahedron* **2015**, *71*, 359–369.
- [21] P. Supsana, P. G. Tsoungas, A. Aubry, S. Skoulika, G. Varvounis, "Oxidation of 1-acyl-2-naphthol oximes: *peri*- and *o*-cyclisation and spiro cyclodimerisation of naphthoquinone nitrosomethide intermediates" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3445–3453.
- [22] C. Dolka, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, P. G. Tsoungas, E. V. Van der Eycken, G. Varvounis, "Novel Thermal and Microwave-Assisted Facile Route to Naphthalen-2(1*H*)-ones via an Oxidative Alkoxylation-Ring-Opening Protocol" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2964–2967.
- [23] Abdul Kadar Shaikh, The Synthesis of 2-Substituted Phenols, Chromans and 2,3-Dihydro-1-Benzofurans via *o*-Quinone Methides Generated in Situ, Ph.D. Thesis, University of Ioannina, **2013**.
- [24] K. P. Rakesh, C. S. Shantharam, M. B. Sridhara, H. M. Manukumar, H.-L. Qin, "Benzisoxazole: a privileged scaffold for medicinal chemistry" *MedChemComm* **2017**, *8*, 2023–2039.
- [25] F. M. Cordero, D. Giomi, F. Machetti, Five-membered rings with two heteroatoms and fused carbocyclic derivatives. Isoxazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Black, D.; Cossy, J.; Stevens, C. (eds.), Elsevier Limited. Vol. 4, 2022, pp. 308–434.
- [26] D. X. Duc, V. C. Dung, "Recent Progress in the Synthesis of Isoxazoles" *Curr. Org. Chem.* **2021**, *25*, 2938–2989.
- [27] S. Das, K. Chanda, "An overview of metal-free synthetic routes to isoxazoles: the privileged scaffold" *RSC Adv.* **2021**, *11*, 32680–32705.
- [28] J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen, H. Sun, "The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry" *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3065–3075.

- [29] G. N. Pairas, F. Perperopoulou, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, “The Isoxazole Ring and Its *N* -Oxide: A Privileged Core Structure in Neuropsychiatric Therapeutics” *ChemMedChem* **2017**, *12*, 408–419.
- [30] J. Kumar, G. Chawla, M. Akhtar, K. Sahu, V. Rathore, S. Sahu, “Design, synthesis and pharmacological evaluation of some novel derivatives of 1-{{[3-(furan-2-yl)-5-phenyl-4,5-dihydro-1,2-oxazol-4-yl]methyl}-4-methyl piperazine” *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, 141–149.
- [31] A. Singhal, S. K. R. Parumala, A. Sharma, R. K. Peddinti, “Hypervalent iodine mediated synthesis of di- and tri-substituted isoxazoles via [3+2] cycloaddition of nitrile oxides” *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 719–722.
- [32] T. Imai, H. Togo, “One-Pot Preparation of 3-Arylisoxazole-4,5-dicarboxylates from Benzylic Chlorides and Acetylenedicarboxylates” *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1377–1383.
- [33] E. Kobayashi, H. Togo, “Facile one-pot preparation of 5-aryltetrazoles and 3-arylisoxazoles from aryl bromides” *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4226–4235.
- [34] E. Kobayashi, H. Togo, “Facile One-Pot Transformation of Primary Alcohols into 3-Aryl- and 3-Alkyl-isoxazoles and -pyrazoles” *Synthesis* **2019**, *51*, 3723–3735.
- [35] R. Nakano, H. Togo, “Efficient transformation of electron-rich arenes into diethyl 3-arylisoxazole-4,5-dicarboxylates” *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131255.
- [36] P. Kamath, V. Jadhav, M. Lal, “Heterocycle–Heterocycle Strategy for 4,5-Disubstituted Pyrrolidine 2,3-Diones: Reductive Rearrangement Approach from Isoxazole Esters” *Synlett* **2021**, *32*, 1146–1150.
- [37] D. Azarifar, B. Maleki, K. Mohammadi, “Oxidative Aromatization of 3,5-Disubstituted Isoxazolines to the Corresponding Isoxazoles with *N,N,N',N'*-Tetrabromobenzene-1,3-disulfonamide (TBBDS) and 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBH) as Efficient Reagents under Mild Reaction Conditions” *Heterocycles* **2007**, *71*, 683.
- [38] D. Azarifar, K. Khosravi, R. A. Veisi, “An efficient oxidation of 2-pyrazolines and isoxazolines by bis-bromine-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane complex (DABCO-Br₂)” *Arkivoc* **2010**, *2010*, 178–184.
- [39] Y. Koyama, T. Matsumura, T. Yui, O. Ishitani, T. Takata, “Fluorescence Control of Boron Enaminoketonate Using a Rotaxane Shuttle” *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4686–4689.
- [40] A. Abdukader, Y. Sun, Z. Zhang, C. Liu, “TBAI-catalyzed intramolecular annulation of chalcone oximes toward isoxazoles” *Catal. Commun.* **2018**, *105*, 43–47.
- [41] L. Carloni, S. Mohnani, D. Bonifazi, “Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles through a 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction between Alkynes and Nitrile Oxides Generated from *O*-Silylated Hydroxamic Acids” *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7322–7334.
- [42] N. Pramanik, S. Sarkar, D. Roy, S. Debnath, S. Ghosh, S. Khamarui, D. K. Maiti, “Synthesis and diverse general oxidative cyclization catalysis of high-valent Mo^{VI}O₂ (HL) to ubiquitous heterocycles and their chiral analogues with high selectivity” *RSC Adv.* **2015**, *5*, 101959–101964.
- [43] L. Ma, F. Jin, X. Cheng, S. Tao, G. Jiang, X. Li, J. Yang, X. Bao, X. Wan, “[2 + 2 + 1] Cycloaddition of *N* -tosylhydrazones, *tert* -butyl nitrite and alkenes: a general and practical access to isoxazolines” *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9823–9830.

- [44] M. G. Kociolek, J. S. Casbohm, “Benzisoxazole 2-oxides as novel UV absorbers and photooxidation inhibitors” *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26, 863–867.
- [45] A. J. Boulton, P. G. Tsoungas, “1,2-Benzisoxazole *N*-oxides” *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 421–422.
- [46] A. J. Boulton, “Indazole, Indoxazene, and Furazan Oxides: Their Synthesis and Rearrangement” *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, 90, 645–650.
- [47] V. K. Jadhav, A. P. Deshmukh, P. P. Wadagaonkar, M. M. Salunkhe, “Sodium Perborate: A Facile Synthesis of 1,2-Benzisoxazole 2-Oxides” *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1521–1527.
- [48] P. G. Tsoungas, P. Cordopatis, Y. Gardikis, C. Potamitis, M. Zervou, “Xanthenes in Heterocyclic Synthesis. An Efficient Route for the Synthesis of C-3 *o*-Hydroxyaryl Substituted 1,2-Benzisoxazoles and Their *N*-Oxides, Potential Scaffolds for Angiotensin(II) Antagonist Hybrid Peptides” *Heterocycles* **2011**, 83, 1077–1091.
- [49] M. G. Kociolek, O. Hoermann, “Synthesis of 1,2-Benzisoxazole 2-Oxides” *Synth. Commun.* **2012**, 42, 2632–2638.
- [50] M. J. Raihan, V. Kavala, P. M. Habib, Q.-Z. Guan, C.-W. Kuo, C.-F. Yao, “Synthesis of Isoxazoline *N* -Oxides via [Hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene (HTIB)-Mediated Oxidative N–O Coupling” *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 424–434.
- [51] K. M. Mahadevan, V. P. Vaidya, H. M. Vagdevi, “Synthesis of Novel Naphtho[2,1-*b*]-furopyrimidine Derivatives.” *Chem. Inform.* **2003**, 34.
- [52] T. J. Dale, A. C. Sather, J. Rebek, “Synthesis of novel aryl-1,2-oxazoles from ortho-hydroxyaryloximes” *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6173–6175.
- [53] M. Kitamura, R. Sakata, N. Tashiro, A. Ikegami, T. Okauchi, “Synthesis of Diazonaphthoquinones from Naphthols by Diazo-Transfer Reaction” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 824–833.
- [54] M. Kitamura, N. Tashiro, R. Sakata, T. Okauchi, “Synthesis of Diazonaphthoquinones from Naphthols by Diazo-Transfer Reaction with 2-Azido-1,3-dimethylimidazolium Chloride” *Synlett* **2010**, 2010, 2503–2505.
- [55] P. Nimnual, J. Tummatorn, C. Thongsornkleeb, S. Ruchirawat, “Utility of Nitrogen Extrusion of Azido Complexes for the Synthesis of Nitriles, Benzoxazoles, and Benzisoxazoles” *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8657–8667.
- [56] A. Shelke, B. Bhong, N. Karade, “Oxidation of 1-Amidoalkyl-2-naphthols Using (Diacetoxyiodo)benzene: Unusual Formation of 1-Arylnaphtho[1,2-*d*]isoxazoles” *Synthesis* **2014**, 46, 752–756.
- [57] G. Chen, H. Liu, S. Li, Y. Tang, P. Lu, K. Xu, Y. Zhang, “A Novel PPh₃ Mediated One-Pot Method for Synthesis of 3-Aryl or Alkyl 1,2-Benzisoxazoles” *Org. Lett.* **2017**, 19, 1792–1795.
- [58] D. Van Eker, J. Chauhan, W. A. Murphy, I. L. Conlon, S. Fletcher, “Chromatography-free, Mitsunobu-triggered heterocyclizations of salicylhydroxamic acids to 3-hydroxybenzisoxazoles” *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5301–5303.

- [59] A. Cayley, K. Gallagher, C. Ménard-Moyon, J. Schmidt, L. Diorazio, R. Taylor, "Preparation of Novel Polycyclic Heterocycles Using a Tin(II) Chloride Dihydrate-Mediated Deacetalisation-Bicyclisation Sequence" *Synthesis* **2008**, 2008, 3846–3856.
- [60] A. Modak, U. Dutta, R. Kancherla, S. Maity, M. Bhadra, S. M. Mobin, D. Maiti, "Predictably Selective (sp^3)C–O Bond Formation through Copper Catalyzed Dehydrogenative Coupling: Facile Synthesis of Dihydro-oxazinone Derivatives" *Org. Lett.* **2014**, 16, 2602–2605.
- [61] M. S. Maurer, J. H. Schwartz, B. Gundapaneni, P. M. Elliott, G. Merlini, M. Waddington-Cruz, A. V. Kristen, M. Grogan, R. Witteles, T. Damy, B. M. Drachman, S. J. Shah, M. Hanna, D. P. Judge, A. I. Barsdorf, P. Huber, T. A. Patterson, S. Riley, J. Schumacher, M. Stewart, M. B. Sultan, C. Rapezzi, "Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy" *N. Engl. J. Med.* **2018**, 379, 1007–1016.
- [62] C. Hohmann, K. Schneider, C. Bruntner, E. Irran, G. Nicholson, A. T. Bull, A. L. Jones, R. Brown, J. E. M. Stach, M. Goodfellow, W. Beil, M. Krämer, J. F. Imhoff, R. D. Süssmuth, H.-P. Fiedler, "Caboxamycin, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937" *J. Antibiot.* **2009**, 62, 99–104.
- [63] Takenori. Kusumi, Takashi. Ooi, M. R. Walchli, Hiroshi. Kakisawa, "Structure of the novel antibiotics boxazomycins A, B, and C" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2954–2958.
- [64] E. I. Elnima, M. U. Zubair, A. A. Al-Badr, "Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, 19, 29–32.
- [65] R. A. Aitken, R. A. Inwood, Five-membered rings with two heteroatoms and fused carbocyclic derivatives. Oxazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Black, D.; Cossy, J.; Stevens, C. (eds.), Elsevier Limited. Vol. 4, 2022, pp. 435–481.
- [66] V. Yeh, R. Iyengar, Five-membered rings with two heteroatoms, each with their fused carbocyclic derivatives. Oxazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. (eds.), Elsevier Oxford. Vol. 4, 2008, pp 487–543.
- [67] G. V. Boyd, Five-membered Rings with Two or more oxygen, sulfur or nitrogen atoms. Oxazoles and their Benzo Derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W. (eds.), Elsevier Science Limited, Vol 4, 1984, pp. 177–233.
- [68] V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*. Wiley, **2014**.
- [69] G. Yadav, S. Kumar, D. Kumar, R. Kataria, C. Laroche, S. M. Kerwin, "Phenyl iodine(III) diacetate-mediated dearomatization of 2-(2-hydroxyaryl)benzoxazoles and 2-(2-hydroxyaryl)benzothiazoles: Regio- and stereoselective synthesis of tetramethoxycyclohexenones and bicyclo[2.2.2]octenones" *J. Mol. Struct.* **2022**, 1266, 133520.
- [70] K. Hu, P. Chen, X. Chen, Z. An, "Synthesis and characterization of mesogenic compounds possessing bithiophene and benzoxazole units" *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2015**, 608, 25–37.
- [71] R. T. Naganaboina, R. K. Peddinti, "Facile one-pot synthesis of (benzoxazol-2'-yl)bicyclo-[2.2.2]octen-2-one derivatives" *Tetrahedron* **2015**, 71, 6245–6253.

- [72] J. Joseph, J. Y. Kim, S. Chang, “A metal-free route to 2-aminoxazoles by taking advantage of the unique ring opening of benzoxazoles and oxadiazoles with secondary amines” *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8294–8298.
- [73] R. Kumar, R. R. Nair, S. S. Dhiman, J. Sharma, O. Prakash, “Iodine (III)-mediated synthesis of some 2-aryl/ hetarylbenzoxazoles as antibacterial/antifungal agents” *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 541–550.
- [74] O. Prakash, K. Pannu, A. Kumar, “Synthesis of Some New 2-(3-Aryl-1-phenyl-4-pyrazolyl)-benzoxazoles Using Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Cyclization of Schiff’s Bases” *Molecules* **2006**, *11*, 43–48.
- [75] O. Prakash, A. Batra, V. Sharma, R. K. Saini, R. S. Verma, “Hypervalent Iodine(III) Mediated Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles.” *Chem. Inform.* **2005**, *36*, 1031–1034.
- [76] Myung Hee Jung, S. W. Choi, K. W. Cho, “Convenient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-ylbenzoxazoles” *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 969–974.
- [77] R. S. Varma, R. K. Saini, O. Prakash, “Hypervalent iodine oxidation of phenolic schiff’s bases: Synthesis of 2-arylbenzoxazoles” *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2621–2622.
- [78] J. Z. Zhang, Q. Zhu, X. Huang, “Convenient synthesis of 2-arylbenzoxazoles mediated by solid-supported phenyliodine diacetate” *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2175–2179.
- [79] C. D. Wong, K. Ganjooi, M. Verbarendse, J. M. Travis, M. H. S. Troftgruben, H. R. Mora, I. Oldenburg, R. Lammert, H. Lazaro, S. Eagon, “Synthesis of benzoxazoles via a silver mediated oxidation” *Synth. Commun.* **2023**, *53*, 32–39.
- [80] Y. Sun, S. Xu, F. You, X. Shi, “Synthesis and characterization of the titanium catalysts supported by pyrrolide-benzoxazole ligands and their application in ethylene polymerization” *Polyhedron* **2022**, *219*, 115791.
- [81] A. B. Velappan, D. Datta, R. Ma, S. Rana, K. S. Ghosh, N. Hari, S. G. Franzblau, J. Debnath, “2-Aryl benzazole derived new class of anti-tubercular compounds: Endowed to eradicate mycobacterium tuberculosis in replicating and non-replicating forms” *Bioorg. Chem.* **2020**, *103*, 104170
- [82] J. Massue, K. Benelhadj, S. Chibani, B. Le Guennic, D. Jacquemin, P. Retailleau, G. Ulrich, R. Ziessel, “Fluorescent 2-(2'-hydroxybenzofuran)benzoxazole (HBBO) borate complexes: Synthesis, optical properties, and theoretical calculations” *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4136–4140.
- [83] F. Li, Z. Li, X. Tang, X. Cao, C. Wang, J. Li, L. Wang, “Hemoglobin: A New Biocatalyst for the Synthesis of 2-substituted Benzoxazoles via Oxidative Cyclization” *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1192–1195.
- [84] S. Pervaram, D. Ashok, M. Sarasija, C. V. R. Reddy, G. Sridhar, “Synthesis and Anticancer Activity of 1,2,4-Oxadiazole Fused Benzofuran Derivatives” *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1219–1223.
- [85] X. Meng, Y. Wang, B. Chen, G. Chen, Z. Jing, P. Zhao, “OMS-2/H₂O₂/Dimethyl Carbonate: An Environmentally-Friendly Heterogeneous Catalytic System for the Oxidative Synthesis of Benzoxazoles at Room Temperature” *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 2018–2024.

- [86] B. F. Mirjalili, A. Bamoniri, E. Bagheri, “KMnO₄/HOAc system promoted one-pot synthesis of benzoxazoles from o-aminophenols or oxidative cyclization of o-hydroxyarylidene anilines at room temperature” *J. Iran. Chem. Soc.* **2016**, *13*, 809–814.
- [87] M. Más-Montoya, L. Usea, A. Espinosa Ferao, M. F. Montenegro, C. Ramírez De Arellano, A. Tárraga, J. N. Rodríguez-López, D. Curiel, “Single Heteroatom Fine-Tuning of the Emissive Properties in Organoboron Complexes with 7-(Azaheteroaryl)indole Systems” *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3296–3302.
- [88] R. G. Srivastava, P. S. Venkataramani, “Barium manganate oxidation in organic synthesis: Part III: Oxidation of schiff’s bases to benzimidazoles benzoxazoles and benzthiazoles” *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1537–1544.
- [89] J. He, F. Lin, X. Yang, D. Wang, X. Tan, S. Zhang, “Sustainable Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles over a Cobalt-Based Nanocomposite Catalyst” *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1093–1096.
- [90] W. C. Li, C. C. Zeng, L. M. Hu, H. Y. Tian, R. D. Little, “Efficient indirect electrochemical synthesis of 2-substituted benzoxazoles using sodium iodide as mediator” *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2884–2890.
- [91] X. Zhu, Y. Wei, “An efficient synthesis of 2-substituted benzoxazoles using cerium(III) chloride/sodium iodide as catalyst” *Heterocycl. Comm.* **2012**, *18*, 211–214.
- [92] D. S. Bose, M. Idrees, “Dess-Martin periodinane mediated intramolecular cyclization of phenolic azomethines: A solution-phase strategy toward benzoxazoles and benzothiazoles” *Synthesis* **2010**, 398–402.
- [93] S. S. Patil, V. D. Bobade, “Simple and efficient one-pot synthesis of 2-substituted benzoxazole and benzothiazole” *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 206–212.
- [94] C. Praveen, K. H. Kumar, D. Muralidharan, P. T. Perumal, “Oxidative cyclization of thiophenolic and phenolic Schiff’s bases promoted by PCC: a new oxidant for 2-substituted benzothiazoles and benzoxazoles” *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2369–2374.
- [95] M. M. Majireck, J. M. Bennett, Six-membered rings with two heteroatoms, and their fused carbocyclic derivatives. 1,2-Oxazines and Their Benzo Derivatives. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, Black, D.; Cossy, J.; Stevens, C. (eds.), Elsevier Limited. Vol. 8, 2022, pp. 283–415.
- [96] R. R. Chada, R. C. Kajare, M. C. Bhandari, S. Z. Mohammed, M. Khatravath, K. Warudikar, N. Punna, “Facile access to [1,2]-oxazine derivatives via annulations of aminoxy-tethered 1,7-enynes” *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 809–821.
- [97] C. Somu, C. D. Mohan, S. Ambekar, Dukanya, S. Rangappa, C. Baburajeev, A. Sukhorukov, S. Mishra, M. K. Shanmugam, A. Chinnathambi, T. Awad Alahmadi, S. A. Alharbi, Basappa, K. S. Rangappa, “Identification of a novel 1,2 oxazine that can induce apoptosis by targeting NF-κB in hepatocellular carcinoma cells” *Biotechnol. Rep.* **2020**, *25*, e00438.
- [98] S. L. Gaonkar, V. U. Nagaraj, S. Nayak, “A Review on Current Synthetic Strategies of Oxazines” *Mini Rev. Org. Chem.* **2018**, *16*, 43–58.
- [99] P. G. Tsoungas, “1,2-Oxazines and Their N-Oxides in Synthesis” *Heterocycles* **2002**, *57*, 915–953.

- [100] R. Adams, T. A. Geissman, "Structure of Gossypol. VIII. ¹ Derivatives of the Ethers of Gossypol" *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2166–2170.
- [101] R. Adams, D. E. Burney, "The Reactions of 2,8-Dihydroxynaphthaldehyde" *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1103–1107.
- [102] R. E. Royer, L. M. Deck, N. M. Campos, L. A. Hunsaker, D. L. Vander Jagt, "Biologically active derivatives of gossypol: synthesis and antimalarial activities of *peri*-acylated gossylic nitriles" *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1799–1801.
- [103] L. Bin, W. Xue, J. Shuang, Z. Tianyong, Y. Jingyi, W. Jingchao, S. Xiao, M. Xiaoyuan, "Progress in synthesis and application of naphthalenediol intermediates with high value-added" *Chem. Ind. Eng. Prog.* **2019**, *38*, 1903–1912.
- [104] M. Hügler, X. Lucas, D. Ostrovskyi, P. Regenass, S. Gerhardt, O. Einsle, M. Hau, M. Jung, B. Breit, S. Günther, D. Wohlwend, "Beyond the BET Family: Targeting CBP/p300 with 4-Acyl Pyrroles" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *129*, 12650–12654.
- [105] J. Jiang, D. Yuan, C. Ma, W. Song, Y. Lin, L. Hu, Y. Zhang, "Palladium-Catalyzed Regiospecific *peri*- and *ortho*-C–H Oxygenations of Polyaromatic Rings Mediated by Tunable Directing Groups" *Org. Lett.* **2021**, *23*, 279–284.
- [106] F. Li, Y. Zhou, H. Yang, Z. Wang, Q. Yu, F.-L. Zhang, "Monodentate Transient Directing Group Enabled Pd-Catalyzed *Ortho*-C–H Methoxylation and Chlorination of Benzaldehydes" *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3692–3695.
- [107] H. Feuer, K. Torssell, *Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis*, Wiley-Interscience, **2008**.
- [108] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic applications of 1,3 dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*, J. Wiley, **2002**.
- [109] L. L. Fershtat, F. E. Teslenko, "Five-Membered Heteroarene *N*-Oxides: Recent Advances in Synthesis and Reactivity" *Synthesis* **2021**, *53*, 3673–3682.
- [110] L. De Angelis, A. M. Crawford, Y.-L. Su, D. Wherrett, H. Arman, M. P. Doyle, "Catalyst-Free Formation of Nitrile Oxides and Their Further Transformations to Diverse Heterocycles" *Org. Lett.* **2021**, *23*, 925–929.
- [111] S. Roscales, J. Plumet, "Metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrile oxides" *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8446–8461.
- [112] H. Takikawa, S. Sato, R. Seki, K. Suzuki, "Oxidative Ring Opening of Benzocyclobutenone Oximes: Novel Access to Stable Nitrile Oxides" *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 998–1000.
- [113] G. Molteni, P. Del Buttero, "Stable nitrile oxide dipolar cycloadditions in pure water" *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7343–7347.
- [114] G. Faita, M. Mella, A. Mortoni, A. Paio, P. Quadrelli, P. Seneci, "Solid-Supported Nitrile Oxides as Stable and Valuable Reactive Intermediates" *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1175–1183.

- [115] P. W. Groundwater, M. Nyerges, I. Fejes, D. E. Hibbs, D. Bendell, R. J. Anderson, A. McKillop, T. Sharif, W. Zhang, "Preparation and reactivity of some stable nitrile oxides and nitrones" *Arkivoc* **2000**, 2000, 684–697.
- [116] L. E. Carloni, S. Mohnani, D. Bonifazi, "Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles through a 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction between Alkynes and Nitrile Oxides Generated from *O*-Silylated Hydroxamic Acids" *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7322–7334.
- [117] C. Grundmann, R. Richter, "Nitrile oxides. X. an improved method for the preparation of nitrile oxides from aldoximes" *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 476–478.
- [118] Y. Koyama, K. Miura, S. Cheawchan, A. Seo, T. Takata, "Cascade functionalization of unsaturated bond-containing polymers using ambident agents possessing both nitrile *N*-oxide and electrophilic functions" *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10304–10306.
- [119] S. Cheawchan, Y. Koyama, S. Uchida, T. Takata, "Catalyst-free click cascade functionalization of unsaturated-bond-containing polymers using masked-ketene-tethering nitrile *N*-oxide" *Polym.* **2013**, 54, 4501–4510.
- [120] E. M. da Silva, H. D. A. Vidal, M. A. P. Januário, A. G. Corrêa, "Advances in the Asymmetric Synthesis of BINOL Derivatives" *Molecules* **2022**, 28, 12.
- [121] F. Yu, Y. Chen, H. Jiang, X. Wang, "Recent advances of BINOL-based sensors for enantioselective fluorescence recognition" *Anal.* **2020**, 145, 6769–6812.
- [122] N. V. Tkachenko, K. P. Bryliakov, "Transition Metal Catalyzed Aerobic Asymmetric Coupling of 2-Naphthols" *Mini Rev. Org. Chem.* **2019**, 16, 392–398.
- [123] H. Wang, "Recent advances in asymmetric oxidative coupling of 2-naphthol and its derivatives" *Chirality* **2010**, 22, 827–837.
- [124] G. Li, F. Liu, M. Wu, "BINOLs modified at 3,3'-positions: chemists' preferred choice in asymmetric catalysis" **2015**, vi, 140–174.
- [125] S. Yu, L. Pu, "Recent progress on using BINOLs in enantioselective molecular recognition" *Tetrahedron* **2015**, 71, 745–772.
- [126] T. Takeya, H. Doi, T. Ogata, T. Otsuka, I. Okamoto, E. Kotani, "SnCl₄-mediated oxidative biaryl coupling reaction of 1-naphthol and subsequent ring closure of 2,2'-binaphthol to the dinaphthofuran framework" *Tetrahedron* **2004**, 60, 6295–6310.
- [127] B. Hazra, S. Acharya, R. Ghosh, A. Patra, A. Banerjee, "Vanadium(V) in perchloric acid: A novel use of the reagent for dimerisation of some naphthalene derivatives" *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1571–1576.
- [128] Y. Kashiwagi, H. Ono, T. Osa, "Electrocatalytic Oxidative Coupling Reaction of Naphthols and Naphthol Ethers on a TEMPO Modified Graphite Felt Electrode" *Chem. Lett.* **1993**, 22, 81–84.
- [129] A. J. Gordon, "Stereochemistry of Dicoordinated Oxygen. II. Reinvestigation of the Purported 1,8-Monooxynaphthalene" *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 4261–4262.
- [130] S. Gadakh, L. J. W. Shimon, O. Gidron, "Regioselective Transformation of Long π -Conjugated Backbones: From Oligofurans to Oligoarenes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13601–13605.

- [131] H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita, “Efficient oxidative biaryl coupling reaction of phenol ether derivatives using hypervalent iodine(III) reagents” *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345–352.
- [132] R. Rathore, A. S. Kumar, S. V. Lindeman, J. K. Kochi, “Preparation and Structures of Crystalline Aromatic Cation-Radical Salts. Triethyloxonium Hexachloroantimonate as a Novel (One-Electron) Oxidant” *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5847–5856.
- [133] L. Munive, V. Gómez-Calvario, H. F. Olivo, “Manganese triacetate oxidation of methyl 1-hydroxy-2-naphthalene carboxylates” *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2445–2447.
- [134] A. McKillop, A. G. Turrell, D. W. Young, E. C. Taylor, “Thallium in organic synthesis. 58. Regiospecific intermolecular oxidative dehydrodimerization of aromatic compounds to biaryls using thallium(III) trifluoroacetate” *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6504–6512.
- [135] A. McKillop, A. G. Turrell, E. C. Taylor, “Thallium in organic synthesis. 46. Oxidative coupling of aromatic compounds using thallium(III) trifluoroacetate. Synthesis of biaryls” *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 764–765.
- [136] S. R. Bansal, D. C. Nonhebel, J. M. Mancilla, “Reactions of copper(II) halides with aromatic compounds-IX” *Tetrahedron* **1973**, *29*, 993–999.
- [137] R. Erez, D. Shabat, “The azaquinonemethide elimination: Comparison study of 1,6- and 1,4-eliminations under physiological conditions” *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2669–2672.
- [138] A. A. Jaworski, K. A. Scheidt, “Emerging Roles of in Situ Generated Quinone Methides in Metal-Free Catalysis” *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10145–10153.
- [139] B. Yang, S. Gao, Recent advances in the application of Diels–Alder reactions involving *o*-quinodimethanes, *aza-o*-quinone methides and *o*-quinone methides in natural product total synthesis *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926–7953.
- [140] G. Wang, H. Bin Liu, Z. L. He, “[5+1] Annulation of *aza-o*-Quinone Methides with Primary Amines: Construction of 3,4-Dihydroquinazolin-2(1*H*)-One Derivatives” *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202500267.
- [141] D. M. Walden, A. A. Jaworski, R. C. Johnston, M. T. Hovey, H. V. Baker, M. P. Meyer, K. A. Scheidt, P. H. Y. Cheong, “Formation of Aza-ortho-quinone Methides under Room Temperature Conditions: Cs₂CO₃ Effect” *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7183–7189.
- [142] A. Shyam, A. K. Pradhan, P. Mondal, “Remote N–H activation of indole aldehydes: an investigation of the mechanism, origin of selectivities, and role of the catalyst” *New J. Chem.* **2022**, *46*, 2761–2776.
- [143] R. Consonni, P. D. Croce, R. Ferraccioli, C. La Rosa, “Diels–Alder reactions of *N*-sulfonyl substituted aza-ortho-xylylenes generated from the corresponding 1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one derivatives” *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1809–1814.
- [144] W. Danikiewicz, K. Wojciechowski, M. Olejnik, “Generation and reactions of aza-ortho-xylylenes in the injector of GC/MS system” *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1099–1102.
- [145] H. Modrzejewska, K. Wojciechowski, “Synthesis and reactions of 3-alkylsulfanyl-1,3-dihydro-2,1-benzisothiazole 2,2-dioxides” *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8848–8854.

- [146] M. Oelgemöller, W. H. Kramer, “Synthetic photochemistry of naphthalimides and related compounds” *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2010**, *11*, 210–244.
- [147] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, “Modulation of the Reactivity Profile of IBX by Ligand Complexation: Ambient Temperature Dehydrogenation of Aldehydes and Ketones to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993–996.
- [148] B. Lu, M. Shi, “Synthesis of Functionalized Polycyclic Compounds: Rhodium(I)-Catalyzed Intramolecular Cycloaddition of Yne and Ene Vinylidenecyclopropanes” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12027–12031.
- [149] X. Du, L. He, S. Zhao, Y. Liu, Y. Cao, H. He, K. Fan, “Hydrogen-Independent Reductive Transformation of Carbohydrate Biomass into γ -Valerolactone and Pyrrolidone Derivatives with Supported Gold Catalysts” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7815–7819.
- [150] E. Kaufmann, H. Hattori, H. Miyatake-Ondozabal, K. Gademann, “Total Synthesis of the Glycosylated Macrolide Antibiotic Fidaxomicin” *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3514–3517.
- [151] A. Rives, I. Baglai, C. Barthes, V. Maraval, N. Saffon-Merceron, A. Saquet, Z. Voitenko, Y. Volovenko, R. Chauvin, “Carbo-cyclohexadienes vs. carbo-benzenes: structure and conjugative properties” *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1139–1149.
- [152] X.-Y. Lu, C.-T. Yang, J.-H. Liu, Z.-Q. Zhang, X. Lu, X. Lou, B. Xiao, Y. Fu, “Cu-Catalyzed cross-coupling reactions of epoxides with organoboron compounds” *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2388–2391.
- [153] S. H. Jungbauer, D. Bulfield, F. Kniep, C. W. Lehmann, E. Herdtweck, S. M. Huber, “Toward Molecular Recognition: Three-Point Halogen Bonding in the Solid State and in Solution” *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16740–16743.
- [154] S. Wesselbaum, T. vom Stein, J. Klankermayer, W. Leitner, “Hydrogenation of Carbon Dioxide to Methanol by Using a Homogeneous Ruthenium–Phosphine Catalyst” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7499–7502.
- [155] W. Ding, L.-Q. Lu, Q.-Q. Zhou, Y. Wei, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, “Bifunctional Photocatalysts for Enantioselective Aerobic Oxidation of β -Ketoesters” *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 63–66.
- [156] Z. Meng, W. Yang, J. Zheng, “[4 + 3]-Cycloaddition of aza-o-quinone methides and azomethine imines to make 1,2,4-triazepines” *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1758–1762.
- [157] H. Cheng, D.-C. Yan, G. Wang, Z.-L. He, “[4+2]-Cycloaddition Reactions of Aza-o-quinone Methides with Fulvenes: Construction of Tetrahydroquinoline Derivatives” *Synlett* **2022**, *33*, 795–799.
- [158] L. Lei, Y. Y. Yao, L. J. Jiang, X. Lu, C. Liang, D. L. Mo, “Synthesis of Furo[3,2-b]quinolines and Furo[2,3-b:4,5-b']diquinolines through [4 + 2] Cycloaddition of Aza-o-Quinone Methides and Furans” *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3059–3070.
- [159] Y. S. Zheng, L. Tu, L. M. Gao, R. Huang, T. Feng, H. Sun, W. X. Wang, Z. H. Li, J. K. Liu, “Accessing benzooxadiazepines: Via formal [4 + 3] cycloadditions of aza-o-quinone methides with nitrones” *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2639–2642.
- [160] K.-K. Wang, J.-W. Ye, J. Jia, Y.-F. Li, W.-W. Yao, L.-X. Li, S.-M. Zhao, Y. Xu, R. Chen, “Synthesis of functionalized spiro[indanonebenzazepine] scaffolds via [4 + 3]

annulation reaction of *N*-(*o*-chloromethyl)aryl amides with ninhydrin-derived Morita–Baylis–Hillman carbonates” *Tetrahedron* **2024**, *150*, 133772.

[161] C. C. Wang, X. H. Liu, X. L. Wang, H. P. Cui, Z. W. Ma, D. Ding, J. T. Liu, L. Meng, Y. J. Chen, “Synthesis of Functionalized 4,1-Benzothiazepines via a [4+3] Annulation between Aza-*o*-Quinone Methides and Pyridinium 1,4-Zwitterionic Thiolates” *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 296–301.

[162] M. Luo, J. Chen, L. Yu, W. Wei, “Concise Synthesis of Polycyclic Indoline Scaffolds through an InIII-Catalyzed Formal [4+2] Annulation of 2,3-Disubstituted Indoles with *o*-Aminobenzyl Alcohols” *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2652–2660.

[163] Y. H. Ma, F. X. Meng, R. N. Wang, Y. X. Fan, Q. Q. Su, J. Y. Du, “Diastereoselective Palladium-Catalyzed [4+1] Cycloadditions of 4-Vinyl-1,4-dihydro-2 H -3,1-benzoxazin-2-ones with in Situ Formed Carbenes” *Synthesis* **2022**, *54*, 499–505.

[164] S. P. Jiang, W. Q. Lu, Z. Liu, G. W. Wang, “Synthesis of Fullerotetrahydroquinolines via [4 + 2] Cycloaddition Reaction of [60]Fullerene with in Situ Generated Aza-*o*-quinone Methides” *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1959–1968.

[165] F. Yang, X. Zhou, Y. Wei, L. Wang, J. Jiang, “Hydroquinine-catalyzed asymmetric 1,4-hydrophosphination of: In situ generated aza-*o*-quinone methides with H-phosphine oxides” *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5064–5070.

[166] M. K. Ghorai, Y. Nanaji, “Synthetic route to chiral indolines via ring-opening/C-N cyclization of activated 2-haloarylaziridines” *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3867–3878.

[167] S. Liang, C. C. Zeng, X. G. Luo, F. Z. Ren, H. Y. Tian, B. G. Sun, R. D. Little, “Electrochemically catalyzed amino-oxygenation of styrenes: *N*-Bu₄NI induced C-N followed by a C-O bond formation cascade for the synthesis of indolines” *Green Chem.* **2016**, *18*, 2222–2230.

[168] W. F. Bailey, M. R. Luderer, M. J. Mealy, “Preparation of differentially 1,3-disubstituted indolines by intramolecular carbolithiation” *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5303–5305.

[169] J. Banerji, T. K. Lai, B. Basak, A. Neuman, T. Prangé, A. Chatterjee, “A novel route to anticonvulsant imesatins and an approach to cryptolepine, the alkaloid from *Cryptolepis* Sp.” *Indian J. Chem. Sect. B* **2005**, *44*, 426–429.

[170] A. T. Vu, S. T. Cohn, P. Zhang, C. Y. Kim, P. E. Mahaney, J. A. Bray, G. H. Johnston, E. J. Koury, S. A. Cosmi, D. C. Decher, V. A. Smith, J. E. Harrison, L. Leventhal, G. T. Whiteside, J. D. Kennedy, E. J. Trybulski, “1-(Indolin-1-yl)-1-phenyl-3-propan-2-olamines as potent and selective norepinephrine reuptake inhibitors” *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2051–2062.

[171] R. Kuwano, M. Kashiwabara, K. Sato, T. Ito, K. Kaneda, Y. Ito, “Catalytic asymmetric hydrogenation of indoles using a rhodium complex with a chiral bisphosphine ligand PhTRAP” *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 521–535.

[172] A. Jayaraman, L. C. Misal Castro, V. Desrosiers, F. G. Fontaine, “Metal-free borylative dearomatization of indoles: Exploring the divergent reactivity of aminoborane C-H borylation catalysts” *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5057–5063.

- [173] A. Jayaraman, L. C. Misal Castro, F. G. Fontaine, “Practical and Scalable Synthesis of Borylated Heterocycles Using Bench-Stable Precursors of Metal-Free Lewis Pair Catalysts” *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1489–1499.
- [174] J. D. Nguyen, E. M. D’Amato, J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, “Engaging unactivated alkyl, alkenyl and aryl iodides in visible-light-mediated free radical reactions” *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 854–859.
- [175] J. J. Devery, J. D. Nguyen, C. Dai, C. R. J. Stephenson, “Light-Mediated Reductive Debromination of Unactivated Alkyl and Aryl Bromides” *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5962–5967.
- [176] M. Zidan, T. McCallum, R. Swann, L. Barriault, “Formal Bromine Atom Transfer Radical Addition of Nonactivated Bromoalkanes Using Photoredox Gold Catalysis” *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8401–8406.
- [177] J. H. Shon, D. Kim, M. D. Rathnayake, S. Sittel, J. Weaver, T. S. Teets, “Photoredox catalysis on unactivated substrates with strongly reducing iridium photosensitizers” *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4069–4078.
- [178] M. Jovanovic, M. Simic, M. Petkovic, G. Tasic, V. Maslak, P. Jovanovic, V. Savic, “Highly exo selective, photochemically promoted cyclization of iodoallene derivatives” *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 1435–1440.
- [179] K. Kubota, J. Jiang, Y. Kamakura, R. Hisazumi, T. Endo, D. Miura, S. Kubo, S. Maeda, H. Ito, “Using Mechanochemistry to Activate Commodity Plastics as Initiators for Radical Chain Reactions of Small Organic Molecules” *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 1062–1070.
- [180] L. Fan, X. Yan, C. Li, Y. Cao, G. Liu, “Cu-Catalyzed Intramolecular Borylation-Cross Coupling Reaction of Unactivated Alkenes to Borylated Indolines” *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 4227–4232.
- [181] M. Sayyad, Y. Nanaji, M. K. Ghorai, “A Synthetic Route to 2-Alkyl Indoles via Thiophenol-Mediated Ring-Opening of *N*-Tosylaziridines Followed by Copper Powder-Mediated C-N Cyclization/Aromatization” *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12659–12667.
- [182] D. Kawauchi, H. Ueda, H. Tokuyama, “Double Functionalization of Styrenes by Cu-Mediated Assisted Tandem Catalysis” *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2056–2060.
- [183] K. B. Hong, J. N. Johnston, “Alkene diamination using electron-rich amines: Hypervalent iodine-promoted inter-/intramolecular C-N bond formation” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3804–3807.
- [184] L. Liu, Q. Sun, Z. Yan, X. Liang, Z. Zha, Y. Yang, Z. Wang, “Iodine-catalyzed diamination of styrene in water with the oxidation of H₂O₂” *Green Chem.* **2018**, *20*, 3927–3930.
- [185] K. Hu, Y. Zhang, Z. Zhou, Y. Yang, Z. Zha, Z. Wang, “Iodine-Mediated Electrochemical C(sp²)-H Amination: Switchable Synthesis of Indolines and Indoles” *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5773–5777.
- [186] K. Muñoz, B. García, C. Martínez, A. Piccinelli, “Dioxoiodane Compounds as Versatile Sources for Iodine(I) Chemistry” *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1539–1545.

- [187] L. Liu, Z. Wang, “Metal-free intramolecular amino-acyloxylation of 2-aminostyrene with carboxylic acid for the synthesis of 3-acyloxyl indolines in water” *Green Chem.* **2017**, *19*, 2076–2079.
- [188] S. M. Sadeghzadeh, R. Zhiani, S. Emrani, “A versatile supported silver for heterogeneously catalysed processes: Synthesis of 3-Acyloxylindolines solvent-free conditions” *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e4130.
- [189] T. K. Xiong, X. Q. Zhou, M. Zhang, H. T. Tang, Y. M. Pan, Y. Liang, “Electrochemical-mediated fixation of CO₂: three-component synthesis of carbamate compounds from CO₂, amines and *N*-alkenylsulfonamides” *Green Chem.* **2021**, *23*, 4328–4332.
- [190] S. Guo, L. Liu, K. Hu, Q. Sun, Z. Zha, Y. Yang, Z. Wang, “Electrochemical synthesis of 3-azidoindolines from amino-azidation of alkenes” *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1033–1036.
- [191] H. Ni, J. Dai, S. Yang, R. P. Loach, M. D. Chuba, I. J. McAlpine, K. M. Engle, “Catalytic σ -Bond Annulation with Ambiphilic Organohalides Enabled by β -X Elimination” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202306581.
- [192] D. Rodina, J. Vaith, S. M. Paradine, “Ligand control of regioselectivity in palladium-catalyzed heteroannulation reactions of 1,3-Dienes” *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 5433.
- [193] Y. Xu, C. Shen, K. Dong, “Enantioselective Decarboxylative Hydrogen-Atom Transfer Reaction” *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 6259–6267.
- [194] D. Tzeli, I. E. Gerontitis, I. D. Petsalakis, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, “Self Cycloaddition of *o*-Naphthoquinone Nitrosomethide to ($\pm$) Spiro{naphthalene(naphthopyranofurazan)}-one Oxide: An Insight into its Formation” *Chempluschem* **2022**, *87*, e202200313.
- [195] M. C. Etter, “Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds” *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
- [196] R. E. Rosenfield, R. Parthasarathy, J. D. Dunitz, “Directional preferences of nonbonded atomic contacts with divalent sulfur. 1. Electrophiles and nucleophiles” *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4860–4862.
- [197] E. E. Allen, C. Zhu, J. S. Panek, S. E. Schaus, “Multicomponent Condensation Reactions via *ortho*-Quinone Methides” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1878–1881.
- [198] Z. Wang, J. Sun, “Enantioselective [4 + 2] Cycloaddition of *o*-Quinone Methides and Vinyl Sulfides: Indirect Access to Generally Substituted Chiral Chromanes” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2334–2337.
- [199] F. Li, Y. Zhou, H. Yang, Z. Wang, Q. Yu, F.-L. Zhang, “Monodentate Transient Directing Group Enabled Pd-Catalyzed *Ortho*-C–H Methoxylation and Chlorination of Benzaldehydes” *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3692–3695.
- [200] U. Boas, J. B. Christensen, K. J. Jensen, “Two Dialkoxynaphthalene Aldehydes as Backbone Amide Linkers for Solid-Phase Synthesis” *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 497–503.

- [201] L. Sobczyk, D. Chudoba, P. Tolstoy, A. Filarowski, “Some Brief Notes on Theoretical and Experimental Investigations of Intramolecular Hydrogen Bonding” *Molecules* **2016**, *21*, 1657.
- [202] L. R. Gomes, M. V. N. de Souza, C. F. Da Costa, J. L. Wardell, J. N. Low, “Different classical hydrogen-bonding patterns in three salicylaldoxime derivatives, 2-HO-4- X C₆H₃C=NOH (X = Me, OH and MeO)” *Acta Crystallogr. E: Crystallogr. Commun.* **2018**, *74*, 1480–1485.
- [203] Z. Chen, C. Han, C. Fan, G. Liu, S. Pu, “Copper-Catalyzed Diversity-Oriented Synthesis (DOS) of 4-Amino-2*H*-chromen-2-imines: Application of Kemp Elimination toward *O*-Heterocycles” *ACS Omega* **2018**, *3*, 8160–8168.
- [204] S. Fletcher, “The Mitsunobu reaction in the 21st century” *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 739–752.
- [205] E. Whiting, M. E. Lanning, J. A. Scheenstra, S. Fletcher, “Chromatography-Free Entry to Substituted Salicylonitriles: Mitsunobu-Triggered Domino Reactions of Salicylaldoximes” *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1229–1234.
- [206] M. G. Kociolk, O. Hoermann, “Synthesis of 1,2-benzisoxazole 2-oxides” *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2632–2638.
- [207] N. Di Iorio, G. Filippini, A. Mazzanti, P. Righi, G. Bencivenni, “Controlling the C(sp³)–C(sp²) Axial Conformation in the Enantioselective Friedel–Crafts–Type Alkylation of β -Naphthols with Inden-1-ones” *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6692–6695.
- [208] H. M. Kim, B. H. Jeong, J.-Y. Hyon, M. J. An, M. S. Seo, J. H. Hong, K. J. Lee, C. H. Kim, T. Joo, S.-C. Hong, B. R. Cho, “Two-Photon Fluorescent Turn-On Probe for Lipid Rafts in Live Cell and Tissue” *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4246–4247.
- [209] E. I. Balmond, B. K. Tautges, A. L. Faulkner, V. W. Or, B. M. Hodur, J. T. Shaw, A. Y. Louie, “Comparative Evaluation of Substituent Effect on the Photochromic Properties of Spiropyrans and Spirooxazines” *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8744–8758.
- [210] M. Waibel, M. De Angelis, F. Stossi, K. J. Kieser, K. E. Carlson, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, “Bibenzyl- and stilbene-core compounds with non-polar linker atom substituents as selective ligands for estrogen receptor beta” *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3412–3424.
- [211] F. Xi, F. Kamal, M. A. Schenerman, “A novel and convenient transformation of nitriles to aldehydes” *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1395–1396.
- [212] R. Mouselmani, A. Hachem, A. Alaaeddine, E. Méta, M. Lemaire, “Reduction of aromatic nitriles into aldehydes using calcium hypophosphite and a nickel precursor” *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6600–6605.
- [213] J. Jiang, D. Yuan, C. Ma, W. Song, Y. Lin, L. Hu, Y. Zhang, “Palladium-Catalyzed Regiospecific *peri*- and *ortho*-C–H Oxygenations of Polyaromatic Rings Mediated by Tunable Directing Groups” *Org. Lett.* **2021**, *23*, 279–284.
- [214] Y. Ye, B. Zhang, R. Mao, C. Zhang, Y. Wang, J. Xing, Y.-C. Liu, X. Luo, H. Ding, Y. Yang, B. Zhou, H. Jiang, K. Chen, C. Luo, M. Zheng, “Discovery and optimization of selective inhibitors of protein arginine methyltransferase 5 by docking-based virtual screening” *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3648–3661.

- [215] L. Liu, L. Shao, J. Li, H. Cui, B. Li, X. Zhou, P. Lv, J. Zhang, “Synthesis, Antibacterial Activities, Mode of Action and Acute Toxicity Studies of New Oxazolidinone-Fluoroquinolone Hybrids” *Molecules* **2019**, *24*, 1641.
- [216] J.-P. Finet, *Ligand Coupling Reactions with Heteroatomic Compounds*, Elsevier, **1998**.
- [217] Y. Koyama, Y.-G. Lee, S. Kuroki, T. Takata, “Synthesis, ^{13}C NMR, and UV spectroscopic study of ^{13}C -labeled nitrile *N*-oxide” *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7038–7042.
- [218] I. E. Gerontitis, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, “Naphtho[1,8-*de*][1,2]Oxazin-4-ol: Precursor to 1,2,8-Trisubstituted Naphthalenes and 1-Unsubstituted Naphtho[1,2-*d*]isoxazole 2-Oxide: A Novel Isomerization of the *N*-Oxide to Nitrile Oxide en Route to Isoxazol(in)es” *Molecules* **2024**, *29*, 48.
- [219] I. S. Belostotskaya, V. B. Vol’eva, N. L. Komissarova, M. O. Dekaprilevich, V. N. Khrustalev, A. Yu. Karmilov, V. V. Ershov, “Oxidation of 2-dialkylaminomethyl-4,6-di-*tert*-butylphenols” *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 1272–1280.
- [220] T. Maegawa, R. Oishi, A. Maekawa, K. Segi, H. Hamamoto, A. Nakamura, Y. Miki, “The Reaction of Ketoximes with Hypervalent Iodine Reagents: Beckmann Rearrangement and Hydrolysis to Ketones” *Synthesis* **2022**, *54*, 4095–4103.
- [221] I. E. Gerontitis, A. Kadar Shaikh, D. Alivertis, P. G. Takis, A. N. Troganis, P. G. Tsoungas, G. Varvounis, “1-(Pyrrolidin-1-yl)naphtho[1,2-*d*]isoxazole” *Molbank* **2025**, *2025*, M1999.
- [222] K. Wang, M. Lü, A. Yu, X. Zhu, Q. Wang, “Iron(III) Chloride Catalyzed Oxidative Coupling of Aromatic Nuclei” *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 935–938.
- [223] O. Mouhtady, H. Gaspard-Iloughmane, N. Roques, C. Le Roux, “Metal triflates–methanesulfonic acid as new catalytic systems: application to the Fries rearrangement” *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6379–6382.
- [224] Y. Tang, B. Yu, “A Mild Heteroatom (*O*-, *N*-, and *S*-) Methylation Protocol Using Trimethyl Phosphate (TMP)–Ca(OH)₂ Combination” *Synthesis* **2022**, *54*, 2373–2390.
- [225] J. F. W. McOmie and D. E. West, “3,3'-Dihydroxybiphenyl” *Org. Synth.* **1969**, *49*, 50.
- [226] R. L. Dannley, M. Gippin, “Free Radical Aromatic Substitution. I. The Reaction of Benzoyl Peroxide with Naphthalene Derivatives” *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 332–334.
- [227] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, N. Nowrouzi, “A novel method for the highly efficient synthesis of 1,2-benzisoxazoles under neutral conditions using the Ph₃P/DDQ system” *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8247–8250.
- [228] M. Surowiec, I. E. Gerontitis, P. G. Tsoungas, P. G. Takis, P. Stathopoulos, E. Pouliou, G. Varvounis, “Synthesis of Novel BINOL Analogs: 3,3'-Dicarbonyl-1,1'-binaphthyl-4,4'-diols as Precursors to the Uncharted 5,5'-Binaphtho[2,1-*d*]isoxazole” *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, DOI 10.1002/ejoc.202500681.
- [229] A. Patra, A. James, T. K. Das, A. T. Biju, “Oxidative NHC Catalysis for the Generation of Imidoyl Azoliums: Synthesis of Benzoxazoles” *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14820–14826.

- [230] L. Wang, Z. G. Ma, X. J. Wei, Q. Y. Meng, D. T. Yang, S. F. Du, Z. F. Chen, L. Z. Wu, Q. Liu, “Synthesis of 2-substituted pyrimidines and benzoxazoles via a visible-light-driven organocatalytic aerobic oxidation: Enhancement of the reaction rate and selectivity by a base” *Green Chem.* **2014**, *16*, 3752–3757.
- [231] A. B. Velappan, D. Datta, R. Ma, S. Rana, K. S. Ghosh, N. Hari, S. G. Franzblau, J. Debnath, “2-Aryl benzazole derived new class of anti-tubercular compounds: Endowed to eradicate mycobacterium tuberculosis in replicating and non-replicating forms” *Bioorg. Chem.* **2020**, *103*, 104170.
- [232] R. G. Kalkhambkar, K. K. Laali, “Pd(OAc)₂ catalyzed synthesis of 2-aryl- and 2-heteroaryl- benzoxazoles and benzothiazoles in imidazolium ionic liquids (ILs) without additives and with recycling/reuse of the IL” *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4212–4215.
- [233] J. X. Qiao, T. C. Wang, C. Hu, J. Li, R. R. Wexler, P. Y. S. Lam, “Transformation of anionically activated trifluoromethyl groups to heterocycles under mild aqueous conditions” *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1804–1807.
- [234] W. Yoo, H. Yuan, H. Miyamura, S. Kobayashi, “Facile Preparation of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzothiazoles *via* Aerobic Oxidation of Phenolic and Thiophenolic Imines Catalyzed by Polymer-Incarcerated Platinum Nanoclusters” *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3085–3089.
- [235] L. Wang, Z.-G. Ma, X.-J. Wei, Q.-Y. Meng, D.-T. Yang, S.-F. Du, Z.-F. Chen, L.-Z. Wu, Q. Liu, “Synthesis of 2-substituted pyrimidines and benzoxazoles via a visible-light-driven organocatalytic aerobic oxidation: enhancement of the reaction rate and selectivity by a base” *Green Chem.* **2014**, *16*, 3752.
- [236] L. Tang, Z. Yang, T. Sun, D. Zhang, X. Ma, W. Rao, Y. Zhou, “Unexpected Decarboxylation-Triggered *o*-Hydroxyl-Controlled Redox Condensation of Phenylglycines with 2-Nitrophenols in Aqueous Media” *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3055–3062.
- [237] R. E. Rodríguez-Lugo, M. A. Chacón-Terán, S. De León, M. Vogt, A. J. Rosenthal, V. R. Landaeta, “Synthesis, characterization and Pd(II)-coordination chemistry of the ligand tris(quinolin-8-yl)phosphite. Application in the catalytic aerobic oxidation of amines” *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 2061–2072.
- [238] Y. H. Cho, C. Lee, D. Ha, C. Cheon, “Cyanide as a Powerful Catalyst for Facile Preparation of 2-Substituted Benzoxazoles *via* Aerobic Oxidation” *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2992–2996.
- [239] Y.-H. Cho, C.-Y. Lee, C.-H. Cheon, “Cyanide as a powerful catalyst for facile synthesis of benzofused heteroaromatic compounds via aerobic oxidation” *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6565–6573.
- [240] Z.-H. Wang, D.-H. Wang, “Cu-Catalyzed Synthesis of Benzoxazole with Phenol and Cyclic Oxime” *Org Lett* **2022**, *24*, 782–785.
- [241] N. E. Nevels, L. Subera, R. A. Bunce, “Benzo[*d*]oxazoles from anilides by *N*-deprotonation-*O*-S_NAr cyclization” *Molecules* **2024**, *29*, 4322.
- [242] A. Abengózar, P. García-García, D. Sucunza, A. Pérez-Redondo, J. J. Vaquero, “Synthesis of functionalized helical BN-benzo[*c*]phenanthrenes” *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2467–2470.

- [243] F. Hochberger-Roa, P. H. García-Ríos, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, J.-C. Daran, M. Gouygou, M. Urrutigoity, “Interrupted Intramolecular Hydroaminomethylation of *N*-Protected-2-vinyl Anilines: Novel Access to 3-Substitued Indoles or Indoline-2-ols” *Molecules* **2022**, 27, 1074.
- [244] R. Hron, B. S. Jursic, “Preparation of substituted semicarbazides from corresponding amines and hydrazines via phenyl carbamates” *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1540–1543.
- [245] D. Cain, C. McLaughlin, J. Molloy, C. Carpenter-Warren, N. Anderson, A. Watson, “A Cascade Suzuki–Miyaura/Diels–Alder Protocol: Exploring the Bifunctional Utility of Vinyl Bpin” *Synlett* **2019**, 30, 787–791.
- [246] U. Jacquemard, V. Bénéteau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Mérour, G. Coudert, “Mild and selective deprotection of carbamates with Bu₄NF” *Tetrahedron* **2004**, 60, 10039–10047.
- [247] X.-Y. Zhou, X. Chen, “An easy-to-operate *n*-carbonylation of indoles with diaryl carbonates as reagent and Na₂CO₃ as catalyst” *Synth. Commun.* **2020**, 50, 1854–1862.
- [248] M. Kim, S. Sharma, N. K. Mishra, S. Han, J. Park, M. Kim, Y. Shin, J. H. Kwak, S. H. Han, I. S. Kim, “Direct allylation of aromatic and α,β -unsaturated carboxamides under ruthenium catalysis” *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11303.
- [249] D. M. Walden, A. A. Jaworski, R. C. Johnston, M. T. Hovey, H. V. Baker, M. P. Meyer, K. A. Scheidt, P. H. Y. Cheong, “Formation of Aza-ortho-quinone Methides under Room Temperature Conditions: Cs₂CO₃ Effect” *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7183–7189.
- [250] H. Liao, S. Miñoza, S. Lee, M. Rueping, “Aza-Ortho-Quinone Methides as Reactive Intermediates: Generation and Utility in Contemporary Asymmetric Synthesis” *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201112.
- [251] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene’s protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience, **2007**.
- [252] Q. Xiao, H. Zhang, J.-H. Li, J.-X. Jian, Q.-X. Tong, J.-J. Zhong, “Directing-Group-Assisted Markovnikov-Selective Hydrothiolation of Styrenes with Thiols by Photoredox/Cobalt Catalysis” *Org. Lett.* **2021**, 23, 3604–3609.
- [253] Z. Wu, L. Gu, S. Zhang, T. Liu, P. B. Lukka, B. Meibohm, J. C. Bollinger, M. Zhou, W. Li, “Discovery of *N*-(3,4-Dimethylphenyl)-4-(4-isobutyrylphenyl)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]quinoline-8-sulfonamide as a Potent Dual MDM2/XIAP Inhibitor” *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 1930–1950.
- [254] A. J. Cresswell, S. T.-C. Eey, S. E. Denmark, “Catalytic, Stereoselective Dihalogeneration of Alkenes: Challenges and Opportunities” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15642–15682.
- [255] T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Butterworth, London, **1958**.
- [256] F. Li, Y. Zhou, H. Yang, Z. Wang, Q. Yu, F. L. Zhang, “Monodentate Transient Directing Group Enabled Pd-Catalyzed Ortho-C–H Methoxylation and Chlorination of Benzaldehydes” *Org. Lett.* **2019**, 21, 3692–3695.
- [257] M. Hügler, X. Lucas, D. Ostrovskyi, P. Regenass, S. Gerhardt, O. Einsle, M. Hau, M. Jung, B. Breit, S. Günther, D. Wohlwend, “Beyond the BET Family: Targeting CBP/p300 with 4-Acyl Pyrroles” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 129, 12650–12654.

- [258] A. W. Baker, A. T. Shulgin, “Intramolecular Hydrogen Bonding. II. The Determination of Hammett Sigma Constants by Intramolecular Hydrogen Bonding in Schiff’s Bases” *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1523–1529.
- [259] M. Uehara, J. Nakaya, “The Effect of Intramolecular Hydrogen Bonding on the Polarographic Reduction Potentials of Azomethines” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3136–3142.
- [260] Y.-H. Cho, C.-Y. Lee, C.-H. Cheon, “Cyanide as a powerful catalyst for facile synthesis of benzofused heteroaromatic compounds via aerobic oxidation” *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6565–6573.
- [261] Y. Shi, Q. Zhou, F. Du, Y. Fu, Y. Du, T. Fang, G. Chen, “Iridium-catalyzed intramolecular C N and C O/S cross-coupling reactions: Preparation of benzoazole derivatives” *Tetrahedron Lett* **2019**, *60*, 151082.
- [262] N. E. Nevels, L. Subera, R. A. Bunce, “Benzo[*d*]oxazoles from Anilides by *N*-Deprotonation–O–S_NAr Cyclization” *Molecules* **2024**, *29*, 4322.
- [263] D. V. Pasyukov, M. A. Shevchenko, K. E. Shepelenko, O. V. Khazipov, J. V. Burykina, E. G. Gordeev, M. E. Minyaev, V. M. Chernyshev, V. P. Ananikov, “One-Step Access to Heteroatom-Functionalized Imidazol(in)ium Salts” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116131.
- [264] C.-Y. Wang, R. Tian, J.-X. Li, Y.-M. Zhu, “Nickel/Copper Cooperative Catalysis Decarbonylative Heteroarylation of Aryl Anhydrides with Benzoxazoles via C–O/C–H Coupling” *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3378–3385.
- [265] M. Golfmann, L. Glagow, A. Giakoumidakis, C. Golz, J. C. L. Walker, “Organophoto-catalytic [2+2] Cycloaddition of Electron-Deficient Styrenes” *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202202373.
- [266] X.-Y. Zhou, X. Chen, “An easy-to-operate *n*-carbonylation of indoles with diaryl carbonates as reagent and Na₂CO₃ as catalyst” *Synth Commun* **2020**, *50*, 1854–1862.
- [267] C. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell, V. Snieckus, “Directed *ortho* Metalation Approach to C-7-Substituted Indoles. Suzuki–Miyaura Cross Coupling and the Synthesis of Pyrrolo-phenanthridone Alkaloids” *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899–1902.
- [268] J. Zhang, X. Li, X. Li, H. Shi, F. Sun, Y. Du, “DMSO/SOCl₂-mediated C(sp²)–H amination: switchable synthesis of 3-unsubstituted indole and 3-methylthioindole derivatives” *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 460–463.
- [269] K. B. Hong, J. N. Johnston, “Alkene Diamination Using Electron-Rich Amines: Hypervalent Iodine-Promoted Inter-/Intramolecular C–N Bond Formation” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3804–3807.
- [270] Y. Taskesenligil, N. Saracoglu, “Dehydrogenative Photocyclization of 3-Styryl Indoles to Fused Indole Systems” *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 17447–17452.