

I
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1-ΑΡΟΪΛΟ- ΚΑΙ
1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Μ. ΚΑΡΟΥΣΗΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003

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

του υποψήφιου διδάκτορα κ. Νικολάου Καρούση
Πτυχιούχου Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε σύμφωνα με το άρθρο 13 του Νόμου 2083/92 και την υπ' αριθμό 516^Α/20-12-2002 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. Νικολάου Καρούση, συνήλθε σε συνεδρίαση σήμερα Παρασκευή 14 Φεβρουαρίου 2003 και ώρα 9 π.μ. στην αίθουσα σεμιναρίων του Τμήματος Χημείας (Χ3-230) στη Δουρούτη, και παρακολούθησε τη δημόσια παρουσίαση της διατριβής του υποψηφίου με τίτλο:

“Σύνθεση και αντιδράσεις 1-αρόνλο- και 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων”

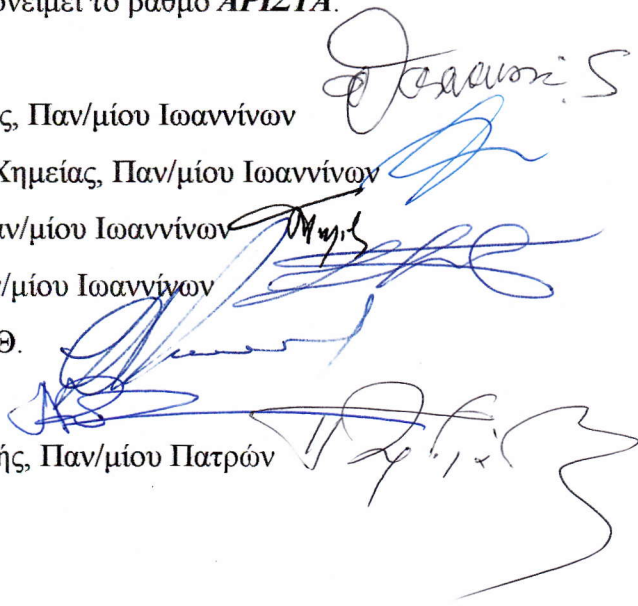
Μετά την προφορική παρουσίαση της διατριβής, τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής έκαναν ερωτήσεις στον υποψήφιο τόσο γενικού περιεχομένου όσο και σχετικές με το θέμα της διατριβής. Στη συνέχεια και μετά την αποχώρηση του ακροατηρίου και του υποψηφίου ακολούθησε διεξοδική συζήτηση μεταξύ των μελών της επιτροπής.

Τα 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. Νικολάου Καρούση 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 επιτροπή αποφάσισε **ομόφωνα** να απονείμει το βαθμό **ΑΡΙΣΤΑ**.

1. Γ. Βαρβούνης, Αναπλ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Α. Χατζηαράπογλου, Αναπλ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Γ. Πηλίδης, Επίκ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Ι. Γεροθανάσης, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Δ. Νικολαΐδης, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Α.Π.Θ.
6. Ν. Ρόδιος, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Α.Π.Θ.
7. Π. Κορδοπάτης, Καθηγητής, Τμήματος Φαρμακευτικής, Παν/μίου Πατρών



*Αφιερώνεται στους γονείς μου
ως ελάχιστη αναγνώριση της
καθολικής τους ευνοχράστιας*

V
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γνωριμία με το πυρρόλιο	3
-------------------------	---

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΦΟΡΜΥΛΙΩΣΗ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ	7
1.1. Σύνθεση 2-φορμυλοπυρρολίων	7
1.1.1. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου	7
1.1.2. Φορμυλίωση Reimer-Tiemann	8
1.1.3. Φορμυλίωση Gattermann	9
1.1.4. Φορμυλίωση Vilsmeier-Haack	9
1.2. Σύνθεση 3-φορμυλοπυρρολίων	10
1.2.1. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου	10
1.2.2. Μέσω ισομερείωσης των 2-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίων παρουσία οξέος	11
1.2.3. Μέσω <i>m</i> -κατευθυντήριας ομάδας	13
1.2.4. Μέσω χρήσης ογκωδών <i>N</i> -υποκαταστατών	14
1.2.5. Μέσω χρήσης της αντίδρασης Friedel-Crafts	16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΡΩΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΝΙΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ	21
2.1. Βρωμίωση	21
2.1.1. Σύνθεση 2-βρωμοπυρρολίων	22
2.1.2. Σύνθεση 3-βρωμοπυρρολίων	23
2.1.3. Ιδιότητες αλογονοπυρρολίων	26
2.2. Νίτρωση	26
2.2.1. Σύνθεση 2-νιτροπυρρολίων	26
2.2.2. Νίτρωση υποκατεστημένων πυρρολίων	28
2.2.3. Ιδιότητες νιτροπυρρολίων	29

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΝΘΕΣΗ 1-ΑΡΟΪΛΟ ΚΑΙ 1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟ ΠΥΡΡΟΛΙΩΝ	31
3.1. Παράγωγα πυρρολίου με μέταλλα	31
3.2. 1-Αροϋλοπυρρόλια	34

VI

3.2.1. Σύνθεση μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου	34
3.2.2. Σύνθεση μέσω του πυρρολυλο ανιόντος	36
3.2.3. Αντιδράσεις <i>N</i> -βενζοϋλοπυρρολίου	37
3.3. 1-Αροϋλομεθυλενοπυρρόλια	38
3.3.1. Σύνθεση μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου	38
3.3.2. Μέσω του πυρρολυλο ανιόντος	40
3.3.3. Αντιδράσεις 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1*H*-ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

4.1. Αντίδραση Wittig	43
4.2. Αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons	46
4.3. 3-(1 <i>H</i> -Πυρρολ-3-υλο)-2-προπένια	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

5.1. Βασικές μέθοδοι σύνθεσης (11 <i>α</i> , <i>S</i>)-1,2,3,11 <i>α</i> -τετραϋδρο-5 <i>H</i> -πυρρολο[2,1- <i>c</i>][1,4]βενζοδιαζεπιν-5-ονών	55
5.2. Βασικές μέθοδοι σύνθεσης 5 <i>H</i> -πυρρολο[2,1- <i>c</i>][1,4]βενζοδιαζεπιν-5-ονών	57
5.2.1. Κυκλοπροσθήκη σουλφιναμιδικών ανυδριτών σε υποκατεστημένα πυρρόλια	60
5.2.2. Οξειδωση κορεσμένων πυρρολο[2,1- <i>c</i>][1,4]βενζοδιαζεπινών	61
5.2.3. Άλλες συνθέσεις 5 <i>H</i> -πυρρολο[2,1- <i>c</i>][1,4]βενζοδιαζεπινών	61
5.3. Βιολογική δράση πυρρολο[2,1- <i>c</i>][1,4]βενζοδιαζεπινών	62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ

6.1. Σύνθεση πυρρολο[1,2- <i>α</i>][1,4]βενζοδιαζοκινών	65
6.2. Σύνθεση πυρρολο[1,2- <i>α</i>][1,5]βενζοδιαζοκινών	68

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

73

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 3-ΦΟΡΜΥΛΟ-1*H*-ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ HORNER-WADSWORTH-EMMONS****ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1*H*-ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ** 81

Φορμυλίωση του (*E*)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολ-3-υλο]-*N,N*-
διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου 89

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ – ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ****ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ 1-ΑΡΟΪΛΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ** 91**9.1. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)πυρρολίων** 92**9.1.1. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)πυρρολίου** 92**9.1.2. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου** 93**9.1.2α. Μέσω σχηματισμού πυρρολυλο ανiónτος** 93**9.1.2β. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου** 94**9.1.3. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-2-νιτρο-4-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου** 95**9.1.4. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)πυρρολ-2,4-υλο δικαρβαλδεΐδης** 96**9.2. Σύνθεση 1-(2-φορμυλοβενζοΐλο)-2-νιτροπυρρολίου** 97**9.3. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)πυρρολίων** 98**9.3.1. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου** 98**9.3.2. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-2-νιτροπυρρολίου** 99**9.4. Προσπάθειες αναγωγής και κυκλοποίησης 1-αροΐλοπυρρολίων** 99**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10****ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ – ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ****ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ 1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ** 105**10.1. Σύνθεση και αντιδράσεις (2*E*)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινο-λο)-2-
οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}-*N,N*-διμεθυλοπροπενεναμιδίου** 106**10.2. Σύνθεση και αντιδράσεις 1-[2-(2-αμινοφαινο-λο)-2-οξοαιθυλο]-2-φορμυλο-1*H*-
πυρρολίων** 110**10.3. Σύνθεση και αντιδράσεις 1-[2-(2-αμινοφαινο-λο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-2-
υλο καρβοξυλικών μεθυλεστέρων** 115**10.4. Μελέτη φασματοσκοπικών δεδομένων των 1-αροΐλομεθυλενοπυρρολίων** 118**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11****ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΘΡΑΜΥΚΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟ DNA** 123**11.1. Σχεδιασμός και σύνθεση των υποστρωμάτων** 124**11.2. Ανάλυση της αντίδρασης με ηλεκτροφόρηση πηκτής** 125

11.3. Ανάλυση της αντίδρασης με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC)	127
---	-----

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Συσκευές και όργανα	135
---------------------	-----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΦΟΡΜΥΛΟ-1 <i>H</i> -ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ	137
12.1. Σύνθεση του <i>N</i> -(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-3-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου	137
12.2. Αποτοσυλίωση του <i>N</i> -(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-3-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου	138

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1 <i>H</i> -ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ	139
13.1. Σύνθεση του (<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο)προπ-2-ενοϊκού αιθυλεστέρα με εφαρμογή της αντίδρασης Wittig.	139
13.2. Αντίδραση φωσφονοεστέρων με το 1-τοσυλο-3-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρόλιο παρουσία βάσης. Γενική μέθοδος	139
13.3. Σύνθεση του (<i>E</i>)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο]προπ-2-ενοϊκού οξέος	142
13.4. Σύνθεση του (<i>E</i>)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο]προπ-2-εναμιδίου	144
13.5. Σύνθεση του {1-μεθοξυ-2-[1-τολουόλο-4-σουλφονυλο)-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο]βινυλο}φωσφονικού διαιθυλεστέρα	145
13.6. Αποτοσυλίωση των πυρρολ-3-υλοπροπενίων. Γενική μέθοδος.	146
13.7. Φορμυλίωση του (<i>E</i>)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο]- <i>N,N</i> -διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου	147
13.8. Αποτοσυλίωση του (<i>E</i>)-3-{2-φορμυλο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο}- <i>N,N</i> -διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου και του (<i>E</i>)-3-{5-αλδεΐδο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο}- <i>N,N</i> -διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου	149

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 1-ΑΡΟΪΔΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ	151
14.1. Αντίδραση <i>N</i> -ακυλίωσης του πυρρολίου από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο.	151
14.2. Αντίδραση <i>N</i> -ακυλίωσης του 3-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο.	152
14.3. Αντίδραση <i>N</i> -ακυλίωσης του 2-νιτρο-3-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο.	154

14.4. Αντίδραση <i>N</i> -ακυλίωσης υποκατεστημένων πυρρολίων από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο και 2-μεθυλοβενζοΐλο χλωρίδιο	155
14.5. Καταλυτική υδρογόνωση της 2-[(2-νιτρο-1 <i>H</i> -πυρρολ-1-υλο)καρβονυλο] βενζαλδεΰδης	157

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥ- ΛΕΝΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ	159
15.1. Σύνθεση του (2 <i>E</i>)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1 <i>H</i> - πυρρολ-3-υλο}- <i>N,N</i> -διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου	159
15.2. Αναγωγή του (2 <i>E</i>)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]- 1 <i>H</i> -πυρρολ-3-υλο}- <i>N,N</i> -διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου	160
15.3. Αλκυλίωση του 2-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου και της 1 <i>H</i> -πυρρολ-2,4-υλο δικαρβαλδεΰδης από 2-αμινοφαινακυλοβρωμίδιο	161
15.4. Αλκυλίωση του 4-βρωμο-2-φορμυλο-1 <i>H</i> -πυρρολίου και του 4-[(1 <i>E</i>)-3- (διμεθυλαμινο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο]-1 <i>H</i> -πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα από 2-αμινοφαινακυλοβρωμίδιο.	163
15.5. Σύνθεση του 4-[(1 <i>E</i>)-3-(διμεθυλαμινο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο]-1 <i>H</i> -πυρρολ- 2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα	164
15.6. Αναγωγή του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-4-βρωμο-2-φορμυλο- 1 <i>H</i> -πυρρολίου	165
15.7. Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1 <i>H</i> -πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα	166
15.8. Αναγωγή του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1 <i>H</i> -πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα	167
15.9. Αντίδραση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-υδροξυαιθυλο]-1 <i>H</i> -πυρρολ-2- υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα με τριμεθυλο αργίλιο	169
ΠΕΡΙΛΗΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	171
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	174
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	177

XII Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία μελετά τη σύνθεση και τις αντιδράσεις νέων 1-αροϋλο και 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων. Οι ενώσεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση νέων πυρρολοβενζοδιαζεπινικών και πυρροβενζοβιαζοκινικών παραγώγων τα οποία είναι ανάλογα με αυτά που παρουσιάζουν βιολογική δράση. Παράλληλα προτείνεται η σύνθεση νέων πυρολ-3-υλο προπενίων με εφαρμογή της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons. Τέλος, αναπτύσσεται μία ποιοτική μέθοδος ανάλυσης η οποία έχει σκοπό την αποτελεσματική εξέταση ενώσεων όσο αφορά την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με το DNA.

Ο κύριος όγκος της συνθετικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την περίοδο 1995 – 2000 και χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από το Πρόγραμμα Ενίσχυσης Ερευνητικού Δυναμικού (ΠΕΝΕΔ), της Γενικής Γραμματείας Έρευνας και Τεχνολογίας, με τίτλο: “Σύνθεση και ανάλυση διαμόρφωσης αναλόγων της ανθραμυκίνης με αντικαρκινική φαρμακολογική δράση. Διερεύνηση των χημικών ιδιοτήτων τριαλογονομέθυλο αρωματικών ενώσεων”. Επίσης, μέρος της συνθετικής εργασίας καθώς και όλα τα βιολογικά πειράματα, πραγματοποιήθηκαν στο Ινστιτούτο Οργανικής και Βιοοργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Humboldt του Βερολίνου, στα πλαίσια του κοινού ερευνητικού προγράμματος Ελλάδας – Γερμανίας με τίτλο: “Σχεδιασμός, σύνθεση, αλληλεπίδραση με DNA και βιολογική μελέτη προτύπων ετεροκυκλικών ενώσεων με πιθανή φαρμακολογική δράση. Συγκριτική μελέτη με το αντιβιοτικό ανθραμυκίνη με τη χρήση NMR και μοριακών γραφικών”.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν για την πραγματοποίηση αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος. Η συνεχής

XIII

μετάδοση των επιστημονικών του εμπειριών και η υπεύθυνη καθοδήγηση του συνέβαλαν τα μέγιστα στην πραγματοποίηση αυτής της διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω στα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Λάζαρο Χατζηαράπογλου και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γεώργιο Πηλίδη, για την άμεση συνεργασία μας και τις πάντοτε εύστοχες και χρήσιμες συμβουλές και παρατηρήσεις τους.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον Καθηγητή Jürgen Liebscher και την Υφηγήτρια Sabine Müller για την πολύτιμη βοήθειά τους, την απλόχερη παροχή των εργαστηριακών τους εγκαταστάσεων και τη ζεστή φιλοξενία τους κατά την παραμονή μου στην πόλη του Βερολίνου.

Ευχαριστώ επίσης, το Λέκτορα κ. Αναστάσιο Τρογκάνη για τη λήψη φασμάτων NMR στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και τους Jonathan Cobb, Andy Cakebread και Roger Tye για τη λήψη φασμάτων NMR και MS στο King's College London του Πανεπιστημίου του Λονδίνου.

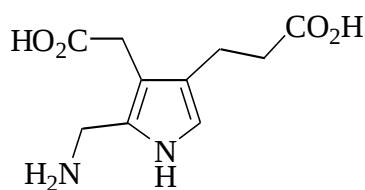
Επίσης, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους ερευνητές στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης, με τους οποίους μοιραστήκαμε τις ευχάριστες αλλά και τις δύσκολες στιγμές μας όλα αυτά τα χρόνια. Ειδικότερα ευχαριστώ τους Θωμά Γιαννόπουλο, Αθανάσιο Κυμπάρη, Ιωάννη Καρανάσιο, Ιωάννη Φιαμέγκο, Δημήτριο Τάση, Παρασκευή Σουψανά, Νικόλαο Καρακώστα και Γεώργιο Ρώτα και εύχομαι η φιλία που οικοδομήσαμε μέσα από την καθημερινή μας τριβή, να αντέξει στο χρόνο.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένειά μου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση και οικονομική υποστήριξη που μου πρόσφερε όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Εισαγωγή

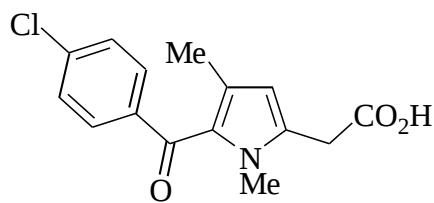
Γνωριμία με το πυρρόλιο

Το πυρρόλιο είναι μία από τις πιο σημαντικές και ευρύτατα διαδεδομένες ενώσεις στη φύση, γιατί αποτελεί δομική μονάδα δύο πολύ σημαντικών για την λειτουργία και την εξέλιξη της ζωής χρωστικών, της αίμης και της χλωροφύλλης¹. Οι δύο αυτές πορφυρίνες αποτελούνται από τέσσερις πυρρολικούς δακτυλίους, που συνδέονται μεταξύ τους με γέφυρες μεθυλένο ή μεθινικών ομάδων. Στα ζωντανά κύτταρα οι πορφυρίνες συντίθενται από το πορφοχολινογόνο, ένα πυρρολικό αρωματικό παράγωγο που συμβάλλει σημαντικά στην διαδικασία του μεταβολισμού^{2,3}.

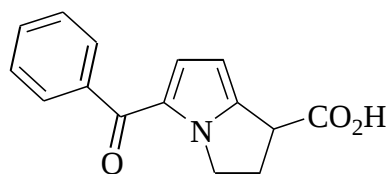


πορφοχολινογόνο

Η βιταμίνη B₁₂⁴ αποτελείται επίσης από τέσσερις πυρρολικούς δακτυλίους, με δομή διαφορετική της αίμης και της χλωροφύλλης, προερχόμενη όμως και αυτή από το πορφοχολινογόνο. Πολλά πυρρολικά παράγωγα παρουσιάζουν φαρμακευτικές ιδιότητες μεταξύ των οποίων ξεχωρίζουν τα αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη *zomepirac* και *ketorolac*.



zomepirac



ketorolac

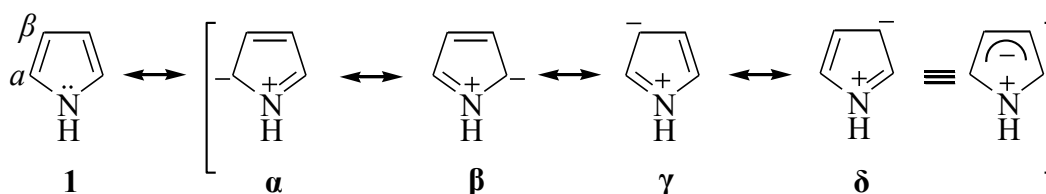
Διάφορα πολυμερή και συμπολυμερή του πυρρολίου έχουν χρησιμοποιηθεί ως αγωγοί για ειδικούς σκοπούς όπως για παράδειγμα στα φωτοβολταϊκά κύτταρα⁵. Το ινδόλιο, στο οποίο ένας πυρρολικός δακτύλιος είναι συμπυκνωμένος με ένα βενζολικό, είναι επίσης ευρύτατα διαδεδομένο στη φύση και απαντάται στο αμινοξύ θρυπτοφάνη και σε πολλά αλκαλοειδή.

Το πυρρόλιο ανακαλύφθηκε από τον Runge το 1834 ως συστατικό της λιθανθρακόπισσας και απομονώθηκε σε καθαρή μορφή 20 χρόνια αργότερα ως λάδι από την απόσταξη με υδρατμούς κεράτων και οπλών ζώων. Συντέθηκε για πρώτη φορά με θέρμανση του αμμωνιακού άλατος του *D*-γαλακτικού οξέος. Ο Hans Fischer⁶ και οι συνεργάτες του πρόσφεραν πολλά στη χημεία και ιδιαίτερα στις μεθόδους σύνθεσης του πυρρολίου, με τις μελέτες τους για την δομή και τη σύνθεση της αίμης και της χλωροφύλλης, ενώ η πιο ολοκληρωμένη βιβλιογραφική μελέτη έχει γίνει από τον Jones⁷.

Το πυρρόλιο είναι μία πενταμελής αρωματική ετεροκυκλική ένωση με έξι π -ηλεκτρόνια. Κάθε άτομο του πυρρολικού δακτυλίου είναι sp^2 -υβριδισμένο στο επίπεδο του δακτυλίου με ένα *p*-τροχιακό κάθετα στο δακτύλιο. Κάθε ένα *p*-τροχιακό των ανθράκων κατέχει ένα ηλεκτρόνιο ενώ το *p*-τροχιακό του αζώτου κατέχει δύο ηλεκτρόνια (το μονήρες ζεύγος). Αλληλοεπικάλυψη των πέντε *p*-τροχιακών δημιουργεί μοριακά τροχιακά που συνεισφέρουν στην αρωματικότητα του δακτυλίου.

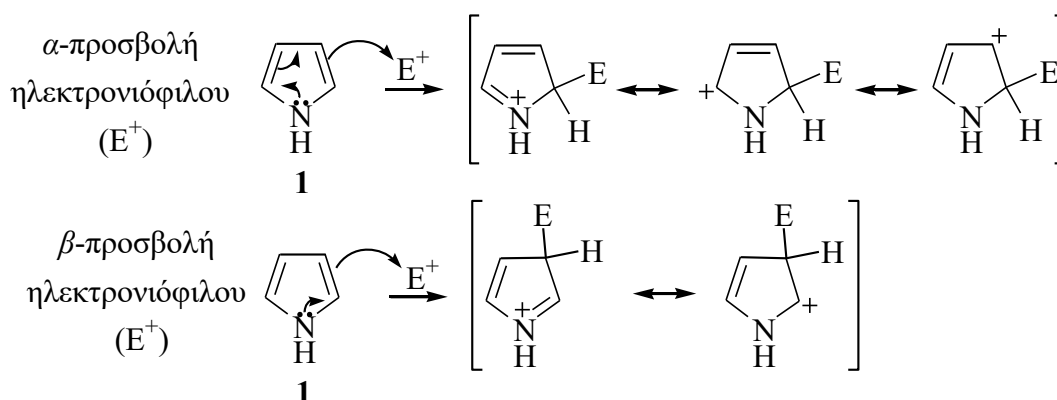
Παρατηρεί κανείς ότι το άζωτο στο πυρρόλιο χρησιμοποιεί και τα πέντε ηλεκτρόνια σθένους του σε δεσμούς. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα το άζωτο να μην μπορεί να δράσει σαν βάση, όπως συμβαίνει στην πυριδίνη. Εντούτοις, ο πυρρολικός δακτύλιος διαθέτει έξι π -ηλεκτρόνια για πέντε μόνο άτομα και είναι

πλουσιότερος σε ηλεκτρόνια συγκρινόμενος με τον βενζολικό. Ο απεντοπισμός των ηλεκτρονίων στο π -σύστημα του πυρρολίου φαίνεται στις δομές συντονισμού **1a-d** (Σχήμα 1). Επειδή οι άνθρακες του πυρρολίου αποτελούν ουσιαστικά το αρνητικό τμήμα του μορίου ενεργοποιούνται σε ηλεκτρονιόφιλη προσβολή. Πράγματι, η ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση είναι η πιο χαρακτηριστική αντίδραση του πυρρολίου.



Σχήμα 1

Το ίδιο το πυρρόλιο υφίσταται αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης κυρίως σε α -θέση, ενώ εάν αυτές οι θέσεις είναι ήδη κατειλημμένες η υποκατάσταση προχωρά σε β -θέση. Υποκατάσταση στο άζωτο λαμβάνει χώρα μόνο σε βασικό περιβάλλον μέσω του ανιόντος. Η προτίμηση της υποκατάστασης να λάβει χώρα σε α -θέση εξηγείται από τη σύγκριση της σταθερότητας των ενδιάμεσων σ -συμπλόκων που προκύπτουν από προσθήκη σε α - και β -θέση (Σχήμα 2).



Σχήμα 2

Η ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση στο πυρρόλιο, οριοθετείται και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων είναι ο βαθμός υποκατάστασης του πυρρολικού δακτυλίου, η φύση των υποκαταστατών, καθώς επίσης και η φύση του ηλεκτρονιόφιλου αντιδραστηρίου. Από μακροχρόνια εργαστηριακή μελέτη έχουν προταθεί ορισμένοι γενικοί κανόνες για την υποκατάσταση στα πυρρόλια, οι οποίοι συνοψίζονται στα εξής:

(α) Υποκαταστάτης δέκτης ηλεκτρονίων στην θέση 2 κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση σε θέση 4 και σε θέση 5, σε αναλογία η οποία εξαρτάται από το πόσο ισχυρός δέκτης ηλεκτρονίων είναι ο υποκαταστάτης. Όσο ισχυρότερο είναι το συζυγιακό ή επαγωγικό φαινόμενο αυτό, τόσο αυξάνει το ποσοστό του 4-ισομερούς.

(β) Υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων στην θέση 2 κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση κυρίως σε θέση 5 και λιγότερο σε θέση 3.

(γ) Υποκαταστάτης δέκτης ηλεκτρονίων στην θέση 3 κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση σε θέση 5.

(δ) Υποκαταστάτης δότης ηλεκτρονίων στην θέση 3 κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση κυρίως στην γειτονική θέση 2, ενώ παρατηρείται σε μικρό ποσοστό υποκατάσταση στις θέσεις 4 και 5.

Τέλος πρέπει να αναφερθεί ότι, εξαιτίας του πλούσιου π-αρωματικού χαρακτήρα του, το πυρρόλιο και τα παράγωγά του πολυμερίζονται σε όξινες συνθήκες και για το λόγο αυτό πολλά από τα συνήθη όξινα ηλεκτρονιόφιλα που χρησιμοποιούνται στην χημεία του βενζολίου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο πυρρόλιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

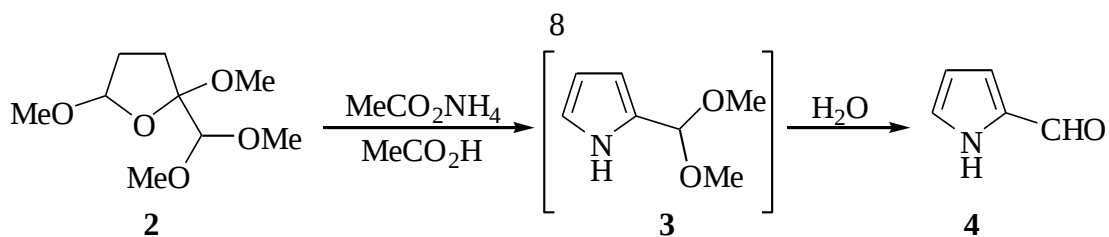
ΦΟΡΜΥΛΙΩΣΗ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

Η φορμυλίωση είναι μία ιδιαίτερα σημαντική αντίδραση στη χημεία του πυρρολίου εξαιτίας της χρήσης των 2-φορμυλοπυρρολίων στη σύνθεση των πορφυρινών. Τα 3-φορμυλοπυρρόλια αν και αυτά τα ίδια δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικά, μπορούν να εξυπηρετήσουν ως σημείο εκκίνησης για τη σύνθεση πολυπλοκότερων παραγώγων.

1.1. Σύνθεση 2-φορμυλοπυρρολίων

1.1.1. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου

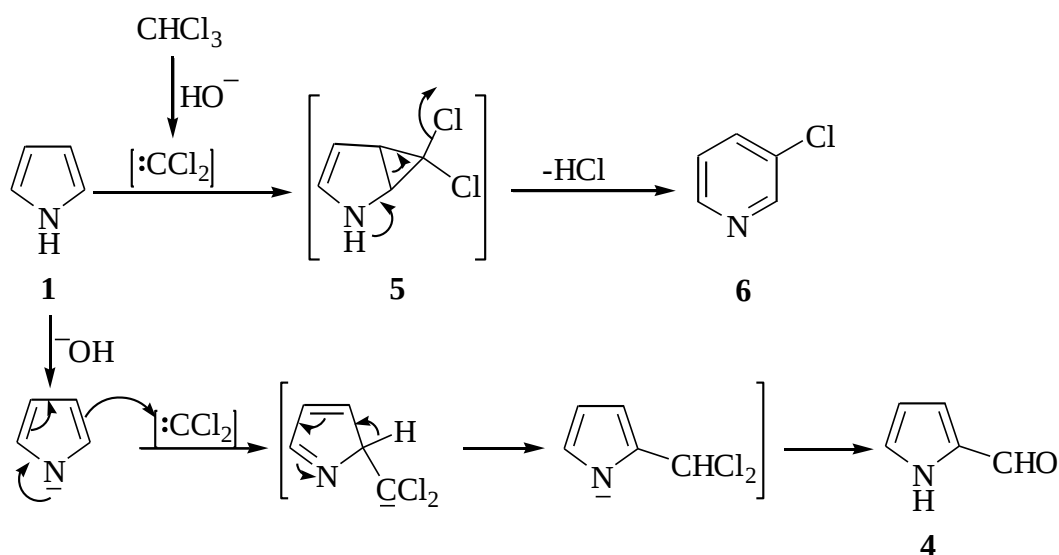
Η μέθοδος αυτή προτάθηκε από τον Elming⁸ και τους συνεργάτες του και συνίσταται στην επίδραση οξικού αμμωνίου σε 2-(διμεθοξυμεθυλο)-2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο **2** παρουσία οξικού οξέος. (Σχήμα 3). Κατά την αντίδραση αυτή παράγεται αμμωνία *εν τω γεννάσθαι*, η οποία αντιδρά με το τετραϋδροφουράνιο **2**. Προϊόν της συμπύκνωσης αυτής είναι η ενδιάμεση ακετάλη **3**, από την υδρόλυση της οποίας λαμβάνεται το 2-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **4** με συνολική απόδοση 32%. Το μειονέκτημα αυτής της συνθετικής πορείας είναι η δυσκολία σύνθεσης του τετραϋδροφουρανίου **2**.



Σχήμα 3

1.1.2. Φορμυλίωση Reimer-Tiemann

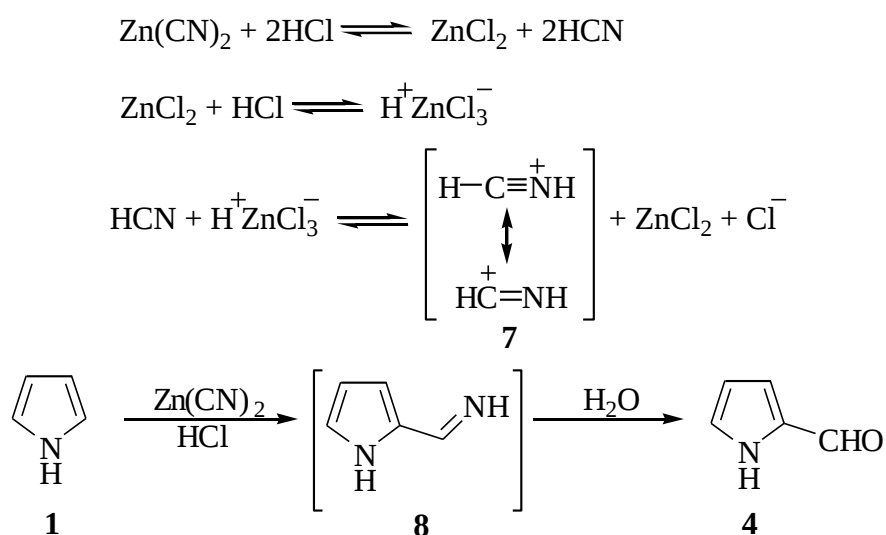
Η αντίδραση Reimer-Tiemann, όπου το πυρρόλιο αντιδρά με χλωροφόρμιο σε ισχυρά βασικές συνθήκες, οδηγεί σε μίγματα 2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **4** και προϊόντων διεύρυνσης δακτυλίου (3-χλωροπυριδίνη **6**). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα μέσω σχηματισμού διχλωροκαρβενίου (Σχήμα 4). Το προϊόν παρεμβολής του καρβενίου στη θέση 2 οδηγεί στη δημιουργία του 2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **4**. Αντίθετα όταν το διχλωροκαρβένιο προστίθεται στο διπλό δεσμό του πυρρολίου, η διάνοιξη του ενδιαμέσου κυκλοπροπανίου **5** οδηγεί σε πυριδίνη. Γενικά, οι αποδόσεις σε 2-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **4** στην αντίδραση Reimer-Tiemann δεν ξεπερνούν το 50%.



Σχήμα 4

1.1.3. Φορμυλίωση Gattermann

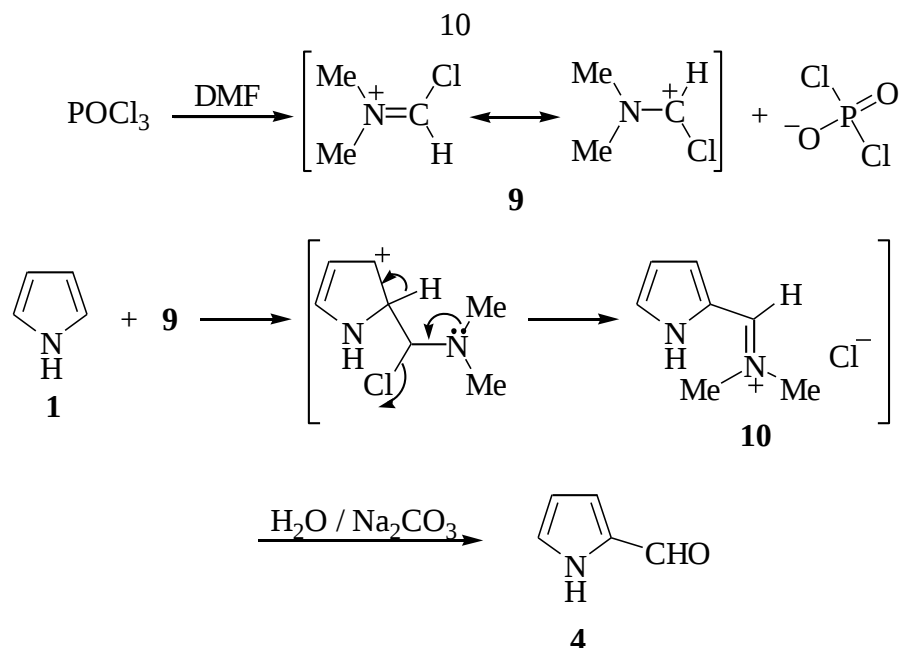
Η αντίδραση Gattermann συνίσταται στη φορμυλίωση με κυανιούχο ψευδάργυρο και υδροχλώριο και χρησιμοποιείται για την φορμυλίωση αλκυλοβενζολίων, φαινολών και πολλών ετεροκυκλικών ενώσεων. Βασίζεται στην *εν τω γεννάσθαι* παραγωγή χλωριούχου ψευδαργύρου (II) και υδροκυανίου και στο σχηματισμό του μη απομονώσιμου ιμιδίου **7**, το οποίο αποτελεί το ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο (Σχήμα 5). Το ιμίδιο **7** προσβάλλει το πυρρόλιο σε θέση 2 οπότε σχηματίζεται η αλδιμίνη **8**, η οποία δεν απομονώνεται αλλά υδρολύεται αμέσως σε ήπιες βασικές συνθήκες προς το πυρρόλιο **4**.



Σχήμα 5

1.1.4. Φορμυλίωση Vilsmeier-Haack

Η αντίδραση αυτή αποτελεί την πλέον αποτελεσματική και ευρύτατα χρησιμοποιούμενη μέθοδο φορμυλίωσης, όπου το πυρρόλιο κατεργάζεται με οξυχλωριούχο φώσφορο και *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα μέσω του ενδιάμεσου ιμινικού άλατος **9** (Σχήμα 6) το οποίο προσβάλλει ηλεκτρονιόφιλα τη θέση 2 του πυρρόλιου οδηγώντας στο ενδιάμεσο **10** το οποίο έχει ανιχνευθεί φασματοσκοπικά. Το ενδιάμεσο **10** υδρολύεται σε ήπιες βασικές συνθήκες προς το πυρρόλιο **4**. Η απόδοση της μεθόδου αυτής πλησιάζει το 80%⁹.

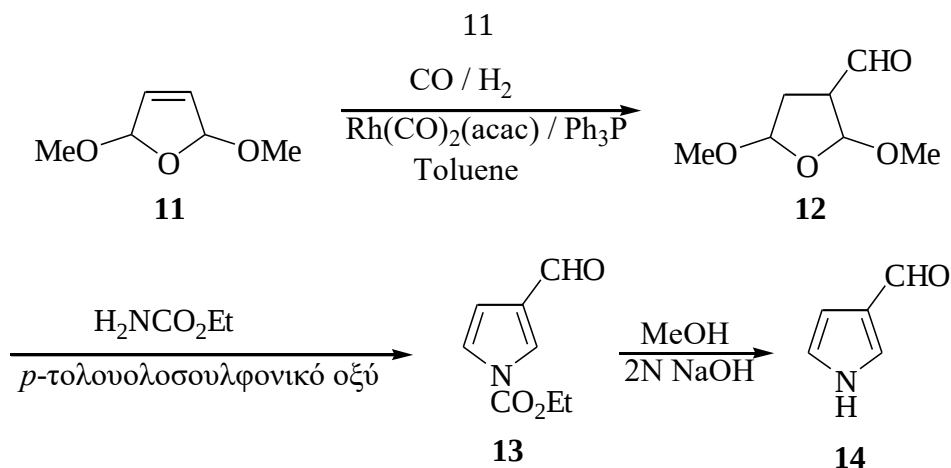


Σχήμα 6

1.2. Σύνθεση 3-φορμυλοπυρρολίων

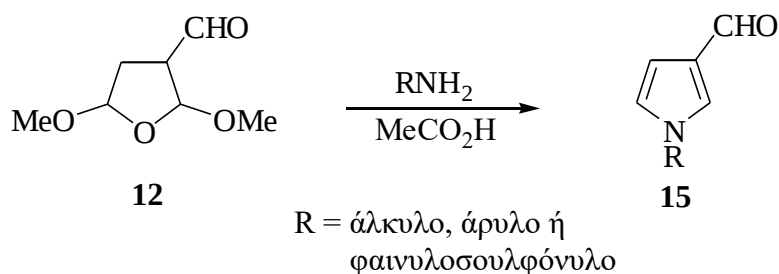
1.2.1. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου

Ο Plieninger¹⁰ βασιζόμενος στην ήδη υπάρχουσα εμπειρία της σύνθεσης πυρρολίων μέσω φουρανίων από τον Elming⁸, πρότεινε τη σύνθεση του 3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **14** μέσω του 2,5-διμεθοξυ-3-φορμυλο-τετραϋδροφουρανίου **12** (Σχήμα 7). Το φουράνιο **12** λαμβάνεται με καρβονυλίωση του 2,5-διμεθοξυδιυδροφουρανίου **11** παρουσία συμπλόκου ροδίου ως καταλύτη, με τριφαινυλοφωσφίνη. Συμπύκνωση του **12** με τον καρβαμιδικό αιθυλεστέρα παρουσία *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος οδηγεί στον (3-φορμυλοπυρρολ-1-υλο) καρβοξυλικό αιθυλεστέρα **13**, ο οποίος υδρολύεται παρουσία βάσης προς το ζητούμενο πυρρόλιο **14**. Η συνολική απόδοση της αντίδρασης ως προς το φουράνιο **12** δεν ξεπερνά το 20%.



Σχήμα 7

Αργότερα ο Hamdan¹¹ συμπύκνωσε το φουράνιο **12** με μια σειρά από αλκυλαμίνες, αρυλαμίνες και αρυλοσουλφονυλαμίδια, με ήπιο βράσιμο σε οξικό οξύ, λαμβάνοντας τα αντίστοιχα *N*-υποκατεστημένα 3-φορμυλο-πυρρόλια **15** σε αρκετά καλές αποδόσεις (Σχήμα 8). Μεταξύ αυτών παρασκευάστηκε και το (1-φαινυλοσουλφονυλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο (**15**, R = PhSO₂) με απόδοση 53%, το οποίο υδρολύεται εύκολα σε βασικές συνθήκες προς το πυρρόλιο **14**.



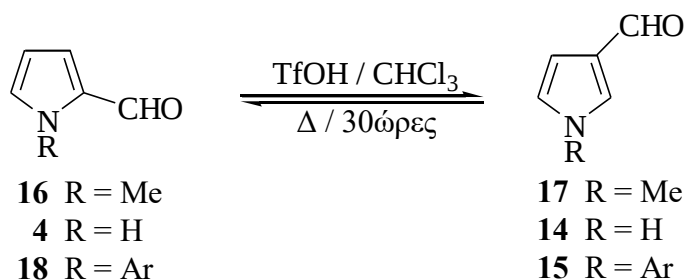
Σχήμα 8

1.2.2. Μέσω ισομερείωσης των 2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίων παρουσία οξέος

Η μέθοδος αυτή συνίσταται στη σύνθεση 3-φορμυλοπυρρολίων μέσω ισομερείωσης των εύκολα παραγόμενων αντίστοιχων 2-φορμυλοπυρρολίων, παρουσία οξέος. Η αναστροφή της ακυλίωσης σε αρωματικές ενώσεις δεν είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη, εντούτοις υπάρχουν παραδείγματα που πιστοποιούν την ύπαρξή της. Έτσι έχει παρατηρηθεί, σε αρωματικές ενώσεις που φέρουν

καρβονυλική ομάδα που γειτνιάζει με ογκώδεις υποκαταστάτες, οι οποίοι καταστρέφουν τη συνεπιπεδότητα της με τον αρωματικό δακτύλιο¹².

Ο Carson και οι συνεργάτες του¹³ ασχολήθηκαν ειδικότερα με την ισομερείωση των ακυλοπυρρολίων παρουσία οξέων. Απέδειξαν ότι με την επίδραση οξέος σε 2-ακυλοπυρρόλια λαμβάνεται μίγμα ισορροπίας 2- και 3-ακυλοπυρρολίων. Η αναλογία του μίγματος εξαρτάται από το πόσο ισχυρό είναι το οξύ που χρησιμοποιείται και από τον υποκαταστάτη του αζώτου του πυρρολίου. Οξέα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε τέτοιου είδους αντιδράσεις είναι το πολυφωσφορικό (PPA), το τριφθοροξικό (TFA), το μεθανοσουλφονικό (MsOH), το *p*-τολουολοσουλφονικό (TsOH), το τριφθορομεθανοσουλφονικό (TfOH) και το ‘μεταφωσφορικό’ οξύ [(HPO₃)_n]. Τα κύρια παραπροϊόντα της αντίδρασης είναι προϊόντα πολυμερισμού. Το 1-μεθυλο-2-φορμυλοπυρρόλιο **16** όταν βράζεται σε μίγμα τριφθορομεθανοσουλφονικού οξέος και χλωροφορμίου μετατρέπεται σε μίγμα όπου η αναλογία του 2- ως προς το 3-παράγωγο είναι 30:70 (Σχήμα 9). Η απόδοση του απομονωμένου προϊόντος **17** φθάνει το 41%. Το πυρρόλιο **4** στις ίδιες συνθήκες οδηγεί σε μίγμα προϊόντων όπου η αναλογία α:β υποκατεστημένων προϊόντων είναι 63:37.



Σχήμα 9

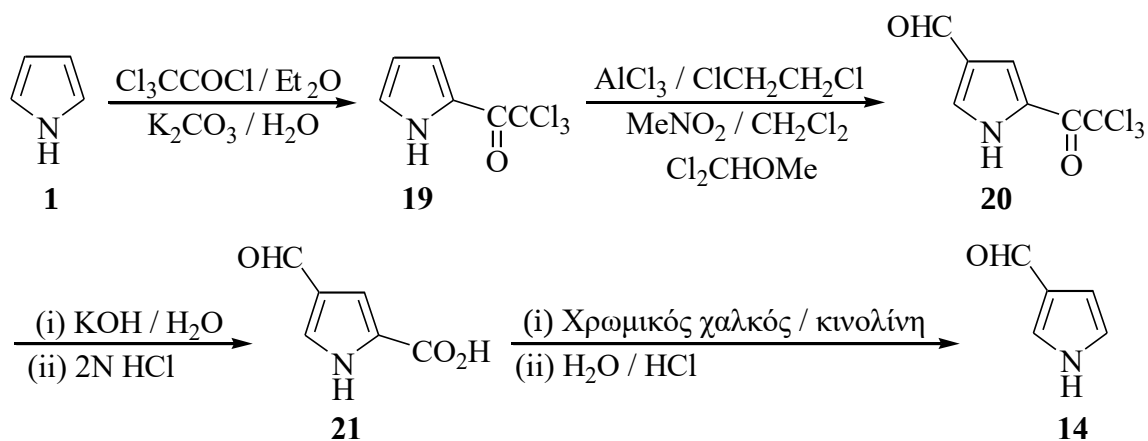
Μεταγενέστερα ο Dallemagne¹⁴ θέρμανε μια σειρά από 1-αρυλο-2-φορμυλοπυρρόλια (**18**, R = Ph, 2-ClC₆H₄, 2-NCC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 2-MeCO₂C₆H₄, 3-MeCOC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 2,5-(MeO)₂C₆H₃ και 2,5-(Me)₂C₆H₃) παρουσία τριφθορομεθανοσουλφονικού οξέος (4 ισοδύναμα) σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο και οδηγήθηκε στα αντίστοιχα 1-αρυλο-3-φορμυλοπυρρόλια **15** με καλές

αποδόσεις (60-93%). Το ποσοστό των 2-ισομερών στα προϊόντα της αντίδρασης δεν ξεπέρασε ποτέ το 5%.

1.2.3. Μέσω *m*-κατευθυντήριας ομάδας

Μία ευρύτατα χρησιμοποιούμενη πορεία για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων πυρρολίων¹⁵ συνίσταται στην εισαγωγή ενός υποκαταστάτη ισχυρού δέκτη ηλεκτρονίων, στη θέση 2 του πυρρολίου, ο οποίος κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση σε θέση 4. Στη συνέχεια ο αρχικός υποκαταστάτης απομακρύνεται. Οι υποκαταστάτες που χρησιμοποιούνται συνήθως σε αυτήν την πορεία είναι η ακετυλο, η φορμυλο και η τριχλωροακετυλο ομάδες. Η δυσκολία της μεθόδου αυτής είναι στην απομάκρυνση του υποκαταστάτη από τη θέση 2 όπου συνήθως απαιτούνται δραστικές συνθήκες στα όρια αποικοδόμησης των προϊόντων¹⁶.

Οι Anderson και Loader¹⁷ προτείνουν τη σύνθεση του πυρρολίου **14** μέσω αυτής της μεθόδου (Σχήμα 10). Ως *m*-κατευθυντήρια ομάδα χρησιμοποιείται η τριχλωροακετυλο ομάδα, η οποία εισάγεται εύκολα στο πυρρόλιο ακόμα και σε μεγάλης κλίμακας αντιδράσεις¹⁸. Ως μέσο φορμυλίωσης του 2-τριχλωροακετυλοπυρρολίου **19** χρησιμοποιείται ο διχλωρομεθυλομεθυλαιθέρας, μέσω μιας Friedel-Crafts ακυλίωσης¹⁹. Η παραγόμενη αλδεΐδη **20** υδρολύεται σε βασικό περιβάλλον προς το παράγωγο **21**, το οποίο τελικά αποκαρβοξυλιώνεται προς το πυρρόλιο **14**.



Σχήμα 10

Η δυσκολία αυτής της πορείας εντοπίζεται στην αποκαρβοξυλίωση της ένωσης **21**. Η καταλυόμενη αποκαρβοξυλίωση με χρήση χρωμικού χαλκού σε κινολίνη απαιτεί υψηλές θερμοκρασίες (180-190°C) στις οποίες το προϊόν αποσυντίθεται γρήγορα. Η λύση που προτείνεται από τον Anderson είναι: προθέρμανση του διαλύματος χρωμικού χαλκού / κινολίνης στην απαιτούμενη θερμοκρασία, γρήγορη προσθήκη του παραγώγου **21** και άμεση διακοπή της αντίδρασης μόλις σταματήσει η έκλυση διοξειδίου του άνθρακα. Με αυτόν τον τρόπο η απόδοση της αποκαρβοξυλίωσης φθάνει το 65%, ενώ η συνολική απόδοση ως προς το πυρρόλιο φθάνει στο 50%.

1.2.4. Μέσω χρήσης ογκωδών *N*-υποκαταστατών

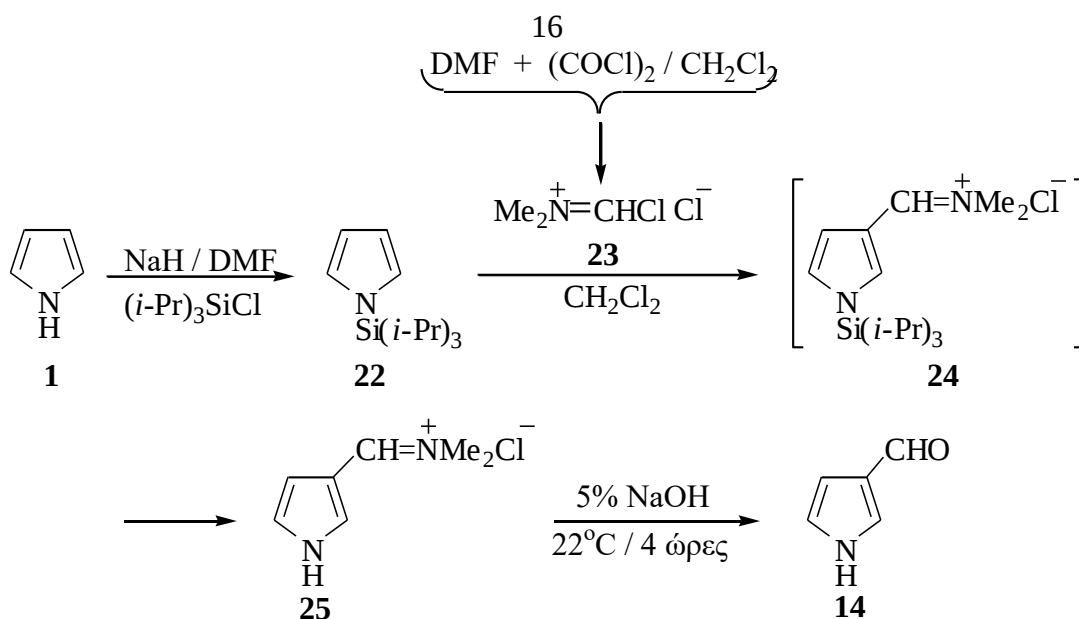
Η παρουσία ογκωδών υποκαταστατών στο άζωτο του πυρρολίου επηρεάζει την κατεύθυνση της ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στο πυρρόλιο, ενώ συγχρόνως προστατεύει τη θέση αυτή. Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι όσο ογκωδέστερος είναι αυτός ο υποκαταστάτης τόσο ευνοείται η υποκατάσταση σε θέση 3. Η εμπειριστικώς μελέτη της επίδρασης των *N*-υποκαταστατών στην αναλογία της υποκατάστασης στις θέσεις 2 και 3, κατά την εκλεκτική αντίδραση της Vilsmeier-Haack φορμυλίωσης²⁰, δείχνει ότι η *t*-βουτυλο ομάδα παρουσιάζει την ισχυρότερη τάση να κατευθύνει την υποκατάσταση σε θέση 3 (μίγμα προϊόντων υποκατάστασης στις θέσεις 2 και 3 σε αναλογία 1:14). Αντίθετα τα 1-αρυλοπυρρόλια είναι πολύ λιγότερο αποτελεσματικά στην 3-υποκατάσταση, ενώ τα 1-ακυλοπυρρόλια κατευθύνουν την φορμυλίωση μόνο σε θέση 2. Στις παραπάνω αντιδράσεις δεν έχει αναφερθεί η απομάκρυνση της κατευθυντήριας ομάδας.

Μία άλλη ομάδα που χρησιμοποιείται ως κατευθυντήρια ομάδα είναι η τριτυλο ομάδα²¹. Η τυπική Vilsmeier-Haack φορμυλίωση του 1-τριτυλοπυρρολίου οδηγεί ποσοτικά σε μίγμα 2- και 3-υποκατεστημένων προϊόντων σε αναλογία 1:2.8. Όταν ως μέσο φορμυλίωσης χρησιμοποιηθεί το σύμπλοκο που προέρχεται από *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, τριφαινυλοφωσφίνη και βρώμιο η αναλογία ανεβαίνει στο 1:6.7. Βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η αδυναμία απομάκρυνσης της

τριτυλο ομάδας από το άζωτο του πυρρολίου χωρίς να καταστραφεί η φορμυλο ομάδα.

Την περίοδο που πραγματοποιούνται αυτές οι μελέτες ο Corey²² ανακαλύπτει τις εξαιρετικές στερεοχημικές ιδιότητες της (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλο (TIPS) ομάδας. Μελέτη με μοριακά μοντέλα του *N*-τριισοπροπυλοσιλυλοπυρρολίου **22**, κατέδειξε την ισχυρότατη παρεμπόδιση που προκαλεί ο υποκαταστάτης στην α-θέση του πυρρολίου. Την ίδια περίοδο ο Muchowski^{23,24} αποδεικνύει πειραματικά τη *regio*-εκλεκτικότητα της ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στο πυρρόλιο **22**, με την απευθείας εισαγωγή βρωμίου, λιθίου, νίτρο ομάδας και άλλων υποκαταστατών σε θέση 3 του πυρρολικού δακτυλίου. Αργότερα ο ίδιος ερευνητής²⁵ προτείνει τη σύνθεση της αλδεϋδης **14** μέσω Vilsmeier-Haack φορμυλίωσης του πυρρολίου **22**.

Το πυρρόλιο **22** (Σχήμα 11) παρασκευάζεται εύκολα από το άλας του πυρρολίου με μεταλλικό νάτριο και (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλο χλωρίδιο. Η σύντομη αντίδραση του πυρρολίου **22** με το Vilsmeier-Haack ενδιάμεσο **23**, που προέρχεται από *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο και οξαλυλο χλωρίδιο, οδηγεί σε προϊόν (απόδοση 97%) το οποίο σε ποσοστό μεγαλύτερο από 96% είναι το αποπροστατευμένο ιμινικό άλας **25**. Η αλκαλική υδρόλυση του άλατος **25** δίνει το πυρρόλιο **14** (συνολική απόδοση 70%), καθώς και ένα μικρό ποσοστό (περίπου 3%) του πυρρολίου **4**.



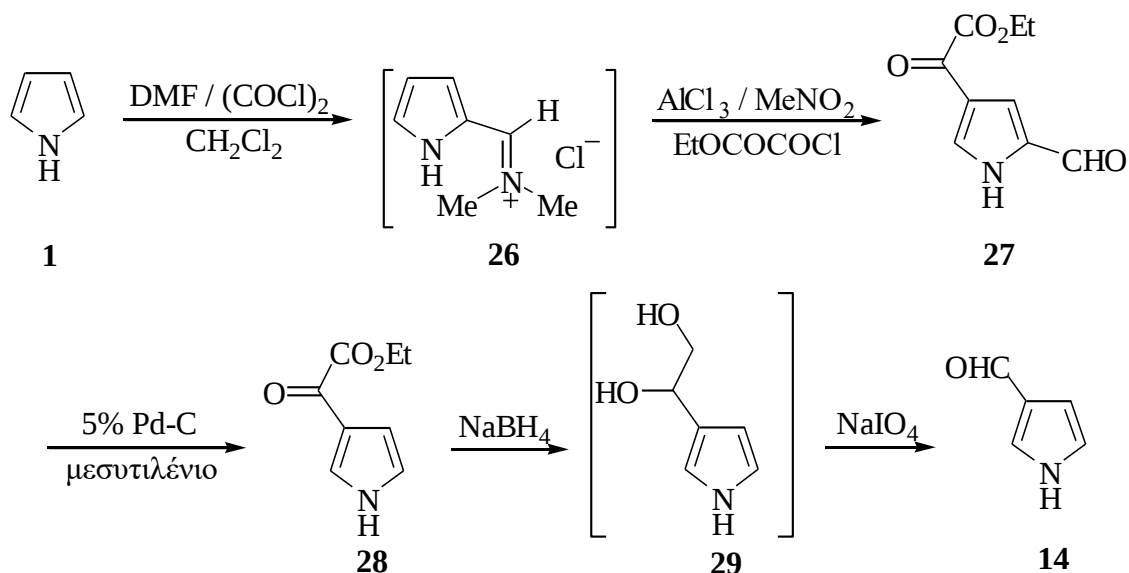
Σχήμα 11

Σε αυτήν τη συνθετική πορεία απαιτείται μεγάλη προσοχή στην απομόνωση του ιμινικού άλατος **25** το οποίο είναι πολύ ευαίσθητο στο φως και στον αέρα. Η ευαισθησία του ενδιάμεσου **25** αποτελεί το μοναδικό μειονέκτημα της πορείας αυτής, ενώ τα λίγα συνθετικά βήματα και η ευκολία απομάκρυνσης της (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλο ομάδας από το πυρρόλιο είναι το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής. Συγκρίσιμα αποτελέσματα λαμβάνονται και στην περίπτωση όπου αντί για το κλασικό Vilsmeier-Haack αντιδραστήριο χρησιμοποιηθεί *N*-μεθυλοφορμαμίδιο και πυροφωσφορυλο χλωρίδιο²⁶.

1.2.5. Μέσω χρήσης της αντίδρασης Friedel-Crafts

Οι μέχρι τώρα προτεινόμενες συνθέσεις της αλδεΐδης **14** συνίστανται στην απευθείας εισαγωγή της φορμυλο ομάδας στον πυρρολικό δακτύλιο ή την εξ αρχής σύνθεση του πυρρολικού δακτυλίου. Παρακάτω αναφέρονται τρεις μέθοδοι σύνθεσης του πυρρολίου **14** οι οποίες βασίζονται στην εύκολη εισαγωγή καρβονυλικών ομάδων στην θέση 3 του πυρρολίου (2-οξοακετοξικού αιθυλεστέρα και ακετυλο ομάδων), οι οποίες μπορούν εύκολα να μετατραπούν σε φορμυλο ομάδα.

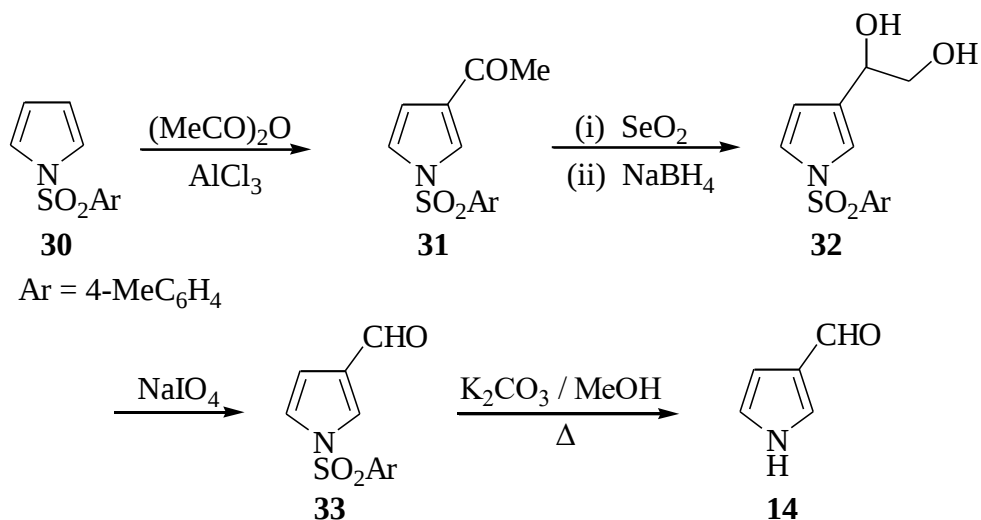
Η πρώτη από αυτές προτάθηκε από το Δημόπουλο²⁷. Η πορεία ξεκινά με την παρασκευή του 2-(5-φορμυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)-2-οξοακετοξικού αιθυλεστέρα **27** (Σχήμα 12). Το πυρρόλιο, με συνθήκες Vilsmeier-Haack, μετατρέπεται στο ιμινικό άλας **26**, το οποίο υπόκειται σε εκλεκτική Friedel-Crafts ακυλίωση και δίνει τον εστέρα **27**²⁸. Η αποφορμυλίωση της ένωσης **27** πραγματοποιείται με βράσιμο για έξι ώρες σε μεσιτυλένιο παρουσία 5% παλλαδίου σε άνθρακα και οδηγεί στον εστέρα **28**. Στη συνέχεια, ο εστέρας **28** ανάγεται με νάτριο βοροϋδρίδιο προς την 1-(πυρρολ-3-υλο)αιθανο-1,2-διόλη **29** η οποία οξειδώνεται με υπερϊωδικό νάτριο, προς το πυρρόλιο **14**. Η συνολική απόδοση αυτής της συνθετικής πορείας είναι 63%.



Σχήμα 12

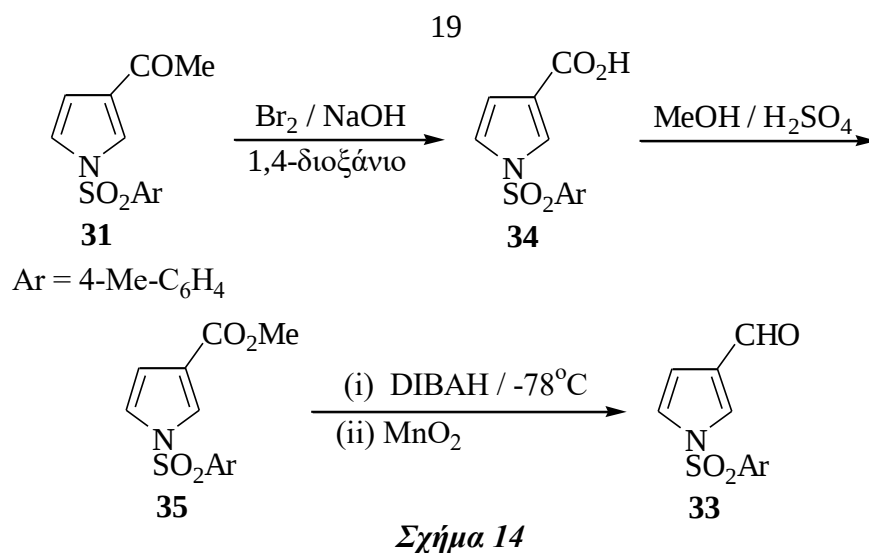
Η δεύτερη συνθετική πορεία αφορά τη σύνθεση του 1-τοσυλο-3-φορμυλοπυρρολίου **33** και προτάθηκε από το Natsume²⁹ (Σχήμα 13). Η ένωση **33** συντίθεται από το 3-ακετυλο-1-τοσυλοπυρρόλιο **31** με μια πορεία τριών σταδίων. Η πρόδρομη ένωση **31** παρασκευάζεται από το 1-τοσυλοπυρρόλιο **30** σύμφωνα με την μέθοδο του Kakushima³⁰, δηλαδή μέσω εκλεκτικής Friedel-Crafts ακυλίωσης, χρησιμοποιώντας ως ακυλιωτικό μέσο οξικό ανυδρίτη και τριχλωριούχο αργίλιο. Η οξείδωση της ακετυλο ομάδας της ένωσης **31** με οξείδιο του σεληνίου τη μετατρέπει σε κετο αλδεΐδη η οποία ανάγεται *in situ* με νάτριο βοροϋδρίδιο προς

την αιθανοδιόλη **32**. Η διόλη **32** απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης, και με επίδραση υπεριοδικού νατρίου μετατρέπεται στην ζητούμενη αλδεϋδη **33**, με συνολική απόδοση που φθάνει το 80%. Η αλδεϋδη **33** αποτοσυλιώνεται εύκολα και ποσοτικά με θέρμανση σε ήπιες βασικές συνθήκες οδηγώντας στο ζητούμενο προϊόν **14**.



Σχήμα 13

Η τελευταία συνθετική πορεία, η οποία έχει προταθεί από τον Xiao³¹, αποτελεί παραλλαγή της προηγούμενης μεθόδου ξεκινά επίσης από το πυρρόλιο **31** (Σχήμα 14). Το πυρρόλιο **31** οξειδώνεται σε υδατικό αλκαλικό διάλυμα βρωμίου προς το καρβοξυλικό οξύ **34**³², το οποίο στη συνέχεια εστεροποιείται σε διάλυμα μεθανόλης παρουσία θειικού οξέος και δίνει τον εστέρα **35**. Αν και η αναγωγή του εστέρα **35** με δι-ισοβουτυλο αργίλιο υδρίδιο (DIBALH) στους -78°C οδήγησε τελικά στην αντίστοιχη αλκοόλη, η επανοξείδωση αυτής με περίσσεια διοξειδίου του μαγγανίου οδήγησε στη ζητούμενη αλδεϋδη **33**. Η συνολική απόδοση της πορείας αυτής φθάνει το 70%.



Είναι φανερό ότι οι τελευταίες συνθετικές πορείες συνίστανται στην εισαγωγή της φορμυλο ομάδας στη θέση 3 του πυρρολίου με έμμεσο τρόπο και για το λόγο αυτό απαιτούνται αρκετά συνθετικά στάδια για την λήψη του επιθυμητού προϊόντος. Εντούτοις, και οι τρεις πορείες έχουν υψηλή συνολική απόδοση.

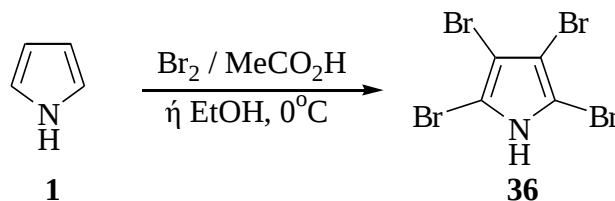
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΡΩΜΙΩΣΗ ΚΑΙ ΝΙΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

2.1. Βρωμίωση

Οι αρωματικές ενώσεις υφίστανται βρωμίωση με επίδραση μοριακού βρωμίου παρουσία καταλύτη, συνήθως σιδήρου. Στην πραγματικότητα ο καταλύτης δεν είναι ο σίδηρος ο ίδιος αλλά ο βρωμιούχος σίδηρος που σχηματίζεται σε μικρές ποσότητες από την αντίδραση μεταξύ του σιδήρου και του βρωμίου. Ως καταλύτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί εξ αρχής βρωμιούχος σίδηρος (III), ο οποίος πολώνοντας το μοριακό βρώμιο επιταχύνει την υποκατάσταση. Αντίθετα οι αρωματικές ενώσεις που φέρουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, όπως οι αμίνες και οι φαινόλες υφίστανται βρωμίωση χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία καταλύτη. Η αντίδραση μάλιστα πραγματοποιείται με υδατικό διάλυμα βρωμίου σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπρόσθετα στις αμίνες, όπως για παράδειγμα η ανιλίνη, η βρωμίωση δεν σταματά παρά μόνο όταν έχουν υποκατασταθεί όλες οι διαθέσιμες *ο*- και *p*-θέσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί η αρχικά σχηματιζόμενη βρωμοανιλίνη είναι ασθενέστερη βάση από την αρχική ανιλίνη και έχει μικρότερη τάση να πρωτονιωθεί από το ελευθερούμενο υδροβρώμιο. Μονοβρωμίωση σε *p*-θέση στις αρωματικές αμίνες έχει επιτευχθεί μόνο με χρήση τριβρωμιδίου του τετραβουτυλοαμμωνίου³³.

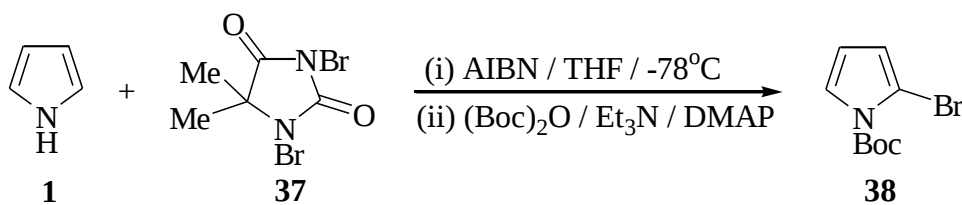
Η υψηλή δραστηριότητα του πυρρολικού δακτυλίου στις αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης είναι η αιτία για την βρωμίωση του πυρρολίου σε όλες τις ενεργοποιημένες θέσεις του. Η αντίδραση του πυρρολίου με μοριακό βρώμιο σε οξικό οξύ ή αιθανόλη στους 0°C οδηγεί στο 2,3,4,5-τετραβρωμοπυρρόλιο **36** (Σχήμα 15).



Σχήμα 15

2.1.1. Σύνθεση 2-βρωμοπυρρολίων

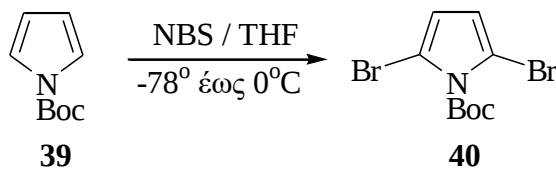
Η σύνθεση μονοϋποκατεστημένων βρωμοπυρρολίων επιτυγχάνεται κάτω από ειδικές συνθήκες με χρήση *N*-βρωμοβουτανιμιδίου (ή *N*-βρωμοσουκινιμιδίου, NBS)³⁴, οπότε λαμβάνεται το 2-βρωμοπυρρόλιο το οποίο είναι εξαιρετικά ασταθές και αποσυντίθεται γρήγορα σε θερμοκρασία άνω των 40°C³⁵. Χρησιμοποιώντας ως μέσο βρωμίωσης την 1,3-διβρωμο-5,5-διμεθυλοϋδαντοΐνη **37** με καταλύτη 3-[(*E*)-(1-κυανο-1-μεθυλοαιθυλο)διαζενο]ο-3-μεθυλοβουτανονιτρίλιο (AIBN) σε θερμοκρασία -78°C λαμβάνεται μίγμα 2-βρωμοπυρρολίου και 2,5-διβρωμοπυρρολίου σε αναλογία 9:1^{36,37}. Τα δύο προϊόντα σταθεροποιούνται με την άμεση μετατροπή τους στα αντίστοιχα *N*-βουτοξυκαρβονυλο (*N*-Boc) παράγωγα (Σχήμα 16).



Σχήμα 16

Από το μίγμα απομονώνεται το 1-βουτοξυκαρβονυλο-2-βρωμοπυρρόλιο **38** με συνολική απόδοση 82% ως προς το πυρρόλιο. Αντίθετα προσπάθεια βρωμίωσης

του πυρρολίου **39** με *N*-βρωμοβουτανιμίδιο στους -78°C οδήγησε μόνο στο 2,5-διυποκατεστημένο παράγωγο **40**³⁸ (Σχήμα 17).

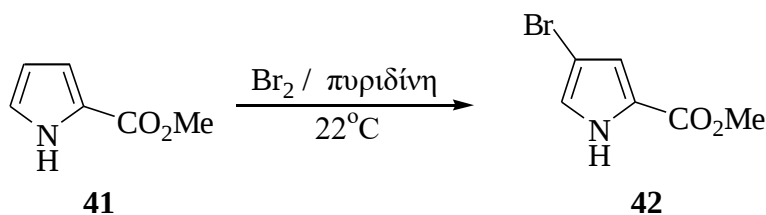


Σχήμα 17

Προσπάθειες για βρωμίωση α -αλκυλοπυρρολίων έχουν αποτύχει πιθανότατα διότι προτιμάται η υποκατάσταση της πλευρικής αλυσίδας και συγκεκριμένα της μεθυλενικής ομάδας που συνδέεται άμεσα με το δακτύλιο, η οποία οδηγεί στα πολύ δραστικά πυρρολυλο αλκυλαλογονίδια.

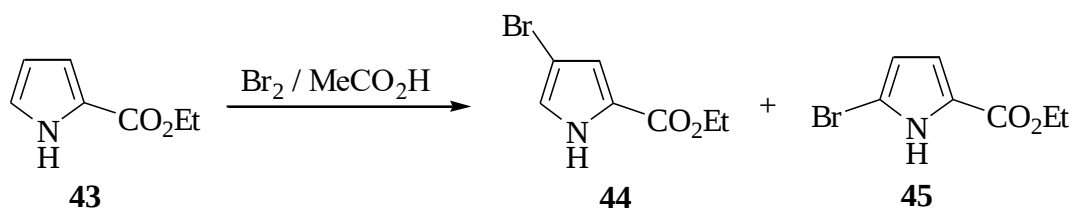
2.1.2. Σύνθεση 3-βρωμοπυρρολίων

Το ισχυρό *m*-φαινόμενο μιας εστερικής ομάδας σε α -θέση στο πυρρόλιο οδηγεί σε μονοβρωμιωμένα προϊόντα κατά ανάλογο τρόπο με τη φορμυλίωση αντίστοιχων παραγώγων του πυρρολίου³⁹. Έτσι επίδραση μοριακού βρωμίου στον 1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικό μεθυλεστέρα **41** παρουσία πυριδίνης σε θερμοκρασία δωματίου οδηγεί στο 4-βρωμο-1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβοξυλικό μεθυλεστέρα **42** με απόδοση 49% (Σχήμα 18).



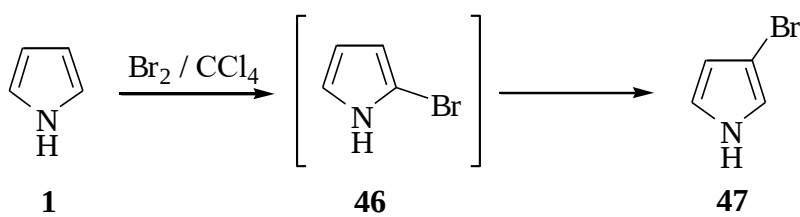
Σχήμα 18

Αντίθετα στην περίπτωση όπου η αντίδραση πραγματοποιηθεί σε όξινες συνθήκες όπως για παράδειγμα κατά την επίδραση μοριακού βρωμίου στον εστέρα **43** παρουσία οξικού οξέος (Σχήμα 19), λαμβάνεται μίγμα 2,4- και 2,5-υποκατεστημένων προϊόντων.



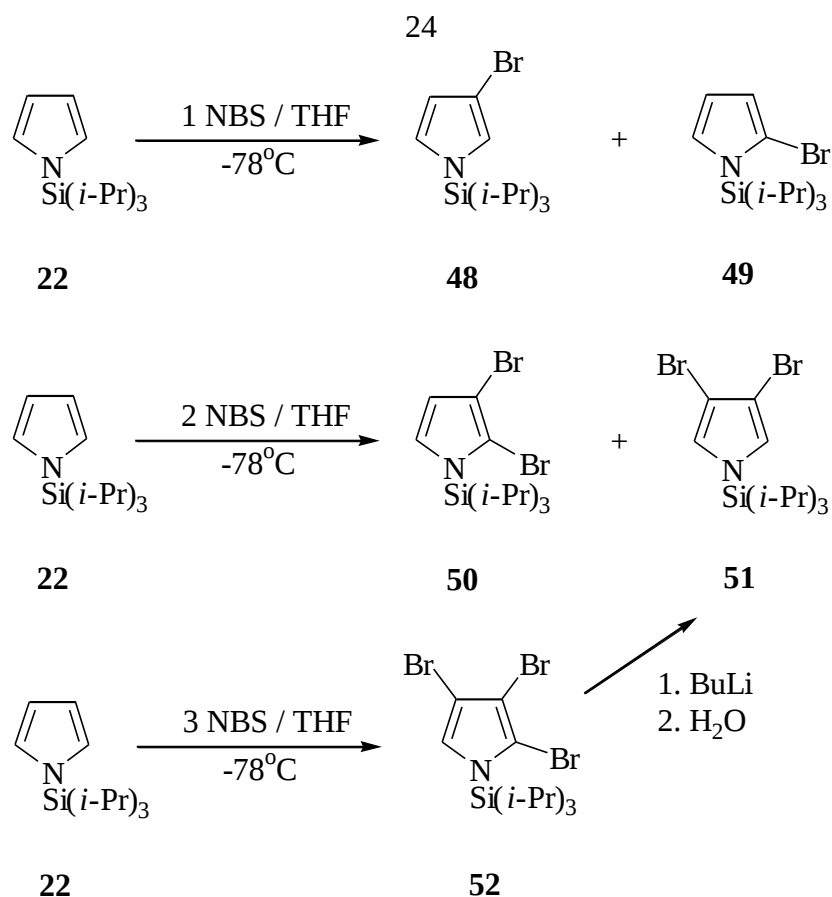
Σχήμα 19

Σύνθεση του 3-βρωμοπυρρολίου **47** έχει αναφερθεί³⁴ και από την ισομερείωση του θερμοδυναμικά λιγότερο σταθερού 2-βρωμοπυρρολίου **46** που προέρχεται από την αντίδραση του πυρρολίου με μοριακό βρώμιο παρουσία τετραχλωράνθρακα (Σχήμα 20).



Σχήμα 20

Εντούτοις η πιο αξιόπιστη μέθοδος σύνθεσης του 3-βρωμοπυρρολίου **47** συνίσταται στη βρωμίωση του πυρρολίου **22** όπως αυτή περιγράφεται από τον Muchowski^{24,25}. Ως μέσο βρωμίωσης χρησιμοποιήθηκε το *N*-βρωμοβουτανιμίδιο (NBS). Βρωμίωση του **22** με ένα ισοδύναμο *N*-βρωμοβουτανιμιδίου στους -78°C , σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο, οδηγεί σε μίγμα των παραγώγων **48** και **49**, σε αναλογία 97:3 και συνολική απόδοση 92%. Όταν χρησιμοποιηθούν δύο ισοδύναμα *N*-βρωμοβουτανιμιδίου στις ίδιες συνθήκες, λαμβάνεται ισομοριακό μίγμα των παραγώγων **50** και **51** με συνολική απόδοση 86%. Στην περίπτωση που χρησιμοποιηθούν τρία ισοδύναμα *N*-βρωμοβουτανιμιδίου λαμβάνεται αποκλειστικά το παράγωγο **52** με απόδοση 89% (Σχήμα 21). Το τριβρωμο παράγωγο **52** μετατρέπεται εύκολα και με μεγάλη απόδοση στο διβρωμο παράγωγο **51** συνιστώντας έτσι μία αποτελεσματική μέθοδο παρασκευής του.



Σχήμα 21

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός της παρουσίας του 2,3-διβρωμο-1-(τρι-ισοπροπυλο)σιλυλοπυρρολίου **50** μεταξύ των προϊόντων της βρωμίωσης του πυρρολίου **22**. Αρχικά, καταδεικνύει ότι η στεreoχημική παρεμπόδιση που προκαλεί η (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλο ομάδα δεν είναι αρκετά ικανή να υπερκεράσει το φαινόμενο της κατεύθυνσης της υποκατάστασης σε α -θέση, που προκαλεί η παρουσία του βρωμίου σε β -θέση του πυρρολίου. Επιπρόσθετα, έρχεται σε αντίθεση με τον ήδη αναφερόμενο²¹ σχεδόν αποκλειστικό σχηματισμό του 3,4-διβρωμο-1-τριτυλοπυρρολίου από την αντίδραση *N*-τριτυλοπυρρολίου με βρώμιο, παρουσία διχλωρομεθανίου.

2.1.3. Ιδιότητες αλογονοπυρρολίων

Τα απλά 2-αλογονοπυρρόλια είναι ασταθείς ενώσεις αντίθετα με τα σχετικά σταθερά 3-αλογονοπυρρόλια όπως επίσης και οι κετόνες και οι εστέρες των 2-

αλογονοπυρρολίων. Τα αλογονοπυρρόλια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευκολότερα εάν υπάρχει ομάδα που έλκει ηλεκτρόνια συνδεδεμένη με το άζωτο του πυρρολίου. Τα απλά πυρρολυλο αλογονίδια παρουσιάζουν δράση όπως τα τυπικά αρυλαλογονίδια, είναι δηλαδή αδρανή σε πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις αλλά υφίστανται υποκατάσταση κατά την αντίδρασή τους με *n*-βουτυλολίθιο²⁴, καθώς και καταλυόμενες από παλλάδιο συζεύξεις⁴⁰.

2.2. Νίτρωση

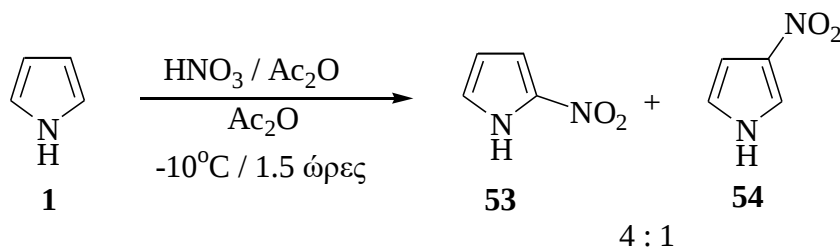
Είναι γνωστό ότι ο πυρρολικός δακτύλιος είναι ευαίσθητος σε αντιδράσεις οξείδωσης. Συχνά υφίσταται αντίδραση διμερισμού και περαιτέρω πολυμερισμού όταν βρεθεί σε ισχυρά όξινο περιβάλλον. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, η αντίδραση του πυρρολίου με τα συνήθη μέσα νίτρωσης που χρησιμοποιούνται για άλλες αρωματικές ενώσεις, όπως για παράδειγμα μίγμα πυκνού νιτρικού και θειικού οξέος, οδηγεί σε πλήρη αποικοδόμηση του μορίου.

Η νίτρωση του πυρρολίου επιτυγχάνεται με νιτρικό οξύ και οξικό ανυδρίτη σε χαμηλή θερμοκρασία και οδηγεί σε σχηματισμό του 2-νιτροπυρρολίου **53** ως κύριου προϊόντος μαζί με ένα μικρότερο ποσοστό 3-νιτροπυρρολίου **54**. Έχουν δοκιμασθεί πολλές συνθήκες για την μελέτη της νίτρωσης στο πυρρόλιο, οι οποίες διαφέρουν ως προς το μέσο νίτρωσης, το χρησιμοποιούμενο διαλύτη και την θερμοκρασία της αντίδρασης⁴¹.

2.2.1. Σύνθεση 2-νιτροπυρρολίων

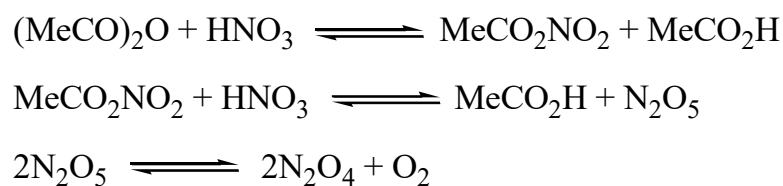
Το 2-νιτροπυρρόλιο **53** (Σχήμα 22) παρασκευάζεται σε μεγάλη κλίμακα από την αντίδραση του πυρρολίου στους -10°C με διάλυμα 70% νιτρικού οξέος παρουσία μικρής περίσσειας οξικού ανυδρίτη. Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνεται μίγμα των νιτρο πυρρολίων **53** και **54** σε συνολική απόδοση 70%. Το 2-

νιτροπυρρόλιο **53** που βρίσκεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% διαχωρίζεται εύκολα από το αντίστοιχο 3-ισομερές με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 22

Μέσο νίτρωσης θεωρείται ο μικτός ανυδρίτης οξικού-νιτρικού οξέος (καλούμενος για χάρη ευκολίας και νιτρικό ακετύλιο) το οποίο παράγεται *εν τω γεννάσθαι* από την αντίδραση νιτρικού οξέος και οξικού ανυδρίτη (*Εξίσωση 1*).



Εξίσωση 1

Το πλεονέκτημα του νιτρικού ακετυλίου είναι η εξάλειψη του ισχυρού νιτρικού οξέος από το μίγμα της αντίδρασης. Η ύπαρξή του ανιχνεύθηκε φασματοσκοπικά στο μίγμα της αντίδρασης. Ο ρόλος του ως αποτελεσματικό μέσο νίτρωσης έχει επιβεβαιωθεί από κινητικά δεδομένα και από διάφορα πειράματα που δείχνουν ότι αν ο οξικός ανυδρίτης αντικατασταθεί από οξικό οξύ, ακετονιτρίλιο, διαιθυλαιθέρα, νιτρομεθάνιο ή τετραϋδροφουράνιο στους 0°C δεν λαμβάνει χώρα αντίδραση. Στην περίπτωση που το νιτρικό ακετύλιο παρασκευαστεί χωριστά και αντιδράσει με το πυρρόλιο παρατηρείται μείωση της απόδοσης και της επαναληψιμότητας της αντίδρασης.

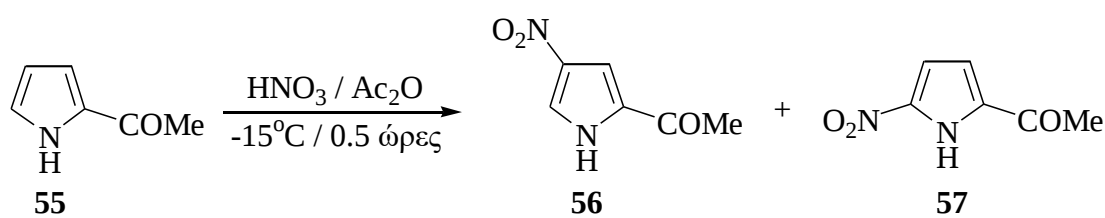
Εξαιτίας της ανίχνευσης νιτρωδών ιόντων σε ποσοστό 3% σε ποσότητες του νιτρικού ακετυλίου θεωρείται ότι υπάρχει η δυνατότητα νιτρώδωσης ως ανταγωνιστικής αντίδρασης. Εντούτοις τα νιτρωδοπυρρόλια δεν μπορούν να θεωρηθούν πρόδρομες ενώσεις των νιτροπυρρολίων και αυτό αποδεικνύεται

πειραματικά από τις αντιδράσεις του πυρρολίου με τετροξείδιο του αζώτου (N_2O_4) σε οξικό ανυδρίτη στους 20°C και με νιτρικό οξύ και τετροξείδιο του αζώτου (N_2O_4) σε οξικό ανυδρίτη στους 20°C . Στη μεν πρώτη περίπτωση δεν ανιχνεύονται καθόλου νιτρο πυρρόλια στη δε δεύτερη μόνο ίχνη σε ποσοστό μικρότερο του 0,1%⁴¹. Το πεντοξείδιο του αζώτου (N_2O_5) στους -10°C και σε διαλύτη ακετονιτρίλιο ή νιτρομεθάνιο δίνει μέτρια αποτελέσματα νίτρωσης, ενώ παρουσία οξικού ανυδρίτη ή οξικού οξέος ή τετραϋδροφουρανίου αποτυγχάνει να νιτρώσει το πυρρόλιο πιθανότατα λόγω της οξειδωτικής αποικοδόμησης του.

Γενικά σε μία κλίμακα θερμοκρασιών από -70° έως $+20^\circ\text{C}$, το πυρρόλιο με μια ελάχιστη περίσσεια νιτρικού οξέος 98%. σε οξικό ανυδρίτη δίνει μίγμα 2-και 3-νιτρο πυρρολίων σε αναλογία 4:1.

2.2.2. Νίτρωση υποκατεστημένων πυρρολίων

Η νίτρωση πυρρολικών παραγώγων με υποκαταστάτες *m*-κατευθυντήριες ομάδες σε θέση 2, όπως τα 2-ακυλοπυρρόλια, οδηγεί σε όλες τις περιπτώσεις σε μίγματα 2,4- και 2,5-υποκατεστημένων πυρρολίων⁴². Έτσι το 2-ακετυλοπυρρόλιο **55** υφίσταται νίτρωση υπό συνήθεις συνθήκες για να δώσει μίγμα των νιτρο πυρρολίων **56** και **57** σε αναλογία 64:30 (Σχήμα 23).

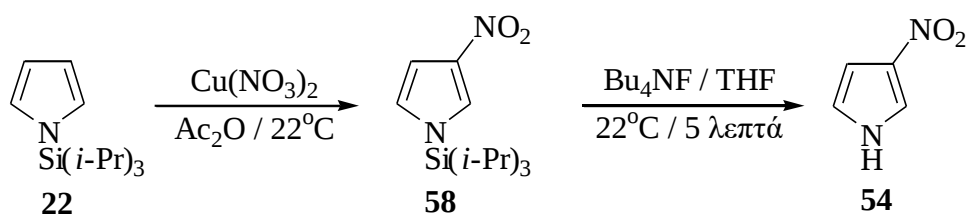


Σχήμα 23

Η *N*-υποκατάσταση στο πυρρόλιο αυξάνει τα ποσοστά υποκατάστασης στη β -θέση του πυρρολίου. Ακόμα και αν χρησιμοποιηθεί το *N*-μεθυλοπυρρόλιο η αναλογία της νίτρωσης σε α - και β -θέση είναι 3:1, ενώ αν χρησιμοποιηθεί η αρκετά μεγαλύτερη *t*-βουτυλο ομάδα η αναλογία της νίτρωσης σε α - και β -θέση αντιστρέφεται σε 1:4⁴³. Είναι φανερό ότι όσο ισχυρότερη είναι η στερεοχημική

παρεμπόδιση που προκαλεί ο υποκαταστάτης σε θέση 1 του πυρρολίου, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της νίτρωσης σε β -θέση στο πυρρόλιο.

Ο Muchowski²³ επιχειρεί νίτρωση του πυρρολίου **22** (Σχήμα 24) με νιτρικό χαλκό (II) σε οξικό ανυδρίτη στους 25°C και λαμβάνει μίγμα των αντίστοιχων 2- και 3-νιτροπυρρολίων σε συνολική απόδοση 80%. Στο μίγμα αυτό το πυρρόλιο **58** βρίσκεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95%. Η πορεία αυτή αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο σύνθεσης του 3-νιτροπυρρολίου **54** λόγω της εύκολης απομάκρυνσης της (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλο ομάδας, από το παράγωγο **58** παρουσία φθοριδίου του τετρα-*n*-βουτυλαμμωνίου σε τετραϋδροφουράνιο.



Σχήμα 24

Νίτρωση πυρρολικών παραγώγων με υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων σε θέση 2 οδηγεί σε μίγματα νιτρο πυρρολίων. Το 2-μεθυλοπυρρόλιο υφίσταται νίτρωση στους -50°C σε οξικό ανυδρίτη και οδηγεί σε μίγμα 2-μεθυλο-5-νιτροπυρρολίου (12%) και 2-μεθυλο-3-νιτροπυρρολίου (2%) μετά από χρωματογραφικό διαχωρισμό⁴⁴. Νίτρωση του 1,2-διμεθυλοπυρρολίου στους -5°C σε οξικό ανυδρίτη οδηγεί σε μίγμα 1,2-διμεθυλο-3-νιτροπυρρολίου (8%), 1,2-διμεθυλο-4-νιτροπυρρολίου (5%) και 1,2-διμεθυλο-5-νιτροπυρρολίου (13%).

2.2.3. Ιδιότητες νιτροπυρρολίων

Η εισαγωγή νιτρο ομάδας στον πυρρολικό δακτύλιο αυξάνει την οξύτητα του πρωτονίου στη θέση 1. Έτσι ενώ στο μη υποκατεστημένο πυρρόλιο, το πρωτόνιο του αζώτου έχει τιμή $\text{p}K_a = 17.5$ ⁴⁵, στο 2-νιτροπυρρόλιο η τιμή αυτή πέφτει σε 10.6, στο 2,4-δινιτροπυρρόλιο σε 6.15 και στο 2,5-δινιτροπυρρόλιο σε 3.6⁴⁶, γεγονός που φανερώνει τον ισχυρό χαρακτήρα της νιτρο ομάδας ως δέκτη ηλεκτρονίων. Τα

νιτρο πυρρόλια είναι χρήσιμα ενδιάμεσα στη σύνθεση πολύπλοκων ετεροκυκλικών συστημάτων.

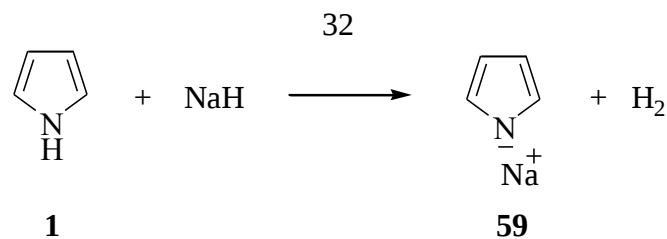
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΝΘΕΣΗ 1-ΑΡΟΪΛΟ ΚΑΙ 1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟ ΠΥΡΡΟΛΙΩΝ

3.1. Παράγωγα πυρρολίου με μέταλλα

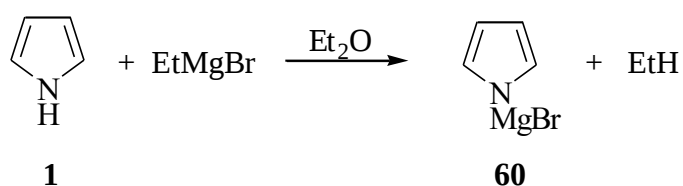
Το πρωτόνιο του αζώτου του πυρρολίου είναι πολύ περισσότερο όξινο ($pK_a = 17.5$) από το αντίστοιχο κορεσμένων παραγώγων όπως της πυρρολιδίνης ($pK_a = 44$), ή ακόρεστων όπως της ανιλίνης ($pK_a = 30.7$) και είναι της ίδιας περίπου οξύτητας με το αντίστοιχο της 2,4-δινιτροανιλίνης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων που βρίσκονται σε α -θέση, αυξάνουν την οξύτητα του πρωτονίου του αζώτου. Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποτελεί το 2,5-δινιτροπυρρόλιο με $pK_a = 3.6$.

Το πυρρόλιο μετατρέπεται στο αντίστοιχο πυρρολυλο ανιόν με την επίδραση μιας ισχυρής βάσης. Έτσι αντίδραση του πυρρολίου με νάτριο, υδρίδιο του νατρίου (Σχήμα 25), ή κάλιο παρουσία αδρανούς διαλύτη, ή με νατραμίδιο σε υγρή αμμωνία, οδηγεί στο σχηματισμό άλατος του πυρρολυλο ανιόντος με το αντίστοιχο κατιόν 59.



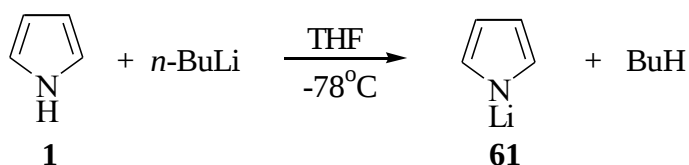
Σχήμα 25

Το μαγνήσιο παράγωγο **60** λαμβάνεται από την αντίδραση του πυρρολίου με αιθυλο μαγνήσιο βρωμίδιο σε αιθέρα (Σχήμα 26).



Σχήμα 26

Το αντίστοιχο λίθιο παράγωγο **61** λαμβάνεται από την αντίδραση του πυρρολίου είτε με λίθιο σε υγρή αμμωνία ή ευκολότερα με *n*-βουτυλλίθιο σε τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 27).



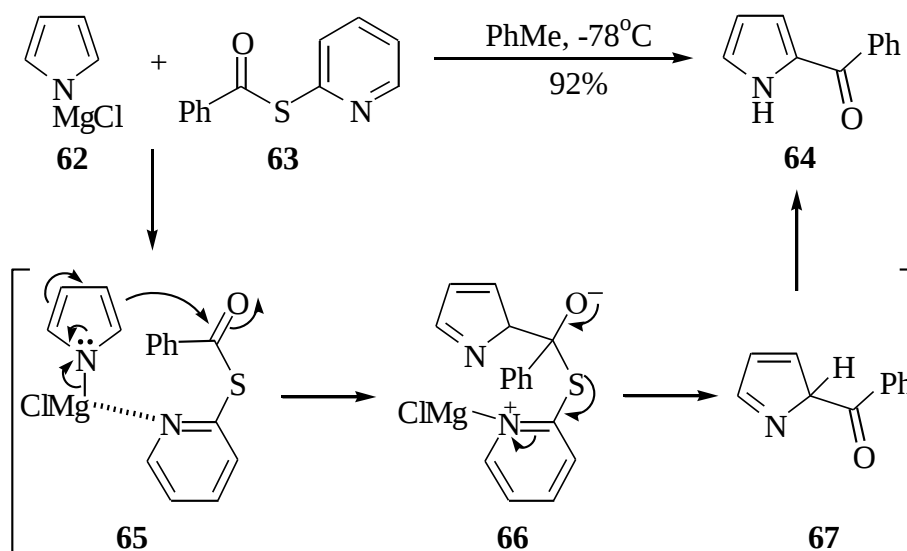
Σχήμα 27

Τα *N*-μεταλλοπυρρόλια είναι πολύ χρήσιμα ενδιάμεσα σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης και οδηγούν είτε σε *N*- είτε σε *C*-υποκατεστημένα πυρρόλια. Οι ιδιότητές τους καθορίζονται από τον βαθμό του ομοιοπολικού χαρακτήρα του δεσμού μετάλλου-αζώτου. Αυτός εξαρτάται από τη φύση του μετάλλου και από τη ικανότητα του χρησιμοποιούμενου διαλύτη να σταθεροποιεί το κατιόν. Τα άλατα με νάτριο και κάλιο είναι ιοντικής φύσεως ενώ τα αντίστοιχα παράγωγα με μαγνήσιο και λίθιο είναι κυρίως ομοιοπολικής φύσεως πλην της περίπτωσης της παρουσίας πολικού, απρωτικού διαλύτη που αλληλεπιδρά

ισχυρά με το κατιόν. Γενικά, όσο περισσότερο ιοντικός είναι ο χαρακτήρας του δεσμού μετάλλου-αζώτου ή/και όσο μεγαλύτερη είναι η επιδιαλύτωση του μετάλλου από το χρησιμοποιούμενο διαλύτη, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της ηλεκτρονιόφιλης προσβολής στο άζωτο⁴⁷.

Με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις, *N*-υποκατεστημένα πυρρόλια λαμβάνονται από την αντίδραση πυρρολυλο καλίου ή νατρίου σε πολικούς, μη υδροξυλικούς διαλύτες, με αλκυλαλογονίδια, ακυλαλογονίδια, σουλφονυλαλογονίδια^{48,49} καθώς επίσης και με τριμεθυλοχλωροσιλάνιο. *N*-αλκυλίωση λαμβάνεται επίσης, σε ήπιες συνθήκες, με χρήση *t*-βουτοξειδίου του καλίου παρουσία καταλυτικής ποσότητας του αιθέρα 18-στέμμα-6⁵⁰.

Τα μαγνήσιο παράγωγα του πυρρολίου υφίστανται φυσιολογικά C-αλκυλίωση και C-ακυλίωση σε μη πολικούς, μη υδροξυλικούς διαλύτες, οδηγώντας κυρίως σε 2-υποκατεστημένα πυρρόλια, μέσω ουδετέρων, μη αρωματικών ενδιάμεσων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα υποκατάστασης σε α -θέση αποτελεί η χρήση βρωμοεστέρων⁵¹ και 2-ακυλοθειοπυριδινών⁵² (Σχήμα 28) ως μέσων ακυλίωσης.



Σχήμα 28

Αναστροφή της θέσης της ακυλίωσης που οδηγεί αποκλειστικά σε 1-ακυλοπυρρόλια, παρατηρείται στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί διαλύτης ο

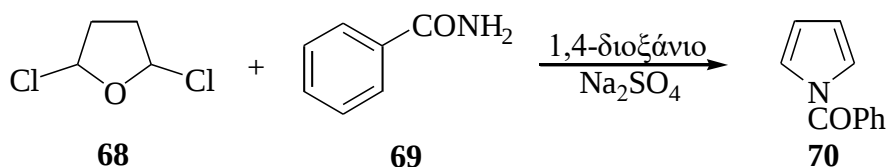
οποίος επιδιαλυτώνει ισχυρά το μαγνήσιο, όπως για παράδειγμα η τετραμεθυλενοδιαμίνη (TMEDA)⁵³ ή το εξαμεθυλοφωσφοραμίδιο.

Ανάλογη συμπεριφορά με τα μαγνήσιο παράγωγα του πυρρολίου παρουσιάζει και το *N*-πυρρολυλολίθιο.

3.2. 1-Αροϋλοπυρρόλια

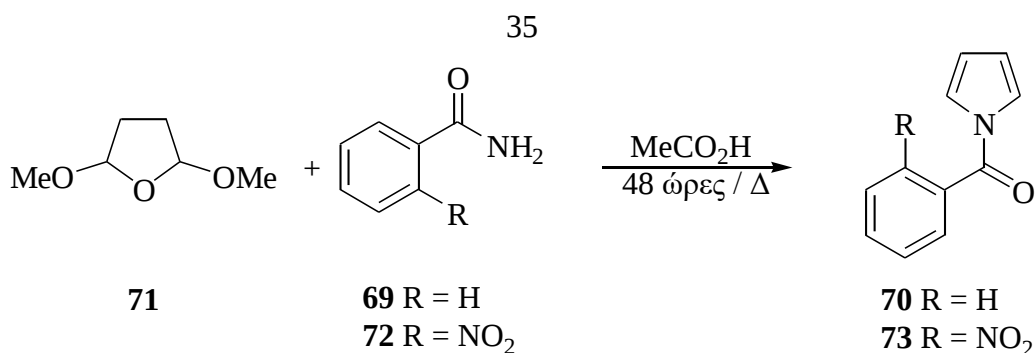
3.2.1. Σύνθεση μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου

Μία από τις πιο ευρύτατα χρησιμοποιούμενες μεθόδους σύνθεσης *N*-υποκατεστημένων πυρρολίων συνίσταται στην συμπύκνωση αμινών ή αμιδίων με 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο. Συνήθως, η αντίδραση αυτή επιτυγχάνεται με χρήση οξικού οξέος, το οποίο δρα όχι μόνο ως διαλύτης αλλά και ως καταλύτης. Ο Gross⁵⁴ το 1962 αναφέρει τη σύνθεση του 1-βενζοϋλοπυρρολίου **70**, από 2,5-διχλωροτετραϋδροφουράνιο **68** και βενζαμίδιο **69** παρουσία θεικού νατρίου (Σχήμα 29).



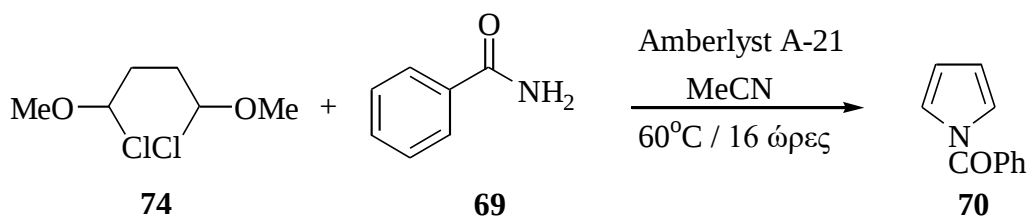
Σχήμα 29

Αργότερα ο Menger⁵⁵ παρασκευάζει το πυρρόλιο **70** με απόδοση 47%, από την αντίδραση του φουρανίου **71** με βενζαμίδιο, παρουσία οξικού οξέος. Με όμοιο τρόπο το 2-νιτροβενζαμίδιο **72** οδηγεί στο *N*-*o*-νιτροβενζοϋλοπυρρόλιο **73** σε απόδοση μόλις 14%. Οι χαμηλές αποδόσεις των πορειών αυτών οφείλονται στις ισχυρά όξινες συνθήκες που χρησιμοποιούνται και οι οποίες οδηγούν σε μερική αποικοδόμηση του προϊόντος.



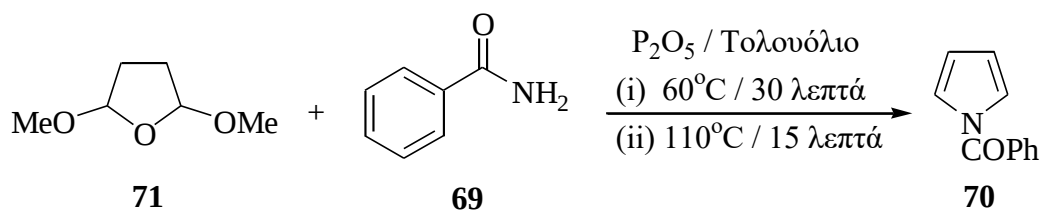
Σχήμα 30

Το 1,4-διμεθοξυ-1,4-διχλωροβουτάνιο **74**, το οποίο παρασκευάζεται από την αντίδραση του φουρανίου **71** με τριμεθυλοχλωροσιλάνιο⁵⁶, θεωρείται δραστικότερο ανάλογο του **71** και χρησιμοποιείται από τον Chan⁵⁷ στη σύνθεση του 1-βενζοϋλοπυρρολίου **70** από το βενζαμίδιο **69** (Σχήμα 31). Η αντίδραση πραγματοποιείται σε ασθενώς βασικές συνθήκες παρουσία ρητίνης ανταλλαγής ιόντων Amberlyst A-21 και έχει 85% απόδοση. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται για ενώσεις που είναι ευαίσθητες σε όξινες συνθήκες και σε έντονη θέρμανση.



Σχήμα 31

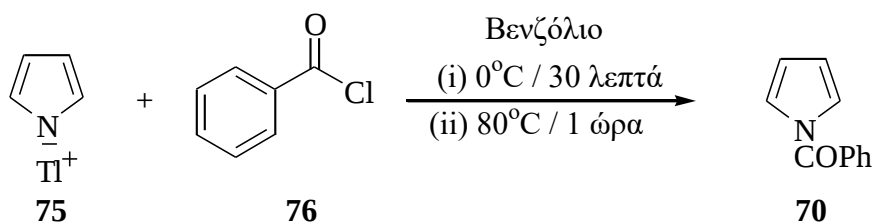
Μία άλλη παραλλαγή της μεθόδου του Menger προτείνεται από τον Ottenheijm και τους συνεργάτες του⁵⁸ και πραγματεύεται την χρήση πεντοξειδίου του φωσφόρου, το οποίο όπως είναι γνωστό⁵⁹ αντιδρά με αλκοόλες και οδηγεί στους αντίστοιχους φωσφοεστέρες. Με βάση αυτήν του την ιδιότητα, και λόγω της χαμηλής του οξύτητας, το πεντοξείδιο του φωσφόρου δοκιμάστηκε κάτω από κατάλληλες συνθήκες στην αντίδραση συμπύκνωσης του φουρανίου **71** με βενζαμίδιο δίνοντας το πυρρόλιο **70** σε ποσοστό 85% (Σχήμα 32). Μοναδικό μειονέκτημα αυτής της αντίδρασης αποτελεί ο σχηματισμός βενζονιτριλίου ως παραπροϊόντος σε ποσοστό 15%.



Σχήμα 32

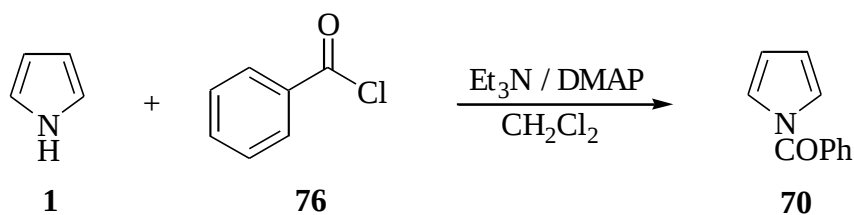
3.2.2. Σύνθεση μέσω του πυρρολυλο ανιόντος

Μία μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στη σύνθεση *N*-υποκατεστημένων πυρρολίων βασίζεται στην αποπρωτονίωση του αζώτου του πυρρολίου με μία βάση και την αντίδραση του παραγόμενου πυρρολυλο άλατος με κάποιο αλογονίδιο. Ο Jones και οι συνεργάτες του²⁰ συνθέτουν το πυρρόλιο **70** ξεκινώντας από το πυρρολυλο θάλλιο **75** (Σχήμα 33), το οποίο παρασκευάζεται με επίδραση αιθοξειδίου του θαλλίου⁶⁰ στο πυρρόλιο, σε θερμοκρασία δωματίου. Προσθήκη του βενζοϋλο χλωριδίου **76** στο άλας **75** οδηγεί στο ζητούμενο προϊόν με απόδοση που φτάνει το 91%.



Σχήμα 33

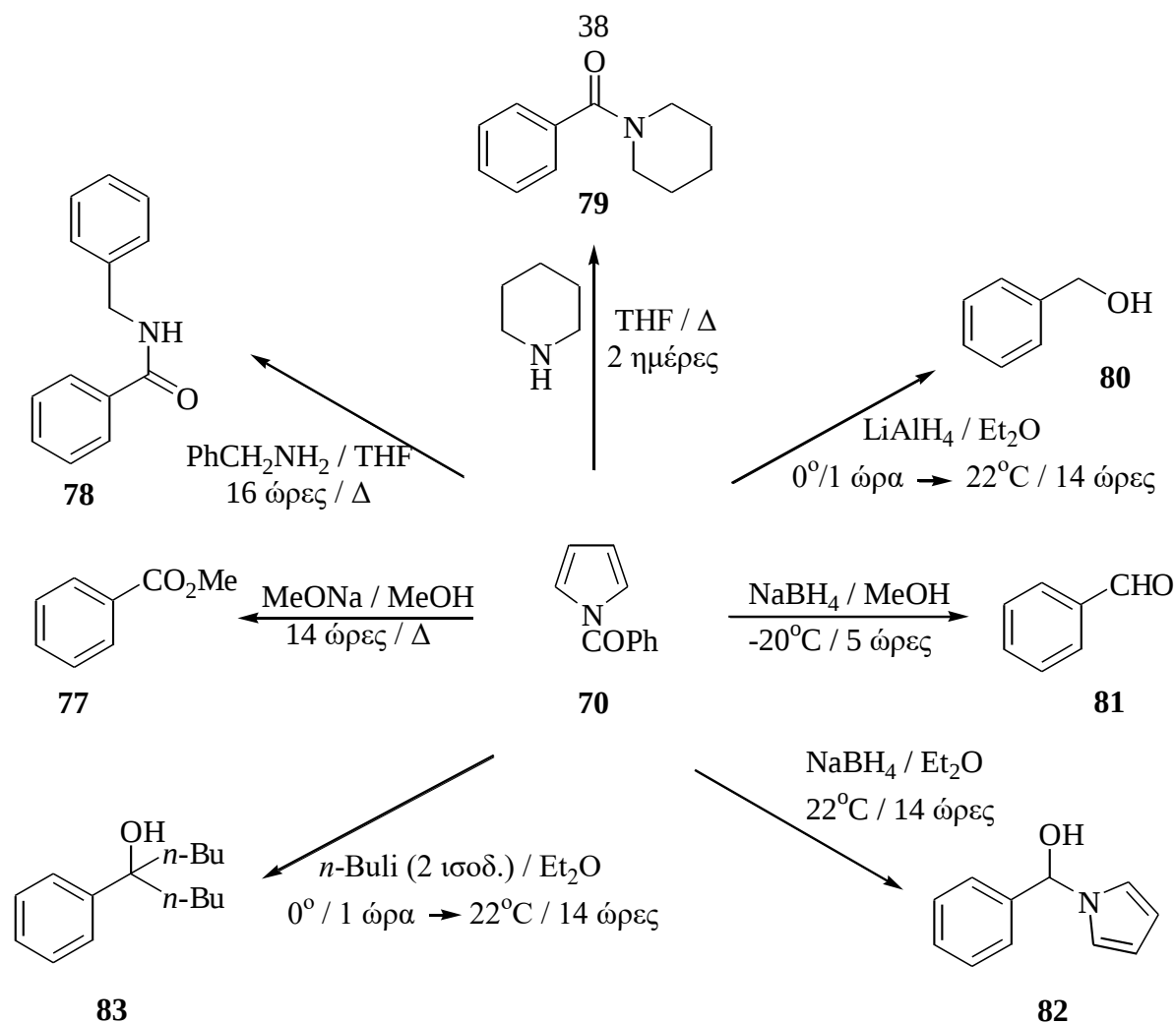
Ο D'Silva⁶¹ προτείνει μία ηπιότερη μέθοδο σύνθεσης *N*-ακυλοπυρρολίων, η οποία πραγματεύεται την χρήση *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP) ως καταλύτη. Η αντίδραση μεταξύ πυρρολίου και του **76** πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου, παρουσία τριαιθυλαμίνης και καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης, οδηγώντας στο πυρρόλιο **70** με απόδοση 78% (Σχήμα 34). Η μέθοδος αυτή προτιμάται κυρίως στη σύνθεση *N*-ακυλοπυρρολίων τα οποία περιέχουν ομάδες ευαίσθητες σε ισχυρά βασικές συνθήκες.



Σχήμα 34

3.2.3. Αντιδράσεις *N*-βενζοϋλοπυρρολίου

Τα *N*-ακυλοπυρρόλια έχουν χρησιμοποιηθεί ως δραστικά μέσα ακυλίωσης (Σχήμα 35)⁵⁷. Το *N*-βενζοϋλοπυρρόλιο **70** μετατρέπεται ποσοτικά στον βενζοϊκό μεθυλεστέρα **77** με θέρμανση σε μεθανόλη παρουσία μεθοξειδίου του νατρίου. Με επίδραση πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών μετατρέπεται στα αντίστοιχα αμίδια. Έτσι έχει αναφερθεί η σύνθεση των αμιδίων **78** και **79** με απόδοση 85% και 55% αντίστοιχα. Αναγωγή του **70** με λίθιο αργίλιο υδρίδιο οδηγεί στη βενζυλική αλκοόλη **80** με απόδοση 75%, ενώ αντίδραση του **70** με νάτριο βοροϋδρίδιο σε μεθανόλη δίνει την βενζαλδεΰδη **81** με απόδοση 85%. Σε όλες τις παραπάνω αντιδράσεις ανακτάται πίσω το πυρρόλιο. Αντίθετα η τελευταία αναγωγή με νάτριο βοροϋδρίδιο σε διαλύτη αιθέρα οδηγεί στην φαινυλο(1*H*-πυρρολ-1-υλο)μεθανόλη **82**, όπου ο δεσμός άνθρακα-αζώτου παραμένει σταθερός. Τέλος, επίδραση αντιδραστηρίων οργανολιθίου οδηγεί στο σχηματισμό τριτοταγών αλκοολών. Έτσι, από την επίδραση του *n*-βουτυλολιθίου στο πυρρόλιο **70** λαμβάνεται η αλκοόλη **83** με απόδοση 72%, ενώ ανακτάται και το πυρρόλιο.



Σχήμα 35

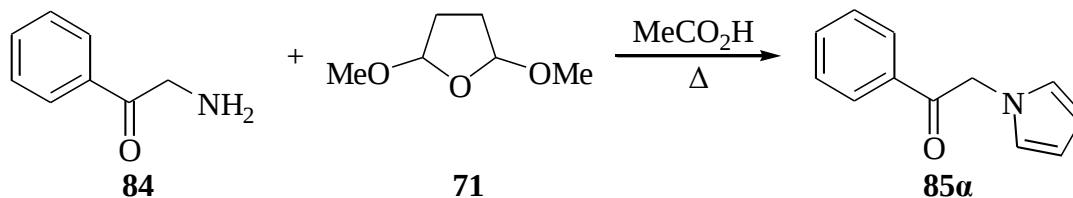
3.3. 1-Αροϋλομεθυλενοπυρρόλια

Τα 1-αροϋλομεθυλενοπυρρόλια έχουν χρησιμοποιηθεί ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση του σκελετού των πυρρολοβενζοθειαζεπινών, πολλά παράγωγα των οποίων παρουσιάζουν φαρμακευτική δράση. Για τη σύνθεση των εν λόγω ενώσεων έχουν προταθεί δύο διαφορετικές πορείες.

3.3.1. Σύνθεση μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου

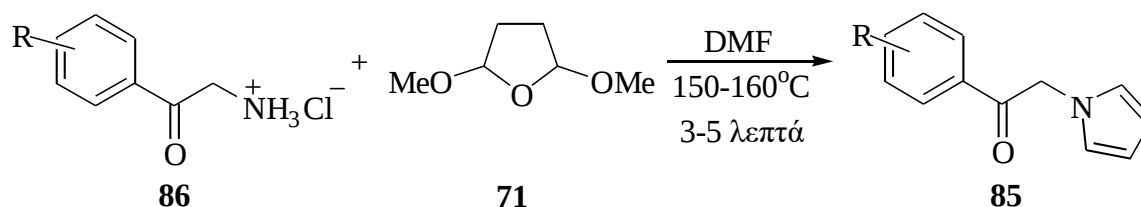
Ο Artico και οι συνεργάτες του⁶² ξεκινώντας από την ω-αμινο ακετοφαινόνη **84** και το φουράνιο **71**, χρησιμοποιώντας τις συνθήκες των Clauson-Kaas και

Tyle⁶³, που συνίστανται στη χρήση οξικού οξέος σαν διαλύτη, συνέθεσαν την 2-(1*H*-πυρρολ-1-υλο)-1-φαινυλοαιθαν-1-όνη **85a** σε πολύ μικρή απόδοση.



Σχήμα 36

Μετά από μια σειρά αποτυχημένων προσπαθειών να βελτιώσουν τις συνθήκες και την απόδοση αυτής της αντίδρασης κατέληξαν τελικά στην χρήση της υδροχλωρικής ω-αμινο ακετοφαινόνης **86** (Σχήμα 37). Αντίδραση της ένωσης **86** με το φουράνιο **71** σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο και σε θερμοκρασία βρασμού για μικρό χρονικό διάστημα οδήγησε στην αιθανόνη **85**. Η απόδοση της αντίδρασης ποικίλει ανάλογα με την αρχικά χρησιμοποιούμενη ένωση **86**. Έτσι, η αιθανόνη **85a** λαμβάνεται σε ποσοστό 38%, ενώ η αιθανόνη **85d** λαμβάνεται σε ποσοστό 78%.

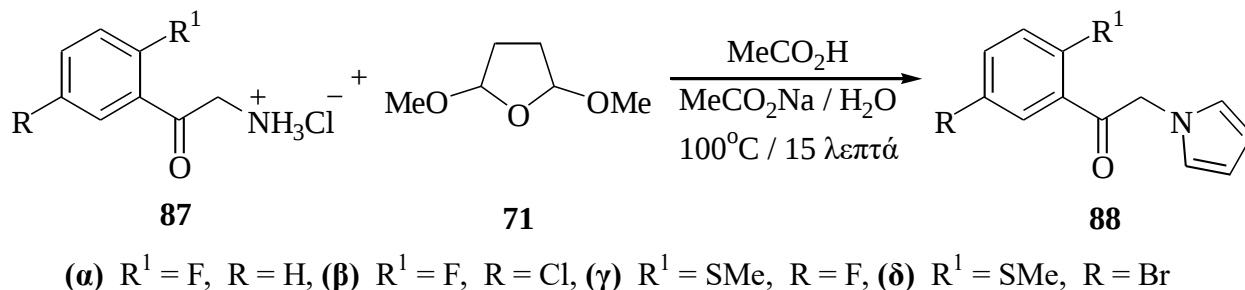


(**α**) *R* = H, (**β**) *R* = 4-Me, (**γ**) *R* = 4-MeO, (**δ**) *R* = 4-NO₂

Σχήμα 37

Ο Campiani^{64,65} στην προσπάθεια του να συνθέσει πυρρολοβενζοθειαζεπίνες χρησιμοποιεί μία παραλλαγή της μεθόδου των Clauson-Kaas και Tyle⁶³ για τη σύνθεση της αιθανόνης **88** (Σχήμα 38). Προτείνεται η προσθήκη οξικού νατρίου στο μίγμα της αντίδρασης, με σκοπό τη μείωση των ισχυρά όξινων συνθηκών που επικρατούν και οι οποίες οδηγούν στην καταστροφή του παραγόμενου προϊόντος.

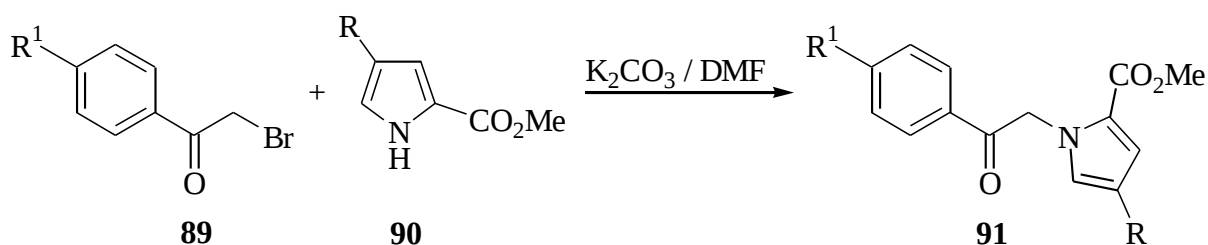
Με αυτόν τον τρόπο παρασκευάζονται οι αιθανόνες **88a-d** σε ποσοστά που κυμαίνονται από 32% (**88δ**) έως και 86% (**88α**).



Σχήμα 38

3.3.2. Μέσω του πυρρολυλο ανιόντος

Ο Artico στην προσπάθειά του να συνθέσει 1-αροϋλομεθυλενοπυρρόλια εξετάζει την αντίδραση μεταξύ του φαινακυλοβρωμιδίου **89** και του άλατος του πυρρολίου με κάλιο, χωρίς όμως να επιτύχει αξιόλογα αποτελέσματα. Οι αντιδράσεις που πραγματοποίησε οδήγησαν κυρίως σε προϊόντα αυτοσυμπύκνωσης του βρωμιδίου **89**, κάτι το οποίο λαμβάνει χώρα όταν ενώσεις αυτής της κατηγορίας θερμαίνονται σε βασικό περιβάλλον. Την ίδια εποχή ο Belanger και οι συνεργάτες του⁶⁶ προτείνουν τη σύνθεση των αιθανονών **91a-ζ** από την αντίδραση των αντίστοιχων βρωμιδίων **89** και των πυρρολίων **90**, σε ήπιο βασικό περιβάλλον (Σχήμα 39). Οι αιθανόνες **91** παρασκευάζονται με αποδόσεις που ξεπερνούν το 70%.



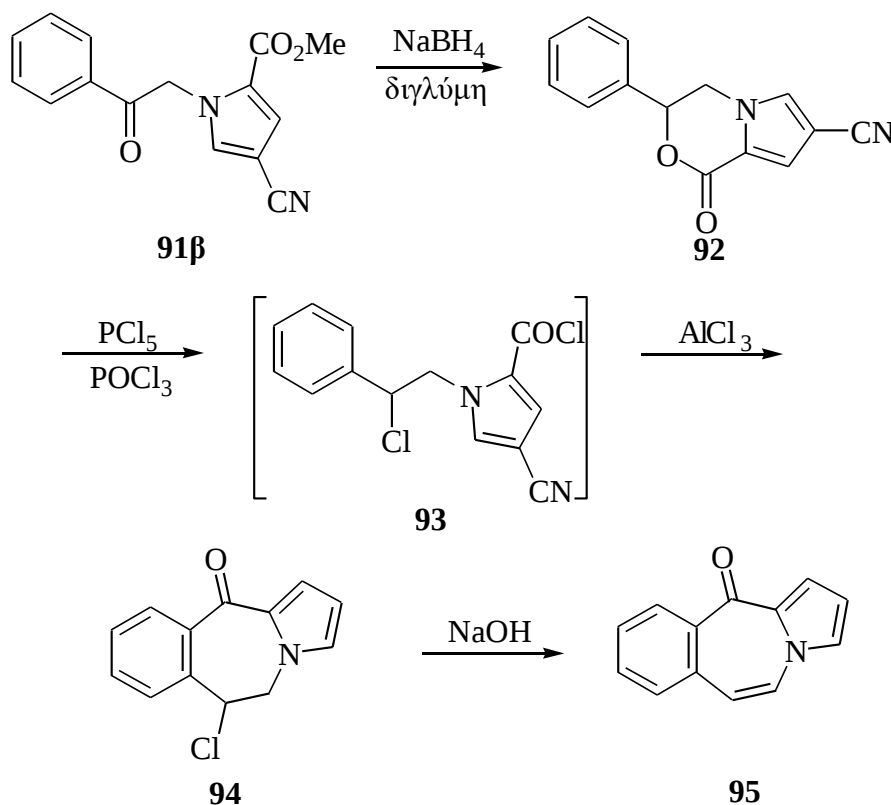
(α) $\text{R}^1 = \text{R} = \text{H}$, **(β)** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R} = \text{CN}$, **(γ)** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R} = \text{Cl}$, **(δ)** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R} = \text{SCF}_3$,
(ε) $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R} = \text{H}$, **(στ)** $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R} = \text{CN}$, **(ζ)** $\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R} = \text{H}$

Σχήμα 39

3.3.3. Αντιδράσεις 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων

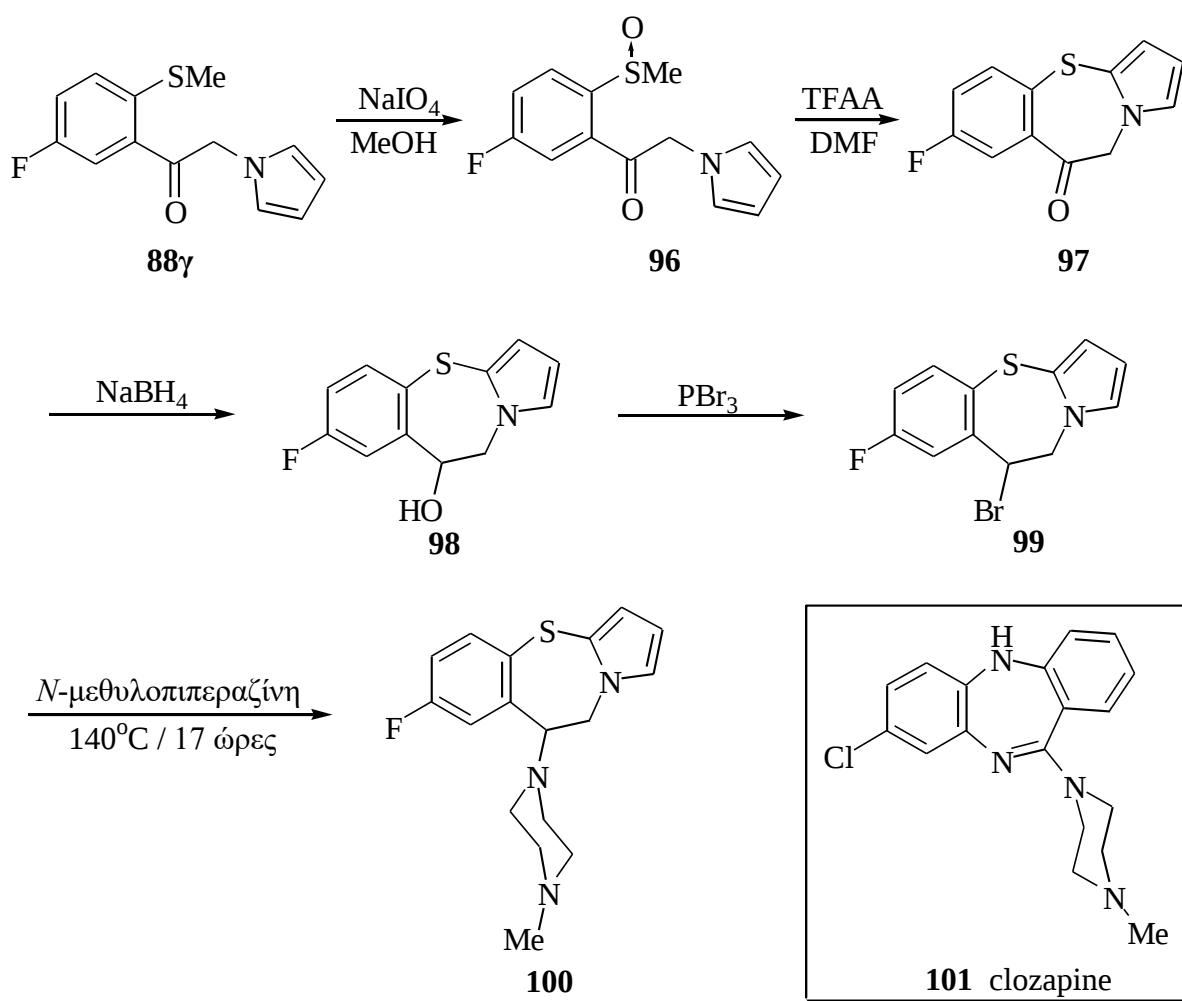
Η χημεία των 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων δεν έχει ερευνηθεί αρκετά. Στην βιβλιογραφία έχουν συναντηθεί και χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση τρικυκλικών συστημάτων όπως είναι οι πυρρολοβενζαζεπίνες και οι πυρρολοβενζοθειαζεπίνες, ενώσεις οι οποίες παρουσιάζουν ενδιαφέρον από βιολογική άποψη.

Ο Belanger⁶⁶ χρησιμοποιεί την αιθανόνη **91β** για να συνθέσει την βενζαζεπινόνη **95** (Σχήμα 40) μέσω μιας πορείας τεσσάρων σταδίων που περιλαμβάνει, αναγωγή της **91β** με νάτριο βοροϋδρίδιο σε διγλύμη και σχηματισμό της λακτόνης **92**, η οποία με τη σειρά της αντιδρά αργά παρουσία πενταχλωριούχου φωσφόρου και οξυχλωριούχου φωσφόρου προς το ενδιάμεσο χλωρο παράγωγο **93**. Η ενδομοριακή Friedel-Crafts κυκλοποίηση του **93**, παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου δίνει την πυρρολοβενζαζεπίνη **94**, η οποία με απόσπαση υδροχλωρίου παρουσία βάσης, οδηγεί τελικά στο προϊόν **95**.



Σχήμα 40

Ο Campriani⁶⁵ ξεκινώντας από την αιθανόνη **88γ** καταλήγει στην πυρρολοβενζοθειαζεπινόνη **97** σε δύο στάδια (Σχήμα 41). Η οξείδωση της **88γ** με υπερϊωδικό νάτριο οδηγεί στο σουλφοξείδιο **96**, το οποίο κυκλοποιείται με τριφθοροοξικό ανυδρίτη (TFAA) προς την ένωση **97**. Συνεχίζοντας, η θειαζεπίνη **97** ανάγεται με νάτριο βοροϋδρίδιο προς την αλκοόλη **98**, η οποία με τη σειρά της μετατρέπεται στο βρωμο παράγωγο **99** με επίδραση τριβρωμιούχου φωσφόρου. Θέρμανση του **99** με *N*-μεθυλοπιπεραζίνη σε αδρανή ατμόσφαιρα οδηγεί στην θειαζεπίνη **100**. Η τελευταία μετά από βιολογικές μελέτες αποδεικνύεται ότι παρουσιάζει ανάλογη δράση με γνωστά αντιψυχωτικά φάρμακα όπως το clozapine **101**.



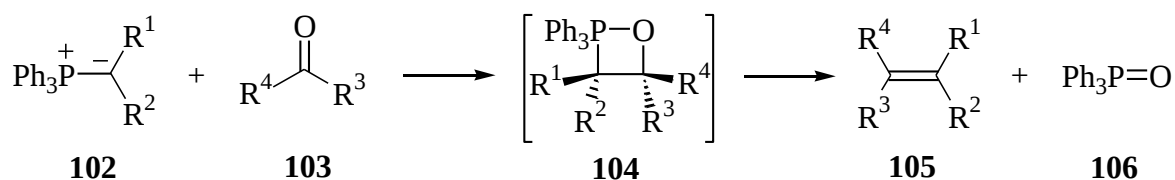
Σχήμα 41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1Η-ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

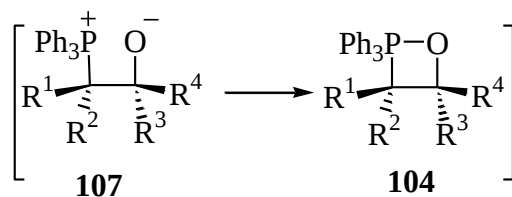
4.1. Αντίδραση Wittig

Η ευρύτατα χρησιμοποιούμενη αντίδραση Wittig συνίσταται στο σχηματισμό ενός αλκενίου σε ένα βήμα από την επίδραση ενός υλιδίου φωσφόρου σε μία αλδεΐδη ή κετόνη⁶⁷. Σύμφωνα με αυτήν την αντίδραση (Σχήμα 42), ένα υλίδιο φωσφόρου **102** προσβάλλει πυρηνόφιλα τον καρβονυλικό άνθρακα της αλδεΐδης ή κετόνης **103** και δίνει τον ενδιάμεσο τετραμελή δακτύλιο του οξαφωσφετανίου (ή βεταΐνης) **104**. Το ασταθές οξαφωσφετάνιο **104** είναι κινητικό προϊόν και αποικοδομείται αμέσως με απόσπαση προς το αλκένιο **105** δίνοντας το τριφαινυλοφωσφινόξειδιο **106** ως παραπροϊόν^{68,69}.



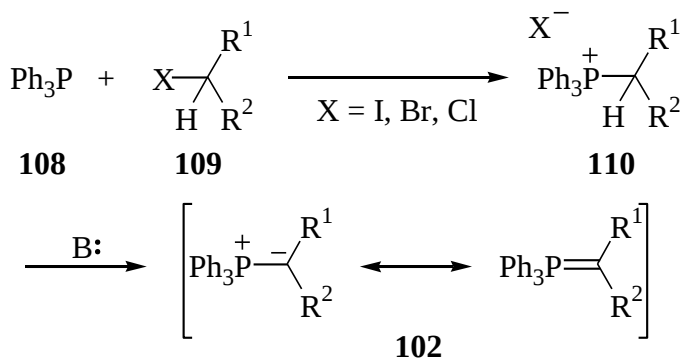
Σχήμα 42

Ενδιάμεσα του τύπου **104** έχουν παρατηρηθεί με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε χαμηλή θερμοκρασία^{70,71}, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία του ανωτέρω μηχανισμού ενός σταδίου. Ενδιάμεσα ανοικτού τύπου όπως το **107** έχουν παρατηρηθεί μόνο όταν χρησιμοποιηθούν ειδικές συνθήκες οι οποίες επιβραδύνουν τα στάδια της κυκλοποίησης και της απόσπασης (Σχήμα 43)⁷².



Σχήμα 43

Τα υλίδια φωσφόρου **102** μπορούν εναλλακτικά να γράφονται ως ενώσεις με διπλό δεσμό που ονομάζονται φωσφοράνια. Συνήθως παρασκευάζονται από την κατεργασία του φωσφονιακού άλατος **110** (Σχήμα 44) με μία βάση. Τα φωσφονιακά άλατα **110** με τη σειρά τους παρασκευάζονται από την αντίδραση μεταξύ μιας φωσφίνης (κυρίως χρησιμοποιείται η τριφαινυλοφωσφίνη **108**) και ενός αλκυλαλογονιδίου **109**. Το είδος της βάσης που χρησιμοποιείται για τη μετατροπή του **110** στο **102**, εξαρτάται από την οξύτητα του πρωτονίου που βρίσκεται στον α-άνθρακα του άλατος **110**.



Σχήμα 44

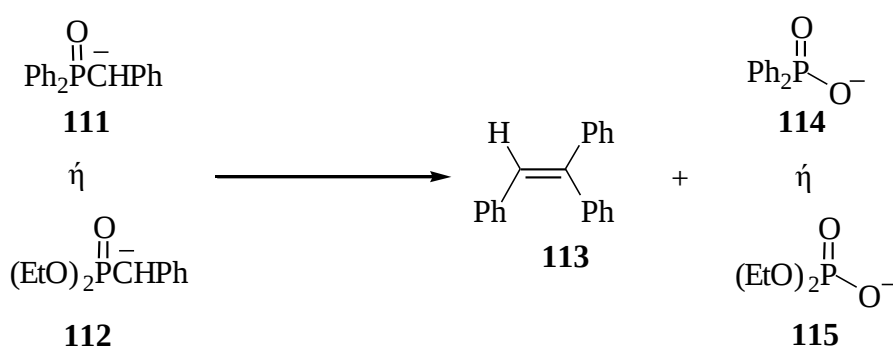
Η αντίδραση Wittig είναι εξαιρετικά γενική, με την έννοια ότι ένας πολύ μεγάλος αριθμός μονο-, δι- και τρι-υποκατεστημένων αλκενίων μπορούν να παρασκευασθούν από τον κατάλληλο συνδυασμό ενός υλιδίου φωσφόρου με μια αλδεΰδη ή κετόνη. Η αλδεΰδη ή η κετόνη μπορεί να είναι αλειφατική, κυκλική ή αρωματική· μπορεί να περιέχει διπλούς ή τριπλούς δεσμούς· μπορεί να περιέχει διάφορες χαρακτηριστικές ομάδες όπως υδροξυλική ομάδα, αλκοξυ ομάδα, αμινο ομάδα, αρωματική νιτρο ομάδα ή κάποιο αλογόνο, ακετάλη ή ακόμα και εστερική ομάδα. Το υλίδιο φωσφόρου μπορεί να περιέχει διπλούς ή τριπλούς δεσμούς και διάφορες χαρακτηριστικές ομάδες. Τα απλά υλίδια (**102**, $R^1, R^2 = H$, αλκύλιο) τα οποία ονομάζονται και μη σταθεροποιημένα υλίδια, είναι πολύ δραστικά και αντιδρούν με οξυγόνο, νερό, οξέα, αλκοόλες, καθώς επίσης με καρβονυλικές ενώσεις και καρβοξυλικούς εστέρες και για αυτόν το λόγο τέτοιου είδους ενώσεις πρέπει να απουσιάζουν κατά τις αντιδράσεις των εν λόγω υλιδίων. Όταν το υλίδιο φέρει υποκαταστάτη στον α -άνθρακα ο οποίος είναι δέκτης ηλεκτρονίων, όπως για παράδειγμα η καρβονυλική ομάδα, τότε το υλίδιο σταθεροποιείται με απεντοπισμό του αρνητικού φορτίου μέσω δομών συντονισμού.

Η αντίδραση Wittig έχει μεγάλη συνθετική αξία εξαιτίας της καθορισμένης δομής των λαμβανομένων προϊόντων. Πράγματι, ο διπλός δεσμός του παραγόμενου αλκενίου βρίσκεται πάντα, ακριβώς στη θέση που υπήρχε ο καρβονυλικός δεσμός της πρόδρομης ένωσης και δεν σχηματίζονται μίγματα προϊόντων, πλην των *E*, *Z* στερεοϊσομερών. Η στερεοεκλεκτικότητα της αντίδρασης Wittig εξαρτάται τόσο από τη δομή του υλιδίου φωσφόρου, όσο και από τις συνθήκες της αντίδρασης. Ένας πολύ γενικός κανόνας είναι ότι τα μη σταθεροποιημένα υλίδια οδηγούν σε σχηματισμό κυρίως *Z*-αλκενίων, ενώ τα σταθεροποιημένα υλίδια οδηγούν σε *E*-αλκένια. Ο σχηματισμός των *Z*-αλκενίων οφείλεται στο ότι τα μη σταθεροποιημένα υλίδια δίνουν κατά προτίμηση το *syn* διαστερομερές του οξαφωσφετανίου όπου ο φώσφορος και το οξυγόνο αποχωρούν από μία κυκλική μεταβατική κατάσταση με *syn* στερεοχημεία. Τέλος, η αντίδραση Wittig έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη στη σύνθεση φυσικών προϊόντων όπου πολλές φορές είναι δύσκολο να εισαχθεί η *Z/E* στερεοεκλεκτικότητα με άλλους τρόπους. Χαρακτηριστικά

παραδείγματα είναι η σύνθεση του β -καροτένιου και της καψαϊκίνης (capsaicin, η ουσία που είναι υπεύθυνη για την πικάντικη γεύση των καυτερών πιπεριών).

4.2. Αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons

Τα σταθεροποιημένα υλίδια, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, οδηγούν σε σχηματισμό *E*-αλκενίων. Πολλές φορές όμως τα υλίδια αυτά είναι τόσο σταθερά ώστε να μειώνεται σημαντικά η δραστηρότητά τους. Σε τέτοιες περιπτώσεις προτιμάται η αντίδραση μεταξύ σταθεροποιημένων, μέσω συντονισμού, ανιόντων οργανοφωσφορικών ενώσεων και καρβονυλικών ενώσεων. Πρώτος ο Horner^{73,74} εισάγει τη χρήση τέτοιων ενώσεων και μελετάει την αντίδραση μεταξύ τη βενζοφαινόνης και των ανιόντων **111** και **112**, που προέρχονται από το οξείδιο της διφαινυλοβενζυλοφωσφίνης και από το βενζυλοφωσφορικό διαιθυλεστέρα, αντίστοιχα (Σχήμα 45).

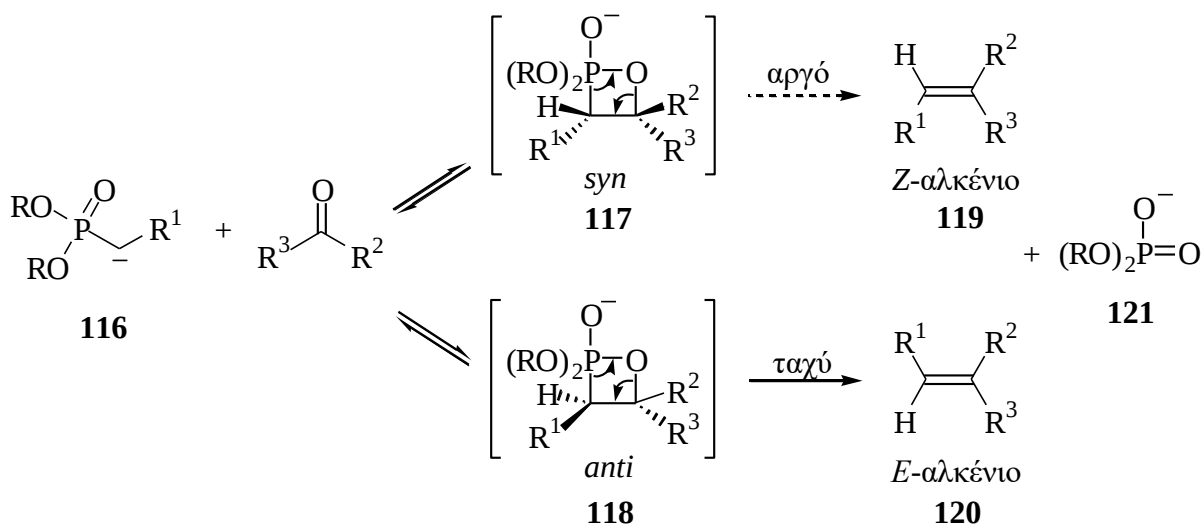


Σχήμα 45

Αργότερα οι Wadsworth και Emmons⁷⁵, παρουσιάζουν μια σειρά αντιδράσεων μεταξύ διαφόρων ανιόντων φωσφονοεστέρων και καρβονυλικών ενώσεων αναδεικνύοντας τη γενικότητα και τη χρησιμότητα της συγκεκριμένης μεθόδου στη σύνθεση αλκενίων. Από τα ανιόντα των φωσφορικών ενώσεων εκτός των φωσφινοξειδίων και των φωσφονοεστέρων, προτάθηκαν επίσης φωσφοναμίδια και θειοφωσφονοεστέρες. Οι ενώσεις που έχουν μελετηθεί περισσότερο και συναντούν

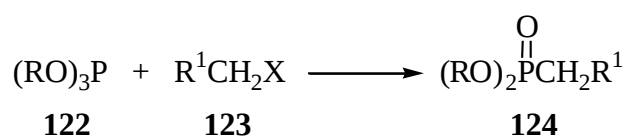
ευρεία χρήση, είναι τα ανιόντα των φωσφονοεστέρων. Αυτού του είδους η αντίδραση συναντάται στη βιβλιογραφία κυρίως ως αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons ή ως Horner-Emmons, Wadsworth-Emmons, ή ακόμα και ως Horner-Wittig⁷⁶.

Ο μηχανισμός που προτάθηκε για τη σύνθεση αλκενίων από ανιόντα φωσφονοεστέρων, είναι ανάλογος με το μηχανισμό που έχει προταθεί για κλασσική αντίδραση Wittig, και απεικονίζεται στο Σχήμα 46. Σύμφωνα με αυτόν, το καρβανιόν **116** αντιδρά με την καρβονυλική ένωση σε ένα αντιστρεπτό πρώτο στάδιο όπου σχηματίζονται τα ενδιάμεσα διαστερεοϊσομερή οξαφωσφετάνια **117** και **118**. Στη συνέχεια το θερμοδυναμικά σταθερότερο **118** αποικοδομείται μη αντιστρεπτά, μέσω μετάθεσης του οξυγόνου του καρβονυλικού άνθρακα στο άτομο του φωσφόρου, προς το αλκένιο **120** και το ανιόν του φωσφονικού οξέος **121** ως παραπροϊόν. Πιστεύεται ότι το αλκένιο **120** παράγεται από την *cis*-απόσπαση του ανιόντος **121** από το **118**. Αντίθετα από την αντίδραση Wittig, υπάρχουν λίγες αποδείξεις για τη φύση των ενδιαμέσων **117** και **118**, αν και γενικά η ύπαρξη τέτοιου τύπου ενδιαμέσων υποστηρίζονται από την απομόνωση β-υδροξυαλκυλοφωσφονοεστέρων και την εν συνεχεία αποικοδόμησή τους προς αλκένια μετά την επίδραση βάσης.



Σχήμα 46

Γενικά, η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons συνίσταται στη χρήση φωσφονοεστέρων με υποκαταστάτη σε α -θέση δέκτη ηλεκτρονίων (**124**, $R^1 = \text{CO}_2\text{H}$, CO_2R , CN , SO_2R , $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, SR ή OR). Το ανιόν **116** σταθεροποιείται από αυτούς τους υποκαταστάτες καθώς και από την $\text{P}=\text{O}$ ομάδα μέσω δομών συντονισμού. Οι περισσότεροι φωσφονοεστέρες παρασκευάζονται εύκολα με την αντίδραση Michaelis-Arbuzov^{77,78}, από την κατεργασία τριαλκυλεστέρων του φωσφορώδους οξέος με αλκυλαλογονίδια (Σχήμα 47). Το καρβανιόν **116** λαμβάνεται εύκολα με επίδραση κατάλληλης βάσης στον εστέρα **124**.



Σχήμα 47

Η χρήση των ανιόντων των φωσφονοεστέρων στη σύνθεση αλκενίων παρουσιάζει μια σειρά από σημαντικά πλεονεκτήματα συγκρινόμενη με την αντίδραση Wittig.

(α) Τα ανιόντα των φωσφονοεστέρων είναι πολύ περισσότερο πυρηνόφιλα από τα αντίστοιχα υλίδια φωσφόρου και για το λόγο αυτό αντιδρούν με μεγαλύτερη ποικιλία καρβονυλικών ενώσεων και κάτω από ηπιότερες συνθήκες. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα το οποίο οφείλεται στον έντονα πυρηνόφιλο χαρακτήρα των ανιόντων **116** είναι η ευκολία αλκυλίωσης και ακυλίωσης τους, γεγονός που προσφέρει μία αξιόπιστη πορεία για τη σύνθεση α -υποκατεστημένων αντιδραστηρίων. Από την άλλη πλευρά, η χαμηλή σταθεροποιητική δράση της ομάδας $\text{P}=\text{O}$ καθιστά συνήθως απαραίτητη την ύπαρξη στο μόριο, υποκαταστατών σε α -θέση που έλκουν ηλεκτρόνια επαγωγικά ή συζυγικά.

(β) Ένα βασικό πρόβλημα στην αντίδραση Wittig είναι ο διαχωρισμός του αλκενίου από τα παραγόμενα φωσφινοξείδια. Αντίθετα στην αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons τα παραπροϊόντα είναι παράγωγα φωσφορικού οξέος τα οποία είναι υδατοδιαλυτά και διαχωρίζονται εύκολα από το προϊόν.

(γ) Οι εστέρες **124**, όπως αναφέρθηκε, παρασκευάζονται εύκολα από τους εμπορικά διαθέσιμους και φθηνούς τριαλκυλεστέρες του φωσφορώδους οξέος με την αντίδραση Michaelis-Arbuzov, ενώ τα υλίδια φωσφόρου απαιτούν τη χρήση των υψηλού κόστους και δύσκολων στη διαχείριση φωσφινών.

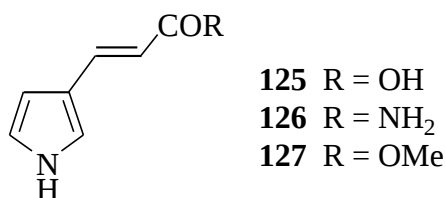
(δ) Στις περισσότερες περιπτώσεις το αλκένιο που λαμβάνεται έχει *trans* διαμόρφωση.

(ε) Η συχνότητα εμφάνισης παράπλευρων αντιδράσεων είναι πολύ μικρότερη στην περίπτωση της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons.

Συμπερασματικά η περιγραφόμενη αντίδραση αποτελεί μια πολύ καλή μέθοδο σύνθεσης αλκενίων τα οποία περιέχουν τουλάχιστον μία δραστική χαρακτηριστική ομάδα ενώ βρίσκει εφαρμογή και στην εργαστηριακή σύνθεση φυσικά προερχόμενων προϊόντων, όπως διαφόρων μεταβολιτών εντόμων, φερομονών, προσταγλανδινών, στεροειδών και άλλων σχετικών ενώσεων.

4.3. 3-(1*H*-Πυρρολ-3-υλο)-2-προπένια

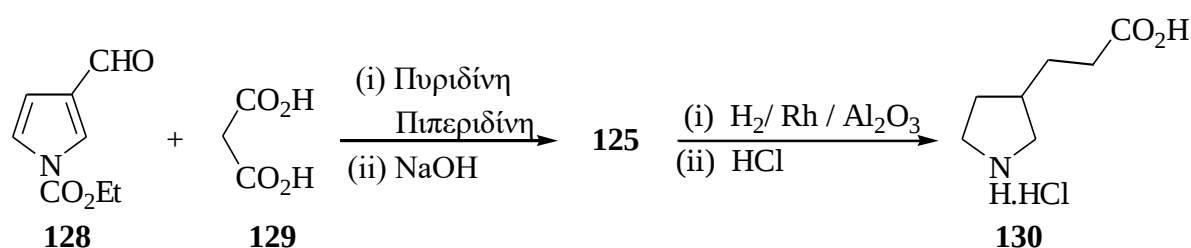
Αν και δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς, τα 3-(1*H*-πυρρολ-3-υλο)-2-προπένια αποτελούν μία σημαντική κατηγορία χημικών ενώσεων είτε ως φυσικά προερχόμενων οργανικών ενώσεων, είτε ως βασικών δομικών ομάδων δραστικών βιολογικά μορίων. Το 1985 ο Keller-Schierlein⁷⁹ απομονώνει από καλλιέργειες του *Streptomyces parvulus* τα πυρρολικά παράγωγα **125** και **126** (Σχήμα 48).



Σχήμα 48

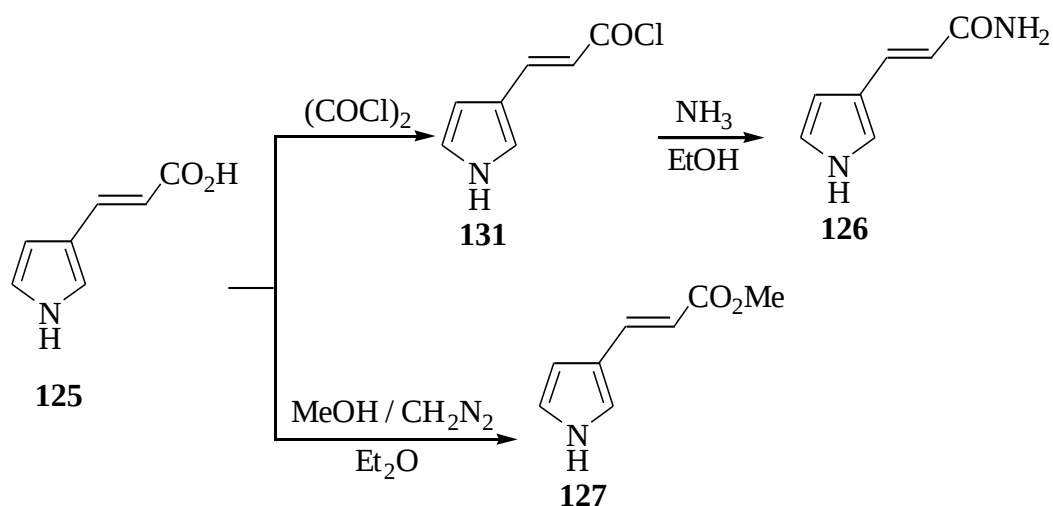
Το (*E*)-3-(1*H*-πυρρολ-3-υλο)-2-προπenoϊκό οξύ **125** είχε ήδη παρασκευασθεί από τον Hjeds⁸⁰ και είχε χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση του (*R,S*)-3-πυρρολιδιν-3-

υλοπροπιονικού οξέος **130** (Σχήμα 49), ενός κυκλικού αμινοξέος που είναι ανάλογο δομικά της ομο-β-προλίνης. Για τη σύνθεση του πυρρολικού παραγώγου **125**, αρχικά, πραγματοποιείται μία συμπύκνωση Doebner μεταξύ του πυρρολίου **128** και του μηλονικού οξέος **129**, παρουσία πυριδίνης και πιπεριδίνης και στη συνέχεια ακολουθεί βασική υδρόλυση με υδροξείδιο του νατρίου. Το α,β-ακόρεστο οξύ **125** ανάγεται στο προπιονικό οξύ **130**.



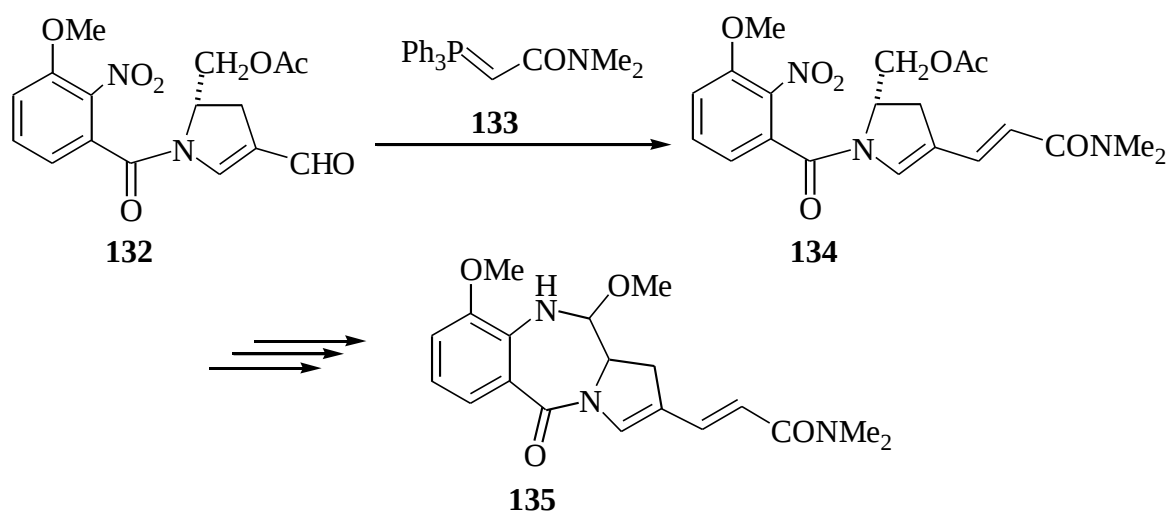
Σχήμα 49

Ο Keller-Schierlein⁷⁹ χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση το οξύ **125**, προτείνει τη σύνθεση του αμιδίου **126** μέσω του χλωριδίου **131** και τη σύνθεση του εστέρα **127** (Σχήμα 50). Τα παράγωγα **125**, **126** και **127** μελετήθηκαν βιολογικά αλλά δεν παρουσιάζουν κάποια αντιμικροβιακή δράση.



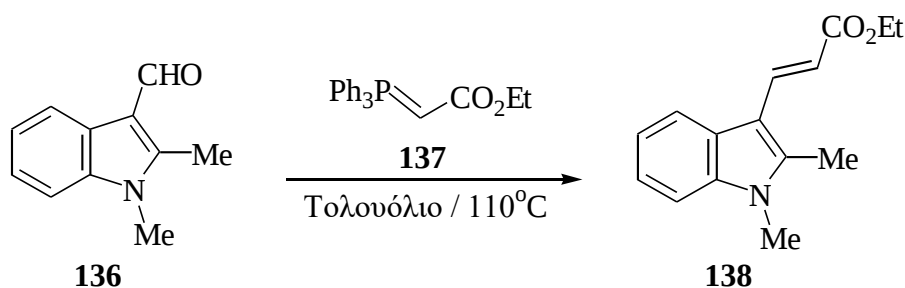
Σχήμα 50

Οι αντιδράσεις Wittig και Horner-Wadsworth-Emmons βρίσκουν εφαρμογή στη σύνθεση 3-(1*H*-πυρρολ-3-υλο)-2-προπενίων. Ο Fukuyama⁸¹ χρησιμοποιεί το φωσφοράνιο **133** για τη μετατροπή της αλδεΐδης **132** στο αμίδιο **134** (Σχήμα 51). Η αντίδραση αυτή αποτελεί ένα από τα οκτώ στάδια σύνθεσης της πορονθραμυκίνης B **135**, ενός τρικυκλικού συστήματος ανάλογου της ανθραμυκίνης, με αντιογκολογική δράση.



Σχήμα 51

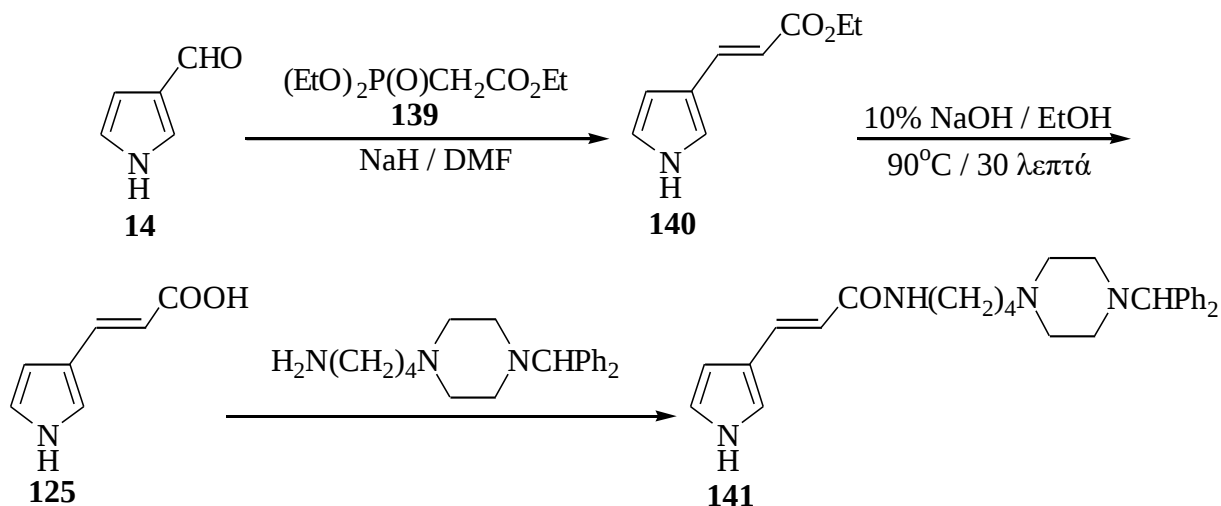
Ο Cornec και οι συνεργάτες του⁸² χρησιμοποιούν την αντίδραση Wittig για τη σύνθεση του α,β -ακόρεστου ινδολικού παραγώγου **138** (Σχήμα 52). Κατεργασία της αλδεΐδης **136** με το φωσφοράνιο **137** σε τολουόλιο και σε θερμοκρασία βρασμού, οδηγεί στον εστέρα **138** ως *E*-ισομερές σε ποσοστό 95%.



Σχήμα 52

Η εισαγωγή μιας α,β -ακόρεστης αλυσίδας σε θέση 3 του πυρρολίου, έχει επιτευχθεί, εκτός από τη χρήση φωσφορανίων και με τη χρησιμοποίηση διαφόρων φωσφονοεστέρων. Την ίδια χρονική περίοδο που ο Fukuyama⁸¹ ανακοινώνει τη σύνθεση της πορονθραμυκίνης B, η Langlois⁸³ παρουσιάζει μία ανάλογη πορεία σύνθεσης της συγκεκριμένης ένωσης, με τη διαφορά ότι η εισαγωγή της ακρυλαμιδικής ομάδας, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 51, επιτυγχάνεται μέσω μιας αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons, με χρησιμοποίηση του φωσφονοεστέρα $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CONMe}_2$, αντί του φωσφορανίου **133**. Η απόδοση του συγκεκριμένου σταδίου κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα και με τις δύο χρησιμοποιούμενες μεθόδους, ενώ το προϊόν που λαμβάνεται είναι το (*E*) ισομερές.

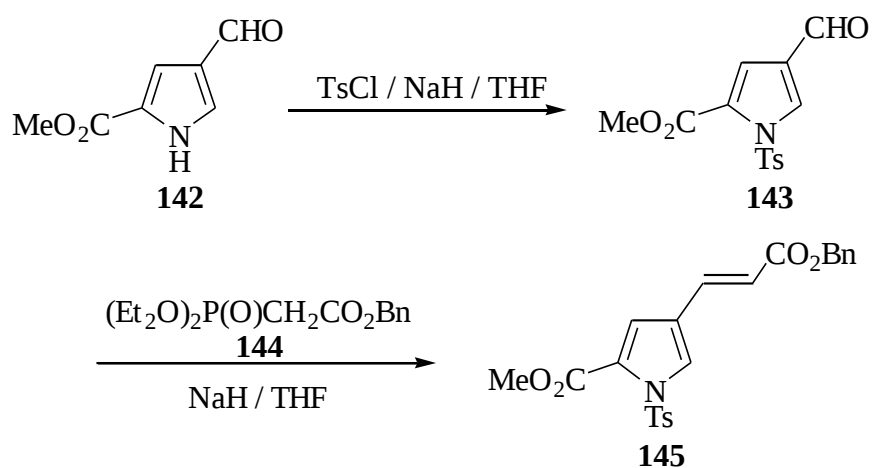
Ο Nishikawa⁸⁴ συνθέτει με την αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons, τον εστέρα **140** (Σχήμα 53) με επίδραση του ανιόντος του φωσφονοεστέρα **139** στην αλδεΐδη **14**. Βασική υδρόλυση του εστέρα **140** οδηγεί στο σχηματισμό του οξέος **125**. Το οξύ **125** αποτελεί ενδιάμεσο στη σύνθεση του ακρυλαμιδίου **141** το οποίο παρουσιάζει αντιαλλεργική δράση.



Σχήμα 53

Ο Carter⁸⁵ στην προσπάθειά του να συνθέσει διπυρρόλια παρασκευάζει πρώτα το βενζυλεστέρα **145** με μια αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση τον εστέρα **142** (Σχήμα 54). Στην περίπτωση του εστέρα **142** είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση της φορμυλο ομάδας και αυτό

επιτυγχάνεται με την εισαγωγή τοσυλο ομάδας στο άζωτο του πυρρολίου. Επίδραση του φωσφονοεστέρα **144** στο τοσυλο παράγωγο **143** οδηγεί στο ζητούμενο προϊόν **145** με απόδοση 80%.

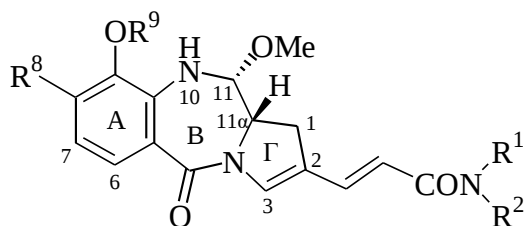


Σχήμα 54

ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Υπάρχει ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για ενώσεις όπως οι πυρρολο[2,1-c][1,4]βενζοδιαζεπίνες (PBDs), οι οποίες αναγνωρίζουν και συνδέονται με ορισμένες αλληλουχίες του DNA. Αυτές οι ενώσεις έχουν τη δυνατότητα να λειτουργήσουν ως ελεγκτές γονιδίων, με πιθανές θεραπευτικές ιδιότητες στη θεραπεία γενετικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων και ορισμένων ειδών καρκίνου. Επίσης, μπορούν να δράσουν ως εκλεκτικοί αντιμολυσματικοί παράγοντες και τέλος να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία στη μοριακή βιολογία⁸⁶.

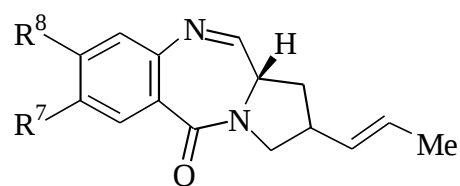
Η οικογένεια των πυρρολοβενζοδιαζεπινών ανακαλύφθηκε τα μέσα της δεκαετίας του 1960 με την απομόνωση της ανθραμυκίνης (anthramycin) **146**⁸⁷ (Σχήμα 55) από τον *Streptomyces refuineus*. Από τότε έχουν απομονωθεί από διάφορα είδη του *Streptomyces*, τα μέλη μαζεθραμυκίνη (mazethramycin) **147**⁸⁸, ποροθραμυκίνη (porothramycin) **148**⁸⁹, τομαμυκίνη (tomaymycin) **149**⁹⁰, προθακαρσίνη (prothracarsin) **150**⁹¹, καθώς και άλλα⁹² ενώ έχουν παρουσιαστεί αρκετά επιστημονικά άρθρα τόσο για τη βιοσυνθετική τους προέλευση⁹³ όσο και για τη συνολική τους σύνθεση⁹⁴.



146 Ανθραμυκίνη ($R^8 = \text{Me}$, $R^9 = R^1 = R^2 = \text{H}$)

147 Μαζεθραμυκίνη ($R^8 = R^1 = \text{Me}$, $R^9 = R^2 = \text{H}$)

148 Ποροθραμυκίνη ($R^8 = \text{H}$, $R^9 = R^1 = R^2 = \text{Me}$)

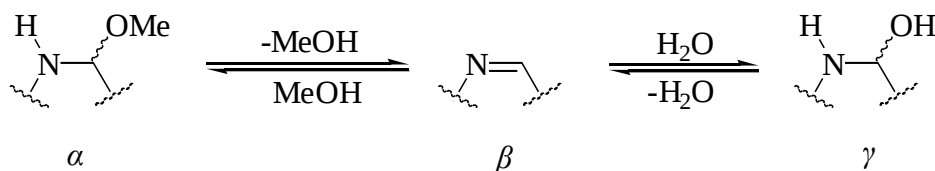


149 Τομαμυκίνη ($R^7 = \text{MeO}$, $R^8 = \text{OH}$)

150 Προθρακαρσίνη ($R^7 = R^8 = \text{H}$)

Σχήμα 55

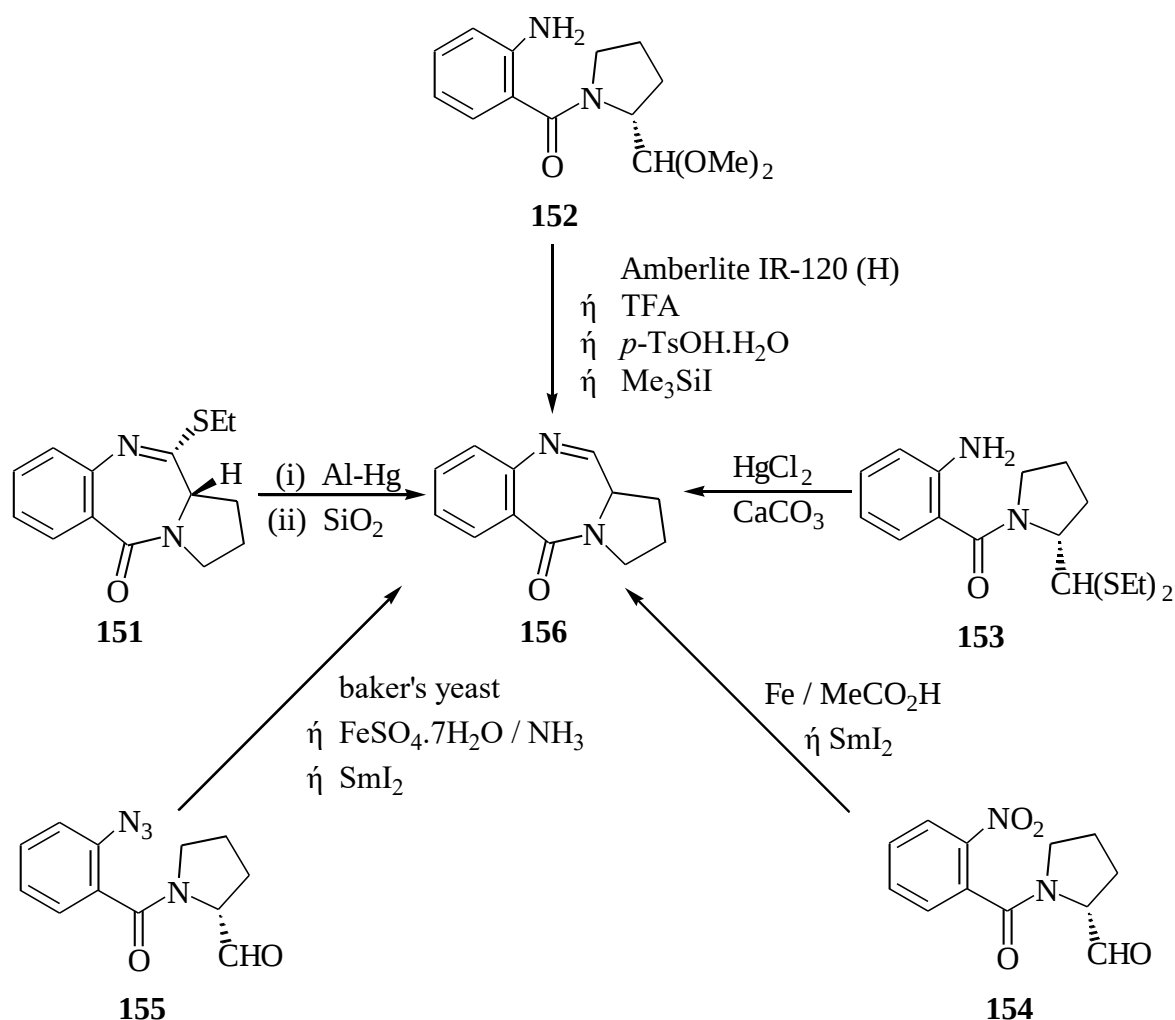
Όλα τα γνωστά φυσικά προϊόντα της οικογένειας των πυρρολοβενζοδιαζεπινών παρουσιάζουν (S)-διαμόρφωση στο χειρικό άτομο άνθρακα 11α, η οποία είναι υπεύθυνη για τη δεξιά στροφή που παρουσιάζουν τα μόρια όταν παρατηρηθούν από το δακτύλιο Γ προς το δακτύλιο Α. Αυτή δίνει στα μόρια το κατάλληλο τρισδιάστατο σχήμα έλικα, οδηγώντας αυτά σε μια ταιριαστή εφαρμογή με τη μικρή αύλακα της Β-μορφής του DNA. Ρακεμοποίηση του άνθρακα 11α μπορεί να μειώσει σημαντικά την τάση δέσμευσης με το DNA και τη βιολογική δραστηρότητα. Το τμήμα N10-C11 των πυρρολοβενζοδιαζεπινών είναι δυνατό να υπάρξει είτε υπό τη μορφή ιμίνης (Σχήμα 56β), είτε ως καρβινολαμίνη (Σχήμα 56γ), είτε ως μεθυλαιθέρας της καρβινολαμίνης (Σχήμα 56α). Η τελική μορφή εξαρτάται από την ακριβή δομή της ένωσης, καθώς και τη μέθοδο σύνθεσης και απομόνωσής της⁹⁵.



Σχήμα 56

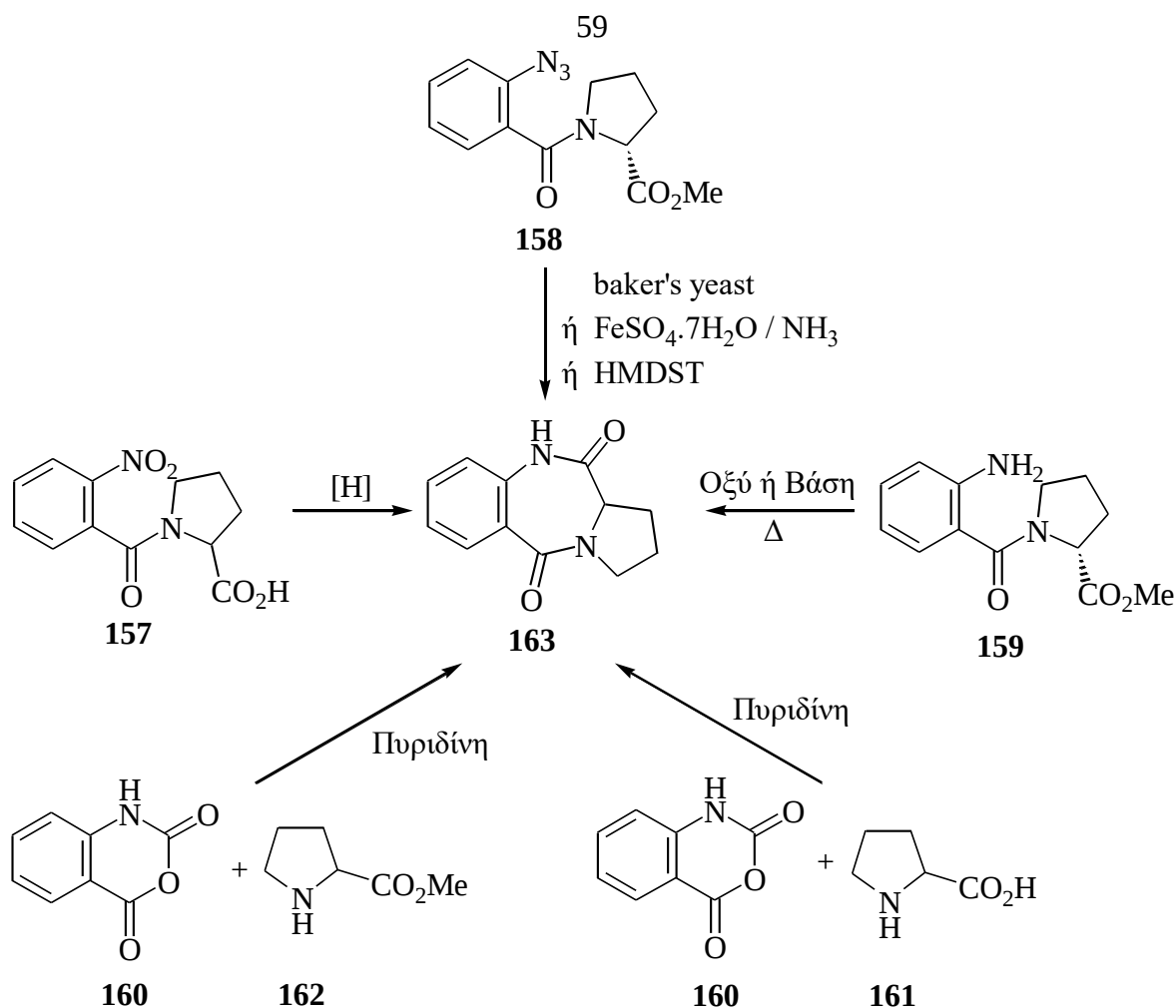
5.1. Βασικές μέθοδοι σύνθεσης (11α,S)-1,2,3,11α-τετραϋδρο-5H-πυρρολο[2,1-c][1,4]βενζοδιαζεπιν-5-ονών

Η δυσκολία στη σύνθεση των βιολογικά ενεργών πυρρολοβενζοδιαζεπινών συνίσταται κυρίως στην εισαγωγή της ιμίνης ή της καρβινολαμίνης σε θέση N10 – C11 του μορίου, εξαιτίας κυρίως της δραστικότητας αυτών των ομάδων. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες προσεγγίσεις για τη σύνθεση της πυρρολοβενζοδιαζεπίνης **156**, οι κυριότερες των οποίων συνοψίζονται στο Σχήμα 57.



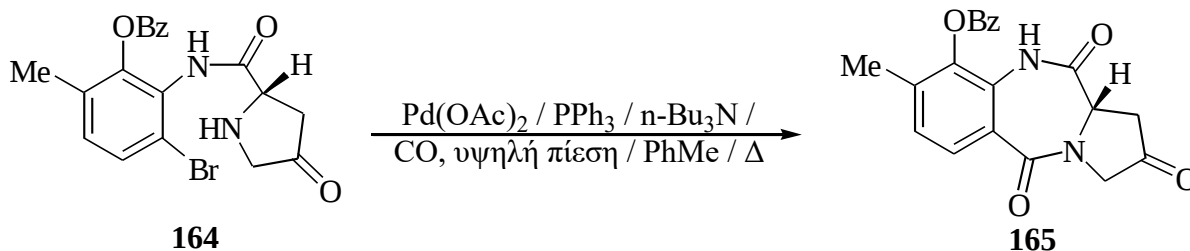
Σχήμα 57

Ο Kaneko^{96,97} αναφέρει την αναγωγή του κυκλικού ιμινοθειοαιθέρα **151** με αμάλγαμα αργιλίου, όπου κατά τον καθαρισμό της θειοκαρβινολαμίνης που παράγεται, με χρωματογραφία στήλης λαμβάνεται η ιμίνη **156**. Μία άλλη προσέγγιση συνίσταται στην αποπροστασία της αμινο ακετάλης **152**, με μη όξινα αντιδραστήρια όπως το τριμεθυλοσιλυλοϊωδίδιο⁹⁸, ή με όξινα αντιδραστήρια όπως το τριφθοροξικό οξύ, το *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ⁹⁹ ή υπόστρωμα Amberlite IR-120 (H)¹⁰⁰, προς την αμινο αλδεΐδη, η οποία κυκλοποιείται αυθόρμητα προς την **156**. Καλύτερα αποτελέσματα λαμβάνει ο Thurston¹⁰¹ από την αποπροστασία της θειο ακετάλης **153** με χλωριούχο υδράργυρο και ανθρακικό ασβέστιο. Με αυτή τη μέθοδο συντέθηκε το αντιβιοτικό προθρακαρσίνη **151**¹⁰² καθώς και αρκετές άλλες πρότυπες πυρρολοβενζοδιαζεπίνες με πολύ καλά αποτελέσματα¹⁰³. Τα τελευταία χρόνια ο Kamal αναφέρει τη σύνθεση της ιμίνης **156** με αναγωγή είτε της νιτρο αλδεΐδης **154**¹⁰⁴, είτε της αζιδο αλδεΐδης **155**¹⁰⁵.



Σχήμα 58

Ένα ευρύτατα χρησιμοποιούμενο, λόγω της ευκολίας παρασκευής του, ενδιάμεσο είναι η διλακτάμη **163** (Σχήμα 58). Η παρασκευή της ένωσης **163** έχει επιτευχθεί με αναγωγική κυκλοποίηση του νιτρο οξέος **157**¹⁰⁶, ή του αζιδο εστέρα **158**¹⁰⁷. Επίσης έχει αναφερθεί η παρασκευή της **163**, με θερμική κατεργασία του αμινο εστέρα **159** σε όξινο ή βασικό περιβάλλον¹⁰⁸. Μία άλλη προσέγγιση συνίσταται στην ακυλο υποκατάσταση του ισατοϊκού ανυδρίτη **160** από τις προλίνες **161** και **162**¹⁰⁹. Τέλος έχει αναφερθεί η καταλυόμενη με παλλάδιο καρβονυλίωση του αλογονοανιλιδίου **164** (Σχήμα 59) προς σχηματισμό της διλακτάμης **165**, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως πρόδρομη ένωση στη σύνθεση της ανθραμυκίνης **146**¹¹⁰.



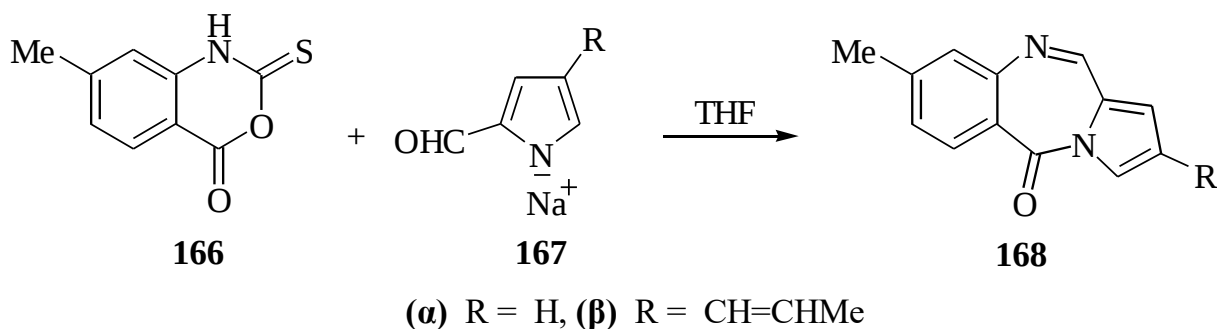
Σχήμα 59

Αναγωγή της καρβονυλικής ομάδας στη θέση 11 της διλακτάμης δίνει στο μόριο τη μορφή της καρβινολαμίνης, η οποία είναι ανάλογη με τη μορφή των βιολογικά ενεργών πυρρολοβενζοδιαζεπινών. Μελέτη της αναγωγής των διλακταμών **163** και **165** με χρήση υδριδίων, έδειξε ότι το N10 της διλακτάμης είναι αρκετά βασικό και πρωτονιώνεται, με αποτέλεσμα τη διάνοιξη του επταμελούς δακτυλίου¹¹¹. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται είτε με χρήση υποκαταστατών που είναι δέκτες ηλεκτρονίων, στο βενζολικό δακτύλιο¹¹², είτε με προστασία του N10 της διλακτάμης με κατάλληλη ομάδα, που επιτρέπει την εκλεκτική αναγωγή της με νάτριο βοροϋδρίδιο¹¹³.

Η ενώσεις αυτές έχουν κύριο χαρακτηριστικό την πλήρη ακορεστικότητα του πενταμελούς δακτυλίου του πυρρολοβενζοδιαζεπινικού συστήματος. Όταν το τμήμα N10-C11 του συστήματος βρίσκεται υπό μορφή ιμίνης παρουσιάζει μεγάλη σταθερότητα σε σχέση με τα αντίστοιχα παράγωγα όπου ο πενταμελής δακτύλιος είναι μερικώς ή πλήρως κορεσμένος. Η μορφή της καρβινολαμίνης ή του αιθέρα της καρβινολαμίνης δεν έχει εμφανισθεί στα πλήρως ακόρεστα συστήματα, πιθανότατα λόγω της σταθερότητας που οφείλεται στην εκτεταμένη συζυγία της μορφής της ιμίνης στο τμήμα N10-C11 και τον πλήρως ακόρεστο πενταμελή δακτύλιο. Για τη σύνθεση αυτής της κατηγορίας ενώσεων έχουν προταθεί οι παρακάτω πορείες.

5.2.1. Κυκλοπροσθήκη σουλφιναμιδικών ανυδριτών σε υποκατεστημένα πυρρόλια

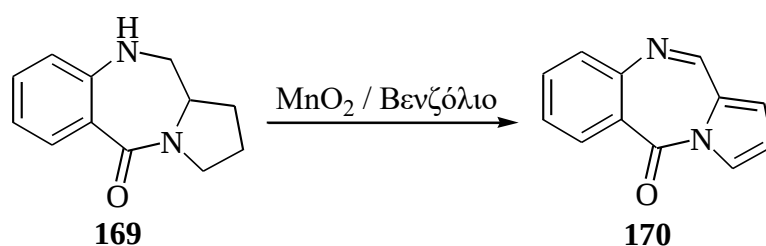
Η μέθοδος αυτή προτάθηκε από την Parker¹¹⁴. Αρχικά δοκιμάζεται η σύνθεση του απλούστερου αναλόγου **168a** (Σχήμα 60). Ο σουλφιναμιδικός ανυδρίτης **166**, ο οποίος παρασκευάζεται από το αντίστοιχο ανθρανιλικό οξύ, αντιδρά με το πυρρολικό άλας **167a** και δίνει την ιμίνη **168a** σε καλή απόδοση. Αντίστοιχη πορεία ακολουθείται για τη σύνθεση της ιμίνης **168β** η οποία αποτελεί ακόρεστο ανάλογο της συμπιρομυκίνης.



Σχήμα 60

5.2.2. Οξείδωση κορεσμένων πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινών

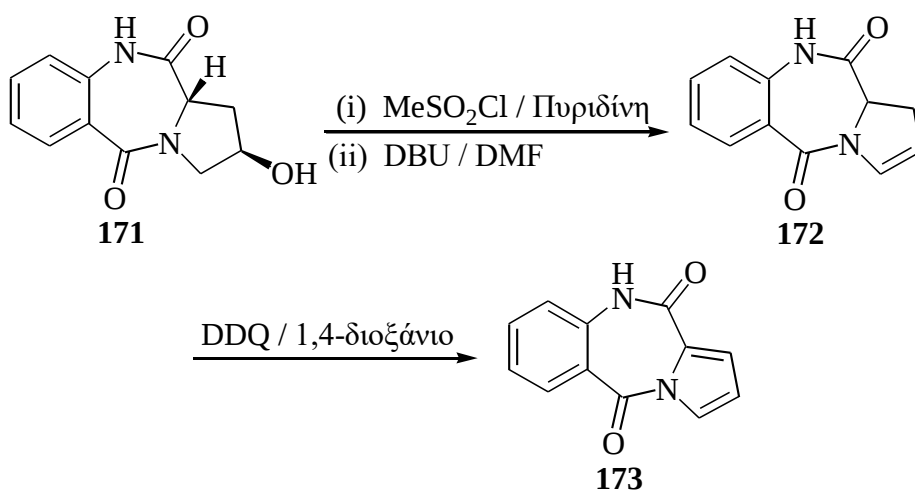
Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν από την ερευνητική ομάδα του Thurston⁹⁴ αποδεικνύουν ότι η χρήση ενεργοποιημένου διοξειδίου του μαγγανίου, οδηγεί στην οξείδωση της πυρρολοβενζοδιαζεπινόνης **169** προς το πλήρως ακόρεστο ανάλογο **170** (Σχήμα 61).



Σχήμα 61

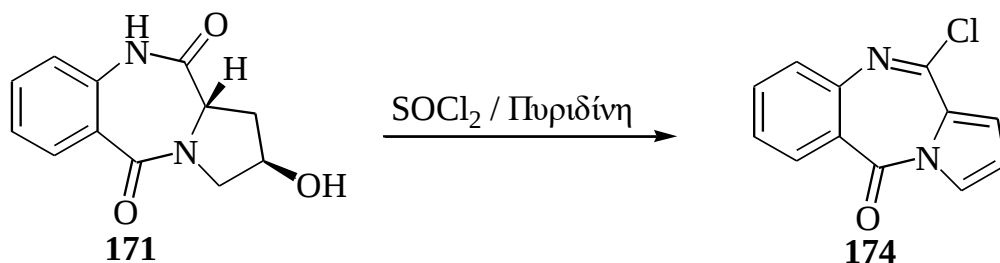
5.2.3. Άλλες συνθέσεις 5*H*-πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινών

Πρόσφατα ο Rault¹¹⁵ αναφέρει τη σύνθεση της διλακτάμης **173** (Σχήμα 62) ξεκινώντας από την 2-υδροξυπυρρολοβενζοδιαζεπίνη **171**. Αρχική κατεργασία της διλακτάμης **171** με μεθανοσουλφονυλογλωρίδιο¹¹⁶, ακολουθούμενη από αφυδραλογόνωση με 1,8-διαζοδικυκλο[5.4.0]ενδεκένιο-7 (DBU), οδηγεί στο ημιακόρεστο σύστημα **172**. Οξείδωση αυτού από 2,3-δικυανο-5,6-διχλωροκινόνη (DDQ) οδηγεί στη διλακτάμη **173**.



Σχήμα 62

Ακόμα πιο πρόσφατα οι ίδιοι ερευνητές¹¹⁷ αναφέρουν την αρωματοποίηση της δилаκτάμης **171** προς το 11-χλωροπαράγωγο **174** (Σχήμα 63).



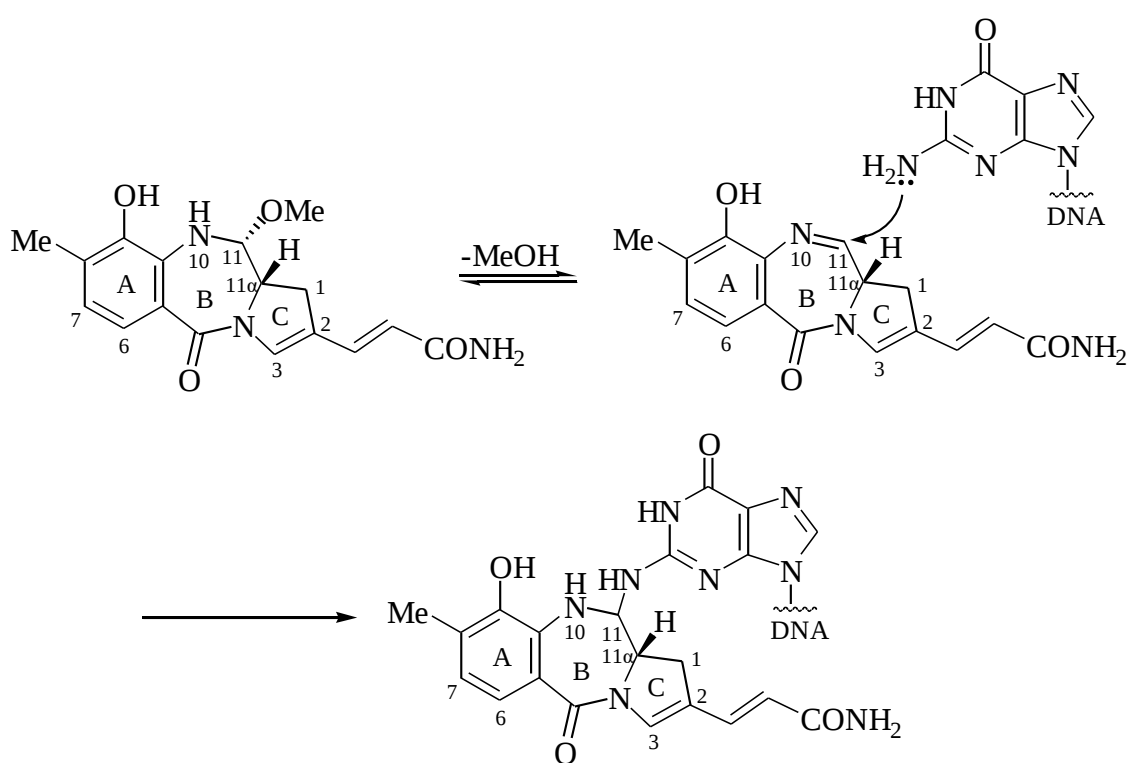
Σχήμα 63

5.3. Βιολογική δράση πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινών

Η ανθραμυκίνη, όπως αναφέρθηκε στην αρχή αυτού του κεφαλαίου, είναι το πρώτο μέλος της οικογένειας των φυσικά προερχόμενων πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινών οι οποίες παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση και προέρχονται φυσικά από τον *Streptomyces refuineus*¹¹⁸. Η κυτταροστατική και η αντικαρκινική δράση της ανθραμυκίνης καθώς και συγγενών ενώσεων, πιστεύεται ότι οφείλεται στην εκλεκτική αλληλεπίδραση με το DNA¹¹⁹, η οποία προκαλεί αναστολή της σύνθεσης νουκλεϊνικών οξέων και δημιουργία μονών και διπλών σχάσεων σε κυτταρικό DNA¹²⁰.

Έχει αποδειχθεί ότι ο C-11 της ανθραμυκίνης σχηματίζει ένα ομοιοπολικό δεσμό με το N-2 της γουανίνης στη διπλή έλικα του DNA με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός συμπλόκου προσθήκης ανθραμυκίνης-(N-2-γουανίνης) DNA¹²¹ (Σχήμα 64). Περισσότερες πληροφορίες που αποδεικνύουν το σχηματισμό ενός ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ της ανθραμυκίνης και του DNA έχουν δοθεί από πειραματικές μελέτες με ¹H και ¹³C NMR πάνω σε 6-μερή και 140-μερή σύμπλοκα προσθήκης ανθραμυκίνης-DNA¹²². Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η ανθραμυκίνη προτιμά να σχηματίζει δεσμό κυρίως με την αλληλουχία 5'-πουρίνη-γουανίνη-πουρίνη (5'-PuGPy), λιγότερο με τις αλληλουχίες 5'-PuGPy και 5'-PyGPy, ενώ η αλληλουχία 5'-PyGPy είναι η λιγότερο ευνοούμενη¹²³.

Η ανθραμυκίνη είναι δραστική *in vivo* κατά τις καλλιέργειες των καρκινικών κυττάρων Sarcoma 180, Ehrlich solid και Ehrlich ascites carcinomas, Walker 256 carcinosarcoma, και ανθρώπινο epithelioma No. 3¹²⁴. Το κυριότερο όλων είναι ότι δεν παρατηρήθηκε καμία κάκωση του νωτιαίου μυελού των οστών. Η κλινική αποδοχή της ανθραμυκίνης και άλλων πυρρολοβενζοδιαζεπινών έχει περιορισθεί γιατί η απαιτούμενη θεραπευτική δόση είναι καρδιοτοξική¹²⁵. Επιπροσθέτως, προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει έντονη νέκρωση των κυττάρων στο στάδιο της εκκίνησης¹²⁶.



Σχήμα 64

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

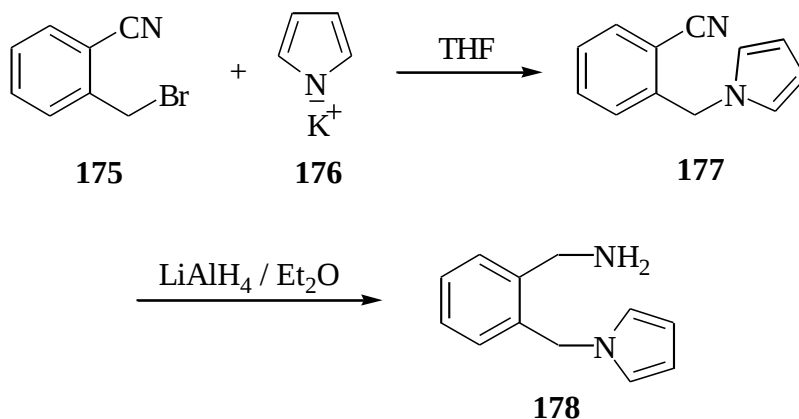
ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναλύθηκε περιληπτικά η μεγάλη κατηγορία ενώσεων των πυρρολο[1,4]βενζοδιαζεπινών, πολλά μέλη της οποίας παρουσιάζουν βιολογική δράση, με κυριότερο εκπρόσωπο την ανθραμυκίνη. Μέχρι πρόσφατα έχει αναφερθεί η σύνθεση ενός μεγάλου αριθμού αναλόγων τα οποία διαφοροποιούνται ως προς τον αρωματικό δακτύλιο Α και τον πενταμελή δακτύλιο Γ (Σχήμα 55). Αντίθετα, πολύ λίγες αναφορές υπάρχουν για τη διαφοροποίηση του κεντρικού επταμελούς δακτυλίου Β, που φέρει και το τμήμα της ιμίνης, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη δραστηριότητα αυτών των μορίων. Ορισμένες από αυτές, αναφέρονται στη σύνθεση των πυρρολοβενζοδιαζοκινών, της κατηγορίας των ενώσεων που διαφέρουν από τις πυρρολοβενζοδιαζεπίνες στο μέγεθος του κεντρικού δακτυλίου, ο οποίος είναι οκταμελής.

6.1. Σύνθεση πυρρολο[1,2-α][1,4]βενζοδιαζοκινών

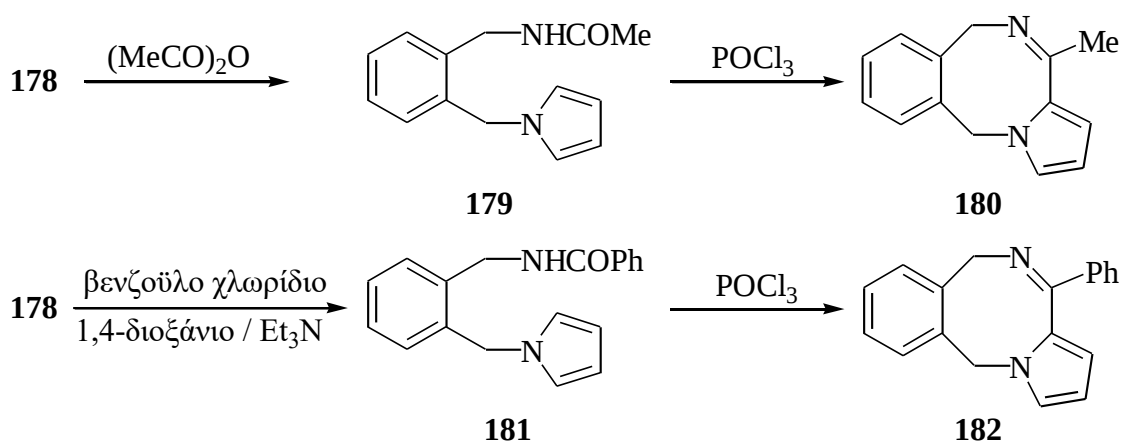
Ο De Martino¹²⁷ προτείνει τη σύνθεση πυρρολοβενζοδιαζοκινών από 1-(2-αμινομεθυλοβενζυλο)πυρρόλια. Η αντίδραση του (2-βρωμομεθυλο)βενζονιτριλίου **175** με το πυρρολυλο κάλιο **176** σε τετραϋδροφουράνιο οδηγεί στο 1-(2-κυανοβενζυλο)πυρρόλιο **177** με απόδοση 75% (Σχήμα 65). Αναγωγή του

177 με περίσσεια λίθιο αργίλιο υδριδίου, δίνει το 1-(2-αμινομεθυλοβενζυλο)πυρρόλιο **178** με απόδοση 92%.



Σχήμα 65

Η προσθήκη της αμίνης **178** σε οξικό ανυδρίτη οδηγεί στο αμίδιο **179** (Σχήμα 66) με απόδοση 78%. Με ανάλογο τρόπο, η αμίνη **178** μετατρέπεται στο αμίδιο **181**, ύστερα από αντίδραση προσθήκης σε βενζοΐλο χλωρίδιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης. Τα αμίδια **179** και **181** μετατρέπονται στις πυρρολοβενζοδιαζοκίνες **180** και **182** αντίστοιχα, μετά από θέρμανση σε οξυχλωριούχο φώσφορο.



Σχήμα 66

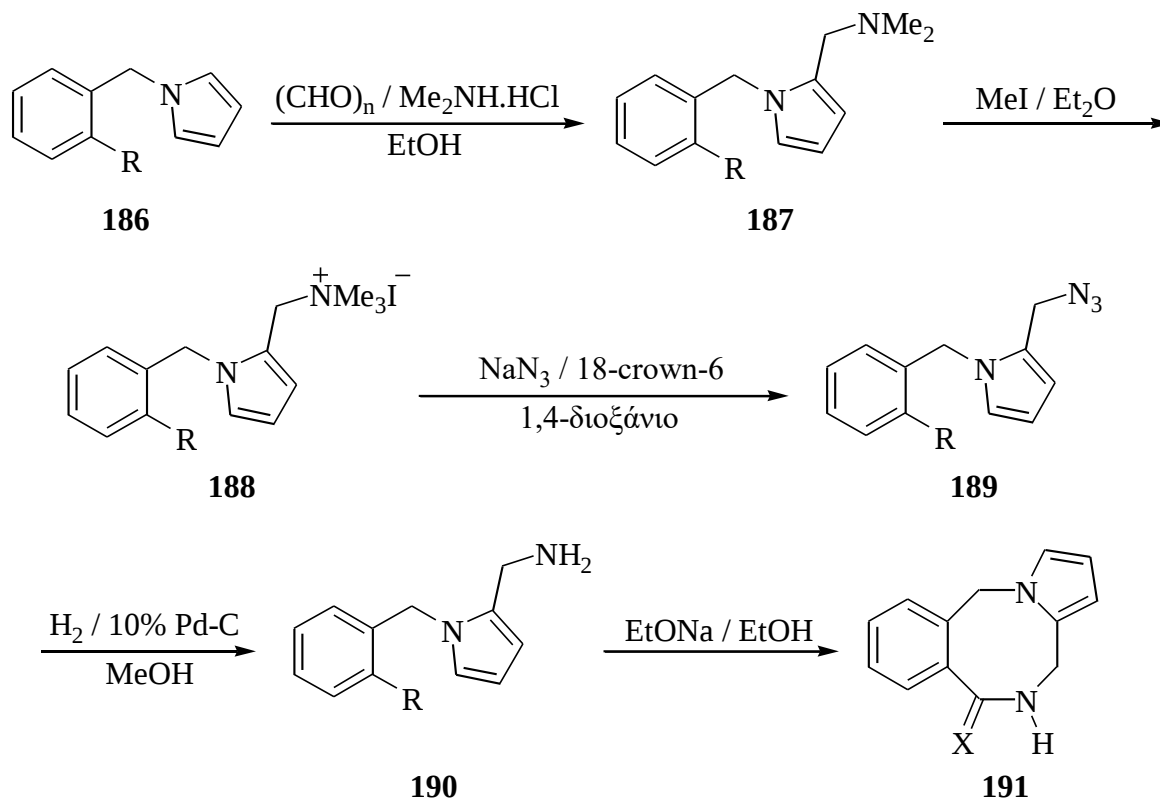
Η αμίνη **178** χρησιμοποιείται και για τη σύνθεση της λακτάμης **184**. Κατεργασία της **178** με χλωροφορμικό αιθυλεστέρα παρουσία τριαιθυλαμίνης



Σχήμα 68

Είκοσι χρόνια αργότερα, ο Βαρβούνης¹²⁸ προτείνει μία διαφορετική προσέγγιση για τη σύνθεση πυρρολο[1,2-α][1,4]βενζοδιαζοκινών, η οποία συνίσταται στη χρήση 2-αμινομεθυλοπυρρολίων. Η εφαρμογή της αντίδρασης Mannich στα πυρρόλια **186** οδηγούν στα αντίστοιχα διμεθυλαμινομεθυλο παράγωγα **187** (Σχήμα 69). Αυτά στη συνέχεια παρουσία περίσσειας ιωδομεθανίου, μετατρέπονται στα τεταρτοταγή άλατα **188**. Θέρμανση των αλάτων **188** με νατραζίδιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας του αιθέρα 18-στέμμα-6, οδηγεί στα αζίδια **189** με απόδοση μεγαλύτερη από 90%. Καταλυτική υδρογόνωση των αζιδίων **189** δίνει τα αμινομεθυλοπυρρόλια **190**, τα οποία

κυκλοποιούνται προς τις αντίστοιχες πυρρολοβενζοδιαζοκίνες **191** μετά από βράσιμο σε αιθανολικό διάλυμα αιθοξειδίου του νατρίου.



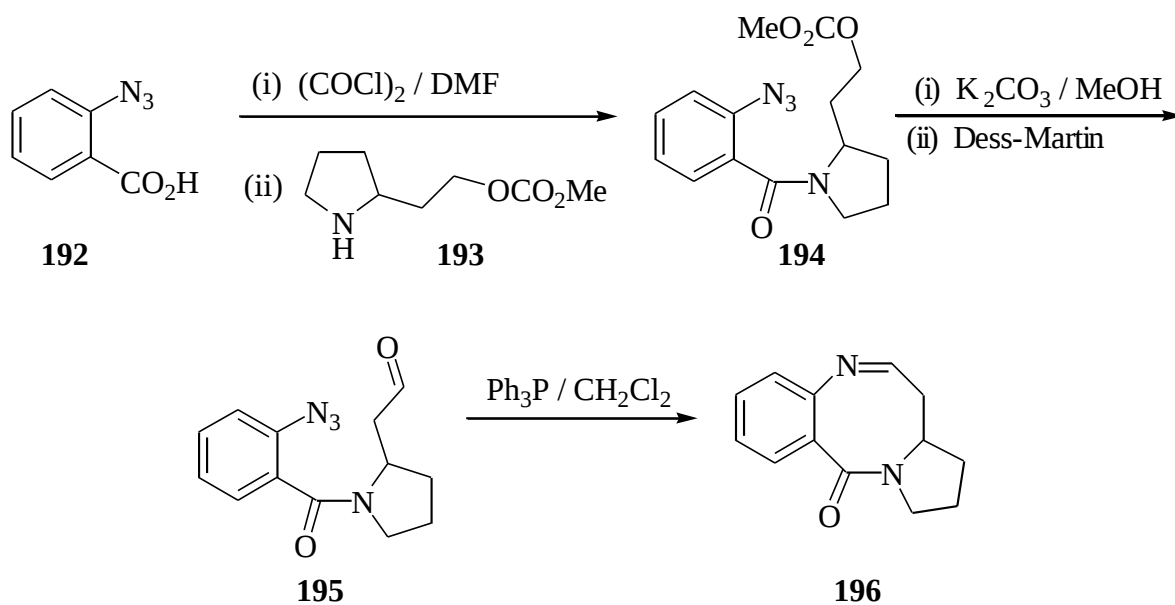
(α) $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}$, (β) $\text{R} = \text{CN}$, (γ) $\text{X} = \text{O}$, (δ) $\text{X} = \text{NH}$

Σχήμα 69

6.2. Σύνθεση πυρρολο[1,2- α][1,5]βενζοδιαζοκινών

Ο O'Neil¹²⁹ προτείνει τη σύνθεση της απλούστερης πυρρολο[1,2- α][1,5]βενζοδιαζοκίνης **196** (Σχήμα 70) πραγματοποιώντας στο τελικό στάδιο μία ενδομοριακή αντίδραση τύπου Wittig. Ως πρόδρομη ένωση χρησιμοποιείται το 2-αζιδοβενζοϊκό οξύ **192**, το οποίο αφού πρώτα μετατραπεί στο χλωρίδιο του, αντιδρά με την πυρρολιδίνη **193** και οδηγεί στον ανθρακικό μεθυλεστέρα **194** με απόδοση 60%. Ο εστέρας **194** αρχικά υδρολύεται προς την αντίστοιχη αλκοόλη

και στη συνέχεια οξειδώνεται με το αντιδραστήριο Dess-Martin¹³⁰ προς την αλδεΰδη **195**, η οποία με επίδραση τριφαινυλοφωσφίνης οδηγεί στην πυρρολοβενζοδιαζοκίνη **196** με απόδοση 93%.

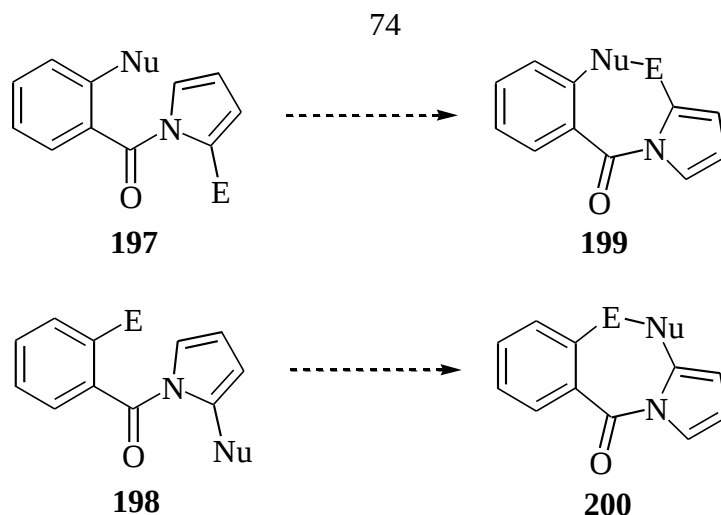


Σχήμα 70

Συζήτηση – Αποτελέσματα

Ο στόχος της παρούσας διατριβής, όπως αναφέρθηκε και στον πρόλογο, είναι η σύνθεση 1-αροϋλο και 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων, ως πιθανών πρόδρομων ενώσεων για την παρασκευή νέων πυρρολοβενζοδιαζεπινικών και πυρρολοβενζοδιαζοκινικών παραγώγων. Οι φυσικά προερχόμενες και γνωστές για τη βιολογική τους δράση πυρρολοβενζοδιαζεπίνες (βλ. *Σχήμα 55*) αποτέλεσαν το ερέθισμα για την ενασχόλησή με ανάλογου τύπου ενώσεων, με τη διαφορά ότι η μελέτη επικεντρώνεται στη σύνθεση τρικυκλικών συστημάτων, στα οποία ο πενταμελής πυρρολικός δακτύλιος είναι αρωματικός. Λίγες ενώσεις αυτής της μορφής έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και αυτές προέρχονται από τις αντίστοιχες ενώσεις όπου ο πυρρολικός δακτύλιος είναι μερικώς ή πλήρως κορεσμένος (βλ. *Σχήματα 61 έως 63*). Η μοναδική περίπτωση όπου χρησιμοποιείται το πυρρόλιο ως αρχική ένωση είναι η προσθήκη σουλφιναμιδικών ανυδριτών σε υποκατεστημένα πυρρόλια (βλ. *Σχήμα 60*), μέθοδος η οποία προτάθηκε από την Parker¹¹⁴. Η εκτεταμένη όμως αναζήτηση στη βιβλιογραφία για συνέχεια αυτής της δουλειάς δεν έδωσε κανένα αποτέλεσμα.

Η έρευνα επικεντρώνεται στη σύνθεση 1-αροϋλοπυρρολίων της μορφής των **197** και **198**, τα οποία φέρουν υποκαταστάτες δραστικές ομάδες, ικανές να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους ενδομοριακά και να οδηγήσουν στις επιθυμητές πυρρολοβενζοδιαζεπίνες **199** και **200** αντίστοιχα (*Σχήμα 71*).



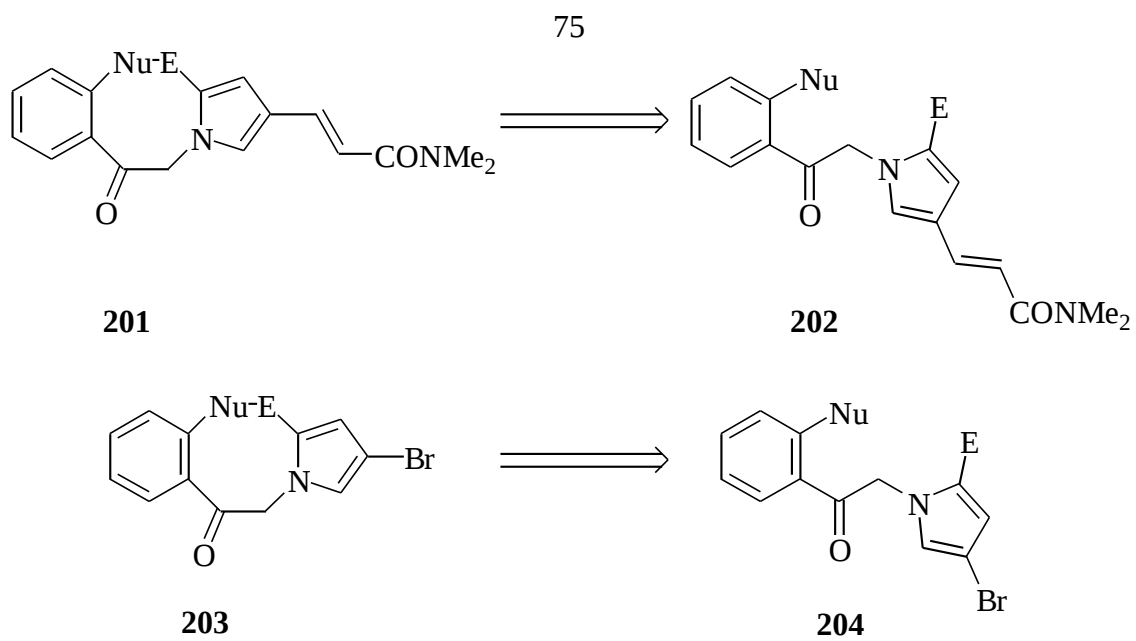
Nu: Ομάδα με πυρηνόφιλο χαρακτήρα (π.χ. NH_2)

E: Ομάδα με ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα (π.χ. CHO , CO_2R , NO_2)

Σχήμα 71

Η εισαγωγή μιας μεθυλενικής ομάδας μεταξύ της καρβονυλικής ομάδας και του πυρρολικού δακτυλίου οδηγεί σε μια νέα κατηγορία ενώσεων, τα 1-αροϋλομεθυλενοπυρρόλια (Σχήμα 72) τα οποία αποτελούν πιθανές πρόδρομες ενώσεις νέων πυρρολοβενζοδιαζοκινικών συστημάτων της μορφής των **201** και **203**. Στο σχεδιασμό των συγκεκριμένων ενώσεων λαμβάνεται υπόψη η εισαγωγή μιας α,β -ακόρεστης αλυσίδας σε β θέση στο πυρρόλιο, ανάλογης με αυτές που συναντώνται στα φυσικά προϊόντα.

Η διαφορά στη φιλοσοφία των δύο πορειών του Σχήματος 72 συνίσταται στο ότι, στη μεν πρώτη περίπτωση η εισαγωγή της α,β -ακόρεστης αλυσίδας θα γίνει πριν το σχηματισμό του οκταμελούς δακτυλίου, ενώ στη δεύτερη περίπτωση η εισαγωγή της αναμένεται να λάβει χώρα μετά το σχηματισμό του πυρρολοβενζοδιαζοκινικού παραγώγου. Η παρασκευή ενώσεων της μορφής **202** προϋποθέτει τη σύνθεση πυρρολυλοπροπενίων, αναλόγων αυτών του Σχήματος 48, στο αρχικό στάδιο. Η μελέτη της σύνθεσης αυτής της κατηγορίας ενώσεων αποτελεί ξεχωριστό κεφάλαιο της παρούσας έρευνας.



Σχήμα 72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 3-ΦΟΡΜΥΛΟ-1H-ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

Οι προτεινόμενες από τη βιβλιογραφία μέθοδοι σύνθεσης του 3-φορμυλο-1H-πυρρολίου είναι περισσότερες από οκτώ και αναλύονται εκτενώς στο πρώτο κεφάλαιο. Γεννάται όμως το ερώτημα: γιατί κρίνεται αναγκαία μια τόσο μεγάλη ποικιλία μεθόδων σύνθεσης για μία και μόνο ένωση και τι ώθησε τόσους ερευνητές να προτείνουν διαφορετικές προσεγγίσεις για τη σύνθεση αυτής της ένωσης; Το ερώτημα αυτό αν και είναι περισσότερο ρητορικό, αφού κάθε επιστημονική πρόταση που προάγει τη βασική έρευνα είναι γενικά αποδεκτή, αναδεικνύει ίσως και τη δυσκολία εύρεσης μιας αξιόπιστης και γενικά αποδεκτής πρότασης για τη σύνθεση της συγκεκριμένης ένωσης.

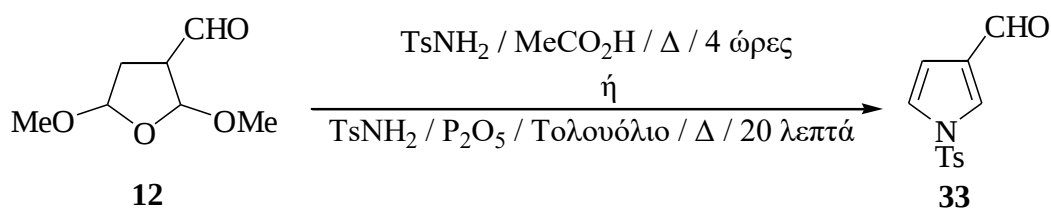
Το 3-φορμυλο-1H-πυρρόλιο αποτελεί πρόδρομη ένωση πολλών άλλων ενώσεων στην έρευνά μας και για αυτό το λόγο κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η εξεύρεση μιας σύντομης και αποδοτικής μεθόδου σύνθεσής της. Η προσπάθεια ξεκινά με εφαρμογή των ήδη προτεινόμενων πορειών με πρώτη αυτή του Muchowski²⁵ (Σχήμα 11) η οποία πραγματοποιείται τη Vilsmeier-Haack φορμυλίωση του 1-(τρι-ισοπροπυλο)σιλυλοπυρρολίου **22**. Η πορεία αυτή είναι πολύ σύντομη και έχει επιπλέον το πλεονέκτημα της ανάκτησης της (τρι-ισοπροπυλο)σιλυλοαλκοόλης που αποτελεί πρόδρομη ένωση του (τρι-

ισοπροπυλο)σιλυλοχλωριδίου. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο σε μικρή κλίμακα (2 – 3 γραμμάρια) αλλά η απόδοση της δεν ξεπέρασε το 40%, αντίθετα με το 70% που υποστηρίζουν οι συγγραφείς. Αυτό συμβαίνει πιθανότατα εξαιτίας της δυσκολίας απομόνωσης του ενδιάμεσου άλατος **25**, το οποίο αποσυντίθεται πολύ γρήγορα όταν έρθει σε επαφή με την ατμόσφαιρα. Ακόμα και όταν η διήθηση του άλατος **25** πραγματοποιείται υπό συνεχή παροχή αδρανούς αερίου παρατηρείται αλλοίωση στο χρώμα και την υφή του.

Η δεύτερη συνθετική πορεία που ερευνήθηκε είναι αυτή που προτείνεται από τους Anderson και Loader¹⁷ και φαίνεται στο *Σχήμα 10*. Η πορεία αυτή στηρίζεται στην αποκαρβοξυλίωση του οξέος **21**, το οποίο παράγεται εύκολα από την αλδεΐδη **20**. Οι συγγραφείς ισχυρίζονται ότι με τη μέθοδο που ακολουθούν, δηλαδή την καταλύομενη αποκαρβοξυλίωση με χρήση ως καταλύτη, χρωμικού χαλκού σε κινολίνη, η απόδοση της αποκαρβοξυλίωσης φθάνει το 65%, ενώ η συνολική απόδοση από το πυρρόλιο φθάνει στο 50%. Εφαρμογή αυτής της συνθετικής μεθόδου στο εργαστήριό μας απέδωσε πολύ καλά μέχρι και την ένωση **21**. Αντίθετα το τελευταίο στάδιο της αποκαρβοξυλίωσης δεν παρουσιάζει επαναληψιμότητα. Αξιοσημείωτο είναι ότι από τις τέσσερις φορές που επαναλήφθηκε η συγκεκριμένη αντίδραση, μόνο σε μία περίπτωση η απόδοσή της ξεπέρασε το 50% ενώ τις υπόλοιπες κυμάνθηκε μεταξύ 25 – 30%.

Μετά τις δυσκολίες που ανέκυψαν στην εφαρμογή των προαναφερόμενων μεθόδων, κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί η σύνθεση του 1-τοσυλο-3-φορμυλοπυρρόλιου. Η τοσυλομάδα δρα στο πυρρόλιο προστατευτικά, παρεμποδίζοντας τη δράση του πυρρολικού αζώτου και *regio*-εκλεκτικά κατευθύνοντας την ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση σε β -θέση του δακτυλίου. Εφαρμόζοντας ακριβώς τη μέθοδο του Natsume²⁹ (*Σχήμα 13*) παρασκευάστηκε το 1-τοσυλο-3-φορμυλοπυρρόλιο **33** από το 1-τοσυλοπυρρόλιο **30**, με πολύ καλή απόδοση (75%) ακόμα και σε κλίμακα 10 γραμμαρίων. Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η εξαιρετικά χρονοβόρα διαδικασία ολοκλήρωσής της, εξαιτίας των πολλών σταδίων και της αναγκαιότητας καθαρισμού όλων των ενδιάμεσων προϊόντων με χρωματογραφία στήλης.

Παράλληλα με την παραπάνω μέθοδο εξετάστηκε και μια αντίδραση ανάλογη αυτής που προτείνει ο Hamdan¹¹, η οποία χρησιμοποιεί την τροποποιημένη αντίδραση Paal-Knorr μεταξύ του εμπορικά διαθέσιμου φουρανίου **12** και τοσυλαμιδίου (Σχήμα 71). Τα αντιδρώντα θερμαίνονται μέχρι βρασμού σε οξικό οξύ. Το πυρρόλιο **33** λαμβάνεται ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης σε ποσοστό που δεν ξεπερνά το 30%. Οι ισχυρά όξινες συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται η αντίδραση προκαλούν πολυμερισμό και εκεί οφείλεται η χαμηλή απόδοση της αντίδρασης. Προσπάθεια συμπύκνωσης του φουρανίου **12** με τοσυλαμίδιο παρουσία πεντοξειδίου του φωσφόρου (Σχήμα 73), κατά τρόπο ανάλογο με αυτόν που χρησιμοποιεί ο Ottenheijm⁵⁸ για τη σύνθεση *N*-υποκατεστημένων πυρρολίων, είχε ως αποτέλεσμα τη λήψη μίγματος προϊόντων από το οποίο απομονώθηκε τελικά με χρωματογραφία στήλης το πυρρόλιο **33** σε ποσοστό 37%.

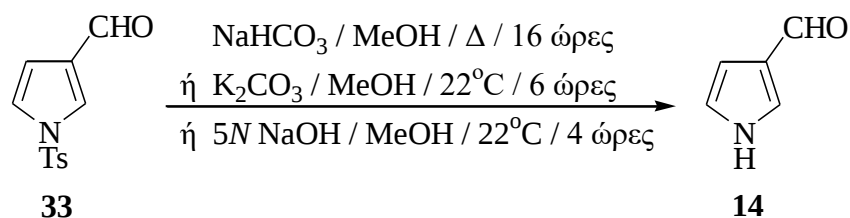


Σχήμα 73

Τελικά η σύνθεση του πυρρολίου **33** με καλή απόδοση από το φουράνιο **12** και τοσυλαμίδιο επιτυγχάνεται με απλή θέρμανση των δύο αντιδρώντων σε διαλύτη τολουόλιο, παρουσία καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος (TsOH). Η θέρμανση εφαρμόζεται για 3 ώρες και το προϊόν λαμβάνεται αναλυτικά καθαρό ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης. Η απόδοση της αντίδρασης είναι 68%. Η τελευταία πορεία αποτελεί μία καλή μέθοδο σύνθεσης της ένωσης **33** γιατί τα αντιδραστήρια είναι εμπορικά διαθέσιμα, έχει καλή απόδοση και είναι σύντομη.

Η απομάκρυνση της τοσυλο ομάδας από το πυρρόλιο **33** λαμβάνει χώρα σε βασικό περιβάλλον. Πραγματοποιήθηκαν διάφορα πειράματα για να βρεθούν οι πιο ήπιες συνθήκες απομάκρυνσης της τοσυλο ομάδας (Σχήμα 74). Αρχικά

χρησιμοποιήθηκε όξινο ανθρακικό νάτριο. Προσθήκη κορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου σε διάλυμα της ένωσης **33** σε μεθανόλη και σε θερμοκρασία δωματίου, δεν οδηγεί σε ολοκλήρωση της αντίδρασης. Αντίθετα ήπια θέρμανση του μίγματος, οδηγεί στο πυρρόλιο **14** σχεδόν ποσοτικά. Η δεύτερη προσπάθεια αποτοσυλίωσης γίνεται με τη χρήση ανθρακικού καλίου. Επίδραση ανθρακικού καλίου σε διάλυμα του **33** σε μεθανόλη, για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, οδηγεί στο πυρρόλιο **14** με απόδοση μεγαλύτερη του 95%. Τέλος, χρησιμοποιείται διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου σε μεθανόλη, το οποίο αποτοσυλιώνει αποτελεσματικά το πυρρόλιο **33** σε θερμοκρασία δωματίου προς την επιθυμητή ένωση **14**.



Σχήμα 74

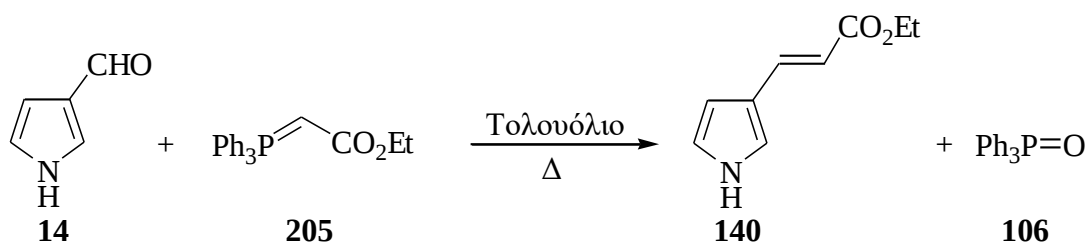
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ HORNER-WADSWORTH-EMMONS ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1H-ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ

Τα 3-(1H-πυρρολ-3-υλο)-2-προπένια, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, είναι μία σημαντική κατηγορία χημικών ενώσεων διότι χρησιμοποιούνται στη σύνθεση πλήθους μορίων με βιολογική δράση, όπως των πυρρολοβενζοδιαζεπινών, των αναλόγων του πορφοχολινογόνου, καθώς και αναλόγων διαφόρων αμινοξέων. Για την παρασκευή αυτών των ενώσεων έχουν προταθεί διάφορες συνθετικές πορείες αποσπασματικά, ενώ ορισμένα μέλη αυτής της κατηγορίας έχουν απομονωθεί από μύκητες. Ποτέ όμως μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία δεν έχει προταθεί μία γενική μέθοδος για τη σύνθεση τους.

Η χρήση οργανοφωσφορικών ενώσεων στη σύνθεση αλκενίων από αλδεΐδες ή κετόνες έχει μελετηθεί εκτενώς στο παρελθόν με την αντίδραση Wittig να απολαμβάνει γενικής αναγνώρισης εξαιτίας της απλότητας και της αποτελεσματικότητας της. Σημαντικό πλεονέκτημα της αντίδρασης Wittig σε σχέση με τις υπόλοιπες συνθέσεις αλκενίων είναι ο έλεγχος της δομής των παραγόμενων προϊόντων και ο έλεγχος της στερεοχημείας υπό ορισμένες συνθήκες.

Στα πλαίσια της παρούσας έρευνας διερευνάται η αντίδραση μεταξύ του 3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιου **14** και του (αιθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **205** (Σχήμα 75). Το φωσφοράνιο **205** ανήκει στην κατηγορία των σταθεροποιημένων υλιδίων και κατά τις αντιδράσεις του με αλδεϋδες ο σχηματιζόμενος διπλός δεσμός παρουσιάζει γενικά *trans* (*E*) διαμόρφωση, αν και η αναλογία (*E*:*Z*) επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως η δομή της αλδεϋδης και ο χρησιμοποιούμενος διαλύτης.

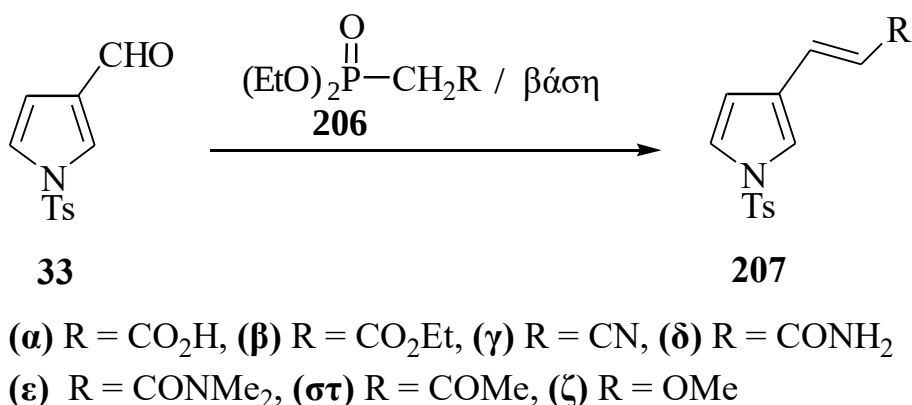


Σχήμα 75

Το πυρρόλιο **14** θερμαίνεται σε διαλύτη τολουόλιο με 2 ισοδύναμα του φωσφορανίου **205** για να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Η διαδικασία απομάκρυνσης του τριφαινυλοφωσφινοξειδίου **106** είναι ιδιαίτερα δύσκολη και επιτυγχάνεται μόνο μετά από εξαιρετικά προσεκτικό καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης. Το προϊόν **140** που λαμβάνεται έχει (*E*)-διαμόρφωση και αυτό φαίνεται από τις χαρακτηριστικές τιμές της σταθεράς σύζευξης των πρωτονίων του εξωκυκλικού διπλού δεσμού ($J = 15.7$ Hz). Η απόδοση της αντίδρασης είναι 45%. Η σύνθεση της ένωσης **140** με εφαρμογή της αντίδρασης Wittig υστερεί σε σχέση με την προτεινόμενη μέθοδο του Nishikawa⁸⁴ (βλ. Σχήμα 53) ο οποίος με επίδραση του ανιόντος του φωσφορικού εστέρα **139** στο πυρρόλιο **14** λαμβάνει τον εστέρα **140** με απόδοση 79%. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας παρατηρεί κανείς ότι γενικά η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons, όπως συνηθίζεται να καλείται η σύνθεση αλκενίων με επίδραση ανιόντων φωσφονοεστέρων σε καρβονυλικές ενώσεις, παρουσιάζει μια σειρά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη μητρική αντίδραση Wittig, όσο αφορά την ευκολία σύνθεσης και χρήσης των

οργανοφωσφορικών ενώσεων, τη διαχείριση των παραπροϊόντων και τον έλεγχο της στερεοχημείας.

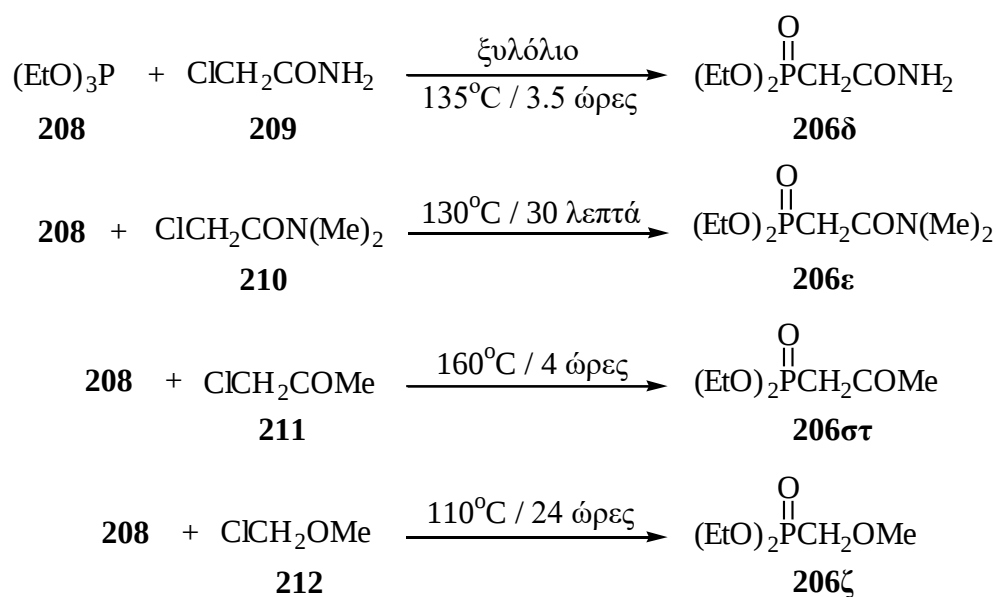
Με βάση αυτά τα δεδομένα επιλέγεται ένας αριθμός φωσφονοεστέρων της μορφής **206** και μελετάται η αντίδραση των ανιόντων τους με το 1-τοσυλο-3-φορμυλοπυρρόλιο **33** σύμφωνα με το Σχήμα 76. Το πυρρόλιο **33** προτιμάται από το 3-φορμυλοπυρρόλιο **14** εξαιτίας της συντομότερης και αποδοτικότερης σύνθεσής του καθώς επίσης και λόγω της σταθερότητας της σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Επιπρόσθετα η ύπαρξη της τοσυλο ομάδας, εκτός από το να σταθεροποιεί το μόριο, ενισχύει τη δραστηριότητα της φορμυλο ομάδας σε αντιδράσεις προσθήκης. Η επιλογή των φωσφονοεστέρων **206α-ζ** είναι αντιπροσωπευτική με σκοπό να διερευνηθεί η δυνατότητα χρήσης διαφόρων χαρακτηριστικών ομάδων και η σύνθεση ενός ευρέως φάσματος ενώσεων που περιλαμβάνει καρβοξυλικά οξέα, εστέρες, νιτρίλια, αμίδια, κετόνες και αιθέρες. Οι φωσφονοεστέρες **206α-στ** φέρουν υποκαταστάτες σε α -θέση οι οποίοι σταθεροποιούν το σχηματιζόμενο καρβανιόν μέσω δομών συντονισμού οπότε και ευνοείται ο σχηματισμός αλκενίων.



Σχήμα 76

Γενικά, οι φωσφονοεστέρες **206** παρασκευάζονται από την αντίδραση των αντίστοιχων αλκυλαλογονιδίων με τον φωσφορώδη τριαιθυλεστέρα **208** σε μια παραλλαγή της αντίδρασης Arbuson^{77,78}. Στην παρούσα έρευνα οι φωσφονοεστέρες **206α-γ** αποκτήθηκαν από το εμπόριο, μιας και είναι ευρέως χρησιμοποιούμενοι, ενώ οι υπόλοιποι παρασκευάζονται στο εργαστήριο. Το

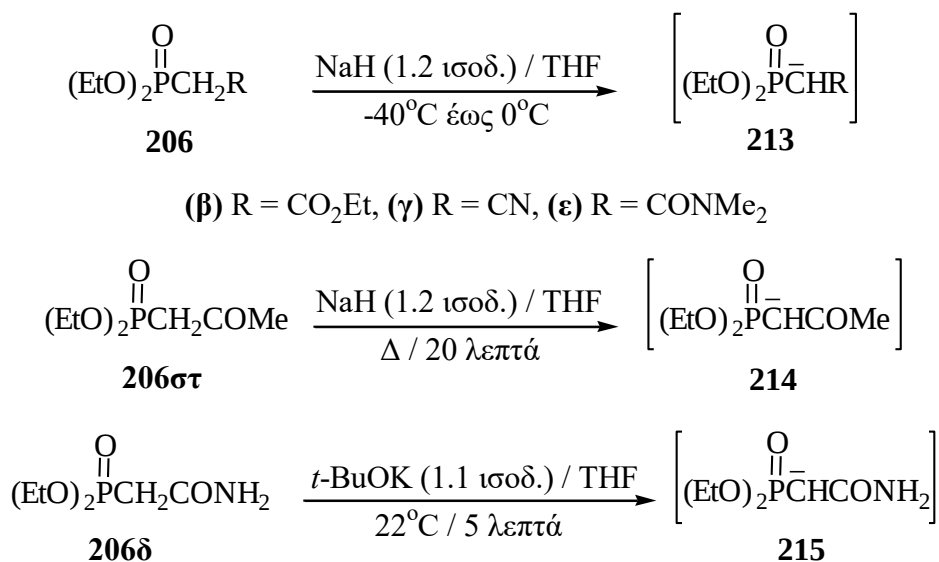
φωσφοναμίδιο **206δ** παρασκευάζεται με διάλυση του χλωροακεταμιδίου **209** σε ξυλόλιο και θέρμανση του διαλύματος στους 135°C παρουσία του φωσφορώδους τριαιθυλεστέρα **208**¹³¹ (Σχήμα 77). Όμοια, θέρμανση μίγματος του *N,N*-διμεθυλοχλωροακεταμιδίου **210** και του εστέρα **208** οδηγεί στο φωσφοναμίδιο **206ε**¹³². Με ανάλογο τρόπο παρασκευάζονται και οι φωσφονοεστέρες **206στ**¹³³ και **206ζ**¹³⁴ από τη θέρμανση του εστέρα **208** με χλωροακετόνη και χλωρομεθυλομεθυλαιθέρα αντίστοιχα.



Σχήμα 77

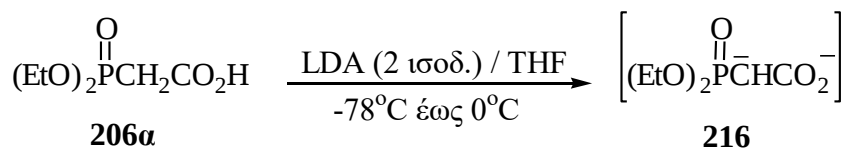
Η τυπική πειραματική διαδικασία της αντίδρασης του Σχήματος 76 περιλαμβάνει την κατεργασία του φωσφονοεστέρα με κατάλληλη βάση για να σχηματιστεί το αντίστοιχο καρβανιόν, ακολουθούμενη στη συνέχεια από την προσθήκη του πυρρολίου **33**. Το μίγμα της αντίδρασης εξουδετερώνεται με απόχυσή του σε παγόνερο και το προϊόν διαχωρίζεται με εκχύλιση από το ανιόν του φωσφορικού οξέος, το οποίο είναι υδατοδιαλυτό. Για την λήψη των καρβανιόντων των φωσφονοεστέρων **206α-ζ** χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση υδρίδιο του νατρίου, *t*-βουτοξείδιο του καλίου και λιθιοδισοπροπυλαμίδιο (LDA). Ειδικότερα, μικρή περίσσεια υδριδίου του νατρίου (1.2 ισοδύναμα) χρησιμοποιείται για την παρασκευή των καρβανιόντων **213β,γ,ε** και **214** που

προέρχονται από τις ενώσεις **206β,γ,ε,στ** αντίστοιχα (Σχήμα 78), ενώ για να ληφθεί το καρβανιόν **215** της ένωσης **206δ** απαιτείται κατεργασία με *t*-βουτοξείδιο του καλίου (1.1 ισοδύναμα).



Σχήμα 78

Στην περίπτωση του οξέος **206α** χρησιμοποιούνται 2 ισοδύναμα λίθιο δι-ισοπροπυλαμιδίου για τη μετατροπή του στο διανιόν **216** (Σχήμα 79).



Σχήμα 79

Προσθήκη διαλύματος του πυρρολίου **33** στα ανιόντα **213β,γ,ε**, **214**, **215** και **216** και ήπια αντίδραση για 0.5 έως 12 ώρες οδηγεί στα πυρρολυλο προπένια **207α-στ**. Οι πληροφορίες που αφορούν τις συνθήκες της αντίδρασης που απεικονίζεται στο Σχήμα 76 συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Τα προπένια **207α-στ** είναι νέα και παρουσιάζουν όλα (*E*) διαμόρφωση όπως φαίνεται και από την χαρακτηριστική τιμή της σταθεράς σύζευξης των πρωτονίων του διπλού δεσμού της αλυσίδας στο φάσμα ^1H NMR ($J = 15 - 16$ Hz). Η απόδοση της αντίδρασης του Σχήματος 76 για

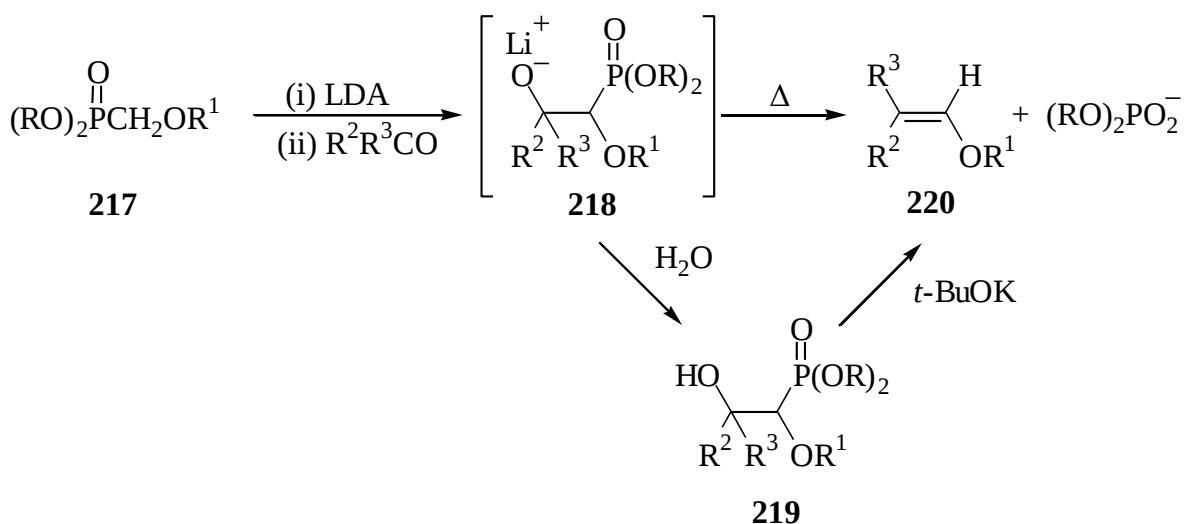
τη σύνθεση αλκενίων είναι καλή, πλην της περίπτωσης της προπενόνης **207στ** όπου η εν λόγω ένωση απομονώθηκε τελικά σε ποσοστό μόλις 28%. Την καλύτερη απόδοση (88%) εμφανίζει η εισαγωγή της *N,N*-διμεθυλαμιδικής ομάδας. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό αποτέλεσμα γιατί αυτή η προπεναμιδική αλυσίδα εμφανίζεται σε αρκετά μόρια που παρουσιάζουν βιολογική δράση, όπως για παράδειγμα η πορονθραμυκίνη (**148**, Σχήμα 55).

Πίνακας 1. Μετατροπή της αλδεΐδης **33** στα αλκένια **207** (Σχήμα 76).

α/α	(EtO) ₂ P(O)CH ₂ R	Βάση (ισοδ.)	Χρόνος (ώρες)	Προϊόν	Απόδοση (%)
1	COOH 206α	LDA (2)	12	207α	66
2	CO ₂ Et 206β	NaH (1.2)	0.5	207β	74
3	CN 206γ	NaH (1.1)	12	207γ	82
4	CONH ₂ 206δ	t-BuOK (1.1)	12	207δ	58
5	CONMe ₂ 206ε	NaH (1.2)	0.5	207ε	88
6	COMe 206στ	NaH (1.1)	12	207στ	28

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση του φωσφονοεστέρα **206ζ** στην αντίδραση του Σχήματος 76. Είναι γνωστό ότι ο φωσφονοεστέρας **206ζ** ανακτάται αμετάβλητος από την αντίδραση του με υδρίδιο του νατρίου και βενζαλδεΐδη¹³⁴. Αργότερα ο Kluge¹³⁵ προτείνει τη σύνθεση των ενολοαιθέρων **220** από καρβονυλικές ενώσεις με χρήση των φωσφονοεστέρων **217** (Σχήμα 80). Οι φωσφονοεστέρες **217** αποπρωτονιώνονται με λίθιο διυσοπροπυλαμίδιο και αντιδρούν με αλδεΐδες ή κετόνες προς το λίθιο ενδιάμεσο **218**. Αυτό με τη σειρά του μετατρέπεται στον ενολοαιθέρα **220** είτε σε ένα στάδιο με θέρμανση μέχρι

βρασμού, είτε σε δύο στάδια με απομόνωση του β-υδροξυφωσφορικού εστέρα **219** ακολουθούμενη από κατεργασία αυτού με *t*-βουτοξείδιο του καλίου. Με την πορεία των δύο σταδίων ουσιαστικά ανταλλάσσεται το κατίον του λιθίου με κάλιο στο ενδιάμεσο **218** και αυξάνεται ο ιοντικός του χαρακτήρας, με αποτέλεσμα να είναι ευκολότερη η απόσπαση του ανιόντος του φωσφορικού οξέος.

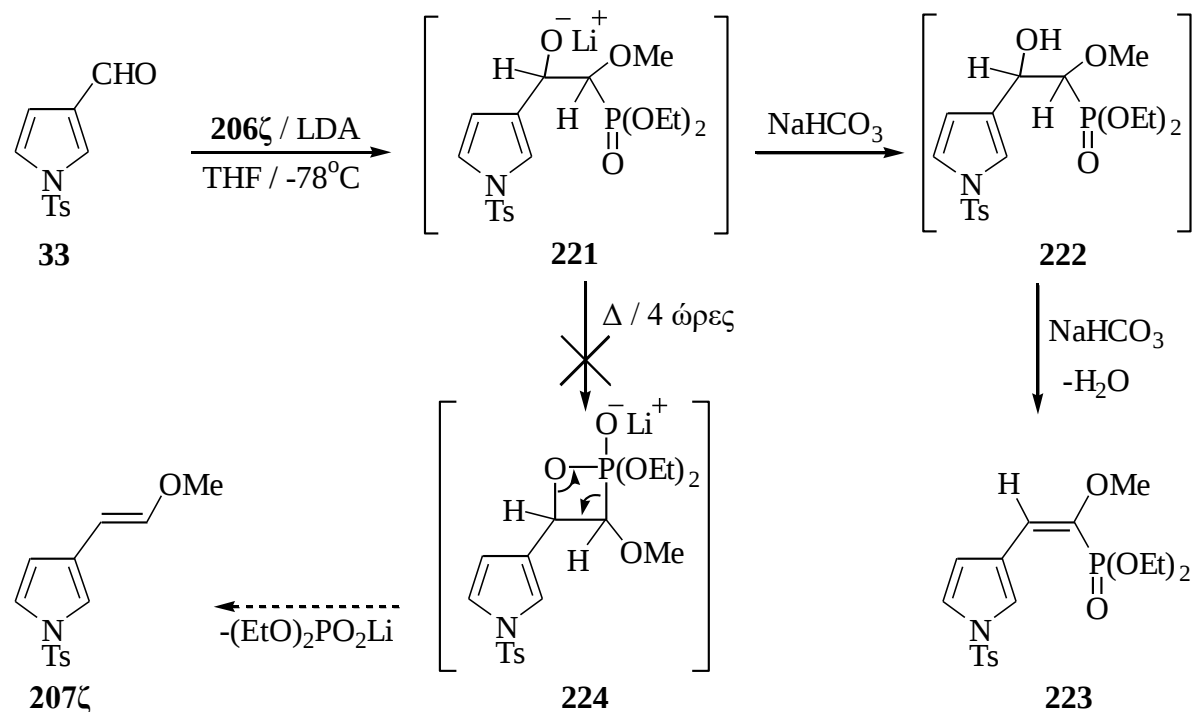


(α) R = *n*-C₄H₉ R¹ = 2-τετραϋδροπυρανυλο, (β) R = C₂H₅ R¹ = 2-τετραϋδροπυρανυλο
 (γ) R = C₂H₅ R¹ = Si(Me)₂CMe₃, (δ) R = C₂H₅ R¹ = CH₂CH₂OMe

Σχήμα 80

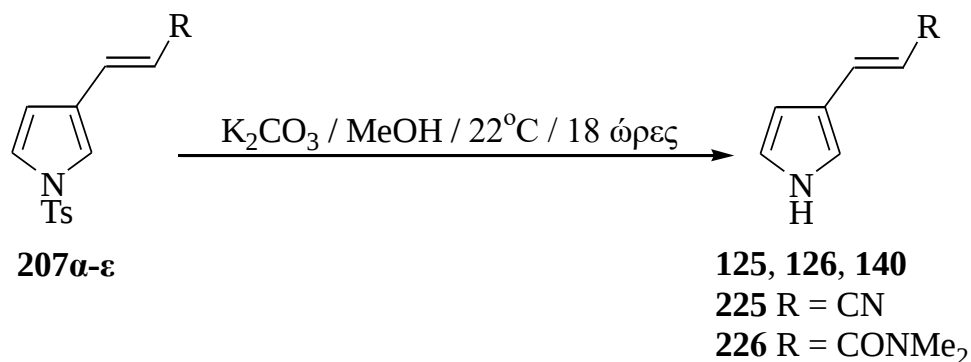
Για τη σύνθεση του ενολοαιθέρα **207ζ** (Σχήμα 76) εφαρμόζονται οι συνθήκες του Kluge στο φωσφονοεστέρα **206ζ**. Το ανιόν του **206ζ** λαμβάνεται σε χαμηλή θερμοκρασία (-78°C) με επίδραση λίθιο δι-ισοπροπυλαμιδίου. Από την προσθήκη της αλδεϋδης **33** στο παραπάνω ανιόν και σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό σχηματίζεται το ενδιάμεσο άλας λιθίου **221** (Σχήμα 81). Αυτό αναμένεται μετά από θέρμανση και σύμφωνα με την αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons, να οδηγήσει στον ενολοαιθέρα **207ζ**, μέσω του ενδιάμεσου οξαφωσφετανίου **224**. Αντί αυτού όμως παρατηρείται σχηματισμός του αλκενίου **223**. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι εξαιτίας στεreoχημικής παρεμπόδισης δεν ευνοείται ο σχηματισμός του οξαφωσφετανίου **224**, αλλά το ενδιάμεσο άλας **221** πρωτονιώνεται παρουσία του όξινου ανθρακικού νατρίου προς τον ενδιάμεσο β-υδροξυφωσφορικό εστέρα **222**,

από την αφυδάτωση του οποίου προέρχεται το μη αναμενόμενο αλκένιο **223** με απόδοση 22% ως προς την αλδεΐδη **33**.



Σχήμα 81

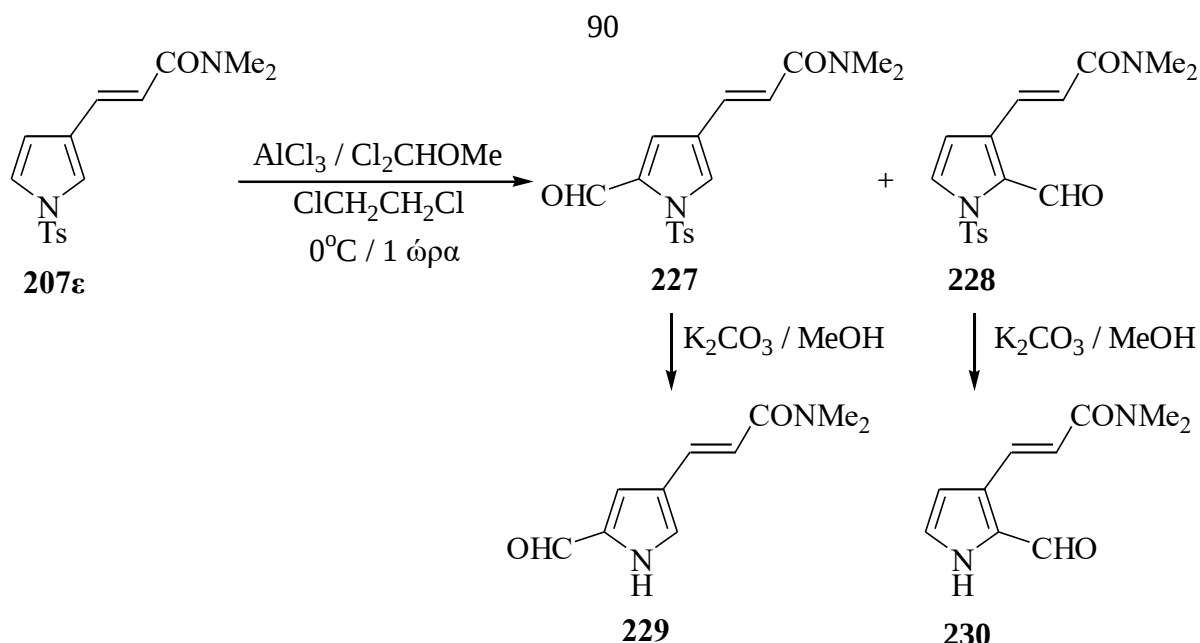
Η απομάκρυνση της τοσυλο ομάδας από τα προπένια **207α-ε** επιτυγχάνεται σε ήπιο βασικό περιβάλλον παρουσία ανθρακικού καλίου και ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και οδηγεί στα πυρρολυλο προπένια **125**, **140**, **225**, **126** και **226** αντίστοιχα (Σχήμα 82). Από τις παραπάνω ενώσεις, οι **225** και **226** είναι νέες. Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα το οξύ **125** και το αμίδιο **126** έχουν απομονωθεί από καλλιέργεια του *Streptomyces parvulus*⁷⁹. Αν και για το οξύ **125** έχουν προταθεί δύο συνθετικές πορείες, μία άμεση⁸⁰ (Σχήμα 49) και μία μέσω του εστέρα **140**⁸⁴ (Σχήμα 53), για το αμίδιο **126** έχει αναφερθεί μόνο μία έμμεση μέθοδος από το οξύ **125**⁷⁹ (Σχήμα 50). Η εφαρμογή της αντίδρασης Horner-Wadsworth-Emmons στη σύνθεση των **125** και **126** πλεονεκτεί σε σχέση με τις ήδη προτεινόμενες μεθόδους τόσο σε απόδοση όσο και σε απλότητα.



Σχήμα 82

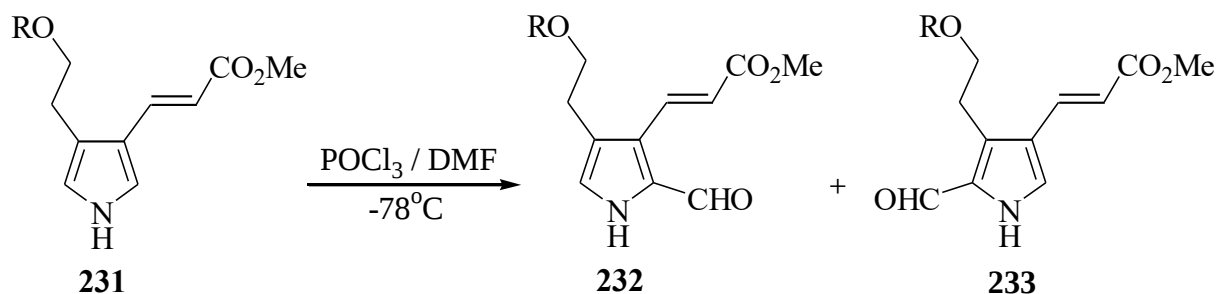
Φορμυλίωση του (*E*)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολ-3-υλο]-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου

Η εισαγωγή μιας φορμυλο ομάδας στο πυρρολικό παράγωγο **207ε** αποτελεί το επόμενο αντικείμενο έρευνας. Το αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο που ασκεί η προπεναμιδική ομάδα αναμένεται να εμποδίσει τη φορμυλίωση στο γειτονικό σε αυτήν άτομο άνθρακα. Η Friedel-Crafts φορμυλίωση του αλκενίου **207ε** πραγματοποιείται με διχλωρομεθυλομεθυλαιθέρα παρουσία του ισχυρού οξέος κατά Lewis τριχλωριούχου αργιλίου. Το μίγμα της αντίδρασης, μετά από προσεκτικό καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, διαχωρίζεται και λαμβάνεται το μη αναμενόμενο παράγωγο **228** με απόδοση 53%, καθώς και ένα μικρό ποσοστό (11%) του **227** (Σχήμα 83). Η ταυτοποίηση της δομής των δύο παραγώγων γίνεται με χρήση φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Η τιμή της σταθεράς σύζευξης των H-4 και H-5 ($J_{4,5} = 3.2 \text{ Hz}$) του πυρρολίου **228** είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τη σταθερά σύζευξης των H-2 και H-4 του παραγώγου **227**, η οποία είναι μικρή ($< 1.5 \text{ Hz}$) λόγω της μεγαλύτερης απόστασης των δύο πρωτονίων. Προσπάθεια φορμυλίωσης του **207ε** χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το ήπιο οξύ κατά Lewis, αιθερικό τριφθοριούχο βόριο, απέτυχε και ανακτήθηκε η αρχική ένωση. Η κατεργασία των **227** και **228** με ανθρακικό κάλιο σε μεθανόλη οδηγεί στα αντίστοιχα αποτοσυλιωμένα παράγωγα **229** και **230**.



Σχήμα 83

Ο Ganem¹³⁶ αναφέρει ανάλογα αποτελέσματα κατά την Vilsmeier-Haack φορμυλίωση των πυρρολικών παραγώγων **231α,β** (Σχήμα 84). Για το μεν σιλυλο παράγωγο **231α** λαμβάνει μίγμα των σιλυλο αιθέρων (**232γ** και **233γ** σε αναλογία 5:1, συνολική απόδοση 9%) και των φορμυλο εστέρων (**232δ** και **233δ** σε αναλογία 3:1, συνολική απόδοση 34%) ενώ για το αλκοολικό παράγωγο **231β** λαμβάνει τους εστέρες **232β** και **233β** σε αναλογία 9:1 και συνολική απόδοση 34%. Η εξήγηση που δίνει ο Ganem για τη συμπεριφορά του αλκοολικού παραγώγου **231β** στηρίζεται στην πιθανότητα αναστροφής της ηλεκτρονιακής πυκνότητας του πυρρολικού δακτυλίου, λόγω του σχηματισμού του ενδιάμεσου ιμινικού άλατος, μετά την προσθήκη του ηλεκτρονιόφιλου αντιδραστήριου Vilsmeier στο **231β**.



(α) $\text{R} = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, (β) $\text{R} = \text{H}$, (γ) $\text{R} = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, (δ) $\text{R} = \text{CHO}$

Σχήμα 84

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ – ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ 1-ΑΡΟΪΔΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ

Γενικά, τα *N*-υποκατεστημένα πυρρόλια είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην οργανική σύνθεση γιατί αποτελούν πρόδρομες ενώσεις πολλών βιολογικά ενεργών μορίων. Η σύνθεσή τους επιτυγχάνεται μέσω δύο κύριων πορειών. Η πρώτη στηρίζεται στην αποπρωτονίωση του πυρρολίου σε θέση 1 με νάτριο, κάλιο¹³⁷ ή σε συνθήκες κατάλυσης μεταφοράς φάσης με *t*-βουτοξείδιο του καλίου⁵⁰ ή υδροξείδιο του νατρίου¹³⁸, ακολουθούμενη από αντίδραση του σχηματιζόμενου πυρρολικού ανιόντος με ισομοριακή ποσότητα ενός ακυλαλογονιδίου. Εξαιτίας όμως της μη στοιχειομετρικής παραγωγής του πυρρολυλο ανιόντος, καθώς και της δραστηριότητας της θέσης 2 του πυρρολίου σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης, η σύνθεση των *N*-υποκατεστημένων πυρρολίων συνοδεύεται με ανάκτηση μη αντιδρώντος πυρρολίου ή παραγωγή 2-υποκατεστημένων ή δι-υποκατεστημένων πυρρολίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συνολική μείωση της απόδοσης και τη δυσκολία διαχωρισμού του ζητούμενου προϊόντος. Η άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη σύνθεση *N*-υποκατεστημένων πυρρολίων στηρίζεται στη συμπύκνωση μεταξύ πρωτοταγών αλκυλο ή αρυλαμινών, σουλφοναμιδίων ή πρωτοταγών αμιδίων με 2,5-

διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο^{8,11}. Η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα παρουσία οξικού οξέος το οποίο έχει το διπλό ρόλο του διαλύτη και του καταλύτη. Οι έντονες συνθήκες που κυριαρχούν κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης μειώνουν την απόδοση της, ειδικά αν το σχηματιζόμενο προϊόν έχει ευαίσθητες σε οξέα ομάδες, ενώ έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις εξαντλητικής συμπύκνωσης ή μετάθεσης.

Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί παραλλαγές των δύο παραπάνω πορειών με κύριο σκοπό την επίτευξη ηπιότερων συνθηκών κατά τη διάρκεια της αντίδρασης και τη βελτίωση της απόδοσης αυτής. Ο D' Silva⁶¹ πραγματοποιεί την ήπια αντίδραση του πυρρολίου με ακυλαλογονίδια παρουσία τριαιθυλαμίνης και καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνει ακόμα και τη σύνθεση *N*-ακυλοπυρρολίων με ομάδες ευαίσθητες σε βασικές συνθήκες. Κατά ανάλογο τρόπο, ο Ottenheijm⁵⁸ χρησιμοποιεί πεντοξείδιο του φωσφόρου για τη συμπύκνωση αμινών με 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο λαμβάνοντας πολύ καλά αποτελέσματα.

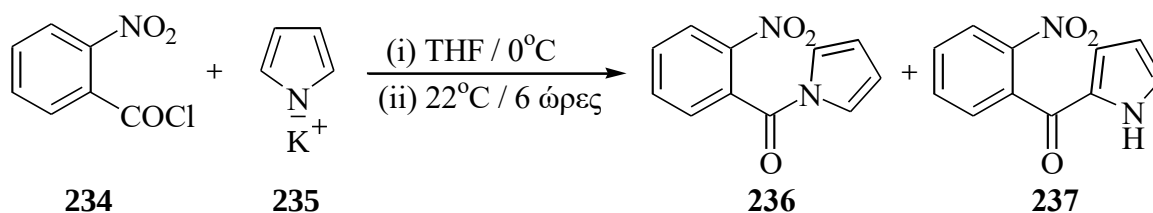
Ένα σκέλος της παρούσας έρευνας έχει σκοπό τη σύνθεση 1-αροϋλοπυρρολίων όπου τόσο ο πυρρολικός, όσο και ο βενζολικός δακτύλιος, είτε και οι δύο μαζί, είτε ο καθένας ξεχωριστά, φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων όπως είναι η νιτρο και η φορμυλο ομάδες. Η εύρεση των καταλληλότερων συνθηκών για τη σύνθεση των ενώσεων αυτών, καθώς και η δυνατότητα χρησιμοποίησής τους ως πρόδρομων ενώσεων, για τη σύνθεση νέων πυρρολοβενζοδιαζεπινικών παραγώγων ανάλογων με αυτά που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, προσδίδει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην προσπάθεια αυτή.

9.1. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοϋλο)πυρρολίων

9.1.1. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοϋλο)πυρρολίου

Η σύνθεση αυτού του απλού παραγώγου επιτυγχάνεται με τη σταδιακή προσθήκη διαλύματος 2-νιτροβενζοϋλο χλωριδίου **234**, σε διάλυμα πυρρολυλο καλίου **235** σε τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 85). Το χλωρίδιο **234** παρασκευάζεται από την κατεργασία του 2-νιτροβενζοϊκού οξέος με πενταχλωριούχο φώσφορο και

το άλας **235** λαμβάνεται από τη θέρμανση πυρρολίου με στερεό κάλιο για 4 ώρες σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο. Τελικά από την αντίδραση των **234** και **235** λαμβάνεται το 1-(2-νιτροβενζοΐλο)πυρρόλιο **236** σε ποσοστό 42% ενώ απομονώνεται και μία μικρή ποσότητα (~8%) του 2-(2-νιτροβενζοΐλο)-1*H*-πυρρολίου **237**.



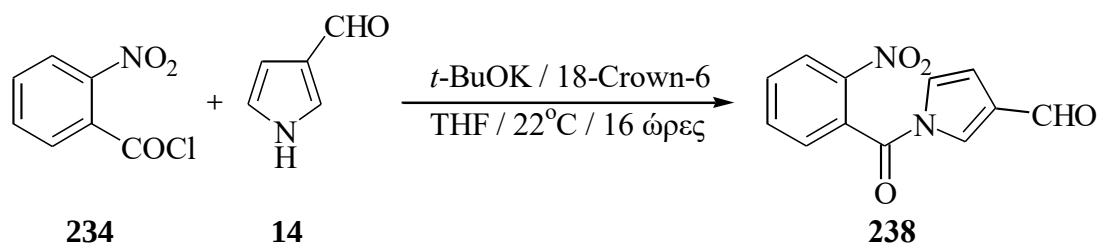
Σχήμα 85

9.1.2. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου

Η εισαγωγή μίας φορμυλο ομάδας σε θέση 3 του πυρρολίου πιστεύεται ότι λόγω του αρνητικού επαγωγικού και συζυγιακού φαινομένου που παρουσιάζει, μειώνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα άρα και τη δραστηριότητα του πυρρολικού δακτυλίου. Για τη σύνθεση του 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **238** (Σχήματα 86, 87), η οποία διαφέρει από την ένωση **236** κατά μία φορμυλο ομάδα, διερευνώνται και οι δύο βασικές μέθοδοι σύνθεσης 1-αροΐλοπυρρολίων.

9.1.2α. Μέσω σχηματισμού πυρρολυλο ανιόντος

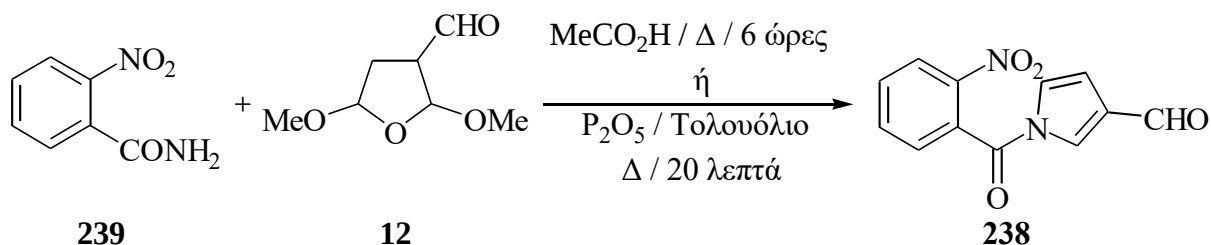
Το 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο **234** και το 3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **14** χρησιμοποιούνται ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση του 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **238** (Σχήμα 86). Εφαρμογή των συνθηκών που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση της ένωσης **236** δεν είχαν αποτέλεσμα, οπότε για το σχηματισμό του πυρρολυλο ανιόντος δοκιμάζεται η χρήση του *t*-βουτοξειδίου του καλίου παρουσία καταλυτικής ποσότητας του αιθέρα 18-στέμμα-6. Η αντίδραση του χλωριδίου **234** με το πυρρόλιο **14** σε αυτές τις συνθήκες οδηγεί στην νιτρο αλδεΐδη **238** με απόδοση 45% ενώ ανακτάται και ένα μικρότερο ποσοστό (18%) του πυρρολίου **14**.



Σχήμα 86

9.1.2β. Μέσω τροποποιημένης Paal-Knorr σύνθεσης πυρρολίου

Ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση της νιτρο αλδεϋδης **238** με αυτή τη μέθοδο χρησιμοποιούνται το 2-νιτροβενζαμίδιο **239** και το φουράνιο **12** (Σχήμα 86). Εφαρμόζοντας τις συνθήκες των Hamdan-Wasley¹¹ τα αντιδρώντα θερμαίνονται μέχρι βρασμού για 6 ώρες σε διαλύτη οξικό οξύ. Τελικά λαμβάνεται η ένωση **238** σε ποσοστό μόλις 18%, ενώ ανακτάται και το αμίδιο **239** σε ποσοστό 22%. Στη συνέχεια δοκιμάζονται οι συνθήκες του Ottenheim⁵⁸ κατά τις οποίες χρησιμοποιείται το ηπιότερο πεντοξείδιο του φωσφόρου. Με βράσιμο σε διαλύτη τολουόλιο για 20 λεπτά, λαμβάνεται η αλδεϋδη **238** σε ποσοστό 26% ενώ λαμβάνεται και 2-νιτροβενζονιτρίλιο ως παραπροϊόν σε ποσοστό 11%. Η θέρμανση του αμιδίου **239** με το φουράνιο **12** παρουσία καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος σε διαλύτη τολουόλιο οδήγησε μόνο στην καταστροφή των αντιδρώντων ενώσεων.

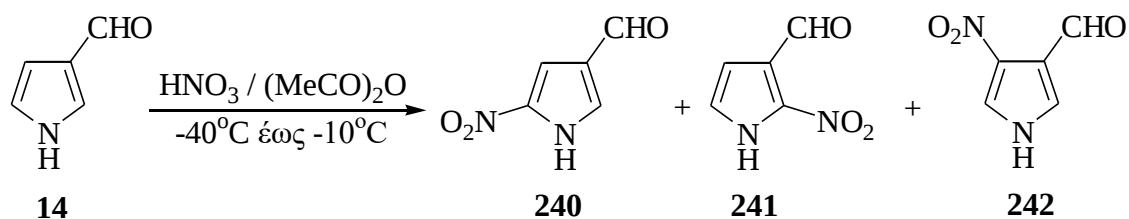


Σχήμα 87

Η χαμηλή απόδοση της συμπύκνωσης του αμιδίου **239** με το φουράνιο **12** πιθανότατα οφείλεται στη χαμηλή δραστηριότητα του αμιδίου **239** όπου η ύπαρξη της νιτρο ομάδας σε θέση 2 του βενζολικού δακτυλίου, ως ισχυρού δέκτη ηλεκτρονίων, μειώνει τον ήδη ασθενή, εξαιτίας της παρουσίας της γειτονικής καρβονυλικής ομάδας, πυρηνόφιλο χαρακτήρα της αμινο ομάδας του αμιδίου.

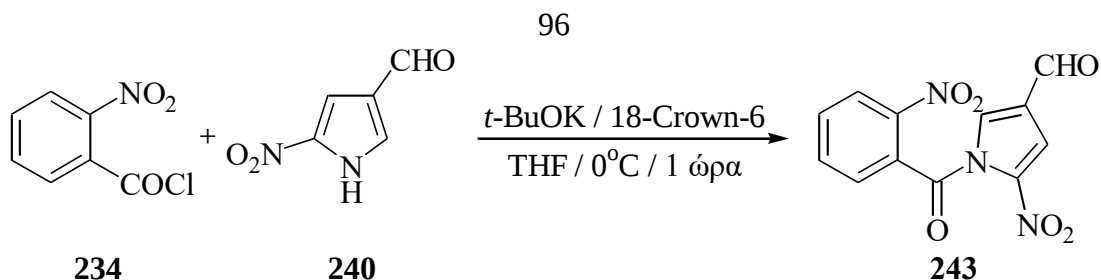
9.1.3. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΰλο)-2-νιτρο-4-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου

Συνεχίζοντας τη μελέτη παρασκευής 1-(2-νιτροβενζοΰλο)πυρρολίων η έρευνα προχωράει στη σύνθεση του 1-(2-νιτροβενζοΰλο)-2-νιτρο-4-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **243** (Σχήμα 89) χρησιμοποιώντας για αρχικές ενώσεις το βενζοΰλο χλωρίδιο **234** και το 2-νιτρο-4-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **240**. Το πυρρόλιο **240** παρασκευάζεται σύμφωνα με τις συνθήκες που προτείνει ο Fournari¹³⁹ με επίδραση νιτρικού ακετυλίου σε διάλυμα του πυρρολίου **14** σε οξικό ανυδρίτη (Σχήμα 88). Από αυτή την αντίδραση λαμβάνεται με συνολική απόδοση 62% μίγμα των ισομερών **240**, **241** και **242** σε αναλογία 90:2:3 αντίστοιχα. Το επιθυμητό προϊόν **240** λαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 88

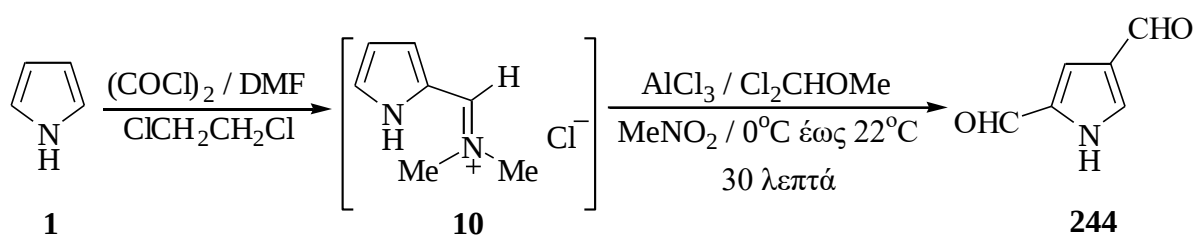
Η ήπια αντίδραση της νιτρο αλδεΰδης **240** με *t*-βουτοξείδιο του καλίου ακολουθούμενη από προσθήκη του χλωριδίου **234** οδηγεί στο παράγωγο **243** με απόδοση 39% (Σχήμα 87). Αντίθετα, όταν η αντίδραση μεταξύ των **234** και **240** πραγματοποιείται παρουσία τριαιθυλαμίνης και καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης λαμβάνεται μίγμα επτά προϊόντων το οποίο κρίνεται ασύμφορο να αναλυθεί.



Σχήμα 89

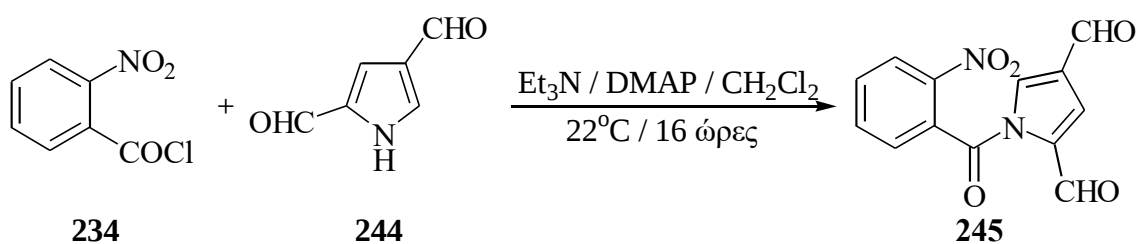
9.1.4. Σύνθεση 1-(2-νιτροβενζοΐλο)πυρρολ-2,4-υλο δикаρβαλδεΰδης

Ένωση κλειδί για τη σύνθεση αυτού του παραγώγου είναι η δикаρβαλδεΰδη **244** (Σχήμα 90), η οποία παρασκευάζεται σύμφωνα με τη μέθοδο που προτείνει ο Anderson¹⁴⁰. Η εκλεκτική Friedel-Crafts ακυλίωση του ιμινικού άλατος **10**, με διχλωρομεθυλομεθυλαιθέρα, οδηγεί στη δикаρβαλδεΰδη **244** με απόδοση 30%.



Σχήμα 90

Από την αντίδραση του χλωριδίου **234** με τη δикаρβαλδεΰδη **244** παρουσία τριαιθυλαμίνης και καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης, σε θερμοκρασία δωματίου, λαμβάνεται η δикаρβαλδεΰδη **245** με απόδοση 35% (Σχήμα 91).



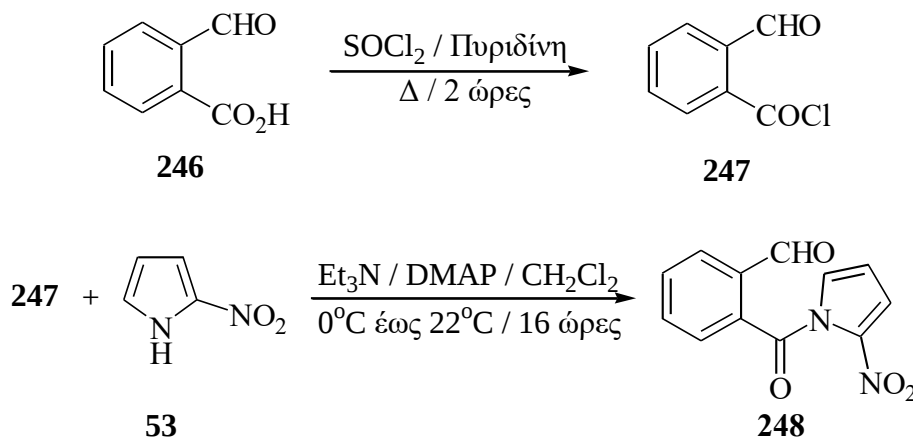
Σχήμα 91

Γενικά εξάγεται το συμπέρασμα ότι η αντίδραση μεταξύ των ανιόντων των διαφόρων πυρρολικών παραγώγων με το χλωρίδιο **234** πλεονεκτεί στη σύνθεση των 1-(2-νιτροβενζοϋλο)πυρρολίων, σε σχέση με τη αντίδραση συμπύκνωσης του αμιδίου **239** με τα αντίστοιχα παράγωγα του τετραϋδροφουρανίου. Αυτό ισχύει γιατί η σύνθεση των παραγώγων του τετραϋδροφουρανίου είναι δύσκολη και ασύμφορη, ενώ ακόμα και όταν αυτά είναι διαθέσιμα (π.χ. το φουράνιο **12**), η αντίδραση της συμπύκνωσης υστερεί σε απόδοση τελικού προϊόντος. Εντούτοις, πρέπει να αναφερθεί ότι και η αντίδραση υποκατάστασης που λαμβάνει χώρα στο χλωρίδιο **234** από τα διάφορα πυρρολικά παράγωγα παρουσιάζει χαμηλές αποδόσεις, γεγονός το οποίο πιθανόν να οφείλεται στην ύπαρξη της νιτρο ομάδας σε θέση 2 του βενζολικού δακτυλίου, η οποία φαίνεται να επηρεάζει άμεσα τη δραστικότητα και τη σταθερότητα τόσο του ίδιου του χλωριδίου όσο και των παραγόμενων προϊόντων.

9.2. Σύνθεση 1-(2-φορμυλοβενζοϋλο)-2-νιτροπυρρολίου

Η σύνθεση 1-αροϋλοπυρρολίων με υποκαταστάτη σε θέση 2 του βενζολικού δακτυλίου μία φορμυλο ομάδα αντί της νιτρο ομάδας, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, εξαιτίας του ασθενέστερου επαγωγικού και συζυγιακού φαινομένου που παρουσιάζει η πρώτη σε σχέση με τη δεύτερη. Ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση του 1-(2-φορμυλοβενζοϋλο)-2-νιτροπυρρολίου **248** (Σχήμα 92) χρησιμοποιούνται το 2-φορμυλοβενζοϋλο χλωρίδιο **247** και το 2-νιτροπυρρόλιο **53**. Το νιτρο πυρρόλιο **53** παρασκευάζεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁴¹, από την αντίδραση του πυρρολίου με διάλυμα νιτρικού οξέος, παρουσία μικρής περίσσειας οξικού ανυδρίτη (Σχήμα 22). Το χλωρίδιο **247**¹⁴¹ παράγεται από την κατεργασία του 2-φορμυλοβενζοϊκού οξέος **246** με θειονυλο χλωρίδιο παρουσία πυριδίνης. Οι συνθήκες της αντίδρασης μεταξύ του πυρρολίου **53** και του χλωριδίου **247** είναι ανάλογες με αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του πυρρολικού παραγώγου **245** και περιλαμβάνουν κατεργασία του **53** με τριαιθυλαμίνη παρουσία

καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης, ακολουθούμενη από σταγονομετρική προσθήκη του χλωριδίου **247** σε χαμηλή θερμοκρασία ενώ η αντίδραση ολοκληρώνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Με αυτές τις συνθήκες λαμβάνεται η νιτρο αλδεΐδη **248** με απόδοση 49%.



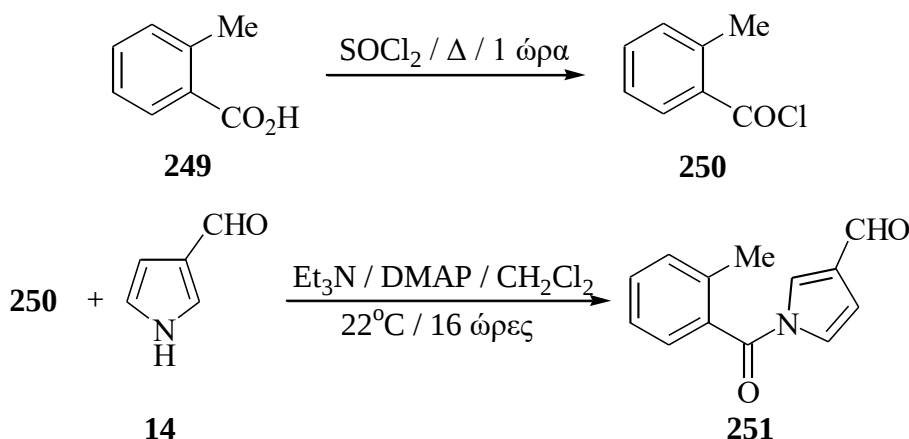
Σχήμα 92

9.3. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)πυρρολίων

Η μεθυλο ομάδα του 2-μεθυλοβενζοΐλο χλωριδίου θεωρείται ότι δεν επηρεάζει σχεδόν καθόλου τη δραστικότητα αυτής της ένωσης σε αντιδράσεις υποκατάστασης. Η παραδοχή αυτή, επαληθεύεται πρακτικά με τη σύνθεση του 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **251** και του 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-2-νιτροπυρρολίου **252**, με καλή απόδοση.

9.3.1. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου

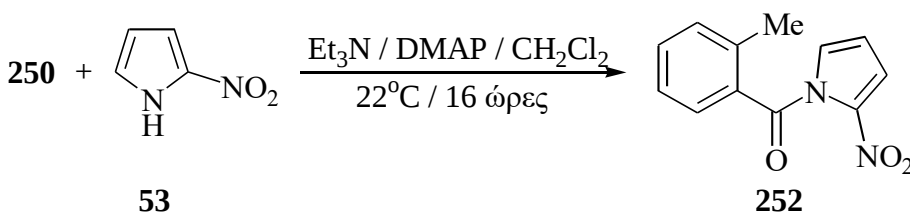
Το παράγωγο αυτό παρασκευάζεται από το 2-μεθυλοβενζοΐλο χλωρίδιο **250** (Σχήμα 93) και το πυρρόλιο **14**, παρουσία τριαιθυλαμίνης και *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης, συνθήκες ανάλογες με αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των παραγώγων **245** και **248**. Το χλωρίδιο **250**¹⁴² παράγεται με τη θερμική κατεργασία του 2-μεθυλοβενζοϊκού οξέος **249** με θειονυλο χλωρίδιο. Το προϊόν **251** λαμβάνεται σε καθαρή μορφή, με απόδοση 76%.



Σχήμα 93

9.3.2. Σύνθεση 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-2-νιτροπυρρολίου

Εφαρμόζοντας ίδιες συνθήκες με αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για την ένωση 251, το χλωρίδιο 250 αντιδρά με το 2-νιτροπυρρόλιο 53 και οδηγεί σε σχεδόν καθαρή μορφή, στο 1-(2-μεθυλοβενζοΐλο)-2-νιτροπυρρόλιο 252 με απόδοση 60% (Σχήμα 94).



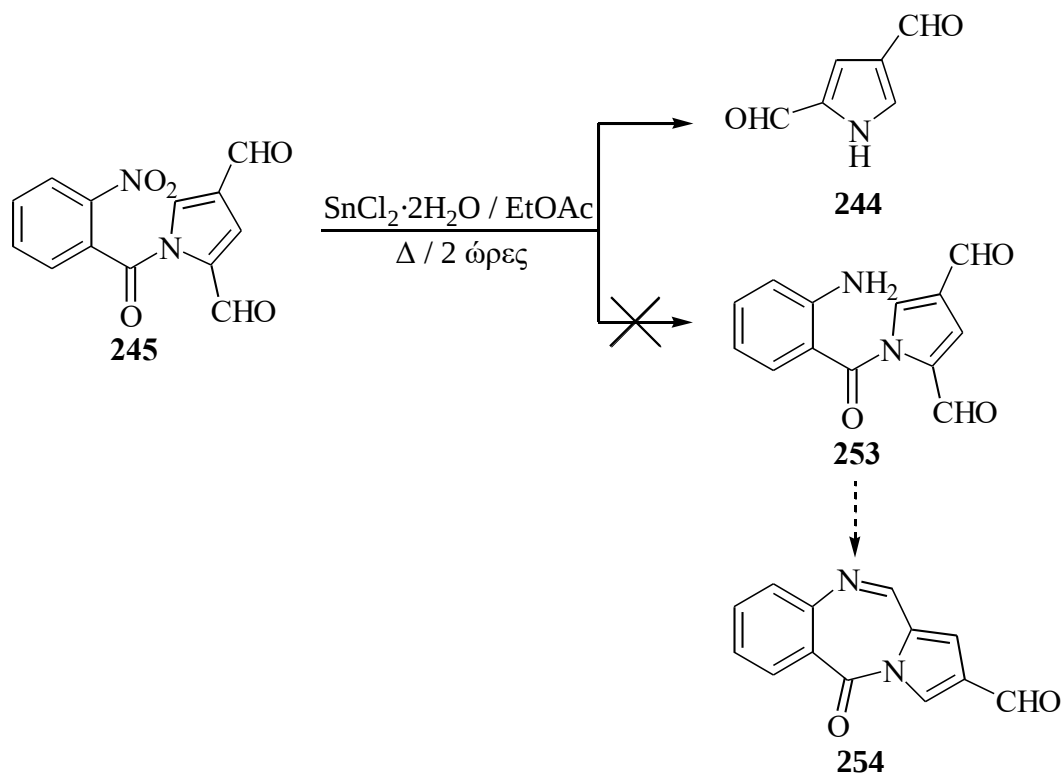
Σχήμα 94

9.4. Προσπάθειες αναγωγής και κυκλοποίησης 1-αροΐλοπυρρολίων

Η αναγωγή κατάλληλων νιτρο ενώσεων έχει χρησιμοποιηθεί πολλές φορές ως ενδιάμεσο στάδιο για τη σύνθεση συμπυκνωμένων ετεροαρωματικών δακτυλίων. Οι συνθήκες που έχουν προταθεί, ανάλογα με τη σταθερότητα των χρησιμοποιούμενων νιτρο ενώσεων, περιλαμβάνουν θέρμανση με φωσφορώδη τριαιθυλεστέρα¹⁴³, χρήση σκόνης ψευδαργύρου παρουσία βάσης^{144,145} ή ακόμα και

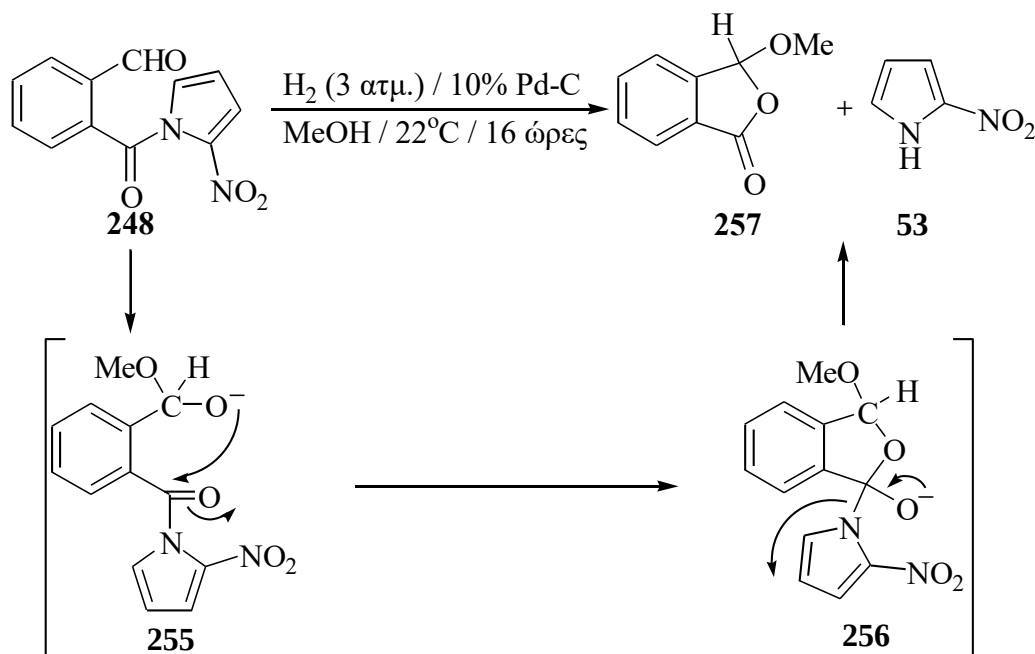
καταλυτική υδρογόνωση¹⁰⁶. Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα (Κεφ. 3, παρ. 3.2.3.) το *N*-βενζοϋλοπυρρόλιο χρησιμοποιείται κάτω από ορισμένες συνθήκες ως ακυλιωτικό μέσο. Συνεπώς, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον η μελέτη της συμπεριφοράς των παραγώγων **245**, **248** και **252** σε συνθήκες αναγωγής της νιτρο ομάδας. Από την αναγωγή της νιτρο ομάδας των παραπάνω ενώσεων αναμένεται να παραχθούν οι αντίστοιχες αμινο ενώσεις, οι οποίες είτε αυθόρμητα, είτε κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, είναι δυνατόν να κυκλοποιηθούν προς νέα πυρρολοβενζοδιαζεπινικά παράγωγα.

Αρχικά επιχειρείται η αναγωγή του παραγώγου **245** σύμφωνα με τις συνθήκες που χρησιμοποιεί ο Bellamy¹⁴⁶ για την ήπια αναγωγή νιτροβενζολίων. Η νιτρο διαλδεΰδη **245** θερμαίνεται με περίσσεια χλωριούχου κασσιτέρου (II) σε διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα. Το αποτέλεσμα όμως ήταν, αντί της αναμενόμενης αμινο διαλδεΰδης **253** ή της πυρρολοβενζοδιαζεπίνης **254**, να ληφθεί μίγμα από το οποίο απομονώνεται η δικαρβαλδεΰδη **244** ως κύριο προϊόν (Σχήμα 95).



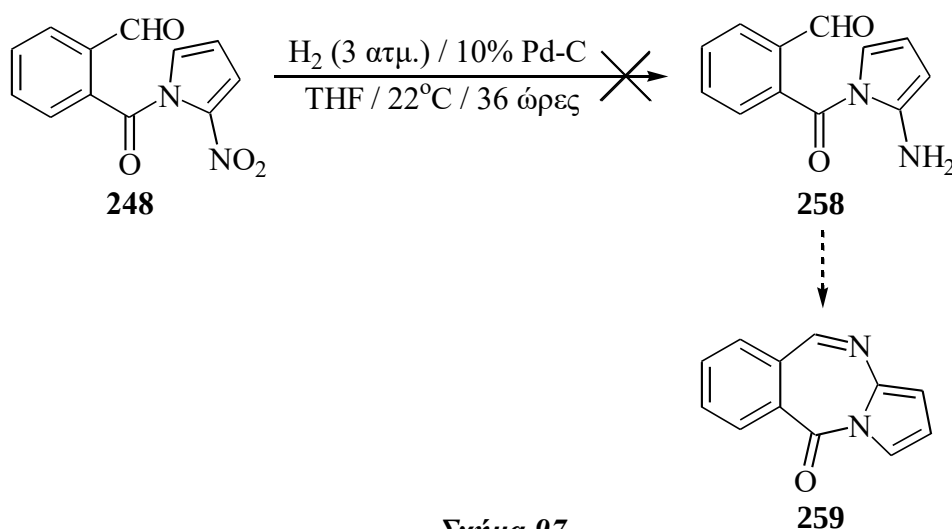
Σχήμα 95

Μετά την αποτυχία αναγωγής της νιτρο ομάδας της ένωσης **245** με αυτή την ήπια μέθοδο, η έρευνα στρέφεται στη μελέτη της αναγωγής της ένωσης **248**. Η κυριότερη δομική διαφορά με την προηγούμενη ένωση είναι ότι η νιτρο ομάδα στην ένωση **248** βρίσκεται σε θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου, ενώ στην ένωση **245** βρίσκεται στο βενζολικό δακτύλιο. Η καταλυτική υδρογόνωση έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την αναγωγή νιτρο πυρρολίων σε αμινο πυρρόλια, κυρίως όταν ο πυρρολικός δακτύλιος φέρει υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων¹⁴⁷. Έχει όμως αναφερθεί και πλήρης αναγωγή του πυρρολικού δακτυλίου στην περίπτωση των 2-νιτρο-1-αρυλο(ή βενζυλο)πυρρολίων, τα οποία ανάγονται καταλυτικά προς τις αντίστοιχες πυρρολιδινιμίνες¹⁴⁸. Στην περίπτωση της νιτρο αλδεΐδης **248**, η καταλυτική υδρογόνωση με σκόνη παλλαδίου σε ενεργοποιημένο άνθρακα, περιεκτικότητας 10%, σε διαλύτη μεθανόλη, δεν οδήγησε στη ζητούμενη αμινο αλδεΐδη **258** (Σχήμα 97) αλλά ούτε και σε προϊόντα πλήρους αναγωγής του πυρρολικού δακτυλίου. Αντ' αυτών, απομονώθηκε η 3-μεθοξυ-2-βενζοφουραν-1(3H)-όνη **257** και το 2-νιτροπυρρόλιο **53** (Σχήμα 96).



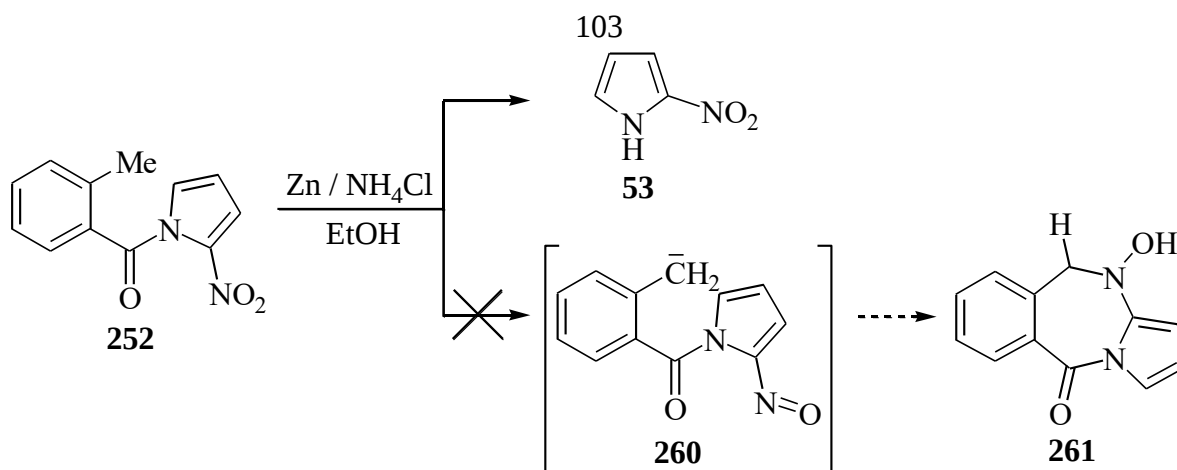
Σχήμα 96

Η απομόνωση της φουρανόνης **257** μπορεί να εξηγηθεί μόνο αν θεωρήσουμε ότι η μεθανόλη αλληλεπιδρά με την φορμυλο ομάδα της **248**, οπότε μέσω των μη απομονώσιμων ενδιάμεσων προϊόντων **255** και **256** λαμβάνονται τα **257** και **53**. Μία τέτοια προσθήκη όμως είναι δυνατό να συμβεί μόνο παρουσία οξέος κάτι το οποίο σημαίνει ότι είτε υπάρχουν ίχνη οξέος ως πρόσμιξη στη μεθανόλη ή ο ίδιος ο διαλύτης δρα ως οξύ στις συνθήκες τις αντίδρασης. Ένα άλλο αξιοπρόσεκτο γεγονός είναι η μη αναγωγή του παραγόμενου πυρρολίου **53** σε αυτές τις συνθήκες. Επανάληψη της παραπάνω αντίδρασης με αντικατάσταση της μεθανόλης από το απρωτικό τετραϋδροφουράνιο, δεν οδήγησε στην αμινο αλδεϋδη **258**, ούτε σε άλλα προϊόντα όπως η πυρρολοβενζοδιαζεπίνη **259**, ακόμα και μετά από 36 ώρες, αλλά απομονώθηκε πάλι η αρχική ένωση **248** (Σχήμα 97).



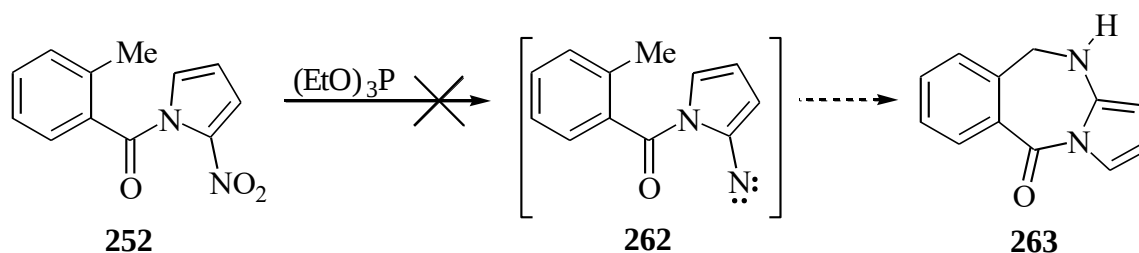
Σχήμα 97

Ως ένας εναλλακτικός τρόπος για να συντεθεί η ένωση **259** θεωρήθηκε η αναγωγική κυκλοποίηση της **252** σε ήπιες βασικές συνθήκες όπως η αντίδραση με ψευδάργυρο και χλωριούχο αμμώνιο (Σχήμα 98). Το αποτέλεσμα ήταν η σχάση του αμιδικού δεσμού και η απομόνωση του 2-νιτροπυρρολίου **53** στα προϊόντα, αντί της κυκλοποίησης προς την πυρρολοβενζοδιαζεπίνη **261** διαμέσου της νιτρωδο ένωσης **260**.



Σχήμα 98

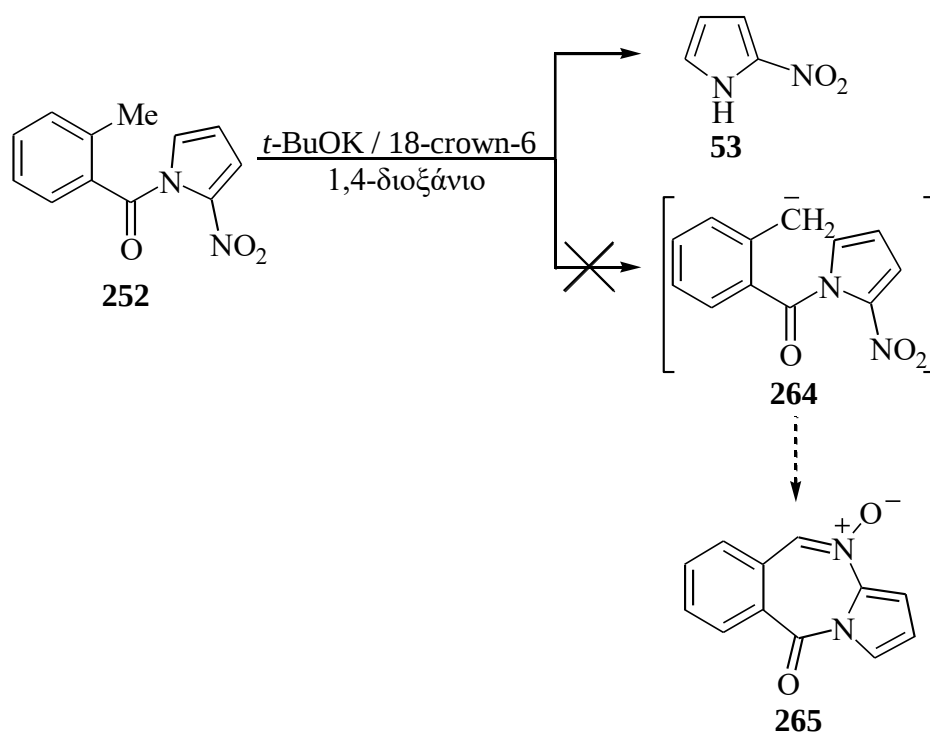
Εξαιτίας της ευαισθησίας του πυρρολίου σε όξινες συνθήκες δεν επιχειρήθηκε αναγωγή με σίδηρο παρουσία υδροχλωρικού οξέος αλλά έγινε προσπάθεια κυκλοποίησης της ένωσης **252** με χρήση φωσφορώδους τριαιθυλεστέρα. Ο φωσφορώδης τριαιθυλεστέρας, που χρησιμοποιείται ευρύτατα σε αποξυγονώσεις, έχει σαν στόχο τη μετατροπή της νιτρο ομάδας στην ισχυρά ηλεκτρονιόφιλη ρίζα νιτρενίου **262**, η οποία με τη σειρά της θα αποσπούσε πρωτόνια από τη μεθυλο ομάδα της **252** και θα οδηγούσε στην πυρρολοβενζοδιαζεπίνη **263** (Σχήμα 99). Η αντίδραση αυτή τελικά οδήγησε σε ελαιώδες μίγμα πολλών προϊόντων το οποίο κρίθηκε ασύμφορο να αναλυθεί.



Σχήμα 99

Μία τελευταία προσπάθεια κυκλοποίησης πραγματοποιήθηκε με χρήση *t*-βουτοξειδίου του καλίου, η οποία είναι μία ισχυρή βάση. Στόχος αυτής της προσπάθειας ήταν η δημιουργία του ανιόντος της μεθυλο ομάδας της **252** και η πυρηνόφιλη ενδομοριακή προσβολή αυτού στη νιτρο ομάδα για το σχηματισμό του

N-οξειδίου **265** (Σχήμα 100). Όμως αντί αυτού λαμβάνεται μίγμα προϊόντων μεταξύ των οποίων ανιχνεύεται και το 2-νιτροπυρρόλιο **53**, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τελικά υπήρξε διάσπαση του αμιδικού δεσμού.



Σχήμα 100

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

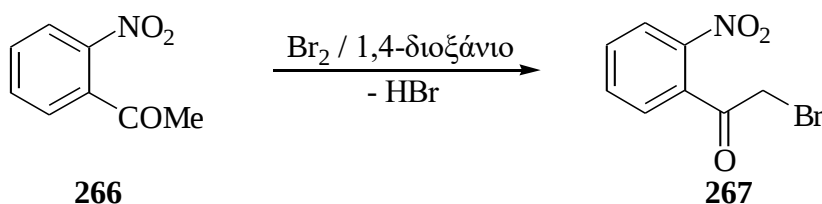
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ – ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ 1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκαν οι δυσκολίες που παρουσιάστηκαν στην αναγωγή των 1-αροϋλοπυρρολίων, οι οποίες οφείλονται κυρίως στη μη σταθερότητα του αμιδικού δεσμού. Συνεπώς παρουσιάζει ενδιαφέρον η μελέτη της σύνθεσης και της δραστηρότητας των 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων, στα οποία η διαφορά είναι ότι μία μεθυλενική ομάδα παρεμβάλλεται ανάμεσα στην καρβονυλική ομάδα και το πυρρολικό άζωτο. Αυτού του τύπου οι ενώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση πολύπλοκων μορίων όπως είναι οι πυρρολοβενζαζεπίνες και οι πυρρολοβενζοθειαζεπίνες. Για τη σύνθεση των 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων χρησιμοποιούνται ανάλογες μέθοδοι με αυτές που εφαρμόζονται για τη σύνθεση των 1-αροϋλοπυρρολίων, δηλαδή η τροποποιημένη Paal-Knorr σύνθεση πυρρολίου από ω-αμινοακετοφαινόνη και 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο^{63,65,66} και η αντίδραση μεταξύ κατάλληλου πυρρολικού παραγώγου με υποκατεστημένα φαινακυλοβρωμίδια⁶⁷. Από τις δύο μεθόδους, η πρώτη μειονεκτεί στο γεγονός ότι βρίσκει εφαρμογή κυρίως στη

σύνθεση 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων τα οποία δε φέρουν υποκαταστάτες στον πυρρολικό δακτύλιο. Αυτό οφείλεται στη δυσκολία σύνθεσης υποκατεστημένων 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουρανίων. Παρακάτω παρουσιάζονται οι συνθέσεις 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων τα οποία φέρουν υποκαταστάτες σε θέση 2 του βενζολικού δακτυλίου, νιτρο ή αμινο ομάδα, ενώ και ο πυρρολικός δακτύλιος φέρει διάφορους υποκαταστάτες σε θέσεις 2, 2,3, 2,4 και 3. Τα παράγωγα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση νέων πυρρολοβενζοδιαζοκινικών παραγώγων, ανάλογων με αυτών που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και παρουσιάζουν βιολογική δράση.

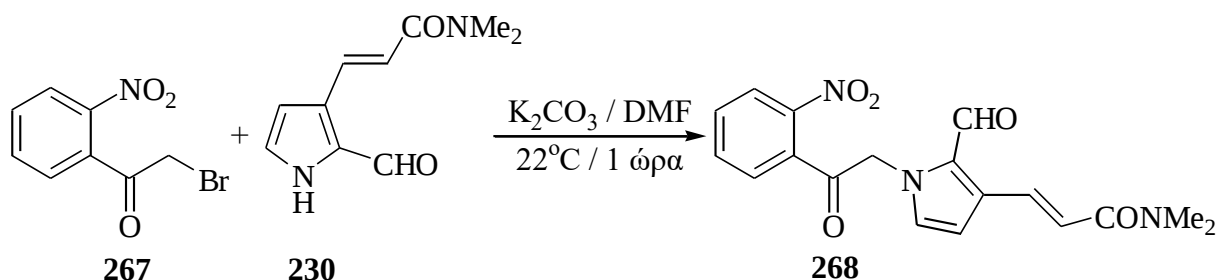
10.1. Σύνθεση και αντιδράσεις (2*E*)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}-*N,N*-διμεθυλοπροπεναμιδίου

Ως αρχική ένωση για τη σύνθεση αυτού του παραγώγου χρησιμοποιείται το 2-νιτροφαινακυλοβρωμίδιο **267** το οποίο παρασκευάζεται, σύμφωνα με τις συνθήκες που προτείνει ο Gravel¹⁴⁹, με προσθήκη στάγδην, διαλύματος βρωμίου, σε διάλυμα της 2-νιτροακετοφαινόνης **266** σε 1,4-διοξάνιο (Σχήμα 101).



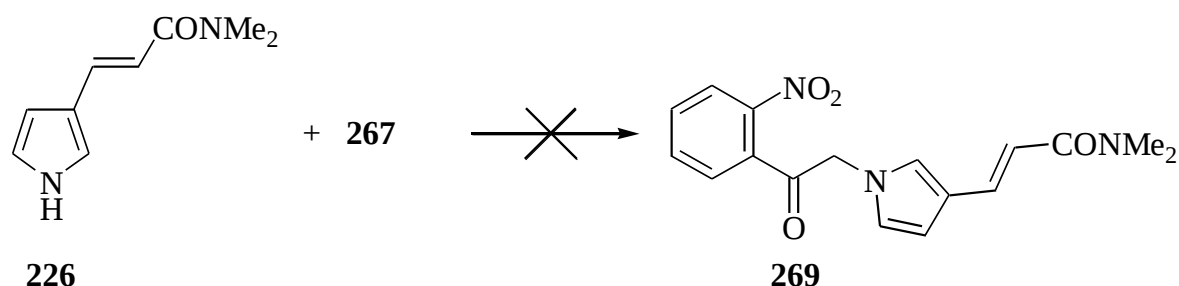
Σχήμα 101

Αντίδραση του βρωμιδίου **267** με το προπεναμίδιο **230** παρουσία ανθρακικού καλίου σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο οδηγεί στο παράγωγο **268** με απόδοση 59% (Σχήμα 102). Η ύπαρξη της φορμυλο ομάδας σε α -θέση στο πυρρολικό παράγωγο **230** είναι ιδιαίτερα σημαντική διότι εξαιτίας του επαγωγικού και συζυγιακού φαινομένου που παρουσιάζει, ελαττώνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του δακτυλίου, αυξάνοντας την οξύτητα του πρωτονίου σε θέση 1.



Σχήμα 102

Επαναλαμβάνοντας την αντίδραση του Σχήματος 102, χρησιμοποιώντας το προπένιο **226** αντί του **230** δεν ανιχνεύθηκε το ζητούμενο προϊόν **269** ακόμα και μετά από 16 ώρες αντίδρασης. Επιπλέον προσπάθειες, οι οποίες είχαν σκοπό την απόσπαση του πρωτονίου από τη θέση 1 του παραγώγου **226**, σε διάφορες συνθήκες (Σχήμα 103) ήταν ανεπιτυχείς. Σε όλες τις περιπτώσεις δεν έλαβε χώρα αντίδραση, ενώ όπου χρησιμοποιήθηκε θέρμανση παρατηρήθηκε διμερισμός του **267**.

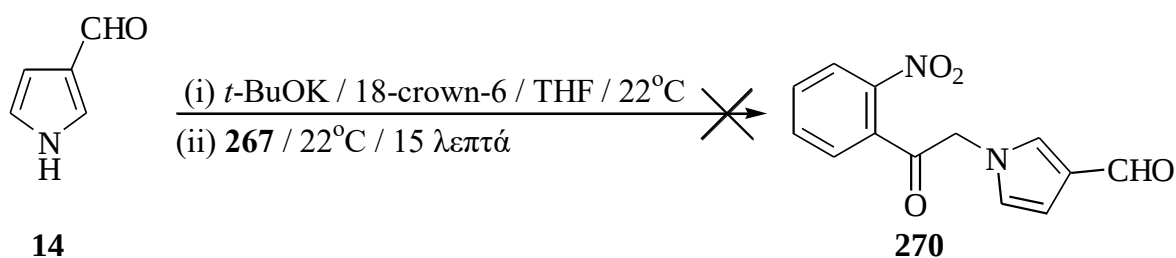


- (i) **267** / K_2CO_3 / DMF / 22°C / 16 ώρες
 ή (i) NaH / DMF / -5°C / 1 ώρα (ii) **267** / -5°C έως 22°C / 16 ώρες
 ή (i) NaH / DMF / 22°C / 1 ώρα (ii) **267** / 22°C / 1 ώρα (iii) 120°C / 2 ώρες
 ή (i) NaH / DMF / 100°C / 1 ώρα (ii) **267** / 22°C / 16 ώρες
 ή (i) *t*-BuOK / 18-C-6 / THF / 22°C / 1 ώρα (ii) **267** / 22°C / 16 ώρες

Σχήμα 103

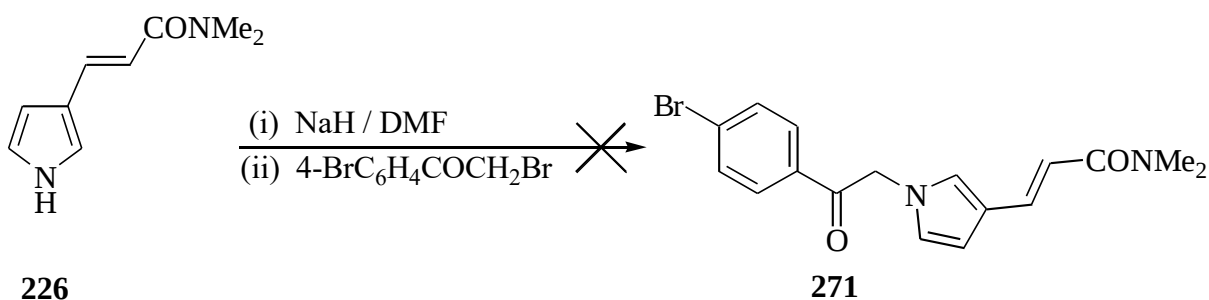
Ακολούθως πραγματοποιούνται δύο πειράματα για να διαπιστωθεί ποια ένωση, το προπένιο **226** ή το βρωμίδιο **267**, είναι υπαίτια για την αποτυχία της υποκατάστασης. Αρχικά, λαμβάνεται το άλας καλίου του πυρρολίου **14** σύμφωνα

με τις συνθήκες Corelli¹⁵⁰ με *t*-βουτοξείδιο του καλίου, παρουσία του αιθέρα 18-στέμμα-6, σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και σε αυτό προστίθεται αργά το βρωμίδιο **267** (Σχήμα 104). Μετά από λίγα λεπτά ανάδευσης στην ίδια θερμοκρασία, το μίγμα σκουραίνει απότομα. Η αντίδραση εξουδετερώνεται και μετά τη συνήθη επεξεργασία λαμβάνεται μίγμα πηκτώδους μορφής το οποίο δεν αναλύεται.



Σχήμα 104

Παράλληλα, πραγματοποιείται κατεργασία του προπενίου **226** με υδρίδιο του νατρίου σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο και στο μίγμα προστίθεται 4-βρωμοφαινακυλοβρωμίδιο (Σχήμα 105). Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου αλλά και σε αυτή την περίπτωση, αντί της **271**, λαμβάνεται πολικό ελαιώδες μίγμα προϊόντων το οποίο δεν αναλύεται.

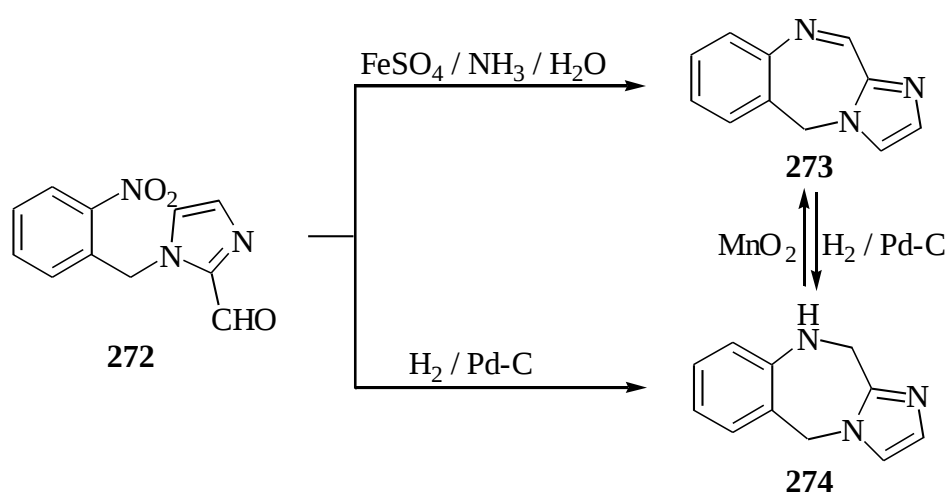


Σχήμα 105

Από τα παραπάνω πειράματα εξάγεται το συμπέρασμα ότι για τη σύνθεση 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων, με υποκατάσταση φαινακυλοβρωμιδίων από πυρρόλια, κρίνεται απαραίτητη η ύπαρξη ενός υποκαταστάτη δέκτη ηλεκτρονίων σε α -θέση του πυρρολικού παραγώγου. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η οξύτητα

του πρωτονίου σε θέση 1 του πυρρολίου και σταθεροποιείται το πυρρολικό ανιόν το οποίο συμμετέχει στις αντιδράσεις υποκατάστασης.

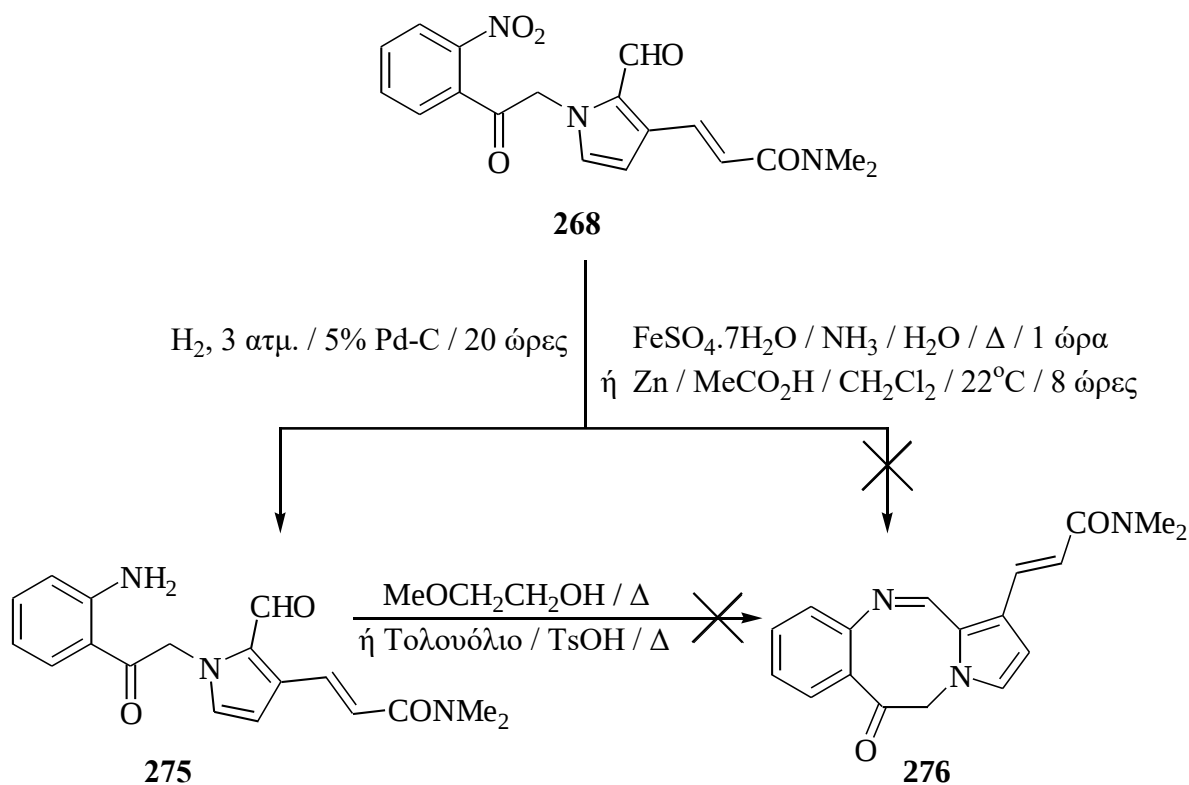
Η μετατροπή της νιτρο ομάδας του παραγώγου **268** (Σχήμα 102) σε αμινο ομάδα και η πιθανή αυθόρμητη ενδομοριακή προσβολή της στη φορμυλο ομάδα του μορίου, θα οδηγήσει στη νέα πυρρολοβενζοδιαζοκίνη **276**. Ο Stefanich¹⁵¹ επιτυγχάνει την κυκλοποίηση του 1-(2-νιτροβενζυλο)-2-φορμυλο-1*H*-ιμιδαζολίου **272** με δύο τρόπους (Σχήμα 106). Αναγωγή του **272** με θεικό σίδηρο (II) σε υδατικό διάλυμα αμμωνίας οδηγεί κατευθείαν στην ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνη **273**, ενώ σε συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης λαμβάνεται το αντίστοιχο διύδρο παράγωγο **274**. Η μετατροπή του **273** στο **274** και αντίστροφα επιτυγχάνεται με καταλυτική υδρογόνωση του **273** και οξείδωση του **274** αντίστοιχα, με διοξείδιο του μαγγανίου.



Σχήμα 106

Εφαρμόζοντας τις συνθήκες του Stefanich¹⁵¹ για τη νιτρο αλδεΐδη **268**, λαμβάνεται και στις δύο περιπτώσεις η αμινο αλδεΐδη **275** (Σχήμα 107). Σε συνθήκες καταλυτικής υδρογόνωσης με σκόνη παλλαδίου σε ενεργοποιημένο άνθρακα περιεκτικότητας 10% η ένωση **268** μετατρέπεται στην αμινο αλδεΐδη **275** με απόδοση 35%. Ανάλογα, προσθήκη διαλύματος της **268** σε αιθανόλη, σε διάλυμα θεικού σιδήρου (II) σε αμμωνία, ακολουθούμενη από θέρμανση του μίγματος στους 100°C οδηγεί σε μίγμα από το οποίο απομονώνεται πάλι η **275** σε

ποσοστό 39%. Η αμίνη **275** λαμβάνεται και κατά την κατεργασία της **268** με σκόνη ψευδαργύρου σε όξινο περιβάλλον σε ποσοστό 37%. Προσπάθεια θερμικής κυκλοποίησης της ένωσης **275**, με θέρμανση αυτής σε διαλύτη 2-μεθοξυαιθανόλη στους 120°C ή θέρμανση σε τολουόλιο με καταλυτική ποσότητα *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος, δεν οδήγησε στην επιθυμητή τρικυκλική ένωση **276**.

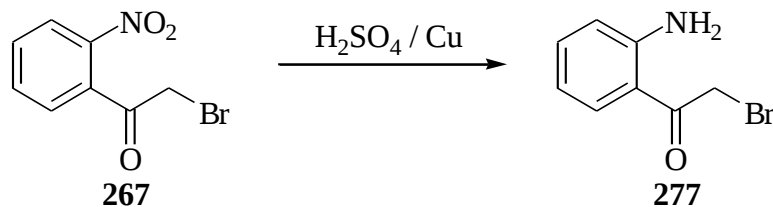


Σχήμα 107

10.2. Σύνθεση και αντιδράσεις 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίων

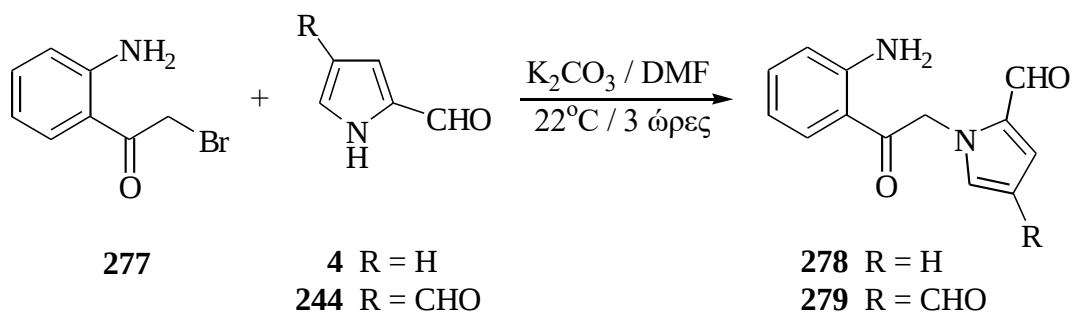
Η σύνθεση 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων τα οποία φέρουν μία αμινο ομάδα σε θέση 2 του βενζολικού δακτυλίου και μία φορμυλο ομάδα σε θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου είναι το αντικείμενο έρευνας αυτής της ενότητας. Αρχική ένωση σε αυτές τις αντιδράσεις είναι το 2-αμινοφαινακυλοβρωμίδιο **277** (Σχήμα

108) η οποία παρασκευάζεται από την αναγωγή του βρωμιδίου **267** με σκόνη χαλκού¹⁵² σε όξινο περιβάλλον και με απόδοση 60%.



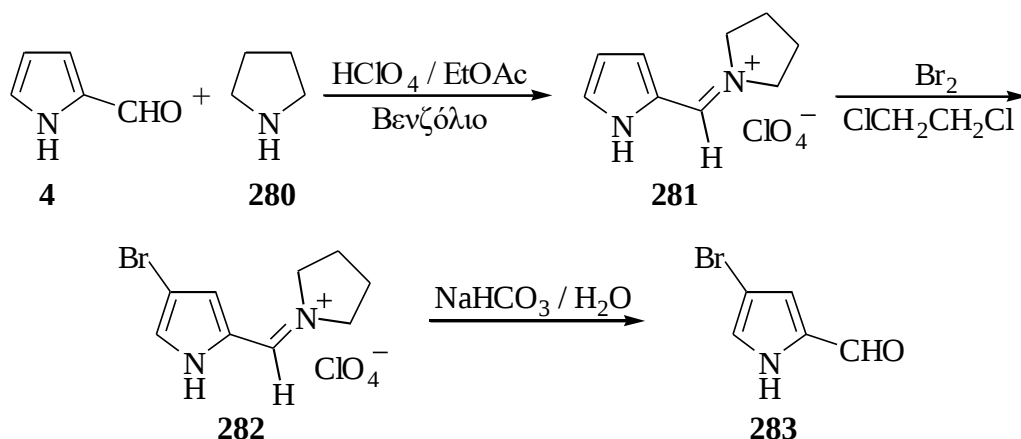
Σχήμα 108

Αντίδραση του βρωμιδίου **277** με την καρβαλδεΐδη **4** και με την δικαρβαλδεΐδη **244**, παρουσία ανθρακικού καλίου σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, οδηγεί στις αναμενόμενες αμίνες **278** και **279** (Σχήμα 109) με αποδόσεις 62% και 54%, αντίστοιχα.

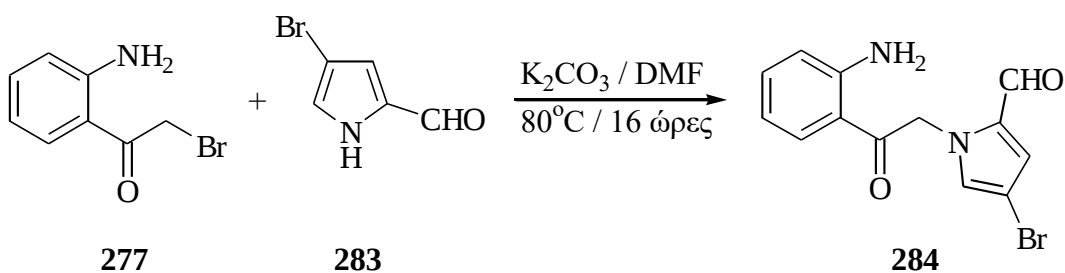


Σχήμα 109

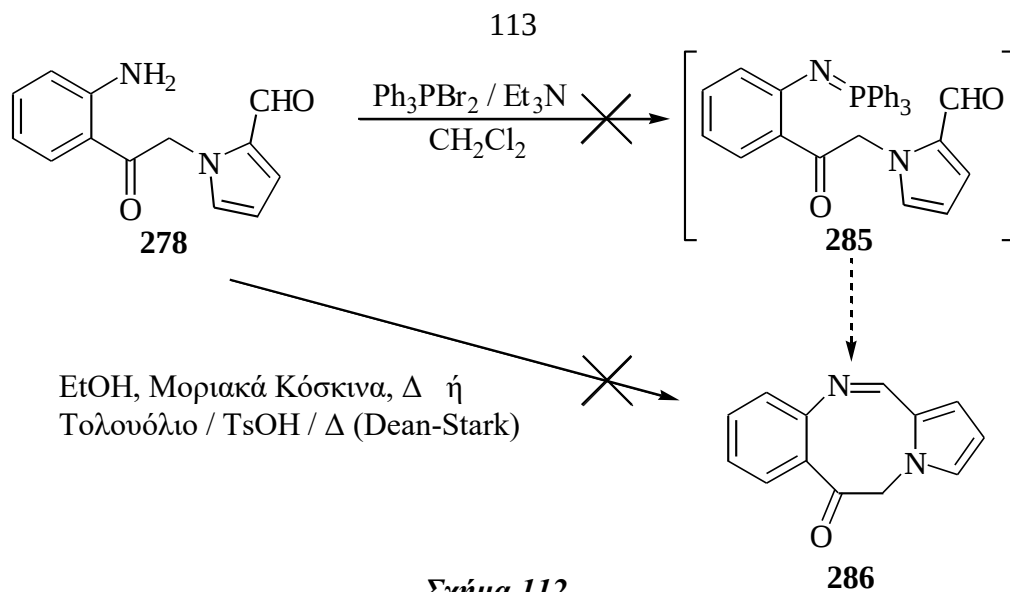
Επιπρόσθετα, συντίθεται το 4-βρωμο-2-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **283** με τη μέθοδο του Sonnet¹⁵³, η οποία περιλαμβάνει μετατροπή του πυρρολίου **4** στο υπερχλωρικό άλας της πυρρολυλο πυρολιδίνης **281**, βρωμίωση της **281**, οπότε λαμβάνεται το βρωμο παράγωγο **282** και τέλος υδρόλυση του άλατος **282** προς το ζητούμενο προϊόν **283** (Σχήμα 110).



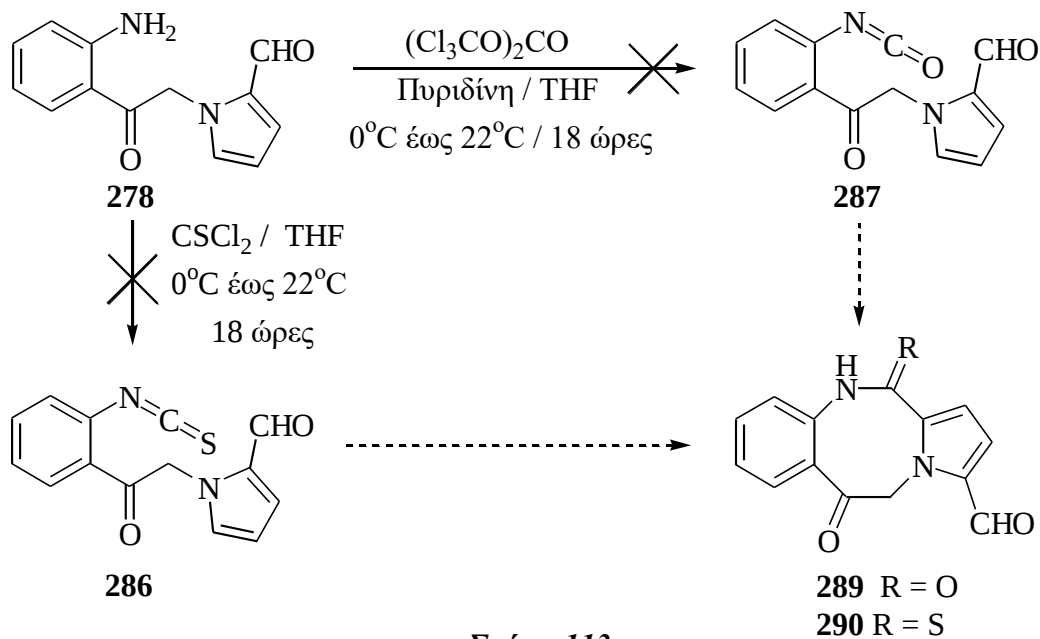
Η αντίδραση των **277** και **283** σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία ανθρακικού καλίου, στους 80°C οδηγεί στην αμινο αλδεΐδη **284** με απόδοση 48% (Σχήμα 111).



Προσπάθεια αφυδατικής κυκλοποίησης της αμινο αλδεΐδης **278** με θέρμανση σε αιθανόλη, παρουσία μοριακών κόσκινων, ήταν ανεπιτυχής, ενώ το ίδιο συνέβη και κατά τη θέρμανση της **278** σε συνθήκες Dean-Stark, παρουσία τολουολίου και καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος. Σε μία άλλη προσπάθεια επιχειρείται κατεργασία της **278** με διβρωμοτριφαινυλοφωσφοράνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης, με σκοπό τη σύνθεση του ιμινοφωσφορανίου **285** (Σχήμα 112) το οποίο θα μπορούσε να κυκλοποιηθεί μέσω μίας ενδομοριακής αντίδρασης aza-Wittig. Τελικά όμως δεν έλαβε χώρα καμία αντίδραση.



Το ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και σε δύο άλλες περιπτώσεις όταν η αμινο αλδεϋδη **278** κατεργάζεται με τριφωσγένιο και θειοφωσγένιο όπου και πάλι δεν παρατηρείται αντίδραση, ούτε και σχηματισμός των ενδιαμέσων **287** και **288** αντίστοιχα (Σχήμα 113).

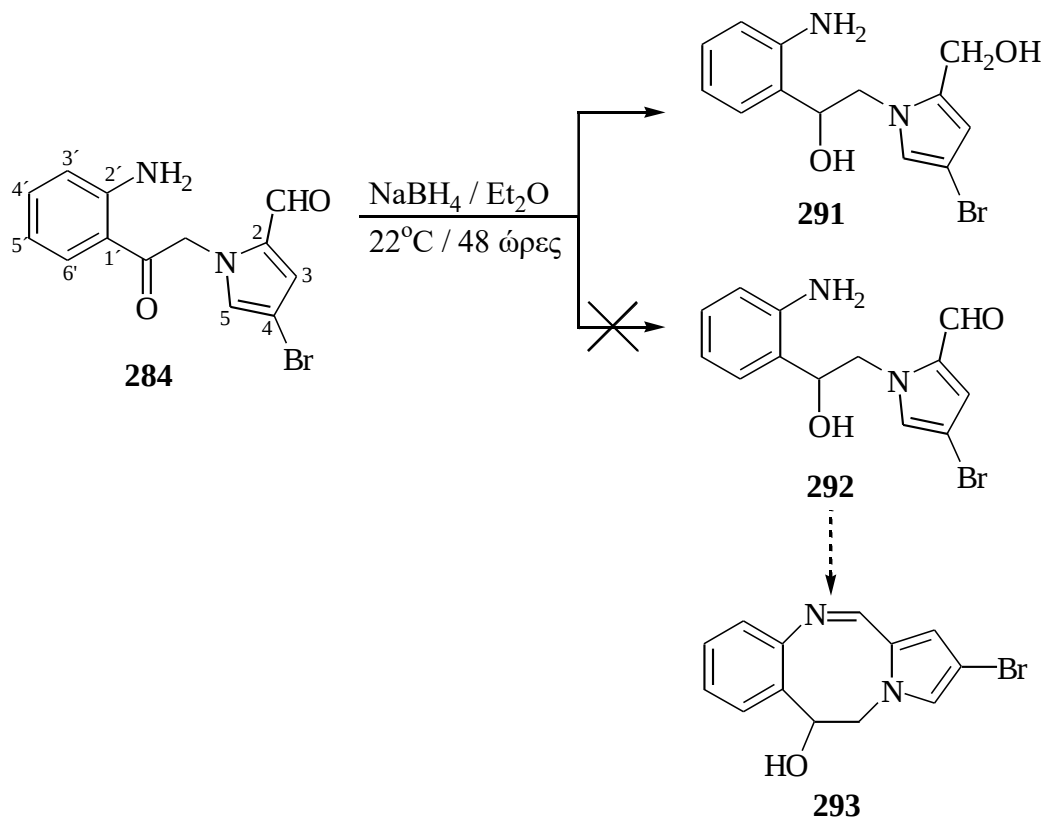


Ανάλογη συμπεριφορά με την αμινο αλδεϋδη **278** εμφανίζει και το βρωμο παράγωγο **284**. Θέρμανση αυτού σε βενζόλιο σε συνθήκες Dean-Stark δεν οδήγησε

σε κυκλοποιημένο προϊόν αλλά ανακτήθηκε η αρχική ουσία. Το ίδιο συνέβη και κατά την κατεργασία του **284** με αιθερικό τριφθοριούχο βόριο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί από τον Taylor¹⁵⁴ σε αντιδράσεις μεταξύ αμινών και καρβονυλικών ενώσεων για την παρασκευή ιμινών.

Από τις προσπάθειες κυκλοποίησης που αναφέρθηκαν παραπάνω παρατηρείται ότι η αμινο ομάδα των **278** και **284** δεν προσβάλλει ενδομοριακά την φορμυλο ομάδα, αλλά ούτε αντιδρά με δραστικά ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια όπως το τριφωσγένιο και το θειοφωσγένιο. Η συμπεριφορά αυτή, όσο αφορά την ενδομοριακή αντίδραση, πιθανόν να οφείλεται στην ύπαρξη της καρβονυλικής ομάδας σε *ο*-θέση του βενζολικού δακτυλίου, η οποία είναι δέκτης ηλεκτρονίων και ελαττώνει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα της αμινο ομάδας του μορίου.

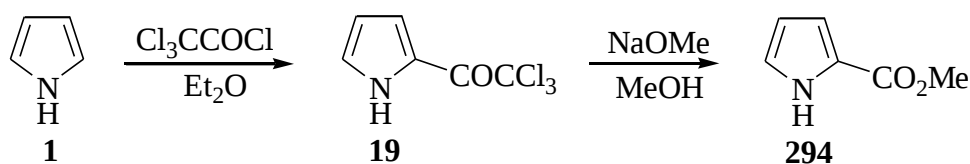
Η εκλεκτική αναγωγή της κετόνης **284** προς την αλκοόλη **292** αναμένεται να δώσει στο μόριο μεγαλύτερη ελευθερία κίνησης και να διευκολύνει την ενδομοριακή συμπύκνωση. Κατεργασία του παραγώγου **284** με νάτριο βοροϋδρίδιο, προκαλεί αναγωγή και των δύο καρβονυλικών ομάδων του μορίου, οπότε λαμβάνεται τελικά η διόλη **291** (Σχήμα 114).



Σχήμα 114

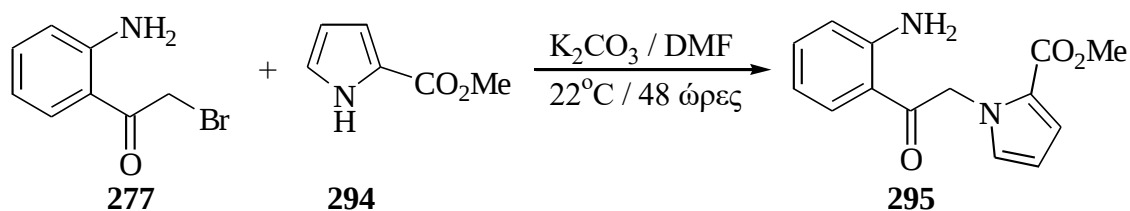
10.3. Σύνθεση και αντιδράσεις 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικών μεθυλεστέρων

Τα παράγωγα αυτά χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη μιας εστερικής ομάδας σε θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου. Η μέθοδος σύνθεσης τους είναι ίδια με αυτή που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση ανάλογων ενώσεων. Ο (πυρρολ-2-υλο)καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **294** παρασκευάζεται σύμφωνα με γνωστή βιβλιογραφικά μέθοδο¹⁵⁵ από το πυρρόλιο **19** με κατεργασία με μεθοξείδιο του νατρίου (Σχήμα 115).



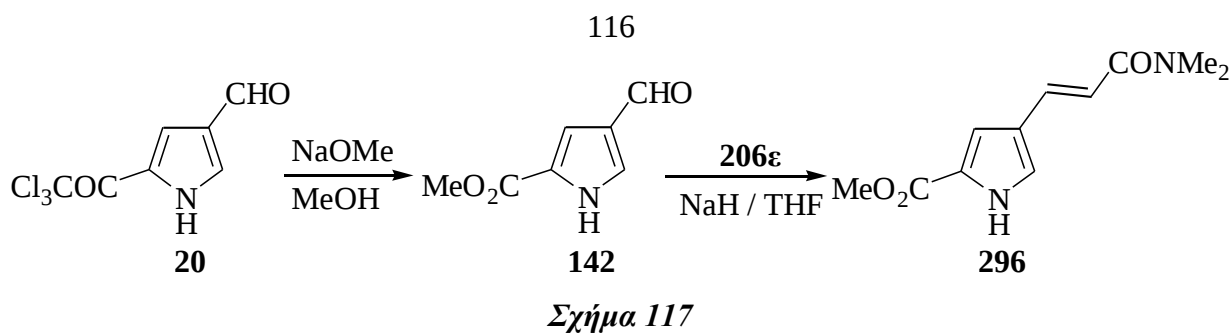
Σχήμα 115

Ήπια αντίδραση του βρωμιδίου **277** με το **294** παρουσία ανθρακικού καλίου σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο οδηγεί στον αμινο εστέρα **295** με απόδοση 67% (Σχήμα 116).

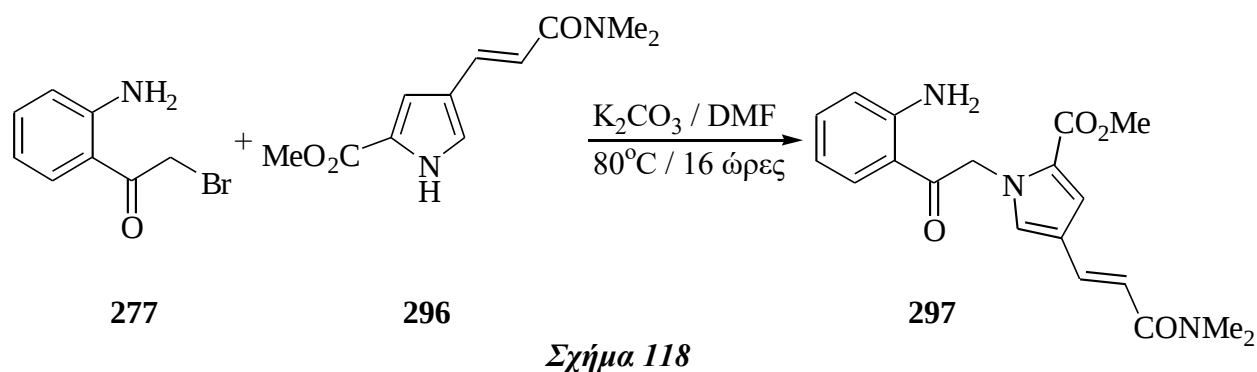


Σχήμα 116

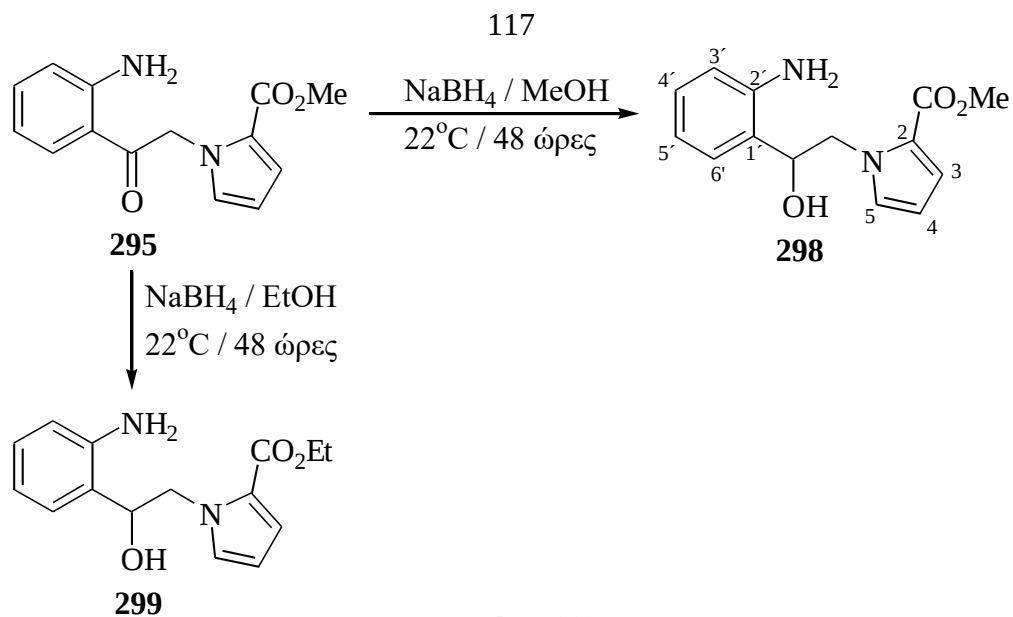
Παράλληλα με τη σύνθεση του πυρρολυλο εστέρα **294** προτείνεται η σύνθεση του νέου παραγώγου **296**. Ξεκινώντας από το ήδη γνωστό πυρρόλιο **142**¹⁹ και εφαρμόζοντας την αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons χρησιμοποιώντας τον *N,N*-διμεθυλοκαρβαμοϋλομεθυλο φωσφονικό διαιθυλεστέρα **206ε**, λαμβάνεται τελικά το πυρρόλιο **296** (Σχήμα 117) με απόδοση 42%.



Η αντίδραση μεταξύ του βρωμιδίου **277** και του πυρρολίου **296**, παρουσία ανθρακικού καλίου, πραγματοποιείται στους 80°C και οδηγεί στον αμινο εστέρα **297** (Σχήμα 118).

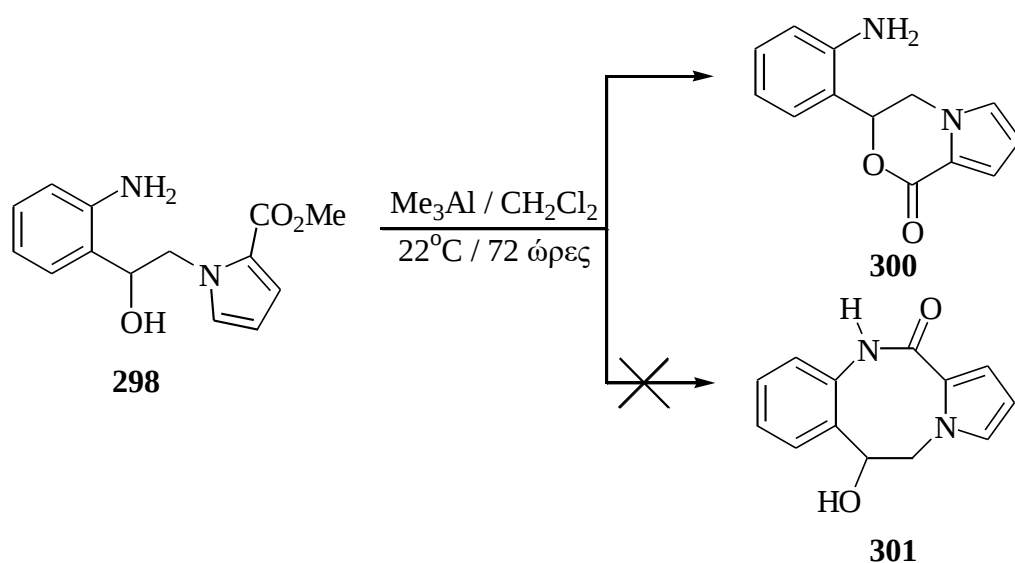


Εξαιτίας των αποτυχιών στην κυκλοποίηση των αμινο αλδεϋδών **278** και **284** δεν επιχειρήθηκε καμία προσπάθεια για την κυκλοποίηση είτε της **295** είτε της **297**. Αντίθετα επιχειρήθηκε αναγωγή του αμινο εστέρα **295**. Κατεργασία του **295** με νάτριο βοροϋδρίδιο, παρουσία αιθέρα σε θερμοκρασία δωματίου, δεν οδήγησε στην αναγωγή της καρβονυλικής ομάδας του μορίου. Επαναλαμβάνοντας την αντίδραση με διαλύτη μεθανόλη λαμβάνεται η αλκοόλη **298**, ενώ στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί διαλύτης αιθανόλη τότε λαμβάνει χώρα εκτός από αναγωγή και μετεστεροποίηση οπότε λαμβάνεται η αλκοόλη **299** (Σχήμα 119).



Σχήμα 119

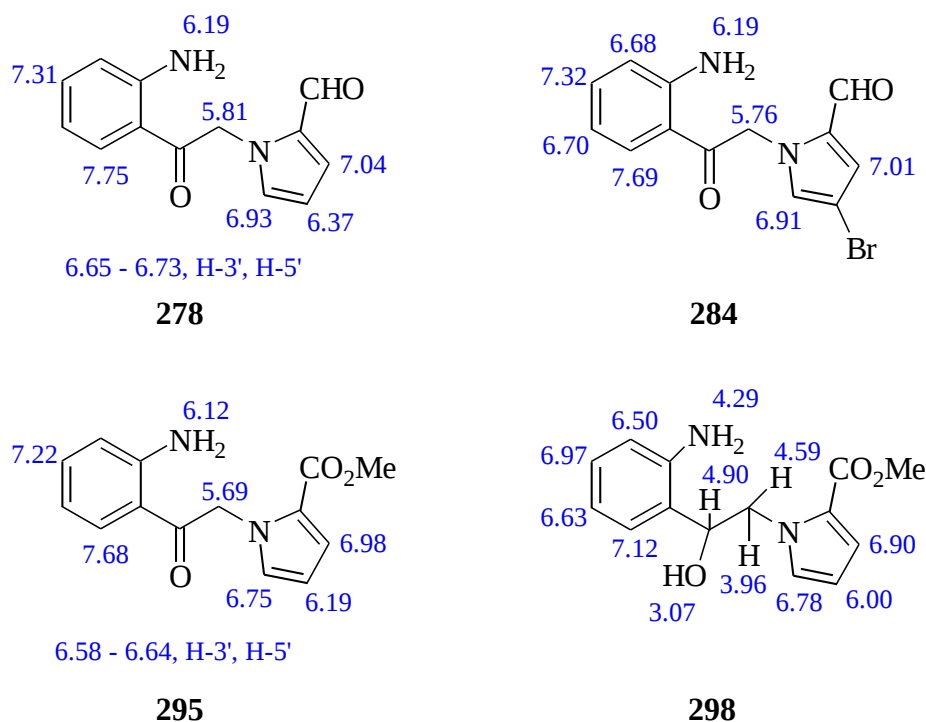
Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί η ήπια ενδομοριακή κυκλοποίηση αμινοεστέρων προς πυρρολοβενζοθειαδιαζονίνες παρουσία του οξέος κατά Lewis τριμεθυλο αργιλίου¹⁵⁶. Η προσπάθεια κυκλοποίησης της ένωσης **298** χρησιμοποιώντας το τριμεθυλο αργίλιο αντί να οδηγήσει στην επιθυμητή πυρρολοβενζοδιαζοκινόνη **301**, οδηγεί στην οξαζολόνη **300**, η σύνθεση της οποίας ευνοείται εξαιτίας της μεγαλύτερης ευκολίας σχηματισμού του εξαμελούς σε σχέση με τον οκταμελή δακτύλιο.



Σχήμα 120

10.4 Μελέτη φασματοσκοπικών δεδομένων των 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων

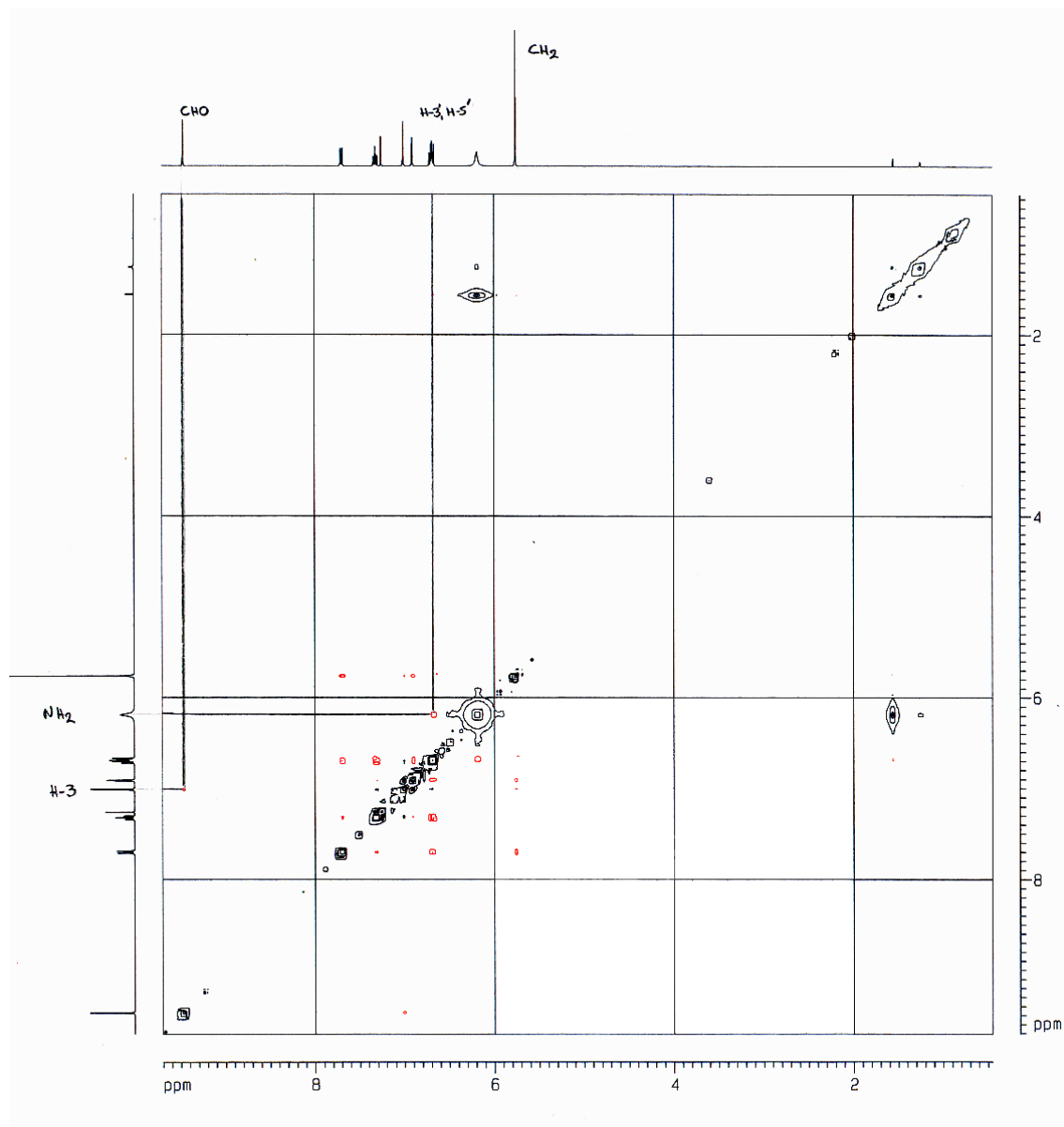
Από τη μελέτη των φασμάτων ^1H NMR των ενώσεων **278**, **284**, **295** και **298** (Σχήμα 121) παρατηρείται ότι η χημική μετατόπιση της αμινο ομάδας στις κετόνες **278**, **284** και **295**, διαφέρει από την αντίστοιχη αμινο ομάδα της αλκοόλης **298**. Ειδικότερα η αμινο ομάδα των κετονών είναι περισσότερο αποπροστατευμένη σε σχέση με την αμινο ομάδα της αλκοόλης γεγονός που υποδηλώνει ότι η ύπαρξη της καρβονυλικής ομάδας επηρεάζει το χημικό περιβάλλον των πρωτονίων της αμινο ομάδας.



Σχήμα 121

Μία επιπρόσθετη παρατήρηση από τη μελέτη των φασμάτων HMQC και HMBC των ενώσεων **278** και **284** είναι ότι το σήμα του H-3 του πυρρολίου εμφανίζεται σε χαμηλότερα πεδία από το αντίστοιχο του H-5. Αυτό οφείλεται στην ύπαρξη της φορμυλο ομάδας στη θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου, η οποία βρίσκεται σχεδόν στο ίδιο επίπεδο με αυτόν και αποπροστατεύει το H-3 σε μεγάλο βαθμό. Κατά ανάλογο τρόπο με τις αμινο αλδεϋδες **278** και **284**, η χημική

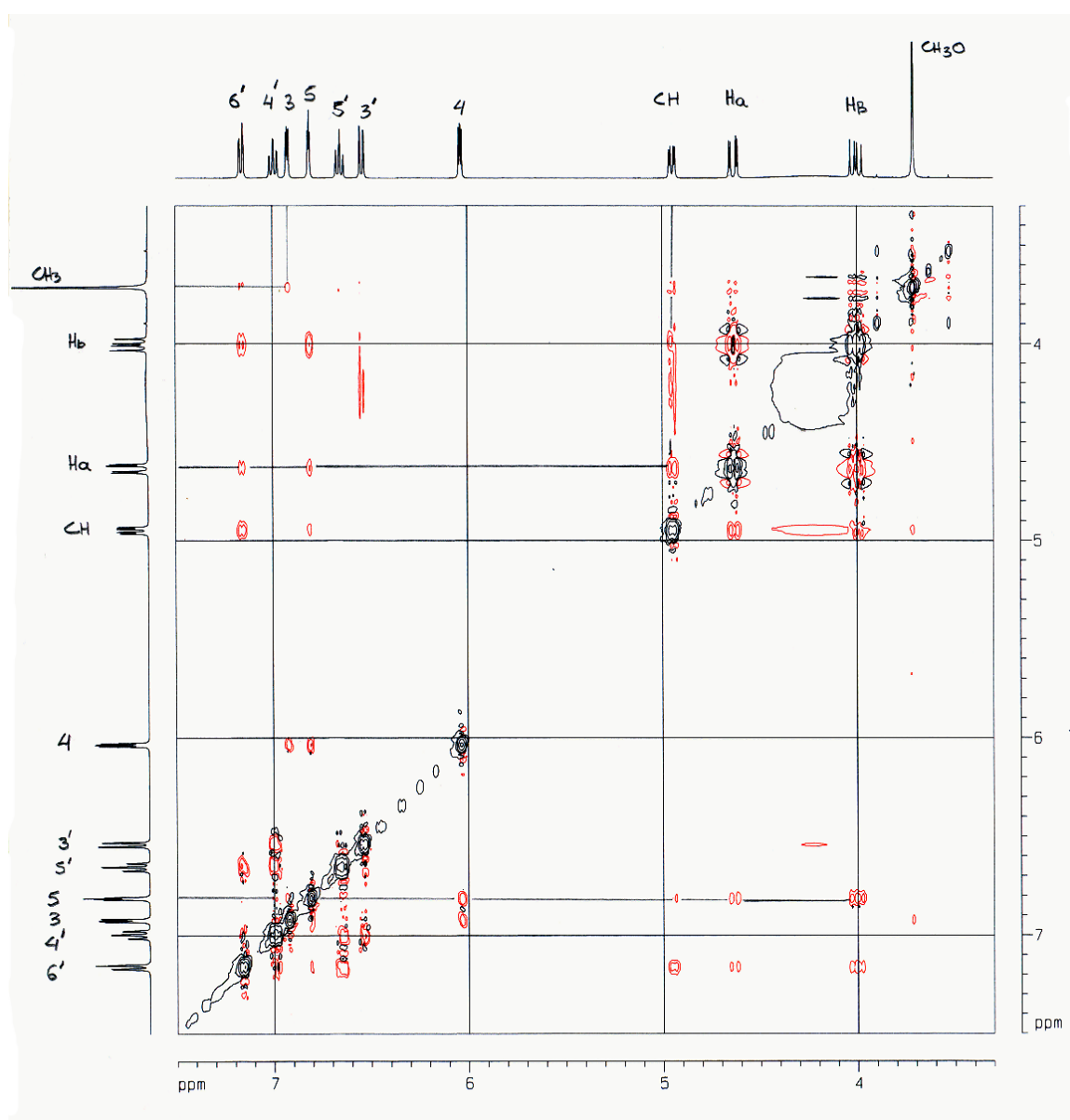
μετατόπιση του H-3 των ενώσεων **295** και **298** εμφανίζεται σε χαμηλότερα πεδία από την αντίστοιχη του H-5 του πυρρολίου, γεγονός που σημαίνει ότι η εστερική ομάδα παρουσιάζει ανάλογη συμπεριφορά με την φορμυλο ομάδα.



Εικόνα 1. Φάσμα NOESY της **284** στα 400 Hz σε διαλύτη CDCl_3 .

Από τη μελέτη του φάσματος NOESY (*Εικόνα 1*) της ένωσης **284** δεν παρατηρείται προσέγγιση διαμέσου χώρου μεταξύ της αμινο και της φορμυλο ομάδας του μορίου. Η μεν φορμυλο ομάδα δίνει μόνο ένα σήμα NOE με το γειτονικό H-3 του πυρρολίου, ενώ η αμινο ομάδα δίνει ένα σήμα που αφορά την αλληλεπίδραση της με το γειτονικό H-3' του βενζολικού δακτυλίου. Οι

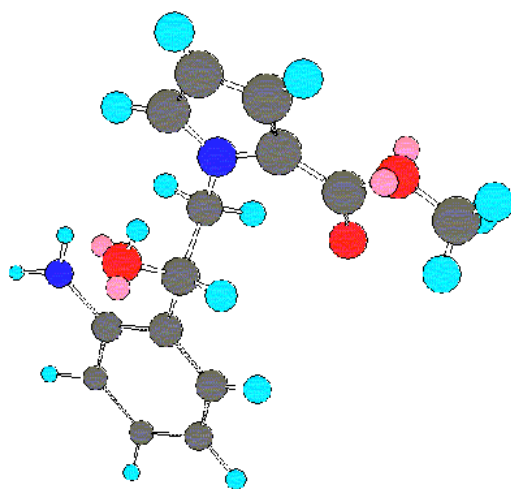
πληροφορίες αυτές αποτελούν μία ένδειξη ότι η διαμόρφωση του μορίου τουλάχιστον στις συνθήκες που μετρήθηκε το φάσμα (διαλύτης CDCl_3 και θερμοκρασία 27°C) δεν ευνοεί την προσέγγιση της αμινο ομάδας και της φορμυλο ομάδας του μορίου, ώστε αυτές να αλληλεπιδράσουν. Παράλληλα, παρατηρείται αλληλεπίδραση μέσω του χώρου μεταξύ των πρωτονίων της μεθυλενικής ομάδας τόσο με το H-6' του βενζολίου όσο και με το H-5 του πυρρολίου.



Εικόνα 2: Φάσμα NOESY της **298** στα 400 Hz σε διαλύτη CDCl_3

Από τη φασματοσκοπική μελέτη του αμινο εστέρα **298** με NMR (^1H NMR, H-H COSY, NOESY, HMQC, HMBC) λαμβάνονται ενδεικτικές πληροφορίες για τη διαμόρφωση του συγκεκριμένου μορίου στις συνθήκες λήψης του φάσματος (διαλύτης CDCl_3 , θερμοκρασία 27°C). Η πρώτη παρατήρηση είναι ότι τα πρωτόνια H_α και H_β της μεθυλενικής ομάδας βρίσκονται σε διαφορετικό χημικό περιβάλλον γεγονός που υποδηλώνεται από τη διαφορά που παρουσιάζουν στη χημική τους μετατόπιση κατά 0.7 ppm. Το ισχυρό σήμα στο NOESY φάσμα (*Εικόνα 2*) μεταξύ του H_β και του H-5 του πυρρολίου δείχνει την αλληλεπίδραση αυτών των δύο πρωτονίων μέσω χώρου. Θεωρώντας ότι ο πυρρολικός δακτύλιος λαμβάνει τέτοια θέση, ώστε το H-5 να προσανατολίζεται με το H_β της μεθυλενικής ομάδας σχεδόν στο ίδιο επίπεδο, τότε το καρβονύλιο της εστερικής ομάδας σε θέση 2 στον πυρρολικό δακτύλιο θα πρέπει να προσανατολίζεται προς το άλλο πρωτόνιο της μεθυλενικής ομάδας (H_α) προκαλώντας την αποπροστασία του, σε σχέση με το H_β .

Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η αναγωγή με νάτριο βοροϋδρίδιο οδηγεί τις περισσότερες φορές σε ρακεμικό μίγμα προϊόντων. Παράλληλα, η ύπαρξη δύο ατόμων άνθρακα με διαμόρφωση sp^3 , δίνει στο μόριο μεγάλη ελευθερία κίνησης, οπότε οποιαδήποτε πρόταση για τη διαμόρφωση στο χώρο, του τμήματος που περιλαμβάνει τη μεθυλενική ομάδα και το χειρικό άτομο άνθρακα θεωρείται παρακινδυνευμένη. Η μόνη ασφαλής πληροφορία που λαμβάνουμε από το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **298** είναι οι τιμές της σταθεράς σύζευξης, που είναι $J_{\text{H}^*-\text{H}_\beta} = 9.4 \text{ Hz}$ και $J_{\text{H}^*-\text{H}_\alpha} = 3.1 \text{ Hz}$ (όπου H^* είναι το μεθινικό πρωτόνιο). Οι τιμές αυτές μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η δίεδρη γωνία μεταξύ των επιπέδων $\text{H}^*-\text{C}-\text{C}$ και $\text{H}_\beta-\text{C}-\text{C}$ είναι περίπου 180° , ενώ η γωνία των $\text{H}^*-\text{C}-\text{C}$ και $\text{H}_\alpha-\text{C}-\text{C}$ είναι περίπου 60° . Ένας μέσος όρος των πιθανών δομών της **298** μπορεί να θεωρηθεί η απεικόνιση της *Εικόνας 3*.



Εικόνα 3. Μέσος όρος πιθανών δομών για την ένωση **298**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΜΕΛΕΤΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΘΡΑΜΥΚΙΝΗΣ ΜΕ ΤΟ DNA

Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ανθραμυκίνη **146** (Σχήμα 55) συνδέεται ομοιοπολικά με την εξωκυκλική αμινομάδα της γουανίνης μέσα στη μικρή αύλακα του DNA, σχηματίζοντας ένα σχετικά σταθερό σύμπλοκο. Πειράματα αποτυπώματος του DNA και η τεχνική του exonuclease III stop έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα για να ανιχνεύσουν την αλληλεπίδραση της ανθραμυκίνης με αλυσίδες του DNA. Λεπτομερέστερη μελέτη με χρήση φασματοσκοπίας NMR, φθορισμομετρίας και μοριακών γραφικών¹⁵⁷, έχει πραγματοποιηθεί για την ανάλυση της δομής του συμπλόκου προσθήκης της ανθραμυκίνης με ένα μικρό αυτοσυμπληρούμενο εξαμερές (ATGCAT)₂. Παρακάτω αναπτύσσεται μία ποιοτική μέθοδος ανάλυσης η οποία έχει σκοπό την αποτελεσματική εξέταση ενώσεων όσο αφορά την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με το DNA. Η μέθοδος βασίζεται σε χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης και ηλεκτροφόρησης πηκτής. Για την εκτίμηση των δυνατοτήτων της προτεινόμενης μεθόδου, αυτή εφαρμόστηκε αρχικά για την ήδη γνωστή αλληλεπίδραση μεταξύ ανθραμυκίνης και DNA.

11.1. Σχεδιασμός και σύνθεση των υποστρωμάτων

Οι βιολογικά δραστικές πυρρολοβενζοδιαζεπίνες αλληλεπιδρούν με το DNA μέσω μίας πορείας δύο σταδίων. Αρχικά παρατηρείται μία ταχεία, μη δεσμική σύνδεση που είναι αποτέλεσμα κοντινής αλληλεπίδρασης του αντιβιοτικού με τη βάση της μικρής αύλακας του DNA. Ακολουθεί απομάκρυνση νερού ή μεθανόλης και προσθήκη του εξωκυκλικού αζώτου της γουανίνης στον C-11 του μορίου (Σχήμα 64) οπότε σχηματίζεται αμινο δεσμός ο οποίος σταθεροποιείται ισχυρά από διάφορους στερεοχημικούς και ηλεκτροστατικούς παράγοντες.

Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί με μία αυτοσυμπληρούμενη αλληλουχία DNA η οποία αποτελείται μόνο από 6 νουκλεοτίδια. Από τη στιγμή που όπως φαίνεται, ο προσανατολισμός της ανθραμυκίνης στη μικρή αύλακα του DNA είναι εξαιρετικής σημασίας για την ακολουθούμενη δεσμική αλληλεπίδραση, λογικά τα μεγαλύτερα υποστρώματα θα πλεονεκτούν σχετικά με το μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενο στη βιβλιογραφία εξαμερές. Μία διπλή αλληλουχία DNA απαιτεί 10 ζεύγη βάσεων για να συμπληρώσει μία πλήρη ελικοειδή στροφή και ως εκ τούτου απαιτούνται τουλάχιστον 10 ζεύγη βάσεων για να ολοκληρωθεί σχηματικά η μεγάλη και η μικρή αύλακα.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ένα αυτοσυμπληρούμενο δωδεκαμερές με 2 πιθανές θέσεις αλληλεπίδρασης (**302**) και το αυτοσυμπληρούμενο εξαμερές **303** (Σχήμα 122), το οποίο έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία. Η επιλογή των υποστρωμάτων έγινε έτσι, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση με προηγούμενες μελέτες και επιπλέον να εξετασθεί αν υπάρχουν διαφορές στο είδος της αλληλεπίδρασης της ανθραμυκίνης με αλυσίδες DNA διαφορετικού μήκους. Τέλος είναι πιθανή η συλλογή πληροφοριών για την προτίμηση της ανθραμυκίνης να συνδέεται με μεγαλύτερες αλληλουχίες DNA. Όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα (Κεφ. 5, 5.3.) η ανθραμυκίνη προτιμά να σχηματίζει δεσμό

με την αλληλουχία 5'-πουρίνη-γουανίνη-πουρίνη (5'-PuGPu), λιγότερο με τις αλληλουχίες 5'-PuGPy και 5'-PyGPu, ενώ η αλληλουχία 5'-PyGPy είναι η λιγότερο ευνοούμενη¹²³. Αν και οι αλληλουχίες **302** και **303** (Σχήμα 122) που έχουν επιλεγθεί για την παρούσα μελέτη ανήκουν στην τελευταία κατηγορία, οι μέχρι τώρα μελέτες με το εξαμερές **302**, οδηγούν την έρευνα στη χρησιμοποίηση αυτής της αλληλουχίας.

ATGCAT

TACGTA

302

ATGCATATGCAT

TACGTATACGTA

303

Σχήμα 122

Τα oligονουκλεοτίδια συντίθενται με τη μέθοδο του φωσφοραμιδικού δεσμού. Χρησιμοποιείται για τον σκοπό αυτό ένα όργανο αυτόματης σύνθεσης αλυσίδας. Τα σύμπλοκα ανθραμυκίνη-d(ATGCAT)₂ και ανθραμυκίνη-d(ATGCATATGCAT)₂ παρασκευάζονται με προσθήκη περίσσειας του αντιβιοτικού στο εξαμερές και στο δωδεκαμερές αντίστοιχα σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (10 mM όξινο φωσφορικό νάτριο, 100 mM χλωριούχο νάτριο, 0.1 mM EDTA, pH 6.85). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 65°C για 5 λεπτά, αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση συνεχίζεται στους 4°C για 16 ώρες. Η περίσσεια της ανθραμυκίνης απομακρύνεται μετά από καθίζηση του oligονουκλεοτιδίου σε αιθανόλη. Ακολουθεί καθίζηση του ελεύθερου oligονουκλεοτιδίου και του συμπλόκου oligονουκλεοτιδίου-ανθραμυκίνης με φυγοκέντρηση και επαναδιαλυτοποίηση σε νερό για να χρησιμοποιηθεί σε περαιτέρω αναλύσεις.

11.2. Ανάλυση της αντίδρασης με ηλεκτροφόρηση πηκτής

Μικρά κλάσματα των διαλυμάτων ελεύθερου DNA και των συμπλόκων ανθραμυκίνης-DNA ηλεκτροφορούνται σε πηκτή 20% πολυακρυλαμίδιου με

ταχύτητα 10V/cm για 2 ώρες. Οι ζώνες του DNA εμφανίζονται μετά από διαποτισμό της πηκτής σε διάλυμα 1% βρωμιούχου αιθιδίου σε νερό για 10 λεπτά, ακολουθούμενο από διέγερση στα 254nm. Το βρωμιούχο αιθίδιο έχει την ικανότητα να παρεμβάλλεται μεταξύ των βάσεων του DNA σχηματίζοντας σύμπλοκο το οποίο φαίνεται στην περιοχή του ορατού σαν πορτοκαλοκόκκινες φθορίζουσες ταινίες (*Εικόνα 4*).



Εικόνα 4

Η αντίδραση μεταξύ της ανθραμυκίνης και του δωδεκαμερούς οδηγεί σε προϊόν το οποίο κινείται πιο αργά (ζώνη **1**, *Εικόνα 4*) συγκρινόμενο με το ελεύθερο δωδεκαμερές (ζώνη **2**). Η ανθραμυκίνη που συνδέεται δεσμικά με το DNA σχηματίζει σύμπλοκο που είναι βαρύτερο και περισσότερο ογκώδες. Έτσι το αργά κινούμενο κομμάτι στην ζώνη **1** δείχνει με πολύ μεγάλη πιθανότητα να είναι το σύμπλοκο που αναμένεται να σχηματισθεί από την αλληλεπίδραση ανθραμυκίνης και DNA. Η απόδοση της αντίδρασης είναι πολύ μεγάλη μιας και φαίνεται να υπάρχει μία πολύ μικρή ταινία απορρόφησης (σκιά) στη ζώνη **1**, που αντιστοιχεί στο δωδεκαμερές που δεν αντέδρασε. Η διαφορά στην κίνηση του ελεύθερου δωδεκαμερούς και του συμπλόκου είναι αξιοσημείωτα μεγάλη, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι περισσότερα από ένα μόρια ανθραμυκίνης έχουν αντιδράσει με την ίδια έλικα DNA. Από τη στιγμή που το δωδεκαμερές έχει δύο πιθανά σημεία

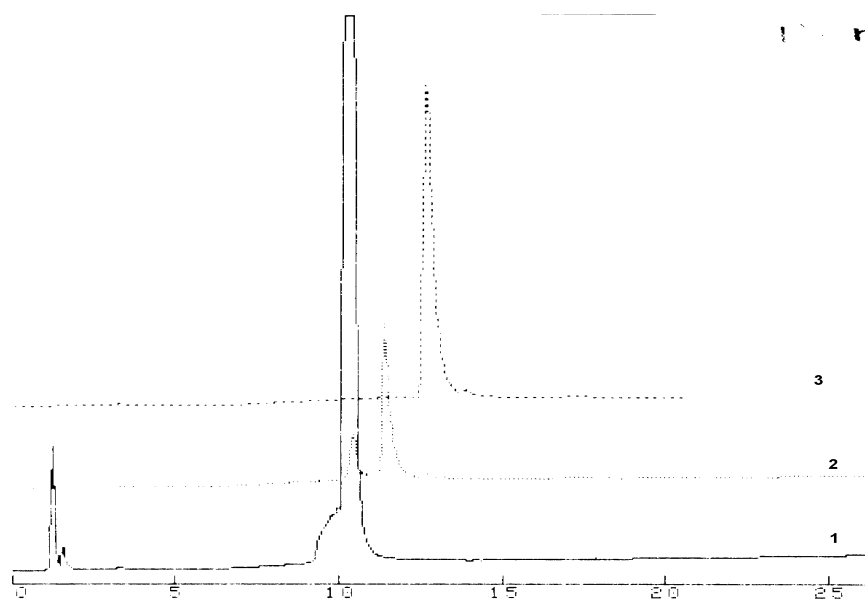
αλληλεπίδρασης, αντίδραση σε αναλογία 1:2 είναι πολύ πιθανή. Εντούτοις μία τέτοια υπόθεση χρειάζεται περισσότερη μελέτη για να αποδειχθεί.

Οι ταινίες του εξαμερούς (ζώνες **3** και **4**) εμφανίζονται στο ίδιο ύψος με αυτές του δωδεκαμερούς, γεγονός που προκαλεί έκπληξη αφού το εξαμερές αναμένεται να «τρέξει» στην πηκτή γρηγορότερα εξαιτίας του μικρότερου μεγέθους του σε σχέση με το δωδεκαμερές. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι η πηκτή «έτρεξε» για μικρό χρονικό διάστημα σε σχέση με αυτό που απαιτούνταν για το διαχωρισμό μεταξύ εξαμερών και δωδεκαμερών αλληλουχιών. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι δεν ανιχνεύεται στη ζώνη **3** ταινία, που να αντιστοιχεί στο προϊόν της αντίδρασης, αν και αυτό υπάρχει, όπως αποδεικνύεται και από την ανάλυση με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης που γίνεται παρακάτω. Αυτό που ανιχνεύεται είναι μια ασθενής σκιά που αντιστοιχεί στο εξαμερές που δεν αντέδρασε. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί ως εξής: στο σύμπλοκο της ανθραμυκίνης με το DNA, η ανθραμυκίνη εντοπίζεται στη μικρή αύλακα της έλικας του DNA. Το αντιβιοτικό, που είναι σχετικά ένα μεγάλο μόριο, καταλαμβάνει ένα χώρο περίπου 4 ζευγών βάσεων μετά την ομοιοπολική του σύνδεση με το εξωκυκλικό άζωτο της γουανίνης. Με άλλα λόγια, η αντίδραση της ανθραμυκίνης με το εξαμερές οδηγεί σε σύμπλοκο το οποίο έχει σχεδόν όλες τις βάσεις του κατειλημμένες από την ανθραμυκίνη, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την παρεμβολή του βρωμιούχου αιθιδίου. Αυτό σημαίνει ότι δεν είναι ορατό το προϊόν διότι η εμφάνιση με το βρωμιούχο αιθίδιο δεν είναι δυνατή σε αυτήν την περίπτωση.

11.3. Ανάλυση της αντίδρασης με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC)

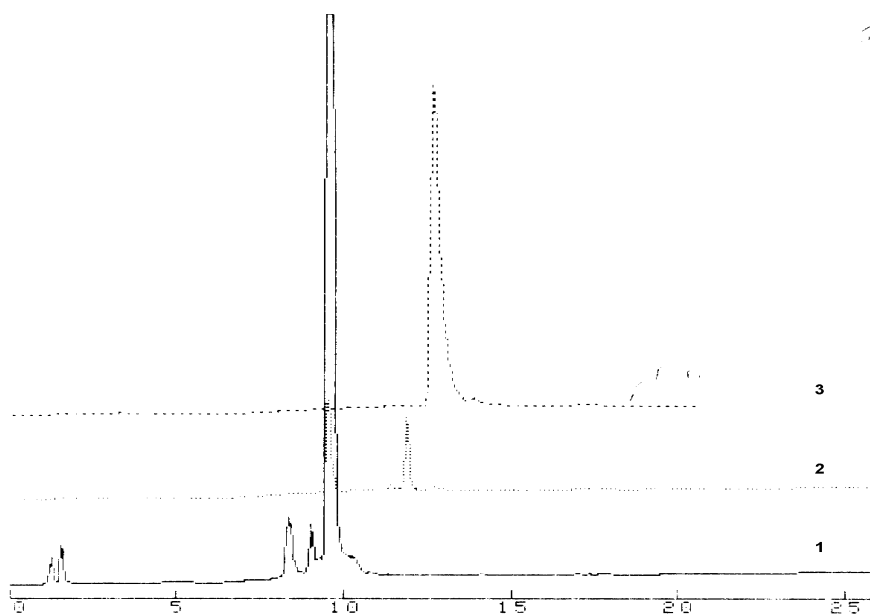
Η ανάλυση με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης φανερώνει μια νέα κορυφή η οποία εμφανίζεται στα χρωματογραφήματα και των δύο μιγμάτων αντίδρασης, της ανθραμυκίνης με το εξαμερές και το δωδεκαμερές αντίστοιχα. Συγκρίνοντας με ένα πρότυπο δείγμα ανθραμυκίνης, η νέα ένωση είναι

διαφορετική, πράγμα το οποίο δείχνει την επιτυχή αντίδραση και των δύο αλυσίδων DNA (Εικόνες 5 και 6).



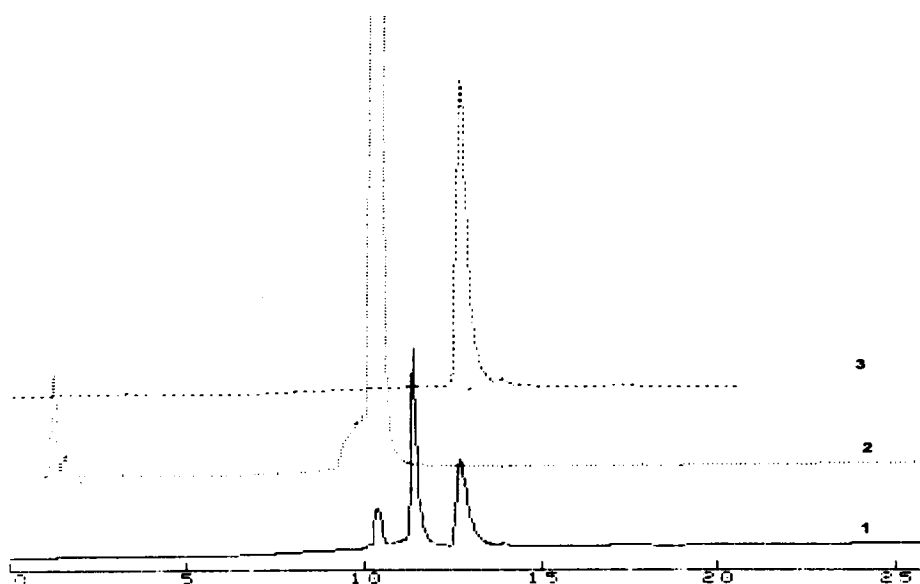
Εικόνα 5

Στην *Εικόνα 5*, το γράφημα **1** αντιστοιχεί στο ελεύθερο δωδεκαμερές, το γράφημα **2** αντιστοιχεί στο σύμπλοκο της ανθραμυκίνης με το δωδεκαμερές και το γράφημα **3** στην ελεύθερη ανθραμυκίνη.



Εικόνα 6

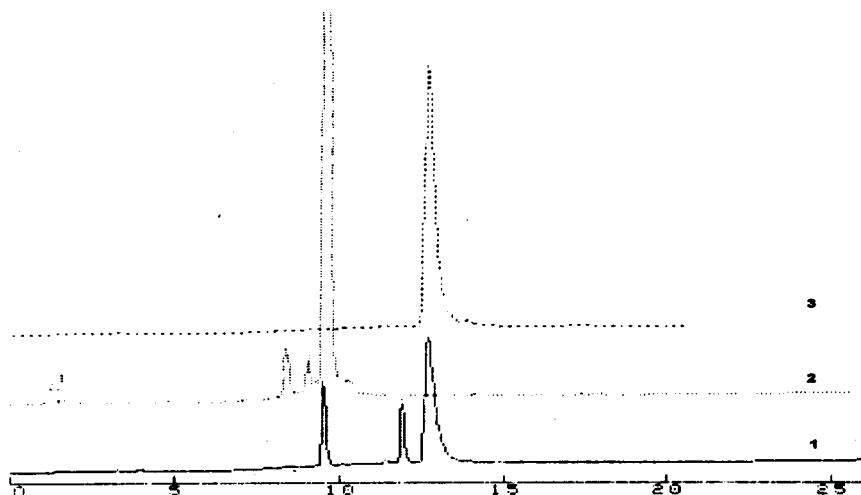
Αντίστοιχα στην *Εικόνα 6*, το γράφημα **1** αντιστοιχεί στο ελεύθερο εξαμερές, το γράφημα **2** αντιστοιχεί στο σύμπλοκο της ανθραμυκίνης με το εξαμερές και το γράφημα **3** στην ελεύθερη ανθραμυκίνη. Για μεγαλύτερη επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων πραγματοποιείται ανάλυση με συνέκλωση ελεύθερης ανθραμυκίνης μαζί με το μίγμα της αντίδρασης. Έτσι μικρή ποσότητα μεθανολικού διαλύματος ελεύθερης ανθραμυκίνης εισάγεται στη διάταξη της υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης συγχρόνως με δείγματα από τις αντιδράσεις της ανθραμυκίνης με το δωδεκαμερές (*Εικόνα 7*) και με το εξαμερές (*Εικόνα 8*).



Εικόνα 7

Στην *Εικόνα 7* το γράφημα **1** αντιστοιχεί στο μίγμα της αντίδρασης της ανθραμυκίνης με το δωδεκαμερές με το οποίο έχει συνεκλουσθεί και ελεύθερη ανθραμυκίνη, το γράφημα **2** αντιστοιχεί στο ελεύθερο δωδεκαμερές και το γράφημα **3** στην ελεύθερη ανθραμυκίνη. Στην *Εικόνα 8* το γράφημα **1** αντιστοιχεί στο μίγμα της αντίδρασης της ανθραμυκίνης με το εξαμερές, με το οποίο έχει συνεκλουσθεί και ελεύθερη ανθραμυκίνη, το γράφημα **2** αντιστοιχεί στο ελεύθερο εξαμερές και το γράφημα **3** στην ελεύθερη ανθραμυκίνη.

Σύγκριση με αυθεντικά δείγματα ανθραμυκίνης και δωδεκαμερούς ή εξαμερούς αλυσίδας δείχνει καθαρά ότι η νέα κορυφή στο γράφημα **1** των *Εικόνων* 7 και 8 αντιπροσωπεύει μία νέα ένωση η οποία αντιστοιχεί πιθανότατα στο σύμπλοκο ανθραμυκίνης-DNA.



Εικόνα 8

Συμπερασματικά η προτεινόμενη μέθοδος αποτελεί μία γρήγορη ποιοτική μέθοδο ανάλυσης που επιτρέπει την αποτελεσματική εξέταση μίας σειράς ενώσεων ως προς την ικανότητα τους να αλληλεπιδρούν με το DNA. Επιπρό-σθετα δίνει πληροφορίες για το σχεδιασμό των υποστρωμάτων. Φαίνεται ότι οι μεγαλύτερες αλυσίδες DNA αποτελούν καλύτερα υποστρώματα για σύνδεση με την ανθραμυκίνη σε σχέση με μικρότερα. Από το πείραμα παρατηρείται ότι το δωδεκαμερές αντιδρά με την ανθραμυκίνη σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι το εξαμερές για το σχηματισμό του συμπλόκου. Το δωδεκαμερές είναι αρκετά μεγάλο ώστε να σχηματίζει μία πλήρη ελικοειδή στροφή η οποία οδηγεί στο σχηματισμό της μεγάλης και της μικρής αύλακας. Από τη στιγμή που η αρχική μη δεσμική αλληλεπίδραση της ανθραμυκίνης προέρχεται από την προσέγγιση αυτής στη βάση της μικρής αύλακας, είναι φανερό ότι μακρύτερες αλυσίδες DNA θα είναι περισσότερο εύκολοι στόχοι για αυτήν την προσέγγιση. Το αυτοσυμπληρούμενο εξαμερές ATGCAT, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί έως τώρα στις περισσότερες μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, πλεονεκτεί κυρίως στο ότι διευκολύνει

τις μελέτες με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Η προτεινόμενη μέθοδος μπορεί με την ίδια ευκολία να διαχειριστεί τόσο μικρότερα, όσο και μεγαλύτερα υποστρώματα.

Η προτεινόμενη μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της πιθανής αλληλεπίδρασης των νέων ενώσεων **238**, **245**, **251**, **252**, **268**, **275** και **278**, με την αλυσίδα του DNA. Οι ενώσεις αυτές αν και δεν είναι δομικά ανάλογες με την ανθραμυκίνη αλλά θεωρούνται πρόδρομες ενώσεις αναλόγων αυτής, έχουν χαρακτηριστικές ομάδες οι οποίες είναι δυνατό να αλληλεπιδράσουν με την εξωκυκλική αμινομάδα της γουανίνης στην αλυσίδα του DNA. Εντούτοις τα πειράματα αυτά δεν έδειξαν κάποιου είδους αλληλεπίδραση είτε με το εξαμερές είτε με το δωδεκαμερές. Η πιθανότερη εξήγηση για το αποτέλεσμα αυτό είναι ότι οι ενώσεις αυτές δεν έχουν την κατάλληλη διαμόρφωση στο χώρο, για να προσεγγίσουν τη βάση της μικρής αύλακας της αλυσίδας του DNA, γεγονός που απαιτείται για την αρχική μη δεσμική αλληλεπίδραση.

Πειραματικό Μέρος

Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφο Perkin-Elmer 783 B.

Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού ^1H και ^{13}C έγινε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματογράφο Bruker AMX 400 και Bruker 250, στην Αγγλία στο University of London, King's College London σε φασματογράφους Bruker AMX400 και Bruker AC300 και στη Γερμανία στο Humboldt-Universität του Βερολίνου σε φασματογράφο Bruker AC300.

Η λήψη φασμάτων μαζών έγινε στην Αγγλία στο King's College London σε φασματογράφο JEOL JMS-AX 505W.

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan και Merck. Έγιναν άνυδροι και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin and Armarengo¹⁵⁸.

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Fluka silica gel 60 F₂₅₄, ενώ στη χρωματογραφία στήλης ("flash" chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΦΟΡΜΥΛΟ-1H-ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

12.1 Σύνθεση του *N*-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-3-φορμυλο-1H-πυρρολίου

33

Το 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο **12** (9.61 g, 60 mmol) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα *p*-τολουολοσουλφοναμιδίου (10.27 g, 60 mmol) και *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος (1.14 g, 6 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (100 mL) και το προκύπτον μίγμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για 3 ώρες. Στη συνέχεια και μετά την ψύξη του, το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), πλένεται με υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου 10% w/v, νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Μετά την εξάτμιση των διαλυτών λαμβάνεται καφέ στερεό το οποίο ανακρυσταλλώνεται από αιθέρα / εξάνιο (1:3) (10.2 g, 68%).

Σ.Τ.: 92-93°C (Σ.Τ.¹¹: 94-95°C)

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3350 (br. s, NH), 1660 (CHO).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 6.61 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.6 Hz, H-5), 7.09 (dd, 1H, *J* = 3.3, 1.0 Hz, H-4), 7.27 (br. d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 7.69 (dd, 1H, *J* = 1.6, 1.0 Hz, H-2), 7.73 (br. d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 9.72 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.70 (CH₃, τόσυλο), 110.83 (CH), 122.34 (CH), 127.30 (2CH), 128.01 (CH), 129.52 (C), 130.42 (2CH), 134.84 (C), 146.23 (C), 185.08 (CHO)

12.2 Αποτοσυλίωση του *N*-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **33**

Σε διάλυμα του πυρρολίου **33** (1.0 g, 4 mmol) σε μεθανόλη προστίθεται υδατικό διάλυμα 5*N* υδροξειδίου του νατρίου. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, το pH ρυθμίζεται με αραιό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος σε τιμή 5-6 και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 50 mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα συλλέγονται, πλένονται με νερό και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Μετά από διήθηση και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό, λαμβάνεται το πυρρόλιο **14** σε καθαρή μορφή (0.35 g, 92%).

Σ.Τ.: 62-63°C (Σ.Τ.²⁵: 63-65°C)

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3350 (br. s, NH), 1650 (CHO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.63 (dd, 1H, J = 4.0, 2.8 Hz, H-5), 6.78 (dd, 1H, J = 4.0, 1.8 Hz, H-4), 7.39 (dd, 1H, J = 2.8, 1.8 Hz, H-2), 9.07 (br. s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 95 (M⁺, 100), 66 (38), 39 (25).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

ΣΥΝΘΕΣΗ 3-(1*H*-ΠΥΡΡΟΛ-3-ΥΛΟ)-2-ΠΡΟΠΕΝΙΩΝ13.1 Σύνθεση του (*E*)-3-(1*H*-πυρρολ-3-υλο)προπ-2-ενοϊκού αιθυλεστέρα (**140**) με εφαρμογή της αντίδρασης Wittig.

Σε αυστηρά άνυδρες συνθήκες η καρβαλδεΐδη **14** (0.1 g, 1 mmol) και το υλίδιο **205** (0.73 g, 2 mmol) διαλύονται σε τολουόλιο (10 mL) και θερμαίνονται μέχρι βρασμού για 8 ώρες. Μετά την απομάκρυνση του τολουολίου το υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας χρησιμοποιώντας διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:6 έως 1:2) οπότε απομονώνεται ο εστέρας **140** (0.075 g, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 3H, CH₃, εστέρα), 4.21 (q, 2H, CH₂, εστέρα), 6.13 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz, H-α), 6.45 (dd, 1H, *J* = 4.6, 1.6 Hz, H-4), 6.80 (dd, 1H, *J* = 4.6, 2.4 Hz, H-5), 7.03 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.5 Hz, H-2), 7.66 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, H-β), 8.48 (br. s, 1H, NH).

13.2 Αντίδραση φωσφονοεστέρων με το 1-τοσυλο-3-φορμυλοπυρρόλιο 33 παρουσία βάσης. Γενική μέθοδος.

Αιώρημα υδριδίου του νατρίου 95% (0.35 g, 14.4 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) ψύχεται στους -40°C. Διάλυμα (διεθοξυφωσφορυλο) οξικού αιθυλεστέρα **206β** (2.69 g, 12 mmol) ή (κυανομεθυλο) φωσφονικού διαιθυλεστέρα **206γ** (2.13 g, 12 mmol) ή (διμεθυλοκαρβαμοϋλομεθυλο) φωσφονικού διαιθυλεστέρα **206ε** (3.25 g, 12 mmol) ή (2-οξοπροπυλο) φωσφονικού διαιθυλεστέρα **206στ** (2.33 g, 12 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL)

προστίθεται στάγδην στο ισχυρά αναδεδυμένο αιώρημα, στην ίδια θερμοκρασία. Η ανάδευση συνεχίζεται μέχρι η θερμοκρασία του μίγματος να φθάσει τους 0°C. Στη συνέχεια το μίγμα ξαναψύχεται στους -40°C και διάλυμα του πυρρολίου **33** (2.71 g, 10.9 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην στο ψυχρό μίγμα. Η ανάδευση συνεχίζεται για 30 λεπτά, μέχρι η θερμοκρασία να ανέβει στους 0°C, στην περίπτωση των **206β** και **206ε** ή για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου στην περίπτωση των **206γ** και **206στ**. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται περαιτέρω με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με νερό και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Οι οργανικοί διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό και το στερεό που προκύπτει καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας χρησιμοποιώντας διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:4 έως 9:1) οπότε απομονώνονται το **207β** (2.57 g, 74%) ή το **207γ** (1.20 g, 38%) ή το **207ε** (2.43 g, 82%). Στην περίπτωση του **207στ**, ανακρυστάλλωση του ακατέργαστου προϊόντος με οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (3:7) οδηγεί στο καθαρό προϊόν (3.05 g, 88%).

(E)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]προπ-2-ενοϊκός αιθυλεστέρας (207β)

Σ.Τ.: 108-109°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1720 (CO), 1340 (SO₂) 1150 (SO₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H, CH₃, εστέρα), 2.41 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 4.24 (q, 2H, CH₂, εστέρα), 6.13 (d, 1H, J = 15.8 Hz, H- α), 6.48 (dd, 1H, J = 3.3, 1.5 Hz, H-4), 7.15 (dd, 1H, J = 3.3, 2.6 Hz, H-5), 7.31-7.33 (m, 3H, H-2, H-3', H-5'), 7.48 (d, 1H, J = 15.8 Hz, H- β), 7.77 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-2', H-6').

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 21.1, 111.8, 118.4, 122.7, 123.2, 124.9, 126.9, 130.4, 134.8, 136.2, 145.8, 168.6

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 319 (M⁺, 100), 274 (49), 247 (21), 155 (63), 135 (26), 119 (23), 118 (20), 91 (87)

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{16}H_{17}NO_4S$

M^+ :319.0878

Βρέθηκε

M^+ :319.0868

**(E)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]προπ-2-ενονιτρίλιο
(207γ)**

Σ.Τ.: 120-122°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2), καφέ κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm^{-1}): 2250 (CN), 1340 (SO_2) 1150 (SO_2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ : 2.42 (s, 3H, CH_3 , τόσυλο), 5.54 (d, 1H, J = 16.4 Hz, H- α), 6.41 (br. s, 1H, H-4), 7.15 (br. s, 1H, H-5), 7.18 (d, 1H, J = 16.4 Hz, H- β), 7.33 (m, 3H, H-3', H-5', H-2), 7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-2', H-6')

^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6, 95.1, 110.0, 122.0, 122.1, 122.6, 124.2, 127.1, 130.3, 135.2, 142.2, 145.8

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 272 (M^+ , 45) 221 (30), 155 (67), 125 (13), 111 (22), 91 (100), 71 (28), 55 (26)

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{14}H_{12}N_2O_2S$

M^+ :272.0619

Βρέθηκε

M^+ :272.0612

(E)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (207ε)

Σ.Τ.: 139-140°C (αποσυντίθεται, ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 3:7), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm^{-1}): 1670 (CO), 1340 (SO_2) 1150 (SO_2)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.33 (s, 3H, CH_3 , τόσυλο), 2.95 (s, 3H, CH_3 , αμιδίου), 3.03 (s, 3H, CH_3 , αμιδίου), 6.40 (dd, 1H, J = 3.3, 1.5 Hz, H-4), 6.51 (d, 1H, J = 15.3 Hz, H- α), 7.05 (dd, 1H, J = 3.3, 2.6 Hz, H-5), 7.19-7.24 (m, 3H, H-2, H-3', H-5'), 7.38 (d, 1H, J = 15.3 Hz, H- β), 7.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H-2', H-6').

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.6, 35.8, 37.3, 111.2, 116.8, 121.5, 122.1, 125.7, 126.9, 130.1, 134.0, 135.6, 145.4, 166.6.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 318 (M^+ , 48) 274 (72), 229 (11), 180 (21), 163 (100), 91 (32)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ M^+ :318.1038

Βρέθηκε

M^+ :318.1042

**(*E*)-4-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολ-3-υλο]βουτ-3-εν-2-όνη
(207στ)**

Σ.Τ.: 93-94°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm^{-1}): 1680 και 1660 (CO), 1340 (SO_2) 1150 (SO_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 6.41 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H- α), 6.48 (br. d, 1H, J = 2.6 Hz, H-4), 7.15 (br. s, 1H, H-5), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 7.33 (d, 1H, J = 16.1 Hz, H- β), 7.36 (br. s, 1H, H-2), 7.76 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-2', H-6').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 21.1, 111.8, 118.4, 122.7, 123.2, 124.9, 126.9, 130.4, 134.8, 136.2, 145.8, 168.6

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 289 (M^+ , 65) 274 (41), 155 (42), 134 (51), 114 (28), 100 (28), 95 (24), 91 (100), 57 (26), 51 (35)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ M^+ :289.0773

Βρέθηκε

M^+ :289.0772

13.3 Σύνθεση του (*E*)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολ-3-υλο]προπ-2-ενοϊκού οξέος (207α)

Διάλυμα πρόσφατα αποσταγμένης διυσοπροπυλαμίνης (1.21 g, 12 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) ψύχεται στους -78°C . Σε αυτό προστίθεται

γρήγορα, με τη βοήθεια σύριγγας, 8 mL διαλύματος 1.5M *n*-βουτυλολιθίου σε εξάνιο. Το μίγμα αναδεύεται έντονα μέχρι η θερμοκρασία να ανέβει στους 0°C, οπότε και αφήνεται υπό ανάδευση για άλλα 15 λεπτά. Έπειτα το μίγμα ξαναψύχεται στους -78°C και προστίθεται στάγδην το (διαιθοξυφωσφορυλο)οξικό οξύ **206a** (1.20 g, 6 mmol). Μετά από ανάδευση του μίγματος για 30 λεπτά προστίθεται στάγδην, διάλυμα της καρβαλδεΐδης **33** (1.50 g, 6 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (20 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται περαιτέρω με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με νερό και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Οι οργανικοί διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό σε περιστροφικό εξατμιστή οπότε λαμβάνεται το **207a** ως κίτρινο στερεό (1.17 g, 67%)

Σ.Τ.: 184-185°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4), κίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1690 (COOH), 1340 (SO₂) 1150 (SO₂)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 6.23 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H- α), 6.77 (br. d, 1H, *J* = 2.8 Hz, H-4), 7.37 (br. s, 1H, H-5), 7.42 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz, H- β), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-3', H-5'), 7.78 (br. s, 1H, H-2) 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, H-2', H-6'), 12.21 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 21.1, 111.8, 118.4, 122.7, 123.2, 124.9, 126.9, 130.4, 134.8, 136.2, 145.8, 167.7.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 292 (19), 291 (M⁺, 100) 155 (5), 139 (6), 136 (8), 119 (17)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₃NO₄S

M⁺:291.0565

Βρέθηκε

M⁺:291.0561

13.4 Σύνθεση του (*E*)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολ-3-υλο] προπ-2-εναμιδίου (207δ)

Μίγμα *t*-βουτοξειδίου του καλίου (0.62 g, 5.5 mmol) και (καρβαμοϋλομεθυλο) φωσφονικού διαιθυλεστέρα **206δ** (1.03 g, 5.3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους -78°C και σε αυτό προστίθεται στάγδην διάλυμα του πυρρολίου **33** (1.25 g, 5 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 12 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (50 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται περαιτέρω με διχλωρομεθάνιο (3 x 15 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με νερό και ξηραίνονται με άνυδρο θεικό νάτριο. Οι οργανικοί διαλύτες απομακρύνονται υπό κενό σε περιστροφικό εξατμιστή και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:2 έως 1/0) οπότε λαμβάνεται το **207δ** (0.85 g, 58%).

Σ.Τ.: $195-196^{\circ}\text{C}$ (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2), λευκοί κρύσταλλοι.

IR (nujol, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3320 και 3120 (NH_2), 1670 (CO), 1340 (SO_2) 1150 (SO_2)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.41 (s, 3H, CH_3), 5.71 (br. s, 2H, NH_2), 6.16 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, H- α), 6.45 (dd, 1H, $J = 3.3, 1.5\text{ Hz}$, H-4), 7.13 (dd, 1H, $J = 3.3, 2.8\text{ Hz}$, H-5), 7.29-7.31 (m, 3H, H-2, H-3', H-5'), 7.45 (d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$, H- β), 7.75 (d, 2H, $J = 8.3\text{ Hz}$, H-2', H-6').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 20.9, 111.7, 117.9, 123.1, 123.9, 125.4, 126.8, 130.2, 134.4, 136.7, 146.1, 168.1

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 290 (M^+ , 48), 234 (12), 155 (14), 135 (100), 108 (15), 91 (75), 65 (18).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₄N₂O₃SM⁺:290.0725

Βρέθηκε

M⁺:290.0725

13.5 Σύνθεση του {1-μεθοξύ-2-[1-τολουόλο-4-σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο]βινυλο}φωσφονικού διαιθυλεστέρα (223)

Διάλυμα πρόσφατα αποσταγμένης διυσοπροπυλαμίνης (0.58 g, 5.7 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) ψύχεται στους -78°C. Σε αυτό προστίθεται γρήγορα 3.7 mL διαλύματος 1.5M *n*-βουτυλολιθίου σε εξάνιο. Ο μεθοξυμεθυλοφωσφονικός διαιθυλεστέρας **206ζ** (1.01 g, 5.5 mmol) προστίθεται με τη βοήθεια σύριγγας σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών. Διάλυμα του πυρρολίου **33** (1.28 g, 5.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην σε διάστημα 30 λεπτών. Μετά το τέλος της προσθήκης το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια βράζεται για 4 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου (50 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται περαιτέρω με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με νερό και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Μετά την απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό, το υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:1 έως 1:0) οπότε απομονώνεται ο εστέρας **223** (0.31 g, 22%).

Σ.Τ.: 100-102°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:1), κίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1640 (συζυγ. δ.δ.), 1340 (SO₂) 1150 (SO₂)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (m, 6H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.08 (m, 4H, 2 CH₂), 6.53 (br. s, 1H, H-4), 6.58 (d, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-α), 7.10 (br. s, 1H, H-5), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 7.46 (br. s, 1H, H-2), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-2', H-6').

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ 16.2, 20.8, 58.9, 62.3, 109.9, 114.6, 120.1, 120.8, 121.4, 126.9, 130.0, 135.2, 142.9, 145.2.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 413 (M^+ , 100) 306 (10), 278 (19), 258 (21), 248 (34), 202 (57), 155 (31), 138 (19), 106 (21), 91 (61), 65 (32)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{PS}$ M^+ :413.0990

Βρέθηκε M^+ :413.0983.

13.6 Αποτοσυλίωση των πυρρολ-3-υλο προπενίων. Γενική μέθοδος.

Διάλυμα του **207α** ή **207β** ή **207γ** ή **207δ** ή **207ε** (3 mmol) και ανθρακικού καλίου (15 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (30 mL), αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε παγόνερο, το pH ρυθμίζεται με αραιό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος σε τιμή 5-6 και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 50 mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα συλλέγονται, πλένονται με νερό, κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Μετά από διήθηση και απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό, λαμβάνεται το **125** ή **140** ή **225** ή **126** ή **226** σε καθαρή μορφή (>90%)

(*E*)-3-(1*H*-πυρρολ-3-υλο)προπ-2-ενονιτρίλιο (**225**)

Σ.Τ.: 106-108°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2), καφέ κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm^{-1}): 3380 (NH), 2250 (CN).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 5.49 (d, 1H, J = 16.3 Hz, H- α), 6.41 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz, H-4), 6.82 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H-2), 7.02 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz, H-5), 7.34 (d, 1H, J = 16.3 Hz, H- β), 8.77 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 90.0, 105.6, 119.6, 120.3, 120.4, 121.4, 144.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 118 (M^+ , 100), 91 (19), 67 (19), 50 (4)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2$ M^+ :118.0531

(E)-3-(1H-πυρρολ-3-υλο)-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (226)

Σ.Τ.: 171-173°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:1), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3400 (NH), 1670 (CO)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.97 (s, 3H, CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃), 6.36 (br. s, 1H, πυρρολίου), 6.47 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-α), 6.69 (br. s, 1H, πυρρολίου), 6.89 (br. s, 1H, πυρρολίου), 7.55 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, H-β), 9.19 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 35.91, 37.38, 105.80, 112.10, 119.91, 121.08, 121.41, 136.96, 168.02.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 164 (M⁺, 28) 121 (28), 120 (100), 92 (50), 65 (25), 39 (13)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₉H₁₂N₂O

M⁺:164.0950

Βρέθηκε

M⁺:164.0946

13.7 Φορμυλίωση του (E)-3-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου (207ε)

Μίγμα του **207ε** (0.50 g, 1.57 mmol) και τριχλωριούχου αργιλίου (0.49 g, 3.71 mmol) σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο (10 mL) ψύχεται στους -40°C. Σε αυτό προστίθεται στάγδην ο διχλωρομεθυλαιθυλαιθέρας (0.25 g, 2.20 mmol). Η θερμοκρασία του μίγματος αφήνεται να ανέβει στους -10°C, το μίγμα αναδεύεται για μια ώρα σε αυτή τη θερμοκρασία και στη συνέχεια αποχύνεται σε παγόνερο. Στη συνέχεια διαχωρίζεται η οργανική από την υδατική φάση και η τελευταία εκχυλίζεται περαιτέρω με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου 10% κατ' όγκο, νερό, κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό μαγνήσιο. Μετά την απομάκρυνση των διαλυτών, το στερεό

υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλυσης διχλωρομεθάνιο / ακετόνη (90:1 έως 50:50) οπότε απομονώνεται ως πρώτο κλάσμα το **227** (0.06 g, 11%), ενώ ως δεύτερο κλάσμα λαμβάνεται το **228** (0,29 g, 53%).

(*E*)-3-{5-φορμυλο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1*H*-πυρρολ-3-υλο)-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (227**)**

Σ.Τ.: 153-154°C (αποσυντίθεται), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1690, 1670 (CHO, CO), 1340 (SO₂) 1150 (SO₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.41 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 3.05 (d, 6H, 2CH₃, αμιδίου), 6.70 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H- α), 7.29 (br. s, 1H, πυρρολίου), 7.32 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 7.46 (d, 1H, J = 15.4 Hz, H- β), 7.69 (br. s, 1H, πυρρολίου), 7.78 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 10.00 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.8, 36.1, 37.8, 118.8, 122.8, 127.5, 128.6, 130.2, 132.3, 134.5, 134.9, 146.3, 166.1, 179.2.

MS (FAB από 3NBA): m/z (%) 347 (M⁺, 52) 307 (35), 289 (20), 154 (100), 136 (95), 120 (24), 107 (41), 89 (38), 77 (39), 65 (20).

(*E*)-3-{2-φορμυλο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1*H*-πυρρολ-4-υλο)-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (228**)**

Σ.Τ.: 155-157°C (αποσυντίθεται), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1680, 1660 (CHO, CO), 1330 (SO₂) 1120 (SO₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H, CH₃, τόσυλο), 3.07 (br. s, 6H, 2CH₃, αμιδίου), 6.58 (d, 1H, πυρρολίου), 6.84 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- α), 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-3', H-5'), 7.57 (br. d, 1H, πυρρολίου), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz, H-2', H-6'), 7.94 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- β), 10.20 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.7, 35.8, 37.5, 110.2, 123.6, 127.5, 128.8, 129.2, 130.3, 131.8, 134.8, 135.0, 146.2, 166.1, 179.4.

MS (FAB από 3NBA): m/z (%) 347 (10) 307 (25), 154 (100), 136 (89), 107 (54), 91 (38), 81 (36), 69 (54), 57 (73).

13.8 Αποτοσυλίωση του (E)-3-{5-αλδεϋδο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1H-πυρρολ-3-υλο}-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου (227) και του (E)-3-{2-φορμυλο-[1-(4-μεθυλοφαινυλοσουλφονυλο)]-1H-πυρρολ-3-υλο}-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου (228)

Μίγμα του **227** (0.06 g, 0.17 mmol) ή του **228** (0.22 g, 0.64 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.20 g, 1.45 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (15 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (30 mL) και εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 15 mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο, ακολουθεί απομάκρυνση των διαλυτών υπό κενό οπότε λαμβάνεται το **229** (0.027 g, 82%) ή το **230** (0.11 g, 88%).

3-[(5-φορμυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (229)

Σ.Τ.: 129-130°C (αποσυντίθεται), καφέ κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1680, 1670 (CHO, CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.12 (s, 3H, CH₃), 6.66 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 7.14 (s, 1H, πυρρολίου), 7.31 (s, 1H, πυρρολίου), 7.61 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 9.54 (s, 1H, CHO), 9.99 (br, s, 1H, NH)

MS (EI, 70 eV,): m/z (%) 192 (M⁺, 12), 148 (46), 120 (88), 92 (100), 65 (34)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₀H₁₂N₂O₂ M⁺:192.0899

Βρέθηκε

M⁺:192.0905

(E)-3-[(2-φορμυλο)-1H-πυρρολ-3-υλο]-N,N-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (230)

Σ.Τ.: 123-124°C (αποσυντίθεται), καφέ στερεό.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1690, 1670 (CHO, CO).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.03 (s, 3H, CH₃, αμιδίου), 3.09 (s, 3H, CH₃, αμιδίου), 6.48 (br. d, 1H, πυρρολίου), 6.77 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- α), 7.07 (br. s,

¹H, πυρρολίου), 7.90 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz, H- β), 9.80 (s, 1H, CHO), 9.81 (br, s, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 34.9, 36.7, 112.5, 124.7, 126.7, 129.2, 131.8, 135.0, 165.4, 181.6.

MS (EI, 70 eV,): m/z (%) 192 (M^+ , 25), 148 (65), 120 (100), 92 (40), 65 (41)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₀H₁₂N₂O₂

M^+ :192.0899

Βρέθηκε

M^+ :192.0889

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ****1-ΑΡΟΪΛΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ****14.1 Αντίδραση *N*-ακυλίωσης του πυρρολίου από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο.**

Σε διάλυμα του πυρρολίου (0.47 g, 7 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο προστίθεται σταδιακά στερεό κάλιο (0.27 g, 7 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού έως ότου η ποσότητα του καλίου να διαλυθεί πλήρως (περίπου 4 ώρες). Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται στους 0°C και ακολουθεί προσθήκη στάγδην διαλύματος του χλωριδίου **234** (1.30 g, 7 mmol) στην ίδια θερμοκρασία. Το νέο μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 6 ώρες. Το λευκό στερεό που παράγεται (χλωριούχο κάλιο) απομακρύνεται με διήθηση, το διήθημα συμπυκνώνεται, επαναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και εκχυλίζεται με νερό. Τα οργανικά εκχυλίσματα συλλέγονται, ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό λαμβάνεται ελαιώδες προϊόν, το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:6). Απομονώνονται τελικά δύο κλάσματα, η (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-1-υλο)μεθανόνη **236** (0.64 g, 42%) και το **237** (0.12 g, 8%, φασματοσκοπικά δεδομένα όμοια με βιβλιογραφία, Κυμπάρης, Διδακτορική Διατριβή).

Σ.Τ.: 118-120°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1665 (CO), 1500 (ασυμ NO₂), 1345 (συμ. NO₂).

^1H NMR (90 MHz, CDCl_3): δ 6.34 (br. s, 2H, H-3, H-4), 7.09 (br. s, 2H, H-2, H-5), 7.61 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz, H-6'), 7.74 (td, 1H, $J = 8.2, 1.5$ Hz, H-4'), 7.82 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz, H-5'), 8.30 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.2$ Hz, H-3').

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$

M^+ :216.0535

Βρέθηκε

M^+ :216.0531

14.2 Αντίδραση *N*-ακυλίωσης του 3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **14** από 2-νιτρο-βενζοϋλοχλωρίδιο.

Μέθοδος Α: Σε μίγμα *t*-βουτοξειδίου του καλίου (0.14 g, 1.3 mmol) και αιθέρα 18-στέμμα-6 (0.02 g, 0.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), προστίθεται στάγδην, διάλυμα του πυρρολίου **14** (0.1 g, 1.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και στη συνέχεια ψύχεται στους 0°C . Στο ψυχρό μίγμα προστίθεται στάγδην το 2-νιτροβενζοϋλο χλωρίδιο **234** (0.20 g, 1.1 mmole) διαλυμένο σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια νύχτα. Στη συνέχεια συμπυκνώνεται, επαναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και εκχυλίζεται με νερό. Τα οργανικά εκχυλίσματα συλλέγονται, ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό λαμβάνεται το 1-(2-νιτροβενζοϋλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **238**, το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:4) (0.11 g, 45%).

Σ.Τ.: $127-128^\circ\text{C}$ (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm^{-1}): 1710 (CHO), 1670 (CO), 1510, 1340 (NO_2)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): δ 6.77 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.4$ Hz, H-4), 7.07 (br. s, 1H, πυρρολίου), 7.24 (br. s, 1H, πυρρολίου), 7.56 (dd, 1H, $J = 7.4, 1.6$ Hz, H-6'), 7.83

(dt, 1H, $J = 8.2, 1.6$ Hz, H-4'), 7.89 (dt, 1H, $J = 7.4, 1.4$ Hz, H-5'), 8.29 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.4$ Hz, H-3'), 9.85 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (90.5 MHz, CDCl_3): δ 111.34, 117.49, 121.91, 125.16, 127.25, 128.94, 132.16, 134.71, 165.92, 185.56.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 244 (M^+ , 41), 150 (34), 95 (100), 76 (39), 51 (33).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$

M^+ :244.0484

Βρέθηκε

M^+ :244.0487

Μέθοδος Β: Μίγμα του τετραϋδροφουρανίου **12** (0.30 g, 1.9 mmol) και του 2-νιτροβενζαμιδίου **239** (0.31 g, 1.9 mmol) σε παγόμορφο οξικό οξύ (5 mL) θερμαίνεται μέχρι βρασμού για 6 ώρες. Στη συνέχεια απομακρύνεται το οξικό οξύ (συναπόσταξη με τολουόλιο) και το ελαιώδες υπόλειμμα διαλύεται σε διαιθυλαιθέρα και αποχρωματίζεται με ζωικό άνθρακα. Μετά την εξάτμιση του διαλύτη, το στερεό προϊόν καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / πετρελαϊκό αιθέρα (1:2) οπότε λαμβάνεται το **238** (0.08 g, 18%).

Μέθοδος Γ: Σε αναδευόμενο μίγμα του αμιδίου **239** (0.28 g, 1.7 mmol) και πεντοξειδίου του φωσφόρου (0.24 g, 1.7 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (10 mL), προστίθεται στάγδην σε θερμοκρασία δωματίου, το τετραϋδροφουράνιο **12** (0.30 g, 1.9 mmol). Το μίγμα θερμαίνεται στους 110°C για 20 λεπτά. Η αντίδραση διακόπτεται με προσθήκη υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του καλίου 2N (10 mL). Μετά την εξάτμιση των διαλυτών, το στερεό προϊόν επαναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και την εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, το προϊόν καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / πετρελαϊκό αιθέρα (1:2) οπότε λαμβάνεται το **238** (0.11 g, 26%).

14.3 Αντίδραση *N*-ακυλίωσης του 2-νιτρο-3-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **240** από 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο.

Σε μίγμα *t*-βουτοξειδίου του καλίου (0.48 g, 4.3 mmol) και αιθέρα 18-στέμμα-6 (0.09 g, 0.4 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL), προστίθεται στάγδην, διάλυμα της νίτρο αλδεΐδης **240** (0.5 g, 3.6 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά και στη συνέχεια ψύχεται στους 0°C. Στο ψυχρό μίγμα προστίθεται στάγδην το 2-νιτροβενζοΐλο χλωρίδιο **234** (0.66 g, 3.6 mmol) διαλυμένο σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για 1 ώρα. Στη συνέχεια το μίγμα συμπυκνώνεται, επαναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και εκχυλίζεται με νερό. Τα οργανικά εκχυλίσματα συλλέγονται, ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό σε περιστροφικό εξατμιστή, λαμβάνεται ελαιώδες υπόλειμμα το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:4 έως 1:2) και λαμβάνεται το 1-(2-νιτροβενζοΐλο)-2-νιτρο-4-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **243** (0.40 g, 39%).

Σ.Τ.: 153-154.5°C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπανόλη), καφεκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1675, 1635 (CHO, CO), 1510, 1340 (NO₂).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 1H, J = 1.7 Hz, πυρρολίου), 7.64 (d, 1H, J = 1.7 Hz, πυρρολίου), 7.66-7.73 (m, 2H, βενζολίου), 7.83-7.87 (m, 2H, βενζολίου), 9.87 (s, 1H, CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 289 (M⁺, 4), 150 (100), 140 (37), 93 (18), 51 (27).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₂H₇N₃O₆

M⁺:289.0335

Βρέθηκε

M⁺:289.0340

14.4 Αντίδραση *N*-ακυλίωσης υποκατεστημένων πυρρολίων από 2-νιτροβενζοϋλο χλωρίδιο και 2-μεθυλοβενζοϋλο χλωρίδιο

Σε μίγμα του υποκατεστημένου πυρρολίου (8.0 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.60 g, 5.9 mmol) και διμεθυλαμινοπυριδίνης (0.07 g, 0.59 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην, σε θερμοκρασία δωματίου, το αντίστοιχο βενζοϋλο χλωρίδιο (5.9 mmol). Το μίγμα που προκύπτει αναδεύεται για μια νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου. Την επομένη, το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται, το ελαιώδες υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο και πλένεται διαδοχικά με διαλύματα όξινου θειικού καλίου, όξινου ανθρακικού νατρίου και νερό. Ακολουθεί ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων με άνυδρο θειικό νάτριο και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό, οπότε λαμβάνεται ελαιώδες υπόλειμμα, το οποίο κατεργάζεται με εξάνιο οπότε λαμβάνεται το **245** (0.56 g, 35%), καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:4) και απομονώνεται το **248** (0.79 g, 59%), αποτελεί το **251** σε καθαρή μορφή (0.96 g, 76%), ή τέλος κατεργάζεται με πετρελαϊκό αιθέρα οπότε καθιζάνει το **252** (0.76 g, 56%).

1-(2-νιτροβενζοϋλο)-1*H*-πυρρολ-2,4-υλο δικαρβαλδεΰδη (**245**)

Σ.Τ.: 171-173°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1695, 1690, 1680 (2 CHO, CO), 1510, 1340 (NO₂)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (d, 1H, J = 0.8 Hz, πυρρολίου), 7.95-8.08 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 8.14 (d, 1H, J = 0.8 Hz, πυρρολίου), 8.45 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-3'), 9.76 (s, 1H, CHO), 10.28 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ 117.82, 125.47, 127.29, 128.47, 129.74, 133.09, 135.54, 135.70, 136.12, 145.55, 165.92, 182.32, 186.36.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 273 (M⁺, 0.1), 150 (100), 122 (9), 104 (10), 76 (18), 51 (14).

2-[(2-νιτρο-1*H*-πυρρολ-1-υλο)καρβονυλο]βενζαλδεϋδη (248)

Σ.Τ.: 122-123°C (αποσυντίθεται), ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:4), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1680, 1660 (CHO, CO), 1500, 1330 (NO₂)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.24 (t, 1H, J = 4.0 Hz, H-3), 6.57 (t, 1H, J = 2.1 Hz, H-5), 7.37 (dd, 1H, J = 4.1, 2.0 Hz, H-4), 7.61 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-6'), 7.74 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H-4'), 7.82 (, 1H, J = 7.4 Hz, H-5'), 8.04 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-3'), 8.29 (s, 1H, CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 244 (M⁺, 17), 198 (53), 190 (61), 148 (20), 134 (58), 120 (27), 105 (91), 77 (100), 70 (28).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₂H₈N₂O₄ M⁺:244.0484

Βρέθηκε

M⁺:244.0479

1-(2-μεθυλοβενζοϋλο)-3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο (251)

Το προϊόν είναι ελαιώδες, καφετί χρώματος

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1680, 1660 (CHO, CO)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 6.68 (dd, 1H, J = 3.4, 1.4 Hz, H-4), 7.18 (dd, 1H, J = 1.8, 1.4 Hz, H-2), 7.24-7.34 (m, 3H, H-3', H-5', H-6'), 7.42 (dt, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz, H-4'), 7.64 (dd, 1H, J = 3.4, 1.8 Hz, H-5), 9.78 (s, 1H, CHO)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 213 (M⁺, 95), 120 (91), 91 (99), 63 (98), 38 (95), 28 (100).

1-(2-μεθυλοβενζοϋλο)-2-νιτρο-1*H*-πυρρόλιο (252)

Σ.Τ.: 45.5-47°C υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1680 (CO), 1500, 1330 (NO₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.54 (s, 3H, CH₃), 6.27 (t, 1H, J = 3.7 Hz, H-4), 6.99 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-3'), 7.09-7.13 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.16 (dd, 1H, J = 3.8, 1.8 Hz, H-3), 7.26 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H-6'), 7.38 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-4').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 20.33, 110.28, 116.75, 125.95, 127.58, 128.66, 131.81, 132.01, 133.21 (2), 140.87, 166.57.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 230 (M^+ , 10), 120 (26), 119 (100), 91 (67), 65 (19).

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ M^+ :230.0691

Βρέθηκε

M^+ :230.0698

14.5 Καταλυτική υδρογόνωση της 2-[(2-νιτρο-1*H*-πυρρολ-1-υλο)καρβονυλο]βενζαλδεΐδης (248)

Διάλυμα της **248** (0.50 g, 2.19 mmol) σε 60 mL άνυδρης μεθανόλης παρουσία καταλύτη παλλαδίου 10% σε άνθρακα (0.05 g) υδρογονώνεται σε πίεση 3 ατμόσφαιρες για 6 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα διηθείται και συμπυκνώνεται οπότε λαμβάνεται η 3-μεθοξυ-2-βενζοφουραν-1(3*H*)-όνη **257** και το πυρρόλιο **53**.

3-μεθοξυ-2-βενζοφουραν-1(3*H*)-όνη (257)

Σ.Τ.: 47-48.5°C, υπόλευκο στερεό

IR (nujol, ν cm^{-1}): 2940 έως 2850 (CH_3), 1775 (CO)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (s, 3H, CH_3O), 6.24 (s, 1H, H-3), 7.50-7.55 (m, 2H, H-4, H-6), 7.64 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 7.81 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 55.8 (CH_3O), 102.2 (C-3), 122.4 (C-4), 124.5 (C-7), 126.2 (C-7*a*), 129.9 (C-6), 133.5 (C-5), 143.7 (C-3*a*), 167.7 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 164 (M^+ , 12), 149 (17), 133 (100), 105 (54), 91 (36), 77 (45).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ
1-ΑΡΟΪΛΟΜΕΘΥΛΕΝΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ15.1 Σύνθεση του (2*E*)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-
πυρρολ-3-υλο}-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου (268)

Σε μίγμα του πυρρολίου **230** (0.11 g, 0.57 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.14 g, 0.58 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (2 mL) προστίθεται το βρωμίδιο **267** (0.12 g, 0.84 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα και στη συνέχεια αποχύνεται σε νερό. Το καφέ στερεό που σχηματίζεται, συλλέγεται ύστερα από διήθηση του μίγματος, ξηραίνεται στον αέρα και αποτελεί το προϊόν **268** (0.12 g, 59%).

Σ.Τ.: 154-155°C (ανακρυστάλλωση από μεθανόλη) καφεκόκκινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 1690, 1665, 1640 (CHO, CO, CO αμιδίου), 1510 (NO₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.08 (s, 3H, CH₃), 3.15 (s, 3H, CH₃), 5.55 (s, 2H, CH₂), 6.54 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H-4), 6.79 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H- α), 6.99 (d, 1H, J = 2.4 Hz, H-5), 7.64 (t, 1H, J = 7.0 Hz, H-4'), 7.77 – 7.83 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.92 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H- β), 8.15 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-3'), 9.91 (s, 1H, CHO)

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 35.92, 37.27, 58.05, 107.68, 119.56, 124.21, 128.81, 131.03, 131.27, 132.29, 133.34, 134.82, 135.19, 136.57, 147.81, 166.49, 178.85, 193.78.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 355 (M⁺, 3.5), 326 (9), 284 (23), 283 (100), 120 (17).

15.2 Αναγωγή του (2*E*)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-νιτροφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμιδίου (268)

Μέθοδος Α: Διάλυμα του **268** (0.09 g, 0.25 mmol) σε θερμή αιθανόλη (5 mL) προστίθεται στο μίγμα ένυδρου θεικού σιδήρου (0.70 g, 2.52 mmol) σε νερό (4 mL) και αμμωνία 20% (0.25 mL). Το προκύπτον μίγμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για 1 ώρα. Κατά τη διάρκεια της θέρμανσης προστίθεται στάγδην στο μίγμα της αντίδρασης διάλυμα αμμωνίας 25% (0.8 mL). Στη συνέχεια ακολουθεί διήθηση του μίγματος. Το στερεό υπόλειμμα πλένεται με θερμή αιθανόλη και στη συνέχεια απορρίπτεται. Το διήθημα συμπυκνώνεται μερικώς και στη συνέχεια εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (4 x 20 mL). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης με άνυδρο θεικό νάτριο, απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το καφέ στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 9:1 οπότε λαμβάνεται το προϊόν **275** (0.04 g, 49%).

(2*E*)-3-{2-φορμυλο-1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}-*N,N*-διμεθυλοπροπ-2-εναμίδιο (275)

Σ.Τ.: 148-150°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2) καφεκόκκινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3480, 3380 (NH₂), 1680, 1670, 1650 (CO, κετόνης, CO, εστέρα, CO, αμιδίου).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.00 (s, 3H, CH₃), 3.10 (s, 3H, CH₃), 5.72 (s, 2H, CH₂), 6.12 (br s, 2H, NH₂), 6.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H-4), 6.58-6.65 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.75 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H- α), 6.80 (d, 1H, J = 2.7 Hz, H-5), 7.25 (dd, 1H, J = 8.2, 1.2 Hz, H-4'), 7.65 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz, H-6'), 7.90 (d, 1H, J = 15.1 Hz, H- β), 9.87 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 35.94, 37.40, 55.36, 107.28, 115.52, 116.11, 117.54, 119.13, 128.85, 129.78, 131.76, 132.32, 132.93, 135.18, 150.73, 166.49, 178.71, 193.62.

MS (FAB από 3NBA): m/z (%) 391 (67), 167 (40), 154 (75), 149 (100), 136 (81), 113 (45), 91 (34), 73 (71), 57 (80).

Μέθοδος Β: Διάλυμα της **268** (0.1 g, 0.28 mmol) σε 40 mL άνυδρη μεθανόλη, παρουσία καταλύτη παλλαδίου 5% σε άνθρακα (0.02 g), υδρογονώνεται σε πίεση 3 ατμόσφαιρες για 20 ώρες. Στη συνέχεια το μίγμα διηθείται και συμπυκνώνεται οπότε λαμβάνεται ελαιώδες υπόλειμμα το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:4 έως 1:1 και λαμβάνεται το **275** (0.032 g, 35%).

Μέθοδος Γ: Στο διάλυμα της **268** (0.25 g, 0.7 mmol) σε 10 mL άνυδρο διχλωρομεθάνιο φέρεται σκόνη ψευδαργύρου (0.1 g, 1.4 mmol) και στο μίγμα που προκύπτει προστίθεται 0.1 mL οξικό οξύ. Ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 8 ώρες. Μετά την απομάκρυνση του ψευδαργύρου και την εξάτμιση των διαλυτών παραμένει καστανό ελαιόμορφο προϊόν το οποίο μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης απομονώνεται το **275** (0.08 g, 37%).

15.3 Αλκυλίωση του 2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **4** και της 1*H*-πυρρολ-2,4-υλο δικαρβαλδεΰδης **244** από το 2-αμινοφαινακυλοβρωμίδιο **277**.

Σε μίγμα του πυρρολίου **4** (0.20 g, 2.1 mmol) ή της δικαρβαλδεΰδης **244** (0.26 g, 2.1 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.41 g, 3 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) προστίθεται το βρωμίδιο **277** (0.45 g, 2.1 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες και στη συνέχεια αποχύνεται σε νερό. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 35 mL), ξήρανση των οργανικών φάσεων με άνυδρο θειικό νάτριο, απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το ελαιώδες υπόλειμμα κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα οπότε καθιζάνει το προϊόν **278** (0.33 g, 62%) ή το **279** (0.32 g, 54%).

1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-2-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο (278)

Σ.Τ.: 159-160°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο) υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3475, 3375 (NH₂), 1660, 1640 (CO, CHO).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (s, 2H, CH₂), 6.19 (br. s, 2H, NH₂), 6.37 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz, H-4), 6.65 – 6.73 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.93 (dd, J = 2.6, 1.6, 1H, H-5), 7.04 (dd, 1H, J = 4.0, 1.6 Hz, H-3), 7.31 (ddd, 1H, J = 8.3, 7.3, 1.2 Hz, H-4'), 7.75 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-6'), 9.54 (d, 1H, J = 0.9 Hz, CHO).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃): δ 54.74, 110.16, 115.64, 116.06, 117.48, 124.61, 129.83, 131.86, 132.65, 135.04, 150.69, 179.77, 194.03.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 228 (M⁺, 86), 133 (83), 120 (100), 92 (86) 65 (70).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₃H₁₂N₂O₂ M⁺:228.0899

Βρέθηκε

M⁺:228.0898

1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-2,4-υλο δικαρβαλδεΰδη (279)

Σ.Τ.: 162-163°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:2)

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3475, 3375 (NH₂), 1720, 1700, 1680 (2 CHO, CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (s, 2H, CH₂), 6.19 (br. s, 2H, NH₂), 6.64 – 6.70 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.32-7.36 (m, 1H, H-4'), 7.39 (br. s, 1H, H-3), 7.53 (br. s, 1H, H-5), 7.71 (d, 1H, J = 8.2 Hz, H-6'), 9.63 (s, 1H, CHO), 9.88 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 56.13, 109.32, 114.28, 118.39, 119.84, 126.45, 129.97, 133.06, 133.77, 135.28, 149.32, 173.94, 175.23, 191.56.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 256 (M⁺, 12), 133 (100), 122 (64), 93 (56) 64 (32).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₂N₂O₂ M⁺:256.0848

Βρέθηκε

M⁺:256.0844

15.4 Αλκυλίωση του 4-βρωμο-2-φορμυλο-1*H*-πυρρολίου **283 και του 4-[(1*E*)-3-(διμεθυλαμινο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **296** από 2-αμινοφαινακυλοβρωμίδιο **277**.**

Σε μίγμα του πυρρολίου **283** (0.50 g, 2.9 mmol) ή του πυρρολίου **296** (0.65 g, 2.9 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.79 g, 5.7 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (15 mL) προστίθεται το βρωμίδιο **277** (0.62 g, 2.9 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80°C για 18 ώρες και στη συνέχεια αποχύνεται σε νερό. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 35 mL), ξήρανση των οργανικών φάσεων με άνυδρο θειικό νάτριο, απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το σκουρόχρωμο ελαιώδες υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο 1:4 οπότε απομονώνεται η καρβαλδεΐδη **284** (0.42 g, 48%) ή οξικό αιθυλεστέρα:εξάνιο 9:1 οπότε απομονώνεται ο εστέρας **297** (0.56 g, 54%).

1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-4-βρωμο-2-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο (284**)**

Σ.Τ.: 179-180°C (ανακρυστάλλωση από προπανόλη-1)

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3480, 3380 (NH₂), 1720, 1695, (CHO, CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.76 (s, 2H, CH₂), 6.19 (br. s, 2H, NH₂), 6.68 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.1 Hz, H-3'), 6.70 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, H-5'), 6.91 (dd, 1H, *J* = 1.8, 1.1 Hz, H-5), 7.01 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz, H-3), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 7.1, 1.2 Hz, H-4'), 7.69 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.2 Hz, H-6'), 9.47 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CHO).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 54.82 (CH₂), 97.46 (C-4), 115.52 (C-1'), 116.20 (C-5'), 117.62 (C-3'), 125.22 (C-3), 129.76 (C-6'), 131.88 (C-5), 132.08 (C-2), 135.28 (C-4'), 150.82 (C-2'), 179.29 (CHO), 193.14 (CO).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 306 (M⁺, 11), 133 (29), 120 (100), 92 (22), 65 (14)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₃H₁₁BrN₂O₂

M⁺:306.0004

Βρέθηκε

M⁺:306.0009

1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-4-[(1*E*)-3-(διμεθυλαμινο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (297)

Σ.Τ.: 207.5-209°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο 1:1)

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3410, 3310 (NH₂), 1730, 1690, 1650 (CO, κετόνης, CO, εστέρα, CO, αμιδίου).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.96 (s, 3H, CH₃ αμιδίου), 3.18 (s, 3H, CH₃ αμιδίου), 3.72 (s, 3H, CH₃ εστέρα), 5.86 (s, 2H, CH₂), 6.66 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.2, 1.0 Hz, H-5'), 6.85 (dd, 1H, J = 8.4, 1.0 Hz, H-3'), 6.98 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- α), 7.20 (br. s, 2H, NH₂), 7.36 (ddd, 1H, J = 8.4, 8.2, 1.3 Hz, H-4'), 7.40 (d, 1H, J = 15.2 Hz, H- β), 7.43 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-5), 7.52 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-3), 7.90 (dd, 1H, J = 8.2, 1.3 Hz, H-6').

¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆): δ 35.61 (CH₃, αμιδίου), 37.10 (CH₃, αμιδίου), 51.43 (CH₃, εστέρα), 55.72 (CH₂), 114.65 (C-4), 114.88 (C-5'), 115.15 (C- α), 115.72 (C-5), 117.42 (C-3'), 120.23 (C-2), 123.35 (C-1'), 130.61 (C-6'), 132.68 (C-3), 134.56 (C- β), 135.03 (C-4'), 151.62 (C-2'), 161.00 (CO, εστέρα), 166.39 (CO, αμιδίου), 194.54 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 355 (M⁺, 13), 310 (29), 223 (32), 120 (100), 92 (17)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₉H₂₁N₃O₄ M⁺:355.1532

Βρέθηκε

M⁺:355.1536

15.5 Σύνθεση του 4-[(1*E*)-3-(διμεθυλαμινο)-3-οξοπροπ-1-ενυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (296)

Αιώρημα υδριδίου του νατρίου 95% (0.07 g, 3.3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) ψύχεται στους -40°C. Διάλυμα του (διμεθυλοκαρβαμοϋλομεθυλο) φωσφονικού διαιθυλεστέρα **206ε** (0.85g, 3.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην στο ισχυρά αναδευόμενο αιώρημα, στην ίδια θερμοκρασία. Η ανάδευση συνεχίζεται μέχρι η θερμοκρασία του μίγματος να φθάσει τους 0°C. Στη συνέχεια το μίγμα

ξαναψύχεται στους -40°C και διάλυμα του φορμυλο εστέρα **142** (0.46 g, 3.0 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) προστίθεται στάγδην στο ψυχρό μίγμα. Η ανάδευση συνεχίζεται για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση εξουδετερώνεται με προσθήκη κορεσμένου διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου (30 mL). Η οργανική φάση διαχωρίζεται και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Όλα τα οργανικά εκχυλίσματα συνενώνονται, πλένονται με νερό και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Οι οργανικοί διαλύτες εξατμίζονται υπό κενό και το στερεό που προκύπτει καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας χρησιμοποιώντας διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα / εξάνιο (1:2 έως 0:1) οπότε απομονώνεται ο εστέρας **296** (0.28 g, 42%).

Σ.Τ.: $175-176^{\circ}\text{C}$

IR (nujol, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3420 (br, NH, πυρρολίου), 1675, 1660 (CO, εστέρα, αμιδίου).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.90 (s, 3H, CH_3 , αμιδίου), 3.12 (s, 3H, CH_3 , αμιδίου), 3.79 (s, 3H, CH_3 , εστέρα), 6.91 (d, 1H, $J = 15.2\text{ Hz}$, H- α), 7.26 (d, 1H, $J = 1.3\text{ Hz}$, H-3), 7.38 (d, 1H, $J = 15.2\text{ Hz}$, H- β), 7.43 (d, 1H, $J = 1.3\text{ Hz}$, H-5)

^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6): δ 35.57 (CH_3 , αμιδίου), 37.07 (CH_3 , αμιδίου), 51.58 (CH_3 , εστέρα), 113.66 (C-3), 114.84 (C- α), 122.29 (C-4), 123.44 (C-2), 126.48 (C-5), 135.17 (C- β), 161.04 (CO, εστέρα), 166.48 (CO, αμιδίου).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 222 (M^+ , 52), 178 (65), 146 (100), 118 (17), 90 (10), 63 (13)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ M^+ :222.1004

Βρέθηκε

M^+ :222.1002

15.6 Αναγωγή του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-4-βρωμο-2-φορμυλο-1H-πυρρολίου (284)

Το μίγμα της βρωμο αλδεϋδης **284** (0.051 g, 0.16 mmol) με νάτριο βοροϋδρίδιο (0.012 g, 0.33 mmol) σε άνυδρο αιθέρα (10 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Ακολουθεί εξάτμιση του αιθέρα, προσθήκη

νερού (15 mL) και οξίνιση με οξικό οξύ μέχρι το pH του διαλύματος να γίνει 5. Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 5 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του μέσου ξήρανσης και του διαλύτη μένει η **291** (0.035 g, 68%).

(±)1-(2-αμινοφαινυλο)-2-[4-βρωμο-2-(υδροξυμεθυλο)-1*H*-πυρρολ-1-υλο]αιθανόλη (291)

Σ.Τ.: ελαιώδες

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3640 (br., OH), 3440, 3340 (NH₂)

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3.99 (s, 1H, CH), 4.00 (s, 1H, CH), 4.37 (br. s, 2H, CH₂), 5.11 (2H, CH₂) 5.20 (1H, CH), 5.57 (br. s, 1H, H-5), 5.99 (br. s, 1H, H-3), 6.55 (t, 1H, H-5'), 6.65 (d, 1H, H-3'), 6.97 t, 1H, H-4'), 7.14 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H-6').

¹³C NMR (63 MHz, DMSO-d₆): δ 49.78, 52.88, 68.24, 90.70, 107.86, 113.63, 114.48, 120.60, 123.96, 125.08, 126.26, 132.35, 143.74.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 310 (M⁺, 19), 292 (18), 189 (32), 171 (46), 122 (100)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₃H₁₅BrN₂O₂ M⁺:310.0317

Βρέθηκε

M⁺:310.0312

15.7 Σύνθεση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (295)

Σε μίγμα του εστέρα **294** (1.05 g, 8.4 mmol) και ανθρακικού καλίου (2.49 g, 18 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL) προστίθεται το βρωμίδιο **277** (1.81 g, 8.4 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες και στη συνέχεια το σκούρο διάλυμα αποχύνεται σε νερό. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 35 mL), ξήρανση των οργανικών φάσεων με άνυδρο θειικό νάτριο, απομάκρυνση του ξηραντικού μέσου με διήθηση

και εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Το σκουρόχρωμο στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο 1:1 οπότε απομονώνεται ο εστέρας **295** (1.45 g, 67%).

Σ.Τ.: 157-158.5°C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπανόλη) υποκίτρινοι βελονοειδείς κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3485, 3380 (NH₂), 1690, 1670 (CO, κετόνη, εστέρα).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H, CH₃ εστέρα), 5.69 (s, 2H, CH₂), 6.12 (br. s, 2H, NH₂), 6.19 (dd, 1H, J = 4.0, 2.6 Hz, H-4), 6.58-6.64 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.75 (dd, 1H, J = 2.5, 1.9 Hz, H-5), 6.98 (dd, 1H, J = 4.0, 1.9 Hz, H-3), 7.22 (ddd, 1H, J = 8.4, 7.1, 1.3 Hz, H-4'), 7.68 (dd, 1H, J = 8.1, 1.3 Hz, H-6').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 51.52 (CH₃), 55.52 (CH₂), 109.06 (C-4) 116.06 (C-2), 116.46 (C-5'), 117.94 (C-3'), 118.56 (C-3), 122.86 (C-1'), 130.17 (C-6'), 130.39 (C-5), 135.38 (C-4'), 151.09 (C-2'), 162.16 (CO εστέρα), 194.96 (CO κετόνης).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 258 (M⁺, 25), 133 (23), 120 (100), 92 (13)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₄N₂O₃ M⁺:258.1004

Βρέθηκε

M⁺:258.1008

15.8 Αναγωγή του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-οξοαιθυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα (**295**)

Το μίγμα του αμινο εστέρα **295** (0.8 g, 3 mmol) με νάτριο βοροϋδρίδιο (0.23 g, 6 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (40 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη, προσθήκη νερού (15 mL) και οξίνιση με οξικό οξύ μέχρι το pH του διαλύματος να γίνει 5. Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 5 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνση του μέσου ξήρανσης και του διαλύτη

παραμένει καφέ ελαιώδες προϊόν το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα:εξάνιο 1:1 οπότε και λαμβάνεται ο εστέρας **298** (0.41 g, 53%).

Όταν η αντίδραση επαναληφθεί σε διαλύτη αιθανόλη τότε το προϊόν που λαμβάνεται είναι η ένωση **299** (0.32 g, 39%).

(±)1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-υδροξυαιθυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικός μεθυλεστέρας (298)

Σ.Τ.: 123.5-125°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα : εξάνιο 1:1) ανοιχτόχρωμοι καφέ κρύσταλλοι.

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3610 (OH), 3415, 3310 (NH₂), 1720 (CO, εστέρα).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.07 (br. s, 1H, OH), 3.69 (s, 3H, CH₃, εστέρα), 3.96 (dd, 1H, J = 13.9, 9.4 Hz, H- β), 4.29 (br. s, 2H, NH₂), 4.59 (dd, 1H, J = 13.9, 3.1 Hz, H- α), 4.90 (dd, 1H, J = 9.4, 3.1 Hz, CH), 6.00 (dd, 1H, J = 3.9, 2.6 Hz, H-4), 6.50 (dd, 1H, J = 7.9, 0.9 Hz, H-3'), 6.63 (ddd, 1H, J = 8.9, 7.6, 0.9 Hz, H-5'), 6.78 (dd, 1H, J = 4.3, 2.1 Hz, H-5), 6.90 (dd, 1H, J = 3.9, 1.8 Hz, H-3), 6.97 (ddd, 1H, J = 8.9, 7.9, 1.4 Hz, H-4'), 7.12 (dd, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz, H-6').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 51.78 (CH₃, εστέρα), 54.74 (CH₂), 71.58 (CH), 108.41 (C-4), 116.89 (C-3'), 118.84 (C-5'), 119.84 (C-3), 121.45 (C-2), 125.57 (C-1'), 127.24 (C-6'), 129.09 (C-4'), 131.56 (C-5), 144.26 (C-2'), 162.68 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 260 (M⁺, 24), 139 (29), 122 (100), 108 (17), 94 (13) 84 (26), 49 (23)

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₄H₁₆N₂O₃ M⁺:260.1161

Βρέθηκε

M⁺:260.1164

(±)1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-υδροξυαιθυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικός αιθυλεστέρας (299)

ελαιώδες

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3620 (OH), 3430, 3340 (NH₂), 1730 (CO, εστέρα).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 3H, CH_3 , εστέρα), 2.50 (br. s, 1H, OH), 4.15 (dd, 1H, $J = 13.9, 9.4$ Hz, H- β), 4.34 (q, 2H, CH_2 , εστέρα), 4.41 (br. s, 2H, NH_2), 4.79 (dd, 1H, $J = 13.9, 3.1$ Hz, H- α), 5.11 (dd, 1H, $J = 9.4, 3.1$ Hz, CH), 6.16 (dd, 1H, $J = 3.9, 2.7$ Hz, H-4), 6.67 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-3'), 6.78 (br. t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5'), 6.92 (br. d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-5), 7.01 (dd, 1H, $J = 3.9, 1.8$ Hz, H-3), 7.09 (br. d, 1H, $J = 7.6, 1.2$ Hz, H-4'), 7.28 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.2$ Hz, H-6').

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3): δ 14.39, 54.31, 60.12, 72.67, 107.96, 116.30, 118.42, 121.48, 126.36, 129.25, 130.77, 144.38, 161.91.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 274 (M^+ , 27), 153 (41), 148 (23), 122 (100), 117 (60), 108 (14), 81 (13)

HRMS: Υπολογίστηκε για $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ M^+ :274.1317

Βρέθηκε

M^+ :274.1314

15.9 Αντίδραση του 1-[2-(2-αμινοφαινυλο)-2-υδροξυαιθυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο καρβοξυλικού μεθυλεστέρα **298** με τριμεθυλο αργίλιο

Σε διάλυμα του εστέρα **298** (0.2 g, 0.77 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο προστίθενται με τη βοήθεια σύριγγας διάλυμα 2M σε τολουόλιο, τριμεθυλο αργιλίου (0.93 ml, 1.54 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες. Η αντίδραση εξουδετερώνεται προσεκτικά με νερό (20 ml) και ακολουθεί οξίνιση με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 1N μέχρι το pH του διαλύματος να γίνει 5. Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό μαγνήσιο και μετά την απομάκρυνση του μέσου ξήρανσης και του διαλύτη παραμένει καφέ στερεό το οποίο καθαρίζεται σε στήλη χρωματογραφίας με διαλύτη έκλουσης οξικό αιθυλεστέρα:εξάνιο 1:4 οπότε και λαμβάνεται η οξαζολόνη **300** (0.106 g, 61%).

3-(2-αμινοφαινυλο)-3,4-διυδρο-1H-πυρρολο[2,1-c][1,4]οξαζιν-1-όνη **300**

Σ.Τ.: 42-43°C

IR (nujol, ν cm⁻¹): 3415, 3310 (NH₂), 1715 (CO).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (br. s, 2H, NH₂), 4.31 (dd, 1H, J = 13.3, 3.4 Hz, H- α), 4.72 (dd, 1H, J = 13.3, 10.9 Hz, H- β), 5.73 (dd, 1H, J = 10.9, 3.4 Hz, H*), 6.39 (dd, 1H, J = 3.9, 2.6 Hz, H-4), 6.79 (dd, 1H, J = 7.9, 0.9 Hz, H-3'), 6.83 (ddd, 1H, J = 8.9, 7.6, 0.9 Hz, H-5'), 6.97 (dd, 1H, J = 2.6, 1.4 Hz, H-5), 7.16 (dd, 1H, J = 7.6, 1.4 Hz, H-6'), 7.20 (dd, 1H, J = 3.9, 1.4 Hz, H-3), 7.24 (ddd, 1H, J = 8.9, 7.9, 1.4 Hz, H-4').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 46.29 (CH₂), 78.79 (CH), 111.60 (C-4), 118.05 (C-3'), 118.26 (C-3), 119.25 (C-2), 119.33 (C-5'), 119.81 (C-1'), 125.58 (C-5), 128.07 (C-6'), 130.90 (C-4'), 146.03 (C-2'), 159.07 (CO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 228 (M⁺, 100), 183 (21), 137 (51), 117 (98), 91 (43) 43 (16).

HRMS: Υπολογίστηκε για C₁₃H₁₂N₂O₂

M⁺:228.0899

Βρέθηκε

M⁺:228.0896

Περίληψη – Συμπεράσματα

Ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για τη σύνθεση 1-αροϋλο- και 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων ως πιθανών πρόδρομων ενώσεων για τη σύνθεση νέων πυρρολοβενζοδιαζεπινών και πυρρολοβενζοδιαζοκινών αντίστοιχα.

Γενικά, η αντίδραση υποκατάστασης μεταξύ πυρρολικών παραγώγων με αροϋλο χλωρίδια παρουσία βάσης πλεονεκτεί στη σύνθεση των 1-αροϋλοπυρρολίων, σε σχέση με τη αντίδραση συμπύκνωσης βενζαμιδίων με τα αντίστοιχα παράγωγα του τετραϋδροφουρανίου. Αυτό ισχύει γιατί η σύνθεση των παραγώγων του τετραϋδροφουρανίου είναι δύσκολη και ασύμφορη, ενώ ακόμα και όταν αυτά είναι διαθέσιμα η αντίδραση της συμπύκνωσης υστερεί σε απόδοση τελικού προϊόντος. Η παραδοχή αυτή επαληθεύεται με τη σύνθεση του αμιδίου **238** τόσο από το 3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **14** και 2-νιτροβενζοϋλο χλωρίδιο παρουσία *t*-βουτοξειδίου του καλίου, όσο και από την αντίδραση συμπύκνωσης του τετραϋδροφουρανίου **12** με 2-νιτροβενζαμίδιο παρουσία πεντοξειδίου του φωσφόρου. Εντούτοις, οι ιδανικότερες συνθήκες για τη σύνθεση 1-αροϋλοπυρρολίων από την αντίδραση μεταξύ του πυρρολικού παραγώγου με το κατάλληλο αροϋλο αλογονίδιο είναι παρουσία τριαιθυλαμίνης και καταλυτικής ποσότητας *N,N*-διμεθυλαμινοπυριδίνης. Οι εξαιρετικά ήπιες συνθήκες που χρησιμοποιούνται επιτρέπουν ακόμα και τη σύνθεση *N*-ακυλο πυρρολίων με ομάδες ευαίσθητες σε βασικό περιβάλλον. Με τη μέθοδο αυτή συντέθηκαν τα 1-αροϋλοπυρρόλια **245**, **248**, **251** και **252**. Επίσης, επιβεβαιώνεται η μεγάλη δραστηριότητα του δεσμού ανάμεσα στο άζωτο του πυρρολίου και την καρβονυλική ομάδα, ο οποίος μοιάζει με αμιδικό δεσμό. Όλες οι προσπάθειες αναγωγής ή αναγωγικής κυκλοποίησης των ενώσεων **236**, **238**, **245**, **248**, **251** και **252** είχαν ως αποτέλεσμα το σπάσιμο του αμιδικού δεσμού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα οι ήπιες συνθήκες της καταλυτικής υδρογόνωσης του **248** που οδηγούν στη βενζοφουρανόνη **257**. Η προοπτική της κυκλοποίησης των ανωτέρω παραγώγων

προς νέες πυρρολοβενζοδιαζεπίνες ανάλογων δομικά με την ανθραμυκίνη κάνει τα συγκεκριμένα παράγωγα ιδιαίτερα σημαντικά.

Κατά ανάλογο τρόπο, οι ιδανικότερες συνθήκες για τη σύνθεση 1-αροϋλομεθυλενοπυρρολίων είναι η κατεργασία μίγματος κατάλληλου φαινακυλοβρωμιδίου και υποκατεστημένου πυρρολίου με ανθρακικό κάλιο σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο. Με τη μέθοδο αυτή συντέθηκαν τα παράγωγα **268**, **278**, **279**, **284**, **295** και **297**. Προσπάθειες ενδομοριακής κυκλοποίησης της **278** προς τη νέα πυρρολοβενζοδιαζοκίνη **286** απέτυχαν πιθανότατα διότι η ύπαρξη της καρβονυλικής ομάδας σε *ο*-θέση ως προς την αμινο ομάδα του βενζολικού δακτυλίου δίνει στο μόριο τέτοια διαμόρφωση που δεν επιτρέπει την αλληλεπίδραση μεταξύ της αμινο και της φορμυλο ομάδας του μορίου. Η κατεργασία της **284** με νάτριο βοροϋδρίδιο είχε σκοπό την αναγωγή της καρβονυλικής ομάδας σε υδροξυλική αυξάνοντας έτσι τους βαθμούς ελευθερίας του μορίου. Τελικά όμως εκτός της αναγωγής της καρβονυλικής ομάδας έλαβε χώρα και αναγωγή της φορμυλο ομάδας οπότε παράχθηκε η διόλη **291**. Η αντικατάσταση της φορμυλο ομάδας της **278** από μία εστερική ομάδα οδήγησε στον αμινο εστέρα **295** ο οποίος μετά από κατεργασία με νάτριο βοροϋδρίδιο οδήγησε στην αλκοόλη **298**. Προσπάθεια κυκλοποίησης της **298** με τριμεθυλο αργίλιο οδήγησε στην οξαζολόνη **300** αντί της επιθυμητής διαζοκίνης **301**.

Η αντίδραση Horner-Wadsworth-Emmons μεταξύ των φωσφονοεστέρων **206** με το 1-τοσυλο-3-φορμυλο-1*H*-πυρρόλιο **33** σε βασικό περιβάλλον, εφαρμόζεται για τη σύνθεση των νέων (πυρρολ-3-υλο)προπενίων **207** με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Μοναδικός περιορισμός στη χρήση των φωσφονοεστέρων **206** για να ευνοείται ο σχηματισμός αλκενίων, είναι αυτοί να φέρουν υποκαταστάτες σε *α*-θέση οι οποίοι σταθεροποιούν το σχηματιζόμενο καρβανιόν μέσω δομών συντονισμού. Μη αναμενόμενο αποτέλεσμα παρατηρείται στην περίπτωση του φωσφονοεστέρα **206ζ** ο οποίος αντιδρώντας με το πυρρόλιο **33** έδωσε τον εστέρα **223**.

Τέλος, αναπτύχθηκε μία ποιοτική μέθοδος ανάλυσης με σκοπό την αποτελεσματική εξέταση ενώσεων όσο αφορά την ικανότητά τους να

αλληλεπιδρούν με το DNA. Η μέθοδος βασίζεται σε χρήση υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης και ηλεκτροφόρησης πηκτής. Η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία για την ήδη γνωστή αλληλεπίδραση μεταξύ ανθραμυκίνης και DNA. Εφαρμογή της μεθόδου στα μη κυκλικά παράγωγα **238**, **245**, **251**, **252**, **268**, **275** και **278** δεν έδειξε καμία αλληλεπίδραση αυτών είτε με το εξαμερές είτε με το δωδεκαμερές.

SUMMARY

The object of the present thesis was to find the best conditions for the synthesis of 1-aroypyrroles and 1-aroylmethylenepyrroles as potential precursors to pyrrol-obenzodiazepines and pyrrolbenzodiazocines, respectively. Routes to *N*-substituted pyrroles generally involve deprotonation with sodium, potassium or *n*-butyllithium, of the 1-position of the pyrrole ring in a solution of tetrahydrofuran or under phase-transfer conditions with potassium *t*-butoxide or sodium hydroxide, followed by reaction of the alkali salt of pyrrole with a equivalent amount of a halide. Due to nonstoichiometric formation of the alkali salt of pyrrole and the reactivity of the 2-position, large quantities of unreacted, 2-substituted and disubstituted pyrroles are formed in addition to the desired *N*-substituted product thus reducing the yield and the hindering isolation. By an analogue method we have synthesized the 1-(2-nitrobenzoyl)pyrroles **236**, **238** and **243** in medium yields.

Condensation reactions between primary amines and 2,5-dimethoxytetrahydrofuran offer an alternative route to these types of compounds but success is dependent on the structure of the amine and the reactivity of the product. Condensation of 2-nitrobenzamide **239** and furan **12** either with acetic acid or in the presence of phosphorus pentoxide gave poor yields of pyrrole **238**. On the other hand, 1-aroypyrroles were prepared in relatively high yields by the reaction of an appropriate pyrrolic compound with a substituted benzoyl chloride in the presence of triethylamine and *N,N*-dimethylamino pyridine. Benzoyl pyrroles **245**, **248**, **251** and **252** were synthesized by this method.

It is known⁵⁷ that *N*-acylpyrroles can act as active acylating agents. That was confirmed in this thesis too, because several attempts to cyclise pyrroles **245**, **248** and **252** led to 2-nitropyrrole **53** as the main product which means that there were cleavage of the carbon-nitrogen bond. An unexpected result was the formation of benzofuranone **257** after the catalytic hydrogenation of nitro aldehyde **248**.

A simple and efficient method for the synthesis of 1-arylmethylene-pyrroles is reaction of the appropriate pyrrole derivative with a bromoethanone in the presence of potassium carbonate in *N,N*-dimethylformamide as solvent. By this method we have synthesized pyrroles **268**, **278**, **279**, **284**, **295** and **297** in medium to good yields. All reactions carried out in room temperature except these for the synthesis of **284** and **297** where needed heating at 80°C. Several attempts to cyclise **268** to pyrrolobenzodiazocine **276** failed and the amine **275** was isolated as the main product. Heat-treatment of **275** in 2-methoxyethanol or with *p*-toluenesulfonic acid in toluene gave no reaction. No reaction, also, observed during treatment of **278** with triphosgene or thiophosgene. Evenly heat-treatment of **284** in benzene under Dean-Stark conditions gave no reaction. As we can see there is not intramolecular interaction between the amino and the formyl group in the case of **275**, **278** and **284**. Reduction of **284** with sodium borohydride gave the diol **291**. The same reaction for **295** in methanol led to alcohol **298**. Treatment of **298** with trimethyl aluminum led to oxazolone **300**.

This thesis also studied the synthesis of 3-(1*H*-pyrrol-3-yl)-2-propenes from 1-tosylpyrrole-3-carbaldehyde **33** utilizing phosphonate-stabilizing carbanions known as Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction. Phosphonates **206** were used for the olefins synthesis. Everyone bears an α -substituent that can stabilize a carbanion (e.g. COO⁻, CO₂Me, CN, CONH₂, etc.). Typically phosphonates **206** are treated with a base to generate the carbanion and then the aldehyde **33** is added to form (*E*)-propenes **207**. When phosphonate **206ζ** is used the β -hydroxyester **223** was formed. Detosylation of propenes **207** gave the propenes **125**, **126**, **140**, **225** and **226** some of which come from physical resources.

Finally, we have developed a fast qualitative assay of DNA binding activity, which allows efficient scanning of a range of potent DNA binding compounds. Using a simple hplc analysis we are able to detect binding of anthramycin to DNA duplexes. The hplc analyses may be completed by gel electrophoresis to have additional evidence of binding. Using the binding of anthramycin to DNA as standard

we examined pyrroles **238**, **245**, **251**, **252**, **268**, **275** και **278** for interaction with DNA with no results.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Smith, K. M., 'The pyrrole pigments' in 'Rhod's Chemistry of Carbon Compounds', **1977**, Vol. IVB, και συμπληρωματικά, **1997**, chs. 12.
2. Battersby, A. R., 'Nature's pathways to the pigments of life', *Nat. Prod. Rep.*, **1987**, 4, 77.
3. Milgram, L. R., 'The colours of life. An introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds', Oxford University Press, **1997**.
4. 'Bitamin B₁₂', Eds. Zagalak, B. and Friedrich, W., Walter de Gruyter, Berlin and New York, **1973**.
5. Curran D., Grimshaw J., Perera S. D., *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, 20, 391.
6. Fischer, H. and Orth, H., 'Die Chemie des Pyrrols', vol I, Akademische Verlag, Leipzig, **1934**; Fischer, H. and Orth, H., 'Die Chemie des Pyrrols', vol II (i), Akademische Verlag, Leipzig, **1937**; Fischer, H. and Stern, H., 'Die Chemie des Pyrrols', vol II (ii), Akademische Verlag, Leipzig, **1937**.
7. Jones, R. A. and Bean, G. P., 'The chemistry of pyrroles', Academic, London, **1977**.
8. Elming N., Clauson-Kaas N., *Acta Chem. Scan.*, **1952**, 6, 867.
9. Silverstein R. M., Ryskiewicz E. E., Willard C., *Org. Synth.*, **IV**, 831.
10. Plieninger H., El Berins R., Hirsch R., *Synthesis*, **1973**, 422.
11. Hamdan A., Wasley J. W. F., *Synth. Comm.*, **1983**, 13 (9), 741.
12. Buehler, C.A. and Pearson, D.E., 'Survey of Organic Synthesis', Wiley-Interscience, New York, **1970**, p.653.
13. Carson J. R., Davis N. M., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 839.
14. Dallemagne P., Rault S., Fabis F., Dumoulin H., Robba M., *Synth. Comm.*, **1994**, 24 (13), 1855.
15. Anderson H. J., Loader C. E., *Synthesis*, **1985**, 353.
16. Khan M. K., Morgan K. J., Morrey D. P., *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2095.
17. Anderson H. J., Clase A., Loader C. E., *Synth. Comm.*, **1987**, 17 (4), 401
18. Bailey D. M., Johnson R. E., Albertson N. F., *Org. Synth.*, **1971**, 51, 100.
19. Barker P., Gendler P., Rapoport H., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4849.

20. Candy C. F., Jones R. A., Wright P. H., *J Chem. Soc., C*, **1970**, 2563.
21. Chadwick D. J., Hodgson S. T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 93.
22. Corey E. J., Cho H., Rucker C., Hua P. H., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3455.
23. Muchowski J. M., Solas D. R., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3455.
24. Muchowski J. M., Naef R., *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1168.
25. Bray B. L., Mathies P. H., Naef R., Solas D. R., Tidwell T. T., Artis D. R., Muchowski J. M., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6317.
26. Downie I. M., Earle J. M., Heaney H., Shuhaibar K. F., *Tetrahedron*, **1993**, 49, 4015.
27. Demopoulos V., *Org. Prep. Proced. Int. Briefs*, **1986**, 18, 278.
28. Demopoulos B. J., Anderson H. J., Loader C. E., Faber K., *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 2415.
29. Fuji M., Muratake H., Natsume M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1992**, 40, 2338.
30. Kakushima M., Hamel P., Frennet R., Rokach J., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3214.
31. Xiao D., Ketcha D. M., *Org. Prep. Proced. Int. Briefs*, **1995**, 27, 503.
32. Cativiela C., Garcia J. I., *Org. Prep. Proced. Int. Briefs*, **1986**, 18, 283.
33. Berthelot, Guette, Desbene, Basselier, Chaquin, Masure, *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 2061.
34. Gilow H. M., Burton D. E., *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2221.
35. Cordell G. A., *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3161.
36. Chen W., Cava M. P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6025.
37. Chen W., Stephenson E. K., Cava M. P., Jackson Y. A., *Org. Synth.*, **1992**, 70, 151.
38. Martina S., Enkelmann V., Wegner G., Schlüter A. D., *Synthesis*, **1991**, 613.
39. Anderson H. J., Lee S. F., *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 409.
40. Muratake H., Tonegawa, M., Natsume M., *Chem. Pharm Bull.*, **1996**, 44, 1631
41. Cooksey A. R., Morgan K. J., Morrey D. P., *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5101.
42. Morgan K. J., Morrey D. P., *Tetrahedron*, **1971**, 27, 245.
43. Doddi G., Mencarelli P., Razzini A., Stegel F., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2321.
44. Sonnet P. E., *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, 7, 399.

45. Yagil G., *Tetrahedron*, **1967**, 23, 2855.
46. Safanova E.N., Belikov V.M., Novikov S.S., *Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk.*, **1959**, 1130, Eng. p. 1094.
47. Hobbs C. F., McMillin C. K., Papadopoulos E. P., Vanderwerf C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 43.
48. Papadopoulos E. P., Haidar N. F., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 1721.
49. Rokach J., Hamel P., Kakushima M., Smith G. M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4901.
50. Guida W. C., Mathre D. J., *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3172.
51. Schloemer G. C., Greenhouse R., Muchowski J. M., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5230.
52. Nicolaou K. C., Claremon D. A., Papahatjis D. P., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4647.
53. N-C Wang, Anderson H. J., *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 4103.
54. Gross H., *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 2270.
55. Menger F. M., Donohue J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 432.
56. Chan T. H., Lee S. D., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1225.
57. Lee S. D., Brook M. A., Chan T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1569.
58. Fang Y., Leysen D., Ottenheijm H. C. J., *Synth. Comm.*, **1995**, 25, 1857.
59. Fieser L. F., Fieser M., "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, N. York, **1967**, pp. 892.
60. Fieser L. F., Fieser M., "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, N. York, **1969**, pp. 407.
61. D'Silva C., Iqbal R., *Synthesis*, **1996**, 457.
62. Artico M., Corelli F., Massa S., Stefanich G., *Synthesis*, **1983**, 931.
63. Clauson-Kaas N., Tyle Z., *Acta Chem. Scan.*, **1952**, 6, 867.
64. Campiani G., Nacci V., Bechelli S., Ciani S. M., Garofalo A., Fiorini I., Wikstrom H., De Boer P., Liao Yi, Tepper P. G., Cagnotto A., Mennini T., *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 3763.

65. Campiani G., Butini S., Gemma S., Nacci V., Fattorusso K., Catalanotti B., Ciorgi G., Cagnotto A., Goegan M., Mennini T., Minetti P., Di Cesare M. A., Mastroianni D., Scaffeta N., Galletti B., Stasi M. A., Castorina M., Pacifici L., Ghirardi O., Tinti O., Carminati P., *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 344.
66. Belanger P. C., Atkinson J. G., Rooney C. S., Britcher S. F., Remy D. C., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3234.
67. Gosney I., Rowley A. G., in "Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis", Cadogan J. I. G., Academic Press, London, **1979**, pp. 17-153.
68. Vedejs E., Snoble K. A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5778.
69. Vedejs E., Marth C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3905.
70. Vedejs E., Meier G. P., Snoble K. A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2823.
71. Maryanoff B. E., Reitz A. B., Mutter M. S., Inners R. R., Almond Jr. H. R., Whittle R. R., Olofson R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7684.
72. Neumann R. A., Berger S., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1085.
73. Horner L., Hoffmann H., Wippel A. G., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 61.
74. Horner L., Hoffmann H., Wippel A. G., Klahre G., *Chem. Ber.*, **1959**, 92, 2499.
75. Wadsworth W. S., Emmons W. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1733.
76. Maryanoff B. E., Reitz A. B., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863.
77. Bhattacharya A. K., Thyagarajan G., *Chem. Rev.*, **1981**, 81, 415.
78. Worms K. H., Schmidt-Dunker M., in Organic Phosphorus Compounds, Kosolapoff G. M., Maier L., Wiley, N. York, **1976**, 7, p. 27.
79. Keller-Schierlein W., Muller A., Hagmann L., Schneider U., Zahner H., *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 559.
80. Labouta I. M., Jacobsen P., Thorbek P., Krogsgaard-Larsen P., Hjeds H., *Acta Chem. Scan B*, **1982**, 36, 669.
81. Fukuyama T., Liu S., Linton S. D., Lin S-C., Nishino H., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2577.
82. Cornec O., Benoit J., Merour J.-Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8587.
83. Langlois N., Favre F., Rojas A., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4635.

84. Nishikawa Y., Shindo T., Ishii K., Nakamura H., Kon T., Uno H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37, 684.
85. Carter P., Fitzjohn S., Halazy S., Magnus P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2711.
86. α) Dervan P. B., *Science*, **1986**, 232, 464, β) Hurley L. H., Boyd F. L., *TIPS*, **1988**, 9, 402, γ) Hurley L. H., *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 2027, δ) Thurston D. E., Thompson A. S., *Chem. Br.*, **1990**, 26, 767)
87. α) Leimgruber W., Stefanovic V., Schenker F., Karr A., Berger J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5791, β) Leimgruber W., Batcho A. D., Schenker F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5793, γ) Hurley L. H., Petrusek R. L., *Nature*, **1979**, 282, 529.
88. Kunitomo S., Masuda D., Kanbayashi N., Hamada M., Naganawa H., Miyamoto M., Takeuchi M., Umezawa H., *J. Antibiot.*, **1980**, 33, 665.
89. Tsunkawa M., Kamei H., Konishi M., Miyaki T., Oki T., Kawagushi H., *J. Antibiot.*, **1988**, 41, 1366.
90. α) Arima K., Koshaka M., Tamura G., Imanaka H., Sakai H., *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 437, β) Nishioka Y., Beppu T., Koshaka M., Arima K., *J. Antibiot.*, **1972**, 25, 660, γ) Tozuka Z., Takaya T., *J. Antibiot.*, **1983**, 36, 142.
91. α) Shimizu K.-I., Kawamoto I., Tomita F., Morimoto M., Fujimoto K., *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 972, β) Mori M., Uozumi Y., Kimura M., Ban Y., *Tetrahedron*, **1986**, 24, 3793.
92. α) Leber J. D., Hoover J. R. E., Holden K. G., Johnson R. K., Hecht S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2992, β) Takeuchi M., Miyamoto M., Ishizuka M., Naganawa H., Kondo S., Hamada M., Umezawa H., *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 93, γ) Miyamoto M., Kondo S., Naganawa H., Maeda K., Ohno M., Umezawa H., *J. Antibiot.*, **1977**, 30, 340, δ) Japanese Patent JP 58,180,487 [83,180,487] (Cl. CO7D487/04) Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd., Jpn Tokkyo Koho, 21 Oct 1983, Appl. 82/63,630,16 Apr. 1982, *Chem Abstr.*, **1984**, 100, 173150k, ε) Konishi M., Ohkuma H., Naruse N., Kawagushi, H., *J. Antibiot.*, **1984**, 37,

- 200, στ) Hochlowski J. E., Andres W. W., Theriault R. J., Jackson M., Mcalpine J. P., *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 145.
93. Hurley L. H., Speedie M. K., in *Antibiotics IV. Biosynthesis*, Corcoran J. W., Ed., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1981**, pp. 261-294.
94. Thurston D. E., Bose D. S., *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 433.
95. Thurston D. E., Advances in the Study of Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD) Antitumor Antibiotics. In *Molecular Aspects of Anticancer Drug-DNA Interactions*, Neidle S., Waring M. J., Eds, Macmillan Press Ltd., U.K. **1993**, 1, pp. 54-88.
96. Kaneko T., Wong H., Doyle T. W., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5165.
97. Kaneko T., Wong H., Doyle T. W., Rose W. C., Bradner W. T., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 388
98. Mazzocchi P. H., Schuda A. D., *Heterocycles*, **1985**, 23, 1603.
99. Kariyone K., Yazawa H., Kishimoto T., Fujishawa Pharmaceutical Co., Ltd. Japanese Patent 74 32,556 (Cl C 07d, A 61 k) 31 Aug 1974, Appl. 70 4,949,27 Oct 1970, *Chem Abstr.*, **1975**, 82, 125421n
100. Thurston D. E., Jones J. B., Davis M. E., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 874.
101. Langley D. R., Thurston D. E., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 91.
102. α) Thurston D. E. Varanasi S. M., Langley D. R., Jones G. B., *Synthesis*, **1990**, 81, β) Bose D. S., Jones B., Thurston D. E., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 751.
103. α) Courtney S. M., Thurston D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5327, β) Wilson S. C., Howard P. W., Thurston D. E., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6333, γ) Thurston D. E., Morris S. J., Hartley J. A., *Chem. Commun.*, **1996**, 563.
104. Kamal A., Reddy P., Reddy N., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2281.
105. Kamal A., Laxman E., Reddy M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8631.
106. α) Kameda Y., Matsui K., Ooshiro H., Suzuki H., Ozaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, 16, 480, β) Scalzo M., Artico M., Giuliano R., Climenti F., Vomero S., Nacci S., *Il Farmaco-Ed. Sci.*, **1977**, 32, 579, γ) De Caprariis P., De Martino G., Abignente E., Avara P., Mayol L., *J. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 26, 1023.

107. α) Kamal A., Reddy P., Reddy N., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6803, β) Kamal A., Damayanthi Y., Reddy B. S. N., Lakminarayana B., Reddy B. S. P., *Chem. Commun.*, **1997**, 1015, γ) Kamal A., Laxman E., Arifuddin M., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 7743.
108. α) Leimgruber W., Batcho A. D., Czajkowski R. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5641, β) Pena M. R., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5417.
109. Hu W-P., Wang J-J., Lin F-L., Lin Y-C., Lin S-R., Hsu M-H., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2881.
110. Ishikura M., Mori M., Terashima M., Ban Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 741.
111. Thurston D. E., Kaumaya P. T. P., Hurley L. H., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2649.
112. Suggs J. W., Wang Y-S., Lee K. S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4871
113. α) Mori M., Kimura M., Uozumi Y., Ban Y., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5947, β) Mori M., Uozumi Y., Kimura M., Ban Y., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3793, γ) Nagasaka T., Koseki Y., Hamaguchi F., *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1871.
114. Parker K. A., Fedynyshyn T. H., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 19, 1657.
115. Gillard A. C., Fabis F., Jolivet-Fouchet S., Rault S., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2271.
116. Gillard A. C., Alkhader M., Rault S., *Heterocyclic Commun.*, **1996**, 2, 409.
117. Fabis F., Sopkova-De Oliveira Santos J., Fouchet-Jolivet S., Rault S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5183.
118. Tendler M. D., Korman S., *Nature*, **1963**, 199, 501.
119. α) Kohn K. W., Glaubiger D., Spears C. L., *Biochim. Biophys. Acta*, **1974**, 361, 288, β) Hurley L. H., Glaubiger D., Spears C. L., *Biochim. Biophys. Acta*, **1977**, 475, 521.
120. Petrusek R.L., Uhlenhopp E. L., Duteau N., Hurley L. H., *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 6207.

121. Petrusek R.L., Anderson G. L., Garner T. F., Fannin Q. L. Kaplan D. J. Zimmer S. G., Hurley L. H., *Biochemistry*, **1981**, 20, 1111.
122. Graves D. E., Pattaroni B. S., Ostrander J. M., Hurley L. H., Krugh T. R., *J. Biol. Chem.*, **1984**, 259, 8202.
123. α) Hertzberg R. P., Hecht S. M., Reynolds V. L., Molineux I. J., Hurley L.H., *Biochemistry*, **1986**, 25, 1249., β) Hurley L.H., Reck T., Thurston D. E., Langley D. R., Holden K. G., Hertzberg R. P., Hoover J. R. E., Gallagher G. Jr., Faucette L. F., Mong S.-M., Johnson R. K., *Chem. Res. Toxicol.*, **1988**, 1, 258.
124. Grunberg E., Price H. N., Titsworth E., Beskid G., Tendler M., *Chemotherapy*, **1996**, 11, 249.
125. Cargill C., Bachmann E., Zbinden G., *J. Natl. Cancer Inst.*, **1974**, 53, 481.
126. Korman S., Tendler M. D., *J. New Drugs*, **1965**, 5, 275.
127. De Martino G., Massa S., Scalzo M., Giuliano R., Artico M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1972**, 2504.
128. Korakas D., Varvounis G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31, 1317.
129. O'Neil I. A., Murray C. L., Potter A. J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3609.
130. Dess D. B., Martin J. C., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155.
131. Speziale A. J., Freeman R. C., *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1883.
132. Landor P. D., Landor S. R., Odyek O., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1977**, 93.
133. Dawson N. D., Burger A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5312.
134. Green M., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1324.
135. Kluge A. F., Clousdale I S., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4847
136. De Leon C. Y., Ganem B., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7731.
137. Jones, R. A. and Bean, G. P., 'The chemistry of pyrroles', Academic, London, **1977**, pp. 173.
138. Santaniello E., Farachi C., Ponti F., *Synthesis*, **1979**, 617.
139. Fournari P., Farnier M., Fournier C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 1, 283.
140. Anderson H. A., Loader C. E., Foster A., *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 2527.
141. Jones W. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**, 344.
142. Ringdahl B., *Acta Chem. Scan.*, **1983**, 38, 141.

143. Lindley J. L., Mc Robbie I. M., Meth-Cohn O., Suschitzky H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1977**, 2194.
144. Bird C. W., Latif M., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 529.
145. Bruneau P., Delvare C., Edwards M. P., McMillan R. M., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1028.
146. Bellamy F. D., Ou K., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 839.
147. Grehm L., *Chem. Scr.*, **1979**, 13, 78.
148. Cobb J., Demetropoulos I. N., Korakas D., Skoulika S., Varvounis G., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4485.
149. Gravel D., Hebert J., Thoraval D., *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 400.
150. Corelli F., Garofalo A., Massa S., Silvestri R., Prosini P., Artico M., *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 27, 1489.
151. Stefanich G., Artico M., Massa S., Corelli F., *Synthesis*, **1981**, 321.
152. Ruggli P., Reichwein H., *Helv. Chim. Acta*, **1937**, 20, 913
153. Sonnet P. E., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1005.
154. Murray E. T., Fletcher T. L., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 940.
155. Harbuck J. W., Rapoport H., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3618.
156. Cheeseman G. W. H., Varvounis G., *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 431.
157. Boyd F. L., Cheatham S. F., Remers W., Hill G. C., Hurley L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3279.
158. Perrin O. D., Armarego W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1996**.