

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Υπερμοριακή Χημεία: Σχεδιασμός, σύνθεση και εφαρμογές δενδριτικών νανοφορέων
περιεχόντων μακροκυκλικούς δακτυλίους ως δομικά συστατικά**

Γεώργιος Αθ. Παρασκευόπουλος
Χημικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2011

*Η παρούσα
διδασκτορική διατριβή
αφιερώνεται
στη μνήμη
του πατέρα μου*

*Ο Θάνατος δεν είναι όταν σβήνουν τα φώτα.
Είναι το σβήσιμο της λάμπας επειδή ήρθε η αυγή.*

Rabindranath Tagore (1861-1941 , Ινδός λογοτέχνης, Νόμπελ 1913

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΘ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ

ΥΠΕΡΜΟΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΑ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΝΑΝΟΦΟΡΕΩΝ ΠΕΡΙΕΧΟΝΤΩΝ ΜΑΚΡΟΚΥΚΛΙΚΟΥΣ
ΔΑΚΤΥΛΙΟΥΣ ΩΣ ΔΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

που εκπονήθηκε στο Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αναπληρωτής Καθηγητής	ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΚΟΜΠΡΙΔΗΣ	Παν. Ιωαννίνων	Επιβλέπων Καθηγητής
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΘΕΟΔΩΡΟΥ	Παν. Ιωαννίνων	Μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής
Καθηγητής	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ	Παν. Αθηνών	Μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής
Καθηγητής	ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΕΡΟΘΑΝΑΣΗΣ	Παν. Ιωαννίνων	Μέλος της εξεταστικής επιτροπής
Καθηγητής	ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΣΙΚΑΡΗΣ	Παν. Ιωαννίνων	Μέλος της εξεταστικής επιτροπής
Αναπληρωτής Καθηγητής	ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΡΒΟΥΝΗΣ	Παν. Ιωαννίνων	Μέλος της εξεταστικής επιτροπής
Αναπληρωτής Καθηγητής	ΜΙΧΑΛΗΣ ΣΙΣΚΟΣ	Παν. Ιωαννίνων	Μέλος της εξεταστικής επιτροπής

Επιστημονικές Δημοσιεύσεις

- **Searching for new host compounds: synthesis and characterization of novel crown ether-functionalized dendrimers**
Tetrahedron Letters, Volume 48, Issue 23, 4 June 2007, Pages 4091-4095
Dimitrios Alivertis, Vassiliki Theodorou, Georgios Paraskevopoulos, Konstantinos Skobridis
- **Dendritic effects of crown ether-functionalized dendrimers on the solvent extraction of metal ions**
Tetrahedron Letters, Volume 50, Issue 44, 4 November 2009, Pages 6019-6021
Dimitrios Alivertis, Georgios Paraskevopoulos, Vassiliki Theodorou, Konstantinos Skobridis
- **Synthesis of β,γ -unsaturated primary amides from α,β -unsaturated acids and investigation of the mechanism**
Tetrahedron, Volume 67, Issue 31, 5 August 2011, Pages 5630-5634
Vassiliki Theodorou, Marina Gogou, Maria Philippidou, Valentine Ragoussis, Georgios Paraskevopoulos, Konstantinos Skobridis
- **Crystallin inclusion compounds of constitutionally isomeric diol hosts. A structural study**
Konstantinos Skobridis, Vassiliki Theodorou, Georgios Paraskevopoulos, Wilhelm Seichter, Edwin Weber
(υπό κρίση)
- **Design, synthesis and characterization of calixarene-based dendrimers**
Georgios Paraskevopoulos, Dimitrios Alivertis, Vassiliki Theodorou, Konstantinos Skobridis
(υπό συγγραφή)

Ευχαριστίες

Καλοκαίρι 1999...

- Έλα, μαμά! Πέρασα! Το είδα στην εφημερίδα! Βγήκαν τα αποτελέσματα! Χημικό Ιωαννίνων!

- Μπράβο παιδί μου!!! Είδες που οι κόποι σου δεν πήγαν χαμένοι; Ήμουν σίγουρη!!! Συγχαρητήρια!!! Το ήξερα ότι έχεις περάσει!!!.... Ιωάννινα; Πρέπει να είναι ωραία....

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κατά τη χρονική περίοδο Ιανουάριος 2008- Ιούλιος 2011. Ο τίτλος της είναι «Υπερμοριακή Χημεία: Σχεδιασμός, σύνθεση και εφαρμογές δένδριτικών νανοφορέων περιεχόντων μακροκυκλικούς δακτυλίους ως δομικά συστατικά».

Οι ευχαριστίες είναι αναπόσπαστο κομμάτι κάθε διατριβής. Αυτό που δε μου άρεσε όμως ποτέ, είναι ότι πρέπει ο συγγραφέας να μην ξεχάσει κανέναν! Αυτό είναι δύσκολο και γι αυτό ζητώ συγνώμη αν παραλείψω κάποιον. Πολλές φορές αυτοί που δεν αναφέρονται έχουν συνδράμει περισσότερο. Άλλος ένας λόγος που δεν μου αρέσουν οι ευχαριστίες, είναι επειδή πρέπει να είσαι τυπικός και να τους κάνεις όλους να φαίνονται σημαντικοί! Εγώ πιστεύω ότι τα συναισθήματα απέναντι στους ανθρώπους δεν μπορούν να χωρέσουν σε λίγες σειρές, αλλά φαίνονται στα μάτια και αυτοί που κοιτούν στα μάτια καταλαβαίνουν...

Είθισται, λοιπόν, ο πρώτος που δέχεται τις ευχαριστίες να είναι ο επιβλέπων καθηγητής. Κάνοντας εξαίρεση, δεν θα ευχαριστήσω, ακόμα, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σκομπρίδη Κωνσταντίνο, αλλά τον άνθρωπο Κωνσταντίνο Σκομπρίδη, που λόγω της ακαδημαϊκής του ιδιότητας ξεκίνησε η γνωριμία μας. Τον ευχαριστώ, λοιπόν, για την ειλικρίνεια του και για τη στήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της φοιτητικής μου ζωής. Χαίρομαι ιδιαίτερα που στο πρόσωπό του βρήκα έναν άνθρωπο με κατανόηση και διάθεση για δημιουργία. Ο καθηγητής τώρα... δύσκολο να χωρέσει σε λίγες λέξεις... Ά, το βρήκα! Μεταξύ φοιτητών συνηθίζεται να λέγεται: «Είσαι πολύ τυχερός που έχεις αυτόν τον καθηγητή!». Το άκουσα πολλές φορές, το επιβεβαίωσα ακόμα περισσότερες... Σας ευχαριστώ λοιπόν κ. Σκομπρίδη για την επίβλεψη της επιστημονικής μου ταυτότητας. Ελπίζω να ανταποκρίθηκα στις προσδοκίες σας...

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Θεοδώρου Βασιλική... Ήταν πάντα εκεί! Δεν θα ξεχάσω ποτέ την επιμονή της στη σωστή χρήση των χημικών τύπων και της χημικής ορολογίας! Την ευχαριστώ, λοιπόν, γιατί με αυτή την επιμονή ίσως έγινα και εγώ λίγο καλύτερος χημικός. (Ποτέ δε μου άρεσε να με διορθώνουν!)

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω και το τρίτο μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής, Καθηγητή κ. Κόκοτο Γεώργιο (Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών), για την αποδοχή της πρόσκλησης.

Η παράγραφος που ακολουθεί είναι κομμάτι από τις ευχαριστίες μου κατά τη συγγραφή του μεταπτυχιακού μου:

«Θεωρώ υποχρέωση μου να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του τομέα Οργανικής, καθώς όλοι τους συνέβαλαν με τον τρόπο τους στην ενασχόλησή μου με την οργανική σύνθεση. Χωρίς να το γνωρίζουν συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής, είτε με τα μεταπτυχιακά και προπτυχιακά μαθήματα, είτε απλά με τους φιλικούς μας διαλόγους.» Πέρα για πέρα ειλικρινές και διαχρονικό...

Αν ξεκινήσω να ευχαριστώ ξεχωριστά όλους τους φίλους και συναδέλφους μάλλον θα αργήσω πολύ για την εκτύπωση των επτά αντιγράφων και η ώρα περνά! Εδώ είναι που μετράει αρκετά περισσότερο αυτό που αναφέρεται και παραπάνω ότι όσοι κοιτούν στα μάτια καταλαβαίνουν... Δεν θα παραλείψω όμως να ευχαριστήσω ξεχωριστά τον Δημήτριο Αλίβερτη, τον Ορέστη Αρβανίτη, τον Αντώνιο Πουρνάρα, τον Ευάγγελο Σήτο, τον Δημήτριο Κοροβέση, την Αλεξάνδρα Τζινάβου και την Μαρία Ουζούνη.

Σε αυτό το σημείο εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου TU Freiberg, Edwin Weber, τον Καθηγητή του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου της Λειψίας, κ. Αθανάσιο Γιάννη, για τη λήψη των φασμάτων ESI-HRMS και τον Dr. Andreas Springer του Τμήματος Χημείας του Freie Universität Berlin για τη λήψη των φασμάτων MALDI-TOF-MS.

Ολοκληρώνοντας, θα ήθελα να αναφερθώ στην οικογένειά μου. Δεν έχει περάσει πολύς καιρός από τότε που ο θάνατος του πατέρα μου, άρχισε να μου δημιουργεί ερωτήματα για τις πραγματικές αξίες της ζωής. Ψάχνοντας γύρω μου για αξίες, ομολογώ ότι δεν κουράστηκα να τις βρω, γιατί αν αυτές είχαν μορφή τότε σίγουρα θα ήταν η

μητέρα μου και ο αδερφός μου. Ελπίζω ο πατέρας μου, εκεί που είναι, να νοιώθει περήφανος για αυτούς που άφησε πίσω του...

Ιούλιος 2011...

- Έλα, μάνα! Ήθελα να σου πω ότι σήμερα θα τυπώσω τα επτά αντίγραφα...

- Μπράβο παιδί μου!!! Συγχαρητήρια!!!

Η συνθετική εργασία της παρούσας διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την περίοδο 2008-2011 στα πλαίσια του Αναμορφωμένου Προγράμματος Σπουδών (χρηματοδότηση ΕΠΕΑΕΚ II), και χρηματοδοτήθηκε εν μέρει από το ερευνητικό πρόγραμμα «ΠΥΘΑΓΟΡΑΣ: Ενίσχυση ερευνητικών ομάδων στα πανεπιστήμια» του Υπουργείου Παιδείας και Θρησκευμάτων (ειδική υπηρεσία διαχείρισης επιχειρησιακού προγράμματος εκπαίδευση & αρχική επαγγελματική κατάρτιση, ΕΠΕΑΕΚ II) με τίτλο: «Δενδρομερή περιέχοντα μακροκυκλικές ενώσεις (αιθέρες-στέμματα, καλιξαρένια) ως δομικές μονάδες για την εκλεκτική συμπλοκοποίηση ιόντων και ριζών: Σύνθεση και εφαρμογές στη χημική κατάλυση, ως χημικά αισθητήρια και ως υποδοχείς ριζών» και το πρόγραμμα ανταλλαγών μεταξύ Ελλάδας και Γερμανίας IKYDA 2006-2007.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στο κέντρο NMR του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων για τη λήψη των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ και την άψογη συνεργασία.

Ημερομηνία αίτησης του κ. Παρασκευόπουλου Γεώργιου: 14-12-2007.

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Γ.Σ.Ε.Σ.: 686^A/14-12-2007.

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Σκομπρίδης Κωνσταντίνος, Αν. Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων

Μέλη:

Θεοδώρου Βασιλική, Αν. Καθηγήτρια Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων

Κόκοτος Γεώργιος, Καθηγητής Τμ. Χημείας Εθν. Καπ. Παν. Αθηνών

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 688^A / 18-01-2008

Θέμα: «Υπερμοριακή Χημεία: Σχεδιασμός, σύνθεση και εφαρμογές δενδριτικών νανοφορέων περιεχόντων μακροκυκλικούς δακτυλίους ως δομικά συστατικά»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ Γ.Σ.Ε.Σ.: 802^A / 19-11-2010

1. Σκομπρίδης Κωνσταντίνος, Αν. Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων
2. Θεοδώρου Βασιλική, Αν. Καθηγήτρια Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων
3. Κόκοτος Γεώργιος, Καθηγητής Τμ. Χημείας Εθν. Καπ. Παν. Αθηνών
4. Γεροθανάσης Ιωάννης, Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων
5. Τσίκαρης Βασίλειος, Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων
6. Βαρβούνης Γεώργιος, Αν. Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων
7. Σίσκος Μιχαήλ, Αν. Καθηγητής Τμ. Χημείας Παν. Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «Άριστα» στις 18-07-2011



Τμήμα Χημείας
 Τομέας Οργανικής Χημείας & Βιοχημείας
 45 110, Ιωάννινα
 Τηλ.: 26510 08398
 Fax: 26510 08799

Ιωάννινα, 18-07-2011

Προς
 το Τμήμα Χημείας
 του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Θέμα: «Πρακτικό εξέτασης και απόφασης της Επιμελώσεως Εξεταστικής Επιτροπής για την απονομή του Διδακτορικού Διπλώματος στην εξειδίκευση «Χημικός και Βιοχημικός Τεχνολόγος», με κατεύθυνση τη «Χημεία Νέων Υλικών – Πολυμερή» στο Γεώργιο Παρασκευάκοπουλο από το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων»

Σήμερα, την 18^η Ιουλίου 2011 και ώρα 3:00 μ.μ., έγινε δημόσια παρουσίαση της Διδακτορικής Διατριβής στην εξειδίκευση «Χημικός και Βιοχημικός Τεχνολόγος», με κατεύθυνση τη «Χημεία Νέων Υλικών – Πολυμερή» και με θέμα: *Υπερμοριακή Χημεία: Σχεδιασμός, σύνθεση και εφαρμογές δενδριτικών νανοφορέων περιχρόντων μακροκυκλικούς δακτυλίους ως δομικά συστατικά* από τον υποψήφιο κ. Γεώργιο Παρασκευάκοπουλο. Η παρουσίαση έλαβε χώρα στην αίθουσα σεμιναρίων Χ2-097 του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ενώπιον της κατά το νέο ορισθείσας επιμελώσεως εξεταστικής επιτροπής.

Ο κ. Γεώργιος Παρασκευάκοπουλος ανέπτυξε επί περίπου 45 λεπτά τα κυριότερα αποτελέσματα της διδακτορικής του διατριβής και ακολούθησε απάντηση σε σειρά ερωτήσεων. Κατόπιν, μετά την ακρόαση του υποψηφίου και του ακροατηρίου, τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής έκριναν ομόφωνα ότι ο κ. Γεώργιος Παρασκευάκοπουλος κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής του διατριβής του εργάστηκε συστηματικά στη σύνθεση, το χαρακτηρισμό και τις εφαρμογές νέου τύπου δενδριτικών μορίων, περιχρόντων μακροκυκλικούς δακτυλίους ως δομικά συστατικά, με σκοπό τη χρήση των εν λόγω ενώσεων στην εκλεκτική συμπλοκοποίηση βιοδραστικών οργανικών ενώσεων, ήτοι τη λειτουργία τους ως νανοφορέων. Το έργο του παρουσιάζει επάρκεια και πρωτοτυπία, αξιοποιεί τη διαθέσιμη διεθνή βιβλιογραφία και αναδεικνύει νέες δυνατότητες στον τομέα έρευνας της Υπερμοριακής Χημείας και ειδικότερα αυτής των δενδρομερών. Για τους λόγους αυτούς, η επιτροπή προτείνει ομόφωνα την απονομή της Διδακτορικής Διατριβής στον κ. Γεώργιο Παρασκευάκοπουλο με βαθμό «άριστα».

Τα μέλη της Επιμελώσεως Εξεταστικής Επιτροπής

1. Κωνσταντίνος Σκομαρίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων Καθηγητής)

2. Βασιλική Θεοδώρου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, (μέλος τριμελούς συμβουλευτικής)

3. Γεώργιος Κόκοτος, Καθηγητής, (μέλος τριμελούς συμβουλευτικής)

4. Ιωάννης Γεροθανάσης, Καθηγητής, (μέλος επιμελώσεως επιτροπής)

5. Βασίλειος Τσίκαρης, Καθηγητής, (μέλος επιμελώσεως επιτροπής)

6. Γεώργιος Βαρβογιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής, (μέλος επιμελώσεως επιτροπής)

7. Μιχαήλ Σίτσος, Αναπληρωτής Καθηγητής, (μέλος επιμελώσεως επιτροπής)

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... 1

1.1 ΥΠΕΡΜΟΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΑ..... 1

1.1.1	Εισαγωγή.....	1
1.1.2	Βασικές έννοιες της Υπερμοριακής Χημείας.....	3
1.1.3	Μοριακοί υποδοχείς- Σχεδιασμός και κατηγορίες.....	5
1.1.4	Είδη μοριακής αναγνώρισης-Παραδείγματα.....	9

1.2 ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΗ 20

1.2.1	Εισαγωγή.....	20
1.2.2	Δομή δένδρομερών.....	21
1.2.3	Συνθετικές προσεγγίσεις δένδρομερών.....	24
1.2.3.1	Αποκλίνουσα προσέγγιση.....	24
1.2.3.2	Παραδείγματα αποκλίνουσας σύνθεσης.....	26
1.2.3.2.1	Πολυ-αμινοαμιδικά δένδρομερή.....	26
1.2.3.2.2	Πολυ-νιτριλοαμινικά δένδρομερή.....	28
1.2.3.2.3	Arborols (Δένδροειδή).....	29
1.2.3.2.4	Πολυφωσφορικά δένδρομερή.....	31
1.2.3.3	Συγκλίνουσα προσέγγιση.....	32
1.2.3.4	Παραδείγματα συγκλίνουσας σύνθεσης.....	35
1.2.3.4.1	Πολυ-αρυλοαιθερικά δένδρομερή.....	35
1.2.3.4.2	Πολυ-αρυλοαλκινικά δένδρομερή.....	38
1.2.3.4.3	Πολυ-φαινυλο δένδρομερή.....	40
1.2.3.4.4	Πολυ-αλκυλοεστερικά δένδρομερή.....	43
1.2.3.4.5	Πολυ-αρυλοαλκενυλικά δένδρομερή.....	45
1.2.3.4.6	Πολυ-αλκυλοαιθερικά δένδρομερή.....	49

1.3 ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΑ 51

1.3.1	Εισαγωγή.....	51
1.3.2	Ιστορική αναδρομή.....	51
1.3.3	Σύνθεση καλιξαρενίων.....	57
1.3.3.1	Σύνθεση ενός σταδίου.....	57
1.3.3.1.1	Αντιδράσεις καταλυόμενες από βάση.....	57
1.3.3.1.2	Αντιδράσεις καταλυόμενες από οξέα.....	61
1.3.3.2	Σταδιακή σύνθεση καλιξαρενίων.....	65

1.4 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ..... 69

1.4.1	Ιδιότητες και εφαρμογές δένδρομερών.....	69
1.4.1.1	Εισαγωγή.....	69
1.4.1.2	Κατάλυση, τεχνολογία μεμβρανών.....	71
1.4.1.2.1	Δένδρομερή ως ενισχυτές κατάλυσης.....	72
1.4.1.2.2	Καταλυτικά δένδρομερή για αντιδραστήρες μεμβρανών.....	74
1.4.1.2.3	Δένδρομερή στην εναντιοεκλεκτική κατάλυση.....	75
1.4.1.2.4	Δένδρομερή ως καταλύτες μεταφοράς φάσης.....	76
1.4.1.3	Χρωστικές, κολλητικές και προσθετικές ουσίες σε χημικά υλικά.....	77
1.4.1.3.1	Δένδρομερή ως προσθετικά.....	77
1.4.1.3.2	Δενδριτικά πολυμερή για μελάνια εκτύπωσης.....	78
1.4.1.3.3	Δενδριτικά πολυμερή για χρώματα.....	78
1.4.1.3.4	Δενδριτικά πολυμερή ως προσθετικά για τη δημιουργία αφρού.....	78

1.4.1.3.5	Χρήση στην χημεία της οδοντιατρικής	79
1.4.1.4	Βιομηχανικά, τεχνολογία αισθητήρων	79
1.4.1.4.1	Πρωτεϊνικά δένδρομερή	79
1.4.1.4.2	Γλυκομιμητές	82
1.4.1.4.3	Δένδρομερή στην τεχνολογία αισθητήρων	84
1.4.1.5	Δένδρομερή σε ιατρικές διαγνώσεις	88
1.4.1.5.1	Μαγνητική τομογραφία (MRI).....	88
1.4.1.5.2	Δένδρομερή ως βιοαισθητήρες για την υβριδοποίηση του DNA	90
1.4.1.6	Εφαρμογές στην Ιατρική	92
1.4.1.6.1	Δένδρομερή ως μεταφορείς για κυτταροστατικά μέσα	92
1.4.1.6.2	Θεραπεία γονιδίων	94
1.4.1.6.3	Φωτοδυναμική θεραπεία	95
1.4.1.6.4	Δένδρομερή στην πρόληψη κατά του HIV.....	98
1.4.1.6.5	Αγωγή οργάνων και ιστών	98
1.4.1.6.5.1	Επούλωση τραυμάτων	99
1.4.1.6.5.2	Θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου.....	101
1.4.2	Εφαρμογές καλιζαρενίων σε βιολογικές διαδικασίες.....	102
1.4.2.1	Εισαγωγή	102
1.4.2.2	Αντιβακτηριδιακά και αντι-ικά καλιζαρένια	103
1.4.2.3	Διαμεμβρανικά συστήματα βιολογικά ενεργών καλιζαρενίων.....	105
1.4.2.4	Καλιζαρένια που συνδέονται με πρωτεΐνες, νουκλεοτίδια και νουκλεϊκά οξέα	109
1.4.2.5	Άλλες βιολογικές δράσεις καλιζαρενίων	118

2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....121

2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ..... 121

2.2 ΕΠΙΛΟΓΗ-ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΛΑΔΩΝ 126

2.2.1	Επιλογή δένδρομερών	126
2.2.2	Αντιδράσεις και μηχανισμοί κατά τη σύνθεση των επιλεγμένων δένδρονίων	128
2.2.2.1	Σύνθεση του 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού <i>tert</i> -βουτυλεστέρα	128
2.2.2.2	Ανάπτυξη πρώτης γενεάς	130
2.2.2.2.1	Το στάδιο της σύζευξης.....	130
2.2.2.2.2	Το στάδιο της ενεργοποίησης.....	132
2.2.2.3	Ανάπτυξη της δεύτερης γενεάς.....	134
2.2.2.3.1	Το στάδιο της σύζευξης.....	134
2.2.2.3.2	Το στάδιο της ενεργοποίησης.....	135
2.2.2.4	Ανάπτυξη της τρίτης γενεάς	136
2.2.2.4.1	Το στάδιο της σύζευξης.....	136
2.2.2.4.2	Το στάδιο της ενεργοποίησης.....	137
2.2.3	Φασματοσκοπικά δεδομένα δένδρονίων	139
2.2.3.1	Φασματοσκοπικά δεδομένα δένδρονίων που διαθέτουν άτομα βρωμίου στην επιφάνειά τους	139
2.2.3.2	Φασματοσκοπικά δεδομένα δένδρονίων που διαθέτουν την ομάδα του <i>tert</i> -βουτυλεστέρα στην επιφάνειά τους	145

2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ 151

2.3.1	Παρα- <i>tert</i> -βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο	151
2.3.1.1	Σύνθεση	151
2.3.1.2	Ο ρόλος της βάσης.....	152
2.3.1.3	Μηχανισμός σύνθεσης.....	154
2.3.1.3.1	Πρώτο στάδιο-δημιουργία γραμμικών τετραμερών	154
2.3.1.3.2	Δεύτερο στάδιο-σχηματισμός καλιζαρενίου	156

2.3.1.4	Φασματοσκοπικά δεδομένα του παρα- <i>tert</i> -βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου	159
2.3.1.4.1	Διαμορφώσεις	159
2.3.1.4.2	Φασματοσκοπικά δεδομένα	161
2.3.2	Καλιξ-[4]-αρένιο	164
2.3.2.1	Σύνθεση.....	164
2.3.2.2	Μηχανισμός αποαλκυλίωσης	165
2.3.2.3	Φασματοσκοπικά δεδομένα	166
2.3.3	Αντιδράσεις σύζευξης δενδρονίων στον καλιξαρενικό πυρήνα	171
2.3.3.1	Εισαγωγή.....	171
2.3.3.2	Αντιδράσεις σύζευξης δενδρονίων στο καλιξ-[4]-αρένιο	171
2.3.3.3	Διαμορφώσεις των εν γένει υποκατεστημένων καλιξ-[4]-αρενίων/φασματοσκοπικές ιδιότητες.....	181
2.3.3.4	Αποτίμηση φασμάτων των νέων καλιξαρενο-δενδρομερών	185
2.3.4	Πειράματα εγκλωβισμού βιοδραστικών μορίων.....	197

3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....199

3.1 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ199

3.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ200

3.2.1	Γενική πορεία σύνθεσης των δενδριτικών αλκοολών R-Gn-OH.....	200
3.2.2	Γενική πορεία σύνθεσης των δενδριτικών βρωμιδίων R-Gn-Br.....	200
3.2.3	Επιμέρους αντιδράσεις σύνθεσης δενδρονίων σύμφωνα με τη γενική μέθοδο	201
3.2.3.1	Σύνθεση της 3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλικής αλκοόλης (Br-G1-OH) (279α).....	201
3.2.3.2	Σύνθεση του 3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοβρωμιδίου (Br-G1-Br) (281α).....	202
3.2.3.3	Σύνθεση της 3,5-δις[3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (Br-G2-OH) (282α).....	203
3.2.3.4	Σύνθεση του 3,5-δις[3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ]βενζυλοβρωμιδίου (Br-G2-Br) (283α).....	204
3.2.3.5	Σύνθεση της 3,5-δις[3,5-δις[3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (Br-G3-OH) (284α).....	205
3.2.3.6	Σύνθεση του 3,5-δις[3,5-δις[3,5-δι(<i>p</i> -βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ]βενζυλοβρωμιδίου (Br-G3-Br) (285α).....	207
3.2.3.7	Σύνθεση 4-(βρωμομεθυλο)βενζοϊκού <i>tert</i> -βουτυλεστέρα (tb-G0-Br) (271β).....	208
3.2.3.8	Σύνθεση της 3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G1-OH) (279β).....	209
3.2.3.9	Σύνθεση του 3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G1-Br) (281β).....	210
3.2.3.10	Σύνθεση της 3,5-δις[3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G2-OH) (282β).....	211
3.2.3.11	Σύνθεση του 3,5-δις[3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G2-Br) (283β).....	212
3.2.3.12	Σύνθεση της 3,5-δις[3,5-δις[3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G3-OH) (284β).....	213
3.2.3.13	Σύνθεση του 3,5-δις[3,5-δις[3,5-δι[(4- <i>tert</i> -βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G3-Br) (285β).....	215

3.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ.....216

3.3.1	Σύνθεση του παρα- <i>tert</i> -βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου (287)	216
3.3.2	Σύνθεση του καλιξ-[4]-αρενίου (286).....	217

3.4 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΟΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ.....218

3.4.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης καλιξαρενοδενδρομερών.....	218
-------	--	-----

3.4.1.1	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 292α (c4-G0-Br).....	219
3.4.1.2	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 291α (c4-G1-Br).....	220
3.4.1.3	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 293α (c4-G2-Br).....	221
3.4.1.4	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 292β (c4-G0-COOb).....	223
3.4.1.5	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 291β (c4-G1-COOb).....	224
3.4.1.6	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 293β (c4-G2-COOb).....	226
3.4.1.7	Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 294 (c4-(G3-COOb) ₂ (OH) ₂).....	228

4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ231

5 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....233

6 SUMMARY235

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αφορά στο σχεδιασμό και στη σύνθεση συζευγμάτων λειτουργικών δενδρομερών μέσω της προσάρτησης δενδριτικών μορίων σε λειτουργικούς μακροκυκλικούς δακτυλίους με ένα καλώς προοργανωμένο κλωβό, όπως τα καλιξαρένια. Από μόνη της αυτή η οικογένεια οργανικών ενώσεων, λόγω της ενδιαφέρουσας μοριακής αρχιτεκτονικής, του μεγάλου τους μοριακού βάρους, αλλά κυρίως λόγω των πολλαπλών ιδιοτήτων τους, έχει τεράστιο συνθετικό ενδιαφέρον. Η χημεία και οι επιδιωκόμενες ιδιότητες των νέων αυτών μακρομορίων, απαιτεί μια αρχική περιήγηση στο χώρο της Υπερμοριακής Χημείας.

1.1 ΥΠΕΡΜΟΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

1.1.1 Εισαγωγή

Η Χημεία χαρακτηρίζεται ως η επιστήμη της ύλης και των μετασχηματισμών της, η επιστήμη των μοριακών αλληλεπιδράσεων και των μοντέλων που την περιγράφουν. Μέσα από το αντικείμενό της, τα μόρια και τα υλικά, η Χημεία εκφράζει τη δημιουργικότητά της. Η χημική σύνθεση έχει τη δυνατότητα να παράγει νέα μόρια και νέα υλικά με καινούριες ιδιότητες. Αυτά τα νέα μόρια είναι αποτέλεσμα ατομικής αναδιάταξης προς νέους συνδυασμούς και μοριακές «κατασκευές» άπειρης ποικιλίας.

Από το 1828, με την σύνθεση της ουρίας, και για περισσότερα από 150 χρόνια, η μοριακή χημεία ανέπτυξε ποικίλες μεθόδους για τη σύνθεση περισσότερο πολύπλοκων μοριακών οικοδομημάτων, με τη δημιουργία ή τη διάσπαση των ομοιοπολικών δεσμών, στηριζόμενη σε ελεγχόμενες εκλεκτικές διαδικασίες.

Η οργανική σύνθεση εξελίχθηκε πολύ γρήγορα οδηγώντας σε σπουδαία επιτεύγματα. Πολύπλοκες ενώσεις, η σύνθεση των οποίων φάνταζε κάποτε αδύνατη, έχουν πλέον παρασκευασθεί, ειδικά τα τελευταία 50 χρόνια, με τη βοήθεια αντιδραστηρίων και σύγχρονων αντιδράσεων με υψηλή εκλεκτικότητα.

Όλα αυτά σχετίζονται με τη Μοριακή Χημεία, η οποία στήριξε την πρόοδο και την δύναμή της στον ομοιοπολικό δεσμό. Τι γίνεται όμως πέρα από αυτό; Η εμπειρία έδειξε ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων, που είναι γεγονός και προκαλούν τις αναζητήσεις αρκετών ερευνητών, δεν εξηγούνται αποκλειστικά με τη γνώση του ομοιοπολικού δεσμού και την πρόοδο της Μοριακής Χημείας. Οι διαμοριακές δυνάμεις είναι αυτές που ζητούν πλέον διερεύνηση, που προκαλούν και κεντρίζουν τον ερευνητή χημικό και που με τη σπουδαιότητά τους εδραιώνουν την Υπερμοριακή Χημεία ως έννοια και ως επι μέρους κατεύθυνση της Χημείας, σκοπός της οποίας είναι η εξήγηση και κατανόηση πολύπλοκων συστημάτων, με δομές και ιδιότητες που καθορίζονται από τις μοριακές αλληλεπιδράσεις.

Θα μπορούσε κάποιος να πει ότι η Υπερμοριακή Χημεία λειτουργεί ως μοριακή κοινωνιολογία! Διαμοριακές αλληλεπιδράσεις “ορίζουν το δεσμό” μεταξύ διαφορετικών μορίων και κατά συνέπεια τις μοριακές συναθροίσεις. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις καθορίζουν την εν γένει χημική συμπεριφορά των μοριακών μονάδων και πληθυσμών, την αρχιτεκτονική των μονάδων και των συναθροίσεων, τη σταθερότητα ή την αστάθειά τους, τη διάθεσή τους να σχηματίσουν περισσότερα συμπλέγματα, την εκλεκτικότητα τους και την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν το ένα το άλλο, ανάλογα με τις ιδιότητές τους ή τα φυσικά τους χαρακτηριστικά.

Αυτές οι διαμοριακές αλληλεπιδράσεις διακρίνονται κυρίως σε ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις (δυνάμεις ιόντος-διπόλου, ιόντος-μη διπόλου), δεσμούς υδρογόνου, δυνάμεις Van der Waals κ.τ.λ. Αυτού του τύπου οι αλληλεπιδράσεις απαντώνται κατά κανόνα στα βιολογικά συστήματα. Είναι υπεύθυνες για ενζυματικές αντιδράσεις, πρωτεϊνικές αναγνωρίσεις, διακρίσεις ιών και αντισωμάτων, καθώς και για διάφορες διεργασίες, όπως η μετάφραση του γενετικού κώδικα. Ο χημικός, λοιπόν, εμπνευσμένος από αυτές τις βιολογικές διεργασίες προσπαθεί να διευρύνει το πεδίο δράσης της Υπερμοριακής Χημείας και σε μη βιολογικά συστήματα. Πλέον, η Υπερμοριακή Χημεία απασχολεί την Οργανική Χημεία, τη Φυσικοχημεία, τη Χημεία Υλικών και ερευνά νέα πεδία της Βιοχημείας και της Βιολογίας.

1.1.2 Βασικές έννοιες της Υπερμοριακής Χημείας

Στο βάθος του χρόνου θα λέγαμε ότι οι ρίζες της Υπερμοριακής Χημείας ξεκινούν από τον Paul Ehrlich που αναγνώρισε πως τα μόρια δε δρουν αν δεν ταιριάζουν (*Corpora non agunt nisi fixate*). Κάτι τέτοιο εισάγει, θα έλεγε κανείς, αρχικά την έννοια του υποδοχέα¹. Η προσαρμογή όμως αυτή, θα πρέπει να είναι επιλεκτική και ειδική. Η άποψη του Emil Fisher², που παρουσιάστηκε στο διάσημο στερεοειδικό ταίριασμα του τύπου «κλειδιού» και «κλειδαριάς», εισάγει την έννοια της μοριακής αναγνώρισης. Τέλος, η επιλεκτική μοριακή αναγνώριση απαιτεί αλληλεπίδραση μεταξύ των μορίων, κάτι που σχετίζεται με την ιδέα της σύμπλεξης που παρουσιάστηκε αρχικά από τον Alfred Werner³. Ήδη, από τα μέσα της δεκαετίας του '30, χρησιμοποιήθηκε ο γερμανικός όρος “Übermoleküle” (Υπερμόρια) για να περιγράψει οντότητες μεγαλύτερης οργάνωσης (όπως διμερή οξικού οξέος), ως αποτέλεσμα αμοιβαίας διαμοριακής αλληλεπίδρασης ξεχωριστών μορίων⁴.

Γίνεται συνεπώς αντιληπτό ότι η θεμελίωση της Υπερμοριακής Χημείας στηρίζεται σε τρεις έννοιες :

- i) Σταθεροποίηση (fixation)
- ii) Αναγνώριση (recognition)
- iii) Σύμπλεξη -Σύνδεση (coordination)

Ο όρος ‘Υπερμοριακή Χημεία’ καθώς και το αντικείμενό της παρουσιάζεται το 1978⁵ σε μια διατύπωση του J.-M. Lehn που επί λέξει αναφέρει:

“ Όπως ακριβώς υπάρχει το πεδίο μοριακής χημείας που βασίζεται στον ομοιοπολικό δεσμό, υπάρχει και το πεδίο της υπερμοριακής χημείας, η οποία είναι η χημεία των μοριακών αλληλεπιδράσεων και του διαμοριακού δεσμού.” Με άλλα λόγια, σύμφωνα με τον J.-M. Lehn: «Η Χημεία πέραν των μορίων».

Στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 1) φαίνεται η σύνδεση μεταξύ της Μοριακής και της Υπερμοριακής Χημείας, όπως ακριβώς περιγράφηκε το 1978.

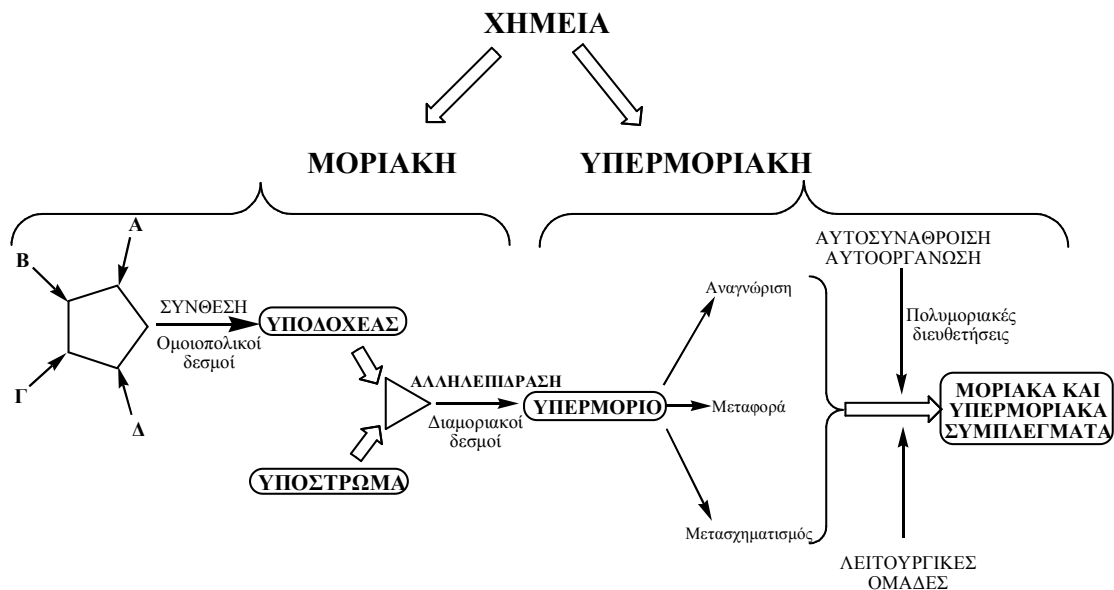
¹ P. Ehrlich, *Studies on Immunity*, Wiley, New York, 1906

² E. Fisher, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1894, 27, 2985

³ A. Werner, *Zeitschr. Anorg. Chem.*, 1893, 3, 267

⁴ K. L. Wolf, H. Frahm, H. Harms, *Z. Phys. Chem.*, 1937, *Abt. B* 36, 237

⁵ J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 871



Σχήμα 1: Σχηματική σύνδεση μεταξύ μοριακής και Υπερμοριακής Χημείας

Έχοντας ορίσει την Υπερμοριακή Χημεία ως έννοια, είναι απαραίτητο να αναλυθεί περισσότερο το πεδίο δράσης της και το αντικείμενο μελέτης της. Με αυτό το σκεπτικό αναφέρεται αρχικά ότι η Υπερμοριακή Χημεία ασχολείται κατά κύριο λόγο με την μοριακή αναγνώριση.

Βασικοί όροι και έννοιες που χρησιμοποιούνται στην Υπερμοριακή Χημεία είναι οι όροι *υποδοχέας* (receptor) και *υπόστρωμα* (substrate). Αυτά είναι τα «συστατικά στοιχεία» ενός υπερμορίου, με το υπόστρωμα (ή τα υποστρώματα) να αντιπροσωπεύει συνήθως το μικρότερο από τα δύο δομικά «συστατικά» του υπερμορίου.

Για να λάβει χώρα εκλεκτική αναγνώριση από το μόριο υποδοχέα θα πρέπει να υπάρχει πολύ μεγάλη διαφορά ελεύθερης ενέργειας δεσμού μεταξύ του επιθυμητού υποστρώματος και άλλων διαφορετικών υποστρωμάτων. Διάφοροι παράγοντες θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη, έτσι ώστε να επιτευχθούν μεγάλες διαφορές στη συγγένεια μεταξύ του υποδοχέα και των εν δυνάμει υποστρωμάτων.

Αναλυτικότερα αυτοί οι παράγοντες είναι:

1. Στερική συμπληρωματικότητα (ως προς το σχήμα και το μέγεθος) μεταξύ υποδοχέα και υποστρώματος (steric complementarity).

2. Συμπληρωματικότητα αλληλεπιδράσεων (interactional complementarity), όπως παρουσία συμπληρωματικών δεσμικών παραγόντων (ηλεκτροστατικών, θετικό/αρνητικό, φορτίο/δίπολο, δίπολο/δίπολο, δότης δεσμού υδρογόνου/δέκτης κτλ) σε σωστή διάταξη πάνω στο υπόστρωμα και τον υποδοχέα, έτσι ώστε να επιτευχθεί ηλεκτρονιακή συμπληρωματικότητα και αλληλεπιδράσεις.
3. Μεγάλες περιοχές αλληλεπίδρασης (large contact areas) μεταξύ υποδοχέα και υποστρώματος, έτσι ώστε να περιέχονται,
4. Πολλαπλά σημεία αλληλεπίδρασης (multiple interaction sites), αφού οι διαμοριακές αλληλεπιδράσεις είναι ασθενέστερες συγκριτικά με τις ομοιοπολικές (ομοιοπολικοί δεσμοί), και, τέλος,
5. Ισχυρή συνολική σύνδεση (strong overall binding). Μολονότι η υψηλή σταθερότητα δεν αποφέρει πάντοτε ανάλογη εκλεκτικότητα, είναι συνήθως ο παράγοντας που έχει τη μείζονα σημασία. Στην πραγματικότητα οι διαφορές ελεύθερης ενέργειας του δεσμού είναι προτιμότερο να είναι μεγαλύτερες για να υπάρχει ισχυρή σύνδεση. Η αποδοτική σύνδεση απαιτεί ισχυρή αλληλεπίδραση. Αναφέρεται ότι για να επιτευχθεί αποτελεσματική αναγνώριση, δηλαδή μεγάλη σταθερότητα και εκλεκτικότητα, απαιτείται ισχυρή συνολικά διαμοριακή αλληλεπίδραση μεταξύ του υποδοχέα και του υποστρώματος.

1.1.3 Μοριακοί υποδοχείς- Σχεδιασμός και κατηγορίες

Οι μοριακοί υποδοχείς ορίζονται ως οργανικά μόρια που έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν εκλεκτικά με ιοντικά ή μοριακά υποστρώματα (ή και τα δύο) μέσω διάφορων διαμοριακών αλληλεπιδράσεων. Για να επιτευχθεί υψηλή αναγνώριση, οι παράγοντες που προαναφέρθηκαν θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη στο σχεδιασμό ενός μορίου που θα λειτουργήσει ως υποδοχέας. Η επιθυμητή συμπληρωματικότητα εξαρτάται φυσικά από μία πολύ καλά καθορισμένη τρισδιάστατη αρχιτεκτονική με τη σωστή διάταξη των σημείων σύνδεσης.

Αναλυτικότερα, ο υποδοχέας και το υπόστρωμα θα μπορούν να έρχονται σε επαφή μέσω μεγάλης επιφάνειας, εφ' όσον ο υποδοχέας είναι ικανός να καλύπτει περιφερειακά το υπόστρωμα-ξενιστή, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται, αφ' ενός, αρκετές διαμοριακές δεσμικές αλληλεπιδράσεις και, αφ' ετέρου, να ταιριάζουν με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τα μοριακά τους μεγέθη, σχήματα και κατασκευές. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο οι υποδοχείς θα πρέπει να έχουν ενδομοριακές κοιλότητες στις οποίες να μπορεί να εισέρχεται το υπόστρωμα. Σε αυτούς τους ενδόκοιλους (concave) υποδοχείς η κοιλότητα διαθέτει σημεία σύνδεσης που «κατευθύνονται» προς το υπόστρωμα, και γι αυτό μπορούν να ονομαστούν ενδο-υποδοχείς (endoreceptors). Οι εξω-υποδοχείς (exoreceptors) θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Εξαιρετικό ενδιαφέρον για το σχεδιασμό υποδοχέων παρουσιάζουν οι μακροπολυκυκλικές δομές. Αυτές οι δομές είναι υπερμεγέθη μόρια που μπορεί να περιέχουν προ-οργανωμένες κοιλότητες, κατάλληλου μεγέθους και σχήματος. Περιλαμβάνουν, επίσης, πολλαπλούς βραχίονες-κλάδους, γέφυρες και συνδέσμους, που επιτρέπουν στο μόριο να είναι προικισμένο με συγκεκριμένα δυναμικά χαρακτηριστικά. Η δυνατότητα εγκλωβισμού (κρυψίματος) ενός υποστρώματος μέσα σε μια τέτοιου είδους κοιλότητα έχει ως αποτέλεσμα το μόριο να καλείται κρυπτάνδιο ή κρυπτική ένωση (cryptate).

Για να μεγιστοποιηθεί η επιφάνεια επαφής, θα πρέπει ο εγκλεισμός να έχει ως συνέπεια, κατά το δυνατόν, την πλήρη απομάκρυνση του διαλύτη από την ή τις περιοχές σύνδεσης, έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι αλληλεπιδράσεις των μορίων διαλύτη με το υπόστρωμα.

Η πολύ στενή ισορροπία μεταξύ σταθερότητας και ευκινησίας του υποδοχέα είναι εξαιρετικής σημασίας για την αλληλεπίδραση και τις δυναμικές ιδιότητες του υποδοχέα και του υποστρώματος. Η σταθερότητα των υποδοχέων τύπου «κλειδιού-κλειδαριάς» παρέχουν αποδοτική αναγνώριση, δηλαδή υψηλή σταθερότητα και εκλεκτικότητα. Εξ' άλλου, οι ευκίνητοι υποδοχείς που αλληλεπιδρούν με τα υποστρώματά τους, με μια διαδικασία «επαγωγικού ταιριάσματος» (induced fit), μπορεί να εμφανίζουν υψηλή εκλεκτικότητα, αλλά υστερούν σε σταθερότητα, καθώς μέρος της ενέργειας αλληλεπίδρασης χρησιμοποιείται για την αλλαγή της διαμόρφωσης του υποδοχέα.

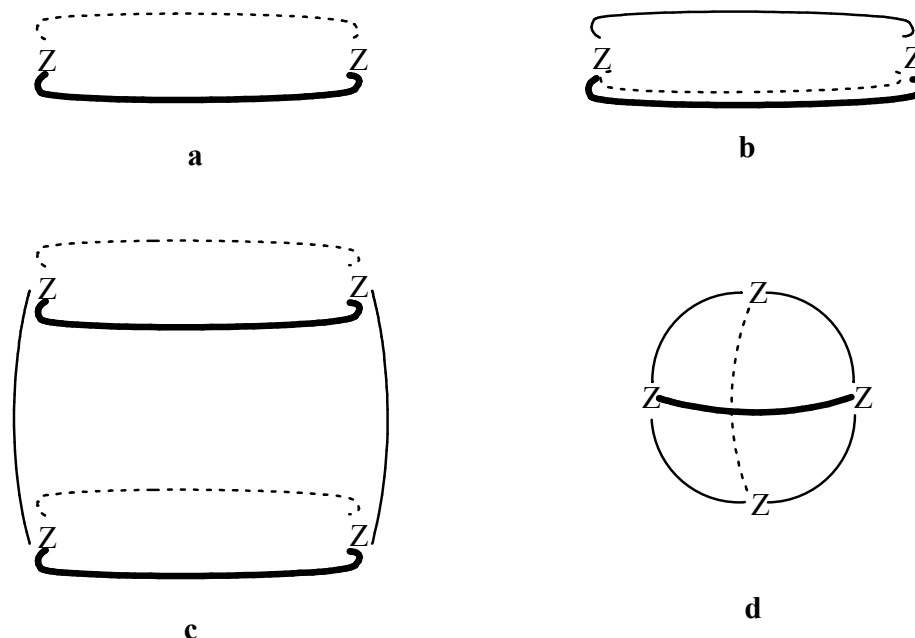
Διαδικασίες ανταλλαγής, συνεργασίας και ρύθμισης, απαιτούν μια εμφανή ευκινησία, έτσι ώστε ο υποδοχέας να προσαρμόζεται και να ανταποκρίνεται στις τυχόν διαμορφωτικές αλλαγές. Η ευκινησία είναι μείζοντος σημασίας σε βιολογικές αλληλεπιδράσεις υποδοχέα-υποστρώματος, όπου απαιτείται η προσαρμογή για να προκύψει η ρύθμιση. Τέτοιες περιπτώσεις είναι δυσκολότερο να ελεγχθούν από περισσότερο «δυσκίνητα» μόρια. Αξίζει να αναφερθεί ότι η πρόοδος στο σχεδιασμό μορίων με υπολογιστικές μελέτες, στις οποίες προβλέπεται η ευκινησία τους, έχει βοηθήσει τα μέγιστα στην πρόβλεψη των δομικών και δυναμικών χαρακτηριστικών των υποδοχέων. Αντιλαμβάνεται κανείς ότι ο σχεδιασμός ενός υποδοχέα περιλαμβάνει τόσο στατικά όσο και δυναμικά χαρακτηριστικά μακροπολυκυκλικών δομών. Η σταθερότητα και η εκλεκτικότητα του υποστρώματος είναι αποτέλεσμα των θέσεων αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα και μπορεί να χαρακτηριστεί με τους όρους “συσσώρευση” (accumulation) και “οργάνωση” ή “προσανατολισμός”. Και οι δύο αυτές διαδικασίες κοστίζουν σε ενέργεια, η συσσώρευση περισσότερο απ’ ό,τι η οργάνωση.

Έως σήμερα έχουν συντεθεί και μελετηθεί μοριακοί υποδοχείς με μεγάλη δομική ποικιλία. Ο σχεδιασμός τους στοχεύει στο δομικό έλεγχο μέσω συγκεκριμένης οργάνωσης, κάτι που αυξάνεται με την κυκλική διευθέτηση της δομής και εξαρτάται από την φύση των επί μέρους δομικών χαρακτηριστικών του μορίου. Η επιδίωξη αυτής της προ-οργάνωσης είναι εκείνη που οδήγησε από τους άκυκλους στους μακροκυκλικούς υποδοχείς, όπως τους αιθέρες-κορώνες, και τους μακροπολυκυκλικούς υποδοχείς, όπως τα καλιζαρένια.

Ανάλογα με τον αριθμό των θέσεων σύνδεσης που εμπεριέχονται στους υποδοχείς, αυτοί διακρίνονται σε μονοτοπικούς (monotopic receptors), αυτούς δηλαδή που κατέχουν μία και μοναδική θέση σύνδεσης με το υπόστρωμα, και σε πολυτοπικούς (polytopic receptors), αυτούς δηλαδή που με την σειρά τους περιέχουν δύο ή περισσότερες διακριτές θέσεις σύνδεσης. Αυτοί οι υποδοχείς ονομάζονται συνήθως και μεσομόρια (mesomolecules)⁶, δηλαδή μόρια με μέγεθος μεταξύ ενός μικρού οργανικού μορίου και ενός πολύ μεγάλου μορίου της μακρομοριακής χημείας και της βιολογίας.

⁶ J.-M. Lehn, J. Simon, J. Wagner, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1973**, *12*, 578

Τα μόρια-υποδοχείς ταξινομούνται ανάλογα με τη γεωμετρία τους⁷. Μία επιλογή τέτοιων γεωμετριών έχει ως αποτέλεσμα το συνδυασμό μη κυκλικών και διάφορων κυκλικών γεωμετριών που παρουσιάζονται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2: Μερικές μακροπολυκυκλικές δομές: (a) μακροκυκλική, (b) μακροδικυκλική, (c) κυλινδρική μακροτρικυκλική και (d) σφαιρική μακροτρικυκλική

Τα διάφορα σχήματα και μεγέθη που καθορίζουν τη σταθερότητα ή την ευκινησία των υποδοχέων, οδήγησαν τους ερευνητές να επινοήσουν, ευφυή μεν, αλλά συνήθη ονόματα για να χαρακτηρίσουν τις διάφορες οικογένειες μορίων. Αυτά το ονόματα δόθηκαν με σκοπό να θυμίζουν πολύ εύκολα στον αναγνώστη τη δομή που αντιπροσωπεύουν, χωρίς να απαιτείται επιπλέον περιγραφή των ιδιοτήτων τους. Τέτοια ονόματα είναι αυτά που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

⁷ J.-M. Lehn, *Struct. Bonding*, **1973**, *16*, 1

Πίνακας 1: Είδος υποδοχέα και αντίστοιχη περιγραφική ονομασία

ΕΙΔΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ
Άκυκλος	Podands
Μακροκυκλικός	Crown ethers Coronands ή torands Clathrochelates Coordinatoclathrates
Μακροπολυκυκλικός	Cryptands, Speleands, Spherands, Cavitands, Carcerands, Calixarens Cyclophanes, Cryptophanes

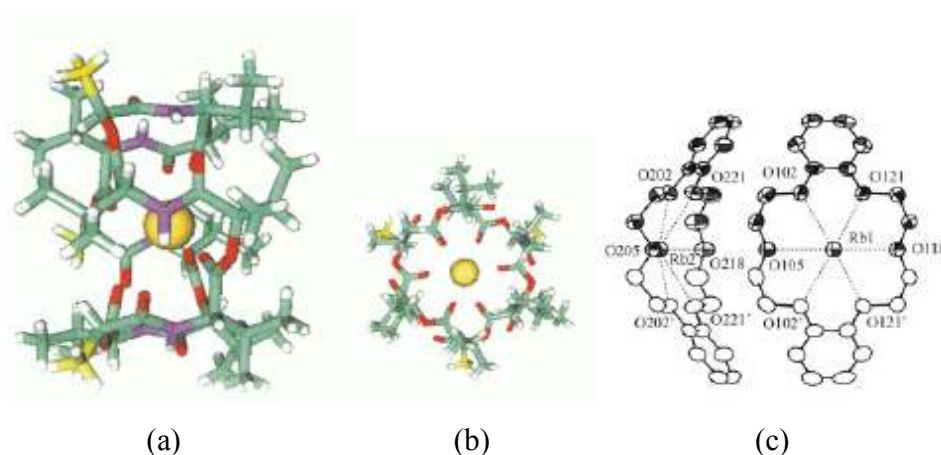
1.1.4 Είδη μοριακής αναγνώρισης-Παραδείγματα

Έχοντας περιγράψει το σκεπτικό σχεδιασμού του υποδοχέα, είναι σκόπιμο να αναφερθούν διάφορα είδη μοριακής αναγνώρισης, καθώς και οι ιδιότητες των υποδοχέων που συμμετέχουν κάθε φορά σε αυτές.

Οι απλούστερες διαδικασίες αναγνώρισης είναι αυτές με σφαιρικά υποστρώματα, τα οποία είτε είναι θετικά φορτισμένα μεταλλοκατιόντα (κατιόντα αλκαλίων, αλκαλικών γαιών και λανθανίδων), είτε αρνητικά ιόντα αλογόνων. Τρεις κύριες τάξεις μπορούν να διακριθούν για τους υποδοχείς:

1. Φυσικοί μακροκυκλικοί που παρουσιάζουν αντιβιοτικές ιδιότητες, όπως η βαλινομυκίνη ή οι εννιατίνες.
2. Συνθετικοί μακροκυκλικοί πολυαιθέρες, οι αιθέρες κορώνες, και τα πολυάριθμα παράγωγά τους.
3. Συνθετικοί μακροπολυκυκλικοί υποκαταστάτες, κρυπτάνδια (cryptands), που ακολουθούνται από άλλα είδη όπως τα κρυπτοσφαιρίδια (cryptospherands).

Παραδείγματα τέτοιου είδους αναγνώρισης είναι το σύμπλοκο του κατιόντος του καλίου (K^+) με την βαλινομυκίνη,⁸ καθώς και το σύμπλοκο του κατιόντος του ρουβηδίου (Rb^+) με τον αιθέρα κορώνα dibenzo-18-crown-6⁹ (Εικόνα 1).



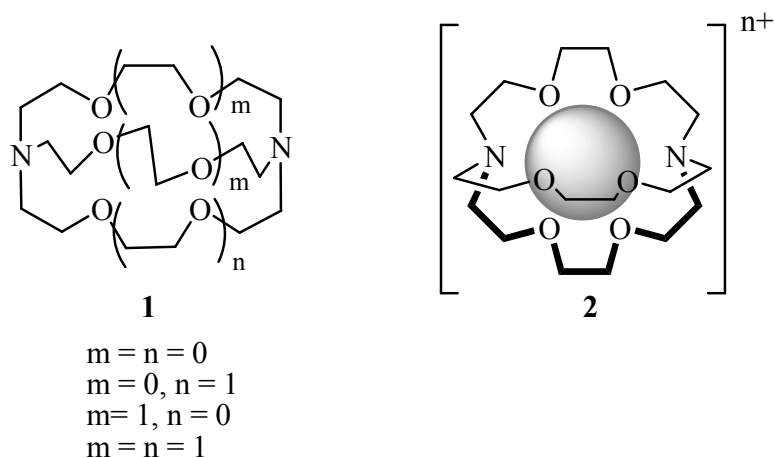
Εικόνα 1: (a), (b) Σύμπλοκο του μορίου της βαλινομυκίνης με το K^+ , (c) Σύμπλοκο του dibenzo-18-crown-6 με το Rb^+ .

Εκεί όπου τα μακροκυκλικά μόρια ορίζουν ένα δισδιάστατο κυκλικό μόριο, οι μακροδικοκυκλικές ενώσεις ορίζουν μία τρισδιάστατη σφαιροειδή κοιλότητα, συνήθως ιδανική για εγκλωβισμό των σφαιρικών αλκαλικατιόντων και των κατιόντων των αλκαλικών γαιών.¹⁰ Υποδοχείς τέτοιας διαμόρφωσης είναι, για παράδειγμα, τα κρυπτάδια (cryptates) του παρακάτω σχήματος (Σχήμα 3).

⁸ T. R. Forester, W. Smith, J. H. R. Clarke, *Biophysical Journal*, **1996**, 71, 544

⁹ I. Pantenburg, K.-F. Tebbe, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2002**, 628, 1780

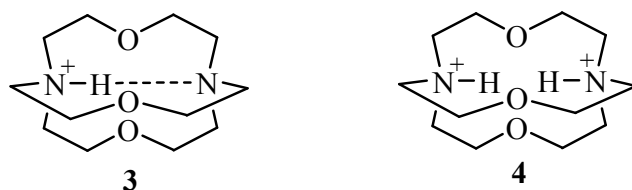
¹⁰ B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2885



Σχήμα 3: Μακροδικυκλικά κρυπτάδια

Μεταβάλλοντας τους συντελεστές m και n στο μόριο **1** (Σχήμα 3), η κοιλότητα αυξομειώνεται σε μέγεθος και γίνεται έτσι περισσότερο εκλεκτική για τα κατιόντα Li^+ , Na^+ και K^+ , αντίστοιχα. Αυτή η εκλεκτικότητα, ως σχέση μεγέθους του κατιόντος και της ενδομοριακής κοιλότητας, περιγράφεται με τον όρο *σφαιρική αναγνώριση* (spherical recognition).

Στην ίδια κατηγορία μπορούν να ενταχθούν και τα πρωτονιωμένα κρυπτάδια¹¹, στα οποία παρατηρείται ενδομοριακή πρωτονίωση (Σχήμα 4).



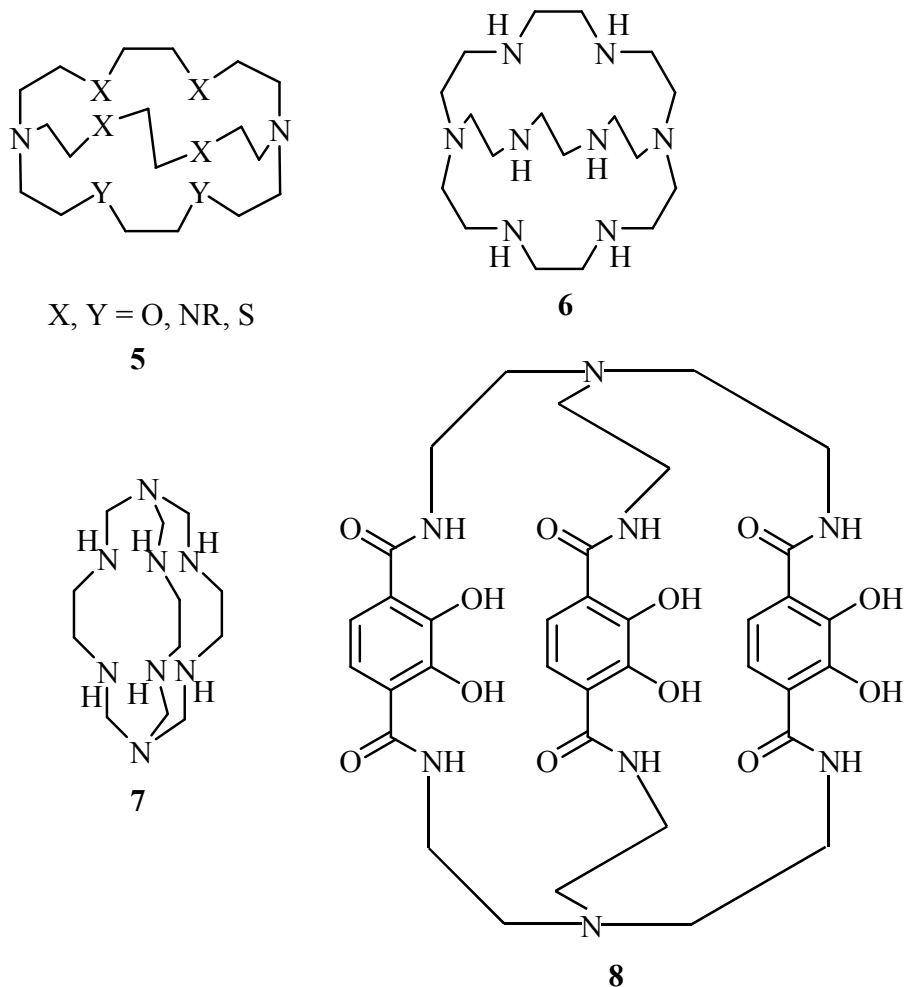
Σχήμα 4: Πρωτονιωμένα κρυπτάδια

Οι πολυαζα- και πολυθειο-δακτύλιοι είναι ιδανικοί για την αναγνώριση κατιόντων στοιχείων μετάπτωσης¹², ενώ άλλοι μακροκυκλικοί και μακροδικυκλικοί υποδοχείς, όπως τα

¹¹ R. Pizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4239

¹² K. G. Ragnathan, P. K. Bharadwaj, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1992**, 1653

παράγωγα κατεχολών, σχηματίζουν πολύ σταθερά σύμπλοκα με αρκετά ιόντα μετάλλων μετάπτωσης, λανθανιδών και ακτινιδών¹³ (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: (5) Πολυαζα- ή πολυθειο-δακτύλιος. (6), (7) Πολυαζα-δακτύλιοι. (8) Παράγωγα κατεχολών

Όλα τα παραπάνω παραδείγματα, καθώς και άλλα ανάλογα αυτών, επιφέρουν κατά κύριο λόγο διαλυτοποίηση ανόργανων αλάτων σε οργανικούς διαλύτες, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα:

- i) Τη μείωση της αλληλεπίδρασης κατιόντος/ανιόντος
- ii) Τη συμπλοκοποίηση των κατιόντων και, παράλληλα,
- iii) Τη χημική ενεργοποίηση των ανιόντων.

¹³ K. N. Raymond, *Coord. Chem. Rev.*, **1990**, *105*, 135

Η ισχυρή ενεργοποίηση ανιόντων (anion activation) βρίσκει εφαρμογή στην κατάλυση μεταφοράς φάσης¹⁴ (phase transfer catalysis) σε πολλές αντιδράσεις, όπως εκεί που συμμετέχουν ισχυρές βάσεις, πυρηνόφιλοι υποκαταστάτες, ακόμη αντιδράσεις καρβανιόντων, αλκυλιώσεις, μεταθέσεις, ανιονικούς πολυμερισμούς κ.ά. Η επίδρασή τους μπορεί να έχει ως συνέπεια ακόμα και την αλλαγή της συνολικής πορείας της αντίδρασης.

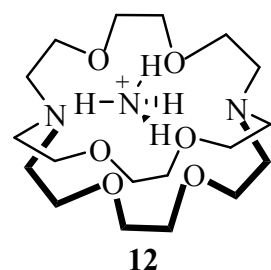
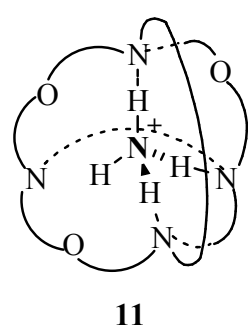
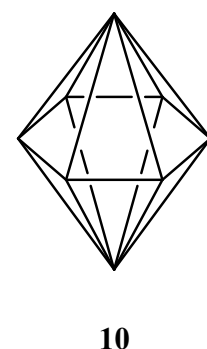
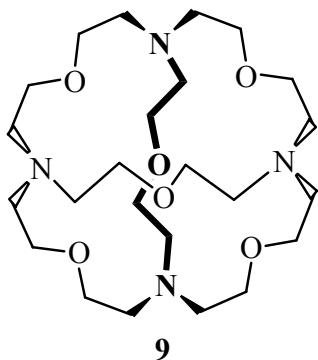
Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα κρυπτάνδια αναστέλλουν αντιδράσεις στις οποίες η συμμετοχή των κατιόντων, ως καταλυτών, παίζει σημαντικό ρόλο. Η επίδρασή τους σε μια αντίδραση είναι ένα κριτήριο, υπό ορισμένες συνθήκες, για την εξακρίβωση της ισορροπίας μεταξύ της ενεργοποίησης ανιόντος και της προστασίας των κατιόντων.¹⁵

Σημαντικές διαδικασίες αναγνώρισης είναι και αυτές που περιλαμβάνουν τετραεδρικά υποστρώματα. Η εκλεκτική μοριακή αναγνώριση τέτοιων υποστρωμάτων απαιτεί τη σύνθεση ενός μορίου υποδοχέα με τετραεδρική περιοχή αναγνώρισης. Αυτό επιτυγχάνεται με την “τοποθέτηση” τεσσάρων κατάλληλων σημείων αναγνώρισης στις γωνίες ενός τετραέδρου, που θα ενώνονται μεταξύ τους με έξι γέφυρες¹⁶. Τέτοιες κατασκευές παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.

¹⁴ E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow, *Phase Transfer Catalysis*, VCH, Weinheim, **1993**

¹⁵ J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 2303

¹⁶ E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5022



Σχήμα 6: Μακροτρικυκλικοί δακτύλιοι που ευνοούν τετραεδρική αναγνώριση

Αξίζει να αναφερθεί ότι η κατά κανόνα απαντώμενη ομάδα ως υπόστρωμα σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το αμμώνιο (NH_4^+), και ανάλογα με τον υποδοχέα, αυτό συγκρατείται ισχυρά στον κλωβό ή έχει τη δυνατότητα περιστροφής¹⁷ μέσα στην ενδομοριακή κοιλότητα (δομή **12**, Σχήμα 6).

Περίπτωση τετραεδρικής αναγνώρισης, όσο και αν αυτό φαίνεται περίεργο, παρουσιάζεται με μόρια νερού (Σχήμα 7). Κάτι τέτοιο φυσικά απαιτεί διπλή πρωτονίωση σε μόρια όπως το **9**. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι το νερό, μέσω του οξυγόνου του, σχηματίζει δύο σχετικά ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου με τα πρωτονιωμένα άτομα αζώτου και αλληλεπιδρά, επίσης, μέσω των υδρογόνων του, με άλλους δύο δεσμούς υδρογόνου με τα μη πρωτονιωμένα άτομα αζώτου¹⁸ (δομή **13**). Το συνολικό φαινόμενο καλείται *θετική συνεργασία*

¹⁷B. Dietrich, J.-P. Kintzinger, J.-M. Lehn, B. Metz, A. Zahidi, *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, 6600

¹⁸C. Bazzicalupi, A. Bencini, A. Bianchi, V. Fusi, P. Paoletti, B. Valtancoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 815

(positive cooperativity). Όταν, εξ άλλου, το **9** υποστεί τετραπλή πρωτονίωση μπορεί να εγκλωβίσει ανιόντα χλωρίου (Cl^-)¹⁹ (δομή **14**).



Σχήμα 7: Παραδείγματα τετραεδρικού εγκλωβισμού H_2O και Cl^-

Εκτός από την αναγνώριση μονοατομικών και πολυατομικών κατιόντων, παρατηρείται και αναγνώριση ουδέτερων μορίων. Η αναγνώριση ουδέτερων μορίων χρησιμοποιεί ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις δότη-δέκτη ηλεκτρονίων²⁰ και κυρίως αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου.²¹ Πολικά οργανικά μόρια, όπως το μηλονικό δινιτρίλιο, σχηματίζουν ασθενή σύμπλοκα με αιθέρους κορώνες και ανάλογα μόρια.

Εξαιρετικού ενδιαφέροντος είναι και οι περιπτώσεις σχηματισμού δεσμού υδρογόνου μεταξύ υποστρώματος και υποδοχέα. Η αναγνώριση του υποστρώματος είναι αποτέλεσμα διαμόρφωσης-προσανατολισμού συγκεκριμένων θέσεων του υποστρώματος με έναν τρόπο που θυμίζει την περίπτωση αλληλεπίδρασης των βάσεων στα νουκλεϊκά οξέα. Τέτοιες θέσεις υπάρχουν σε κυκλικούς ή άκυκλους υποδοχείς και ορίζουν θέσεις/κλωβούς, όπου το υπόστρωμα κατ' αρχήν αναγνωρίζεται και στη συνέχεια συμπλέκεται. Παραδείγματα τέτοιας αναγνώρισης είναι το σύμπλοκο **15** μέσω δεσμών υδρογόνου της αδενίνης σε κλωβό²² και το **16**, του βαρβιτουρικού οξέος, σε έναν μακροκυκλικό υποδοχέα²³ (Σχήμα 8).

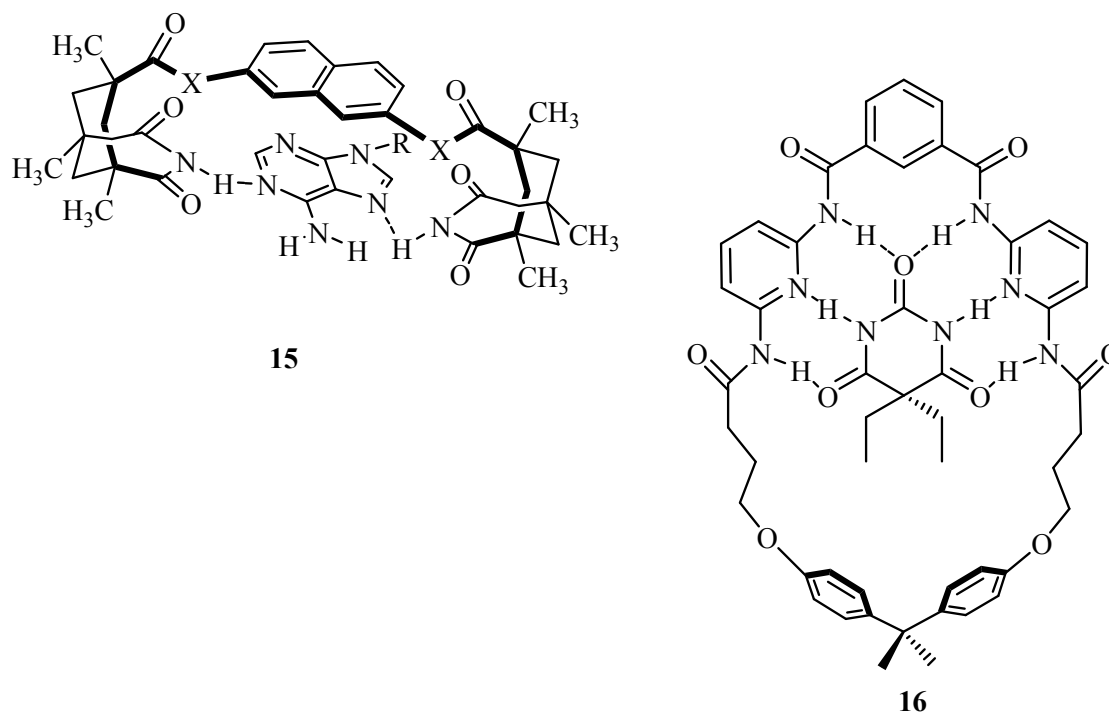
¹⁹ E. Graf, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6403

²⁰ F. Vögtle, W. M. Müller, W. H. Watson, *Topics Curr. Chem.*, **1984**, 125, 131

²¹ G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structure*, Springer, Berlin, **1991**

²² J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 245

²³ A. D. Hamilton, *Bioorg. Chem. Frontiers*, **1991**, 2, 15



Σχήμα 8: Παραδείγματα συμπλοκοποίησης-εγκλωβισμού μέσω δεσμών υδρογόνου για τα μόρια της αδενίνης (15) και του βαρβιτουρικού οξέος (16)

Ο δεσμός υδρογόνου, ακόμη, παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση νουκλεϊκών οξέων από ειδικά διαμορφωμένα συνθετικά μόρια²⁴ ή από πρωτεΐνες,²⁵ καθώς, επίσης, και στην αναγνώριση ολιγοσακχαριτών από πρωτεΐνες.²⁶

Ένα ιδιαίτερο είδος αναγνώρισης λαμβάνει χώρα στην περίπτωση ανιόντων και γενικά ανιονικών υποστρωμάτων. Οι υποδοχείς σε αυτές τις περιπτώσεις έχουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Έτσι, είναι κατά κανόνα μεγαλύτεροι από τους υποδοχείς των κατιόντων, ενώ η γεωμετρία τους ποικίλει από σφαιρική (για X^- , αλογόνα), ευθύγραμμη (N_3^- , OCN^- , κτλ), επίπεδη (NO_3^- , $R-CO_2^-$, κτλ), τετραεδρική (SO_4^{2-} , ClO_4^- , PO_4^{3-} , κτλ) και οκταεδρική ($M(CN)_6^{n-}$).

Θετικά φορτισμένα ή ουδέτερα, αλλά με έλλειμμα ηλεκτρονίων, “σημεία” ή ομάδες στον υποδοχέα, λειτουργούν ως θέσεις αλληλεπίδρασης για τη σύνδεση ανιόντων. Συνήθως παρατηρείται αλληλεπίδραση του τύπου $^+N-H \cdots X^-$ (περίπτωση πρωτονίωσης), και επίσης

²⁴ P. B. Dervan, R. S. Youngquist, J. P. Sluka, *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*, VCH, Heidelberg, **1987**

²⁵ A. Travers, *DNA-Protein Interactions*, Chapman Hall, London, **1993**

²⁶ R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 347

παρατηρούνται ουδέτεροι πολωμένοι δεσμοί υδρογόνου με κέντρα που παρουσιάζουν έλλειμμα ηλεκτρονίων²⁷ (π.χ. –NHCO- και –COOH). Περισσότερο από όλες τις περιπτώσεις έχουν μελετηθεί πολυαμμωνιακοί κυκλικοί και μακροπολυκυκλικοί υποδοχείς. Αυτοί έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύουν ανιοντικά σύνολα με μεγάλη σταθερότητα, ως αποτέλεσμα ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης και αρχιτεκτονικής φύσεως.

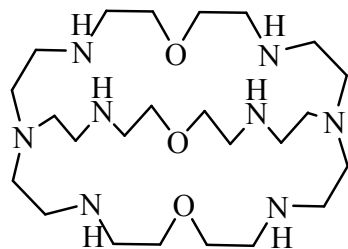
Η σφαιρική αναγνώριση ανιόντων αλογόνων γίνεται με μακροκυκλικές πρωτονιωμένες πολυαμίνες.²⁸

Ευθύγραμμη αναγνώριση παρατηρείται με την εξαπρωτονιωμένη μορφή του ελλειψοειδούς κρυπτάνδιου **17** (Σχήμα 9), το οποίο αλληλεπιδρά με διάφορα μονοατομικά και πολυατομικά ανιόντα, επεκτείνοντας την αναγνώριση ανιονικών υποστρωμάτων πέραν των σφαιρικών αλογοανιόντων.²⁹ Η ισχυρή και επιλεκτική αναγνώριση που λαμβάνει χώρα μεταξύ του υποδοχέα **17** και του ευθύγραμμου, τριατομικού ανιόντος N_3^- είναι αποτέλεσμα συμπληρωματικότητας, μεγέθους και σχήματος. Έτσι, προκύπτει το σύμπλεγμα **18**, όπου το υπόστρωμα συγκρατείται στην κοιλότητα με δύο πυραμιδικές διατάξεις, μέσω δεσμών υδρογόνου του τύπου $^+N-H\cdots N^-$. Είναι προφανές ότι τα σφαιρικά αλογοανιόντα αλληλεπιδρούν πολύ ασθενέστερα με το ίδιο ελλειψοειδές μόριο (δομή **19**).

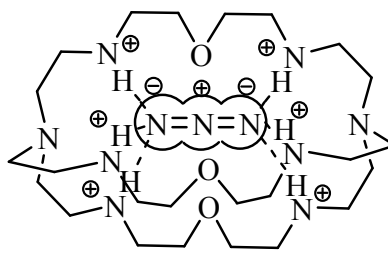
²⁷ M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4626

²⁸ B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. Guilhem, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4125

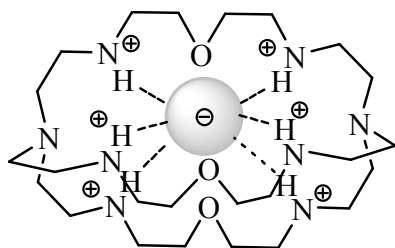
²⁹ J. M. Lehn, E. Sonveaux, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4914



17



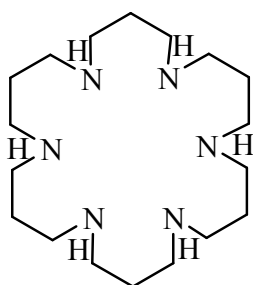
18



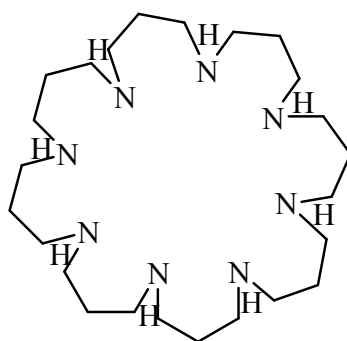
19

Σχήμα 9: Η ευθύγραμη αναγνώριση του N_3^- από το 17 (δομή 18), είναι ισχυρότερη από τη σφαιρική αναγνώριση αλογονοανιόντων (δομή 19)

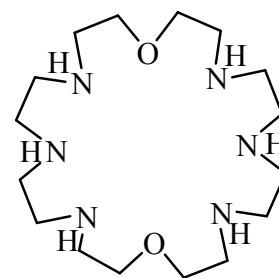
Στην περίπτωση των καρβοξυλικών και φωσφορικών αλάτων καταλληλότεροι εμφανίζονται πολυαζωτούχοι δακτύλιοι ποικίλων μεγεθών³⁰ (Σχήμα 10).



20



21



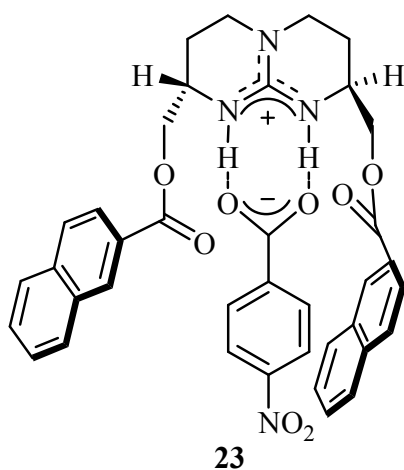
22

Σχήμα 10: Διαφορετικά μεγέθη πολυαζωτούχων δακτυλίων

Αξίζει να αναφερθεί, τέλος, ότι η παρουσία της βασικής γουανιδινικής ομάδας, που λειτουργεί ως περιοχή αλληλεπίδρασης για βιολογικούς υποδοχείς, είναι εξαιρετικού

³⁰ B. Dietrich, *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 1457

ενδιαφέροντος για καρβοξυλικά και φωσφορικά ανιόντα και ανάλογά τους, καθώς μπορεί να σχηματίσει δύο χηλικούς δεσμούς υδρογόνου με αυτά τα υποστρώματα. Παρουσιάζεται συνήθως σε άκυκλους³¹ και μακροκυκλικούς³² υποδοχείς. Ειδικότερα, διάφοροι άκυκλοι υποδοχείς που περιέχουν αυτή την άκαμπτη ομάδα αναγνωρίζουν καρβοξύλια και φωσφορικές ομάδες νουκλεοτιδίων μέσω πολλαπλών αλληλεπιδράσεων³³ (Σχήμα 11).



Σχήμα 11: Αναγνώριση καρβοξυλικής ομάδας από υποδοχέα που διαθέτει γουανιδική ομάδα

³¹ B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 2763

³² B. Dietrich, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease, D. L. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 934

³³ H. Furuta, D. Magda, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 978

1.2 ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΗ

1.2.1 Εισαγωγή

Τα δένδρομερή αντιπροσωπεύουν ένα «στάδιο-κλειδί» στην Υπερμοριακή Χημεία. Από την αφετηρία της χημείας των πολυμερών, ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη σύνθεση και το χαρακτηρισμό γραμμικών πολυμερών. Αν και οι μοριακές αλληλεπιδράσεις και οι ποικίλες διαμορφώσεις των γραμμικών πολυμερών περιελάμβαναν τρεις διαστάσεις, η ομοιοπολική τους συνάθροιση (assembly) φαίνεται ως διαδικασία μιας διάστασης. Ο Flory ήταν ένας από τους πρώτους που εξέτασαν, με θεωρητικές μελέτες, τον πιθανό ρόλο των διακλαδιζόμενων μονάδων σε μακρομοριακές αρχιτεκτονικές, πριν από μισό αιώνα περίπου, αλλά μόλις στα μέσα της δεκαετίας του '80 παρουσιάστηκαν τρόποι για τη μεθοδική σύνθεση αυτού του τύπου πολυμερών, έτσι ώστε να καταστεί εφικτή η πρακτική τους μελέτη.

Το 1978 ο Vögtle ανέπτυξε μία διαδοχικά επαναλαμβανόμενη μέθοδο σύνθεσης διακλαδιζόμενων αμινών με μικρό μοριακό βάρος³⁴. Χρησιμοποιώντας χημικές αντιδράσεις και συνθήκες διαφορετικές από τις συνθήκες κυκλοποίησης, αλλά καταλληλότερες για μία επαναλαμβανόμενη ανάπτυξη, ο Tomalia και οι συνεργάτες του³⁵ παρουσίασαν τη σύνθεση και το χαρακτηρισμό της πρώτης οικογένειας δένδρομερών, το 1985. Την ίδια χρονιά ο Newkome παρουσίασε ανάλογα αποτελέσματα για μία άλλη οικογένεια τριδιακλαδιζόμενων πολυαμιδικών δένδρομερών. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ο Tomalia, στην πρώτη περίπτωση, ονόμασε τις ενώσεις του δένδρομερή (dendrimers), από την ελληνική λέξη «δένδρο», ενώ ο Newkome³⁶ ονόμασε τις δικές του ενώσεις arborols, από το λατινικό «arbor» που σημαίνει επίσης «δένδρο». Λίγο αργότερα, το 1990, ο Fréchet και οι συνεργάτες του³⁷ παρουσίασαν μία εναλλακτική πορεία σύνθεσης δένδρομερών, ακολουθώντας διαφορετική

³⁴ E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155

³⁵ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kalos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.*, **1985**, *17*, 117

³⁶ G. R. Newcome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2003

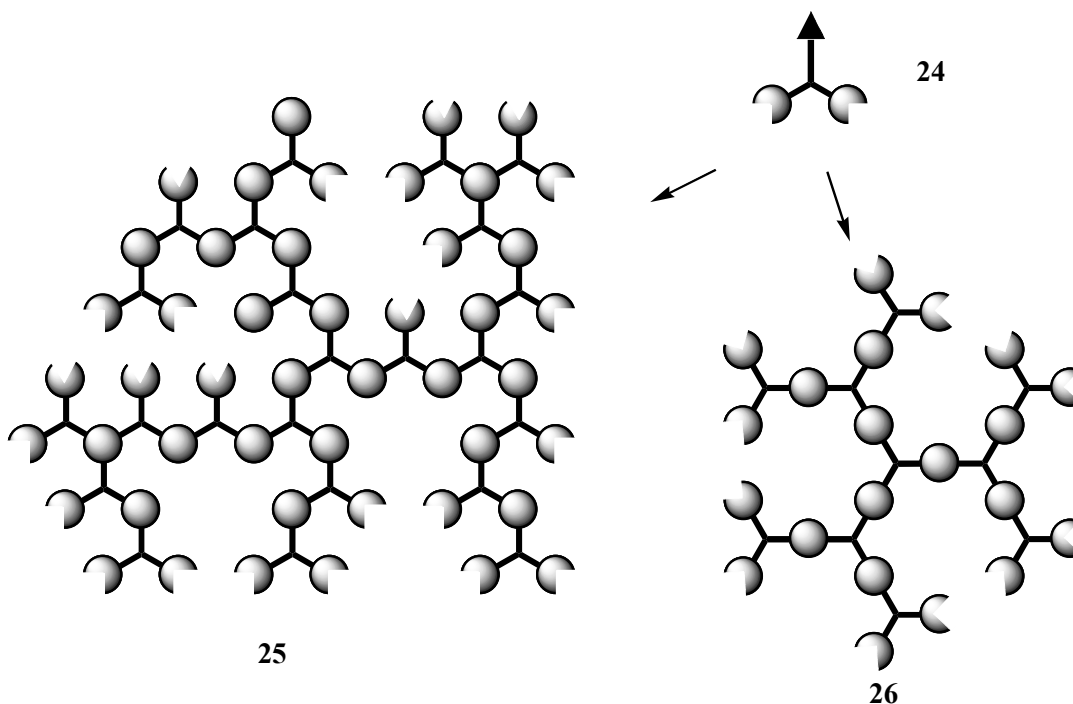
³⁷ C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7638

τακτική από εκείνη των προηγούμενων ερευνητών. Όλες οι σχετικές αντιδράσεις, θα αναφερθούν αναλυτικότερα στη συνέχεια.

1.2.2 Δομή δένδρομερών

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι πολυμερών που περιέχουν αποκλειστικά διακλαδιζόμενες μονάδες, τα δένδρομερή και τα υπερδιακλαδιζόμενα πολυμερή (hyperbranched polymers). Τα υπερδιακλαδιζόμενα πολυμερή είναι συνήθως προϊόντα μη ελεγχόμενου πολυμερισμού³⁸ και έτσι αποδίδουν μία ακανόνιστη μη ιδανική αρχιτεκτονική, με διακλαδιζόμενα μέρη τα οποία δεν έχουν αντιδράσει κατά την πορεία της αντίδρασης. Αντιθέτως, τα δένδρομερή διαφέρουν, καθώς διαθέτουν μία χαρακτηριστική δομική τελειότητα, που περιλαμβάνει συγκεκριμένο αριθμό διαδοχικών επιφανειών με σημεία διακλάδωσης, τις λεγόμενες γενεές. Οι γενικές δομικές διαφορές μεταξύ δένδρομερών και υπερδιακλαδιζόμενων πολυμερών παρουσιάζονται χαρακτηριστικά στο Σχήμα 12.

³⁸ Y. H. Kim, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4592



Σχήμα 12: Δομικές διαφορές μεταξύ υπερδιακλαδιζόμενων πολυμερών (25) και δένδρομερών (26)

Υπάρχουν τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα διαφοροποίησης των δένδρομερών από τα ευθύγραμμα ή γραμμικά πολυμερή:

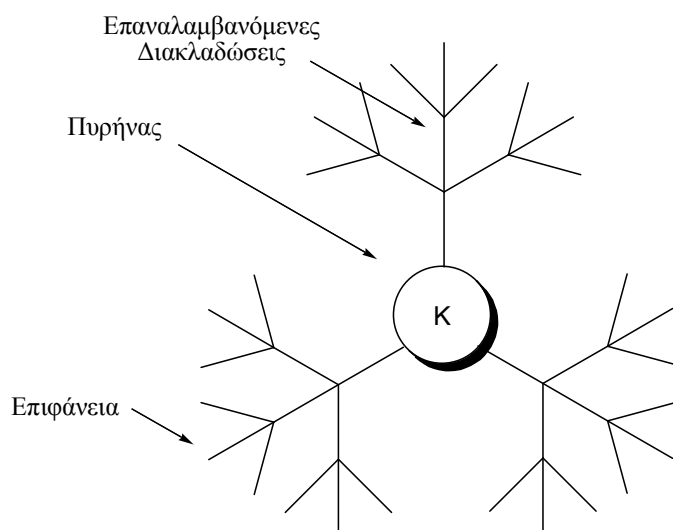
- i. Το δένδρομερές μπορεί να απομονωθεί ως ένα κύριο ξεχωριστό προϊόν, σε αντίθεση με τα περισσότερα γραμμικά πολυμερή, των οποίων η σύνθεση οδηγεί σε ένα μίγμα μορίων που διαφέρουν στο μοριακό βάρος. Το μέγεθος αυτής της μονοδιασποράς (monodispersity) στα δένδρομερή είναι αποτέλεσμα μιας καλά σχεδιασμένης, βήμα προς βήμα, συνθετικής πορείας που επιτρέπει να γίνονται «πλήρεις» αντιδράσεις χωρίς παραπροϊόντα και παράπλευρες αντιδράσεις, με τα δένδριτικά προϊόντα να είναι πλήρως απομονώσιμα στα ενδιάμεσα στάδια κατά την πορεία ανάπτυξης.
- ii. Όσο το μοριακό βάρος τους αυξάνει, οι ιδιότητες των δένδρομερών (π.χ. διαλυτότητα, χημική δραστηκότητα, θερμοκρασία υαλώδους μετάβασης) καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από την φύση των τελικών ομάδων της επιφάνειας του δένδρομερούς. Σε αντίθεση, λοιπόν, με τα γραμμικά πολυμερή, τα οποία διαθέτουν μόνο δύο τελικές ομάδες στο μόριό τους, οι αντίστοιχες ομάδες των

δενδρομερών αυξάνονται ελεγχόμενα ακολουθώντας γεωμετρική πρόοδο, καθώς αυξάνεται η γενεά. Έτσι, οι τελικές ομάδες γίνονται αυτόματα η κύρια επιφάνεια αλληλεπίδρασης μεταξύ του δενδρομερούς και του περιβάλλοντός του.

- iii. Η δένδριτική ανάπτυξη των δενδρομερών είναι μαθηματικά περιορισμένη, αντίθετα από την ανάπτυξη των γραμμικών πολυμερών όπου, θεωρητικά, μπορεί να συνεχίζεται επ' αόριστο, εκτός προβλημάτων διαλυτότητας. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός δενδρομερούς, ο αριθμός των μονομερών ομάδων αυξάνεται γεωμετρικά με την αύξηση των γενεών, ενώ ο διαθέσιμος όγκος ανάπτυξης αυξάνει αναλογικά με την τρίτη δύναμη της ακτίνας του. Ως αποτέλεσμα αυτού του φυσικού περιορισμού, τα δένδριτικά μόρια αναπτύσσουν μία περισσότερο σφαιρική διαμόρφωση όσο οι γενεές αυξάνονται. Σε μία συγκεκριμένη γενεά λοιπόν, παρουσιάζεται ένα στερικό όριο ομαλής ανάπτυξης, γνωστό ως «πυκνό πακετάρισμα De Gennes³⁹» (De Gennes dense packing). Η ανάπτυξη ίσως είναι δυνατόν να ξεπεράσει αυτό το όριο, αλλά τότε παράγονται μη ιδανικά δένδρομερή με δομικές ατέλειες.

Στην αρχιτεκτονική των δενδρομερών μπορεί κανείς να ξεχωρίσει τρία επιμέρους βασικά δομικά χαρακτηριστικά. Αυτά τα βασικά χαρακτηριστικά είναι: α) ο πυρήνας, ο οποίος αποτελεί συνήθως το κέντρο συμμετρίας των δενδρομερών, β) οι επαναλαμβανόμενες διακλαδώσεις, και γ) η επιφάνεια του δενδρομερούς, που καθορίζει συνήθως τις γενικότερες ιδιότητες του μορίου (Σχήμα 13).

³⁹ P. G. De Gennes, H. J. Hervet, *J. Phys. Lett.*, **1983**, *44*, 351



Σχήμα 13: Σχηματική αναπαράσταση των δομικών χαρακτηριστικών ενός δένδρομερούς

1.2.3 Συνθετικές προσεγγίσεις δένδρομερών

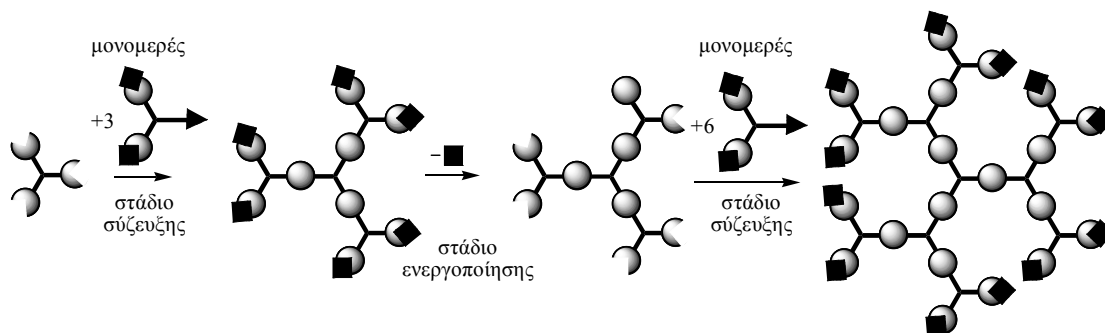
Για τη σύνθεση των δένδρομερών μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές μεθοδολογίες, αφού συνεκτιμηθούν κατ' αρχήν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των υπό σύνθεση δένδρομερών, όπως το μέγεθος, το σχήμα, η επιφάνεια, ο πυρήνας, οι διακλαδώσεις κ.ά.

Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται, κατατάσσονται ανάλογα με τη στρατηγική ανάπτυξης του δένδρομερούς στην **αποκλίνουσα (divergent) σύνθεση** και στη **συγκλίνουσα (convergent) σύνθεση**.

1.2.3.1 Αποκλίνουσα προσέγγιση

Στην αποκλίνουσα σύνθεση το δένδρομερές αναπτύσσεται από το εσωτερικό προς την επιφάνεια. Όπως προκύπτει από τις εργασίες των Tomalia, Newkome και Vögtle, που θα παρουσιαστούν αναλυτικά στη συνέχεια, η αποκλίνουσα σύνθεση περιλαμβάνει ανάπτυξη που

ξεκινά από τον πυρήνα του δενδριτικού μορίου, και συνεχίζει προς την εξωτερική επιφάνεια με μία αλληλουχία σταδίων σύζευξης και ενεργοποίησης (Σχήμα 14).



Σχήμα 14: Σχηματική αναπαράσταση αποκλίνουσας σύνθεσης στην οποία απεικονίζονται τα επαναλαμβανόμενα στάδια σύζευξης και ενεργοποίησης

Αντίδραση των λειτουργικών ομάδων του πυρήνα με τις συμπληρωματικές δραστικές ομάδες ή την συμπληρωματική δραστική ομάδα του μονομερούς, δημιουργεί ένα νέο δυναμικό δενδριτικό σημείο εκκίνησης σε κάθε άκρο σύζευξης, που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των περιφερειακών λειτουργικών ομάδων (στάδιο σύζευξης). Οι περιφερειακές λειτουργικές ομάδες σε κάθε μονομερές είναι σχεδιασμένες να είναι αδρανείς κατά το στάδιο της σύζευξης, ώστε να αποφεύγεται τυχόν ανεξέλεγκτος υπερδιακλαδιζόμενος πολυμερισμός. Μετά το τέλος της πρώτης αντίδρασης σύζευξης, αυτές οι αδρανείς λειτουργικές ομάδες μπορούν να ενεργοποιηθούν και να αποδώσουν μία νέα επιφάνεια εκκίνησης, με ομάδες δραστικές για σύζευξη με κάποιο επιπρόσθετο μονομερές (στάδιο ενεργοποίησης). Η ενεργοποίηση των περιφερειακών ομάδων μπορεί να περιλαμβάνει την μετατροπή τους σε δραστικές ομάδες, τη σύνδεσή τους με άλλο μόριο ή την απομάκρυνση προστατευτικών ομάδων.

Επανάληψη των σταδίων σύνδεσης και ενεργοποίησης οδηγεί σε μία εκθετική αύξηση του αριθμού των αντιδράσεων στην περιφέρεια, γι αυτό και απαιτείται μεγάλη περίσσεια αντιδραστήριων για την ολοκλήρωση των δύο σταδίων. Εξ' αιτίας της διαφοράς στο μοριακό βάρος, οι διαχωρισμοί των προϊόντων από τα αντιδραστήρια που είναι σε περίσσεια, αποτελούν συνήθως μία σχετικά εύκολη διαδικασία, με απλές επεξεργασίες όπως απόσταξη, καταβύθιση ή διήθηση.

Διαθέτοντας μία κατάλληλη επιλογή από στάδια σύζευξης και ενεργοποίησης, η αποκλίνουσα σύνθεση είναι ιδανική για σύνθεση δενδρομερών σε μεγάλη κλίμακα

αντιδράσεων, καθώς η ποσότητα του δενδρομερούς ουσιαστικά διπλασιάζεται για κάθε αύξηση γενεάς. Παρ' όλα αυτά, εξ' αιτίας του γεγονότος ότι ο αριθμός των αντιδράσεων σύζευξης αυξάνει εκθετικά από γενεά σε γενεά, η πιθανότητα μη πλήρους ενεργοποίησης ή εμφάνισης πλευρικών αντιδράσεων αυξάνει επίσης εκθετικά. Αν και η απομάκρυνση του μονομερούς είναι μία σχετικά εύκολη διαδικασία, οποιαδήποτε άλλα μη πλήρως αντιδράσαντα μόρια, που έχουν πιθανόν σχηματιστεί, είναι δύσκολο να απομακρυνθούν εξ' αιτίας της δομικής τους ομοιότητας με το επιθυμητό μόριο. Επιπρόσθετα, αν με το ενεργοποιημένο μόριο μπορεί να ξεκινήσει μια νέα ανάπτυξη, πρέπει να εξασφαλίζονται κάθε φορά σχολαστικές μέθοδοι απομάκρυνσής του, με σκοπό την αποφυγή ανάπτυξης μικρότερων, μη επιθυμητών δενδριτικών προσμίξεων.

1.2.3.2 Παραδείγματα αποκλίνουσας σύνθεσης

Έχουν πραγματοποιηθεί και δημοσιευτεί πολλές αποκλίνουσες συνθέσεις έως σήμερα. Επιλεκτικά θα αναφερθούν ορισμένες εξ αυτών.

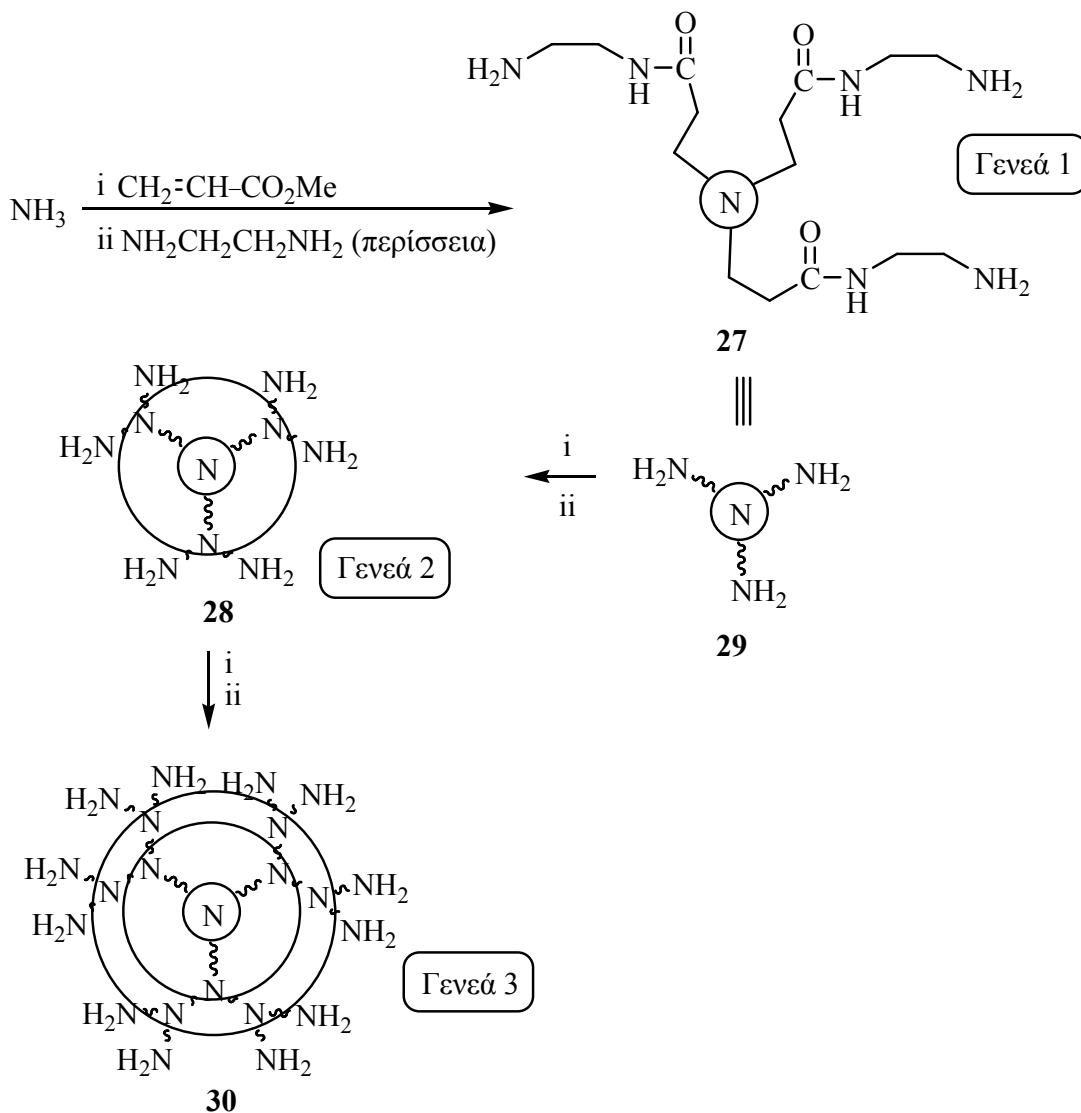
1.2.3.2.1 Πολυ-αμινοαμιδικά δενδρομερή

Τα πολυαμινοαμιδικά δενδρομερή αποτελούν ίσως το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποκλίνουσας σύνθεσης. Δημοσιεύτηκαν το 1985 από τον Tomalia και τους συνεργάτες του⁴⁰ και η σύνθεσή τους περιλαμβάνει δύο επαναλαμβανόμενες αντιδράσεις:

- a. Αντίδραση προσθήκης κατά Michael ενός κατάλληλου πυρήνα που διαθέτει αμινοομάδες σε ακρυλικό μεθυλεστέρα,
- b. Σχηματισμό αμιδικού δεσμού μεταξύ των σχηματισθέντων εστέρων και μεγάλης περισσειας αιθυλενοδιαμίνης.

Αναλυτικά η πορεία εμφανίζεται στο επόμενο σχήμα (Σχήμα 15).

⁴⁰ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kalos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.*, **1985**, *17*, 117



Σχήμα 15: Η αποκλίνουσα σύνθεση του Tomalia

Τα μόρια που χρησίμευσαν ως πυρήνες ανάπτυξης ήταν αρχικά η αμμωνία και η αιθυλενοδιαμίνη. Η ανάπτυξη των δένδρομερών έφτασε μέχρι την πέμπτη γενεά για την αμμωνία και μέχρι την έβδομη γενεά για την αιθυλενοδιαμίνη (EDA). Οι αποδόσεις ήταν ικανοποιητικές και η αιθυλενοδιαμίνη λειτούργησε αποτελεσματικά, καθώς η απομάκρυνσή της ήταν σχετικά εύκολη.

Οι δυσκολίες στην όλη συνθετική πορεία ορισμένες φορές ήταν, εξ' αιτίας των συνθηκών, η δημιουργία κάποιων παραπροϊόντων μη ιδανικής ανάπτυξης των γενεών, κάτι

που οφειλόταν είτε στη μη πλήρη αντίδραση προσθήκης κατά Michael, είτε σε ενδομοριακές κυκλοποιήσεις, ή ακόμη σε διασπάσεις λόγω της retro-Michael αντίδρασης.

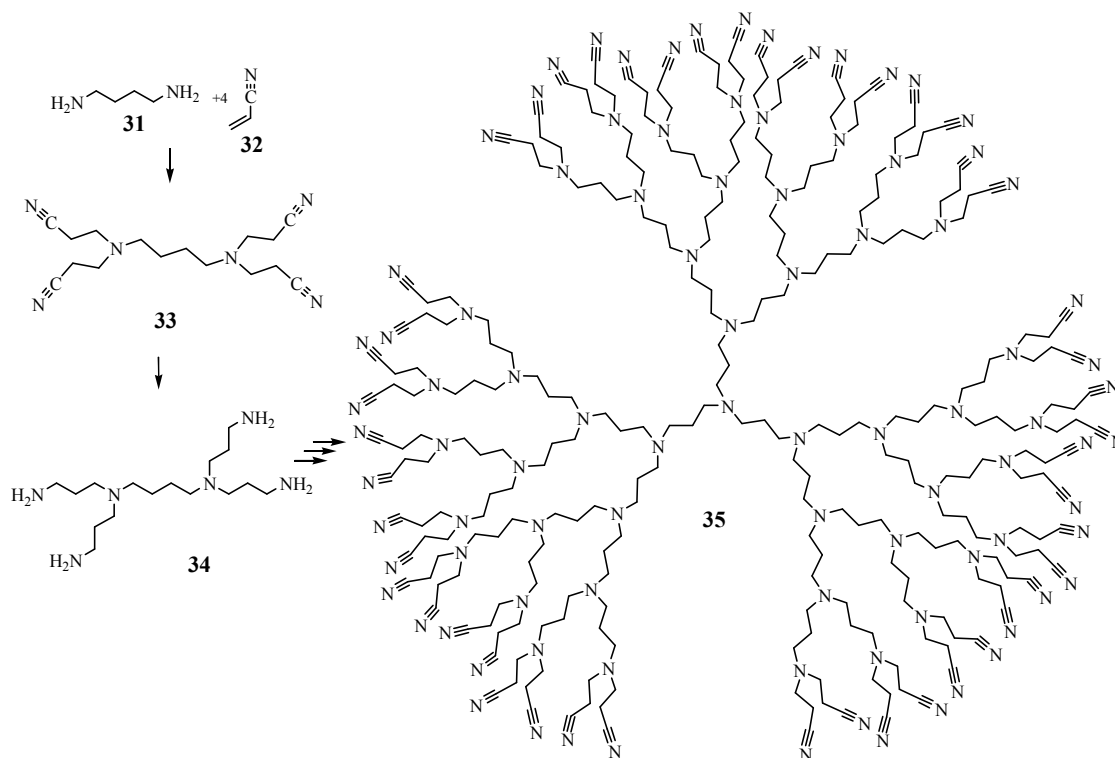
1.2.3.2.2 Πολυ-νιτριλοαμινικά δενδρομερή

Ο Meijer και οι συνεργάτες του⁴¹ παρουσίασαν το 1993 μία νέα τάξη δενδρομερών χρησιμοποιώντας αποκλίνουσα προσέγγιση σε αντιδράσεις μεγάλης κλίμακας.

Η σύνθεση περιελάμβανε δύο επαναλαμβανόμενες αντιδράσεις :

- Προσθήκη κατά Michael αμινών σε ακρυλονιτρίλιο, ακολουθούμενη από
- Ετερογενή καταλυόμενη υδρογόνωση των νιτριλίων σε αμίνες.

Ως πυρήνας χρησιμοποιήθηκε το 1,4-διαμμο βουτάνιο **31** (Σχήμα 16).



Σχήμα 16: Η αποκλίνουσα σύνθεση του Meijer

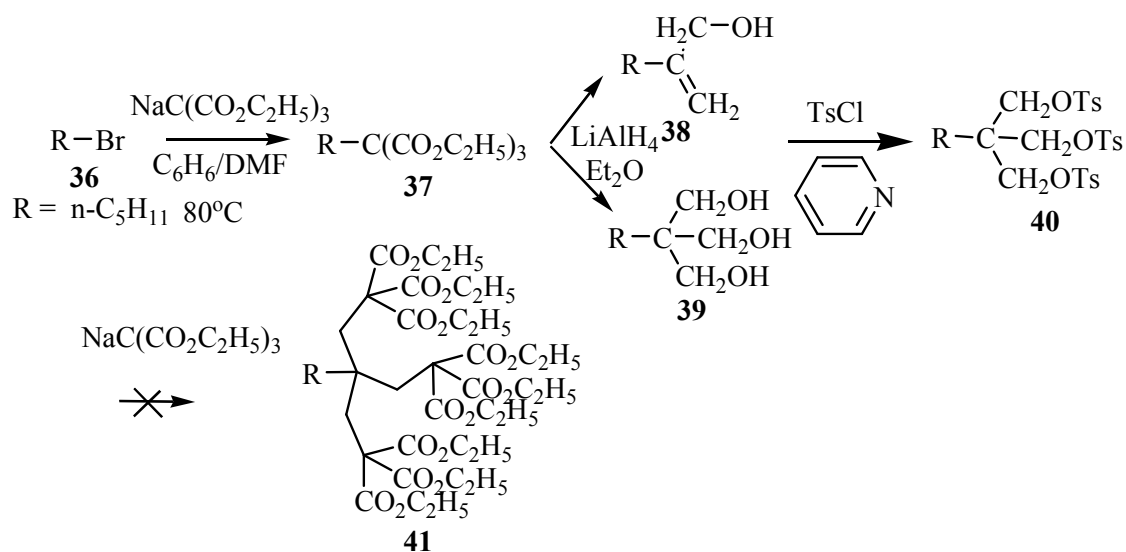
⁴¹ E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 9, 1308

Ο καθαρισμός και η απομόνωση των επιθυμητών προϊόντων κατά τις Michael αντιδράσεις ήταν σχετικά εύκολος. Παραπροϊόντα που αναφέρθηκαν ήταν: προϊόντα retro-Michael στο στάδιο της υδρογόνωσης, μη πλήρης κυανοαιθυλίωση κατά την προσθήκη Michael και κάποιες ενδομοριακές κυκλοποιήσεις που εμπόδιζαν την ομαλή ανάπτυξη των γενεών.

1.2.3.2.3 Arborols (Δενδροειδή)

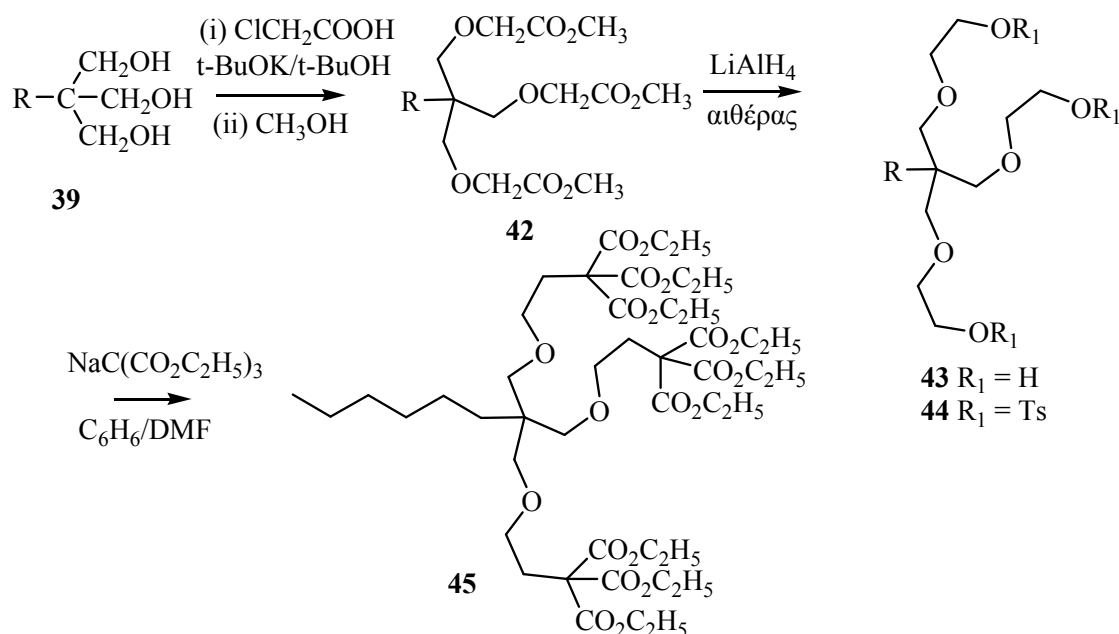
Πριν από τις δύο προηγούμενες περιπτώσεις, ο Newkome και οι συνεργάτες του⁴² παρουσίασαν τα “arborols”. Αυτή η αποκλίνουσα προσέγγιση ξεκινά με ένα αλκυλαλογονίδιο, συγκεκριμένα το 1-βρωμοπεντάνιο **36**, το οποίο με επίδραση του μετά νατρίου άλατος του τριαιθυλεστέρα του μεθανοτρικαρβοξυλικού οξέος, πυρηνόφιλου $\text{NaC}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_3$, σε διαλύτη εξάνιο/διμεθυλοφορμαμίδιο, με θέρμανση, αποδίδει τον πολυεστέρα **37** (Σχήμα 17). Ακολουθεί αναγωγή με LiAlH_4 ή LiBH_4 σε αιθέρα προς την αντίστοιχη πολυαλκοόλη **39**. Σε αυτό το στάδιο παράγεται και η μη επιθυμητή ένωση **38**. Στη συνέχεια, τα υδροξύλια της **39** μετατρέπονται σε τοσυλεστέρες, με TsCl σε άνυδρη πυριδίνη. Το πολυτοσυλιωμένο προϊόν **40** δεν αντέδρασε εκ νέου με $\text{NaC}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_3$ για να δώσει το προϊόν **41**, γεγονός που αποδόθηκε σε στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

⁴² G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**,50, 2004



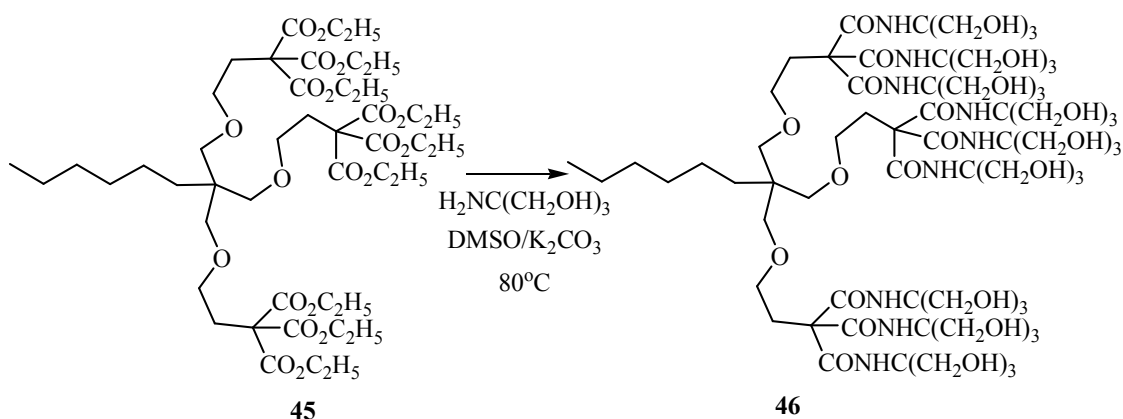
Σχήμα 17: Η αποκλίνουσα σύνθεση του Newcome

Έτσι, εναλλακτικά, εξετάστηκε μία άλλη συνθετική προσέγγιση (Σχήμα 18). Η τριόλη **39**, που είχε παρασκευαστεί προηγουμένως, επιμηκύνθηκε με χλωροοξικό οξύ και το παραχθέν τριοξύ μετατράπηκε στον αντίστοιχο μεθυλεστέρα **42**. Αναγωγή του εστέρα έδωσε την τριαλκοόλη **43**, η οποία μετά από τοσυλίωση αντέδρασε επιτυχώς με το NaC(CO₂C₂H₅)₃ προς το προϊόν **45**.



Σχήμα 18: Η εναλλακτική προσέγγιση του Newcome

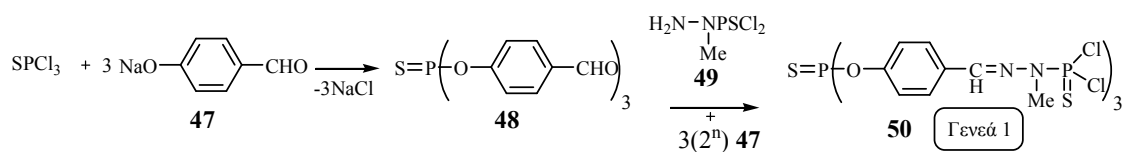
Η επεξεργασία του προϊόντος **45** με τρι(υδροξυμεθυλο)αμινομεθάνιο (Σχήμα 19) σε διμεθυλοσουλφοξείδιο απέδωσε την ένωση **46**, η οποία είναι υδατοδιαλυτή, παρά το γεγονός ότι το μοριακό της βάρος είναι >1600, λόγω των πολλών υδροξυλίων της.



Σχήμα 19: Η σύνθεση της [23]-arborol **46**

1.2.3.2.4 Πολυφωσφορικά δένδρομερή

Μία εναλλακτική προσέγγιση αποκλίνουσας σύνθεσης με πολύ καλές αποδόσεις, παρουσιάστηκε από τον Majoral και τους συνεργάτες του⁴³ το 1994. Το αξιοσημείωτο σε αυτήν τη συνθετική πορεία είναι η παρουσία του φωσφόρου ως άτομο συνένωσης για κάθε ανάπτυξη γενεάς (Σχήμα 20).

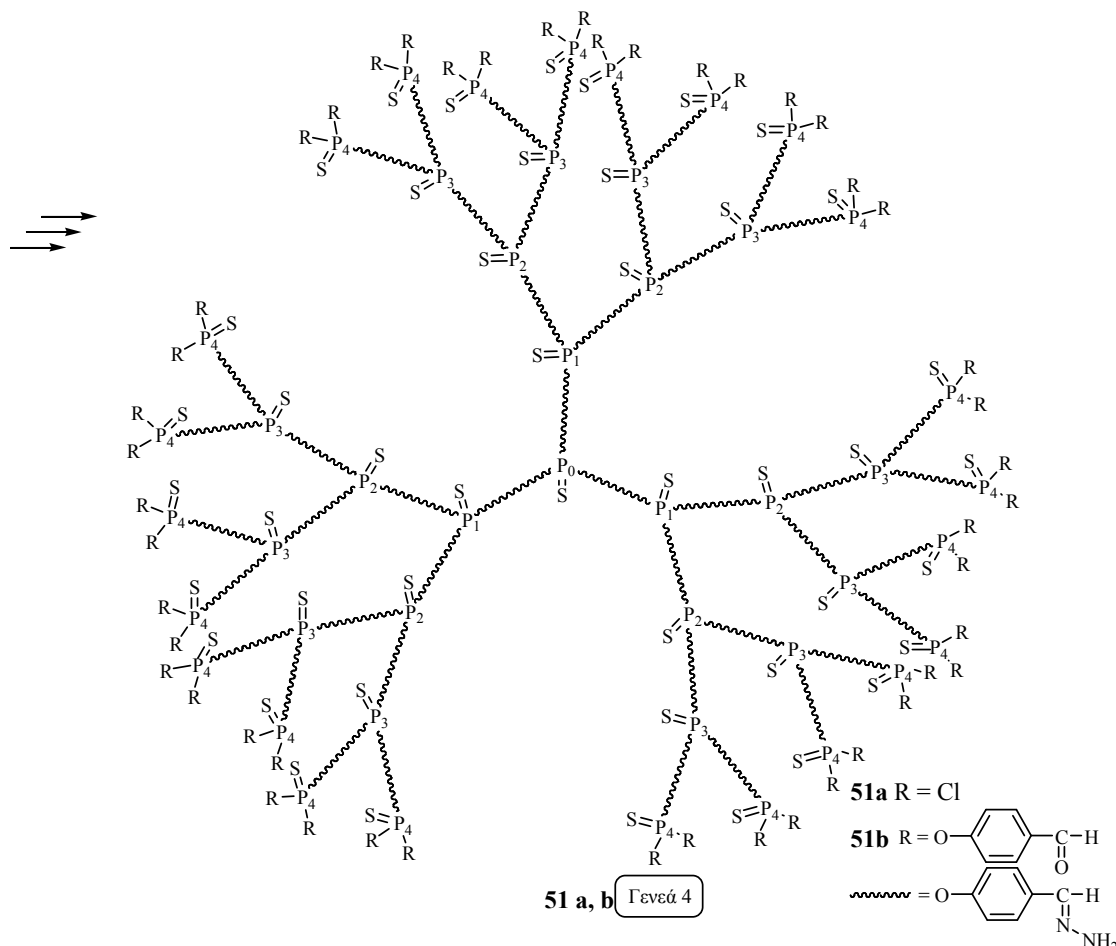


Σχήμα 20: Η αποκλίνουσα σύνθεση του Majoral

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει αντίδραση υποκατάστασης του τριχλωριούχου θειοφωσφόρου(V) με το μετά νατρίου άλας της 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδης **47** προς το προϊόν **48**. Ακολούθως, προσθήκη του παραγώγου της υδραζίνης **49** οδήγησε ποσοτικά στο προϊόν πρώτης γενεάς **50** που περιέχει δεσμούς P-Cl. Η επανάληψη των ως άνω αντιδράσεων, με την

⁴³ N. Launay, A.-M. Caminade, R. Lahana, J.-P. Majoral, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1994**, 33, 1589

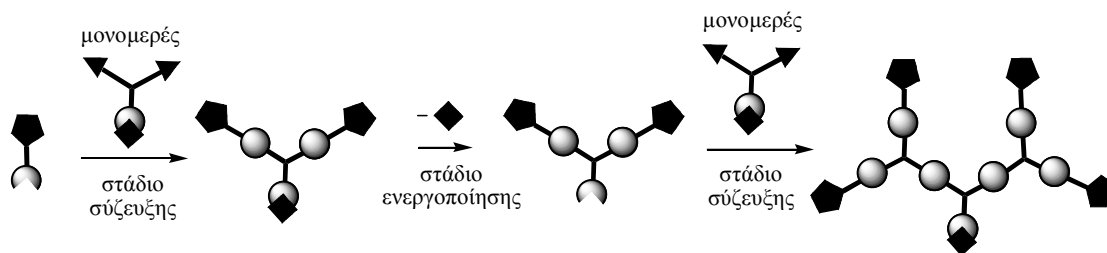
ίδια σειρά, οδήγησε στο τέταρτης γενεάς δενδρομερές **51b** (Σχήμα 21). Η σύνθεση αυτή δίνει άριστες αποδόσεις και δεν απαιτεί στάδια προστασίας ή αποπροστασίας.



Σχήμα 21: Το τελικό προϊόν του Majoral

1.2.3.3 Συγκλίνουσα προσέγγιση

Στη συγκλίνουσα μέθοδο ανάπτυξης, που πρωτοαναφέρθηκε από τους Hawker και Fréchet το 1989-90, η ανάπτυξη του δενδρομερούς γίνεται από την επιφάνεια προς το εσωτερικό του. Αρχικά οι κλάδοι (branches) του δενδρομερούς προσαρτώνται στο προεπιλεγμένο μονομερές (στάδιο σύζευξης) (Σχήμα 22).



Σχήμα 22: Σχηματική αναπαράσταση συγκλίνουσας σύνθεσης στην οποία απεικονίζονται τα επαναλαμβανόμενα στάδια σύζευξης και ενεργοποίησης

Μετά την ολοκλήρωση της σύζευξης, το μοναδικό λειτουργικό άκρο πλέον εντοπίζεται στο άκρο του ομοιάζοντος με βέλος, ή σμήνος, μορίου και μπορεί να ενεργοποιηθεί (στάδιο ενεργοποίησης). Ακολούθως, σύζευξη του ενεργοποιημένου δενδρονίου σε μονομερές που διαθέτει συμπληρωματικές λειτουργικές ομάδες, οδηγεί στη σύνθεση της επόμενης γενεάς δενδρονίου. Ύστερα από αρκετές επαναλήψεις της συγκεκριμένης διαδικασίας, αυτά τα δενδρόνια μπορούν να συνδεθούν σε έναν πυρήνα μέσω των δικών του λειτουργικών άκρων, αποδίδοντας ένα πολυδενδριτικό δενδρομερές.

Η συγκλίνουσα σύνθεση, αν και διαθέτει, επίσης, επαναλαμβανόμενα στάδια, παρουσιάζει διαφορές με την αποκλίνουσα σύνθεση, καθώς περιλαμβάνει μόνο ένα μικρό αριθμό αντιδράσεων ανά μόριο κατά τη διάρκεια των σταδίων σύζευξης και ενεργοποίησης.

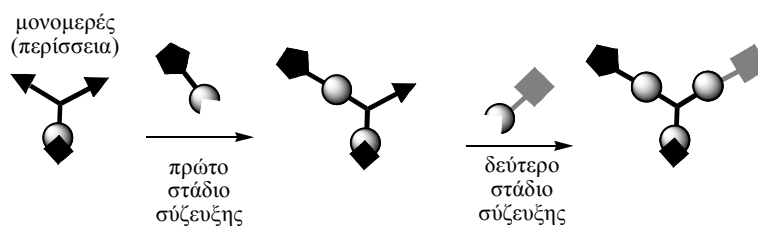
Το μοριακό βάρος του δενδρονίου διπλασιάζεται σχεδόν σε κάθε στάδιο σύζευξης, η συνεισφορά όμως του μονομερούς στη συνολική μάζα του προϊόντος μειώνεται εκθετικά όσο αυξάνεται η γενεά. Οι αποδόσεις σύζευξης δεν είναι ποσοτικές και κατά τη διαδικασία καθαρισμού παρατηρούνται απώλειες, συνεπώς η ποσότητα της ένωσης μειώνεται από γενεά σε γενεά. Επίσης, καθώς το στάδιο σύζευξης αφορά μόνο το ένα ενεργό άκρο του δενδρονίου, η σύνθεση πολύ μεγάλων δενδρομερών, άνω της πέμπτης γενεάς δεν είναι εύκολη, λόγω στερικής παρεμπόδισης, με αποτέλεσμα τη μείωση των χημικών αποδόσεων.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, κάθε στάδιο σύζευξης και ενεργοποίησης κατά τη συγκλίνουσα σύνθεση απαιτεί ανά μόριο μόνο ένα μικρό αριθμό μετασχηματισμών. Ως αποτέλεσμα, οι αντιδράσεις μπορούν να οδηγηθούν προς ολοκλήρωση με μία σχετικά μικρή περίσσεια του απαιτούμενου αντιδραστηρίου, σε αντίθεση με τη μεγάλη περίσσεια αντιδραστηρίων που απαιτούνται κατά την αποκλίνουσα σύνθεση. Η απομόνωση των προϊόντων μετά το στάδιο σύζευξης, είναι ευχερέστερη, λόγω του μικρού αριθμού

παραπροϊόντων στο μίγμα της αντίδρασης. Η διαφοροποίηση που επέρχεται σε κάθε στάδιο σύζευξης μεταξύ των συστατικών του μίγματος της αντίδρασης, επιτρέπει την απομόνωση του επιθυμητού μορίου με χρήση χρωματογραφίας.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της συγκλίνουσας σύνθεσης είναι η «συνθετική προσαρμοστικότητα». Σπουδαίο ρόλο για αυτό το χαρακτηριστικό παίζει το γεγονός ότι τα δενδρόνια που παράγονται είναι ικανά να αντιδρούν, είτε όπως αναφέρθηκε προηγουμένως με το ενεργό τους άκρο, είτε με κατάλληλη τροποποίηση στην επιφάνειά τους. Αυτή η τμηματοποίηση είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή στη βελτιστοποίηση της συνθετικής πορείας, επειδή η ίδια δενδρική δομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση νέων διαφορετικών μορίων από το τελικό δενδρόνιο.

Επιπρόσθετα, είναι πιθανές δομικές ποικιλίες που περιλαμβάνουν τη σύνδεση χημικά διαφορετικών δενδρονίων σε ένα μοναδικό δενδρομερές. Για παράδειγμα, είναι πιθανό να πραγματοποιηθεί μία αντίδραση σύζευξης που να περιλαμβάνει μόνο το ένα ενεργό άκρο του μονομερούς (Σχήμα 23).



Σχήμα 23: Σχηματική αναπαράσταση «συνθετικής προσαρμοστικότητας»

Το ενεργό άκρο που παραμένει αμετάβλητο, μπορεί ακολούθως να αλληλεπιδράσει με ένα διαφορετικό δενδρόνιο και έτσι να προκύψει ένα «συμπολυμερές» (copolymer). Κατάλληλες παραλλαγές στις συνθήκες και στην ακολουθία τέτοιων ασύμμετρων αναπτύξεων, επιτρέπουν, αφενός ακριβή έλεγχο του αριθμού και της διευθέτησης των διαφορετικών περιφερειακών ομάδων, και, αφ'ετέρου, διαφορετικά μονομερή κατά την ανάπτυξη της δομής.^{44,45}

⁴⁴ C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Macromolecules*, **1990**, 23, 4726

⁴⁵ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 1059

1.2.3.4 Παραδείγματα συγκλίνουσας σύνθεσης

Την τελευταία δεκαπενταετία έχουν αναπτυχθεί πολλές διαφορετικές συγκλίνουσες συνθετικές πορείες. Αν και πολλές από αυτές είναι συναρπαστικές, κυρίως λόγω της μοριακής αρχιτεκτονικής των ενώσεων, λιγότερες είναι αυτές που αποδείχθηκαν αρκετά εφαρμόσιμες από την στιγμή που δημοσιεύτηκαν.

Από τις πλέον συχνά χρησιμοποιούμενες και αναφερόμενες μεθόδους, με διαφορά από τις άλλες, είναι η πολυ-αρυλοαιθερική συνθετική πορεία, που αναπτύχθηκε από τον Fréchet και τους συνεργάτες του, και η πολυ-αρυλοαλκινική συνθετική πορεία που αναπτύχθηκε από τον Moore και τους συνεργάτες του.

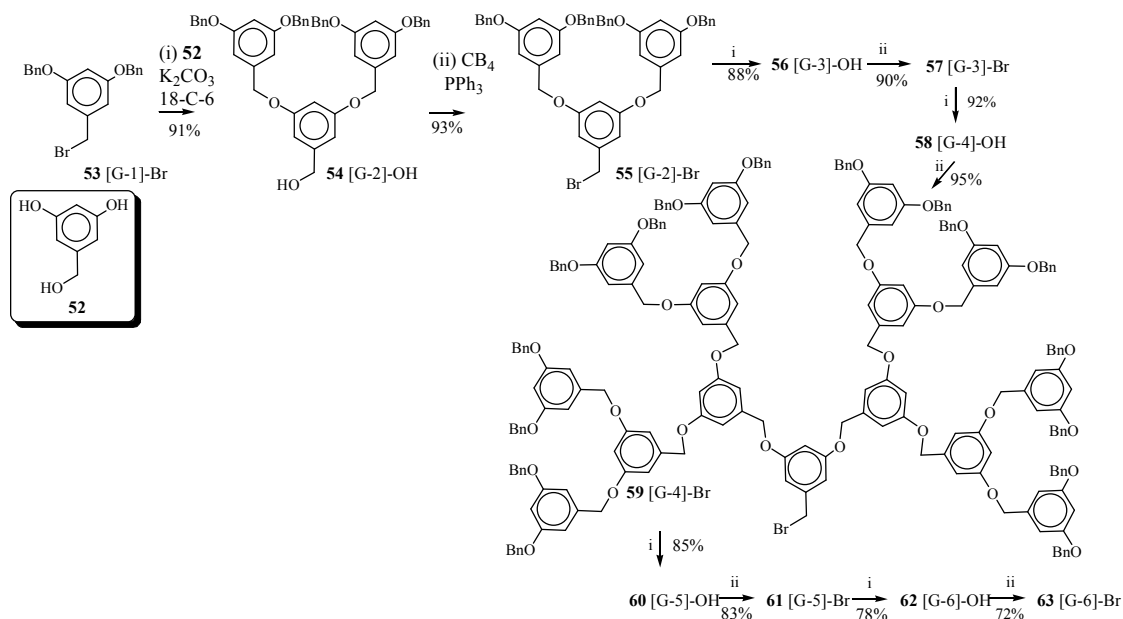
Άλλες αξιοσημείωτες προσεγγίσεις συγκλίνουσας σύνθεσης ενός σταδίου είναι η πολυ-φαινυλενική, η πολυ-αλκυλοεστερική, η πολυ-αρυλοαλκενική και η πολυ-αλκυλοαιθερική. Εκτός βέβαια από αυτές, υπάρχουν και συγκλίνουσες συνθέσεις περισσότερων σταδίων, που συνδυάζουν χαρακτηριστικά από τις δύο πορείες, συγκλίνουσες και αποκλίνουσες

Μία αποτελεσματική συγκλίνουσα μεθοδολογία ανάπτυξης δένδρομερών απαιτεί ένα μονομερές το οποίο να μπορεί να υποβληθεί σε σύζευξη και ενεργοποίηση με μεγάλη απόδοση. Επιπλέον, τα προϊόντα να είναι κάθε φορά εύκολα απομονώσιμα από την περίσσεια του αρχικού ή από τα τυχόν παραπροϊόντα. Το στάδιο σύζευξης θα πρέπει να έχει σχεδόν ποσοτική απόδοση, ακόμα και όταν εκδηλώνεται στερεοχημική παρεμπόδιση, ιδιαίτερα σε μεγάλες γενεές δένδρονίων.

1.2.3.4.1 Πολυ-αρυλοαιθερικά δένδρομερή

Για τη σύνθεση των πολυ-αρυλοαιθερικών δένδρομερών⁴⁶, που αναφέρθηκαν για πρώτη φορά από τους Hawker και Fréchet το 1989, χρησιμοποιείται ως βασικό μονομερές η 3,5-διυδροξυβενζυλική αλκοόλη **52** (Σχήμα 24) .

⁴⁶ C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 1010



Σχήμα 24: Η συγλίνουσα σύνθεση του Fréchet

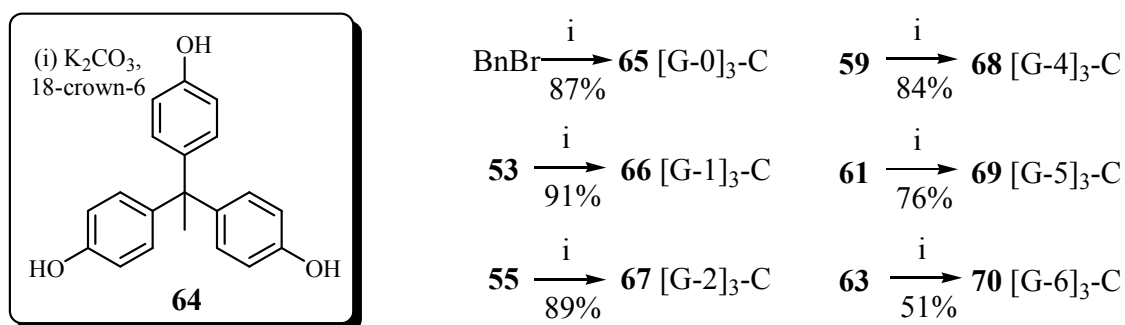
Τα δύο φαινολικά υδροξύλια του μονομερούς, παρουσία ανθρακικού καλίου και αιθέρα-κορώνα (18-crown-6), αντιδρούν με το υποκατεστημένο βενζυλοβρωμίδιο **53**, παράγοντας τη βενζυλική αλκοόλη δεύτερης γενεάς **54**, διαθέτουμε δύο νέα συνδετικά αιθερικά τμήματα. Το υδροξυλικό άκρο του μορίου ενεργοποιείται προς το αντίστοιχο βρωμιωμένο δένδρονιο **55**, για την επόμενη σύζευξη, μέσω αντίδρασης βρωμίωσης με τετραβρωμομεθάνιο και τριφαινυλοφωσφίνη.

Το στάδιο σύζευξης επαναλαμβάνεται με τη χρήση δύο ισοδύναμων ενεργοποιημένου δένδρονιου **55** και ενός ισοδύναμου του μονομερούς, ώστε να προκύψει η επόμενη γενεάς βενζυλική αλκοόλη **56**. Επαναλαμβανόμενα στάδια σύζευξης Williamson και βρωμίωσης απέδωσαν δένδρονια μέχρι και έκτης γενεάς.

Η σύνθεση σχεδιάστηκε ώστε να περιλαμβάνει την αντίδραση Williamson μεταξύ ενός πολύ καλού πυρηνόφιλου φαινολικού μορίου και ενός ενεργοποιημένου βρωμιδίου, όπως το βενζυλικό, εξασφαλίζοντας πολύ καλές αποδόσεις κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των γενεών. Το βενζυλικό υπόστρωμα, επίσης, ελαχιστοποιεί την πιθανότητα άλλων μη επιθυμητών αντιδράσεων και είναι αποδοτικά τροποποιήσιμο από αλκοόλη σε βρωμίδιο με καλές αποδόσεις.

Ο περιορισμός της ανάπτυξης, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, επέρχεται μετά τη σύνθεση της έκτης γενεάς, καθώς ο στερεοχημικοί λόγοι εμποδίζουν δραστικά το στάδιο σύζευξης. Για παράδειγμα, στην ως άνω σύνθεση (Σχήμα 24), παρατηρεί κανείς ότι κατά τα πρώτα τέσσερα στάδια σύζευξης οι αποδόσεις είναι ~90% και μετά μειώνονται σταδιακά μέχρι το 78% στην τελευταία σύζευξη.

Όλα τα δενδρόνια που παρασκευάστηκαν συζεύχθηκαν με ένα τριφαινολικό πυρήνα **64** και απέδωσαν έτσι τα τριδενδρονιακά δενδρομερή **65** έως **70** (Σχήμα 25).



Σχήμα 25: Σύζευξη με τριφαινολικό πυρήνα

Τα δενδρόνια που παρασκευάστηκαν είναι γνωστά έως σήμερα ως δενδρόνια τύπου Fréchet. Πολλές παραλλαγές αυτών έχουν επιχειρηθεί μέχρι σήμερα, χρησιμοποιώντας κάθε φορά διαφορετικό μονομερές για την ανάπτυξη της γενεάς.^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} Τέτοια μονομερή είναι τα μονομερή του σχήματος (Σχήμα 26).

⁴⁷ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4252

⁴⁸ D. Seebach, J.-M. Lapiere, K. Skobridis, G. Greiveldinger, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 457, *Angew. Chem. In. Ed. Eng.*, **1994**, *33*, 440

⁴⁹ D. Seebach, J.-M. Lapiere, G. Greiveldinger, K. Skobridis, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 1673

⁵⁰ H. F. Chow, C. C. Mak, *Pure Appl. Chem.*, **1997**, *69*, 483

⁵¹ H. W. I. Peerlings, D. C. Trimbach, E. W. Meijer, *Chem. Commun.*, **1998**, 497

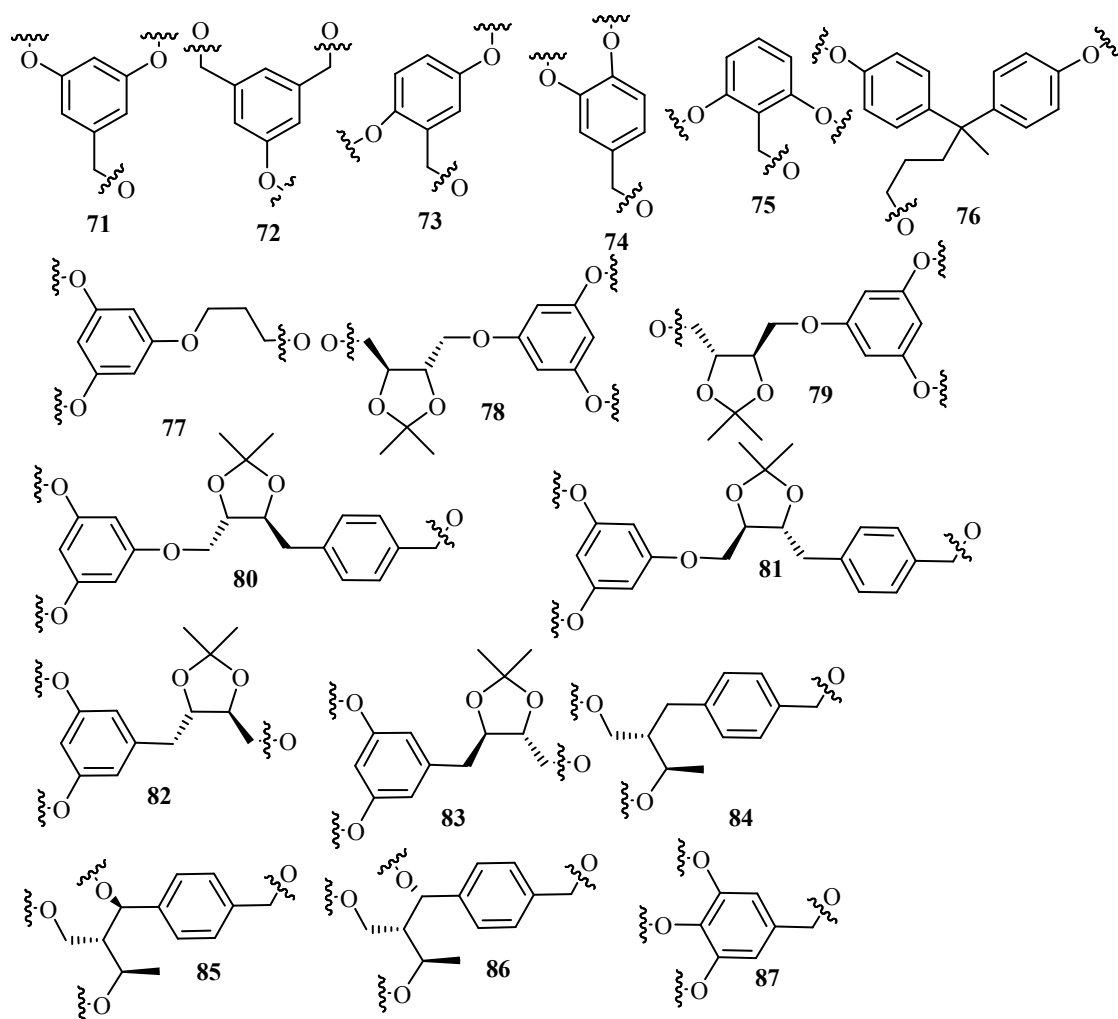
⁵² H. F. Chow, Z. Y. Wang, Y. F. Lau, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13813

⁵³ D. M. Junge, D. V. McGrath, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1701

⁵⁴ T. L. Tyler, J. E. Hanson, *Chem. Mater.*, **1999**, *11*, 3452

⁵⁵ V. Percec, W. D. Cho, G. Ungar, D. J. P. Yeardley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1302

⁵⁶ V. Percec, W. D. Cho, G. Ungar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10273

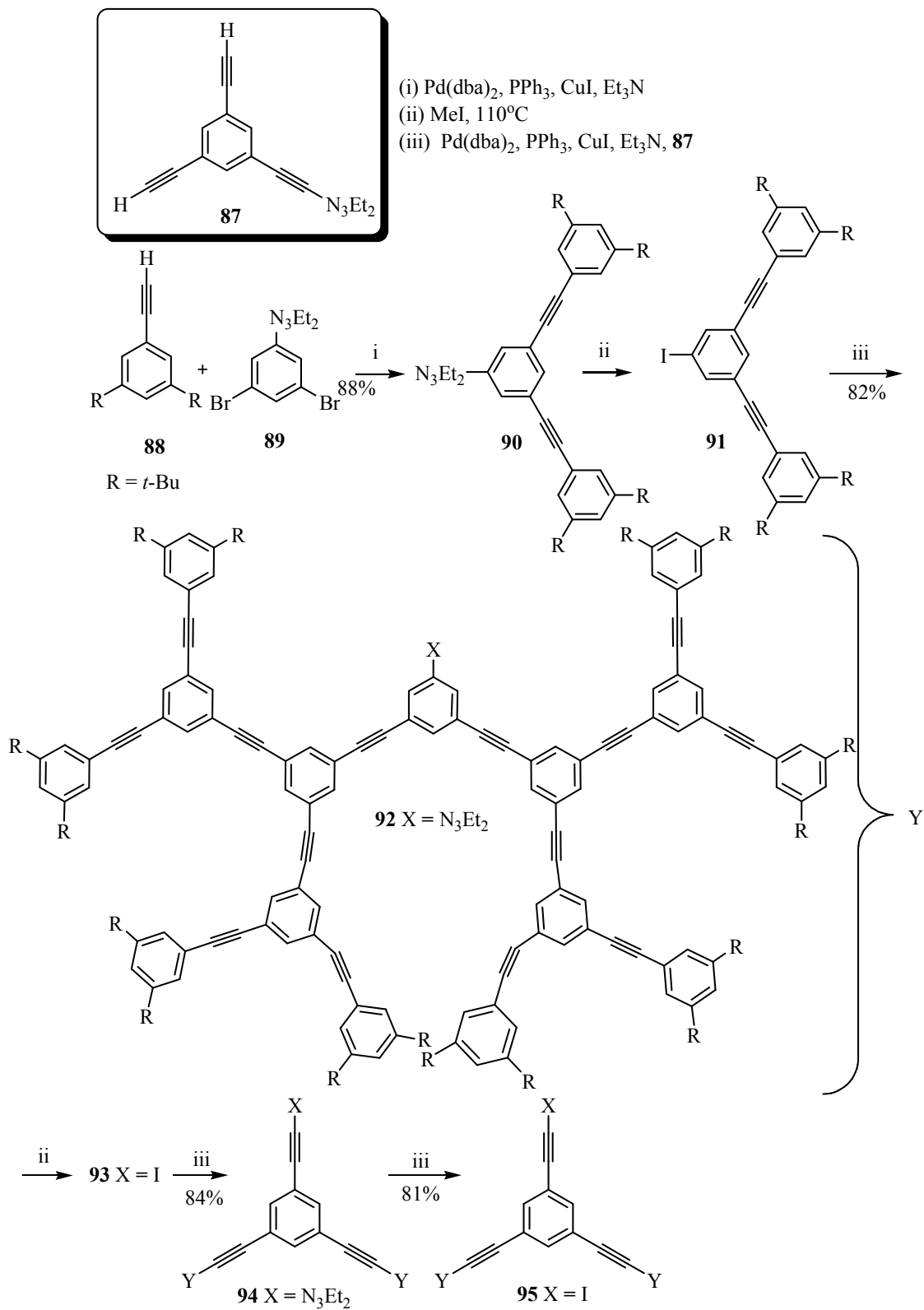


Σχήμα 26: Εναλλακτικά μονομερή για τα δενδρόνια τύπου Fréchet

1.2.3.4.2 Πολυ-αρυλοαλκινικά δενδρομερή

Ο Moore⁵⁷ το 1997 χρησιμοποίησε αρυλοαλκινικά ή φαινυλοακετυλενικά σημεία σύνδεσης για το συνδυασμό μιας ποικιλίας μακρομοριακών αρχιτεκτονικών, που περιλαμβάνουν γραμμικά oligομερή και πολύπλοκα μακροκυκλικά μόρια, συνθέτοντας έτσι νέα δενδριτικά προϊόντα (Σχήμα 27).

⁵⁷ J. S. Moore, *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 402



Σχήμα 27: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Moore

Εξ' αιτίας της δομής τους, με τους πολλούς αρωματικούς δακτυλίους να συνδέονται μέσω αλκινικών αλυσίδων στους εσωτερικούς επαναλαμβανόμενους κλάδους, τα πολυφαινυλοακετυλενικά δενδρόνια απαιτούσαν ομάδες στην επιφάνειά τους που θα καθιστούσαν το μόριο ευδιάλυτο. Η 4-*tert*-βουτυλοφαινυλο-υποκατεστημένη επιφάνεια που χρησιμοποιήθηκε από την αρχή αποδείχθηκε χρήσιμη μόνο έως την ανάπτυξη τρίτης γενεάς δενδρονίων. Μετά την αντικατάστασή της με 3,5-δι-*tert*-βουτυλοφαινυλο-ομάδες στην περιφέρεια, τα προϊόντα επέδειξαν ικανοποιητική διαλυτότητα, έτσι ώστε να επιτευχθεί η παρασκευή τέταρτης γενεάς δενδρονίων. Εναλλακτικές προσπάθειες για την προσέγγιση μεγαλύτερων γενεών περιλάμβαναν επιμηκυμένες μονάδες μονομερών, ώστε να αποφεύγεται η στερεοχημική παρεμπόδιση και να επιτυγχάνεται η σύνθεση δενδρομερών μεγαλύτερης γενεάς.

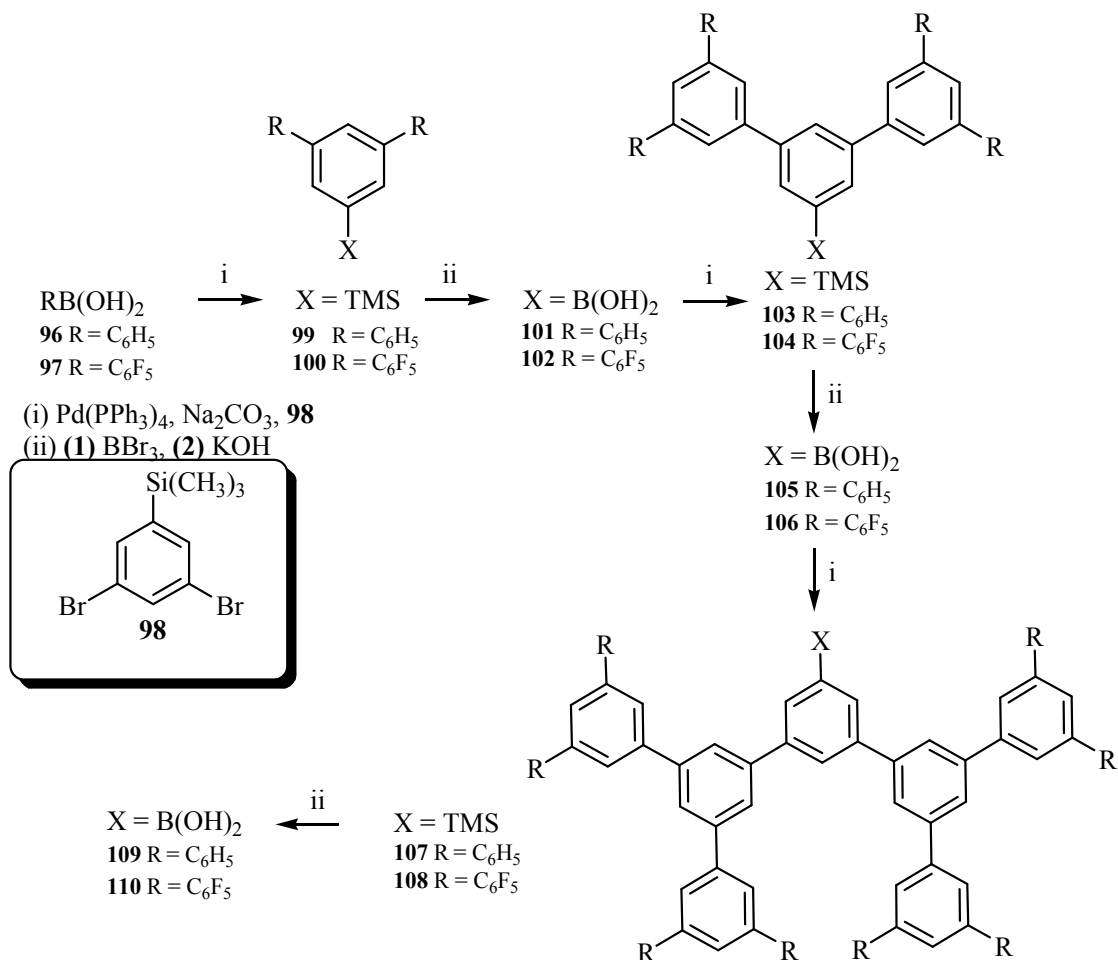
Τα δενδριτικά προϊόντα που απεικονίζονται στο προηγούμενο σχήμα συντέθηκαν χρησιμοποιώντας το διαιθινυλικό μονομερές **87** με μία τριαζενική προστατευτική ομάδα. Τα αλκινικά άκρα του μονομερούς είναι ικανά να δώσουν δύο αποδοτικές συζεύξεις, καταλυόμενες από παλλάδιο, με το αρυλαλογονίδιο της πρώτης γενεάς **91** και να παραχθεί έτσι το δεύτερης γενεάς δενδρόνιο **92**. Η σχεδόν ποσοτική αλογόνωση της τριαζενικής ομάδας έχει ως αποτέλεσμα το αρυλαλογονίδιο **93**, που είναι πλέον ενεργοποιημένο, να δύναται να αντιδράσει με το μονομερές προς το δενδριτικό προϊόν της επόμενης γενεάς.

1.2.3.4.3 Πολυ-φαινυλο δενδρομερή

Δύο άλλες συγκλίνουσες συνθετικές πορείες που περιλαμβάνουν 1,3,5-φαινυλο-υποκατεστημένα δενδρομερή, αναφέρονται το 1990 από τους Miller και Neenan,^{58,59} λίγο μετά από τα πολυ-βενζυλοαιθερικά δενδρομερή. Η σύνθεση αυτών των πολυφαινυλίων, καθώς και των φθοροϋποκατεστημένων αναλόγων τους, περιλάμβανε τη σύζευξη Suzuki των αρυλοβορονικών οξέων **96** και **97** με το μονομερές 3,5-διβρωμο-1-τριμεθυλοσιλυλο-βενζόλιο **98** (Σχήμα 28).

⁵⁸ T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mater.*, **1990**, 2, 346

⁵⁹ T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Bair, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1018



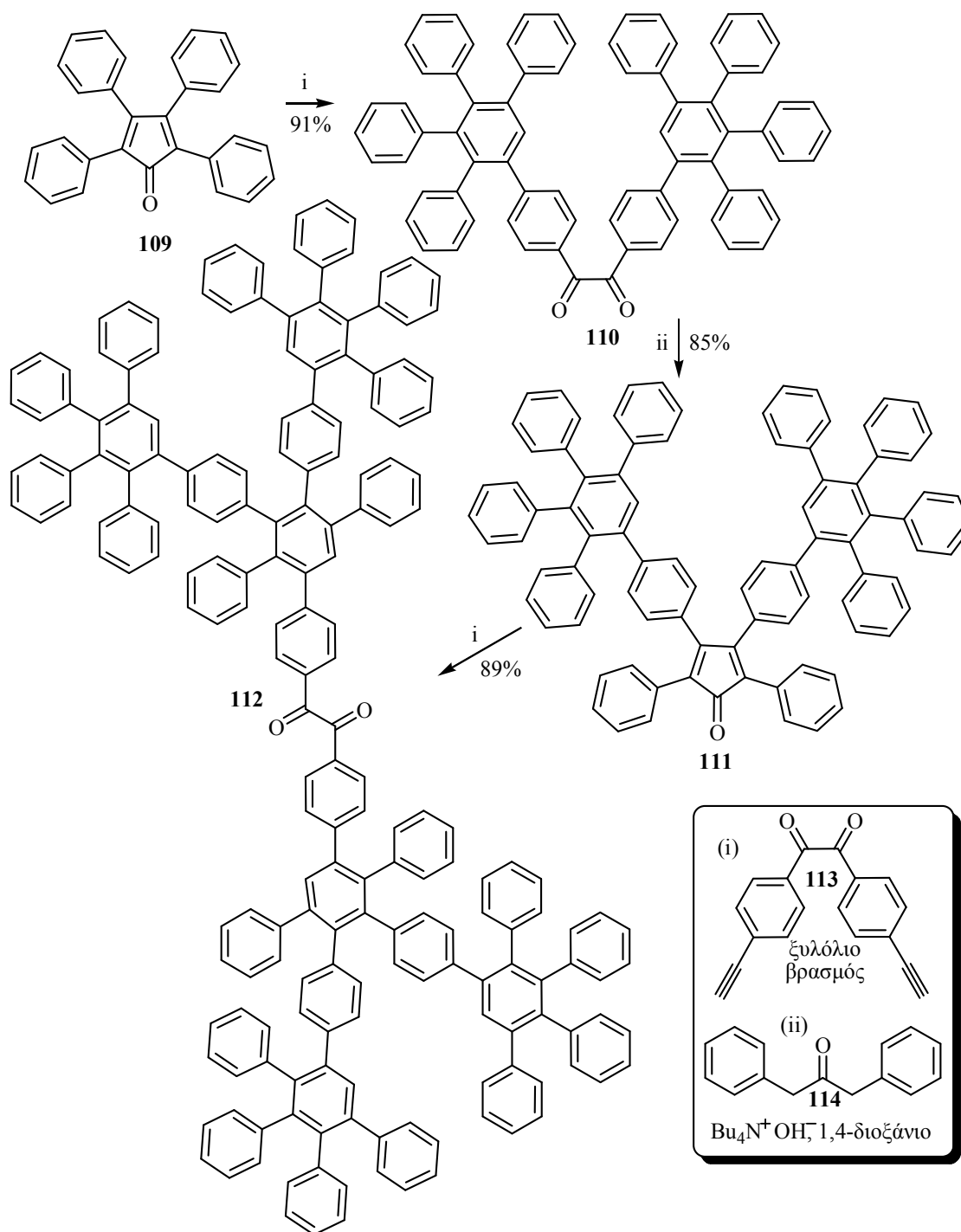
Σχήμα 28: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Neenan

Μετατροπή της τριμεθυλοσιλυλο- προστατευτικής ομάδας (TMS) των προϊόντων **99** και **100** προς τα παράγωγα του βορικού οξέος και τα αντίστοιχα προϊόντα **101** και **102**, επέτρεψε την περαιτέρω σύζευξη με το μονομερές. Αυτή η διαδικασία επαναλήφθηκε μέχρι και την τρίτη γενεά. Οι άκαμπτες επαναλαμβανόμενες μονάδες αυτών των μορίων οδήγησαν σε δενδρική μοριακά οικοδομήματα με αυστηρά καθορισμένα σχήματα και διαμέτρους.

Πιο πρόσφατα, το 1999, ο Müllen και οι συνεργάτες του⁶⁰ ανέφεραν μία νέα συγκλίνουσα σύνθεση πολυ-φαινυλικών δενδρομερών (Σχήμα 29), παρόμοια με την αποκλίνουσα [4+2]-κυκλοπροσθήκη που οι ίδιοι είχαν αναφέρει πιο πριν.⁶¹

⁶⁰ U. M. Wiesler, K. Müllen, *Chem. Commun.*, **1999**, 2293

⁶¹ F. Morgenroth, E. Reuther, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 631



Σχήμα 29: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Müllen

Η διαδικασία περιελάμβανε μία Diels-Alder αντίδραση μεταξύ της τετραϋποκατεστημένης κυκλοπενταδιενόνης **109** και του διαλκινικού μονομερούς **113**.

Συμπύκνωση Knoevenagel αυτής της διόνης και της 1,3-διφαινυλοακετόνης **114**, απέδωσε την υποκατεστημένη πενταδιενόνη **110**.

Αυτή η σύνθεση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς αποδεικνύει τη σημαντικότητα της στερεοχημικής παρεμπόδισης στη συγκλίνουσα σύνθεση. Δενδριτική ανάπτυξη μεγαλύτερη από τη δεύτερη γενεά δεν κατέστη εφικτή. Αντιθέτως, η αποκλίνουσα σύνθεση μέσω Diels-Alder κυκλοπροσθήκης ήταν εφικτή μέχρι την τέταρτη γενεά.

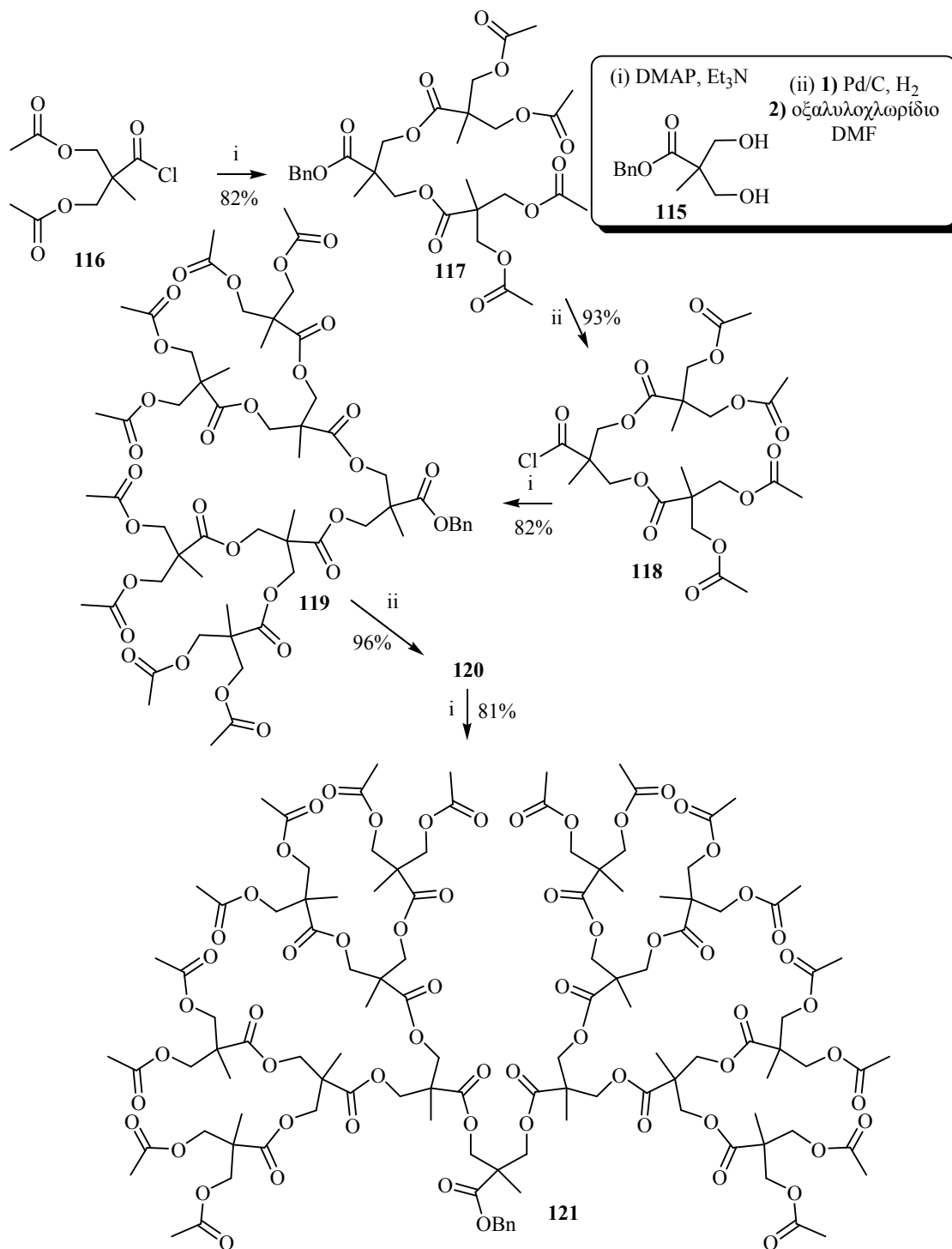
1.2.3.4.4 Πολυ-αλκυλοεστερικά δενδρομερή

Μία από τις αποδοτικότερες συγκλίνουσες πορείες παρουσιάστηκε από τον Hult και τους συνεργάτες του,⁶² το 1996, και περιλαμβάνει μία επαναλαμβανόμενη μονάδα που έχει ως βάση το 2,2-δι-(υδροξυμεθυλο)-προπανοϊκό οξύ (Σχήμα 30).

Τα δύο υδροξυλικά άκρα του 2,2-δι-(υδροξυμεθυλο)-προπανοϊκού μονομερούς **115** μπορούν να συζευχθούν αποτελεσματικά με ένα ενεργοποιημένο χλωρίδιο οξέος **116**. Με ακόλουθη απομάκρυνση του βενζυλο-εστερικού άκρου με καταλυτική υδρογόνωση, το καρβοξυλικό οξύ μπορεί να μετατραπεί στο αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος **118** σχεδόν ποσοτικά. Η επανάληψη των σταδίων σύζευξης-αποπροστασίας επαναλήφθηκαν μέχρι το δενδρόνιο τέταρτης γενεάς **121**.

Αν και αυτοί οι πολυεστέρες δεν παρουσιάζουν τη χημική σταθερότητα άλλων δενδριτικών μακρομορίων που στηρίζονται σε αιθερικές ή υδρογονοανθρακικές συζεύξεις, δείχνουν ιδιαίτερα σταθεροί σε όξινο περιβάλλον, καθώς οι εστερικές ομάδες είναι καλά προστατευμένες από ενδεχόμενη πυρηνόφιλη προσβολή λόγω της παρουσίας του τεταρτοταγούς άνθρακα δίπλα στο καρβονύλιο.

⁶² H. Ihre, A. Hult, E. Söderlind, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6388



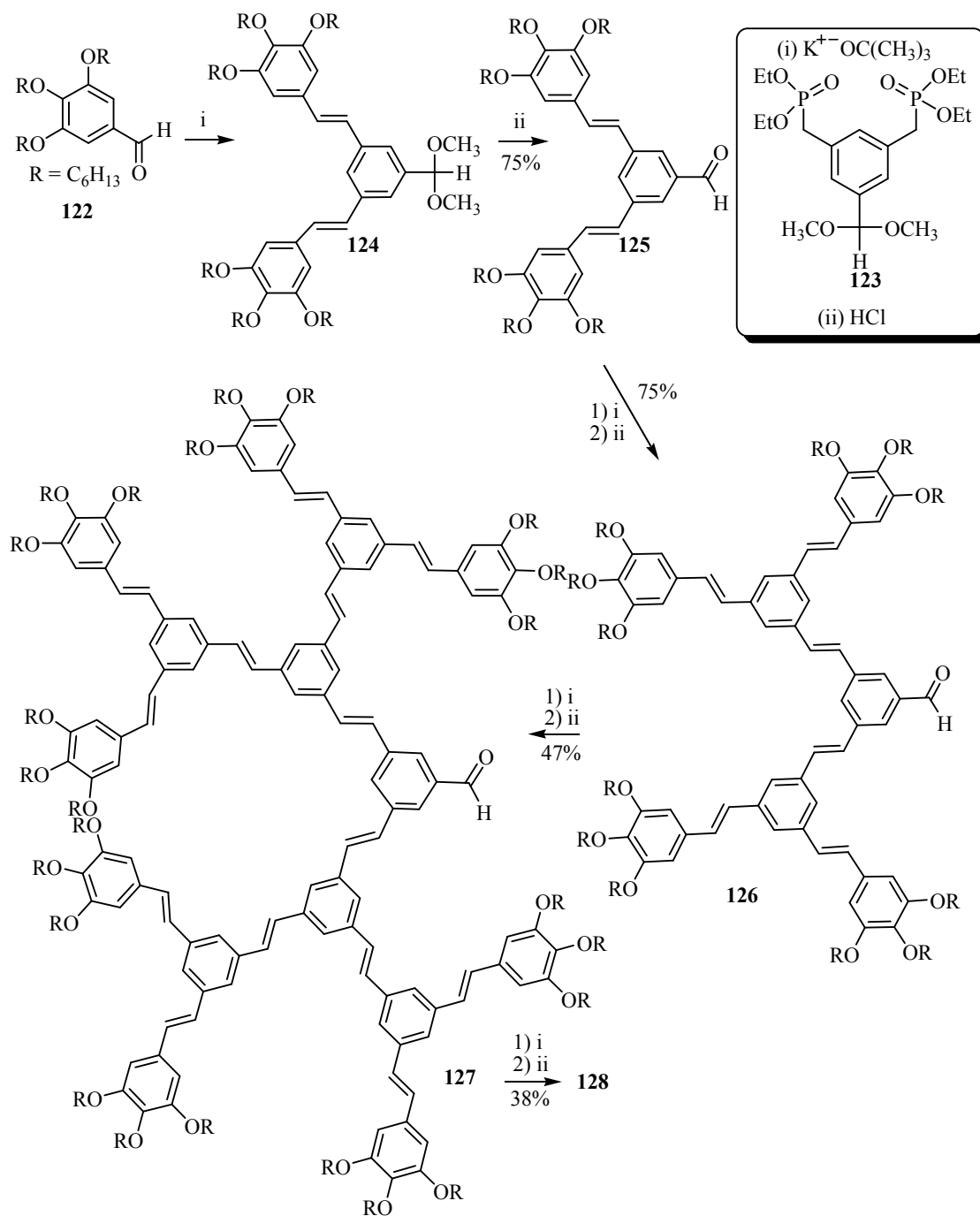
Σχήμα 30: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Hult

1.2.3.4.5 Πολυ-αρυλοαλκενυλικά δένδρομερή

Οι ερευνητικές ομάδες των Meier και Bupp ανέπτυξαν συνθέσεις που οδηγούν σε πολυαρυλοαλκενυλικά δένδρομερή. Συγκεκριμένα, ο Meier και οι συνεργάτες του⁶³ ανέφεραν τη σύνθεση τέτοιων δένδρομερών χρησιμοποιώντας την Horner-Wadsworth-Emmons αντίδραση σύζευξης της αλδεΐδης **122** με το διφωσφινικό μονομερές **123** (Σχήμα 31).

Το διμεθοξυ ακετυλικό άκρο του προϊόντος **124**, ως ακετάλη, μπορεί να υδρολυθεί σε όξινο περιβάλλον προς την ενεργοποιημένη αλδεΐδη **125**. Η συγκεκριμένη πορεία μειονεκτεί λόγω των χαμηλών αποδόσεων και των χρονοβόρων αντιδράσεων μετά την τέταρτη γενεά.

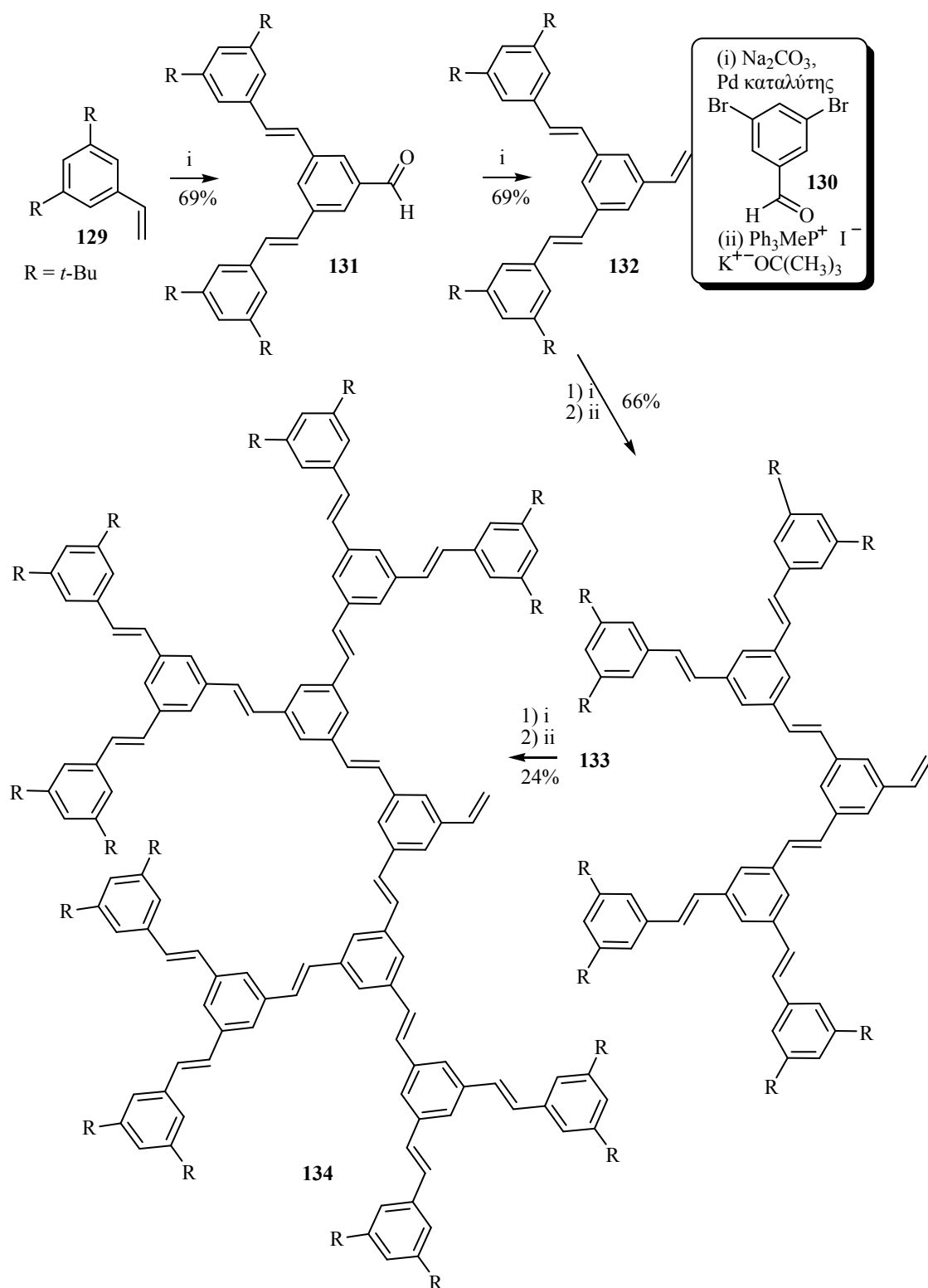
⁶³ H. Meier, M. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 643



Σχήμα 31: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Meier

Ο Burn και οι συνεργάτες του⁶⁴ ανέφεραν τη σύνθεση ανάλογων δενδρομερών μέσω της κατά Heck σύζευξης ενός υποκατεστημένου στυρενίου **129** με το μονομερές 3,5-διβρωμοβενζαλδεΐδη **130**, ακολουθούμενο από την αντίδραση Wittig με μεθυλοτριφαινυλοφωσφονικό ιωδίδιο για την παρασκευή του ενεργοποιημένου δενδριτικού στυρενίου **132** (Σχήμα 32).

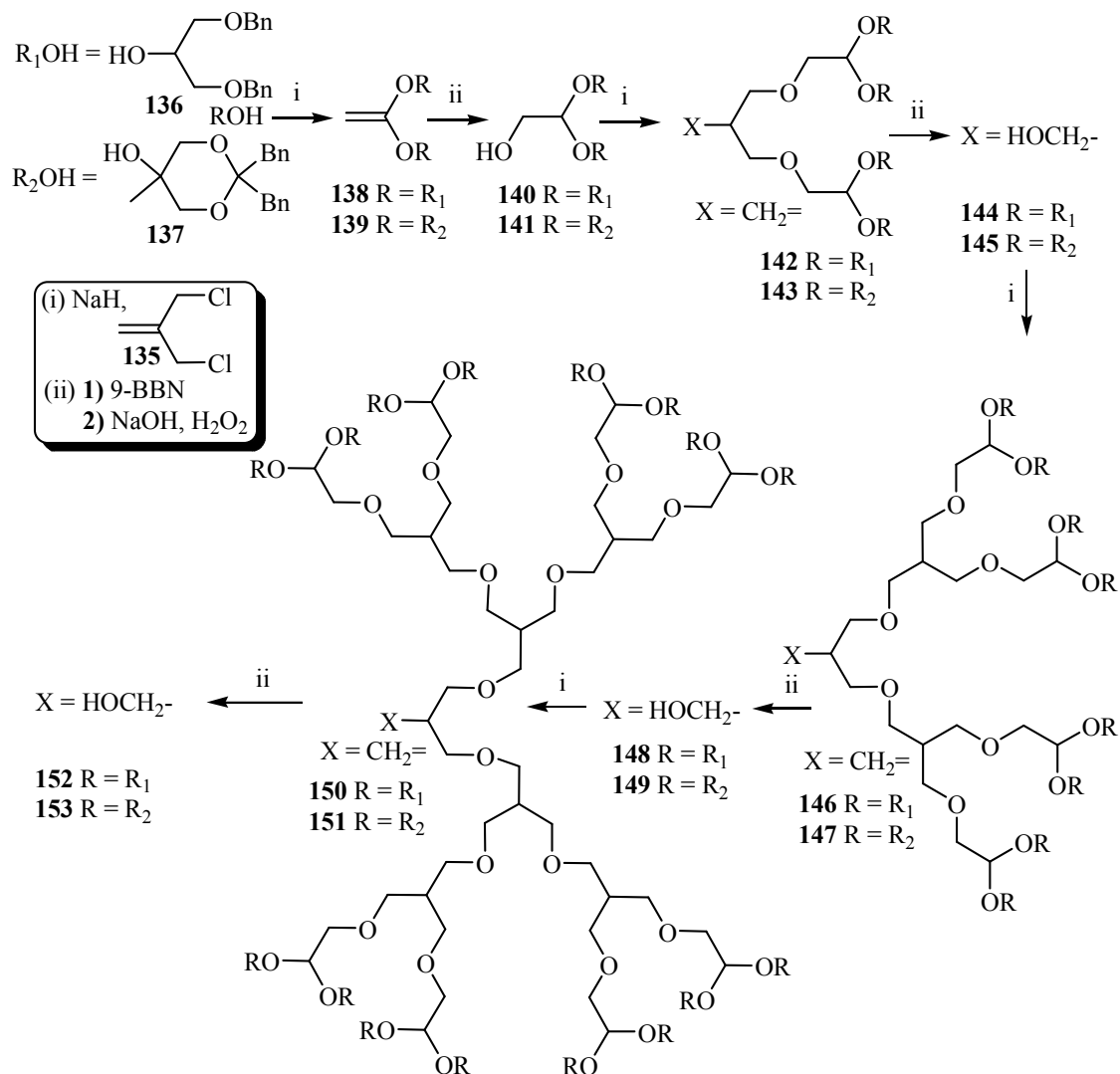
⁶⁴ J. N. G. Pillow, M. Halim, J. M. Lupton, P. L. Burn, I. D. W. Samuel, *Macromolecules*, **1999**, *102*, 1468



Σχήμα 32: Η συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Bupp

1.2.3.4.6 Πολυ-αλκυλοαιθερικά δένδρομερή

Ένα αλειφατικό ανάλογο του πολυ-βενζυλοαιθερικού δένδρομερούς παρουσιάστηκε επίσης από τον Fréchet και τους συνεργάτες του⁶⁵ (Σχήμα 33).



Σχήμα 33: Η πρόσφατη συγκλίνουσα συνθετική πορεία του Fréchet

Με βάση το μονομερές 3-χλωρο-(2-χλωρομεθυλο)-προπένιο **135**, η σύνθεση ξεκινά με σύζευξη των άκρων του μονομερούς μέσω της κατά Williamson αιθερικής σύζευξης μιας

⁶⁵ M. Jayaraman, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12996

διπροστατευμένης τριόλης **136** ή **137** με τα αλλυλικά χλώρια του μονομερούς. Ο διπλός δεσμός του μονομερούς εξυπηρετεί για τους παρακάτω λόγους :

- i. Ενεργοποιεί τα αλειφατικά αλογόνα για τη σύζευξη Williamson
- ii. Αποτρέπει παράπλευρες αντιδράσεις εξουδετέρωσης, και
- iii. Χρησιμεύει ως υπόστρωμα, εύκολα μετατρέψιμο σε αλκοόλη, για ενδεχόμενη ανάπτυξη γενεάς, κάτι που επιτυγχάνεται με υδροβορίωση και οξείδωση.

Η διαδικασία είναι επαναλήψιμη, με αρκετά καλές αποδόσεις μέχρι και την πέμπτη γενεά. Ο διαχωρισμός των προϊόντων είναι πιο δύσκολος από τα αντίστοιχα πολυβενζυλοαιθερικά δένδρομερή, κάτι που τα καθιστά σαφώς πιο δύσχηστα.

1.3 ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΑ

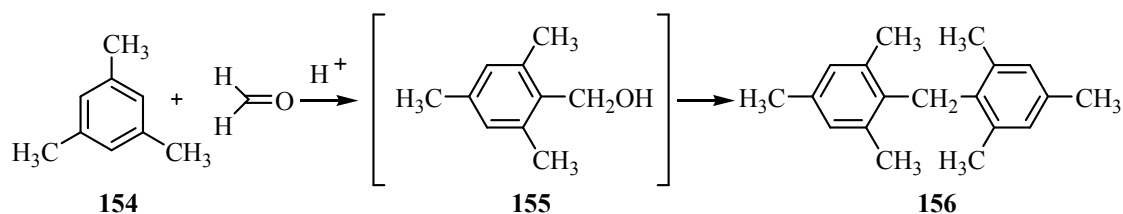
1.3.1 Εισαγωγή

Τα καλιξαρένια είναι μακροκυκλικά φαινολικά ολιγομερή, όπου οι φαινολικοί δακτύλιοι είναι συνδεδεμένοι μεταξύ τους μέσω μεθυλενικών γεφυρών σε κυκλική διάταξη. Προκύπτουν με υδροξυαλκυλίωση μιας φαινόλης από μία αλδεΐδη. Ο χαρακτηριστικότερος αντιπρόσωπος της οικογένειας των καλιξαρενίων είναι το *para-tert*-βουτυλο-καλιξ[4]αρένιο. Για την ιδιόμορφη αυτή κατηγορία ενώσεων ακολουθεί μια σύντομη ιστορική αναδρομή.⁶⁶

1.3.2 Ιστορική αναδρομή

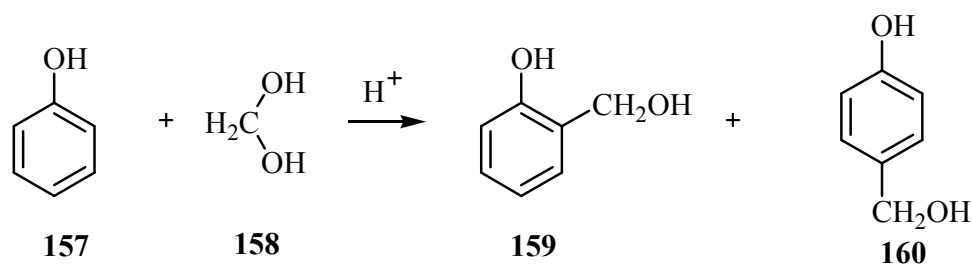
Η χημεία της φαινόλης με τη φορμαλδεΐδη ξεκινά πριν από περίπου ενάμιση αιώνα στο εργαστήριο του Adolph von Baeyer. Ο Jonathan Friedrich Wilhelm Adolph von Baeyer, όπως είναι το πλήρες όνομά του (Βραβείο Nobel Χημείας 1905), συνεργάτης του Kekulé, δημοσίευσε το 1872 τα ερευνητικά αποτελέσματα αντίδρασης αλδεϋδών και φαινολών παρουσία ισχυρών οξέων. Όπως ο ίδιος χαρακτηριστικά αναφέρει, παράγεται προϊόν που μοιάζει με τσιμέντο (Kittartige Substanz) ή, συγκεκριμένα για το προϊόν αντίδρασης βενζαλδεϋδης και πυρογαλλόλης, παράγεται ένα καφε-κόκκινο προϊόν με υφή σαν ρετσίνι. Τα τεχνικά μέσα της εποχής δεν ήταν επαρκή για την ταυτοποίηση των προϊόντων, παρ' όλα αυτά ο Baeyer έδωσε ζωή στη χημεία της φαινόλης με τη φορμαλδεΐδη, καθώς και στη Χημεία των ξενιστών και της Υπερμοριακής Χημείας, δεκαετίες αργότερα. Χαρακτηριστικά συμπεράνε πως όταν χρησιμοποιείται μεσιτυλένιο **154**, αντί φαινόλης και φορμαλδεΐδη, λαμβάνει χώρα συνένωση δύο δακτυλίων μεσιτυλενίου, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 34, και πως κάτι ανάλογο πρέπει να συμβαίνει και στην περίπτωση της φαινόλης.

⁶⁶ C. D. Gutsche, *Calixarenes Revisited*, 1998, The Royal Society of Chemistry



Σχήμα 34: Συνένωση δακτυλίων κατά την αντίδραση μεσιτυλενίου με φορμαλδεΐδη

Αργότερα (1894) δύο Γερμανοί, οι L. Lederer και O. Manasse, ερευνώντας ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, μελέτησαν την καταλυόμενη από βάση αντίδραση συμπύκνωσης μεταξύ φορμαλδεΐδης και φαινόλης και κατάφεραν να απομονώσουν κρυσταλλικές τις *ο*-υδροξυμεθυλοφαινόλη **159** και *p*-υδροξυμεθυλοφαινόλη **160**. Η αντίδραση θεωρήθηκε ως αφυδάτωση, στην οποία η φορμαλδεΐδη αντιδρά με την ενυδατωμένη της μορφή **158** (Σχήμα 35).



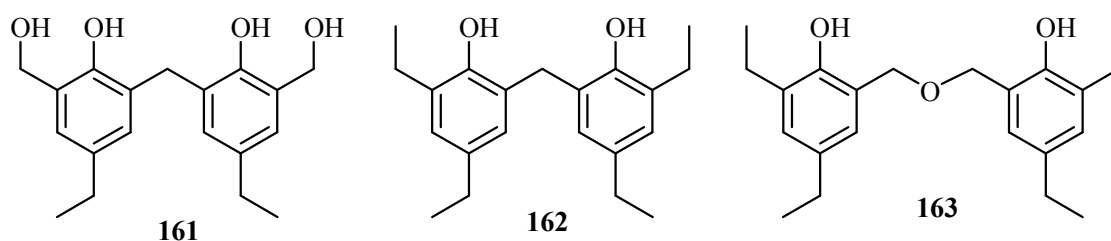
Σχήμα 35: Η αντίδραση Lederer-Manasse

Η επιτυχία της αντίδρασης Lederer-Manasse, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται μέχρι σήμερα, αποδίδεται στην αυστηρή τήρηση ήπιων συνθηκών κατά τη διεξαγωγή της. Σε πιο δραστικές συνθήκες η ίδια αντίδραση απέδωσε ρητινώδες προϊόν, το οποίο ήταν δύσκολο να χαρακτηριστεί.

Παρόμοια αποτελέσματα παραλαβής πηκτώδους ή ρητινώδους προϊόντος είχαν και άλλοι ερευνητές όπως οι Blumer, Storey, Luft και άλλοι.

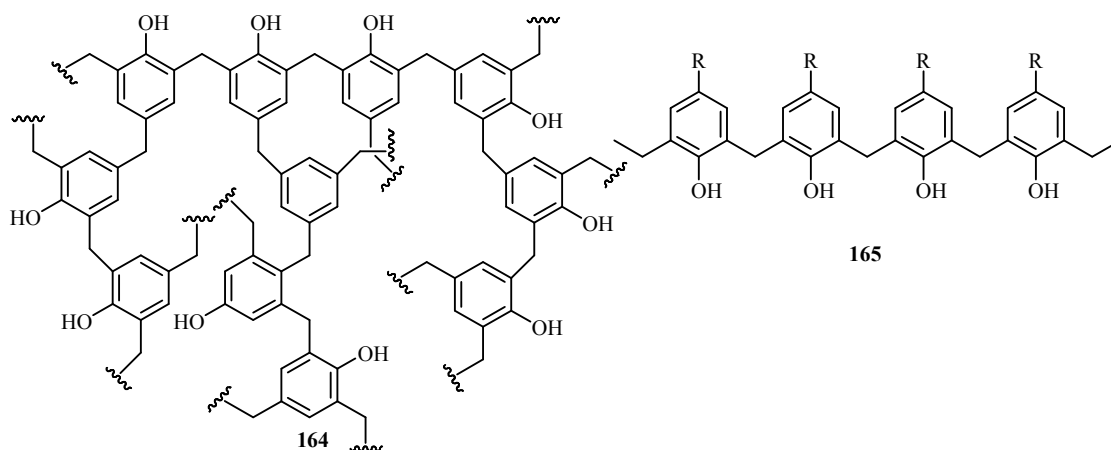
Το 1908, ο Leo Hendrik Baekeland δημοσίευσε μία εργασία στην οποία ανέφερε ότι χρησιμοποιώντας μικρή και συγκεκριμένη ποσότητα βάσης στην αντίδραση φαινόλης με φορμαλδεΐδη απομονώνεται ένα αρκετά «συμπαθές» υλικό (appealing material) που ονόμασε «βακελίτη» (Bakelite), υλικό που αποτέλεσε την αφετηρία παρασκευής των συνθετικών πλαστικών.

Όπως είχε αναφέρει και ο Baeyer το 1872, οι ομάδες που χρησιμεύουν ως συνδετικοί κρίκοι μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων πρέπει να είναι $-CH_2-$ ή $-CH_2-O-CH_2-$. Οι πρώτες δομές για την αντίδραση φαινόλης-φορμαλδεύδης παρουσιάστηκαν το 1912 από τον Rashig σε ένα άρθρο ανασκόπησης, όπου και τους αποδόθηκαν ονόματα όπως “resoles” **161** και “novolaks” **162** (Σχήμα 36).



Σχήμα 36: Οι πρώτες πιθανές δομές του προϊόντος της αντίδρασης μεταξύ φορμαλδεύδης και φαινολών

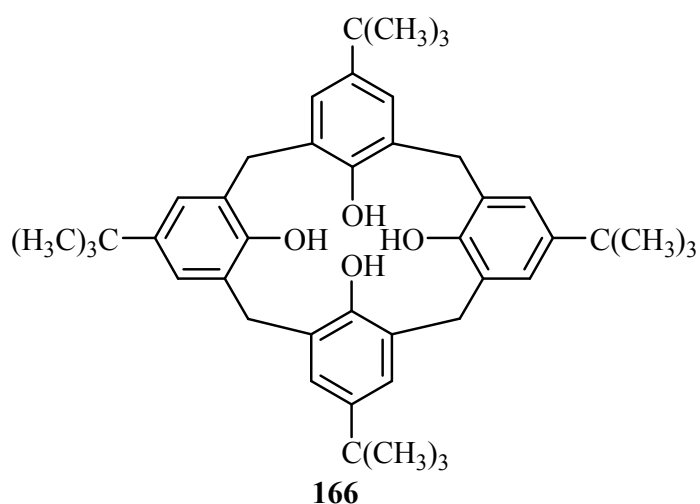
Το 1942 ο Alois Zinke και ο συνεργάτης του Erich Ziegler παρατήρησαν ότι οι *para*-υποκατεστημένες φαινόλες, κατά την αντίδρασή τους με φορμαλδεύδη, υφίστανται συνένωση μεταξύ δακτυλίων αποκλειστικά σε θέση *ortho*- (**165**) και όχι σε *ortho*- και *para*- (**164**), όπως η μη υποκατεστημένη στο δακτύλιο φαινόλη (Σχήμα 37), επικεντρώνοντας την έρευνά τους σε *para*-υποκατεστημένες φαινόλες.



Σχήμα 37: Οι *para*-υποκατεστημένες φαινόλες οδηγούν σε συνένωση δακτυλίων αποκλειστικά σε *ortho*-θέση

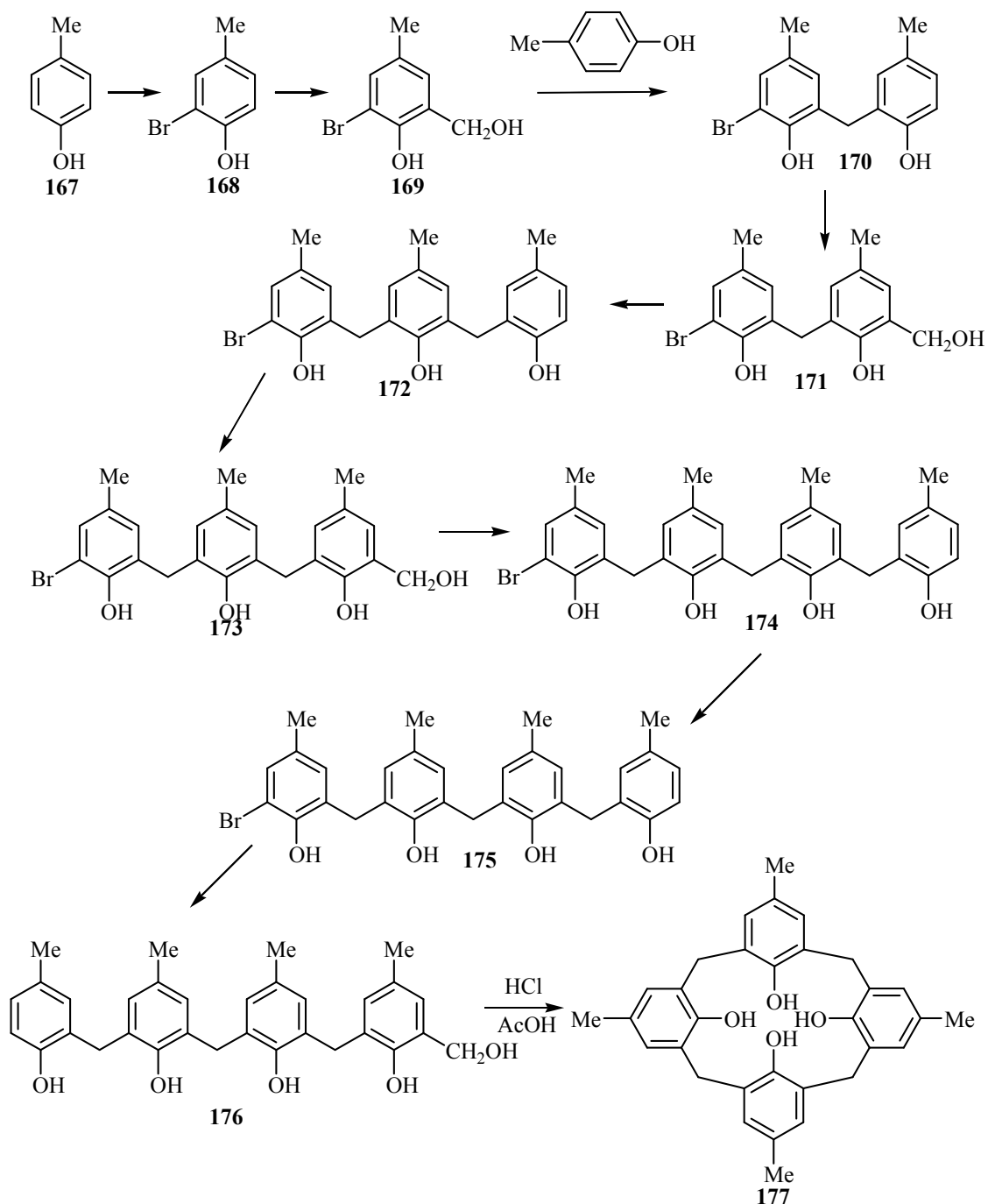
Το 1944, και ενώ πλέον τα τεχνικά μέσα ήταν καλύτερα και η ιδέα των κυκλικών δομών είχε καθιερωθεί στην επιστημονική κοινότητα, οι Joseph Niederl και Heinz Vogel

πρότειναν μία κυκλική τετραμερή μοριακή δομή για το προϊόν της καταλυόμενης με οξύ αντίδρασης συμπύκνωσης μεταξύ αλδευδών και φαινολών, και έτσι ο Zinke μπόρεσε να αποδώσει στο δικό του προϊόν τη δομή **166** (Σχήμα 38).



Σχήμα 38: Η δομή που απέδωσε ο Zinke στο προϊόν του

Έως το 1950 η ερευνητική εργασία του Zinke έγινε ευρέως γνωστή στον επιστημονικό κόσμο. Το 1956 ένα ζευγάρι χημικών, ο B. T. Hayes και η R. F. Hunter, δημοσίευσαν μία εργασία στην οποία περιγράφουν «μία λογική σύνθεση μιας κυκλικής τετραπυρηνικής παρακρεσόλης». Η συνθετική πορεία που ακολούθησαν οι Hayes και Hunter περιγράφεται στο Σχήμα 39.



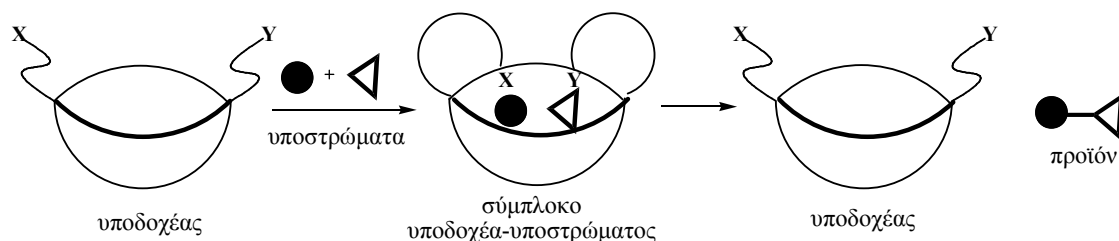
Σχήμα 39: Η συνθετική πορεία των Hayes και Hunter

Το τελικό προϊόν είχε σημείο τήξεως $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$, ήταν διαλυτό σε αρκετούς οργανικούς διαλύτες και δεν αντιδρούσε με βενζολοδιαζωνιακό χλωρίδιο, κάτι που υποδηλώνει την απουσία ελεύθερων *para*- και *ortho*-θέσεων στους αρωματικούς δακτυλίους. Επιπρόσθετα,

από μία απορρόφηση στα 854 cm^{-1} στο φάσμα I.R. συμπέραναν ότι το τελικό προϊόν ήταν 1,2,4,6-τετραϋποκατεστημένο στο δακτύλιο.

Την ίδια εποχή, μετά τον Zinke, αλλά πριν τους Hayes και Hunter, ο J. W. Cornforth (Nobel Χημείας 1975) και οι συνεργάτες του, το 1955, ύστερα από επανάληψη του πειράματος Zinke, ανέφεραν ότι απομόνωσαν όχι ένα αλλά δύο προϊόντα, κρυσταλλικά, με μοριακό τύπο $(C_{11}H_{14}O)_n$, όπως έδειξε η στοιχειακή ανάλυση. Τα δύο προϊόντα διέφεραν στο σημείο τήξεώς τους, ενώ ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε και για την ίδια αντίδραση με *para-tert*-οκτυλο-φαινόλη αντί της *para-tert*-βουτυλο-φαινόλης. Οι υποθέσεις για απομόνωση ενός γραμμικού και όχι κυκλικού αναλόγου, καθώς και αυτές περί διαφορετικού μεγέθους δακτυλίου για κάθε προϊόν καταρρίφθηκαν με πειραματικά δεδομένα. Κατέληξαν, λοιπόν, στο συμπέρασμα πως τα δύο προϊόντα ήταν ίδιας δομής αλλά διαφορετικής διαμόρφωσης.

Τα κυκλικά αυτά τετραμερή αξιοποιήθηκαν ιδιαίτερα αργότερα, όταν στη δεκαετία του '70, άρχισε να ερευνάται η Βιοοργανική Χημεία και συγκεκριμένα οι ενζυμικοί μιμητές (enzyme mimics). Η βασική ιδέα της έρευνας είναι να σχεδιασθούν και να συντεθούν υποδοχείς στους οποίους να εγκλωβίζονται τα μόρια και ακολούθως να αντιδρούν μέσα στους κλωβούς των ενζυμικών μιμητών (Σχήμα 40).



Σχήμα 40: Το σκεπτικό του Gutsche για τους ενζυμικούς μιμητές

Για τον David Gutsche, λογική επιλογή υποδοχέα ήταν τα κυκλικά τετραμερή του Zinke, έχοντας προηγουμένως απορρίψει τους αιθέρες-κορώνες αφού ομοιάζουν περισσότερο με «θηλιές» παρά με κλωβούς, όταν φυσικά δεν φέρουν κάποια υποκατάσταση. Από τη στιγμή που ο Gutsche ξεκίνησε να ασχολείται με την αντίδραση συμπύκνωσης της φορμαλδεΰδης με φαινόλες, και εφ' όσον πλέον τα τεχνικά μέσα ήταν διαθέσιμα, ξεκίνησε μια νέα εποχή για τους μακροκυκλικούς δακτυλίους, κυρίως ως ενζυμικών μιμητών.

Κλείνοντας την ιστορική αναδρομή, αξίζει να δοθεί προσοχή στο γεγονός ότι ο Zinke αναφέρεται στα κυκλικά τετραμερή που συνέθεσε ως «ενώσεις πολυπυρηνομεθυλενοφαινολών» (Mehrkernmethylenephenolverbindungen). Οι Hayes και Hunter χαρακτήρισαν αυτές τις ενώσεις «κυκλικά τετραπυρηνικά πονολακς», χρησιμοποιώντας δηλαδή έναν όρο περιγραφικό για ολιγομερή φαινόλης-φορμαλδεΰδης με υδροξυμεθυλο-ομάδες. Ο Cornforth, ακολουθώντας μια πιο επιστημονική ορολογία τα ονόμασε 1:8:15:22-τετραϋδροξυ-4:11:18:25-τετρα-μετα-βενζυλένια, ενώ στα Chemical Abstracts η βασική δομή του κυκλικού τετραμερούς αναφέρεται ως [19.3.1.1^{3,7}1^{9,13}1^{15,19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodecaene. Σήμερα χρησιμοποιείται μια επιστημονικά αποδεκτή ονομασία που δόθηκε από τους Cram και Steinberg το 1951, και έτσι αυτά τα μόρια αναφέρονται ως [1_n] μετακυκλοφάνες. Πιο αποδεκτή ονομασία όμως, που έχει επικρατήσει των υπολοίπων και έχει καθιερωθεί, είναι αυτή του Gutsche από το 1975. Τα μόρια ονομάστηκαν **καλιξαρένια**, μία σύνθετη λέξη, με πρώτο συνθετικό τη λέξη “calix” από το αρχαίο ελληνικό «κάλυξ ή κάλυκας» που σημαίνει αμφορέας και δεύτερο συνθετικό τη λέξη “arene”, δηλαδή αρένιο, που υποδηλώνει την παρουσία αρωματικού δακτυλίου στο μόριο.

1.3.3 Σύνθεση καλιξαρενίων

1.3.3.1 Σύνθεση ενός σταδίου

1.3.3.1.1 Αντιδράσεις καταλύμενες από βάση

Τα καλιξαρένια, μετά την ανακάλυψή τους και μετά την πρώτη αναφερθείσα σύνθεσή τους τη δεκαετία του '40, «περίμεναν» για περίπου τρεις δεκαετίες για να αρχίσουν να μελετώνται σε βάθος. Οι μέχρι τότε πορείες για τη μέθοδο σύνθεσής τους σε ένα μόνο στάδιο δεν ήταν επαναλήψιμη και οδηγούσε σε δύσκολα διαχωριζόμενα μίγματα. Αυτό άλλαξε τη

δεκαετία του '80 με την παρουσίαση αξιόπιστων διαδικασιών για τη σύνθεση του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ[4]αρενίου, του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ[6]αρενίου και του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ[8]αρενίου, ενώ παρέμεναν κενά ως προς τη σύνθεση των ανάλογων πενταμερών και επταμερών μορίων⁶⁷. Οι καλύτερες περιπτώσεις απομόνωσης του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ[5]αρενίου και του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ[7]αρενίου έδωσαν αποδόσεις 15-20 % και 11-17 %, αντίστοιχα.^{68,69}

Η *para*-tert-βουτυλο-φαινόλη είναι το ιδανικό αρχικό υλικό για την σύνθεση καλιξαρενίων, κάποιες άλλες *para*-υποκατεστημένες φαινόλες έχουν επίσης αναφερθεί να παράγουν καλιξαρένια, αν και συνήθως με χαμηλότερες αποδόσεις. Η *para*-βενζυλο-φαινόλη, για παράδειγμα, αποδίδει 33 % *para*-βενζυλο-καλιξ[6]αρένιο και *para*-βενζυλο-καλιξ[8]αρένιο.⁷⁰ Το μίγμα που προκύπτει από *para*-φαινυλο-φαινόλη και φορμαλδεΰδη αναφέρεται ότι περιέχει *para*-φαινυλο-καλιξ[6]αρένιο, *para*-φαινυλο-καλιξ[7]αρένιο, *para*-φαινυλο-καλιξ[8]αρένιο και περίπου 20 % *para*-φαινυλο-καλιξ[4]αρένιο.⁷¹ Η *para*-κρεσόλη δίνει 74 % *para*-μεθυλο-καλιξ[6]αρένιο,⁷² η *para*-αδαμαντυλο-φαινόλη δίνει 72 % *para*-αδαμαντυλο-καλιξ[8]αρένιο⁷³ και η *para*-βενζυλοξυ-φαινόλη δίνει 48 % *para*-βενζυλοξυ-καλιξ[8]αρένιο.⁷⁴

Ενδιαφέροντα καλιξαρένια⁷⁵ και άλλα παρόμοια μόρια απομονώνονται από την 1-ναφθόλη **179** (Σχήμα 41), από την δισουλφονιωμένη ναφθαλενοδιόλη **181** και τις διφαινολικές ενώσεις **183**, **185** και **187**. Ενώ η 2-ναφθόλη αντιδρά με τη φορμαλδεΰδη δίνοντας μία απλή διναφθόλη, η 1-ναφθόλη παράγει ένα μίγμα που περιέχει 9,6 % του συμμετρικού exo-OH κυκλικού τετραμερούς **180**, μαζί με 5 % και 16 % άλλων δύο κυκλικών τετραμερών, των οποίων τα τμήματα της ναφθόλης είναι μη συμμετρικά καταναμημένα στο τετραμερές.⁷⁶ Όταν το δινάτριο άλας του 1,8-διυδροξυ-3,6-ναφθαλενοδισουλφονικού οξέος (χρωμοτροπικού οξέος) **181** υποστεί επεξεργασία με υδατικό διάλυμα φορμαλδεΰδης και το

⁶⁷ A. Ninagawa, H. Matsuda, *Macromol. Chem. Rapid Commun.*, **1982**, 3, 65

⁶⁸ D. R. Steward, C. D. Gutsche, *Org. Prep. Proced. Int.*, **1993**, 25, 137

⁶⁹ F. Vocanson, R. Lamartine, P. Lanteri, R. Longerey, J. Y. Gaurvit, *New J. Chem.*, **1995**, 19, 825

⁷⁰ H. Konishi, Y. Iwasaki, O. Morikawa, T. Okano, J. Kiji, *Chem. Express*, **1990**, 5, 869

⁷¹ C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5795

⁷² Y. Seki, Y. Morishige, N. Wamme, Y. Ohnishi, S. Kishida, *Appl. Phys. Lett.*, **1993**, 62, 3375

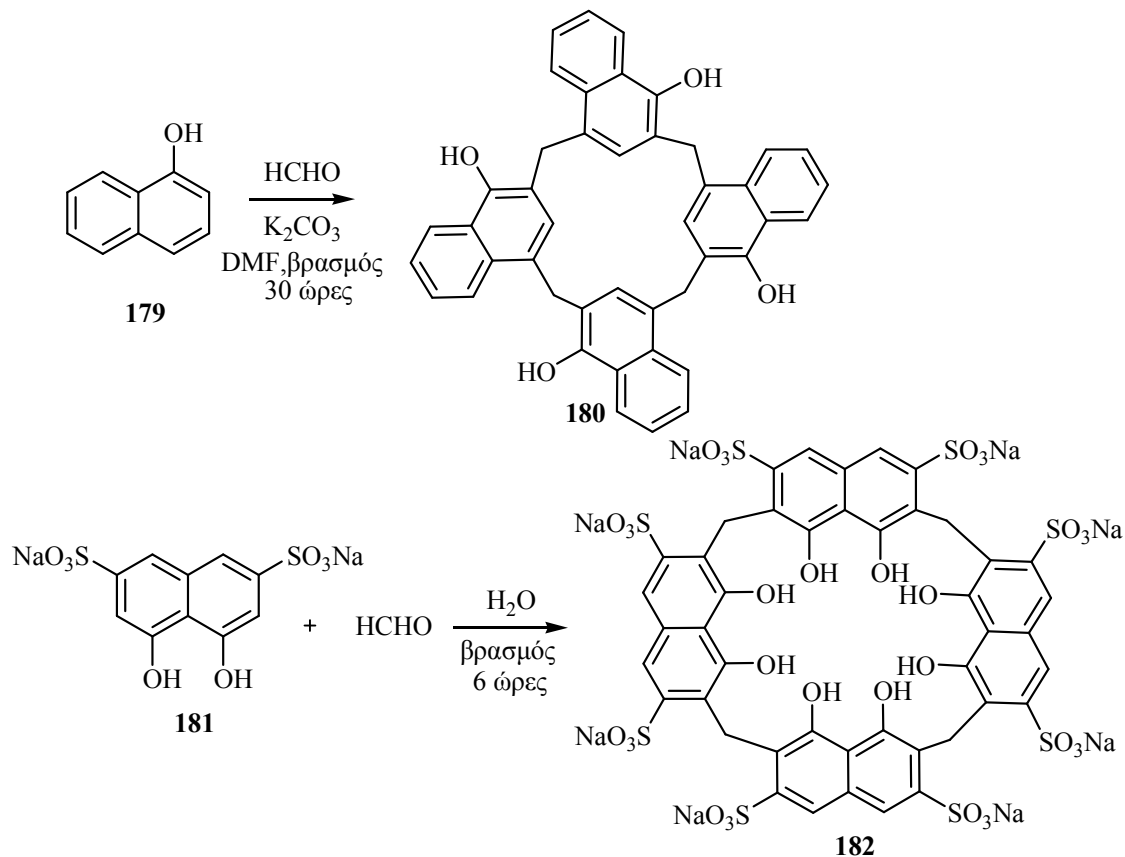
⁷³ I. E. Lubitov, E. A. Shokova, V. V. Kovnlev, *Synlett.*, **1993**, 647

⁷⁴ A. Casnati, R. Ferdant, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Org. Chem.*, **1997**, 63, 6236

⁷⁵ H. Konishi, Y. Iwasaki, O. Morikawa, T. Okano, J. Kiji, *Chem. Express*, **1990**, 5, 869

⁷⁶ P. E. Georgiou, Z. Li, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2887

διάλυμα αφηθεί σε θερμοκρασία δωματίου ή θερμανθεί έως βρασμού επί 6 ώρες, παράγεται το κυκλικό τετραμερές **182** σε πολύ ικανοποιητική απόδοση.⁷⁷



Σχήμα 41: Τα προϊόντα της 1-ναφθόλης και του δινατρίου άλατος του χρωμοτροπικού οξέος με φορμαλδεϋδη

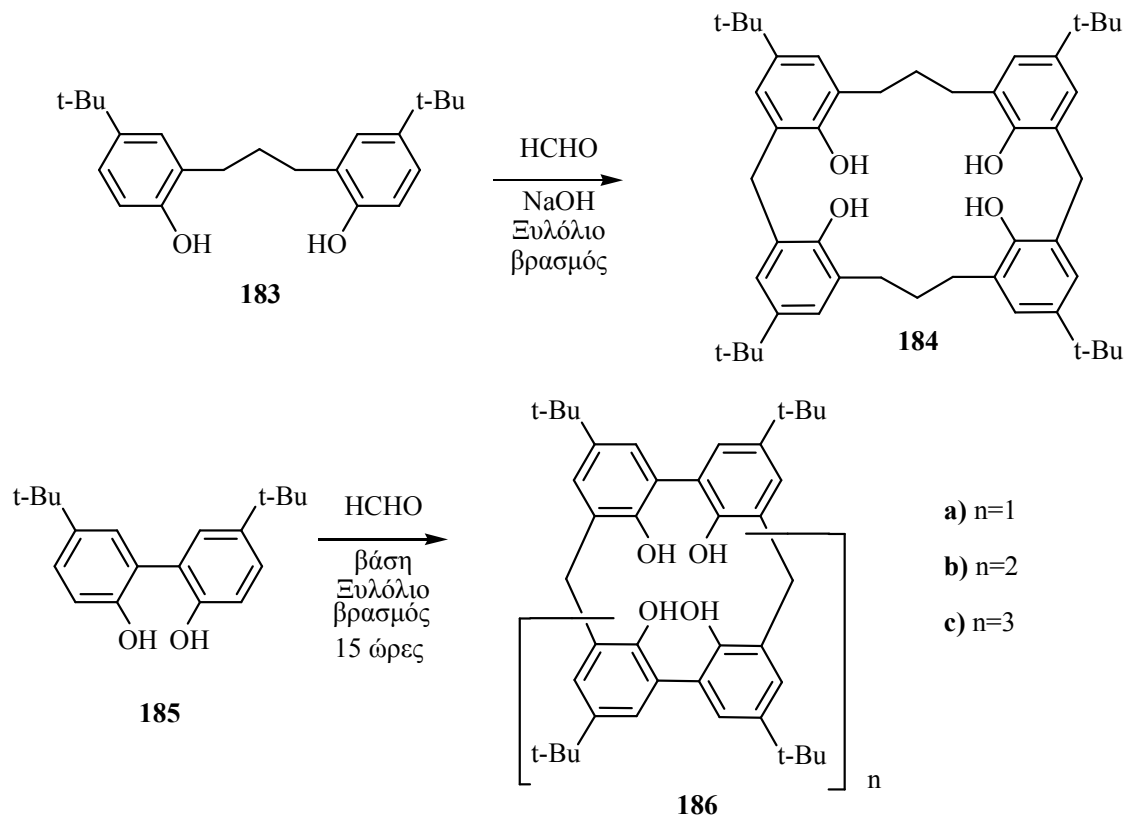
Η ευκολία με την οποία αυτή η συμπύκνωση λαμβάνει χώρα σε *όρθο*-θέση ως προς το σημείο συμπύκνωσης με την φορμαλδεϋδη, είναι πραγματικά εκπληκτική.

Ενδιαφέροντα φαινόμενα επίδρασης κατιόντος παρατηρήθηκαν στην αντίδραση συμπύκνωσης ενός σταδίου των διφαινολικών ενώσεων **183** και **185** με παραφορμαλδεϋδη (Σχήμα 42). Με NaOH ως βάση, η ένωση **183** μετατράπηκε στην ένωση **184** με απόδοση 90 %, ενώ με LiOH, KOH, Pb(OH)₂ ή CsOH ως βάση, το ίδιο μόριο είχε χαμηλή απόδοση, 10-36 %.⁷⁸ Με NaOH ως βάση, η ένωση **185** απέδωσε 51 % την ένωση **186b** και μόνο ίχνη της

⁷⁷ B. L. Poh, C. S. Lim, K. S. Khoo, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1005

⁷⁸ T. Yamato, Y. Saruwatari, S. Nagayama, K. Meeda, M. J. Tashiro, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 861

ένωσης **186c**.⁷⁹ Με KOH απομονώθηκαν περίπου ίσες ποσότητες των δύο oligομερών, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι καμία βάση δεν απέδωσε το κυκλικό διμερές **186a**.

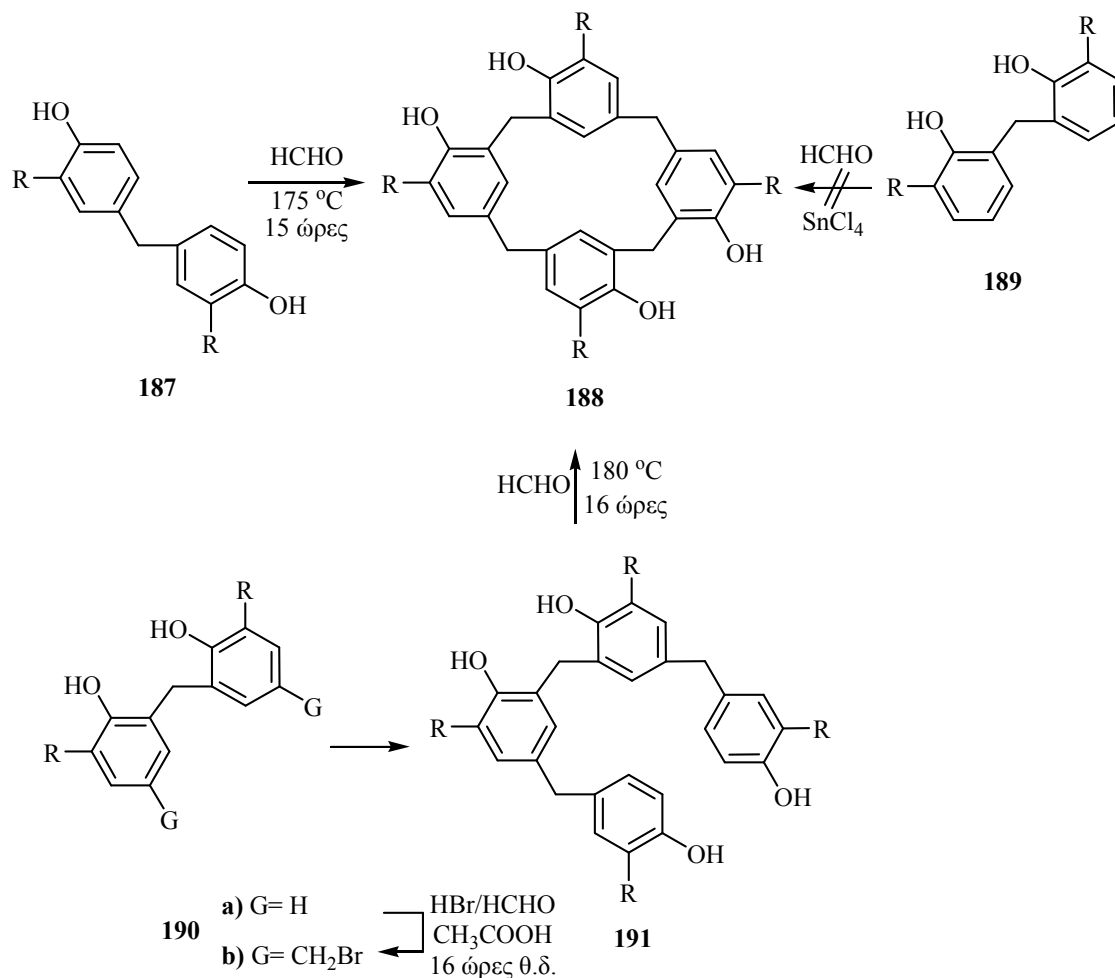


Σχήμα 42: Ενδιαφέρουσες συμπυκνώσεις διφαινολών με παραφορμαλδεύδη

Κατά τη θερμική συμπύκνωση της ένωσης **187** με φορμαλδεύδη προς την ένωση **188** (που περιέχει εξωκυκλικές υδροξυλομάδες), παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του υποκαταστάτη, καθώς η αντίδραση έδινε μεγαλύτερες αποδόσεις για R= t-Bu απ' ό,τι για R= Me⁸⁰ (Σχήμα 43). Αυτά τα μόρια έχουν επίσης παρασκευαστεί σταδιακά, ξεκινώντας με βρωμομεθυλίωση της **190a** προς την **190b**, συμπύκνωση με μία φαινόλη προς το προϊόν **191** και τέλος, με κατεργασία εκ νέου με φορμαλδεύδη προέκυψε η ένωση **188**, σε απόδοση 49 %. Αξίζει να αναφερθεί ότι η απ' ευθείας συμπύκνωση της **189** δεν αποδίδει το διμερές της **188**, καθώς στο αρχικό μόριο παρουσιάζεται ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου μεταξύ των δύο υδροξυλομάδων.

⁷⁹ T. Yamato, K.-I. Hasegawa, Y. Saruwatari, L. K. Doamekpor, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1435

⁸⁰ V. Böhmer, R. Dörrenbacher, M. Frings, M. Heydenreich, D. de Paoli, W. Vogt, G. Ferguson, I. Thondorf, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 549



Σχήμα 43: Διαφορετικές προσεγγίσεις του καλιξαρενίου 188

1.3.3.1.2 Αντιδράσεις καταλυόμενες από οξέα

Εκτός από τα τρία «βασικά» καλιξαρένια, 4^{t-Bu}, 6^{t-Bu}, 8^{t-Bu} και τα δύο «δευτερεύοντα», 5^{t-Bu} και 7^{t-Bu}, αρκετά «μεγάλα» καλιξαρένια έχουν απομονωθεί μέσω αντιδράσεων ενός σταδίου. Αρχικά, αυτά είχαν απομονωθεί από αντιδράσεις με βάσεις μεταξύ *para*-tert-βουτυλο-φαινόλης και φορμαλδεύδης, με διάφορες μεθόδους (χρωματογραφικά, κ.ά.), σε πολύ μικρές αποδόσεις (<1 %). Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι μεγαλύτερες ποσότητες αυτών των «μεγάλων» καλιξαρενίων παράγονται κατά την καταλυόμενη από οξύ αντίδραση της *para*-tert-βουτυλο-φαινόλης με φορμαλδεύδη, και επιπλέον, ανιχνεύθηκαν καλιξαρένια μέχρι

και με είκοσι αρωματικούς δακτυλίους.⁸¹ Για πολύ καιρό θεωρούνταν ότι η όξινη καταλυόμενη αντίδραση μεταξύ των *para*-αλκυλο-φαινολών και της φορμαλδεΐδης, έδινε σχεδόν αποκλειστικά γραμμικά oligομερή⁸², ενώ πλέον είναι γνωστό ότι υπό ορισμένες συνθήκες η αντίδραση αυτή αποδίδει τα κυκλικά καλιξαρένια σχεδόν ποσοτικά.⁸³

Σε μία αντίδραση παρόμοια με τις προηγούμενες, το 3,4,5-τριμεθοξυ-τολουόλιο **192** αντιδρά με παραφορμαλδεΐδη σε όξινες συνθήκες και αποδίδει ένα μίγμα των oligομερών **193**⁸⁴ με n= 4-13 (Σχήμα 44). Τα καλιξ[4]αρένια που φέρουν υποκαταστάτες στην μεθυλενο-συνδετική ομάδα **195** παρασκευάζονται με όξινη καταλυόμενη αντίδραση τριφαινυλομεθανίων **194** με παραφορμαλδεΐδη⁸⁵, με απόδοση 18-30 %.

Οι υδροξυμεθυλο-φαινόλες αποδίδουν καλιξαρένια υπό ήπιες συνθήκες όξινης κατάλυσης, αλλά οδηγούν σε ανάλογα προϊόντα και με δραστικότερες συνθήκες. Για παράδειγμα, οι μονοϋδροξυλιωμένες φαινόλες **196a**, **196b** και **196c**, που παρασκευάζονται είτε με υδροξυμεθυλίωση με φορμαλδεΐδη παρουσία βάσης, είτε με αναγωγή του αντίστοιχου καρβοξυλικού οξέος, αποδίδουν, όταν υποστούν επεξεργασία με TiCl₄, τα καλιξ[4]αρένια **197a**⁸⁶, **197b**⁸⁷ και **197c**⁸⁸ με αποδόσεις 29 %, 5 % και 25 %, αντίστοιχα.

⁸¹ C. D. Gutsche, P. F. Pagoria, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5795

⁸² J. F. Ludvig, A. G. Jr Bailie, *Anal. Chem.*, **1986**, *58*, 2069

⁸³ B. Botta, G. Delle Monache, M. C. De Rosa, A. Carbonetti, E. Gaes-Baitz, M. Botta, F. Corelli, D. Misiti, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3657

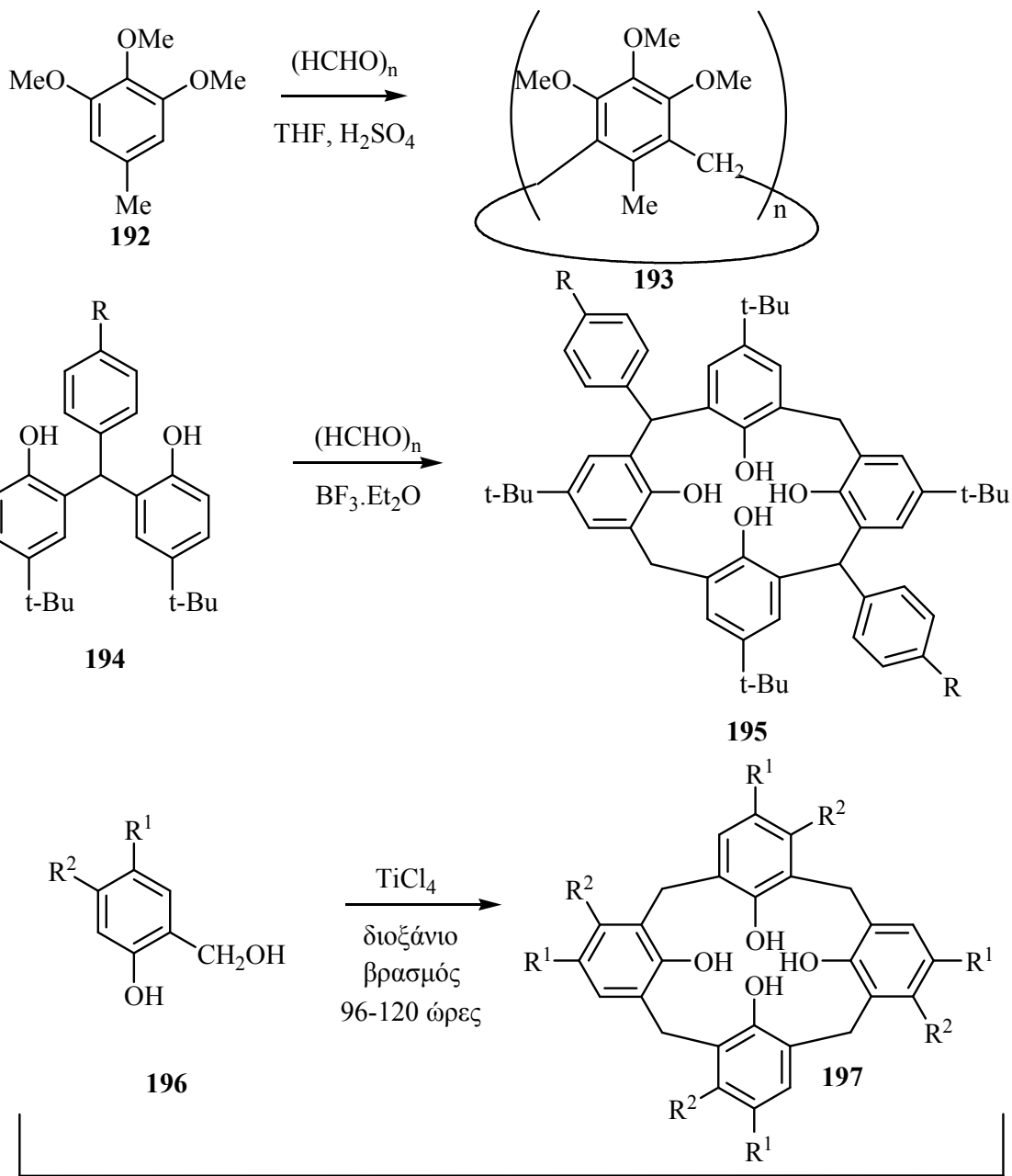
⁸⁴ R. Schatz, C. Weber, G. Schilling, T. Oeser, U. Huber-Patz, H. Irgartinger, C.-W. von der Lieth, R. Pipkorn, *Liebigs Ann.*, **1995**, 1401

⁸⁵ G. Sartori, F. Bigi, C. Porta, R. Maggi, R. Mora, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 13, 2311

⁸⁶ A. Wolff, V. Böhmer, W. Vogt, F. Ugozzoli, G. D. Andreetti, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5665

⁸⁷ G. D. Andreetti, V. Böhmer, J. G. Jordon, M. Tabatabai, F. Ugozzoli, W. Vogt, A. Wolff, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4023

⁸⁸ D. K. Fu, B. Xu, T. M. Swager, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 802

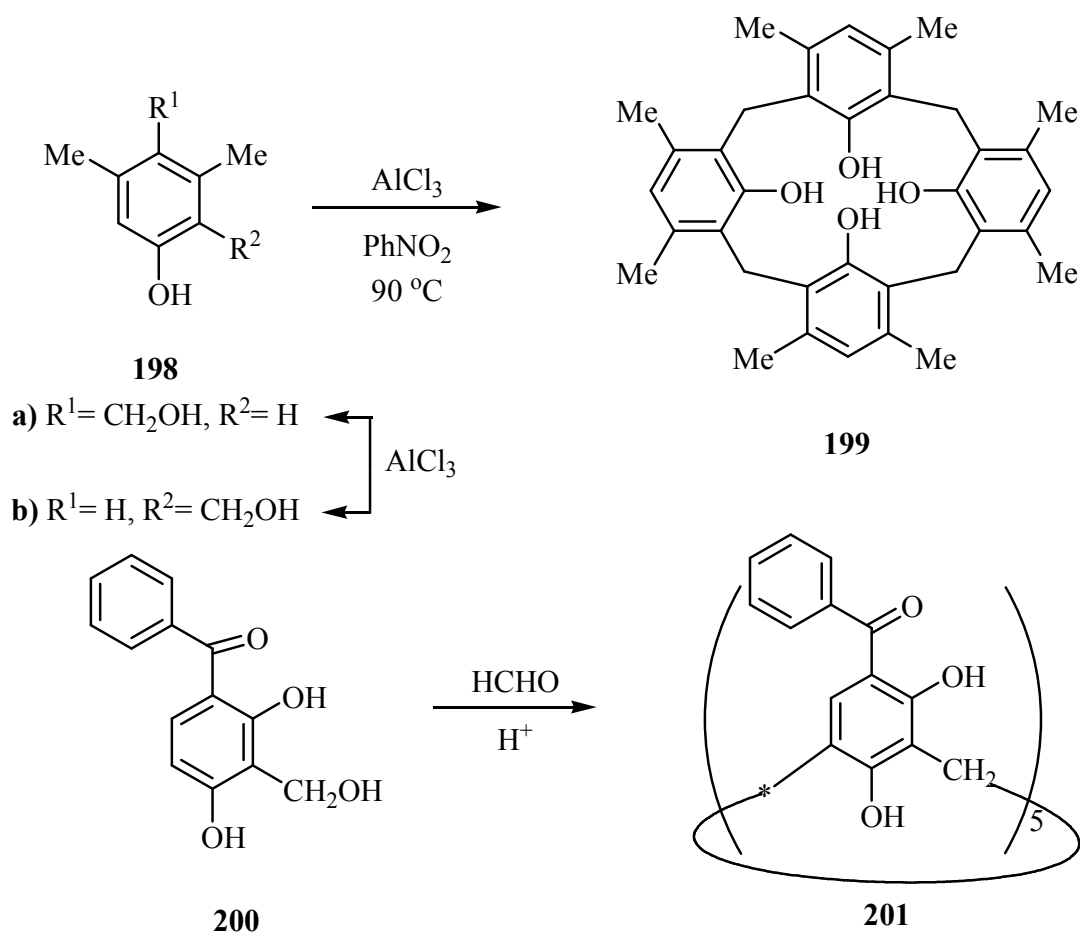


- a) $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
 b) $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$
 c) $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$

Σχήμα 44: Συνθέσεις διαφόρων καλιξαρενίων καταλυόμενες από οξέα

Οι δύο υδροξυμεθυλοφαινόλες **198a** και **198b** αποδίδουν το ίδιο οκταμεθυλοκαλιξ[4]αρένιο **199** με περίπου 34 % απόδοση⁸⁹ όταν υφίστανται επεξεργασία με AlCl_3 σε νιτροβενζόλιο στους 90 °C, καθώς πιστεύεται ότι το **198a**, παρουσία AlCl_3 , ισομεριώνεται⁹⁰ στο **198b** πριν την κυκλοποίηση (Σχήμα 45).

Τέλος, μία αξιοσημείωτη όξινα καταλυόμενη συνθετική πορεία που περιλαμβάνει διφαινόλη, είναι η συμπύκνωση της 2,4-διϋδροξυ-3-υδροξυμεθυλο-βενζοφαινόνης **200** προς το καλιξ[5]αρένιο **201**, το οποίο διαθέτει ενδο- και εξω- υδροξυλομάδες⁹¹.



Σχήμα 45: Συμπυκνώσεις υποκατεστημένων φαινολών προς καλιξαρένια με υψηλές αποδόσεις

⁸⁹ E. Dahan, S. E. Biali, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 6003

⁹⁰ S. R. Finn, J. W. G. Musty, *J. Appl. Chem.*, **1951**, 1, 182

⁹¹ M. Tabatabai, W. Wogt, V. Böhmer, G. Ferguson, E. F. Paulus, *Supramol. Chem.*, **1994**, 4, 147

1.3.3.2 Σταδιακή σύνθεση καλιξαρενίων

Μία μη συγκλίνουσα σταδιακή σύνθεση του καλιξ[4]αρενίου πρωτοπαρουσιάστηκε από τους Hayes και Hunter τη δεκαετία του '50 και εξελίχθηκε αργότερα στη σύνθεση των καλιξ[5], [6] και [7]αρενίων από τον Kämmerer, τη δεκαετία του '70. Παρόμοια προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε το 1996 για την κυκλοποίηση γραμμικών ολιγομερών **202**, που έχουν μία καρβονυλική ομάδα σε μία από τις «γέφυρες» μεταξύ των δακτυλίων, συνθέτοντας έτσι τα αντίστοιχα οξο-καλιξ[4], [5] και [6]αρένια **203**⁹².

Η γραμμική σταδιακή σύνθεση βελτιώθηκε από τον Böhmer και τους συνεργάτες του, το 1979, οι οποίοι παρουσίασαν τη συγκλίνουσα προσέγγιση, εύστοχα αποκαλούμενη «αποσπασματική συμπίκνωση», που εξακολουθεί και σήμερα να αξιοποιείται από πολλούς ερευνητές για τη σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων, δισυμμετρικών, ασύμμετρων και γεφυρωμένων καλιξαρενίων.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές για τη σύνθεση πολυυποκατεστημένων καλιξαρενίων με διαφορετικές προσεγγίσεις, μερικές από τις οποίες αξίζει να αναφερθούν και να αποδοθούν σχηματικά.

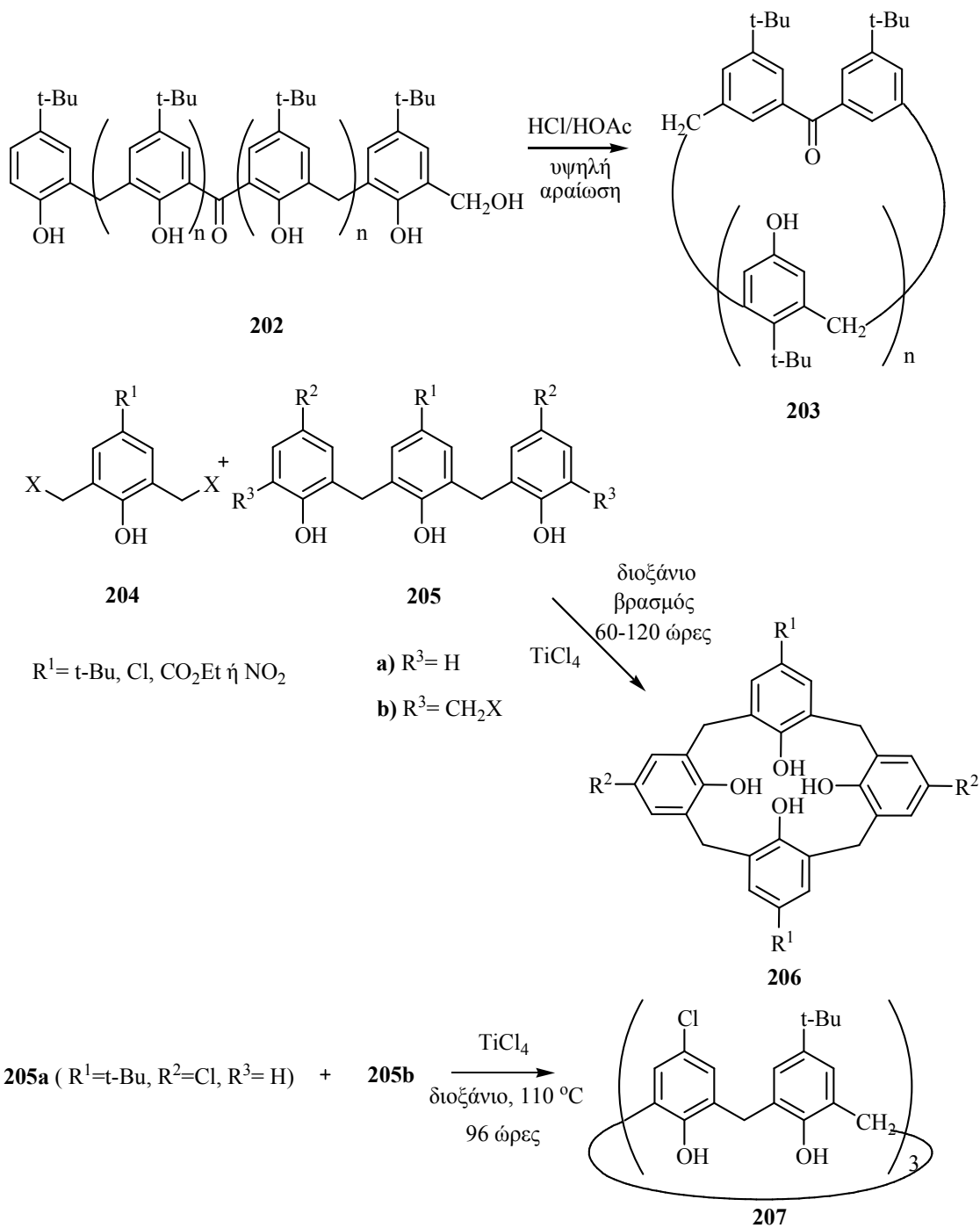
Μία [3+1] διαδικασία, έχει να κάνει με την αντίδραση των ενώσεων **204** και **205a** που αποδίδει τα καλιξ[4]αρένια **206** με αποδόσεις μεταξύ 25-30 %⁹³ (Σχήμα 46).

Μία [3+3] διαδικασία, έχει να κάνει με την αντίδραση των ενώσεων **205a** και **205b** που αποδίδει το καλιξ[6]αρένιο **207** με απόδοση 9 %.⁹⁴

⁹² Y. Ohba, K. Irie, F. S. Zhang, T. Sone, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 828

⁹³ C. D. Gutshe, *Calixarenes Revisited*, **1998**, The Royal Society of Chemistry

⁹⁴ J. de Mendoza, P. M. Niero, P. Prados, C. Sánchez, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 671

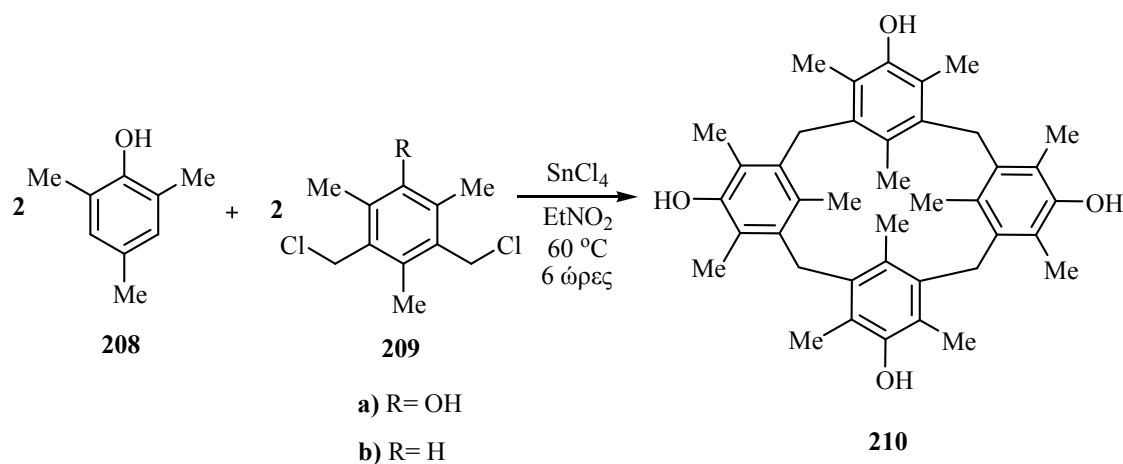


Σχήμα 46: Διάφορες βήμα προς βήμα συνθέσεις καλιξαρενίων

Ανάλογες προσπάθειες [3+2] σύζευξης με σκοπό τη σύνθεση καλιξ[5]αρενίου δεν απέδωσαν.⁹⁵ Και στις δύο προηγούμενες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε $TiCl_4$ ως καταλύτης και πιστεύεται ότι αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο ευνοείται ως προϊόν ένα καλιξ[4]αρένιο.

Μία [3+2] σύζευξη πραγματοποιήθηκε με θερμική συμπύκνωση, και οδήγησε επιτυχώς σε ένα μονοδεοξυ-καλιξ[5]αρένιο και σε ένα πλήρως υδροξυλιωμένο καλιξ[5]αρένιο, με αποδόσεις 25 % και 19 %, αντίστοιχα.⁹⁶

Η σύνθεση του καλιξ[4]αρενίου **210**, με 66 % απόδοση, που περιέχει εξω-OH ομάδες, περιλαμβάνει τη συμπύκνωση της μεσιτόλης **208** με το δις-χλωρομεθυλιωμένο ανάλογο της **209a**⁹⁷ (Σχήμα 47). Αντίδραση του **208** με το **209b** αποδίδει ένα μίγμα προϊόντων που έχουν μία, δύο ή τρεις υδροξυλομάδες, αποδεικνύοντας έτσι την αντίστροφη αντίδραση της Friedel-Crafts συμπύκνωσης με αποτέλεσμα την αποαλκυλίωση και επανασύζευξη.



Σχήμα 47: Συμπύκνωση μεσιτόλης με το διχλωρομεθυλιωμένο παράγωγο της

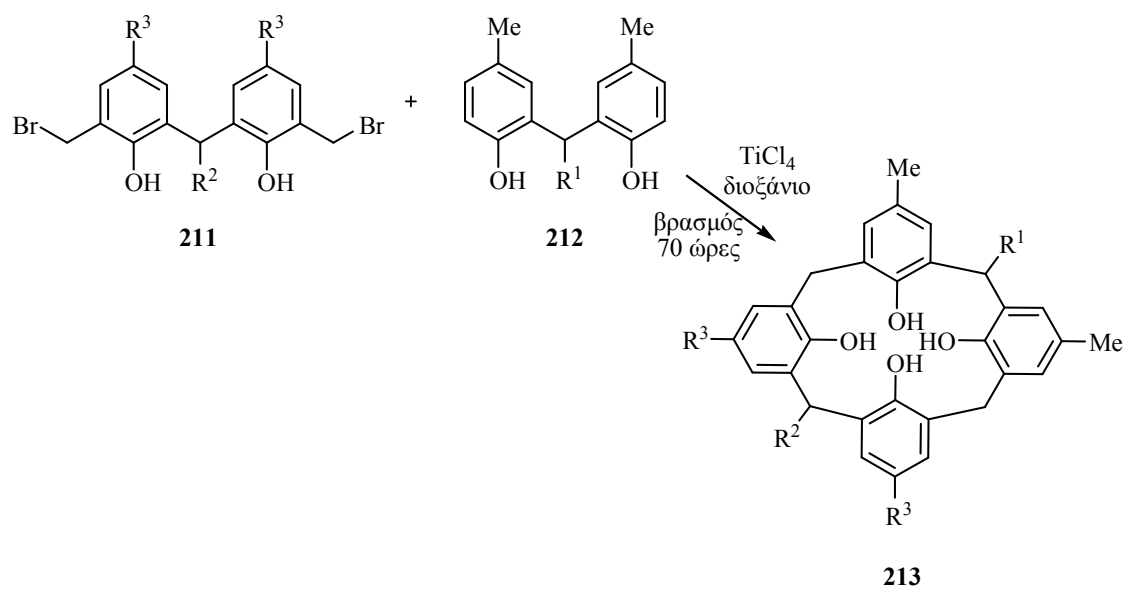
Μία [2+2] συμπύκνωση του **211** με το **212** απέδωσε καλιξ[4]αρένια **213** (Σχήμα 48), τα οποία φέρουν υποκαταστάτες στις μεθυλενομάδες που συνδέουν τους δακτυλίους.⁹⁸ Αυτοί οι υποκαταστάτες κατευθύνονται endo ή exo, αποδίδοντας μίγματα στερεοϊσομερών, τα οποία είναι απομονώσιμα με χρωματογραφία στήλης.

⁹⁵ V. Böhmer, F. Marschollek, L. Zetta, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3200

⁹⁶ S. Usui, K. Deyama, R. Kinoshita, Y. Odagaki, Y. Fukazawa, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 8127

⁹⁷ S. Pappalardo, G. Ferguson, J. F. Gallagher, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7102

⁹⁸ S. E. Biali, V. Böhmer, S. Cohen, G. Ferguson, C. Grüttner, F. Grynszpan, E. F. Paulus, I. Thondorf, W. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12938



Σχήμα 48: Εναλλακτική [2+2] συμπύκνωση για την παρασκευή καλιξαρενίου με υποκατάσταση στις μεθυλομάδες που γεφυρώνουν τους δακτυλίους

1.4 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ

1.4.1 Ιδιότητες και εφαρμογές δενδρομερών

1.4.1.1 Εισαγωγή

Όπως και σε πολλούς τομείς της επιστήμης και της τεχνολογίας, έτσι και στη χημεία των δενδρομερών, δεν είναι εύκολο να γίνει διάκριση μεταξύ επιβεβαιωμένων εφαρμογών και εξαιρετικά υποσχόμενων μελλοντικών επιλογών, γι αυτό και οι δύο πλευρές μελετώνται από κοινού.

Τα δενδριτικά μόρια χαρακτηρίζονται από ζώνες διαφορετικής πυκνότητας. Ως εξάρτηση της «ακαμψίας» ή της δομικής ευκινησίας της κατασκευής, συνδυάζουν περιοχές μικρότερης ή μεγαλύτερης πυκνότητας. Μπορούν να σχηματίζουν-κατά το μάλλον ή ήττον μεγάλες και εύκαμπτες- εσοχές και κοιλότητες για να φιλοξενούν μόρια διαλύτη και για να συμπεριφέρονται ως εκλεκτικοί υποδοχείς για ενώσεις ξενιστών.

Σε σύγκριση με τα πολυμερή, η δομική σαφήνεια και, ως εκ τούτου η προκαθορισμένη ομοιομορφία των δενδρομερών, βρίσκει εφαρμογή στον τομέα της βιολογίας. Ένας ακόμα λόγος ενδιαφέροντος για αυτά τα μόρια είναι το γεγονός ότι φαινόμενα όπως η εκπομπή ακτινοβολίας, μπορούν να ενισχυθούν με απ'ευθείας υποκατάσταση και έτσι να επιτευχθούν υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις συγκεκριμένων δομικών στοιχείων και νέες λειτουργικότητες.

Οι υπάρχουσες ήδη εφαρμογές των δενδρομερών και των δενδριτικών πολυμερών και όσες βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, περιγράφονται παράλληλα με τις σχετικές ιδιότητες. Ένας αριθμός χαρακτηριστικών γενικών ιδιοτήτων με δυνατότητα εφαρμογών παρουσιάζονται επιγραμματικά:

- Νανοαρχιτεκτονική με διακριτή επιφάνεια
- Δομική ακρίβεια
- Μονοδιασπορά (monodispersity)

- Καθορισμένο μοριακό μέγεθος, καθορισμένος αριθμός περιφερειακών ομάδων
- Χαμηλό ιξώδες σε διάλυμα
- Υδροφιλία/Λιποφιλία που μπορεί να καθορισθεί
- Ακαμψία/Ευκαμψία που μπορεί να καθορισθεί
- Προσιτή μοριακή επιφάνεια
- Πολυάριθμες πιθανότητες λειτουργικότητας
- Ξεκάθαρη προσαρμογή μορίων ξενιστών
- Προσιτή σύνθεση με λίγα συνήθως επαναλαμβανόμενα στάδια

Αντίστοιχα, για τα δενδριτικά πολυμερή, μπορούν να αναφερθούν τα παρακάτω χαρακτηριστικά και ιδιότητες:

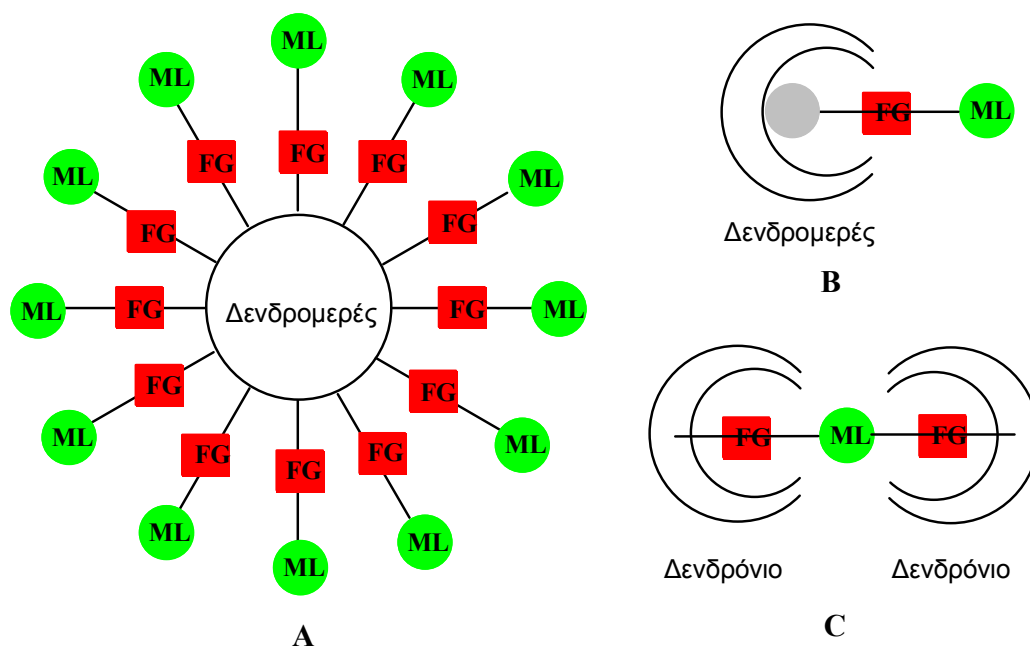
- Άμεση, χαμηλού κόστους σύνθεση
- Συμπαγής πολυδιακλαδιζόμενη δομή με ποικιλία διακλαδιζόμενων μονάδων
- Ακανόνιστο σχήμα που εξαρτάται από τον βαθμό των διακλαδώσεων
- Πολυδιασπορά (polydispersity)
- Δομικές ατέλειες
- Τελικές ομάδες υψηλής δραστηριότητας
- Αυξημένη διαλυτότητα σε σύγκριση με τα γραμμικά πολυμερή

Το γενικό ενδιαφέρον επικεντρώνεται κυρίως σε εφαρμογές ως προσθετικών, στην κατάλυση, την τεχνολογία αισθητήρων, τη φαρμακευτική και σε άλλους τομείς, στους οποίους η μέχρι τώρα σχετικά πολυδάπανη σύνθεση των δομικά τέλειων ανώτερων γενεών δεν παίζει καθοριστικό ρόλο, καθώς μικρές ποσότητες της ουσίας έχουν εκτεταμένες επιρροές. Μία πιθανή απαιτητική προσαρμογή της μοριακής δομής στις ανάγκες εφαρμογών μπορεί να αποδειχθεί επιτακτική, έτσι ώστε να ξεπεραστούν υπάρχουσες μέθοδοι, διαδικασίες και ιδιότητες. Επιπλέον, το τεράστιο φάσμα ποικιλίας δενδριτικών δομών (τύπος κατασκευής, φύση των διακλαδώσεων, τάξη γενεάς, νανοδιαστάσεις, διαλυτότητα, εναλλαγή λιποφιλίας/υδροφιλίας, εναλλαγή ακαμψίας/ευκινησίας, δυναμικά διαμόρφωσης, αναδιπλώσεις, δημιουργία εσοχών/κοιλοτήτων, υποδοχή/εκλεκτικότητα ξενιστών,

χειρομορφία, δομικές ατέλειες κ.ά.) και η λειτουργική ποικιλία των εφαρμογών τους επιτρέπουν πολύ καλή ρύθμιση. Ωστόσο, ο μεγάλος απαιτούμενος χρόνος ενασχόλησης αποτελεί τροχοπέδη για ένα σημαντικό αριθμό εφαρμογών.

1.4.1.2 Κατάλυση, τεχνολογία μεμβρανών

Σε σύγκριση με τα πολυμερή, οι δενδριτικές δομές προσφέρουν ευνοϊκές συνθήκες για την σύνθεση καταλυτικά ενεργών μορίων, εξ' αιτίας της μονοδιασποράς, της μεταβλητότητας, της δομικής ομοιομορφίας των μοριακών δομών, και των πολυάριθμων πιθανοτήτων λειτουργικότητάς τους. Καταλυτικές μονάδες μπορούν να προσαρμοστούν- πολλές φορές αν απαιτείται- στην περιφέρεια, τον πυρήνα αλλά ακόμα και τις ενδιάμεσες διακλαδώσεις του δενδρομερούς.



Σχήμα 49: Πιθανοί τρόποι σύνδεσης καταλυτικά ενεργών άκρων (ML) σε ένα δενδρομερές. A: εξωδενδριτική δέσμευση στην περιφέρεια, B και C: ενδοδενδριτική δέσμευση στον πυρήνα του δενδρομερούς ή του δενδρονίου. Το καταλυτικό μέρος μπορεί να είναι μέταλλο (M) ενωμένο σε συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες (FG)

Αν τα δενδρομερή είναι κατάλληλα διαμορφωμένα στην περιφέρεια, τα αναγκαία σύμπλοκα μετάλλων μπορούν να προσαρμοστούν απευθείας στην επιφάνεια του μορίου. Τα

δενδρομερή που είναι κατάλληλα διαμορφωμένα στον πυρήνα και στις διακλαδώσεις, προστατεύουν το καταλυτικά ενεργό σημείο μέσω της δομής τους με συγκεκριμένο τρόπο κάθε φορά, όπως με το να επιτυγχάνεται εκλεκτικότητα υποστρώματος στην περίπτωση αντιδρώντων διαφορετικών μεγεθών.⁹⁹ Οι αντίστοιχες έννοιες «εξωδενδριτική» (exodendral) και «ενδοδενδριτική» (endodendral) δέσμευση του καταλύτη παρουσιάστηκαν στο γενικότερο πλαίσιο λειτουργικότητας πολυαιθερικών και πολυεστερικών δενδρομερών.¹⁰⁰ Η εξωδενδριτική προσαρμογή αναφέρεται στην δέσμευση των καταλυτικών μονάδων στα τελικά άκρα των κλάδων, ενώ στην περίπτωση της ενδοδενδριτικής προσαρμογής ο πυρήνας του δενδρομερούς είναι συνήθως το ενεργό κέντρο (Σχήμα 49) .

1.4.1.2.1 Δενδρομερή ως ενισχυτές κατάλυσης

Τα σφαιρικά πολυφαινυλενικά δενδρομερή που αναπτύχθηκαν από τον Müllen και τους συνεργάτες του,¹⁰¹ δεν συνενώνονται σε μεταλλικές επιφάνειες εξ' αιτίας της σχετικής ακαμψίας τους. Αυτό το γεγονός αφήνει περισσότερα σημεία του δενδρομερούς ελεύθερα για καταλυτικές αλληλεπιδράσεις. Σε σύγκριση με τα ευέλικτα πολυμερή, προσφέρουν ευκολότερη πρόσβαση στο μέταλλο που συμμετέχει ως ξενιστής για καταλυτικές πορείες. Γι αυτό το λόγο, τέτοια πολυφαινυλικά δενδρομερή θα πρέπει να είναι κατάλληλα για την παραγωγή καταλυτών υψηλής δραστηριότητας. Ακόμα, η παρατηρούμενη θερμική σταθερότητα αυτών των υδρογονανθρακικών δενδρομερών επιτρέπει την χρησιμοποίησή τους σε οργανικές αντιδράσεις, που θα ήταν πολύ δύσκολο να πραγματοποιηθούν με πολυμερικούς καταλύτες.

Ο Lüning και οι συνεργάτες του¹⁰² συνέδεσαν με επιτυχία μία κοίλη διευθέτηση μονάδων πυριδίνης σε δενδρομερή τύπου Fréchet σε ομογενή φάση. Έτσι επιτεύχθηκε αξιοσημείωτη εκλεκτικότητα στην καταλυόμενη από βάση προσθήκη αλκοολών και πολυολών (π.χ. μονοσακχαρίτες) σε κετένες. Ο τροποποιημένος δένδριτικός καταλύτης διαθέτει μεγαλύτερο μοριακό βάρος, επιτρέποντας έτσι την μεταγενέστερη ανακύκλωσή του

⁹⁹ D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7852.

¹⁰⁰ M. B. Meder, I. Haller, L. H. Gade, *Dalton Trans.*, **2005**, 1403.

¹⁰¹ F. Morgenroth, E. Reuter, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 631.

¹⁰² U. Lüning, T. Marquardt, *J. Prakt. Chem.*, **1999**, *341*, 222.

με νανοδιήθηση (nanofiltration). Έτσι αυτά τα δενδρομερή είναι κατάλληλα ως αντιδρώντα για εκλεκτική ακυλίωση πολυολών.

Η ερευνητική ομάδα του Van Koten¹⁰³ χρησιμοποίησε μία χημικά αδρανή, λιπόφιλη καρβοπυριτική δενδριτική κατασκευή ως υλικό ενίσχυσης για τη δημιουργία συμπλόκων με περισσότερα από δώδεκα μέταλλα μετάπτωσης. Τα ομοιοπολικά συνενωθέντα τμήματα, με νικέλιο ως καταλυτικό άκρο επιτάχυναν την Kharasch προσθήκη πολυαλογονοαλκανίων σε διπλούς δεσμούς C=C. Η επανάκτηση των δενδρομερών έγινε με υπερδιήθηση. Έρευνες που έγιναν στην εκλεκτική ως προς το σχήμα, εποξειδωση αλκενίων με την προσθήκη πολυφαινυλεστερικών δενδρομερών (με μαγγάνιο[III] στον πορφυρινικό πυρήνα) ως καταλύτη,¹⁰⁴ έδειξαν ότι τα δεύτερης γενιάς δενδρομερή έχουν πολύ μεγαλύτερη εκλεκτικότητα στους τελικούς διπλούς δεσμούς συγκρινόμενα με τετραφαινυλοπορφυρινικά σύμπλοκα μαγγανίου.

Διαμινοβουτυλικά δενδρομερή (DAB-POPAM) ενεργοποιήθηκαν με τελικές διφαινυλοφωσφανυλικές ομάδες και χρησιμοποιήθηκαν ως καταλύτες στην κατά Heck σύνδεση βρωμοβενζολίου και στυρενίου για την παρασκευή στυλβενίου. Εξ' αιτίας της μεγαλύτερης θερμικής σταθερότητάς τους, αυτοί οι περιέχοντες παλλάδιο δενδριτικοί καταλύτες έδωσαν μεγαλύτερες αποδόσεις από ότι οι αντίστοιχοι συμβατικοί καταλύτες με παλλάδιο. Ακόμα, ο δενδριτικός καταλύτης μπορεί να επανακτηθεί ολοκληρωτικά με καταβύθιση μετά την προσθήκη διαιθυλαιθέρα¹⁰⁵.

Μία σειρά πολύ-προπυλενο-ιμινικών δενδρομερών, κατάλληλα τροποποιημένα στην επιφάνειά τους με μόρια L-προλίνης, εξετάστηκαν ως καταλύτες σε ασύμμετρες (εναντιοεκλεκτικές) αλδολικές αντιδράσεις¹⁰⁶. Αποδείχθηκε ότι η χρήση της δεύτερης γενιάς δενδρομερούς ως καταλύτη, απέδιδε τα προϊόντα της αλδολικής αντίδρασης σε παρόμοια ποσοστά όπως με τη χρήση της προλίνης, αλλά σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα. Επιπλέον, η πολύ καλή διαλυτότητα του δενδριτικού καταλύτη στους οργανικούς διαλύτες, παρείχε πλήρως ομοιογενή διαλύματα αντίδρασης.

¹⁰³J. W. J. Knape, A. W. van der Made, J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuman, P. Wijkens, D. M. Grove, G. van Koten, *Nature*, **1994**, 372, 659.

¹⁰⁴P. Bhyrapa, G. Vijayanthimala, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 262.

¹⁰⁵N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.*, **1999**, 183, 163.

¹⁰⁶E. Bellis, G. Kokotos, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2005**, 241, 1-2, 166.

Με δεδομένη την ‘αποτελεσματική προάσπιση’ (effective shielding), οι δενδριτικοί καταλύτες γενικά αποδείχθηκαν να είναι περισσότερο σταθεροί από τους συνήθεις καταλύτες σε οξειδωτικές διαδικασίες.¹⁰⁷

Η οξείδωση θειολών σε δισουλφίδια με την προσθήκη μοριακού οξυγόνου μπορεί να καταλυθεί από δενδρομερή που έχουν κοβαλτο-φθαλοκυανικό πυρήνα.¹⁰⁸ Οι συγκρίσεις αποδεικνύουν ότι αυτοί οι καταλύτες της πρώτης γενιάς παρουσιάζουν μεγαλύτερη δραστικότητα από τους αντίστοιχους της δεύτερης γενιάς. Αυτή η μείωση της δραστικότητας μπορεί να εξηγηθεί λόγω της περιορισμένης διάχυσης του υποστρώματος στο δενδρομερές. Από την άλλη μεριά, όμως, οι δενδριτικοί καταλύτες ανώτερης γενιάς δείχνουν μεγαλύτερη σταθερότητα λόγω της αποτελεσματικότερης προσαρμογής του υποστρώματος. Καρβοπυριτικά δενδρομερή, με περισσότερες από δώδεκα τερματικές μεταλλοκενικές ομάδες (ζirkονίου, χαφνίου, και τιτανίου), χρησιμοποιήθηκαν για τον συμπολυμερισμό και πυριτιο-πολυμερισμό μεθυλο-ολεφινών ενεργοποιημένων με αργιλοξάνιο. Στον (συν)πολυμερισμό του αιθενίου παρουσιάστηκε με αυτό τον τρόπο πολύ υψηλή δραστικότητα (5760 Kg πολυαιθυλενίου ανά mol μετάλλου και ώρας).¹⁰⁹

1.4.1.2.2 Καταλυτικά δενδρομερή για αντιδραστήρες μεμβρανών

Ειδικά τροποποιημένα δενδρομερή επιτρέπουν την αξιοποίηση των πλεονεκτημάτων της ομογενούς και ετερογενούς κατάλυσης. Η σφαιροειδής αρχιτεκτονική τους διευκολύνει την ανάκτησή τους, συγκρινόμενοι με τα πολυμερή. Είναι πολύ ευκολότερο να διαχωριστούν από το μίγμα της αντίδρασης, καθώς τα δενδριτικά καταλυτικά μόρια είναι μεγαλύτερα από εκείνα του προϊόντος. Αυτή η συμπεριφορά καθιστά τα δενδρομερή αποτελεσματικούς «νανοαντιδραστήρες» (nanoreactors).

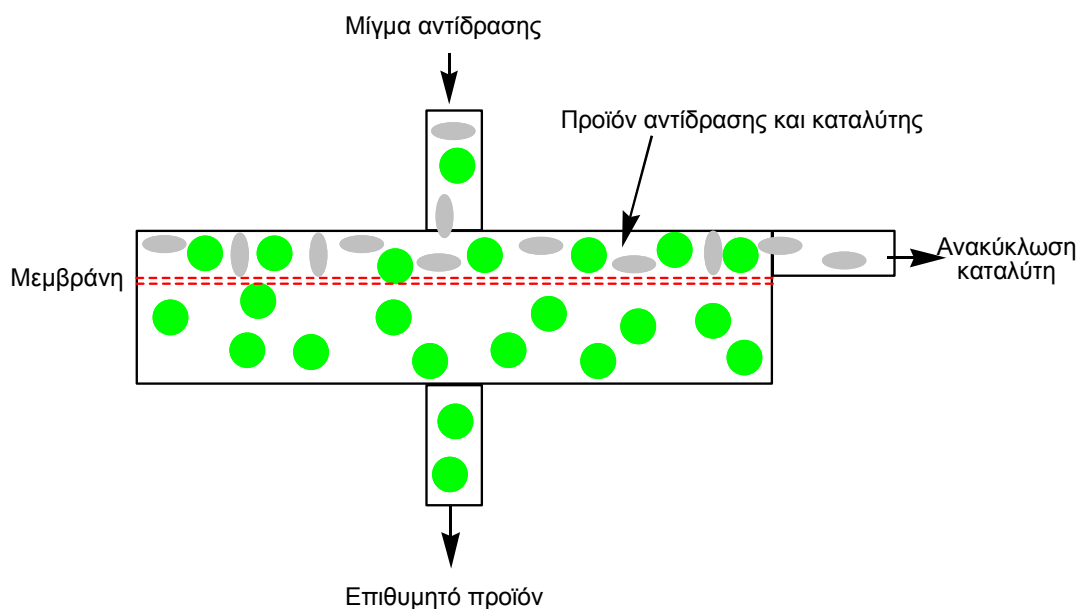
Για παράδειγμα, τα POPAM δενδρομερή, 1,3-διαμινοπροπανοϊκού τύπου, έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντιδραστήρες μεμβρανών ως «υποστηρικτές» συμπλόκων παλλαδίου-φωσφίνης, που λειτουργούν ως καταλύτες για αλλυλικές υποκαταστάσεις σε έναν αντιδραστήρα μεμβράνης συνεχόμενης λειτουργίας. Η ικανοποιητική ανάκτηση του

¹⁰⁷ S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 74.

¹⁰⁸ M. Kimura, Y. Sugihara, T. Muto, K. Hanabusa, H. Shirai, N. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 3495.

¹⁰⁹ G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 1878.

δενδριτικού καταλύτη είναι πλεονέκτημα στην περίπτωση υψηλού κόστους καταλύτη.¹¹⁰ Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η ανάκτηση επιτυγχάνεται με υπερδιήθηση ή νανοδιήθηση (Σχήμα 50).



Σχήμα 50: Συσκευή διήθησης για αντιδραστήρες μεμβρανών

1.4.1.2.3 Δενδρομερή στην εναντιοεκλεκτική κατάλυση

Ο Brunner και οι συνεργάτες του¹¹¹ ανέφεραν κατάλληλα διαμορφωμένους στον πυρήνα με μέταλλα δενδριτικούς καταλύτες, για χρήση στην εναντιοεκλεκτική κατάλυση. Οπτικά ενεργά δενδριτικά μόρια χρησιμοποιήθηκαν για παράδειγμα στην αντίδραση του στυρενίου με διαζωξικό αιθυλεστέρα σε μία καταλυόμενη από χαλκό (I) εναντιοεκλεκτική κυκλοπροπανοποίηση. Το αρχικό για την σύνθεση αυτών των δενδριτικών μορίων ήταν το L-ασπαρτικό οξύ. Επίσης, η (1S,2S)-2-αμινο-1-φαινυλο-1,3-προπανόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχικό για τη σύνθεση οπτικά ενεργών δενδριτικών μορίων.

Τα χηλικά σύμπλοκα αλδιδιμών που σχηματίζονται από πρωτοταγείς αμίνες παρουσίασαν μικρή αύξηση εναντιοεκλεκτικότητας. Περαιτέρω επιμήκυνση των μορίων, για

¹¹⁰ N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catalysis*, **1999**, 183, 163.

¹¹¹ T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 393.

παράδειγμα με (1R,2S)-εφεδρίνη ή (1S,2S)-2-(βενζυλαμινο)-1-φαινυλο-1,3-προπανοδιόλη, δεν οδήγησε σε αύξηση της περισσειας του εναντιομερούς.¹¹²

Προσθήκη διαιθυλοψευδαργύρου σε βενζαλδεΰδη, για την παρασκευή οπτικά ενεργών δευτεροταγών αλκοολών, μπορεί να επιτευχθεί με την προσθήκη POPAM δένδρομερών κατάλληλα διαμορφωμένων στην περιφέρεια με χειρικές αμινο-αλκοόλες. Ο αριθμός των τελικών υδροξυλομάδων αυξήθηκε σε 64. Σε χαμηλές τάξεις γενεάς η εναντιοεκλεκτικότητα είναι ικανοποιητική, αλλά ελλατώνεται στις ανώτερες τάξεις. Κατά την πέμπτη γενεά δεν παρατηρείται καμία εναντιοεκλεκτικότητα.¹¹³ Ο Bolm και οι συνεργάτες¹¹⁴ του επέλεξαν οπτικά ενεργούς δένδρικούς καταλύτες, διαμορφωμένους με πυριδυλοαλκοολικές μονάδες στις διακλαδώσεις δένδρονίων τύπου Fréchet, για την προσθήκη διαιθυλοψευδαργύρου σε βενζαλδεΰδη.

1.4.1.2.4 Δένδρομερή ως καταλύτες μεταφοράς φάσης

Τα αμφίφιλα μόρια- αυτά που διαθέτουν τόσο υδρόφιλες όσο και υδρόφοβες ομάδες- μπορούν να συσσωματώνονται σχηματίζοντας μικύλλια στο νερό.¹¹⁵ Σε αναλογία με τα μικύλλια, κατάλληλα σχεδιασμένα δένδρική μόρια, επιδεικνύουν διαφορετικές περιοχές του μορίου (πυρήνας/περιφέρεια). Δένδρομερή με τελικές ομάδες ανιόντων καρβοξυλίου έχουν παρασκευασθεί ως «μικυλλανόλες» (micellanols)¹¹⁶ καθώς διαθέτουν ένα μη πολικό πυρήνα και διαλύονται σε υδατικό περιβάλλον εξ αιτίας των ανιοντικών τελικών άκρων. Κατάλληλος σχεδιασμός ενός λιπόφιλου δένδρομερούς με υδρόφιλες τελικές ομάδες ή αλυσίδες οδηγεί σε αμφίφιλα με τη δυνατότητα να φιλοξενούν λιπόφιλους ξενιστές στην διεπιφάνεια φάσης και στη συνέχεια να τους μεταφέρουν στο υδατικό περιβάλλον.¹¹⁷

¹¹² H. Brunner, S. Altmann, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 2285.

¹¹³ M. S. T. H. Sanders-Hoven, J. F. G. A. Jansen, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meiger, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **1995**, *210*, 180.

¹¹⁴ C. Bolm, N. Derrien, A. Seger, *Synlett*, **1996**, 387.

¹¹⁵ K. Ariga, T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin/Heidelberg, **2006**.

¹¹⁶ G. R. Newkome, C. N. Moorfield, G. R. Baker, A. L. Johnson, R. K. Behera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, 1176.

¹¹⁷ H. Frey, K. Lorenz, C. Lach, *Chemie in unserer Zeit*, **1996**, *30*, 75.

Το συνολικό συμπέρασμα από τους παραπάνω συντελεστές είναι πως δεν είναι εύκολο, χρησιμοποιώντας μία μη οργανωμένη δενδριτική μετατροπή, να βελτιωθούν σημαντικά, υπάρχοντες καταλύτες, που έχουν βελτιστοποιηθεί στην διάρκεια δεκαετιών. Δεδομένου του μεγάλου εύρους ποικιλίας (τύπος δενδρομερούς, γενεά, μέγεθος κοιλοτήτων, ευκινησία, μετατροπή διαλυτότητας κ. ά.), πολύ πιο συγκεκριμένες μετατροπές στις συγκεκριμένες καταλυτικές συνθήκες είναι πιθανές και αναγκαίες.

1.4.1.3 Χρωστικές, κολλητικές και προσθετικές ουσίες σε χημικά υλικά

Νέες εφαρμογές ανοίγονται με την εισαγωγή των δενδρομερών στις χρωστικές ουσίες- π.χ. σε υλικά εκτύπωσης- και με ανάμιξη ως προσθετικά σε άλλα χημικά υλικά.

1.4.1.3.1 Δενδρομερή ως προσθετικά

Η εταιρία Xerox κατασκεύασε ένα στεγνό toner εκτύπωσης που περιέχει δενδρομερή ως βελτιωτικό γόμας στην μορφή προσθετικού.¹¹⁸ Σε σύγκριση με προηγούμενα υγρά toner, αυτό το νέο στεγνό toner μπορεί να προσαρμοστεί σε σχήμα και μέγεθος σε συγκεκριμένες εφαρμογές ελεγχόμενης κατασκευής (από το σωματίδιο στο μόριο). Η ομοιόμορφη σφαιροειδής δομή έχει ως αποτέλεσμα αυτό το toner να απλώνεται αποδοτικά και αποτελεσματικά στο χαρτί, κάτι το οποίο είναι αναγκαίο ιδιαίτερα στις έγχρωμες εκτυπώσεις. Τα toner με δενδρομερή ως προσθετικά απαιτούν λιγότερο μελάνι από τα αντίστοιχα υγρά ομόλογά τους.

Γενικά, τα προσθετικά θα πρέπει να είναι πολύ αποτελεσματικά, ακόμα και σε μικρές ποσότητες, και γρήγορα αναμίξιμα με τα άλλα συστατικά. Καθώς τα δενδρομερή κατέχουν συγκεκριμένο μοριακό μέγεθος, φαινόμενα διάχυσης ή απωλειών λόγω κακής ανάμιξης, είναι περισσότερο δύσκολο να παρατηρηθούν με τη χρήση δενδρομερών παρά με χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες.¹¹⁹

¹¹⁸ F. M. Winnick, J. M. Duff, G. G. Sacripante, A. R. Davidson (Xeron Corp.), USA 5256516 A 931026, **1993**, *Chem. Abstr.*, **1994**, *120*, 90707i.

¹¹⁹ www.xerotechnology.com

1.4.1.3.2 Δενδριτικά πολυμερή για μελάνια εκτύπωσης

Στη χρήση ως προσθετικών μελανιού εκτύπωσης, τα δενδριτικά πολυμερή εξασφαλίζουν ομοιόμορφη προσκόλληση του μελανιού σε πολικά και μη πολικά ελάσματα. Τα υπερδιακλαδιζόμενα μόρια αρχικά προσδένονται στα σωματίδια της χρωστικής. Κατέχοντας μεγάλο αριθμό λειτουργικών ομάδων στην επιφάνεια όμως, υπάρχουν ελεύθερα άκρα τα οποία δύνανται να συνδεθούν στην επιφάνεια του ελάσματος.

1.4.1.3.3 Δενδριτικά πολυμερή για χρώματα

Εφαρμογές δενδριτικών πολυμερών παρουσιάζονται επίσης στις βιομηχανίες επίπλων και στην αυτοκινητοβιομηχανία με τη μορφή πολουρεθανικών χρωμάτων. Αυτά τα χρώματα παρουσιάζουν σκληρή επιφάνεια, ανθεκτικότητα στις τριβές και στα χημικά, στερεότητα, ανθεκτικότητα στις μεταβολές του καιρού και αυξημένη γυαλάδα. Κάποιες κατηγορίες πολουρεθανικών χρωμάτων παρουσιάζουν λιγότερη ευελιξία αλλά χαρακτηρίζονται από σκληρότητα και ανθεκτικότητα στα χημικά. Κάποιες άλλες μπορούν να γίνουν περισσότερο ευέλικτες αλλά εμφανίζουν λιγότερη αντοχή σε χημικά. Ο συνδυασμός των δύο κατηγοριών, χρησιμοποιώντας υπερδιακλαδιζόμενους πολυισοκυανικούς εστέρες ως δομικές μονάδες με αντίστοιχες προσδέσεις, έχει ως αποτέλεσμα ένα προτότυπο είδος χρώματος με τις καλύτερες δυνατές ιδιότητες.¹²⁰

1.4.1.3.4 Δενδριτικά πολυμερή ως προσθετικά για τη δημιουργία αφρού

¹²⁰ www.colour-europe.de/pf_812_forschung_nano-4.htm; B. Brunchmann, *Baummoecüle im Nanomaßstab: Dendrimere für neue Drucksysteme und Autolacke*.

Η προσθήκη πολυεστέρων με πολλές διακλαδώσεις έχει επίδραση στο ιξώδες και την επιφανειακή τάση κατά το σχηματισμό αφρού. Αυτή η επίδραση είναι αποδοτική στη μετατροπή της πυκνότητας των διακλαδώσεων και τις τελικές λειτουργικές ομάδες. Σε μερικές περιπτώσεις, επιτεύχθηκαν αυξημένες ρεολογικές ιδιότητες και γρήγορη αποκατάσταση του αφρού μέσω της βελτιστοποίησης της μοριακής δομής. Υψηλά διακλαδιζόμενα δενδριτικά πολυμερή χρησιμοποιούνται επίσης ως τροποποιητές ρεολογίας επιδρώντας στον σχηματισμό και στην συμπεριφορά κατά τη ροή. Αυτό βρίσκει εφαρμογές ακόμα και στην ιατρική, και συγκεκριμένα στη μελέτη ροής του αίματος σε αγγειακά συστήματα.¹²¹

1.4.1.3.5 Χρήση στην χημεία της οδοντιατρικής

Το χαμηλό ιξώδες και η υψηλή μοριακή πυκνότητα των δενδρομερών βρίσκουν εφαρμογή στη χημεία της οδοντιατρικής. Σε αυτόν τον τομέα απαιτούνται υλικά που να μπορούν να συνδεθούν με πολυμερικές δομές κατά τον φωτοπολυμερισμό σφραγισμάτων σε θερμοκρασία δωματίου με την μικρότερη δυνατή απώλεια όγκου, έτσι ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία σχισμών μεταξύ σφραγίσματος και δοντιού. Σε κάθε στάδιο του φωτοπολυμερισμού οι αποστάσεις των δεσμών Van-der-Waals μειώνονται και προσεγγίζουν τις τάξεις μήκους του ομοιοπολικού δεσμού, κάτι που προκαλεί μείωση του όγκου. Τα γραμμικά προ-πολυμερή έχουν συνήθως μεγάλο ιξώδες για τέτοιες εφαρμογές, ενώ τα δενδριτικά ανάλογα εμφανίζονται περισσότερο αποτελεσματικά, ειδικά αν διαμορφωθούν με κατάλληλες τελικές ομάδες.¹²²

1.4.1.4 Βιομιμητικά, τεχνολογία αισθητήρων

1.4.1.4.1 Πρωτεϊνικά δενδρομερή

¹²¹ B. Voigt, *Chemie in Dresden*, **2004**, 94.

¹²² S. Onclín, J. Huskens, B. J. Ravoo, D. N. Reinhoudt, *Small*, **2005**, 8-9, 852.

Δενδριτικές δομές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μιμητές πρωτεϊνών, καθώς τα αμινοξέα συνωστίζονται μεταξύ τους σε περιορισμένο χώρο.¹²³ Η σύνθεση επιτρέπει την από κοινού χρησιμοποίηση τόσο φυσικών όσο και μη φυσικών (αβιοτικών) αμινοξέων για την παραγωγή μίας τεχνητής πρωτεΐνης (πεπτιδικό δενδρομερές), που οδηγεί σε υλικά που μπορούν να βρίσκουν εφαρμογή στην ιατρική. Τα πεπτιδικά δενδρομερή που έχουν διαμορφωθεί με τα κατάλληλα αμινοξέα¹²⁴, μπορούν να παρουσιάζουν και ενζυμική δράση.¹²⁵ Μελλοντικές έρευνες στον συγκεκριμένο τομέα μπορούν να οδηγήσουν στη δημιουργία τεχνητών (συνθετικών) ενζύμων (συνένζυμα).¹²⁶ Δενδριτικές σφηνοειδείς κατασκευές συντέθηκαν σε στερεά φάση χρησιμοποιώντας λυσίνη ως αρχικό αντιδραστήριο. Οι πολλαπλές αντιγονικές πρωτεΐνες (multiple antigen proteins, MAP), που παρασκευάστηκαν με αυτό τον τρόπο περιείχαν δύο μέχρι και οκτώ πεπτιδικές αλυσίδες και παρουσίαζαν καλύτερη ανοσογονικότητα από τις απλές πρωτεΐνες.¹²⁷

Ο Diederich και οι συνεργάτες του¹²⁸ παράγαγαν έναν μιμητή του (πρωτεϊνικού ηλεκτρονιομεταφορέα) κυτοχρώματος C. Μία αποκλίνουσα σύνθεση απέδωσε μία υδατοδιαλυτή σιδηρο-πορφυρίνη που διαθέτει ένα ομοιοπολικά συνδεδεμένο δενδριτικό περίβλημα γύρω από τον ενεργό πυρήνα, κάτι το οποίο προσομοιάζει ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (Σχήμα 51).

¹²³ Cf. H. Shao, J. W. Lockmann, J. R. Parkette, *J. Amer. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1184.

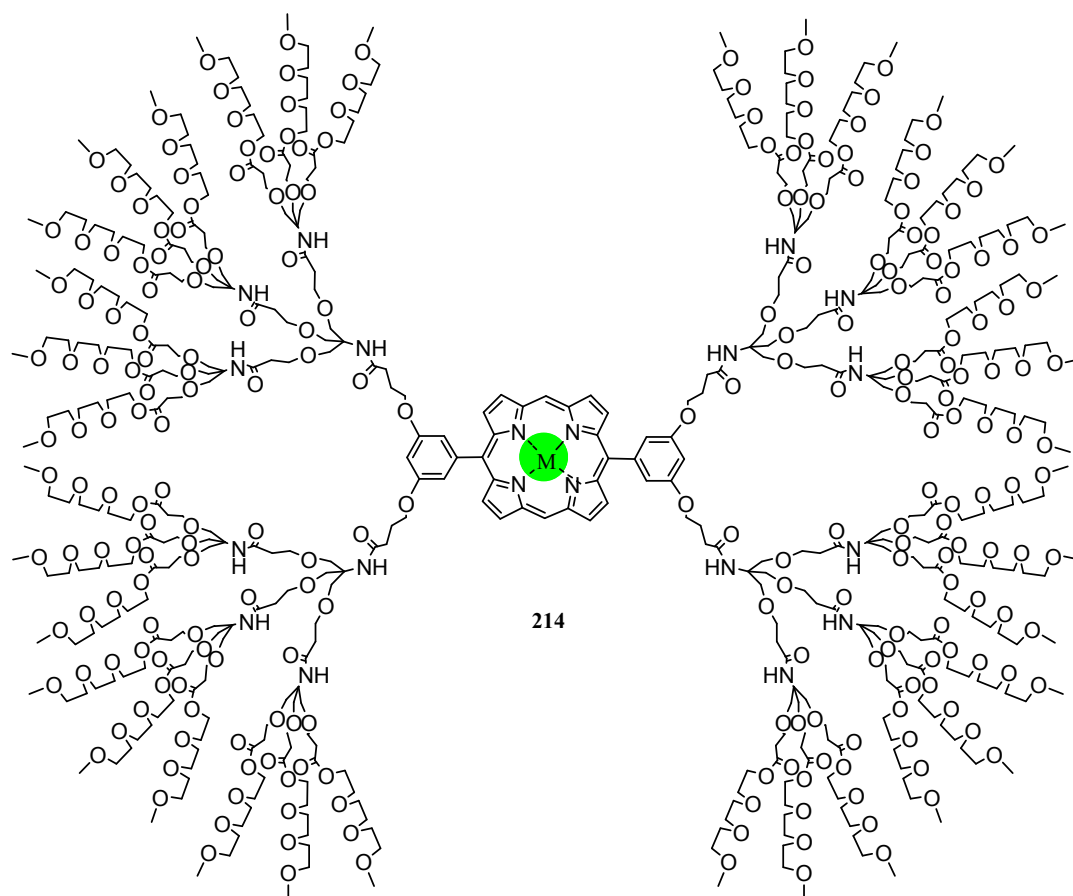
¹²⁴ A. Esposito, E. Delort, D. Lagnoux, F. Djojo, J.-L. Reymond, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1381.

¹²⁵ H. Brunner, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *500*, 39.

¹²⁶ R. Breslow (Ed.) *Artificial Enzymes*, Wiley-VCH, Chichester/Weinheir, **2005**.

¹²⁷ I. van Baal, H. Malda, S. A. Synowsky, J. L. J. van Dongen, T. M. Hackeng, M. Merckx, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5052.

¹²⁸ J. P. Collman, L. Fu, A. Zingg, F. Diederich, *Chem. Commun.*, **1997**, 193.



Σχήμα 51: Το δενδριτικό πορφυρινο-μεταλλικό σύμπλοκο του Diederich

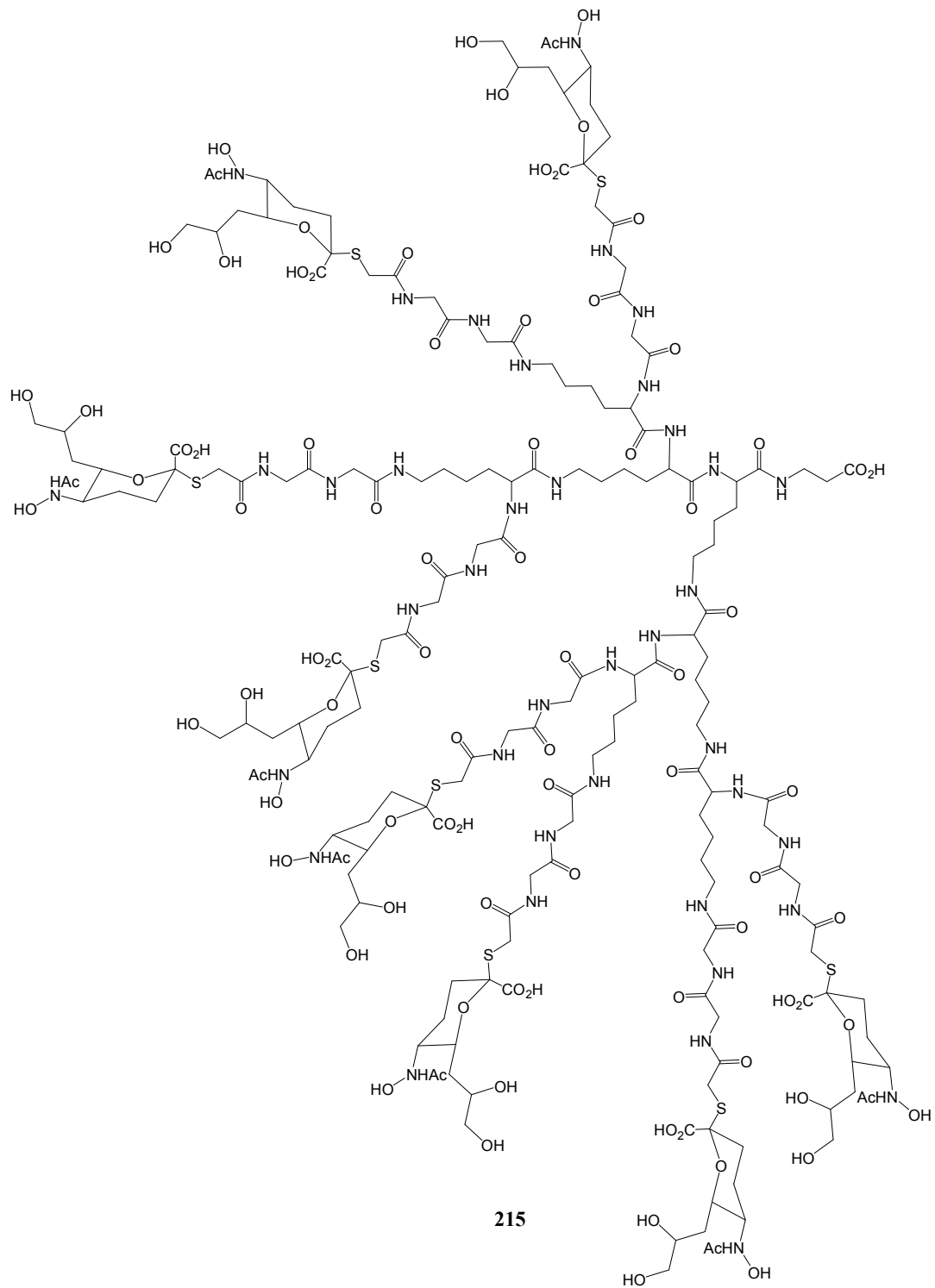
Σε σύγκριση με τις δενδριτικές πορφυρίνες του Aida και των συνεργατών του, αυτές περιέχουν ευκίνητες δενδριτικές πολυ-αιθερο-αμιδικές διακλαδώσεις. Μελέτες που έγιναν στην πρώτη και δεύτερη γενεά αυτού του δενδρομερούς αποκάλυψαν ότι το δυναμικό αναγωγής μετατοπίστηκε σε θετικές τιμές, λόγω της αυξημένης δενδριτικής προστασίας. Αυξάνοντας την προστασία της μεταλλο-συμπλοκοποιημένης πορφυρίνης μειώνεται η επαφή με το υδατικό διάλυμα και γι αυτό το λόγο εξασθενεί ή εμποδίζεται η αλληλεπίδραση πορφυρίνης και διαλύτη. Όσο πιο μεγάλο είναι το δενδριτικό κέλυφος, τόσο λιγότερο παρατηρείται μεταφορά ηλεκτρονίου. Το κυτόχρωμα C παρουσιάζει ανάλογη συμπεριφορά.¹²⁹

¹²⁹ P. Weyermann, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, F. Diederich, M. Gross, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3215.

1.4.1.4.2 Γλυκομιμητές

Οι γλυκομιμητές είναι συνθετικά ανάλογα υδατανθράκων των οποίων η δομή έχει απλοποιηθεί και προσδιορισθεί με τον τρόπο των βιομορίων. Τέτοια ενεργά συστατικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών, όπως ο ρευματισμός, η δερματίτιδα και η ψωρίαση.

Δενδρομερή ολιγολυσίνης με τελικά καρβοξυλικά άκρα συνδυάστηκαν σε στερεή φάση για τη δημιουργία καθορισμένης δομής «γλυκοσυστοιχίας» (glycocluster). Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε μέσω σύζευξης μορίων λυσίνης. Οκτώ αμινομάδες προσαρμόστηκαν με αμιδικούς δεσμούς στην επιφάνεια με τη χρήση ενός παραγώγου του σιαλικού οξέος ως επιμηκυντή (Σχήμα 52).



Σχήμα 52: Παράδειγμα γλυκοδενδρομερούς

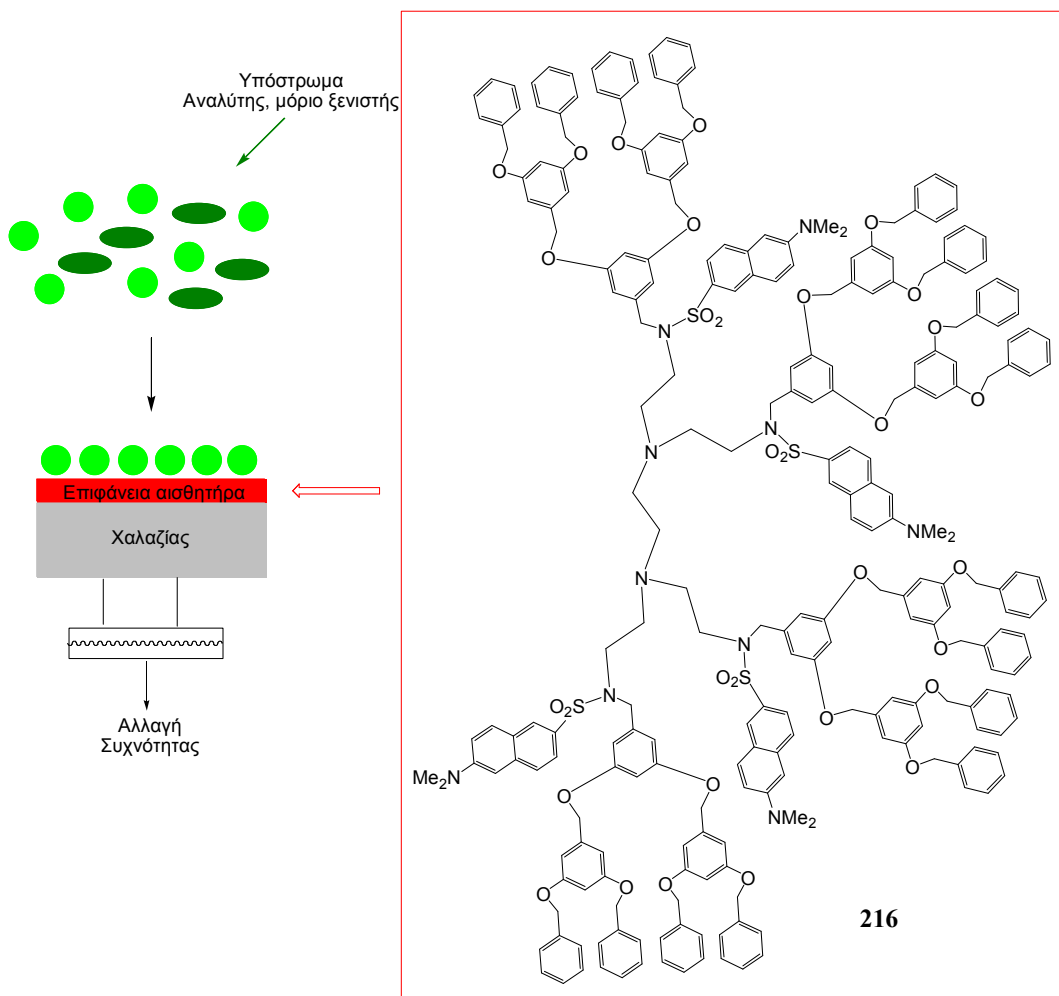
Για να αποφευχθεί η μόλυνση, για παράδειγμα με έναν ιό γρίπης, είναι αναγκαίο να προστατευθεί τουλάχιστον το ένα από τα δύο συστατικά της επιφάνειάς του: ένα από αυτά είναι μία νευραμινιδάση, ένα ένζυμο που διασπά το σιαλικό οξύ, και το άλλο είναι μία αιμογλουτίνη, μία εκλεκτική ως προς το σιαλικό οξύ λεκτίνη που βοηθά τον ιό της γρίπης να προσδένεται σε ολιγοσακχαρίτες απελευθερώνοντας σιαλικό οξύ στην επιφάνεια των ξενιστών κυττάρων. Και τα δύο συστατικά είναι απαιτούμενα για τη διαδικασία της μόλυνσης¹³⁰.

1.4.1.4.3 Δενδρομερή στην τεχνολογία αισθητήρων

Η αρχή λειτουργίας του μικροζυγού χαλαζία¹³¹ (Quartz Micro Balance, QMB) στηρίζεται στον μικροσταθμικό προσδιορισμό της συγκεκριμένης ουσίας εγκλεισμού ενός υποδοχέα (ión, μόριο) ως αναλύτη σε μία ευαίσθητη επιφάνεια που απαρτίζεται από κατάλληλα μόρια υποδοχείς (επιλογείς) (Σχήμα 53).

¹³⁰ T. K. Lindhorst, *Chemie in unsere Zeit*, **2000**, 34, 38.

¹³¹ R. Schumacher, *Chemie in unserer Zeit*, **1999**, 33, 268.



Σχήμα 53: Αρχή λειτουργίας μικροζυγού χαλαζία

Ουσίες ξενιστές όπως τα δενδρομερή μπορούν να «τοποθετηθούν» με τη μέθοδο του ηλεκτροψεκασμού (electrospray method) ως ομογενής επιφάνεια πάνω στον δίσκο του μικροζυγού που φέρει χρυσό ως στρώμα επιφάνειας. Με εφαρμογή εναλλασσόμενου δυναμικού κατάλληλης συχνότητας οι επιστρωμένοι δίσκοι του μικροζυγού στο θάλαμο μέτρησης είναι φτιαγμένοι ώστε να δονούνται στη δική τους συχνότητα συντονισμού όταν εκτίθενται σε διάφορες αέριας (ή ατμίζουσας) φάσης ουσίες (αναλύτες). Η ουσία που αναλύεται μεταφέρεται μέσω θερμοκρασιακά ελεγχόμενης ροής αζώτου, που μπορεί να μεταφέρει συγκεκριμένη συγκέντρωση ουσίας, στο θάλαμο μέτρησης. Κάθε στάδιο πρόσκρουσης ακολουθείται από στάδιο καθαρισμού με ροή απόλυτου αζώτου κατά την οποία ο αναλύτης αποβάλλεται. Η συχνότητα των κρυστάλλων χαλαζία πάντοτε μετριέται ως

συνάρτηση του χρόνου. Η απορρόφηση της ουσίας που αναλύθηκε πάνω σε μία από τις επιφάνειες του επιλογέα οδηγεί σε μείωση της συχνότητας συντονισμού του ταλατωντή χαλαζία, το μέγεθος της οποίας είναι αντιστρόφως ανάλογο της μάζας του αναλύτη που παρατηρήθηκε. Η αλλαγή της συχνότητας μετασχηματίζεται σε ηλεκτρικό σήμα και αναλύεται. Αν η επιφάνεια του αισθητήρα είναι αρκετά ευαίσθητη και εκλεκτική για μία συγκεκριμένη χημική ουσία από ένα μίγμα μορίων ξενιστών, τότε οι συγκεντρώσεις διαφορετικών ξενιστών μπορούν ποσοτικά να προσδιορισθούν σε ένα μίγμα.

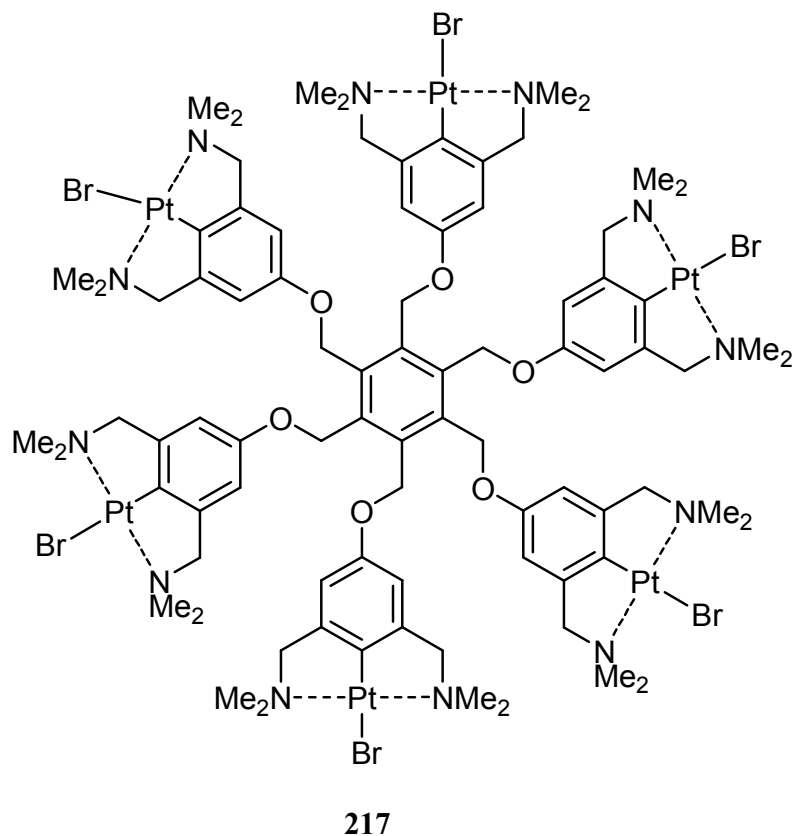
Ένα πεδίο εφαρμογής της μεθόδου είναι η ανάλυση των γεύσεων στα φαγητά με σκοπό να διαπιστωθεί για παράδειγμα το σάπισμα φρούτων ή η ωρίμανση των τυριών.¹³² Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί δενδρομερή τα οποία μπορούν να «αναγνωρίζουν» συγκεκριμένες ενώσεις καρβονυλίου όπως κετόνες, αλδεΐδες, εστέρες και αμίδια που βρίσκονται σε μίγμα. Για παράδειγμα ο υπολογισμός της συγκέντρωσης της *trans*-2-εξενάλης είναι εξαιρετικής σημασίας για τον υπολογισμό του βαθμού σήψης των μήλων. Η συγκέντρωση αυτής της ουσίας αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της σήψης.¹³³ Αυτή η τεχνική μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως «ηλεκτρονική μύτη» για τον έλεγχο της ποιότητας υψηλής αξίας τροφίμων, όπως το σαφράν, το οποίο σε μορφή σκόνης μπορεί να περιέχει ανεπιθύμητα μολυντικά (ως αποτέλεσμα νοθείας), όπως κουρκούμη ή κατιφέ.

Πολυ(φαινυλεστερικά) δενδρομερή με έξι τελικές χηλικές ομάδες λευκοχρύσου χρησιμοποιήθηκαν ως υψηλής εκλεκτικότητας ανιχνευτές για διοξείδιο του θείου, που θεωρείται υπεύθυνο για τη δημιουργία νέφους και όξινης βροχής. Με την παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου ή ηλιακού φωτός και όζοντος, το διοξείδιο του θείου οξειδώνεται σε τριοξείδιο του θείου. Το τελευταίο αντιδρά με το νερό παράγοντας θειικό οξύ. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η ανίχνευση ελάχιστων συγκεντρώσεων διοξειδίου του θείου με κατάλληλους ανιχνευτές είναι απαραίτητη. Τα αρυλολευκοχρυσικά (II) σύμπλοκα που είναι συνδεδεμένα στη μοριακή περιφέρεια των δενδρομερών αντιλαμβάνονται το διοξείδιο του θείου με τη δημιουργία ενός προϊόντος προσθήκης. Στην περίπτωση του

¹³² C. Heil, G. R. Windscheif, S. Braschohs, F. Flörke, J. Gläser, M. Lopez, J. Müller-Albrecht, U. Schramm, J. Bargon, F. Vögtle, *Sensors and Actuators B* 61, **1999**, 51.

¹³³ U. Hermann, T. Jonischkeit, J. Bargon, U. Hahn, Q.-Y. Li, C. A. Schalley, E. Vogel, F. Vögtle, *Anal. Bioanal. Chem.*, **2002**, 372, 611.

μεταλλοδενδρομερούς του σχήματος (Σχήμα 54), μία αλλαγή χρώματος λαμβάνει χώρα αμέσως μετά την έκθεση του δενδρομερούς σε ατμόσφαιρα που περιέχει διοξείδιο του θείου.



Σχήμα 54: Δενδρομερές για την ανίχνευση SO₂ από τον μικροζυγό χαλαζία

Το άχρωμο σύμπλοκο μετατρέπεται σε πορτοκαλί με την προσθήκη διοξειδίου του θείου. Φασματοσκοπικές αναλύσεις επιβεβαιώνουν την εξαμερική δομή του μεταλλοδενδρομερούς (στα τερματικά χηλικά σύμπλοκα λευκοχρύσου τα μόρια του διοξειδίου του θείου ενώνονται στο λευκόχρυσο ως πέμπτος υποκαταστάτης).¹³⁴

Δενδριτικά πολυμερή χρησιμοποιούνται ως λειτουργικές λεπτές επιφάνειες. Υψηλά διακλαδιζόμενοι αρωματικοί πολυεστέρες με πολικές τελικές ομάδες επιδεικνύουν καλή συμπεριφορά σε αέρια φάση και υγρούς αισθητήρες.¹³⁵ Η ευκολία ανακύκλωσης των ακριβών

¹³⁴ M. Albrecht, M. Schlupp, J. Bargon, G. van Koten, *Chem. Commun.*, **2001**, 18, 1874.

¹³⁵ B. Voigt, *Chemie in Dresden*, **2004**, 94.

συμπλόκων λευκοχρύσου (π.χ. με νανοδιήθηση) είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης τέτοιων δενδριτικών αισθητήρων.¹³⁶

1.4.1.5 Δενδρομερή σε ιατρικές διαγνώσεις

Τα δενδρομερή έχουν πολλές εφαρμογές στην ιατρική και ιδιαίτερα στη διαγνωστική ιατρική.¹³⁷ Εκτός από την πολύ καλή διαλυτότητά τους στο νερό, η δυνατότητα εισαγωγής πολλαπλών ειδικών λειτουργικών ομάδων στην περιφέρεια των νανομεγεθών μορίων επιτρέπει υψηλή ευαισθησία και ποικιλία λειτουργικότητας, παράγοντες που είναι απαιτούμενοι για τις επικρατούσες συνθήκες.

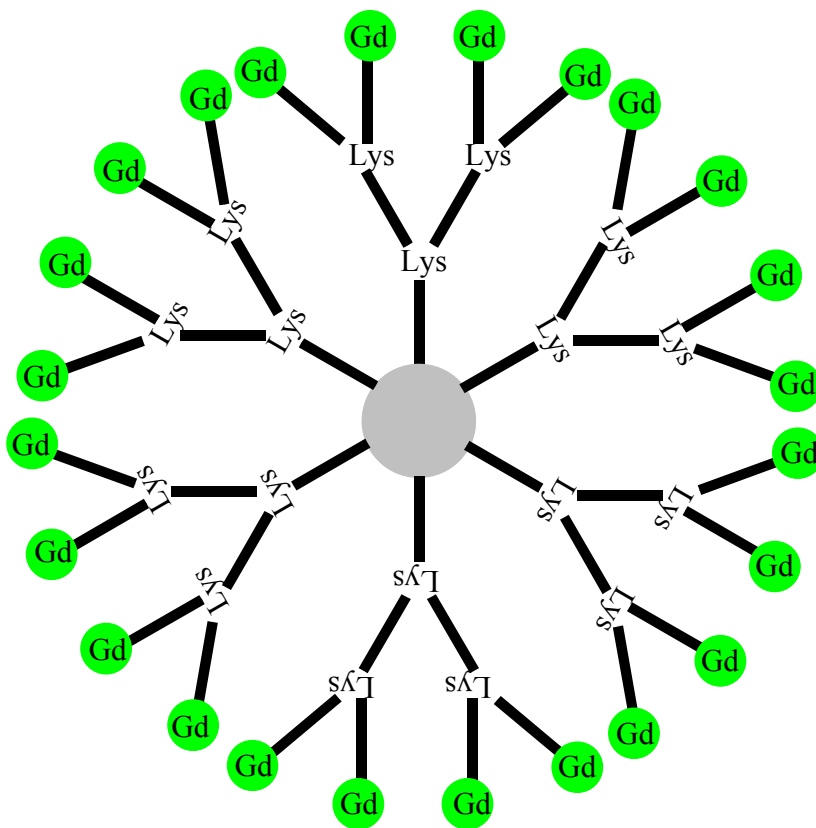
1.4.1.5.1 Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η μαγνητική τομογραφία επιτρέπει ώστε όργανα, αιμοφόρα αγγεία, ή ιστοί να γίνονται ορατά στο ανθρώπινο σώμα. Σε αυτό το ανομοιογενές σύστημα, σχηματίζονται καλά-προκαθορισμένα μαγνητικά πεδία, τα οποία επιτρέπουν τη μεταβίβαση του σήματος του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού του κύριου συστατικού του σώματος, του νερού, στη βασική του κατάσταση, παράγοντας τελικά ορατές εικόνες. Εισαγωγή σκιαγραφικών ουσιών (συνήθως με ένεση), οι οποίες περιέχουν ιόντα παραμαγνητικών μετάλλων, μειώνουν σημαντικά το χρόνο αποδιέγερσης των πρωτονίων του νερού που περιέχεται στα όργανα¹³⁸. Συγκεκριμένα για αυτή την τεχνική, η εταιρία Schering AG, στο Βερολίνο, ανέπτυξε το Gadomer-24, ένα δενδριτικό μόριο που διαθέτει τριμεσικό οξύ στον πυρήνα, δενδρόνια λυσίνης δεύτερης γενεάς στις διακλαδώσεις και 24 περιφεριακές ομάδες συμπλόκων γαδολινίου(III) (Σχήμα 55).

¹³⁶ M. Albrecht, R. A Gossage, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1431.

¹³⁷ S.-E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1329.

¹³⁸ A. Kundu, B. Keppler, *Nachr. Chemie*, **2007**, *55*, 843.

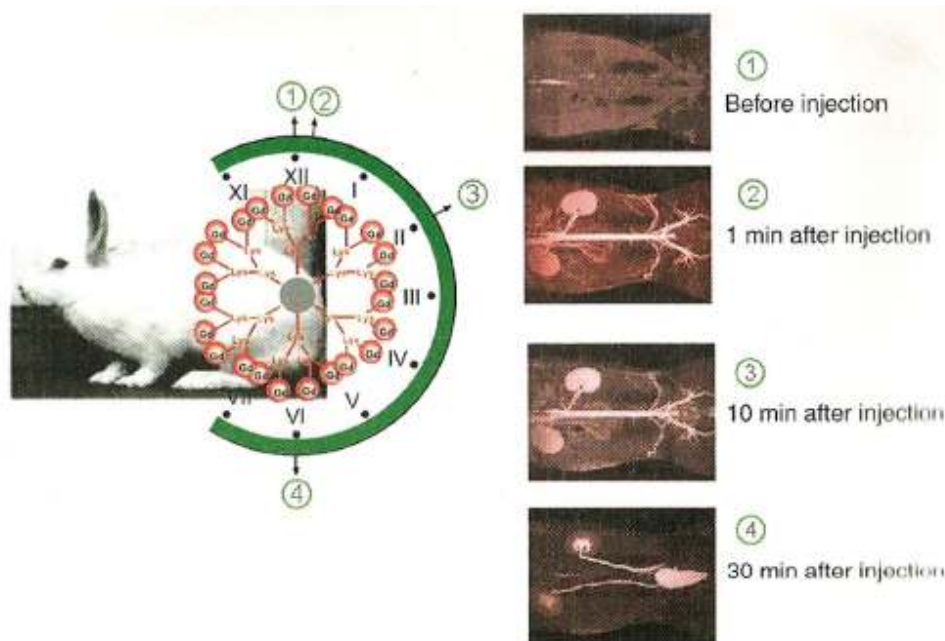


Σχήμα 55: Σχηματική αναπαράσταση του Gadomer 24

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα έναντι των χηλικών συμπλόκων γαδολινίου με πολυμερή, εκτός από το απόλυτα ρυθμιζόμενο μέγεθος, είναι η πολύ χαμηλή τοξικότητα καθώς το Gadomer-24 μετατρέπεται ολοκληρωτικά σε νεφρικά εκκρίματα.

Επιπλέον, αυτό το δενδριτικό σύμπλοκο γαδολινίου διαθέτει υψηλότερη *in vivo* σταθερότητα και μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στους ιστούς από τα εμπορικά διαθέσιμα πολυμερή γαδολινίου και επιτρέπει έτσι βελτιωμένη απεικόνιση των οργάνων, των αιμοφόρων αγγείων και των ιστών (Εικόνα 2).¹³⁹

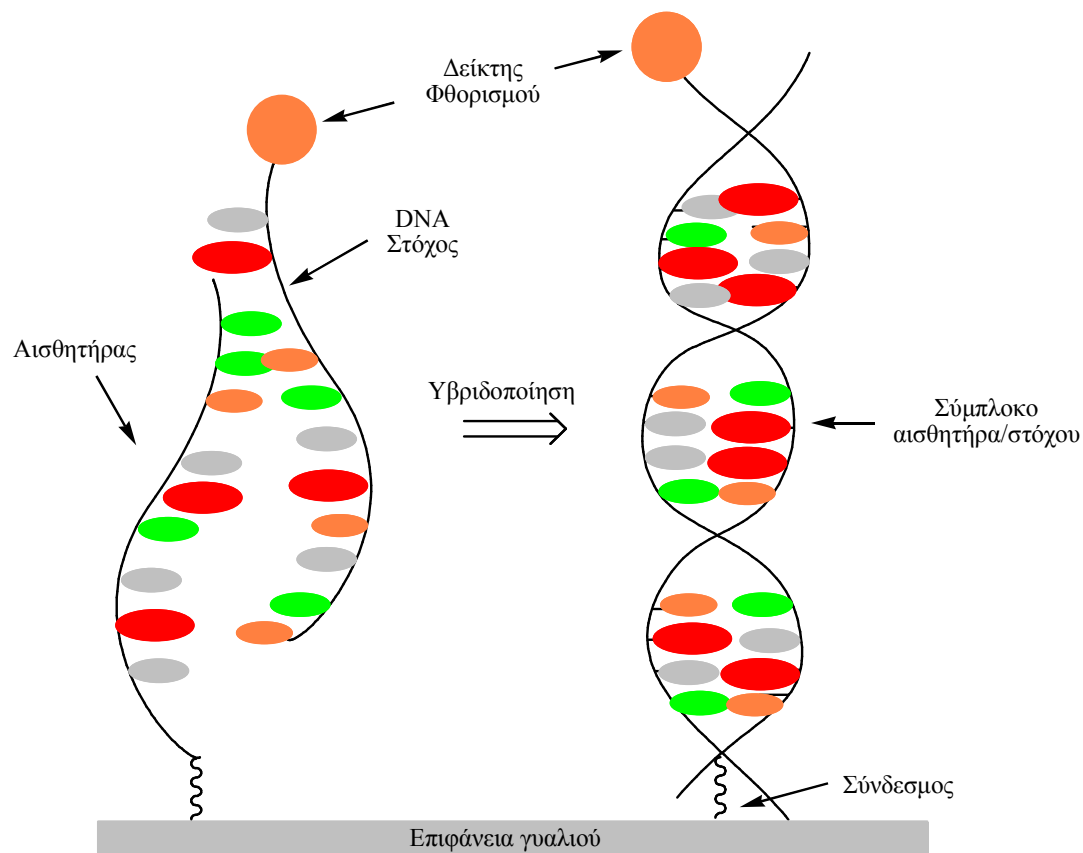
¹³⁹ *Contrast Agents III, Top. Curr. Chem.* (Volume Ed. W. Krause), **2005**, 252.



Εικόνα 2: Οπτικοποίηση των αιμοφόρων αγγείων ενός κουνελιού με τη χρήση του δενδριτικού Gadomer.

1.4.1.5.2 Δενδρομερή ως βιοαισθητήρες για την υβριδοποίηση του DNA

Πρόσβαση σε δενδρομερή νουκλεϊκών οξέων πραγματοποιήθηκε με διάσταση τύπου φερμουάρ σε κλώνο DNA με θέρμανση. Ο διπλός κλώνος διαχωρίζεται σε δύο μεμονωμένους κλώνους θερμικά (μετουσίωση). Ακόλουθη ένωση, υβριδοποίηση συμπληρωματικών ακολουθιών, λαμβάνει χώρα με σταδιακή διασταύρωση σχηματίζοντας DNA δενδρομερή, τα οποία μπορούν να περιέχουν περισσότερα από δύο εκατομύρια κλώνους με ολιγονουκλεοτιδικά άκρα (Σχήμα 56). Οι κλώνοι μπορούν να παρατηρηθούν χρησιμοποιώντας ραδιοενεργούς δείκτες ή δείκτες φθορισμού.



Σχήμα 56: Υβριδοποίηση DNA με δείκτης φθορισμού

Η υβριδοποίηση μπορεί έτσι να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή αισθητήρων, για την ανίχνευση, για παράδειγμα, ολιγονουκλεοτιδίων σε εμβρυακούς ιστούς κοτόπουλου ή σε ιούς Epstein-Bar (αδενικός πυρετός) αποδεκτών μοσχευμάτων- με την ανίχνευση συγκεκριμένων κλώνων RNA. Δενδρομερή τύπου DNA και ανάλογες συσκευές ανίχνευσης είναι ήδη εμπορικά διαθέσιμες. Πολυνουκλεοτιδικά δενδρομερή με δείκτης φθορισμού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην τεχνολογία DNA με μικροτσιπ.¹⁴⁰

¹⁴⁰ S. E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1329.

1.4.1.6 Εφαρμογές στην Ιατρική¹⁴¹

1.4.1.6.1 Δενδρομερή ως μεταφορείς για κυτταροστατικά μέσα

Τα δενδριτικά συστήματα μεταφοράς φαρμάκων αποκτούν αυξανόμενη σημασία στην ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων, καθώς έχουν λιγότερες παρενέργειες.¹⁴² Χάρη στην μοναδική τους αρχιτεκτονική¹⁴³ και την καθαρή διάκριση μεταξύ κυρίως κορμού και κατάλληλα τροποποιημένης επιφάνειας, είναι δυνατό να εισαχθεί το ενεργό «συστατικό» στο εσωτερικό του δενδρομερούς (ενδο-υποδοχέας) ή να προσαρτηθεί αυτό στην περιφέρεια (εξω-υποδοχέας). Και οι δύο πιθανές περιπτώσεις έχουν το πλεονέκτημα να προσφέρουν ένα σχήμα στον δενδριτικό μεταφορέα, το οποίο προσαρμόζεται στο ενεργό συστατικό (μεταφερόμενο μόριο). Για παράδειγμα, στο πλάσμα του αίματος επιτυγχάνεται μεγαλύτερος χρόνος εγκλωβισμού κυτταροστατικών μέσων κατά τη διάρκεια της ενδοκύτωσης, επειδή τα συστήματα των καρκινικών κυττάρων του αίματος παρουσιάζουν ενισχυμένη διαπερατότητα για τα μακρομόρια και ενισχυμένη απαλλαγή μέσω του λεμφικού συστήματος.¹⁴⁴ Έτσι, αφ' ενός, το κυτταροστατικό μέσο μπορεί να συσσωρευθεί σε καρκινικό ιστό (passive targeting) και αφ' ετέρου, η τοξικότητα για τους υγιείς ιστούς μειώνεται.

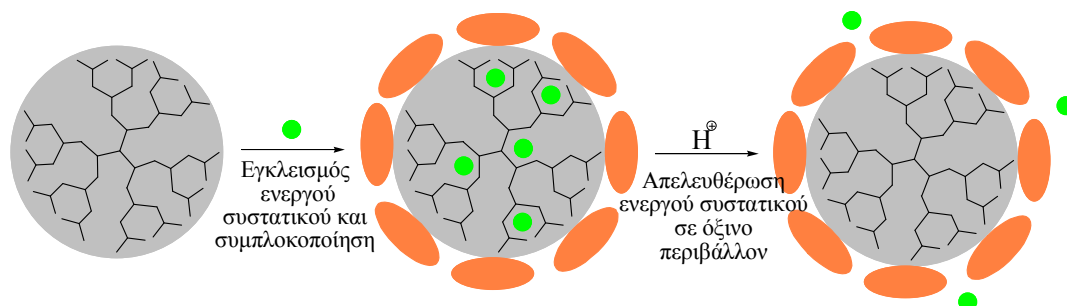
Η θεραπεία διάφορων μορφών καρκίνου, με λίγες παρενέργειες, απαιτεί τόσο εγκλωβισμό όσο και εκλεκτική απελευθέρωση του κυτταροστατικού μέσου απ'ευθείας στο εσωτερικό του καρκινικού κυττάρου. Το τελευταίο μπορεί να επιτευχθεί με σύνδεση του ενεργού συστατικού μέσω ενός ομοιοπολικού οξεο-ασταθούς δεσμού, επειδή, σε αντίθεση με τους υγιείς ιστούς (pH=7.4), ένα σχετικά χαμηλό pH (≈ 5.5) παρατηρείται στα καρκινικά κύτταρα (Σχήμα 57).

¹⁴¹ I. Majoros, J. Baker, Jr (eds), *Dendrimer-Based Nanomedicine*, World Scientific Publishing Co., London, **2006**.

¹⁴² U. Boas, J. B. Christensen, P. M. H. Heegaard, *Dendrimers in Medicine and Biotechnology*, RSC Publishing, Cambridge, **2006**.

¹⁴³ M. Radowski, A. Schukla, H. von Berlepsch, Ch. Bötther, G. Pickaert, H. Rahage, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8164.

¹⁴⁴ H. Maeda, Y. Matsumura, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **1989**, *6*, 193.



Σχήμα 57: Μοριακή συμπλοκοποίηση κυτταροστατικού μέσου σε εδενδρομερές και απελευθέρωση σε όξινο pH

Ένα προαπαιτούμενο για τον μηχανισμό απελευθέρωσης είναι ότι ο (δενδριτικός) μεταφορέας πρέπει να είναι διαλυτός στο νερό. Οι περιφερειακές ομάδες των δενδριτικών μορίων είναι συνήθως υδρόφοβες και γι αυτό το λόγο πολύ λίγο διαλυτές σε υδατικό περιβάλλον. Έχουν έτσι συντεθεί δενδρομερή με αντίστροφη πολικότητα της εξωτερικής επιφάνειας. Για παράδειγμα, οι εστερικές ομάδες των PAMAM δενδρομερών μπορούν να σαπωνοποιηθούν, έτσι ώστε να υπάρχουν καρβοξυλικά άκρα στην περιφέρεια στη θέση των συνήθως εμφανιζόμενων αμινο-ομάδων (αμμωνιακά άλατα σε όξινες συνθήκες).¹⁴⁵ Τα κυτταροστατικά μέσα αδριαμυκίνη και μεθοτρεξάτη μπορούν να εγκλωβισθούν σε PAMAM δενδρομερή- ενωμένα σε πολυαιθυλενογλυκόλη.¹⁴⁶ Δενδρομερή έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί και ως νανοφορείς για κυτταροστατικά φάρμακα και για ταυτόχρονη παρακολούθηση της απορρόφησης του φαρμάκου από τα καρκινικά κύτταρα. Γι αυτό το λόγο συντέθηκαν ακετυλιωμένα PAMAM δενδρομερή με διάμετρο <math><5\text{ nm}</math>, συζευγμένα με φολικό οξύ (ως μέσω αναγνώρισης του όγκου), και μετά συνδέθηκαν τόσο με μεθοτρεξάτη ως ενεργό συστατικό όσο και με φλουορεσκεΐνη. Αυτά τα νανοσωματίδια χορηγήθηκαν σε ποντίκια μολυσμένα με ανθρώπινους KB όγκους. Σε αντίθεση με τα πολυμερή που δεν έχουν ένα αναγνωριστικό μέσο, τα δενδρομερή που περιείχαν φολικό οξύ παρέμεναν στον καρκινικό ιστό για τέσσερις μέρες. Η μεθοτρεξάτη μπόρεσε έτσι να χορηγηθεί με τέτοιο τρόπο που οι αντικαρκινικές ιδιότητες αυξήθηκαν και η τοξικότητα μειώθηκε αισθητά, ένα αποτέλεσμα που δεν θα είχε επιτευχθεί με απλή χορήγηση της δραστικής ουσίας.¹⁴⁷

¹⁴⁵ R. Haag, J.-F. Stumbe, A. Sunder, H. Frey, A. Hebel, *Macromolecules*, **2000**, 33, 8158.

¹⁴⁶ M. W. P. L. Baars, R. Kleppinger, M. H. J. Koch, S.-L. Yeu, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1285.

¹⁴⁷ J. F. Kukowska-Latallo, K. A. Candido, Z. Cao, S. S. Nigavekar, I. J. Majoros, T. P. Thomas, L. P. Balogh, M. K. Khan, J. R. Baker, Jr., *Cancer Res.*, **2005**, 65, 5317.

1.4.1.6.2 Θεραπεία γονιδίων

Στον αγώνα κατά του καρκίνου και των χρόνιων ασθενειών η θεραπεία γονιδίων δίνει ελπίδες για την επέκταση πέρα από τις συμβατικές μεθόδους. Δύο είδη θεραπείας διακρίνονται σε αυτό το πεδίο. Στην *in-vivo* διαδικασία το άθικτο γονίδιο εγκλωβισμένο σε έναν μεταφορέα (όχημα, «gene taxi») εισάγεται κατευθείαν στην μολυνθείσα περιοχή. Στην *ex-vivo* παραλλαγή, από την άλλη, συγκεκριμένα κύτταρα που απομονώθηκαν από τον ασθενή τροποποιούνται γενετικά και καλλιεργούνται πριν ξαναχορηγηθούν. Ωστόσο, η μέθοδος έχει το μειονέκτημα της υψηλής ανοσογονικότητας, δηλαδή, λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις με αντισώματα ενάντια σε άλλους τύπους ιών που είναι ήδη παρόντα στον οργανισμό. Πρόσφατες, μη-ιογενείς παραλλαγές, προσπάθησαν να παρεκκλίνουν του μειονεκτήματος και να ενισχύσουν την αποδοτικότητα μειώνοντας την τοξικότητα.

Γι αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκαν PAMAM δένδρομερή. Το θετικό φορτίο στην επιφάνειά τους οδηγεί σε ένα ευδιάκριτο σφαιρικό σχήμα για τα δενδρόνια μεγάλων γενεών. Στην περιοχή pH 7-8, οι τελικές αμινο-ομάδες προκαλούν ένα συνολικό θετικό φορτίο. Έτσι, σταθερά συσσωματώματα μπορούν να σχηματισθούν με αρνητικά φορτισμένα γονίδια DNA και να μεταφερθούν σε ένα κύτταρο ή ακόμα και μέσα στον πυρήνα του κυττάρου. Με αυτό τον τρόπο το δένδρομερές χρησιμοποιήθηκε, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ως όχημα για την μεταφορά γονιδίων μέσω μεμβρανών. Αξιοσημείωτο είναι σε αυτή την περίπτωση το γεγονός ότι τα μη-ιδανικά δένδρομερή, είναι εκείνα ακριβώς που παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη μεταφορική αποδοτικότητα, προφανώς λόγω της μεγαλύτερης μορφολογικής ευελιξίας και λιγότερων παρεμποδιστικών στερικών φαινομένων (σε σύγκριση με τα ιδανικά δένδρομερή).¹⁴⁸

Αρκετά χρόνια πριν, η εταιρία Qiagen κυκλοφόρησε στην αγορά τον δενδριτικό μεταφορέα PolyFect[®], ένα «ενεργοποιημένο» PAMAM δένδρομερές. Η ενεργοποίηση συνίσταται στην θερμική επεξεργασία, κατά την οποία μεμονωμένοι κλάδοι του δένδρομερούς διασπώνται. Σε φυσιολογικές συνθήκες οι τελικές αμινο-ομάδες που έχει το μόριο είναι θετικά φορτισμένες και αλληλεπιδρούν με τις αρνητικά φορτισμένες φωσφορικές ομάδες νουκλεϊκού οξέος. Το εμπορικά διαθέσιμο σκεύασμα είναι σε θέση να μετατρέπει το DNA σε μία συμπαγή δομή που μπορεί αποτελεσματικά να απορροφηθεί από ένα

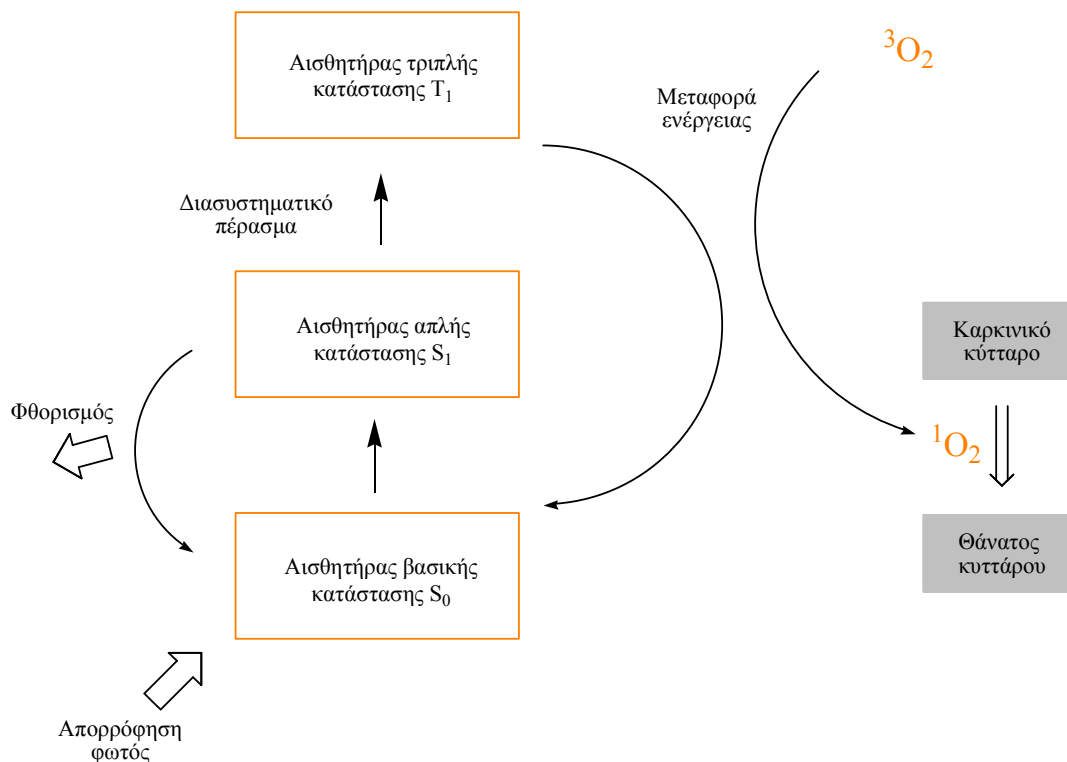
¹⁴⁸ R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 278.

ευκαρυωτικό κύτταρο. Αφού κατόπιν συγχωνευθεί με τα ενδοσωμάτια, το PolyFect[®] ρυθμίζει αποτελεσματικά το pH της λυσοσωμικής νουκλεάσης. Αυτό αυξάνει τη σταθερότητα του συμπλόκου μεταξύ PolyFect και DNA και διευκολύνει τη μεταφορά του DNA στον πυρήνα του κυττάρου.¹⁴⁹

1.4.1.6.3 Φωτοδυναμική θεραπεία

Στην φωτοδυναμική θεραπεία, ο καρκινικός ιστός υφίσταται φωτο-επαγόμενη καταστροφή παρουσία οξυγόνου, αφού ένας φωτοαισθητήρας έχει χορηγηθεί στον προσβεβλημένο ιστό. Η ενέργεια του φωτός που απορροφάται από τον φωτοαισθητήρα οδηγεί στο σχηματισμό οξυγόνου απλής κατάστασης που έχει κυτοτοξική δράση (Σχήμα 58). Ο φωτοαισθητήρας από μόνος του εκκρίνεται. Έτσι δρα αποκλειστικά ως καταλύτης. Οι χαμηλού μοριακού βάρους φωτοαισθητήρες παρουσίασαν τοξικές παρενέργειες, επιβλαβείς για κλινικές εφαρμογές.

¹⁴⁹ V. Marx, *Nature Biotechnology*, **2008**, 26, 729.

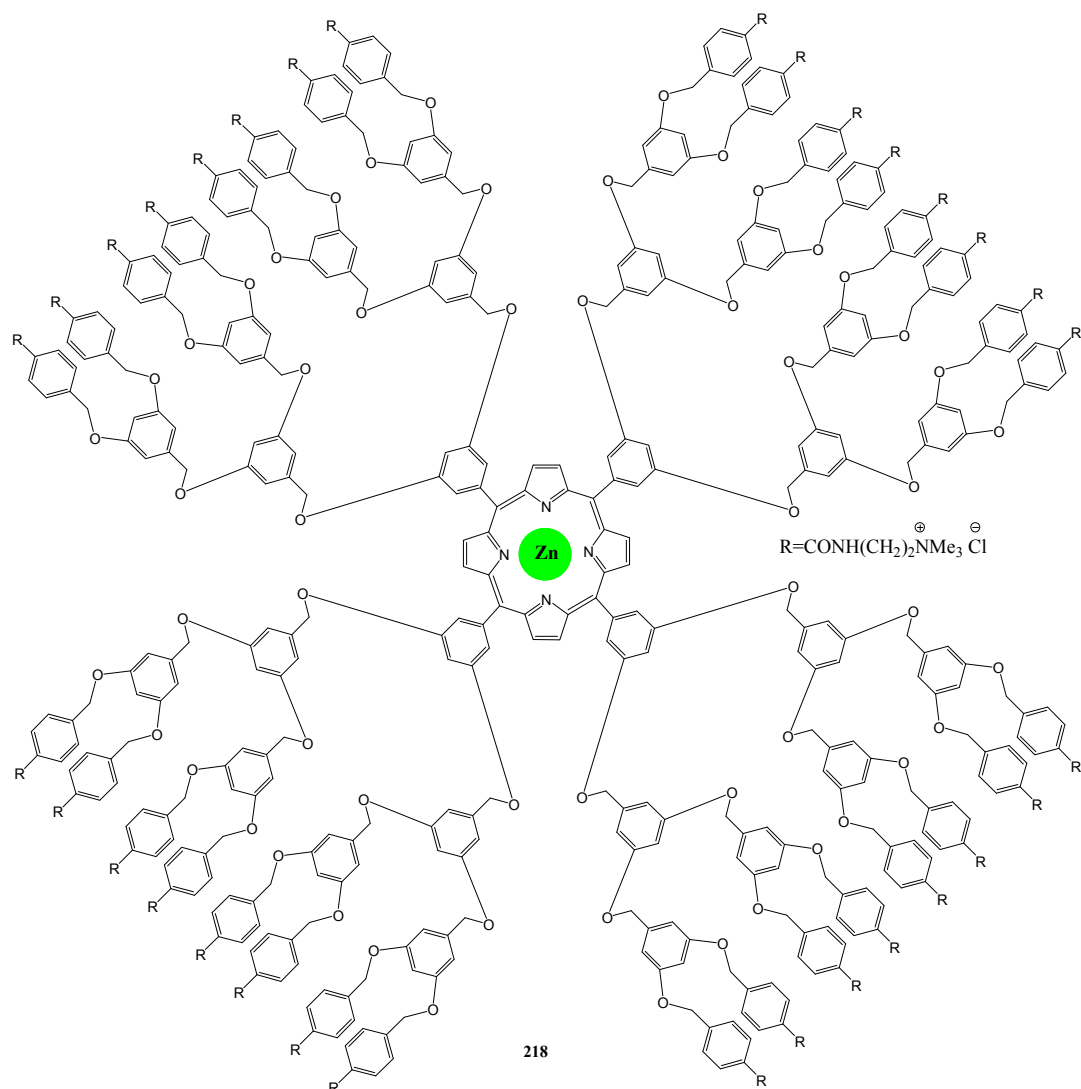


Σχήμα 58: Σχηματική απεικόνιση της δράσης των φωτοαισθητήρων στην θεραπεία του καρκίνου

Ως φωτοαισθητήρας, ένα τρίτης γενιάς πολυκατιονικό πορφυρινικό δένδρομερές που συντέθηκε από τον Aida και τους συνεργάτες του¹⁵⁰ με 32 τεταρτοταγείς αμμωνιακές ομάδες και 32 ομάδες καρβοξυλικών οξέων επέδειξε σημαντική τοξικότητα εναντίον κυττάρων του καρκίνου του πνεύμονα και ελάχιστη τοξικότητα εναντίον υγιών κυττάρων¹⁵¹ (Σχήμα 59). Εξαιτίας της δενδριτικής αρχιτεκτονικής, τα πορφυρινικά δένδρομερή μπορούν να μεταφέρουν την απορροφούμενη ενέργεια μέσω της σχετικά μεγάλης απόστασης από την περιφέρεια στον πορφυρινικό πυρήνα και έτσι καθίστανται αποτελεσματικοί ως φωτοαισθητήρες για φωτοδυναμική θεραπεία.

¹⁵⁰ N. Nishiyama, H. R. Stapert, G.-D. Zhang, D. Takasu, D.-L. Jiang, T. Nagano, T. Aida, K. Katuoka, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 58.

¹⁵¹ D.-L. Jiang, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10895.



Σχήμα 59: Το πορφυρινικό δενδρομερές του Aida και των συνεργατών του

Οι τετραφαινυλοπορφυρίνες¹⁵² είναι υδρόφοβα μόρια και δεν δύνανται να διεισδύσουν «γυμνές» στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Αυτό καθίσταται δυνατό μόνο με την ενσωμάτωσή τους σε ένα δενδρομερές ή ένα λιπόσωμα. Δεν έχει γίνει χρήση ακόμα σε ανθρώπινο σώμα αλλά κάποια πειράματα έχουν διεξαχθεί για τη διάρρηξη ερυθροκυττάρων των κυττάρων του αίματος. Τα κύτταρα του αίματος ξεπλύθηκαν και η

¹⁵² L. Kaestner, *Tetraphenylporphyrine-Farbstoffe für die photodynamische Therapie*, Logos-Verlag, Berlin, 1997.

τετραφαινυλοπορφυρίνη διέρρηξε την κυτταρική μεμβράνη επιτυχώς. Η έρευνα στο συγκεκριμένο τομέα βρίσκονται σε εξέλιξη.¹⁵³

1.4.1.6.4 Δενδρομερή στην πρόληψη κατά του HIV

Η Αυστραλιανή εταιρία Starpharma έχει αναπτύξει ένα κολπικό μικροβιοκτόνο (VivaGel), ως το πρώτο φαρμακευτικό σκεύασμα με δενδριτική βάση που απέσπασε επίσημη έγκριση για κλινικές δοκιμές από την Αμερικανική Διοίκηση Τροφών και Φαρμάκων (FDA). Οι κλινικές δοκιμές της πρώτης φάσης ολοκληρώθηκαν με επιτυχία και το προϊόν, το οποίο δεν προκαλεί ούτε ερεθισμό ούτε φλεγμονή, διατίθεται στην αγορά από το 2008¹⁵⁴. Ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου χρησιμοποιεί τις πολύπλευρες ιδιότητες ενός δενδρομερούς. Οι δραστικές ομάδες στην επιφάνεια χρησιμεύουν ως «μοριακή κολλητική ταινία». Συμμετέχουν σε πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με τους υποδοχείς που εντοπίζονται σε βιολογικά συστήματα, όπως κυτταρικές μεμβράνες ή ιούς. Το ενεργό συστατικό του VivaGel είναι ένα τέταρτης γενιάς πολυλυσινικό δενδρομερές με 32 ναφθαλενοδισουλφονικά άκρα που ενώνονται με τον πυρήνα μέσω αμιδικών δεσμών.

Αυτή η πολυιονική δομή μπορεί να παρέχει προστασία ενάντια σε μόλυνση από τον HIV με το να συνδέεται στον gp120 γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα στην επιφάνεια του ιού. Η φυσιολογική διαδικασία μόλυνσης υγιών κυττάρων από τον ιό ξεκινά μόλις η gp120 πρωτεΐνη στην επιφάνεια του ιού συνδεθεί με τον CD4 υποδοχέα στην επιφάνεια ενός υγιούς κυττάρου.¹⁵⁵

1.4.1.6.5 Αγωγή οργάνων και ιστών

Η τεχνική της μηχανικής ιστών περιλαμβάνει αγωγή ζωντανών κυττάρων ενός οργανισμού έξω από το σώμα, πιθανώς με τη σύνδεση τους με εξωκυττάρια στοιχεία, και στη συνέχεια επαναφύτευση αυτών. Το πλεονέκτημα αυτών των εμφυτεύσεων στηρίζεται στην

¹⁵³ <http://www.medizin-netz.de/science/pdt.htm>.

¹⁵⁴ B. Halford, *Chemical & Engineering News*, **2005**, *13*, 30.

¹⁵⁵ J. F. Bernejo, P. Ortega, L. Chonco, R. Eritja, R. Samaniego, M. Müllner, E. de Jesús, F. J. de la Mata, J. C. Flores, R. Gómez, A. Muñoz-Fernández, *Chemistry Eur. J.*, **2007**, *13*, 483.

επανεγκριση αυτών των κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς αναγνωρίζονται ως οικεία και δεν απορρίπτονται. Ένα μειονέκτημα της μεθόδου είναι η απώλεια λειτουργικότητας, η οποία οφείλεται στο ότι μόνο κύτταρα δέρματος έχουν αποδεχθεί την αγωγή. Οι αυξανόμενες ανάγκες για ιστό, για παράδειγμα σε εσθενείς με εγκαύματα, και οι λίστες αναμονής για μεταμόσχευση οργάνων επιτάσσουν εναλλακτικές και συμπληρωματικές προσεγγίσεις.

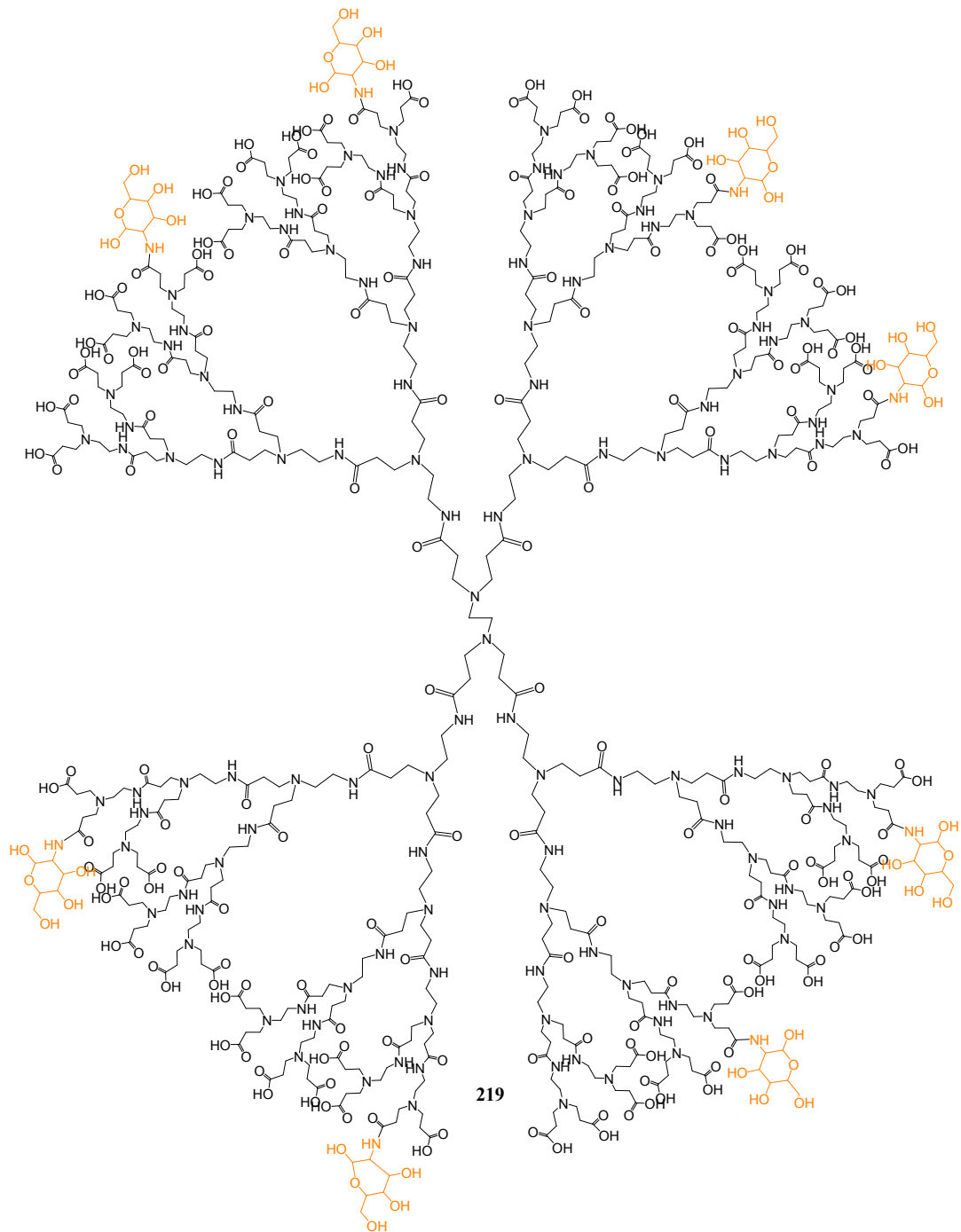
Ο Grinstaff και οι συνεργάτες του¹⁵⁶ ανέπτυξαν τα βιο-δενδρομερή (biodendrimers) μέσω αποκλίνουσας σύνθεσης με διακλαδιζόμενα μονομερή, τα οποία ενδέχεται να έχουν μελλοντική χρήση σε κλινικό επίπεδο. Προσάρτηση γλυκολικού οξέος και λακτικού οξέος ή παραγώγων του αδιπικού οξέος είναι παραδείγματα μονομερών που χρησιμοποιήθηκαν.

1.4.1.6.5.1 Επούλωση τραυμάτων

Πολλές πτυχές της επούλωσης πληγών ερευνήθηκαν σε μοντέλα ζώων για δοκιμές σε κλινική φάση¹⁵⁷. Για το σκοπό αυτό, πολυαμιδιαμινικά δενδρομερή συντέθηκαν, μερικά με την προσάρτηση γλυκοζαμινικών ομάδων (Σχήμα 60) και άλλα με γλυκοζαμινο-6-θεικών ομάδων. Τα δενδρομερή γλυκοζαμίνης συμπεριφέρονται ως ανοσορυθμιστές, ενώ τα δενδρομερή με γλυκοζαμινο-6-θεικές ομάδες ως αντι-αγγειογενετικές ουσίες.

¹⁵⁶ M. W. Grinstaff, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 2839.

¹⁵⁷ M. Walthier, S. M. Johnson, T. Kim, M. W. Grinstaff, *Bioconjugate Chem.*, **2006**, 17, 873.



Σχήμα 60: Πολυαμινοαμιδικά γλυκοζαμινικά δενδρομερή

Μετά από εφαρμογή και των δύο τύπων δενδρομερών, κουνέλια τα οποία είχαν εγχειρηστεί για γλαύκωμα στα μάτια έδειξαν καλύτερη αποθεραπεία με μικρότερη εμφάνιση ουλών και λιγότερες φλεγμονές.

Ο S. I. Stupp¹⁵⁸ αναφέρει έρευνες δενδρομερών για την παρασκευή κάποιας μορφής gel σε σχισμές οστών που μπορεί να έχουν εφαρμογή στην αντιμετώπιση καταγμάτων οστών.

1.4.1.6.5.2 Θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου

Στη θεραπεία δέσμευσης νετρονίων βορίου (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT), ισότοπα ¹⁰B εισάγονται στον όγκο και ακτινοβολούνται με νετρόνια. Τα πιο αργά νετρόνια δεσμεύονται από τα ισότοπα βορίου, και τα παραγόμενα ¹¹B ισότοπα αποσυντίθενται με εκπομπή υψηλής ενέργειας ακτινοβολίας α με ύρος 9 μm, κάτι που προσεγγίζει ικανοποιητικά τη διάμετρο ενός κυττάρου. Αυτό σημαίνει ότι καταστρέφονται τα κύτταρα εκείνα στα οποία έχει γίνει ο εγλωβισμός του βορίου.

Για τον ασθενή αυτό περιλαμβάνει την εκ των προτέρων ένεση με μία μη-ραδιενεργή ουσία που περιέχει το σταθερό ¹⁰B ισότοπο, το οποίο συσσωρεύεται εκλεκτικά στον καρκινικό ιστό. Σε ένα δεύτερο στάδιο, ο ασθενής εκτίθεται σε χαμηλής ενέργειας νετρόνια τα οποία καταστρέφουν τον όγκο όπως περιγράφεται προηγουμένως.

Η ενσωμάτωση ¹⁰B ισοτόπων σε υδατοδιαλυτές δενδριτικές κατασκευές σε σημεία σύνδεσης καρκινικών κυττάρων είναι μία επαναστατική αρχή για την ανάπτυξη πλούσιων σε βόριο σταθερών μορίων με έντονη αντικαρκινική δράση, καθώς επιτυγχάνεται υψηλή συγκέντρωση ¹⁰B στα καρκινικά κύτταρα με πολύ μικρή αύξηση της τοξικότητας. Τέτοια δενδρομερή έχουν ήδη συντεθεί.¹⁵⁹ Σε αυτή τη θεραπεία είναι σημαντικό να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή συγκέντρωση ¹⁰B στα καρκινικά κύτταρα. Η ενσωμάτωση ουσιών βορίου σε PAMAM δενδρομερή ήταν ένα υψηλά υποσχόμενο σενάριο, αλλά ταυτόχρονα με τη πολύ καλή ανοσοποιητική δράση παρουσιάστηκε υψηλή μη επιθυμητή συγκέντρωση βορίου στο σκώτι και τη σπλήνα.¹⁶⁰ Ένα πολυλυσινικό δενδρομερές με 80 τερματικά άτομα βορίου συνδεδεμένα σε αντισώματα έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹⁶¹ Με σκοπό να αυξηθεί η αποδοτικότητα με χρήση αντισωμάτων, ένα μικρό πολυπεπίδιο, το ονομαζόμενο «επιδερμικός αυξητικός παράγοντας» (epidermal growth factor, EFG), συνδέθηκε με τέταρτης

¹⁵⁸ S. I. Stupp, lecture at EURESCO Symposium "Supramolecular Chemistry" in Obernei, October 2005.

¹⁵⁹ W. Yang, R. F. Barth, D. M. Adams, A. H. Soloway, *Cancer Res.*, 1997, 57, 4333.

¹⁶⁰ B. Qualmann, M. M. Kessels, H.-J. Musiol, W. D. Sierralta, P. W. Jungblut, L. Moroder, *Angew. Chem.. Int. Ed.*, 1996, 35, 909.

¹⁶¹ R. F. Barth, D. M. Adams, A. H. Soloway, F. Alam, M. V. Darby, *Bioconjugate Chem.*, 1994, 5, 58.

γενιάς PAMAM δενδρομερές. *In vitro* πειράματα έχουν δείξει συγκεκριμένη εκλεκτικότητα του EFG υποδοχέα για την περίπτωση του όγκου στον εγκέφαλο.¹⁶²

1.4.2 Εφαρμογές καλιξαρένιων σε βιολογικές διαδικασίες

1.4.2.1 Εισαγωγή

Τα καλιξαρένια παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον λόγω των πολλαπλών βιολογικών δραστηριοτήτων τους¹⁶³, για παράδειγμα τις αντιβακτηριδιακές τους ιδιότητες¹⁶⁴. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στην μεταφορά φαρμάκων¹⁶⁵ αλλά και ως μιμιτές ιοντικών καναλιών (ion channel mimics).¹⁶⁶ Τα καλιξαρένια είναι επίσης πολλά υποσχόμενα μόρια ως ενζυμικοί αναστολείς¹⁶⁷ και ως πεπτιδικομιμητές,¹⁶⁸ και έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με αμινοξέα¹⁶⁹ και νουκλεοτίδια.¹⁷⁰ Ακόμα πρέπει να σημειωθεί ότι μπορούν να προωθούν τη διαμόρφωση του DNA.¹⁷¹

¹⁶² J. Capala, R. F. Barth, M. Bendayana, M. Lauzon, D. M. Adams, A. H. Soloway, R. A. Fenstermarker, J. Carlsson, *Bioconjugate Chem.*, **1996**, 7, 7.

¹⁶³ F. Perret, A. N. Lazar, A. W. Coleman, *Chem. Commun.*, **2006**, 2425.

¹⁶⁴ M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance, J. B. Regnouf de Vains, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2960.

¹⁶⁵ S. A. Fernandes, L. F. Cabeça, A. J. Marsaioli, E. De Paula, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2007**, 57, 395.

¹⁶⁶ J. L. Seganish, P. V. Santacroce, K. J. Salimian, J. C. Fettinger, P. Zavalij, J. T. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3334.

¹⁶⁷ T. O. Veklich, S. O. Kosterin, R. V. Rodik, S. O. Cherenok, V. I. Boyko, V. I. Kalchenko, *Ukr. Biokhim. Zh.*, **2006**, 78, 70.

¹⁶⁸ H. Zhou, D. Wang, L. Baldini, E. Ennis, R. Jain, A. Carie, S. M. Sebt, A. D. Hamilton, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2376.

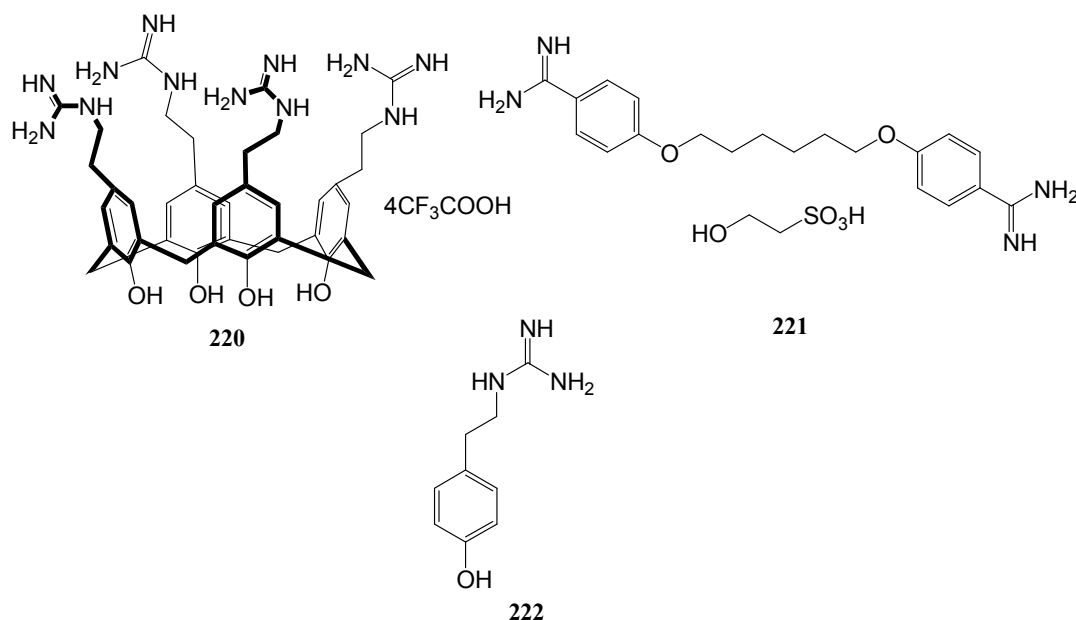
¹⁶⁹ G. Arena, A. Casnati, A. Contino, A. Magri, F. Sansone, D. Sciotto, R. Ungaro, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 243.

¹⁷⁰ P. J. Nichols, M. Makha, C. L. Raston, *Cryst. Growth Des.*, **2006**, 6, 1161.

¹⁷¹ L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 254.

1.4.2.2 Αντιβακτηριδιακά και αντι-ικα καλιξαρένια

Κατά τη διάρκεια πειραμάτων για τις βιολογικές ιδιότητες των γουανιδινοαιθυλο καλιξαρενίων,¹⁷² αποδείχθηκε ότι το καλιξαρένιο **220** που φέρει τέσσερις γουανιδινοαιθυλο ομάδες παρουσιάζει αντιβακτηριδιακή δραστηριότητα έναντι του Gram-θετικού (Gram-positive) βακτηριδίου, συγκρίσιμη με τη δραστηριότητα της εξαμεδίνης **221**, ενός αντισηπτικού ευρέος χρησιμοποιούμενο στη θεραπευτική (Σχήμα 61). Αξίζει να σημειωθεί ότι το μονομερές **222** δεν παρουσιάζει αντιβακτηριδιακές ιδιότητες, δηλαδή η οργάνωση του **222** σε τετραμερικό καλιξαρένιο **220** είναι αναγκαία για την αντιβακτηριακή δραστηριότητα.¹⁷³



Σχήμα 61: Το καλιξαρένιο **220** παρουσιάζει αντιβακτηριδιακή δραστηριότητα

Από τη στιγμή που τα παράγωγα αδαμαντανίου έδειξαν αντι-ική δραστηριότητα, καλιξαρένια **223a**, **223b** που περιέχουν μονάδες αδαμαντανίου συντέθηκαν και εξετάστηκαν για αντι-ική δραστηριότητα ενάντια στον απλό ιό του έρπη (HSV).¹⁷⁴ Πειράματα ¹H-NMR υποδεικνύουν ότι το καλιξαρένιο **223a** σε διάλυμα CD₃OD/D₂O είναι διαμορφωτικά ασταθές, ενώ το καλιξαρένιο **223b** παρουσιάζεται αποκλειστικά στη διαμόρφωση του κώνου.

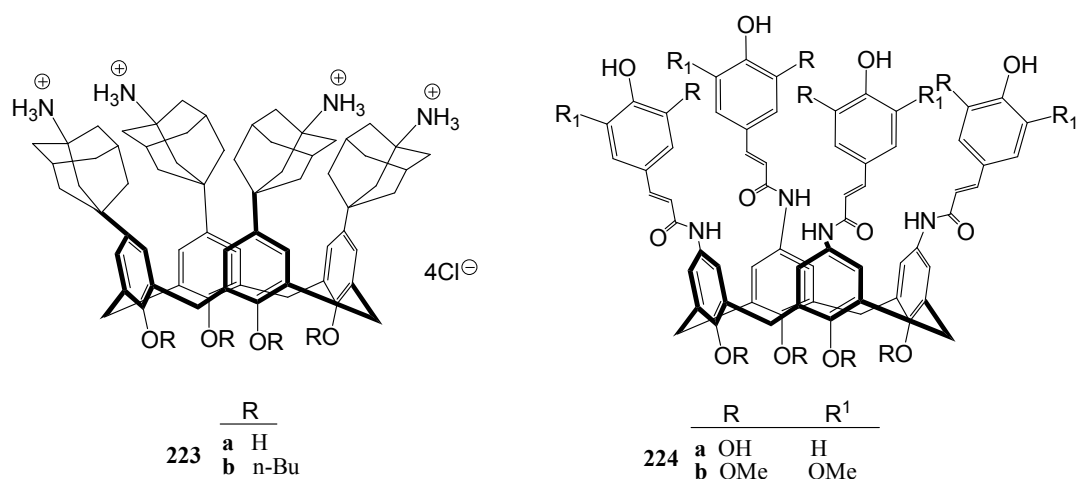
¹⁷² M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance, J. B. Regnouf de Vains, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2960.

¹⁷³ M. Grare, M. Mourer, J. B. Regnouf de Vains, C. Finance, R.-E. Duval, *Pathol. Biol.*, **2006**, *54*, 470.

¹⁷⁴ A. E. Motornaya, L. M. Alimbarova, É. A. Shokova, V. V. Kovalev, *Pharm. Chem. J.*, **2006**, *40*, 68.

Αποδείχθηκε ότι το καλιξαρένιο **223a** παρουσιάζει υψηλή αντι-ικκή δραστηριότητα έναντι του HSV-2, σε αντίθεση με το **223b**, το οποίο δεν παρουσιάζει καμία αντι-ικκή δραστηριότητα έναντι του HSV-2 ενώ παρουσιάζει αυξημένη κυτταροτοξικότητα.

Συνεχίζοντας τις έρευνες βιολογικών ιδιοτήτων (π.χ. αντιβακτηριδιακές, αντι-ικκές αντιφλεγμονώδεις και ως ραδιοαισθητήρες) των υδροξυκινναμικών οξέων¹⁷⁵, τροποποιήθηκαν τα καλιξαρένια με μονάδες καφεϊκού οξέος και σιναπλικού οξέος και απέδωσαν τα καλιξαρένια **224a** και **224b**, αντίστοιχα.¹⁷⁶ Το καφεϊκό και το σιναπλικό οξύ είναι φυσικά αντιοξειδωτικά που παρουσιάζονται στα φυτά. Η ιδιότητα της σάρωσης ελεύθερων ριζών των μορίων **224a** και **224b** (Σχήμα 62) αποδείχθηκε με χρήση της 2,2-διφαινυλο-1-πικρυλυδραζυλο-ρίζας (DPPH), και οι αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες εκτιμήθηκαν με εφαρμογή στην υπεροξείδωση του αζω-δι-ισοβουτυρονιτριλο (AIBN)-υποκατεστημένου λινολεϊκού οξέος.



Σχήμα 62: Το καλιξαρένιο **223a** παρουσιάζει αντιικκή δραστηριότητα και τα καλιξαρένια **224** παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι αλκυλο-υπεροξυ ρίζες που προκύπτουν από το AIBN είναι παρόμοιες με τις ρίζες που σχηματίζονται στα βιολογικά συστήματα. Είναι υπεύθυνες για την υπεροξείδωση των ανθρώπινων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL).

¹⁷⁵ S. K. Tsai, S. M. Lin, R. H. Lin, C. L. Chih, S. S. Huang, *Life Sci.*, **2006**, *78*, 2758.

¹⁷⁶ G. M. L. Consoli, E. Galante, C. daquino, G. Granata, F. Cunsolo, C. Geraci, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6611.

Αποδείχθηκε ότι τα μόρια **224a** και **224b** παρουσιάζουν αυξημένη σάρωση ελεύθερων ριζών, καθώς επίσης και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

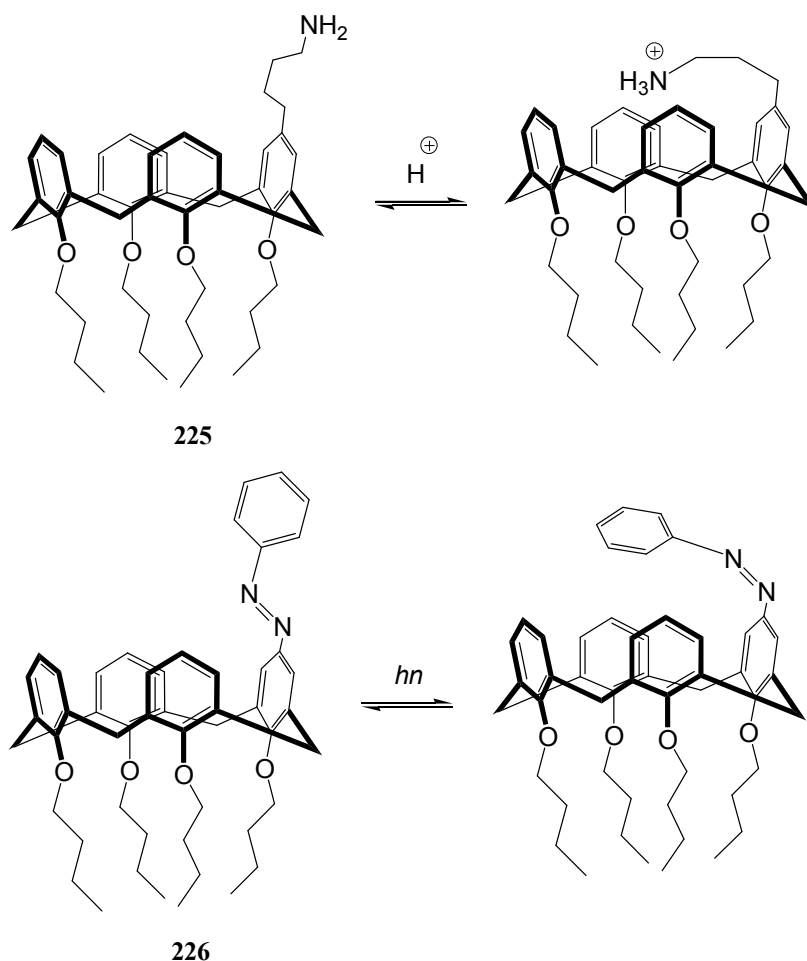
1.4.2.3 Διαμεμβρανικά συστήματα βιολογικά ενεργών καλιξαρενίων

Η διαμεμβρανική μεταφορά ιόντων είναι μία κρίσιμη διαδικασία στην βιοανόργανη χημεία.¹⁷⁷ Χρήσιμα μοριακά μοντέλα για τη διευκρίνιση της μεταφοράς που συνδυάζουν άκαμπτα μακροκυκλικά μόρια ικανά για ιοντική αναγνώριση με μεμβρανο-διασπαστικούς υποκαταστάτες, επιτρέπουν τη μεταφορά ιόντων μέσω μιας φωσφολιπιδιακής διεπιφάνειας. Αποδείχθηκε ότι τα καλιξαρένια είναι κατάλληλα μακροκυκλικά μόρια για αυτό το σκοπό.¹⁷⁸ Αυτοί οι καλιξαρενικοί αγωγοί θα πρέπει να είναι ικανοί να κλείνουν και να ανοίγουν ανταποκρινόμενοι σε εξωτερικά ερεθίσματα. Αυτή η ιδιότητα «πύλης» (“gating”) μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους μηχανισμούς, π.χ. με ενεργοποίηση pH ή με φωτοχημική ενεργοποίηση. Η ενεργοποίηση pH λαμβάνει χώρα όταν π.χ. ένας υποκαταστάτης καταλήγει σε αμινομάδα. Όταν η αμινομάδα πρωτονιωθεί, τότε στρέφεται προς την ευρεία επιφάνεια του καλιξαρενίου. Η φωτοχημική ενεργοποίηση λαμβάνει χώρα όταν π.χ. το *trans*-αζωβενζολικό άκρο μετατρέπεται φωτοχημικά στο *cis* ισομερές του, το οποίο στρέφεται προς την ευρεία επιφάνεια του καλιξαρενίου, φράσσοντας τον «αγωγό». Τέτοιες διαδικασίες ενεργοποίησης pH και φωτοχημικής ενεργοποίησης απεικονίζονται στο Σχήμα 63 για τα καλιξαρένια **225** και **226** αντίστοιχα.¹⁷⁹

¹⁷⁷ R. Ferdani, G. W. Gokel, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 3746.

¹⁷⁸ J. L. Seganish, J. C. Fettinger, J. T. Davis, *Supramol. Chem.*, **2006**, 18, 257.

¹⁷⁹ K. S. J. Iqbal, P. J. Cragg, *Dalton Trans.*, **2007**, 26.



Σχήμα 63: Διαδικασίες ενεργοποίησης pH και φωτοχημικής ενεργοποίησης

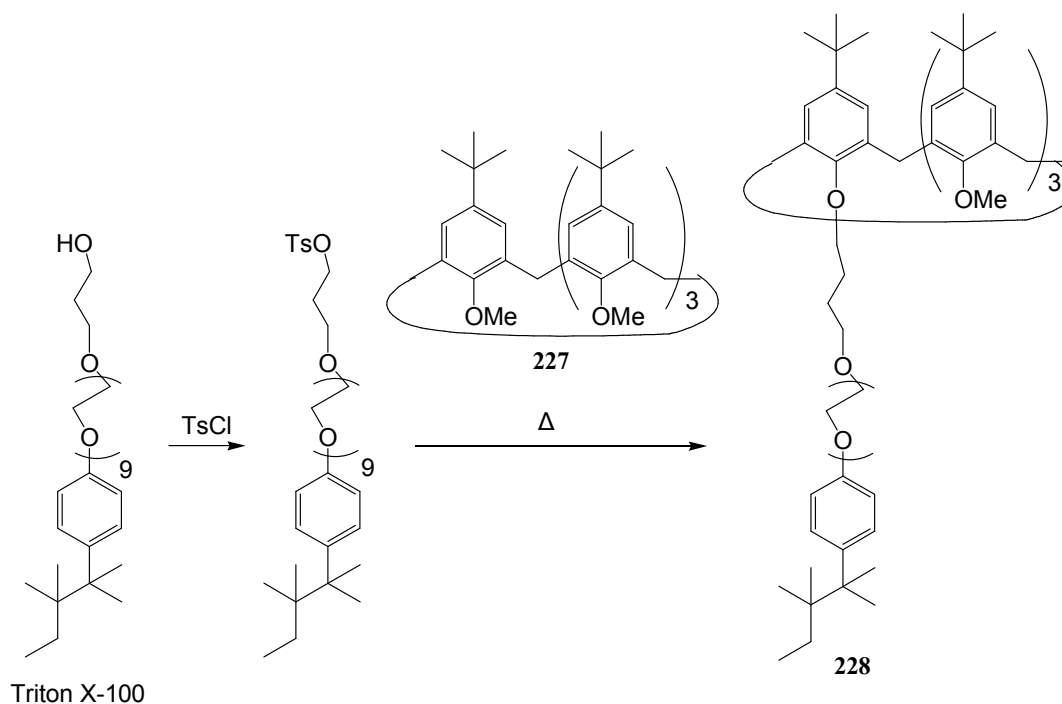
Στην αναζήτηση διαμεμβρανικών ιοντικών αγωγών, το διαμεμβρανικό μιμητικό σύστημα που περιέχει ένα καλιξαρένιο και μία επιφανειοδραστική ουσία ερευνήθηκε αρκετά. Σε ένα τέτοιο σύστημα, η ικανότητα φιλτραρίσματος ενός καλιξαρενίου συνδυάζεται με την μεμβρανική ποιότητα μιας επιφανειοδραστικής ουσίας. Μία εμπορικά διαθέσιμη επιφανειοδραστική ουσία, το Triton X-100, επιλέχθηκε για τα εν λόγω πειράματα.¹⁸⁰

Το Triton X-100, μετά από επεξεργασία με TsCl, απέδωσε το τοσυλιωμένο Triton X-100, το οποίο αντιδρά με το καλιξαρένιο **227** για να δώσει το καλιξαρένιο **228**, που περιέχει τις μονάδες του Triton X-100¹⁸¹ (Σχήμα 64). Πειράματα αγωγιμότητας παραγματοποιήθηκαν με την παρουσία του **228** σε μία επίπεδη διεπιφάνεια που συγκροτήθηκε από ένα μίγμα

¹⁸⁰ K. S. J. Iqbal, M. C. Allen, F. Fucassi, P. J. Cragg, *Chem. Commun.*, **2007**, 3951.

¹⁸¹ M. D. Lankshear, a. R. Cowley, P. D. Beer, *Chem. Commun.*, **2006**, 612.

παλμιτοϋλο-τριγλυκεριδίων με ένα ηλεκτρολυτικό διάλυμα που περιείχε ιόντα Na^+ σε φυσιολογικό βαθμό. Αποδείχθηκε ότι το μόριο **228** μπορεί να λειτουργήσει ως μιμητής αγωγού ιόντων Na^+ .



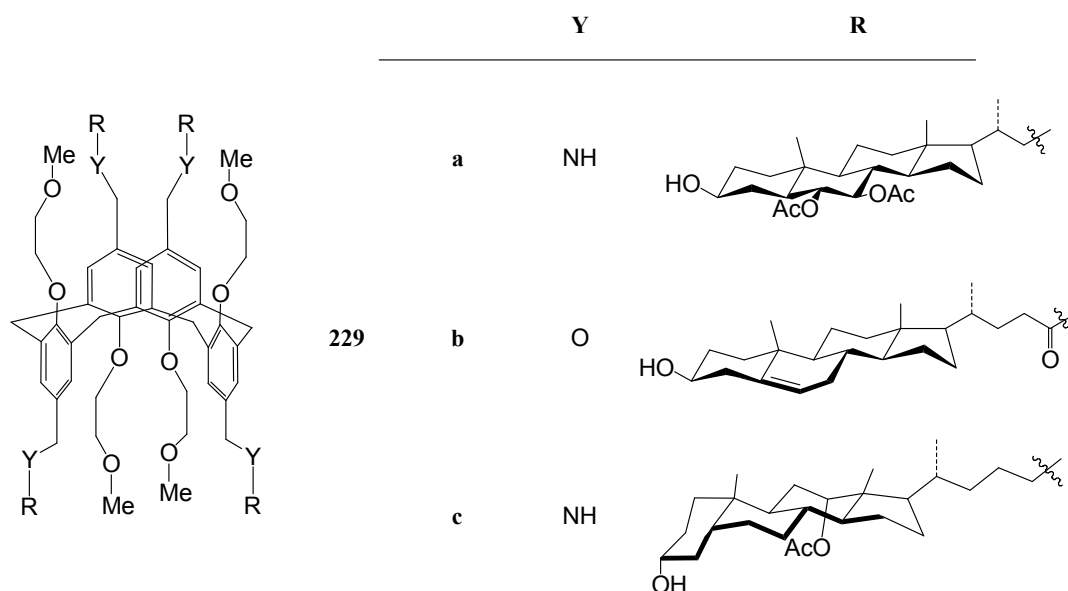
Σχήμα 64: Το καλιξαρενικό μόριο χ λειτουργεί ως μιμητής αγωγού ιόντων Na^+

Η κατανόηση του πώς η εσωτερική κοιλότητα επηρεάζει τη μεταφορά κατιόντος είναι εξαιρετικής σημασίας στο σχεδιασμό τεχνητών ιοντικών αγωγών. Για αυτό το σκοπό, συντέθηκαν τα 1,3-εναλλάξ καλιξ-4-αρενο *all-trans* στεροειδικά συμπλέγματα **229a**, **229b** και η ιοντομεταφορική τους δραστηριότητα συγκρίθηκε με τους πολύ καλούς μεταφορείς Na^+ **229c**, που περιέχουν ένα «διπλωμένο» AB-*cis*-χολανικό μόριο.¹⁸²

Για τη διερεύνηση των ιονοφορικών ιδιοτήτων των μορίων **229a** και **229b**, η δυνατότητά τους να επιτρέπουν τη μεταφορά ιόντων Na^+ διαμέσω λιπιδιακής διεπιφάνειας μελετήθηκε με μεθολογία που βασίστηκε σε πειράματα $^{23}\text{Na}^+$ NMR. Αποδείχθηκε ότι τα μόρια **229a** και **229b** είναι φτωχά ιονοφόρα συγκρινόμενα με το **229c** (Σχήμα 65). Στα μόρια **229a** και **229b**, ο επίπεδος στεροειδής πυρήνας παρέχει ένα συμπαγές «πάκτωμα», το οποίο

¹⁸² I. Izzo, N. Maulucci, C. Martone, A. Casapullo, L. Fanfoni, P. Tecilla, F. De Riccardis, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5385.

παρεμποδίζει την μεταφορά ιόντων. Οι δυνάμεις van der Waals σταθεροποιούν τις αλληλεπιδράσεις των *all-trans* στεροειδών τμημάτων, δημιουργώντας έτσι μία πιο συμπαγή μορφολογία.

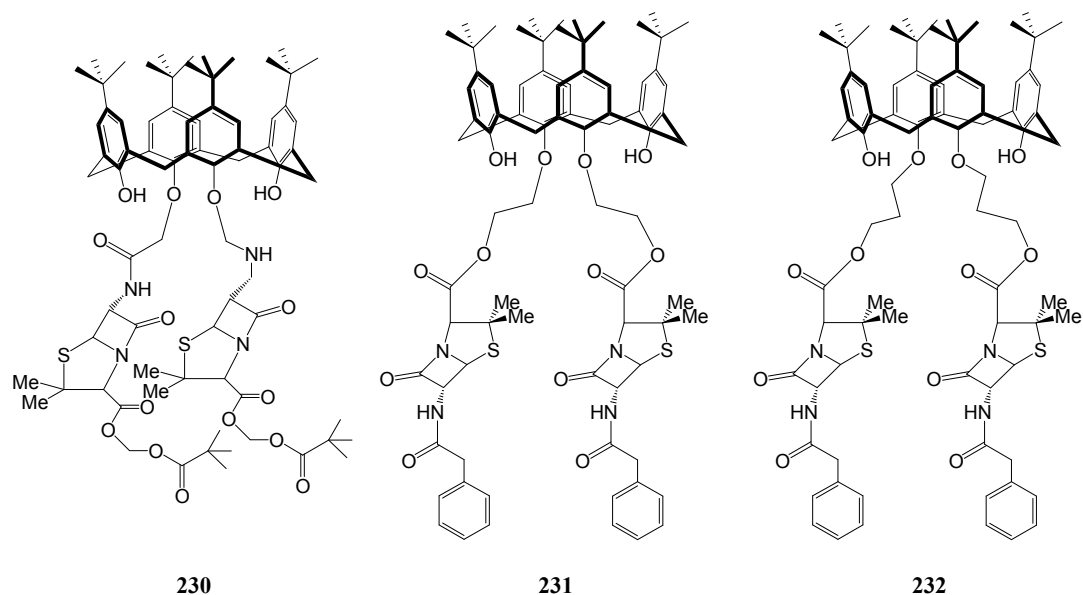


Σχήμα 65: Καλιξαρένια που εξετάστηκαν ως ιονοφόρα

Κάποια καλιξαρενικά παράγωγα μπορούν να λειτουργήσουν ως αντιβιοτικά. Καθώς η βιολογική δραστηριότητα των αντιβιοτικών περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις με λιπιδιακές μεμβράνων, η πιθανότητα μετατόπισης των καλιξαρενίων **230-232** (Σχήμα 66) μεταξύ μεμβρανών μελετήθηκε χρησιμοποιώντας λιπιδιακές μονοεπιφάνειες.¹⁸³ Για την προετοιμασία της μονοεπιφάνειας χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο βακτηριδιακής μεμβράνης λιπιδίου 1,2-διμυριστούλο-*sn*-γλυκερο-3-φωσφοαιθανολαμίνης (DMPE). Η ανάμιξη συστημάτων καλιξαρενίου-αντιβιοτικού με λιπιδιακά φιλμ ερευνήθηκαν με πειράματα επιφανειακής πίεσης και επιφανειακού δυναμικού, με μικροσκόπιο γωνίας Brewster (Brewster angle microscopy).¹⁸⁴

¹⁸³ B. Korchowiec, A. B. Salem, Y. Corvis, J.-B. Korchowiec, E. Rogalska, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, 13231.

¹⁸⁴ B. Korchowiec, M. Paluch, Y. Corvis, E. Rogalska, *Chem. Phys. Lipids*, **2006**, *144*, 127.



Σχήμα 66: Καλιξαρένια που εξετάστηκαν ως αντιβιοτικά

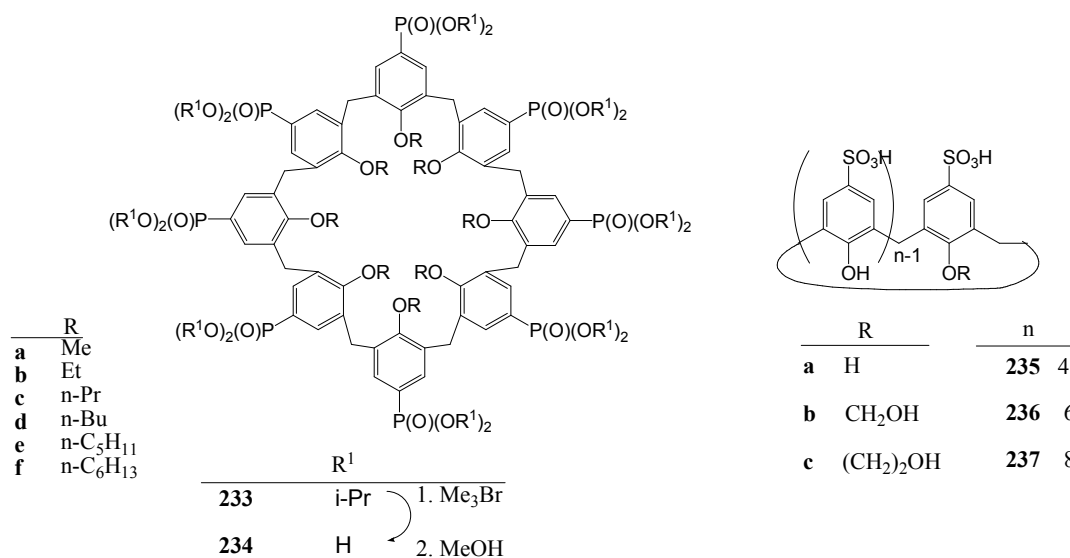
Αποδείχθηκε ότι το πάκτωμα του καλιξαρενίου **230** με DMPE είναι πιο χαλαρό από ότι στην περίπτωση των **231** και **232**. Οι ιδιότητες ανάμιξης του **230** είναι διαφορετικές από αυτές των μορίων **231** και **232**. Αυτά τα αποτελέσματα συμπεριφοράς από την παρουσία πιβανούλο- (pivaloyl) τελικών άκρων που υπάρχουν στο **230**, μειώνουν το μοριακό πάκτωμα στα αναμεμιγμένα φιλμ σε σύγκριση με την παρουσία βενζυλικών μορίων στα μόρια **231** και **232**. Το μειωμένο μοριακό πάκτωμα για το μόριο **230** συνοδεύεται με την αυξανόμενη διάταξη των μορίων DMPE στην πλούσια σε λιπίδια φάση. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν δείχνουν ότι το **230** μπορεί να μετατοπίζεται μέσω της μεμβράνης, τη στιγμή που η συμμετοχή σε βιολογικές μεμβράνες ήταν αναμενόμενη για την περίπτωση των μορίων **231** και **232**.

1.4.2.4 Καλιξαρένια που συνδέονται με πρωτεΐνες, νουκλεοτίδια και νουκλεϊκά οξέα

Τα φωσφονικά και τα θειικά καλιξαρένια είναι υδατοδιαλυτά. Οι φωσφονικές ομάδες μπορούν να εισαχθούν τόσο στην ευρεία όσο και στην στενή επιφάνεια του καλιξαρενικού μορίου. Τα καλιξαρένια που φέρουν φωσφονικές ομάδες στην ευρεία επιφάνεια συνδέονται

με νουκλεοβάσεις και αμινοξέα,¹⁸⁵ και κάποια από αυτά εμφανίζουν αντικαρκινική δραστηριότητα.¹⁸⁶

Είναι γνωστό ότι η ισχύς της αλληλεπίδρασης των *p*-σουλφονικών καλιξαρενίων με αμινοξέα και πρωτεΐνες αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος του καλιξαρενικού μορίου, δηλαδή η ισχυρότερη σύνδεση λαμβάνει χώρα στα παράγωγα του καλιξ-8-αρενίου. Έτσι, τα φωσφονικά παράγωγα του καλιξ-8-αρενίου επιλέχθηκαν προς έρευνα. Τα καλιξαρένια **233a-f** αποπροστατεύθηκαν με επεξεργασία με τριμεθυλοβρωμοπυρίτιο, ακολουθούμενη από διαλυτόλυση με μεθανόλη που απέδωσε τα καλιξαρένια **234a-f**¹⁸⁷ (Σχήμα 67).



Σχήμα 67: Καλιξαρενικά μόρια που εξετάστηκαν για την αλληλεπίδρασή τους με αμινοξέα και πρωτεΐνες

Οι ισόθερμες συμπίεσης των καλιξαρενίων **233** και **234** σε μία επιφάνεια απόλυτου νερού λήφθησαν για τη διερεύνηση των διεπιφανειακών ιδιοτήτων τους. Αποδείχθηκε ότι τα καλιξαρένια **234** σχηματίζουν μονοεπιφάνειες υψηλής σταθερότητας στη διεπιφάνεια νερού-αέρα, όταν οι αλκοξυ αλυσίδες της στενής επιφάνειάς τους διαθέτει τουλάχιστον τρία άτομα άνθρακα. Σημαντικά λιγότερο σταθερές μονοεπιφάνειες παρατηρήθηκαν για ανθρακικές

¹⁸⁵ W. Zielenkiewicz, A. Marcinowicz, S. Cherenok, V. I. Kalchenko, J. Poznanski, *Supramol. Chem.*, **2006**, *18*, 167.

¹⁸⁶ A. W. Coleman, A. N. Ilyazar, L. G. Bagetto, M. H. Michaud, French Patent No. 06/03406, 2006.

¹⁸⁷ F. Perret, K. Suwinska, B. B. Ghera, H. Parrot-Lopez, A. W. Coleman, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 893.

αλυσίδες με δύο άτομα άνθρακα, τη στιγμή που για ανθρακική αλυσίδα με ένα άτομο άνθρακα δεν σχηματίστηκαν σταθερές μονοεπιφάνειες.

Οι ισόθερμες συμπίεσης για τα μόρια **233a-f** είναι διαφορετικές από αυτές που παρατηρήθηκαν για τα μόρια **234a-f**. Οι τιμές του δείκτη συμπιεστότητας για τα μόρια **233a-f** είναι πολύ χαμηλότερες από εκείνες που υπολογίσθηκαν για τα μόρια **234a-f** και αυξάνονται με το μήκος της αλκοξυ ανθρακικής αλυσίδας της στενής επιφάνειας του καλιξαρενίου.

Έγινε, λοιπόν, αποδεκτό ότι τα μόρια **234a-f** σχηματίζουν σταθερές μονοεπιφάνειες στη διεπιφάνεια νερού-αέρα όταν η στενή επιφάνεια του καλιξαρενίου έχει ανθρακικές αλυσίδες με περισσότερα από δύο άτομα άνθρακα. Για την περίπτωση των αντίστοιχων ισοπροποξυ-υποκατεστημένων παραγώγων **233a-f**, μία στενή επιφάνεια που έχει τουλάχιστον έξι άτομα άνθρακα στην ανθρακική αλυσίδα είναι αναγκαία για το σχηματισμό σταθερών μονοεπιφανειών στη διεπιφάνεια νερού-αέρα.

Κατά τη διερεύνηση καλιξαρενίων που συνδέονται με πρωτεΐνες,¹⁸⁸ αποδείχθηκε ότι η υπερμοριακή αλληλεπίδραση των *p*-σουλφονικών-καλιξαρενίων **235-237**, ειδικά της *p*-σουλφονικής-καλιξ-8-αρενο-μονοαιθοξυ-αμίνης **237c**, με την παθογενή μορφή της prion πρωτεΐνης PrP^{res} αποδίδει ενίσχυση στην ανοσολογική ανίχνευση του στυπώματος western (western plot) της prion πρωτεΐνης από το αντίσωμα SAF 84.¹⁸⁹

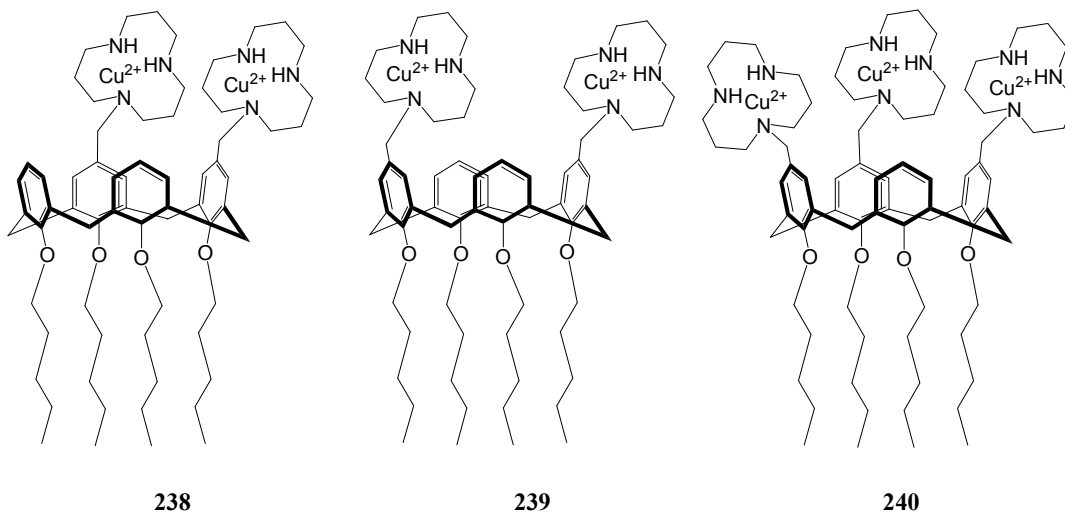
Κατά διερεύνηση τεχνητών ριβονουκλεάσων ικανών να μιμούνται τις φυσικές ριβονουκλεάσες,¹⁹⁰ εξετάστηκαν τα διμεταλλικά καλιξαρένια **238** και **239** και το τριμεταλλικό καλιξαρένιο **240**. Τα **241** και **242** χρησιμοποιήθηκαν για λόγους σύγκρισης. Όλα τα μόρια εξετάστηκαν ως μέσα εγκλωβισμού των ολιγοριβονουκλεοτιδίων **242-245**, **246-248** και του δεκαεπταμερούς ολιγονουκλεοτιδίου **249**¹⁹¹ (Σχήμα 68).

¹⁸⁸ E. da Silva, C. F. Rousseau, I. Zanella-Cleon, M. Becchi, A. W. Coleman, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2006**, *54*, 53.

¹⁸⁹ A. W. Coleman, F. Perret, S. Cecillon, A. Moussa, A. Martin, M. Dupin, H. Perron, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 711.

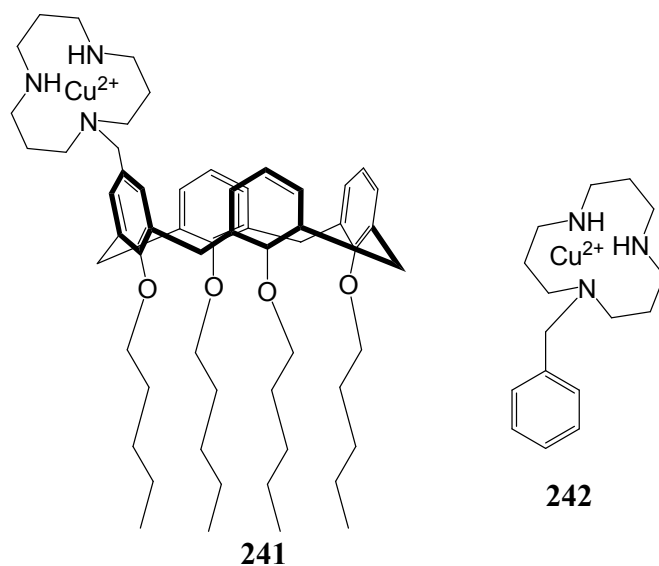
¹⁹⁰ A. O'Donoghue, S. Y. Pyun, M. Y. Yang, J. R. Morrow, J. P. Richard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1615.

¹⁹¹ R. Cacciapaglia, A. Casnati, L. Mandolini, A. Peracchi, D. N. Reinhoudt, R. Salvio, A. Sartori, R. Ungaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12512.



Σχήμα 68: Καλιξαρενικά μόρια που μελετήθηκαν ως τεχνικές ριβονουκλεάσες

Μία κινητική μελέτη των αντιδράσεων εγκλωβισμού πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας gel ηλεκτροφόρησης αντιδρώντων και προϊόντων που περιείχαν ένα ραδιοενεργή φωσφορική επισήμανση (phosphate label) στην τελική 5'-θέση. Για τα ριβονουκλεοτίδια **243-245**, αποδείχθηκε ότι ο εγκλωβισμός του **243** με τη χρήση του καλιξαρενίου **240** είναι πολύ ταχύτερος από ότι του **244** και του **245** (Σχήμα 69). Αξίζει να σημειωθεί ότι το καλιξαρένιο **239** είναι πιο αποτελεσματικό στον εγκλωβισμό του **244**, παρ' όλο που για την περίπτωση των **243** και **246** η αποτελεσματικότητα του **238** είναι καλύτερη από του **239**.



5'-*pACCAUC-3'
243

5'-*pCGCUGA-3'
244

5'-*pAGGUUAA-3'
245

5'-pCAGGCC-3'
246

5'-*pCCGGCA-3'
247

5'-*pACUAUC-3'
248

5'-*pGCAAGCACAGACAUCAG-3'
249

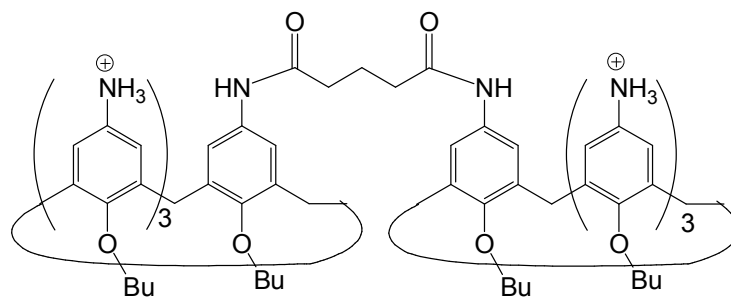
Σχήμα 69: Σύγκριση καλιζαρενίου με ριβονουκλεοτίδια

Παρατηρήθηκε ότι το **241** εγλωβίζει ταχύτερα από το **242** το ριβονουκλεοτίδιο **243**, κάτι που σημαίνει ότι το μόριο του καλιζαρενίου παίζει σημαντικό ρόλο στην κατάλυση. Αυτή η συμπεριφορά προκύπτει από την υδροφοβία του καλιζαρενικού μέρους, η οποία ενισχύει τη σύνδεση με αρωματικές νουκλεοβάσεις.

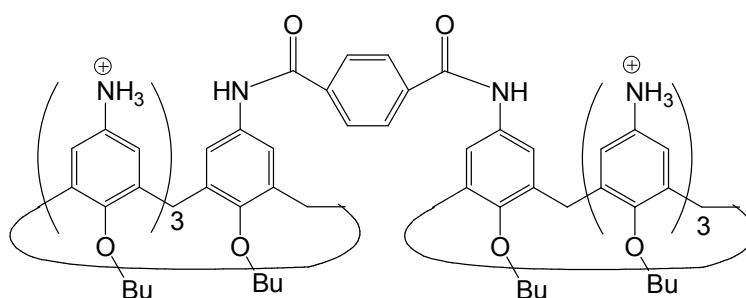
Η διερεύνηση των ριβονουκλεοτιδίων **246-248** έδειξε ότι πολλά από τα χαρακτηριστικά δραστηριότητας και εκλεκτικότητας των **243-245** παρατηρήθηκαν επίσης για τα **246-248**. Βρέθηκε ότι το **238** είναι περισσότερο αποτελεσματικό από το **239** για τον εγλωβισμό όλων των *s-cis* δεσμών του **247**. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χαμηλότερη καταλυτική αποτελεσματικότητα του μονομεταλλικού **241**, σε σύγκριση με τα διμεταλλικά **238** και **239**, αποδεικνύει ότι τα δύο ιόντα μετάλλων στα **238** και **239** δρουν συνεργιστικά. Τα αποτελέσματα του εγλωβισμού του δεκαεπταμερούς **249** αποδεικνύουν παρόμοιες καταλυτικές δραστηριότητες για τα μόρια **238** και **239**.

Τα παραπάνω πειράματα απέδειξαν ότι τα καλιξαρένια **238,239** και **240** εγκλωβίζουν ολιγονουκλεοτίδια με μεγάλη αποδοτικότητα και εκλεκτικότητα σε συνθήκες pH και θερμοκρασίες παραπλήσιες των φυσιολογικών. Ο κινητικός έλεγχος των αντιδράσεων εγκλωβισμού απέδωσε ψευδο-πρώτης τάξης σταθερές για τον εγκλωβισμό των περισσότερο ασταθών φωσφοδιεστερικών δεσμών. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο σχεδιασμός τεχνητών ριβονουκλεασών ως μιμητών της δράσης των φυσικών ριβονουκλεάσων είναι εξαιρετικά υποσχόμενος στο πεδίο της βιοτεχνολογίας και της ιατρικής.

Πειράματα αναγνώρισης DNA πραγματοποιήθηκαν για τα καλιξαρενικά διμερή **250** και **251** (Σχήμα 70). Το διμερές **250** κατέχει έναν ευέλικτο αλειφατικό επιμηκυντή, εκεί όπου το διμερές **251** κατέχει μία άκαμπτη αρωματική ομάδα. Μεταξύ των δύο μορίων, μόνο το **250** μπορεί να αναγνωρίσει DNA διπλής έλικας, εισερχόμενο μέσα στην κύρια «αύλακα» του DNA. Μοριακοί μηχανικοί υπολογισμοί του 12-bp DNA διπλής όψης συμπλοκοποιημένο με το ευκίνητο καλιξαρενικό διμερές **250** έδειξαν ενδιαφέρουσες ελάχιστης-ενέργειας δομές στις οποίες οι δύο αμμωνιακές ομάδες του καλιξαρενίου είναι βαθειά εγκλωβισμένες στην κύρια «αύλακα» του DNA.



250



251

Σχήμα 70: Καλιξαρενικά διμερή για την αναγνώριση του DNA

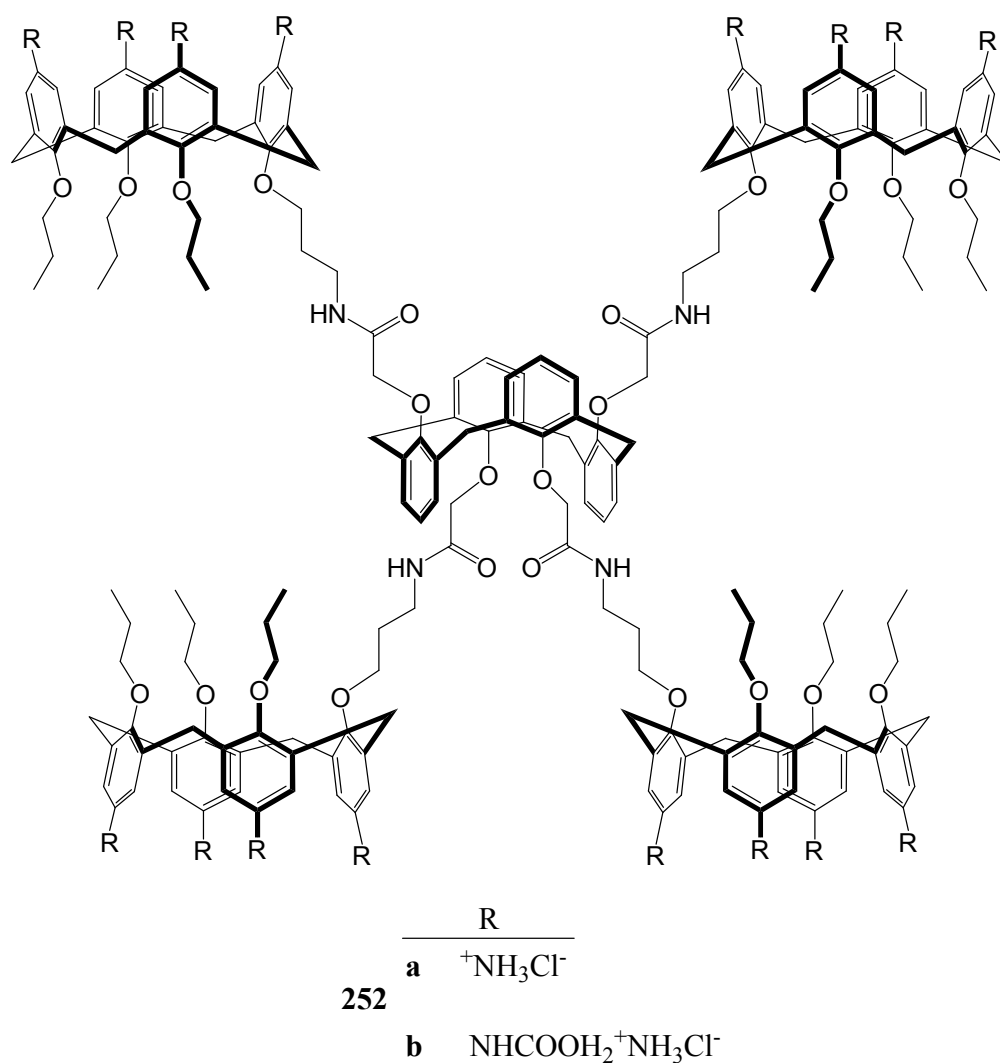
Το σχήμα του **250** ταιριάζει απόλυτα στο προφίλ των κυρίως αυλακώσεων του μορίου του RNA. Η αποδοτικότητα της αναγνώρισης του DNA ως συνδετικού υλικού των κυρίως αυλακώσεων μπορεί να υπολογισθεί ποσοτικά με την υποκατάσταση του ήδη ενδιάμεσου βρωμιούχου αιθιδίου. Παρατηρήθηκε ότι το **250** αντικαθιστά το ενδιάμεσο βρωμιούχο αιθίδιο και καταλαμβάνει τις κυρίως αυλακώσεις, αποβάλλοντας το βρωμιούχο αιθίδιο στο υπόλοιπο διάλυμα. Καθιερώθηκε, λοιπόν, ότι το καλιξαρενικό διμερές **250** ενώνεται εκλεκτικά με τα ds DNA και RNA, συγκεκριμένα στην περιοχή των κυρίως αυλακώσεων, χωρίς να προκαλείται καμία μορφολογική μεταβολή στη διπλή έλικα του DNA.

Η ανάπτυξη φαρμάκων βασισμένων σε γονίδια απαιτεί την αποτελεσματική εισαγωγή του γενετικού υλικού μέσα στα κύτταρα.¹⁹² Ανακαλύφθηκε ότι συνθετικοί φορείς (γραμμικά πολυμερή ή δένδρομερή) ή κατιονικά λιπίδια είναι χρήσιμα στην επιμόλυνση γονιδίου. Έχοντας υπ' όψη ότι, για την επιμόλυνση, είτε η προσθήκη ενός ρυθμιστικού διαλύματος, π.χ. γλωροκινόνης για να μειωθεί η αποικοδόμηση του DNA σε όξινα λυσοσώματα, είτε η

¹⁹² M. Guillot-Nieckowski, S. Eisler, F. diederich, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1111.

προσθήκη ενός ενδοσωμολυτικού φορέα, π.χ. διολεούλο-L-α-φωσφατιδυλαιθανολοαμίνης (DOPE), είναι συχνά αναγκαία, αποδείχθηκε ότι ο σχεδιασμός ενός επιμολυντικού γονιδίου ενός συστατικού είναι πολύ δύσκολος, μολονότι αποτελεί μία σημαντική πρόκληση.

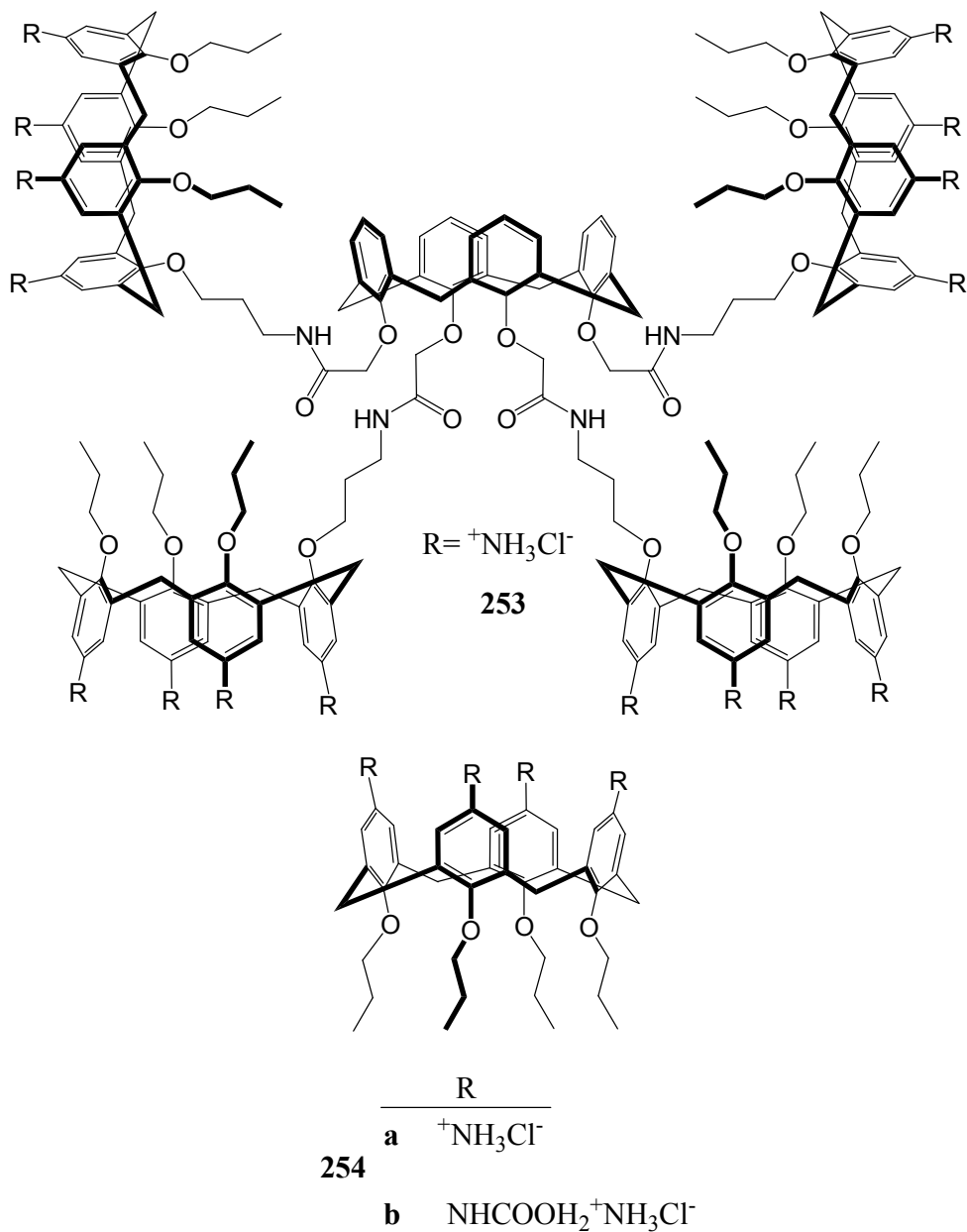
Κατά τη μελέτη πολυκαλιξαρενίων,¹⁹³ αναφέρθηκε η σύνθεση των αμινο-υποκατεστημένων στην επιφάνεια πολυκαλιξαρενίων **252a,b** (Σχήμα 71) και **253** (Σχήμα 72). Τα καλιξαρένια **254a,b** χρησιμοποιήθηκαν μόνο για σκοπούς σύγκρισης.



Σχήμα 71: Πολυκαλιξαρένια που αλληλεπιδρούν με το DNA

¹⁹³ L. Baklouti, N. Cheiaa, M. Mahouachi, R. Abidi, J. S. Kim, Y. Kim, J. Vicens, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2006**, *54*, 1.

Παρατηρήθηκε ότι τα πολυκαλιξαρένια συνδέονται με το DNA πιο ισχυρά από ότι το **254b**, με τη σύνδεση των **252b** και **253** (με το DNA), να είναι ισχυρότερη από αυτή του **252a**. Η τοξικότητα των **252-253** είναι χαμηλή και συγκρίσιμη τόσο με τον ρυθμιστικό έλεγχο PBS όσο και τον β-CD. Γι αυτό το λόγο, τα **252** και **253** μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως *in vitro* φορείς. Από την άλλη μεριά, το απλό καλιξαρένιο **254a** παρουσιάζει πολύ μεγάλη τοξικότητα. Κατά την έρευνα της δυνατότητας επιμόλυνσης για τα **252-254** αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα του **252b**, τη στιγμή που, περιέργως, δεν αποκαλύφθηκε κάτι ανάλογο για την περίπτωση των **252a** και **253**. Η παρατηρούμενη δυνατότητα των πολυκαλιξαρενίων να συντελούν στην επιμόλυνση γονιδίων, και η χαμηλή τους τοξικότητα είναι ελπιδοφόρα για τη χρησιμοποίησή τους ως φορέων μεταφοράς.

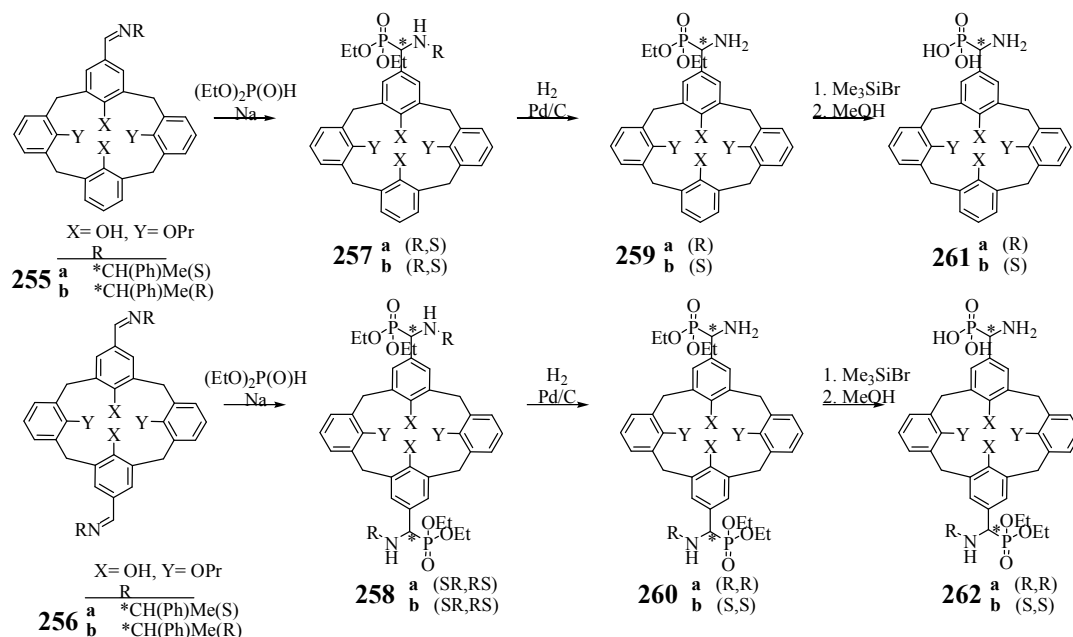


Σχήμα 72: Πολυκαλιξαρένια που αλληλεπιδρούν με το DNA

1.4.2.5 Άλλες βιολογικές δράσεις καλιξαρενίων

Τα χειρόμορφα (οπτικώς ενεργά) καλιξαρενικά μονο- και δι-α-αμινοφωσφορικά οξέα ερευνήθηκαν εις βάθος. Η σύνθεσή τους ξεκινά με την αντίδραση των χειρικών ιμινοκαλιξαρενίων **255** και **256** με διαίθυλο φωσφορώδες νάτριο (sodium diethyl phosphite), αποδίδοντας τα μόρια **257** και **258** αντίστοιχα (Σχήμα 73). Η καταλυτική υδρόνωση των **257**

και **258** έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια των χειρόμορφων βοηθητικών ομάδων και ως εκ τούτου αποδίδει μεμονωμένα στερεοϊσομερή των καλιξαρενίων **259** και **260**. Τα προκύπτοντα μόρια αντέδρασαν με Me_3SiBr και μεθανόλη για να δώσουν τα τελικά καλιξαρενικά μονο- και δι- α -αμινοφωσφορικά οξέα **261** και **262**.¹⁹⁴



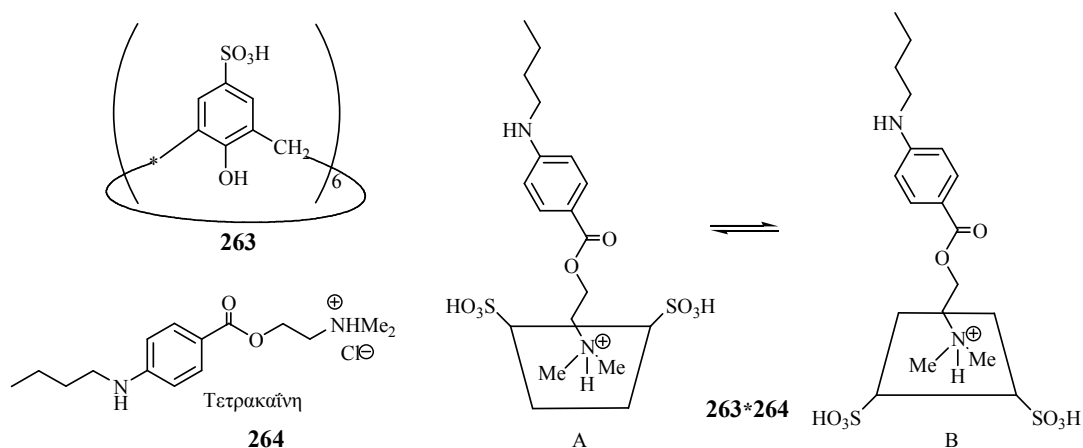
Σχήμα 73: Σύνθεση καλιξαρενικών μορίων που δρουν ως αναστολείς της χοιρείου νεφρού αλκαλικής φωσφατάσης

Τα α -αμινοφωσφορικά οξέα **261** και **262** είναι αντιστρεπτοί αναστολείς της αλκαλικής φωσφατάσης από νεφρό χοίρου (porcine kidney alkaline phosphatase, PKAP). Αυτή η ανασταλτική δράση οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στην απόλυτη διαμόρφωση των α -ατόμων άνθρακα. Η τιμή της σταθεράς αναστολής K_i του **261a** είναι δύο φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του **261b**. Η ανασταλτική δράση αυξάνεται σημαντικά στην περίπτωση των δι- α -αμινοφωσφορικών οξέων **262**. Παρατηρήθηκε ότι το εναντιομερές (R, R)-**262a** συνδέεται στην PKAP περίπου πενήντα φορές ισχυρότερα από ότι το (S, S)-εναντιομερές **262b**.

Κατά τη διερεύνηση νέων φαρμακευτικών προϊόντων, η συμπλοκοποίηση του καλιξ-6-αρενικού p -σουλφονικού οξέος **263** με την τετρακαΐνη **264** εξετάστηκε με σκοπό την

¹⁹⁴ S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 549.

αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της τετρακαΐνης και τη μείωση της τοξικότητάς της¹⁹⁵ (Σχήμα 74). Η τετρακαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό που συμμετέχει στην έκφραξη της νευρικής μετάδοσης.



Σχήμα 74: Καλιζαρενικό σύμπλοκο τετρακαΐνης

Οι έρευνες έγιναν με τη χρήση των μεθοδολογιών του πυρηνικού φαινομένου Overhauser (NOE) και του πεδίου παλμού κλίσης spin-echo (pulse field gradient spin-echo, PGSE) του NMR. Βρέθηκε ότι το **264** φέρεται στη σουλφονική επιφάνεια του **263** και η συμπλοκοποίησή του περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις ζεύγους ηλεκτρονίων, καθώς λαμβάνει χώρα σύνδεση της σουλφονικής ομάδας -SO₃⁻ του **263** με την τεταρτοταγή αμινο-ομάδα του **264**. Η ισορροπία των καταστάσεων A και B του συμπλόκου **263*264** απεικονίζεται στο Σχήμα 74.

¹⁹⁵ S. A. Fernandes, L. F. Cabeça, A. J. Marsaioli, E. De Paula, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2007**, 57, 395.

2 ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κατανόηση των σχέσεων δομής-ιδιοτήτων πλήθους βιολογικών μακρομορίων και η αυξανόμενη δυνατότητα λογικού σχεδιασμού συνθετικών μακρομορίων, με μία δομική ακρίβεια που πλησιάζει αυτή των βιομορίων, έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη ενός νέου τομέα της έρευνας, αυτού των δένδρομερών, όπου η Χημεία και η Επιστήμη των Υλικών, εκτός των άλλων, συνδέονται με τη Βιολογία.

Η δυνατότητα συνδυασμού των δύο επί μέρους πεδίων της Υπερμοριακής Χημείας, των δένδρομερών και των μακροκυκλικών δακτυλίων, με τις ξεχωριστές τους ιδιότητες, είναι μία πολύ ενδιαφέρουσα προσέγγιση, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικά αποτελέσματα μέσω της σύνθεσης νέων υπερμορίων, των «καλιξαρενο-δένδρομερών». Έτσι τα καλιξαρένια ή κατάλληλα παράγωγα αυτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κεντρικά μόρια-πυρήνες, πάνω στα οποία δύνανται να αναπτυχθούν, με την προσάρτηση δενδριτικών κλάδων, τα νέα δένδρομερή.

Τα στερεοχημικά και ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά των νέων μορίων με την εισαγωγή των δενδριτικών κλάδων αναμένεται να μεταβληθούν και να οδηγήσουν, ενδεχομένως, σε νέες βελτιωμένες ιδιότητες, αφού η συσσώρευση περισσότερο ή λιγότερο ογκωδών δενδριτικών κλάδων, αναλόγως της γενεάς, καθορίζει-μεταβάλλει τη διαμόρφωση του λειτουργικού πυρήνα και κατά συνέπεια το συνολικό μοριακό οικοδόμημα “δενδροειδούς αρχιτεκτονικής”.

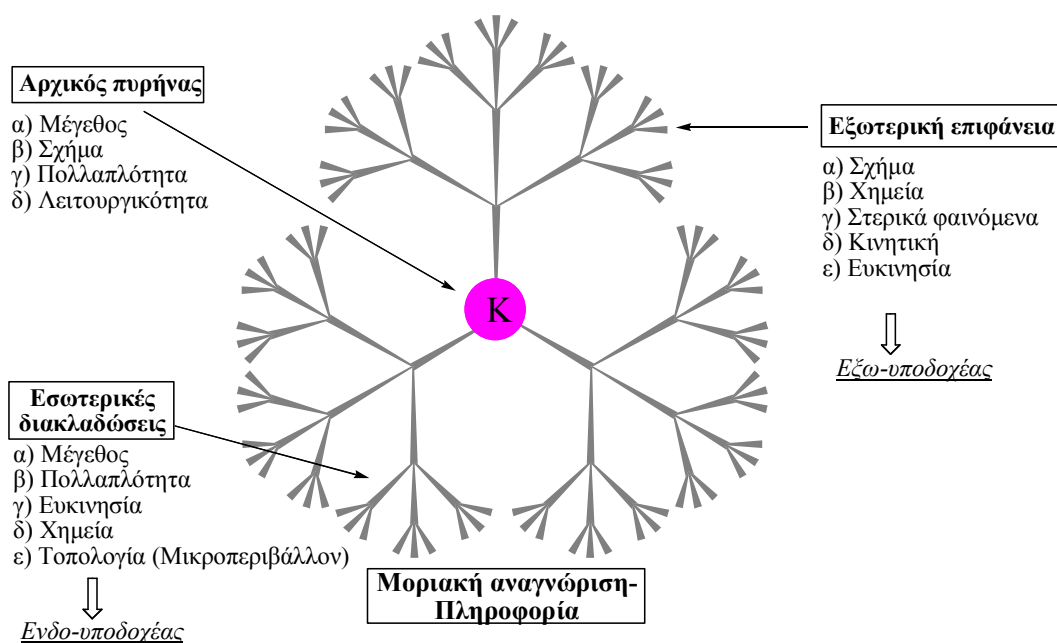
Η παρούσα ερευνητική εργασία επικεντρώθηκε στις παρακάτω επί μέρους δράσεις:

- Στο σχεδιασμό και τη σύνθεση δένδρονίων, μετά από συνεκτίμηση κατ’ αρχήν των δομικών χαρακτηριστικών της μοριακής αρχιτεκτονικής, καθώς και των προσδοκωμένων ιδιοτήτων/λειτουργιών των υπό σύνθεση δένδρομερών.
- Στη σύνδεση/προσάρτηση των κλάδων/δένδρονίων (branches) στον μακροκυκλικό δακτύλιο καλιξ-[4]-αρένιο.

- Στη διερεύνηση των νέου τύπου δενδρομερών ως νανοφορέων δενδριτικών ενώσεων.

Πρακτικά, σε όλα τα διακριτά δομικά χαρακτηριστικά ενός δενδρομερούς, δηλαδή στον πυρήνα, στις διακλαδώσεις ή στην επιφάνεια, καθώς και σε συνδυασμούς των ως άνω θέσεων, παρέχεται η δυνατότητα σύνδεσης/προσάρτησης μακροκυκλικών δακτυλίων.

Οι ιδιότητες των δενδρομερών, ως απόρροια της μοριακής των αρχιτεκτονικής, σχετιζόμενες με το μέγεθος, το σχήμα και την πιθανή λειτουργικότητα του πυρήνα, καθώς επίσης τις εσωτερικές διακλαδώσεις και την εξωτερική επιφάνεια του δενδρομερούς, μπορούν να επηρεάσουν ως ένα βαθμό τις χημικές ιδιότητες και σε πολύ μεγάλο βαθμό τις φυσικές ιδιότητες των δενδρομερών, κυρίως αυτές που αφορούν στη μοριακή αναγνώριση (Σχήμα 75).

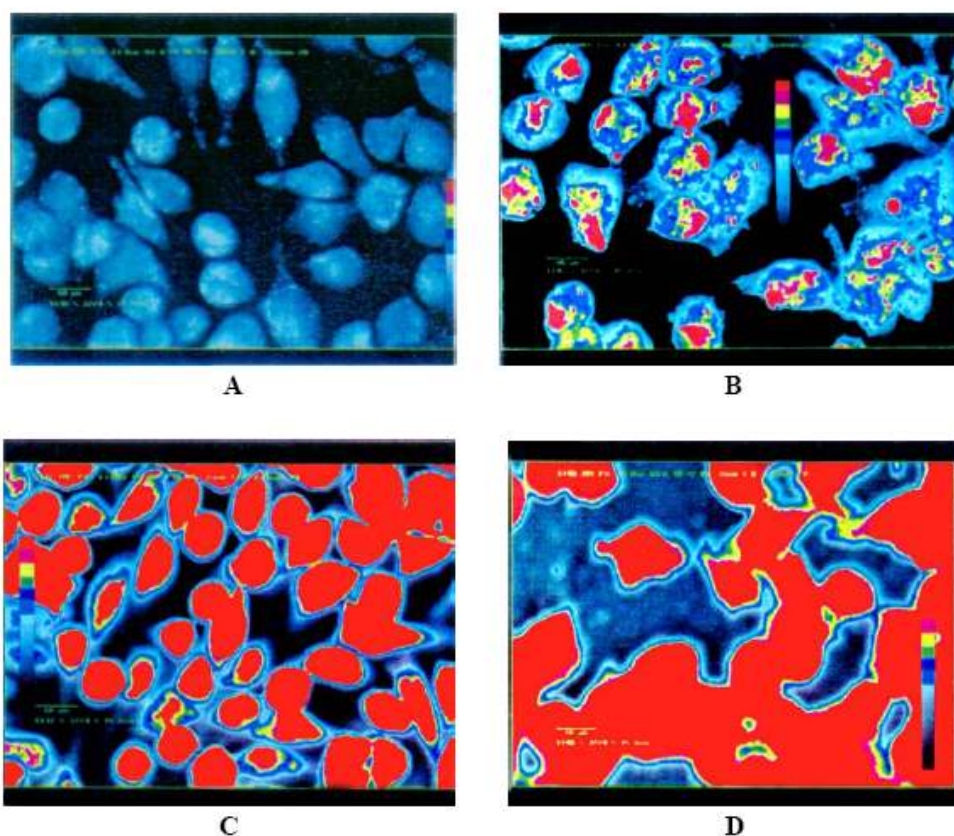


Σχήμα 75: Δομικά συστατικά-τομείς και ιδιότητες δενδρομερών

Με άλλα λόγια, η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει την εκμετάλλευση των τοπολογικών γνωρισμάτων ενός δενδρομερούς, στο οποίο ένας πυρήνας περιβάλλεται από τις διακλαδώσεις και την επιφάνεια του δενδρομερούς. Επιπλέον, ως επακόλουθο του συνεργητικού συνδυασμού της εγγενούς χημείας των δομικών μονάδων του εν λόγω τύπου δενδρομερών, του δενδριτικού προστατευτικού καλύμματος και της ενθυλάκωσης του λειτουργικού πυρήνα,

οδηγεί στη δημιουργία ενός ευδιάκριτου μικροπεριβάλλοντος στην περιοχή του πυρήνα, προστατευμένου στερικά, με πιθανές επιπτώσεις στις ιδιότητές του.

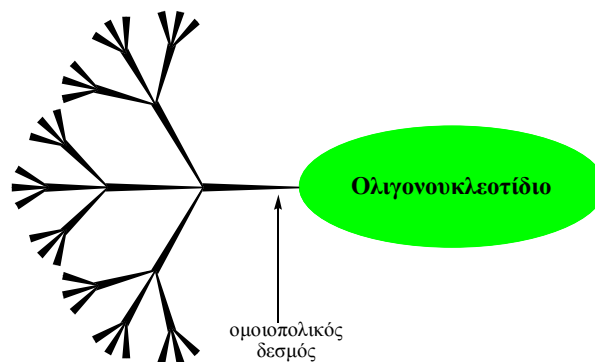
Η επιλογή για την ανάπτυξη των δενδρομερών τύπου Fréchet, όπως αυτή περιγράφεται αναλυτικά στην εισαγωγή, βασίστηκε σε μελέτες διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών από συζεύγματα (conjugates), αποτελούμενα από ολιγονουκλεοτίδια συγκεκριμένης αλληλουχίας βάσεων και από δενδρομερή διαφορετικών γενεών.¹⁹⁶ Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, αφού αποδείχθηκε πειραματικά ότι μεγάλα ποσοστά των εν λόγω συζευγμάτων διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και καταλήγουν εντός του κυττάρου (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Ενδοκυτταρική συνάθροιση τροποποιημένων ολιγονουκλεοτιδίων σε T24 κύτταρα μετά από 15 λεπτά. A) (PO) 5'-Fluorescein-TTTTTCTCTCTCTCT. B) (PS) 5'-Fluorescein-TTTTTCTCTCTCTCT. C) (PO) 5'-Fluorescein-TTTTTCTCTCTCTCT-Δενδρομερές. D) (PS) 5'-Fluorescein-TTTTTCTCTCTCTCT-Δενδρομερές

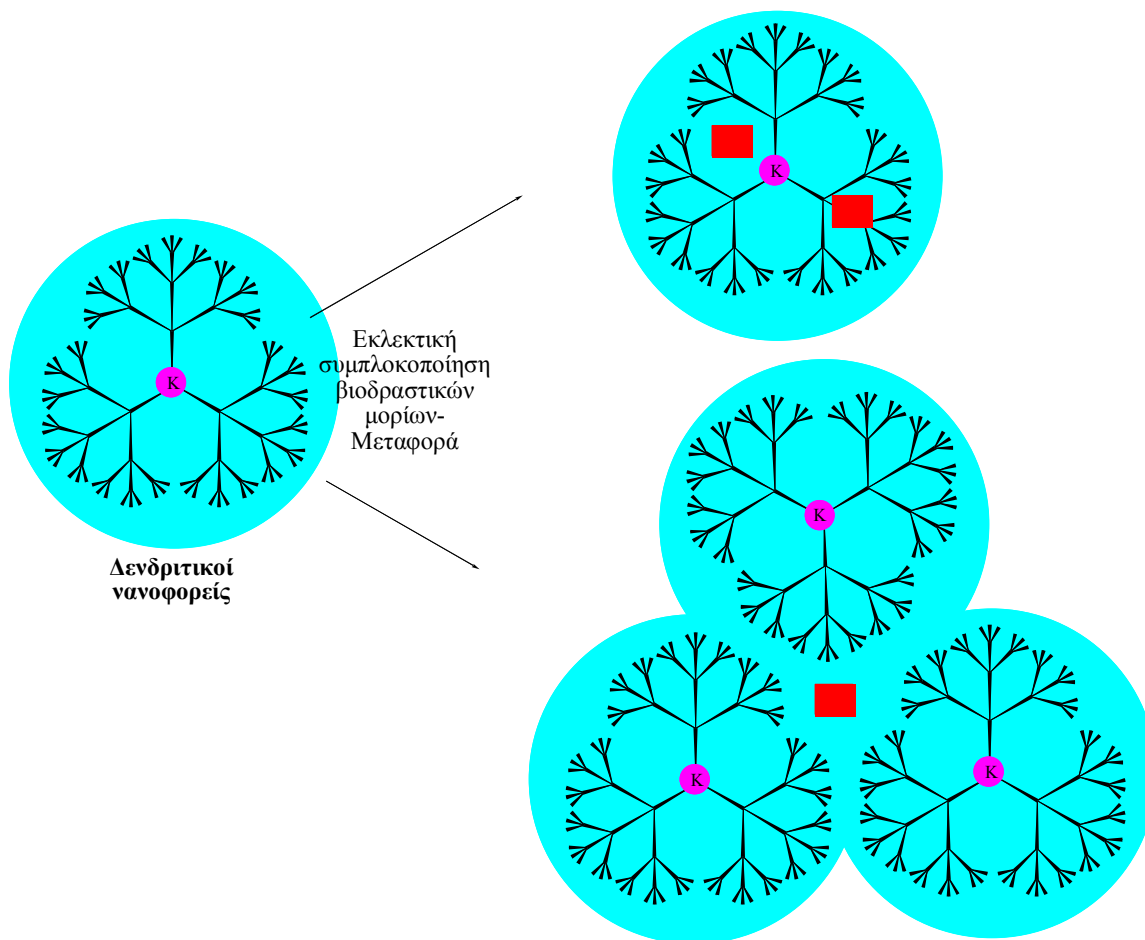
Οι μελέτες αυτές αφορούσαν συζεύγματα (conjugates) δενδρομερών και ολιγονουκλεοτιδίων, συνδεδεμένων μεταξύ των μέσω ενός ομοιοπολικού δεσμού (Σχήμα 76).

¹⁹⁶ K. Skobridis, D. Hüsken, P. Nicklin, R. Häner, *ARKIVOC*, **2005**, (iv), 459



Σχήμα 76: Σχηματική απεικόνιση συζευγμάτων ολιγονουκλεοτιδίων και δενδρομερών

Μία διαφορετική προσέγγιση, ως επί μέρους στόχος της παρούσας εργασίας, για τη μεταφορά βιολογικά δραστικών ενώσεων, όπως ενώσεων με φαρμακευτική δράση, θα μπορούσε να αποτελέσει ο εγκλωβισμός/συμπλοκοποίηση, ενδομοριακός ή διαμοριακός, των ως άνω δραστικών ενώσεων, κυρίως μέσω της εκδήλωσης μοριακών αλληλεπιδράσεων, στερεοχημικών φαινομένων και την επίδραση πιθανόν του καλιξαρενίου (Σχήμα 77).



Σχήμα 77: Σχηματική απεικόνιση εγκλωβισμού και μεταφοράς βιοδραστικών ενώσεων-Δενδριτικοί νανοφορείς

Επιπλέον, τα καλιξαρένια ως λειτουργικά μόρια-πυρήνες των σχεδιασθέντων δενδρομερών, διαθέτουν ένα καλώς προοργανωμένο κλωβό και θα μπορούσαν συνεπώς να επιδείξουν, εκτός των άλλων, και με τη συνέργια των άλλων δομικών μονάδων των δενδρομερών, μία ευρεία ποικιλία ενδιαφερουσών και εκλεκτικών λειτουργιών, ως συνέπεια της δυνατότητάς των να εγκλωβίζουν διάφορα κατιόντα μετάλλων, κατιονικά οργανικά μόρια, ακόμα και ουδέτερες οργανικές ενώσεις.

Μπορούν, συνεπώς, να βρουν εφαρμογές σε διάφορα πεδία, όπως στην κατάλυση, ως μιμητικά ενζύμων, στη Χημεία των ενώσεων εγκλεισμού, στην εκλεκτική μεταφορά ιόντων και ως μοριακοί αισθητήρες.

2.2 ΕΠΙΛΟΓΗ-ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΛΑΔΩΝ

2.2.1 Επιλογή δενδρομερών

Η επιλογή του είδους των δενδριτικών κλάδων (branches) που χρησιμοποιήθηκαν στηρίχθηκε σε προηγούμενη εμπειρία της ερευνητικής μας ομάδας.^{197,198} Για τη σύνθεση δενδρονίων μέχρι και την τρίτη γενεά, με σκοπό τη σύζευξη αυτών με αιθέρες-κορώνες διαφόρων μεγεθών¹⁹⁹ για τη μελέτη τους ως συμπλοκοποιητές μετάλλων²⁰⁰, χρησιμοποιείται η συγκλίνουσα μέθοδος ανάπτυξης δενδρονίων τύπου Fréchet, με βασικό μονομερές τον 3,5-διυδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα **265** και αρχικό κλάδο το μη υποκατεστημένο βενζυλοβρωμίδιο **266**. Σε αυτήν την πορεία ανάπτυξης των δενδρονίων τα στάδια από γενεά σε γενεά είναι τρία (Σχήμα 78):

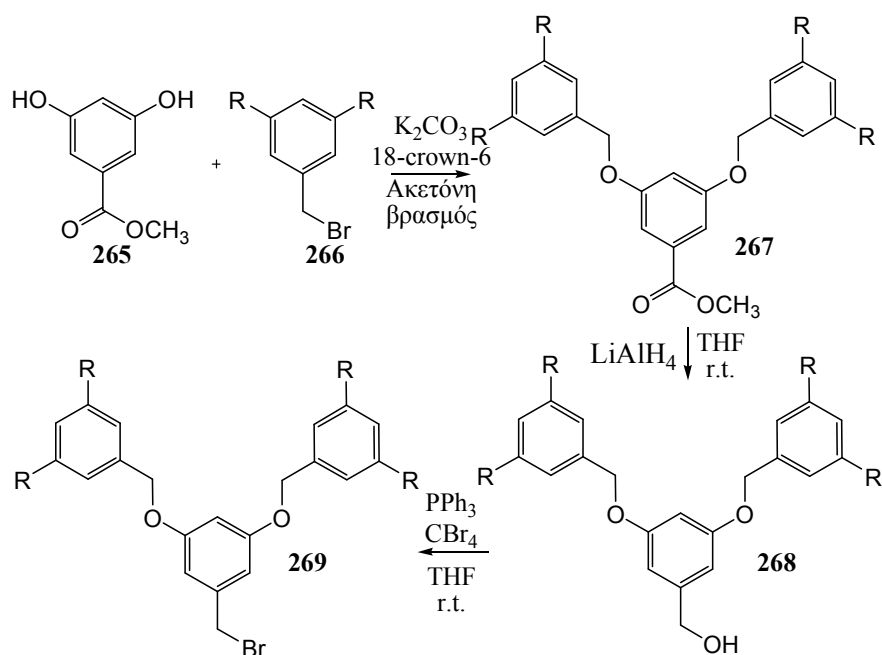
- Σύζευξη του μονομερούς με τον ενεργοποιημένο κλάδο
- Αναγωγή της εστερομάδας προς αλκοόλη
- Μετατροπή της αλκοόλης στο αντίστοιχο ενεργοποιημένο βρωμίδιο.

¹⁹⁷ Αλίβερης Δημήτριος, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδικευσης, Ιωάννινα, **2005**, 82-95

¹⁹⁸ Αλίβερης Δημήτριος, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα, **2008**, 90-104

¹⁹⁹ D. Alivertis, V. Theodorou, G. Paraskevoopoulos, K. Skobridis, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4091

²⁰⁰ D. Alivertis, G. Paraskevoopoulos, V. Theodorou, K. Skobridis, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6019



Σχήμα 78: Ανάπτυξη δενδρονίων σε τρία στάδια για κάθε γενεά

Η συγκλίνουσα μέθοδος ανάπτυξης των δενδριτικών κλάδων, χρησιμοποιήθηκε εκ νέου, με τη διαφορά ότι πλέον βασικό μονομερές ήταν η 3,5-διυδροξυβενζυλική αλκοόλη **270**, ενώ αρχικό κλάδο αποτέλεσε, είτε το 4-βρωμο-υποκατεστημένο βενζυλοβρωμίδιο **271a**, είτε ο 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας **271β** (Σχήμα 81). Η διαφοροποίηση του μονομερούς είχε ως σκοπό την αποφυγή ενός επιπλέον σταδίου κατά την πορεία της ανάπτυξης των γενεών, αυτό της αναγωγής του εστέρα στην αντίστοιχη αλκοόλη. Και σε αυτή την περίπτωση η ανάπτυξη των δενδρονίων έγινε μέχρι την τρίτη γενεά.

Τα επαναλαμβανόμενα στάδια από γενεά σε γενεά είναι, πλέον, τα εξής δύο:

- Σύζευξη του μονομερούς με τον ενεργοποιημένο κλάδο
- Ενεργοποίηση του παραγόμενου δενδρονίου για περαιτέρω σύζευξη.

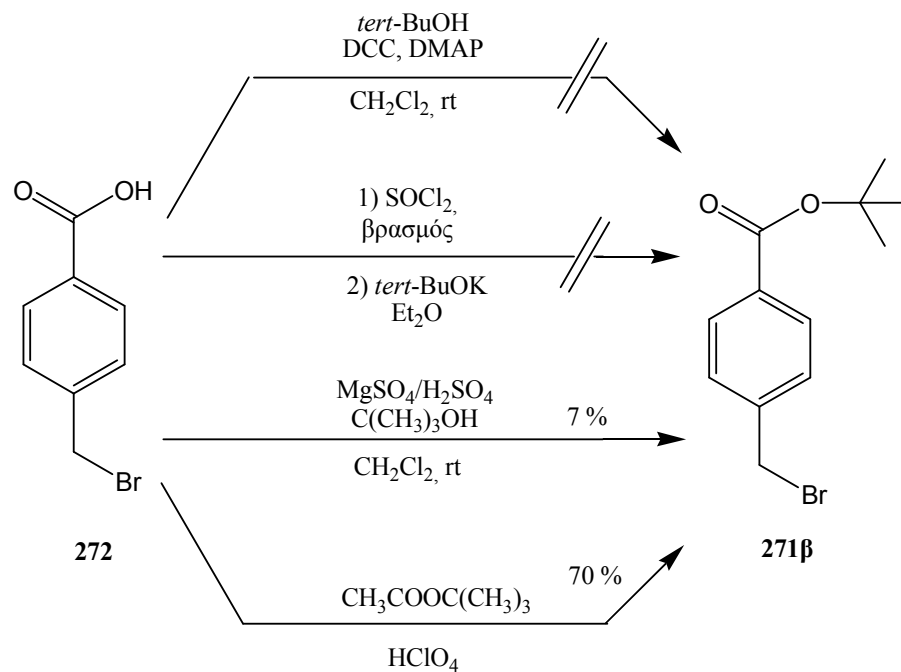
2.2.2 Αντιδράσεις και μηχανισμοί κατά τη σύνθεση των επιλεγμένων δένδρονίων

2.2.2.1 Σύνθεση του 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα

Ενώ το παρα-βρωμο-βενζυλοβρωμίδιο **271α** είναι εμπορικά διαθέσιμο, ο 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας **271β** χρειάστηκε να παρασκευασθεί από το 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό οξύ **272**.

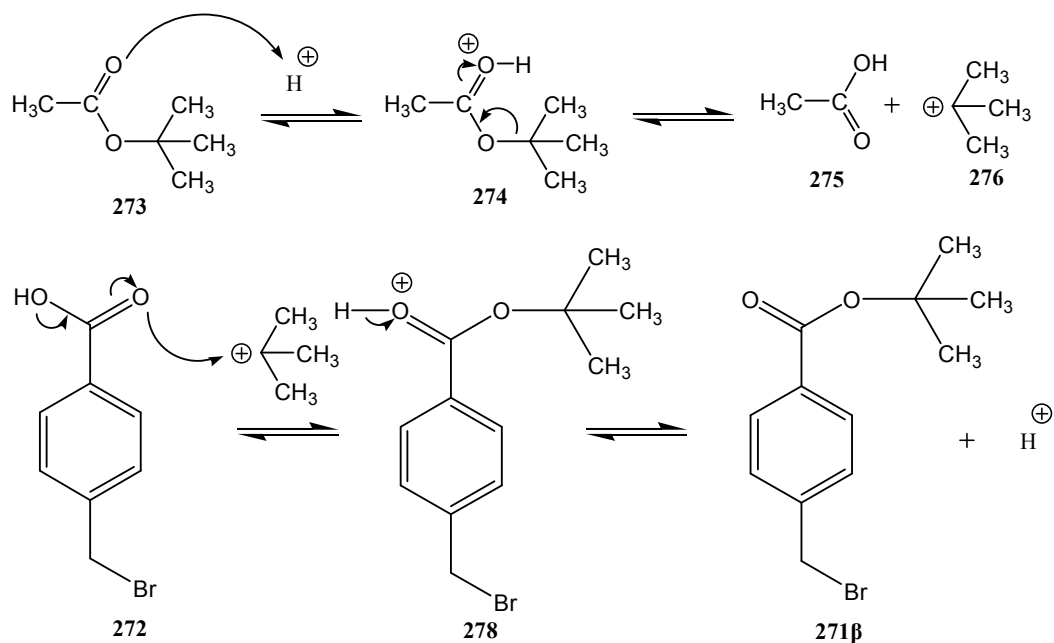
Για την μετατροπή αυτή χρησιμοποιήθηκε αρχικά *tert*-βουτανόλη και δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο (DCC) ως αντιδραστήριο σύζευξης, παρουσία διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο. Η αντίδραση δεν απέδωσε το επιθυμητό προϊόν, οπότε δοκιμάστηκε εναλλακτικά η σύνθεση του επιθυμητού εστέρα από το αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος, με ακόλουθη προσθήκη *tert*-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη διαιθυλαιθέρα, χωρίς και πάλι αποτέλεσμα. Σε μία τρίτη προσπάθεια, το 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό οξύ **272**, επεξεργάζεται με θειϊκό μαγνήσιο (MgSO₄) και θειϊκό οξύ σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο και το επιθυμητό προϊόν απομονώνεται σε πολύ μικρή απόδοση (<10 %). Η τελευταία προσπάθεια λήψης του επιθυμητού προϊόντος, που περιελάμβανε τη χρήση οξικού *tert*-βουτυλεστέρα **273** παρουσία υπερχλωρικού οξέος, ήταν και αυτή που απέδωσε σε ποσοστό 70%.

Όλες οι προσπάθειες της μετατροπής του 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού οξέος **272** στον επιθυμητό 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό *tert*-βουτυλεστέρα **271β** συνοψίζονται στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 79).



Σχήμα 79: Αντιδράσεις σύνθεσης του 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα **271β** από το 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού οξύ **272**

Η επιτυχημένη αντίδραση σύνθεσης περιλαμβάνει μία χημική ισορροπία μετεστεροποίησης σε όξινες συνθήκες με προτεινόμενο μηχανισμό αυτόν που φαίνεται στο Σχήμα 80.

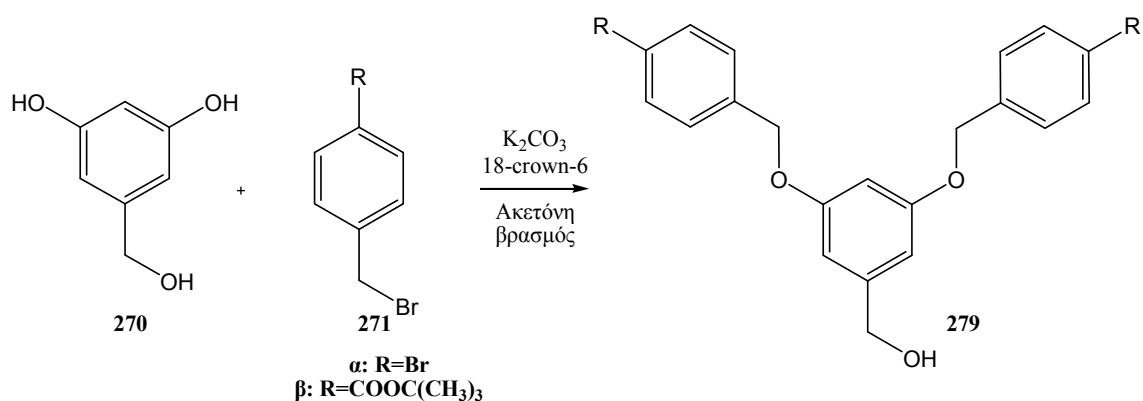


Σχήμα 80: Προτεινόμενος μηχανισμός μετεστεροποίησης

2.2.2.2 Ανάπτυξη πρώτης γενεάς

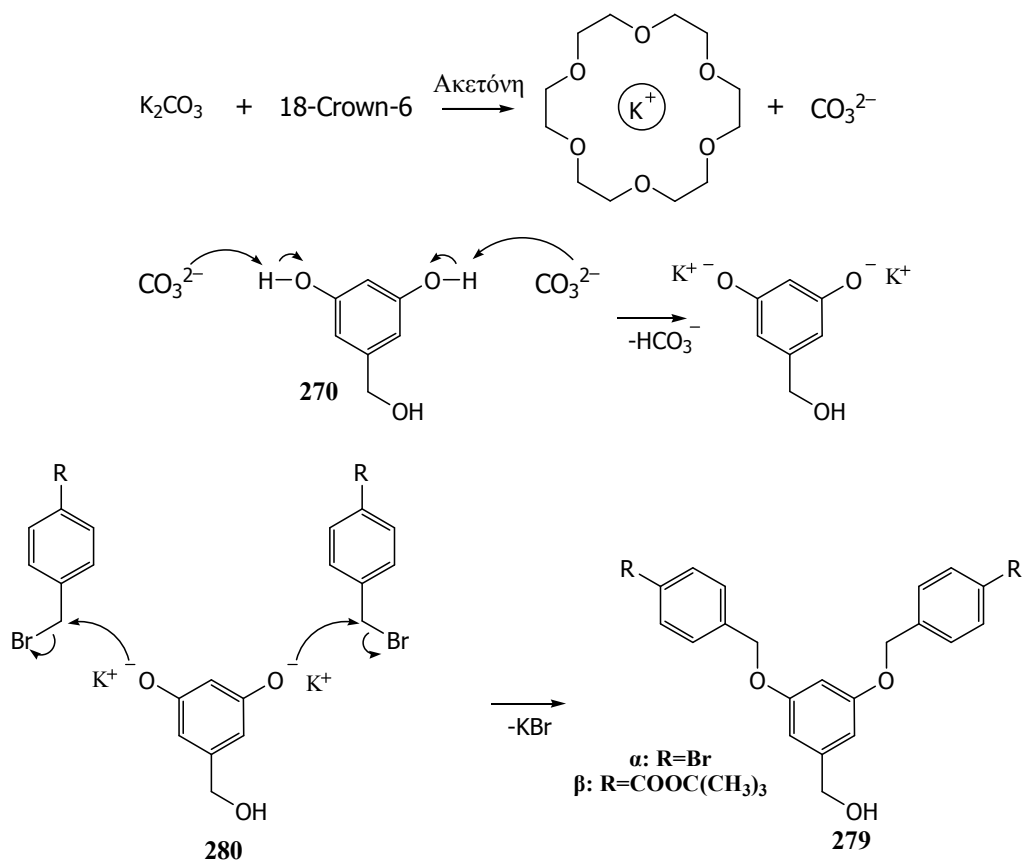
2.2.2.2.1 Το στάδιο της σύζευξης

Το πρώτο στάδιο σύζευξης αποδίδει την αλκοόλη της πρώτης γενεάς **279** σε ικανοποιητική αποδοχή (89 % για R=Br και 83 % για R = COOC(CH₃)₃).



Σχήμα 81: Η πρώτη αντίδραση σύζευξης για την σύνθεση της αλκοόλης **279**

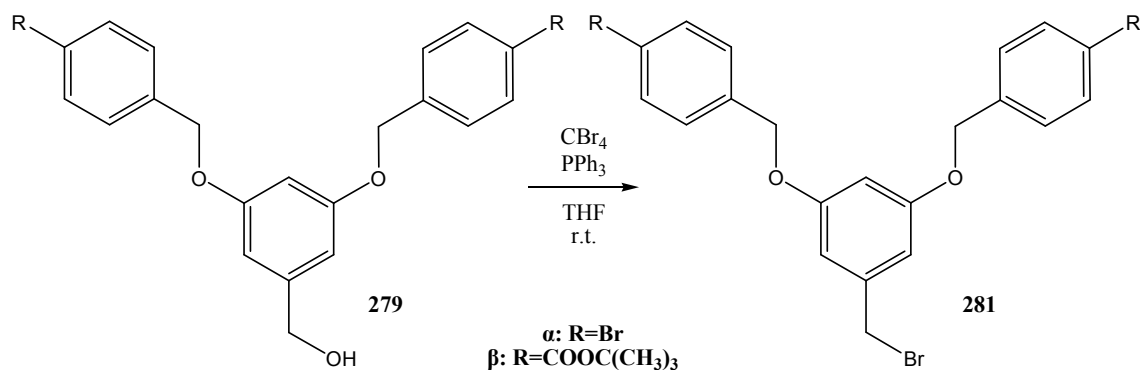
Το στάδιο της σύζευξης συνίσταται σε μία πυρηνόφιλη αλειφατική υποκατάσταση ενός βρωμιδίου από ένα πυρηνόφιλο διανιόν φαινοξειδίου. Το ανθρακικό κάλιο διίσταται στο διάλυμα ακετόνης καθώς ο καταλύτης μεταφοράς φάσης (18-crown-6) εγκλωβίζει τα κατιόντα καλίου, και τα δραστικά πλέον ανθρακικά ανιόντα αποπρωτονιώνουν τα δύο φαινολικά υδροξύλια του μονομερούς. Το βενζυλικό υδροξύλιο του μονομερούς δεν αποπρωτονιώνεται στις συνθήκες της αντίδρασης, καθώς τα ανθρακικά ανιόντα, ως ασθενής βάση, δεν έχουν αυτή τη δυνατότητα. Τα ιόντα του φαινοξειδίου που προκύπτουν δρουν, κυρίως, και λόγω της ασθενούς επιδιалύτωσης από την ακετόνη, ως ισχυρά πυρηνόφιλα προσβάλλοντας τον ηλεκτρονιόφιλο βενζυλικό άνθρακα. Έτσι, με ταυτόχρονη απομάκρυνση ιόντων βρωμίου, λαμβάνεται το προϊόν σύζευξης **279**. Αναλυτικά ο μηχανισμός της εν λόγω διμοριακής πυρηνόφιλης αλειφατικής υποκατάστασης (S_N2) παρουσιάζεται στο Σχήμα 82. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα βενζυλικά υποστρώματα είναι ιδιαίτερα δραστικά και οδηγούν σε προϊόντα πυρηνόφιλης υποκατάστασης μέσω διμοριακών (S_N2) καθώς και μέσω μονομοριακών (S_N1) πυρηνόφιλων υποκαταστάσεων, ανάλογα με τα στερεοχημικά δεδομένα του εν λόγω υποστρώματος, καθώς και τις εν γένει συνθήκες της αντίδρασης, όπως το διαλύτη και το προσβάλλον πυρηνόφιλο.



Σχήμα 82: Ο μηχανισμός του σταδίου σύζευξης

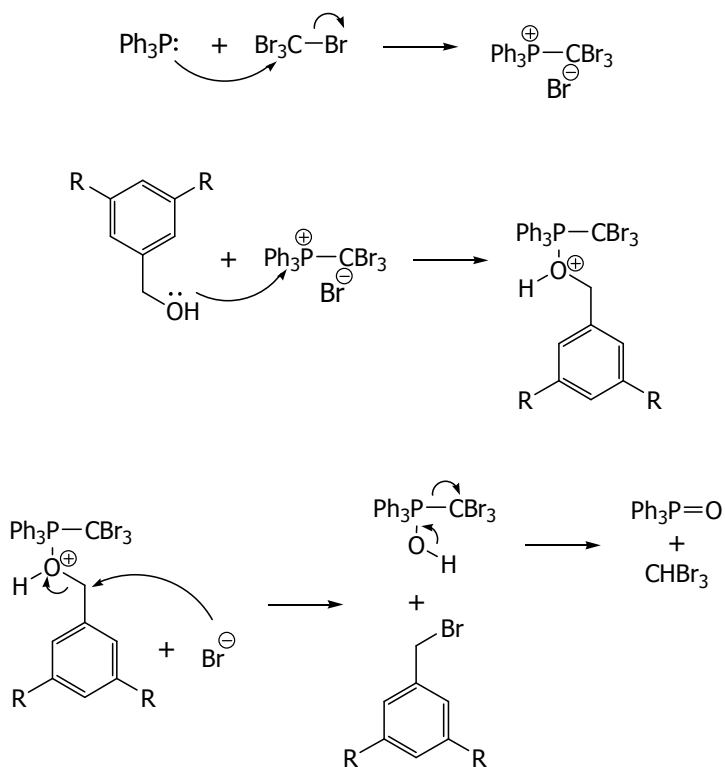
2.2.2.2.2 Το στάδιο της ενεργοποίησης

Η ενεργοποίηση του δενδρονίου **279** είναι αυτή που θα το καταστήσει ικανό για μία εκ νέου σύζευξη. Με μία κατάλληλη αντίδραση βρωμίωσης, η αλκόλη μετατρέπεται στο αντίστοιχο βρωμίδιο **281** (Σχήμα 83). Και σε αυτό το στάδιο η απόδοση είναι αρκετά ικανοποιητική (83 % για R=Br και 73 % για R = COOC(CH₃)₃).



Σχήμα 83: Η πρώτη αντίδραση ενεργοποίησης για τη σύνθεση του βρωμιδίου **281**

Το στάδιο της ενεργοποίησης συνίσταται σε μία αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης της βενζυλικής αλκοόλης προς το αντίστοιχο βρωμίδιο με τη χρήση τετραβρωμιούχου άνθρακα και τριφαινυλοφωσφίνης. Κατ' αρχήν το άτομο του φωσφόρου της τριφαινυλοφωσφίνης, δρώντας ως πυρηνόφιλο, προσβάλλει τον άνθρακα του τετραβρωμιούχου άνθρακα υποκαθιστώντας ένα ιόν βρωμίου και σχηματίζοντας ένα οργανοφωσφονιακό βρωμιούχο άλας με το θετικό φορτίο να εντοπίζεται στο άτομο του φωσφόρου. Αυτό το θετικά φορτισμένο άτομο του φωσφόρου, προσβάλλεται στη συνέχεια από την υδροξυλομάδα της βενζυλικής αλκοόλης, σχηματίζοντας ένα ενεργοποιημένο ενδιάμεσο που διαθέτει ένα δεσμό P-O. Το ανιόν του βρωμίου, ακολούθως, προσβάλλει τον ισχυρά θετικά πολωμένο βενζυλικό άνθρακα, λόγω και της εκδήλωσης ενός ισχυρού επαγωγικού φαινομένου από το ιόν οξωνίου, σχηματίζοντας έτσι το επιθυμητό βενζυλοβρωμίδιο **281**, οξύδιο της τριφαινυλοφωσφίνης και βρωμοφόρμιο. Αναλυτικά ο μηχανισμός της βρωμίωσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 84.

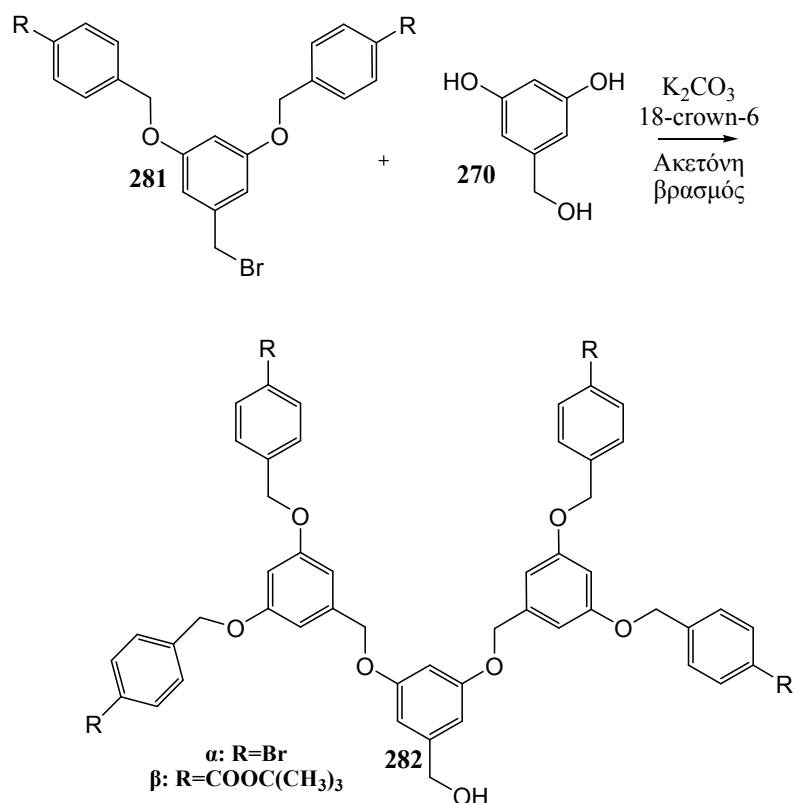


Σχήμα 84: Ο μηχανισμός βρωμίωσης για το στάδιο ενεργοποίησης

2.2.2.3 Ανάπτυξη της δεύτερης γενεάς

2.2.2.3.1 Το στάδιο της σύζευξης

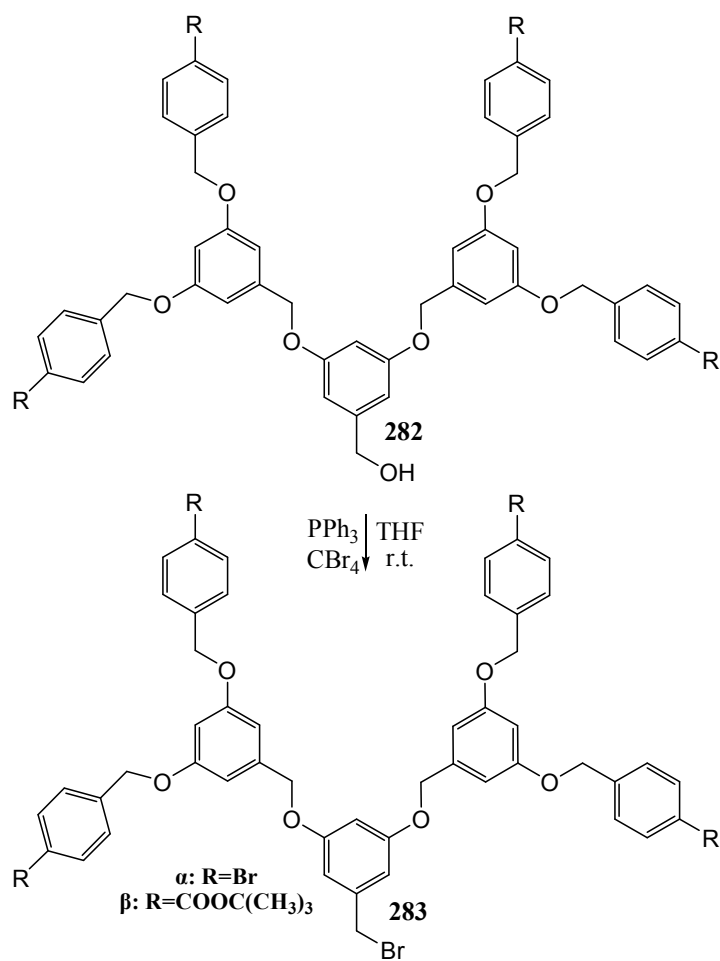
Το πρώτο δενδρόνιο της δεύτερης γενεάς **282** παρασκευάζεται σε ένα νέο στάδιο σύζευξης μεταξύ του βρωμιδίου **281** και της 3,5-διυδροξυβενζυλικής αλκόλης **270**. Οι συνθήκες είναι ίδιες με την πρώτη αντίδραση σύζευξης, ενώ η απόδοση της αντίδρασης είναι 78 % για R=Br και 86 % για R = COOC(CH₃)₃ (Σχήμα 85).



Σχήμα 85: Το δεύτερο στάδιο σύζευξης

2.2.2.3.2 Το στάδιο της ενεργοποίησης

Το βρωμίδιο της δεύτερης γενεάς **283** παρακευάζεται από την αλκοόλη **282** με την ίδια αντίδραση βρωμίωσης, όπως και στην πρώτη γενεά, με χρήση τριφαινυλοφωσφίνης και τετραβρωμιούχου άνθρακα σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και θερμοκρασία δωματίου. Οι απόδοση για αυτή την αντίδραση είναι 72 % για R=Br και 80 % για R = COOC(CH₃)₃ (Σχήμα 86).

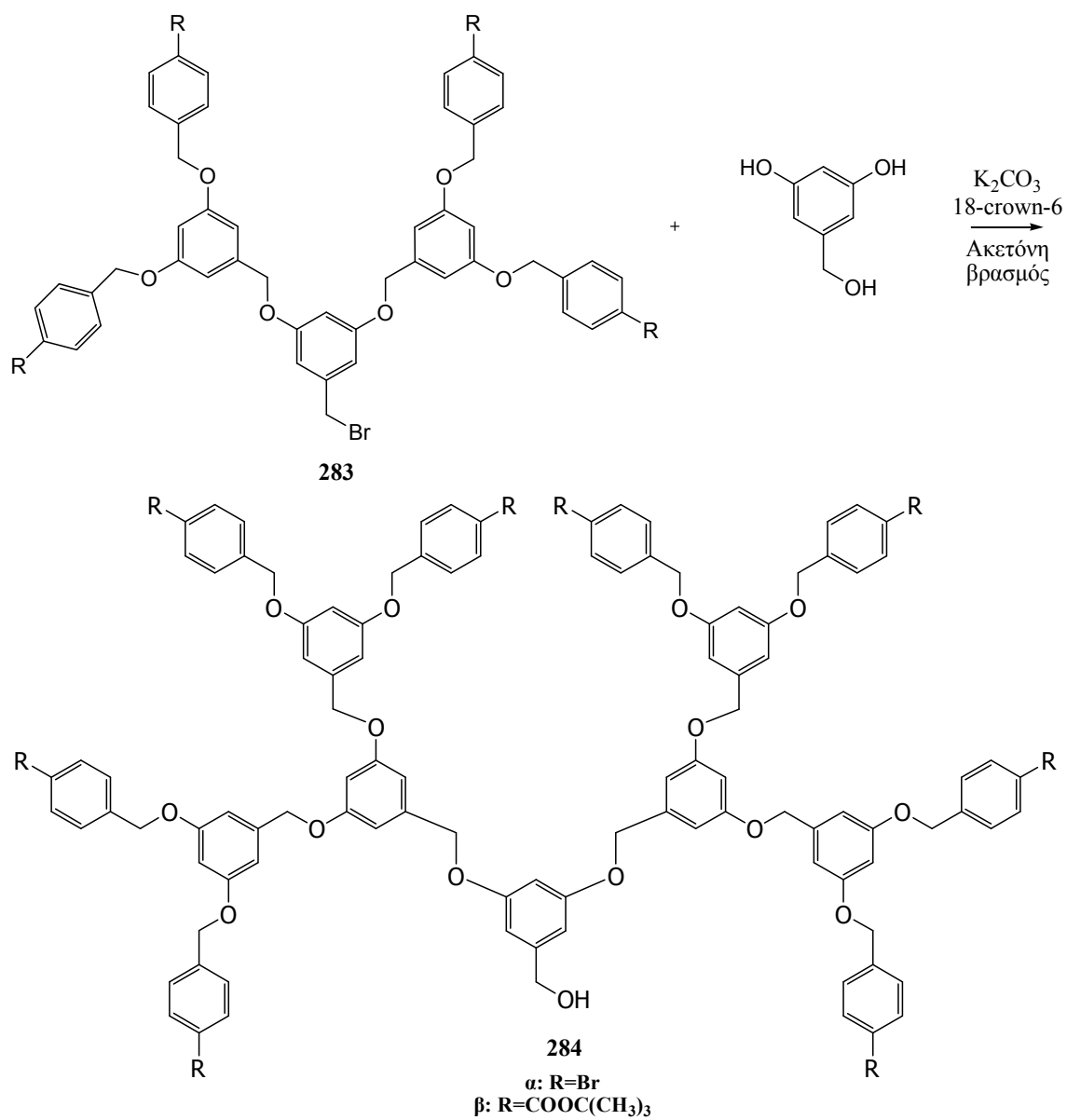


Σχήμα 86: Το δεύτερο στάδιο ενεργοποίησης

2.2.2.4 Ανάπτυξη της τρίτης γενεάς

2.2.2.4.1 Το στάδιο της σύζευξης

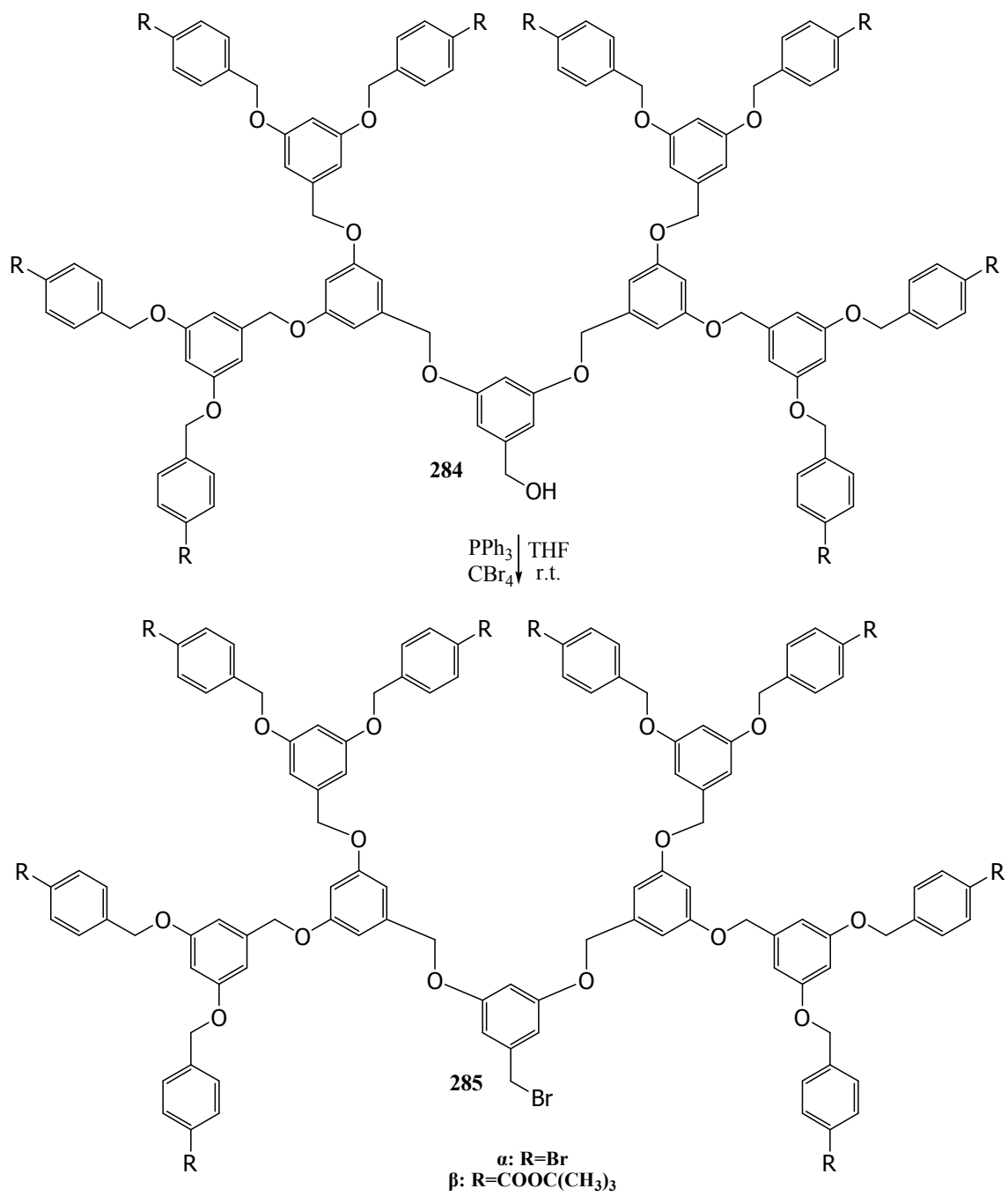
Με συνθήκες ανάλογες των προηγούμενων σταδίων σύζευξης απομονώνονται τα δένδρνια της τρίτης γενεάς **284**. Οι αποδόσεις για τα νέα μόρια παρατηρούνται σαφώς μειωμένες σε σύγκριση με τα ανάλογά τους της μικρότερης γενεάς, σε ικανοποιητικές παρ' όλα αυτά τιμές, 70 % για R=Br και 75 % R = COOC(CH₃)₃ (Σχήμα 87).



Σχήμα 87: Το τρίτο στάδιο σύζευξης

2.2.2.4.2 Το στάδιο της ενεργοποίησης

Με χρήση τριφαινυλοφωσφίνης και τετραβρωμιούχου άνθρακα σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο και θερμοκρασία δωματίου, επιτυγχάνεται η βρωμίωση της βενζυλικής αλκοόλης **284**. Οι στερεοχημικές παρεμποδίσεις είναι σαφώς αυξημένες και δικαιολογούν τα ποσοστά απομόνωσης, 70 % για R=Br και 75 % R = COOC(CH₃)₃ (Σχήμα 88).



Σχήμα 88: Το τρίτο στάδιο ενεργοποίησης

2.2.3 Φασματοσκοπικά δεδομένα δενδρονίων

2.2.3.1 Φασματοσκοπικά δεδομένα δενδρονίων που διαθέτουν άτομα βρωμίου στην επιφάνειά τους

Οι πολλές δομικές ομοιότητες που υπάρχουν μεταξύ αλκοόλης και βρωμιδίου για κάθε γενεά αποτυπώνονται στα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H - και ^{13}C - NMR, σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3).

Στα φάσματα ^1H -NMR της αλκοόλης και του βρωμιδίου της πρώτης γενεάς, οι μοναδικές διαφορές εντοπίζονται στις χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων των ανθράκων των γειτονικών με το υδροξύλιο και το βρώμιο, αντίστοιχα.

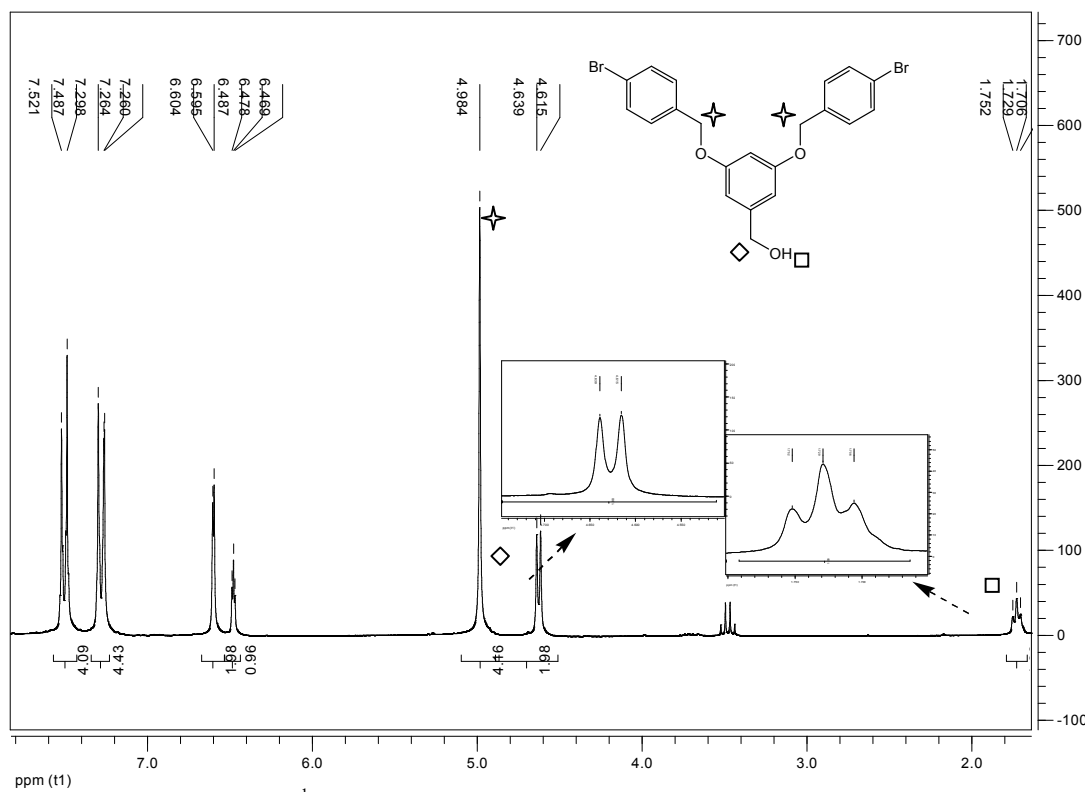
Τα βενζυλικά πρωτόνια της αλκοόλης πρώτης γενεάς, εμφανίζονται ως μία διπλή κορυφή, ως αποτέλεσμα σύζευξης με το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας, στα 4.63 ppm, ενώ το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας εμφανίζεται ως τριπλή κορυφή, λόγω σύζευξης με τα δύο γειτονικά βενζυλικά πρωτόνια, στα 1.73 ppm (Εικόνα 4).

Η μη αναμενόμενη αυτή σχάση, σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο, των βενζυλικών πρωτονίων σε διπλή κορυφή, λόγω σύζευξης με το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας, και η σχάση του πρωτονίου της υδροξυλομάδας σε τριπλή, λόγω σύζευξης με τα δύο ισοδύναμα βενζυλικά πρωτόνια, αντίστοιχα, οφείλεται στη μη ανταλλαγή των πρωτονίων μεταξύ των υδροξυλομάδων εξ αιτίας των εκδηλούμενων στερεοχημικών παρεμποδίσεων.

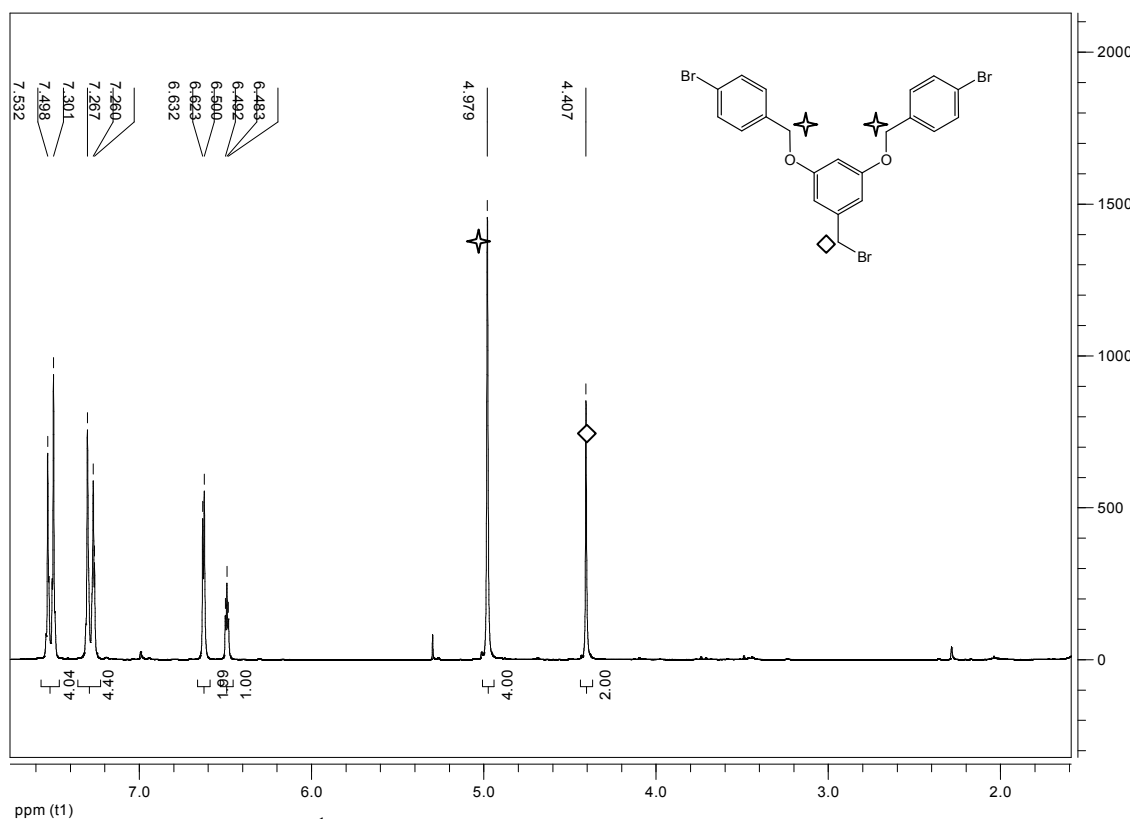
Στην περίπτωση του βρωμιδίου της πρώτης γενεάς τα αντίστοιχα βενζυλικά πρωτόνια εμφανίζονται ως απλή κορυφή και εμφανώς μετατοπισμένα σε υψηλότερα πεδία λόγω του λιγότερο ηλεκτραρνητικού, ως προς το οξυγόνο, γειτονικού βρωμίου. Η μετατόπιση είναι της τάξης των 0,2 ppm. Συγκεκριμένα τα εν λόγω πρωτόνια εμφανίζονται πλέον στα 4.41 ppm (Εικόνα 5).

Όπως προκύπτει από τα αντίστοιχα φάσματα ^1H -NMR των ενώσεων **279a** και **281a**, τόσο οι χημικές μετατοπίσεις όσο και οι πολλαπλότητες στην περιοχή των 5.5 έως 8.5 ppm είναι πανομοιότυπες για τις δύο ενώσεις και δε θα αναλυθούν σε αυτό το σημείο. Αξίζει να αναφερθεί, όμως, ότι και τα φάσματα ^{13}C -NMR είναι παρόμοια με μοναδική διαφορά και πάλι το βενζυλικό άνθρακα. Στην περίπτωση της αλκοόλης, ο βενζυλικός άνθρακας συντονίζεται

στα 65,25 ppm, ενώ στην περίπτωση του βρωμιδίου, εμφανώς πιο προστατευμένος, συντονίζεται στα 33,41 ppm.



Εικόνα 4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης πρώτης γενεάς **279a** σε CDCl_3 (250MHz)

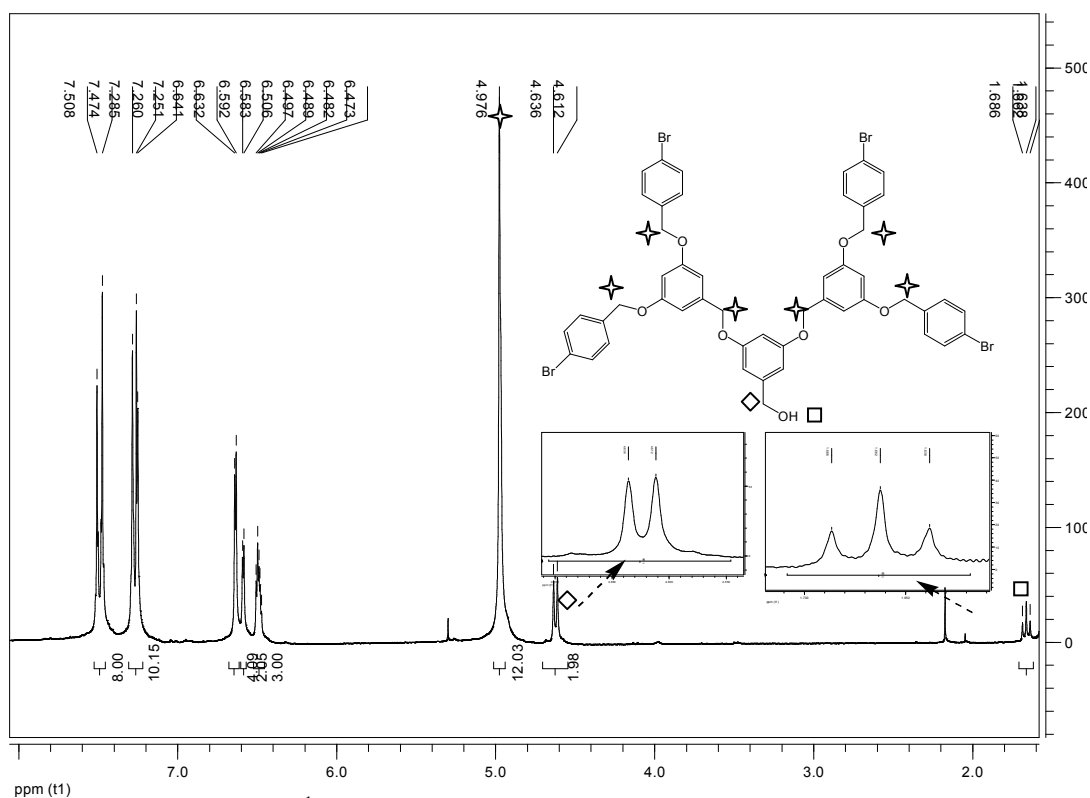


Εικόνα 5: Φάσμα ¹H-NMR του βρωμιδίου πρώτης γενεάς **281a** σε CDCl₃ (250MHz)

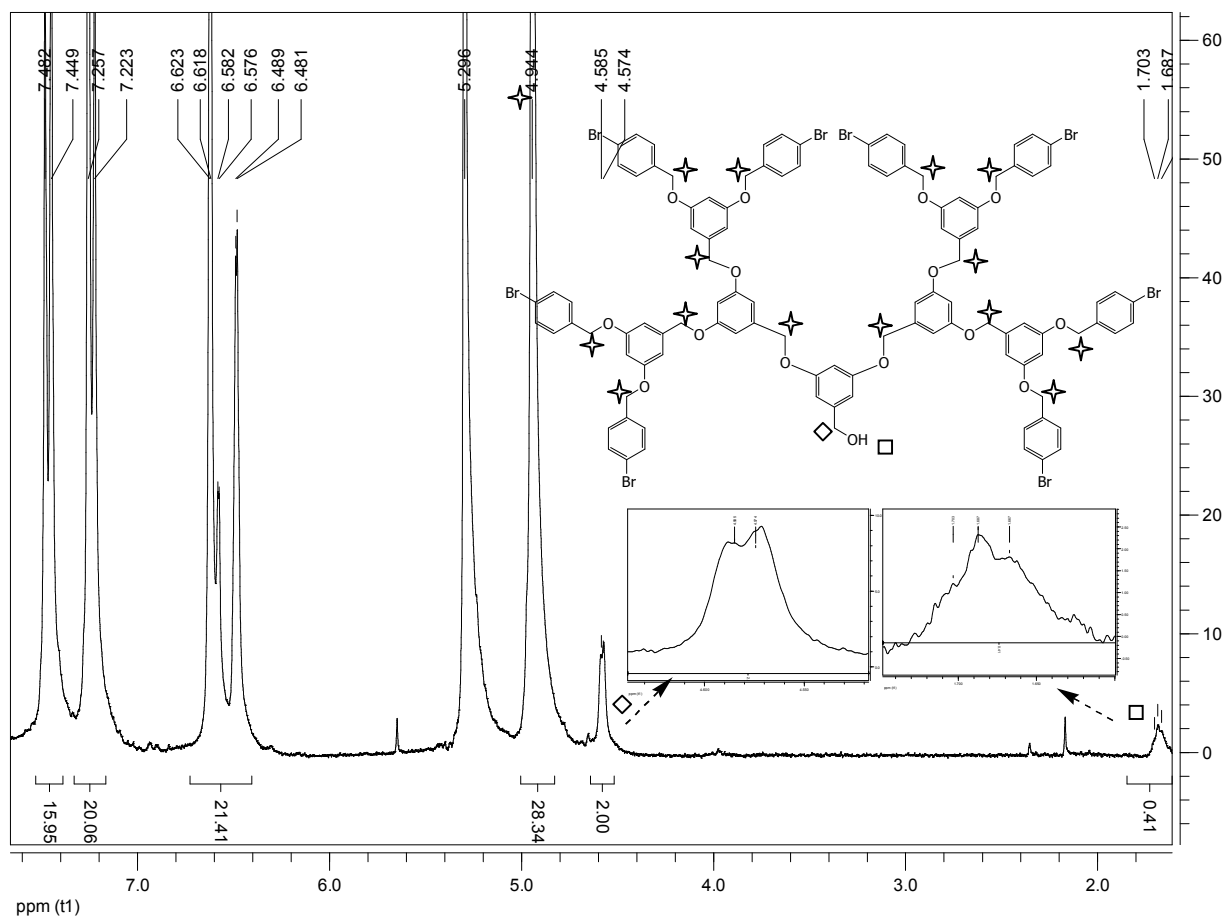
Κάτι ανάλογο παρατηρείται στην αλκοόλη **282a** και το βρωμίδιο **283a** της δεύτερης γενεάς. Έτσι, για τις ίδιες περιοχές στα φάσματα ¹H-NMR των δύο ενώσεων (1.5-5.5 ppm), τα βενζυλικά πρωτόνια της αλκοόλης εμφανίζονται ως διπλή κορυφή στα 4.64-4.61 ppm, ενώ είναι εμφανής και η τριπλή κορυφή του υδροξυλικού πρωτονίου στα 1.66 ppm αυτή τη φορά (Εικόνα 6).

Στην περίπτωση του βρωμιδίου της δεύτερης γενεάς, η μετατόπιση των βενζυλικών πρωτονίων είναι επίσης της τάξεως των 0.2 ppm, με εμφάνιση μιας απλής κορυφής στα 4.40 ppm (Εικόνα 7). Αξίζει σε αυτή την περίπτωση να αναφερθεί μία ουσιαστική διαφορά που εμφανίζουν τα δύο φάσματα σχετικά με τις μετατοπίσεις των υπόλοιπων βενζυλικών πρωτονίων, που βρίσκονται μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων. Το σύνολο των εν λόγω βενζυλικών πρωτονίων συντονίζεται στα 4.98 ppm, ως μία απλή, αλλά σχετικά διευρυμένη, κορυφή για την περίπτωση της αλκοόλης **282a**, ενώ τα αντίστοιχα πρωτόνια του βρωμιδίου **283a** διαφοροποιούνται αισθητά σε δύο απλές κορυφές στα 4.96 και 4.98 ppm.

Η μοναδική αισθητή διαφορά στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των αντίστοιχων ενώσεων, παρατηρείται στον ίδιο βενζυλικό άνθρακα, ο οποίος συντονίζεται στα 64.97 ppm στην περίπτωση της αλκοόλης της δεύτερης γενεάς, ενώ στο βρωμίδιο η αντίστοιχη απορρόφηση του μετατοπίζεται στα 33.33 ppm.

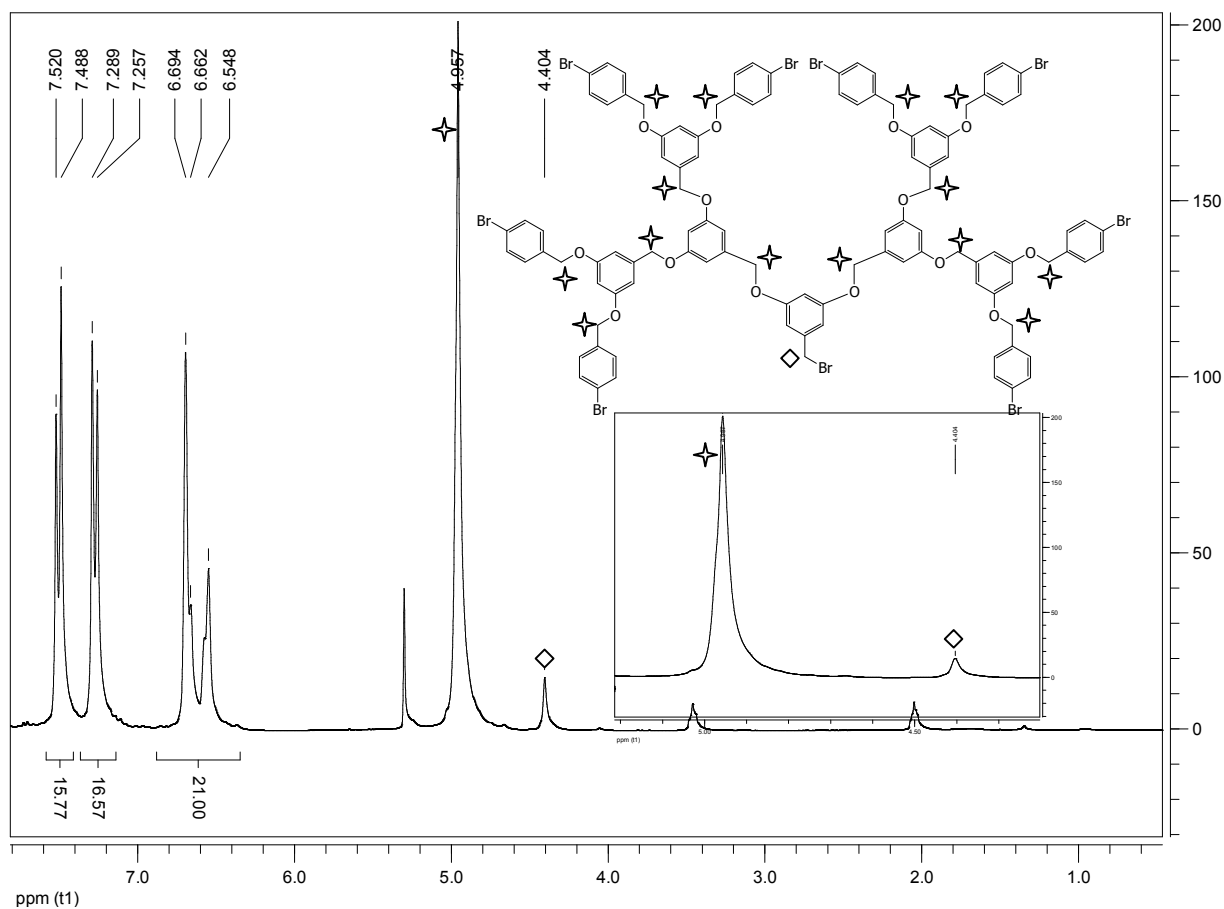


Εικόνα 6: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης δεύτερης γενεάς **282a** (250MHz, CDCl_3)



Εικόνα 8: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης τρίτης γενεάς **284a** (250MHz, CDCl_3)

Στο αντίστοιχο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του βρωμιδίου της τρίτης γενεάς η μετατόπιση των βενζυλικών πρωτονίων που συνδέονται πλέον με το άτομο του βρωμίου είναι της τάξης των 0.18 ppm, τιμή ανάλογη με την παρατηρούμενη απόκλιση ανάμεσα στην αλκοόλη και το αντίστοιχο βρωμίδιο της δεύτερης γενεάς, και το είδος της απορρόφησης είναι πάλι μία απλή κορυφή (4.40 ppm). Τα υπόλοιπα 28 βενζυλικά πρωτόνια εμφανίζονται εκ νέου μαγνητικά ισοδύναμα και η απορρόφηση τους είναι μία απλή και σχετικά διευρυμένη κορυφή στα 4.96 ppm (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του βρωμιδίου τρίτης γενεάς **285a** (250MHz, CDCl_3)

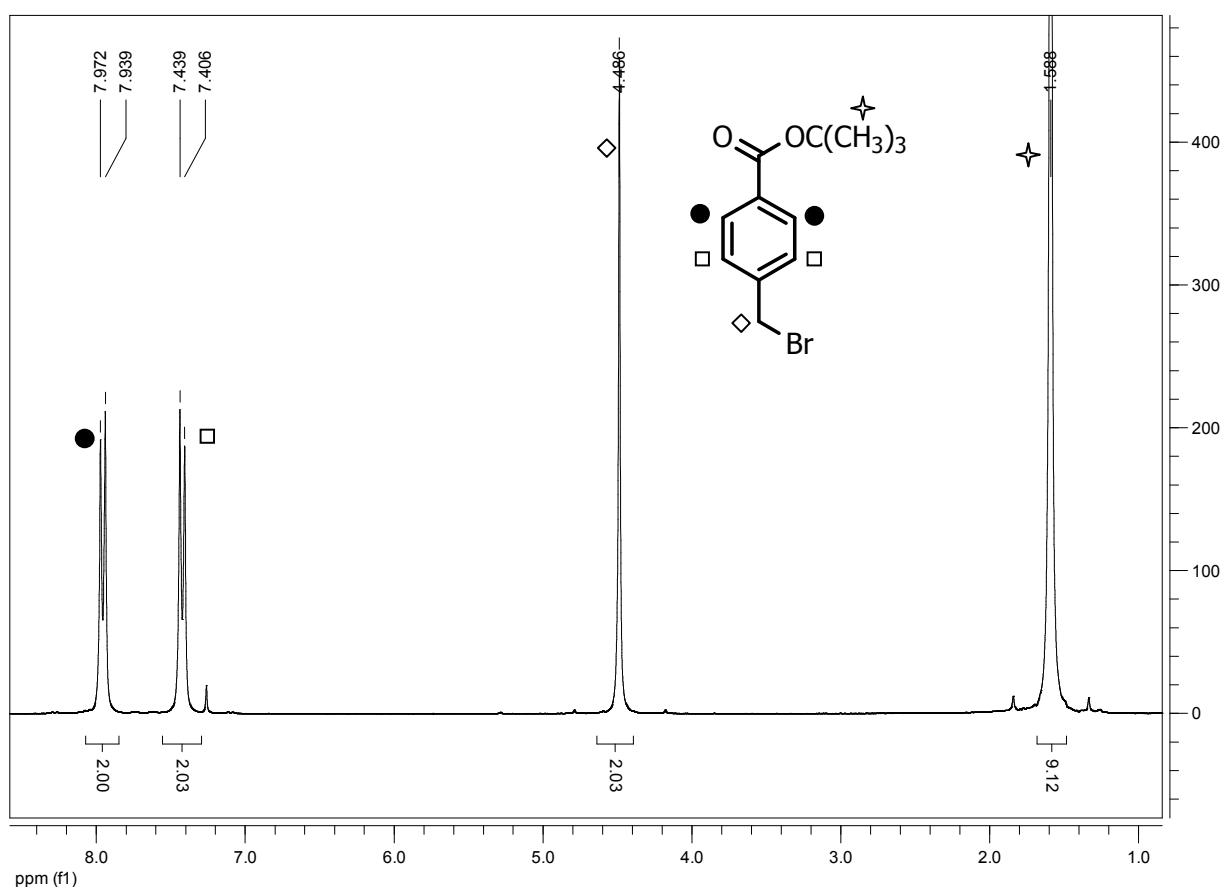
Αναφέρεται επίσης ότι στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των αντίστοιχων ενώσεων, παρατηρείται μόνο η διαφοροποίηση του ίδιου βενζυλικού άνθρακα, ο οποίος απορροφά στα 65.20 ppm στην περίπτωση της αλκοόλης της τρίτης γενεάς, ενώ στο βρωμίδιο η αντίστοιχη απορρόφησή του μετατοπίζεται στα 33.56 ppm.

2.2.3.2 Φασματοσκοπικά δεδομένα δενδρονίων που διαθέτουν την ομάδα του *tert*-βουτυλεστέρα στην επιφάνειά τους

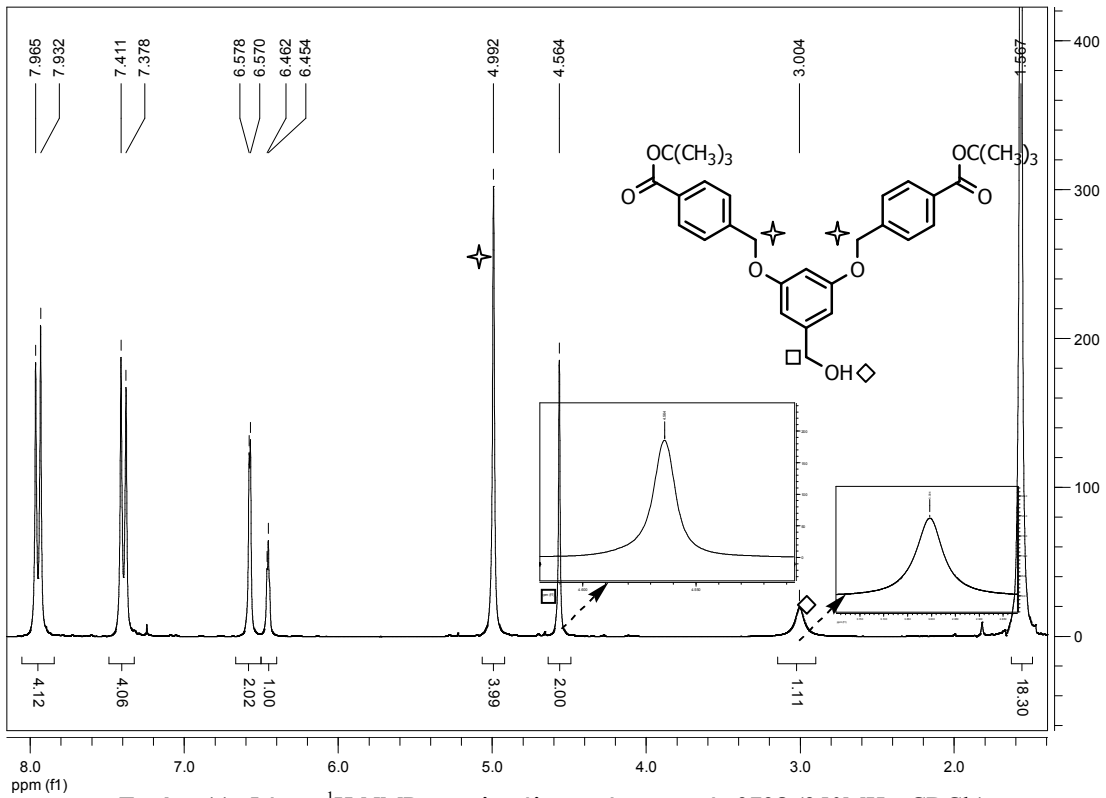
Τα φασματοσκοπικά δεδομένα των δενδρονίων που διαθέτουν *tert*-βουτυλεστέρα στην επιφάνειά τους είναι ανάλογα με εκείνα των αντίστοιχων δενδρονίων με βρώμιο στην επιφάνειά τους και γι αυτό δεν θα γίνει σε αυτό το σημείο εκτενής αναφορά στις ομοιότητές τους.

Οι διαφοροποιήσεις των εν λόγω φασμάτων, όμως, είναι αυτές που χρήζουν αναφοράς και για αυτό το λόγο παρατίθενται τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των εν λόγω ενώσεων στις σελίδες που ακολουθούν.

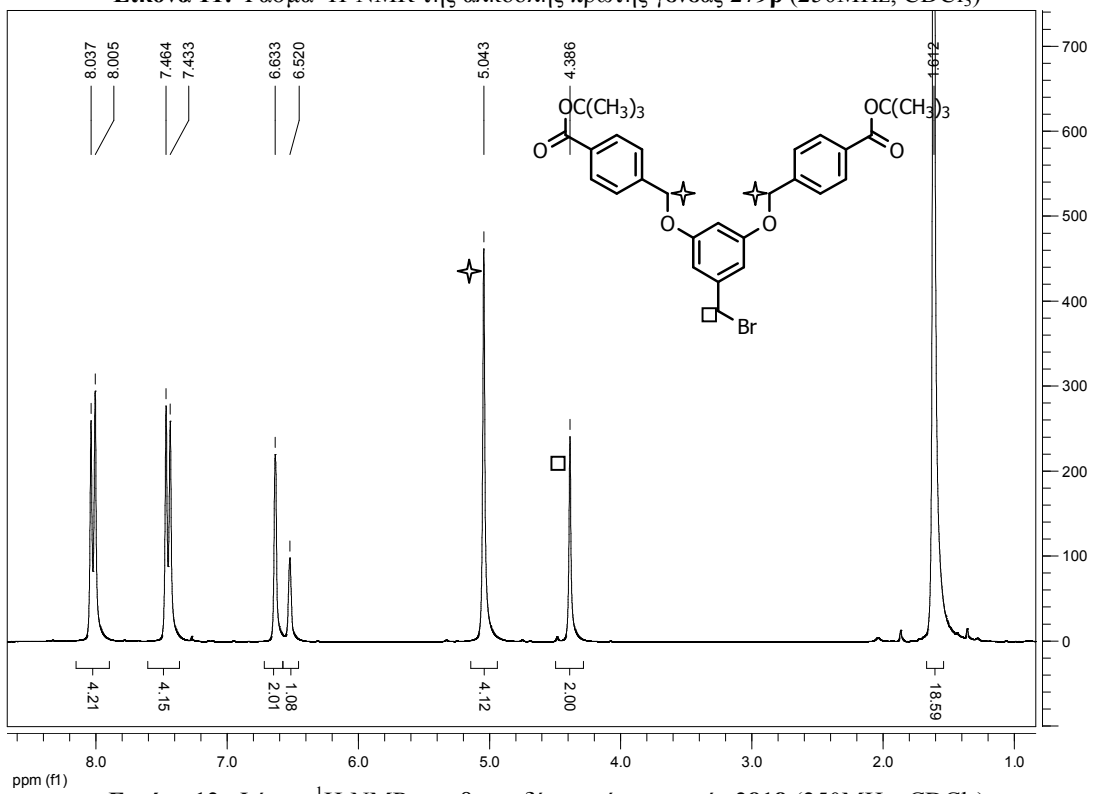
Η απορρόφηση των πρωτονίων της *tert*-βουτυλομάδας είναι μία πολύ χαρακτηριστική απλή κορυφή μεγάλης έντασης σε τιμές υψηλού πεδίου της τάξης των 1.57-1.61 ppm για όλα τα δενδρόνια της μηδενικής, πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενεάς.



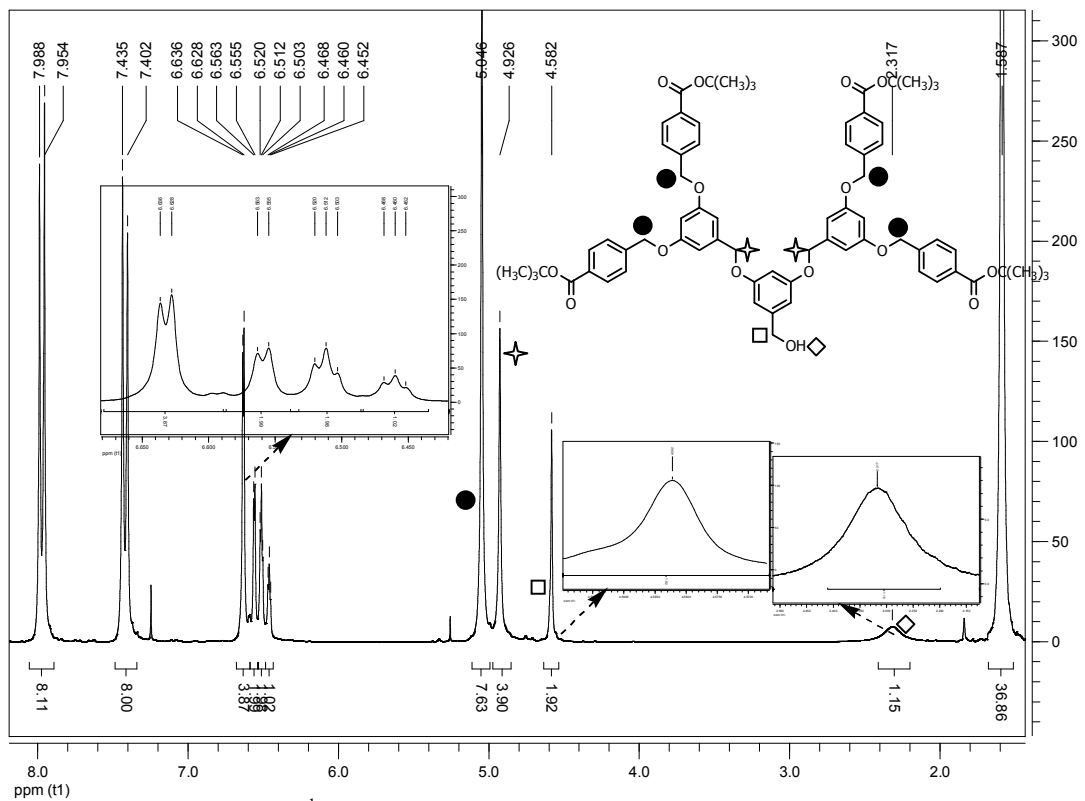
Εικόνα 10: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του βρωμιδίου μηδενικής γενεάς **271β** (250MHz, CDCl_3)



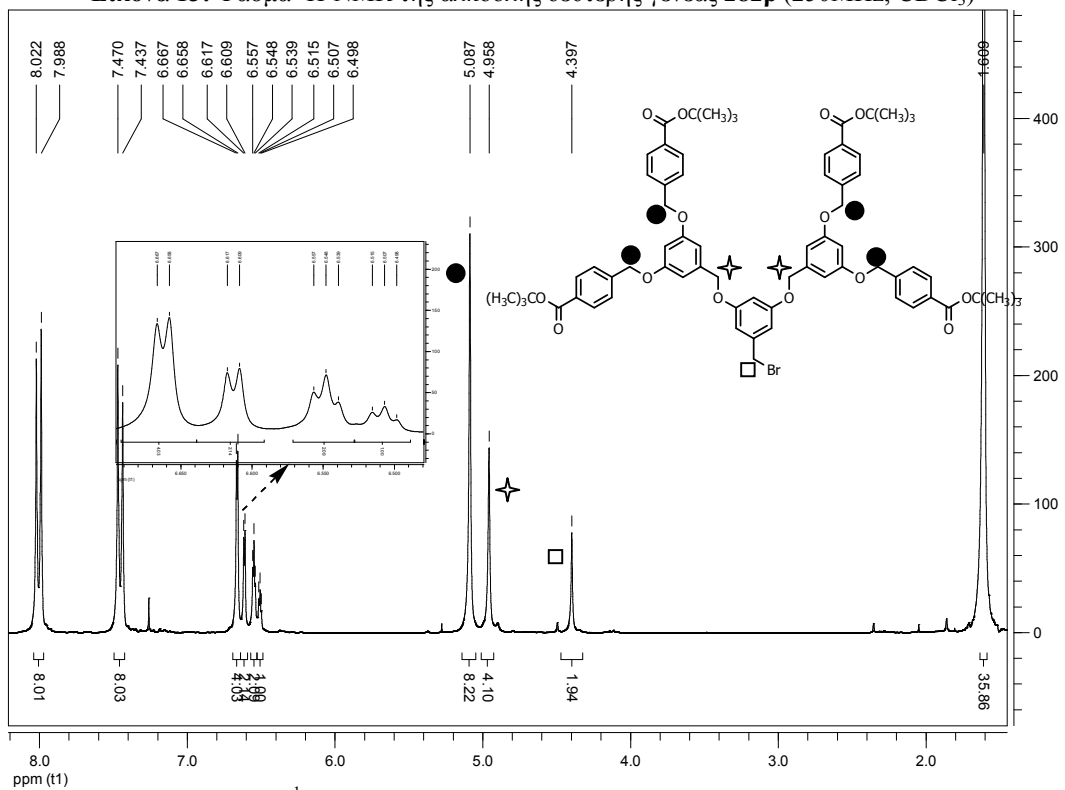
Εικόνα 11: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης πρώτης γενεάς **279β** (250MHz, CDCl_3)



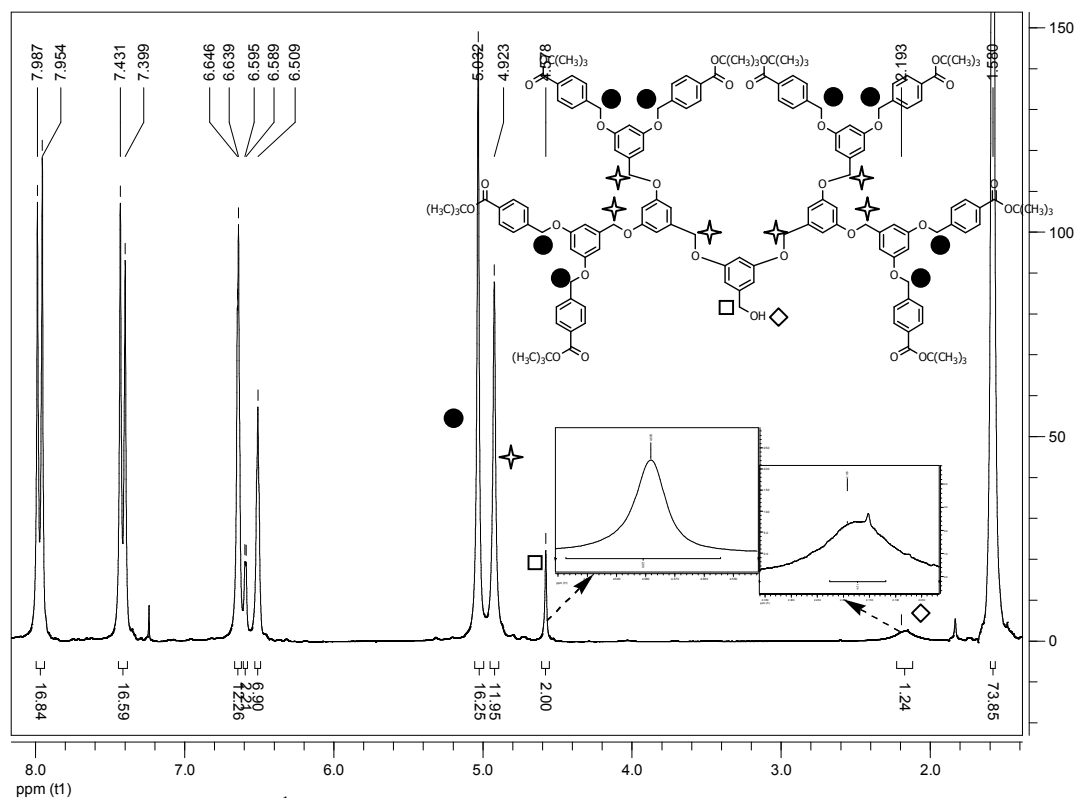
Εικόνα 12: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του βρωμιδίου πρώτης γενεάς **281β** (250MHz, CDCl_3)



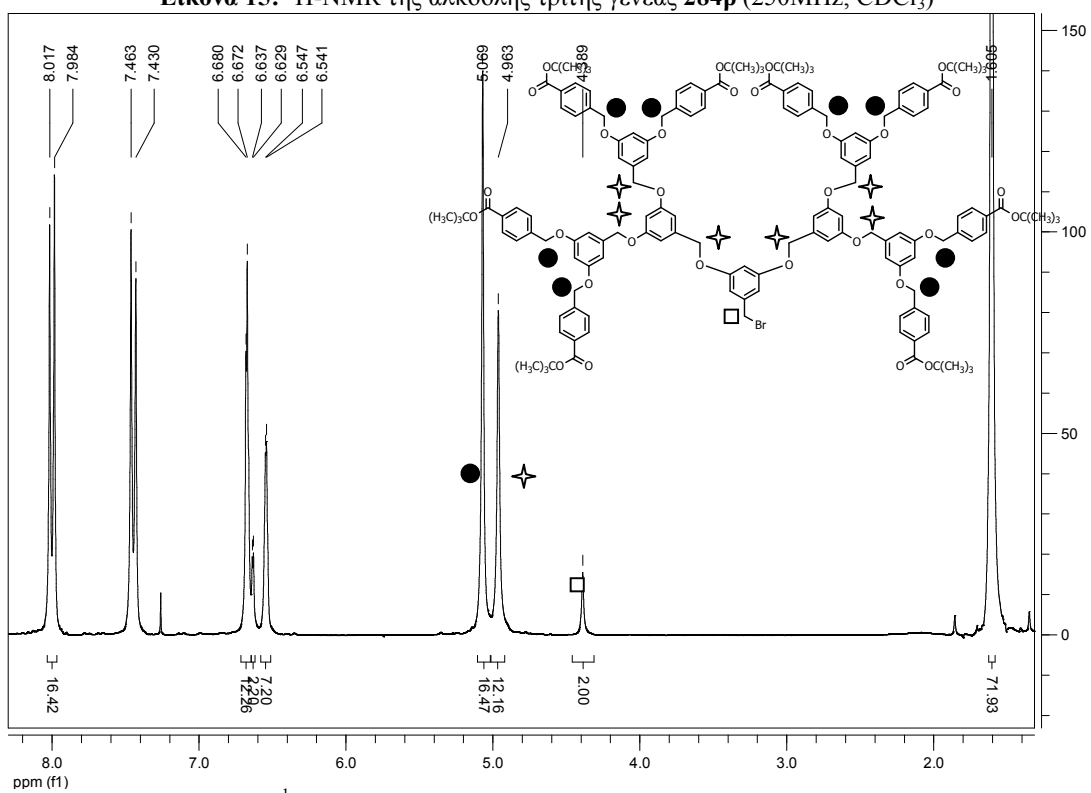
Εικόνα 13: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της αλκοόλης δεύτερης γενεάς **282β** (250MHz, CDCl_3)



Εικόνα 14: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του βρωμιδίου δεύτερης γενεάς **283β** (250MHz, CDCl_3)



Εικόνα 15: ¹H-NMR της αλκοόλης τρίτης γενεάς **284β** (250MHz, CDCl₃)



Εικόνα 16: ¹H-NMR του βρωμιδίου τρίτης γενεάς **285β** (250MHz, CDCl₃)

Εκ πρώτης όψεως τα φάσματα που προηγήθηκαν, πλην της απορρόφησης των πρωτονίων της *tert*-βουτυλομάδας, δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές με τα αντίστοιχα για τα δενδρόνια που φέρουν άτομα βρωμίου στην επιφάνειά τους και αναλύθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο. Μία δεύτερη ματιά όμως καθιστά σαφές το γεγονός ότι η σχάση των βενζυλικών πρωτονίων που συνδέονται με την υδροξυλομάδα, καθώς και η αντίστοιχη των υδροξυλικών πρωτονίων με τα γειτονικά βενζυλικά, απουσιάζει! Η παρατήρηση αυτή έρχεται σε αντίθεση με τα φασματοσκοπικά δεδομένα της προηγούμενης παραγράφου και οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η διαφορετική υποκατάσταση στην επιφάνεια των δενδρονίων είναι αυτή που συνδέεται πιθανόν με την εν λόγω διαφοροποίηση.

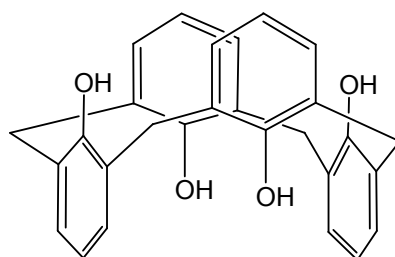
Τα άτομα βρωμίου στην επιφάνεια του δενδρονίου απωθούνται μεταξύ τους, κάτι που αναγκάζει ίσως τους κλάδους να διατάσσονται στο χώρο με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργούν γύρω από το ακραίο υδροξυλικό άκρο ένα στερεοχημικά συνωστισμένο μικροπεριβάλλον. Μία τέτοια κατάσταση θα μπορούσε να δικαιολογεί τις παρατηρούμενες σχάσεις καθώς τα υδροξυλικά άκρα, εγκλωβισμένα κατά κάποιο τρόπο, δεν δύνανται να αλληλεπιδράσουν διαμοριακά. Από την άλλη μεριά, οι πολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καρβονυλίων των *tert*-βουτυλεστέρων είναι, ίσως, τέτοιες που οι επιφάνειες των κλάδων έλκονται μεταξύ τους, τόσο ενδομοριακά όσο και διαμοριακά. Σε μία τέτοια περίπτωση οι υδροξυλομάδες που βρίσκονται στην άλλη άκρη του μορίου είναι πλέον αρκετά περισσότερο ευκίνητες και αλληλεπιδρούν διαμοριακά με τις αντίστοιχες άλλων μορίων, γεγονός που δικαιολογεί την απουσία των σχάσεων.

Οι ακριβείς διαμορφώσεις των δενδρονίων στο διάλυμα δεν είναι γνωστές και μόνο εικασίες μπορούν να γίνουν. Αν όμως η υπόθεση είναι σωστή, τι θα μπορούσε αυτό να σημαίνει για τις συνολικές ιδιότητες τόσο των δενδρονίων όσο και των τελικών ενώσεων, όπου οι δενδριτικοί κλάδοι έχουν συνδεθεί στον μακροκυκλικό δακτύλιο;

Ως γνωστόν, οι διαφορετικού τύπου μοριακές συναθροίσεις, ως απόρροια μοριακών αλληλεπιδράσεων, τυγχάνουν πλήθους εφαρμογών, όπως αυτές έχουν περιγραφεί στην εισαγωγή της διατριβής.

2.3 ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ

Μετά την επιτυχή σύνθεση των απαραίτητων δενδριτικών κλάδων, έγινε η επιλογή και η σύνθεση των καλιξαρενικών πυρήνων που κρίθηκαν αναγκαίοι για τη σύνθεση των τελικών μορίων. Ως κεντρικό δομικό στοιχείο επιλέχθηκε το καλιξ-[4]-αρένιο **286** (Σχήμα 89).



286

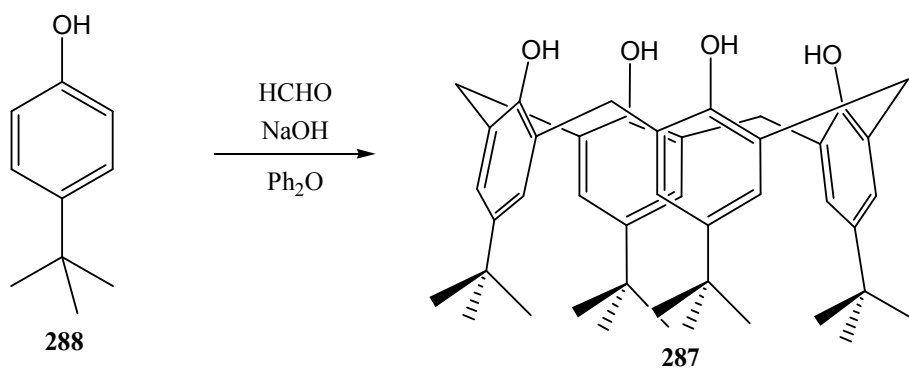
Σχήμα 89: Το καλιξ-[4]-αρένιο

2.3.1 Παρα-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο

2.3.1.1 Σύνθεση

Πριν τη σύνθεση του καλιξ-[4]-αρενίου **286**, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση του παρα-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου **287**, σύμφωνα με τη μέθοδο των D. Gutsche και M. Iqbal.²⁰¹ Έτσι, το κυκλικό τετραμερές **287**, σχηματίζεται με μία αντίδραση συμπύκνωσης παρα-tert-βουτυλο-φαινόλης **288** με φορμαλδεΐδη, καταλυόμενη από βάση, και συγκεκριμένα από υδροξείδιο του νατρίου, σε διαλύτη διφαινυλαιθέρα, και απομονώνεται σε απόδοση 19 % (Σχήμα 90).

²⁰¹ C. D. Gutsche, M. Iqbal, *Org. Syn.*, **1989**, 68, 243



Σχήμα 90: Σύνθεση του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου

2.3.1.2 Ο ρόλος της βάσης

Για την συγκεκριμένη αντίδραση έχουν γίνει πολλές μελέτες, αφ' ενός για τη βελτίωση των αποδόσεων του προϊόντος, και, αφ' ετέρου, για τον έλεγχο του μηχανισμού σχηματισμού του τελικού προϊόντος. Οι παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αντίδρασης είναι κατά κανόνα το είδος και η καταλυτική ποσότητα της βάσης, καθώς επίσης και η θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της αντίδρασης.

Όσον αφορά στο είδος και στην ποσότητα της βάσης, τα πειράματα του D. Gutsche και των συνεργατών του, απέδειξαν ότι καταλληλότερη βάση για την αντίδραση σχηματισμού του κυκλικού τετραμερούς είναι το υδροξείδιο του νατρίου σε αναλογία 0.037:1 ισοδυνάμων, ως προς τη φαινόλη. Τα αποτελέσματα αναφορικά με το είδος της βάσης και την αναλογία της σε σχέση με τις αποδόσεις του κυκλικού τετραμερούς μακροδακτυλίου συνοψίζονται στους επόμενους πίνακες.

Πίνακας 2: Σύγκριση διαφορετικών βάσεων

Βάση	Ισοδύναμα βάσης	Χρόνος βρασμού (h)	Απόδοση κυκλικού τετραμερούς
LiOH	0.03	12	37
	0.04	8	41
	0.05	7	34
	0.10	2.5	30
	0.15	1.5	30
NaOH	0.03	1.5	48
	0.035	1.5	54
	0.04	1.5	54
	0.05	1.5	54
KOH	0.02	1.5	24
	0.03	2	27
	0.04	3	33
	0.05	5	48
RbOH	0.03	2	29
	0.04	2	36
	0.05	2	34
CsOH	0.03	1.5	11
	0.04	3	15
	0.05	5	22

Πίνακας 3: Επίδραση της συγκέντρωσης του NaOH στο σχηματισμό του προϊόντος

Ισοδύναμα NaOH	Απόδοση (%)	Σύσταση προϊόντος
0.00	0	αρχική ένωση
0.0031	25	κυκλ. τετραμερές
0.0062	47.5	κυκλ. τετραμερές
0.012	54	κυκλ. τετραμερές
0.025	58	κυκλ. τετραμερές
0.030	48	κυκλ. τετραμερές
0.035	58	κυκλ. τετραμερές
0.037	60	κυκλ. τετραμερές
0.040	54	κυκλ. τετραμερές
0.050	34	κυκλ. τετραμερές
0.10	33	κυκλ. τετραμερές
0.15	30	κυκλ. τετραμερές (18%) κυκλ. εξαμερές (12%)
0.30	60	κυκλ. εξαμερές
0.50	67	κυκλ. εξαμερές
0.70	45	κυκλ. εξαμερές

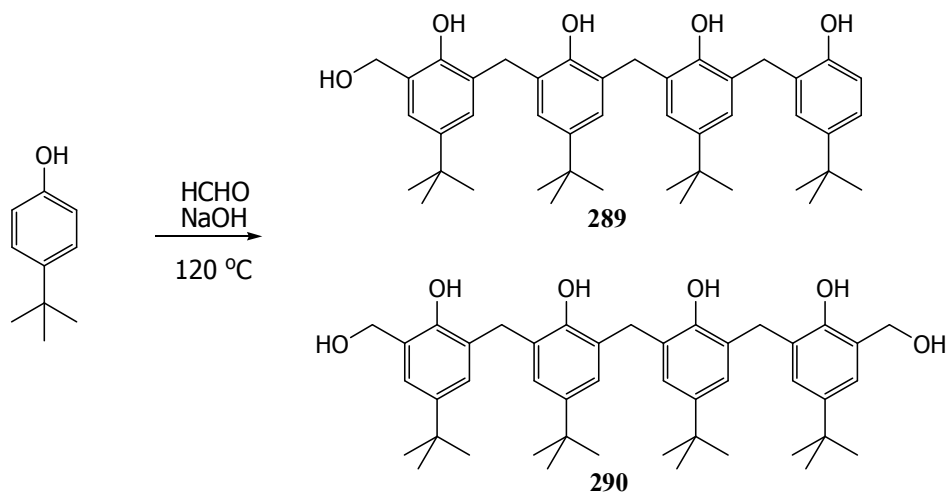
2.3.1.3 Μηχανισμός σύνθεσης

2.3.1.3.1 Πρώτο στάδιο-δημιουργία γραμμικών τετραμερών

Η εργασία των F. Vocanson και L. Lamartine,²⁰² αναφέρεται στο μηχανισμό σχηματισμού του τελικού προϊόντος, όπου φαίνεται ότι το επιθυμητό *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο ανταγωνίζεται με το *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[8]-αρένιο.

²⁰² F. Vocanson, L. Lamartine, *Supramol. Chem.*, **1994**, *17*, 19

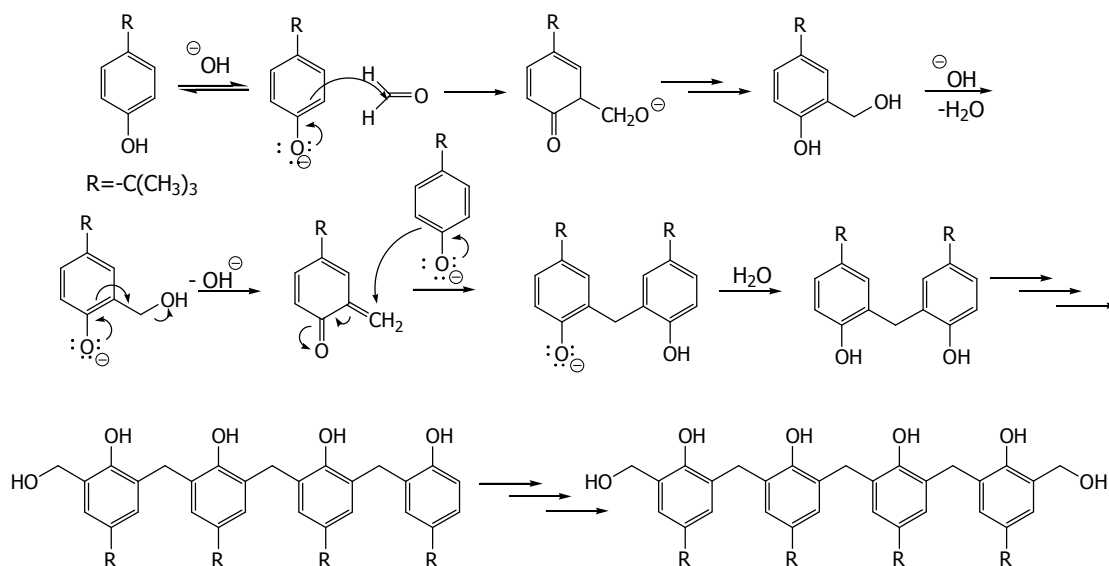
Στο πρώτο στάδιο της αντίδρασης μεταξύ φορμαλδεΐδης και *para*-*tert*-βουτυλο-φαινόλης κύρια προϊόντα είναι τα μονο- και διυδροξυμεθυλιωμένα γραμμικά τετραμερή **289** και **290** της υποκατεστημένης φαινόλης (Σχήμα 91). Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν παρατηρούνται ολιγομερή με περισσότερους από τέσσερις βενζολικούς δακτυλίους.



Σχήμα 91: Σχηματισμός μονο- και διυδροξυμεθυλιωμένων τετραμερών

Αν και ο μηχανισμός σχηματισμού των γραμμικών ολιγομερών δεν έχει με βεβαιότητα αποδειχθεί, τα στάδια της αντίδρασης της *para*-*tert*-βουτυλο-φαινόλης με την φορμαλδεΐδη, παρουσία υδροξειδίου του νατρίου, λαμβάνουν χώρα όπως περιγράφεται σχηματικά στο Σχήμα 92.

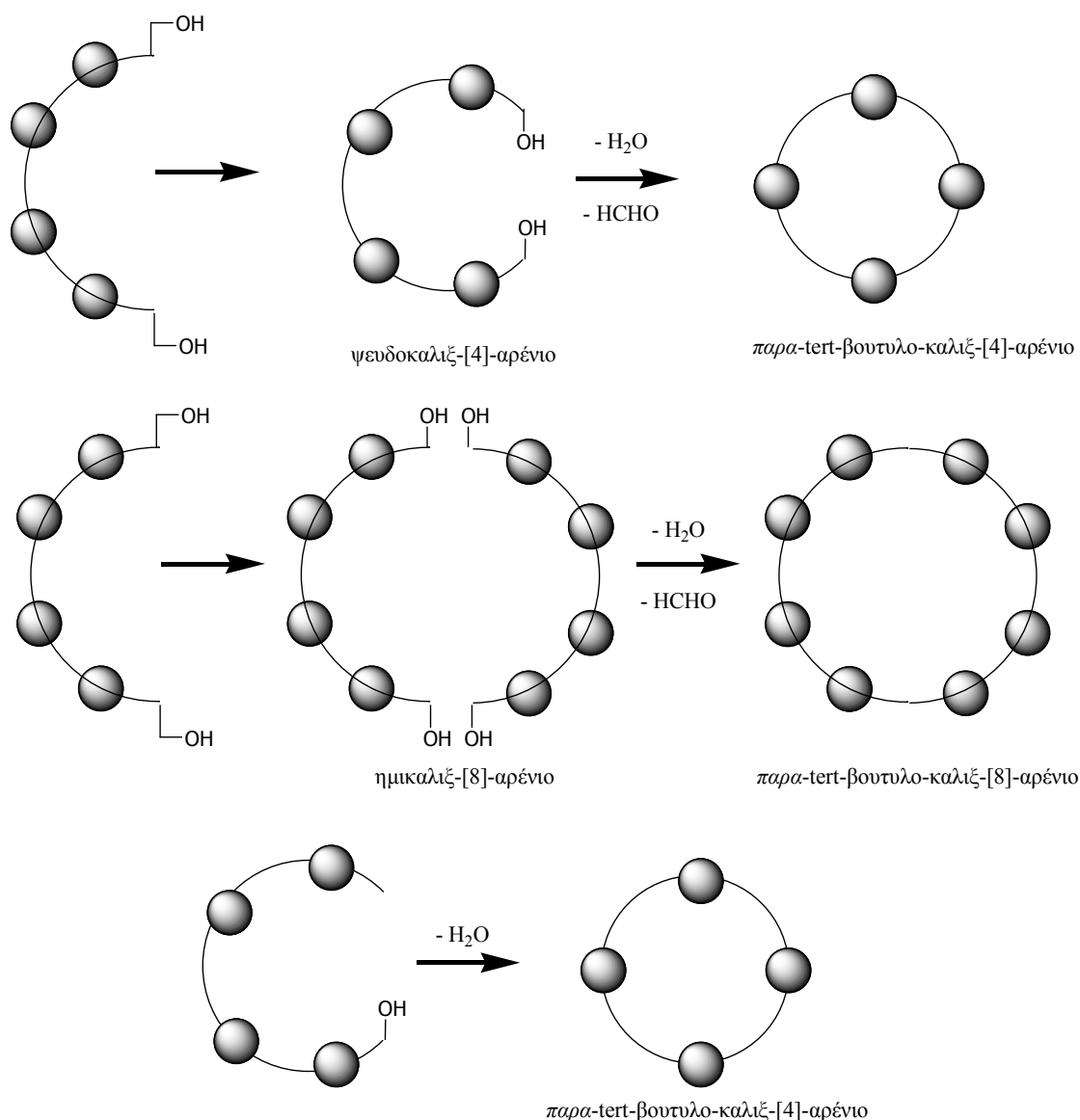
Αρχικά, η αντίδραση της φορμαλδεΐδης με το παράγωγο της φαινόλης, μέσω μιας αντίδρασης καταλυόμενης με βάση, οδηγεί στο σχηματισμό της 2-υδροξυμεθυλο-φαινόλης. Ακολούθως, η συμπύκνωση της αρχικής φαινόλης με την ενδιάμεσα σχηματισθείσα 2-υδροξυμεθυλο-φαινόλη, σε αλκαλικές συνθήκες, οδηγεί με τη σειρά του, στα γραμμικά διμερή, τριμερή, τετραμερή κ.ά. μέσω των κινονικών παραγώγων της φαινόλης, τα οποία αντιδρούν με την αρχική φαινόλη μέσω μιας προσθήκης τύπου Michael.



Σχήμα 92: Μηχανισμός σχηματισμού γραμμικών τετραμερών

2.3.1.3.2 Δεύτερο στάδιο-σχηματισμός καλιξαρενίου

Μετά τον σχηματισμό των γραμμικών τετραμερών λαμβάνει χώρα κυκλοποίηση στο επιθυμητό μακροκυκλικό καλιξαρένιο. Διάφορες κινητικές μελέτες απέδειξαν ότι το κυκλικό τετραμερές είναι το θερμοδυναμικά ευνοούμενο προϊόν, ενώ το κυκλικό οκταμερές είναι το κινητικά ευνοούμενο προϊόν της αντίδρασης. Στην πράξη, τα γραμμικά τετραμερή μπορούν να αποδώσουν το κυκλικό τετραμερές μέσω του «ψευδοκαλιξ-[4]-αρενίου» (Σχήμα 93), ή να αποδώσουν το κυκλικό οκταμερές, εφ' όσον συνδυασθούν ανά δύο, μέσω μιας ημικαλιξαρενικής πορείας σύζευξης. Και στις δύο περιπτώσεις λαμβάνει χώρα ταυτόχρονη απομάκρυνση νερού και φορμαλδεΐδης. Εξ άλλου θα μπορούσε να γίνει κυκλοποίηση και σχηματισμός του κυκλικού τετραμερούς ενδομοριακά, ανάλογα με την προηγούμενη σύζευξη μεταξύ των δύο φαινολικών παραγώγων, με ηλεκτρονιόφιλη προσβολή του τελευταίου φαινολικού δακτυλίου στον βενζυλικό άνθρακα του πρώτου φαινολικού δακτυλίου, στις βασικές συνθήκες της αντίδρασης.

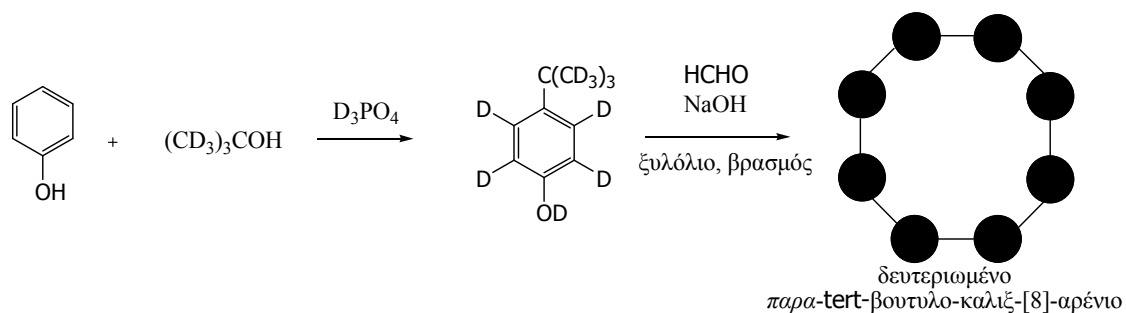


Σχήμα 93: Σχηματική αναπαράσταση δημιουργίας καλιξαρενίων από τα γραμμικά τετραμερή

Το σχηματισμό του κυκλικού οκταμερούς διαδέχεται η διάσπαση του δακτυλίου στο σημείο ζέσεως του διφαινυλαιθέρα (~ 250 °C) και επανασύζευξη, έτσι ώστε να προκύψει το κυκλικό τετραμερές. Ο σχηματισμός αυτός γίνεται είτε μέσω «μοριακής μίτωσης», είτε μέσω «διάσπασης και επανασύζευξης» των οκταμερών. Οι D. Gutsche και D. E. Johnson Jr.²⁰³ διερεύνησαν την αντίδραση του οκταμερούς με το δευτεριωμένο ανάλογό του παρουσία

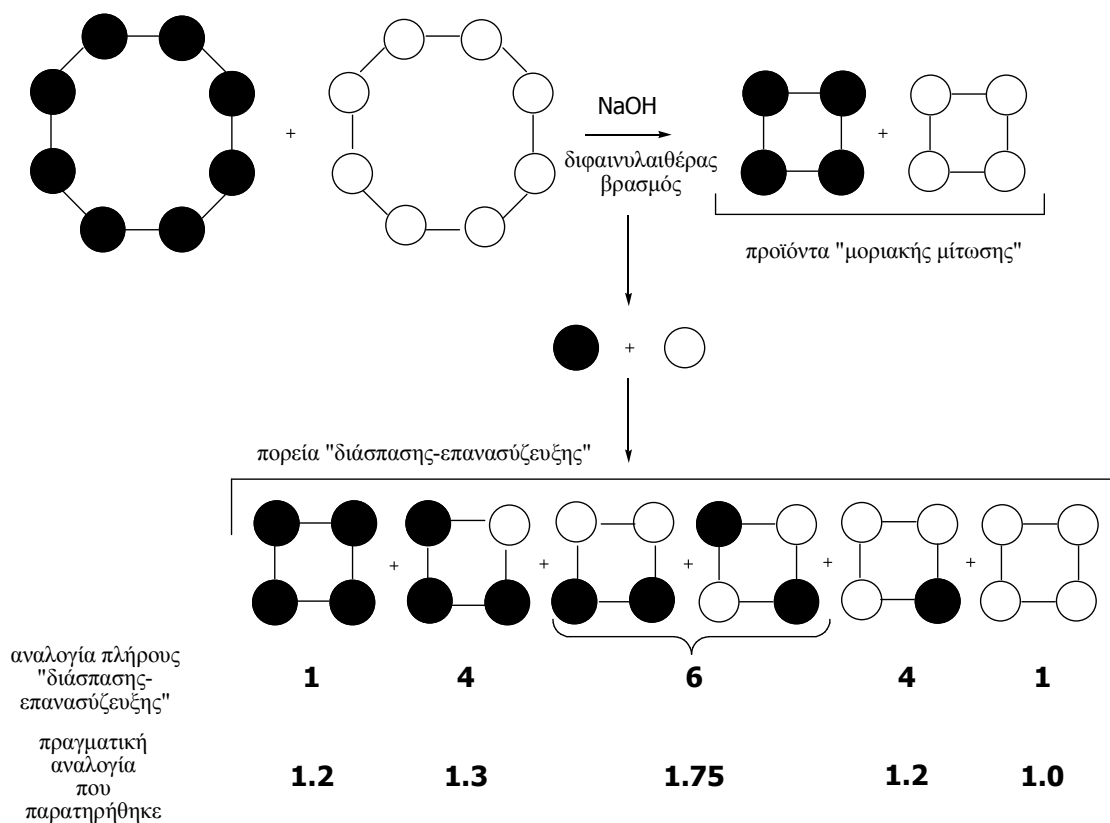
²⁰³ C. D. Gutsche, D. E. Johnson Jr., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3734

υδροξειδίου του νατρίου σε διφαινυλαιθέρα. Για το σκοπό αυτό αρχικά παρασκευάστηκε το δευτεριωμένο ανάλογο, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 94.



Σχήμα 94: Σχηματισμός του δευτεριωμένου *para-tert-βουτυλο-καλιξ-[8]-αρενίου*

Η αντίδραση των δύο οκταμερών (δευτεριωμένου και μη δευτεριωμένου) απέδωσε το κυκλικό τετραμερές σε ποσοστό 85 % ως μίγμα μονο-, δι-, τρι-, και τετρα-δευτεριωμένων ισομερών, καθώς και απόλυτα μη δευτεριωμένου ισομερούς. Αν λάμβανε χώρα αποκλειστικά η «μοριακή μίτωση» τότε τα προϊόντα θα ήταν αποκλειστικά μη δευτεριωμένα ή πλήρως δευτεριωμένα τετραμερή. Εξ' άλλου, αν λάμβανε χώρα αποκλειστικά «διάσπαση και επανασύζευξη» θα σχηματίζονταν έξι πιθανά προϊόντα με τη συγκεκριμένη αναλογία 1: 4: 6: 4: 1. Οι παρατηρούμενες αποδόσεις (Σχήμα 95) δεν αποδεικνύουν ούτε τη μία ούτε την άλλη υπόθεση, και η πραγματικότητα είναι μάλλον ο συνδυασμός των δύο υποθέσεων.

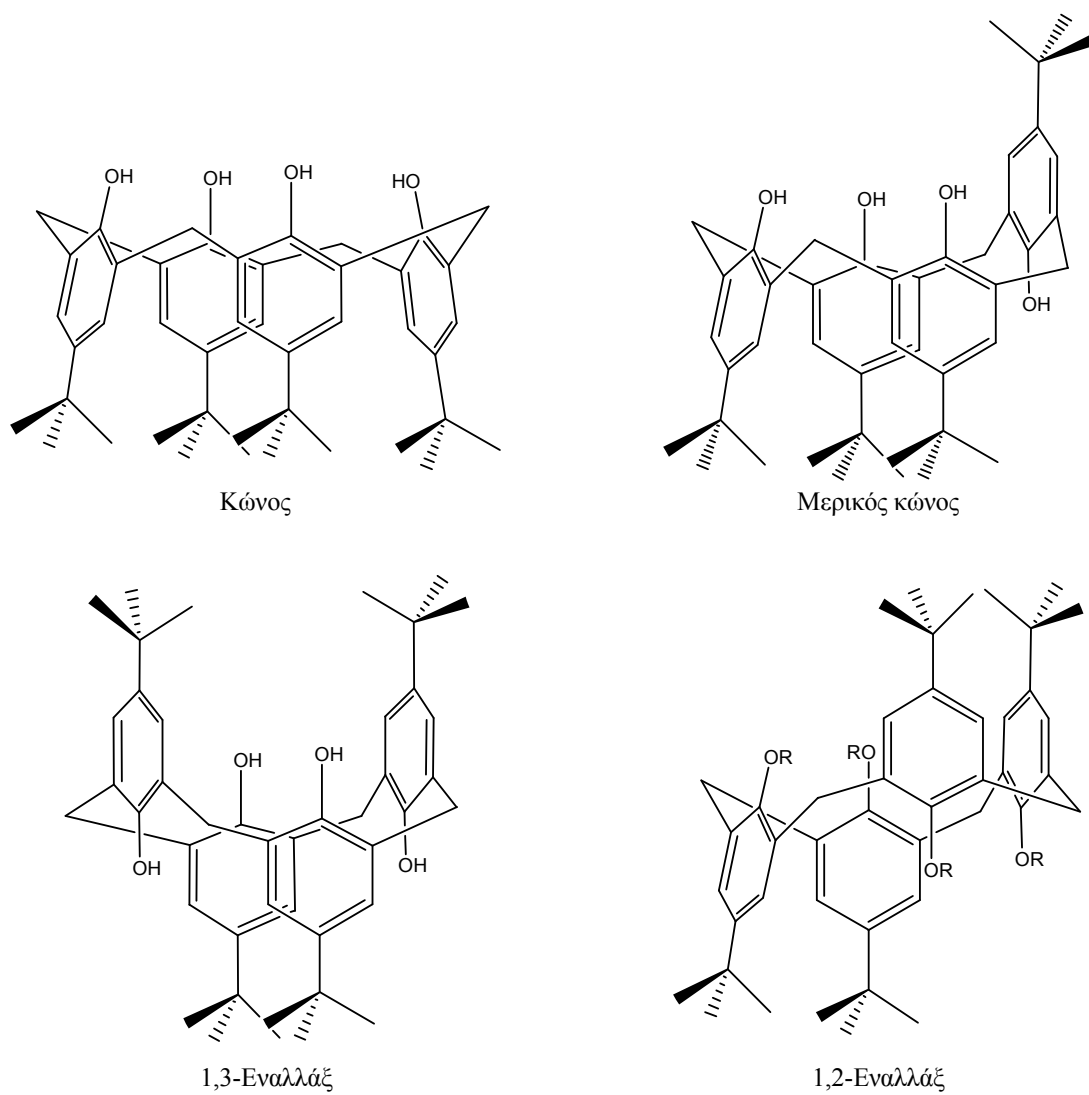


Σχήμα 95: Σχηματική αναπαράσταση διαφορετικών μηχανισμών για το σχηματισμό του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου

2.3.1.4 Φασματοσκοπικά δεδομένα του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου

2.3.1.4.1 Διαμορφώσεις

Οι τετραμερείς καλιξαρενικοί πυρήνες, εμφανίζονται, εν γένει, με τέσσερις διαμορφώσεις, ανάλογα με τους εκάστοτε υποκαταστάτες. Αυτές οι διαμορφώσεις, για την περίπτωση του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου, παρουσιάζονται στο επόμενο σχήμα (Σχήμα 96).



Σχήμα 96: Οι διαμορφώσεις του *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου

Συνέπεια των διαμορφώσεων αυτών είναι μία χαρακτηριστική ιδιαιτερότητα σχετικά με τα βενζυλικά πρωτόνια των μεθυλενικών γεφυρών μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων στη φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$.

2.3.1.4.2 Φασματοσκοπικά δεδομένα

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, όταν τα φαινορικά υδροξύλια του καλιξαρενίου δεν είναι υποκατεστημένα, το μόριο προτιμά τη διαμόρφωση “κώνου” λόγω του σχηματισμού ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου μεταξύ των υδροξυλίων.^{204,205,206,207,208,209}

Σ’ αυτήν τη διαμόρφωση, τα μεθυλενικά πρωτόνια μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου, ενώ είναι χημικά ισοδύναμα, δεν είναι πάντα μαγνητικά ισοδύναμα.

Σε διαλύτη CDCl_3 και θερμοκρασία δωματίου τα πρωτόνια αυτά απορροφούν και σχάζονται σε δύο διπλές κορυφές στην περιοχή 3.5-4.5 ppm με χαρακτηριστική σταθερά σύζευξης $J=13$ Hz (Εικόνα 17).

Όπως αποδεικνύεται από την εργασία των C. D. Gutsche και L. J. Bauer²¹⁰, η απορρόφηση των πρωτονίων αυτών εξαρτάται από δύο παράγοντες, την πολικότητα του διαλύτη και τη θερμοκρασία λήψεως του φάσματος. Έτσι, αναφέρεται ότι, παρουσία σχετικά πολικών διαλυτών, όπως η πυριδίνη, η απορρόφηση των συγκεκριμένων πρωτονίων είναι μία απλή κορυφή σε οποιαδήποτε θερμοκρασία υψηλότερη από τη θερμοκρασία δωματίου, ενώ σε θερμοκρασία χαμηλότερη της θερμοκρασίας δωματίου, εμφανίζονται δύο διπλές κορυφές. Παρουσία μη πολικού διαλύτη η απορρόφηση των πρωτονίων αυτών είναι δύο διπλές κορυφές, ακόμη και σε θερμοκρασία λίγο μεγαλύτερη από τη θερμοκρασία δωματίου (~ 25 °C), ενώ μετατρέπονται σε μία απλή κορυφή σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 50 °C. Σε γλωφοφόρμιο, τα πρωτόνια εμφανίζονται ως απλή κορυφή στα 3.88 ppm στους 51 °C (Εικόνα 18).

²⁰⁴ C. D. Gutsche, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 161

²⁰⁵ C. D. Gutsche, *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, **1984**, 123, 1

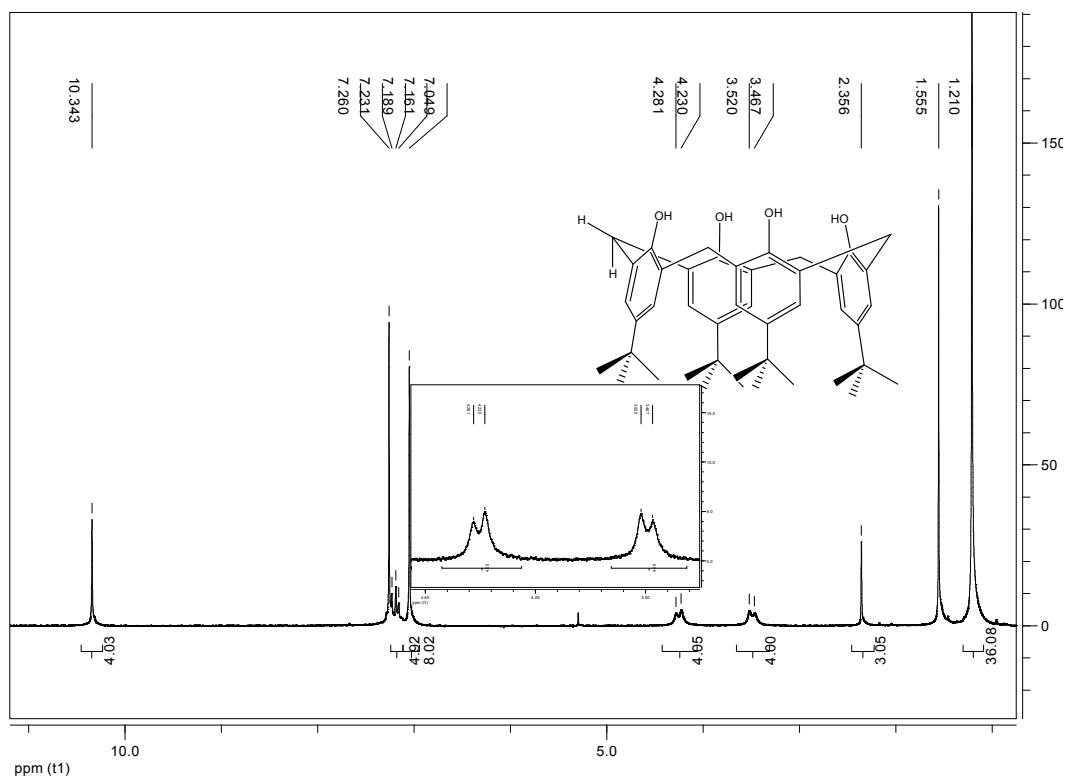
²⁰⁶ G. D. Andreeti, R. Ungaro, A. Pochini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1005

²⁰⁷ G. D. Andreeti, A. Pochini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1773

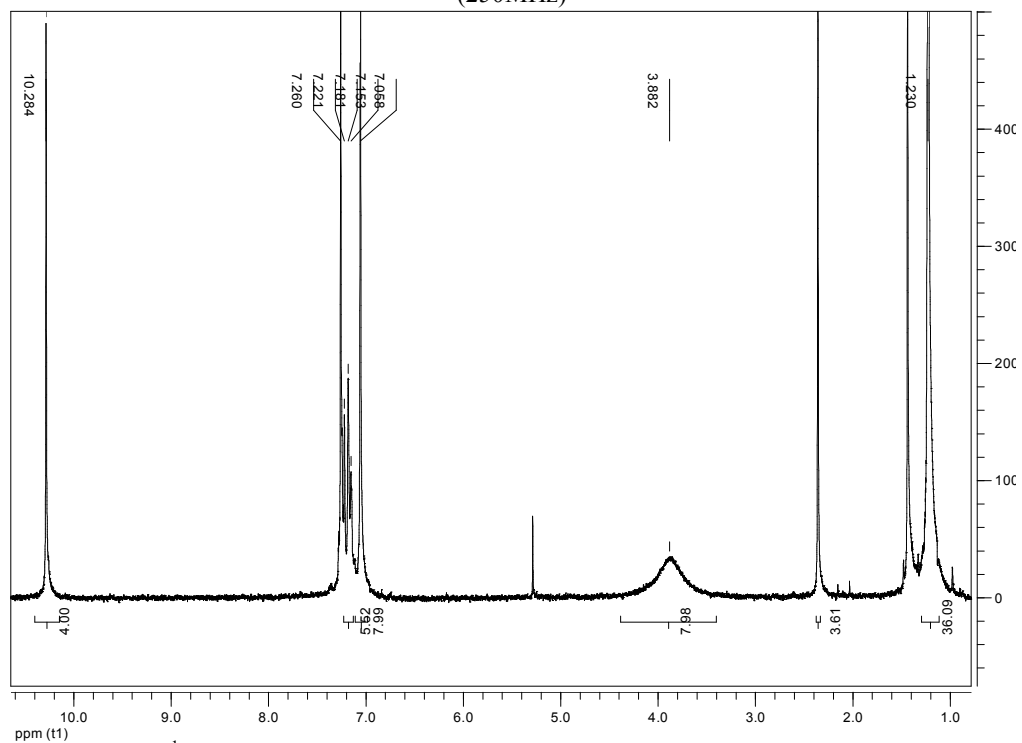
²⁰⁸ R. Ungaro, A. Pochini, G. D. Andreeti, V. Sangerman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1979

²⁰⁹ R. Ungaro, A. Pochini, G. D. Andreeti, P. Domiano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1773

²¹⁰ C. D. Gutsche, L. J. Bauer, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 48, 4763



Εικόνα 17: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του *para-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου* σε CDCl_3 και θερμοκρασία δωματίου (250MHz)



Εικόνα 18: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του *para-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου* σε CDCl_3 και θερμοκρασία 51 °C (250MHz)

Για ποιο λόγο παρατηρείται όμως αυτό το φαινόμενο; Η εξήγηση συνδέεται άμεσα με την παρουσία των τεσσάρων υδροξυλίων στον μακροκυκλικό δακτύλιο. Έτσι, θα μπορούσε να ισχυριστεί κανείς ότι, παρουσία μη πολικού διαλύτη οι ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υδροξυλίων είναι ισχυρότερες, καθιστώντας το μόριο λιγότερο ευκίνητο, υποχρεώνοντάς το να προσανατολίζεται με τέτοιο τρόπο, ώστε τα βενζυλικά πρωτόνια σε κάθε μία από τις μεθυλενικές γέφυρες να αντιλαμβάνονται διαφορετικό μαγνητικό πεδίο, παρά το γεγονός ότι συνδέονται στο ίδιο άτομο άνθρακα.

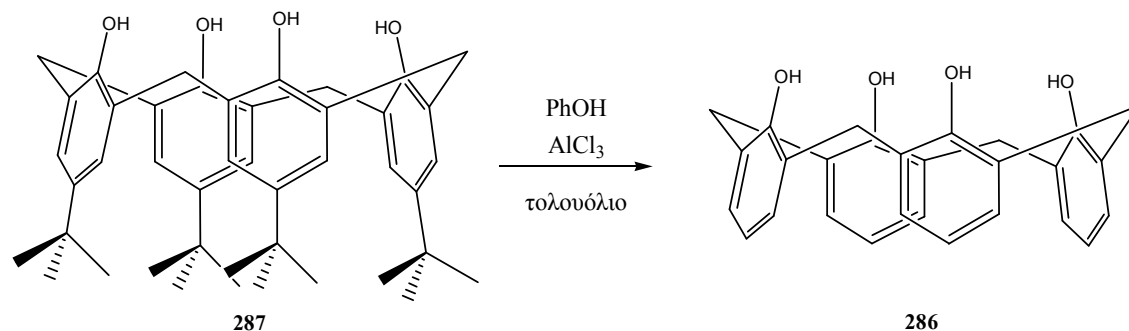
Η δομή του μορίου είναι τέτοια ώστε, ένα από τα υδρογόνα να βρίσκεται στην περιοχή προστασίας (+) που δημιουργείται από τη μαγνητική ανισοτροπία των π -ηλεκτρονίων των αρωματικών δακτυλίων, οπότε προστατεύεται και το σήμα από την απορρόφησή του πηγαίνει σε υψηλότερο πεδίο από το αναμενόμενο. Το άλλο βρίσκεται στην περιοχή αποπροστασίας (-) που δημιουργείται από τη μαγνητική ανισοτροπία των π -ηλεκτρονίων των αρωματικών δακτυλίων, οπότε αποπροστατεύεται και το σήμα του λαμβάνεται σε υψηλότερη χημική μετατόπιση από την αναμενόμενη. Διαφοροποιούνται κατά συνέπεια λόγω του χημικού τους περιβάλλοντος στο χώρο και είναι λογικό να λαμβάνονται οι διπλές σχάσεις από τη στιγμή που το ένα υδρογόνο «βλέπει» το άλλο και δεν είναι χημικά ισοδύναμα, γεγονός το οποίο επαληθεύεται και από τα σχετικά ολοκληρώματα των απορροφήσεων.

Αυτή η διαφοροποίηση εξαλείφεται με την αύξηση της θερμοκρασίας, καθώς το μόριο αυξάνει τη μέση κινητική του ενέργεια προκαλώντας εξασθένηση των ενδομοριακών αλληλεπιδράσεων. Έτσι λόγω της εναλλαγής των αξονικών πρωτονίων σε ισημερινά και αντιστρόφως, τα μεθυλενικά υδρογόνα εμφανίζονται πλέον μαγνητικά ισοδύναμα. Η θερμοκρασία στην οποία δεν διαφοροποιούνται πλέον τα δύο πρωτόνια, είναι φυσικά μικρότερη με τη χρήση πολικότερου διαλύτη, καθώς έτσι κι αλλιώς οι ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υδροξυλίων είναι ασθενέστερες και δεν περιορίζουν κινητικά το μόριο σε θερμοκρασία δωματίου. Μάλιστα, με χρήση της βασικής πυριδίνης ως διαλύτη, το φαινόμενο της μαγνητικής διαφοροποίησης των πρωτονίων λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία μικρότερη των $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.3.2 Καλιξ-[4]-αρένιο

2.3.2.1 Σύνθεση

Μετά τη σύνθεση του *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου, γίνεται απομάκρυνση των τεσσάρων *tert*-βουτυλομάδων, έτσι ώστε να σχηματισθεί το καλιξ-[4]-αρένιο. Αυτή η αντίδραση έγινε παρουσία φαινόλης και τριχλωριούχου αργιλίου σε τολουόλιο και θερμοκρασία δωματίου. Από την εν λόγω απαλκυλίωση του *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου **287** προέκυψε το επιθυμητό καλιξ-[4]-αρένιο **286** σε απόδοση 68 % (Σχήμα 97).



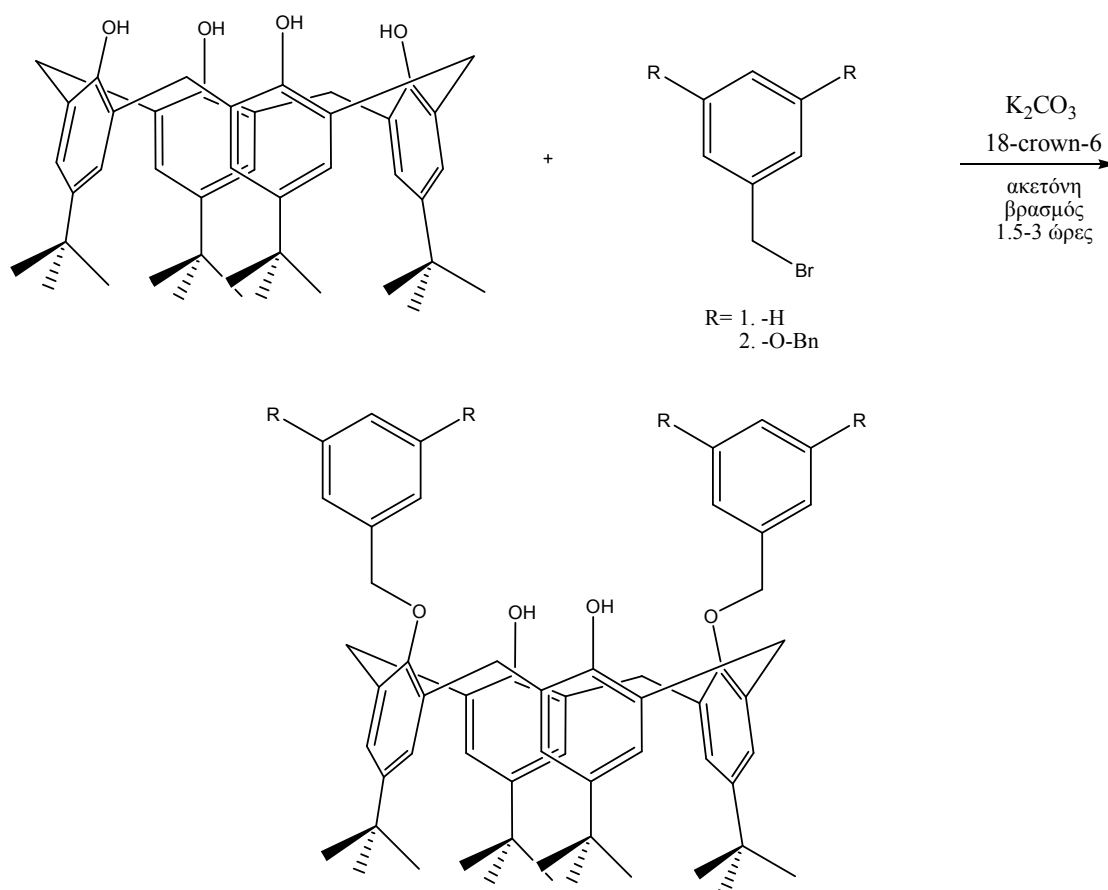
Σχήμα 97: Σύνθεση του καλιξ-[4]-αρενίου

Η απομάκρυνση των *tert*-βουτυλομάδων, όπως είναι φυσικό, καθιστά το παραγόμενο καλιξ-[4]-αρένιο **286** περισσότερο ευκίνητο, σε σχέση πάντοτε με την πρόδρομη ένωση, *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο **287**. Η διαμορφωτική ευκινησία είναι επιθυμητή καθώς σε αυτό το μόριο πρόκειται να προσαρτηθούν στη συνέχεια σχετικά ογκώδη δενδρόνια διαφορετικών γενεών. Προηγούμενη εμπειρία της ερευνητικής μας ομάδας²¹¹ έδειξε ότι η προσάρτηση δενδριτικών κλάδων σε καλιξαρενικό πυρήνα που διαθέτει *tert*-βουτυλομάδες αποδίδει, υπό ορισμένες συνθήκες, υποκατάσταση μόνο σε δύο από τις τέσσερις πιθανές θέσεις. Η εν λόγω προσάρτηση, καθώς και οι συνθήκες της αντίδρασης παρουσιάζονται στο Σχήμα 98.

Το φαινόμενο της μη πλήρους υποκατάστασης του καλιξαρενίου είχε αποδοθεί στη μικρή ευκινησία του μορίου και στην εκδηλούμενη στερική παρεμπόδιση μετά την εισαγωγή

²¹¹ Αλιβερτης Δημήτριος, Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Ιωάννινα, **2005**, 106-108

του δεύτερου υποκαταστάτη στον μακροκυκλικό δακτύλιο. Ως εκ τούτου, σκοπός της αποαλκυλίωσης του καλιζαρενικού πυρήνα, ήταν να μειωθούν, κατά το δυνατόν, τυχόν προβλήματα στερεοχημικής παρεμπόδισης.

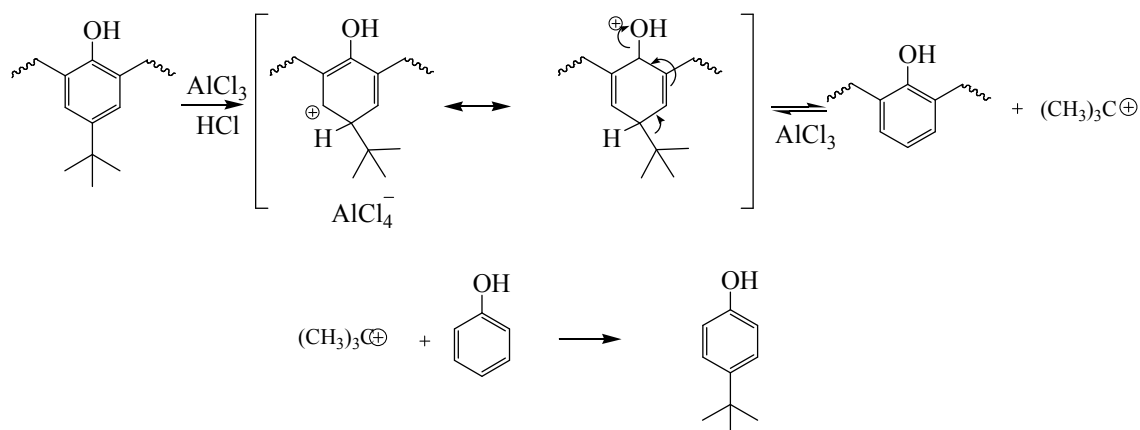


Σχήμα 98: Προσάρτηση μη υποκατεστημένων δενδρονίων στο *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο

2.3.2.2 Μηχανισμός αποαλκυλίωσης

Η αποαλκυλίωση του *para*-*tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιου επιτυγχάνεται μέσω μιας *ipso*- ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, καθώς κάθε αρωματικός δακτύλιος του κυκλικού τετραμερούς πρωτονιώνεται στις συνθήκες της αντίδρασης, γεγονός που προκαλεί την αποβολή του σταθερού καρβοκατιόντος. Η φαινόλη που υπάρχει στο διάλυμα δεσμεύει (ως scavenger) το σχηματιζόμενο καρβοκατιόν αποδίδοντας *para*-*tert*-βουτυλο-φαινόλη. Ο

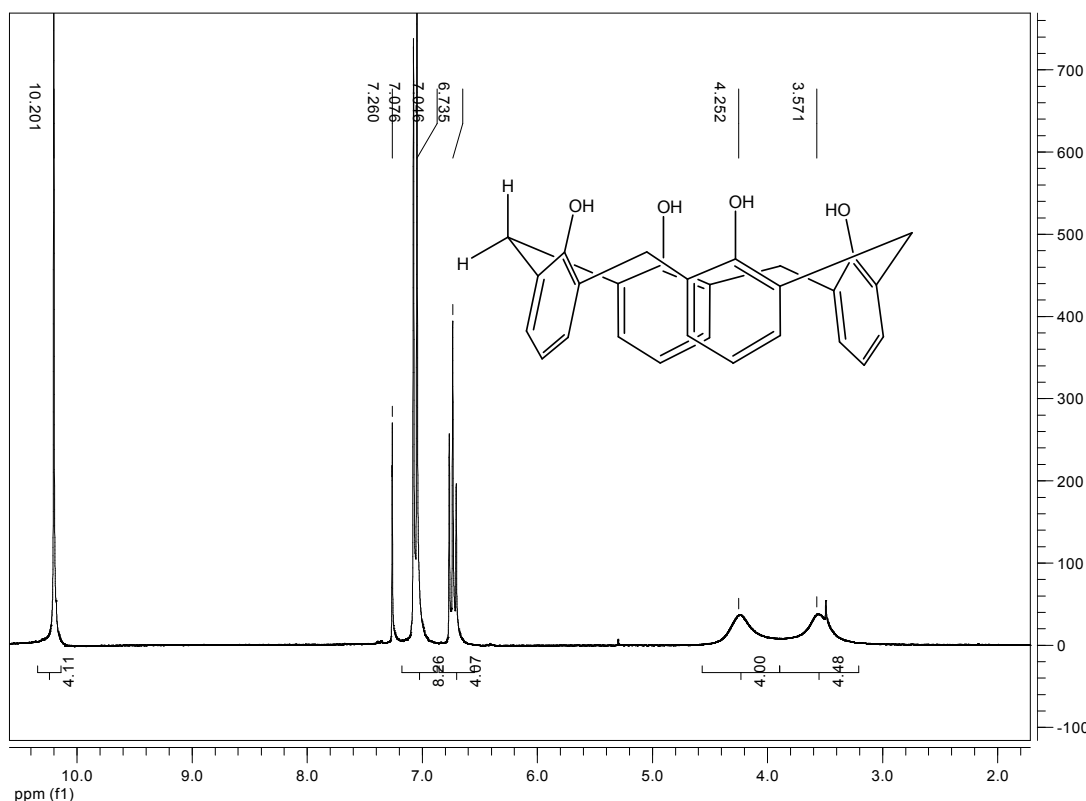
μηχανισμός της αποαλκυλίωσης του παρα-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου, παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου και φαινόλης, παρουσιάζεται στο Σχήμα 99.



Σχήμα 99: Μηχανισμός αποαλκυλίωσης

2.3.2.3 Φασματοσκοπικά δεδομένα

Μία σημαντική διαφοροποίηση που παρατηρείται στο φάσμα ¹H-NMR του καλιξ-[4]-αρενίου, σε σχέση με το παρα-tert-βουτυλο-υποκατεστημένο ανάλογό του, είναι το είδος της απορρόφησης των πρωτονίων που βρίσκονται στις μεθυλενικές γέφυρες των αρωματικών δακτυλίων και που για το μητρικό καλιξαρένιο έγινε ήδη εκτενής αναφορά. Αυτά τα πρωτόνια εμφανίζονται στο φάσμα ¹H-NMR ως δύο ευρείες κορυφές στα 3.5-4.3 ppm σε διαλύτη χλωροφόρμιο και θερμοκρασία δωματίου (Εικόνα 19).



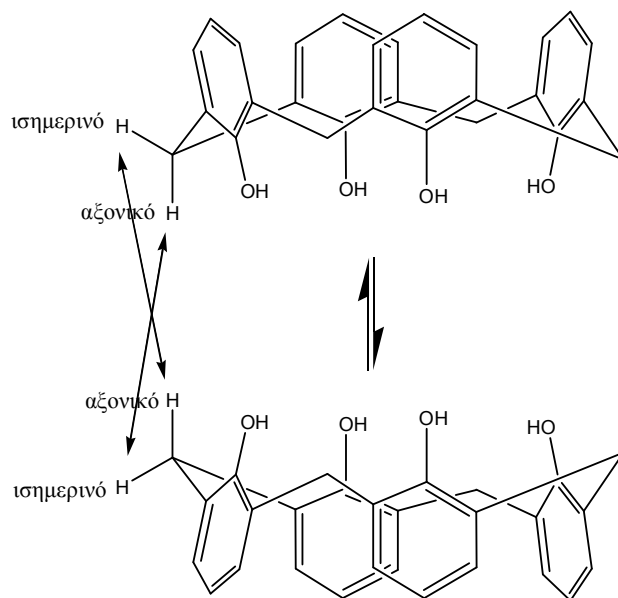
Εικόνα 19: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξ-[4]-αρενίου σε CDCl_3 και θερμοκρασία δωματίου

Θα περίμενε ίσως κανείς, σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν για τα αντίστοιχα πρωτόνια του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου να εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές. Η εξήγηση είναι πως στη συγκεκριμένη θερμοκρασία και στο συγκεκριμένο διαλύτη οι αρωματικοί δακτύλιοι της ένωσης περιστρέφονται ταχύτερα μέσω του δακτυλίου, κάτι που οδηγεί στο συντονισμό τους ως δύο ευρείες απλές κορυφές, χωρίς να είναι δυνατή η παρατήρηση της σχάσης.

Το μόριο, στη διαμόρφωση κώνου, σχηματίζει τέσσερις ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου μεταξύ και των τεσσάρων υδροξυλομάδων, οι οποίοι μάλιστα είναι πολύ ισχυροί, καθώς η κάθε υδροξυλομάδα συμμετέχει ταυτόχρονα σε δύο δεσμούς²¹². Αυτοί οι δεσμοί υδρογόνου είναι τόσο ισχυροί, κάτι που επαληθεύεται και από το συντονισμό τους στα 10.20 ppm, που ωθούν το μόριο να εναλλάσσεται μόνο μεταξύ δύο ενεργειακά σταθερών

²¹² J. Lang, V. Deckerová, J. Czernek, P. Lhoták, *J. Chem. Phys.*, **2005**, 122

διαμορφώσεων: του *κόνου* και του *αντίστροφου κόνου*. Σ' αυτή την εναλλαγή λαμβάνει χώρα και η εναλλαγή των αξονικών πρωτονίων σε ισημερινά και αντιστρόφως (Σχήμα 100).



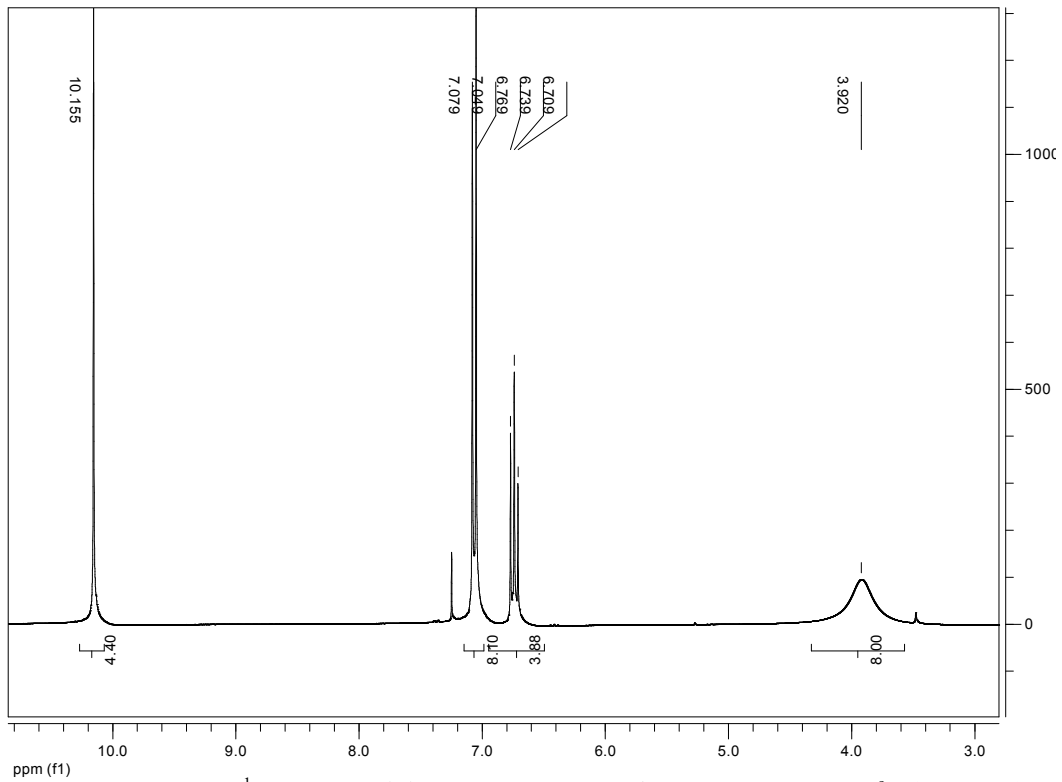
Σχήμα 100: Σχηματική αναπαράσταση της μετατροπής του καλιξ-[4]-αρενίου μεταξύ κόνου-αντίστροφου κόνου

Και στην περίπτωση αυτή όμως, τα βενζυλικά πρωτόνια μπορούν να εμφανιστούν ως μαγνητικά ισοδύναμα, με δύο τρόπους:

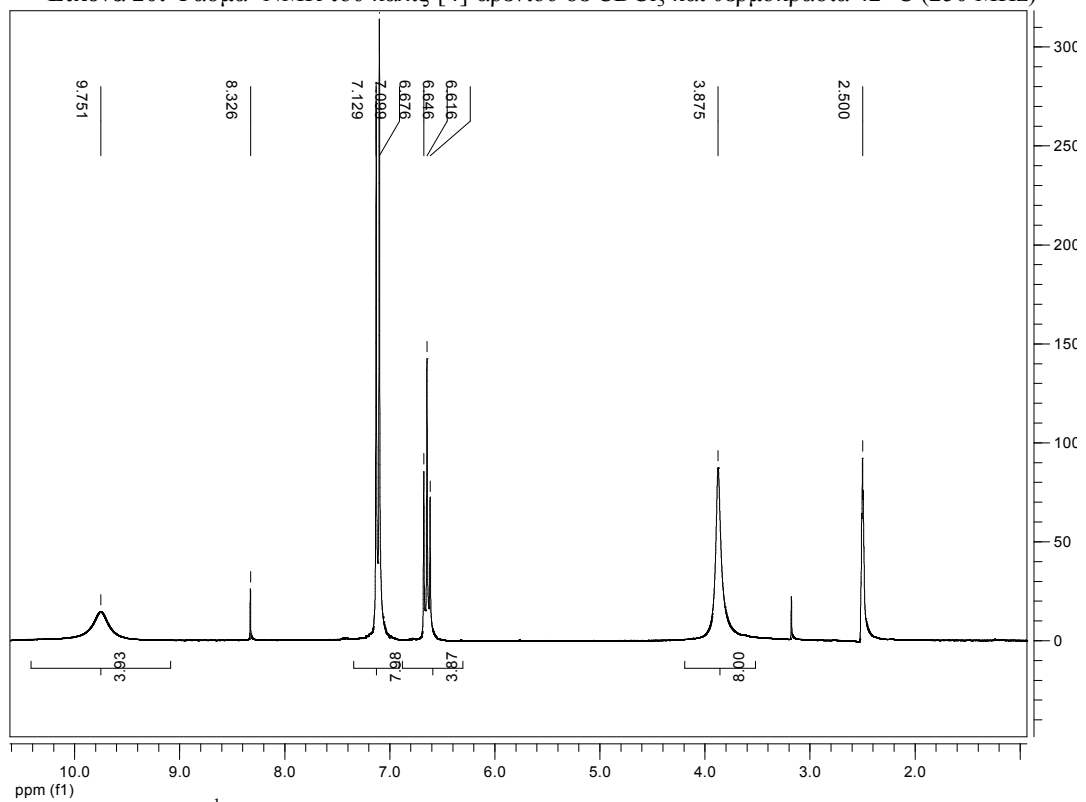
1) Αυξάνοντας την κινητική ενέργεια του μορίου σε διαλύτη χλωροφόρμιο, με αύξηση της θερμοκρασίας του διαλύματος.

Πράγματι, τα πρωτόνια αυτά εμφανίζονται ως απλή κορυφή με θέρμανση του δείγματος στους 42 °C (Εικόνα 20), θερμοκρασία αρκετά μικρότερη από αυτή της αντίστοιχης για το μητρικό *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο.

2) Με τη χρήση ενός πολικότερου διαλύτη, όπως το διμεθυλοσουλφοξείδιο. Πράγματι, στο DMSO- d_6 και σε θερμοκρασία χώρου, τα πρωτόνια συντονίζονται ως μία απλή κορυφή, (Εικόνα 21).



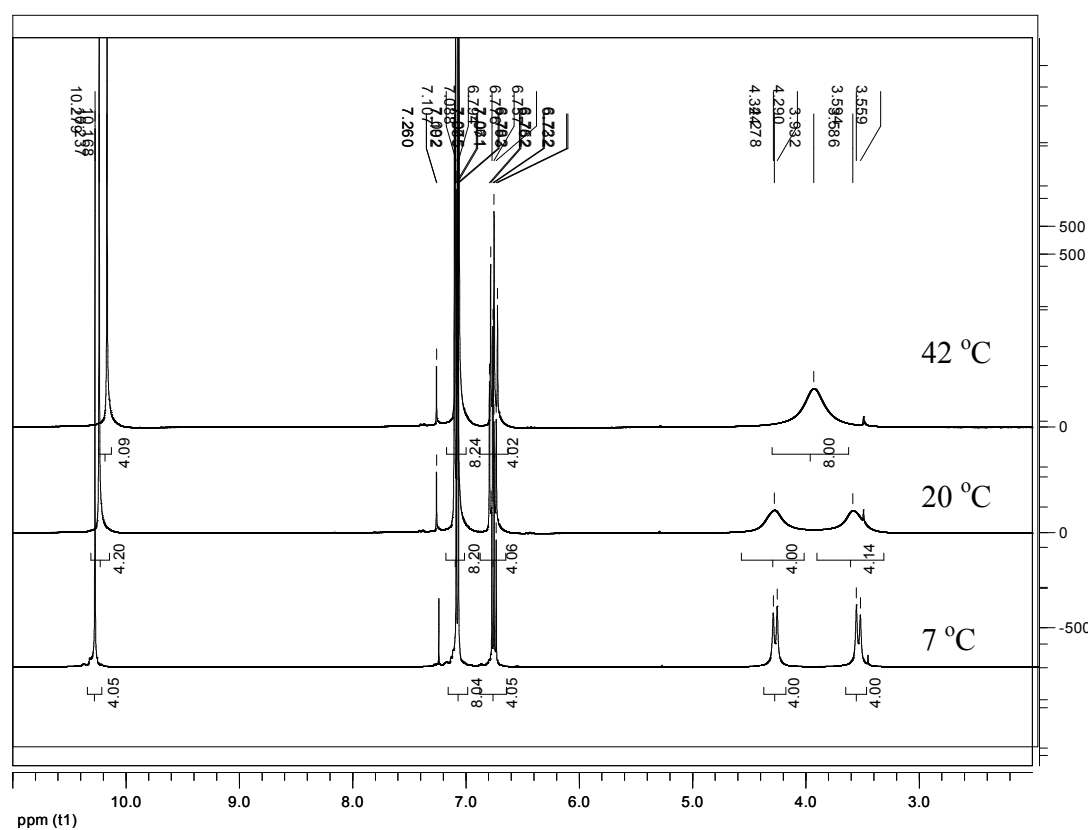
Εικόνα 20: Φάσμα ^1NMR του καλιξ-[4]-αρενίου σε CDCl_3 και θερμοκρασία $42\text{ }^\circ\text{C}$ (250 MHz)



Εικόνα 21: Φάσμα ^1NMR του καλιξ-[4]-αρενίου σε DMSO-d_6 και θερμοκρασία δωματίου (250 MHz)

Το ερώτημα που γεννάται στην περίπτωση του καλιξ-[4]-αρενίου, είναι σε ποια θερμοκρασία εμφανίζονται τα βενζυλικά πρωτόνια ως δύο διακριτές διπλές κορυφές. Με πειράματα μεταβλητής θερμοκρασίας σε διαλύτη χλωροφόρμιο με κατεύθυνση χαμηλότερες θερμοκρασίες της θερμοκρασίας δωματίου έγινε η επαλήθευση της θεωρίας της μαγνητικής διαφοροποίησης των βενζυλικών πρωτονίων. Σε θερμοκρασία 7 °C σε διαλύτη χλωροφόρμιο, τα βενζυλικά πρωτόνια απορροφούν ως δύο διπλές κορυφές (Εικόνα 22).

Στην Εικόνα 21 που ακολουθεί φαίνεται το είδος της απορρόφησης σε όλες τις θερμοκρασίες διεξαγωγής του πειράματος .



Εικόνα 22: Διαφοροποίηση των βενζυλικών πρωτονίων του καλιξ-[4]-αρενίου σε CDCl_3 σε διάφορες θερμοκρασίες (250 MHz)

2.3.3 Αντιδράσεις σύζευξης δενδρονίων στον καλιξαρενικό πυρήνα

2.3.3.1 Εισαγωγή

Μετά την επιτυχή σύνθεση του πρόδρομου καλιξαρενίου, ακολούθησε η προσάρτηση των δενδριτικών μορίων σε αυτά, έτσι ώστε να προκύψουν οι τελικές ενώσεις των καλιξαρενοδενδρομερών.

Για τις αντιδράσεις σύζευξης, χρησιμοποιήθηκαν αφ' ενός τα ενεργοποιημένα με βρώμιο δενδρόνια της μηδενικής, πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενεάς, τόσο με άτομα βρωμίου στην επιφάνεια, όσο και με τους *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνεια, και το καλιξ-[4]-αρένιο **286**.

Όλες οι αντιδράσεις σύνθεσης των τελικών προϊόντων είναι αντιδράσεις δημιουργίας αιθερικού δεσμού κατά Williamson. Σ' αυτές τις αντιδράσεις γίνεται χρήση μιας βάσης για την αποπρωτονίωση των υδροξυλομάδων των παραπάνω καλιξαρενίων στα αντίστοιχα φαινοξείδια, ώστε ως ισχυρά πυρηνόφιλα να προσβάλουν τον ηλεκτρονιόφιλο βενζυλικό άνθρακα που βρίσκεται δίπλα στο αλογόνο των δενδριτικών μορίων.

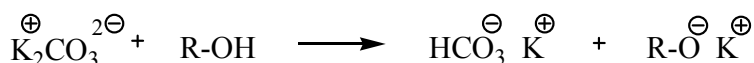
2.3.3.2 Αντιδράσεις σύζευξης δενδρονίων στο καλιξ-[4]-αρένιο

Η πρώτη προσπάθεια σύζευξης πραγματοποιήθηκε μεταξύ του καλιξ-[4]-αρενίου **286** και του βρωμιδίου της πρώτης γενεάς **281a**. Ως βάση επιλέχθηκε το ανθρακικό κάλιο, δεδομένου ότι τα τέσσερα φαινολικά υδροξύλια δύνανται να αποπρωτονιωθούν σχετικά εύκολα με χρήση ασθενούς βάσης, όπως φάνηκε και από την ανάλογη αντίδραση επιμήκυνσης. Αρχικά, η αντίδραση δοκιμάστηκε σε ακετόνη στη θερμοκρασία βρασμού. Στα προϊόντα της αντίδρασης δεν παρατηρήθηκε το επιθυμητό προϊόν σύζευξης, αλλά το κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν μία ένωση που από την φασματοσκοπία NMR φάνηκε ότι δεν περιείχε τον καλιξαρενικό πυρήνα, ενώ απομονώθηκε και πολύ σημαντικό ποσοστό του αρχικού καλιξαρενίου.

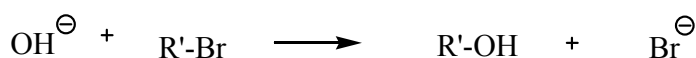
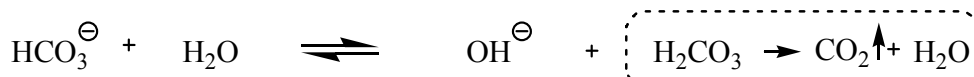
Η αποτυχία της αντίδρασης αποδόθηκε στις συνθήκες της αντίδρασης με την αιτιολόγηση ότι χρειάζονται δραστικότερες συνθήκες για την επιθυμητή σύζευξη. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης διμεθυλοφορμαμίδιο, καθώς το σημείο ζέσης του είναι πολύ μεγαλύτερο από αυτό της ακετόνης, έτσι ώστε να επιτευχθούν οι δραστικότερες δυνατές συνθήκες. Το αποτέλεσμα που παρατηρήθηκε σε θερμοκρασία βρασμού του διαλύματος ήταν ένα μαύρο μη επεξεργάσιμο υπόλειμμα, πιθανόν λόγω διάσπασης των μορίων, ενώ σε μικρότερη θερμοκρασία (120 °C) απομονώθηκε και πάλι, ως κύριο προϊόν, μία ένωση από την οποία απουσίαζε ο καλιξαρενικός πυρήνας, καθώς επίσης και μεγάλο ποσοστό του αντιδρώντος καλιξαρενίου.

Τα δεδομένα των δύο αποτυχημένων προσπαθειών αποδείκνυαν αφ' ενός ότι με τις δεδομένες συνθήκες δεν ευνοείται η επιθυμητή σύζευξη, ενώ αφ' ετέρου εκείνο που υφίσταται χημική μετατροπή είναι το δένδριτικό μόριο που χρησιμοποιείται και όχι το καλιξαρένιο. Για το λόγο αυτό η προσοχή στράφηκε προς το προϊόν που απομονώνεται μετά την αντίδραση και το οποίο δεν περιείχε καλιξαρενικό πυρήνα. Προκάλεσε έκπληξη η διαπίστωση πως το προϊόν αυτό δεν ήταν άλλο από την αντίστοιχη αλκοόλη του βρωμιδίου που χρησιμοποιήθηκε για τη σύζευξη!

Φαίνεται, λοιπόν, πως με τις δεδομένες συνθήκες αντί της σύζευξης ευνοείται η υδρόλυση του βρωμιδίου προς την αντίστοιχη αλκοόλη. Για ποιο λόγο όμως συμβαίνει κάτι τέτοιο; Η απάντηση σε αυτή την ερώτηση βρίσκεται στη συνολική δράση του ανθρακικού καλίου στο διάλυμα (Σχήμα 101). Τα ανθρακικά ανιόντα, αποπρωτονιώνοντας τα φαινολικά υδροξύλια, μετατρέπονται σε όξινα ανθρακικά ιόντα, τα οποία συμμετέχοντας σε μία χημική ισορροπία με μόρια ύδατος, απελευθερώνουν ιόντα υδροξειδίου, τα οποία δρουν ως πυρηνόφιλα, μετατρέποντας σε σχετικά υψηλές θερμοκρασίες το δένδριτικό βρωμίδιο στην αντίστοιχη αλκοόλη.



R: καλιξαρενικός
πυρήνας



R': δενδριτικός
κλάδος

Σχήμα 101: Η συνολική δράση του ανθρακικού καλίου στο διάλυμα

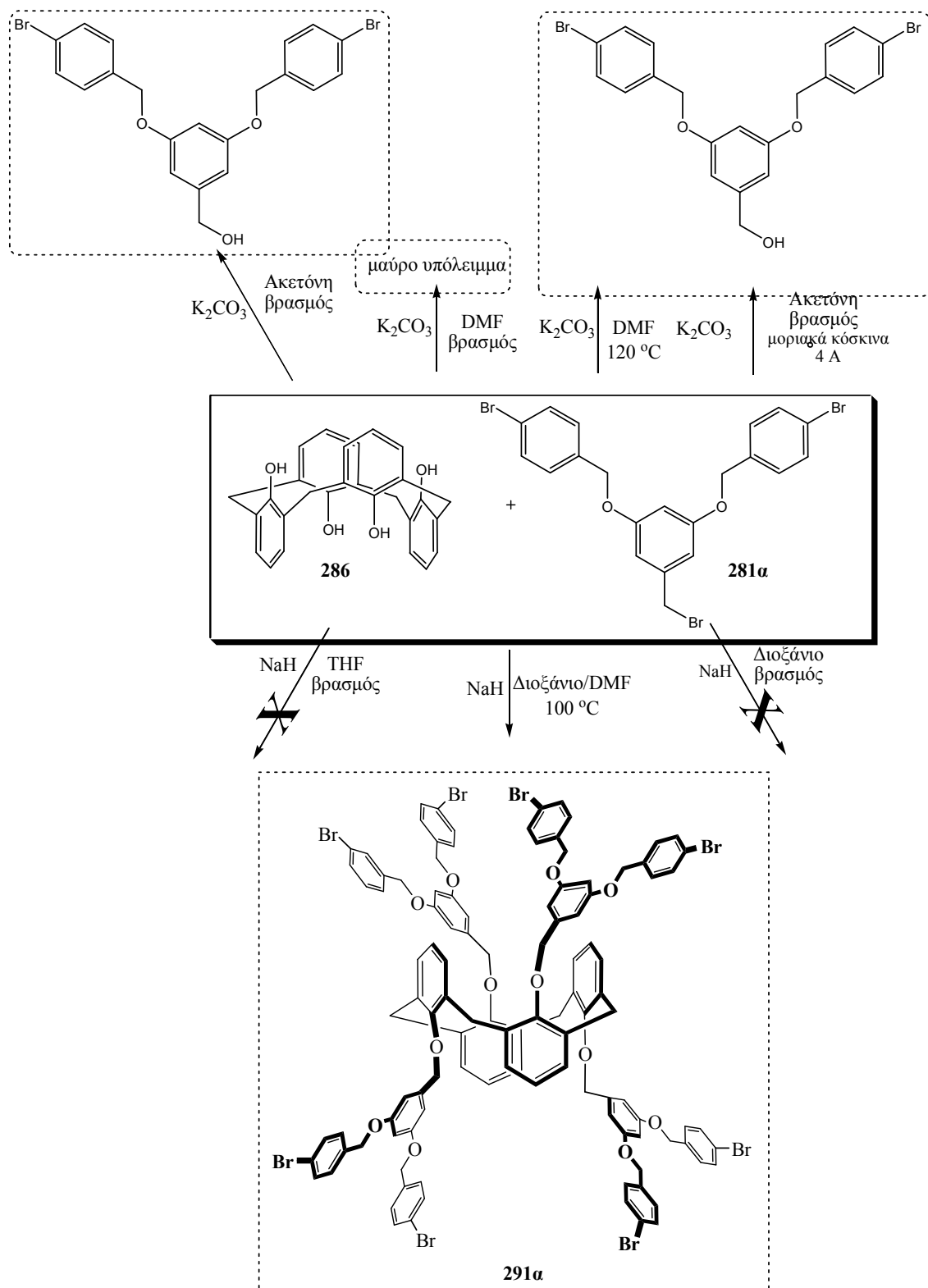
Με αυτό το δεδομένο, η αντίδραση επαναλήφθηκε σε άνυδρη ακετόνη με ενεργοποιημένα κόσκινα (4Å), έτσι ώστε να αποφευχθεί το φαινόμενο της υδρόλυσης, χωρίς όμως αποτέλεσμα.

Τα ανεπιτυχή πειράματα σύζευξης οδήγησαν σε εναλλακτικές συνθήκες διενέργειας της αντίδρασης. Ως βάση επιλέχθηκε το υδρίδιο του νατρίου, όχι τόσο λόγω μεγαλύτερης δραστηριότητας, αλλά επειδή δεν απελευθερώνει νερό στο διάλυμα κατά την αποπρωτονίωση. Ως διαλύτης για την συγκεκριμένη αντίδραση επιλέχθηκε το απόλυτο τετραϋδροφουράνιο, αλλά η αντίδραση δεν εξελισσόταν, ακόμη και μετά από 48 ώρες υπό θερμοκρασία βρασμού. Η αλλαγή του διαλύτη σε διοξάνιο, έδειξε ότι η αντίδραση εξελισσόταν με πολύ αργούς ρυθμούς, καθώς στη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), παρατηρήθηκε η δημιουργία κάποιου νέου προϊόντος, χωρίς να παρατηρείται δραστική μείωση των αρχικών αντιδραστηρίων, ακόμη και μετά από 48 ώρες. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στη σκέψη ότι η αντίδραση ίσως απαιτεί δραστικότερες συνθήκες για την ολοκλήρωσή της. Για να αυξηθεί η θερμοκρασία της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκε μίγμα διαλυτών διοξανίου-διμεθυλοφορμαμίδιου. Πράγματι, η αντίδραση έδειξε ότι εξελισσόταν πολύ περισσότερο, πλέον, και μετά την επεξεργασία της απομονώθηκε τελικά το επιθυμητό καλιξαρενοδενδρομερές **291a**, σε απόδοση 57 %. Η παρουσία του διμεθυλοφορμαμίδιου, μπορεί να δίνει τη δυνατότητα αύξησης της θερμοκρασίας, αλλά η αποτελεσματικότητά του

οφείλεται περισσότερο στην επίδραση που έχει στην πολικότητα του μίγματος διαλυτών, καθώς η αντίδραση εξελίσσεται ακόμα και στους 100 °C, πιθανόν μέσω μιας μονομοριακής πυρηνόφιλης υποκατάστασης (S_N1), κάτι που δεν συνέβαινε με το διοξάνιο.

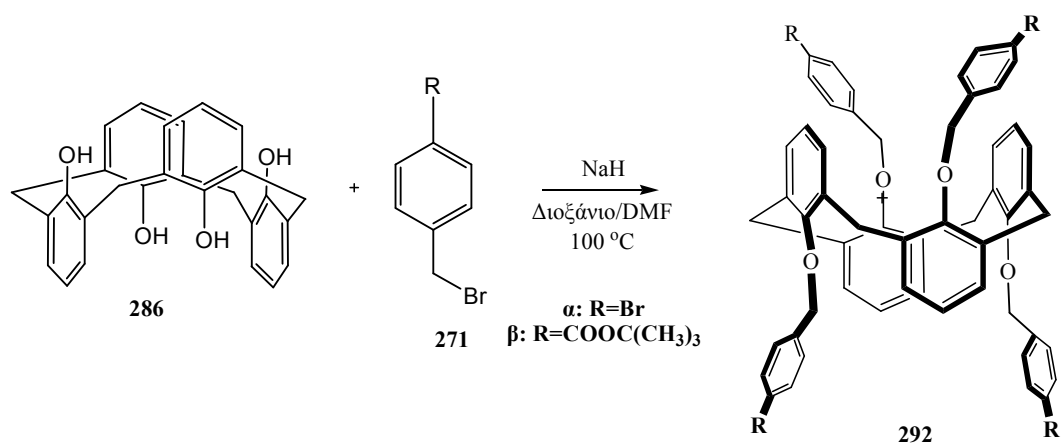
Όπως αναφέρθηκε και στην περίπτωση της σύζευξης των ενεργοποιημένων κλάδων με το μονομερές για την αύξηση της δενδριτικής γενεάς, τα βενζυλικά υποστρώματα, όπως το εν λόγω ενεργοποιημένο δενδρόνιο **281a**, δύνανται να αποδώσουν προϊόντα πυρηνόφιλης υποκατάστασης μέσω διμοριακών (S_N2) καθώς και μέσω μονομοριακών (S_N1) πυρηνόφιλων υποκαταστάσεων, ανάλογα με τα στερεοχημικά δεδομένα του εν λόγω υποστρώματος, καθώς και τις εν γένει συνθήκες της αντίδρασης, όπως ο διαλύτης και το προσβάλλον πυρηνόφιλο. Στην προκειμένη περίπτωση δεν είναι δυνατόν να λαμβάνει χώρα διμοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση (S_N2) καθώς το προσβάλλον πυρηνόφιλο (αποπρωτονιωμένο καλιξαρένιο) δεν έχει τη δυνατότητα ανάλογης προσβολής λόγω του ογκώδους υποστρώματος, πρώτης και δεύτερης γενεάς του ενεργοποιημένου δενδρονίου, το οποίο εμποδίζει την εύκολη προσέγγιση, δυσχεραίνοντας το σχηματισμό του δεσμού. Με άλλα λόγια, η μεταβατική κατάσταση στις αντιδράσεις των στερεοχημικά παρεμποδισμένων βενζυλοβρωμιδίων, των οποίων το άτομο του άνθρακα «προστατεύεται» από την προσβολή του εισερχόμενου πυρηνόφιλου, είναι υψηλότερης ενέργειας και δε σχηματίζεται ή σχηματίζεται βραδύτερα από την αντίστοιχη μεταβατική κατάσταση ενός λιγότερου παρεμποδισμένου, όπως αυτό της μηδενικής γενεάς. Εξ' άλλου, το διοξάνιο, λόγω μειωμένης πολικότητας, δεν ευνοεί την επιθυμητή σύζευξη μέσω μιας (S_N1) αντίδρασης, πρόβλημα που προφανώς επιλύεται με την προσθήκη διμεθυλοφορμαμίδιου στο διάλυμα της αντίδρασης καθώς πολικοί διαλύτες, όπως το διμεθυλοφορμαμίδιο, ευνοούν αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης να λάβουν χώρα μέσω μονομοριακού μηχανισμού (S_N1). Η ενέργεια της μεταβατικής κατάστασης που οδηγεί στο ενδιάμεσο καρβοκατιόν ελαττώνεται λόγω της επιδιалύτωσης του καρβοκατιόντος από μόρια του διαλύτη τα οποία το σταθεροποιούν, αυξάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ταχύτητα της αντίδρασης. Όλες οι προσπάθειες σύζευξης του καλιξ-[4]-αρενίου με το βρωμίδιο της πρώτης γενεάς συνοψίζονται στο Σχήμα 102²¹³.

²¹³ Σ.τ.Σ.: Οι παρατηρούμενες στερεοχημικές δομές δεν ανταποκρίνονται στην πραγματική διαμόρφωση των μορίων αλλά περιορίζονται σε σχηματική απεικόνιση που ευνοεί τη διάκριση των σχηματιζόμενων δεσμών



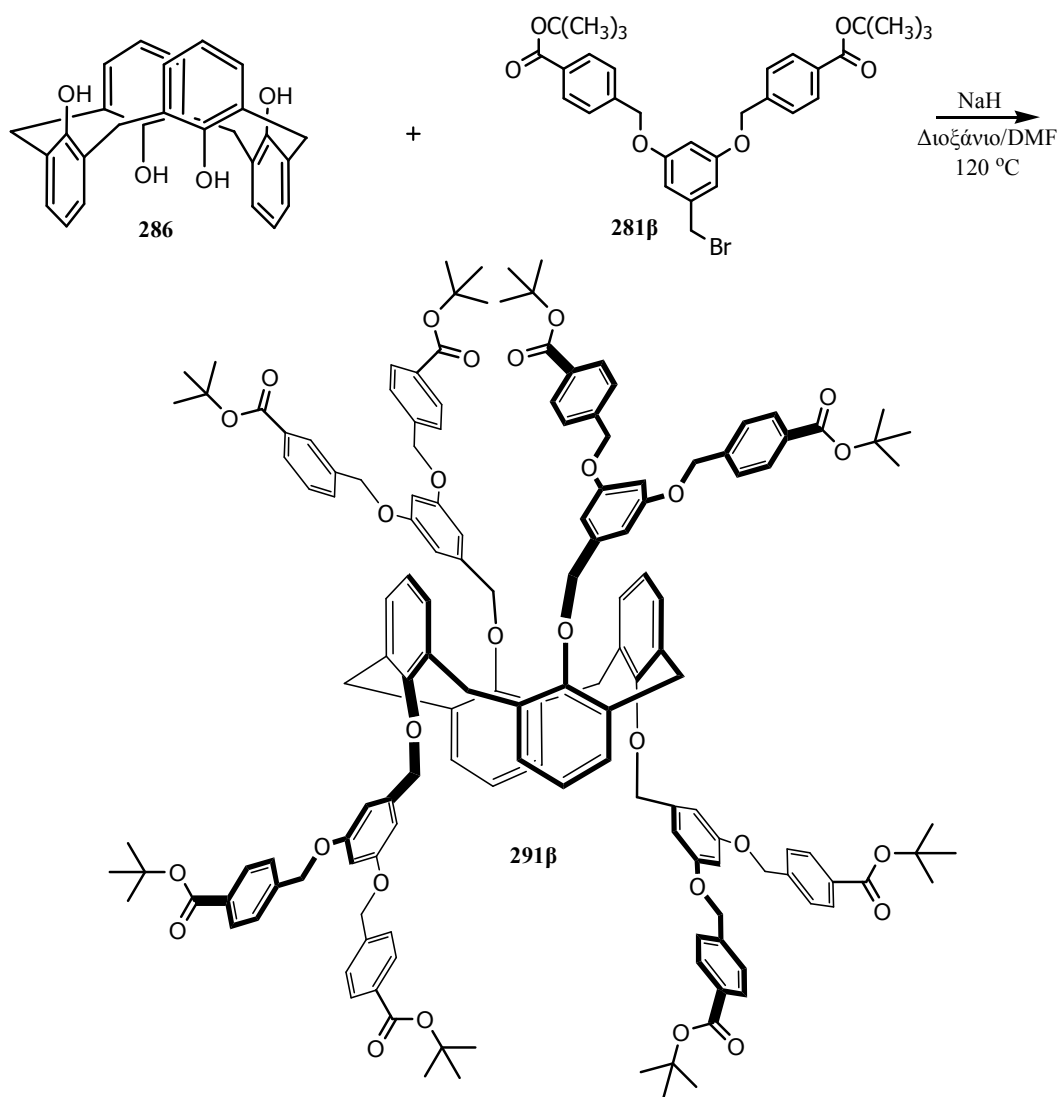
Σχήμα 102: Αντίδραση μεταξύ καλιξ-[4]-αρενίου και βρωμιδίου πρώτης γενεάς σε διάφορες συνθήκες

Μετά την επιτυχή σύνθεση του πρώτου καλιξαρενοδενδρομερούς **291a** ακολούθησε η σύζευξη του καλιξ-[4]-αρενίου με τα όλα τα βρωμίδια μηδενικής, πρώτης και δεύτερης γενεάς δενδρονίων. Με τις ίδιες πάντα συνθήκες, συντέθηκαν τα καλιξαρενοδενδρομερή μηδενικής γενεάς **292**, πρώτης γενεάς **291β** και δεύτερης γενεάς **293**. (Σχήμα 103, Σχήμα 104 και Σχήμα 105).



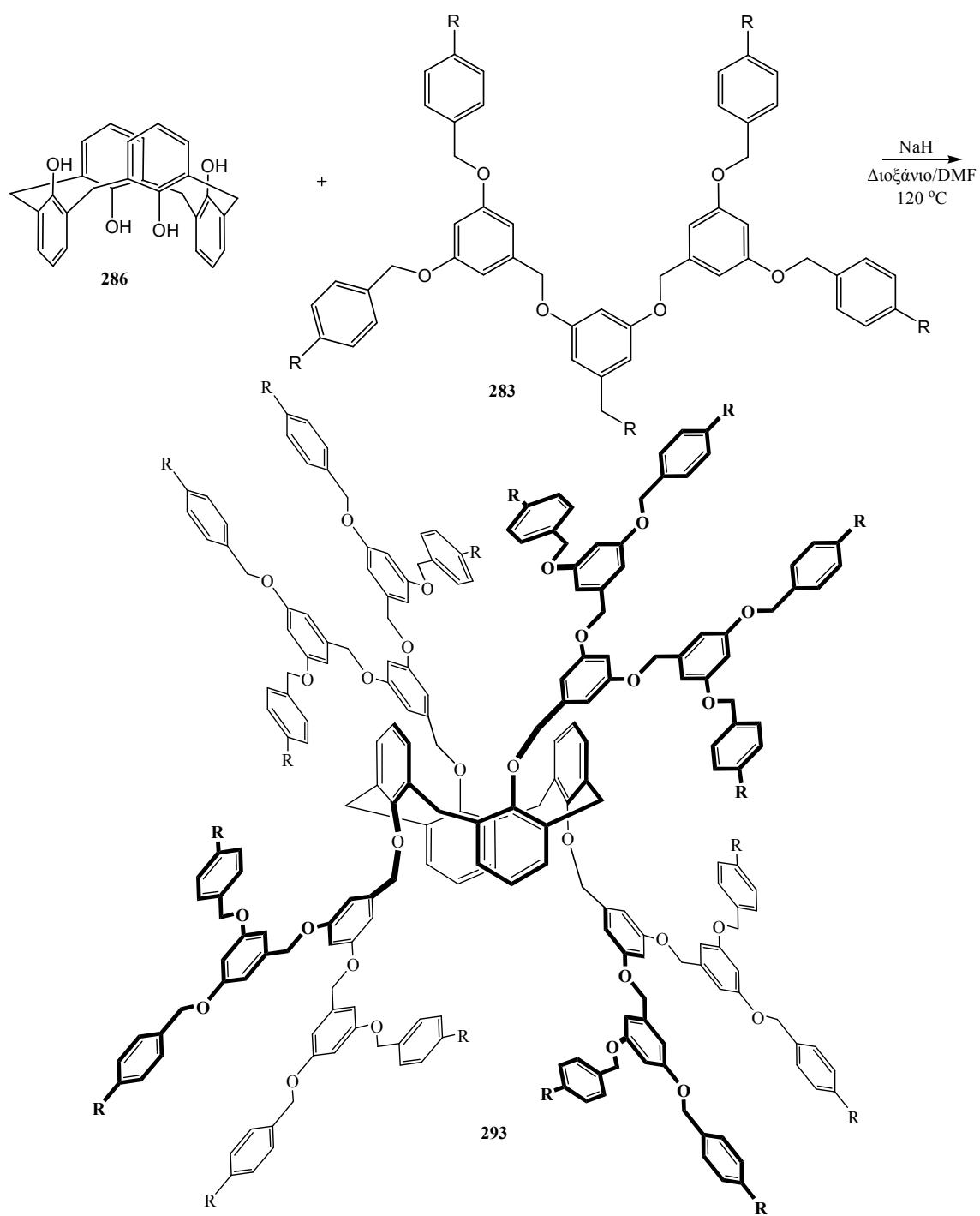
Σχήμα 103: Αντίδραση μεταξύ καλιξ-[4]-αρενίου και βρωμιδίου μηδενικής γενεάς

Οι αντιδράσεις σύζευξης των δενδρονίων μηδενικής γενεάς με το καλιξ-[4]-αρενίου πραγματοποιήθηκαν με αποδόσεις 60 % για $\text{R}=\text{Br}$ και 70 % για $\text{R} = \text{COOC}(\text{CH}_3)_3$.



Σχήμα 104: Αντίδραση μεταξύ καλιξ-[4]-αρενίου και βρωμιδίου πρώτης γενεάς **281β**

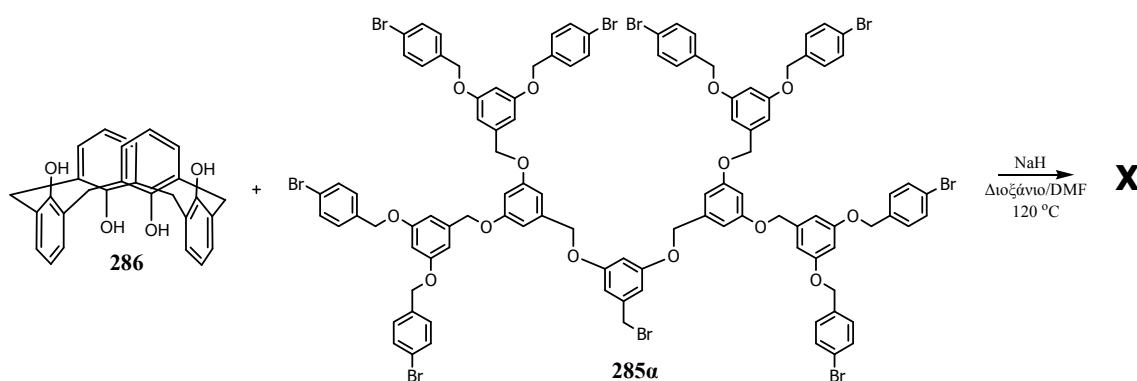
Η αντίδραση μεταξύ του καλιξ-[4]-αρενίου και του δεινδρονίου πρώτης γενεάς **281β** απέδωσε το καλιξαρενοδεινδρομερές **291β** με απόδοση 62 %. Η απόδοση της αντίδρασης με το δεινδρόνιο αντίστοιχης γενεάς που φέρει άτομα βρωμίου στην επιφάνεια ήταν 57 %.



Σχήμα 105: Αντίδραση μεταξύ καλιξ-[4]-αρενίου και βρωμιδίου δεύτερης γενεάς

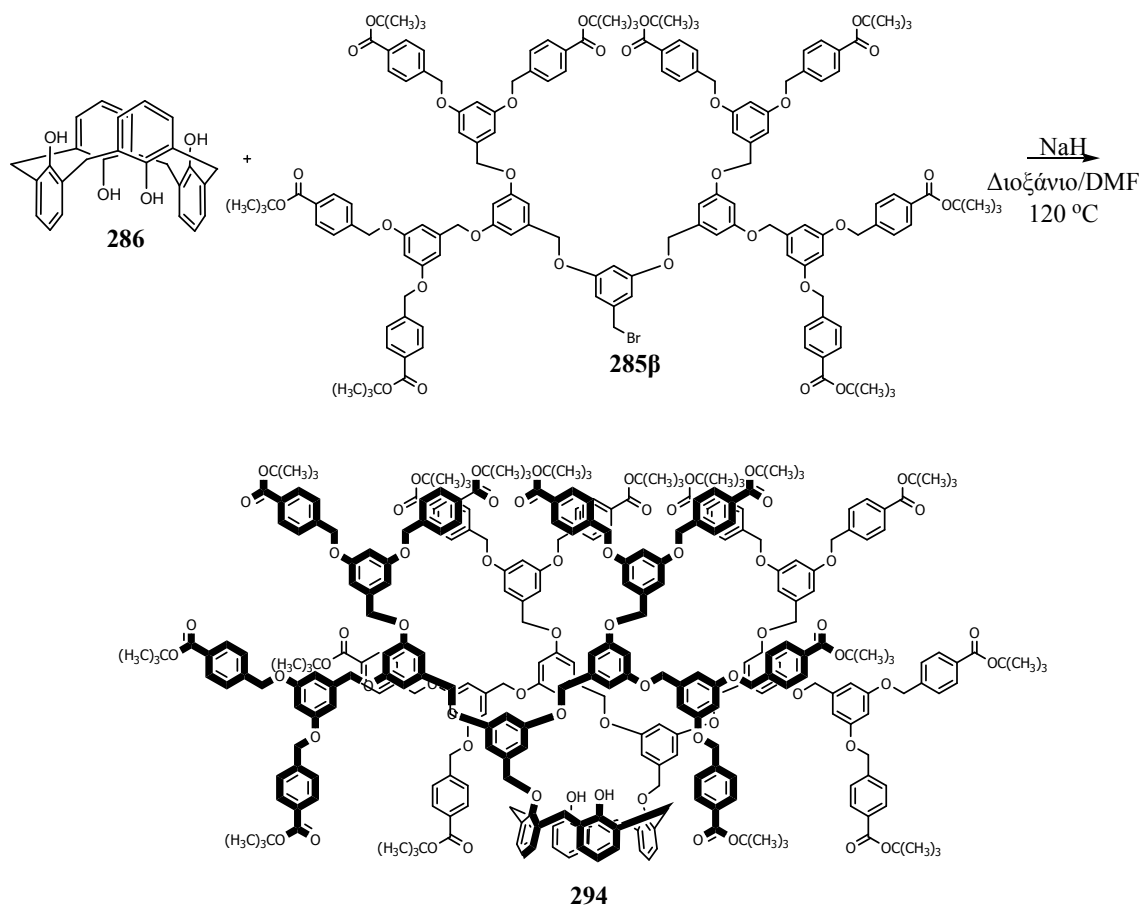
Οι αντιδράσεις σύζευξης των δενδρονίων δεύτερης γενεάς με το καλιξ-[4]-αρένιο πραγματοποιήθηκαν με αποδόσεις 25 % για R=Br και 30 % για R = COOC(CH₃)₃.

Όπως προκύπτει και από τις ως άνω παρατηρούμενες αποδόσεις, οι συζεύξεις του καλιξ-[4]-αρενίου με τα βρωμίδια γίνονται όλο και πιο δύσκολα καθώς αυξάνει η γενεά του βρωμιδίου. Αυτό το αποτέλεσμα αποδίδεται στην αντίστοιχη αύξηση της στερεοχημικής παρεμπόδισης που προφανώς εκδηλώνεται με την αύξηση της γενεάς. Χαρακτηριστικό είναι ότι η αντίδραση του καλιξ-[4]-αρενίου με το δένδρονιο της τρίτης γενεάς που φέρει άτομα βρωμίου στην επιφάνειά του δεν απέδωσε το επιθυμητό καλιξαρενοδενδρομερές τρίτης γενεάς, κάτι που οδηγεί στην υπόθεση ότι μετά τη δεύτερη γενεά η στερεοχημική παρεμπόδιση, τουλάχιστον για αυτού του είδους τα δένδρονια, είναι τέτοια που τη σύζευξη με τον καλιξαρενικό πυρήνα (Σχήμα 106).



Σχήμα 106: Αντίδραση μεταξύ του καλιξ-[4]-αρενίου και του βρωμιδίου τρίτης γενεάς **285a**

Η αντίστοιχη αντίδραση με το δένδρονιο της τρίτης γενεάς που φέρει *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνεια απέδωσε μίγμα προϊόντων που ήταν πολύ δύσκολο να απομονωθούν, ενώ πειράματα φασματοσκοπίας $^1\text{H-NMR}$ στο μίγμα των προϊόντων υποδείκνυαν ότι κάποιο από τα προϊόντα παρουσίαζε τις αναμενόμενες απορροφήσεις του προϊόντος σύζευξης. Τελικά, το μίγμα καθαρίστηκε με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στιβάδας και αποδείχθηκε ότι το κύριο προϊόν της αντίδρασης ήταν το δι-υποκατεστημένο καλιξαρενοδενδρομερές **294** και όχι το αναμενόμενο και επιθυμητό τετρα-υποκατεστημένο ανάλογό του (Σχήμα 107). Η απόδοση απομόνωσης του ως άνω καλιξαρενοδενδρομερούς ήταν μόλις 7 %.



Σχήμα 107: Αντίδραση μεταξύ του καλιξ-[4]-αρενίου και του βρωμιδίου τρίτης γενεάς **285β**

Τα τελευταία πειραματικά δεδομένα καθιστούν σαφές ότι οι αντιδράσεις σύζευξης πραγματοποιούνται ευκολότερα με υποστρώματα δενδρονίων που φέρουν *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνειά τους. Αυτή η παρατήρηση έρχεται να ενισχύσει την υπόθεση της διαμόρφωσης που λαμβάνουν τα δενδρόνια στο διάλυμα, και αναπτύχθηκε κατά την αποτίμηση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$.

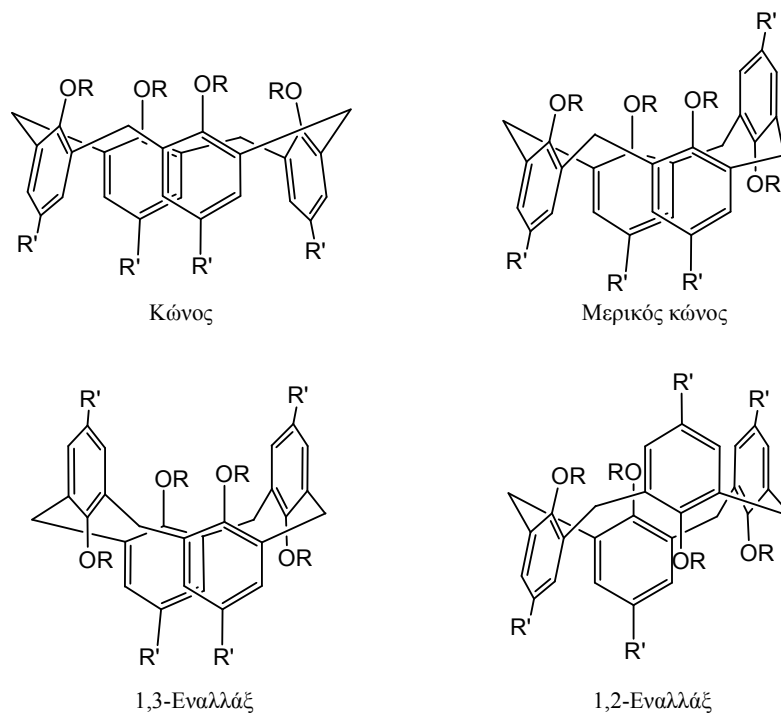
Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση είχε δικαιολογηθεί, κατά κάποιο τρόπο, το είδος τηςσχάσης που παρατηρείται ή όχι στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ για τα βενζυλικά πρωτόνια και για τα υδροξυλικά πρωτόνια των δενδρονίων. Τα πειραματικά δεδομένα των αντιδράσεων σύζευξης, τόσο με τις χαμηλότερες αποδόσεις για όλα τα δενδρόνια που φέρουν άτομα βρωμίου στην επιφάνεια, όσο και με την αποτυχημένη αντίδραση σύζευξης για το δενδρόνιο της τρίτης γενεάς, ενισχύουν, πλέον, την άποψη ότι τα άτομα βρωμίου στην επιφάνεια ή/και οι αρωματικοί δακτύλιοι των αντίστοιχων δενδρονίων απωθούνται μεταξύ τους σε τέτοιο βαθμό

που το βενζυλικό άκρο των είναι σχετικά εγκλωβισμένο. Ανάλογο φαινόμενο δεν φαίνεται να λαμβάνει χώρα στην περίπτωση των δενδρονίων με *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνειά τους.

Επιπροσθέτως, το γεγονός ότι η αντίδραση σύζευξης με το δενδρόνιο τρίτης γενεάς που φέρει άτομα βρωμίου στην επιφάνειά του, καθώς και η σύζευξη μόνο σε δύο από τις τέσσερις θέσεις, του δενδρονίου της τρίτης γενεάς που φέρει *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνειά του, και όχι η αρχικά επιθυμητή τετρα-υποκατάσταση, επιβεβαιώνει και την υπόθεση ότι το μέγεθος των δενδρονίων τύπου Fréchet της τρίτης γενεάς είναι τέτοιο που προκαλεί στερεοχημικό κορεσμό στο συγκεκριμένο υπόστρωμα και μεγαλύτερης γενεάς δενδρόνια είναι σίγουρο πως δεν θα απέδιδαν τετρα-υποκατάσταση στο καλιξ-[4]-αρένιο στις συγκεκριμένες συνθήκες.

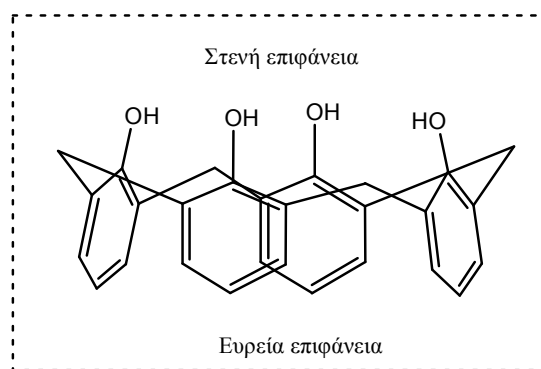
2.3.3.3 Διαμορφώσεις των εν γένει υποκατεστημένων καλιξ-[4]-αρενίων/φασματοσκοπικές ιδιότητες

Αναλύοντας τα φασματοσκοπικά δεδομένα των μητρικών καλιξαρενίων, του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου και του καλιξ-[4]-αρενίου, που συντέθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας διατριβής, έγινε επιγραμματική αναφορά στις χαρακτηριστικές διαμορφώσεις που δύνανται να λάβουν (Σχήμα 108) και σε κάποιες αντιπροσωπευτικές φασματοσκοπικές ιδιότητες αυτών των μορίων. Η επιτυχής όμως σύνθεση των νέων καλιξαρενο-δενδρομερών επιβάλλει μία εκτενέστερη αναφορά στις διαμορφώσεις των εν γένει υποκατεστημένων καλιξ-[4]-αρενίων και στις φασματοσκοπικές ιδιότητες που συνδέονται με αυτές.



Σχήμα 108: Πιθανές διαμορφώσεις υποκατεστημένων καλιξ-[4]-αρενίων

Οι συνήθεις θέσεις σύνδεσης υποκαταστατών στα μητρικό καλιξ-[4]-αρένιο είναι, είτε οι *παρα*-θέσεις των αρωματικών δακτυλίων του καλιξαρενικού πυρήνα, που καλούνται και «ευρεία» επιφάνεια (wide rim), είτε τα φαινολικά υδροξύλια, που καλούνται και «στενή» επιφάνεια (narrow rim) (Σχήμα 109).



Σχήμα 109: Η «στενή» και η «ευρεία» επιφάνεια του καλιξ-[4]-αρενίου

Όταν το καλιξ-[4]-αρένιο είναι πλήρως αλκυλο-υποκατεστημένο στην «ευρεία» επιφάνεια και η «στενή» επιφάνεια δεν έχει κανέναν υποκαταστάτη το μόριο φαίνεται να προτιμά τη διαμόρφωση του «κώνου», σε συνήθεις θερμοκρασίες για τους περισσότερους

διαλύτες, και αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη πολύ ισχυρών, ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου μεταξύ των τεσσάρων φαινολικών υδροξυλίων της «στενής» επιφάνειας. Η διαμόρφωση του «κώνου» όμως σε αυτές τις περιπτώσεις δύναται να διαφοροποιηθεί με κατάλληλες συνθήκες, όπως με αύξηση της θερμοκρασίας, κάτι που αποδείχθηκε και για την περίπτωση του *para-tert*-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου. Έτσι συμπερασματικά αναφέρεται ότι όταν η «στενή» επιφάνεια δεν είναι υποκατεστημένη, το αλκυλο-υποκατεστημένο στην «ευρεία» επιφάνεια καλιξαρένιο δύναται να αλληλομετατρέπεται μεταξύ των τεσσάρων πιθανών διαμορφώσεων. Η εναλλαγή επιτυγχάνεται με τη δυνατότητα των φαινολικών ομάδων να περνούν μέσα από την καλιξαρενική κοιλότητα όταν οι συνθήκες είναι τέτοιες που οι ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου παύουν να υφίστανται.

Αυτή η χαρακτηριστική ευκολία της αλληλομετατροπής των διαμορφώσεων δεν παρατηρείται όταν ο καλιξ-[4]-αρενικός πυρήνας είναι τετρα-υποκατεστημένος στη στενή επιφάνεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις το μόριο κατέχει μία συγκεκριμένη διαμόρφωση, αυτή δηλαδή που πήρε κατά τη σύνθεσή του. Η μετατροπή σε μία διαφορετική διαμόρφωση θα περιελάμβανε την περιστροφή τουλάχιστον ενός αρωματικού δακτυλίου με τέτοιο τρόπο που, είτε όλη η υποκατεστημένη πλευρά να διέλθει του μακροδακτυλίου, είτε κάποιος αρωματικός δακτύλιος να κάνει ανάλογη κίνηση προς την αντίθετη κατεύθυνση, μετατροπές που αποδεικνύονται στερεοχημικά αδύνατες.

Η επαναστατική εργασία του Gutsche και των συνεργατών του²¹⁴ αναφέρει ότι τα φασματοσκοπικά δεδομένα των τετρα-υποκατεστημένων στη «στενή» επιφάνεια καλιξ-[4]-αρενίων είναι αρκετά για να αποδείξουν τη μη μεταβαλλόμενη διαμόρφωση που απέκτησε ο καλιξαρενικός πυρήνας κατά την υποκατάσταση και συγκεκριμένα το είδος της σχάσης που παρατηρείται για τα βενζυλικά πρωτόνια που συνδέουν τους τέσσερεις αρωματικούς δακτυλίους μεταξύ τους.

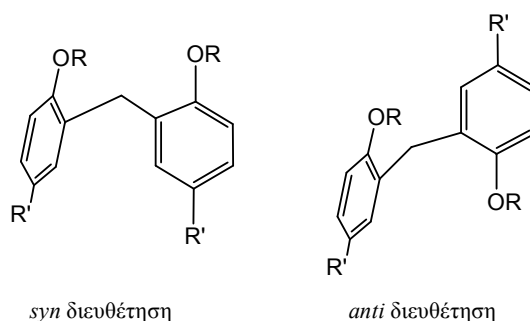
Τα συμπεράσματα της παραπάνω εργασίας συνοψίζονται στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 4).

²¹⁴ C. D. Gutsche, T. Mangiafico, M. Iqbal, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 21, 3734

Πίνακας 4: Σχέση μεταξύ διαμόρφωσης και απορρόφησης βενζυλικών πρωτονίων του καλιξαρενικού πυρήνα στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$

Διαμόρφωση	Είδος απορρόφησης βενζυλικών πρωτονίων στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$
Κώνος	Ένα ζεύγος διπλών κορυφών
Μερικός κώνος	Δύο ζεύγη διπλών κορυφών (αναλογία 1:1) ή ένα ζεύγος διπλών και μία απλή κορυφή (αναλογία 1:1)
1,2-Εναλλάξ	Μία απλή και δύο διπλές κορυφές (αναλογία 1:1)
1,3-Εναλλάξ	Μία απλή κορυφή

Μία εργασία του Mendoza και των συνεργατών του,²¹⁵ αναφέρει ότι η διαμόρφωση του καλιξαρενικού πυρήνα μπορεί να πιστοποιηθεί και από τη χημική μετατόπιση των βενζυλικών ατόμων άνθρακα στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$, καθώς αυτοί εμφανίζονται σε τιμή ~31 ppm όταν οι φαινολικοί δακτύλιοι που συνδέουν βρίσκονται σε *syn* διευθέτηση μεταξύ τους (π.χ. στη διαμόρφωση του κώνου) και σε τιμή ~37 ppm όταν οι φαινολικοί δακτύλιοι που συνδέουν βρίσκονται σε *anti* διευθέτηση (π.χ. στη διαμόρφωση 1,3-εναλλάξ) (Σχήμα 110).



Σχήμα 110: Οι διευθετήσεις των φαινολικών δακτυλίων

Σύμφωνα με όσα αναπτύχθηκαν στις προηγούμενες σελίδες, θα περίμενε κανείς ότι στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των καλιξαρενο-δενδρομερών που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής θα εμφανιζόταν μία απλή κορυφή για τα βενζυλικά πρωτόνια μεταξύ των αρωματικών δακτυλίων του καλιξαρενικού πυρήνα. Από την άλλη μεριά, στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ θα αναμένονταν απορροφήσεις σε τιμές ~37 ppm για τους

²¹⁵ C. Jaime, J. de Mendoza, P. Prados, P. M. Nieto, C. Sánchez, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3372

αντίστοιχους βενζυλικούς άνθρακες. Οι υποθέσεις αυτές φαίνονται δυνατές αν αναλογισθεί κανείς ότι ο όγκος των υποκαταστατών που συνδέονται στην «στενή» επιφάνεια είναι αρκετά μεγάλος και ως εκ τούτου τα νέα καλιξαρενο-δενδρομερή θα προτιμήσουν τη διαμόρφωση 1,3-εναλλάξ, στην οποία οι τέσσερις υποκαταστάτες διευθετούνται με τη μέγιστη δυνατή απόσταση μεταξύ τους.

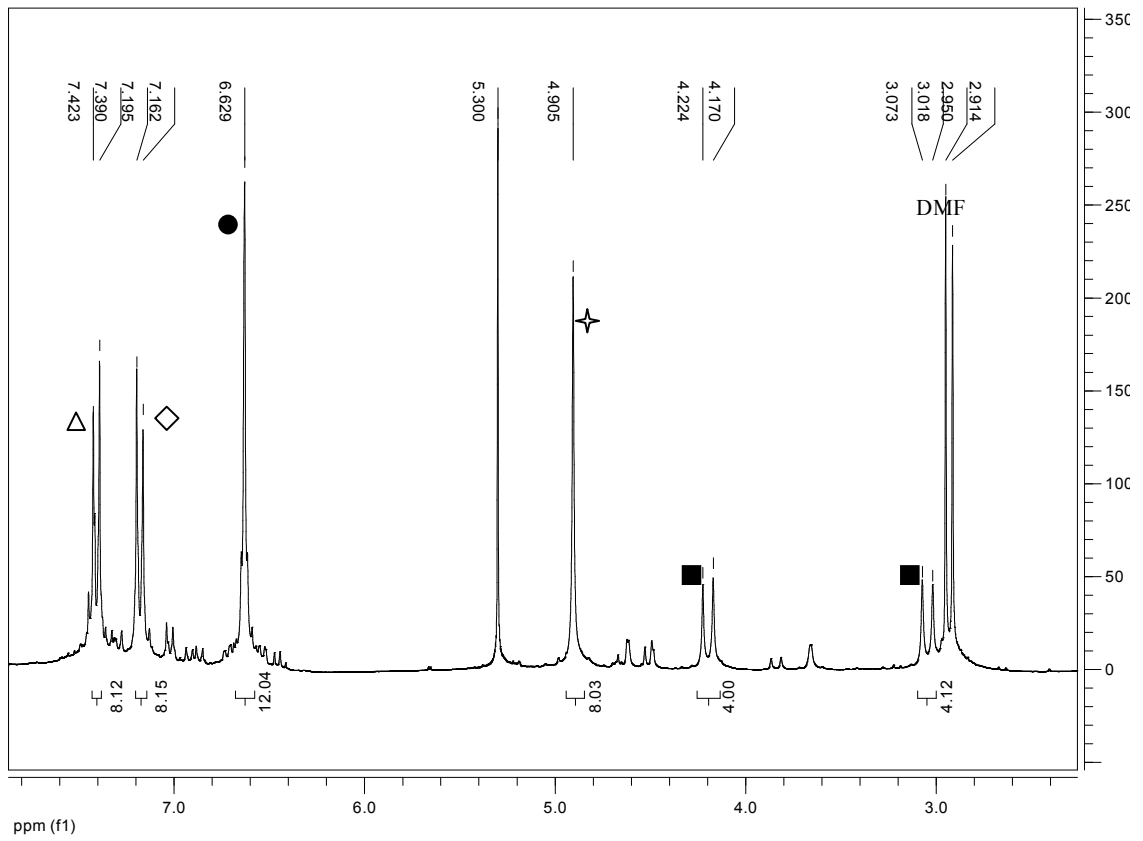
2.3.3.4 Αποτίμηση φασμάτων των νέων καλιξαρενο-δενδρομερών

Και τα επτά νέα καλιξαρενοδενδρομερή παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες, τόσο με το αρχικό καλιξ-[4]-αρένιο, όσο και με τα μητρικά δενδρόνια, κάτι που αποτυπώνεται στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ που ακολουθούν. Σε κάθε φάσμα μπορούν να διακριθούν τρεις περιοχές.

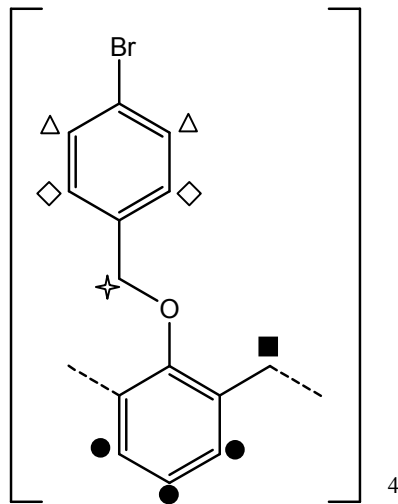
Τα βενζυλικά πρωτόνια του καλιξαρενικού τμήματος του μορίου εμφανίζονται στην αναμενόμενη περιοχή 2.50 ppm- 4.50 ppm. Αυτό που προκαλεί, όμως, αίσθηση είναι το είδος της απορρόφησης των εν λόγω πρωτονίων. Η αρχικά αναμενόμενη απλή κορυφή που θα υποδείκνυε και τη διαμόρφωση 1,3-εναλλάξ δεν παρουσιάζεται σε καμία περίπτωση! Αντί αυτού σε όλα τα φάσματα που ακολουθούν, ακόμα και σε εκείνα των προϊόντων σύζευξης της δευτέρας γενεάς, το κύριο προϊόν της εκάστοτε σύζευξης παρουσιάζει δύο διπλές κορυφές γεγονός που υποδηλώνει τη διαμόρφωση του κώνου για όλα τα προϊόντα τετρα-υποκατάστασης.

Στην περιοχή 4.5-5.0 ppm εμφανίζονται τα υπόλοιπα βενζυλικά πρωτόνια του κάθε μορίου, αυτά δηλαδή που βρίσκονται μεταξύ των αιθερικών δεσμών και των δενδριτικών αρωματικών δακτυλίων.

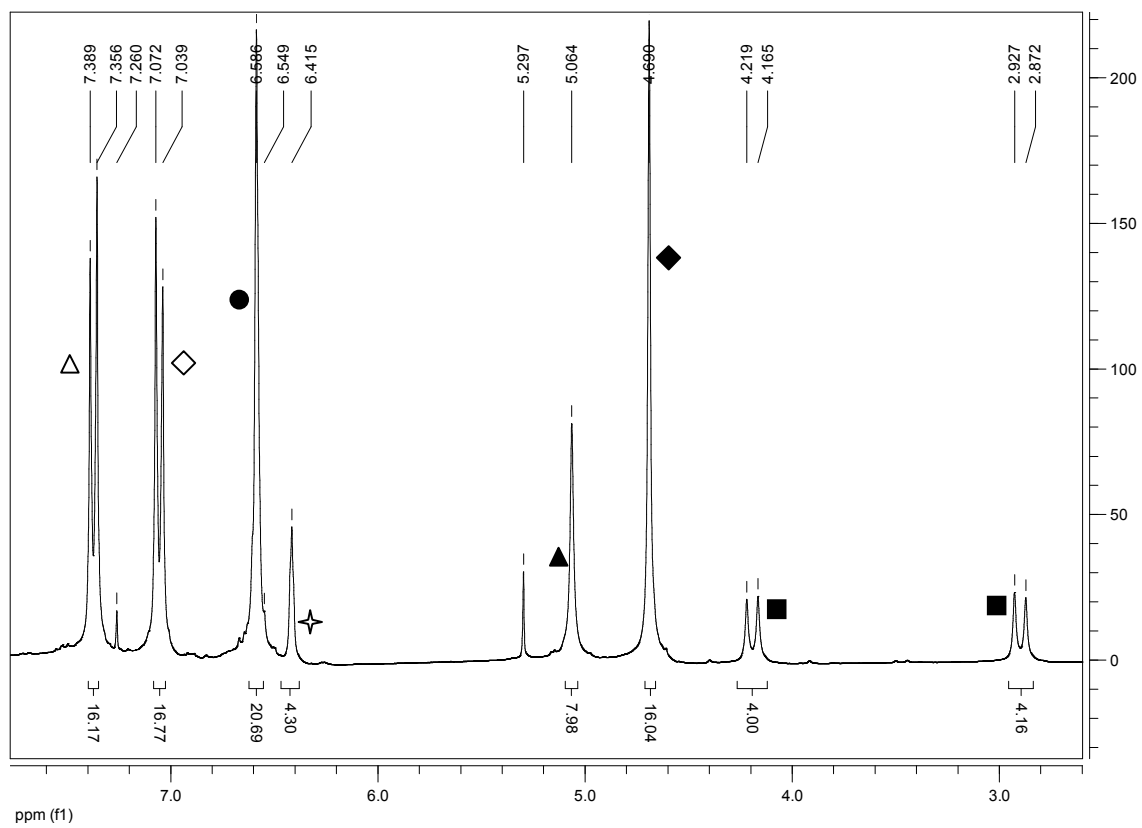
Στην αρωματική περιοχή του κάθε φάσματος, χαρακτηριστική είναι η διαφορετική απορρόφηση των πρωτονίων των τελικών αρωματικών δακτυλίων για κάθε μόριο, που υποδεικνύει 1,4 υποκατάσταση. Ακόμη, τα πρωτόνια των αρωματικών δακτυλίων που προέρχονται από το καλιξαρένιο εμφανίζονται ως πολλαπλή κορυφή στα 6.57 ppm. Κάθε φάσμα που ακολουθεί συνοδεύεται και από σχηματική αναπαράσταση του μορίου, έτσι ώστε να είναι ευκολότερη η παρατήρηση των επιμέρους πρωτονίων.



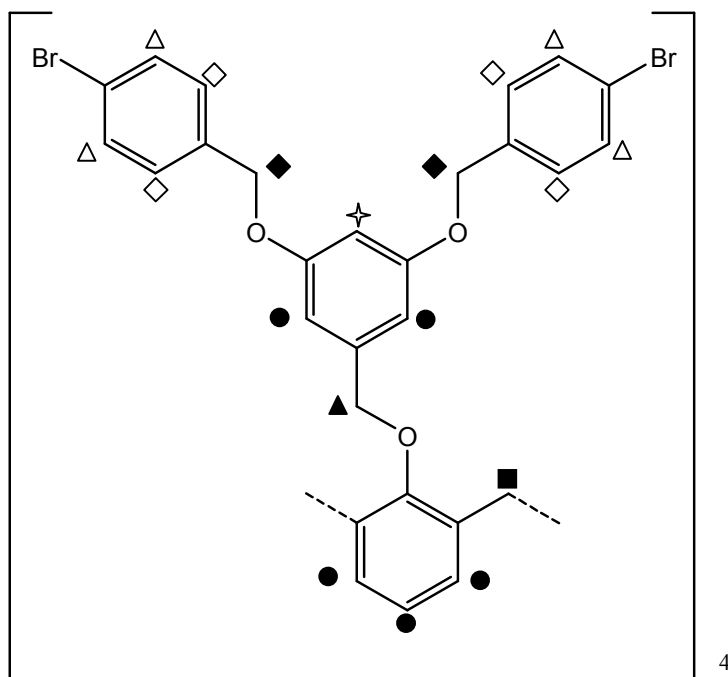
Εικόνα 23: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρενοδενδρομερούς **292a** (250MHz, CDCl_3)



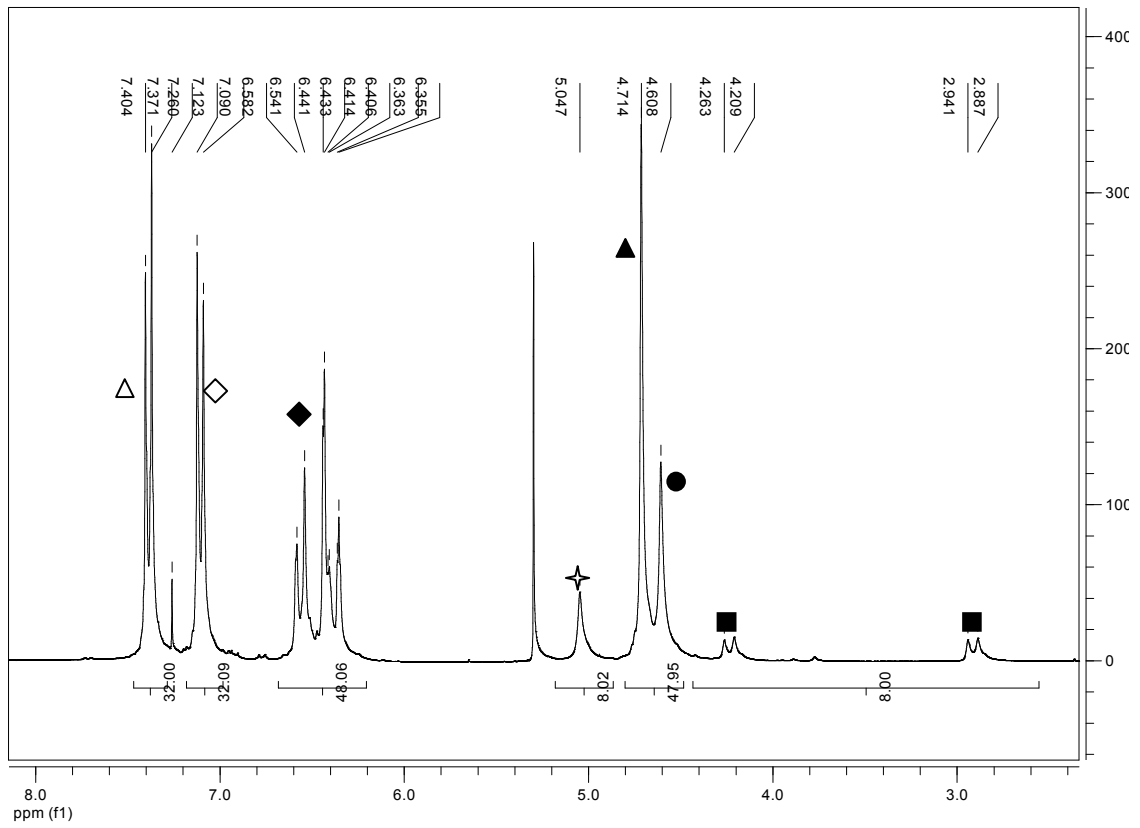
Σχήμα 111: Το καλιξαρενοδενδρομερές **292a**



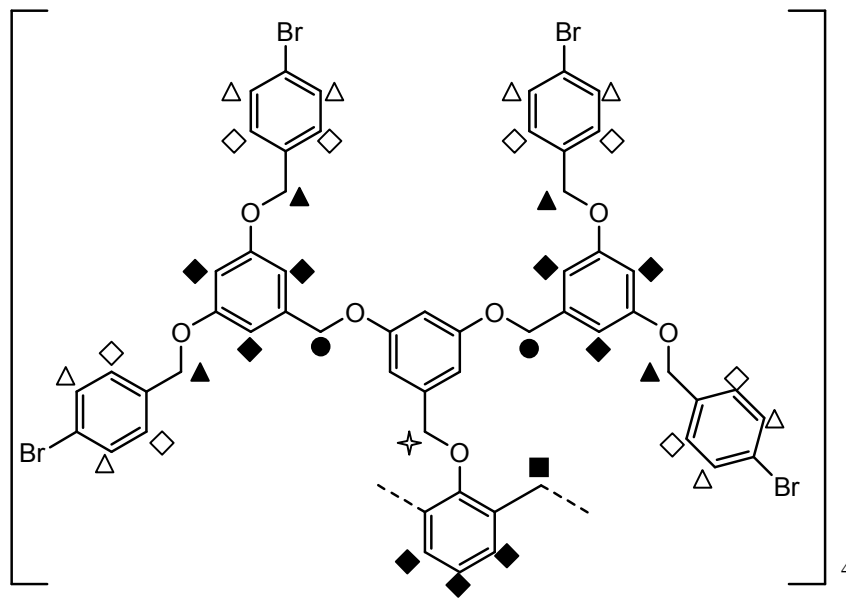
Εικόνα 24: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρενοδενδρομερούς **291a** (250MHz, CDCl_3)



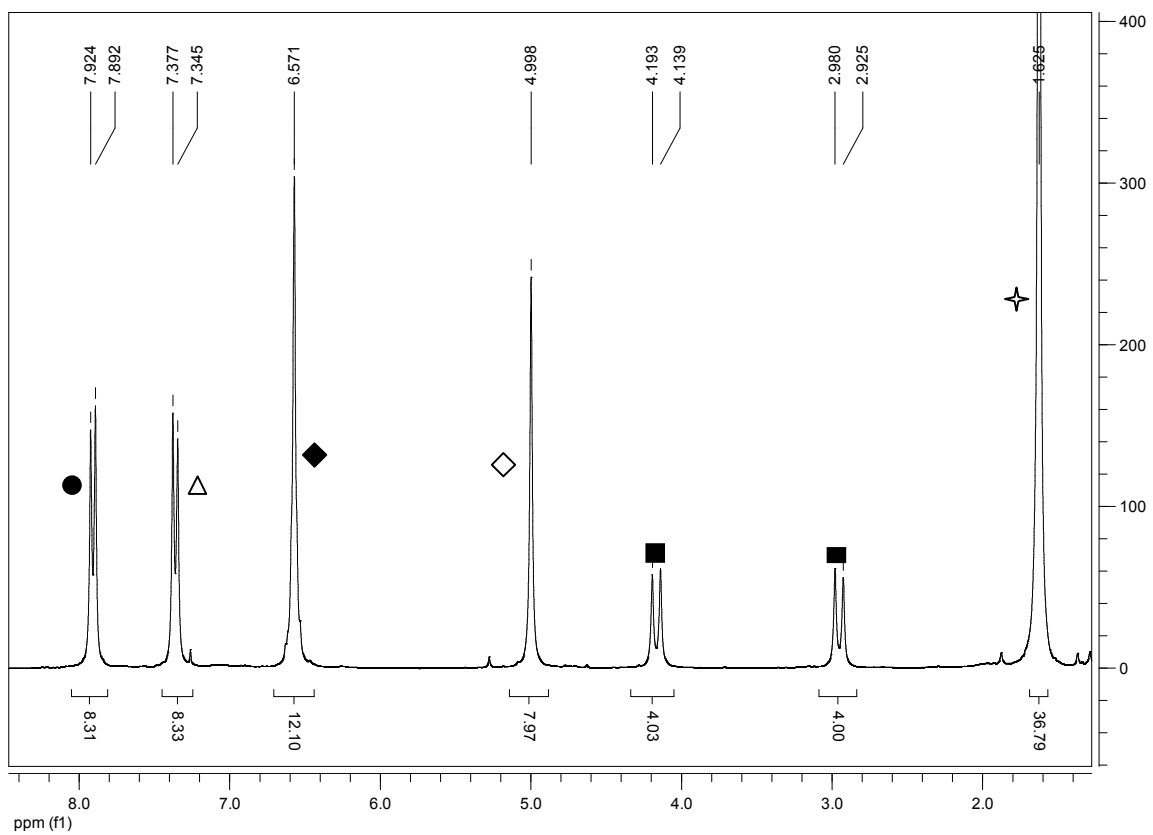
Σχήμα 112: Το καλιξαρενοδενδρομερές **291a**



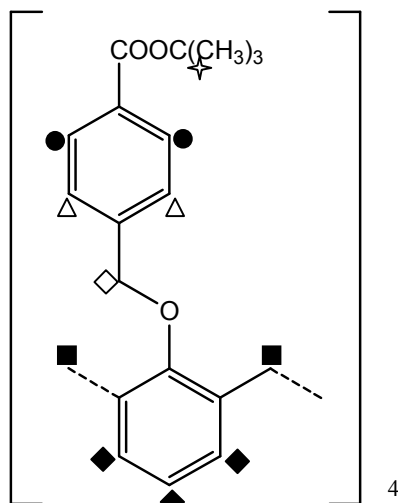
Εικόνα 25: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρενοδενδρομερούς **293a** (250MHz, CDCl_3)



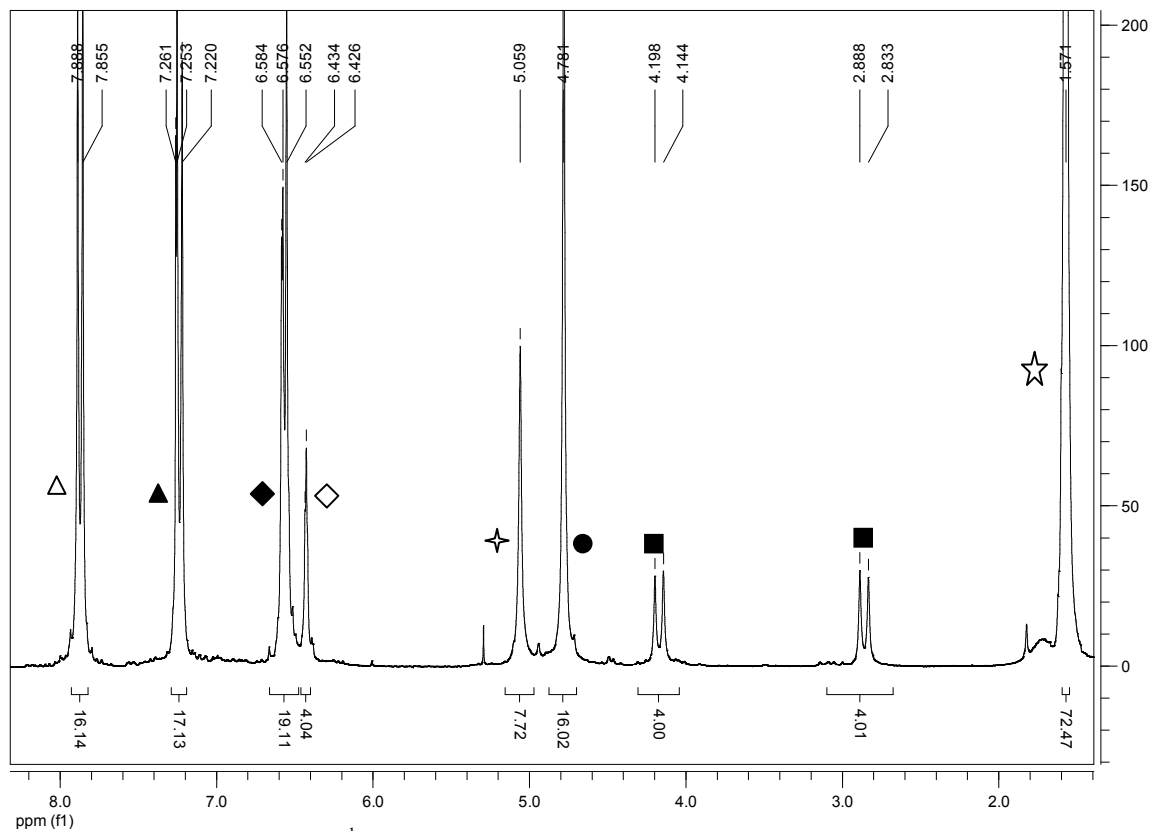
Σχήμα 113: Το καλιξαρενοδενδρομερές **293a**



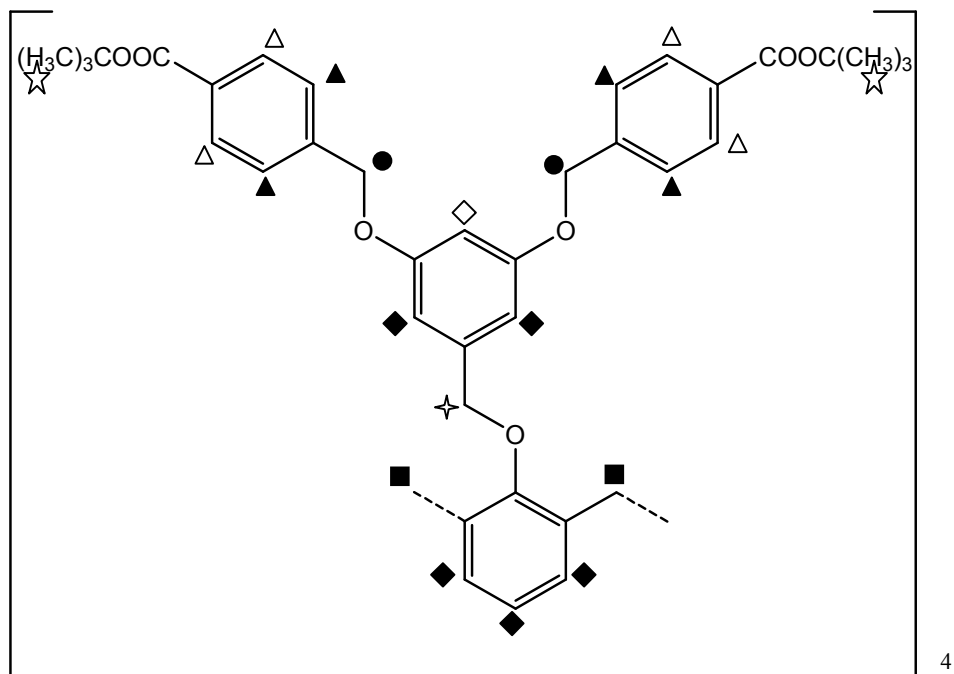
Εικόνα 26: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρενοδενδρομερούς **292β** (250MHz, CDCl_3)



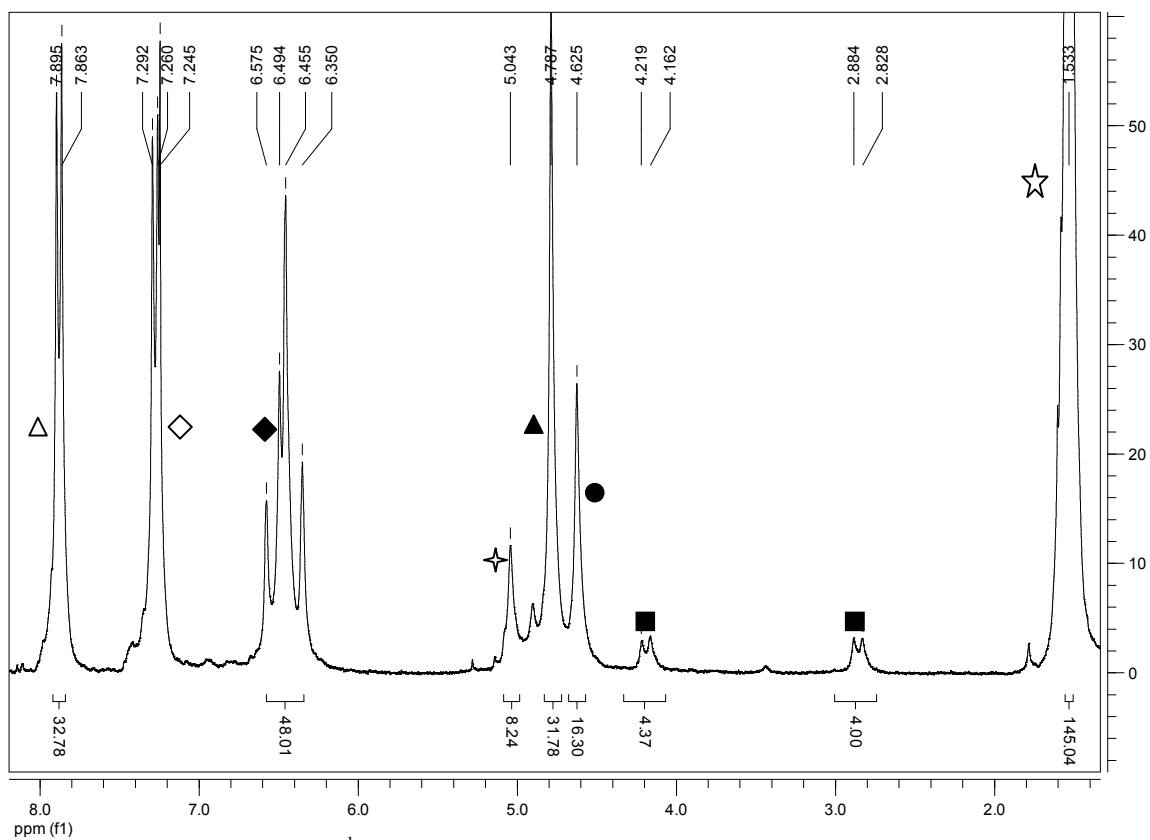
Σχήμα 114: Το καλιξαρενοδενδρομερές **292β**



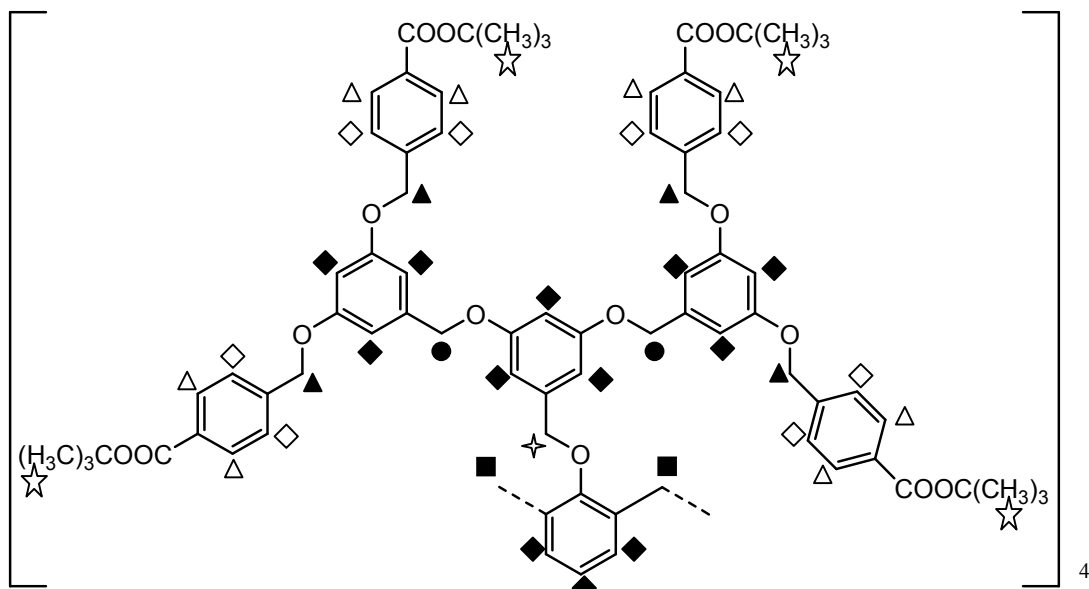
Εικόνα 27: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρνοδενδρομερούς **291β** (250MHz, CDCl_3)



Σχήμα 115: Το καλιξαρνοδενδρομερές **291β**



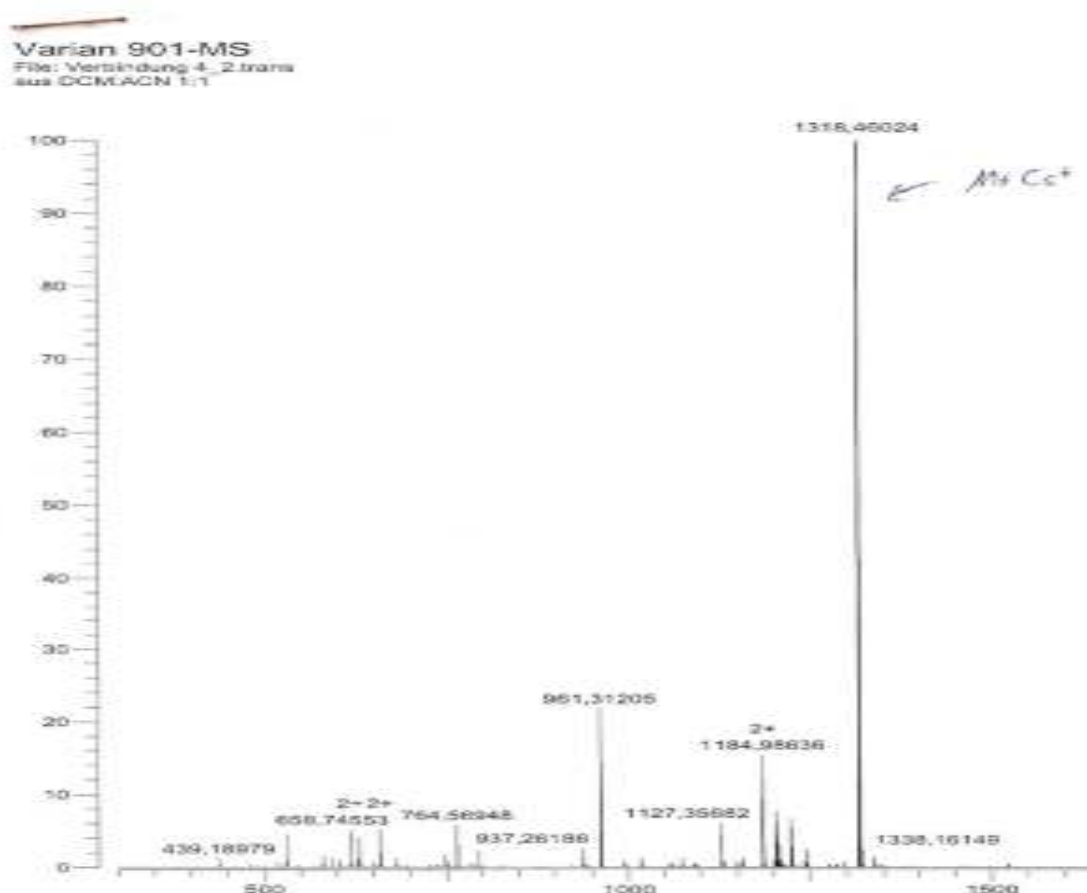
Εικόνα 28: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του καλιξαρενοδενδρομερούς **293β** (250MHz, CDCl_3)



Σχήμα 116: Το καλιξαρενοδενδρομερές **293β**

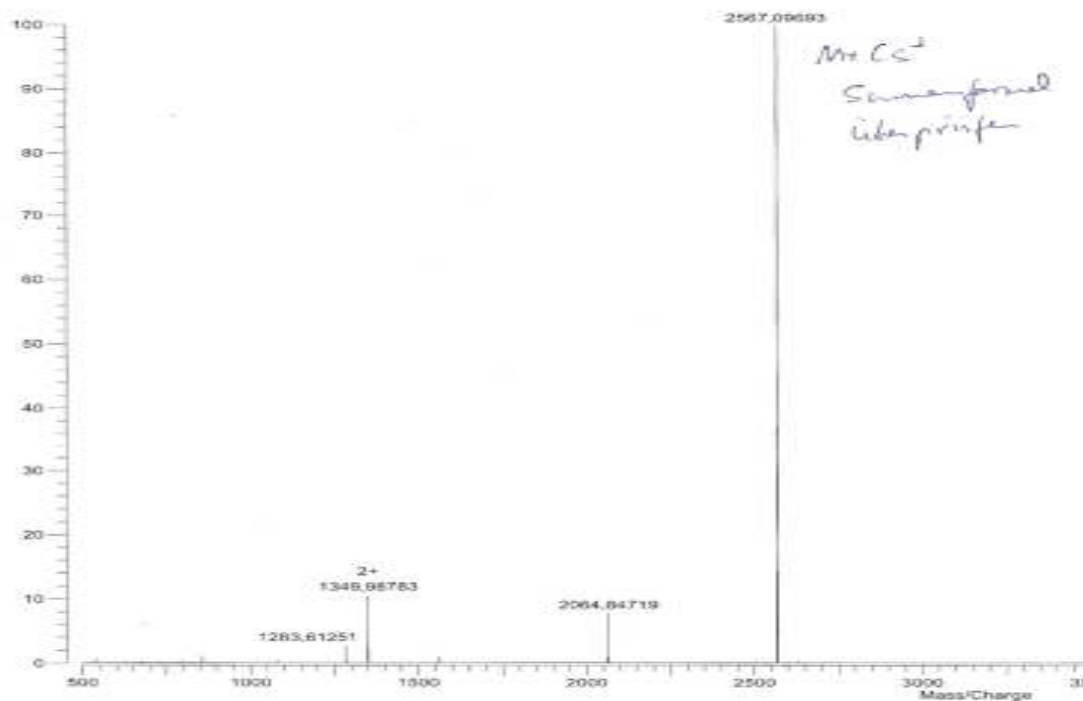
Ολοκληρώνοντας την αναφορά στα φάσματα των έξι νέων τετρα-υποκατεστημένων καλιξαρενο-δενδρομερών συμπληρώνεται ότι στα αντίστοιχα φάσματα ^{13}C NMR επιβεβαιώνονται οι διαμορφώσεις του κώνου καθώς σε όλα παρατηρείται η απορρόφηση των βενζυλικών ανθράκων ως μοναδική απορρόφηση στην περιοχή 31.47 ppm- 31.81 ppm.

Κρίνεται σκόπιμο, σε αυτό το σημείο, να συμπεριληφθούν ενδεικτικά και κάποια φάσματα μάζας των τελικών καλιξαρενο-δενδρομερών. Στις εικόνες που ακολουθούν φαίνονται τα φάσματα μάζας για τα καλιξαρενο-δενδρομερή **291β**, **292β** και **293β**.

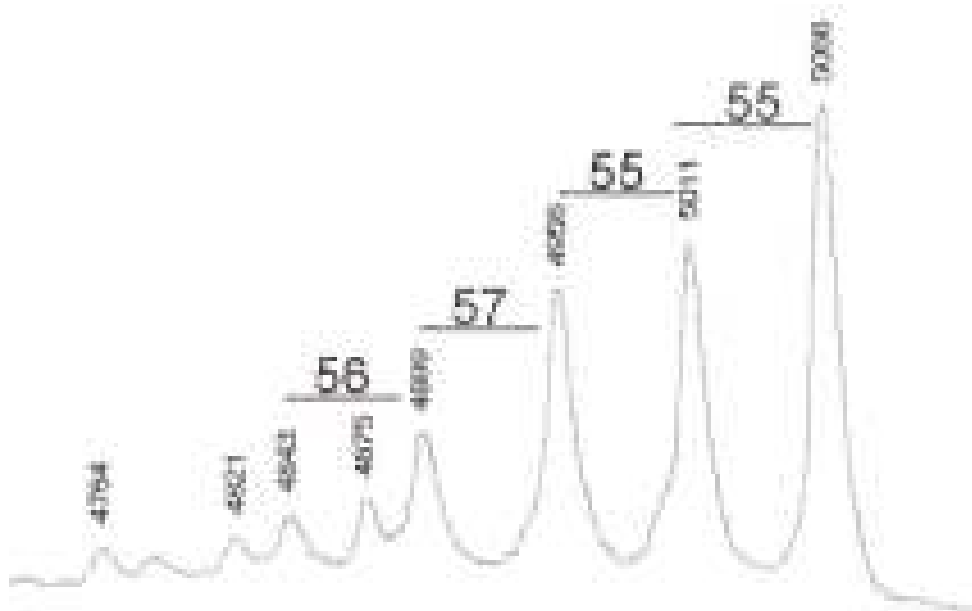


Εικόνα 29: Φάσμα μάζας του καλιξαρενο-δενδρομερούς **292β**. HRMS (ESI, matrix Cs_2CO_3): Υπολογισθέν Μ.Β. $\text{C}_{76}\text{H}_{82}\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{Cs}]^+$ m/z 1318.4782, βρέθηκε $[\text{M}+\text{Cs}]^+$ m/z 1318.4602

Varian 901-MS
File: Verbindung_3_3.trans
aus DCM:ACN 1:1



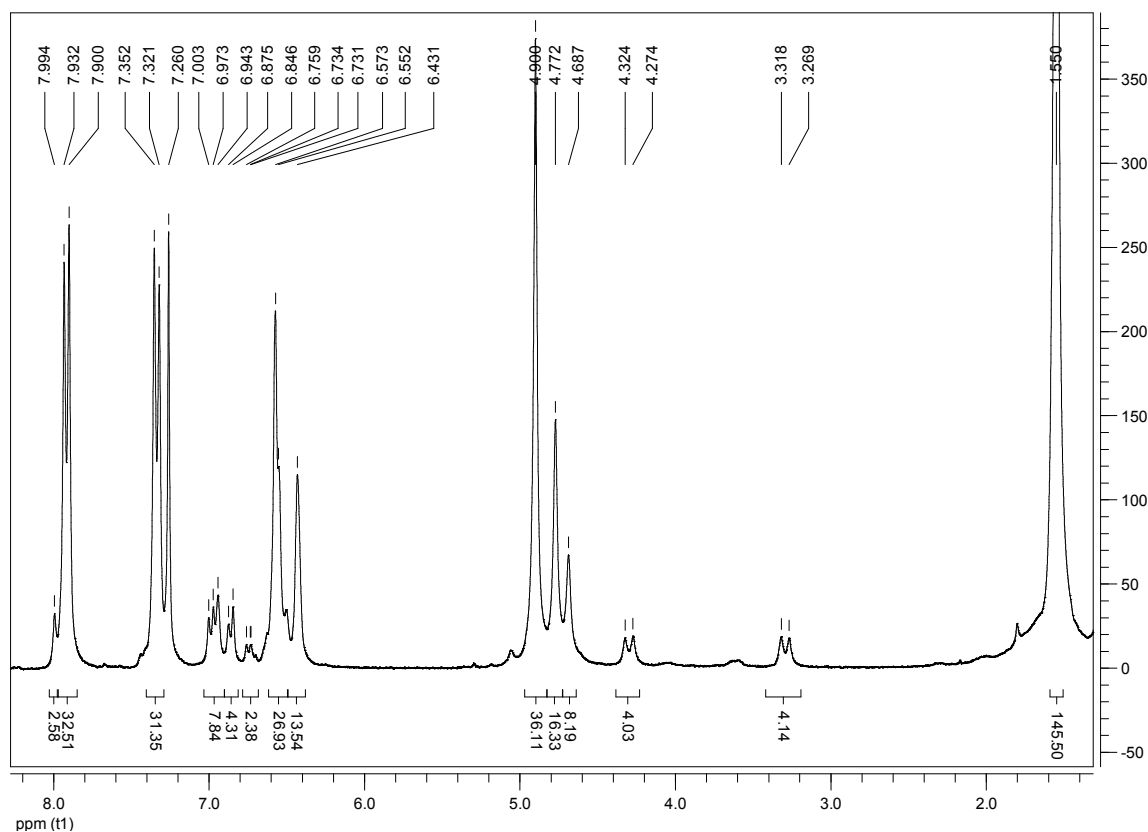
Εικόνα 30: Φάσμα μάζας του καλιξαρενο-δενδρομερούς **291β**. HRMS (ESI, matrix Cs_2CO_3): Υπολογισθέν M.B. $C_{152}H_{162}O_{28} [M+Cs]^+$ m/z 2567.0229, βρέθηκε $[M+Cs]^+$ m/z 2567.0969



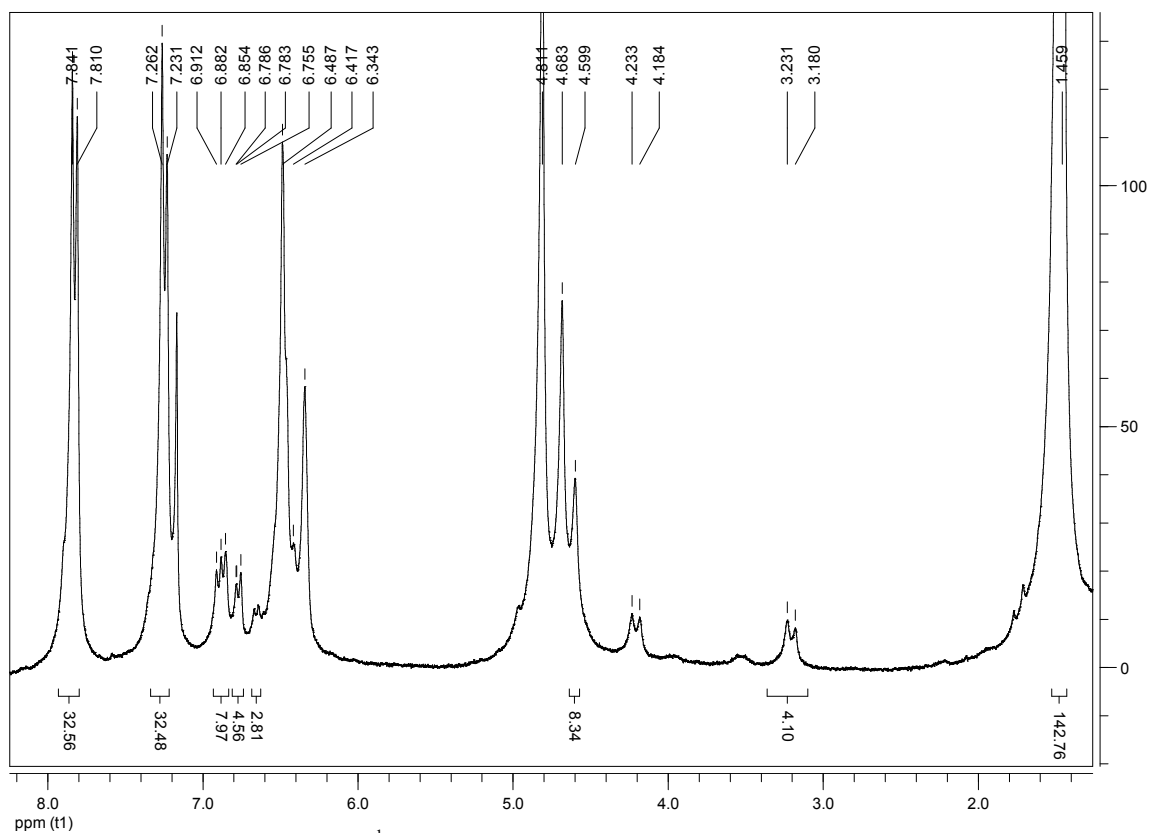
Εικόνα 31: Φάσμα μάζας του καλιξαρενο-δενδρομερούς **293β**. (MALDI-TOF, matrix DHB): Υπολογισθέν M.B. $C_{304}H_{322}O_{60} [M+Na]^+$ m/z 4955.2043, βρέθηκε $[M+Na]^+$ m/z 4956.000

Για την περίπτωση της σύζευξης του δενδρονίου τρίτης γενεάς με *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνεια **285β**, με το καλιξ-[4]-αρένιο που απέδωσε το δι-υποκατεστημένο καλιξαρενο-δενδρομερές **294** γίνεται ιδιαίτερη αναφορά.

Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ που ακολουθεί (Εικόνα 32) παρουσιάζει τις αναμενόμενες απορροφήσεις. Αξίζει να αναφερθεί η παρουσία της απορρόφησης των δύο φαινολικών υδροξυλίων ως μία απλή κορυφή, σχετικά οξεία, στα 7.99 ppm. Η συγκεκριμένη απορρόφηση διευρύνεται και ελαττώνει την έντασή της όταν στο διάλυμα προστεθεί δευτεριωμένο νερό (D_2O) κάτι που βεβαιώνει πως η απορρόφηση αυτή αντιπροσωπεύει τα δύο αυτά φαινολικά πρωτόνια (Εικόνα 33).



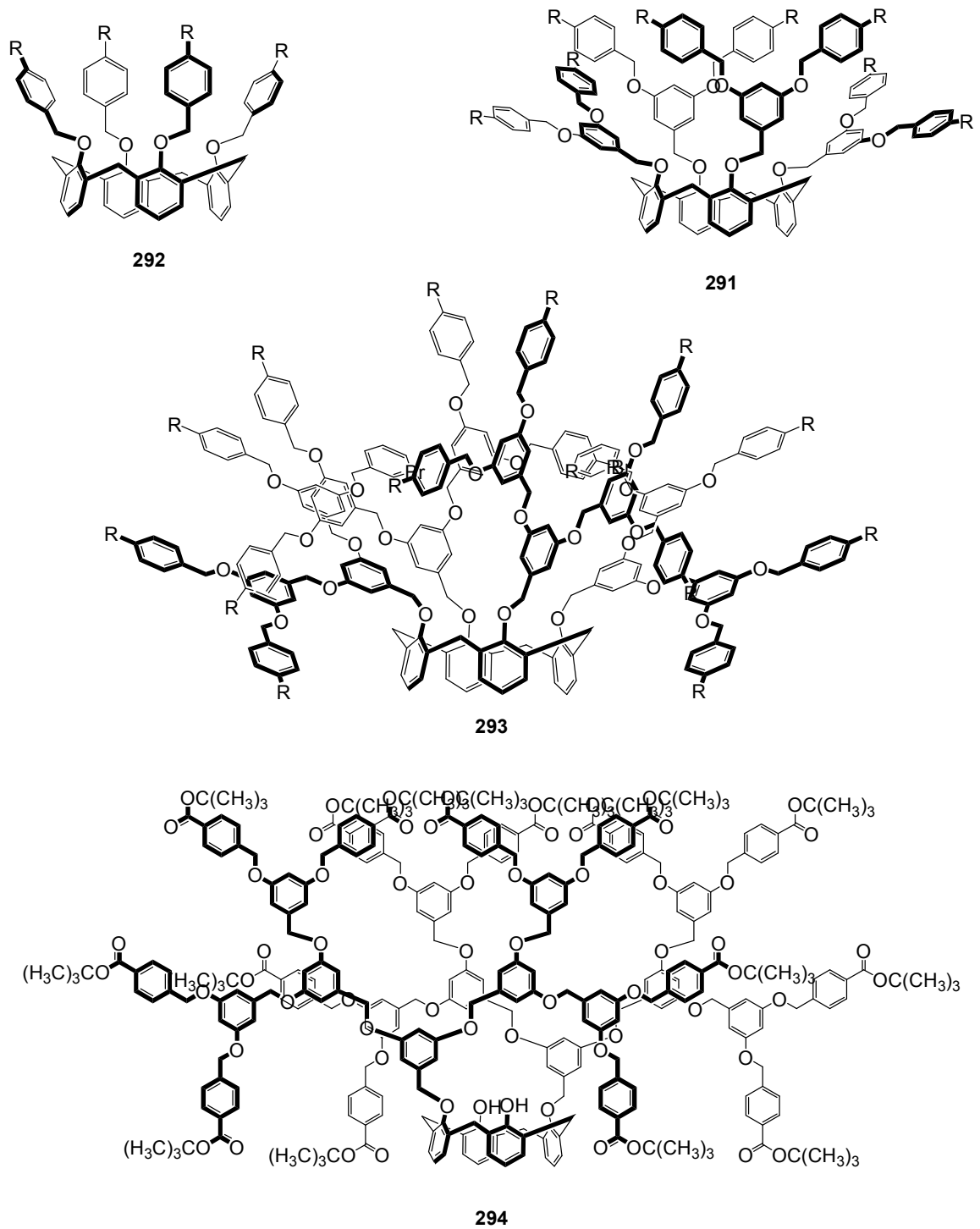
Εικόνα 32: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **294** σε CDCl_3 (250MHz)



Εικόνα 33: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης **294** σε CDCl_3 με στυ D_2O (250MHz)

Για τη διαμόρφωση του δι-υποκατεστημένου καλιξαρενοδενδρομερούς δεν μπορεί να υποστηριχθεί κάποια συγκεκριμένη άποψη έναντι μιας άλλης και δεδομένου ότι αρκετά περίεργα συμβαίνουν και αναφέρονται και στη βιβλιογραφία, δεν θα επιχειρήσουμε να προτείνουμε κάτι στην παρούσα φάση. Το πιθανότερο όμως είναι και αυτό να λαμβάνει τη διαμόρφωση του κώνου, όπως προκύπτει από τις δύο χαρακτηριστικές διπλές κορυφές για τα βενζυλικά πρωτόνια του καλιξαρενικού πυρήνα.

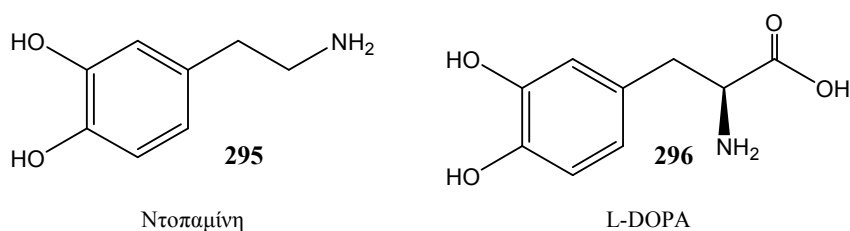
Αν και η σχηματική απεικόνιση των τελικών μορίων, όπου χρειάστηκε, έγινε στη διαμόρφωση 1,3-Εναλλάξ, για την ευκολότερη παρατήρηση των δημιουργούμενων δεσμών, κρίνεται σκόπιμο αυτά να αποτυπωθούν στην πραγματική τους δομή όπως αυτή προέκυψε μετά την αποτίμηση των φασμάτων NMR, δηλαδή τη διαμόρφωση του κώνου.



Σχήμα 117: Τα τελικά καλιζαρενο-δενδρομερή στη διαμόρφωση του κώνου (R: α= Br, β= COOC(CH₃)₃)

2.3.4 Πειράματα εγκλωβισμού βιοδραστικών μορίων

Μετά την ολοκλήρωση της σύνθεσης των νέων καλιξαρενο-δενδρομερών, ακολούθησε η προσπάθεια συμπλοκοποίησης σε αυτά κάποιων βιοδραστικών μορίων. Για το σκοπό αυτό επιλέχθηκαν ως μόρια ξενιστές η ντοπαμίνη **295**, με τη μορφή του υδροχλωρικού της άλατος, **295*HCl** καθώς και η L-3,4-διυδροξυ-φαινυλαλανίνη (L-Dopa) **296** (Σχήμα 118).



Σχήμα 118: Οι δομές της ντοπαμίνης και της L-3,4-διυδροξυ-φαινυλαλανίνης (L-DOPA)

Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που απαντάται σε πολλά θηλαστικά. Στον εγκέφαλο, αυτή η υποκατεστημένη φαινυλο-αιθυλαμίνη, λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής ενεργοποιώντας τους πέντε γνωστούς υποδοχείς ντοπαμίνης D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ και τις παραλλαγές τους. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, παράγεται σε αρκετές περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί και ως νευρο-ορμόνη που ελευθερώνεται στον υποθάλαμο του εγκεφάλου. Η κύρια λειτουργία της ως ορμόνης είναι να αναστέλλει την απελευθέρωση προλακτίνης από τον πρόσθιο λοβό της βλεννογόνου.

Η ντοπαμίνη διατίθεται ως ενδοφλέβια θεραπεία στις περιπτώσεις που απαιτείται αύξηση καρδιακών παλμών και αρτηριακής πίεσης. Σε ασθενείς που πάσχουν από την ασθένεια του Parkinson παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Επειδή, όμως, το μόριο της ντοπαμίνης δεν μπορεί ως φάρμακο να εισχωρήσει στα ενεργά κέντρα του εγκεφάλου, αντί αυτής χορηγείται στους ασθενείς η πρόδρομη ένωσή της, L-DOPA και η τελευταία αφού εισχωρήσει στα ενεργά κέντρα του εγκεφάλου μετατρέπεται σε ντοπαμίνη.

Το μόριο της ντοπαμίνης αναμένεται να εγκλωβιστεί στα νέα καλιξαρενο-δενδρομερή καθώς, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, τα καλιξ-[4]-αρένια μπορούν να συμπλοκοποιήσουν αμμωνιακά άλατα. Ακόμα η δομή της εν λόγω ένωσης διαθέτει μία αλειφατική αλυσίδα δύο ατόμων άνθρακα μεταξύ του φορτισμένου αμμωνιακού άκρου και του υποκατεστημένου αρωματικού δακτυλίου γεγονός που πιθανό να αποτρέπει ενδεχόμενες στερικές παρεμποδίσεις που θα καθιστούσαν δύσκολο τον εγκλωβισμό.

Δεδομένου ότι η διαμόρφωση των υποκατεστημένων δενδριτικών καλιξ-[4]-αρενίων, σύμφωνα με τα φασματοσκοπικά δεδομένα ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$), είναι αυτή του κώνου, η συμπλοκοποίηση των δραστικών ενώσεων θα μπορούσε να επιτευχθεί από τον καλώς προ-οργανωμένο κλωβό, μέσω της προσέγγισης από την ευρεία επιφάνεια.

Τα πειράματα εγκλωβισμού βρίσκονται σε εξέλιξη...

3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510. Η λήψη φασμάτων πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έγινε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματογράφο Bruker AMX 400 και 250. Η λήψη των φασμάτων μάζας υψηλής ευκρίνειας (HRMS, high resolution mass spectrometry) έγινε στο Πανεπιστήμιο της Λειψίας, στο Πανεπιστήμιο του Freiberg και στο Πανεπιστήμιο του Βερολίνου με τις μεθόδους ιονισμού ESI, FAB και MALDI-TOF, χρησιμοποιώντας όπου αναφέρεται υπόστρωμα (matrix) με Cs_2CO_3 ή DBH (διυδροξυβενζοϊκό οξύ).

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρίες Fluka, Aldrich και Merck. Στην πλειοψηφία τους οι ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία, εκτός αν κρινόταν αναγκαίο από τις συνθήκες της αντίδρασης. Οι διαλύτες προέρχονται από τις παραπάνω εταιρίες και, όπου ήταν απαραίτητο, έγιναν απόλυτοι και χρησιμοποιήθηκαν άμεσα, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin και Armarego.²¹⁶

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες silica gel F₂₅₄ ms Fluka, ενώ στους διαχωρισμούς μιγμάτων εφαρμόστηκε χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης (“flash chromatography”), όπου χρησιμοποιήθηκε 9385 silica gel F₂₅₄ Merck καθώς και παρασκευαστική TLC με τις πλάκες που αναφέρονται παραπάνω.

Τα σχήματα των τελικών καλιξαρενο-δενδρομερών παρατίθενται σε διαμόρφωση που επιτρέπει την παρατήρηση όλων των δεσμών (1,3-Εναλλάξ) και όχι στην πραγματική τους (κόνος).

²¹⁶ W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, “Purification of laboratory chemicals”, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

3.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ

3.2.1 Γενική πορεία σύνθεσης των δενδριτικών αλκοολών R-G_n-OH

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (1.00 ισοδύναμο) σε ακετόνη, προστίθεται ανθρακικό κάλιο (2.50 ισοδύναμο) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (0.2 ισοδύναμο). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του υποκατεστημένου δενδριτικού βρωμιδίου Br-G_(n-1)-Br (2.1 ισοδύναμο) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη, το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης (έλεγχος TLC) γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 φορές). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 φορές) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 φορές). Η οργανική φάση συλλέγεται και ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο ενώ το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το προϊόν απομονώνεται όπως περιγράφεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση.

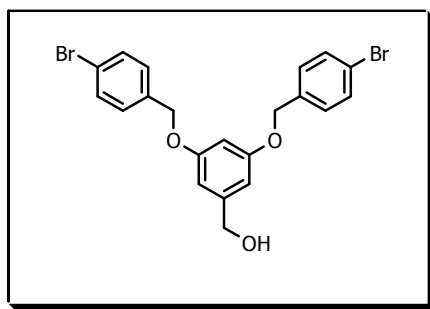
3.2.2 Γενική πορεία σύνθεσης των δενδριτικών βρωμιδίων R-G_n-Br

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αλκοόλης Br-G_n-OH (1.0 ισοδύναμο) στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (1.25 ισοδύναμο) και τριφαινυλοφωσφίνη (1.25 ισοδύναμο) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό συνεχή παροχή αργού. Μετά από περίπου 20 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα και εκχυλίζεται με νερό (3 φορές) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 φορές). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν απομονώνεται όπως περιγράφεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση.

3.2.3 Επιμέρους αντιδράσεις σύνθεσης δενδρονίων σύμφωνα με τη γενική μέθοδο

3.2.3.1 Σύνθεση της 3,5-δι(*p*-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλικής αλκοόλης (Br-G1-OH) (279a)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (2.5 g, 17.8 mmol) σε ακετόνη (100 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (6.15 g, 44.5 mmol) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (1.0 g, 3.7 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού επί 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του *para*-βρωμο-βενζυλο-βρωμιδίου (9.36 g, 37.4 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 5 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 20 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 30 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1). Απομονώθηκε η αλκοόλη **279a** ως λευκό στερεό (6.07 g, 89 %).



Σ.Τ.: 98 °C

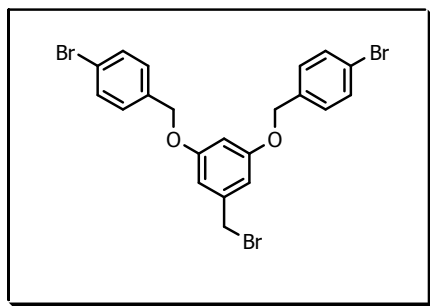
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.73 (t, $J = 6.00$ Hz, 1 H, CH_2OH), 4.62 (d, $^3J = 6.00$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4.98 (s, 4 H, $\text{Ar}'\text{CH}_2\text{O}$), 6.48 (t, $^4J = 2.25$ Hz, 1 H, ArH), 6.60 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, ArH), 7.28 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 4 H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.50 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 4 H, $\text{Ar}'\text{H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 65.25, 69.37, 101.41, 105.89, 121.97, 129.09, 131.78, 135.89, 143.63, 159.94.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν M.B. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ m/z 510.9312, βρέθηκε $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ m/z 510.9317.

3.2.3.2 Σύνθεση του 3,5-δι(*p*-βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοβρωμιδίου (Br-G1-Br) (281a)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλικής αλκοόλης (Br-G1-OH) **279a** (5.8 g, 12.1 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (5.0 g, 15.1 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (3.9 g, 15.1 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 20 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **281a** λαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1), ως λευκό στερεό (5.44 g, 83 %).



Σ. T.: 106 °C

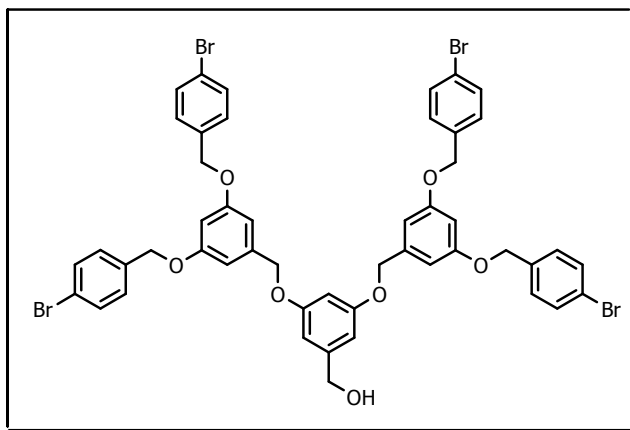
^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.41 (s, 2 H, CH_2Br), 4.98 (s, 4 H, $\text{Ar}'\text{CH}_2\text{O}$), 6.49 (t, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, ArH), 6.62 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, ArH), 7.28 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 4 H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.51 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 4 H, $\text{Ar}'\text{H}$).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 33.41, 69.46, 102.27, 108.33, 122.07, 129.14, 131.81, 135.65, 140.01, 159.85.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν M.B. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 538.8857, βρέθηκε $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 538.8851.

3.2.3.3 Σύνθεση της 3,5-δισ[3,5-δι(*p*-βρωμο-βενζυλοξυ)] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (Br-G2-OH) (282a)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (0.6 g, 4.1 mmol) σε ακετόνη (100 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (1.4 g, 10.2 mmol) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (0.2 g, 0.8 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του 3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοβρωμιδίου (Br-G1-Br) **281a** (4.65 g, 8.6 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 5 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα γλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με σύστημα έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1). Απομονώθηκε η αλκοόλη **282a** ως λευκό στερεό (3.33 g, 78 %).



Σ.Τ.: 157 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.66 (t, *J* = 6 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.62 (d, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂OH), 4.98 (s, 12 H, Ar'²CH₂O και Ar''²CH₂O), 6.49 (m, 3 H, ArH και Ar'¹H), 6.59 (d, ⁴*J* = 2.25 Hz, 2 H, ArH), 6.63 (d, ⁴*J* = 2.25 Hz, 4 H, Ar'¹H), 7.27 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 8 H, Ar'²H), 7.48 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 8 H, Ar''²H).

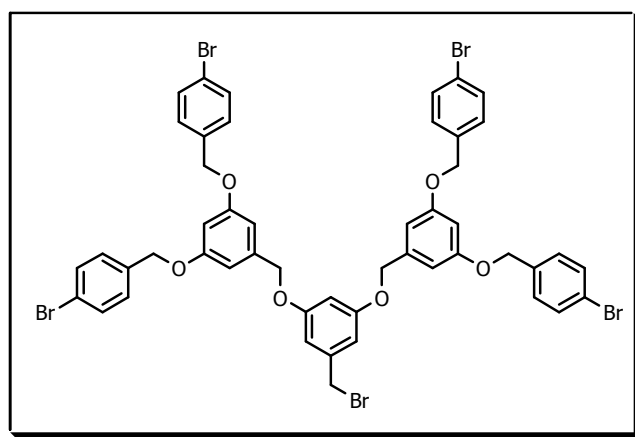
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 65.07, 69.20, 69.67, 101.17, 101.47, 105.58, 106.26, 121.79, 128.04, 131.57, 135.60, 139.33, 143.36, 159.73, 159.82.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν Μ.Β. C₄₉H₄₀Br₄O₇ [M+Cl]⁻ *m/z* 1095.4226, βρέθηκε [M+Cl]⁻ *m/z* 1094.9179.

3.2.3.4 Σύνθεση του 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ]βενζυλοβρωμιδίου (Br-G2-Br) (283α)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ]βενζυλικής αλκοόλης (Br-G2-OH) **282α** (1.5 g, 1.4 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (0.6 g, 1.7 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (0.5 g, 1.7 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 20 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε

οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **283a** λαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1), ως λευκό στερεό (1.14 g, 72 %).



Σ.Τ.: 153 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 4.40 (s, 2 H, CH₂Br), 4.96 (s, 4 H, Ar'CH₂O), 4.98 (s, 8 H, Ar''CH₂O), 6.47 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 1 H, ArH), 6.50 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, Ar'H), 6.60 (d, ⁴J = 2.00 Hz, 2 H, ArH), 6.63 (d, ⁴J = 2 Hz, 4 H, Ar'H), 7.27 (d, ³J = 8.25 Hz, 8 H, Ar''H), 7.49 (d, ³J = 8,5 Hz, 8 H, Ar''H).

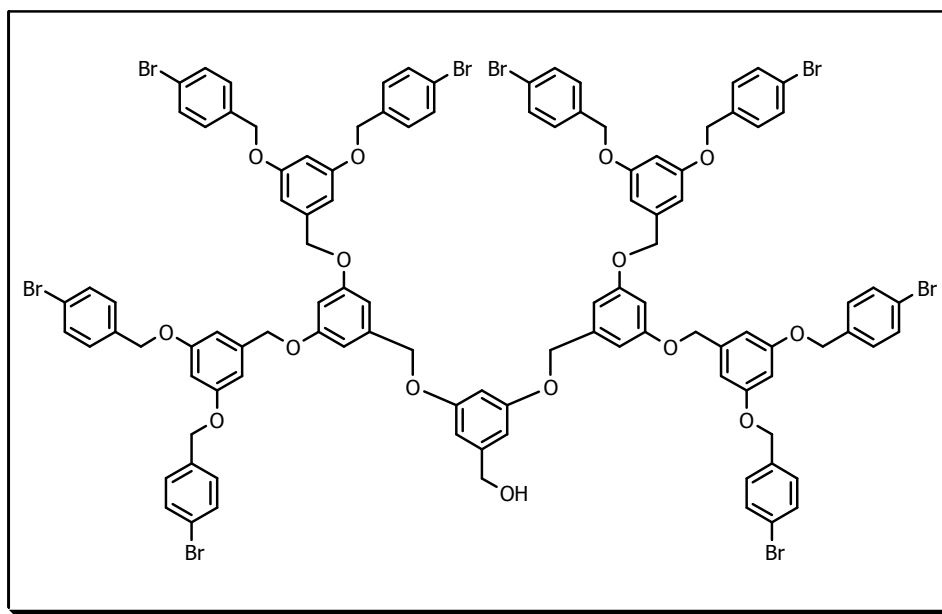
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 33.33, 69.49, 70.04, 101.81, 102.33, 106.55, 108.32, 122.10, 129.23, 131.86, 135.84, 139.34, 139.80, 159.99, 160.02.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν M.B. C₄₉H₃₉Br₅O₆ [M+Na]⁺ m/z 1146.3402, βρέθηκε [M+Na]⁺ m/z 1146.8521.

3.2.3.5 Σύνθεση της 3,5-δισ[3,5-δισ[3,5-δι(p-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ]βενζυλικής αλκοόλης (Br-G3-OH) (284a)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (0.06, 0.43 mmol) σε ακετόνη (50 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (1.2 g, 8.70 mmol) και αιθέρας κορόνα

(18-crown-6) (0.23 g, 8.6 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του 3,5-δις[3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (Br-G2-Br) (**283**) (1.00 g, 8.6 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 5 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το στερεό υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με σύστημα έκλυσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1) με σταδιακή αύξηση της πολικότητας. Απομονώθηκε η αλκοόλη **284a** ως λευκό στερεό (0,67 g, 70%).

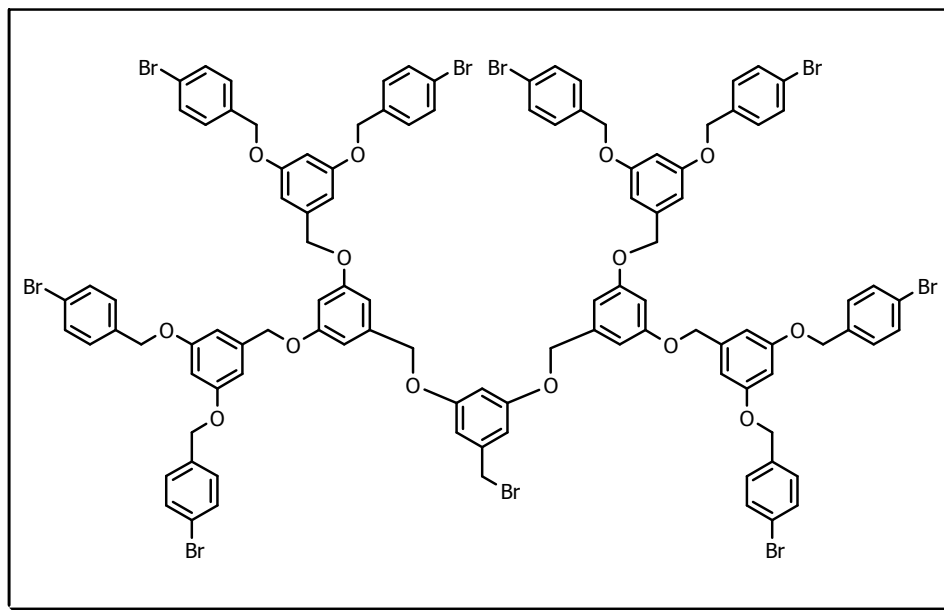


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.70 (t, $J = 6$ Hz, 1 H, CH_2OH), 4.58 (d, $J = 6$ Hz, 2 H, CH_2OH), 4.94 (s, 28 H, $\text{Ar}'\text{CH}_2\text{O}$ και $\text{Ar}''\text{CH}_2\text{O}$), 6.47 (m, 7 H, $\text{Ar}H$ και $\text{Ar}'H$), 6.57 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, $\text{Ar}H$), 6.62 (m, 12 H, $\text{Ar}'H$ και $\text{Ar}''H$), 7.24 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 16 H, $\text{Ar}'H$), 7.46 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 16 H, $\text{Ar}''H$).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 65.20, 69.29, 69.83, 69.88, 101.30, 101.50, 101.60, 105.70, 106.30, 106.40, 121.90, 129.10, 131.70, 135.70, 139.31, 143.50, 159.80, 159.90, 160.00.

3.2.3.6 Σύνθεση του 3,5-δισ[3,5-δισ[3,5-δι(*p*-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ]βενζυλοβρωμιδίου (Br-G3-Br) (285a)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ) βενζυλοξυ] βενζυλόξυ] βενζυλικής αλκοόλης (Br-G3-OH) **284a** (0,49 g, 0,2 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (0.15 g, 0,4 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (0.12 g, 0,4 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 40 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **285a** λαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο: διχλωρομεθάνιο 2:1), ως λευκό στερεό (0,35 g, 70 %).

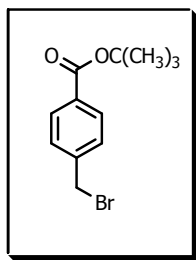


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.37 (s, 2 H, CH_2Br), 4.94 (s, 28 H, $\text{Ar}'\text{CH}_2\text{O}$), 6.50-6.60 (m, 7 H, $\text{Ar}H$), 6.63-6.75 (m, 12 H, $\text{Ar}^{\prime}H$), 7.27 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 16 H, $\text{Ar}''H$), 7.50 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 16 H, $\text{Ar}''H$).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 33.56, 69.31, 69.86, 70.01, 101.60, 102.20, 106.40, 108.20, 113.60, 121.90, 129.10, 131.70, 133.10, 135.70, 139.31, 159.99, 160.02.

3.2.3.7 Σύνθεση 4-(βρωμομεθυλο)βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα (tb-G0-Br) (271β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του 4-(βρωμομεθυλο)βενζοϊκού οξέος (3.0 g, 14mmol) σε οξικό *tert*-βουτυλεστέρα (150ml, 1.11mol), προστίθεται υπερχλωρικό οξύ (1 ml, 70% υδ. δ/μα, 12mmol), η σφαιρική κλείνεται ερμητικά με πλαστικό πώμα και παραμένει υπό ισχυρή ανάδευση μέχρι να μην παρατηρείται δυσδιάλυτο στερεό. Το διάλυμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη και εκπλένεται με νερό (3x100ml) και κεκορεσμένο διάλυμα ανθρακικού καλίου μέχρι να μην παρατηρείται αφρισμός. Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Μετά την συμπύκνωση του διηθήματος απομονώνεται το άχρωμο υγρό προϊόν (2.64 g, 70%).

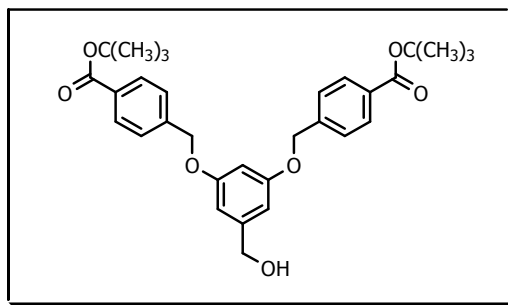


$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.59 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.49 (s, 2 H, CH_2Br), 7.42 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 2H, ArH).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 28.48, 32.67, 81.52, 129.15, 130.20, 132.28, 142.39, 165.47.

3.2.3.8 Σύνθεση της 3,5-δι[(4-*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G1-OH) (279β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (1.63 g, 11.6 mmol) σε ακετόνη (100 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (4.02 g, 29.1 mmol) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (0.2 g, 0.75 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του 4-(βρωμομεθυλο)βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα **271β** (6.47 g, 23.9 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 5 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με σύστημα έκλυσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1). Απομονώθηκε η αλκοόλη **279β** ως λευκό στερεό (5.0 g, 83 %).



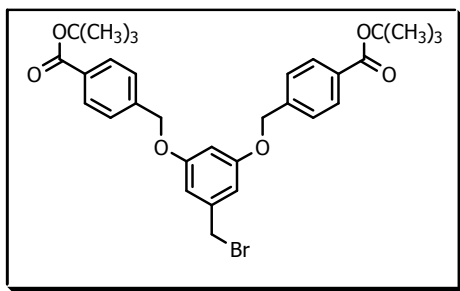
Σ.Τ.: 107-108 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.57 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 3.00 (s, 1 H, CH₂OH), 4.56 (s, 2 H, CH₂OH), 4.99 (s, 4 H, Ar'CH₂O), 6.45 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 1 H, ArH), 6.57 (d, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, ArH), 7.39 (d, ³J = 8.00 Hz, 4 H, Ar'H), 7.95 (d, ³J = 8.00 Hz, 4 H, Ar'H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.25, 64.95, 69.43, 81.26, 101.36, 105.87, 126.96, 129.88, 131.57, 141.70, 144.06, 159.91, 165.71.

3.2.3.9 Σύνθεση του 3,5-δι(4-tert—βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ| βενζυλοβρωμιδίου (tb-G1-Br) (281β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλικής αλκοόλης (tb-G1-OH) **279β** (4.55 g, 8.7 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (3.48 g, 10.5 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (2.75 g, 10.5 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από περίπου 20 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **281β** λαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (10:1), ως λευκό στερεό (3.73 g, 73 %).



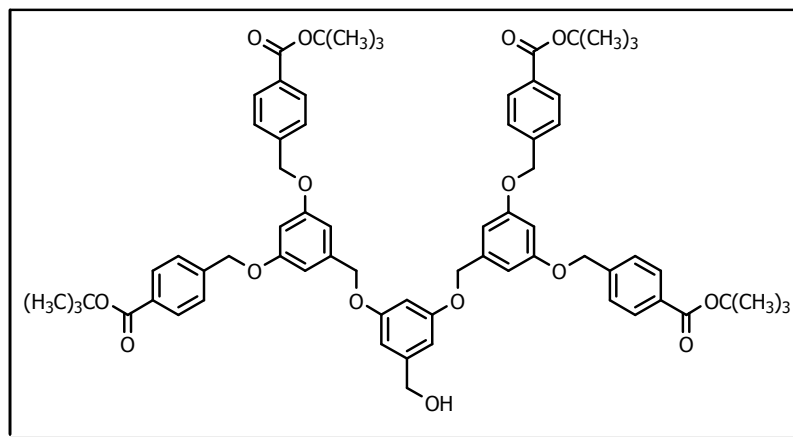
Σ. T.: 123-124 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.61 (s, 18 H, C(CH₃)₃), 4.39 (s, 2 H, CH₂OH), 5.04 (s, 4 H, Ar'CH₂O), 6.52 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 1 H, ArH), 6.63 (d, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, ArH), 7.45 (d, ³J = 8.00 Hz, 4 H, Ar'H), 8.02 (d, ³J = 8.00 Hz, 4 H, Ar'H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.30, 33.56, 69.51, 81.12, 102.30, 108.36, 126.97, 129.82, 131.71, 140.07, 141.33, 159.86, 165.48.

3.2.3.10 Σύνθεση της 3,5-δισ[3,5-δι(4-*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G2-OH) (282β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (0.43 g, 3.0 mmol) σε ακετόνη (100 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (0.9 g, 6.4 mmol) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (0.2 g, 0.8 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του 3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοβρωμιδίου (tb-G1-Br) **281β** (3.73 g, 6.4 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 10 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (8:1). Απομονώθηκε η αλκοόλη **282β** ως λευκό στερεό (3.0 g, 86 %).



Σ.Τ.: 75 °C

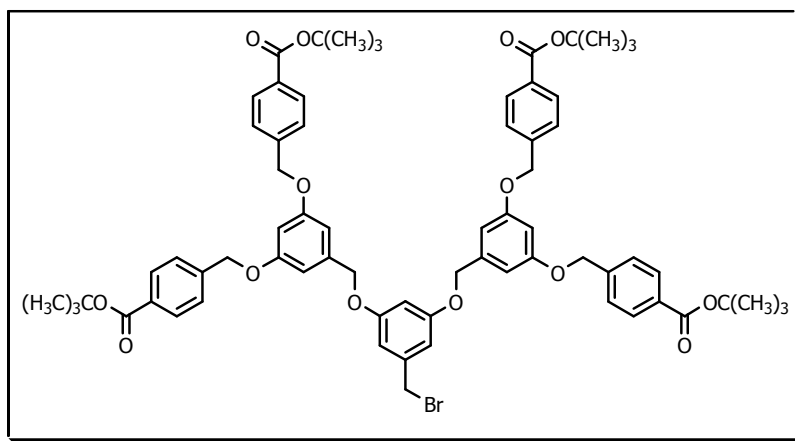
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.59 (s, 36 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.32 (s, 1 H, CH_2OH), 4.58 (s, 2 H, CH_2OH), 4.93 (s, 4 H, $\text{Ar}'\text{CH}_2\text{O}$), 5.05 (s, 8 H, $\text{Ar}''\text{CH}_2\text{O}$), 6.46 (t, $^4J = 2.25$ Hz, 1 H, $\text{Ar}H$), 6.51 (t, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, $\text{Ar}'H$), 6.56 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, $\text{Ar}H$), 6.63 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 4 H, $\text{Ar}'H$), 7.42 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 8 H, $\text{Ar}''H$), 7.97 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 8 H, $\text{Ar}''H$).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 28.32, 65.15, 69.55, 69.87, 81.24, 101.24, 101.82, 105.79, 106.49, 126.98, 129.82, 131.67, 139.66, 141.54, 143.89, 159.99, 160.00, 165.71.

3.2.3.11 Σύνθεση του 3,5-δισ[3,5-δι[(4-tert—βουτυλοξοκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G2-Br) (283β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G2-OH) **282β** (3.58 g, 3.1 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (1.56 g, 4.7 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (1.23 g, 4.7 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 20 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **283β**

απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικός αιθυλεστέρας (10:1), ως λευκό στερεό (3.04 g, 80 %).



Σ.Τ.: 76 °C

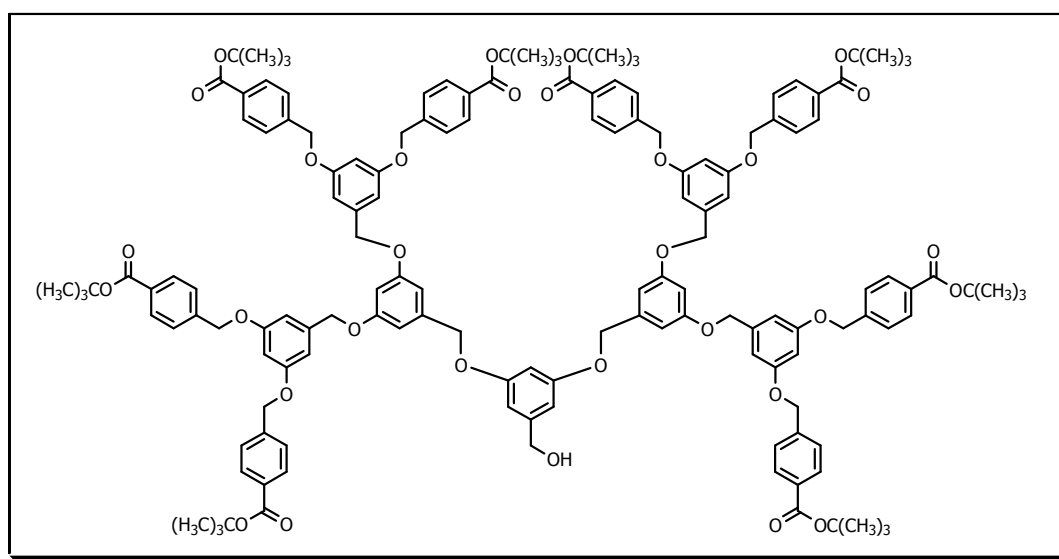
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.61 (s, 36 H, C(CH₃)₃), 4.40 (s, 2 H, CH₂Br), 4.96 (s, 4 H, Ar'CH₂O), 5.09 (s, 8 H, Ar''CH₂O), 6.49 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 1 H, ArH), 6.53 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, Ar'H) 6.60 (d, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, ArH), 6.65 (d, ⁴J = 2.25 Hz, 4 H, Ar'H), 7.45 (d, ³J = 8.00 Hz, 8 H, Ar''H), 8.01 (d, ³J = 8.00 Hz, 8 H, Ar''H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.33, 33.66, 69.59, 70.02, 81.19, 101.89, 102.32, 106.58, 108.34, 126.98, 129.84, 131.74, 139.37, 139.96, 141.49, 160.02, 160.03, 165.58.

3.2.3.12 Σύνθεση της 3,5-δισ[3,5-δισ[3,5-δι(4-tert—βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G3-OH) (284β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-διυδροξυ-βενζυλικής αλκοόλης (0.11 g, 0.8 mmol) σε ακετόνη (100 mL), προστίθεται ανθρακικό κάλιο (0.25 g, 1.8 mmol) και αιθέρας κορώνα (18-crown-6) (0.1 g, 0.4 mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία βρασμού για 45 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός tert-βουτυλεστέρας) βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G2-Br) **283β** (2.0 g, 1.7 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου. Αμέσως μετά την προσθήκη το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού υπό ανάδευση επί 24 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης γίνεται διήθηση και

έκπλυση του ιζήματος με ακετόνη (3 x 10 mL). Στη συνέχεια γίνεται συμπύκνωση του διηθήματος και το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί εκχύλιση με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη με διαλύτη έκλουσης εξάνιο: οξικό αιθυλεστέρα (8:1). Απομονώθηκε η αλκοόλη **284β** ως λευκό στερεό (1.45 g, 75 %).



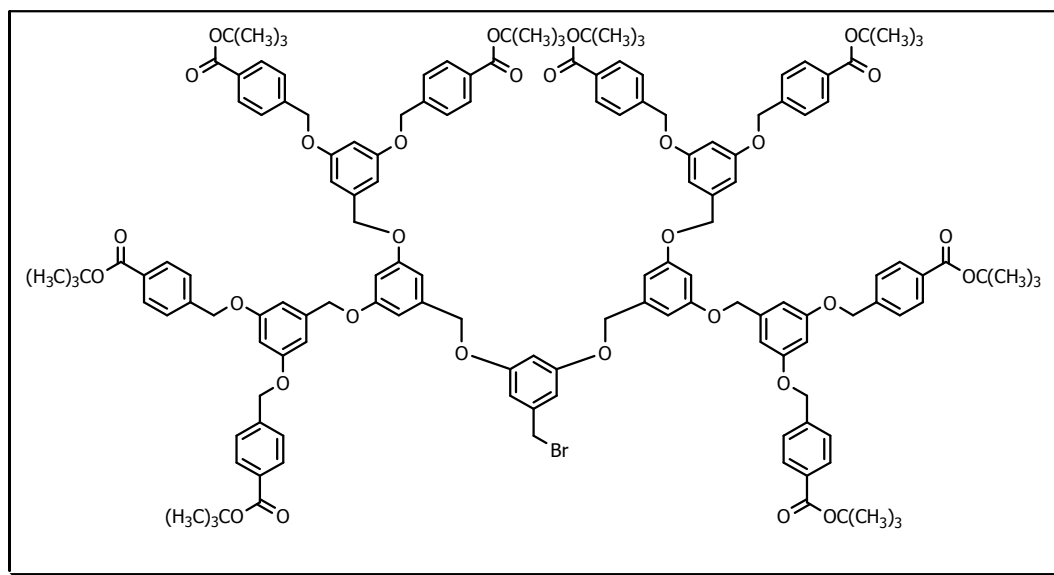
Σ.Τ.: 84 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.58 (s, 72 H, C(CH₃)₃), 2.20 (s, 1 H, CH₂OH), 4.60 (s, 2 H, CH₂OH), 4.94 (s, 12 H, Ar'[']CH₂O και Ar''[']CH₂O), 5.05 (s, 16 H, Ar'''[']CH₂O), 6.53 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 7 H, Ar'[']H και Ar''[']H), 6.61 (d, ⁴J = 2.25 Hz, 2 H, ArH) 6.66 (m, 12 H, Ar'[']H και Ar''[']H), 7.44 (d, ³J = 8.00 Hz, 8 H, Ar'''[']H), 7.99 (d, ³J = 8.00 Hz, 8 H, Ar'''[']H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.32, 65.20, 69.56, 70.00, 81.20, 101.33, 101.66, 101.84, 105.89, 106.59, 127.00, 129.82, 131.70, 139.55, 141.51, 143.93, 160.01, 160.13, 165.61.

3.2.3.13 Σύνθεση του 3,5-δισ[3,5-δισ[3,5-δι(4-*tert*-βουτυλοξυκαρβονυλο) βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου (tb-G3-Br) (285β)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της 3,5-δισ[3,5-δισ[3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοξυ]βενζυλοξυ] βενζυλικής αλκοόλης (tb-G3-OH) **284β** (1.32 g, 0.6 mmol), στην μικρότερη ποσότητα απόλυτου τετραϋδροφουρανίου, προστίθεται τετραβρωμομεθάνιο (0.27 g, 0.8 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (0.22 g, 0.8 mmol) σε θερμοκρασία δωματίου και υπό ατμόσφαιρα αργού. Μετά από 40 λεπτά η αντίδραση ολοκληρώνεται (έλεγχος TLC) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό σε θερμοκρασία μικρότερη από 30 °C. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα (100 mL), εκχυλίζεται με νερό (3 x 30 mL) και κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θεικό νάτριο και ακολουθεί διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού και το προϊόν **285β** λαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλυσης εξάνιο: οξικός αιθυλεστέρας (3:1), ως λευκό στερεό (1.19 g, 88 %).



Σ.Τ.: 91-93 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.60 (s, 72 H, C(CH₃)₃), 4.39 (s, 2 H, CH₂OH), 4.96 (s, 12 H, Ar'¹CH₂O και Ar''¹CH₂O), 5.07 (s, 16 H, Ar'''¹CH₂O), 6,54 (t, ⁴J = 2.25 Hz, 7 H,

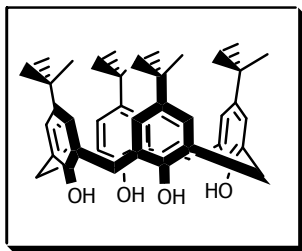
Ar'H και Ar''H), 6,63 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2 H, ArH) 6.67 (m, 12 H, Ar'H και Ar''H), 7.45 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 8 H, Ar'''H), 8,00 (d, $^3J = 8.00$ Hz, 8 H, Ar'''H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 28.32, 33.71, 69.58, 70.03, 70.15, 81.19, 101.33, 101.75, 101.84, 102.34, 106.61, 108.41, 127.01, 129.84, 131.73, 139.26, 139.53, 140.00 , 141.51, 160.04, 160.16, 165.59.

3.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΙΩΝ

3.3.1 Σύνθεση του *para*-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρενίου (287)

Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη (500 mL) συνδεδεμένη με μηχανικό αναδευτήρα προστίθεται κονιορτοποιημένη *para*-tert-βουτυλο-φαινόλη (51.05 g, 0.34 mol), υδατικό διάλυμα φορμαλδεΰδης 37% (31.8 mL, 0.42 mol) και υδροξείδιο του νατρίου (0.51 g, 12.8 mmol) διαλυμένο στην μικρότερη δυνατή ποσότητα νερού. Το διάλυμα θερμαίνεται υπό ανάδευση για 2 ώρες σε θερμοκρασία 115 °C και μετατρέπεται από άχρωμο σε μία καφεκίτρινη άμορφη μάζα, η οποία στη συνέχεια ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Το περιεχόμενο της φιάλης διαλύεται με προσθήκη θερμού διφαινυλαιθέρα (~500 mL) και θερμαίνεται εκ νέου μέχρι βρασμού (~240 °C) για 3,5 ώρες υπό συνεχή ροή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου και πριν το σημείο ζέσης, παρατηρείται σχηματισμός ιζήματος το οποίο επαναδιαλύεται ενώ το διάλυμα από σκούρο καφέ μετατρέπεται σε σκούρο γκρι. Το προκύπτον διάλυμα ψύχεται εκ νέου σε θερμοκρασία δωματίου και μεταφέρεται σε ποτήρι ζέσεως (1000 mL), όπου προστίθεται οξικός αιθυλεστέρας (~400 mL). Το διάλυμα αναδεύεται για 30 λεπτά και κατόπιν αφήνεται σε ηρεμία για επιπλέον 30 λεπτά. Ακολουθεί διήθηση και διαδοχική έκπλυση του ιζήματος με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 100 mL), οξικό οξύ (1 x 100 mL), νερό (2 x 100 mL) και ακετόνη (2 x 50 mL). Το προϊόν **287** απομονώνεται με ανακρυστάλλωση από τολουόλιο ως λευκό μικροκρυσταλλικό στερεό (10.20 g, 19 %).



Σ.Τ.: 345-346 °C

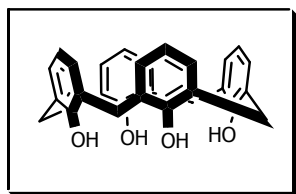
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.21 (s, 36 H, C(CH₃)₃), 3.50 (d, ²J = 13.0 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.25 (d, ²J = 13.0 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 7.05 (m, 8 H, ArH), 10.34 (s, 4 H, ArOH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 31.46, 32.32, 34.00, 125.49, 128.68, 144.69, 146.58.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν Μ.Β. C₄₄H₅₆O₄ [M+Na]⁺ m/z 671.4077, βρέθηκε [M+Na]⁺ m/z 671.4071.

3.3.2 Σύνθεση του καλιξ-[4]-αρένιου (286)

Σε τρίλαιμη σφαιρική (250 mL) υπό άνυδρες συνθήκες προστίθεται *para*-tert-βουτυλο-καλιξ-[4]-αρένιο (10 g, 15.4 mmol), φαινόλη (6.77 g, 72 mmol), τριχλωριούχο αργίλιο (10.52 g, 79.8 mmol) και άνυδρο τολουόλιο (~150 mL). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα υπό συνεχή παροχή αργού. Μετά το τέλος της αντίδρασης (έλεγχος TLC) το περιεχόμενο της φιάλης αποχύνεται σε ποτήρι ζέσεως (500 mL) που περιέχει υδροχλωρικό οξύ (0.2 N, 250 mL) και αφήνεται υπό ανάδευση για 10 λεπτά. Κατόπιν συλλέγεται η οργανική φάση, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και διηθείται. Το διήθημα συμπυκνώνεται και στο υπόλειμμα προστίθεται μεθανόλη υπό ανάδευση. Μετά από μερικά λεπτά σε ηρεμία πραγματοποιείται διήθηση και συλλέγεται το προϊόν **286** ως λευκό στερεό (4.45 g, 68 %).



Σ.Τ.: 311-313 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.59 (bs, 4 H, Ar-CH₂-Ar), 4.28 (bs, 4 H, Ar-CH₂-Ar), 6.76 (t, ³J = 7.5 Hz, 4 H, ArH), 7.08 (d, ³J = 7.5 Hz, 8 H, ArH), 10.24 (s, 4 H, Ar-OH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 31.82, 122.23, 128.23, 128.97, 148.77.

HRMS (ESI): Υπολογισθέν M.B. C₂₈H₂₄O₄ [M+H]⁺ *m/z* 425.1753, βρέθηκε [M+H]⁺ *m/z* 425.1747.

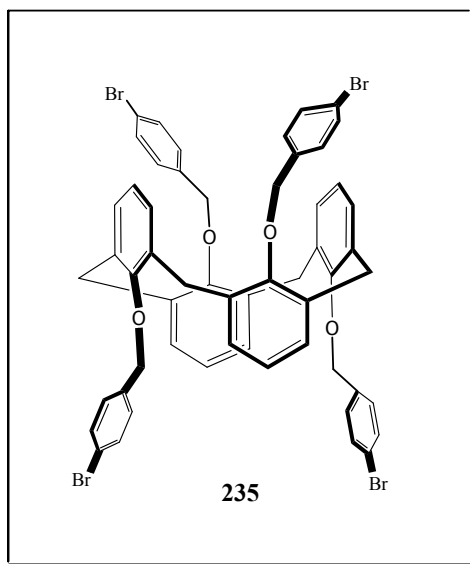
3.4 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΛΙΞΑΡΕΝΟΔΕΝΔΡΟΜΕΡΩΝ

3.4.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης καλιξαρενοδενδρομερών

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρενίου (1.0 ισοδύναμο) σε άνυδρο διοξάνιο προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (5.0 ισοδύναμο) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος ενεργοποιημένου δενδρονίου (4.5 ισοδύναμο) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου με ήπιο βρασμό και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση ολοκληρώνεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Ακολουθεί συλλογή της οργανικής φάσης και εκχύλισης αυτής με νερό (2 φορές) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 φορές). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και το επιθυμητό προϊόν απομονώνεται όπως περιγράφεται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση.

3.4.1.1 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 292α (c4-G0-Br)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.1 g, 0.23 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.03 g, 1.15 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του *para*-βρωμο-βενζυλο-βρωμίδιο **271α** (0.26 g, 1.05 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (50 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 10 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση του προϊόντος **291α** έγινε με ανακρυστάλλωση από επτάνιο υπό μορφή λευκών κρυστάλλων (0.16 g, 60 %).



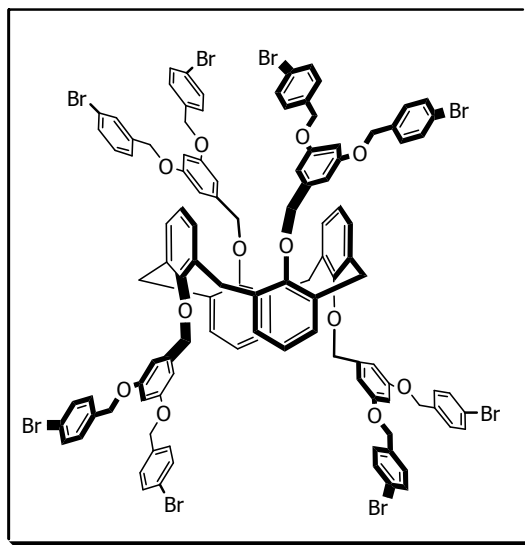
Σ.Τ.: 190-194 °C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.04 (d, $^2J = 13.75$, 4 H, ArCH_2Ar), 4.19 (d, $^2J = 13.75$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 4.91 (s, 8 H, $\text{ArOCH}_2\text{Ar}'$), 6.63 (m, 12 H, ArH), 7.17 (d, $^3J = 8.25$, 8 H, $\text{Ar}'\text{H}$), 7.41 (d, $^3J = 8.25$, 8 H, $\text{Ar}'\text{H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 31.47, 75.75, 122.26, 122.73, 128.57, 131.34, 131.41, 135.14, 136.64, 155.19.

3.4.1.2 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 291a (c4-G1-Br)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.1 g, 0.23 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.03 g, 1.15 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοβρωμιδίου **281a** (0.57 g, 1.05 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (60 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 10 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θεικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση του προϊόντος **291a** έγινε με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης μίγμα εξάνιο:διχλωρομεθάνιο (3:1) ως άχρωμο ελαιώδες προϊόν (0.30 g, 57 %).



Σ.Τ.: 93-94 °C

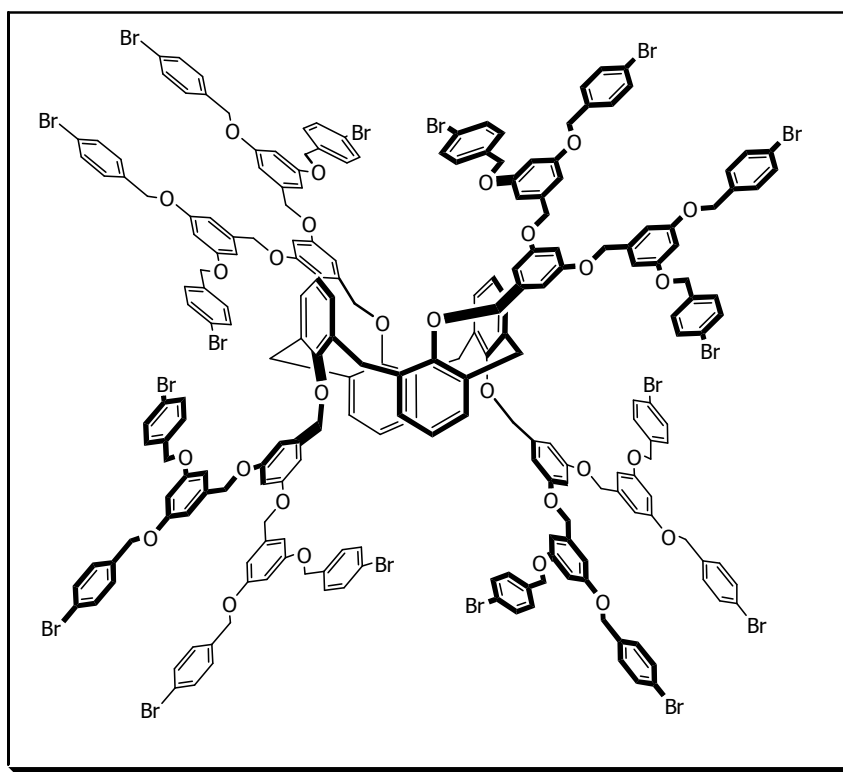
$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.86 (d, $^2J = 13.75$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 4.15 (d, $^2J = 13.75$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 4.67 (s, 16 H, $\text{ArOCH}_2\text{Ar}'$), 5.03 (s, 8 H, $\text{Ar}'\text{OCH}_2\text{Ar}''$), 6.38 (t, $^4J = 2$ Hz, 4H, $\text{Ar}'\text{H}$), 6.56 (m, 20 H, $\text{Ar}'\text{H}$ και $\text{Ar}''\text{H}$), 7.02 (d, $^3J = 8.25$, 16 H, $\text{Ar}''\text{H}$), 7.35 (d, $^3J = 8.25$, 16 H, $\text{Ar}''\text{H}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 31.66, 69.19, 75.98, 101.55, 108.48, 121.92, 122.49, 128.37, 129.08, 131.68, 135.25, 135.73, 140.31, 155.14, 159.39.

3.4.1.3 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 293a (c4-G2-Br)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.04 g, 0.09 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.003 g, 0.07 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 3,5-δι(3,5-δι(παρα-βρωμο-βενζυλοξυ)βενζυλοξυ)βενζυλοβρωμιδίου **283a** (0.47 g, 0.42 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα

χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (60 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση της ένωσης **293a** έγινε με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλυσης εξάνιο:διχλωρομεθάνιο (4 : 1), ως άχρωμο ελαιώδες προϊόν (0.11 g, 25 %).



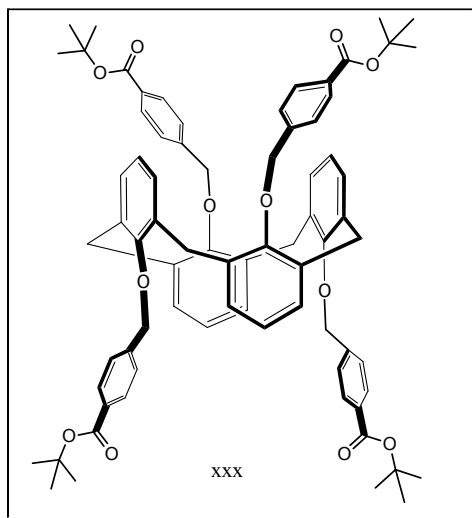
Σ.Τ.: 77-79 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.92 (d, ²J = 13.75 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.23 (d, ²J = 13.75 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.61 (s, 16 H, Ar'OCH₂Ar''), 4.71 (s, 32 H, Ar''OCH₂Ar'''), 5.05 (s, 8 H, ArOCH₂Ar'') 6.38-6.58 (m, 48 H, Ar'H και Ar''H), 7.11 (d, ³J = 8.25, 32 H, Ar'''H), 7.39 (d, ³J = 8.25, 32 H, Ar'''H).

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 31.76, 69.17, 69.78, 101.41, 101.96, 106.44, 108.23, 121.97, 122.41, 128.39, 129.13, 131.70, 135.12, 135.67, 139.39, 140.41, 155.35, 159.52, 159.82.

3.4.1.4 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 292β (c4-G0-COOtb)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.1 g, 0.23 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.03 g, 1.15 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 4-(βρωμομεθυλο)βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα **271β** (0.29 g, 1.05 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (50 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 10 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση του προϊόντος **292β** έγινε με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης μίγμα εξάνιο:οξικός αιθυλεστέρας (10:1) με σταδιακή αύξηση της πολικότητας. Απομονώθηκε το προϊόν ως λευκό στερεό (0.20 g, 70 %).



Σ.Τ.: 119 °C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,62 (s, 36 H, C(CH₃)₃), 2,95 (d, ²J = 13,75, 4 H, ArCH₂Ar), 4,17 (d, ²J = 13,75 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 5,00 (s, 8 H, ArOCH₂Ar'), 6,57 (m, 12 H, ArH), 7,36 (d, ³J = 8,25, 8 H, Ar'H), 7,91 (d, ³J = 8,25, 8 H, Ar'H).

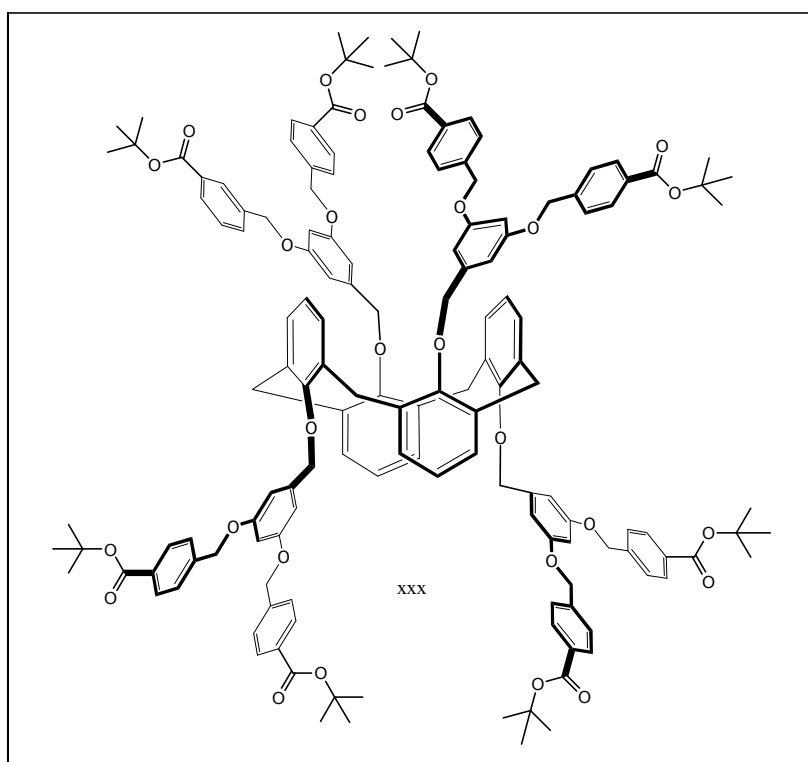
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28,36, 31,55, 75,98, 81,19, 122,74, 128,61, 129,42, 131,74, 135,23, 142,11, 155,20, 165,66.

HRMS (ESI, matrix CsCO₃): Υπολογισθέν Μ.Β. C₇₆H₈₂O₁₂ [M+Cs]⁺ *m/z* 1318,4782, βρέθηκε [M+Cs]⁺ *m/z* 1318,4602.

3.4.1.5 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 291β (c4-G1-COOtb)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0,12 g, 0,27 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0,06 g, 1,15 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοβρωμιδίου **281β** (0,80 g, 1,30 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον

διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (60 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 20 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 10 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση του προϊόντος **291β** έγινε με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης μίγμα εξάνιο:οξικός αιθυλεστέρας (10:1) με σταδιακή αύξηση της πολικότητας. Απομονώθηκε το προϊόν ως λευκό στερεό (0.43 g, 62 %).



Σ.Τ.: 99-102 °C

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.57 (s, 72 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.86 (d, $^2J = 13.75$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 4.15 (d, $^2J = 13.75$ Hz, 4 H, ArCH_2Ar), 4.78 (s, 16 H, $\text{ArOCH}_2\text{Ar}'$), 5.06 (s, 8 H,

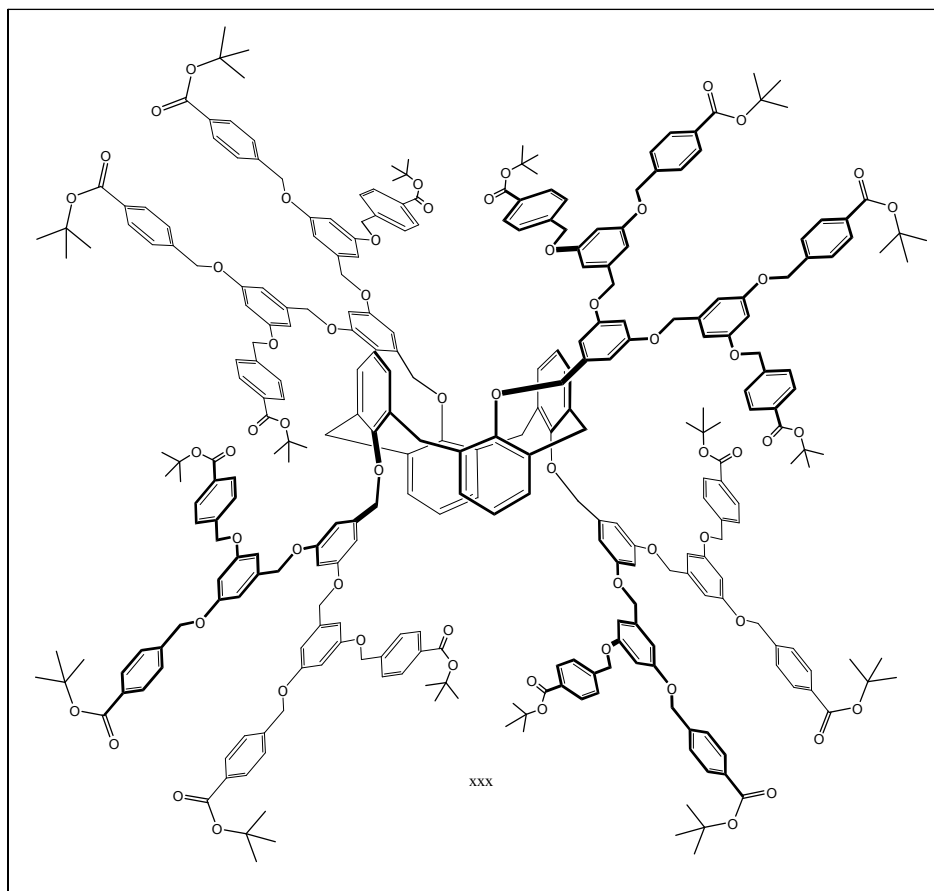
Ar'OCH₂Ar''), 6.43 (t, ⁴J = 2 Hz, 4H, Ar'H), 6.56 (m, 20 H, Ar'H και Ar''H), 7.24 (d, ³J = 8.25, 16 H, Ar''H), 7.87 (d, ³J = 8.25, 16 H, Ar''H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.31, 31.70, 69.39, 76.05, 81.10, 101.76, 108.62, 121.45, 122.37, 129.68, 131.56, 135.34, 140.30, 141.46, 155.22, 159.46, 165.52.

HRMS (ESI, matrix CsCO₃): Υπολογισθέν M.B. C₁₅₂H₁₆₂O₂₈ [M+Cs]⁺ m/z 2567.0229, βρέθηκε [M+Cs]⁺ m/z 2567.0969.

3.4.1.6 Σύνθεση του καλιξαρενοδενδρομερούς 293β (c4-G2-COOtb)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.04 g, 0.09 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.018 g, 0.46 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου **283β** (0.56 g, 0.46 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (60 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση της ένωσης **293β** έγινε με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο:ακετόνη:οξικός αιθυλεστέρας (12:2:1), ως λευκό στερεό (0.14 g, 30 %).



Σ.Τ.: 107-110 °C

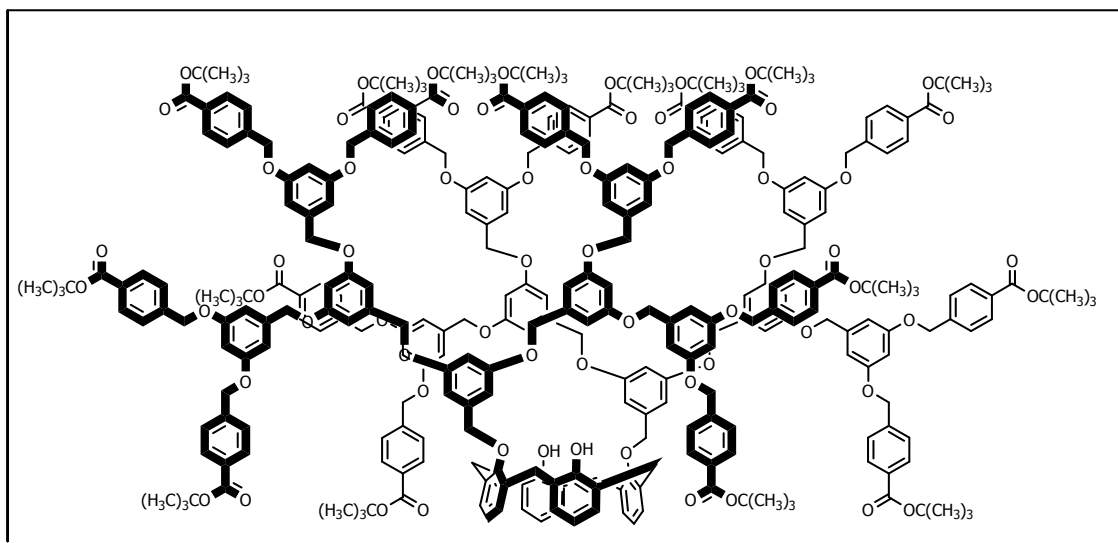
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,53 (s, 144 H, C(CH₃)₃), 2.86 (d, ²J = 13.75 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.19 (d, ²J = 13.75 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.63 (s, 16 H, Ar'OCH₂Ar''), 4.79 (s, 32 H, Ar''OCH₂Ar'''), 5.04 (s, 8 H, ArOCH₂Ar'') 6.35-6.58 (m, 48 H, Ar'H και Ar''H), 7.28 (d, ³J = 8.25, 32 H, Ar'''H), 7.88 (d, ³J = 8.25, 32 H, Ar'''H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.31, 31.81, 69.33, 69.89, 81.10, 101.58, 102.05, 106.51, 108.46, 122.40, 126.95, 128.37, 129.71, 131.61, 135.26, 139.48, 140.37, 141.40, 155.37, 159.60, 159.86, 165.49.

MS (MALDI-TOF, matrix DHB): Υπολογισθέν Μ.Β. C₃₀₄H₃₂₂O₆₀ [M+Na]⁺ *m/z* 4955.2043, βρέθηκε [M+Na]⁺ *m/z* 4956.000.

3.4.1.7 Σύνθεση του καλιξαρενοδενοδρομερούς 294 (c4-(G3-COOtb)₂(OH)₂)

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καλιξ-[4]-αρένιου **286** (0.008 g, 0.02 mmol) σε άνυδρο διοξάνιο (10 mL) προστίθεται υδρίδιο του νατρίου (0.004 g, 0.1 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται μέχρι βρασμού για δύο ώρες υπό συνεχή παροχή αργού. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα αποκτά μωβ χρώμα. Κατόπιν γίνεται προσθήκη διαλύματος του 3,5-δισ[3,5-δι(παρα-μεθυλενοξο-βενζοϊκός *tert*-βουτυλεστέρας) βενζυλοξυ] βενζυλοβρωμιδίου **285β** (0.20 g, 0.08 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου. Το προκύπτον διάλυμα θερμαίνεται εκ νέου σε θερμοκρασία ήπιου βρασμού και παραμένει υπό ανάδευση και ατμόσφαιρα αργού για 48 ώρες. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου το διάλυμα χρωματίζεται σταδιακά κίτρινο. Η αντίδραση τερματίζεται με προσεκτική προσθήκη νερού. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στο μικρότερο δυνατό όγκο και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (60 mL). Η οργανική φάση εκπλύνεται με νερό (2 x 10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου (2 x 20 mL). Στη συνέχεια η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και το ξηραντικό απομακρύνεται με διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται και η απομόνωση της ένωσης **294** έγινε αρχικά με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο:ακετόνη:οξικός αιθυλεστέρας (12:2:1), στη συνέχεια με υγρή χρωματογραφία στήλης και διαλύτη έκλουσης εξάνιο:οξικός αιθυλεστέρας (4:1) και τέλος με παρασκευαστική χρωματογραφία λεπτής στιβάδας και διαλύτη έκλουσης εξάνιο:οξικός αιθυλεστέρας (4:1). Απομονώθηκε το προϊόν ως λευκό στερεό (0.007 g, 7 %).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1,55 (s, 144 H, C(CH₃)₃), 3,29 (d, ²J = 12.25 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.30 (d, ²J = 12.25 Hz, 4 H, ArCH₂Ar), 4.69 (s, 8 H, Ar'OCH₂Ar''), 4.77 (s, 16 H, Ar''OCH₂Ar'''), 4,90 (s, 36 H, ArOCH₂Ar'' και Ar''''OCH₂Ar'''''), 6.43-7.00 (m, 54 H, Ar'H, Ar''H και Ar''''H), 7.34 (d, ³J = 7.75 Hz, 32 H, Ar''''H), 7.92 (d, ³J = 7.75, 32 H, Ar''''H), 7.99 (s, 2 H, OH).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 28.31, 31.62, 69.51, 69.89, 81.23, 101.43, 101.61, 105.62, 106.41, 106.63, 127.02, 128.17, 128.72, 129.21, 129.82, 131.71, 132.26, 133.42, 139.48, 130.67, 139.97, 141.50, 152.00, 153.27, 160.00, 160.15, 165.19.

4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα, όπως αυτά προέκυψαν από την παρούσα διδακτορική διατριβή, συνοψίζονται επιγραμματικά ως εξής:

- ✓ Πραγματοποιήθηκε η σύνθεση δενδρονίων τύπου Fréchet μέχρι και την τρίτη γενεά, σύμφωνα με τη συγκλίνουσα μέθοδο ανάπτυξης, χρησιμοποιώντας ως βασικό μονομερές την 3, 5- διυδροξυβενζυλική αλκοόλη και αρχικούς κλάδους τα: 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό *tert*-βουτυλεστέρα και *para*-βρωμομεθυλο-βενζυλοβρωμίδιο. Η σύνθεση με αρχικό κλάδο τον 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό *tert*-βουτυλεστέρα αναφέρεται για πρώτη φορά. Όλα τα δενδρόνια χαρακτηρίστηκαν-ταυτοποιήθηκαν με σύγχρονες φασματοσκοπικές μεθόδους.
- ✓ Πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά η σύνθεση του 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκού *tert*-βουτυλεστέρα από 4-βρωμομεθυλο-βενζοϊκό οξύ παρουσία υπερχλωρικού οξέος και οξικού *tert*-βουτυλεστέρα.
- ✓ Πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις σύζευξης των δενδρονίων κάθε γενεάς με το καλιξ-[4]-αρένιο παρουσία υδριδίου του νατρίου σε μίγμα διαλυτών διοξάνιο/διμεθυλοφορμαμίδιο. Η αντίδραση σύζευξης παρουσιάζει χαρακτηριστικά πυρηνόφιλης μονομοριακής υποκατάστασης (S_N1).
- ✓ Διαπιστώθηκε ότι οι αντιδράσεις σύζευξης δεν αποδίδουν πλήρης υποκατάσταση του καλιξ-[4]-αρενίου για δενδρόνια ανώτερης της δεύτερης γενεάς στις δεδομένες συνθήκες.
- ✓ Ταυτοποιήθηκαν επτά νέα καλιξαρενοδενδρομερή, με όλες τις σύγχρονες φασματοσκοπικές μεθόδους (1H -NMR, ^{13}C -NMR, ESI-MS, FAB-MS και MALDI-TOF-MS), και πιστοποιήθηκε η διαμόρφωση των έξι εξ' αυτών. Ακόμα, προτάθηκε η πιθανή διαμόρφωση για το έβδομο, σύμφωνα με στοιχεία που προκύπτουν από τα φασματοσκοπικά του δεδομένα

5 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής γίνεται σύνδεση δύο επί μέρους πεδίων της Υπερμοριακής Χημείας, των δενδρομερών και των καλιξαρενίων. Τα σχεδιασθέντα, νέου τύπου καλιξαρενο-δενδρομερή συνίστανται από έναν καλώς προοργανωμένο λειτουργικό πυρήνα και συμμετρικά διακλαδιζόμενους δενδριτικούς κλάδους.

Ως κλάδοι των νέων μορίων επιλέχθηκαν τα πολύ-αρυλοαιθερικά δενδρομερή τύπου Fréchet, κατάλληλα τροποποιημένα στην επιφάνειά τους, τόσο με άτομα βρωμίου, όσο και με ομάδες *tert*-βουτυλεστέρα. Ως καλιξαρενικός πυρήνας επιλέχθηκε το καλιξ-[4]-αρένιο.

Η μελέτη της αντίδρασης σύζευξης μεταξύ των ενεργοποιημένων δενδρονίων με τον καλιξαρενικό πυρήνα πραγματοποιείται σε διάφορες συνθήκες και αποδεικνύεται ότι λαμβάνει χώρα περισσότερο μέσω μιας πυρηνόφιλης μονομοριακής υποκατάστασης (S_N1), παρά μιας πυρηνόφιλης διμοριακής υποκατάστασης (S_N2).

Όπως προκύπτει από τις αποδόσεις των αντιδράσεων σύζευξης, τα δενδρόνια που διαθέτουν *tert*-βουτυλεστέρες στην επιφάνειά τους υπόκεινται ευκολότερα στην εν λόγω υποκατάσταση, σε σχέση με τα αντίστοιχα που φέρουν άτομα βρωμίου στην επιφάνειά τους. Σημειώνεται ότι η αντίδραση σύζευξης με το δενδρόνιο τρίτης γενεάς που διαθέτει ομάδες *tert*-βουτυλεστέρα στην επιφάνειά του απέδωσε το διυποκατεστημένο προϊόν σύζευξης, ενώ η αντίστοιχη με το δενδρόνιο που διαθέτει άτομα βρωμίου στην επιφάνειά του δεν οδήγησε σε κάποιο προϊόν σύζευξης. Έτσι αποδεικνύεται ότι η αντίδραση πλήρους σύζευξης του καλιξ-[4]-αρενίου με ενεργοποιημένα πολύ-αρυλοαιθερικά δενδρομερή τύπου Fréchet περιορίζεται στη δεύτερη γενεά.

Όλα τα νέα καλιξαρενο-δενδρομερή ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπικές μεθόδους και από τα δεδομένα προκύπτει ότι στο σύνολό τους λαμβάνουν τη διαμόρφωση του κώνου.

Μέσω της σύνδεσης του καλιξαρενικού πυρήνα με τους δενδριτικούς κλάδους διαφόρων γενεών επιδιώκεται η ανάπτυξη νέων δενδριτικών νανοφορέων για τη συμπλοκοποίηση/αναγνώριση βιοδραστικών μορίων. Η προσάρτηση των δενδριτικών κλάδων στο μητρικό καλιξαρένιο αναμένεται να αυξήσει τη δυνατότητα συμπλοκοποίησης τέτοιων

μορίων καθώς, από τη μία, η διαμόρφωση που λαμβάνουν τα νέα καλιξαρενο-δενδρομερή επιτρέπει την προσέγγιση του ξενιστή από την μη υποκατεστημένη και, ως εκ τούτου, μη παρεμποδισμένη πλευρά της ευρείας επιφάνειας του καλιξαρενικού πυρήνα και, από την άλλη, η προσάρτηση των δενδρονίων οδηγεί στη δημιουργία ενός μοριακού οικοδομήματος που διαθέτει ευδιάκριτα λειτουργικά σημεία σύνδεσης με τον ξενιστή, τόσο στην επιφάνεια όσο και στο εσωτερικό των δενδριτικών κλάδων.

6 SUMMARY

The present PhD thesis joins together two parts of research fields of supramolecular chemistry, the dendrimers and other macromolecular topologies. Especially calix-[4]-arenes are an attractive approach to the study of molecular recognition. Dendrimers in drug-delivery system is an example of various host-guest interactions. The utilization of dendrimers in medicine has shown to improve drug delivery by increasing the solubility and bioavailability of many drugs. Furthermore, dendrimers can increase both cellular uptake and targeting ability, and decrease drug resistance.

Herein we describe the design, synthesis and characterization of novel dendritic host compounds, containing calix-[4]-arene moiety as the core unit, surrounded by Fréchet type poly(benzyl ether) wedges, modified at the periphery with bromine atoms or with tert-butyl ester groups, of first, second and third generation. Following the step by step synthetic strategy, the calix-[4]-arene-based dendrimers were built in a convergent manner by coupling dendritic branches (dendrons) to the calix-[4]-arene core unit.

Initially for the formation of dendritic calixarenes we have explored the synthetic way based on typical phase-transfer reaction conditions that was successfully applied in the synthesis of the poly(benzyl ether) dendrons. In particular, interest was focused on: (1) the nature of the end groups (hydrophobic or hydrophilic), (2) the effect of the degree of branching of the core both on dendrimer properties and on the synthetic access to higher generation.

All calix-[4]-arene-based dendrimers were characterized by ^1H - and ^{13}C -NMR, ESI-MS, FAB-MS and MALDI-TOFMS and were shown to be in cone conformation.