

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199621



440

Α.Ε. ΕΙΣ... 95 ..... 2004..

Α

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

120

**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ  
1Η-ΙΝΔΟΛΥΛΟ (Η ΠΥΡΡΟΛΥΛΟ) (2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-  
ΜΕΘΑΝΟΝΩΝ ΚΑΙ 1-(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-1Η-ΠΥΡΡΟΛΙΩΝ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΥΜΠΑΡΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2000**



ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ  
ΤΗΣ ΔΙΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

του υποψήφιου διδάκτορα κ. Αθανασίου Κυμπάρη  
Πτυχιούχου Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε σύμφωνα με το άρθρο 13 του Νόμου 2083/92 και την υπ' αριθμό 392Α/5-5-99 απόφαση της Γενικής Συνέλευσης με την ειδική σύνθεση του Τμήματος Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Παν/μίου Ιωαννίνων, για την κρίση της διδακτορικής διατριβής του κ. Αθανασίου Κυμπάρη, συνήλθε σε συνεδρίαση σήμερα Παρασκευή 15 Σεπτεμβρίου 2000 και ώρα 12.00 το μεσημέρι στην αίθουσα σεμιναρίων του Τμήματος Χημείας (Χ3-230) στη Δουρούτη, και παρακολούθησε τη δημόσια παρουσίαση της διατριβής του υποψηφίου με τίτλο:

*“Αντιδράσεις κυκλοποίησης παραγώγων των 1Η-ινδολυλο(ή πυρρολυλο)-  
(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών και 1-(2-νιτροφαινυλο)-1Η-πυρρολίων”.*

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

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

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

Στη συνέχεια η επιτροπή αποφάσισε *ομόφωνα* να απονεμίσει το βαθμό **ΑΡΙΣΤΑ**.

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





# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### BENZOΪΛΙΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ 1-12

#### A. Βενζοϋλίωση στη θέση 2

1. Μέσω Vilsmeier-Haack αντίδρασης
2. Μέσω λίθιο ενδιάμεσου παρουσία *N*-μέταλλο κατευθυντήριας ομάδας
3. Μέσω οξειδωσης κατά Oppenauer
4. Μέσω αντιδραστηρίων Grignard

#### B. Βενζοϋλίωση στη θέση 3

1. Μέσω *m* κατευθυντήριας ομάδας
2. Μέσω ισομερείωσης των 2-βενζοϋλοπυρρολίων παρουσία οξέων
3. Μέσω εκλεκτικής Friedel-Crafts βενζοϋλίωσης
4. Μέσω χρήσης ογκωδών *N*-υποκαταστατών

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### A. ΑΝΑΓΩΓΕΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΟΜΑΔΩΝ 13-20

### B. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,3-*b*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ 21-27

1. Με κυκλοποίηση υποκατεστημένων κινολινών
2. Με πυρόλυση αζεπίνο παραγώγων
3. Με κυκλοποίηση *N,N*-δι(3-μεθυλοφαινυλο)-*N*-(2-οξο-2-φαινυλοαιθυλο)μιδαμιδίων
4. Με αντίδραση 3-λιθιομεθυλοκινολινών με νιτρίλια
5. Με χρήση νιτρενίων

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝ- 28-44 ΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ



A. Σύνθεση πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών

Πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]βενζοθειαδιαζεπίνες

B. Σύνθεση πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινών

1. Πυρρολο[1,2-*a*][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκίνες
2. Πυρρολο[2,1-*b*][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκίνες
3. Πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]βενζοθειαδιαζοκίνες
4. Πυρρολο[1,2-*b*][1,2,6]βενζοθειαδιαζοκίνες

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΤΡΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

45-49

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΕΣ

50-67

Σύνθεση πυρρολοβενζαζεπινών

1. Πυρρολο[2,1-*b*][3]βενζαζεπίνες
2. Πυρρολο[1,2-*b*][2]βενζαζεπίνες
3. Πυρρολο[1,2-*a*][1]βενζαζεπίνες
4. Πυρρολο[2,1-*a*][2]βενζαζεπίνες
5. Πυρρολο[2,3-*d*][1]βενζαζεπίνες
6. Πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνες
7. Πυρρολο[3,2-*d*][2]βενζαζεπίνες
8. Πυρρολο[3,4-*d*][2]βενζαζεπίνες

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6**

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 2- ΚΑΙ 3-BENZOΪΛΟΠΥΡΡΟ- 70-81  
ΛΙΩΝ

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7**

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,3-*b*]ΚΙΝΟΛΙΝΗΣ

82-91

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8**

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΩΝ

92-109



A. Με χρήση υδροξειδίου του νατρίου ή χλωριούχου αμμωνίου και ψευδαργύρου

B. Με χρήση του νατρίου βοροϋδριδίου και παλλαδίου

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,1-*d*][1,2,5]ΒΕΝΖΟΤΡΙΑΖΕΠΙΝΩΝ 110-122

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΔΕΝΟ- 123-134  
ΠΥΡΡΟΛΟΝΗΣ ΑΠΟ ΤΑ 2 ΚΑΙ 3-(2-ΑΜΙΝΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΠΥΡ-  
ΡΟΛΙΑ

## ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Συσκευές και όργανα 137

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 2- ΚΑΙ 3-ΠΥΡ- 138-148  
ΡΟΛΥΛΟ(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΜΕΘΑΝΟΝΩΝ

- 11.1 Αντιδράσεις σύνθεσης των {1-[(μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών παρουσία τετραχλωριούχου κασσιτέρου
- 11.2 Αντιδράσεις σύνθεσης των {1-[(μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου
- 11.3 Αντιδράσεις αποτοσυλίωσης των {1-[(μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών
- 11.4 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-2 και 3-πυρρολο) μεθανονών με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο
- 11.5 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-2 και 3-πυρρολο) μεθανονών με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου
- 11.6 Αντιδράσεις μεθυλίωσης των (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-2 και 3-πυρρολο) μεθανονών
- 11.7 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-2 και 3-πυρρολο) μεθανονών με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο
- 11.8 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-2 και 3-πυρρολο)- μεθανονών με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου



- 11.9 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-2 και 3-πυρρολο)-μεθανονών με βοροϋδρίδιο του νατρίου σε προπανόλη-2
- 11.10 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-2 και 3-πυρρολο)-μεθανολών 257 και 261 με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΙΝΔΟΛΥΛΟ(Η ΠΥΡΡΟΛΥΛΟ)(2- 149-157 ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΜΕΘΑΝΟΝΩΝ

- 12.1 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-2 και 3-πυρρολο}μεθανονών με νάτριο βοροϋδρίδιο σε προπανόλη-2
- 12.2 Αντιδράσεις υδρογόνωσης των (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2 και 3-υλο}μεθανονών
- 12.3 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2 και 3-υλο}μεθανονών με νάτριο βοροϋδρίδιο σε προπανόλη-2
- 12.4 Αντίδραση σύνθεσης της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-3-υλο}μεθανόλης
- 12.5 Αντίδραση σύνθεσης της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2-υλο}μεθανόλης
- 12.6 Αντίδραση σύνθεσης της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2-υλο}μεθανόνης
- 12.7 Αντίδραση σύνθεσης της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-ινδολ-3-υλο}μεθανόνης
- 12.8 Αντιδράσεις αναγωγής των (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2 και 3-υλο}μεθανονών με νάτριο βοροϋδρίδιο σε προπανόλη-2

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ΘΕΙΟΠΑ- 158-171 ΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ 1-(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-1H-ΠΥΡΡΟΛΙΩΝ ΠΡΟΣ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ

- 13.1 Αντιδράσεις σύνθεσης θειοπαραγώγων του 1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολίου





- 13.2 Αντιδράσεις αναγωγής της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφανυλο}ακετόνης, της 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης και του 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφανυλο}οξικού αιθυλεστέρα με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο
- 13.3 Αντιδράσεις οξείδωσης της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφανυλο}ακετόνης και της 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης με χρήση 2-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος
- 13.4 Αντιδράσεις αναγωγής της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφονυλο}ακετόνης και της 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφονυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο
- 13.5 Αντιδράσεις σύνθεσης του (2-νιτροφαινυλο)(1H-2-πυρρολυλοσουλφονυλο)μεθανίου και του 2-(μεθυλοσουλφονυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολίου με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου
- 13.6 Αντίδραση σύνθεσης της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$  σουλφινυλο}ακετόνης με χρήση οξόνης
- 13.7 Αντίδραση σύνθεσης του 2-νιτροβενζυλο-1H-2-πυρρολυλοσουλφοξειδίου με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου
- 13.8 Αντίδραση σύνθεσης του  $[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$ μεθυλικού αιθυλοθειοεστέρα, του  $[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$ βενζολικού αιθυλοθειοεστέρα και του  $[2-(\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-}2\text{-υλο}]$ μεθυλο}σουλφονυλο)οξικού μεθυλεστέρα μέσω βάσης του Schiff
- 13.9 Αντιδράσεις αναγωγής των θειο παραγώγων του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου παρουσία του ζεύγους νάτριο βοροϋδρίδιο και παλλαδίου

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,1-d][1,2,5]BENZOT- 172-178 ΡΙΑΖΕΠΙΝΩΝ

- 14.1 Αντίδραση σύνθεσης της 6H-πυρρολο[2,1-d][1,2,5]βενζοτριαζεπίνης
- 14.2 Αντίδραση σύνθεσης της 4,5-διϋδρο-6H-πυρρολο[2,1-d][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-6-όλης
- 14.3 Αντίδραση σύνθεσης της 1-[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]-2,2,2-τριχλωροαιθαν-1-όνης



- 14.4 Αντίδραση σύνθεσης του 1-(2-νιτροφαινυλο)-*N*-βενζυλο-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμίδιου
- 14.5 Αντίδραση σύνθεσης του *N*-βενζυλο-1-[2-(υδροξυλαμινο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμίδιου
- 14.6 Αντίδραση σύνθεσης της 5-βενζυλοπυρρολο[1,2-*α*]κτινοξαλιν-4(5*H*)-όνης
- 14.7 Αντίδραση σύνθεσης του 1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο-2-καρβοϋδραζιδίου
- 14.8 Αντίδραση σύνθεσης της 4*H*-πυρρολο[2,1-*α*][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-4-όνης
- 14.9 Αντίδραση σύνθεσης του 1-βενζυλο-2-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)-1*H*-βενζιμιδαζολίου

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΩΝ ΚΑΙ 179-182 ΤΗΣ ΙΝΔΕΝΟΠΥΡΡΟΛΟΝΗΣ

- 15.1 Αντιδράσεις αποτοσυλίωσης των {1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-2 και 3-πυρρολο}(2-αμινοφαινυλο)μεθανονών
- 15.2 Αντιδράσεις των (2-αμινοφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανονών με θειοφωσγένιο
- 15.3 Αντιδράσεις των 2-(1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλομεθυλο)ανιλινών με τριφωσγένιο
- 15.4 Αντίδραση σύνθεσης της ινδενο[2,1-*β*]πυρρολ-8(1*H*)-όνης

<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	183-185
<b>SUMMARY</b>	186-187
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	190-200



## Πρόλογος - Ευχαριστίες

Κύριος σκοπός της διατριβής αυτής είναι η μελέτη αντιδράσεων κυκλοποίησης των 1*H*-ινδολλυλο(ή πυρρολλυλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών και 1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολίων.

• Ειδικότερα συντέθηκαν οι (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανόνες όπως και οι αντίστοιχες (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανόνες και μελετήθηκε η δυνατότητα κυκλοποίησης αυτών παρουσία του οξειδοαναγωγικού ζεύγους Zn/NH<sub>4</sub>Cl (ασθενής βάση) ή και Zn/NaOH (ισχυρότερη σχετικά βάση), με σκοπό τη σύνθεση πυρρολοκινολινών ή και πυρρολοσινολινών. Οι συνθήκες αυτές που ουσιαστικά αποσκοπούν στην ενδομοριακή παγίδευση των εν τω γεννάσθαι παραγόμενων νιτρώδο προϊόντων χρησιμοποιήθηκαν επιτυχημένα από τους Bird και Latif<sup>156</sup> (Zn/NH<sub>4</sub>Cl) για τη σύνθεση 3*H*-φαινοξαζιν-3-ονών, όπως και από τον Bugneau<sup>155</sup> και τους συνεργάτες του για τη σύνθεση ινδαζολονών. Οι ίδιες συνθήκες χρησιμοποιήθηκαν και στην προσπάθεια κυκλοποίησης των (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανολών.

Επίσης συντέθηκαν οι (1-τοσυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνες όπως και οι αντίστοιχες (1-τοσυλο-1*H*-ινδολ-2 και 3-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνες και εξετάστηκε η πιθανότητα κυκλοποίησης αυτών προς τις αντίστοιχες πυρρολοκινολίνες ή ινδολοκινολίνες παρουσία του αναγωγικού NaBH<sub>4</sub>.

Χρησιμοποιώντας ως αρχικό μόριο το 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιο συντέθηκε μία σειρά από θειοπαράγωγα(κετόνες και εστέρες) και μελετήθηκε η δυνατότητα κυκλοποίησης αυτών προς το σχηματισμό πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών και πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινών. Όπως, αναφέρθηκε και προηγούμενα, χρησιμοποιήθηκε Zn παρουσία είτε NH<sub>4</sub>Cl είτε NaOH, αλλά και NaBH<sub>4</sub> παρουσία Pd/C. Το τελευταίο αναγωγικό μέσο έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία από τον Coutts και τους συνεργάτες του<sup>182-184</sup> στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων γνωστών ως υδροξαμικά οξέα.

Το 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιο χρησιμοποιήθηκε και πάλι ως πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση του 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-αμινομεθυλοπυρρολίου καθώς και του αντίστοιχου 1-(2-νιτροφαινυλο)-*N*-βενζυλο-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμιδίου όπως και του 1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο-2-καρβοϋδραζιδίου. Αντικειμενικός στόχος ήταν, η κυκλοποίη-



ηση αυτών προς τις αντίστοιχες πυρρολοβενζοτριαζεπίνες παρουσία και πάλι Zn και  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ή  $\text{NaOH}$ .

Τέλος μελετήθηκε η χρήση ενώσεων, ως μέσων κυκλοποίησης, όπως ο διθειάνθρακας, το θειοφωσγένιο και το τριφωσγένιο σε άμινο παράγωγα ενώσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω, με απώτερο σκοπό τη σύνθεση πυρρολοβενζαζεπινών. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι (2-αμινοφαίνυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθα-νόνες όπως και οι 2-(1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλομεθυλο)ανιλίνες.

Απώτερος σκοπός όλων των παραπάνω ήταν η σύνθεση νέων ενώσεων με πιθανή φαρμακευτική δράση (ανάλογα φάρμακα) όπως επίσης και η εύρεση εναλλακτικών απλούστερων μεθόδων σύνθεσης γνωστών φαρμάκων.

Η διδακτορική αυτή διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 1992-2000.

Πρέπει να ευχαριστήσω τον Επίκουρο καθηγητή κ. Γεώργιο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και την καθοδήγησή του κατά την διάρκεια αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή κ.Γεώργιο Πηλίδη και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Αντώνιο Ζαρκάδη για τις εύστοχες παρατηρήσεις και υποδείξεις τους όπως και για την ηθική τους υποστήριξη.

Ευχαριστώ τον Λέκτορα κ. Σταλίκια για τη λήψη φασμάτων GC-MS καθώς και στοιχειακών αναλύσεων.

Τέλος, πέρα από οποιαδήποτε επιστημονική υπόδειξη και συνεισφορά αποφασιστικό ρόλο, για την επιτυχημένη ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής, έπαιξε η παρουσία των συναδέρφων ερευνητών του εργαστηρίου οι οποίοι όλα αυτά τα χρόνια της προσπάθειας ήταν και είναι πάνω απ' όλα φίλοι. Ειδικότερα ευχαριστώ τους Γ. Καρανάσιο, Β. Γεωργακίλα, Ν. Τζέρπο, Θ. Γιαννόπουλο, Ι. Φιαμέγκο, Ν. Καρακώστα, Ν. Καρούση και Δ. Τάση.

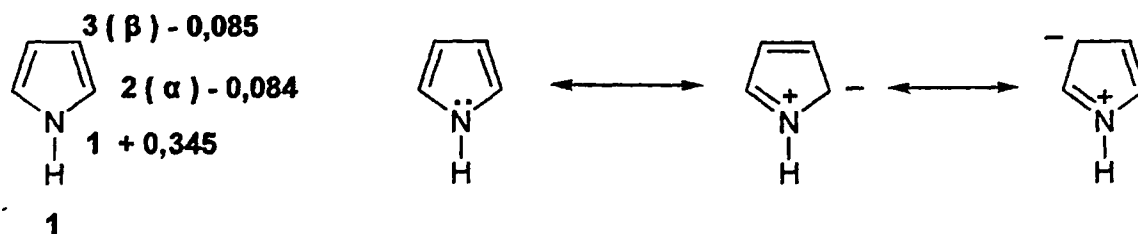




## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΕΝΖΟΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ ΠΥΡΡΟΛΙΟΥ

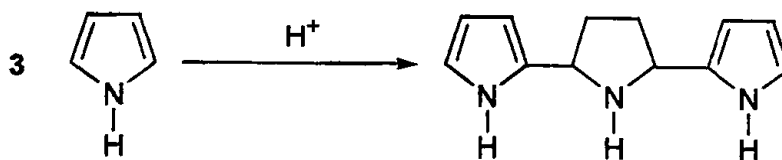
Τα βενζοϋλιωμένα παράγωγα του πυρρολίου παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον είτε γιατί πολλές από αυτές τις ενώσεις παρουσιάζουν φαρμακευτικές ιδιότητες, είτε άλλα προϊόντα για τα οποία αποτελούν την πρόδρομη ένωση προς αυτές. Το πυρρόλιο 1 ανήκει στην κατηγορία των πενταμελών ετεροαρωματικών δακτυλίων (θειοφαίνιο, φουράνιο) γνωστών ως «πλούσιους» σε π-ηλεκτρόνια με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα, συγκριτικά με το βενζόλιο, σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Η κατανομή της π-ηλεκτρονιακής πυκνότητας όπως και οι δομές συντονισμού του πυρρολίου παρατίθενται στο Σχήμα 1<sup>1,2</sup>.



Σχήμα 1

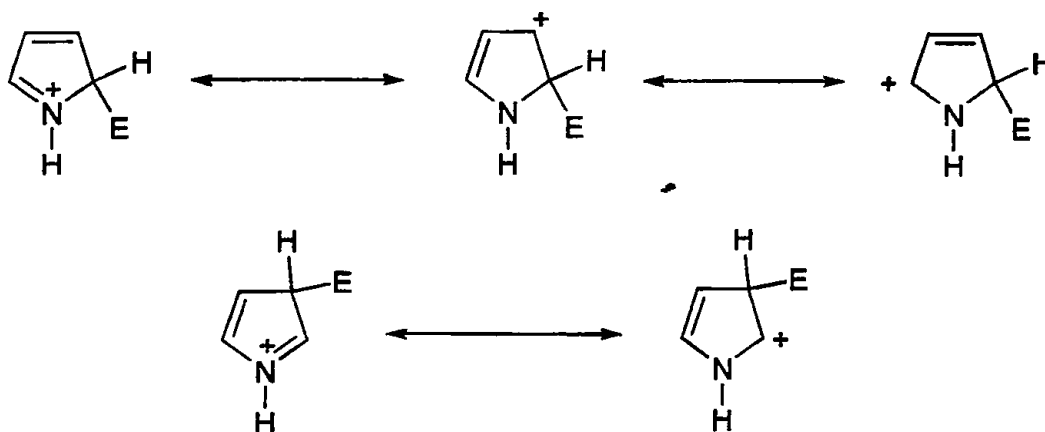
Σε ισχυρά όξινες συνθήκες το πυρρόλιο πολυμερίζεται δίνοντας συνήθως διμερή ή τριμερή (Σχήμα 2).





Σχήμα 2

Αν και όλες οι θέσεις του δακτυλίου έχουν την δυνατότητα πυρηνόφιλης προσβολής κυρίαρχη είναι η 2(α), αν και παρουσιάζει την ίδια σχεδόν πυκνότητα φορτίου με την 3(β). Το τελευταίο εξηγείται από την μεγαλύτερη σταθερότητα του ενδιάμεσου προϊόντος (σ-συμπλόκου)<sup>3</sup>, λόγω περισσότερων δομών συντονισμού στη θέση 2, οπότε και ευνοείται κινητικά (Σχήμα 3)<sup>4</sup>.



Σχήμα 3

Η παραπάνω παρατήρηση οριοθετείται βέβαια από τη δράση παραγόντων όπως, την παρουσία και τη φύση υποκαταστατών στην θέση 1, τη δραστηριότητα του ηλεκτρονιόφιλου αντιδραστήριου και γενικά από τη μέθοδο την οποία ακολουθείται για τη εισαγωγή του τελευταίου.

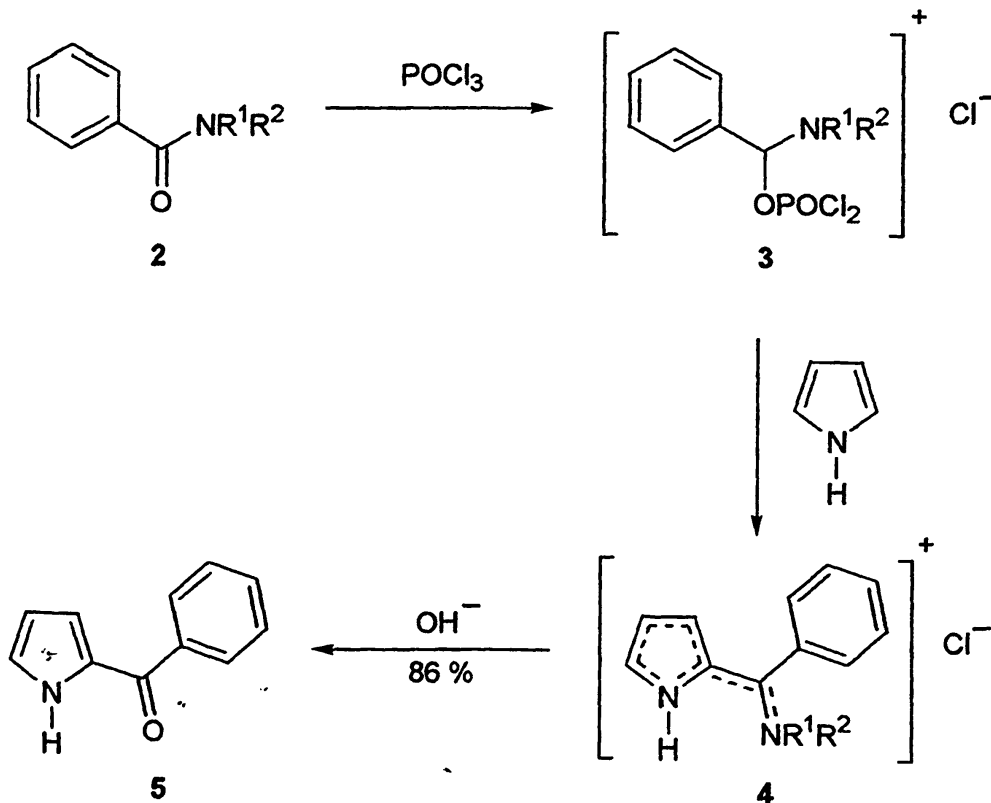
Παρακάτω δίνονται οι κυριότερες μέθοδοι βενζοσύλιωσης στις θέσεις 2 και 3 του πυρρολίου.



## A. Βενζοϋλίωση στη θέση 2.

### 1. Μέσω Vilsmeier-Haack αντίδρασης.

Η πρώτη μέθοδος στηρίζεται στην αντίδραση Vilsmeier-Haack. Χρησιμοποιούνται τα τριτοταγή αμίδια κυρίως μορφολίδια 2 [ $R^1 = R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$ ] ως αρχικές ενώσεις<sup>5</sup>. Παρουσία φωσφορύλο χλωριδίου τα αμίδια 2 δίνουν το άλας 3 το οποίο αντιδρώντας με το πυρρόλιο δίνει το ενδιάμεσο αζαφουλβένιο 4. Υδρόλυση του τελευταίου με βάση οδηγεί στο 2-βενζόυλο παράγωγο 5. Ανάλογη υποκατάσταση στη θέση 2 με το 4-νιτροβενζόλιο έχει αναφερθεί μόνο στην περίπτωση των διμεθυλαμιδίων 2 ( $R^1 = R^2 = CH_3$ ) και όχι των μορφολιδίων, και μόνο όταν η νίτρο ομάδα στο βένζο παράγωγο βρίσκεται στη θέση 4.



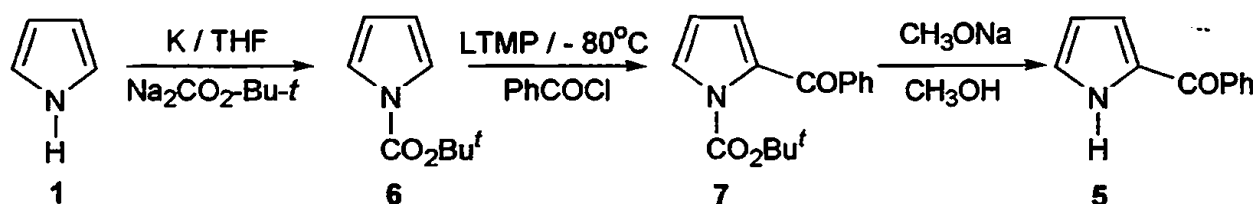
Σχήμα 4





## 2. Μέσω λίθιο ενδιαμέσου παρουσία *N*-μέταλλο κατευθυντήριας ομάδας.

Παρ ότι η μετάλλωση στη θέση 2 των *N*-μεθυλοπυρρολίων είναι γνωστή από παλιά<sup>6</sup> η χρησιμότητα της μεθόδου αναδείχτηκε με την εισαγωγή *N*-μέταλλο κατευθυντήριων ομάδων. Η εκλεκτική βενζοϋλίωση στη θέση 2 παίρνει μέρος, μέσο του λίθιο ενδιαμέσου. Το λίθιο στη συνέχεια υποκαθίσταται από το ηλεκτρονιόφιλο. Κύρια χαρακτηριστικά αυτών των ομάδων είναι η αντοχή τους στις ισχυρά βασικές συνθήκες που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία πυρρόλυτο λιθίων καθώς και η εύκολη αποκοπή και απομάκρυνσή τους σε ουδέτερες ή βασικές συνθήκες.

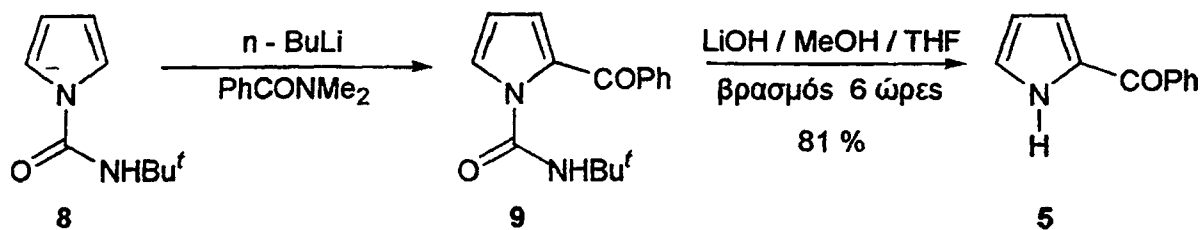


Σχήμα 5

Η *t*-βουτοξυκαρβόνυλο ομάδα προτάθηκε από τους Levy και τους συνεργάτες του<sup>7</sup> (Σχήμα 5). Για την εισαγωγή της στον πυρρολικό δακτύλιο χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του Caprino και Bari<sup>7</sup> ενώ στο δεύτερο στάδιο, αφού έχει προηγηθεί η λιθίωση στη θέση 2 με 2,2,6,6-τετραμεθυλοπυριδίδιο, η προσθήκη βενζόυλο χλωριδίου οδήγησε στο 2-βενζόυλο-*N*-(*t*-βουτοξυκαρβονυλο)πυρρόλιο 7. Η προστατευτική ομάδα απομακρύνθηκε με υδρόλυση παρουσία μεθοξειδίου του νατρίου δίνοντας την αντίστοιχη πυρρολιλοφαινυλοκετόνη 5.

Με χρήση του *N*-*t*-βουτυλοκαρβαμυλοπυρρολίου<sup>8</sup> 8 παρατηρήθηκαν επίσης υψηλές αποδόσεις βενζοϋλίωσης 5 (Σχήμα 6). Σ' αυτή την αντίδραση η αποπροστασία της *N*-*t*-βουτυλοκαρβαμυλο ομάδας έγινε παρουσία υδροξειδίου του λιθίου με μίγμα μεθανόλης και τετραϋδροφουρανίου, στο σημείο βρασμού.

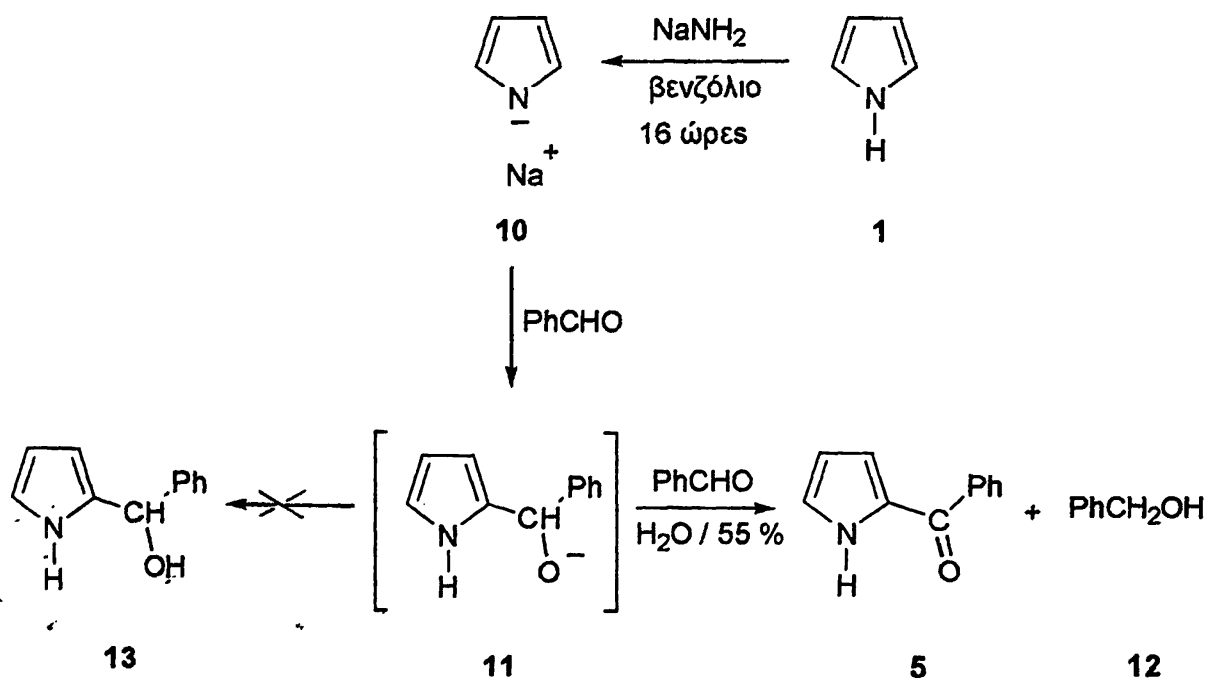




Σχήμα 6

### 3. Μέσω οξείδωσης κατά Orpenauer.

Στην ειδική περίπτωση οξείδωσης κατά Orpenauer του πυρρόλυλο νατρίου 10, η αναμενόμενη πυρρόλυλο αλκοόλη 11 οξειδώνεται προς την αντίστοιχη κετόνη 5 ενώ ένα δεύτερο μόριο βενζαλδεύδης ανάγεται προς τη βενζυλική αλκοόλη 12 (Σχήμα 7)<sup>9</sup>.



Σχήμα 7



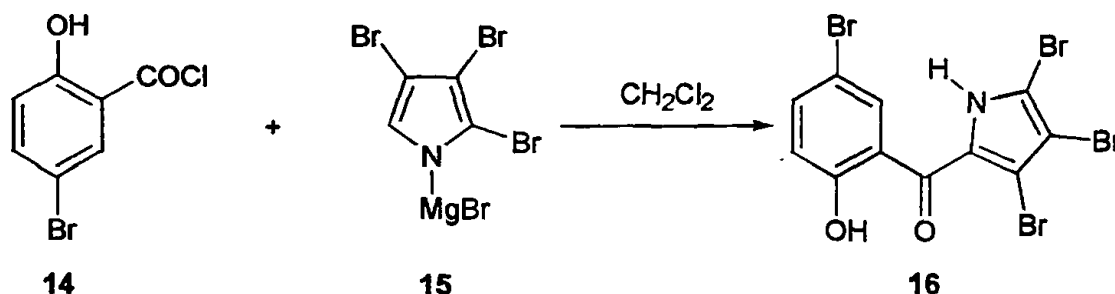
#### 4. Μέσω αντιδραστηρίων Grignard.

Η δραστικότητα του Η-1 του πυρρολίου κάνει δυνατή τη δημιουργία ενός μεγάλου αριθμού μέταλλο αλάτων συμπεριλαμβανομένων και του τύπου Grignard<sup>10</sup>.

Στην ένωση Grignard τα πιθανά σημεία προσβολής, σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης, είναι το άζωτο όπως και οι C-2 και C-3. Η αρχή των σκληρών και μαλακών οξέων και βάσεων του Pearson χρησιμοποιήθηκε για να μεθοδευτεί η πιθανότητα προσβολής. Το άζωτο του πυρρολικού ανιόντος είναι ηλεκτραρνητικότερο, δυσκολότερο να πολωθεί και σκληρότερο σαν βάση σε αντίθεση με τους C-2 ή C-3 οι οποίοι είναι λιγότερο ηλεκτραρνητικοί, είναι ευκολότερο να πολωθούν και παρουσιάζουν χαρακτηριστικά μαλακότερης βάσης. Έτσι η προσβολή στον άνθρακα της καρβόνυλο ομάδας ενός σκληρού πυρηνόφιλου ενδέχεται να γίνει από το άζωτο. Τα παραπάνω όμως δεν αποτελούν απόλυτο γνώμονα δεδομένου ότι παράγοντες όπως η θερμοκρασία, το είδος του μετάλλου και του αλογόνου στο δημιουργούμενο σύμπλεγμα Grignard όπως και ο διαλύτης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην όλη πορεία.

Έτσι η σύνθεση του 2-βενζοϋλοπυρρολίου αναφέρθηκε πρώτη φορά από τους Khan και Morgan<sup>11</sup>. Παράγεται από τη δράση του πυρρολυλομαγνησιοϊωδιδίου με τα αντίστοιχα χλωρίδια οξέων (βενζοϋλο και 2-νιτροβενζοϋλο χλωρίδιο).

Έχει επίσης αναφερθεί<sup>12</sup> (Σχήμα 8) η υποκατάσταση στη θέση 2, του 2,3,4-τριβρωμοπυρρολυλομαγνησιοβρωμιδίου 15, από το βενζοϋλο χλωρίδιο 14.

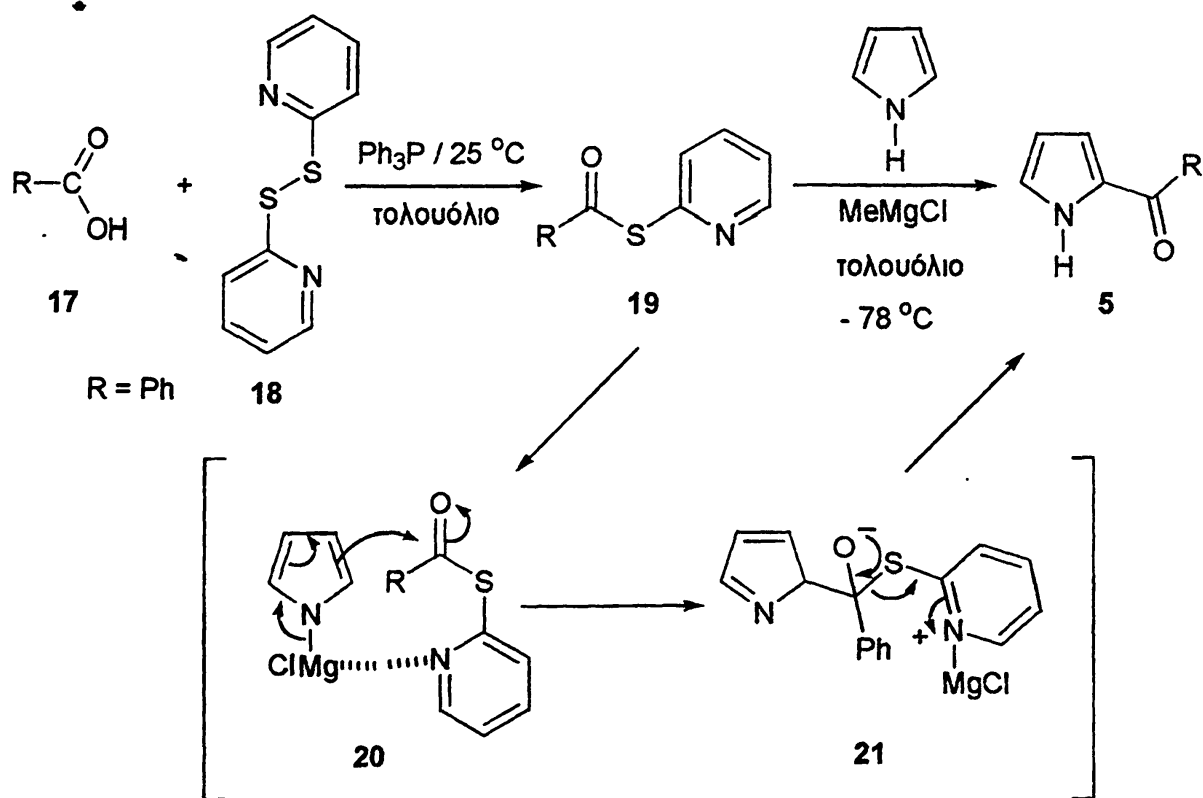


Σχήμα 8

Ο συνδυασμός αντιδραστηρίων Grignard και καρβοξυλικών οξέων αποτελεί μία ιδιαίτερη περίπτωση βενζοϋλίωσης του πυρρολίου. Το πρώτο στάδιο<sup>13</sup> περιλαμβάνει τη



μετατροπή του οξέος 17 στον πυριδυλοθειοεστέρα 19, παρουσία 2,2'-διπυριδινο-δισουλφιδίου 18 και τριφαινυλοφωσφίνης. Η μετέπειτα προσθήκη του πυρρολυλομαγνησιοχλωριδίου, σε αδρανή ατμόσφαιρα (Argon) στους  $-78^{\circ}\text{C}$ , οδήγησε στη δημιουργία του 2-ακυλοπυρρολίου 5.



Σχήμα 9

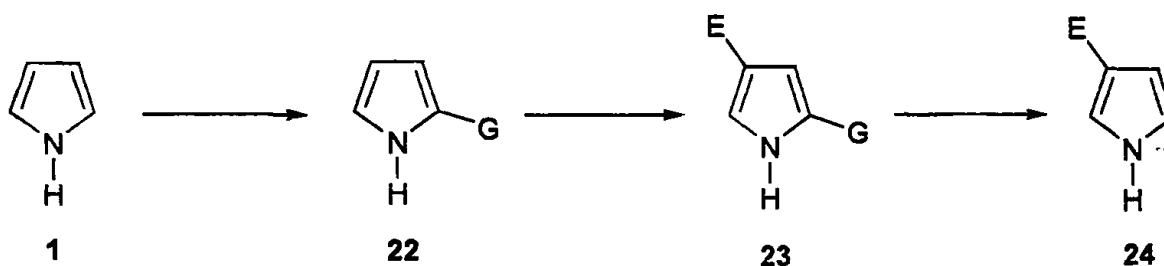
### B. Βενζοϋλίωση στη θέση 3.

Η στερεοεκλεκτική σύνθεση των 3-ακυλοπυρρολίων αποτέλεσε ένα δύσκολο πρόβλημα στην χημεία των πυρρολίων απαιτώντας τη χρήση μεθόδων έμμεσης εισαγωγής της άκυλο ομάδας.



## 1. Μέσω *m*-κατευθυντήριας ομάδας.

Μία ευρέως χρησιμοποιούμενη πορεία<sup>14</sup> είναι η εισαγωγή ενός υποκαταστάτη στη θέση 2 του πυρρολίου ο οποίος είναι δέκτης ηλεκτρονίων, ακολουθούμενη από ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση στη θέση 4 και τελικά απομάκρυνση του υποκαταστάτη στη θέση 2 (Σχήμα 10). Υποκαταστάτες που χρησιμοποιούνται στην παραπάνω διαδικασία είναι συνήθως η ακέτυλο, η φόρμυλο και η τριχλωροακέτυλο ομάδα και σπανιότερα η κυάνο ομάδα όπως και η καρβόξυ άλκυλο.



Σχήμα 10

Οι Anderson και Loader<sup>15</sup> έχουν αναφέρει την σύνθεση του 3-βενζοϋλοπυρρολίου 24 (E = PhCO) από το πυρρόλιο 1 εισάγοντας εκλεκτικά στη θέση 2 στο πρώτο στάδιο ως *m*-κατευθυντήρια ομάδα την φόρμυλο ομάδα (ένωση 22 G = CHO). Η εισαγωγή της τελευταίας γίνεται μέσω ενός Vilsmeier-Haack ενδιάμεσου στο οποίο η Friedel-Crafts βενζοϋλίωση (τριχλωριούχο αργίλιο/βενζόυλο χλωρίδιο) οδηγεί στο 2,4-υποκατεστημένο πυρρόλιο 23 (G = CHO, E = PhCO). Η αποκαρβονίωση προς την 24 επιτελείται καταλυτικά σε υψηλή θερμοκρασία<sup>16</sup> (παλλάδιο στους 220 °C).

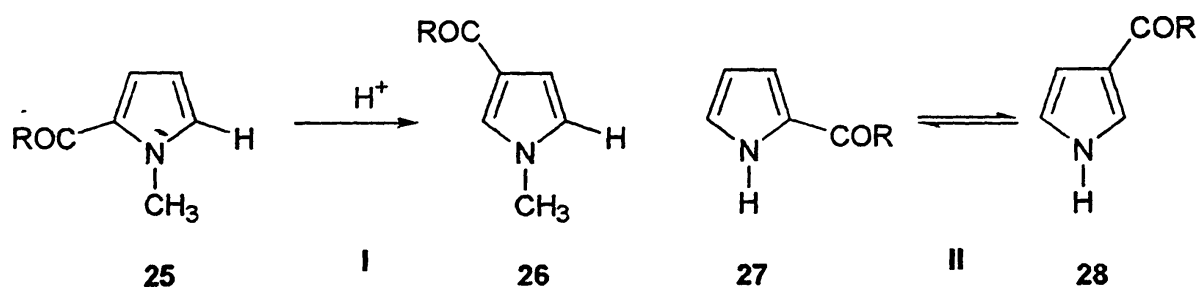
## 2. Μέσω ισομερείωσης των 2-βενζοϋλοπυρρολίων παρουσία οξέος.

Ένας δεύτερος τρόπος παραγωγής 3-βενζοϋλιωμένων πυρρολίων είναι μέσω ισομερείωσης, των εύκολα παραγόμενων 2-υποκατεστημένων πυρρολίων, με χρήση οξέος. Διάφοροι παράγοντες ευνοούν την αναστροφή της ακυλίωσης, όπως για παράδειγμα η ύπαρξη ογκωδών ομάδων γειτονικών της καρβόνυλο, οι οποίες καταστρέφουν την συνεπιπεδότητά της με τον αρωματικό δακτύλιο. Άκυλο παράγωγα αρωματικών ενώσεων με



υψηλή δραστηριότητα σε ηλεκτρονιόφιλες υποκαταστάσεις ή άκυλο παράγωγα πολυκυκλικών αρωματικών συστημάτων, είτε ακόμη ετεροκυκλικοί δακτύλιοι (με άζωτο) πλούσιοι σε  $\pi$ -ηλεκτρόνια παρουσιάζουν την εν λόγω μετατροπή σε όξινες συνθήκες<sup>17</sup>.

Οξέα που χρησιμοποιούνται είναι το πολυφωσφορικό το τριφθοροοξικό, το μεθανοσουλφονικό και τολουολοσουλφονικό οξύ. Οι *N*-μέθυλο κετόνες **25** παρουσιάζουν πλήρη μετατροπή στο 3-ισομερές **26**, σε αντίθεση με τις ενώσεις **27**, χωρίς υποκαταστήτη στη θέση 1, οι οποίες έστω και μετά από πολλές ώρες θέρμανσης δεν μετατρέπονται πλήρως αλλά παραμένουν μίγμα με τα 3-ισομερή **28** (Σχήμα 11).



R = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ή 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Σχήμα 11

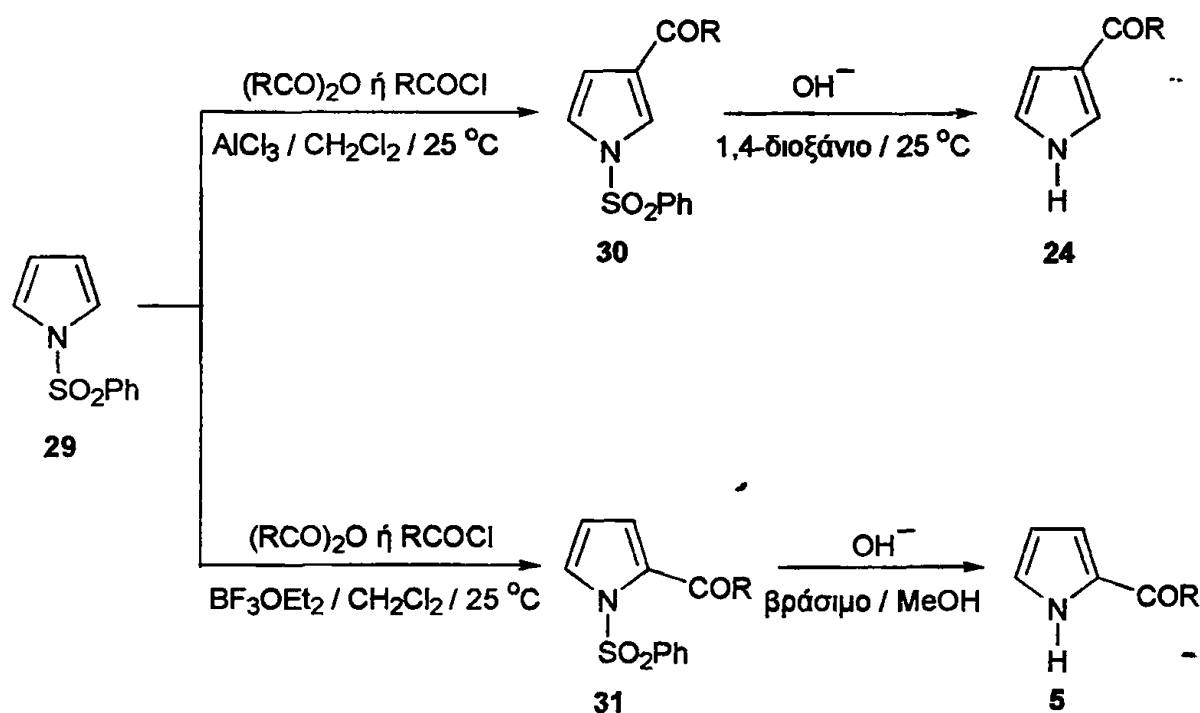
### 3. Μέσω εκλεκτικής Friedel-Crafts βενζοϋλίωσης.

Μία πλέον πρόσφατη και εξαιρετικά αποδοτική μέθοδος για την παρασκευή  $\beta$ -άκυλο πυρρολίων, αφορά τη Friedel-Crafts στερεοεκλεκτική ακυλίωση. Καθοριστικός παράγοντας είναι η χρήση της φαινυλοσουλφόνυλο ομάδας<sup>18</sup> η οποία εισάγεται στη θέση 1 του πυρρολίου και δίνει την ένωση **29**. Η παρουσία αυτής της ομάδας εξυπηρετεί δύο σκοπούς : πρώτα ανενεργοποιεί την  $\alpha$ -θέση του πυρρολίου (σε σχέση με την  $\beta$ -θέση) και δεύτερο αποτρέπει τον σχηματισμό διακυλιωμένων προϊόντων κατά τη διάρκεια του σταδίου της Friedel-Crafts ακυλίωσης.

Η πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση επιτυγχάνεται με την καταλυτική παρουσία του τριχλωριούχου αργιλίου το οποίο δρα ως οξύ κατά Lewis. Η φαινυλοσουλφόνυλο ομάδα απομακρίνεται με υδρόλυση στο τελευταίο στάδιο.



Η παραπάνω μέθοδος επεκτάθηκε και εξειδικεύτηκε με την χρήση και άλλων καταλυτών<sup>19</sup>, καθιστώντας έτσι δυνατή την βενζουλίωση κατά βούληση είτε στη θέση 2·είτε στη θέση 3. Όπως φαίνεται (Σχήμα 12) παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου, παράγεται αποκλειστικά το 3-ισομερές **24** ενώ με αιθερικό τριφθοριούχο βόριο απομονώνεται μόνο το 2-ισομερές **5**. Η χρήση άλλων οξέων κατά Lewis όπως του τετραχλωριούχου κασσιτέρου, τετραχλωριούχου τιτανίου, του διχλωριούχου ψευδαργύρου και του χλωριούχου σιδήρου αποδείχτηκε λιγότερο επιτυχημένη, δίνοντας μίγματα και των δύο ισομερών.



Σχήμα 12

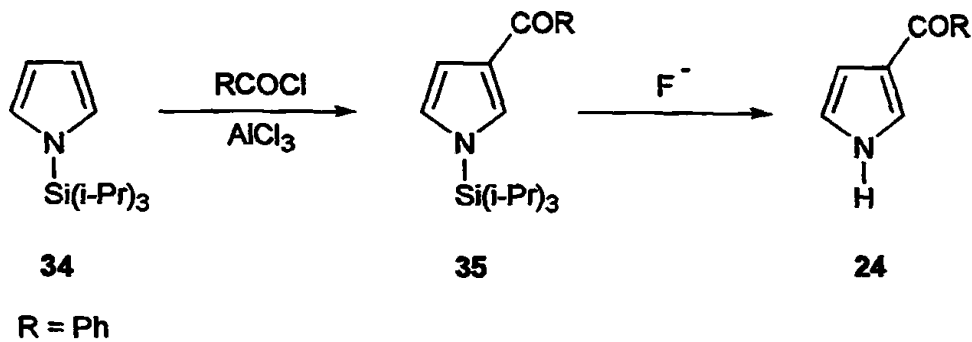
#### 4. Μέσω χρήσης ογκωδών *N*-υποκαταστατών.

Μία διαφορετική προσέγγιση για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων πυρρολίων, αναφέρεται στη χρήση ογκωδών ομάδων, ως υποκαταστατών του πυρρολικού αζώτου. Αυτές αποτρέπουν την ηλεκτρονιόφιλη προσβολή στην θέση 2. Ως παράδειγμα αναφέρεται



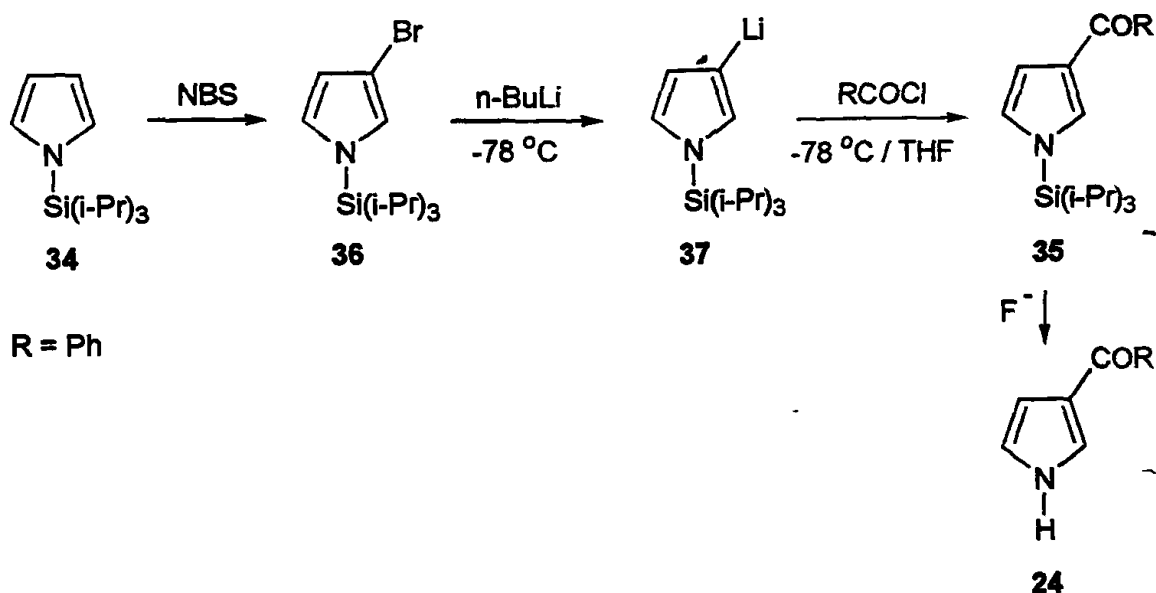






Σχήμα 14

Η παραπάνω εκλεκτική Friedel-Crafts ακυλίωση πραγματοποιείται και μέσω του λιθίου-ενδιαμέσου **37** και του χλωριδίου οξέος σε χαμηλή θερμοκρασία (Σχήμα 15). Το τελευταίο σχηματίζεται με ανταλλαγή αλογόνου-μετάλλου του 3-βρωμοπυρρόλιου **36**. Το **36** παράγεται από την αντίδραση του *N*-βρωμοσουκινιμιδίου με το 1-προστατευμένο πυρρόλιο **34**. Στο τελευταίο στάδιο η προστατευτική ομάδα της 3-ακυλιωμένης ένωσης απομακρύνεται και πάλι με προσθήκη υδροφθορικού οξέος δίνοντας το 3-ακυλοπυρρόλιο **24**.



Σχήμα 15



**Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 2****Α. ΑΝΑΓΩΓΕΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΟ ΟΜΑΔΩΝ**

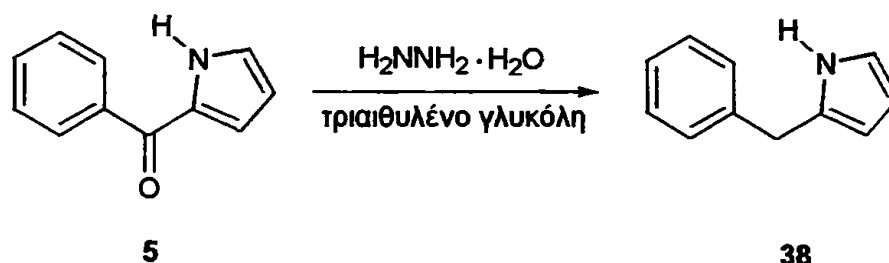
Η αναγωγή των αρωματικών κετονών προς υδρογονάνθρακες επιτυγχάνεται πολύ εύκολα εξαιτίας της απευθείας σύνδεσης της καρβόνυλο ομάδας με τον αρωματικό δακτύλιο. Έτσι η αναγωγή παράγει βενζυλικού τύπου αλκοόλες οι οποίες στη συνέχεια εύκολα υδρογονολύονται προς υδρογονάνθρακες με καταλυτική υδρογόνωση με παλλάδιο ή λευκόχρυσο, επισημαίνοντας την ευαισθησία του πυρρολικού και πυριδινικού δακτυλίου σε έντονες συνθήκες υδρογόνωσης.

Οι κυριότερες μέθοδοι αναγωγής της καρβόνυλο προς την μεθυλένο ομάδα, στις αρωματικές κετόνες, δίνονται παρακάτω:

Η παλαιότερη από όλες είναι η αναγωγή κατά Clemmensen, που συνοψίζεται στη χρήση μεταλλικού ψευδαργύρου σε υδατικό διάλυμα χλωριούχου υδραργύρου και προσθήκη υδροχλωρικού οξέος.

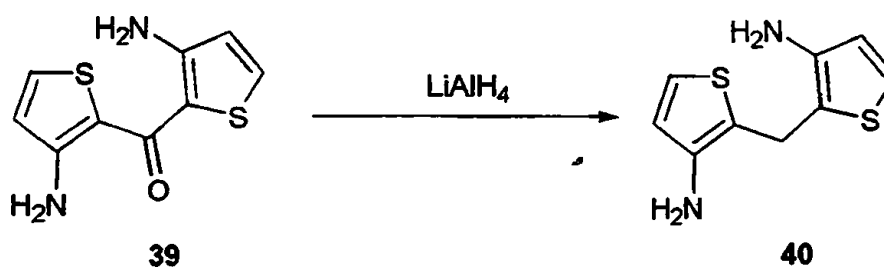
Στην Wolff-Kishner αναγωγή<sup>25</sup> γίνεται χρήση τριαιθυλενογλυκόλης και υδατικής υδραζίνης. Αυτές οι συνθήκες χρησιμοποιήθηκαν από τους Mc.Gillivray και Smal<sup>26</sup> για την μετατροπή του 2-βενζοϋλοπυρρολίου 5 στο αντίστοιχο 2-βενζυλοπυρρόλιο 38 (93%) (Σχήμα 16).





Σχήμα 16

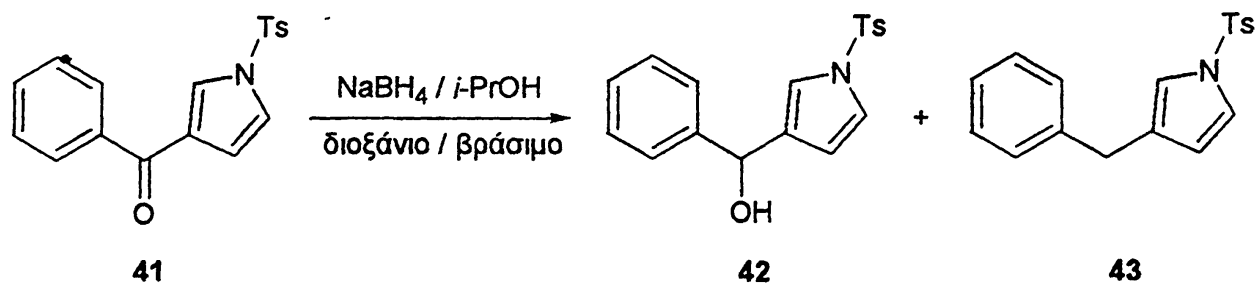
Από τα πλέον γνωστά μέσα αναγωγής είναι τα υδρίδια των μετάλλων όπως για παράδειγμα το λίθιο αργλιοϋδρίδιο, το οποίο διεξοδικά μελετήθηκε και αναφέρθηκε από τον Brown<sup>27</sup>. Με χρήση του παραπάνω αντιδραστηρίου έχει αναφερθεί η αναγωγή της κετοδιαμίνης **39** προς την μεθυλενοδιαμίνη<sup>28</sup> **40** (Σχήμα 2), όπως και η μετατροπή του 2-βενζοϋλοπυρρολίου **5** στο 2-βενζυλοπυρρόλιο<sup>29</sup> **38**.



Σχήμα 17

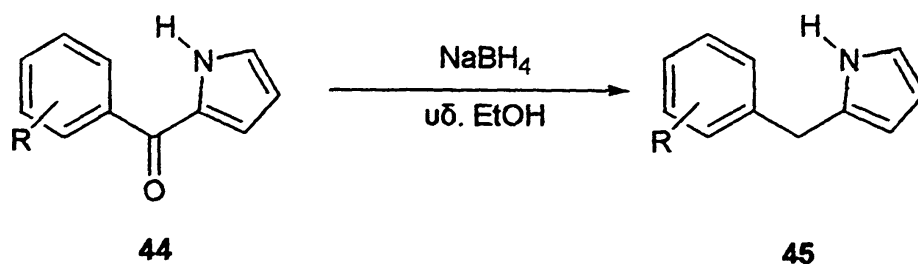
Η συμβολή και πάλι του Brown<sup>30</sup>, στη χρήση του νατρίου βοριοϋδριδίου του ως νέου αναγωγικού μέσου, ήταν σημαντική. Το νάτριο βοριοϋδρίδιο ως αναγωγικό αντιδραστήριο οδηγεί κυρίως την αναγωγή κετονών σε αλκοόλες. Για παράδειγμα στη σύνθεση των 2- και 3-βινυλο-1-(φαινυλοσουλφονυλο)πυρρολίων<sup>31</sup> αποφασιστικό στάδιο είναι η αναγωγή των άκυλο προστατευμένων πυρρολίων προς τις αντίστοιχες αλκοόλες παρουσία νατρίου βοριοϋδριδίου σε διαλύτη αιθανόλη και σε θερμοκρασία 0 έως 25 °C. Οι παραπάνω συνθήκες για τη σύνθεση βινυλοπυρρολίων είναι μία βελτιωμένη εκδοχή των συνθηκών που αναφέρθηκαν για πρώτη φορά από τον Salvadori και τους συνεργάτες του<sup>32</sup>. Οι τελευταίοι χρησιμοποίησαν για την αναγωγή του βενζοϋλο-1-(φαινυλοσουλ-

φονυλο)πυρρολίου, νάτριο βοριοϋδρίδιο σε προπανόλη-2 όπου η αναλογία αυτών των αντιδρώντων ήταν 1:0,5:1 γραμμοϊσοδύναμα αντίστοιχα. Τα προϊόντα που απομονώθηκαν ήταν κυρίως η αλκοόλη **42**, μαζί με μικρές ποσότητες 3-βενζυλο-1-τοσυλοπυρρολίου **43** (Σχήμα 18).



Σχήμα 18

Ο Chong και οι συνεργάτες του<sup>33</sup> πέτυχαν την σύνθεση υποκατεστημένων 2-βενζυλοπυρρολίων **45** από τα 2-βενζοϋλοπυρρόλια **44** με μεγαλύτερες αποδόσεις (μέχρι 42%), χρησιμοποιώντας νάτριο βοριοϋδρίδιο σε υδατική αιθανόλη (Σχήμα 19).

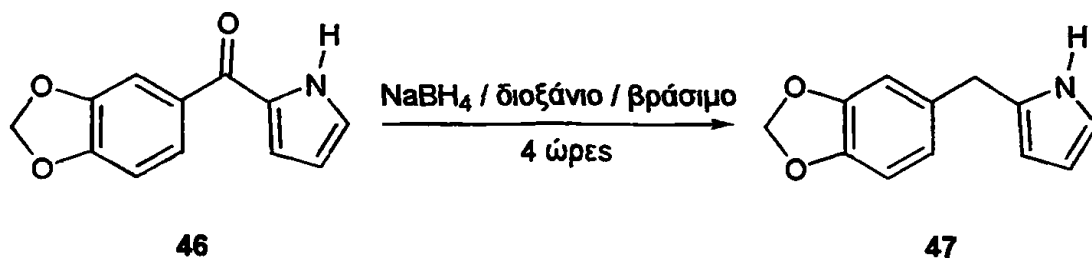


Σχήμα 19

Στην προσπάθεια σύνθεσης της κεφαλοταξίνης<sup>34</sup>, το χρησιμοποιούμενο ως αρχικό μόριο **47** (Σχήμα 5) συντέθηκε από το 2-ακυλοπυρρόλιο **46** μετά από αναγωγή της καρβόνυλο ομάδας με νάτριο βοριοϋδρίδιο, σε ακόμη μεγαλύτερη απόδοση (60%). Η ένωση

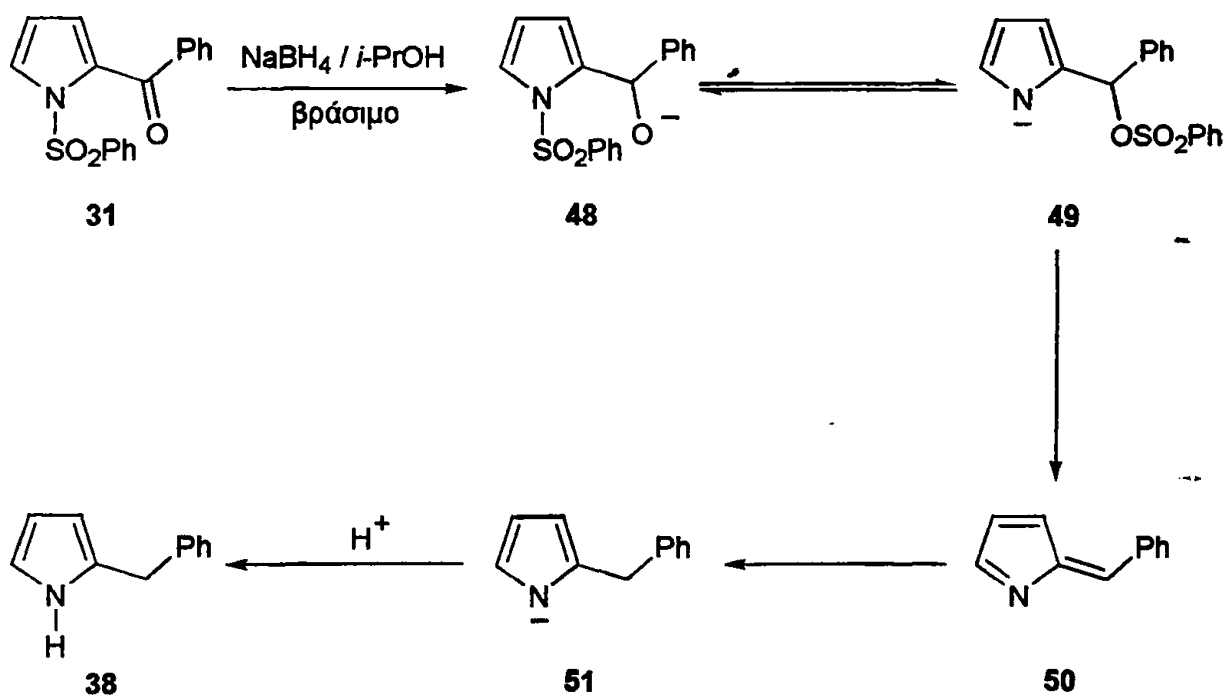


46 συντέθηκε μέσω αντίδρασης Vilsmeier-Haack του πυρρολίου με *N,N*-διμεθυλοπιπερονυλαμίδιο.



Σχήμα 20

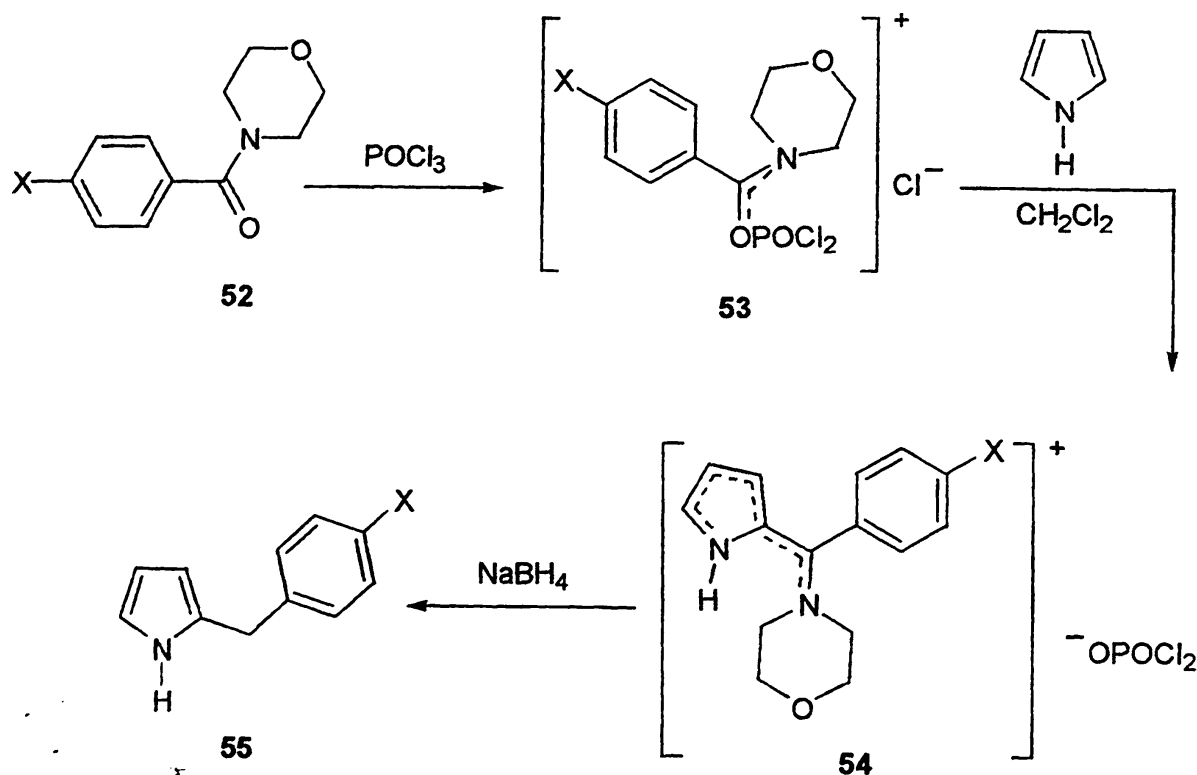
Ο Muchowski<sup>35</sup> και οι συνεργάτες του λογικά υποστήριξαν ότι η αναγωγή των 2-ακυλοπυρρολίων στα αντίστοιχα αλκυλοπυρρόλια θα καθίστατο δυνατή, αν μπορούσε να διευκολυνθεί η αφυδάτωση της αλκοόλης που σχηματίζεται στο πρώτο αναγωγικό βήμα.



Σχήμα 21



Το ενδιάμεσο αλκοξείδιο **48** (Σχήμα 21), σχηματίζεται με την επίδραση νάτριο βοριοϋδρίδιου σε διαλύτη προπανόλη-2 στο σημείο βρασμού, στο 2-βενζούλο-1-φαινυλοσουλφονυλοπυρρόλιο **31**. Από το **48**, το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με το ενδιάμεσο **49**, εινοείται η απομάκρυνση του φαινυλοσουλφονικού οξέος δίνοντας το αζαφουλβένιο **50**. Στη συνέχεια η προσθήκη υδριδίου στον εξωκυκλικό άνθρακα της ένωσης **50** προς το τελικό προϊόν **38** (36%) είναι αναμενόμενη, αφού ολοκληρώνεται μέσω του εξαιρετικά σταθερού πυρρολικού ανιόντος **51**. Το γεγονός ότι τα *N*-μεθυλοαροϋλοπυρρόλια, με τις παραπάνω συνθήκες, μετατρέπονται γρήγορα στις αντίστοιχες αλκοόλες χωρίς να προχωρούν στο επόμενο αναγωγικό στάδιο, αποδεικνύει ότι συνολικά η αναγωγή της καρβόνυλο ομάδας προς την μεθυλενική παίρνει μέρος μόνο μέσω του σχηματισμού του ενδιαμέσου αζαφουλβενίου **50**.



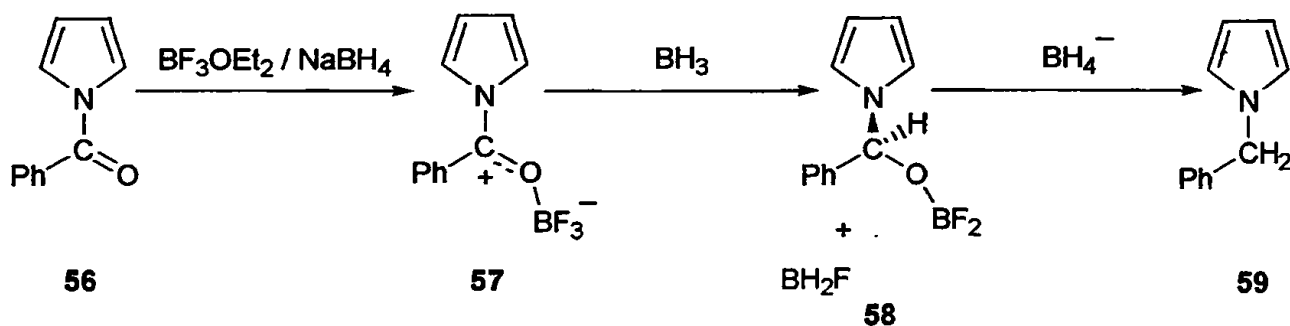
X = H, Cl, OMe, Me

Σχήμα 22



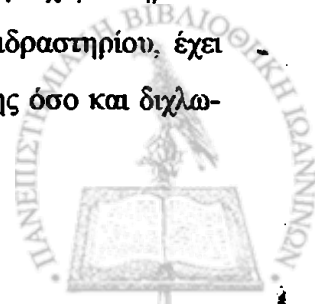
Όπως έχει ήδη αναφερθεί<sup>5</sup> (Κεφάλαιο 1) η σύνθεση των 2-βενζουλοπυρρολίων έχει επιτευχθεί και με την υδρόλυση των αλάτων του 6-αριλο-6-μορφολινο-1-αζαφουλβενίου. Τα τελευταία δημιουργούνται εν τω γεννάσθαι σε διαλύτη 1,2-διχλωροαιθάνιο από πυρρόλιο και το κατάλληλο αντιδραστήριο Vilsmeier-Haack. Δεδομένου όμως ότι τα *N,N*-διαλκυλοϊμινικά άλατα είναι γενικά δραστικότερα των κετονών, ήταν αναμενόμενο ότι η αναγωγή, με χρήση υδριδίου, των 1-αζαφουλβενο-αλάτων **54** χωρίς την απομόνωση αυτών, μπορούσε να προσφέρει μία γρήγορη και υπό ήπιες συνθήκες πορεία για τη σύνθεση 2-βενζουλοπυρρολίων **55** (Σχήμα 22)<sup>36</sup>. Η αναγωγή των ιμινικών αλάτων με υδρίδια, έχει χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος για την μετατροπή αμιδίων σε αμίνες<sup>37</sup>. Οι μέγιστες αποδόσεις αντίδρασης (98%) παρατηρήθηκαν με χρήση νάτριο βοριοϋδριδίου σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο στους 0 °C παρουσία διχλωριούχου καδμίου. Η συμμετοχή του άλατος του καδμίου οφείλεται στη γνωστή αλληλεπίδραση του νάτριο βοριοϋδριδίου με άλατα μετάλλων<sup>38</sup>. Υψηλές αποδόσεις παρατηρήθηκαν επίσης με νάτριο βοριοϋδρίδιο ή νάτριο κυανοβοριοϋδρίδιο.

Μία ικανοποιητική γενική μέθοδος για την παρασκευή *N*-αριλομεθυλενοπυρρολίων, είναι η συνδυαστική χρήση του οξέος κατά Lewis αθερικού τριφθοριούχου βορίου ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) και του αναγωγικού παράγοντα νάτριο βοριοϋδριδίου (Σχήμα 23)<sup>39</sup>. Οι παραπάνω συνθήκες είναι ικανοποιητικά ήπιες ώστε να καθιστούν την όλη αναγωγική πορεία κατάλληλη για μία σειρά ευαίσθητων, προς υδρόλυση, άλκυλο και αρωματικών ετεροκυκλικών άκυλο ενώσεων.



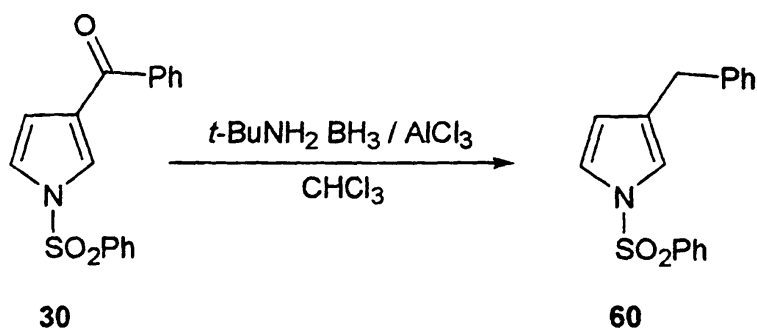
Σχήμα 23

Το σύστημα *t*-βουτυλαμινοβορανίου και τριχλωριούχου αργιλίου<sup>40</sup>, με χαρακτηριστικά γνωρίσματα την ηπιότητα και εκλεκτικότητα του ως αναγωγικού αντιδραστήριου, έχει προταθεί για την αναγωγική αποξυγόνωση τόσο της 4-χλωροακετοφαινόνης όσο και διχλω-



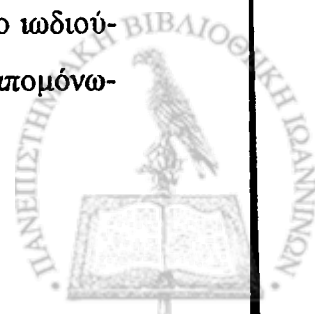
ροαριλοκετονών προς τους αντίστοιχους υδρογονάνθρακες. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου πιθανό να οφείλεται στην επιλογή του διχλωρομεθανίου ως διαλύτη, ο οποίος δημιουργεί ομογενές διάλυμα διευκολύνοντας έτσι τη συνίπαρξη του αμινοβορανίου και του οξέος κατά Lewis.

Οι Ketcha και Gribble<sup>41</sup> χρησιμοποίησαν το παραπάνω αναγωγικό σύστημα όπως και το νάτριο βοριοϋδρίδιο σε όξινες συνθήκες, για την σύνθεση *N*-προστατευμένων αλκυλοϊνδολίων. Η εύκολη και αποδοτικότερη αποξυγόνωση που επιτεύχθηκε με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε τριφθοροξικό οξύ, στην περίπτωση των *N*-προστατευμένων-3-ακυλοϊνδολίων ήταν η αφορμή για την επέκταση χρήσης αυτών και στα αντίστοιχα προστατευμένα πυρρόλια. Οι προσπάθειες αναγωγής οι οποίες συμπεριλάμβαναν εκτός του νάτριο βοριοϋδριδίου και τριφθοροξικό οξύ ή αιθερικό τριφθοριουχοβοράνιο οδήγησαν στην παραγωγή μικρών ποσοτήτων αλκοολών καθώς και άλλων μη χαρακτηρισίμων παραπροϊόντων<sup>42</sup>. Σε αντίθεση το σύμπλοκο *t*-βοιτυλάμινο βορανίου / τριχλωριούχου αργιλίου συνιστά μία ανώτερη μέθοδο για την αναγωγή 2- και 3-ακυλο-1-(φαινυλοσουλφονυλο)πυρρολίων προς τα αντίστοιχα αλκυλοπυρρόλια<sup>42</sup> (Σχήμα 24).



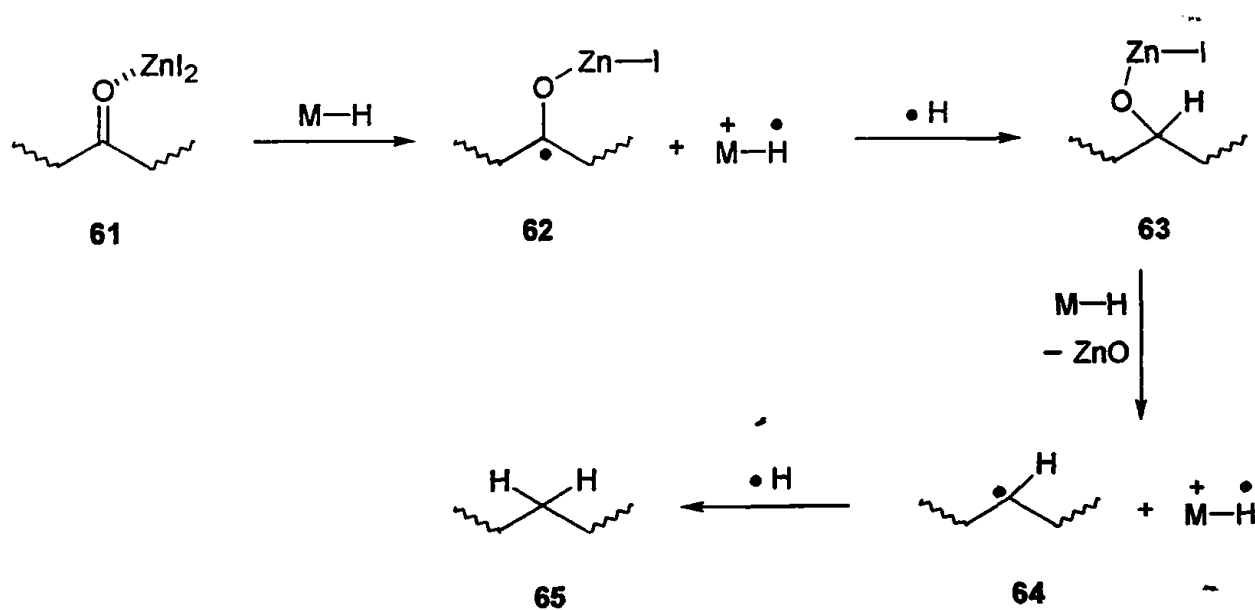
Σχήμα 24

Έχει βρεθεί ότι το δίδυμο νάτριο κυανοβοριοϋδρίδιου και ιωδιούχου ψευδαργύρου εξυπηρετεί με μοναδικό τρόπο τις ανάγκες ως αναγωγικό μέσο, στη μετατροπή αρυλοαλδεΐδων και κετονών όπως και βενζυλικών, αλκυλικών και τεταρτοταγών αλκοολών στους αντίστοιχους υδρογονάνθρακες<sup>43</sup>. Σε αντίθεση με τις υποθέσεις του Kim και των συνεργατών του<sup>44</sup>, ως κυρίαρχο αναγωγικό είδος θεωρείται το νάτριο κυανοβοριοϋδρίδιο ενώ ο ιωδιούχος ψευδάργυρος συμμετέχει ενεργά και όχι μόνο ως αναγενόμενος καταλύτης. Η απομόνω-





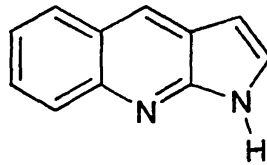
ση διμερών αποτέλεσε ισχυρή ένδειξη για την παρουσία ριζών και για το ότι η όλη πορεία περιλαμβάνει την ελεύθερη μεταφορά ηλεκτρονίων. Έχει αναφερθεί<sup>45</sup> η αναγωγή αρυλοκετονών, αλκοολών και υλιδίων από υδρίδια μετάλλων, μέσω ενός μηχανισμού που προϋποθέτει την ύπαρξη ενός μεταφορέα ηλεκτρονίων. Όπως φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 25) ο μηχανισμός της αναγωγής περιλαμβάνει αρχικά τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από το ανιόν του κυανοβοριοϋδριδίου στο σύμπλοκο 61 σχηματίζοντας το ενδιάμεσο 62. Το τελευταίο δεχόμενο ένα ηλεκτρόνιο από άτομο υδρογόνου οδήγησε στο αλκοξείδιο 63. Το 63 λαμβάνοντας ακόμη ένα ηλεκτρόνιο από το αναγωγικό μέσο έδωσε τη ρίζα 64, η οποία δεχόμενη με τη σειρά της ένα ηλεκτρόνιο από άτομο υδρογόνου σχηματίζει τελικά το ανηγμένο παράγωγο 65.



Σχήμα 25

## B. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,3-*b*]ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

Το ενδιαφέρον για τον πυρρολο[2,3-*b*]κινολινικό σύστημα **66** (Σχήμα 1) απορρέει από το γεγονός ότι αποτελεί το "άζω" ανάλογο του φουρο[2,3-*b*]κινολινικού. Ο τελευταίος αποτελεί δομικό στοιχείο μίας ομάδας αλκαλοειδών, των δικταμινών, γνωστής για την ποικίλη ευεργητική τους δράση ως αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά, αντιυπερτασικά, αντυρεπτικά και αντισπασμωδικά φάρμακα<sup>46</sup>. Οι κυριότερες μέθοδοι σύνθεσης του δακτυλίου αυτού δίνονται παρακάτω.



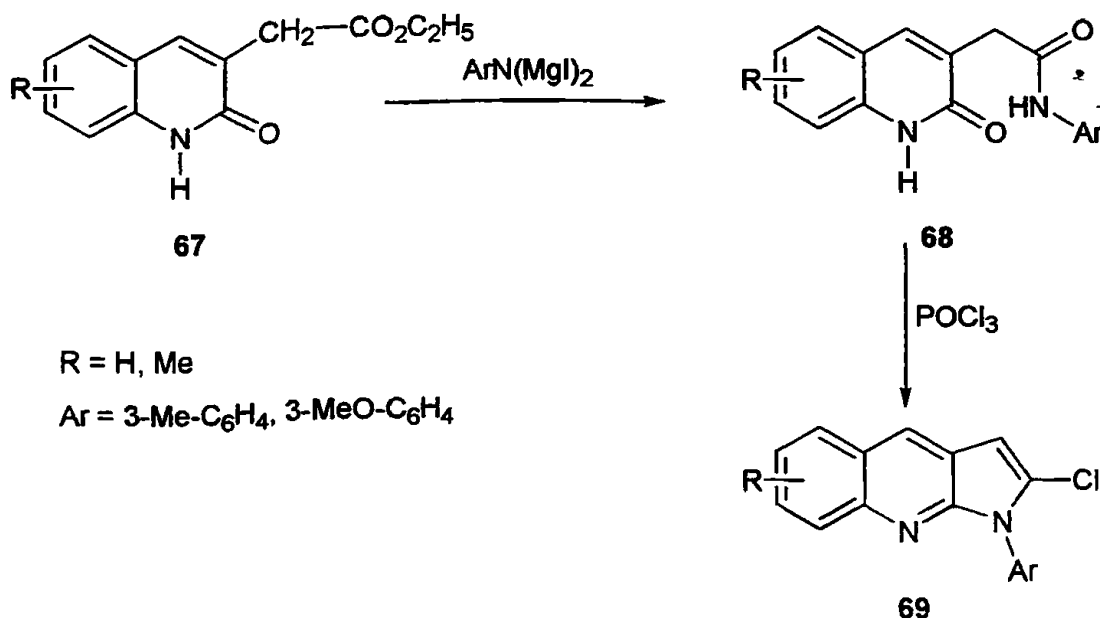
**66**

**Σχήμα 26**

### 1. Με κυκλοποίηση υποκατεστημένων κινολινών.

Ως αρχικό μόριο χρησιμοποιήθηκε ο εστέρας της κινολινόνης **67**. Η ένωση **67** αντιδρώντας με την κατάλληλη *N,N*-δι(ιωδομαγνησιο)ανιλίνη μετατράπηκε στο αντίστοιχο ανιλίδιο **68**. Η πυρρολοκινολίνη **69** προέκυψε μετά από θέρμανση της **68** με οξυχλωριούχο φωσφόρο<sup>47</sup>. (Σχήμα 27). Με ανάλογο τρόπο η 7-χλωρο-4-υδροξυ-3-(2-φθαλιμιδοαιθυλο)-2-κινολινόνη έχει μετατραπεί προς την αντίστοιχη πυρρολοκινολίνη<sup>48</sup>.





Σχήμα 27

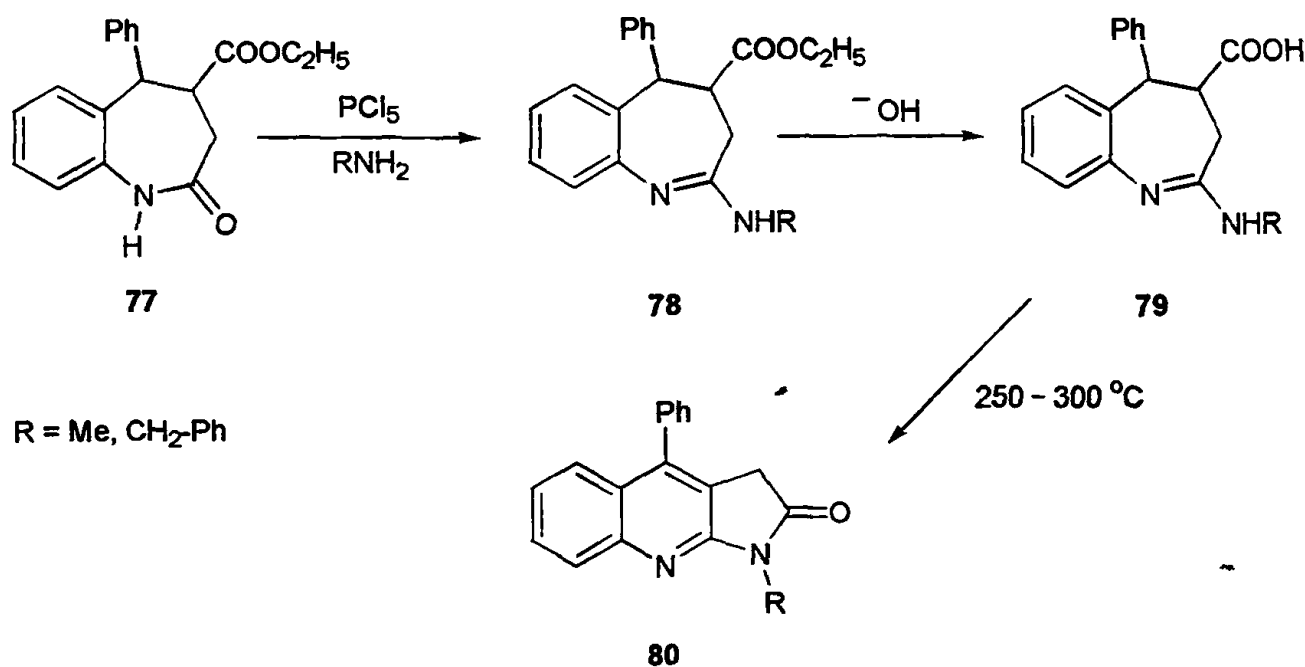
Ο Tanaka και οι συνεργάτες του<sup>49</sup> χρησιμοποίησαν επίσης υποκατεστημένες κινολίνες ως αρχικές ενώσεις, για τη σύνθεση πυρρολοκινολινών. Έτσι η αντίδραση της 4-χλωρο-2,3-διυδροφουροκινολίνης **70** με πρωτοταγής αμίνες έδωσε την διυδροπυρρολοκινολίνη **71**. Η μεθοξυδιυδροκινολίνη **72**, που σχηματίστηκε κατά τη μεθυλίωση της **71** με διαζωμεθάνιο, οξειδώθηκε προς την αρωματική κινολίνη **73** παρουσία οξειδίου του μαγγανίου (Σχήμα 28).

Για τη σύνθεση της πυρρολοκινολίνης **66** ο Murugesan και οι συνεργάτες του<sup>50</sup> χρησιμοποίησαν ως αρχική ένωση τη 2-χλωρο-3-(2-χλωροαιθυλο)κινολίνη **74**. Η τελευταία συμπικνώθηκε με το αμίδιο του σαλικυλικού οξέος. Το προϊόν αυτής της συμπύκνωσης αφού διαλύθηκε σε θερμή μεθανόλη και υποβλήθηκε σε κατεργασία με υδατικό διάλυμα βάσης έδωσε τη 2,3-διυδροπυρρολοκινολίνη **75**. Το 1-ακέτυλο παράγωγο **76** προέκυψε μετά από θέρμανση της **75** με οξικό ανυδρίτη και παγόμορφο οξικό οξύ. Η διαδοχική βρωμίωση της **76** με *N*-βρωμοσουκινιμίδιο και στη συνέχεια κατεργασία του βρώμο παραγώγου με τριαθυλαμίνη οδήγησε, μετά από απόσπαση υδροβρωμίου, στην πυρρολοκινολίνη **66** (Σχήμα 29).



## 2. Με πυρόλυση τών βενζαζεπινονικών παραγώγων 77.

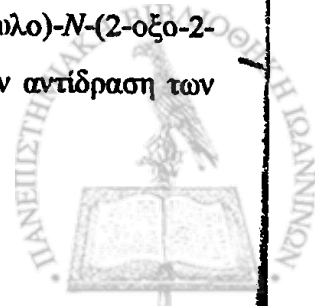
Η μετατροπή της ομάδας του αμιδίου της βενζαζεπινόνης 77 σε χλωροϊμίμη παρουσία πενταχλωριούχου φωσφόρου και στη συνέχεια υποκατάσταση του χλωρίου με πρωτοταγής αμίνες οδήγησε στη σύνθεση των αμινοϊμινών 78. Η ομάδα του εστέρα των τελευταίων, αφού υδρολύθηκε σε βασικές συνθήκες έδωσε τα οξέα 79. Αποτέλεσμα της θερμικής κατεργασίας αυτών σε υψηλές θερμοκρασίας 250 έως 300 °C ήταν η ανακατάταξή τους στις πυρρολοκινολιν-2-όνες 80 (Σχήμα 30)<sup>51</sup>. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και από τον Bowie και τους συνεργάτες του<sup>52</sup> για τη σύνθεση εκτός των πυρρολο[2,3-*b*]κινολινών, και άλλων ισομερών αυτών.



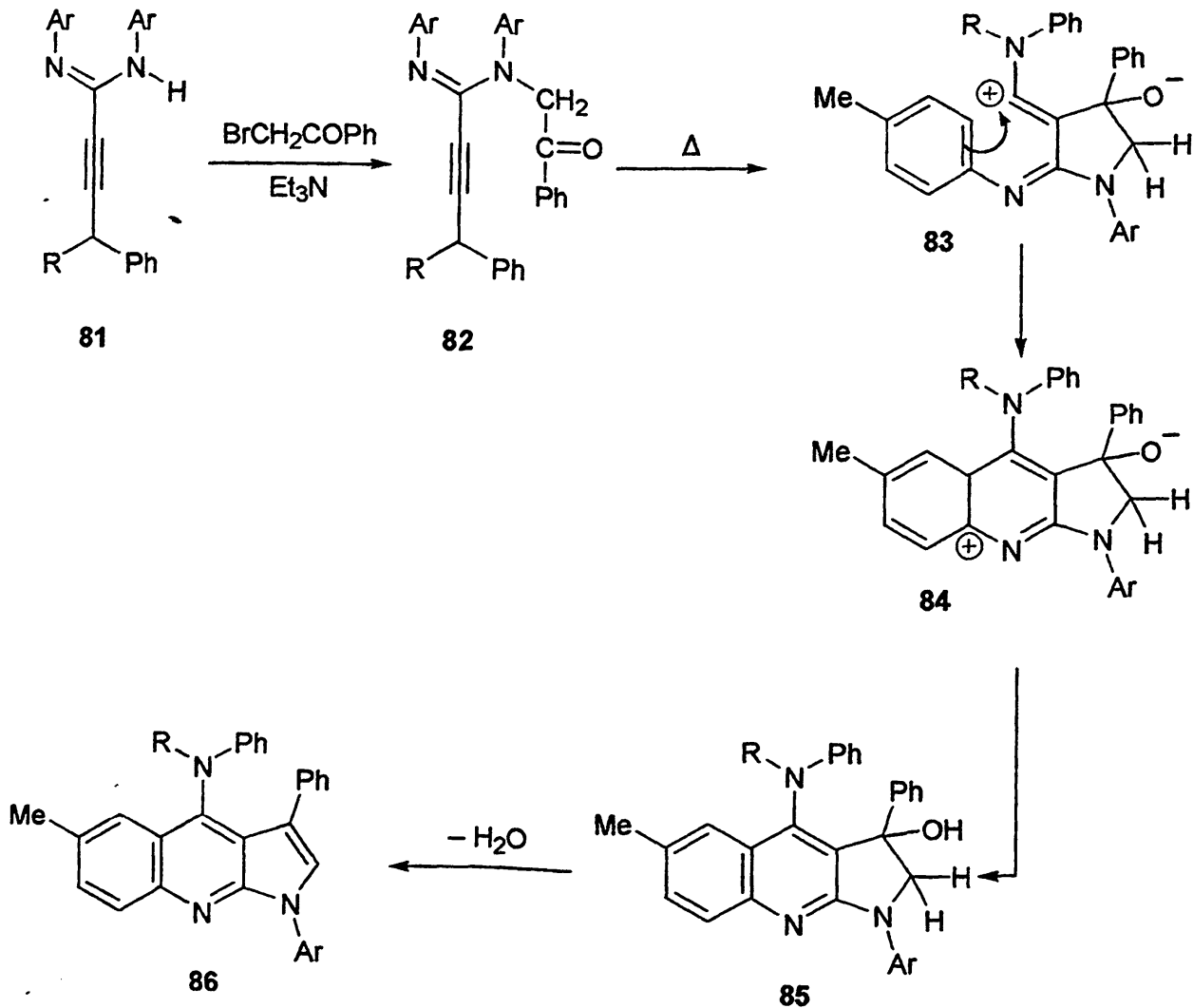
Σχήμα 30

## 3. Με κυκλοποίηση *N,N'*-δι(3-μεθυλοφαινυλο)-*N'*-(2-οξο-2-φαινυλοαιθυλο)ιμιδα-μιδίων.

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη χρήση των *N,N'*-δι(3-μεθυλοφαινυλο)-*N'*-(2-οξο-2-φαινυλοαιθυλο)ιμιδαμιδίων 82. Τα αμίδια αυτά παρασκευάστηκαν από την αντίδραση των



αντίστοιχων *N,N*-δι(3-μεθυλοφαινυλο)μιδαμιδίων **81** με την 2-βρωμο-1-φαινυλοαιθαν-1-όνη παρουσία τριαθιλαμίνης. Στη συνέχεια κυκλοποιήθηκαν, μέσω των πολικών ενώσεων **83** και **84**, δίνοντας τις 2,3-διυδροπυρρολοκινολίνες **85**, είτε αυθόρμητα είτε με θέρμανση. Η αφυδάτωση των τελευταίων οδήγησε στην απομόνωση των πυρρολο[2,3-*b*]κινολινών **86** (Σχήμα 31)<sup>53</sup>.



$\text{Ar} = 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4$

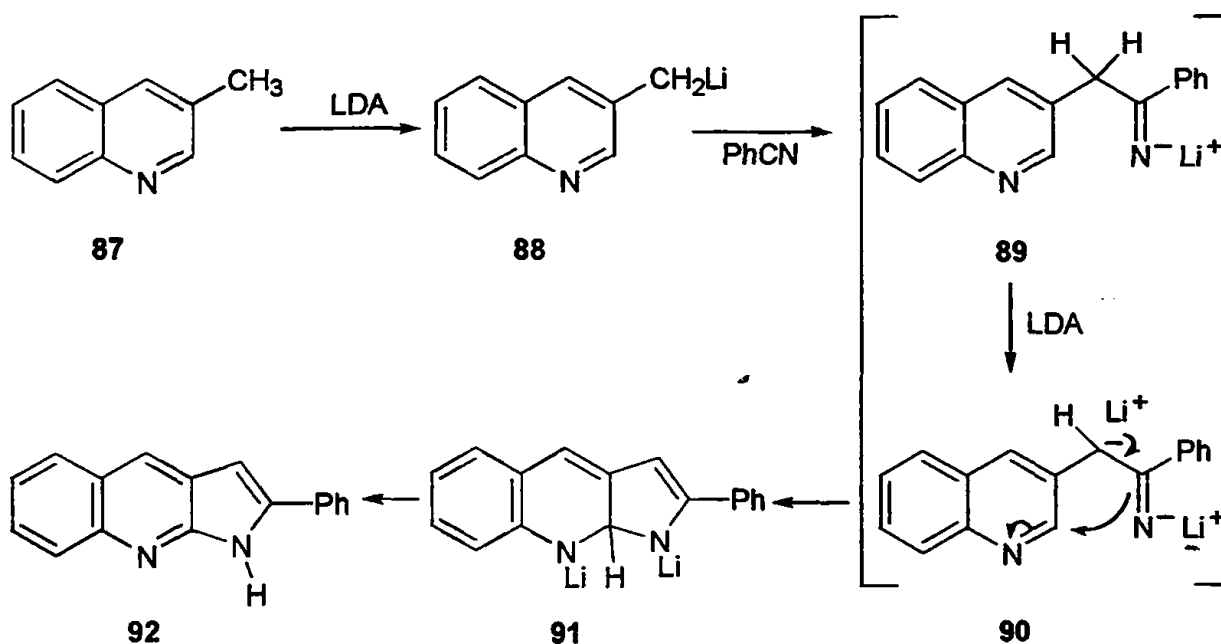
$\text{R} = \text{Me} \text{ ή } \text{Ph}$

Σχήμα 31



#### 4. Με αντίδραση 3-λιθιομεθυλοκινολινών με νιτρίλια.

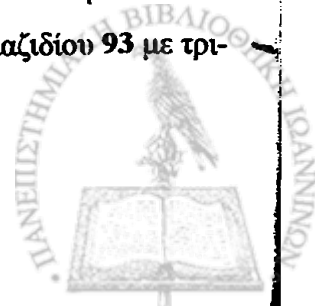
Η μέθοδος αυτή<sup>54</sup> είχε ως εναρκτήριο στάδιο την αποπρωτονίωση της 3-μέθυλο ομάδας της κινολίνης **87**, με λίθιο δισοπροπιλαμίδιο (LDA). Το λιθιο-παράγωγο **88** αντέδρασε με βενζονιτρίλιο δίνοντας το ενδιάμεσο λιθιο-άλας **89**. Στάδιο κλειδί για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου ήταν η χρήση περίσσειας ισχυρής βάσης, η οποία αποσπώντας ένα απρωτόνιο από το **89** και δίνοντας το **90**, υποβοήθησε το στάδιο της κυκλοποίησης προς το σχηματισμό της διλιθιοπυρρολοκινολίνης **91**. Το τελικό στάδιο περιελάμβανε την υδρόλυση του άλατος του διλιθίου και έπειτα οξείδωση, κατά τη διαδικασία επεξεργασίας του άλατος **91** προς σχηματισμό του προϊόντος **92**. (Σχήμα 32).



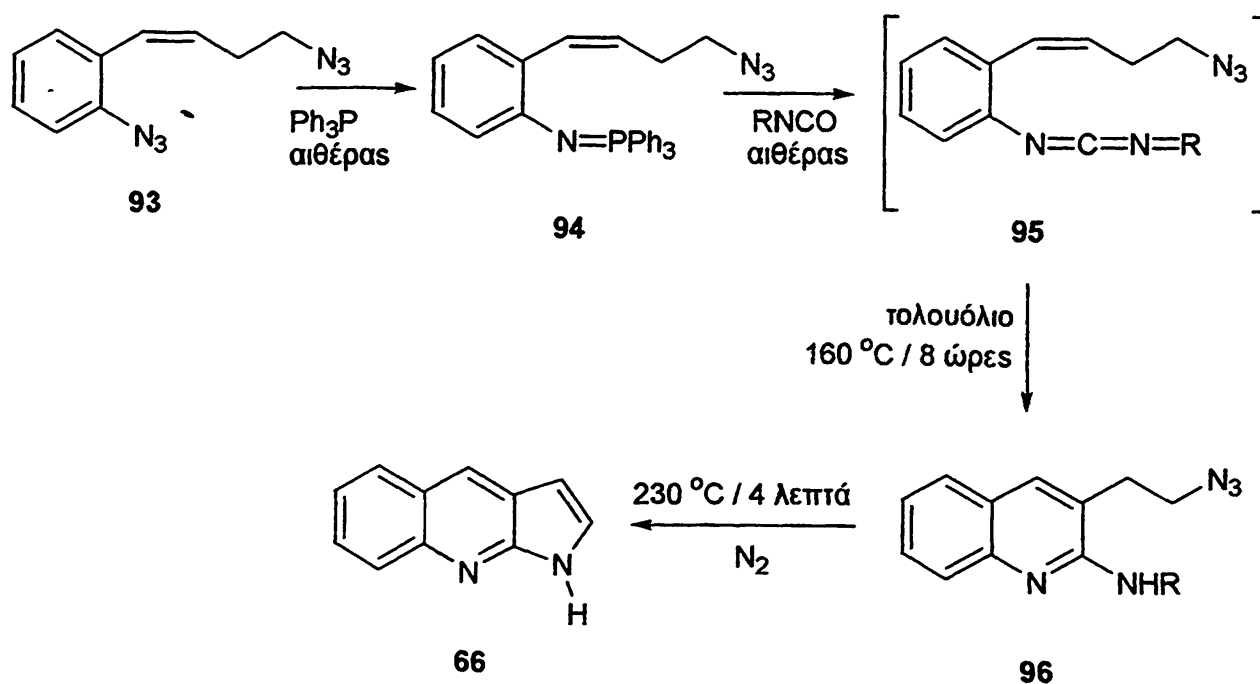
Σχήμα 32

#### 5. Με χρήση νιτρενίων.

Πρόσφατα ο Molina και οι συνεργάτες του<sup>55</sup> ανέφεραν τη χρήση διαζιδίων που χρησιμοποιήθηκαν στη σύνθεση του εν λόγω δακτυλίου. Η όλη διαδικασία βασίστηκε στον εκλεκτικό σχηματισμό του ιμινοφωσφορανίου **94**, από την αντίδραση του διαζιδίου **93** με τρι-



αιθυλοφωσφίνη σε διαθυλαιθέρα. Η ένωση **94** δεν απομονώθηκε από το μίγμα της αντίδρασης λόγω της υδρόλυσης της κατά την προσπάθεια διαχωρισμού της με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Έτσι η *aza*-Wittig αντίδραση της **94** με ισοκυανικές ενώσεις έδωσε τα ενδιάμεσα καρβοδιμίδια **95**, τα οποία στη συνέχεια κυκλοποιήθηκαν, με θέρμανση στους 160 °C σε διαλύτη τολουόλιο, προς τις κινολίνες **96**. Η πυρόλυση των κινολινικών παραγώγων **96** (αντίδραση εισαγωγής νιτρενίου), στους 230 °C, για τέσσερα λεπτά και σε αδρανή ατμόσφαιρα, έδωσε σε κάθε περίπτωση, την πυρρολοκινολίνη **66** (Σχήμα 33).



Σχήμα 33



### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ

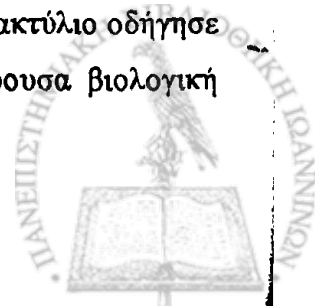
Η σύνθεση βενζοθειαζεπινών και βενζοθειαδιαζεπινών παρουσίαζε μικρή ανάπτυξη μέχρι και την δεκαετία του '80. Το αυξημένο ενδιαφέρον για αυτού του είδους των ετεροκυκλικών δακτυλίων αντικατοπτρίζεται από τον αριθμό των δημοσιεύσεων σε αυτό το πεδίο και οφείλεται στις δομικές ομοιότητες ορισμένων από αυτές τις ενώσεις με βενζοδιαζεπίνες οι οποίες δρουν φυσιολογικά.

Δεν είναι γνωστοί όλοι οι δυνατοί βενζοθειαζεπινικοί δακτύλιοι. Οι 1,4-<sup>59-62</sup> και 1,5-βενζοθειαδιαζεπίνες<sup>56-58</sup> είναι οι περισσότερο μελετημένες ενώσεις. Τα 1,1-διοξείδια των 1,2-βενζοθειαζεπινών<sup>63</sup> έχουν αναφερθεί μόνο μέχρι το 1980<sup>64-66</sup>. Οι 1,3- και 2,4-βενζοθειαδιαζεπίνες είναι λιγότερο γνωστές<sup>67-71</sup>.

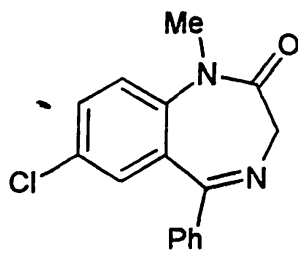
Συγκριτικά, λιγότερες βενζοθειαδιαζοκίνες έχουν συντεθεί. Τα ισομερή που έχουν αναφερθεί είναι 1,2,4-<sup>72-74</sup>, 1,2,5-<sup>75-77</sup>, 2,1,5-<sup>78</sup>, 1,2,3-<sup>79</sup>, 1,2,7-<sup>80-81</sup>, 1,3,4-<sup>82-83</sup>, 1,3,5 <sup>84-85</sup> και 1,4,5-βενζοθειαδιαζοκίνες <sup>86-87</sup>. Η χημεία των βενζοθειαζεπινών και βενζοθειαδιαζεπινών αναλύεται διεξοδικότερα στο άρθρο ανασκόπησης του Rodd<sup>88</sup> όπως επίσης και του Katritzky<sup>89</sup>.

Πολλές βενζοδιαζεπίνες επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ως ηρεμιστικά όπως το Diazepam, το πλέον χορηγημένο αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Παρόμοια δράση με το Diazepam παρουσιάζουν ανάλογες θειοενώσεις του<sup>90</sup>.

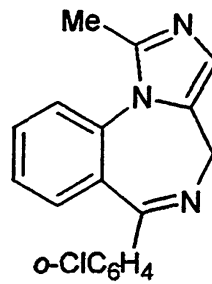
Η συμπύκνωση ενός πρόσθετου δακτυλίου στο βενζοδιαζεπινικό δακτύλιο οδήγησε στη δημιουργία μιας σειράς νέων τρικυκλικών ενώσεων με ενδιαφέρουσα βιολογική



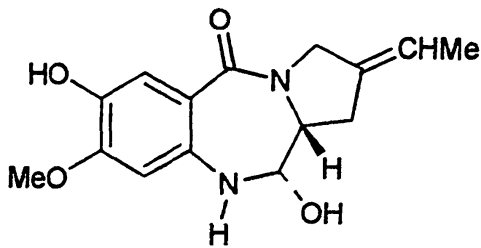
δράση όπως το Triazolam, η Anthramycin<sup>91</sup> και η Tomamycin<sup>92</sup> (Σχήμα 34). Αποτέλεσμα όλων αυτών ήταν να γίνει ελκυστική η παρασκευή αναλόγων αιτών των τρικυκλικών ετεροαρωματικών ενώσεων. Ειδικότερα η σύνθεση μεγάλου αριθμού ενώσεων με βενζοθειαδιαζεπινικό και βενζοθειαδιαζοκινικό δακτύλιο είχε ως αποτέλεσμα την εύρεση ορισμένων βιολογικά ενεργών μορίων. Αντιθέτως η σύνθεση βενζοπυρρολοθειαδιαζεπινών και βενζοπυρρολοθειαδιαζοκινών είναι περιορισμένη, όπως άλλωστε και η βιολογική μελέτη αυτών των ενώσεων.



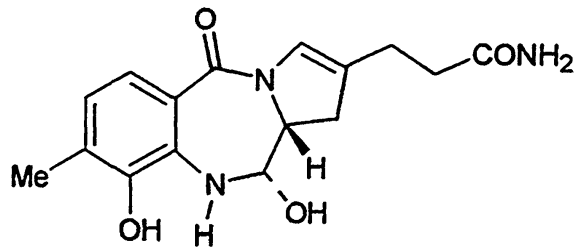
Diazepam



Triazolam



Tomamycin



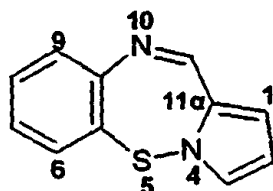
Anthramycin

Σχήμα 34



### Α. Σύνθεση πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών.

#### Πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]βενζοθειαδιαζεπίνες.

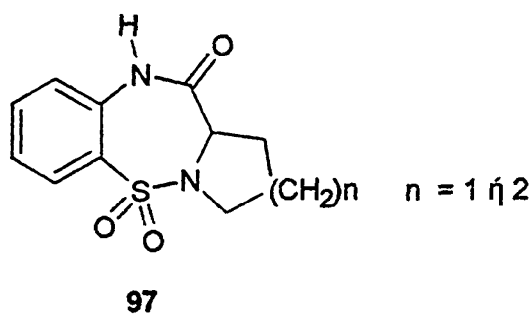


Σχήμα 35

Είναι το μοναδικό ισομερές που αναφέρεται μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία (Σχήμα 35). Για πρώτη φορά αναφέρθηκε από τους Wei και Bell το 1970, οι οποίοι συνέθεσαν τόσο τις πυρρολο- όσο και το αντίστοιχο πυριδινο[1,2-*b*]-[1,2,5]βενζοθειαδιαζεπινική-5,5-διοξείδιο. Τα προϊόντα αυτά παρουσιάζουν υπερτασική και διουρητική δράση αντίστοιχα, και έχουν κατοχυρωθεί σε διπλώματα ευρεσιτεχνίας<sup>93</sup>.

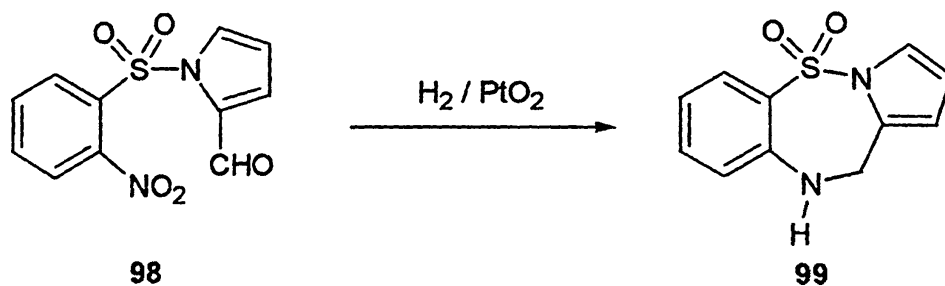
Παρασκευάζονται με χρήση προλίνης ή πιπεκολινικού οξέος και ενός 6-αμινοβενζοσουλφόνυλο αλογονιδίου. Έτσι η αντίδραση της προλίνης με το 6-αμινοβενζοσουλφόνυλο χλωρίδιο οδήγησε στην υποκατεστημένη προλίνη η οποία στη συνέχεια με κατεργασία με πενταχλωριούχο φωσφόρο σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο κατέπειτα αναγωγή με λίθιο αργίλιο υδρίδιο έδωσε το 97 ( $n=1$ ) (Σχήμα 36). Χρήση του πιπεκολινικού οξέος έδωσε το 97 ( $n=2$ ).





Σχήμα 36

Καταλυτική υδρογόνωση του *N*-υποκατεστημένου πυρρολίου **98** οδήγησε απευθείας στην πυρρολοβενζοθειαδιαζεπίνη **99**<sup>94</sup> (Σχήμα 37).

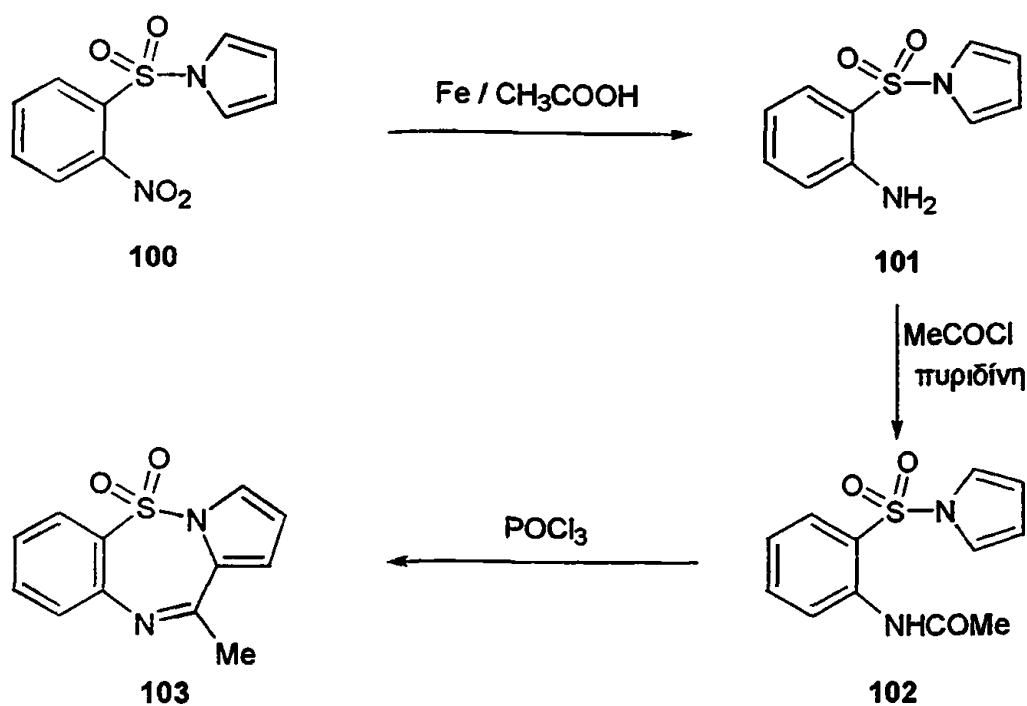


Σχήμα 37

Ακυλίωση της αμίνης **101** έδωσε το ενδιάμεσο αμίδιο **102** το οποίο κυκλοποιήθηκε προς την θειαδιαζεπίνη **103** μετά από κατεργασία με οξυχλωριούχο φωσφόρο (Σχήμα 38).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η αναγωγική κυκλοποίηση, μέσω καταλυτικής υδρογόνωσης, των μορίων της μορφής **98**, η οποία οδηγεί στην σύνθεση της ιμίνης **99** αποτελεί την αμεσότερη μέθοδο παρασκευής πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών. Τα κυριότερα μειονεκτήματα που παρουσιάζει είναι, η διαδοχική αναγωγή της παραγόμενης ιμίνης στην αντίστοιχη δευτεροταγή αμίνη ή η ημιτελής αναγωγή της αρωματικής νίτρο ομάδας πριν το στάδιο της κυκλοποίησης.

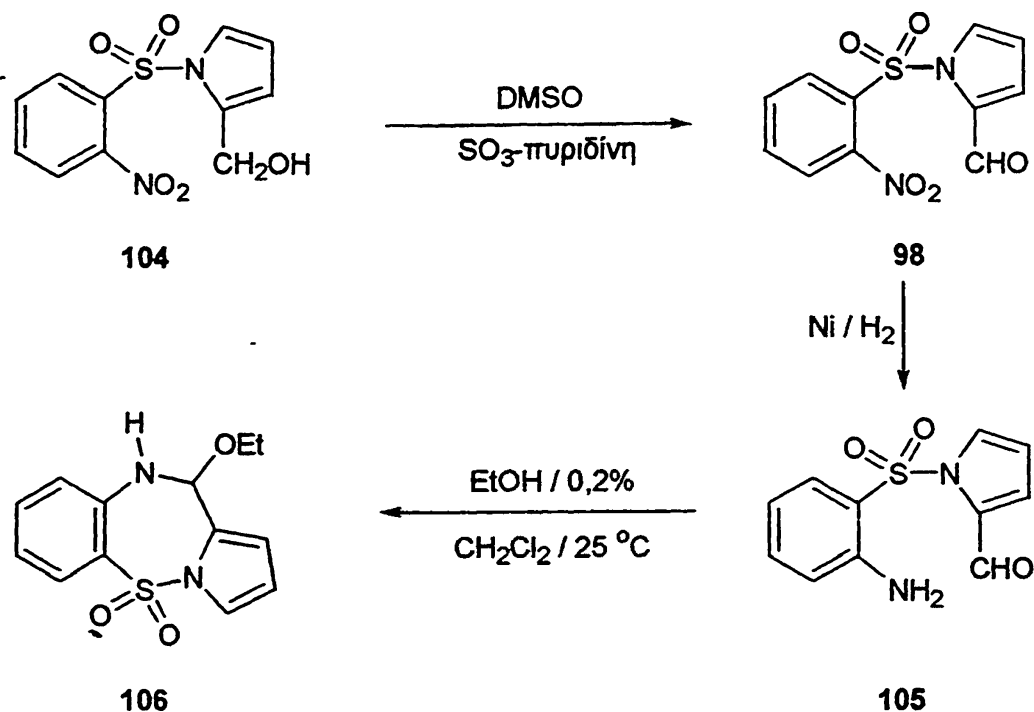




Σχήμα 38

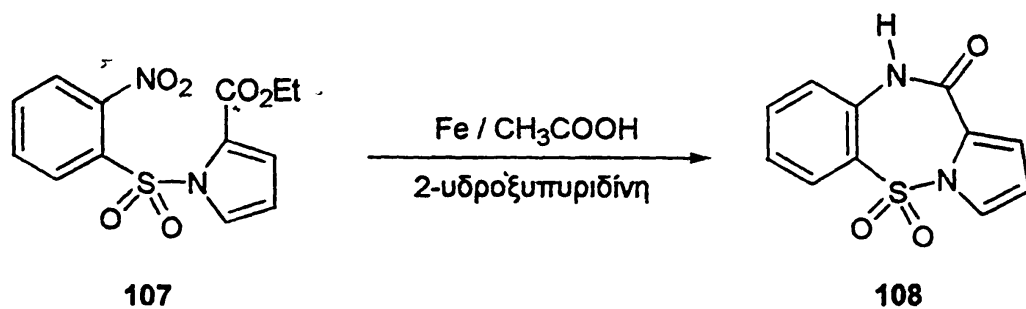
Οι Langlois και Andriamialisoa<sup>95</sup> έδειξαν ότι η χρήση νικελίου κατά Raney (Raney® nickel) στη θέση του καταλύτη παλλαδίου βελτιώνει σημαντικά την παραπάνω μέθοδο. Μετά την επιτυχημένη εφαρμογή της στην σύνθεση του αντιβιοτικού φαρμάκου νεοθραμυκίνη, χρησιμοποιήθηκε και στη σύνθεση σουλφονάμιδο αναλόγων του αντιβιοτικού αμπεμυκίνη. Ως αρχική ένωση επιλέχθηκε η νιτροαλκοόλη **104** η οποία προέρχεται από την αντίδραση μεταξύ της προλινόλης και του 2-νιτροβενζοσουλφονυλοχλωριδίου. Η οξείδωση της **104** (Σχήμα 39) σε διαλύτη διμεθυλοσουλφοξείδιο παρουσία του συμπλόκου SO<sub>3</sub>-πυριδίνης οδήγησε στην αντίστοιχη αλδεύδη **98**. Η ένωση **98** ανάχθηκε με περίσσεια νικελίου σε συνθήκες οι οποίες θεωρητικά οδηγούν στην ιμίνη. Αντί αυτής απομονώθηκε η αμινοαλδεύδη **105**. Η τελευταία μετατράπηκε αργά, σε θερμοκρασία δωματίου σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, στη σταθερότερη τρικυκλική ένωση **106**. Στο διάλυμα της αντίδρασης περιέχεται μικρή ποσότητα αιθανόλης (0,2%) σε ρόλο σταθεροποιητή και είναι πιθανό το στάδιο της κυκλοποίησης να καταλύεται από τα ίχνη οξέος που περιέχει έστω αυτή η μικρή ποσότητα αιθανόλης.





Σχήμα 39

Η συνέχεια ανήκει αποκλειστικά σε μία ομάδα Ιταλών ερευνητών, τους Artico, Silvestri και τους συνεργάτες τους<sup>96</sup>, οι οποίοι “μονοπώλησαν” την σύνθεση τρικυκλικών ενώσεων αυτού του τύπου. Έτσι συμπύκνωση του 2-νιτροβενζοσουλφονυλογλωριδίου με 2-αιθοξυκαρβονυλο-1*H*-πυρρόλιο παρουσία *l*-βουτοξειδίου του καλίου και 18-στεμματος-6-αιθέρα σχημάτισε τον πυρρολυλοεστέρα 107. Μετά την αναγωγή της νίτρο ομάδας με σκόνη σιδήρου σε οξικό οξύ, ακολούθησε κυκλοποίηση του ενδιάμεσου αμινοεστέρα, με θέρμανση στους 170 °C παρουσία της 2-υδροξυπυριδίνης η οποία αντιδρά ως δλιευτικός καταλύτης. Από την αντίδραση αυτή προέκυψε η πυρρολοβενζοθειαδιαζεπίνη 108 σε απόδοση 60% (Σχήμα 40).

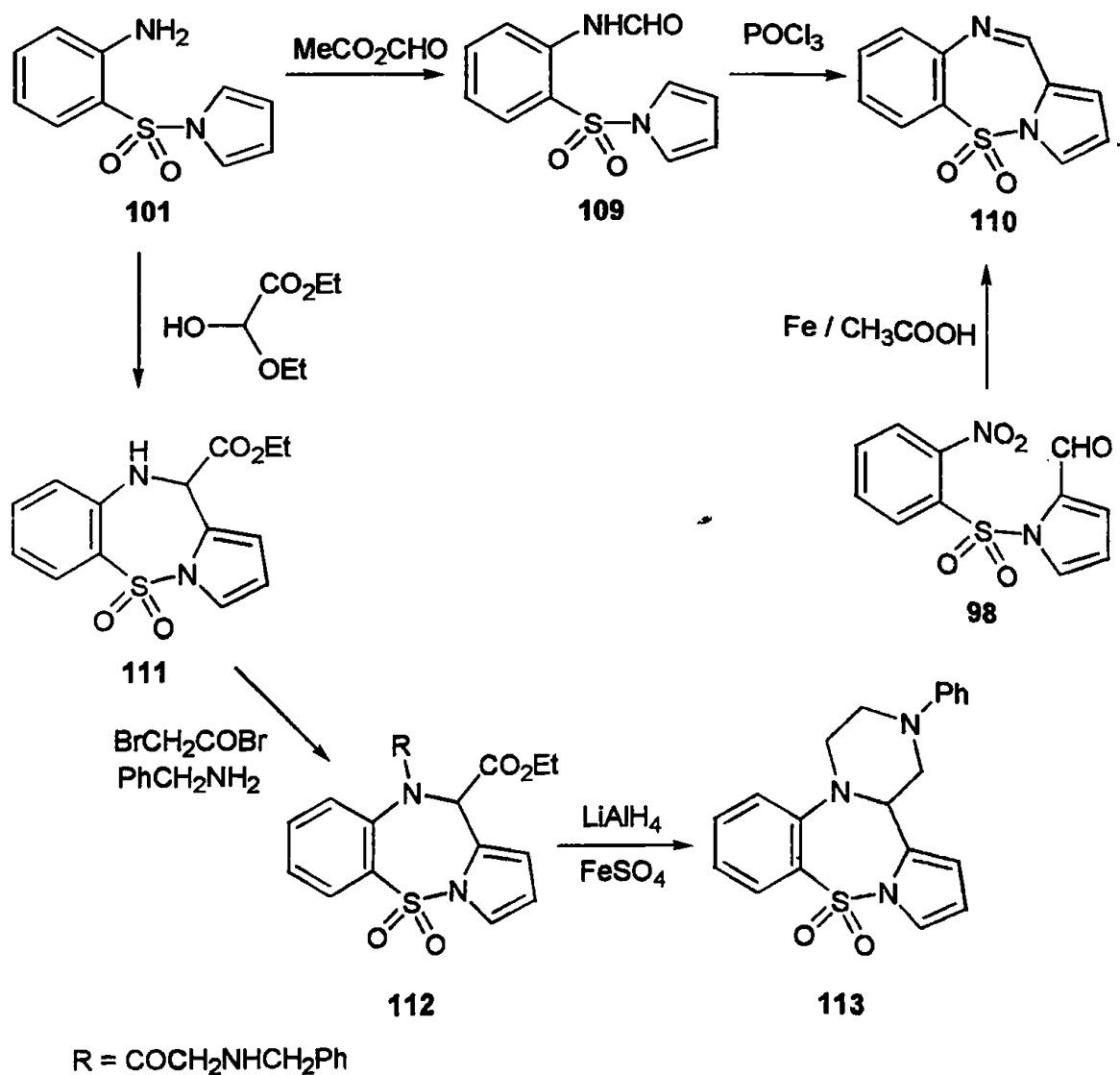


Σχήμα 40



Το πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]βενζοθειαδιαζεπίνη-5,5-διοξείδιο **110** (Σχήμα 41) συντέθηκε από την κυκλοποίηση του *N*-φορμάμιδο ενδιάμεσου **109**, το οποίο προέκυψε κατά την αντίδραση του πυρρολίου **101** με ακετοφορμικό ανυδρίτη και οξυγλωριούχο φωσφόρο (αντίδραση Bischler-Napieralski)<sup>97</sup>.

Το ίδιο προϊόν **110** απομονώθηκε με αναγωγή της νιτροαλδέυδο ένωσης **98** με σκόνη σιδήρου σε οξικό οξύ. Η αντίδραση γίνεται σε δύο στάδια, το αμινοαλδέυδο ενδιάμεσο δεν απομονώνεται και με ενδομοριακή συμπύκνωση δίνει το προϊόν, με απόδοση 97%.



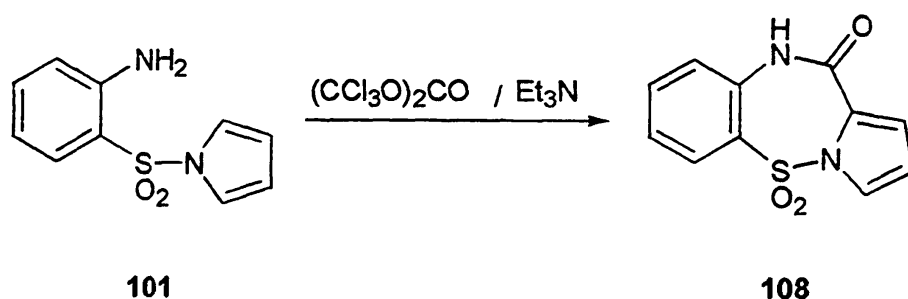
Σχήμα 41



Η αντίδραση της ένωσης **101** με την ημακετάλη του γλυοξυλικού οξέος, μέσω ενός τύπου Picket-Spengler συμπύκνωσης<sup>98</sup>, παρέχει την πυρρολοβενζοθειαζεπίνη **111** σε απόδοση 94%. Η τελευταία έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί είναι πρόδρομη ένωση για την σύνθεση της τριαπταζεπίνης (triptazepine)<sup>99</sup> μίας νέας τετρακυκλικής ένωσης η οποία έχει άμεση σχέση με το αντικαταθλιπτικό φάρμακο απταζεπίνη (aptazepine) **113**.

Με στόχο την ανάπτυξη νέων αναστολέων του ιού της ανθρώπινης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας (H I V) ο οποίος και είναι υπεύθυνος για το σύνδρομο A I D S, συντέθηκαν και δοκιμάστηκαν εργαστηριακά μια σειρά από παράγωγα που σχετίζονται με την 5H-βενζο[f]πυρρολο[1,2-b][1,2,5]θειδιαζεπίνη. Τα τρικυκλικά προϊόντα προέρχονται από την ενδομοριακή κυκλοποίηση ενδιάμεσων αρυλοπυρρολυλοσουλφονών ανοικτής αλυσίδας<sup>100</sup>.

Ειδικότερα η τρικυκλική ένωση **108** παράγεται από την αντίδραση του πυρρολίου **101** με τριφωσγένιο παρουσία τριαιθυλαμίνης (Σχήμα 42).

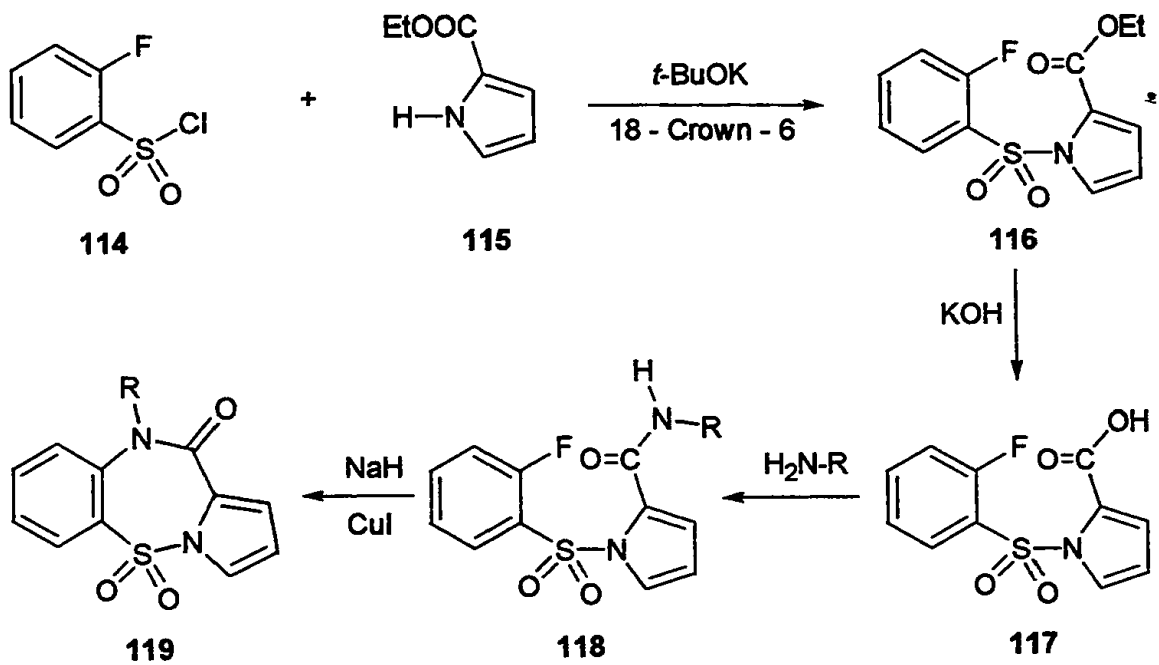


Σχήμα 42

Το κυκλοπρόπυλο ή βένζυλο προϊόν **119** (Σχήμα 43) σχηματίζεται από την ενδομοριακή κυκλοποίηση του καρβοξαμίδιου **118** παρουσία υδριδίου του νατρίου και ιωδιούχου υποχλωρίου. Η ένωση **118** προκύπτει από κατεργασία του οξέος **117** με την κυκλοπροπιλαμίνη ή βενζυλαμίνη αντίστοιχα. Η βασική υδρόλυση του εστέρα **116** οδήγησε στο οξύ **117**, ενώ ο ίδιος προέρχεται από την αρυλίωση του 2-φθοροβενζοσουλφονυλοχλωριδίου **114** παρουσία *l*-βουτοξειδίου του καλίου και αιθέρα 18-στέμμα-6.





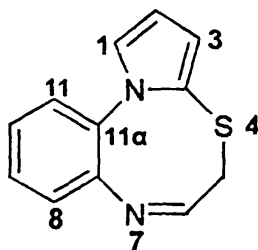


R = CH<sub>2</sub>Ph ή κυκλοπρόπυλο

Σχήμα 43

## B. Σύνθεση των πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινών.

### 1. Πυρρολο[1,2-*a*][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκίνες.



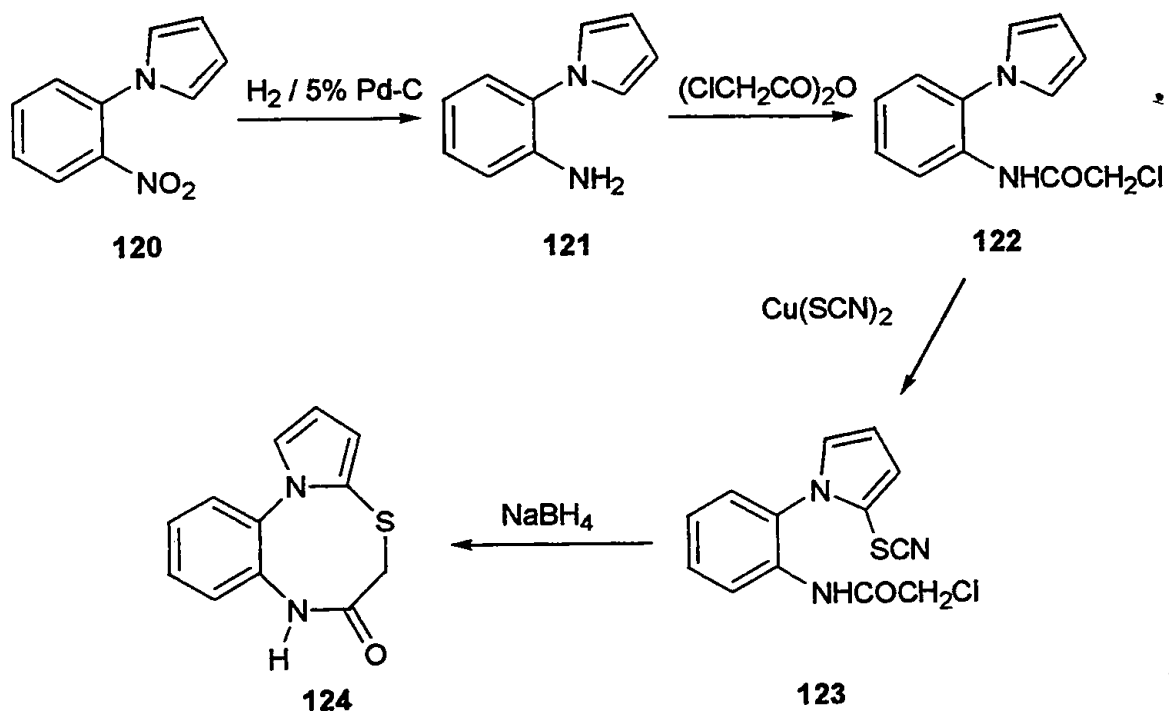
Σχήμα 44

Η σύνθεση του πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινικού δακτυλίου αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Cheeseman, Hawi και Varvounis<sup>101</sup> το 1985. Ειδικότερα η ένωση **124** είναι η πρώτη της κατηγορίας. Αναπτύχθηκαν δύο κύριες πορείες, χρησιμοποιώντας ως κοινή εναρκτήρια ένωση το 1-(2-νιτροφαινίλο)-1*H*-πυρρόλιο **120** το οποίο παρασκευάζεται με την Paal-Knorr αντίδραση μεταξύ της 2-νιτροανιλίνης και του 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουρανίου (Σχήμα 45 και 46).

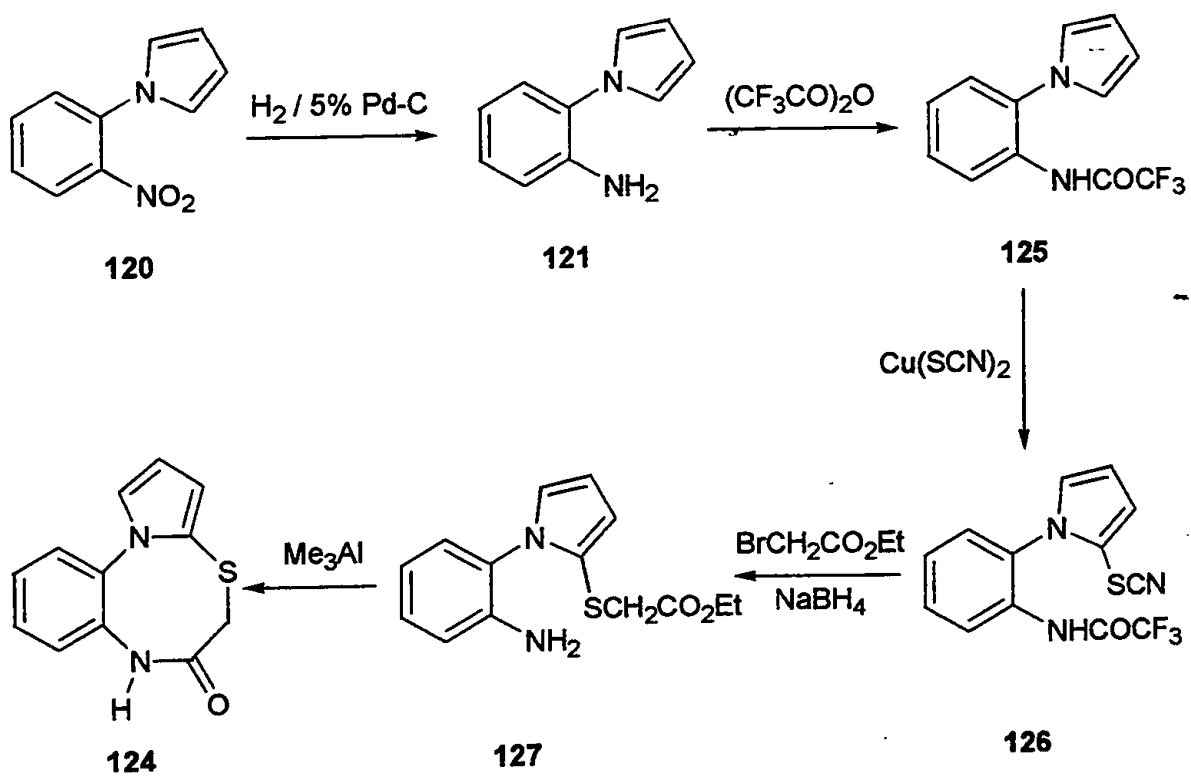
Η πρώτη παρέχει την παρασκευή της πυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνης **124** (Σχήμα 45) μέσω τεσσάρων συνθετικών βημάτων. Περιλαμβάνει αρχικά την αναγωγή της ένωσης **120**, ακολουθούμενη από γλωροακετυλίωση, θειοκυανώση και αναγωγική κυκλοποίηση του παραγόμενου 2-πυρρολυλοθειοκυανιδίου **123**, μέσω ενδομοριακής πυρηνόφιλης υποκατάστασης του αλογόνου της πλευρικής βενζυλικής αλυσίδας από την ενδιάμεσα δημιουργούμενη θειόλη.

Η δεύτερη πορεία<sup>102</sup> παρέχει μία εναλλακτική σύνθεση του **124** μέσω πέντε συνθετικών βημάτων (Σχήμα 46). Αρχικά τριφθοροακετυλιώνεται η αμίνη **121**. Το παραγόμενο τριφθοροακεταμίδιο **125** μετατρέπεται στο θειοκυανίδιο **126**, το οποίο ακυλιώνεται αναγωγικά κατεργαζόμενο διαδοχικά με νάτριο βοριοϋδρίδιο και βρωμοξικό αιθυλεστέρα. Ο σχηματιζόμενος άμινο εστέρας **127** κυκλοποιείται, παρουσία τριμεθυλοαργιλίου<sup>103</sup>, με ενδομοριακή ακυλοίποκατάσταση άμινο ομάδας σε ομάδα εστέρα.





Σχήμα 45

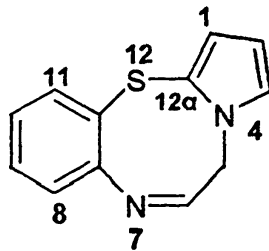


Σχήμα 46



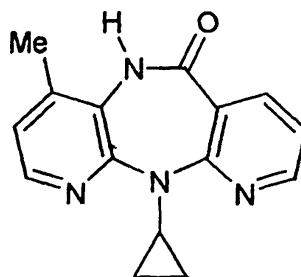
Η βασική διαφορά μεταξύ των δύο παραπάνω πορειών βρίσκεται στο τελικό στάδιο. Στην πρώτη το κλείσιμο του δακτυλίου προκύπτει από τον ενδομοριακό σχηματισμό δεσμού μεταξύ άνθρακα και θείου ενώ στην τελευταία μεταξύ αζώτου και άνθρακα. Ο τριφθοροξικός ανυδρίτης χρησιμοποιείται για την προστασία της αμινο ομάδας κατά την θειοκυανίωση.

## 2. Πυρρολο[2,1-*b*][1,3,6]βενζοθειαδιαζοκίνες.



Σχήμα 47

Μετά την ανακάλυψη της νεβιραπίνης (nevirapine) (Σχήμα 48), φάρμακο που χρησιμοποιείται στην καταπολέμηση του A I D S, μελετήθηκε η βιολογική δράση διαφόρων τρικυκλικών ενώσεων οι οποίες περιέχουν διαζεπινικό δακτύλιο. Σε αντίθεση οι ανάλογες τρικυκλικές ενώσεις με διαζοκινικό δακτύλιο όπως και οι εφαρμογές αυτών, αποτέλεσαν ένα πεδίο ανεπαρκώς διερευνημένο. Στο πεδίο αυτό οι Artico, Massa και οι συνεργάτες τους<sup>104</sup> ασχολήθηκαν με την προσπάθεια σύνθεσης τρικυκλικών ενώσεων οι οποίες εμφανίζουν δομικές ομοιότητες με ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ασθένειας του A I D S.

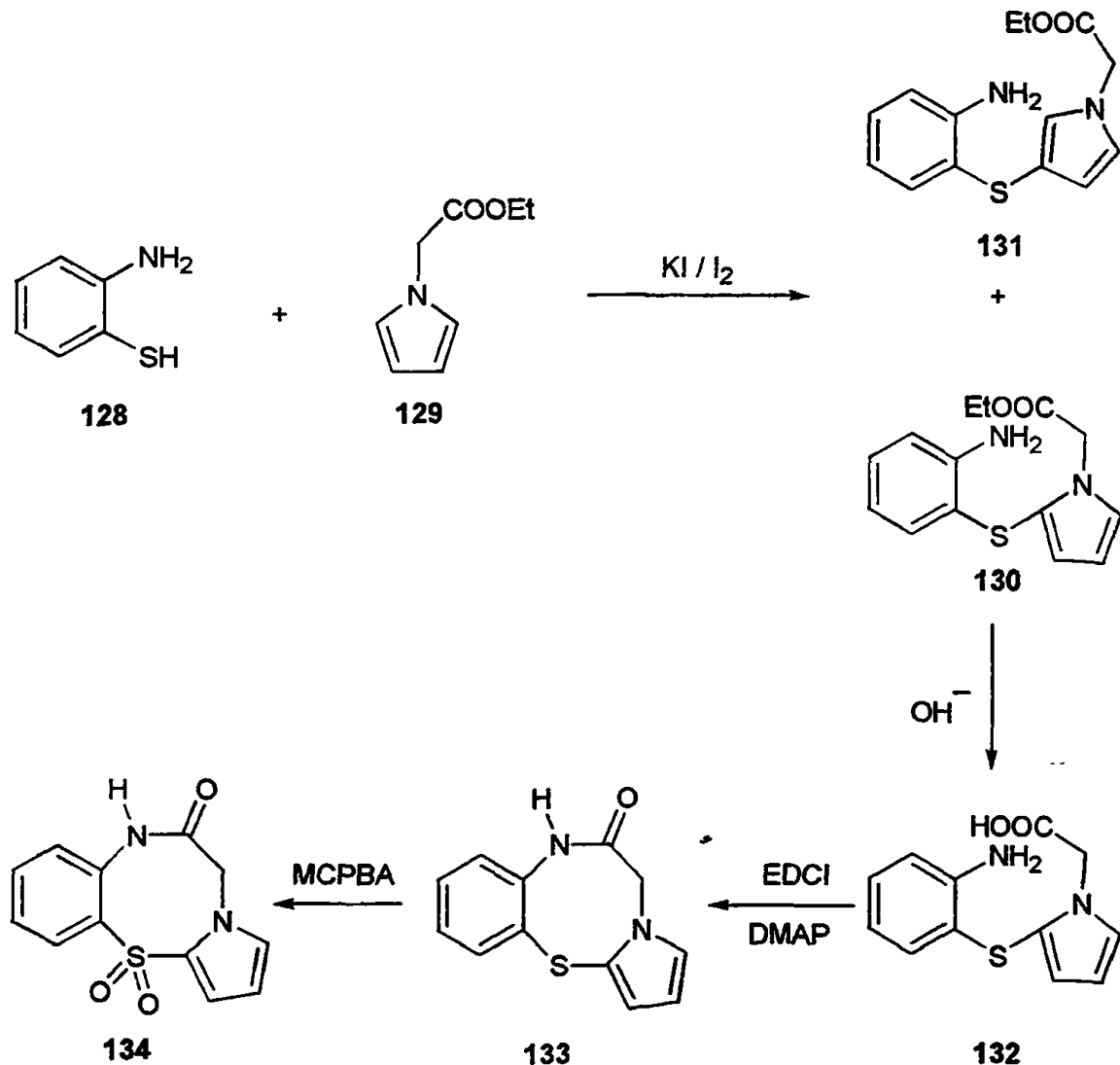


Nevirapine

Σχήμα 48



Οι προσπάθειες τους επικεντρώθηκαν στην παρασκευή νέων οκταμελών τριετοαρωματικών ενώσεων συμπικνωμένων με τον πυρρολικό και τον βενζολικό δακτύλιο.



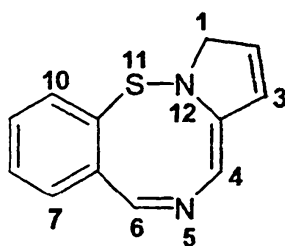
Σχήμα 49

Η πυρρολο[2,1,*b*][1,3,6]βενζοθειαδιαζοκτιν-6,12,12-τριώνη **134** ήταν η πρώτη ένωση αυτής της κατηγορίας και η σύνθεσή της αναλύεται παραπάνω (Σχήμα 49). Η 2-αμινοθειοφαινόλη **128** αντιδρά με τον 2-(1*H*-1-πυρρολνυλο)οξικό αιθυλεστέρα **129** παρουσία ιωδίου και ιωδιοχονι καλίου και δίνει μίγμα των 2- και 3-ισομερών **130** και **131**, αντίστοιχα. Τα ισομερή διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης. Το οξύ **132**, προϊόν της αλκαλικής υδρόλυσης του άμινο εστέρα **130**, στην συνέχεια κυκλοποιείται ενδομοριακά με το *N*-



(διμεθυλαμινοπροπιλο)-*N'*-αιθυλοκαρβαμίδιο του υδροχλωρικού οξέος και την 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη προς το αμίδιο **133**. Το τελικό στάδιο περιλαμβάνει την οξείδωση του **133** με 3-χλωρούπερβενζοϊκό οξύ προς την σουλφόνη **134**.

### 3. Πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]βενζοθειαδιαζοκίνες.

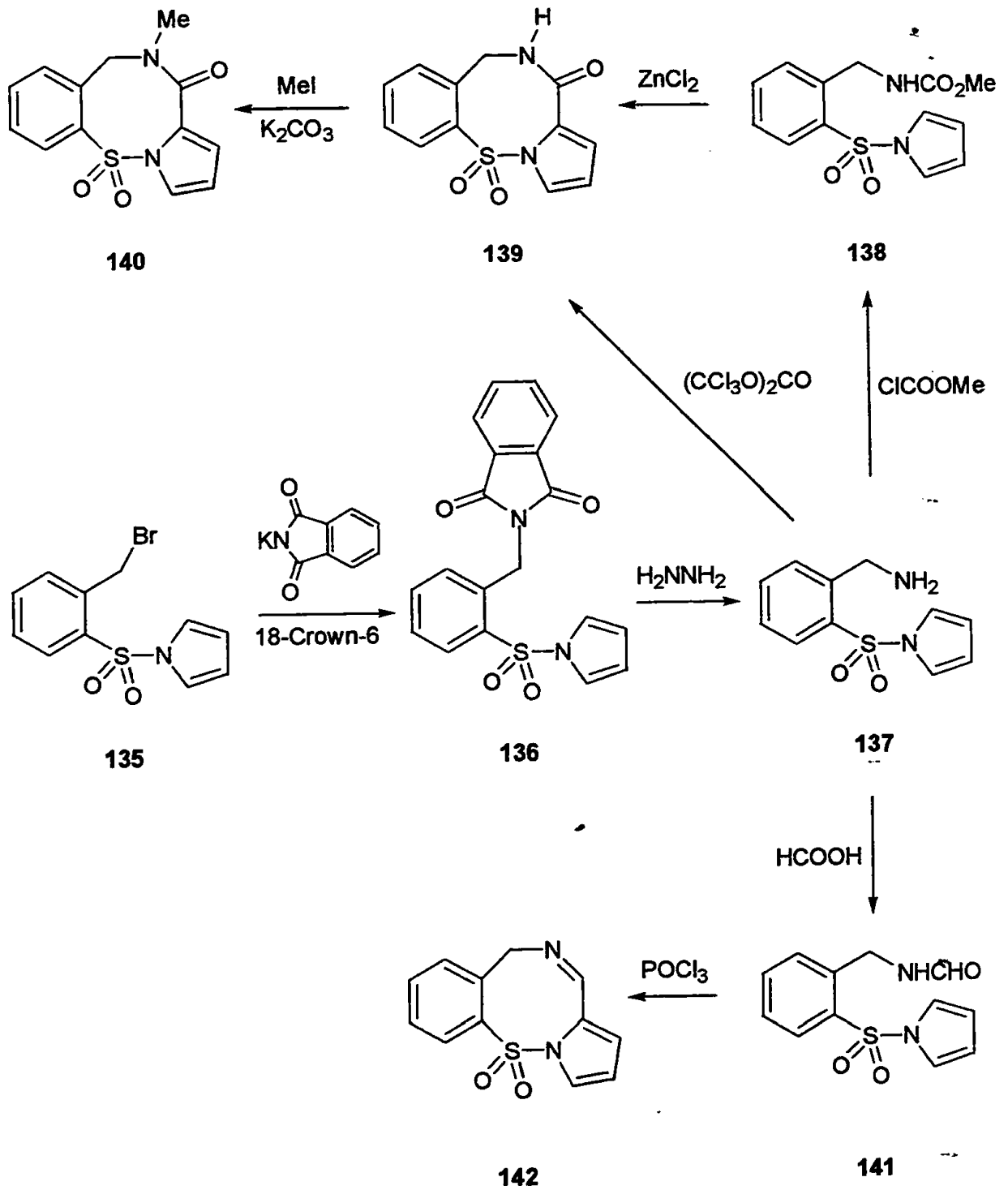


Σχήμα 50

Η προσπάθεια παρασκευής νέων ενώσεων με πιθανή φαρμακολογική δράση κατά του ιού του A I D S συνεχίστηκε από τους ερευνητές Artico και Massa<sup>105</sup> με την δημοσίευση ενός πρωτότυπου ισομερούς, την 1*H*-βενζο[*g*]πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]θειαδιαζοκίνη.

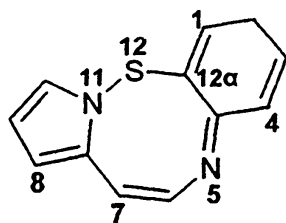
Χρησιμοποιώντας ως κοινή αρχική ένωση την αμινοσουλφόνη **137** συντέθηκαν τα θειαδιαζονικά παράγωγα **139**, **140** και **142** όπως φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 51). Η ένωση **137** προέρχεται από μία σειρά αντιδράσεων όπου το πρώτο στάδιο είναι η αντίδραση του 2-(βρωμομεθυλο)-1-βενζοσουλφοναμίδιου με το 2,5-διμεθοξυτετραυδροφουράνιο παρουσία παγόμορφου οξικού οξέος η οποία έδωσε το 1-{{2-(βρωμομεθυλο)φαινυλο}σουλφονυλο}-1*H*-πυρρόλιο **135**. Μετατροπή της ένωσης **135** στο φθαλμίδο παράγωγο **136** βράσιμο της τελευταίας με υδραζίνη οδήγησε στην αμίνη **137**. Αντιδρώντας την τελευταία με χλωροφορμικό μεθυλεστέρα ή φορμικό αιθυλεστέρα παράγονται αντίστοιχα οι ενώσεις **138** και **141**. Η κυκλοποίηση της καρβαμόυλο ένωσης **138** έδωσε το αμίδιο **139** όταν ως μέσο συμπίκνωσης χρησιμοποιήθηκε ο διχλωριούχος ψευδάργυρος. Παρόμοια συμπεριφέρεται και η φορμάμido ένωση **141**, η οποία παρουσία οξυχλωριούχου φωσφόρου έδωσε την ιμίνη **142**. Το **139** παράγεται επίσης με απευθείας συμπίκνωση της αρχικής αμίνης **137** με το τριφωσγένιο. Η μεθυλίωση της πυρρολοβενζοθειαδιαζοκιν-4,11,11-τριόνης **139** με ιωδομεθάνιο έδωσε το *N*-μέθυλο παράγωγο **140**.





Σχήμα 51

4. Πορρολο[1,2-*b*][1,2,6]βενζοθειαδιαζοκίνες.



Σχήμα 52

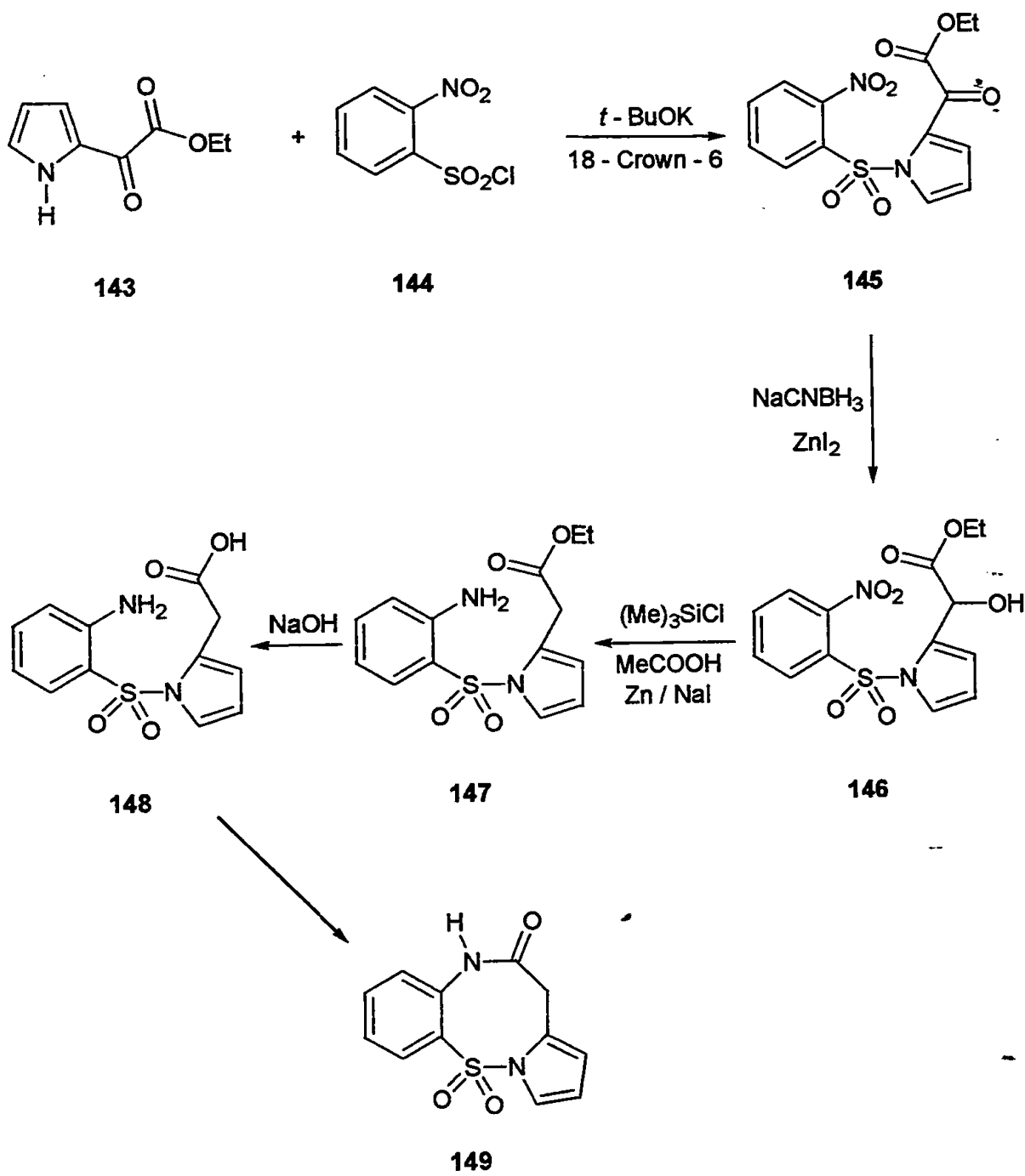
Από την κατηγορία των πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινών το ισομερές πυρρολο[1,2-*b*]-[1,2,6]βενζοθειαδιαζοκίνη είναι το πλέον πρόσφατο αναφερόμενο. Αφορμή για την σύνθεση του ήταν όπως και παραπάνω, η εισαγωγή νέων 6,8,5-μελών τρικυκλικών ενώσεων με πιθανή φαρμακολογική δράση στην καταπολέμηση ανθρώπινων ασθενειών.

Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα ο Massa και οι συνεργάτες του<sup>106</sup> ανέφεραν την πρώτη ένωση αυτής της κατηγορίας και συγκεκριμένα την πυρρολο[1,2-*b*]-[1,2,6]βενζοθειαδιαζοκίνη-6,12,12-τριόνη **149**. Η σύνθεση της τελευταίας δίνεται παρακάτω (Σχήμα 53).

Στο πρώτο στάδιο παράγεται ο νιτρογλυoxυλικός εστέρας **145** από την αντίδραση μεταξύ πυρρολίου **143** και του 2-νιτρο-1-βενζοσουλφονύλο χλωριδίου **144** παρουσία *t*-βοιτοξειδίου του καλίου και αιθέρα 18-στέμμα-6. Τα επόμενα δύο βήματα περιέχουν την αναγωγή του νιτροεστέρα **145** προς την αντίστοιχη νιτροαλκοόλη **146**, με νάτριο κυανοβοριοϋδρίδιο και ιωδιούχο ψευδάργυρο. Ακολούθησε η μετατροπή της **146** προς τον αντίστοιχο αμινοεστέρα **147** με χρήση του αναγωγικού συστήματος τριμεθυλοχλωροσιλάνιο, ιωδιούχο νάτριο και ψευδάργυρο. Το άμινο οξύ **148**, που προέκυψε από την βασική υδρόλυση του εστέρα **147**, κυκλοποιήθηκε προς το αμίδιο **149** μετά από κατεργασία με το σύστημα [διμεθυλοαμινοπυριδίνης-*N*-(3-διμεθυλο-αμινοπροπύλο)-*N'*-(αθυλοκαρβοδιμίδιο του υδροχλωρίου)]. Η ίδια ακριβώς πορεία υιοθετήθηκε και στην σύνθεση της αντίστοιχης 7-χλωροπυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνο-6,12,12-τριόνης.







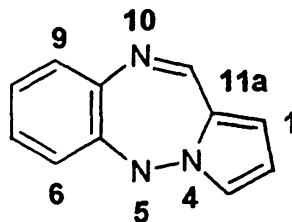
Σχήμα 53



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

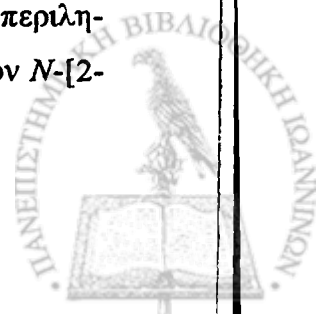
ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΤΡΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

Παρ' ότι η χημεία των συμπυκνωμένων 1,4-βενζοδιαζεπινών έχει διερευνηθεί εκτεταμένα, υπάρχουν πολύ λίγες πληροφορίες για τη χημεία και την φαρμακολογία του παρόμοιου, από άποψη στερεοχημικής διαμόρφωσης, 1,2,5-βενζοτριαζεπινικού δακτύλιου. Η μόνη τρικυκλική ένωση με 1,2,5-βενζοτριαζεπινικό δακτύλιο η οποία έχει αναφερθεί έως σήμερα στη βιβλιογραφία είναι η πυρρολοβενζο[1,2-*b*][1,2,5]τριαζεπίνη (Σχήμα 54).

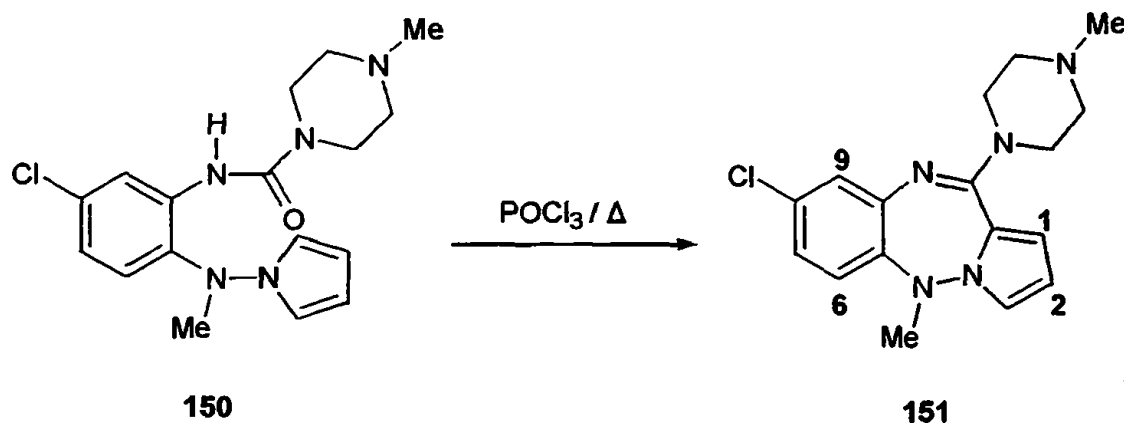


Σχήμα 54

Ο πυρρολοβενζοτριαζεπινικός δακτύλιος αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Fischer και τους συνεργάτες του<sup>107</sup> οι οποίοι και κατοχύρωσαν την σύνθεση του ως δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Οι πυρρολοβενζοτριαζεπίνες χρησιμοποιούνται για τις ιδιότητες τους ως ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά και υπνωτικά φάρμακα. Η σύνθεση τους περιληπτικά περιλαμβάνει (Σχήμα 55), την ακυλίωση της 1-μεθυλοπιπεραζίνης από τον *N*-[2-



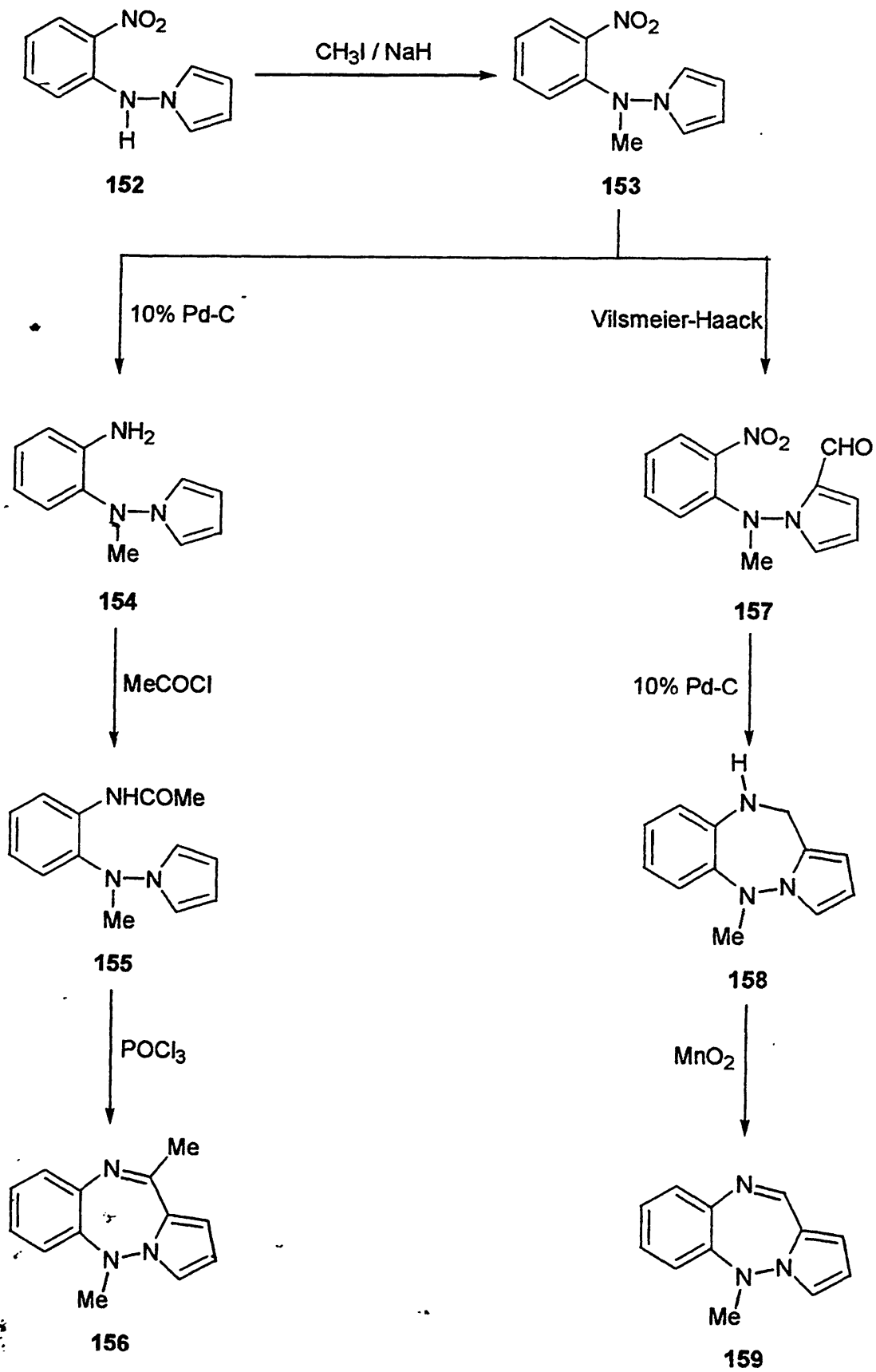
(1-πυρρολυλοαμινο)φαινυλο]καρβαμικό εστέρα δίνοντας την ουρία **150**. Θέρμανση της τελευταίας παρουσία οξυχλωριούχου φωσφόρου έδωσε την υποκατεστημένη πυρρολοβενζοτριαζεπίνη **151**.



Σχήμα 55

Ο Artico και οι συνεργάτες του, εκτός της σύνθεσης νέων βενζαζεπινικών, βενζοδιαζεπινικών, βενζοξαζεπινικών και βενζοθειαδιαζεπινικών δακτυλίων συμπυκνωμένων με τον πυρρολικό ή τον ιμιδαζολικό<sup>108</sup>, ασχολήθηκαν επίσης με τη σύνθεση ορισμένων ενώσεων όπως αυτής της νέας έως τότε πυρρολοβενζοτριαζεπινικής ένωσης<sup>109</sup>. Ως αρχικό μόριο επιλέχτηκε το *N*-(2-νιτροφαινυλοαμινο)-1*H*-πυρρόλιο **152**<sup>110</sup>, το οποίο παράγεται σε υψηλές αποδόσεις από την κατεργασία της 2-νιτροφαινυλοϋδραζίνης με 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο σε απόλυτη αιθανόλη παρουσία αερίου υδροχλωρίου. Ακολούθησε η σύνθεση της **153** με μεθυλίωση της ένωσης **152**. Στην συνέχεια πήραν μέρος δύο διαφορετικές πειραματικές πορείες με κοινό αρχικό την **153** (Σχήμα 56). Στην πρώτη, με καταλυτική υδρογόνωση η νίτρο ένωση **153** ανάχθηκε προς την αμίνη **154**. Έπειτα από την ακετυλίωση της τελευταίας το αμίδιο **155** κυκλοποιήθηκε ενδομοριακά με κατεργασία με οξυχλωριούχο φωσφόρο προς την πυρρολοβενζοτριαζεπίνη **156**. Παρόμοια πορεία είχε ακολουθηθεί αρχικά χρησιμοποιώντας τη μη μεθυλιωμένη νίτρο ένωση **152**, η οποία όμως οδήγησε στη σύνθεση του 1-(1-πυρρολυλο)-2-μεθυλοιμιδαζολίου. Στη δεύτερη, μέσω μίας Vilsmeier-Haack φορμυλίωσης της **153** προέκυψε η νιτροαλδεύδη **157**, η οποία μετά από



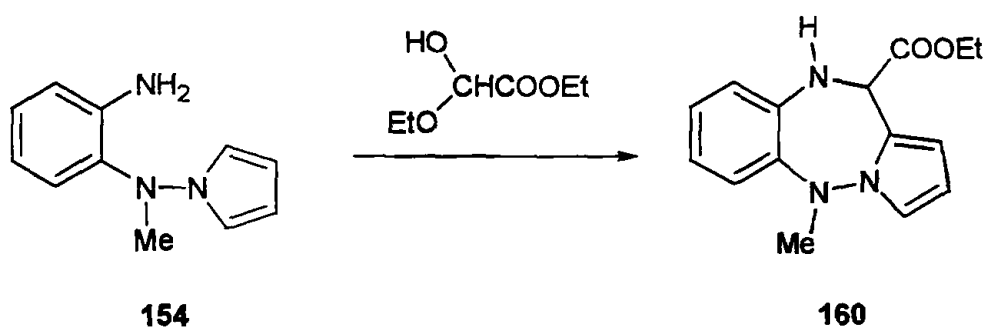


Σχήμα 56



καταλυτική υδρογόνωση παρουσία 10% Pd-C κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολοβενζοτρίαζεπίνη **158**. Η οξείδωση της αμίνης της ένωσης **158** σε ιμίνη της πυρρολοβενζοτρίαζεπίνης **159** πραγματοποιήθηκε με ενεργοποιημένο οξείδιο του μαγγανίου.

Η ένωση **160** χρησιμοποιήθηκε ως ενδιάμεσο προϊόν στην πορεία σύνθεσης της πυραζινο[2,1-*d*]πυρρολο[1,2-*b*][1,2,5]τρίαζεπίνης<sup>111,112</sup>, μίας ένωσης η οποία παρουσιάζει μεγάλες δομικές ομοιότητες με το φάρμακο απταζεπίνη (aprazepine). Για τη σύνθεση της χρησιμοποιήθηκε πάλι η αμίνη **154**, η οποία αντιδρώντας με την αιθοξυημιακετάλη του αιθυλογλυοξυλικού εστέρα κυκλοποιήθηκε μέσω μίας αντίδρασης συμπύκνωσης τύπου Pictet-Spengler.



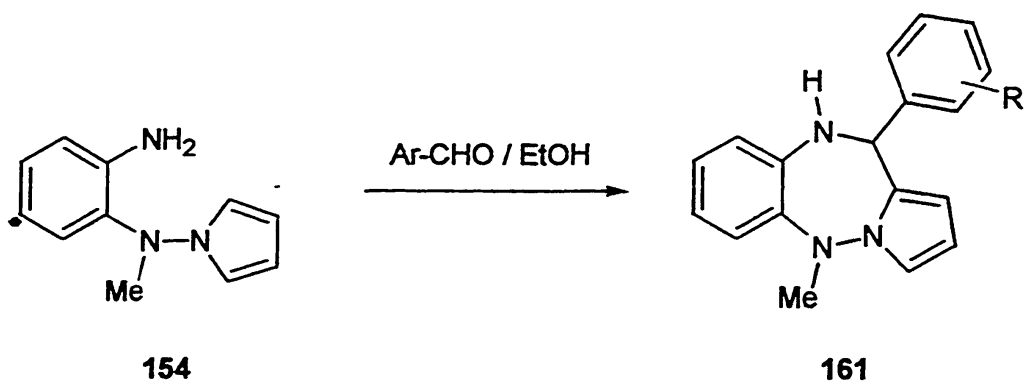
Σχήμα 57

Η αμίνη **154** αντιδρώντας με τις κατάλληλες αρωματικές αλδεύδες σε διαλύτη αιθανόλη οδήγησε στη σύνθεση των βενζοπυρρολοτρίαζεπινών **161** (Σχήμα 58). Η παραπάνω κυκλοποίηση επιτυγχάνεται και στην περίπτωση όπου υποκαταστάτης, αντί της μέθυλο ομάδας στη θέση N-1 της N1-μεθυλο-N1-(2-nitrophenyl)-1*H*-1-πυρρολίνη **152**, είναι το διυδροβρωμίδιο της 1-(3-βρωμο-*n*-προπυλο)-4-μεθυλοπιπεραζίνης<sup>113</sup>. Η αλκυλίωση της **152** από το βρωμίδιο της πιπεραζίνης επιτυγχάνεται με αντίδραση phase-transfer. Η ενδομοριακή συμπύκνωση που ακολουθεί<sup>114</sup> απαιτεί συνθήκες όξινης κατάλυσης και οδηγεί στη σύνθεση πιπεραζινοτρίαζεπινών παρόμοιων της ένωσης **161**.

Η N1-μεθυλο-N1-(1*H*-1-πυρρολυλο)-1,2-βενζολιοδιαμίνη **154** μπορεί να συμπυκνωθεί και με χλωρίδια οξέων, σχηματίζοντας και πάλι τον βενζοπυρρολοτρίαζεπινικό δακτύλιο (Σχήμα 59)<sup>115,116</sup>. Το αμίδιο **162** παράχθηκε από την αντίδραση της **154** με το μεθοξυκαρβονυλοακέτυλο χλωρίδιο σε διαλύτη άνυδρο τετραϋδροφουράνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης. Η βενζοπυρρολοτρίαζεπίνη **163** σχηματίστηκε μετά την ενδομοριακή

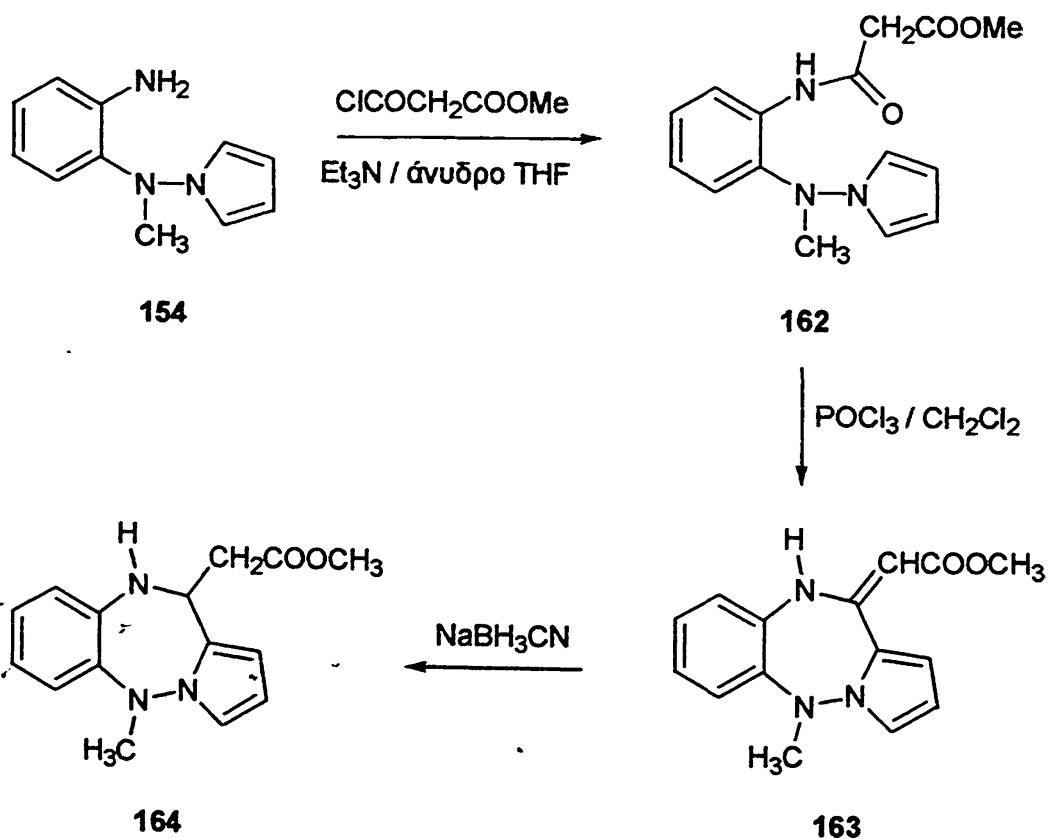


κυκλοποίηση της 162 παρουσία οξυγλωριούχου φωσφόρου. Η αναγωγή της τελευταίας με νάτριο κυανοβοριοϋδρίδιο οδήγησε τελικά στη σύνθεση του εστέρα 164.



R = 2-NO<sub>2</sub>, 2-F, 3-F ή 4-F

Σχήμα 58



Σχήμα 59



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΕΣ

Οι πυρρολοβενζαζεπίνες, είναι ετεροκυκλικές ενώσεις, ο δακτύλιος των οποίων αποτελείται από ένα επταμελή δακτύλιο συμπυκνωμένο με ένα βενζολικό και ένα πυρρολικό. Παρ' ότι οι ενώσεις αυτές ήταν γνωστές από τις αρχές της δεκαετίας του 70 η χημεία τους παρουσίασε ιδιαίτερη ανάπτυξη την τελευταία δεκαετία. Ένας πολύ βασικός λόγος γι' αυτό είναι οι δομικές τους ομοιότητες με φυσικά προϊόντα φαρμακευτικού ενδιαφέροντος.

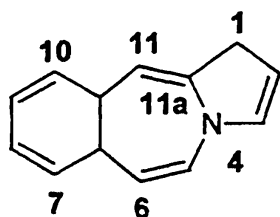
Συνεπώς, η συντριπτική πλειοψηφία των πυρρολοβενζοαζεπινών έχει υποβληθεί σε βιολογικά πειράματα με αποτέλεσμα ένας σημαντικός αριθμός να έχει ήδη κατοχυρωθεί με διπλώματα εφευρετικής.

Στην βιβλιογραφία συνολικά έχουν αναφερθεί έως τώρα εννέα διαφορετικά ισομερή του πυρρολοβενζαζεπινικού δακτυλίου. Αυτά είναι το [1,2-*a*][1]<sup>117</sup>, [1,2-*b*][2]<sup>118</sup>, [2,1-*a*][2]<sup>119</sup>, [2,1-*b*][3]<sup>120,121</sup> (αντιπερτασικά, αναστολείς του ενζύμου εγκεφαλινάσης), [2,3-*d*][1] (διεγερτικά), [3,2-*c*][1]<sup>122</sup> (αντιφλεγμονώδες), [3,2-*d*][2], [3,4-*c*][1]<sup>123</sup>, [3,4-*d*][2]<sup>124</sup> (αντισπασμωδικά, ηρεμιστικά, αγχολυτικά).

Η διαφοροποίηση των παραπάνω ισομερών οφείλεται στην διαφορετική θέση συμπύκνωσης του πυρρολικού με τον βενζολικό δακτύλιο. Παρακάτω δίνονται αναλυτικά οι μέθοδοι σύνθεσης ορισμένων αντιπροσώπων της οικογένειας των πυρρολοβενζαζεπινών.

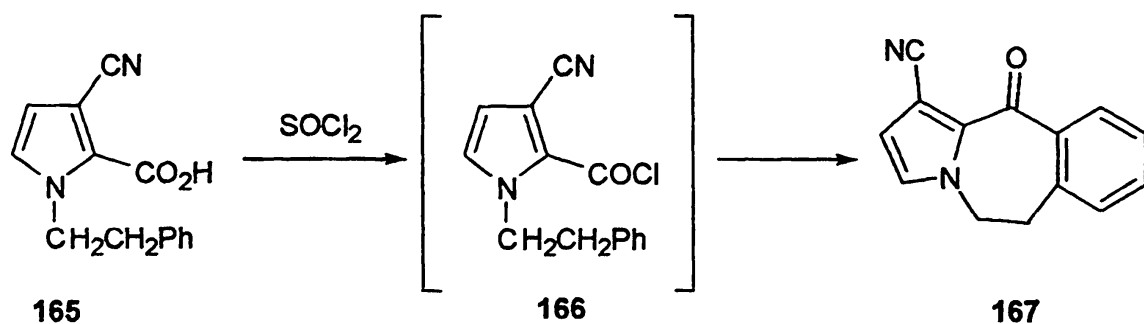


### 5.1 Πυρρολο[2,1-*b*][3]βενζαζεπίνες.



Σχήμα 60

Η ένωση **167** είναι το πρώτο παράδειγμα πυρρολοβενζαζεπίνης που αναφέρθηκε στη βιβλιογραφία. Η ένωση αυτή συντέθηκε από τους Huisgen και Laschtunka<sup>125</sup> το 1960. Χρησιμοποιήθηκε το καρβοξυλικό οξύ **165** παρουσία θειόνυλο χλωριδίου για να δώσει το ενδιάμεσο χλωρίδιο του οξέος **166** το οποίο δεν απομονώθηκε αλλά παρουσία διχλωριούχου κασσίτερου σε διαλύτη τετραϊδροφουράνιο κυκλοποιήθηκε με ενδομοριακή Friedel-Crafts ακυλίωση προς το καρβονιτρίλιο **167**. Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 76 % (Σχήμα 61).



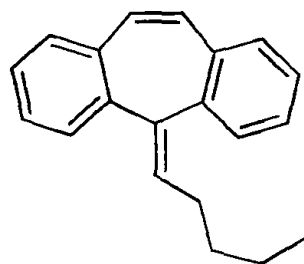
Σχήμα 61

Η θεραπευτική ικανότητα του φαρμάκου κυκλοβενζαπρίνης (Cyclobenzaprine) σε ασθένειες που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα ώθησε τους Girard και Atkinson<sup>126</sup> στη διερεύνηση κάποιων νέων ετεροαναλόγων. Οι προσπάθειες τους επικεντρώθηκαν στην σύνθεση τρικυκλικών δακτυλίων όπου ο ένας βενζολικός έχει αντικατασταθεί από πυρρολικό.

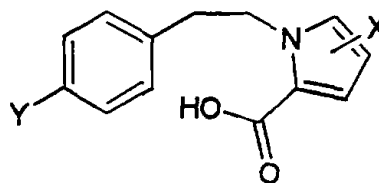




Η ένωση που συντέθηκε για το τελικό στάδιο της συμπύκνωσης ήταν το **168** (Σχήμα 62). Για την σύνθεση του ακολουθήθηκαν τρεις διαφορετικές πορείες (Σχήμα 63).



Cyclobenzaprine



168

Σχήμα 62

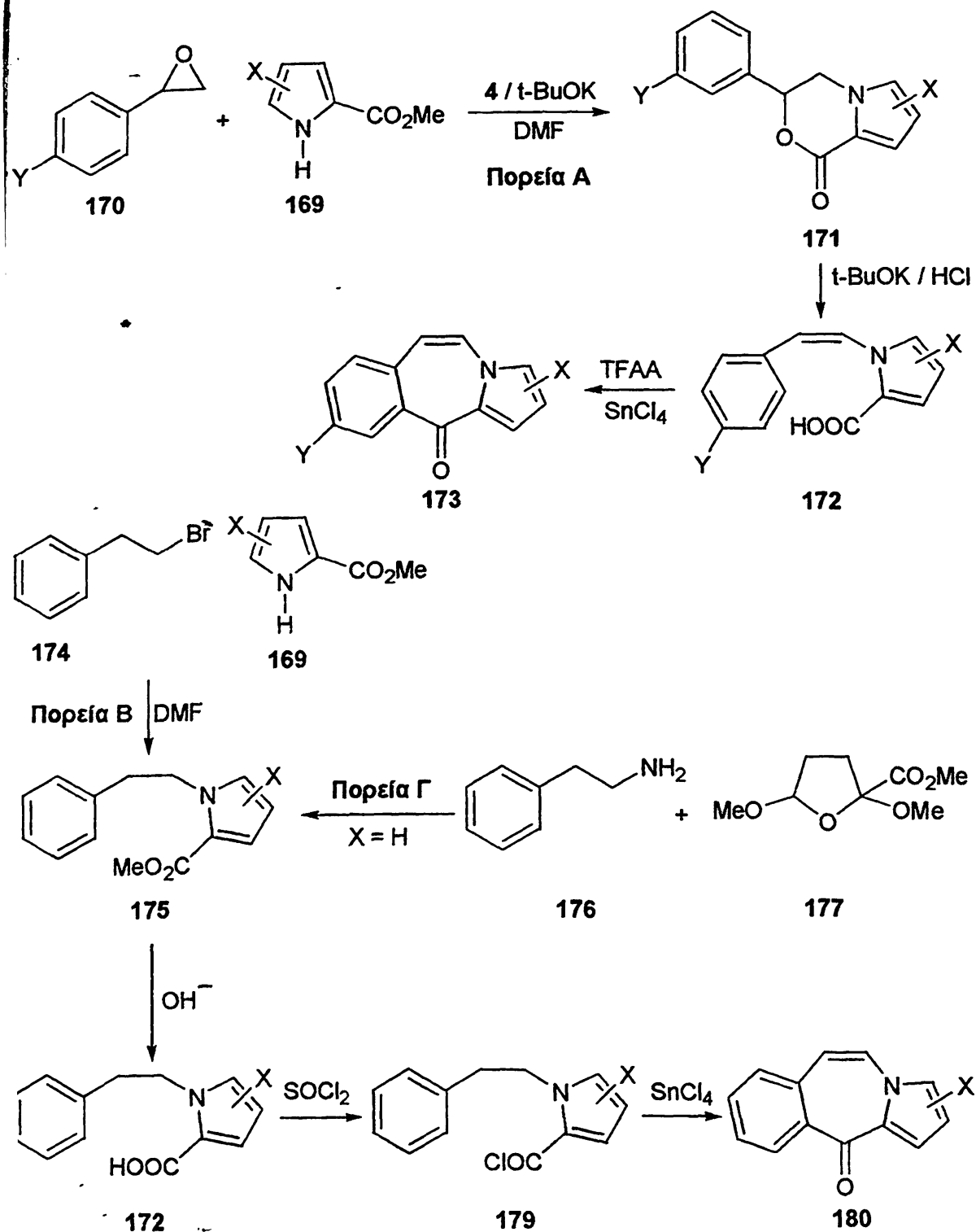
Στις πρώτες δύο ως αρχικό μόριο χρησιμοποιήθηκε ο εστέρας **169**<sup>127,128</sup>.

Μέθοδος (Α). Το στυρένιο **170** αντέδρασε με τον εστέρα **169** σε διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιο και θερμοκρασία 100 °C παρουσία *t*-βουτοξειδίου του καλίου δίνοντας την λακτόνη **171**. Αντίδραση της τελευταίας με *t*-βουτοξείδιο του καλίου, ακολουθούμενη από οξίνιση έδωσε το καρβοξυλικό οξύ **172**. Ο σχηματισμός του επταμελούς δακτυλίου της τρικυκλικής ένωσης **173** επιτεύχθηκε με ενδομοριακή Friedel-Crafts ακυλίωση της **172** παρουσία τετραχλωριούχου κασσιτέρου σε τριφθοροξικό οξύ<sup>129</sup>.

Μέθοδος (Β). Η δεύτερη πορεία περιλαμβάνει την ακυλίωση του εστέρα **169**, από το 1-(2-βρωμοαιθυλο)βενζόλιο **174**. Η σύνθεση του εστέρα **175** εινοείται όταν στην θέση του υποκαταστάτη X του πυρρολικού δακτυλίου βρίσκεται μία ομάδα με ισχυρό αρνητικό επαγωγικό φαινόμενο (-I).

Μέθοδος (Γ). Στην τρίτη μέθοδο απομονώνεται και πάλι ο εστέρας **175** μέσω μίας Paal-Knopt αντίδρασης μεταξύ της ένωσης **174** και του 2,5-διμεθοξυτετραϋδρο-2-φουρανιοκαρβοξυλικού μεθυλεστέρα **177**. Η συνέχεια είναι κοινή για τον εστέρα **175** είτε αυτός προέρχεται από την (Β) είτε από την (Γ) πορεία. Ο εστέρας **175** υδρολύεται σε αλκαλικές συνθήκες προς το αντίστοιχο οξύ **172**, το οποίο μετετρέπεται στο χλωρίδιο οξέος **179** παρουσία θειόνιλο χλωριδίου. Η κυκλοποίηση του **179** μέσω Friedel-Crafts ακυλίωσης δίνει την πυρρολοβενζαζεπιν-11-όνη **180**.



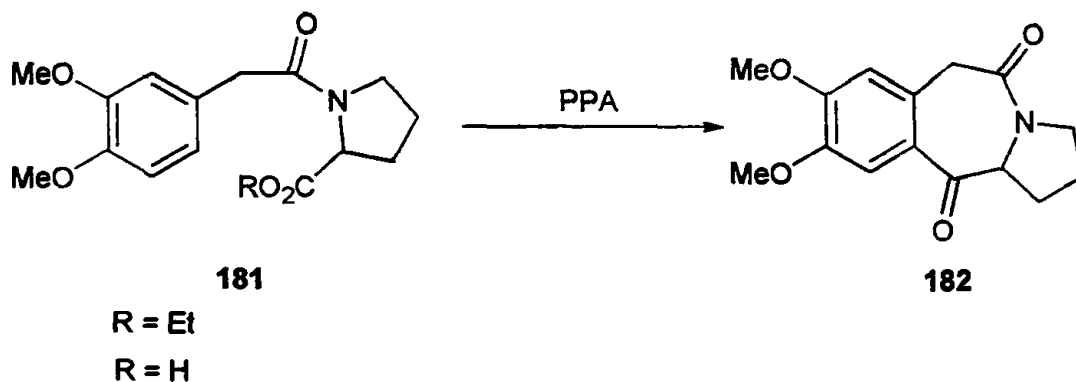


Σχήμα 63

Η πυρρολοβενζαζεπίνη 182 χρησιμοποιείται ως πρόδρομη ένωση στην σύνθεση της κεφαλοταξίνης (Cephalotaxine)<sup>130</sup>. Η σύνθεση της ένωσης 182 (Σχήμα 64) ξεκίνησε με άκυλίωση του αιθυλεστέρα της προλίνης με το 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)αιθανόλιο



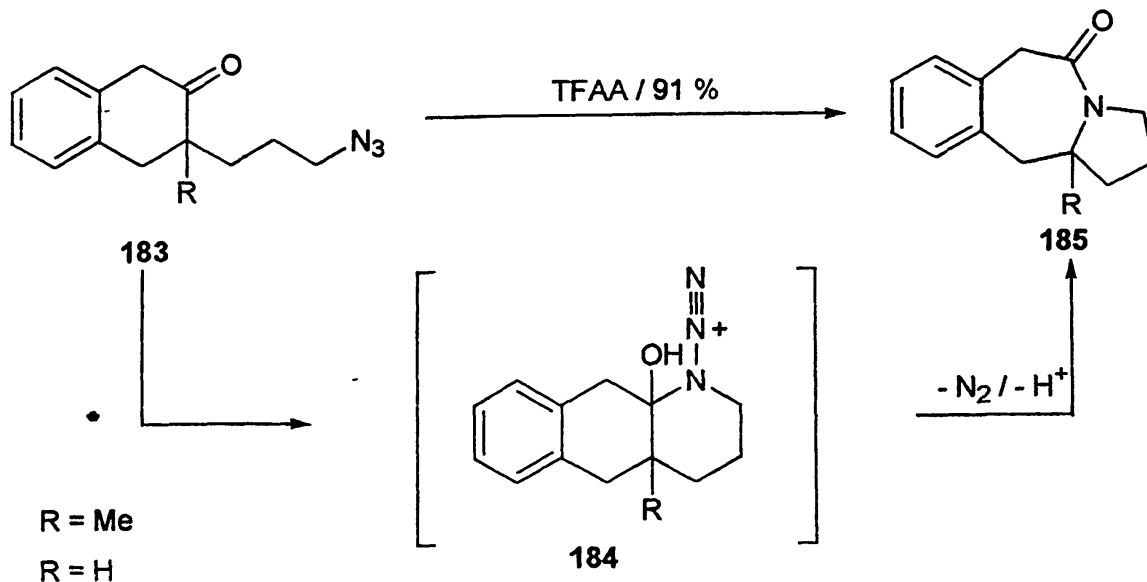
χλωρίδιο προς τον αμιδοεστέρα **181** ( $R = Et$ ). Η υδρόλυση του τελευταίου με υδροξείδιο του καλίου σε αιθανόλη έδωσε το αντίστοιχο οξύ **181** ( $R = H$ ) το οποίο κυκλοποιήθηκε παρουσία πολυφωσφορικού οξέος στους  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ , προς την εξαύδροπυρρολοβενζαζεπινό-5,11-διόνη **182**.



Σχήμα 64

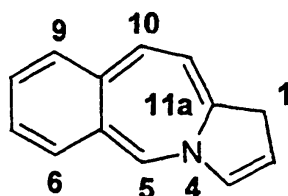
Οι Aube και Milligan<sup>131</sup> χρησιμοποίησαν μία ενδομοριακή αντίδραση Schmidt για τη δημιουργία συμπυκνωμένων δακτυλίων, ταυτόχρονα με την εισαγωγή ενός ατόμου αζώτου σε μία από τις θέσεις συμπύκνωσης. Ειδικότερα πέτυχαν την ενδομοριακή αντίδραση μεταξύ αλκυλοαζιδίων και κετονών προς τη δημιουργία πυρρολοβενζαζεπινονών, σε υψηλές αποδόσεις (91 %), με μικρό χρόνο αντίδρασης, και με χρήση ήπιων συνθηκών. Η κυκλοποίηση του αζιδίου **183** προς την τρικυκλική ένωση **185** πραγματοποιείται με προσθήκη τριφθοροξικού οξέος. Η έκλυση αερίου (άζωτο) στα πρώτα 15 λεπτά είναι ενδεικτική για την εξέλιξη της αντίδρασης. Για την εξήγηση του μηχανισμού της αντίδρασης προτάθηκε ο σχηματισμός του υδράζιδο-ενδιαμέσου **184** (Σχήμα 65).





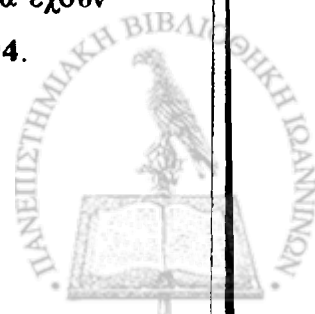
Σχήμα 65

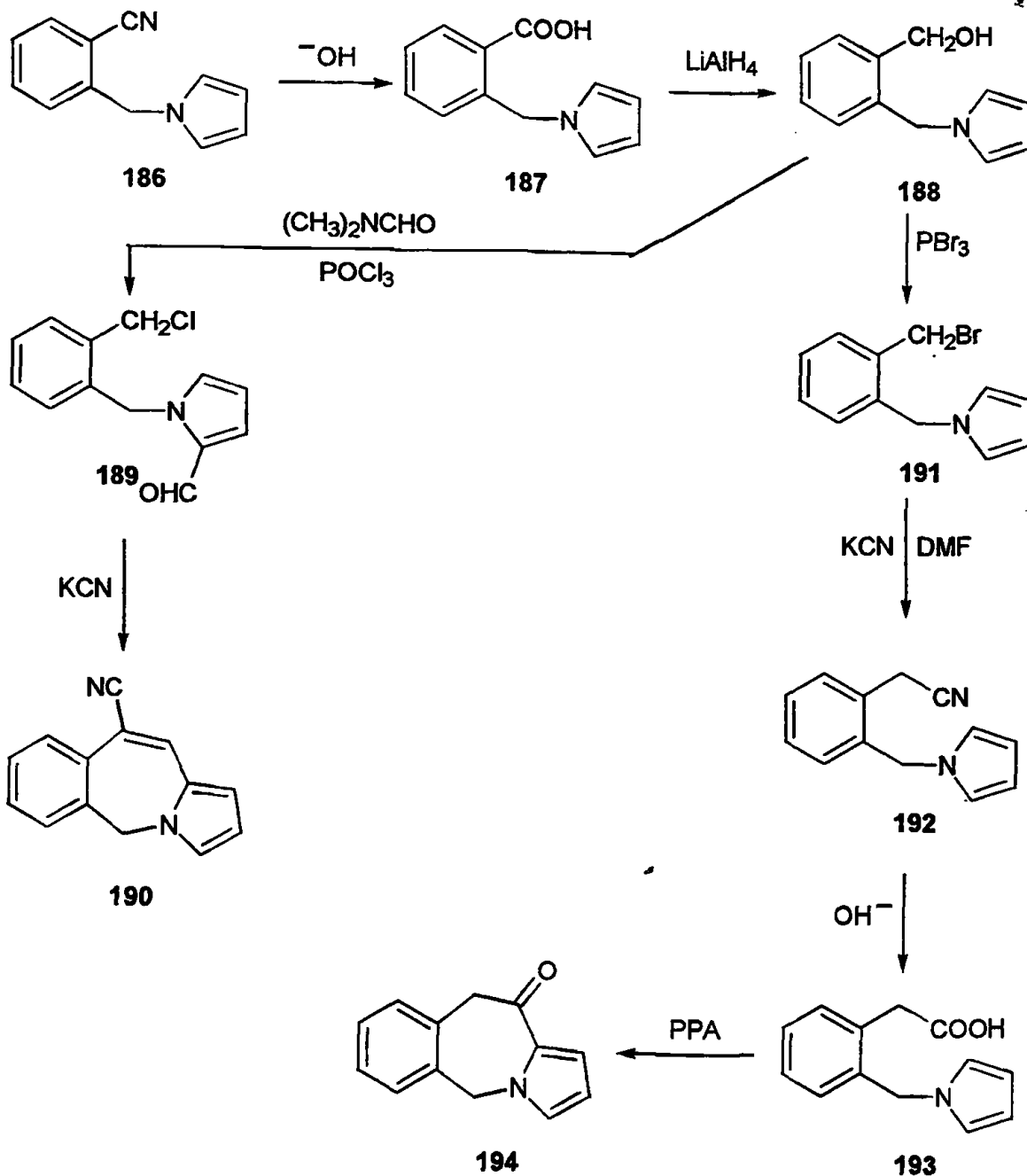
## 5.2 Πυρρολο[1,2-*b*][2]βενζαζεπίνες.



Σχήμα 66

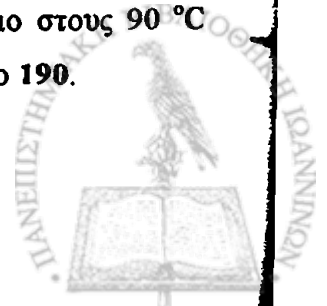
Ο πυρρολο[1,2-*b*][2]βενζαζεπινικός δακτύλιος αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Massa και τους συνεργάτες του<sup>132</sup>. Είχε σχέση με την μελέτη των ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν άζωτο και παρουσιάζουν δομικές ομοιότητες με αλκαλοειδή που εμφανίζουν αντιβιοτική και αντικαρκινική δραστηριότητα. Ως αρχικό μόριο χρησιμοποιήθηκε το 1-(2-κυανοβενζυλο)πυρρόλιο 186<sup>133</sup> (Σχήμα 67). Η αλκαλική υδρόλυση του νιτριλίου 186 σε διαλύτη αιθυλενογλυκόλη στη θερμοκρασία βρασμού της και μετά από οξίνιση του διαλύματος, έδωσε το οξύ 187. Αναγωγή του οξέος με λίθιο αργίλιο υδρίδιο σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο οδήγησε στην αλκοόλη 188. Από την τελευταία έχουν συντεθεί δύο παράγωγα αυτού του τρικυκλικού δακτυλίου, οι ενώσεις 190 και 194.



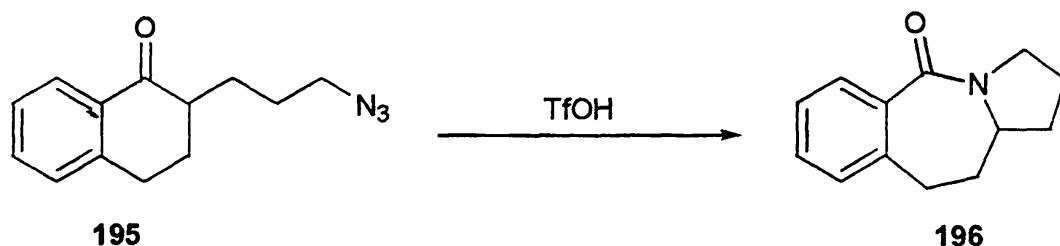


Σχήμα 67

Η ένωση 188 υποβλήθηκε στις συνθήκες αντίδρασης Vilsmeier-Haack με αποτέλεσμα την φορμυλίωση του πυρρολικού δακτυλίου και την χλωρίωση της υδρόξυλο ομάδας. Η χλωροαλδεύδη 189 που προέκυψε όταν θερμάνθηκε με κυανιούχο κάλιο στους 90 °C κυκλοποιήθηκε προς το 5H-βενζο[e]πυρρολο[1,2-a]αζεπιν-10-υλονιτρίλιο 190.



Η σύνθεση της πυρρολοβενζαζεπιν-1-όνης **194** άρχισε με αντίδραση της αλκοόλης **188** με τριβρωμιούχο φωσφόρο, από την οποία προέκυψε το βρωμομέθυλο παράγωγο **191**. Επίμονη ανάδευση του τελευταίου για τέσσερις ημέρες με κυανιούχο κάλιο σε διαλύτη *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο οδήγησε στην μετατροπή του στο αντίστοιχο νιτρίλιο **192**. Το οξύ **193** προέκυψε από την διαδοχική αλκαλική υδρόλυση και οξίνιση διαλύματος του νιτρίλιου σε διαλύτη αιθυλενογλυκόλη. Το οξύ **193** υποβλήθηκε σε κυκλοποίηση, προς την **194**, κατά την κατεργασία με πολυφωσφορικό οξύ.

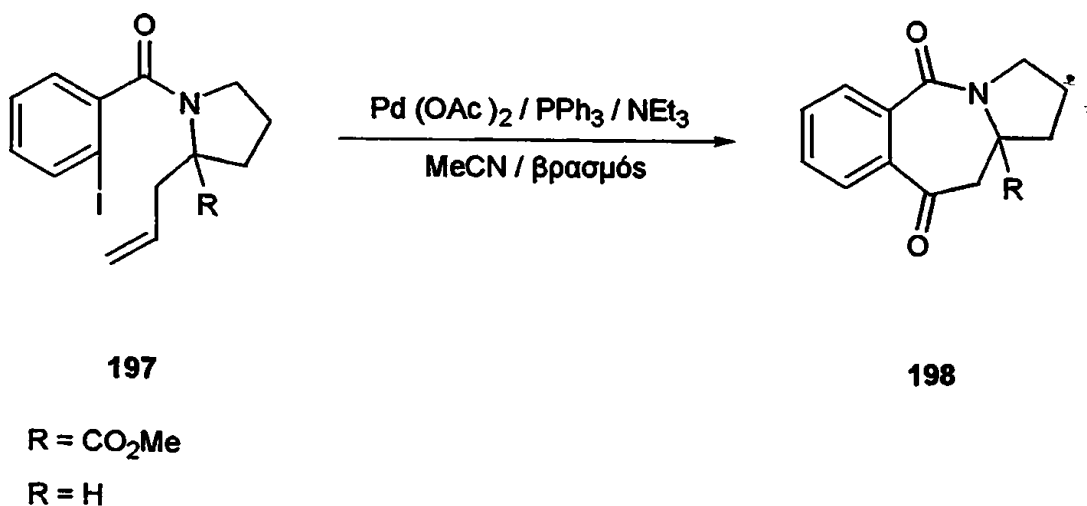


Σχήμα 68

Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω (σύνθεση πυρρολο[2,1-*b*][3]βενζοαζεπινών) η αντίδραση Schmidt είναι μία από τις πλέον χρησιμοποιημένες μεθόδους για την μετατροπή αλδευδών και κετονών σε αμίδια. Η δυνατότητα χρησιμοποίησης αλκυλοαζιδίων σε αντιδράσεις εισαγωγής αζώτου ήταν γνωστή ακόμη από τη δεκαετία του '50<sup>134</sup>. Ειδικότερα η εφαρμογή τους στην σύνθεση λακταμών ήταν εξαιρετικά επιτυχημένη. Έτσι το κετοαζίδιο **195** μετατρέπεται προς την πυρρολοβενζαζεπινόνη **196**, παρουσία του ισχυρού τριφθορομεθανοσουλφονικού οξέος<sup>135</sup> (Σχήμα 68).

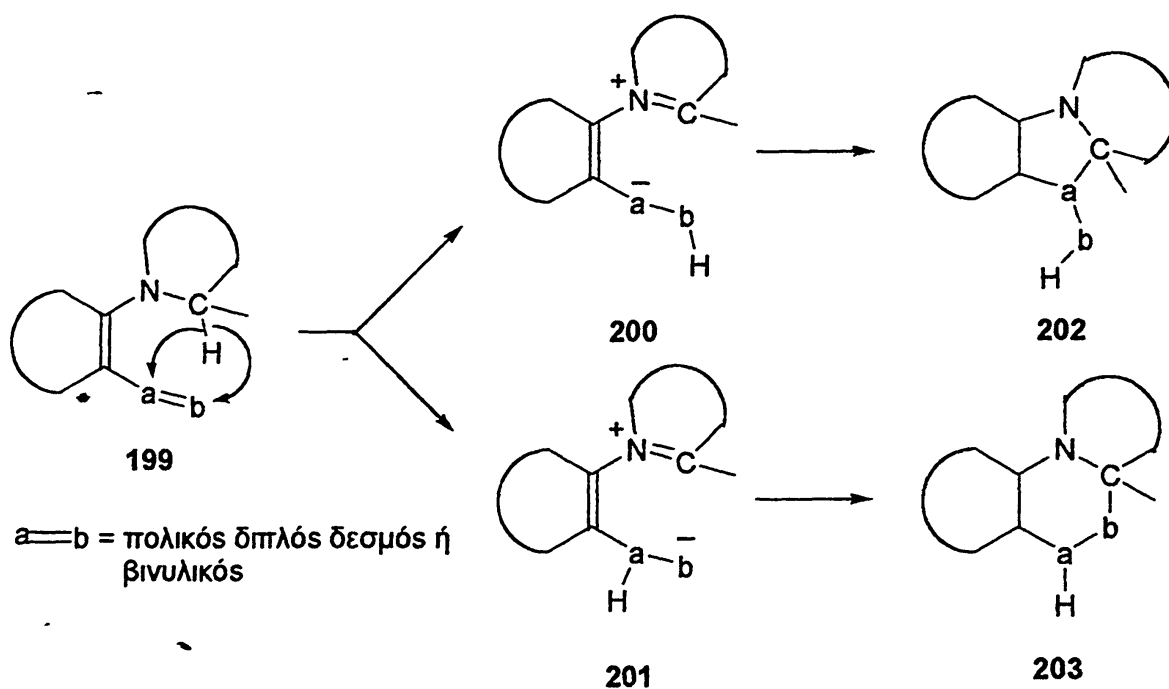
Το διοξικό παλλάδιο, ως καταλύτης, χρησιμοποιήθηκε σε αντιδράσεις κυκλοποίησης *N*-(2-ιωδοβενζόυλο) και *N*-(2-ιωδοφαινυλοακετυλο)πυρρολιδινο-παραγώγων<sup>136</sup>. Ειδικότερα τα βίνυλο-πάργωγα **197**<sup>137</sup> κυκλοποιούνται προς τις εξαϋδρο-1*H*-βενζο[*e*]-πυρρολο[1,2-*a*]αζεπιν-1,10-διόνη **198** μετά από κατεργασία τους με διοξικό παλλάδιο, τριφαινυλοφωσφίνη και τριαιθυλαμίνη σε διαλύτη ακετονιτρίλιο στο σημείο βρασμού<sup>138</sup> (Σχήμα 69).





Σχήμα 69

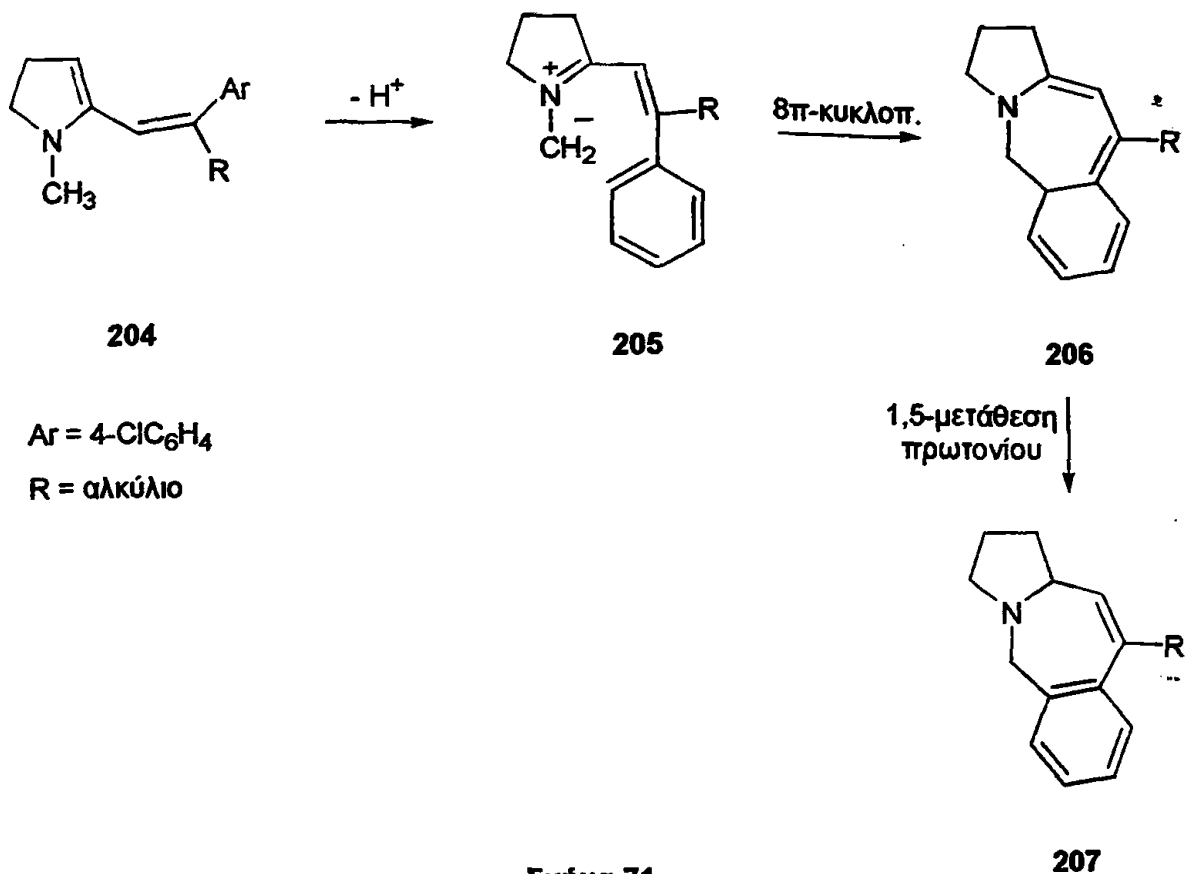
Η θερμικά επαγόμενη κυκλοποίηση των *N,N*-διαλκυλο-1,3-διεν-1-αμινών αποτελεί μία αξιόλογη γενική στρατηγική για την δόμηση πενταμελών ή εξαμελών ετεροκυκλικών ενώσεων, που περιέχουν άζωτο. Η ισομερείωση στη διπολική ένωση **199** μεταξύ της ομάδας a=b και του δακτυλίου που περιέχει την N-C-H ομάδα, περιλαμβάνει μία 1,6- ή 1,5-μετατόπιση υδριδίου από την N-C-H ομάδα προς την a=b ομάδα, ακολουθούμενη από μία 1,5- ή 1,6-κυκλοποίηση, δίνοντας τις ενώσεις **202** ή **203**, αντίστοιχα (Σχήμα 70). Ο όρος “φαινόμενο των τεταρτοταγών αμινών” (*tert*-amino effect) αναφέρθηκε αρχικά από τους Suschitzky και Meth-Cohn<sup>139</sup> για να περιγράψει αυτού του είδους τις αντιδράσεις, αν και ο Viehe<sup>140</sup> εισήγαγε τον περιγραφικότερο όρο “α-κυκλοποίηση των τεταρτοταγών αμινών”.



Σχήμα 70

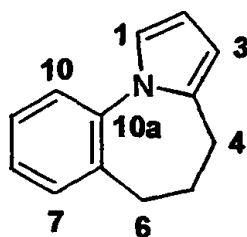
Μία τέτοια αντίδραση θερμικής ισομερείωσης οδήγησε και στην σύνθεση αζεπινο-παραγώγων. Έτσι όπως φαίνεται (Σχήμα 71) η διεναμίνη **204** κυκλοποιείται προς την τετραυδροπυρρολοβενζοαζεπίνη **207**. Αν και ο μηχανισμός της αντίδρασης δεν έχει αποδειχθεί, εικάζεται ότι σχηματίζεται ένα ακόρεστο αζωμέθινο υλίδιο **205** από την 1,4- και 1,6-μεταφορά πρωτονίου, ακολουθούμενη από μία 1,7-κυκλοποίηση<sup>141</sup>.





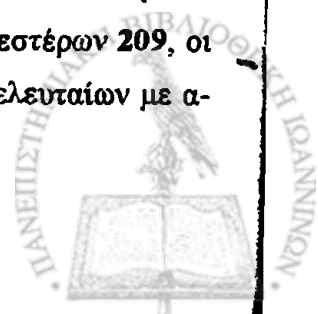
Σχήμα 71

### 5.3 Πυρρολο[1,2-α][1]βενζαζεπίνες.

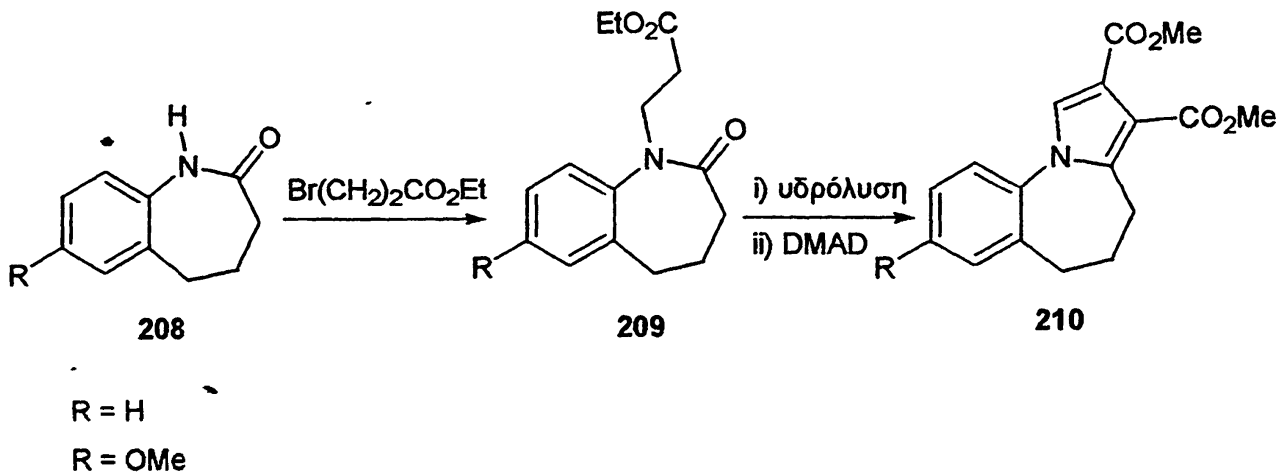


Σχήμα 72

Οι πυρρολοβενζαζεπίνης **210** (Σχήμα 73) παρασκευάστηκαν από τις αντίστοιχες λακτάμες **208**<sup>142</sup>. Οι τελευταίες συντέθηκαν μέσω μίας Beckmann αναδιάταξης της 1-τετραλονοοξίμης παρουσία πολυφωσφορικού οξέος<sup>143</sup>. Η *N*-αλκυλίωση των **208** με 3-βρωμοπροπιονικό αιθυλεστέρα οδήγησε στην σύνθεση των αντίστοιχων εστέρων **209**, οι οποίοι υδrolύθησαν προς τα α-άμιδο οξέα. Μετά από αντίδραση των τελευταίων με α-

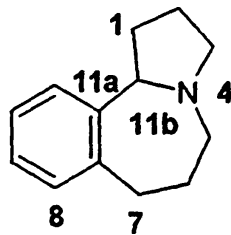


κετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθυλεστέρα (DMAD) απομονώθηκαν οι πυρρολοβενζαζεπίνες **210**.



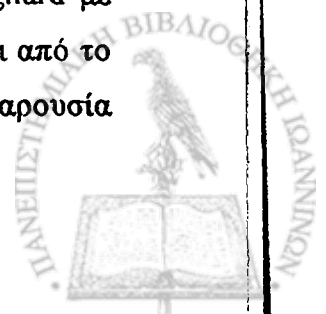
Σχήμα 73

#### 5.4 Πυρρολο[2,1-α][2]βενζαζεπίνες.

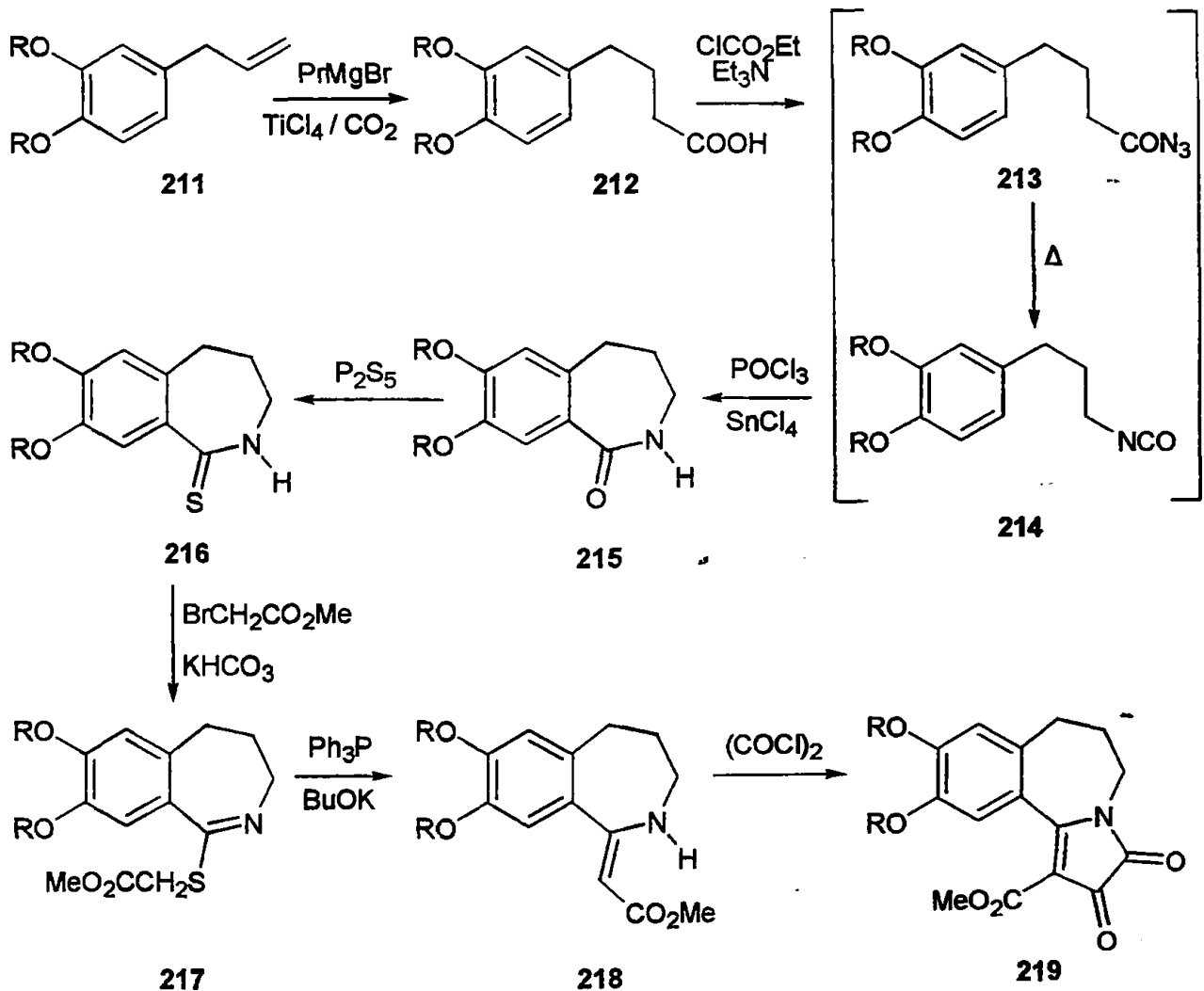


Σχήμα 74

Ο πυρρολοβενζαζεπino-1-καρβοξυλικός μεθυλεστέρας **219** χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπη ένωση για την παρασκευή ενώσεων, ανάλογων των αλκαλοειδών της ερυθρίνης. Η σύνθεσή τους<sup>144</sup> όπως φαίνεται (Σχήμα 75), περιλαμβάνει αρχικά την μετατροπή της σαφρόλης **211** προς το φαινυλοβουτανοϊκό οξύ **212** μέσω αντίδρασης Grignard με τετραχλωριούχο τιτάριο. Η ενδιάμεση ισοκυανουόχος ένωση **214**, που προκύπτει από το ενδιάμεσο ακυλοαζίδιο **213** μέσω μίας μετάθεσης Beckmann, κυκλοποιείται παρουσία



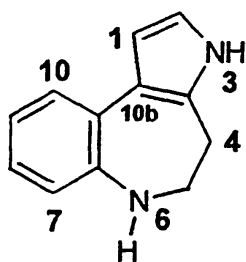
οξυγλωριούχου φωσφόρου και τετραγλωριούχου κασσιτέρου, προς την βενζαζεπινόνη **215**. Κατεργασία της τελευταίας με πενταθειούχο φωσφόρο σε διαλύτη βενζόλιο και βράσιμο έδωσε την θειολακτάμη **216**. Αυτή υποβάλλεται σε αλκυλίωση προς την ιμίνη **217** η οποία με τριφαινυλοφωσφίνη μετατρέπεται στον ενάμινο εστέρα **218**. Από την αντίδραση του εστέρα **218** με οξαλυλοχλωρίδιο απομονώθηκε τελικά η πυρρολοβενζοαζεπίνη **219**. Η συνολική απόδοση του προϊόντος **219** από τη σαφρόλη ήταν 20 %.



R = Me

Σχήμα 75

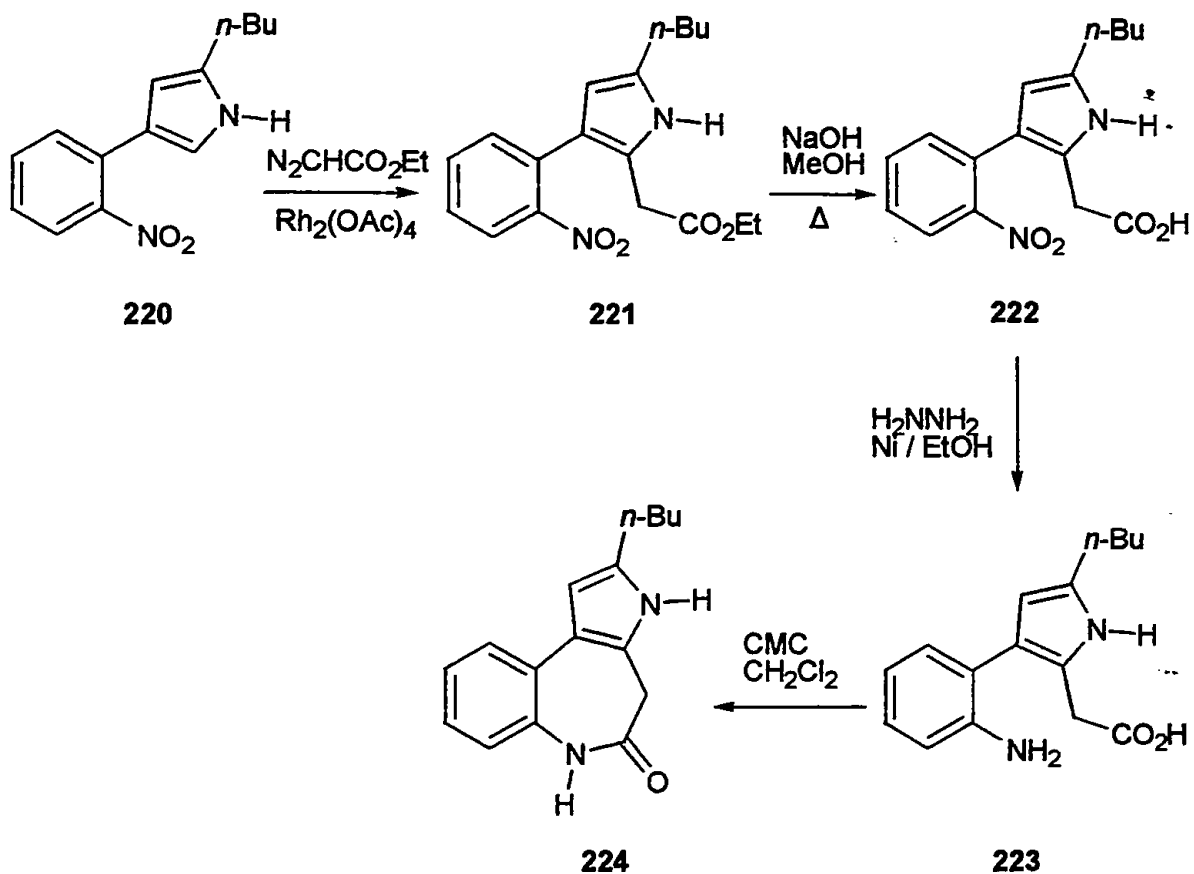


5.5 Πυρρολο[2,3-*d*][1]βενζαζεπίνες.

Σχήμα 76

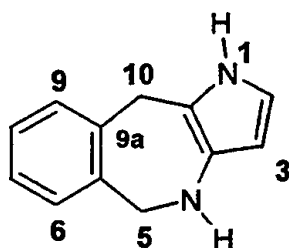
Το βιολογικό ενδιαφέρον για την ένωση Rhazinilam ώθησε τον Thal και τους συνεργάτες του<sup>145</sup> να ασχοληθούν με την σύνθεση μίας σειράς τρικυκλικών λακταμών με παρόμοια δομικά χαρακτηριστικά. Παράδειγμα αυτής της σύνθεσης είναι η παρασκευή της πυρρολοβενζαζεπιν-5-όνης **224**<sup>147</sup> (Σχήμα 77) από το 3-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιο **220**. Αντίδραση της ένωσης **220** με διαζοακετοξικό αιθυλεστέρα<sup>146</sup> παρουσία τετραοξικού ρουθινίου ως καταλύτη, έδωσε τον νιτροεστέρα **221**. Με υδρόλυση του τελευταίου σε βασικές συνθήκες **222** και στη συνέχεια αναγωγή, με υδραζίνη και νικέλιο, προέκυψε το άμινο οξύ **223**. Παρουσία του κυκλοεξυλο(μορφολιν-2-υλ)μεθυλοκαρβοδιϊμίδιου (CMC) η **223** κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολοβενζαζεπιν-5-όνη **224**<sup>147</sup>.





Σχήμα 77

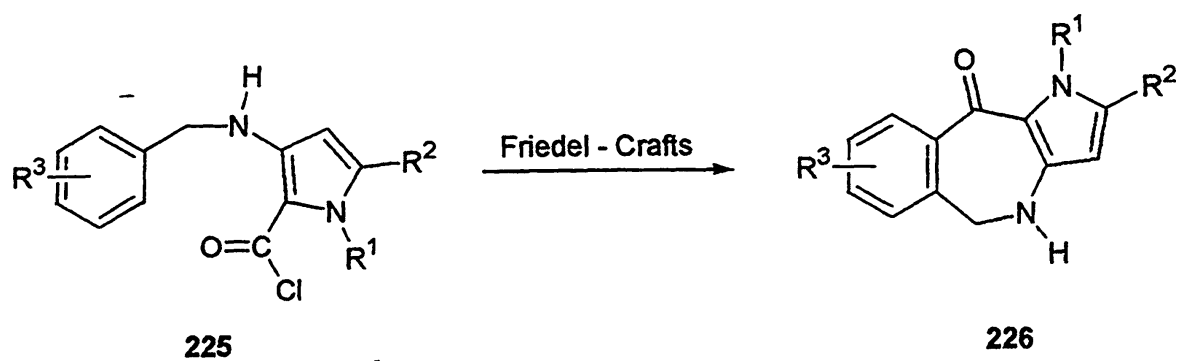
### 5.6 Πυρρολο[3,2-*c*][2]βενζαζεπίνες.



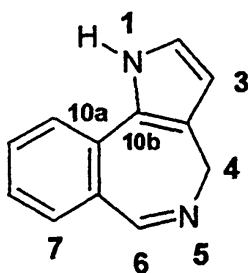
Σχήμα 78

Το χλωρίδιο οξέος 225 κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολοβενζαζεπίνη 226 με ενδομοριακή Friedel-Crafts ακυλίωση<sup>148</sup> (Σχήμα 79).



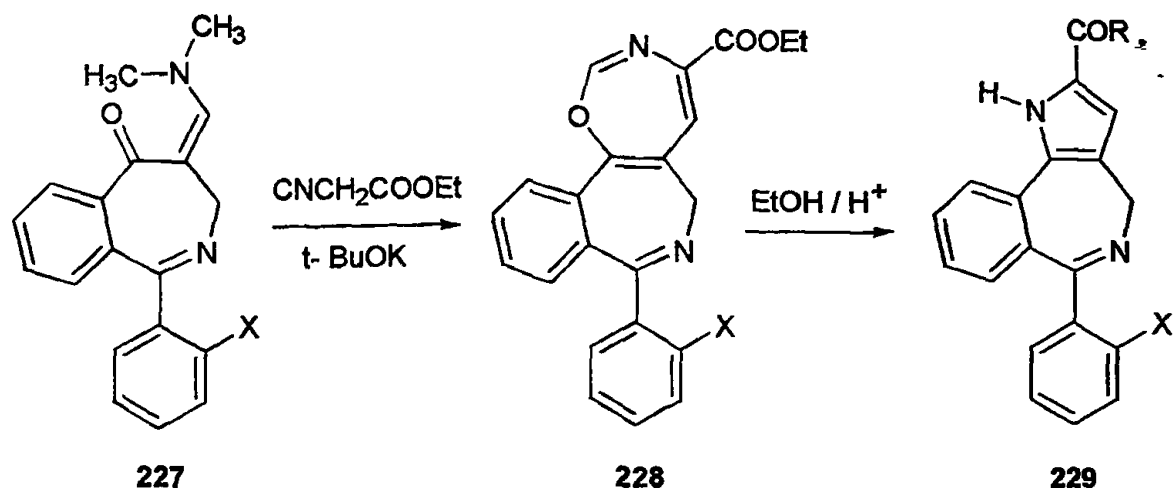


Σχήμα 79

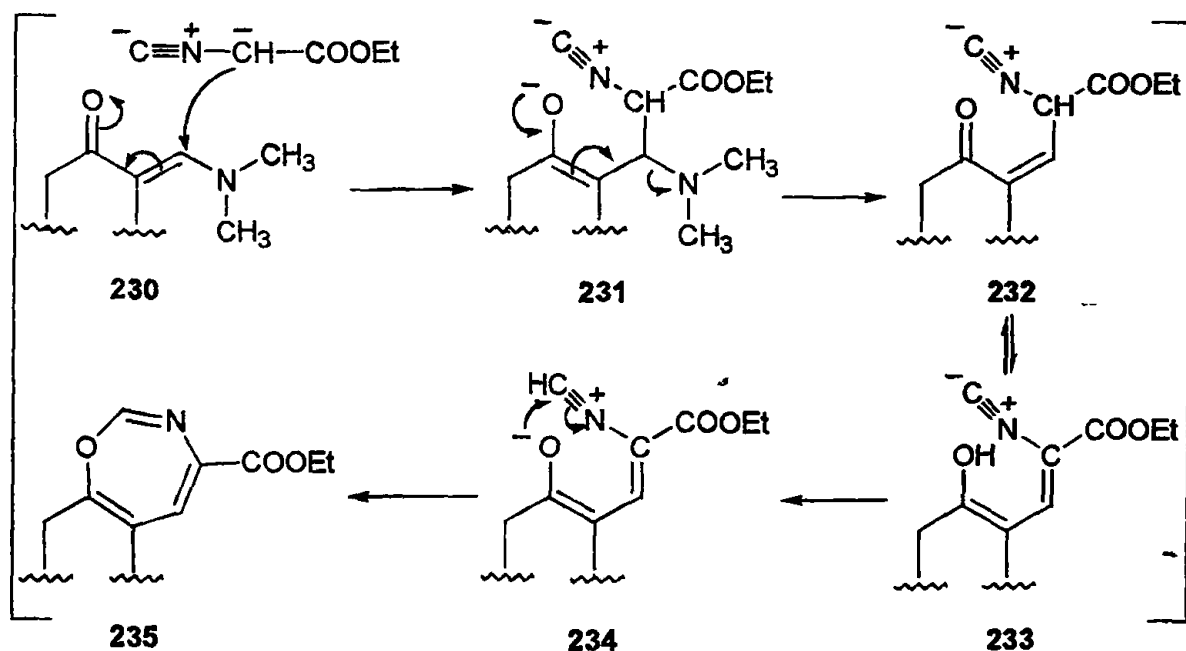
5.7 Πυρρολο[3,2-*d*][2]βενζαζεπίνες.

Σχήμα 80

Οι  $\beta$ -*N,N*-διμέθυλο ακόρεστες κετόνες του τύπου 227 έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα, ως ενδιάμεσες ενώσεις, στην σύνθεση των πυράζολο και πυρίμιδο αναλόγων των πυρρολο[3,2-*d*][2]βενζαζεπινών.

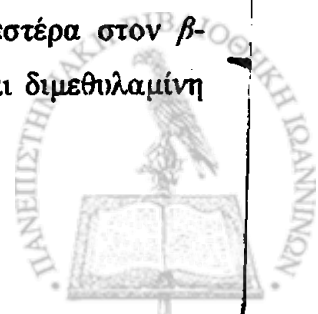


X = Cl, F ή H



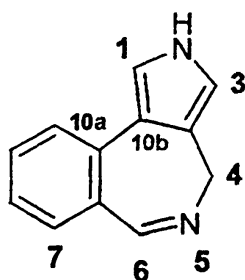
Σχήμα 81

Οι Walser και Todaro<sup>149</sup> απέδειξαν την χρησιμότητα αυτών των ενώσεων στην σύνθεση και άλλων συμπυκνωμένων βενζαζεπινών, όπως φαίνεται παραπάνω (Σχήμα 81). Η κετόνη 227 αντιδρώντας με το ανιόν του ισοκυανοακετοξικού αιθυλεστέρα έδωσε ως κύριο προϊόν την οξαζεπίνη 228. Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης εξηγείται ως εξής: με προσθήκη του ανιόντος του ισοκυανοακετοξικού αιθυλεστέρα στον β-άνθρακα του 230 προκύπτει το ενδιάμεσο 231 από το οποίο αποσπάται διμεθυλαμίνη



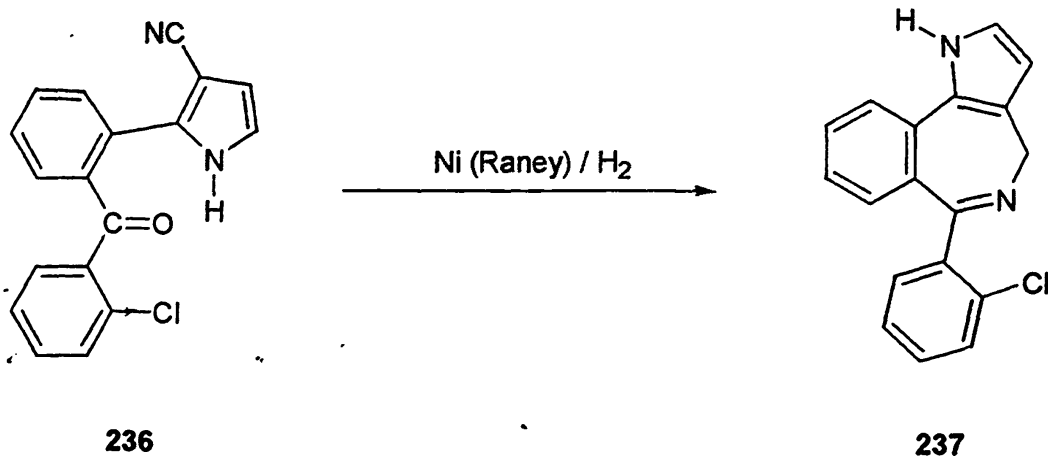
και δίνει την  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη κετόνη 232. Η 232 με ταυτομέρεια μετατρέπεται στην ενόλη 233 το-υδροξύλιο της οποίας προσβάλλει ενδομοριακά την ομάδα του ισονιτριλίου για να δώσει τον δακτύλιο της οξαζεπίνης, όπως π.χ. την ένωση 228. Θέρμανση της ένωσης 228 σε αιθανολικό διάλυμα θεικού οξέος έδωσε μίγμα δύο προϊόντων από τα οποία η πλέον πολική ένωση ήταν η πυρρολο[3,2-*d*][2]βενζαζεπίνη 229.

### 5.8 Πυρρολο[3,4-*d*][2]βενζαζεπίνες.



Σχήμα 82

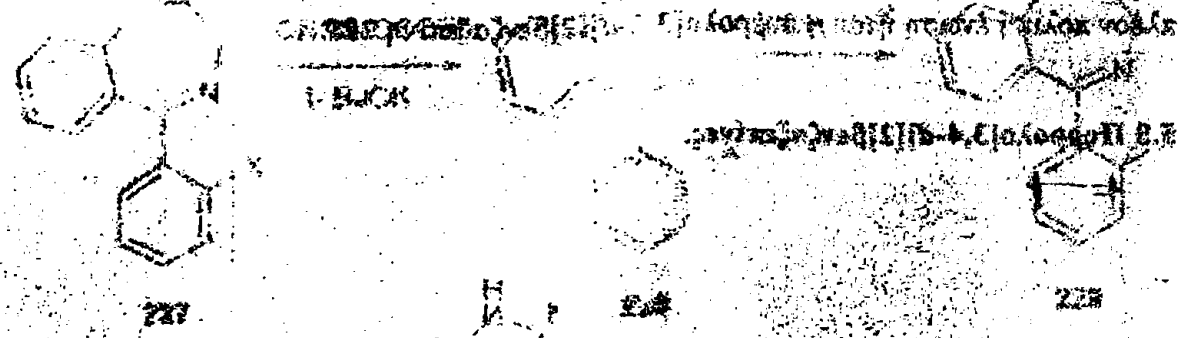
Το πυρρολοκαρβονιτρίλιο 236 κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολοβενζαζεπίνη 237 παρουσία νικελίου κατά Raney<sup>150</sup> (Σχήμα 83). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε και στη σύνθεση παρόμοιων τρικυκλικών δακτυλίων που έχουν κατοχυρωθεί ως διπλώματα ευρεσιτεχνίας.



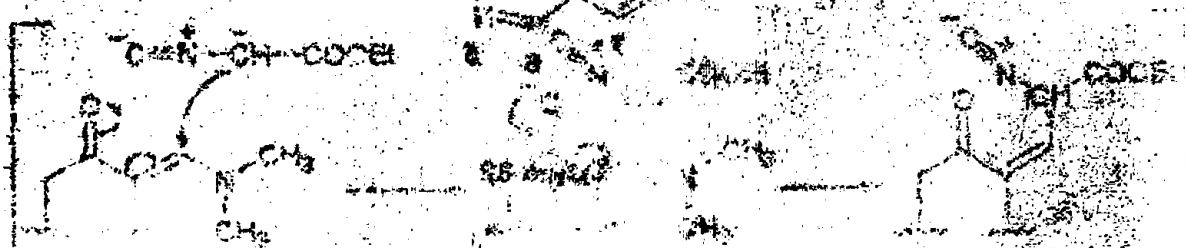
Σχήμα 83



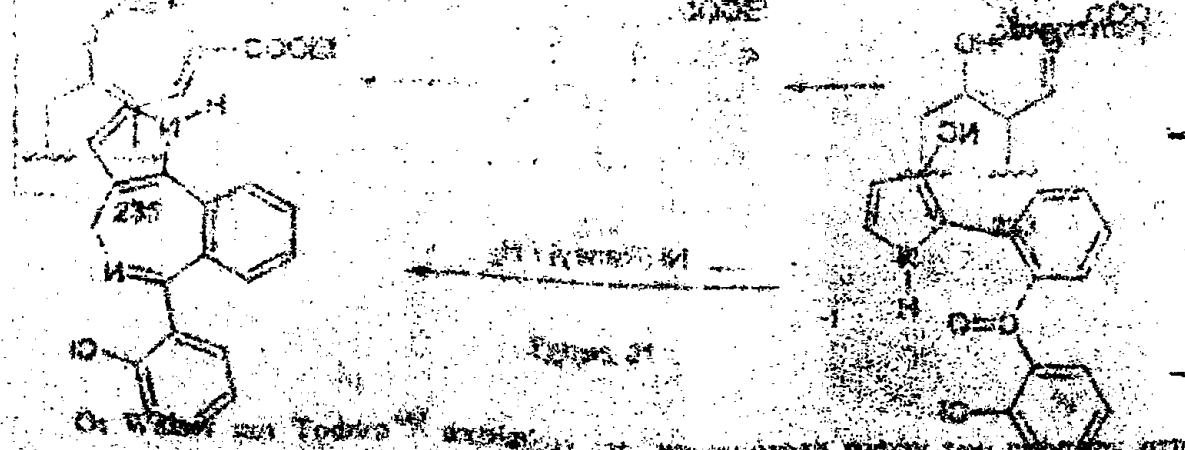
... ..  
... ..  
... ..  
... ..



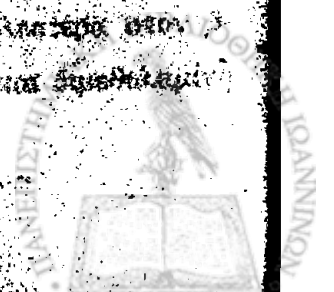
X = Cl, F, OH



... ..  
... ..  
... ..



... ..  
... ..  
... ..  
... ..



2.

## Αποτελέσματα-Συζήτηση



ΠΟΡΤΗ ΔΕ, ΟΥΚ ΕΙΣΤΗΝ Α

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 2- ΚΑΙ 3-BENZOΪΛΟΠΥΡΡΟΛΙΩΝ

Για τη σύνθεση συμπυκνωμένων ετεροαρωματικών αζωτούχων δακτυλίων έχουν διερευνηθεί αντιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την ενδομοριακή σύλληψη ηλεκτρονιόφιλων νιτρενίων ή νιτρώδο ενώσεων, οι οποίες έχουν στο μόριο τους, σε όρθο θέση αρωματικό ή ετεροαρωματικό δακτύλιο<sup>151</sup>. Οι αντιδράσεις αυτές απαιτούν την αναγωγή της κατάλληλης νίτρο ένωσης.

Ο Cadogan και οι συνεργάτες του<sup>152</sup> πρώτοι εισήγαγαν τη χρήση του φωσφορώδους τριαιθυλεστέρα για την αναγωγή για παράδειγμα, των 2-νιτροδιαρυλίων σε καρβαζόλια, του 1-(2-νιτροφαινυλο)ναφθαλινίου στο 3,4-βενζοκαρβαζόλιο, των 2-νιτροανιλινών σε ινδαζόλια και τέλος των 2-νιτροαζοβενζολίων σε βενζοτριαζόλια. Παρόμοιες συνθήκες χρησιμοποιήθηκαν από τον Klemm και τους συνεργάτες του<sup>153</sup>, για την μετατροπή του 1-νιτροτριφαινυλίου στο 4*H*-ναφθο[1,4-*def*]καρβαζόλιο.

Αυτού του είδους οι κυκλοποιήσεις απαιτούν θέρμανση με φωσφορώδη τριαιθυλεστέρα χωρίς ή με την παρουσία διαλύτη και θεωρείται ότι πραγματοποιούνται μέσω ενός ενδιάμεσου νιτρενίου. Το πυρρόλιο πολυμερίζεται εύκολα κάτω από αυτές τις συνθήκες. Η μοναδική πετυχημένη κυκλοποίηση αυτού του είδους, που περιλαμβάνει και τον πυρρολικό δακτύλιο, αναφέρθηκε από τον Lindley και τους συνεργάτες του<sup>154</sup> στην μετατροπή του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου στο 9*H*-βενζο[*d*]πυρρολο[1,2-*a*]μιδαζολίου.

Μία εναλλακτική αναγωγική πορεία αναφερόμενη σε νίτρο ενώσεις, περιλαμβάνει την ενδομοριακή παγίδευση των εν τω γεννάσθαι παραγόμενων νιτρώδο προϊόντων. Στη συγκεκριμένη αναγωγική πορεία γίνεται χρήση ηπιότερων συνθηκών σε σύγκριση με τις προανα-



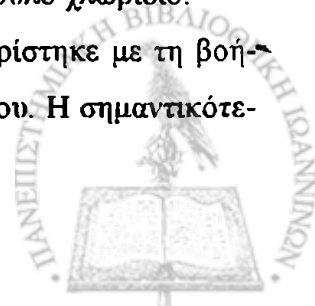
φερθείσες με φωσφορώδη τριαιθυλεστέρα. Για παράδειγμα ο Bruneau και οι συνεργάτες του<sup>155</sup> χρησιμοποιώντας σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου σε αιθανόλη που έβραζε κυκλοποίησαν τα *N*-1-(αλκυλο ή αρυλο)-2-νιτροβενζιμίδια προς τις αντίστοιχες 2-(αλκυλο ή αρυλο)-2,3-διυδρο-1*H*-3-ινδαζολόνες. Ακόμη ηπιότερες συνθήκες προτάθηκαν από τους Bird και Latif<sup>156</sup>, σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο μαζί με οργανικό διαλύτη στους 30-40 °C, για την κυκλοποίηση των υποκατεστημένων 3-(2-νιτροφαινοξυ)φαινολών προς τις 3*H*-φαινοξαζιν-3-όνες. Παρόμοια ο Mann και οι συνεργάτες του<sup>157</sup> απομόνωσαν την 4-υδροξυ-1,4-βενζοξαζιν-3(4*H*)-όνη από τον αιθυλο-2-νιτροφαιθυλεστέρα.

Παρακάτω αναφέρονται τα αποτελέσματα των προσπαθειών αναγωγής των ενώσεων **243**, **250**, **253**, **254**, **257** και **261** με χρήση σκόνης ψευδαργύρου παρουσία είτε των σχετικά ασθενών (NH<sub>4</sub>Cl) είτε των ισχυρών (NaOH) βασικών αντιδραστηρίων.

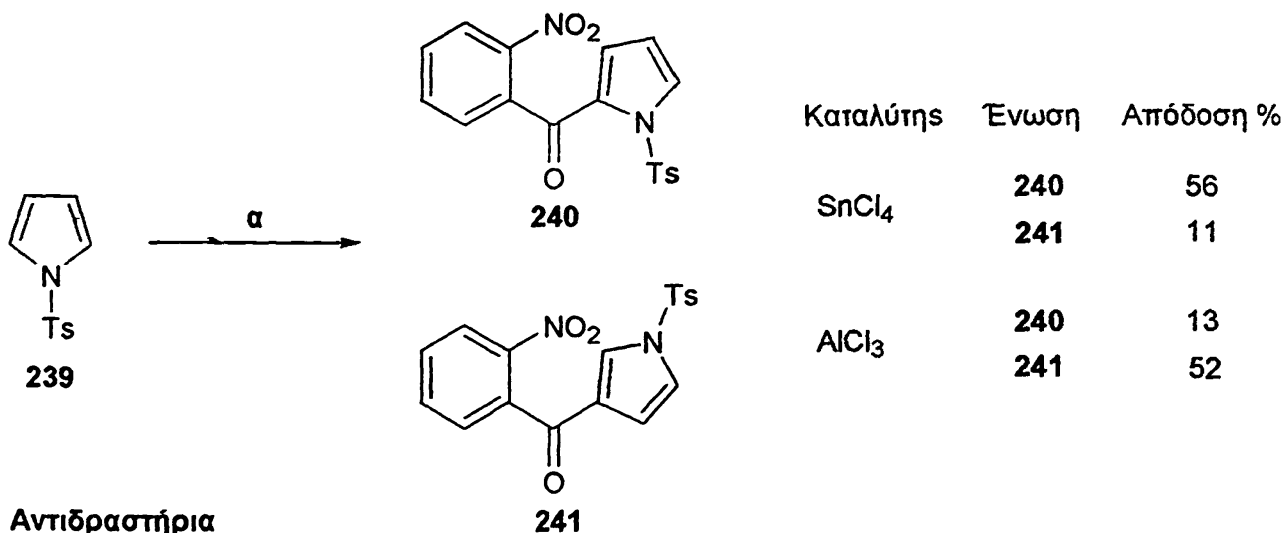
Τα αρχικά μόρια **240** και **241** δεν αναφέρονται στη βιβλιογραφία, συντέθηκαν όμως με την μέθοδο που περιγράφεται από τον Kakushima και τους συνεργάτες του<sup>18</sup>. Σημαντικό σημείο ήταν η επιλογή της τολουολοσουλφόνυλο ομάδας (τόσυλο, Ts) η οποία δρα προστατευτικά, παρεμποδίζοντας τη δράση του πυρρολικού αζώτου, όπως και στερεοεκλεκτικά κατευθύνοντας την ακυλίωση στις θέσεις 2 ή 3 του δακτυλίου. Η εισαγωγή της τόσυλο ομάδας στη θέση 1 του πυρρολίου αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Papadopoulos και Haider<sup>158</sup>. Έτσι η ακυλίωση του 1-τοσυλο-1*H*-πυρρολίου από το 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιο επιτεύχθηκε, με χρήση 1,2-διχλωροαιθανίου ως διαλύτη και την καταλυτική δράση είτε του τετραχλωριούχου κασσιτέρου είτε του τριχλωριούχου αργιλίου. Με τον τετραχλωριούχο κασσίτερο ως οξύ κατά Lewis απομονώθηκαν τα ισομερή **240** και **241** (Σχήμα 84), μετά από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, σε αποδόσεις 56 και 11 %, αντίστοιχα. Αντίθετα η χρήση του τριχλωριούχου αργιλίου ως οξύ κατά Lewis οδήγησε και πάλι μετά από χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, στα προϊόντα **240** και **241** αλλά σε ποσοστό 13 και 52 %, αντίστοιχα.

Ο Kakushima και οι συνεργάτες του πέτυχαν πολύ μεγαλύτερη χωροεκλεκτική υποκατάσταση, συνθέτοντας μία σειρά από 2-ακυλο-1-(φαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρόλια από το 1-(φαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρόλιο χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το αιθερικό τριφθοριούχο βόριο. Η χρήση όμως του τελευταίου στο 1-τοσυλοπυρρόλιο **239** οδήγησε στην απομόνωση αντί του προϊόντος **240** σε μίγμα προϊόντων πωσώδους μορφής. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους Bates και Tafel<sup>159</sup> κατά την προσπάθεια Friedel-Crafts ακυλίωσης του 1-(φαινυλοσουλφονυλο)-1*H*-πυρρολίου με το 2-(αιθυλοθειο)βενζόλιο χλωρίδιο.

Η θέση υποκατάστασης στα ακυλοπυρρόλια **240** και **241** προσδιορίστηκε με τη βοήθεια των σταθερών σύζευξης και των χημικών μετατοπίσεων του πυρρολίου. Η σημαντικότε-



ρη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ισομερών εντοπίζεται από τη μία στο H-5, το χαμηλότερου πεδίου πυρρολικό πρωτόνιο σε  $\delta=7,91$  ppm της ένωσης **240** και από την άλλη στο  $J_{2,5}=2,5$  Hz της ένωσης **241**. Οι παραπάνω τιμές είναι συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες τιμές  $\delta=7,80-7,91$  και  $J_{2,5}=2,1-2,3$  που χαρακτηρίζουν μία ποικιλία 2- και 3-ακυλο(1-φαινυλοσουλφονυλο ή τοσυλο)πυρρολίων<sup>160,32</sup>.



#### Αντιδραστήρια

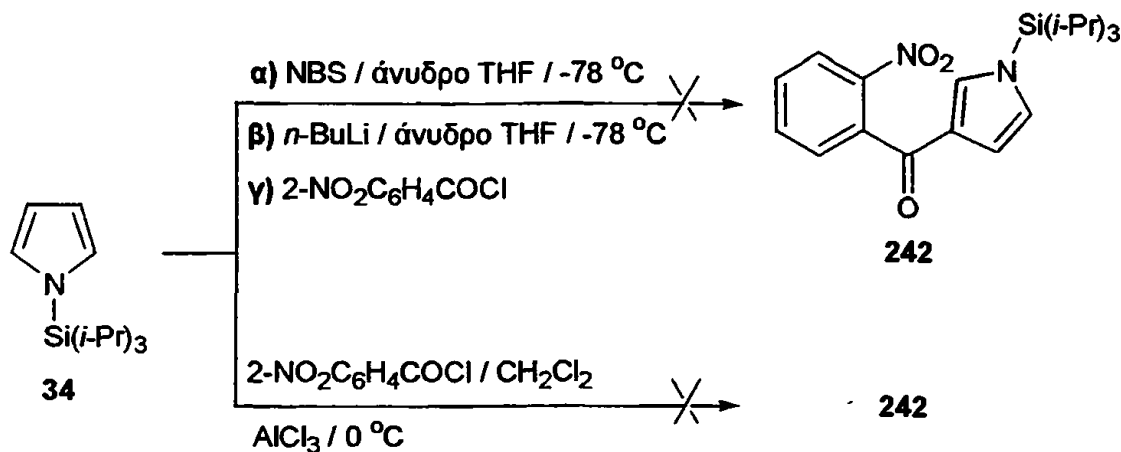
α) 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl / ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl

22 °C / καταλύτης

Σχήμα 84

Με αφετηρία τις αναφορές του Bray και των συνεργατών του<sup>24</sup> επιδιώχθηκε η εισαγωγή της 2-νιτροβενζόυλο ομάδας στο 1-(τρισοπροπυλοσιλυλο)πυρρόλιο **34**. Η ογκώδης τρισοπροπυλοσιλυλο ομάδα έχει την ιδιότητα να κατευθύνει εκλεκτικά την ακυλίωση στη θέση 3 του πυρρολικού δακτυλίου λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης των α-θέσεων. Η προσπάθεια Friedel-Crafts ακυλίωσης του **34** παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο στους 0 °C δεν είχε αποτέλεσμα εφόσον απομονώθηκε το αρχικό (Σχήμα 85). Παρόμοια η εναλλακτική προσπάθεια ακυλίωσης του **34**, από το 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο, μέσω του λιθίου ενδιάμεσου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία -78 °C οδήγησε σε μίγμα προϊόντων πιασώδους μορφής.





Σχήμα 85

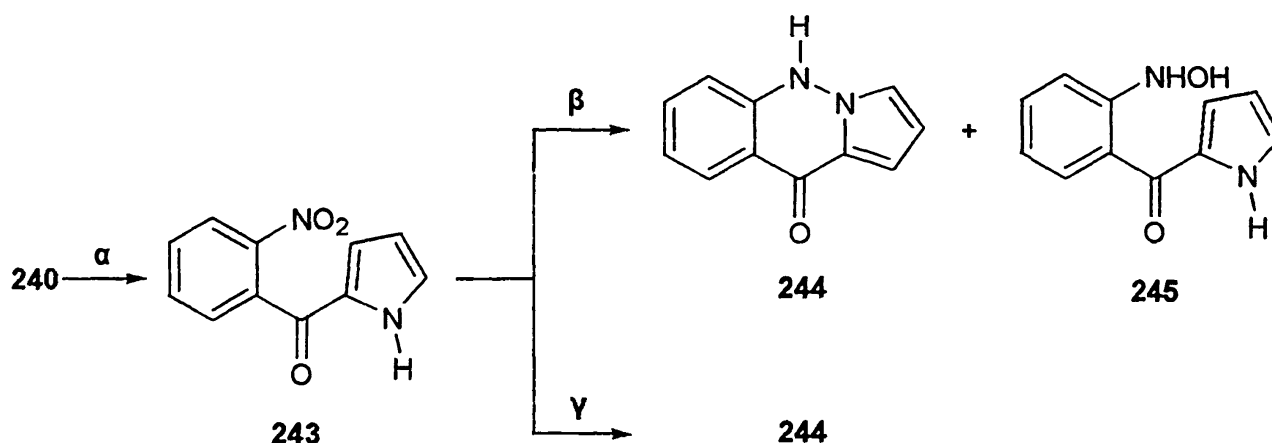
Με βάση την αναφερόμενη αναγωγική κυκλοποίηση του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου παρουσία φωσφορώδους τριαιθυλεστέρα<sup>153</sup>, δοκιμάστηκαν παρόμοιες συνθήκες αντίδρασης και στα προϊόντα **240** και **241**, με τη λογική ότι το αρνητικό επαγωγικό και συζυγιακό φαινόμενο ( $-I / -M$ ) της καρβόνυλο και τόσυλο ομάδας θα μείωναν τη δραστηριότητα του πυρρολικού δακτυλίου. Παρ' όλα αυτά, όταν τα ισομερή **240** και **241** θερμάνθηκαν μόνο με φωσφορώδη τριαιθυλεστέρα προέκυψε μίγμα προϊόντων με μορφή πίσσας. Όταν επαναλήφθηκε η ίδια πορεία σε διαλύτη τολουόλιο προέκυψε μία μαύρη κολλώδης μάζα. Διαχωρισμός με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, έδειξε μόνο την ύπαρξη μικρής ποσότητας μη αντιδρώντος αρχικού προϊόντος.

Έπειτα από την αποτυχία της παραπάνω μεθόδου, μελετήθηκε η εναλλακτική αναγωγική κυκλοποίηση η οποία βασίζεται στην ενδομοριακή παγίδευση των εν τω γεννάσθαι παραγόμενων αρωματικών νιτρώδο ενώσεων. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι ενώσεις **243** και **250**, δεδομένου ότι ο αποπροστατευμένος πυρρολικός δακτύλιος αυτών των ενώσεων, παρουσιάζει ισχυρότερο πυρηνόφιλο χαρακτήρα από ότι οι αντίστοιχες προστατευμένες ενώσεις **240** και **241**. Στις τελευταίες η αποτοσυλλύωση επιτεύχθηκε με βράσιμο σε μεθανόλη με υδατικό διάλυμα 10% υδροξειδίου του νατρίου δίνοντας τελικά τα **243** και **250** σε απόδοση 94 και 87 % αντίστοιχα. Η ένωση **243** έχει συντεθεί πρώτη φορά από τους Khan και Morgan<sup>11</sup>, κατά την αντίδραση του πυρρολυλομαγνησιοϊωδιδίου (αντιδραστήριο Grignard) με το 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιο.

Βράσιμο της **243** σε υδατικό αιθανολικό διάλυμα το οποίο περιείχε δύο γραμμοϊσοδύναμα σκόνη ψευδαργύρου και τέσσερα γραμμοϊσοδύναμα υδροξειδίου του νατρίου έδωσε την



πυρρολο[1,2-*b*]σιννολιν-10-όνη **244** με απόδοση 68% (Σχήμα 84). Οι παραπάνω συνθήκες με τη σχετικά ισχυρή βάση ευνοούν τη δημιουργία πυρρολικού ανιόντος στο οποίο το αρνητικό φορτίο εντοπίζεται στο άζωτο. Εξαιτίας αυτού ο πυρηνόφιλος χαρακτήρας του δακτυλίου εκδηλώνεται αποκλειστικά μέσω του αζώτου. Η αναγωγή της **243** με 1.5 γραμμοισοδύναμα σκόνη ψευδαργύρου και 3 γραμμοισοδύναμα χλωριούχου αμμωνίου (ασθενής βάση) σε υδατική αιθανόλη στους  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  έως θερμοκρασία δωματίου έδωσε μίγμα που περιείχε την **244** (45%) και την υδροξυλαμίνη **245** (29%). Κοινή παρατήρηση και για τις δύο αντιδράσεις είναι η αποτυχία σύνθεσης της αναμενόμενης ισομερούς πυρρολο[3,2-*b*]κινολιν-9-όνης. Ο δακτύλιος της σινολίνης **244**, που αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Hamer και τους συνεργάτες του<sup>161</sup>, έχει συντεθεί με την ενδομοριακή αρωματική υποκατάσταση του φθορίου στον 2-(2-φθοροβενζουλο)-1*H*-πυρρολ-1-υλοκαρβαμικό αιθυλεστέρα.

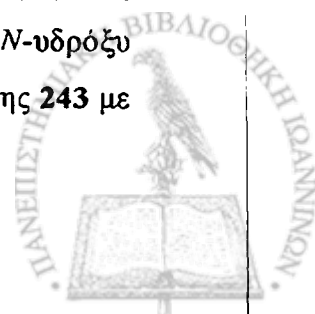


#### Αντιδραστήρια

- $\alpha$ ) MeOH / 2N NaOH / βράσιμο  
 $\beta$ ) Zn / NH<sub>4</sub>Cl / H<sub>2</sub>O / EtOH / 0 °C - 22 °C  
 $\gamma$ ) Zn / NaOH / H<sub>2</sub>O / EtOH / βράσιμο

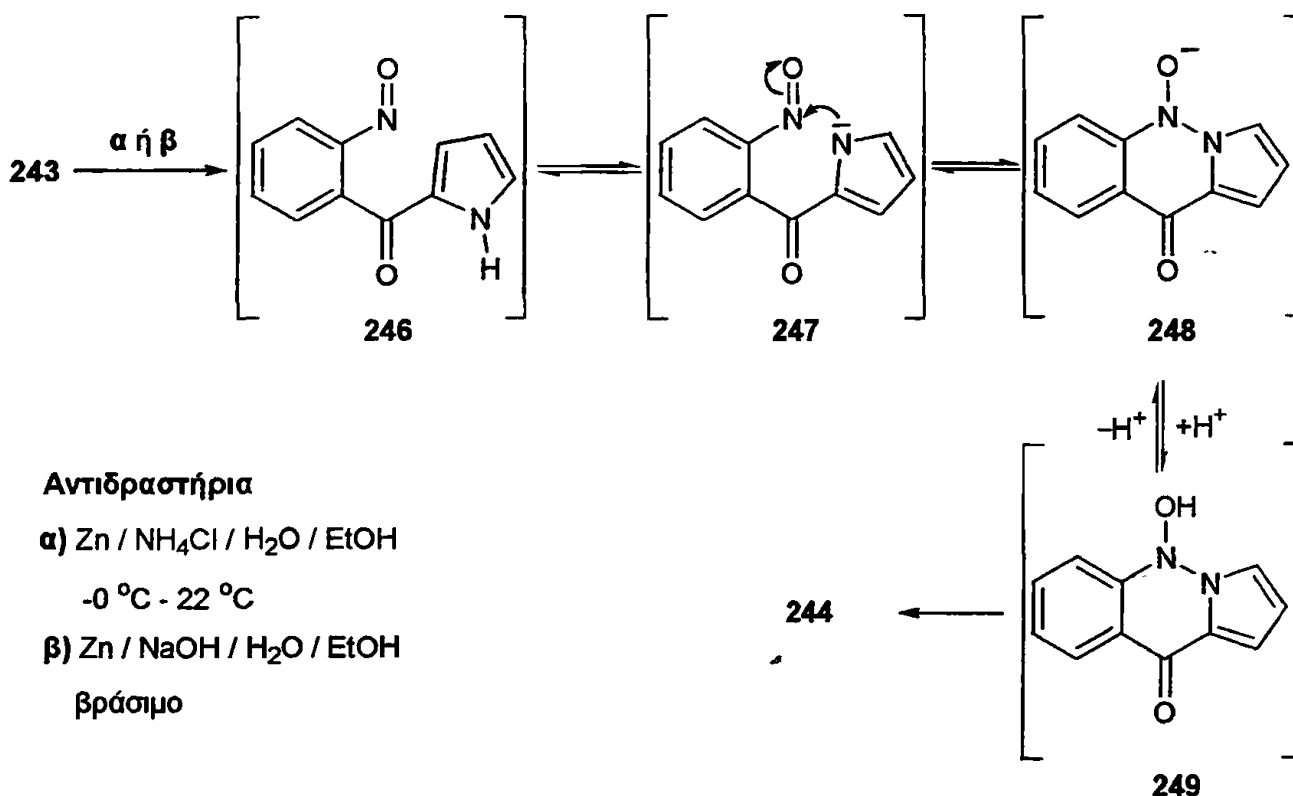
Σχήμα 86

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός για τα παραπάνω πειραματικά αποτελέσματα (Σχήμα 87), περιλαμβάνει αρχικά την αποξυγόνωση της **243** προς το νιτρώδο ενδιάμεσο **246** ακολουθούμενη από τρία αντιστρεπτά στάδια. Την αποπρωτονίωση προς το **247**, την ενδομοριακή κυκλοποίηση προς το *N*-οξείδιο **248** και την εν συνεχεία πρωτονίωση του προς το *N*-υδρόξυ ενδιάμεσο **249**. Το τελευταίο τελικά ανάγεται προς το προϊόν **244**. Στην αντίδραση της **243** με





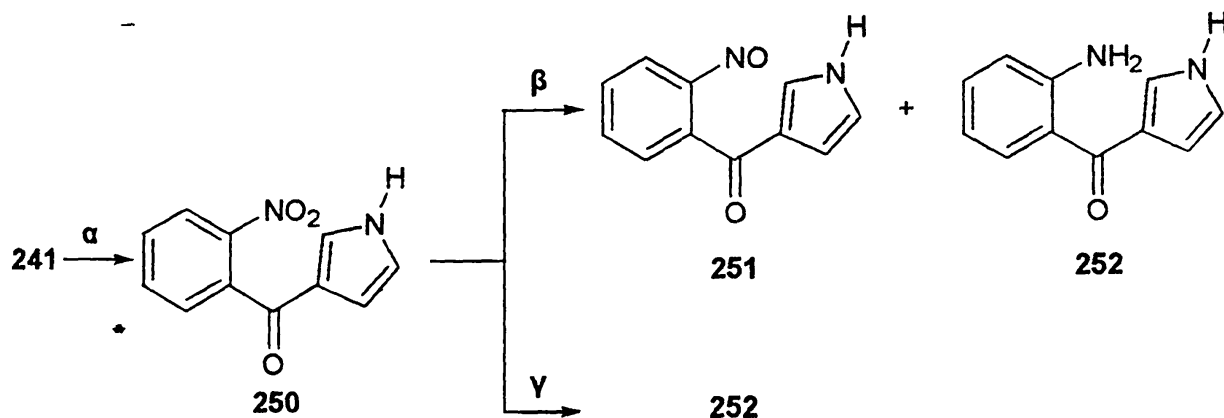
ψευδάργυρο και χλωριούχο αμμώνιο (Σχήμα 86) ο σχηματισμός της υδροξυλαμίνης **245** μπορεί να οφείλεται στις ασθενείς βασικές συνθήκες της οξειδοαναγωγικής αντίδρασης. Η συγκέντρωση της αμμωνίας που απελευθερώνεται κατά την αντίδραση πιθανό να είναι ανεπαρκής ώστε να μην αποπρωτονιώνει στοιχειομετρικά το ενδιάμεσο **246**, το οποίο στη συνέχεια ανάγεται προς το **245**.



Σχήμα 87

Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, η κατεργασία της **250** με ψευδάργυρο και χλωριούχο αμμώνιο έδωσε μίγμα της νιτρωδοένωσης **251** (43%) και της αμίνης **252** (35%) (Σχήμα 88). Δεδομένου ότι οι νιτρωδοενώσεις είναι ασταθείς σε αυτές τις συνθήκες μία πιθανή εξήγηση για την απομόνωση της **251**, είναι η ανεπάρκεια του αναγωγικού μέσου ως επακόλουθο της περαιτέρω αναγωγής της **251** προς την **252**. Κατεργασία της **250** με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου έδωσε ως μόνο προϊόν την αμίνη **252** με απόδοση 71%. Οι αναμενόμενες ισομερείς ενώσεις πυρρολο[2,3-*h*]κινολιν-4-όνη και πυρρολο[2,3-*h*]κινολιν-9-όνη δεν ανιχνεύτηκαν και πάλι στα προϊόντα των δύο παραπάνω αντιδράσεων.





### Αντιδραστήρια

α) MeOH / 2N NaOH / βράσιμο

β) Zn / NH<sub>4</sub>Cl / H<sub>2</sub>O / EtOH

-0 °C - 22 °C

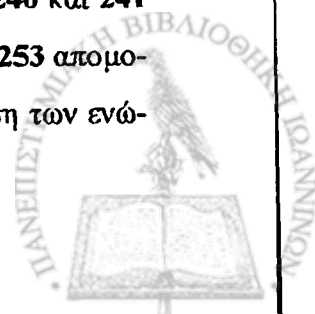
γ) Zn / NaOH / H<sub>2</sub>O / EtOH

βράσιμο

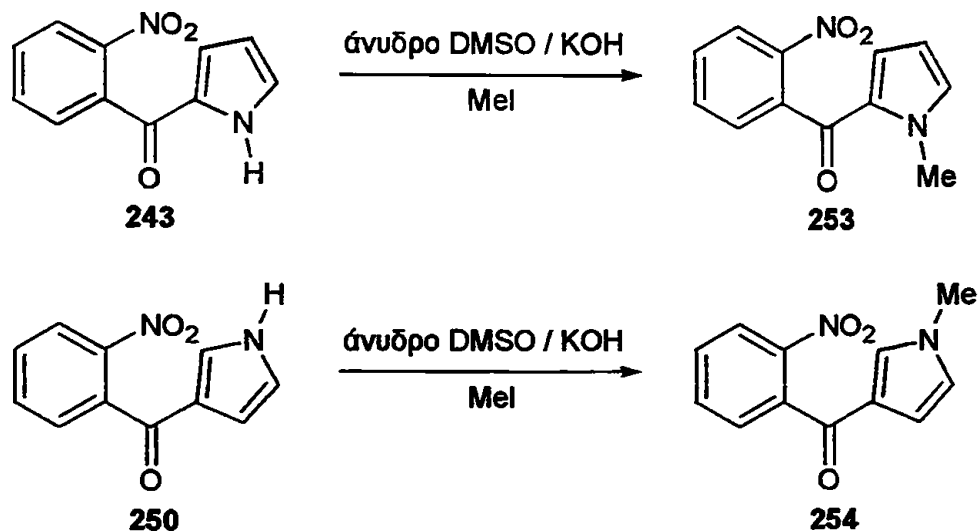
Σχήμα 88

Η προσπάθεια να κυκλοποιηθεί η 251, με θέρμανση σε *p*-ξυλόλιο για 6 ώρες είχε ως αποτέλεσμα να απομονωθεί ξανά η αρχική ένωση. Οι Bates και Tafel<sup>159</sup> χρησιμοποίησαν παρόμοιες συνθήκες αντίδρασης προκειμένου να κυκλοποιήσουν το 3-[2-(αιθυλοσουλφινυλο)βενζοϊλο]πυρρόλιο προς την 1,2-διυδροθειοχρωμενο[2,3-*h*]πυρρολ-4-όνη. Συμπερασματικά φαίνεται απίθανο ότι το φράγμα περιστροφής γύρω από τους δεσμούς φαίνυλο-άκυλο και πυρρόλο-άκυλο είναι αυτό που ευθύνεται για το “κλείδωμα” του μορίου σε τέτοια διαμόρφωση ώστε ο πυρρολικός δακτύλιος και η νιτρώδο ομάδα να είναι τόσο μακριά για να αντιδράσουν. Ως πιθανότερη εξήγηση προτείνεται, από τη μία ότι οι C-2 και C-4 είναι σαφώς λιγότερο πυρηνόφιλοι από το N-1, και από την άλλη ότι η νιτρώδο ομάδα της 251 είναι λιγότερο ηλεκτρονιόφιλη από την σουλφοξύ ομάδα του 3-[2-(αιθυλοσουλφινυλο)βενζοϊλο]πυρρολίου.

Στην προσπάθεια να συντεθούν τα *N*-μεθυλωμένα προϊόντα 253 και 254, διερευνήθηκε μία διαφορετική πορεία εκτός της προφανούς απευθείας μεθυλίωσης των ενώσεων 243 και 250. Η Friedel-Crafts ακυλίωση του 1-μεθυλοπυρρολίου με 2-νιτροβενζοϊλο χλωρίδιο παρουσία τετραχλωριούχου κασσιτέρου, επιτεύχθηκε με τρόπο ανάλογο της σύνθεσης των ενώσεων 240 και 241 (βλέπε Σχήμα 84). Η πορεία αυτή τελικά εγκαταλείφθηκε γιατί μόνο 10% της ένωσης 253 απομονώθηκε και μόνο ίχνη της ισομερούς της 254, ανιχνεύτηκαν. Σε αντίθεση, η μεθυλίωση των ενώ-

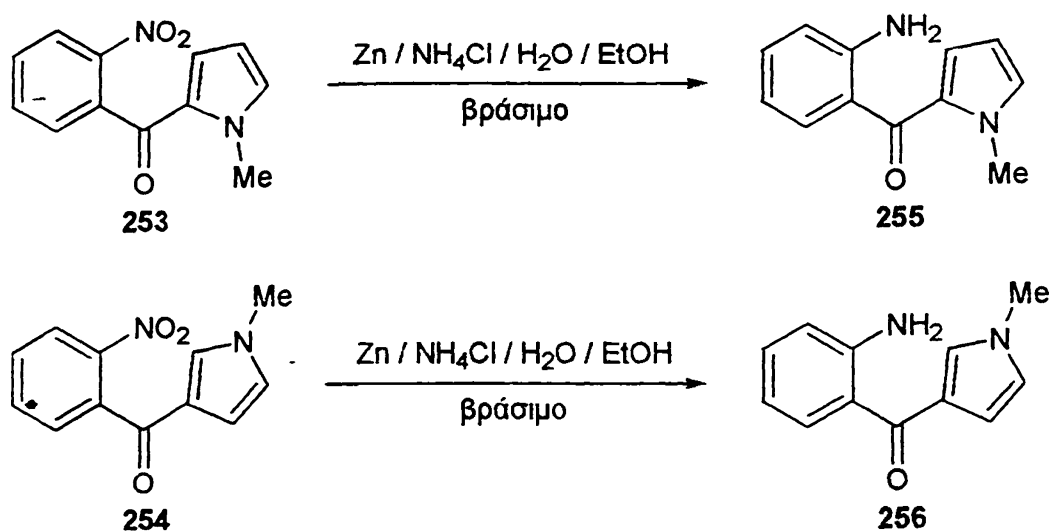


σεων **243** και **250** με διάλυση σε διμέθυλο σουλφοξείδιο παρουσία υδροξειδίου του καλίου και στη συνέχεια κατεργασία με μέθυλο ιωδίδιο <sup>162</sup> έδωσε τις **253** και **254** (Σχήμα 89) σε αποδόσεις 76 και 80%, αντίστοιχα. Δεν ανιχνεύτηκαν C-αλκυλιωμένα προϊόντα.



Σχήμα 89

Αρχική σκέψη ήταν ότι το σταθεροποιητικό θετικό επαγωγικό φαινόμενο (+I) της μέθυλο ομάδας στις ενώσεις **253** και **254** θα αύξανε τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα των σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο έδωσε τις αμίνες **255** και **256** αντίστοιχα (Σχήμα 88). Και πάλι δεν σχηματίστηκαν η αναμενόμενη 4,9-διυδρο-1*H*-1-μεθυλοπυρρολο[3,2-*b*]κινολιν-9-όνη και 4,9-διυδρο-1*H*-1-μεθυλοπυρρολο-[2,3-*b*]κινολιν-4-όνη.

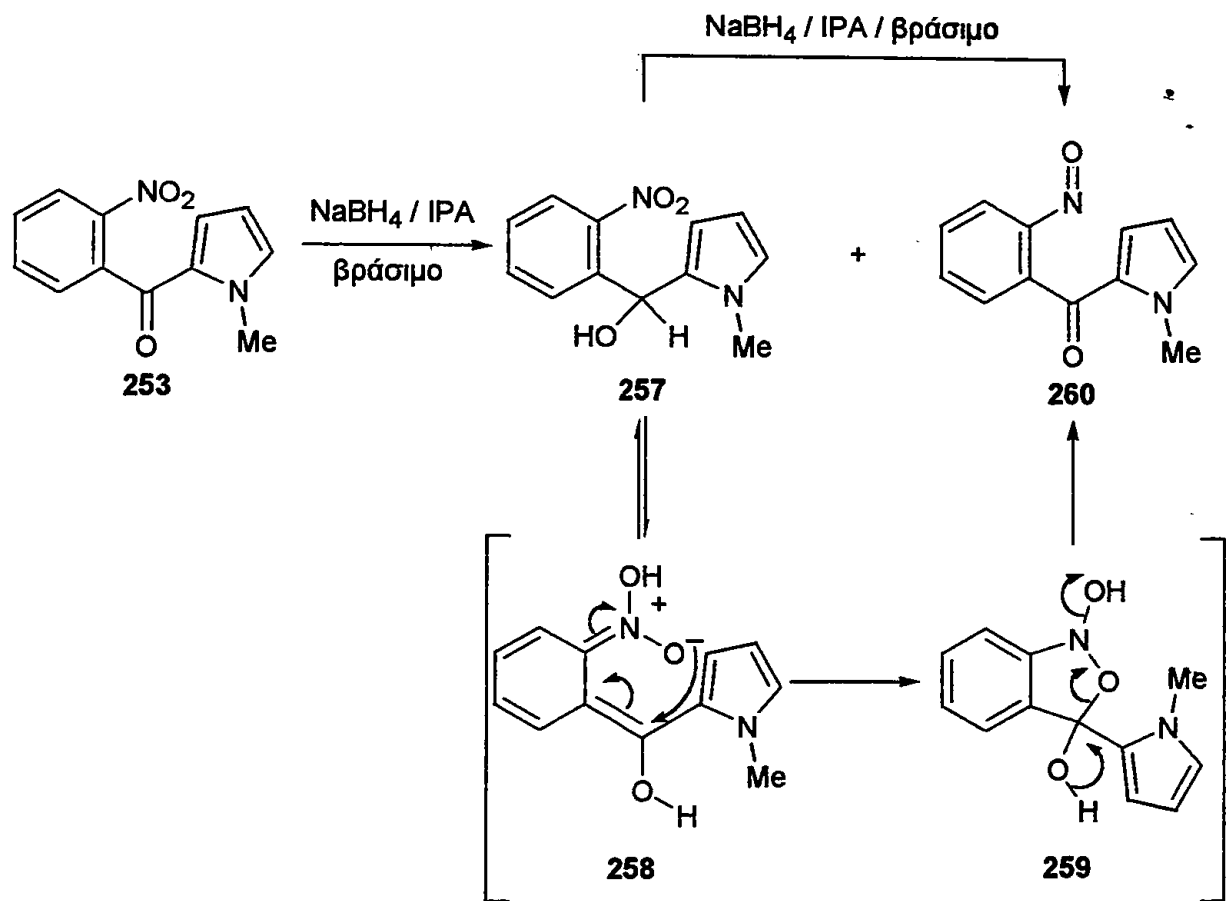


Σχήμα 90

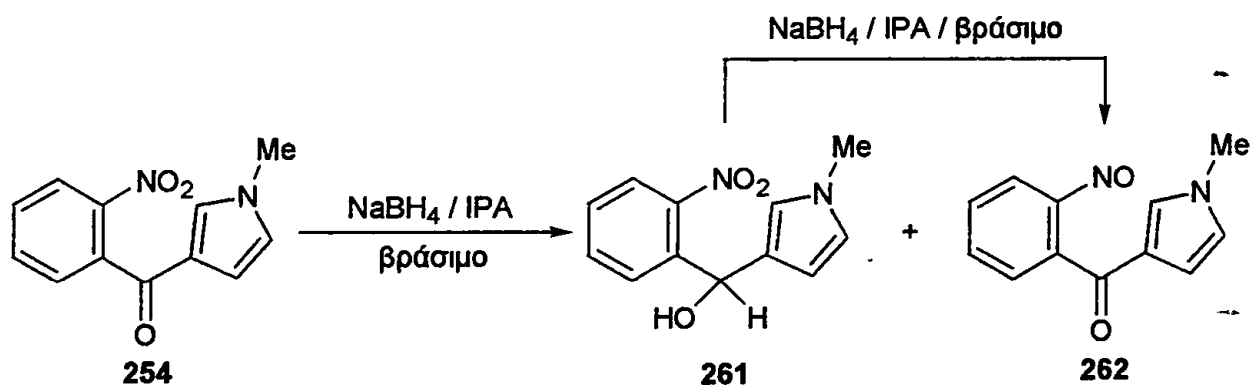
Στη συνέχεια οι αλκοόλες **257** και **261** θεωρήθηκαν κατάλληλες για την αναγωγική κυκλοποίηση αφού το αρνητικό επαγωγικό και θετικό συζυγιακό φαινόμενο (-I / -M) που ασκείται από την καρβόνυλο ομάδα στις κετόνες **253** και **254** απουσιάζει σε αυτές. Έτσι ο πυρρολικός δακτύλιος των ενώσεων **257** και **261** αναμενόταν να είναι περισσότερο πυρηνόφιλος από τον αντίστοιχο πυρρολικό δακτύλιο στις ενώσεις **253** και **254** (Σχήματα 91 και 92). Η βιβλιογραφική έρευνα απέδειξε τον ελάχιστο αριθμό των αναφορών για την αναγωγή των άκυλο πυρρολίων. Η αναγωγή των μέθυλο κετονών **253** και **254** με βράσιμο σε προπανόλη-2 με νάτριο βόριο υδρίδιο έδωσε μίγμα που περιείχε τη νιτροαλκοόλη και νιτρωδοκετόνη, **257** (42%) και **260** (48%) (Σχήμα 91), και **261** (47%) και **262** (25%) (Σχήμα 92) αντίστοιχα. Οι ενώσεις σε αυτά τα μίγματα διαχωρίστηκαν εύκολα με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα αυτού του είδους η μετατροπή είναι πρωτότυπη. Η πλησιέστερη αναλογικά είναι η μετατροπή της 2-νιτροβενζοϋδρό στην 2-νιτρωδοβενζοφαινόνη παρουσία *p*-τολουολοσουλφονυλοχλωριδίου<sup>163</sup>.

Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 91) το αρχικό στάδιο, σε αυτές τις αντιδράσεις, περιλαμβάνει την απευθείας αναγωγή της κετόνης προς την αλκοόλη. Παρουσία περίσσειας βάσης η αλκοόλη, για παράδειγμα η **257**, ταυτομερίζεται στο άκυ-νίτρο ενδιάμεσο **258**. Το τελευταίο μετατρέπεται στο ενδιάμεσο πυρρολυλοβενζισοξαζόλιο **259** το οποίο με απώλεια ενός μορίου νερού δίνει την νιτρώδο κετόνη **260**. Και οι δύο νίτρο αλκοόλες **257** και **261** μετατρέπονται ποσοτικά στις αντίστοιχες νιτρώδο κετόνες **260** και **262** με βράσιμο σε διαλύτη 2-προπανόλη και περίσσεια νάτριο βόριο υδρίδιο.





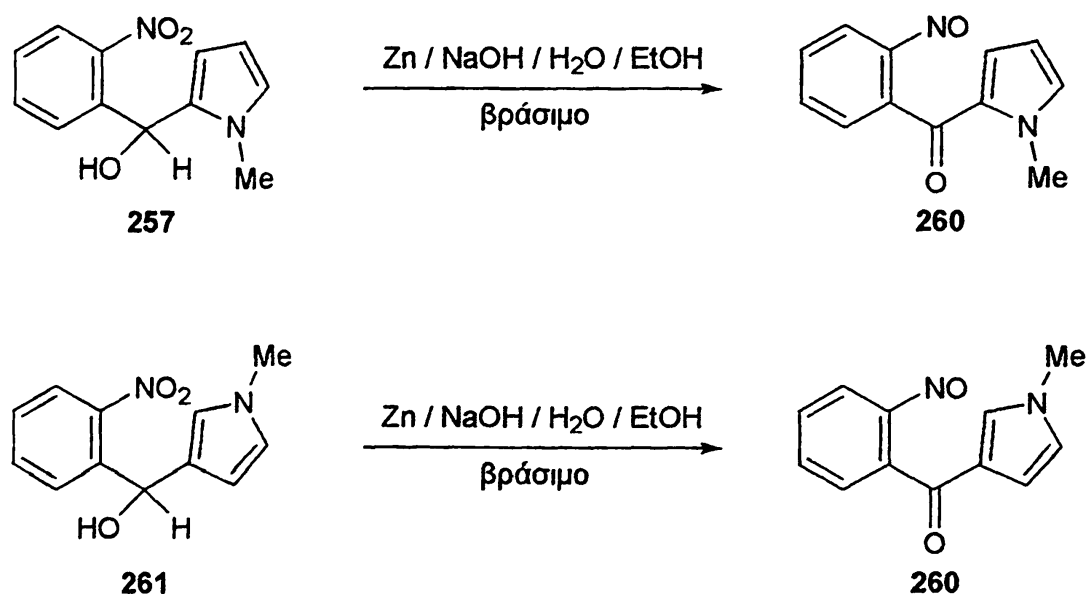
Σχήμα 91



Σχήμα 92



Όταν τελικά οι νίτρο-αλκοόλες **257** και **261** υποβλήθηκαν σε βράσιμο σε αιθανόλη παρουσία υδροξειδίου του νατρίου και σκόνη ψευδαργύρου, έδωσαν και πάλι τις νιτρώδο κετόνες **260** (72%) και **262** (52%) αντίστοιχα (Σχήμα 93). Προτείνεται ότι στην πορεία και των δύο αντιδράσεων παίρνει μέρος, όπως και παραπάνω ένα άκυ-νίτρο ενδιάμεσο (Σχήμα 91). Προτείνεται επίσης ότι το αναγωγικό μέσο δεν ανάγει τη νίτρο ομάδα των αρχικών **257** και **261** και των προϊόντων **260** και **262** επειδή, τα ενδιάμεσα αυτής της μετατροπής π.χ τα ενδιάμεσα **258** και **259** της ένωσης **257**, δεν ανάγονται από τον ψευδάργυρο ο οποίος κατά την οξειδοαναγωγή σχηματίζει με δύο (2) γραμμοισοδύναμα αιθανόλης διαιθοξείδιο του ψευδαργύρου και αέριο υδρογόνο. Παραδόξως, η αντίδραση των ενώσεων **257** και **261** με τις ηπιότερες οξειδοαναγωγικές συνθήκες (Zn/NH<sub>4</sub>Cl) έδωσε πολικό ελαιώδες μίγμα προϊόντων τα οποία δεν απομονώθηκαν και ως εκ τούτου δεν ταυτοποιήθηκαν.



Σχήμα 91

Οι νιτρώδο κετόνες **260** και **262** υποβλήθηκαν στις παρακάτω συνθήκες προσπάθειας κυκλοποίησης (Σχήμα 94):

α) Θερμικά, με βρασμό σε διάφορους διαλύτες όπως τολουόλιο (σ.ζ. 110 °C), ξυλόλιο (σ.ζ. 140 °C), διμεθυλοφορμαμίδιο (σ.ζ. 153 °C) και διγλύμη (σ.ζ. 162 °C).

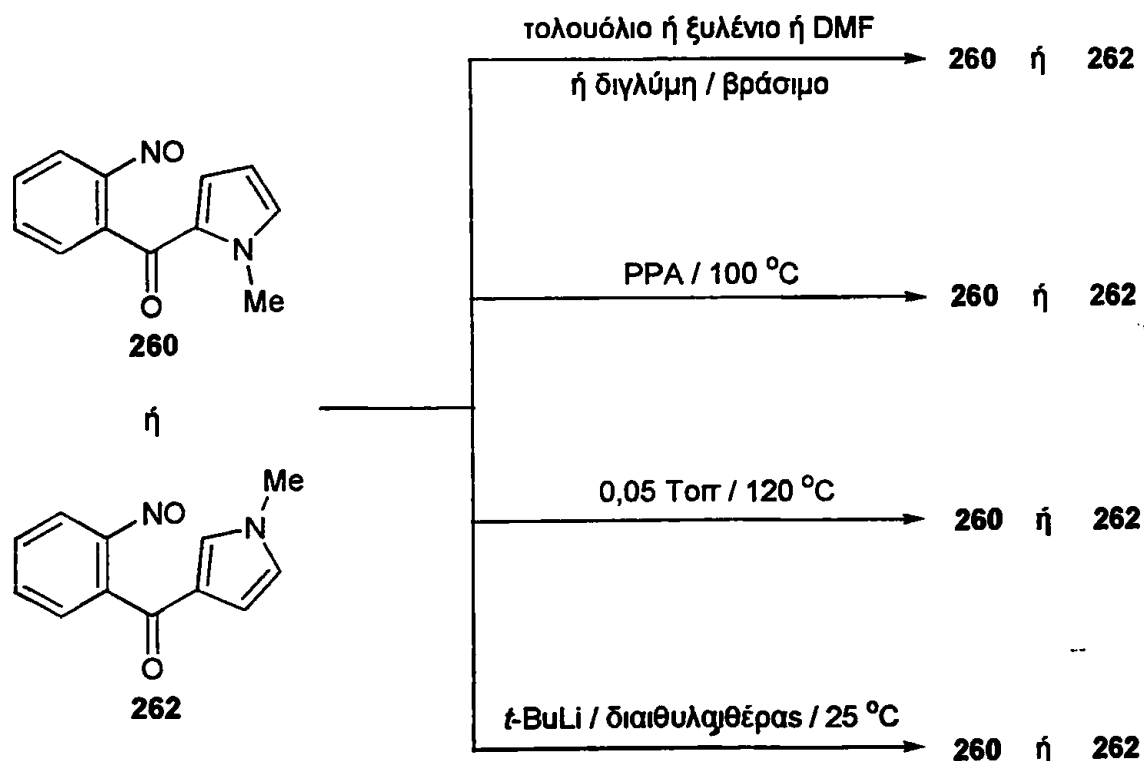
β) Ενεργοποιώντας την νιτρώδο ομάδα και θέρμανση στους 100 °C με πολυφωσφορικό οξύ (PPA).



γ) Δημιουργώντας 2-λιθιοπυρρόλιο, με *t*-βοιτυλολίθιο σε διαλύτη διαιθυλαιθέρα.

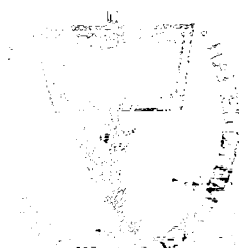
δ) Με εξάχνωση, σε κενό 0,05 Τοππ και θέρμανση στους 65 °C.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις οι αρχικές ενώσεις 260 και 262 παρέμειναν όπως είχαν, χωρίς να κυκλοποιηθούν προς τις αναμενόμενες κινολίνες.



Σχήμα 94





[Illegible text block consisting of approximately 15 lines of mirrored, high-contrast characters, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

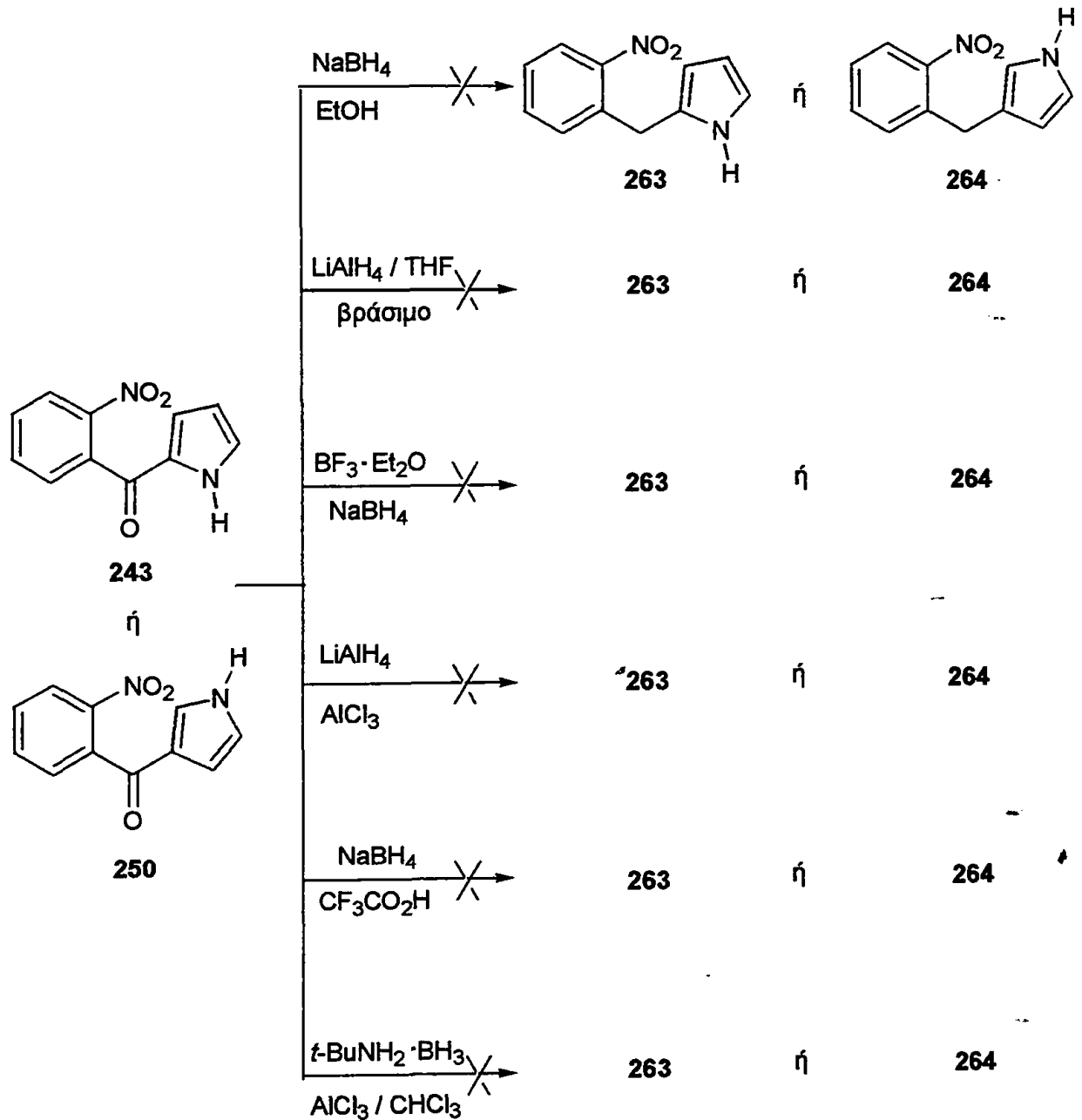
[A single line of mirrored, high-contrast text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]

[A line of mirrored, high-contrast text, likely bleed-through from the reverse side of the page.]



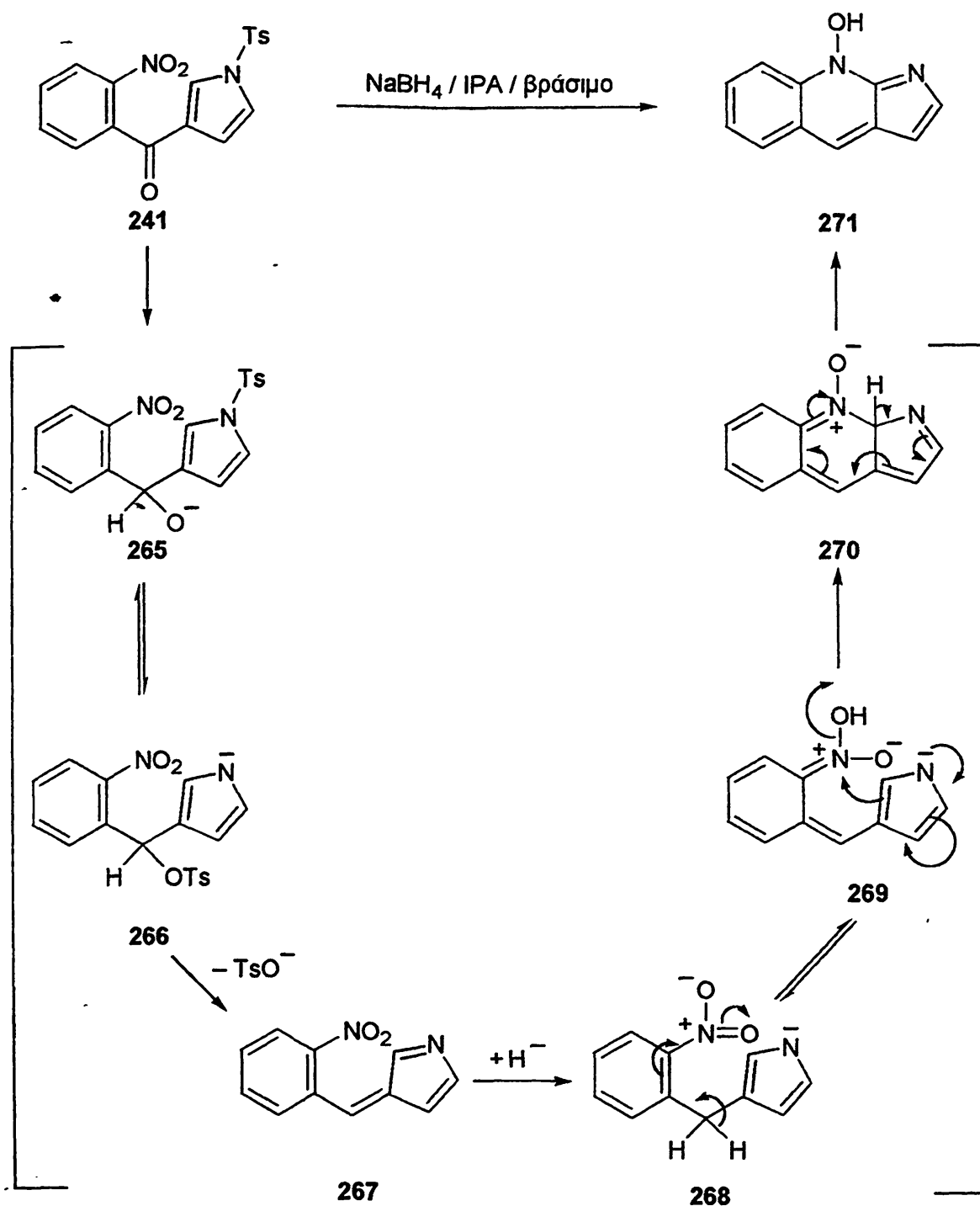


Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, δεν επιτεύχθηκε η αναγωγή της καρβόνυλο ομάδας προς τα βενζυλοπυρρόλια 263 ή 264. Αντίθετα, απομονώθηκαν και πάλι οι αρχικές ενώσεις.



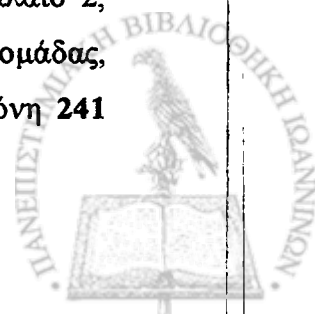
Σχήμα 95





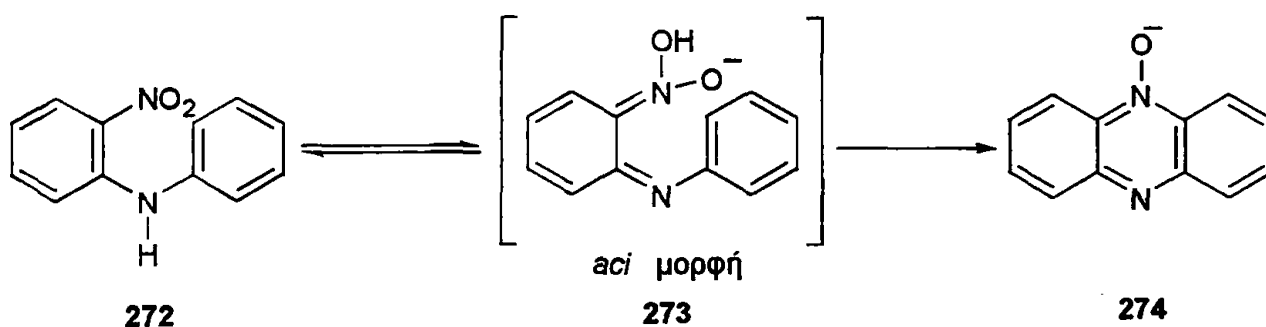
Σχήμα 96

Τέλος χρησιμοποιήθηκαν οι συνθήκες αναγωγής του Muchowski<sup>35</sup> (Κεφάλαιο 2, Σχήμα 21). Σύμφωνα μ' αυτές ο ρόλος της προστατευτικής φαινυλοσουλφόνυλο ομάδας, θεωρείται καθοριστικός στην αποξυγόνωση των ακυλοπιρρολίων. Όταν η κετόνη 241



αντέδρασε με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε διαλύτη 2-προπανόλη που έβραζε, απομονώθηκε αντί του αναμενόμενου 3-βενζυλοπυρρολίου **264**, η πυρρολο[2,3-*b*]κινολίνη **271**. \*

Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 96), η προσβολή του υδριδίου οδήγησε στο ενδιάμεσο αλκοξειδίο **265** το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με το σουλφονικό ενδιάμεσο **266**. Με απομάκρυνση του τοξολογικού σουλφονικού οξέος προκύπτει το αζαφουλβενικό ενδιάμεσο **267**. Προσθήκη ενός ακόμη υδριδίου στο διπλό δεσμό οδηγεί στο βενζυλοπυρρολυλοανιόν **268** το οποίο βρίσκεται σε ισορροπία με την ενδιάμεση ταυτομερή ένωση **269**. Στη συνέχεια η πυρηνόφιλη προσβολή του πυρρολικού C-2 στο άζωτο της νίτρο ομάδας με ταυτόχρονη απώλεια νερού, οδηγεί μέσω της **270** στο τελικό προϊόν της πυρρολοκινολίνης **271**.

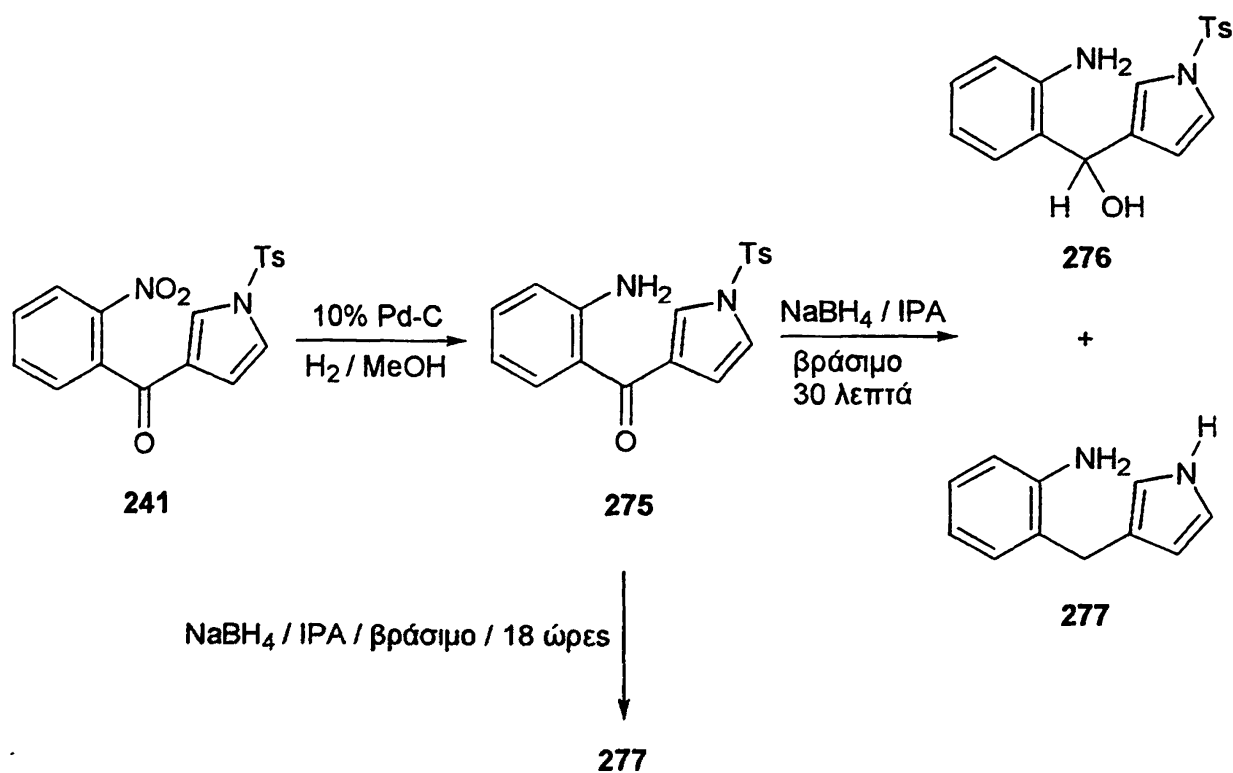


Σχήμα 95

Ο σχηματισμός του ενδιαμέσου **269** που είναι η ταυτομερής μορφή του **268** εξηγείται σύμφωνα με τον άκυ-νίτρο μηχανισμό. Ο μηχανισμός αυτός έχει προταθεί από τον Abramovitch<sup>165</sup> με αφορμή την κυκλοποίηση των 2-νιτροαμινών. Αυτού του είδους η ταυτομερείωση παρατηρείται όταν ο όρθο υποκαταστάτης του νιτροβενζολίου φέρει τουλάχιστον ένα υδρογόνο. Οι Suschitzky και Smith<sup>166</sup> υποστήριξαν ότι η κυκλοποίηση της 2-νιτροφαινανιλίνης **272** (Σχήμα 97) γίνεται μέσω του άκυ-νίτρο ενδιαμέσου **273**. Η ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή του γειτονικού βενζολίου στη νίτρο ομάδα οδηγεί στο σχηματισμό του *N*-οξειδίου της φαιναζίνης **274**. Όπως φαίνεται στον παραπάνω προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 96), ο σχηματισμός του άκυ-νίτρο ενδιαμέσου **269**, είναι καθοριστικός για την κυκλοποίηση.

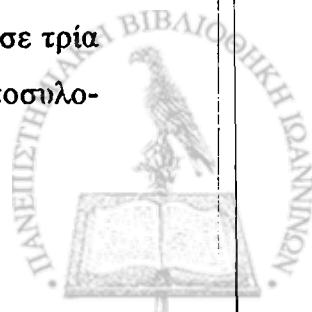


Ήταν λογικό να υποστηριχτεί ότι με αντικατάσταση της νίτρο ομάδας, για παράδειγμα από την άμινο, η αντίδραση θα τερματιζόταν στο αντίστοιχο στάδιο του βένζυλο ενδιαμέσου **268**. Έτσι χρησιμοποιήθηκε η αμινοκετόνη **275**, η οποία παράχθηκε εύκολα με καταλυτική υδρογόνωση (σκόνη παλλαδίου σε ενεργοποιημένο άνθρακα περιεκτικότητας 10%) της αντίστοιχης νίτρο-κετόνης **241**. Η αντίδραση της αμίνης **275** με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε προπανόλη-2 που έβραζε έπειτα από χρόνο 30 λεπτών έδωσε ένα κυρίως προϊόν το οποίο απομονώθηκε και ταυτοποιήθηκε ως η αλκοόλη **276** και ίχνη δευτέρου προϊόντος. Σε αυτό το δεύτερο προϊόν οδηγήθηκε αποκλειστικά η αντίδραση έπειτα από 18 ώρες βράσιμο (Σχήμα 98). Η δεύτερη ένωση που απομονώθηκε, ταυτοποιήθηκε ως το 3-(2-αμινοβενζυλο)πυρρόλιο **277**.

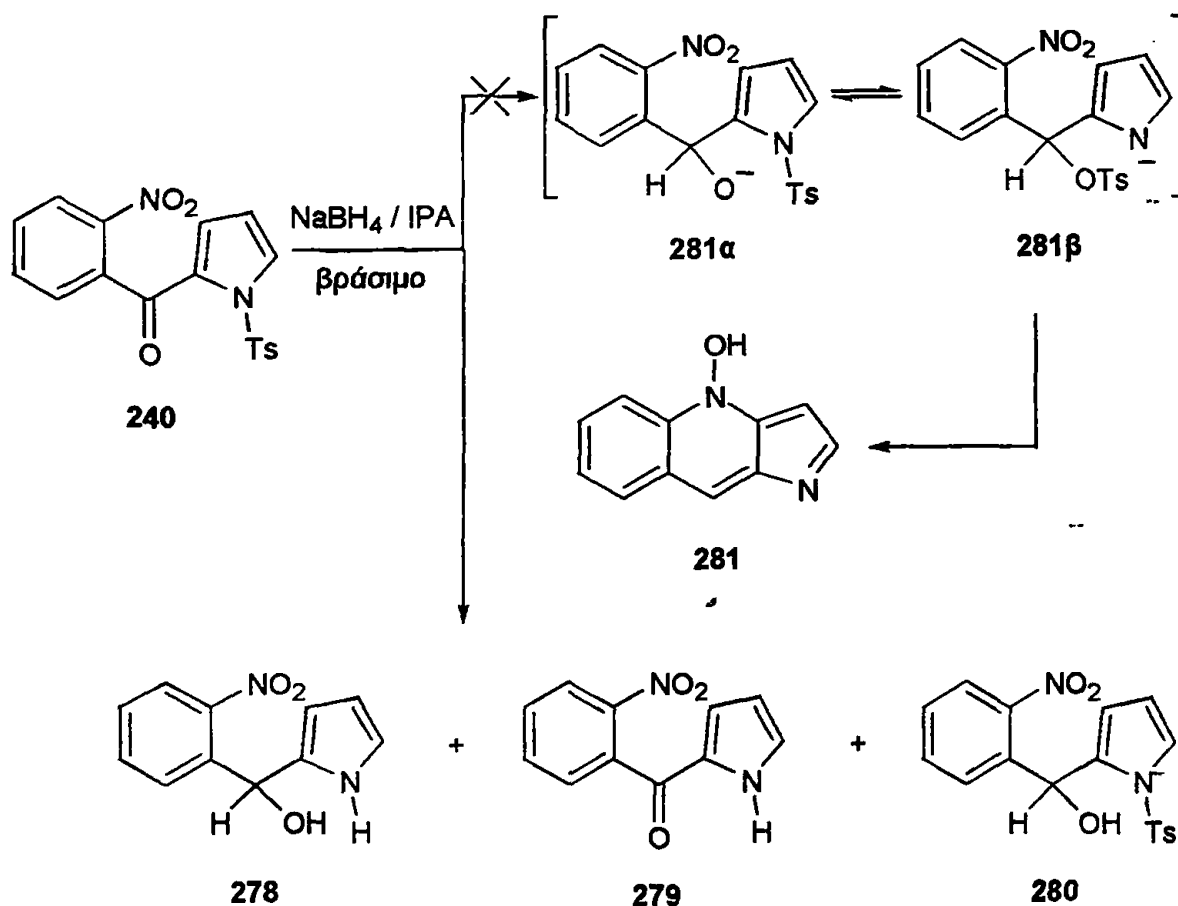


Σχήμα 98

Όμοια, με εφαρμογή των παραπάνω συνθηκών αντίδρασης στην κετόνη **240** αναμενόταν η απομόνωση της ισομερούς κινολίνης **281**. Η αντίδραση όμως της νίτρο ένωσης **240** με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε προπανόλη-2 στο σημείο βρασμού, οδήγησε σε τρία διαφορετικά προϊόντα. Την νίτρο-αλκοόλη **278**, την κετόνη **279** και την *N*-τοσυλο-

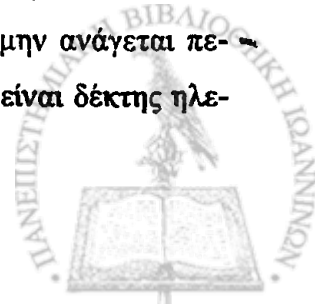


αλκοόλη **280** (Σχήμα 99). Ως συμπέρασμα εξάγεται ότι η πορεία της αντίδρασης τερματίστηκε με τη δημιουργία του αντίστοιχου του αλκοξειδίου ενδιάμεσου **265** (Σχήμα 96). Η αλκοόλη **278** προέρχεται είτε από την αποτοσυλίωση της **280** είτε από την αποτοσυλίωση και στη συνέχεια αναγωγή της αρχικής κετόνης **240**. Η παρουσία του αποτοσυλιωμένου αρχικού στα προϊόντα της αντίδρασης, κετόνης **279**, υποστηρίζει την παραπάνω υπόθεση.

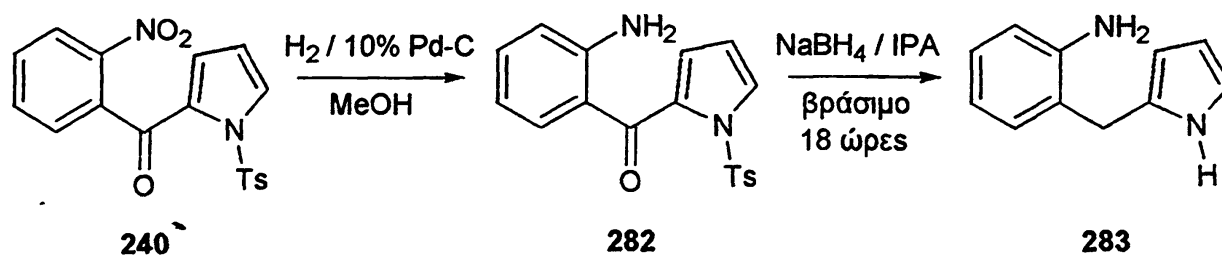


Σχήμα 99

Είναι φανερή η αντίφαση ανάμεσα στο παραπάνω αποτέλεσμα (Σχήμα 99) και αυτό του Muchowski (Σχήμα 21). Μοναδικός παράγοντας διαφοροποίησης των αρχικών μορίων **240** και **31**, αντίστοιχα, είναι η νίτρο ομάδα, η παρουσία της οποίας μπορεί να αναστέλει την ισορροπία ανάμεσα στο **281α** και **281β** με αποτέλεσμα να μην ανάγεται περαιτέρω η αλκοόλη. Έτσι η αντικατάσταση της νίτρο ομάδας, η οποία είναι δέκτης ηλεκ-

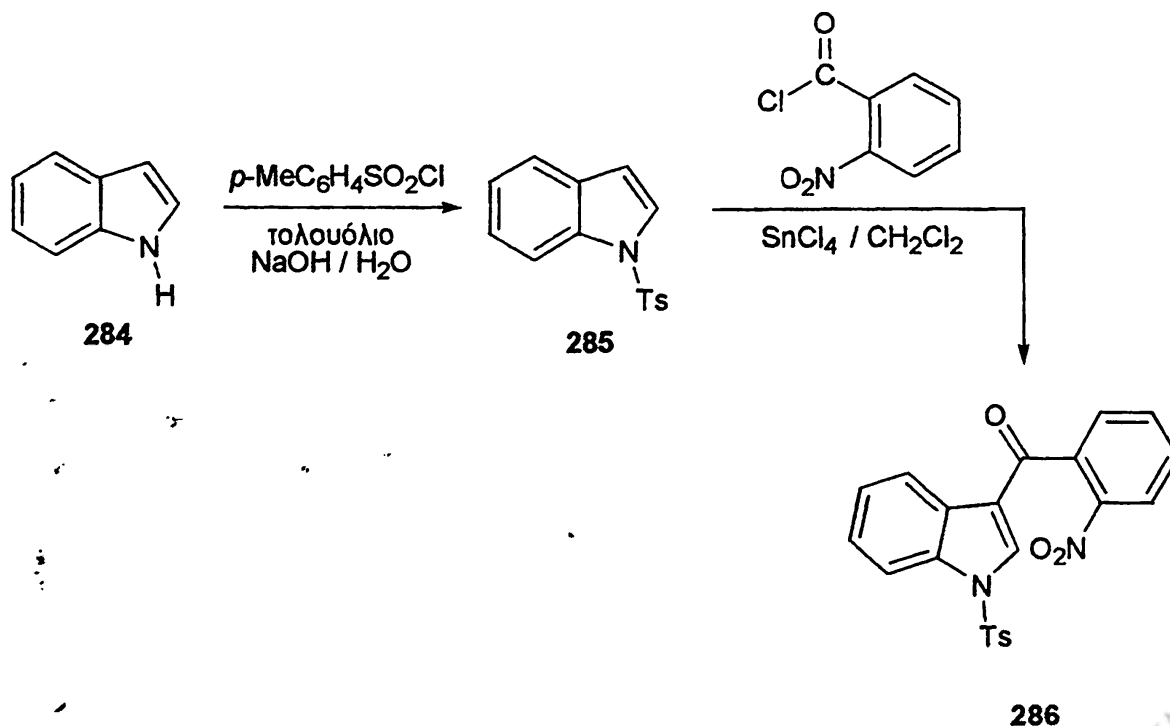


κτονίων, από μια ομάδα δότη ηλεκτρονίων, ήταν πολύ πιθανό να οδηγούσε σε ολοκλήρωση την αντίδραση αναγωγής. Πράγματι, όταν η αμινο-κετόνη **282** αντιέδρασε με νάτριο βοριοϊδρίδιο σε 2-προπανόλη στο σημείο βρασμού, ως μοναδικό προϊόν απομονώθηκε το αμινο-βένζυλο παράγωγο **283** (Σχήμα 100). Η αμίνη **282** είναι αποτέλεσμα καταλυτικής υδρογόνωσης (10% Pd-C) της αντίστοιχης νίτρο ένωσης **240**.



Σχήμα 100

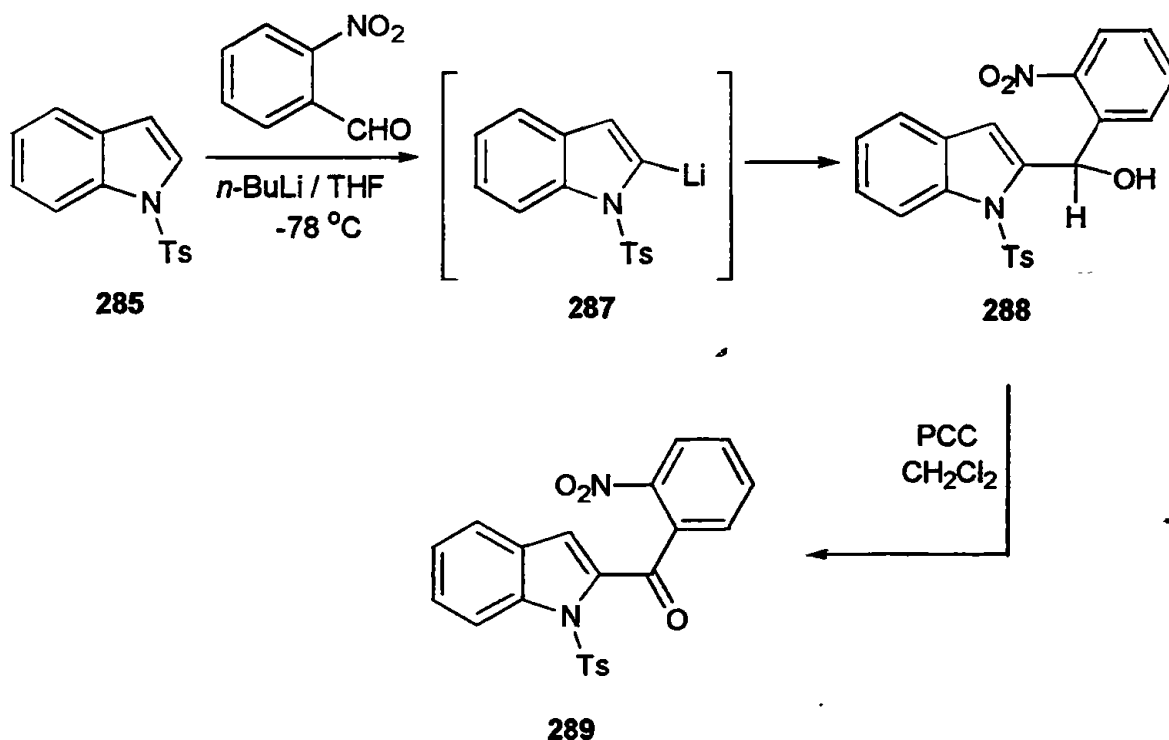
Οι παραπάνω συνθήκες αντίδρασης εφαρμόστηκαν και στα *N*-τοσυλο-2-νιτροβενζοϋλοϊνδόλια **286** (Σχήμα 101) και **289** (Σχήμα 102), με σκοπό την κυκλοποίηση τους προς τις αντίστοιχες ινδολοκινολίνες **293** (Σχήμα 103) και **295** (Σχήμα 104).



Σχήμα 101

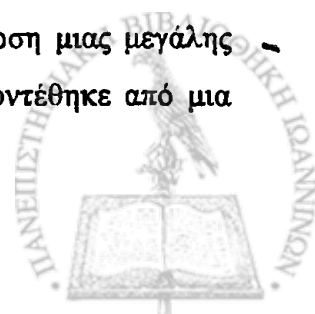


Η Friedel-Crafts ακυλίωση στο δακτύλιο του *N*-τολουολοσουλφονυλοϊνδολίου **285** λαμβάνει χώρα εκλεκτικά στη θέση 3<sup>167</sup>. Έτσι, η αντίδραση ακυλοϋποκατάστασης του **285** με το 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιο σε διχλωρομεθάνιο παρουσία οξέος κατά Lewis<sup>168</sup> (τετραχλωριούχου κασσιτέρου) οδήγησε στην απομόνωση του **286** (Σχήμα 101). Η μέθοδος εισαγωγής της προστατευτικής ομάδας στη θέση 1 του ινδολικού δακτυλίου, είναι γνωστή, και πραγματοποιείται με αντίδραση μεταφοράς φάσης<sup>169</sup>. Συγκεκριμένα όταν το ινδόλιο **284** αντέδρασε με *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ σε διάλυμα τολουολίου που περιείχε *t*-δισουλφίδιο του βουτυλοαμμωνίου και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου, απομονώθηκε το *N*-τοσουλιοϊνδόλιο **285**.

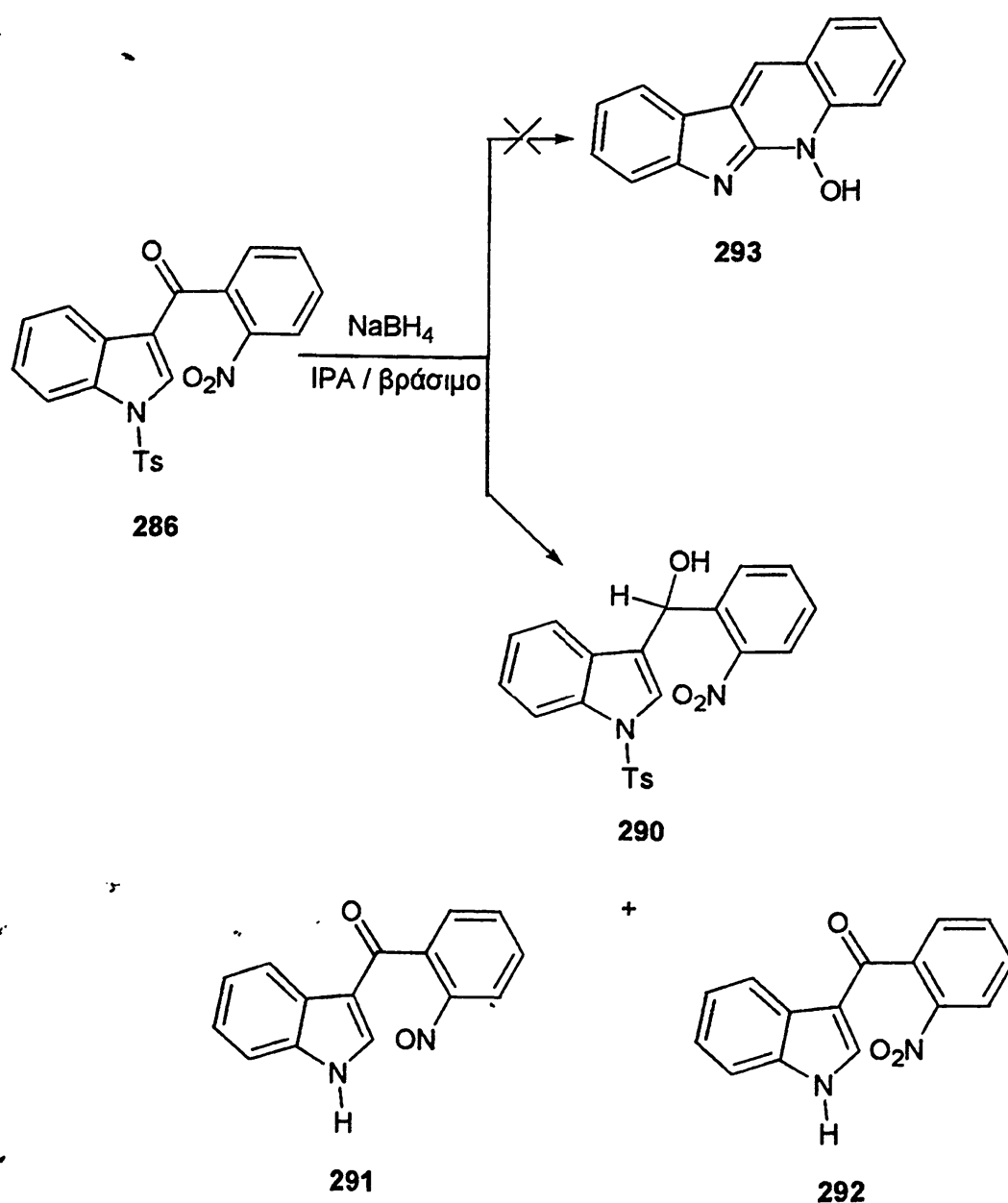


Σχήμα 102

Η κετόνη **289** προέκυψε κατά την οξείδωση της αντίστοιχης αλκοόλης **288**, με χρήση του αντιδραστήριου πυριδινοχλωροχρωμικού οξέος (PCC)<sup>170</sup> σε διχλωρομεθάνιο (Σχήμα 102). Το τελευταίο παρουσιάζει ευρεία εφαρμογή στην οξείδωση μιας μεγάλης ποικιλίας αλκοολών προς τις αντίστοιχες κετόνες. Η αλκοόλη **288** συντέθηκε από μια



αντίδραση δύο σταδίων<sup>171</sup>. Στο πρώτο, σε ελεγχόμενες συνθήκες (-78 °C) επιτελείται εκλεκτική λιθίωση, με *n*-βουτυλολίθιο, στη θέση 2 του *N*-τοσυλοϊνδολίου. Στο δεύτερο στάδιο, λαμβάνει χώρα η αλδολική αντίδραση μεταξύ της 2-νιτροβενζαλδεΐδης και του λίθιο ενδιάμεσου **287** δίνοντας την εν λόγω αλκοόλη **288**. Η τολουολοσουλφονύλο ομάδα ανήκει σε μια κατηγορία ενώσεων που είναι γνωστές ως *N*-μέταλλο κατευθυντήριες ομάδες<sup>172</sup>. Πλεονεκτεί έναντι των υπολοίπων όχι μόνο εξαιτίας της ευκολίας με την οποία μπορεί να εισαχθεί όπως και στη συνέχεια να αποκοπεί, αλλά και γιατί δεν επεμβαίνει είτε ανταγωνιστικά στη διαδικασία της λιθίωσης, είτε σε διαδοχικές αντιδράσεις με τα ενδιάμεσα.



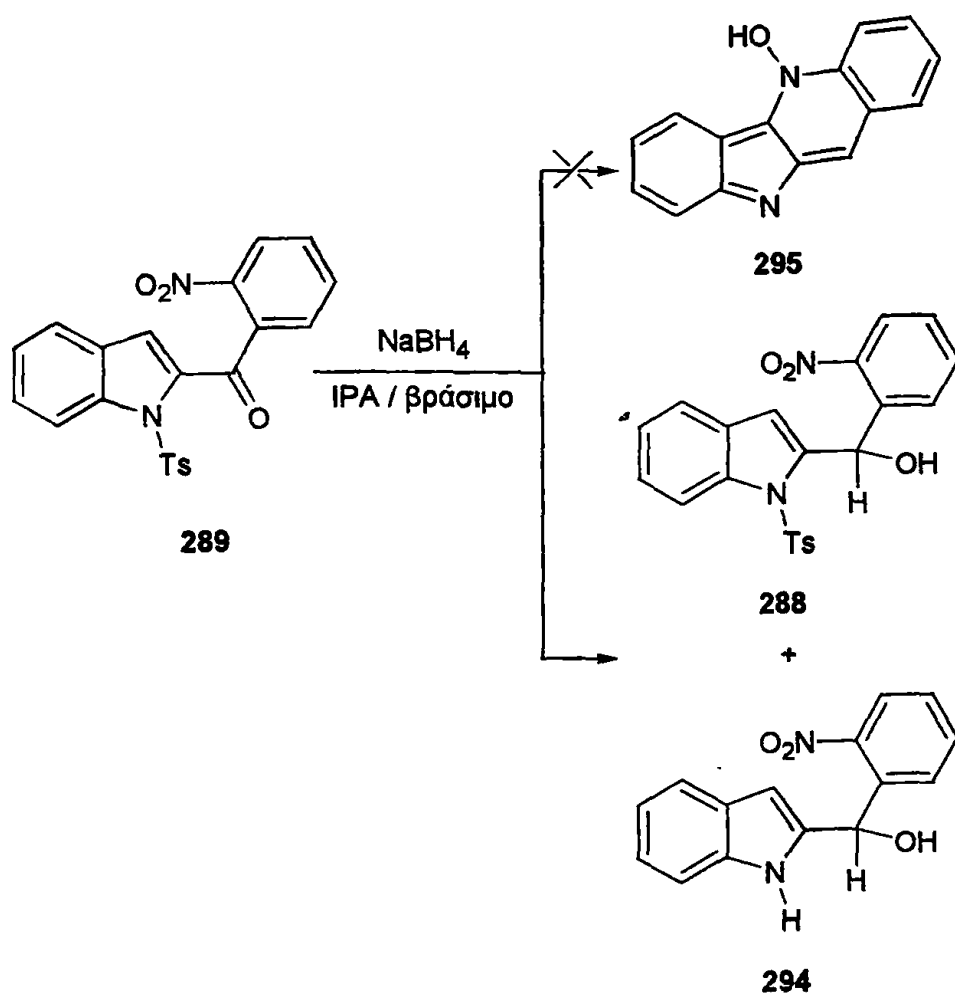
Σχήμα 103





Όταν η κετόνη **286** αντέδρασε με το νάτριο βοριοϋδρίδιο στη θερμοκρασία βρασμού του διαλύτη, αντί της αναμενόμενης ινδολοκινολίνης **293**, απομονώθηκαν τρία διαφορετικά προϊόντα, τα οποία ταυτοποιήθηκαν ως η *N*-τοσυλοαλκοόλη **290**, η νιτροδοκετόνη **291** και η νιτροκετόνη **292** (Σχήμα 103).

Παρόμοια, ανέφικτη αποδείχτηκε η σύνθεση της ινδολοκινολίνης **295**, από την αντίδραση της ισομερούς κετόνης **289** με τις ίδιες συνθήκες. Προϊόντα αυτής της προσπάθειας κυκλοποίησης ήταν η *N*-τοσυλοϊνδολοαλκοόλη **288** και η ινδολοαλκοόλη **294** (Σχήμα 104).



Σχήμα 104

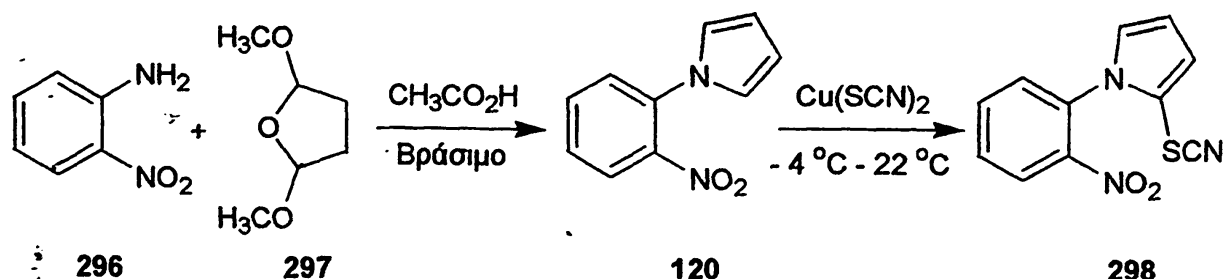


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΩΝ

## Α. Με χρήση υδροξειδίου του νατρίου ή χλωριούχου αμμωνίου και ψευδαργύρου

Σε συνέχεια των εργασιών των Cheeseman και Βαρβούνης<sup>101,102</sup> και Cheeseman και Hawi<sup>173</sup> έγιναν ορισμένες προσπάθειες με στόχο τη σύνθεση νέων τρικυκλικών δακτυλίων οι οποίοι θα περιείχαν τα άτομα *N* και *S*, και ειδικότερα των πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών 301 (Σχήμα 106). Ως αρχική ένωση χρησιμοποιήθηκε το 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιο 120 το οποίο παρασκευάστηκε με εφαρμογή της Paal-Knopt αντίδρασης συμπύκνωσης μεταξύ της 2-νιτροανιλίνης 296 και του 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουρανίου 297 (Σχήμα 105)<sup>174</sup>.

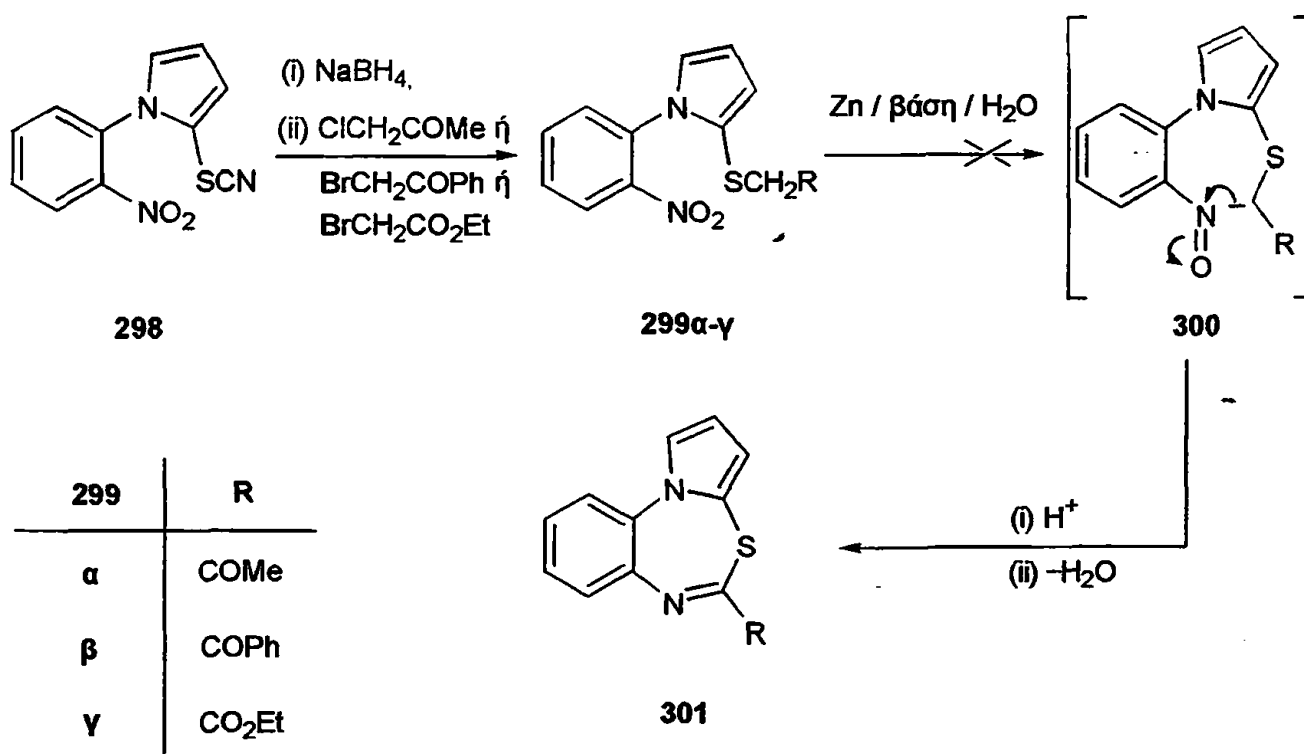


Σχήμα 105



Όπως φαίνεται (Σχήμα 106) ακολουθήθηκε μία εναλλακτική πορεία σύνθεσης του δακτυλίου. Σύμφωνα μ' αυτή, το καρβανιόν του νιτροσουλφιδίου **299** ανάγεται προς το ενδιάμεσο νιτρώδο ανιόν **300**, που σχηματίζεται από τη δράση των βασικών αναγωγικών συνθηκών, το τελευταίο αναμένεται να προσβάλλει ενδομοριακά την γειτονική ενδιάμεση νιτρώδο ομάδα δίνοντας ένα προϊόν προσθήκης. Το τελευταίο εφόσον αποσπασεί ένα πρωτόνιο από το διαλύτη αφυδατώνεται και δίνει την κυκλική ιμίνη **301**.

Για το λόγο αυτό συντέθηκαν οι κετόνες **299α** και **299β** και ο εστέρας **299γ** από το 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-θειοκυανο-1*H*-πυρρολίου **298** με αναγωγή της θειοκύανο ομάδας και στη συνέχεια αλκυλίωση. Ως αναγωγικό μέσο χρησιμοποιήθηκε το νάτριο βοριοϋδρίδιο ενώ η αλκυλίωση του ενδιάμεσου ανιόντος του σουλφιδίου έγινε με 2-χλωροα-κετόνη, φαινακυλοβρωμίδιο και με 2-βρωμοακετοξικού αιθυλεστέρα, αντίστοιχα<sup>173</sup>. Για την θειοκυανώση του μητρικού μορίου χρησιμοποιήθηκε θειοκυανούχος χαλκός με συνθήκες ανάλογες αυτής του 1*H*-πυρρολίου<sup>175</sup>.



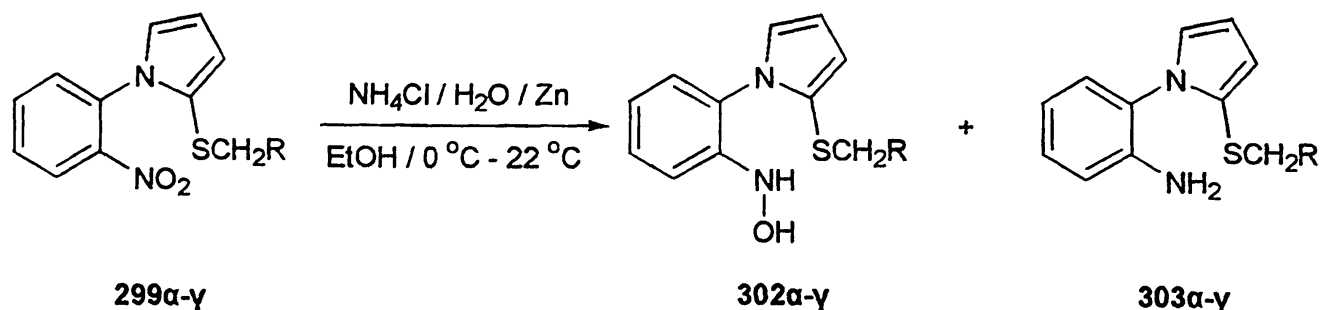
Σχήμα 106

Οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για την αναγωγική κυκλοποίηση των ενώσεων **299α-γ**, ήταν σκόνη ψευδαργύρου και υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου



σε αιθανόλη. Η αντίδραση των κετονών **299α** και **299β** όπως και του εστέρα **299γ** με αυτές τις συνθήκες δεν απέδωσε τις αναμενόμενες κυκλοποιημένες ενώσεις **301**. Αντί αυτών απομονώθηκε μίγμα των αντίστοιχων υδροξυλαμινο **302α**, **302β** και **302γ** όπως επίσης και των άμινο ενώσεων **303α**, **303β**, και **303γ** (Σχήμα 107). Είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς βασικές συνθήκες της αντίδρασης να μην προκάλεσαν το σχηματισμό της ενδιάμεσης ένωσης **300** (Σχήμα 106) όπου το καρβανιόν είναι απαραίτητο για την ενδομοριακή προσβολή της νιτρώδο ομάδας. Δεν επιχειρήθηκαν περαιτέρω προσπάθειες για την κυκλοποίηση των προϊόντων **302α-γ** και **303α-γ**.

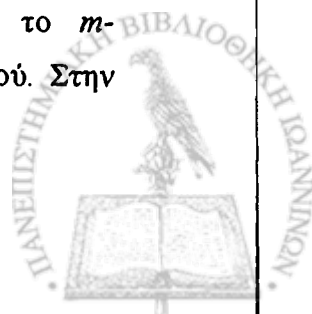
Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν ισχυρότερες βασικές συνθήκες. Συγκεκριμένα, όταν οι ενώσεις **299α**, **299β**, και **299γ** αντέδρασαν με σκόνη ψευδαργύρου και υδατικό διάλυμα καιστικού νατρίου σε διαλύτη αιθανόλη που έβραζε, παράχθηκε σε κάθε περίπτωση, μίγμα πολλών προϊόντων τα οποία δεν διαχωρίστηκαν και δεν ταυτοποιήθηκαν.



299	302	303	R
α			COMe
β			COPh
γ			CO <sub>2</sub> Et

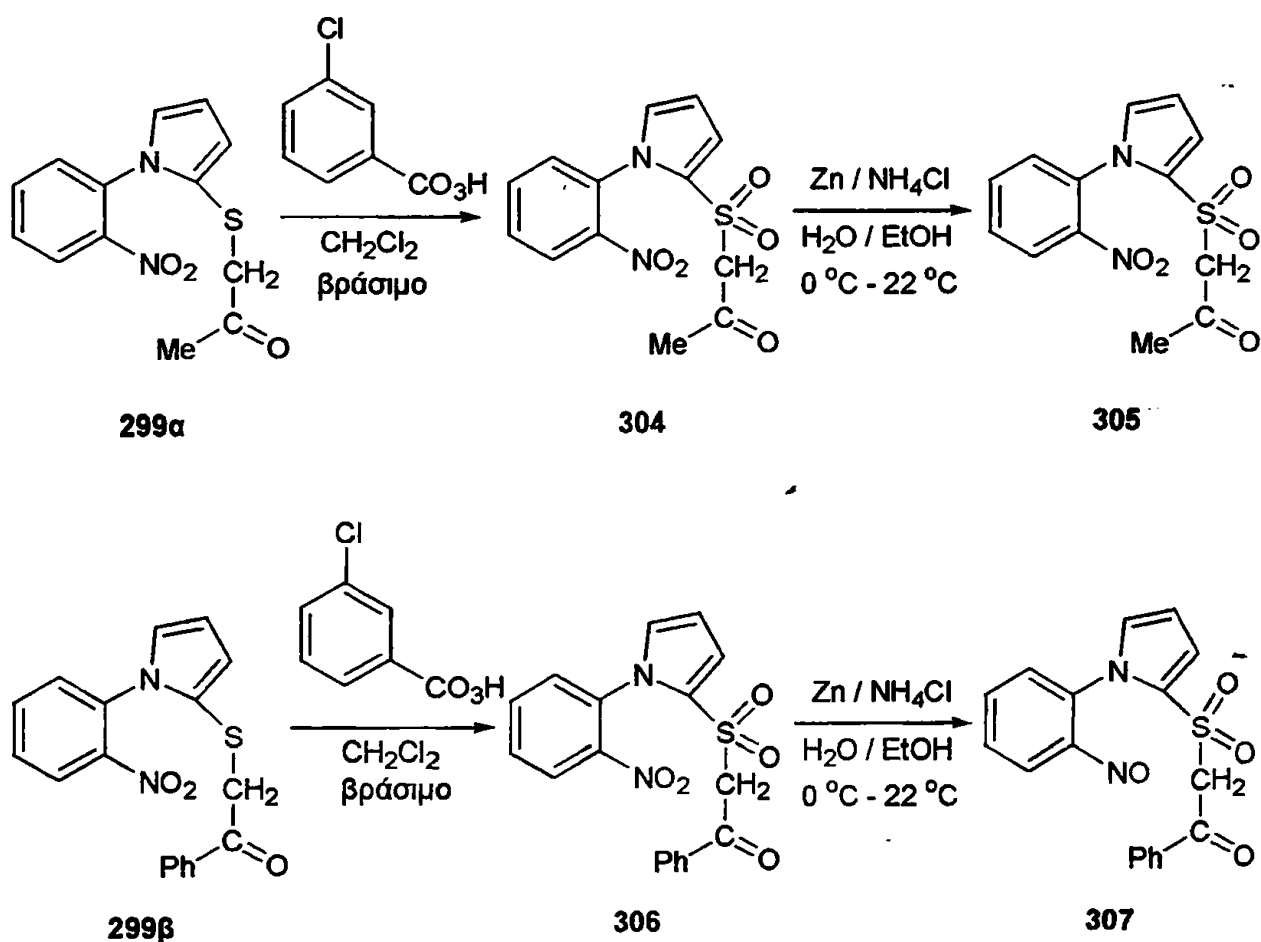
Σχήμα 107

Προκειμένου να αυξηθεί η οξύτητα των υδρογόνων της μεθυλενικής ομάδας, οι ενώσεις **299α** και **299β** οξειδώθηκαν προς τις αντίστοιχες σουλφόνες **304** και **306** (Σχήμα 108). Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ως οξειδωτικό μέσο το *m*-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ<sup>176,177</sup> σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο στο σημείο βρασμού. Στην



συνέχεια η αναγωγή της **304** με σκόνη ψευδαργύρου και υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου οδήγησε στην απομόνωση της αμίνης **305**, ενώ η αναγωγή της **306** απέδωσε την νιτροδοένωση **307** η οποία είναι ασταθής.

Τα παραπάνω αποτελέσματα αποτελούν ένδειξη της μη δημιουργίας του ενδιάμεσου καρβανιόντος παρουσία χλωριούχου αμμωνίου. Εύλογα λοιπόν αναμενόταν ότι με χρήση μίας ισχυρότερης βάσης, όπως το υδροξείδιο του νατρίου, η αφαίρεση του όξινου πρωτονίου της μεθυλενικής ομάδας θα ήταν δυνατή. Έτσι (Σχήμα 106), θα διευκολυνόταν η παγίδευση της εν τω γεννάσθαι δημιουργούμενης ενδιάμεσης νιτροδο ομάδας σχηματίζοντας τελικά βενζοπυρρολοθειαδιαζεπίνες του τύπου **301**.

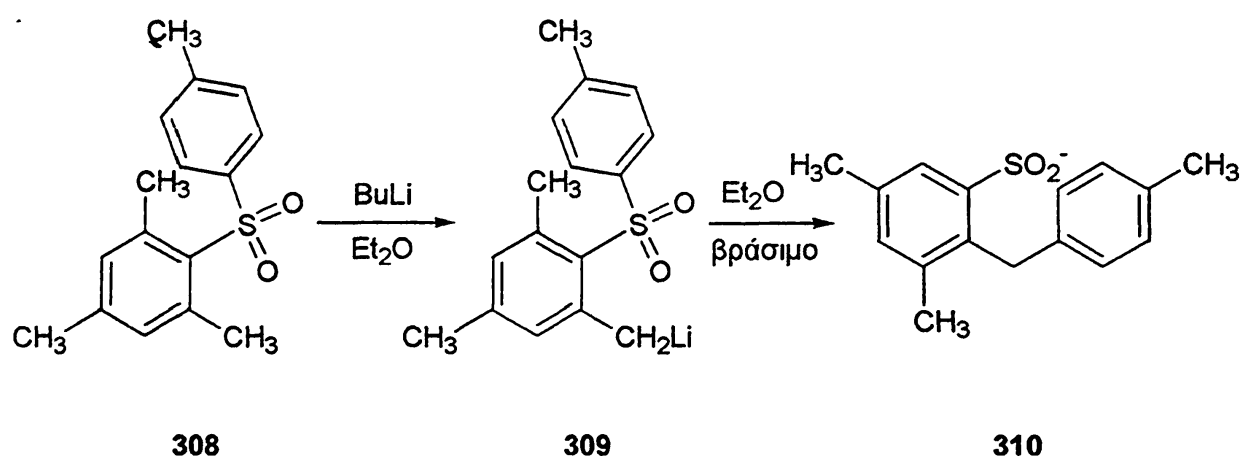


**Σχήμα 108**

Όταν η ένωση **304** αντέδρασε με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου σε υδατική αιθανόλη υπό βρασμό, ανιχνεύτηκε μίγμα δύο προϊόντων, με  $\Delta R_f \sim 0.1$ . Εξαιτίας της παρόμοιας πολικότητας των δύο μορίων ο διαχωρισμός τους με χρωματογραφία στήλης, επιτεύχθηκε με δυσκολία. Απομονώθηκαν δύο νέες ενώσεις, η **322** και η **323** σε



απόδοση 48% και 43% αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αντίδρασης όπως δίνεται παρακάτω (Σχήμα 111) θεωρείται ως μία ασυνήθιστη περίπτωση Truce-Smiles μετάθεσης. Είναι αξιοσημείωτο ότι η νίτρο ομάδα δεν ανάγεται κατά τη διάρκεια της μετατροπής της σουλφόνης **304** προς τα προϊόντα **322** και **323**. Είναι πιθανό αυτό το παράδοξο γεγονός να οφείλεται (i) σε ταυτομερείωση μεταξύ της νίτρο ομάδας και των όξινων υδρογόνων της μεθυλένο ομάδας δίνοντας το ενδιάμεσο **319** το οποίο δεν ανάγεται με αυτές τις συνθήκες και (ii) στην κατανάλωση του υδροξειδίου του νατρίου λόγω συμμετοχής του στην μετατροπή του **304** στα προϊόντα **322** και **323**.

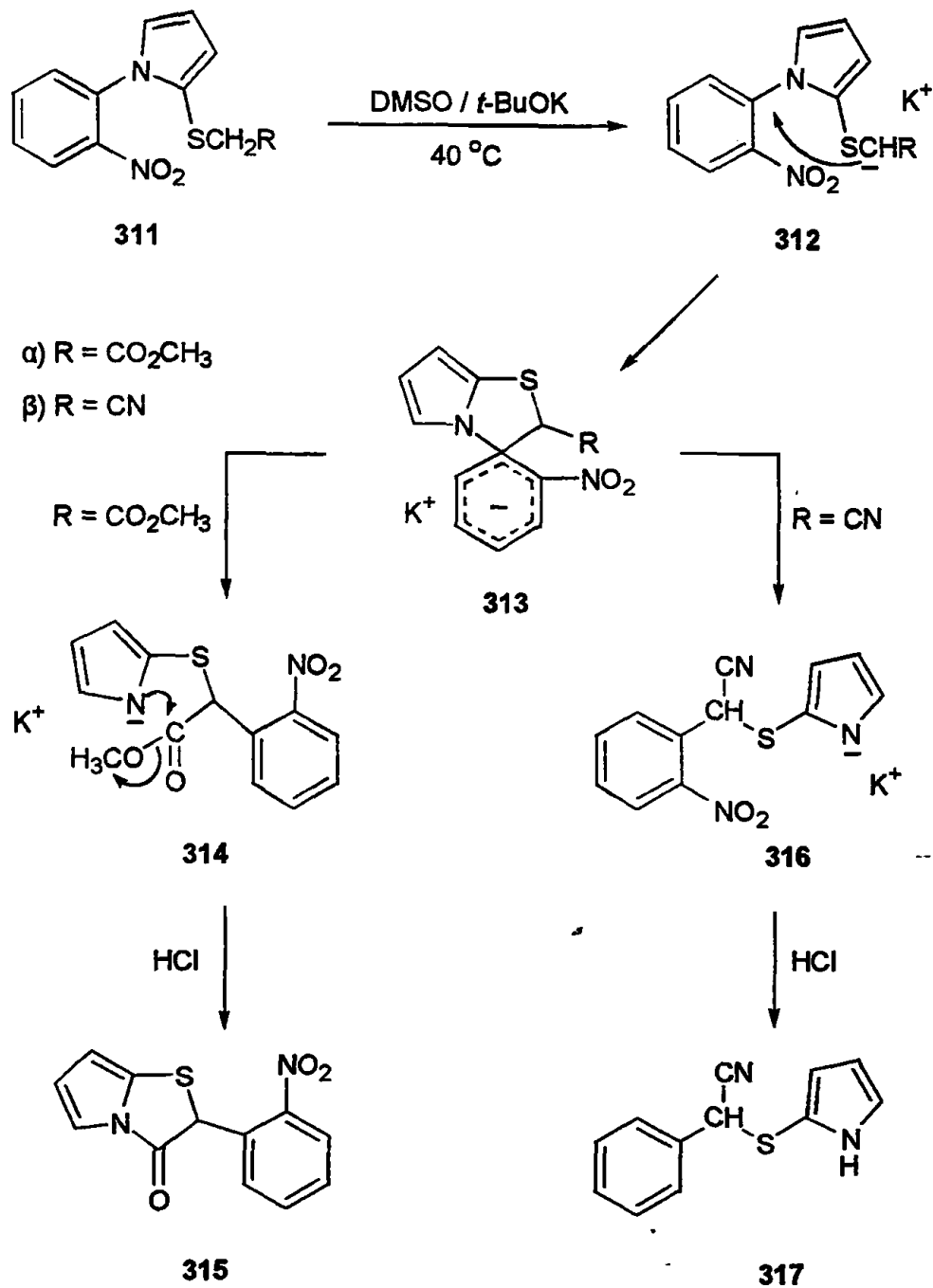


Σχήμα 109

Η Truce-Smiles μετάθεση<sup>178,179</sup> είναι μία παραλλαγή της αντίδρασης Smiles (Σχήμα 109). Χαρακτηριστικά αναφέρεται η περίπτωση κατά την οποία διάρυλο σουλφόνες **308**, έχοντας τουλάχιστον μια μέθυλο ομάδα σε όρθο θέση, με κατεργασία με βουτυλλίθιο σε διαλύτη αιθέρα, αποπρωτονιώνονται δίνοντας το ανιόν **309**. Το ανιόν αυτό μέσω μετάθεσης σχηματίζει το **310**.

Οι Cheeseman και Hawi<sup>173</sup> έχουν αναφέρει παρόμοια ανακατάταξη, με αυτή που πρότείνεται στο Σχήμα 111, όπου ο θειοεστέρας **311** μετατρέπεται προς το πυρρολοθειαζόλιο **315** με χρήση ισχυρής βάσης (*t*-βουτοξειδίου του καλίου). Ο μηχανισμός (Σχήμα 110) περιληπτικά περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή στον βενζολικό δακτύλιο, από το δημιουργούμενο καρβανιόν **312**, προς ένα σπείρο (spiro) ενδιάμεσο τύπου Meisenheimer **313** το οποίο στην συνέχεια διανοίγεται προς το αντίστοιχο πυρρολοανιόν **314**.





Σχήμα 110

Στη συνέχεια το ανιόν **314** μέσω ενδομοριακής άλκυλο υποκατάστασης, δίνει την ένωση **315**. Αντίθετα το ανιόν του νιτριλίου **316** πρωτονιώνεται προς το 2-υποκατεστημένο πυρρόλιο **317**.

Έτσι σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 111) το υδροξείδιο του νατρίου μπορεί να δράσει στην ένωση **304** ως βάση και ως πυρηνόφιλο αντιδραστήριο.



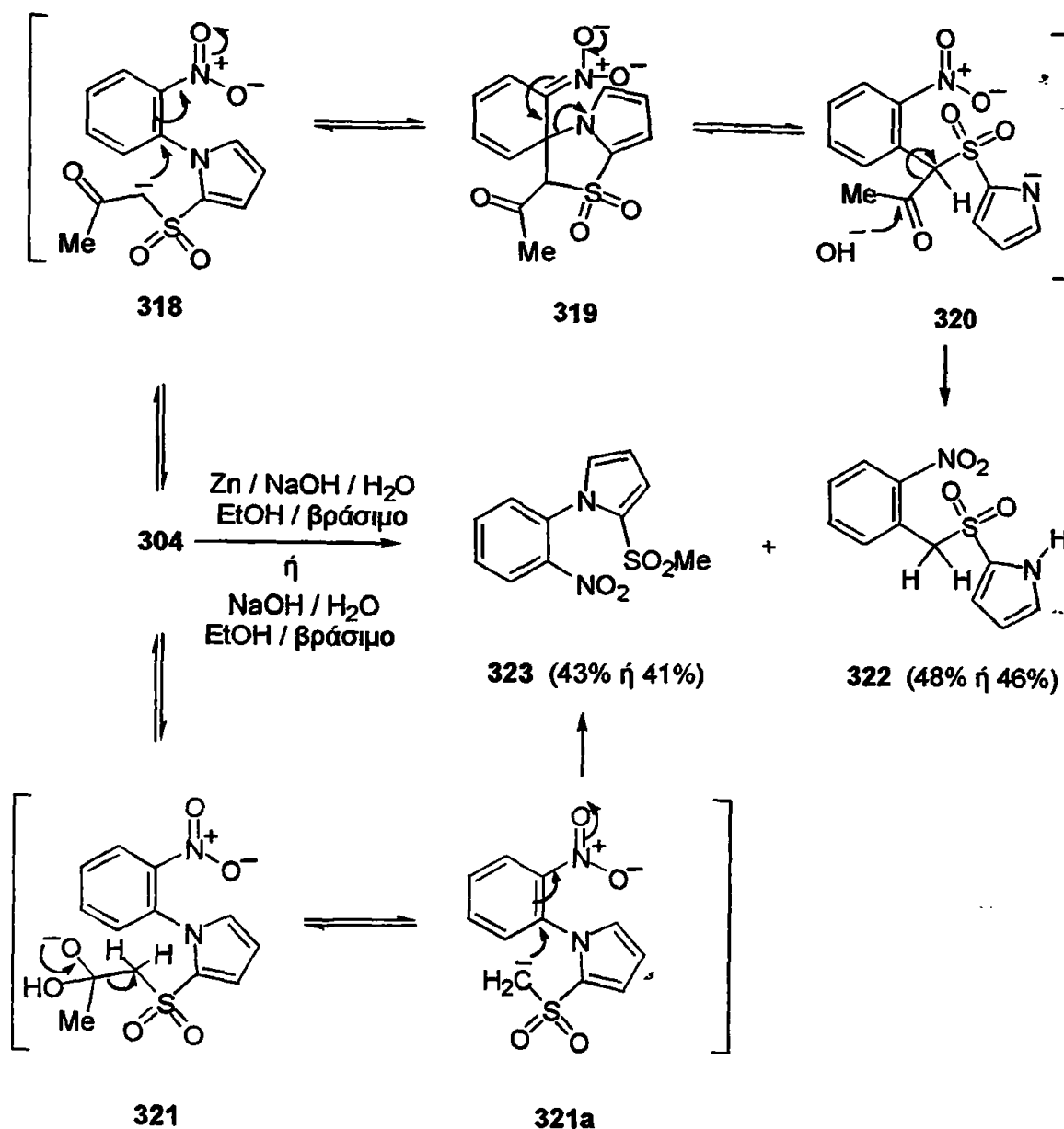
Η δράση του ως βάση οδηγεί στην δημιουργία του ενδιάμεσου καρβανιόντος **318**, που προσβάλλει τον C-1 του βενζολικού δακτυλίου δίνοντας το spiro ενδιάμεσο **319**, το οποίο χαρακτηρίζεται ως τύπου Meisenheimer. Διάνοιξη του σπείρο δακτυλίου του ενδιάμεσου **319** οδηγεί στο ενδιάμεσο **320**. Πυρηνόφιλη προσβολή του υδροξυλίου στο καρβονύλιο του ενδιάμεσου **320** προκαλεί απόσπαση οξικού ανιόντος και δημιουργία του σταθεροποιημένου καρβανιόντος **320a** το οποίο αποσπά ένα πρωτόνιο από το διαλύτη και καταλήγει στο πυρρόλιο **322**.

Στην περίπτωση του δεύτερου προϊόντος **323** η μηχανιστική πορεία εκδηλώνεται με πυρηνόφιλη προσθήκη του υδροξυλίου στην κετονομάδα της ένωσης **304**. Από το ενδιάμεσο προϊόν προσθήκης **321** αποσπάται οξικό οξύ δίνοντας το σταθεροποιημένο καρβανιόν **321a**, το οποίο αποσπά ένα πρωτόνιο από το διαλύτη και οδηγεί προς το 1-αρυλοπυρρόλιο **323**. Η ένωση **323** συντέθηκε αναμφίβολα σε δύο στάδια από το 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-θειοκυανο-1*H*-πυρρόλιο **298**. Η ένωση **298** παρουσία νάτριο βόριο υδριδίου ανάγεται προς την πυρρολυλοθειόλη η οποία εν τω γεννάσθαι μεθυλιώνεται με ιωδομεθάνιο προς το 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-μεθυλοθειο-1*H*-πυρρόλιο. Η τελευταία οξειδώνεται προς το **323** με οξόνη σε διαλύτη ακετόνη.

Ακολούθησαν δύο ακόμη αντιδράσεις προκειμένου να διευκρινιστεί και υποστηριχθεί η παραπάνω μηχανιστική συλλογιστική. Η πρώτη αφορούσε την απουσία συμμετοχής του ψευδαργύρου ως αναγωγικού μέσου σε όλα τα στάδια της αντίδρασης. Έτσι με βράσιμο της αρχικής ένωσης **304**, σε υδατικό διάλυμα αιθανόλης παρουσία μόνο της βάσης, προέκυψαν και τα δύο προϊόντα **322** και **323**. Σκοπός της δεύτερης αντίδρασης ήταν να διευκρινιστεί το αν και κατά πόσο η **323** είναι ανάδρομη ένωση προερχόμενη από την **322** αφού η τελευταία έχει ήδη σχηματισθεί. Επίμονο βράσιμο της **322** σε υδατική αιθανόλη και πάλι μόνο παρουσία βάσης, άφησε το αρχικό αμετάβλητο, ενώ κατά την επανάληψη της διαδικασίας και με την παρουσία σκόνης ψευδαργύρου παρατηρήθηκε το ίδιο αποτέλεσμα. Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι α) ο σχηματισμός των **322** και **323** από την **304** επιτυγχάνεται αποκλειστικά με τη βάση, β) ο ψευδάργυρος δεν επιδρά οξειδοαναγωγικά σε καμιά από τις ενώσεις **304**, **322** και **323**, γ) η πορεία σχηματισμού των προϊόντων **322** και **323** είναι διαφορετική.



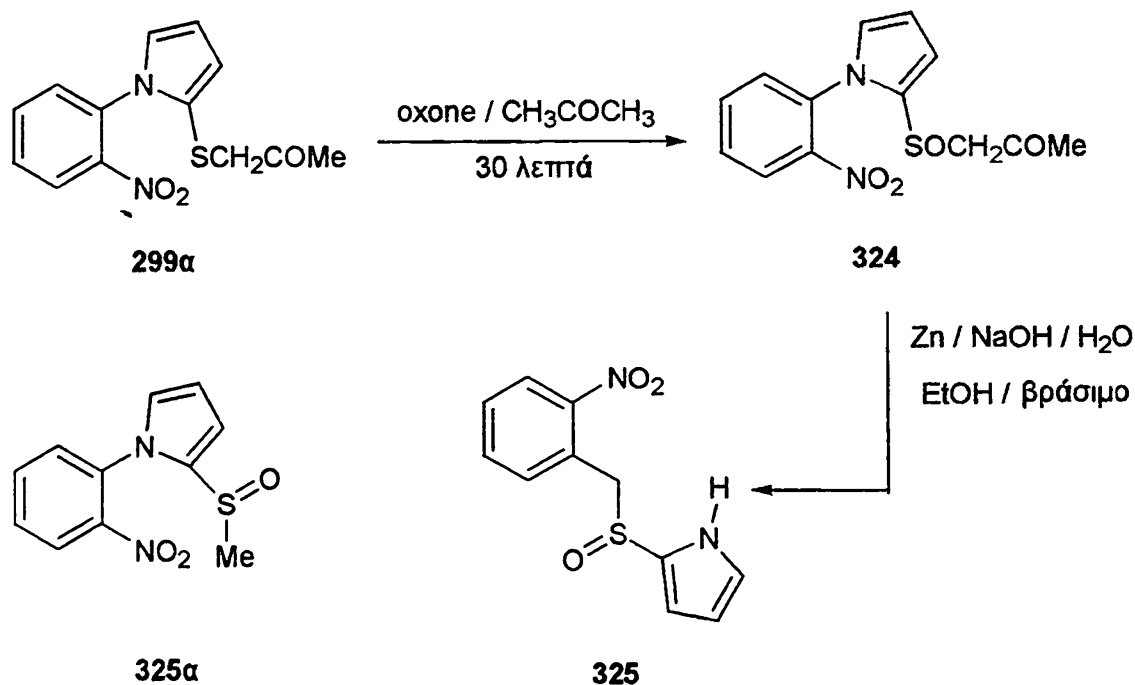




Σχήμα 111

Η όλη διαδικασία δεν παρουσίασε επαναληπτικότητα στην περίπτωση της σουλφόνης 306. Αντίθετα προέκυψε μίγμα πολλών προϊόντων τα οποία δεν απομονώθηκαν και ως εκ τούτου δεν ταυτοποιήθηκαν, υποδηλώνοντας πιθανή διάσπαση του μορίου. Ενδιαφέρον παρουσίασε η προοπτική να συγκριθεί η συμπεριφορά του σουλφοξειδίου 324 σε αντιστοιχία με αυτήν της σουλφόνης 304, στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης. Παρ' ότι η χρήση του 4-χλωρούπερβενζοϊκού οξέος δίνει ικανοποιητικά υψηλές αποδόσεις στις οξειδώσεις των σουλφιδίων, ενδεικτικά, η δοκιμή και κάποιου άλλου μέσου όπως αυτό της οξόνης (oxone®) φάνηκε ελκυστική. Η οξόνη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο οξειδωτικό το οποίο βρίσκει εφαρμογή και στην οξείδωση των σουλφιδίων, προς τις αντίστοιχες σουλφόνες. Όπως έχει αναφερθεί από τους Trost και

τις αντίστοιχες σουλφόνες. Όπως έχει αναφερθεί από τους Trost και Curran παρ'ότι είναι ήπιω ως αντιδραστήριο παρουσιάζει εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα, και υψηλές αποδόσεις σε καθαρά προϊόντα<sup>180,181</sup>. Το αντιδραστήριο είναι μίγμα τριών διαφορετικών αλάτων, του θεικού καλίου, του όξινου θεικού καλίου και του όξινου υπερθειικού καλίου που είναι το ενεργό οξειδωτικό συστατικό της οζόνης ( $K_2SO_4 \cdot KHSO_4 \cdot KHSO_5$ ).



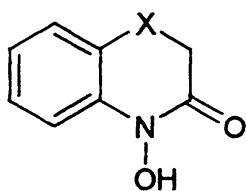
Σχήμα 112

Η αντίδραση της κετόνης **299α** με οζόνη σε διαλύτη ακετόνη μετά από ανάδευση 30 λεπτών οδήγησε στη δημιουργία ενός προϊόντος το οποίο ταυτοποιήθηκε ως το σουλφοξείδιο **324**, με απόδοση 88%. Το τελευταίο αντέδρασε με μίγμα υδροξειδίου του νατρίου και ψευδαργύρου σε υδατική αιθανόλη στο σημείο βρασμού και η ένωση **325** απόμονώθηκε ως μοναδικό προϊόν (Σχήμα 112), σε απόδοση 68%. Για τη σύνθεση της προτείνεται μηχανισμός Truce-Smiths, παρόμοιος μ' αυτόν της ένωσης **322** (Σχήμα 111). Είναι φανερό ότι τόσο η σουλφόνη **304** όσο και το σουλφοξείδιο **324** οδηγούν σε παρόμοιο προϊόν μετάθεσης. Ο μη σχηματισμός του 1-αρυλοπυρρολίου **325α** είναι πιθανό να οφείλεται στο ότι ο καρβονυλικός άνθρακας της ένωσης **324** έχει λιγότερο ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα από τον αντίστοιχο άνθρακα της ένωσης **304**.



### B. Με χρήση νάτριο βόριο υδριδίου και παλλαδίου.

Είναι γνωστό πως όταν, κατάλληλα υποκατεστημένοι αρωματικοί 2-νίτρο-εστέρες, ανάγονται με νάτριο βοροϋδρίδιο παρουσία Pd-C ως καταλύτη, η νίτρο ομάδα μετατρέπεται προς την αντίστοιχη υδροξυλάμινο ομάδα η οποία προσβάλλει την ομάδα του εστέρα και οδηγεί τελικά σε κυκλικά υδροξαμικά οξέα. Χρησιμοποιώντας πρωτοποριακά αυτή την αναγωγική μεθοδολογία ο Coutts και οι συνεργάτες του<sup>182,183,184</sup> σύνθεσαν μια σειρά από αυτού του είδους τα προϊόντα συμπεριλαμβανομένου και της 3,4-διυδρο-4-υδροξυ-3-οξο-2H-1,4-βενζοθειαζίνης **326a** όπως και τις αντίστοιχες σουλφόνες **326β** και βενζοξαζίνη **326γ** (Σχήμα 113).



326

326	α	β	γ
X	S	SO <sub>2</sub>	O

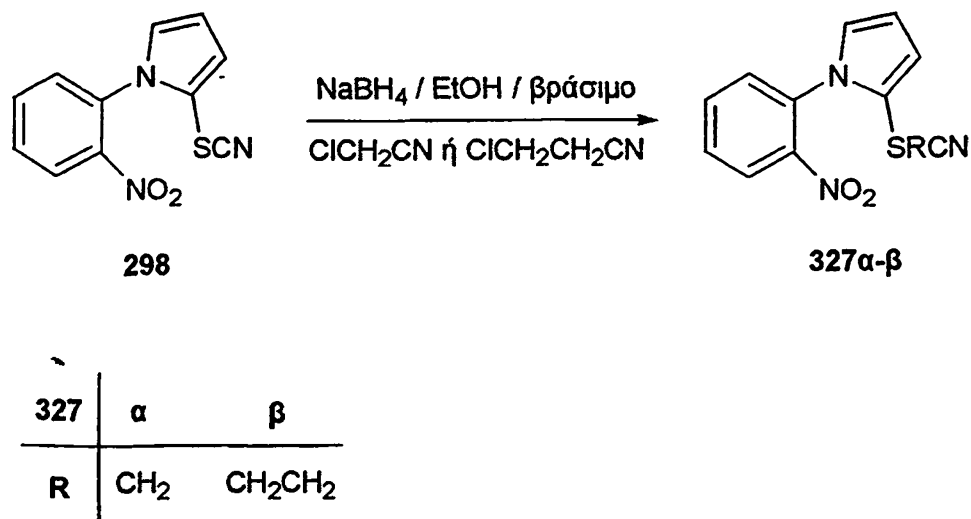
Σχήμα 113

Πολλά κυκλικά υδροξαμικά οξέα παρουσιάζουν αντιβακτηριακή δράση. Βενζοθειαζίνες όμοιες με την **326** εμφανίζουν παρασιτοκτόνες ιδιότητες, ενώ αντιμεταβολική δράση εκδηλώνει η 3,4-διυδρο-2,4-διυδροξυ-7-μεθοξυ-3-οξο-2H-1,4-βενζοξαζίνη (DIMBOA)<sup>185,186</sup>. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος τους ως φορείς του σιδήρου. Αυτοί είναι χαμηλού μοριακού βάρους υποκαταστάτες οι οποίοι μεταφέρουν το κατιόν του τρισθενούς σιδήρου στο αίμα<sup>187</sup>.

Οι παραπάνω αναγωγικές συνθήκες ενδομοριακής κυκλοποίησης εφαρμόστηκαν στους θείο-εστέρες **299γ** και **330γ**, στα κέτο-σουλφίδια **299α**, **299β**, **300α** και **300β** και τέλος στα νιτρίλια **327α** και **327β**. Η συνθετική μεθοδολογία για τις ενώσεις **299α-γ** έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω (Σχήμα 107), ενώ παρόμοια παρασκευάζονται και τα **327α-β**. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 114 η θειοκυάνο ομάδα της ένωσης **298** ανάγεται με νάτριο



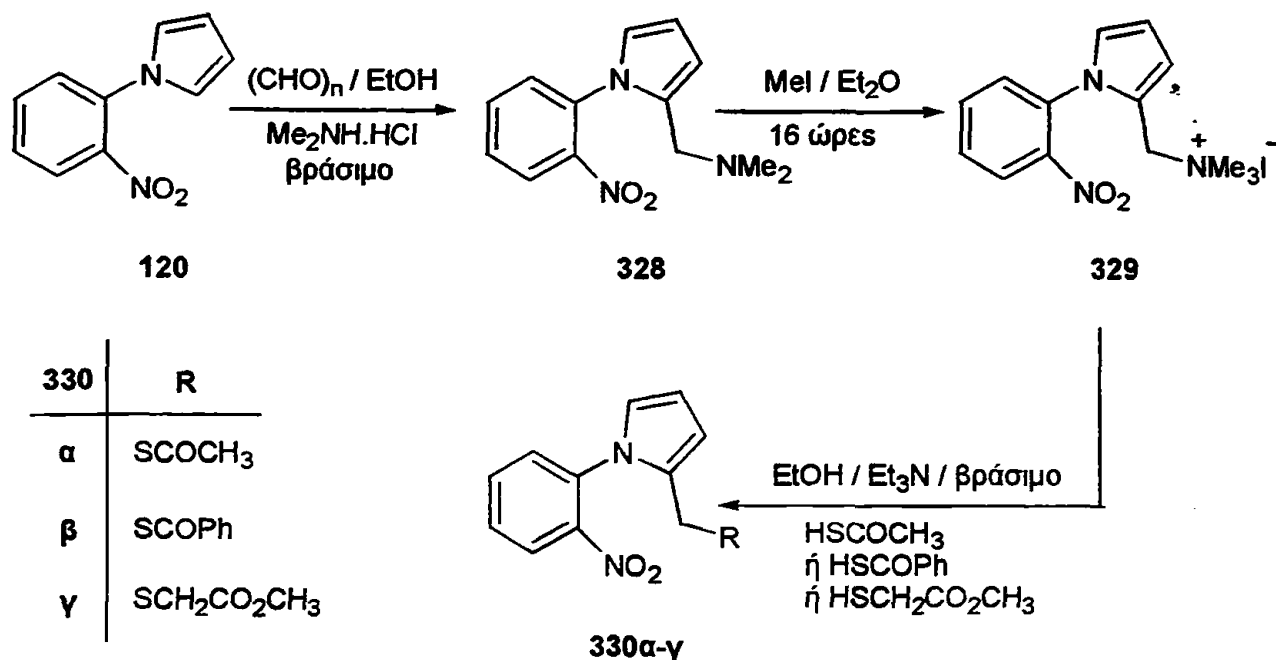
βοριοϋδρίδιο και στη συνέχεια αντιδρά με χλωροακετονιτρίλιο και χλωροπροπιλονιτρίλιο δίνοντας τα αντίστοιχα νιτρίλια 327α-β σε υψηλές αποδόσεις.



Σχήμα 114

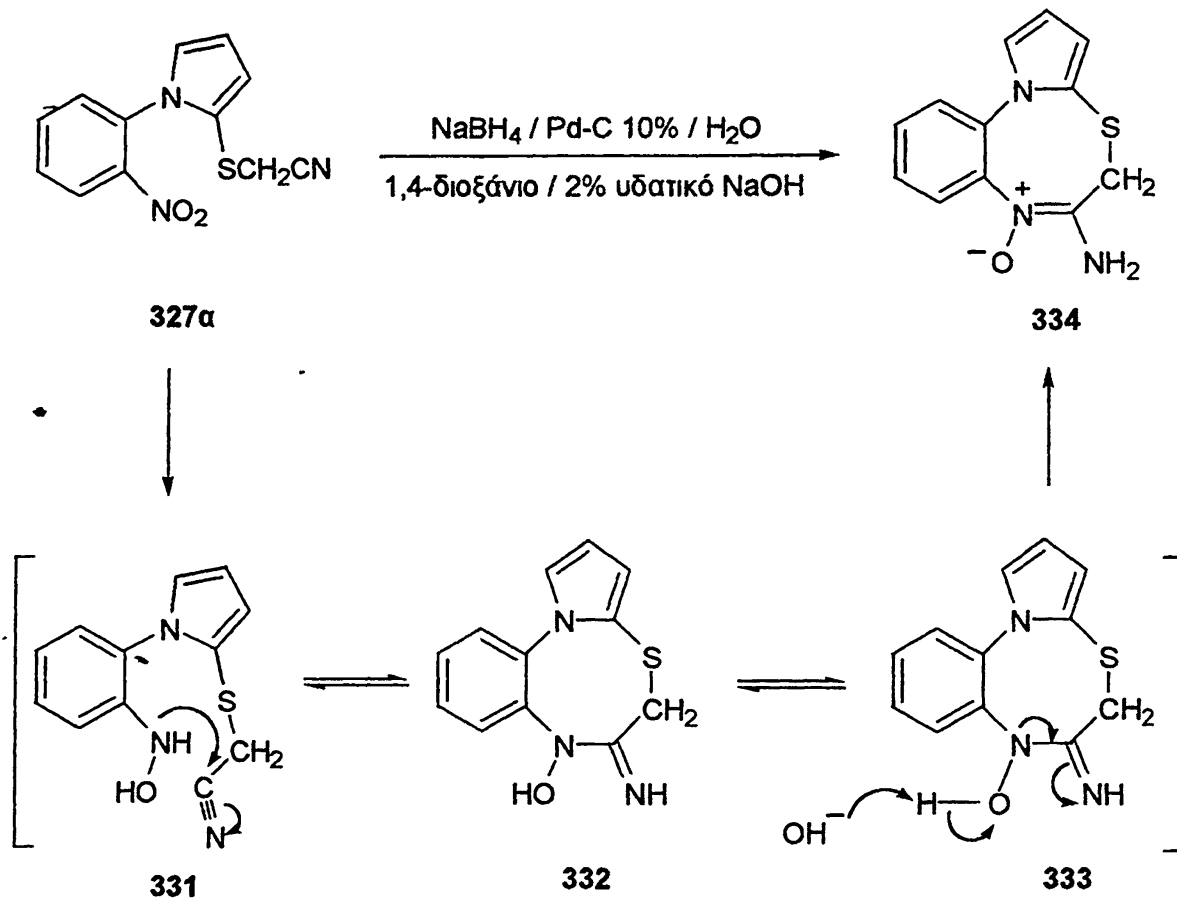
Για την απομόνωση των προϊόντων 330α-γ ακολουθήθηκε διαφορετική πορεία (Σχήμα 115). Αντιδρώντας το 1-(2-νιτροβενζο)πυρρόλιο 120, με παραφορμαλδεύδη και υδροχλωρική διμεθυλαμίνη σε αιθανόλη στη θερμοκρασία βρασμού της (αντίδραση Mannich), απομονώθηκε το 1-(2-νιτροβενζο)-2-διμεθυλαμινομεθυλοπυρρόλιο 328<sup>188</sup>, σε απόδοση 83%. Στη συνέχεια η βάση του Mannich 328 αντέδρασε με ιωδομεθάνιο σε άνυδρο αιθέρα για 16 ώρες, παράγοντας το τεταρτοταγές Mannich αμμωνιακό άλας 329. Με κλασική πυρηνόφιλη υποκατάσταση των τεταρτοταγών αλάτων από τις μερκαπτάνες, απομονώθηκαν τελικά οι ενώσεις 330α, 330β και 330γ αντίστοιχα.



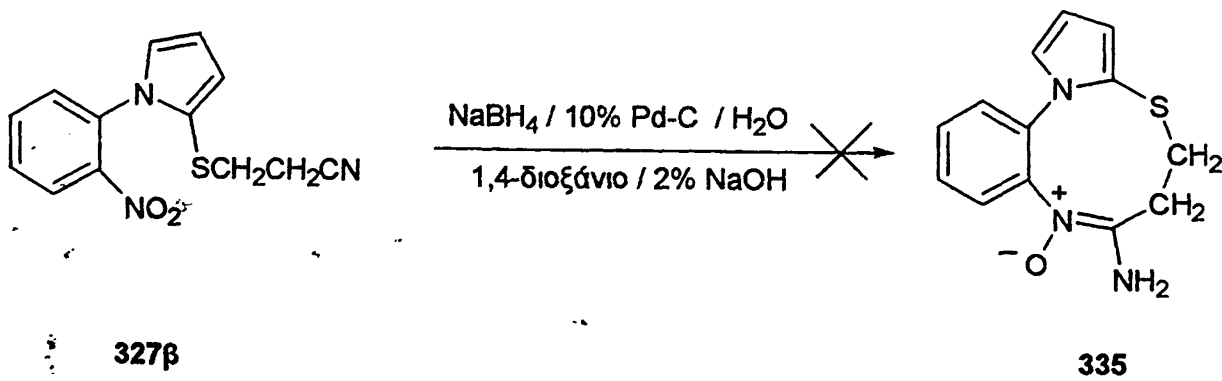


Σχήμα 115

Κατά την αντίδραση του νιτριλίου **327a** με νάτριο βοροϋδρίδιο παρουσία καταλύτη 5% Pd-C, σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο και 2% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου προέκυψε μία εξαιρετικά πολική ένωση (ανάπτυξη στο πλακίδιο λεπτής χρωματογραφίας με μίγμα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/μεθανόλης 1:1), της οποίας το φάσμα υπερόθρου εμφανίζει, χαρακτηριστικά, μία πολύ έντονη απορρόφηση στα  $1220\text{ cm}^{-1}$  (*N*-οξειδίου) και μία στα  $3420\text{ cm}^{-1}$  και  $3270$  (πρωτοταγής αμίνης) με ταυτόχρονη εξαφάνιση αυτής της κύανο ομάδας στα  $2250\text{ cm}^{-1}$ . Το προϊόν ταυτοποιήθηκε ως το *N*-οξείδιο της θειαδιαζοκίνης **334**, με απόδοση 45%. Η πορεία της αντίδρασης κατά τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 116) περιλαμβάνει στο πρώτο στάδιο αναγωγή της νίτρο ομάδας προς το υδροξυλάμινο ενδιάμεσο **331**. Κυκλοποίηση του τελευταίου δίνει το ίμινο ενδιάμεσο **332**. Η βάση αποπρωτονιώνει το υδροξύλιο της ενδιάμεσης ένωσης **333** το οποίο μετατρέπεται στο *N*-οξείδιο και σιγχρόνως η ιμίνη σε πρωτοταγή αμίνη, δίνοντας τελικά την πυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνη **334**.

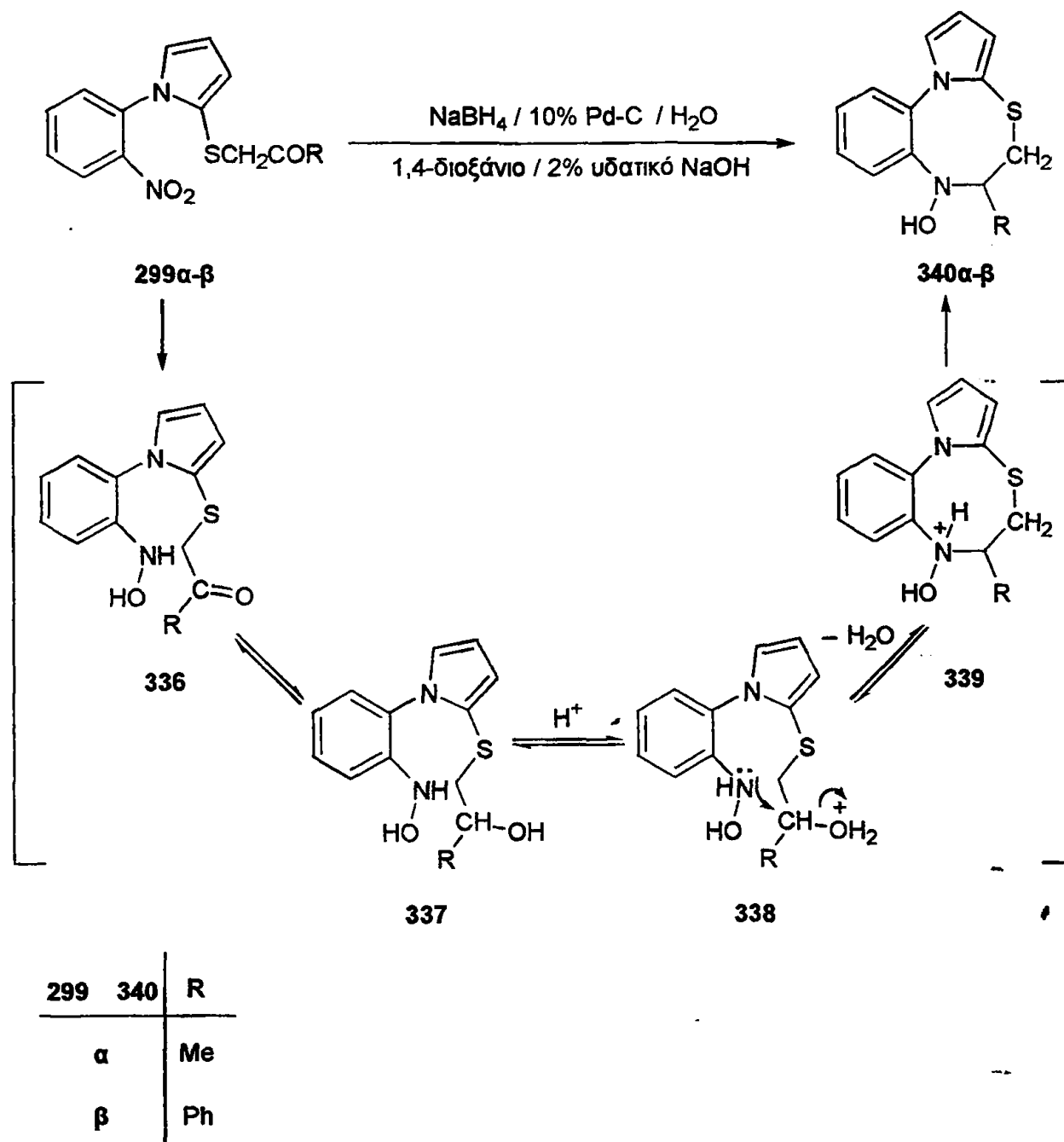


Σχήμα 116



Σχήμα 117

Αντίθετα για το νιτρίλιο **327β** η αντίδραση απέδωσε μίγμα πολλών προϊόντων με πιασώδη μορφή τα οποία δε διαχωρίστηκαν και για αυτό δεν ταυτοποιήθηκαν. Το αναμενόμενο κυκλοποιημένο προϊόν ήταν το *N*-οξύδιο της πυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνης **335** (Σχήμα 117).



Σχήμα 118

Χρησιμοποιώντας τις παραπάνω συνθήκες, στις κετόνες **299α** και **299β**, απομονώθηκαν οι νέες πυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνες **340α** και **340β**. Για τη σύνθεση τους προτείνεται η γενική πορεία που αναλύεται στο Σχήμα 118.

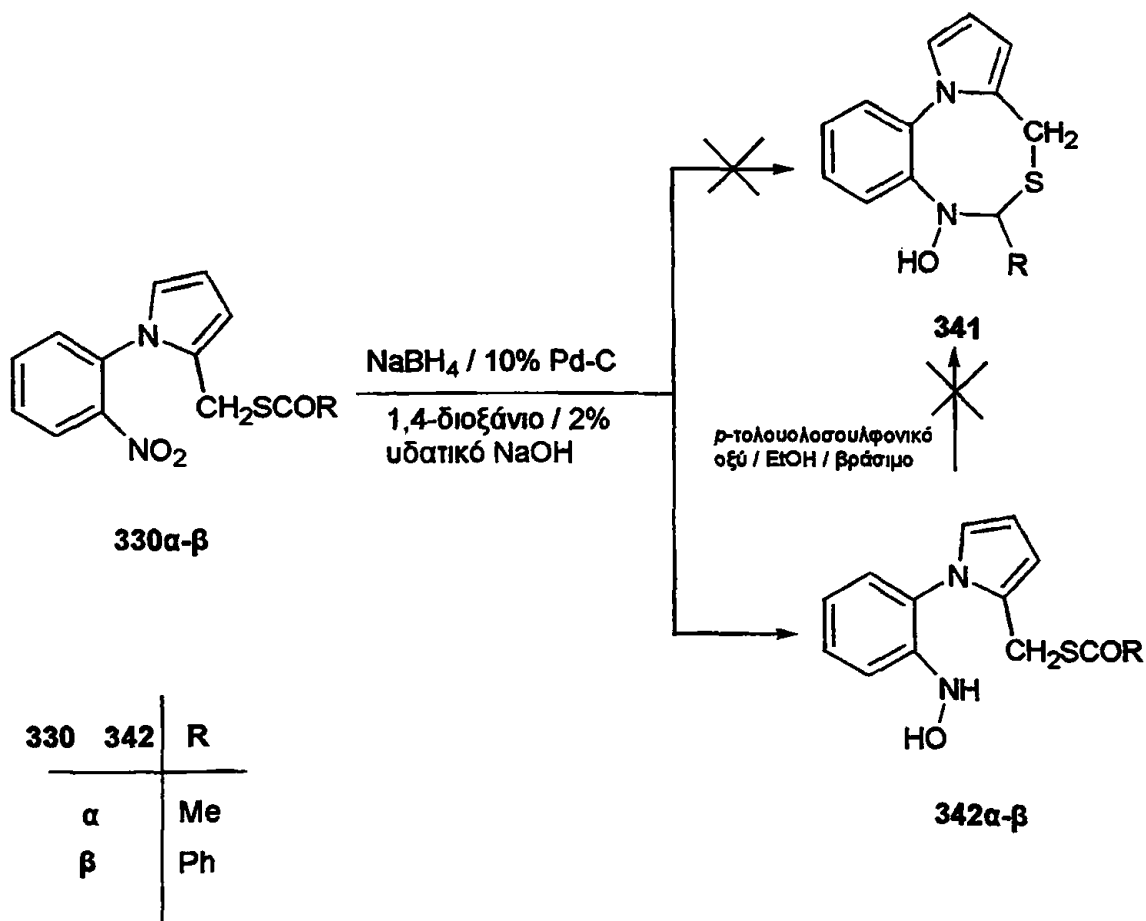


Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό μετά το αρχικό στάδιο αναγωγής της νίτρο ομάδας της **299** σε υδροξυλάμινο, ενδιάμεσο **336**, ακολουθεί αναγωγή της καρβονυλικής ομάδας προς την αλκοόλη **337**. Οξίνιση του μίγματος της αντίδρασης με αποτέλεσμα την πρωτονίωση του αλκοολικού υδροξυλίου, ενδιάμεσο **338**, και στη συνέχεια πυρηνόφιλη προσβολή από το άζωτο της υδροξυλαμίνης στον άνθρακα που φέρει το πρωτονιωμένο υδροξύλιο με ταυτόχρονη αφυδάτωση οδηγεί στις πυρρολοβενζοθειαδιαζοκίνες **340α** και **340β**, με απόδοση 51% και 56%, αντίστοιχα. Η σύνθεση των ενώσεων **334\*** και **340α-β**, εκτός του ενδιαφέροντος που παρουσιάζουν ως νέων ενώσεων, αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα γιατί έρχεται να διευρύνει γνωστικά το πεδίο που σχετίζεται με τον δεδομένο τρικυκλικό δακτύλιο. Ένα πεδίο το οποίο όπως φαίνεται και από τις περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές εξελίσσεται τα τελευταία χρόνια, με κύριο προσανατολισμό τις φαρμακευτικές εφαρμογές.

Η συμπεριφορά των κετονών **330α** και **330β** στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης ήταν διαφορετική. Απομονώθηκαν τελικά οι υδροξυλάμινο ενώσεις **342α** και **342β** και όχι τα προσδοκώμενα κυκλοποιημένα προϊόντα **341α** και **341β** (Σχήμα 118). Η προσπάθεια κυκλοποίησης των υδροξυλαμινών **342α-β** με βράσιμο σε αιθανόλη παρουσία *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος ως αντιδραστήριου ενεργοποίησης της καρβόνυλο ομάδας, δεν απέδωσε τα επιθυμητά παράγωγα. Ως πιθανότερη αιτία μπορεί να θεωρηθεί το γεγονός της μειωμένης δραστηριότητας που παρουσιάζουν οι θείο-εστέρες σε αντιδράσεις προσθήκης λόγω του συντονισμού τους με την κέτο-ομάδα.

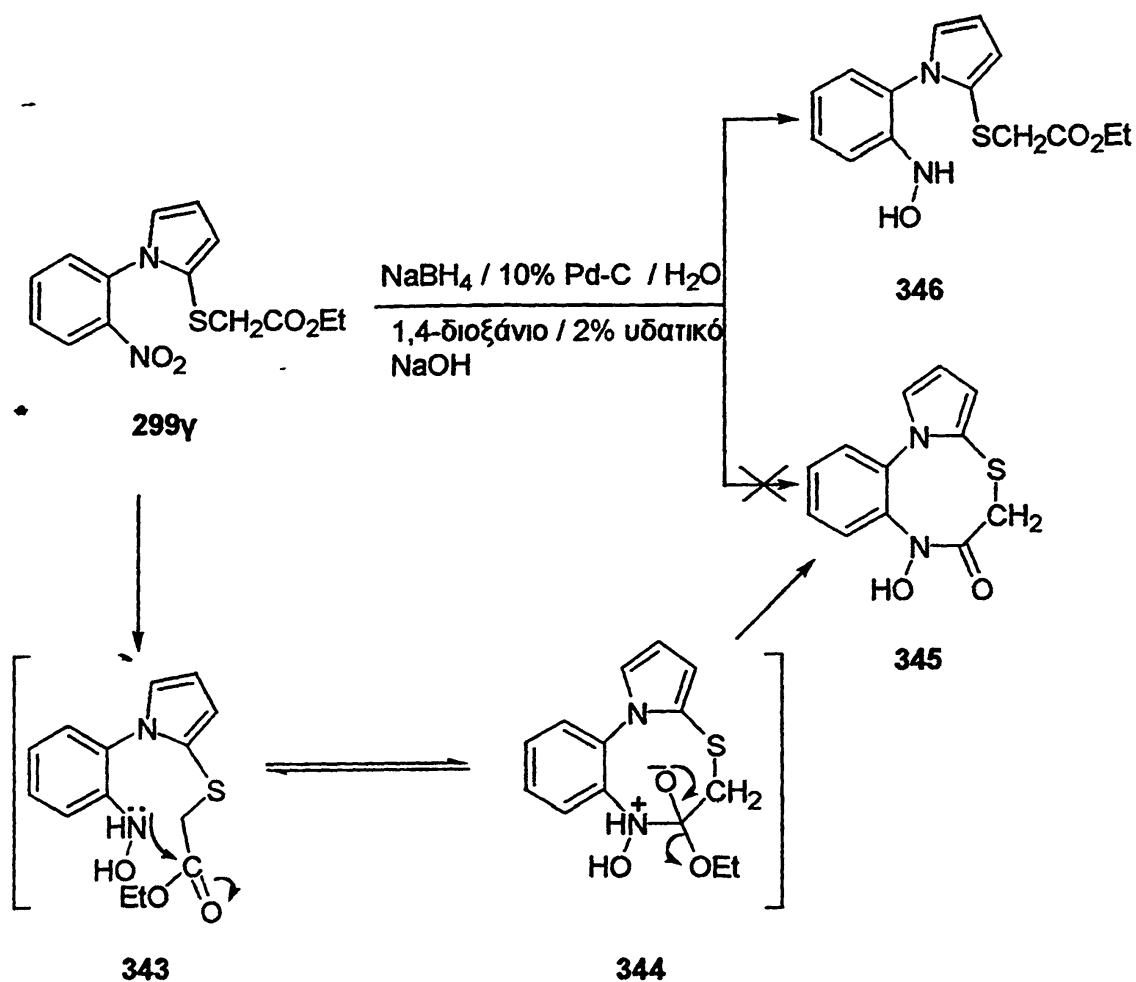






Σχήμα 119

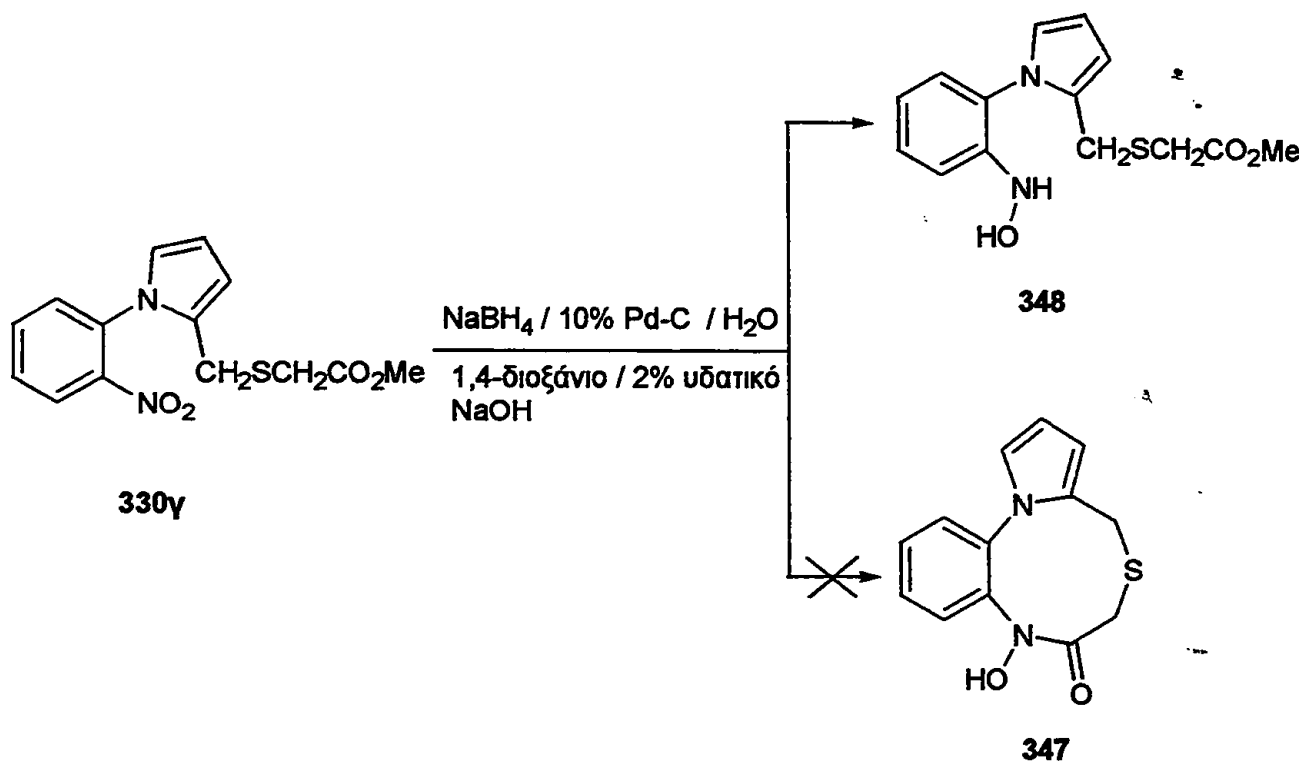
Όμοια, οι υδροξυλαμίνες 346 (Σχήμα 120) και 348 (Σχήμα 121) ήταν τα προϊόντα της αντίδρασης των εστέρων 299γ και 330γ, αντίστοιχα, με τις παραπάνω συνθήκες αναγωγής. Σε καμία περίπτωση όμως, δεν ανιχνεύτηκαν τα επιθυμητά υδροξαμικά οξέα 345 και 347.



Σχήμα 120

Παραπάνω (Σχήμα 120) δίνεται ο προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των αναμενόμενων κυκλοποιημένων, κατ' αναλογία παρόμοιος με αυτόν που αναφέρθηκε από τον Coultts για τη σύνθεση των υδροξαμικών οξέων.





Σχήμα 121

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

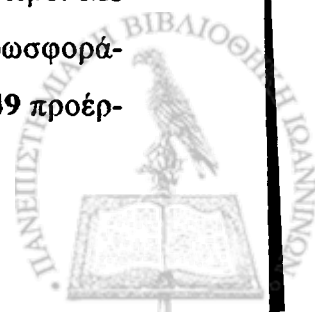
ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,1-*d*][1,2,5]ΒΕΝΖΟΤΡΙΑΖΕΠΙΝΩΝ

Οι ανθραμικίνες είναι μία σημαντική ομάδα αντιβιοτικών που απαντώνται στη φύση και κυρίως απομονώνονται από μύκητες. Η αλληλεπίδραση τους με το DNA των κυττάρων βοηθά στην καταπολέμηση των όγκων. Εμπεριέχουν τον πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινικό δακτύλιο ο οποίος αναγνωρίζει και δεσμεύεται σε μία συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων του DNA. Παρ' όλα αυτά η παραπάνω δράση αυτών των φαρμάκων συνοδεύεται από περιορισμό των δόσεων που μπορούν να χορηγηθούν, λόγω τοξικότητας όπως επίσης και νέκρωσης των ιστών στο εναίσιμο σημείο του σώματος<sup>189,190,191</sup>.

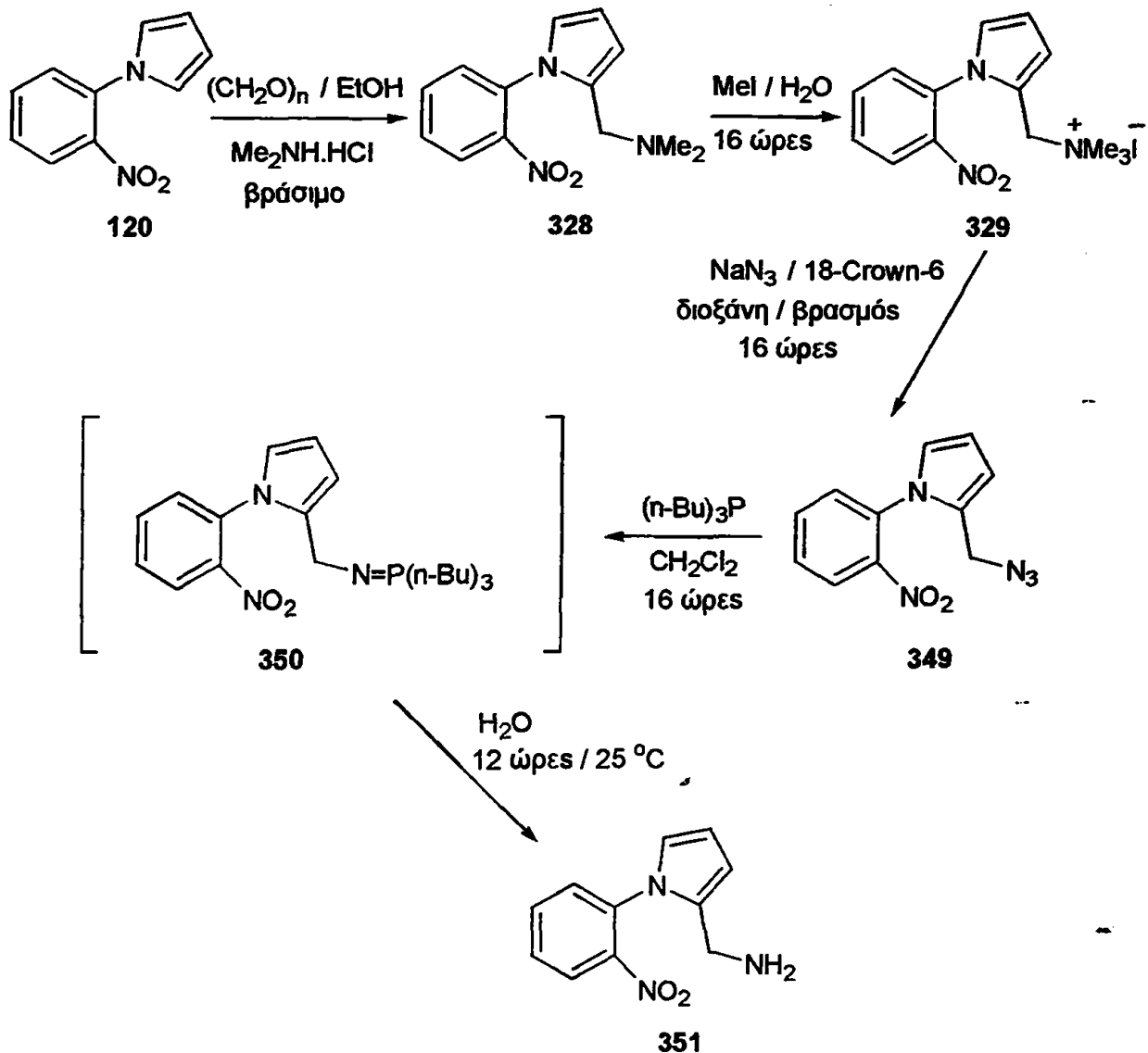
Το τελευταίο χρονικό διάστημα στο παρόν εργαστήριο έχει αρχίσει η προσπάθεια σύνθεσης μίας σειράς ενώσεων, δομικά αναλόγων των παραπάνω πυρρολοβενζοδιαζεπινών, που έχει να επιδείξει την απομόνωση πυρρολο[1,2-*a*][1,4] βενζοδιαζεπινικών, πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζοκινικών και πυρρολο[2,1-*b*][1,3]βενζοδιαζεπινικών δακτυλίων. Ειδικότερα οι παραπάνω βενζοδιαζεπίνες παρασκευάστηκαν με ενδομοριακή κυκλοποίηση κατάλληλα υποκατεστημένων 2-αμινομεθυλο-1-αρυλοπυρρολίων<sup>192</sup>.

Το 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-αμινομεθυλοπυρρόλιο 351 (Σχήμα 122) επιλέχθηκε ως μία χρήσιμη πρόδρομη ένωση για την σύνθεση νέων τρικυκλικών ενώσεων, γιατί περιέχει τις δύο ομάδες νίτρο και άμινο οι οποίες παρουσιάζουν ηλεκτρονιόφιλο και πυρηνόφιλο χαρακτήρα αντίστοιχα.

Η ένωση 351 παρασκευάστηκε μέσω εκλεκτικής αναγωγής της άζιδο ομάδας, του πυρρολίου 349, προς την αντίστοιχη άμινο χωρίς να επηρεαστεί η υπάρχουσα νίτρο. Με χρήση *n*-τριβούτυλο φωσφίνης (αντίδραση Staudinger) δημιουργείται το ιμινοφωσφοράνιο 350 το οποίο υδρολύεται προς την αντίστοιχη μεθυλαμίνη 351. Το άζιδιο 349 προέρ-



χεται από μία αλληλουχία τριών αντιδράσεων (όπως έχει ήδη αναφερθεί στο 8<sup>ο</sup> κεφάλαιο, Σχήμα 115).

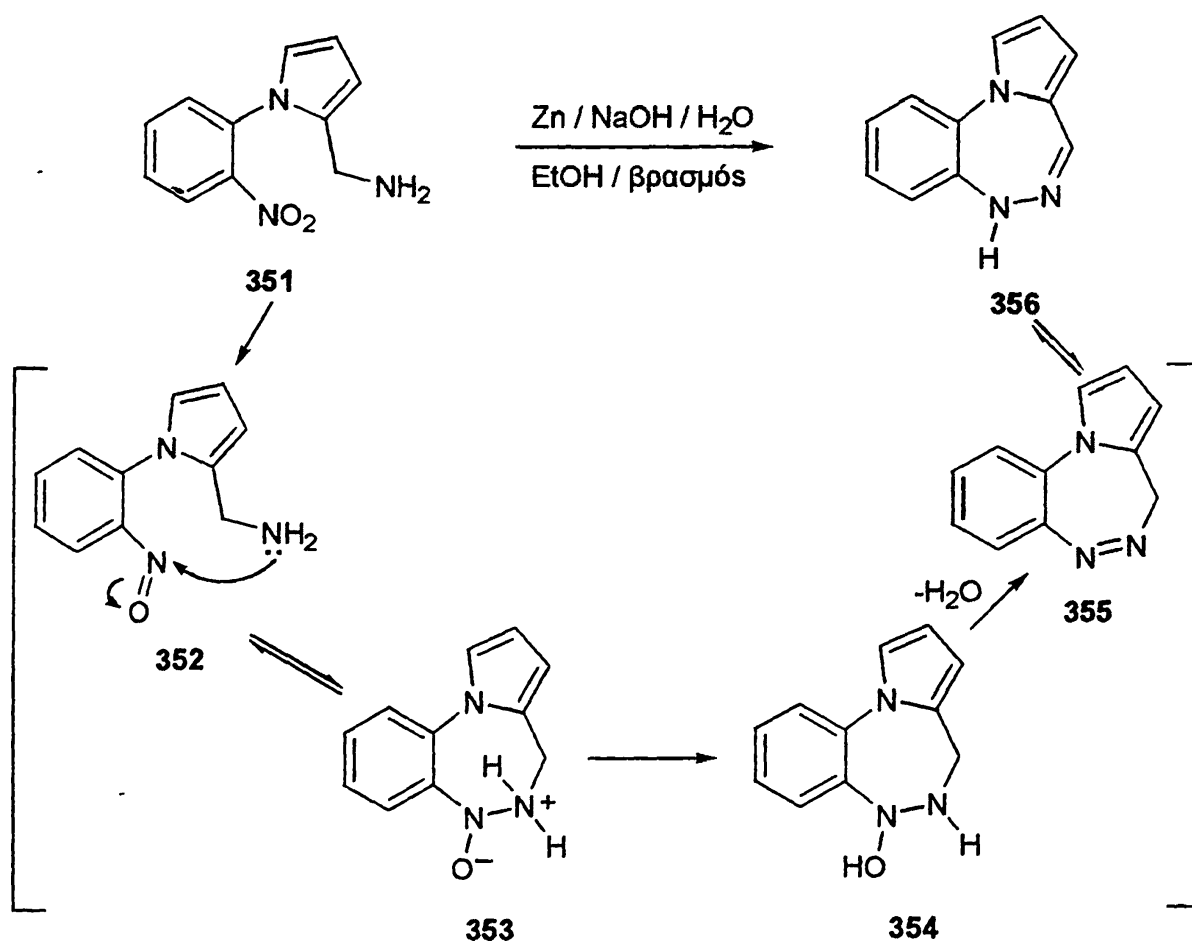


Σχήμα 122

Συνοψίζεται αρχικά στην δημιουργία βάσης Mannich του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου 328. Στην συνέχεια με ιωδομεθυλίωση αυτής συντίθεται το τεταρτοταγές άλας του 329, στο οποίο η αντικατάσταση της τριμεθυλαμίνης από το ιόν αζιδίου δίνει το αζίδιο 349.



Παρ' ότι η αντίδραση αρωματικών νιτρώδεσων με πρωτοταγείς αμιλαμίνες για την σύνθεση συμμετρικών ή ασύμμετρων άζω-ενώσεων έχει περιγραφεί διεξοδικά<sup>193</sup>, η ενδομοριακή αντίδραση μεταξύ άλκυλο ή αμιλοαμινών και της νιτρώδο ομάδας είναι άγνωστη. Έτσι η αναγωγική κυκλοποίηση της ένωσης **351** με σκόνη ψευδαργύρου σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου στο σημείο βρασμού έδωσε μία καινούργια ένωση, την πυρρολο[2,1-*d*][1,2,5]βενζοτριαζεπίνη **356**.



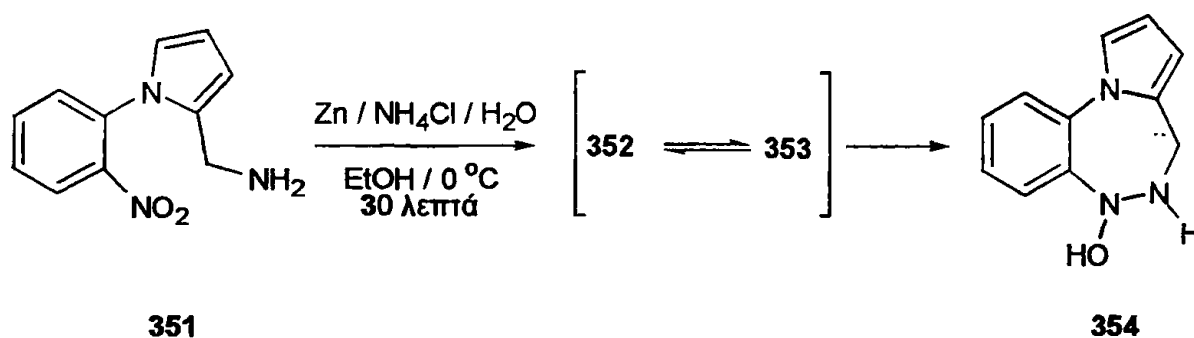
Σχήμα 123

Ο προτεινόμενος μηχανισμός (Σχήμα 123) περιλαμβάνει την ενδομοριακή σύζευξη μεταξύ της αμινο και της εν τω γεννάσθαι δημιουργούμενης νιτρώδο ομάδας (ενδιάμεσο **352**), προς το σχηματισμό του ενδιάμεσου **353**. Το σταθερότερο ενδιάμεσο **354** που προκύπτει στη συνέχεια αφυδατώνεται, κάτω από τις ισχυρά βασικές συνθήκες, δίνοντας



το άζω ενδιάμεσο **355**. Η τελική υδραζόνη **356** είναι αποτέλεσμα ταυτομερείωσης της **355**.

Η σκέψη ότι εφαρμογή ηπιότερων συνθηκών ίσως οδηγούσε σε απομόνωση κάποιου ενδιάμεσου που θα ισχυροποιούσε τον παραπάνω μηχανισμό στέφθηκε με επιτυχία. Η αντίδραση της ένωσης **351** με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο σε χαμηλή θερμοκρασία (0 °C) και βραχύ χρονικό διάστημα αντίδρασης (30 λεπτά) έδωσε την τρικυκλική ένωση **354** (Σχήμα 124). Αξιοσημείωτο είναι ότι το προϊόν αυτό είναι ένα από τα προτεινόμενα ενδιάμεσα της παραπάνω αντίδρασης (Σχήμα 123).

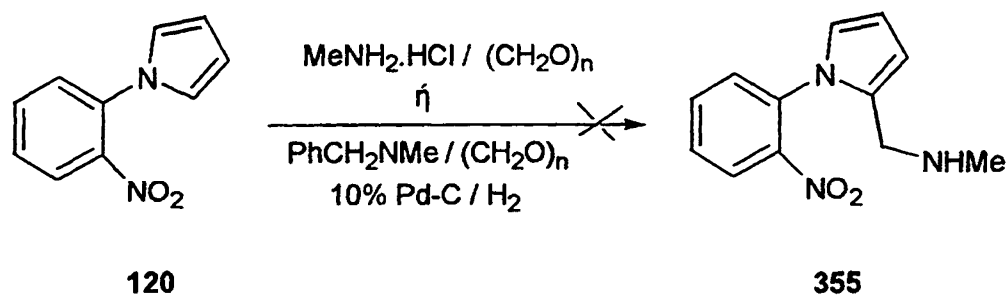


Σχήμα 124

Η αποτελεσματικότητα των παραπάνω αναγωγικών κυκλοποιήσεων της νίτροαμίνης **351**, δημιούργησε το έναυσμα για να ερευνηθεί περαιτέρω η αντίδραση αυτή με παρόμοιες ενώσεις όπως οι δευτροταγείς διαλκυλο- και αλκυλοαρυλοαμίνες.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχουν δύο κύριοι τρόποι σύνθεσης πυρρολομεθυλαμινών. Ο Raines και οι συνεργάτες του<sup>194</sup> έχουν αναφέρει την σύνθεση του 2-μεθυλαμινομεθυλοπυρρολίου υποβάλλοντας το πυρρόλιο στην αντίδραση Mannich δηλαδή αντιδρώντας με φορμαλδεύδη και υδροχλωρική μεθυλαμίνη. Για την σύνθεση του 2-μεθυλαμινομεθυλο-5-φαινυλοπυρρολίου έχει χρησιμοποιηθεί μία παραλλαγή της παραπάνω Mannich αντίδρασης. Η αντίδραση αυτή συνίσταται στη σύνθεση του 2-βενζυλομεθυλοαμινομεθυλο-5-φαινυλοπυρρολίου κατά την αντίδραση του 2-φαινυλοπυρρολίου με φορμαλδεύδη και *N*-βενζυλο-*N*-μεθυλαμίνη. Με καταλυτική υδρογόνωση (καταλύτης 10% παλλάδιο σε άνθρακα) ανάγεται η ομάδα της βενζυλαμίνης της τελευταίας προς τολουόλιο και 2-μεθυλαμινομεθυλο-5-φαινυλοπυρρόλιο<sup>195</sup>.

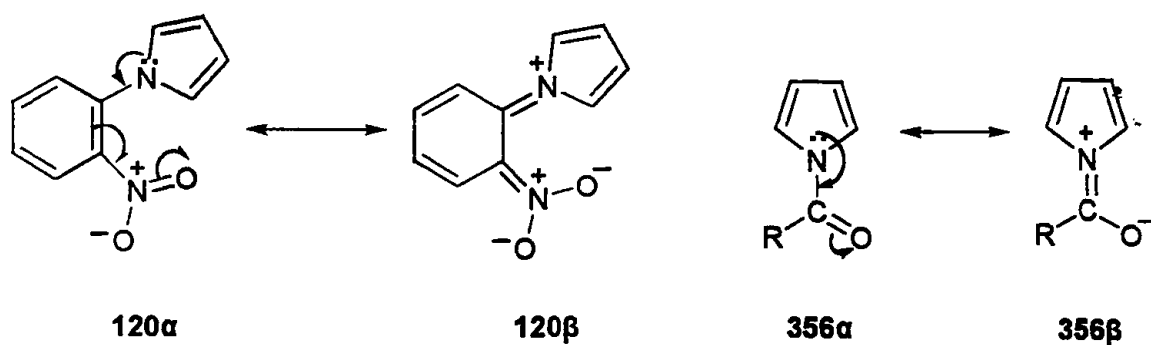




Σχήμα 125

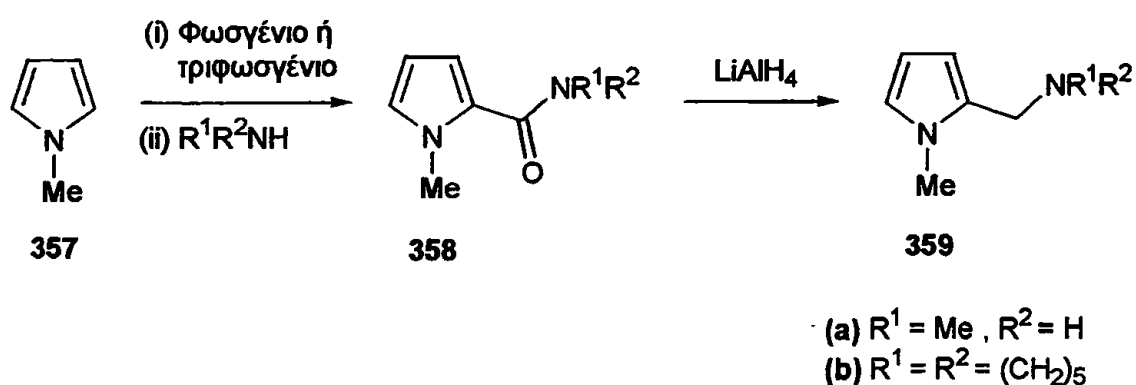
Το μόριο που επιλέχθηκε για να δοκιμασθεί η απευθείας εισαγωγή της διμεθυλαμινομεθυλο ομάδας στο πυρρόλιο, ήταν και πάλι το 1-(2-νιτροφαινιλο)πυρρόλιο **120**. Όμως με καμία από τις παραπάνω δύο μεθόδους δεν έγινε δυνατή η απομόνωση της ένωσης **355**. Αντί αυτής και στις δύο περιπτώσεις προέκυψε η αρχική ένωση **120** (Σχήμα 125). Η αιτία για αυτήν την αντιφατική συμπεριφορά της τελευταίας, συγκριτικά με αυτή του πυρρολίου ή του 2-υποκαταστημένου πυρρολίου στις ίδιες συνθήκες, πρέπει να αναζητηθεί στο τελευταίο στάδιο της αντιδρασης Mannich. Το στάδιο αυτό είναι η στιγμή όπου η διμεθυλαμινομεθυλένο ομάδα εισάγεται με ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στη θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου. Το αρνητικό συζυγιακό φαινόμενο που εξασκείται από τη νίτρο ομάδα μειώνει σημαντικά τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα της ένωσης **120**. Η μετακίνηση του αρωματικού π-ζεύγους ηλεκτρονίων του αζώτου ευνοεί τη δημιουργία δομών συντονισμού, όπως φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 126). Παρόμοιες δομές έχουν αναφερθεί περιγράφοντας την δράση της καρβονιλομάδας στα *N*-ακυλοπυρρόλια<sup>196</sup>.





Σχήμα 126

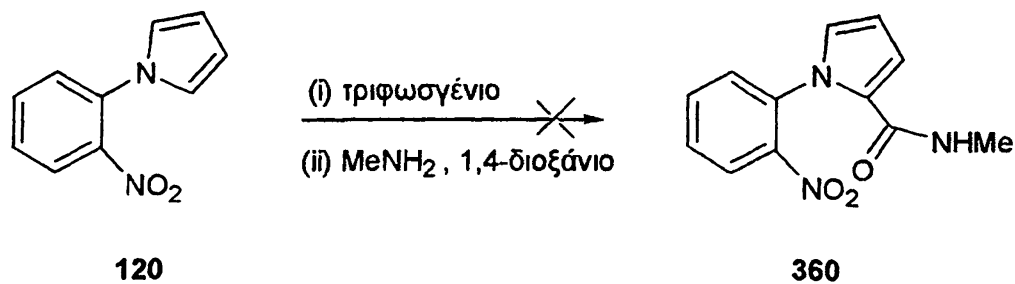
Μία διαφορετική πορεία σύνθεσης αμινομεθυλοπυρρολίων έχει προταθεί από τον Scott και τους συνεργάτες του<sup>197</sup>. Περιλαμβάνει δύο στάδια. Στο πρώτο το 1-μεθυλοπυρρόλιο 357 αντιδρά με το φωσγένιο, ή με το σταθερότερο και ασφαλέστερο στο χειρισμό του στερεό τριφωσγένιο, και παράγεται η αντίστοιχη ενδιάμεση χλώρο-μεθανόνη. Πυρηνόφιλη προσβολή της τελευταίας από τις κατάλληλες πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες οδηγεί στην σύνθεση των αντίστοιχων καρβοξαμιδίων 358. Από το τελευταίο με επίδραση λιθίου αργιλιοϋδριδίου ως αναγωγικού μέσου, απομονώνονται οι αμίνες 359 (Σχήμα 127).



Σχήμα 127

Η προσπάθεια εφαρμογής των παραπάνω συνθηκών στην ένωση 120 άφησε και πάλι το αρχικό μόριο ανέπαφο (Σχήμα 128).

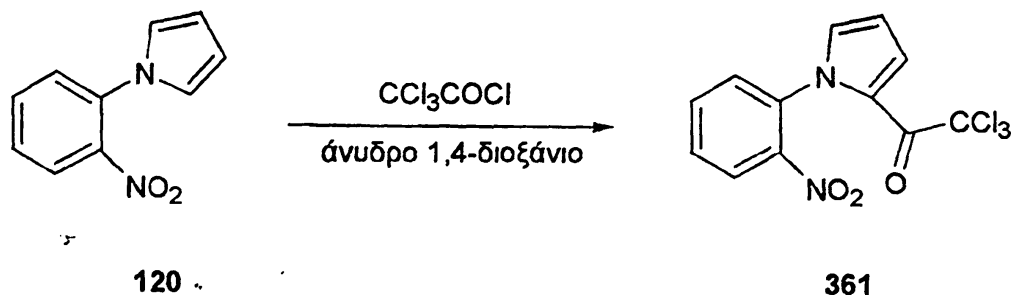




Σχήμα 128

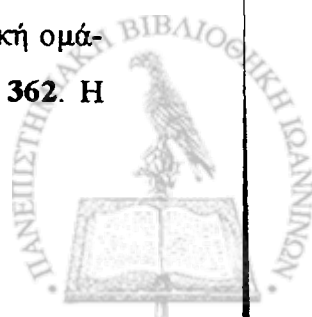
Τελικά συντέθηκαν το καρβοξαμίδιο **365** και το καρβουδραζίδιο **371** χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση την **361**. Η διαδικασία εισαγωγής της τριχλωροακέτυλο ομάδας σε πυρηνόφιλους δακτυλίους όπως το πυρρόλιο είναι σημαντική τόσο για την ευκολία με την οποία επιτυγχάνεται όσο περισσότερο για την μετέπειτα δυνατότητα μετατροπής της σε οξέα<sup>198</sup>, εστέρες ή αμίδια<sup>199,200</sup>. Η σύνθεση του 1*H*-πυρρολιοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα **364** από την 2,2,2-τριχλωρο-1-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)αιθαν-1-όνη **362**, αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Bailey και τους συνεργάτες του<sup>201</sup>.

Η αντίδραση ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στη θέση 2 του νιτροφαινιλοπυρρολίου **120** από την τριχλωροακέτυλο ομάδα επιτυγχάνεται εύκολα με τριχλωροακέτυλο χλωρίδιο σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο υπό αδρανείς συνθήκες (ατμόσφαιρα αργού). Το πυρρόλιο **361** που είναι νέα ένωση (Σχήμα 129), απομονώθηκε σε μεγάλη απόδοση (89%).

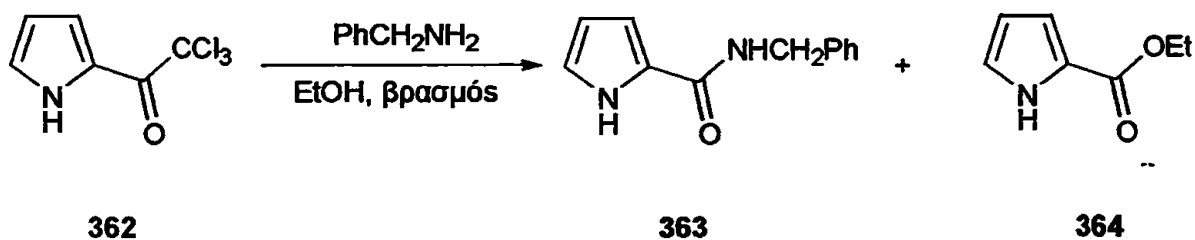


Σχήμα 129

Η πιθανότητα μετατροπής της τριχλωροακέτυλο ομάδας της **361** προς αμιδική ομάδα διερευνήθηκε αρχικά στην 2,2,2-τριχλωρο-1-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)αιθαν-1-όνη **362**. Η



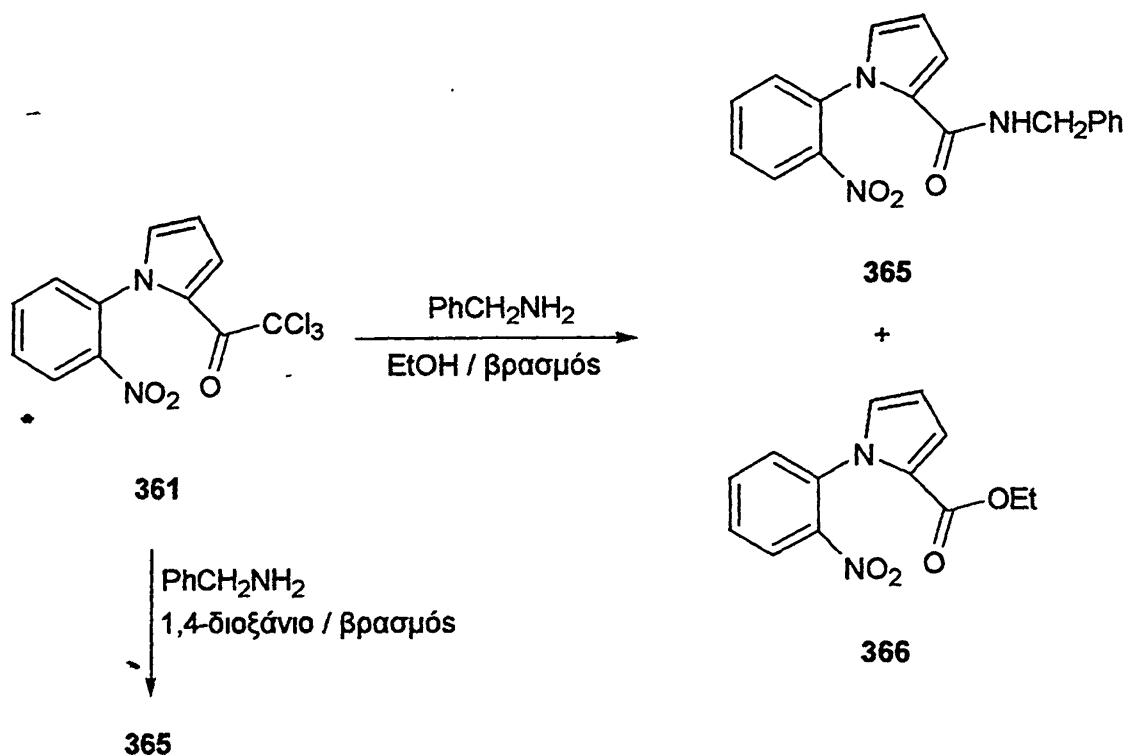
άκυλο υποκατάσταση της τριχλωροακέτυλο ομάδας από την βενζυλαμίνη, σε διαλύτη αιθανόλη και θέρμανση έως βρασμού, έδωσε ισόποσο μίγμα όχι μόνο του αναμενόμενου βενζυλοκαρβοξαμιδίου 363 αλλά και του 1*H*-2-πυρρολιοκαρβοξυλικού αιθυλεστέρα 364 (Σχήμα 130). Η δημιουργία του εστέρα αποδεικνύει την ανταγωνιστική συμπεριφορά του διαλύτη στην αντίδραση υποκατάστασης παρ' ότι όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως για την σύνθεση του εστέρα 364 απαιτείται η παρουσία ισχυρής βάσης (αιθοξείδιο του νατρίου).



Σχήμα 130

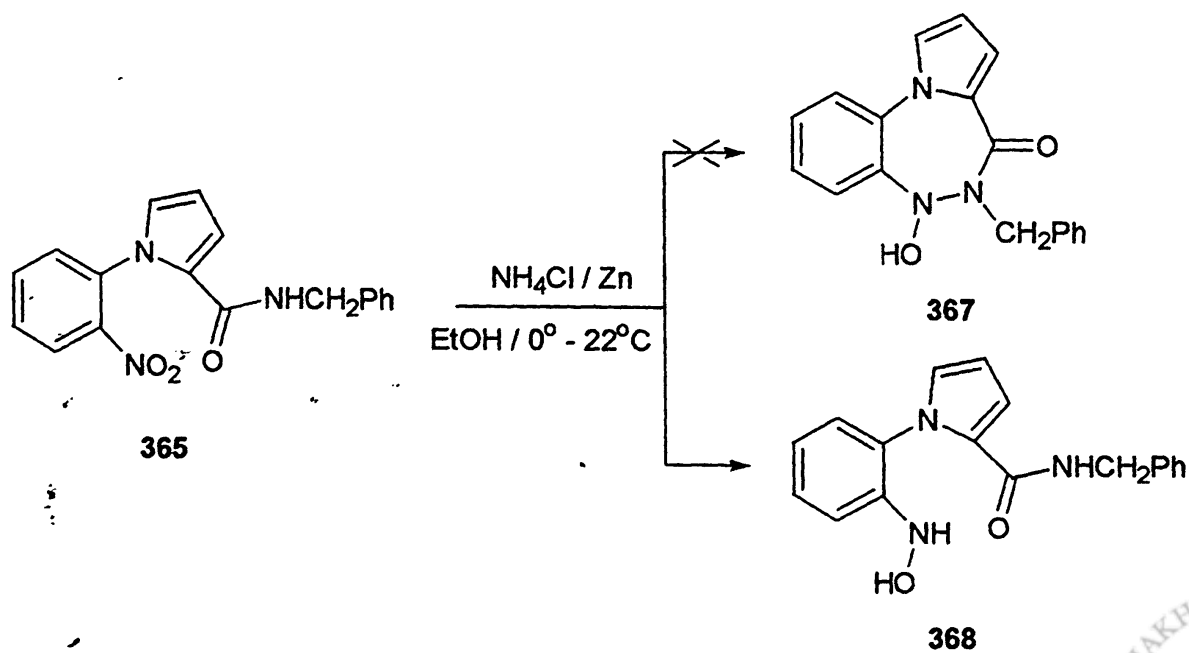
Όταν η ένωση 361 υποβλήθηκε σε βράσιμο με βενζυλαμίνη όπως παραπάνω παρατηρήθηκε επαναληψιμότητα ως προς το είδος των προϊόντων. Παράχθηκε μίγμα του καρβοξαμιδίου 365 και του εστέρα 366 σε αποδόσεις (18%) και (61%), αντίστοιχα (Σχήμα 131). Το αμίδιο 365 απομονώθηκε τελικά ως μοναδικό προϊόν της αντίδρασης υποκατάστασης με απόδοση (65%), όταν η αντίδραση έγινε σε ένα μη πρωτικό διαλύτη όπως το 1,4-διοξάνιο.





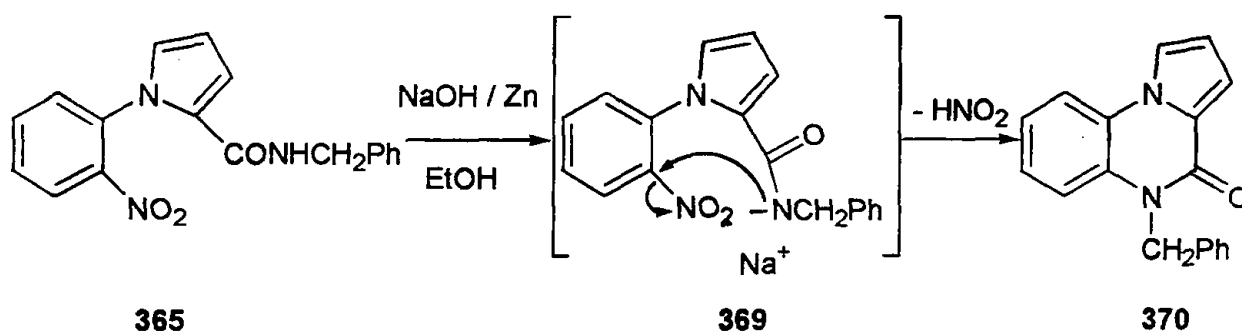
Σχήμα 131

Σε περιβάλλον ήπιων αναγωγικών συνθηκών, και συγκεκριμένα χλωριούχου αμμωνίου και σκόνη ψευδαργύρου, η αναγωγική κυκλοποίηση της ένωσης 365 δεν πραγματοποιήθηκε. Αντί της αναμενόμενης τριαζεπίνης 367 απομονώθηκε η υδροξυλαμίνη 368 με απόδοση (57%) (Σχήμα 132).



Σχήμα 132

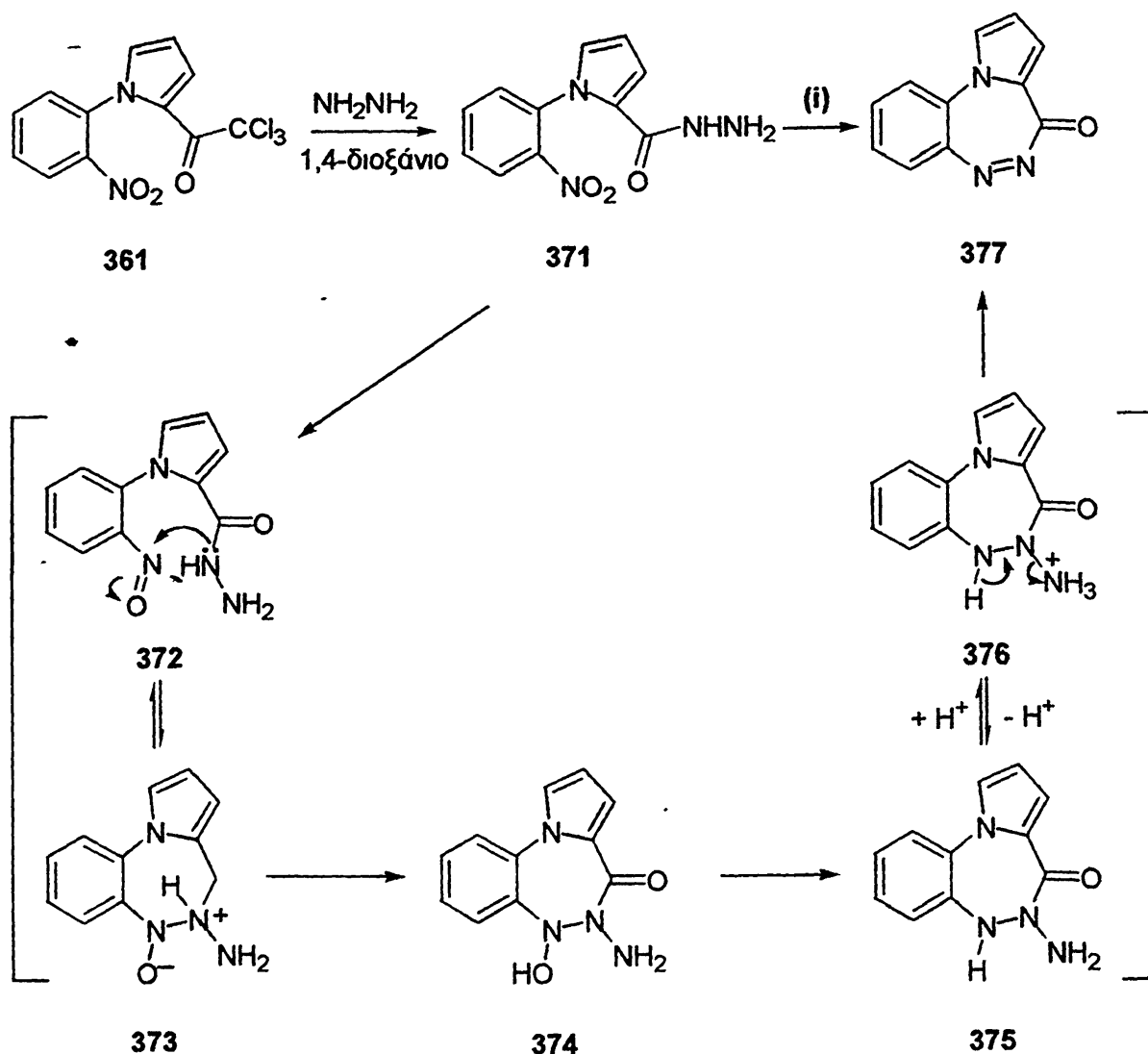
Συμπερασματικά το προηγούμενο αποτέλεσμα δείχνει ότι οι βασικές συνθήκες της αντίδρασης δεν ήταν αρκετά ισχυρές ώστε να δημιουργηθεί το ανιόν του αμιδίου 365 για να προσβάλει την εν τω γεννάσθαι νιτρώδο ομάδα προτού αυτή αναχθεί προς την αντίστοιχη υδροξυλαμίνη. Η χρήση ισχυρότερης βάσης για το σχηματισμό ανιόντος του αμιδίου ήταν το λογικό επόμενο βήμα. Πράγματι, βράζοντας το 365 σε διαλύτη αιθανόλη παρουσία υδροξειδίου του νατρίου και σκόνη ψευδαργύρου, το αμιδικό ανιόν εκδηλώνει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του μέσω όμως μίας διαφορετικής πορείας από αυτήν που αναμενόταν, προϊόν της οποίας είναι η πυρρολοκινοξαλινόνη 370. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 133), η πορεία της αντίδρασης περιλαμβάνει αρχικά την απόσπαση του όξινου πρωτονίου από την ένωση 365, και στη συνέχεια σχηματισμό του αμιδικού ενδιάμεσου ανιόντος 369. Η κυκλοποίηση προς το τρικυκλικό προϊόν 370 επιτυγχάνεται με την πυρηνόφιλη προσβολή του C-2' του 369 και ταυτόχρονη εκτόπιση της νίτρο ομάδας, πριν προλάβει η τελευταία να αναχθεί. Πρόκειται ουσιαστικά για μία



Σχήμα 133

ενδομοριακή αρωματική πυρηνόφιλη απονιτροκυκλοποίηση. Παρ' ότι η ευκινησία της νίτρο ομάδας σε αυτού του τύπου τις αντιδράσεις είναι ισοδύναμη της δραστηρότητας που παρουσιάζει το χλώριο και το φθόριο, οι αντιδράσεις αρωματικής απονιτροκυκλοποίησης δεν χρησιμοποιούνται συχνά. Όποτε όμως το τελευταίο συμβαίνει, είναι εκτεταμένη η εφαρμογή τους στην σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας τρικυκλικών αρωματικών δακτυλίων όπως των φαινοξαζινών, φαινοθειαζινών και άλλων<sup>202</sup>. Ειδικότερα από τις αντιδράσεις στις οποίες εμπλέκεται η ενδομοριακή εκτόπιση της νίτρο ομάδας από ένα πυρηνόφιλο άτομο άζωτο, παράγονται οι κινολόνες και σινολόνες<sup>203,204</sup>.





Αντιδραστήρια: (i)  $\text{NH}_4\text{Cl} / \text{H}_2\text{O} / \text{Zn} / \text{EtOH} / 0^\circ\text{C} - 22^\circ\text{C}$

Σχήμα 134

Για την σύνθεση του καρβουδραζιδίου 371 ακολουθήθηκε παρόμοια πορεία αυτής του καρβοξαμίδιου 365. Με αντίδραση ακυλίωσης της υδραζίνης από την τριχλωρομέθυλο κετόνη απομονώθηκε το υδραζίδιο 371 σε απόδοση 85% (Σχήμα 134).

Η κυκλοποίηση του υδραζιδίου 371 προς την τριαζεπινόνη 377 επιτεύχθηκε παρουσία του οξειδοαναγωγικού ζεύγους χλωριούχου αμμωνίου και σκόνη ψευδαργύρου. Η μηχανιστική πορεία που προτείνεται έχει πολλά κοινά σημεία με αυτή που παρατέθηκε στην σύνθεση της τριαζεπίνης 356. Αρχικά η αναγωγή της νίτρο ομάδας του 371 οδηγεί



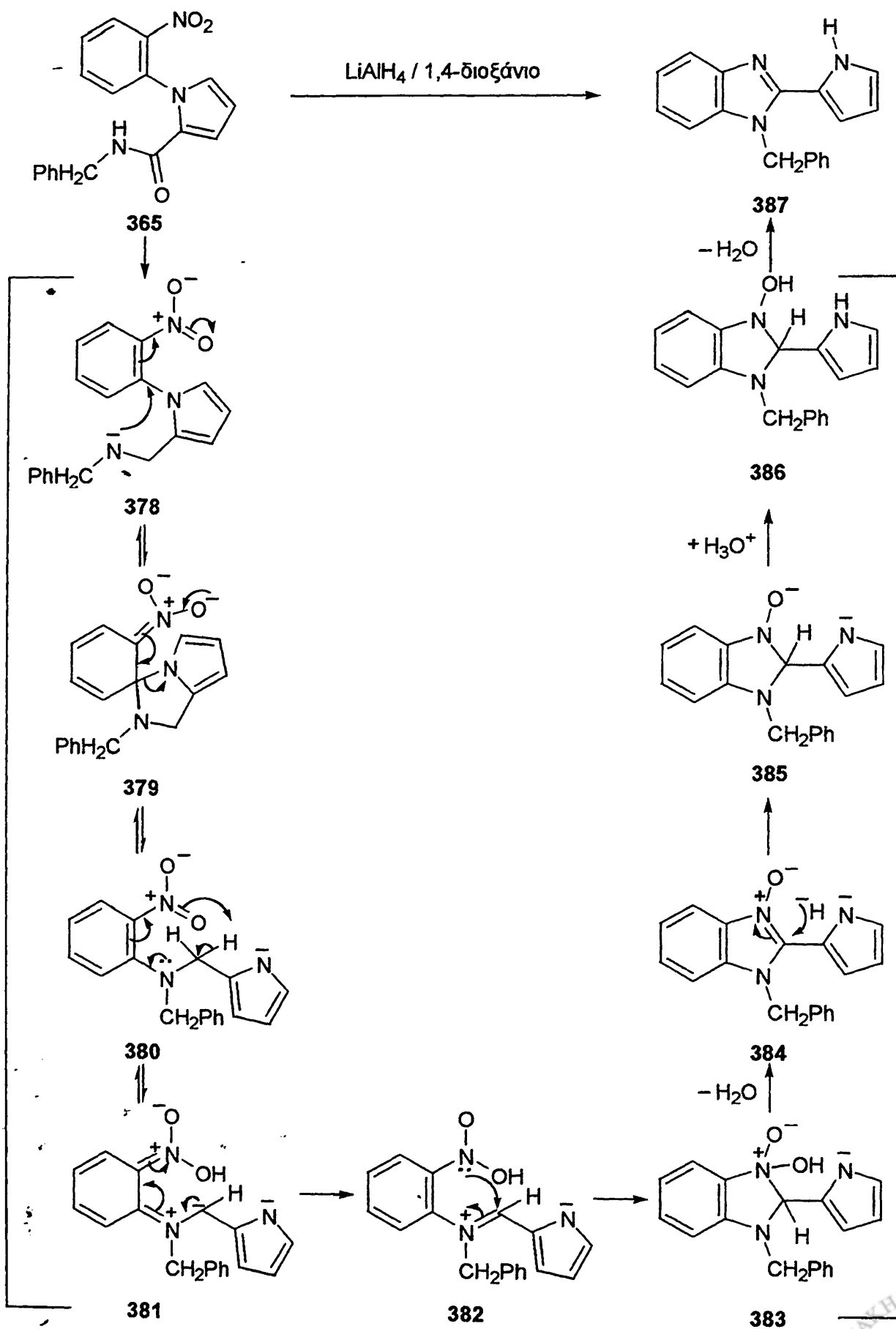
στην ενδιάμεση νιτρώδο ένωση 372. Ακολουθεί ενδομοριακή προσβολή στο ηλεκτρονιόφιλο άζωτο της νιτρώδο ομάδας με σχηματισμό του κυκλοποιημένου *N*-οξειδίου 373. Το *N*-υδροξύ ενδιάμεσο 374 προέρχεται από ταυτόχρονη αποπρωτονίωση-πρωτονίωση του 373. Στο ενδιάμεσο 375, που είναι η ανηγμένη μορφή του 374, αφού αρχικά πρωτονιωθεί η άμινο ομάδα (ενδιάμεσο 376) στην συνέχεια απομακρύνεται σαν αμμωνία, δίνοντας τελικά την πυρρολοβενζοτριαζεπινόνη 377.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι γνωστή η αναγωγική δράση του λιθίου αργλιοϋδριδίου για την μετατροπή των καρβοξαμιδίων στις αντίστοιχες αμίνες. Αυτή η έμμεση μέθοδος παρασκευής αμινών εφαρμόστηκε και στην ένωση 365, δίνοντας αναπάντεχα διαφορετικό προϊόν από το αναμενόμενο. Το 2-(πυρρολυλο)βενζιμιδαζόλιο 387 που τελικά απομονώθηκε με απόδοση (49%) είναι αποτέλεσμα της μηχανιστικής πορείας που προτείνεται στο Σχήμα 135.

Το πυρρολοκαρβοξαμίδιο 365 υφίσταται αναγωγή παρουσία του υδριδίου λιθίου-αργιλίου και δίνει το ανιόν της δευτεροταγής αμίνης 378<sup>205</sup>. Στην συνέχεια πυρηνόφιλη ενδομοριακή προσθήκη δίνει το σπείρο ενδιάμεσο 379<sup>173,206</sup>, ακολουθούμενη από διάνοιξη του σπείρο δακτυλίου, οπότε δημιουργείται το πυρρόλυλο ανιόν 380. Η ενδομοριακή απόσπαση πρωτονίου από την νίτρο ομάδα, μέσω άκυ-νίτρο ενδιαμέσου<sup>166,207</sup>, δίνει το ενδιάμεσο 381, ενώ η συζυγική μεταφορά του ανιόντος εξουδετερώνει το θετικό φορτίο του αζώτου της νίτρο ομάδας δίνοντας το 382. Το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου του 382 προσβάλει πυρηνόφιλα τον ιμινικό άνθρακα προκαλώντας κυκλοποίηση προς το ενδιάμεσο 383. Αφυδάτωση του τελευταίου δίνει το *N*-οξείδιο 384<sup>208</sup> και στη συνέχεια προσβολή στον ιμινικό άνθρακα από το ανιόν του υδριδίου, οδηγεί στο ενδιάμεσο 385. Με προσθήκη νερού στο τελευταίο σχηματίζεται το *N*-υδροξείδιο 386 το οποίο αφυδατώνεται και λαμβάνεται το 2-(πυρρολυλο)βενζιμιδαζόλιο 387.

Ανακεφαλαιώνοντας, αν και η χρήση του λιθίου αργλιοϋδριδίου δεν είχε ως αντικειμενικό σκοπό την σύνθεση του 2-(πυρρολυλο)βενζιμιδαζολίου 387, αποτελεί μία νέα και πρωτότυπη μέθοδο η οποία έρχεται να προστεθεί στις ήδη υπάρχουσες για την σύνθεση πυρρολοβενζιμιδαζολίων. Χαρακτηριστικά αναφέρεται η συμπύκνωση της οφαινυλενοδιαμίνης με το αιθοξυκαρβονυλο-2-πυρρολοθειαμίδιο<sup>209</sup> ή με το 2-φορμυλοπυρρόλιο και παράγωγα αυτού<sup>210,211</sup>.





Σχήμα 135





## Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 10

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΙΝΔΕΝΟ-  
ΠΥΡΡΟΛΟΝΗΣ ΑΠΟ 2- ΚΑΙ 3-(2-ΑΜΙΝΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΠΥΡΡΟΛΙΑ

Πρόσφατα έχει αναφερθεί η σύνθεση των 1,3-βενζοδιαζοκινών με αντίδραση των κατάλληλων αρωματικών διαμινών με φωσγένιο ή διθειάνθρακα<sup>212</sup>. Οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα της χρήσης τέτοιου είδους αντιδραστηρίων για τον σχηματισμό ετεροκυκλικών δακτυλίων όπου είναι επιθυμητή η εισαγωγή άμιδο ή θειοάμιδο ομάδων. Μία τέτοια εφαρμογή του φωσγένιου, από τις παλαιότερες, αναφέρεται στην σύνθεση βενζοδιαζεπινονών από τις 2-αμινοφαινυλοαιθαναμίνες<sup>213</sup>. Η υψηλή όμως τοξικότητα του αερίου φωσγένιου κάνει την χρήση του εξαιρετικά δύσκολη και επικίνδυνη. Το 1987 όμως οι Eckert και Foster<sup>214</sup> εισήγαγαν ως υποκατάστατο του φωσγένιου το τριφωσγένιο, το οποίο είναι κρυσταλλικό στερεό, σταθερό και εύκολο στη χρήση του. Από τότε το τριφωσγένιο χρησιμοποιήθηκε πολλές φορές<sup>215,216</sup>, όπως για παράδειγμα στην εισαγωγή της καρβόνυλο ομάδας μεταξύ της άμινο και της υδρόξυ ομάδας στην 2-αμινο-5-μεθοξυφαινόλη για την σύνθεση της 6-μεθοξυβενζοξαζολιν-2(3H)-όνης (MBOA), η οποία έχει παρασιτοκτόνο δράση<sup>217</sup>.

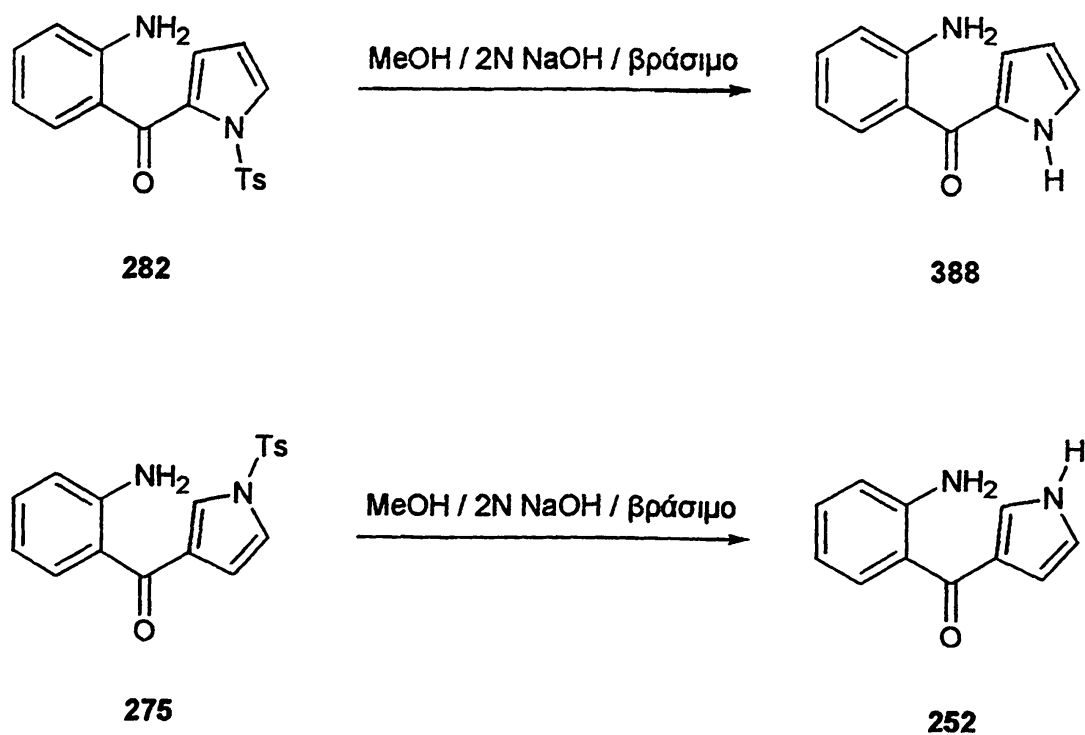
Η σύνθεση των θειοξοπυρρολοβενζοτριαζοκινών<sup>218</sup> όπως και των διθειαζολοδιαζοκινών<sup>219</sup> πραγματοποιήθηκε με χρήση του διθειάνθρακα, που λειτούργησε ως φέρουσα ένωση της θειοκαρβόνυλο ομάδας.

Ο Molina και οι συνεργάτες του<sup>220</sup> διερευνώντας τις δυνατότητες της αντίδρασης μεταξύ των ιμινοφωσφορανίων του *N*-(2-αμινοφαινυλο)πυρρολίου με ετεροκουμουλένια



πέτυχαν την σύνθεση θειοξοπυρρολο[1,2-α]κινοξαλινών με χρήση διθειάνθρακα. Στην περίπτωση αυτή το κυκλοποιημένο προϊόν προέρχεται από την εισαγωγή της θειοκαρβό-νυλο ομάδας μεταξύ της ιμινοφωσφορανικής ομάδας και ενός άνθρακα του γειτονικού πυρρολικού δακτυλίου.

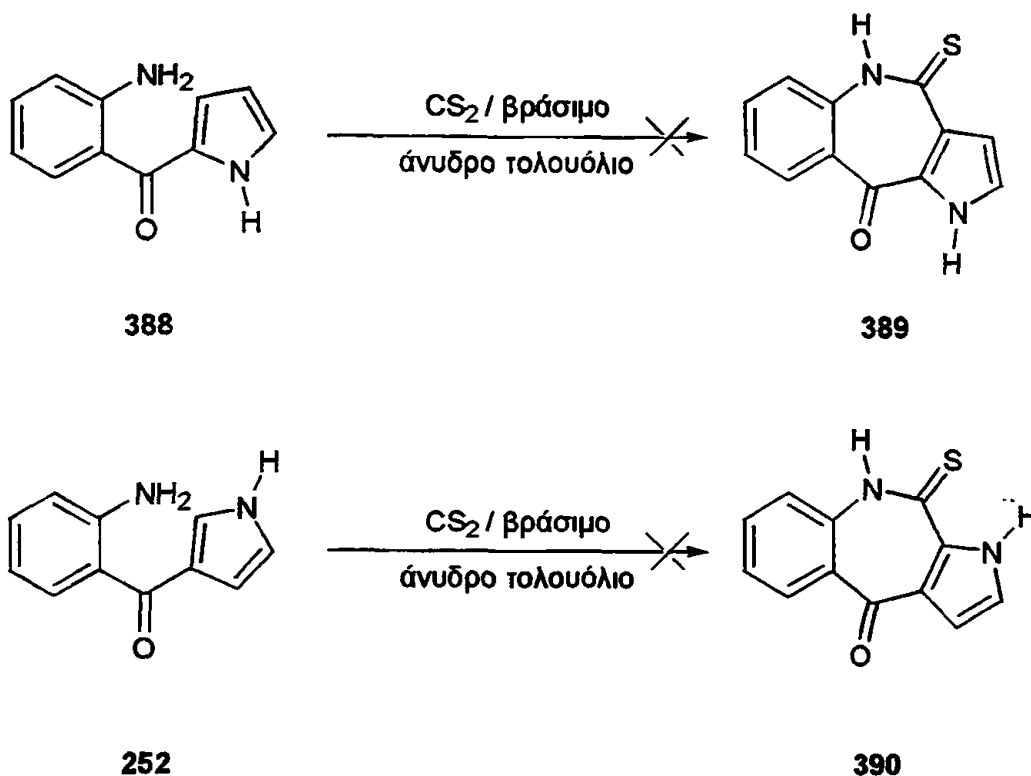
Με γνώμονα τα όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω, διερευνήθηκε η δυνατότητα εφαρμογής τους και στις αμίνες **388**, **252**, **283**, και **277**. Η σύνθεση των **252**, **283**, και **277** έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια. Η αμίνη **388** απομονώθηκε έπειτα από αλκαλική υδρόλυση της αντίστοιχης *N*-τόσυλο-αμίνης **282**. Η ίδια πορεία ακολουθήθηκε και για την ποσοτική σύνθεση της αμίνης **252** από την αντίστοιχη *N*-τόσυλο-αμίνη **275** (Σχήμα 136).



Σχήμα 136



1. Σύνθεση της 10-θειοξο-9*H*-πυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνης.

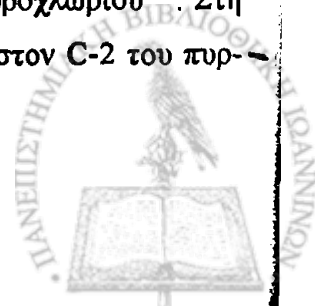


Σχήμα 137

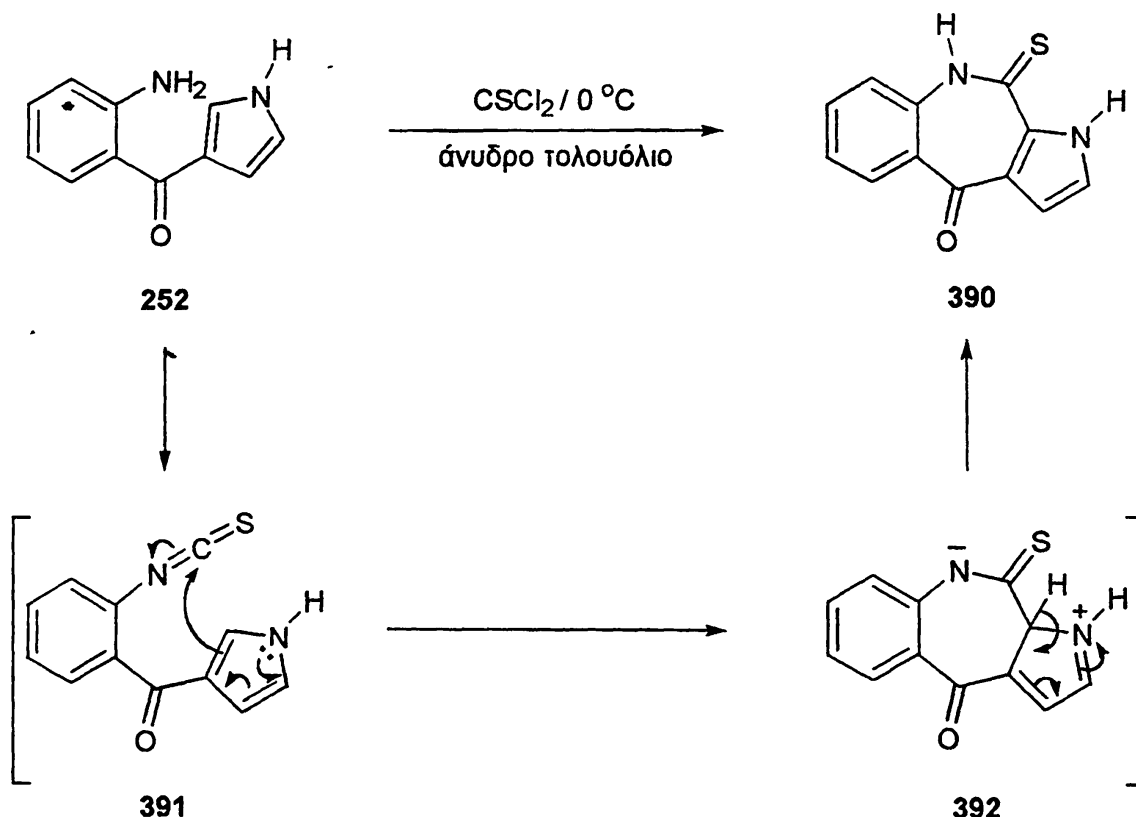
Η αντίδραση των αμινο-κετονών 388 και 252 με διθειάνθρακα σε άνυδρο τολουόλιο σε θερμοκρασία βρασμού, δεν έδωσε τις αναμενόμενες βενζαζεπινόνες 389 και 390 αντίστοιχα. Αντί αυτών και στις δύο περιπτώσεις απομονώθηκαν οι αρχικές αμίνες (Σχήμα 137).

Η προσπάθεια κυκλοποίησης επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας αντί του διθειάνθρακα το αντιδραστήριο θειοφωσγένιο η χρήση του οποίου ήταν επιτυχημένη στην σύνθεση των θεινοβενζοθειαδιαζολών από το διαμινοβενζοθειοφαίνιο<sup>221</sup>.

Η αντίδραση του θειοφωσγενίου στους 0 °C σε διαλύτη άνυδρο τολουόλιο με την αμίνη 252 έδωσε την αναμενόμενη πυρρολοβενζαζεπινόνη 390. Όπως προτείνεται (Σχήμα 138) η παραπάνω αντίδραση λαμβάνει χώρα μέσω του σχηματισμού της ενδιάμεσης ισοθειοκυανικής ένωσης 391. Η τελευταία είναι αποτέλεσμα διπλής υποκατάστασης της αμινο ομάδας του 252 στο θειοφωσγένιο με απόσπαση δύο μορίων υδροχλωρίου<sup>222</sup>. Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στον C-2 του πυρ-



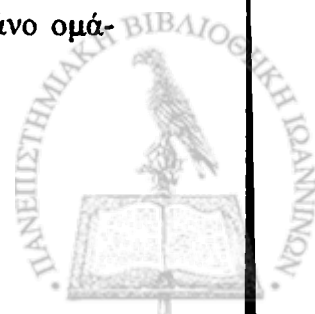
ρολίου από την ισοκυανιούχο ομάδα και προκύπτει το ενδιάμεσο **392**, το οποίο μετά από αρωματικοποίηση και πρωτονίωση δίνει την ένωση **390**. Αξίζει να σημειωθεί ότι αιτός ο τρικυκλικός συνδιασμός δακτυλίων δεν έχει αναφερθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία.



Σχήμα 138

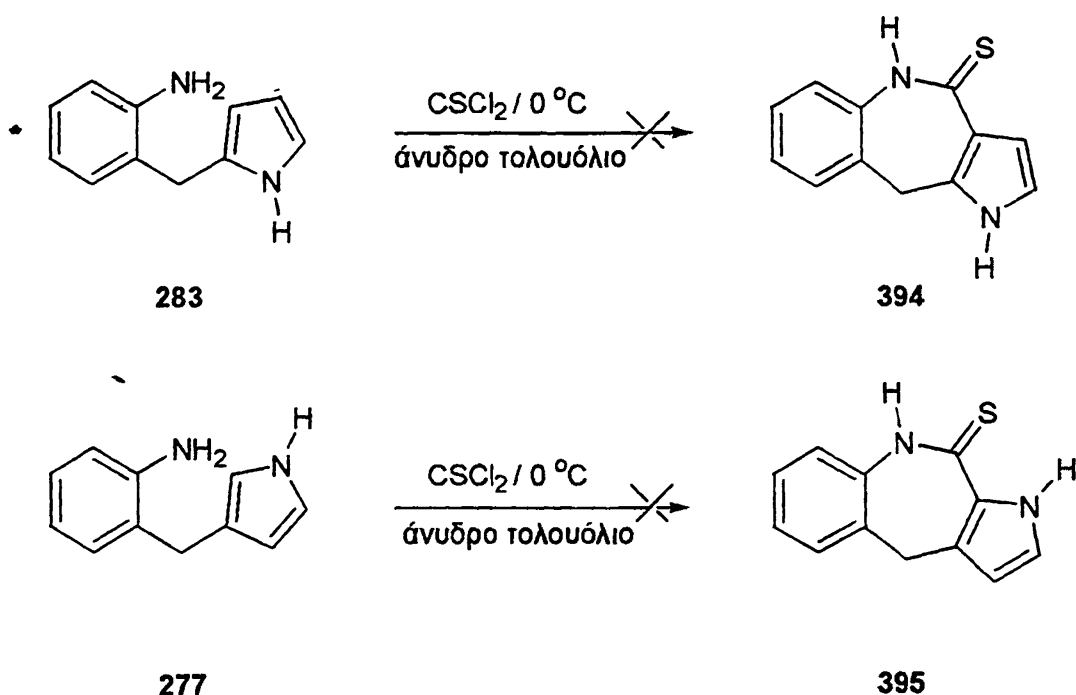
Στην περίπτωση της αμίνης **388** (Σχήμα 139) η εφαρμογή των ίδιων συνθηκών δεν οδήγησε στο αντίστοιχο κυκλοποιημένο **389**. Αντί αυτού απομονώθηκε η ισοθειοκυανιούχος ένωση **393**, γεγονός το οποίο εκτός του ότι υποστηρίζει τον παραπάνω προτεινόμενο μηχανισμό επίσης δείχνει την αδυναμία του C-3 του πυρρολικού δακτυλίου να προσβάλει ενδομοριακά την ισοθειοκυανική ομάδα. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται και από το γνωστό γεγονός ότι η θέση 3 του πυρρολίου εμφανίζει μειωμένο πυρηνόφιλο χαρακτήρα συγκριτικά με τη θέση 2.

Αν και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε, ως καταλύτης και διαλύτης συγχρόνως, πολυφωσφορικό οξύ στους  $100^\circ\text{C}$  με σκοπό την ενεργοποίηση της ισοθειοκυανό ομάδας, η κυκλοποίηση δεν επιτεύχθηκε.





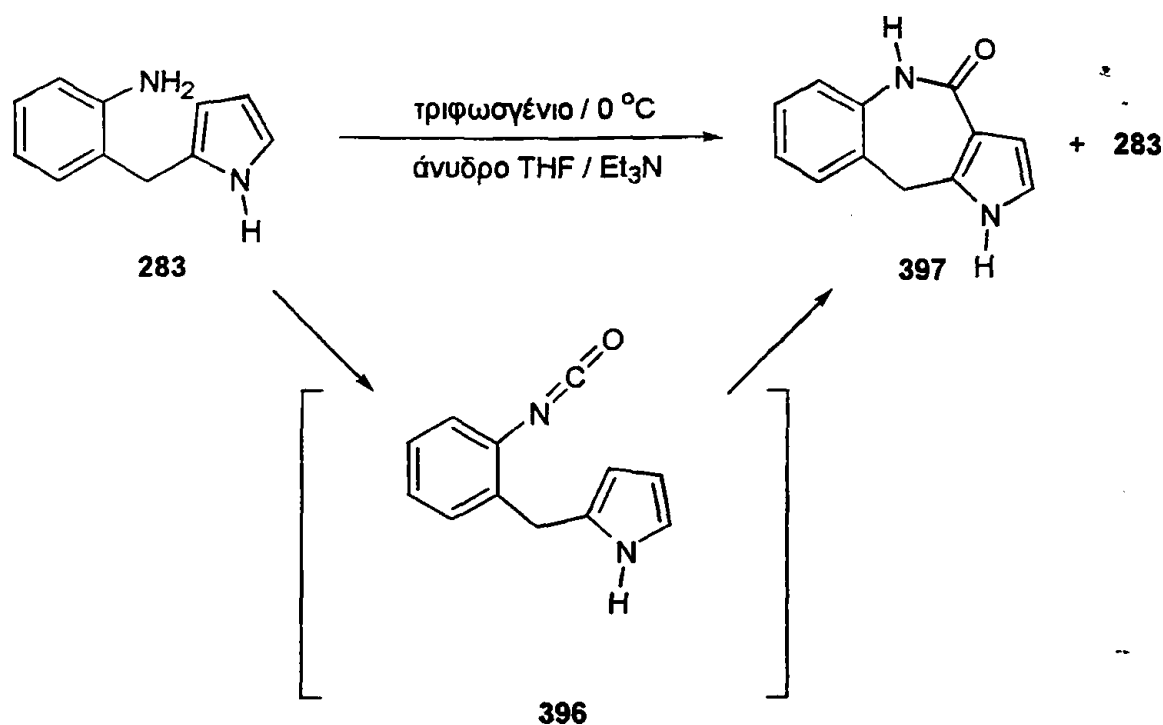
2. Σύνθεση της 5,10-διυδροπυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνης και της 4,9-διυδροπυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-10(1*H*)-όνης.



Σχήμα 140

Εκτός των προαναφερθέντων, το θειοφωσγένιο χρησιμοποιήθηκε επίσης και στην προσπάθεια κυκλοποίησης των αμινών 283 και 277 για τη σύνθεση των πυρρολοβενζαζεπινθειονών 394 και 395. Όμως τόσο η αμίνη 283 όσο και η αμίνη 277 όταν αντέδρασαν με το θειοφωσγένιο σε άνυδρο τολουόλιο σε θερμοκρασία  $0^\circ\text{C}$  δεν έδωσαν τα προσδοκούμενα τρικυκλικά προϊόντα. Αντίθετα και στις δύο περιπτώσεις η αντίδραση οδήγησε στη δημιουργία μίγματος προϊόντων με πηκτώδη μορφή, αποτέλεσμα πιθανόν πολυμερισμού του πυρρολικού δακτυλίου (Σχήμα 140). Ο πολυμερισμός αυτός εικάζεται ότι οφείλεται σε συνδυασμό δύο παραγόντων : α) στο όξινο περιβάλλον που προκύπτει με τη χρήση του θειοφωσγενίου, αφού μετά την προσβολή του από την αμινο ομάδα απελευθερώνεται υδροχλώριο και β) συγκριτικά στις αμίνες 283 και 277, ο πυρρολικός δακτύλιος είναι περισσότερο δραστικός από ότι στις αμινο-κετόνες 388 και 252, αφού από τις πρώτες λείπει η καρβονυλική ομάδα η οποία επαγωγικά και συζυγιακά μείωνει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του πυρρολίου.





Σχήμα 141

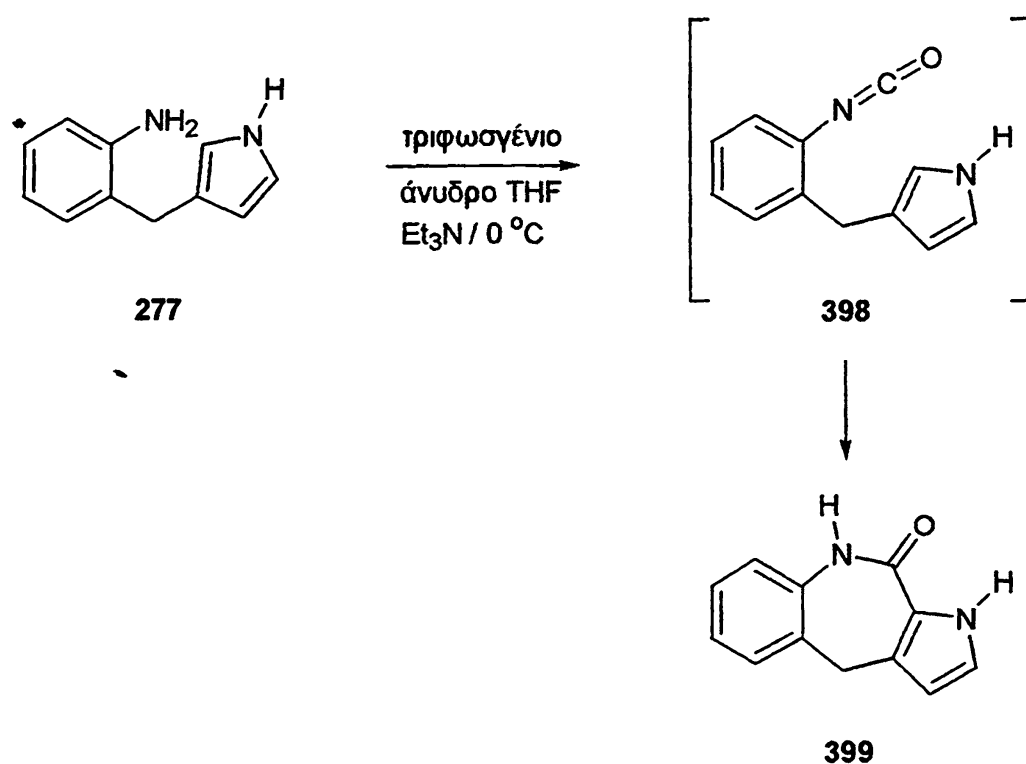
Η χρήση του αντιδραστήριου τριφωσγενίου αποτέλεσε μία ελκυστική εναλλακτική λύση γιατί εκτός του ότι, όπως έχει ήδη ειπωθεί ως ένωση είναι εξαιρετικά εύχρηστη και ακίνδυνη, κυριότερα αποφεύγονται τα προϊόντα πολυμερισμού των υποκατεστημένων πυρρολίων 283 και 277 αφού με τη δράση του δεν προκύπτει όξινο περιβάλλον.

Όταν η αμίνη 283 αντέδρασε με το μίγμα τριφωσγενίου και τριαιθυλαμίνης σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και σε θερμοκρασία 0 °C, προέκυψε μίγμα δύο προϊόντων: του αρχικού που δεν αντέδρασε σε ποσοστό 48% και της αναμενόμενης πυρρολοβενζαζεπινόνης 397 σε ποσοστό 18% (Σχήμα 141). Η επανάληψη της αντίδρασης με διπλάσια χρονική διάρκεια δεν μετέβαλε σημαντικά τις διαφορές στις παραπάνω αποδόσεις μεταξύ του μη αντιδρώντος αρχικού και του παραγόμενου κυκλοποιημένου.

Αντίθετα, από την αντίδραση μεταξύ της αμίνης 277 και του ίδιου μίγματος τριφωσγενίου, απομονώθηκε ένα μόνο προϊόν και μάλιστα με υψηλή απόδοση (68%). Μετά την κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης η άχρωμη ένωση που προέκυψε ταυτοποιήθηκε ως η πυρρολοβενζαζεπινόνη 399 (Σχήμα 142). Ο μηχανισμός για την σύνθεση των ενώσεων 397 και 399 είναι όμοιος της 390 και περιλαμβάνει, αρχικά τη δημιουργία



ενός ισοκυανοενδιαμέσου ακολουθούμενη από μία ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση.



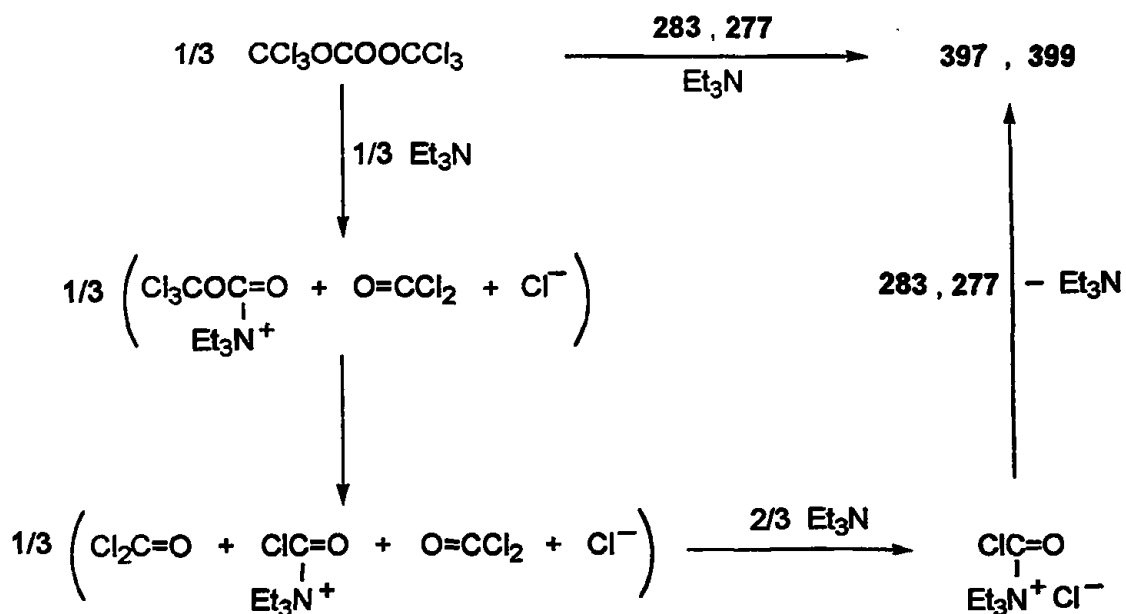
Σχήμα 142

Εύκολα παρατηρείται η διαφορά στο ύψος των αποδόσεων των κυκλοποιημένων προϊόντων προερχόμενων από τις ισομερείς αμίνες 283 και 277, κάτω από τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης. Η αιτιολόγηση πρέπει και πάλι να αναζητηθεί στο πυρηνόφιλο κέντρο του πυρρολικού δακτυλίου μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η ενδομοριακή κυκλοποίηση. Στην ένωση 283 η πυρηνόφιλη δράση, που οδηγεί στην ενδομοριακή σύζευξη, εκδηλώνεται μέσω του C-3 ενώ στην ένωση 277 μέσω του C-2. Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, και για τα ισομερή 388 και 252, η θέση 2 είναι δραστικότερη από τη θέση 3.





Επειδή το αντιδραστήριο τριφωσγένιο περιέχει τρεις καρβonyλομάδες<sup>214</sup>, χρησιμοποιείτε σε γραμμομοριακή αναλογία 1:3 σε σχέση με τις αμίνες 283 και 277. Οι αντιδράσεις που παίρνουν μέρος παραπάνω περιγράφονται παρακάτω (Σχήμα 143).

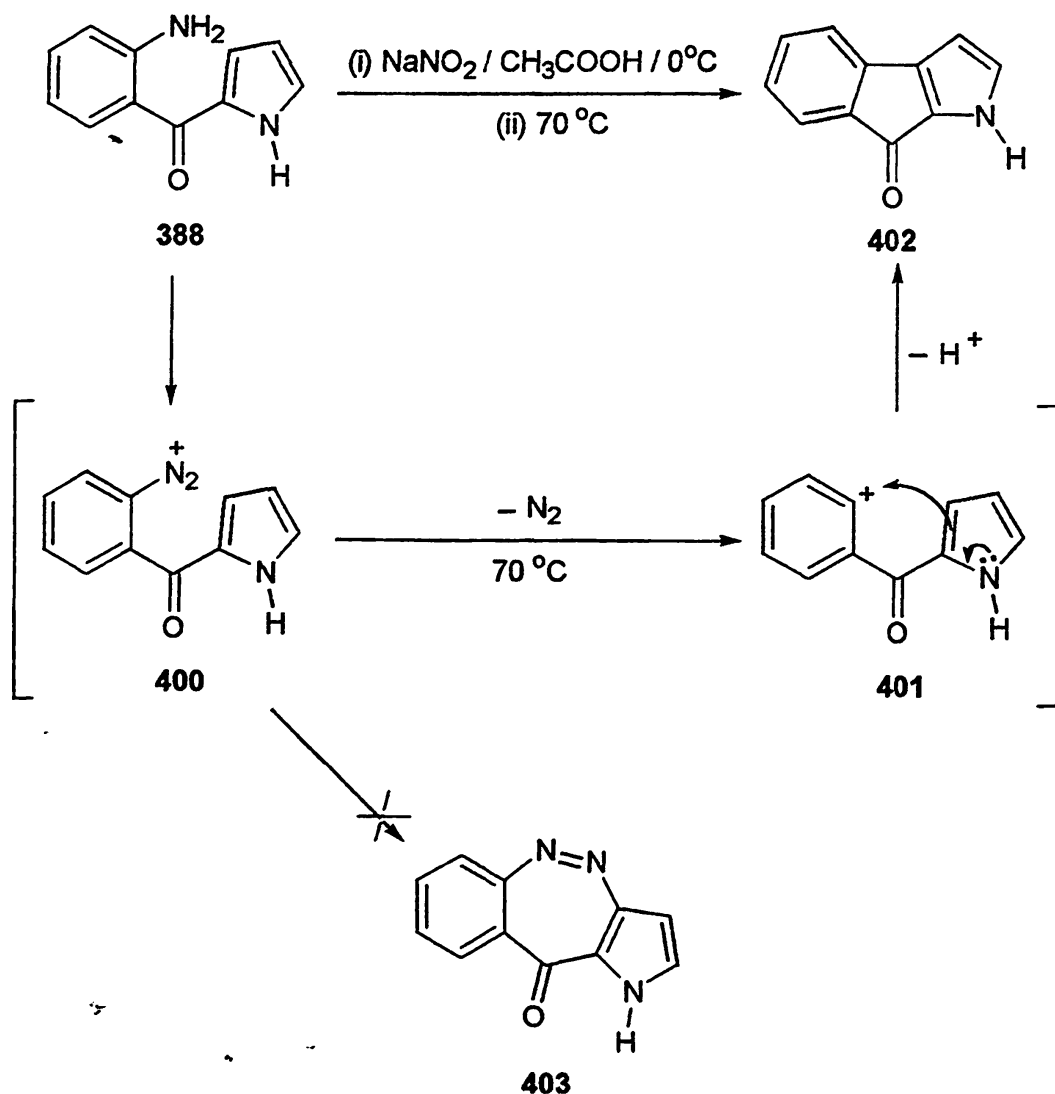


Σχήμα 143



### 3. Σύνθεση της ινδανο[2,1-*b*]πυρρολ-8(1*H*)-όνης.

Οι αμίνες 388 και 252 χρησιμοποιήθηκαν επίσης στην προσπάθεια σύνθεσης των πυρρολοβενζοδιαζεπινονών 404 και 405. Για το σκοπό αυτό υποβλήθηκαν σε συνθήκες διαζώτωσης (νιτρώδες νάτριο και οξικό οξύ). Οι συνθήκες αυτές χρησιμοποιήθηκαν επιτυχημένα από τον Cippincione και τους συνεργάτες του<sup>226</sup> στη σύνθεση πυρρολοσιλονινών και πυρρολοβενζοτριαζινών.



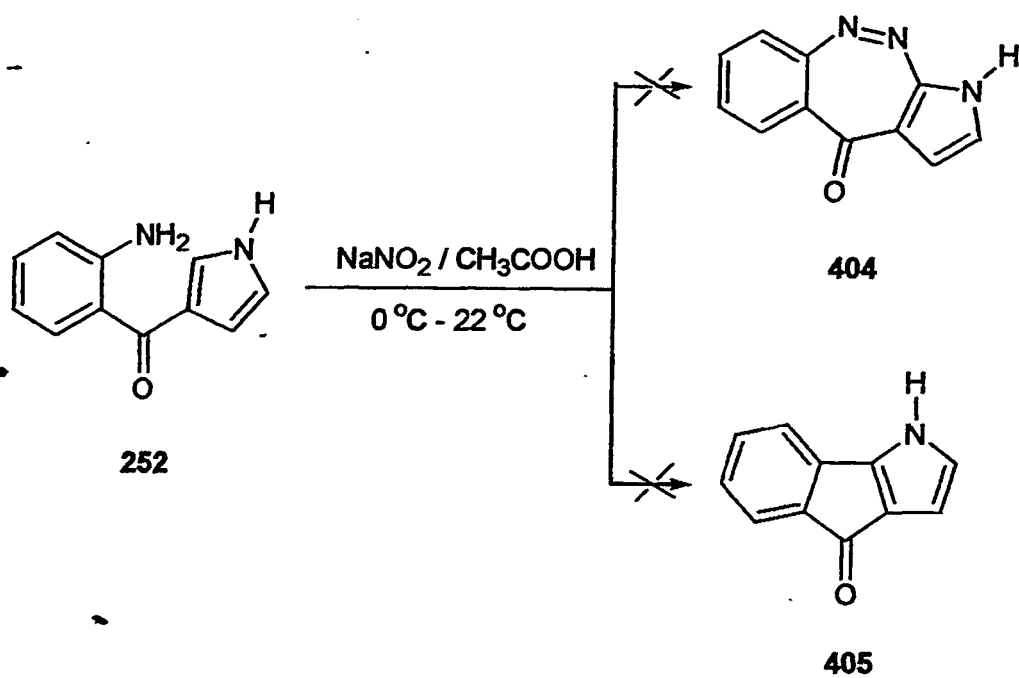
Σχήμα 144

Η πορεία διαζώτωσης της αμινοκετόνης **388** παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας. Ο σχηματισμός του διαζωνιακού άλατος **400** (Σχήμα 144) υποστηρίζεται τόσο από την χρωματική αλλαγή του διαλύματος της ένωσης **388**, κατά την προσθήκη του μίγματος νιτρώδους νατρίου και οξικού οξέος σε αυστηρά χαμηλή θερμοκρασία, από υποκίτρινο σε έντονο πορτοκαλί (χαρακτηριστικό γνώρισμα των διαζωνιακών αλάτων), όσο και από την μεγάλη πολικότητα του σχηματισθέντος προϊόντος. Έπειτα από παρατεταμένη ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου το μίγμα θερμάνθηκε στους 70 °C ώστε να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Παρατηρήθηκε έντονη έκλυση φυσαλίδων (αέριο άζωτο). Έπειτα από κατεργασία του μίγματος της αντίδρασης απομονώθηκε η ένωση **402** και όχι προσδοκώμενη βενζοδιαζεπινόνη **403**. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό η αύξηση της θερμοκρασίας είχε ως αποτέλεσμα την απόσπαση αζώτου από το διαζωνιακό άλας **400** (έκλυση αερίου). Ακολούθησε πυρηνόφιλη ενδομοριακή προσβολή του C-3 του πυρρολικού δακτυλίου στο ενδιάμεσο κατιόν **401** με σχηματισμό τελικά του ινδένο παραγώγου **402**.

Η παραπάνω ακολουθία, αρχικά της διαζώτωσης της αμίνης στη συνέχεια θερμικής διάσπασης διαζωνιακού άλατος και έκλυση αερίου αζώτου με τελικό στάδιο την ενδομοριακή κυκλοποίηση, παρουσιάζεται ως μία νέα ενδιαφέρουσα μέθοδος σύνθεσης ινδένο ενώσεων προστιθέμενη στις ήδη υπάρχουσες<sup>227</sup>. Με μία παρόμοια ακολουθία αντιδράσεων έχουν συντεθεί οι πυραζολο-<sup>228</sup>, τριαζολο-<sup>229</sup> και πυρρολοφαινανθριδίνες<sup>230</sup>. Η διαφορά εντοπίζεται στη χρήση του υποφωσφορώδους οξέος, ως αντιδραστηρίου το οποίο προκαλεί την απόσπαση του αζώτου, από το παραγόμενο διαζωνιακό άλας, και υποβοηθά την κυκλοποίηση σε θερμοκρασία δωματίου<sup>231</sup>.

Όταν η αμίνη **252** υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες διαζώτωσης με αυτές της **388**, αντί του αναμενόμενου ινδένο προϊόντος **404** ή και ακόμη της βενζοδιαζεπινόνης **405** σχηματίσθηκε μίγμα προϊόντων πιασώδους μορφής, πιθανόν εξαιτίας πολυμερισμού της αρχικής ένωσης (Σχήμα 145).





Σχήμα 145

...από την ...

...από την ...

...από την ...

### 3.

## Πειραματικό μέρος

...από την ...



## Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφο Perkin-Elmer 783B. Για την ταυτοποίηση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε αέριος χρωματογράφος με ανιχνευτή φασματογράφο μάζας Hewlett-Packard 5890, MSD5971A. Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν με αναλυτή Perkin-Elmer 2400CHN.

Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  έγινε στο πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματογράφο Bruker AMX 400 και στην Αγγλία στο University of Salford σε φασματογράφους Bruker AC270 και Bruker AMX300.

Η λήψη φασμάτων μαζών έγινε στην Αγγλία στο University of Salford σε φασματογράφους Finnigan 4500(low resolution) και Kratos Concept (high resolution) χρησιμοποιώντας ηλεκτρονιακό ιονισμό (E.I 70 Ev) ή χημικό ιονισμό (C.I) και στο King's College London σε φασματογράφο JEOL JMS-AX 505W.

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merc και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan και Merck. Έγιναν άνυδροι και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin και Armarengo <sup>232</sup>.

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Fluka silica gel F<sub>254</sub>, ενώ στη χρωματογραφία στήλης ("flash chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel. Ο πετρελαϊκός αιθέρας που χρησιμοποιήθηκε είναι το κλάσμα σ.ζ 40-60°C.



## Κ Ε Φ Α Λ Α Ι Ο 11

**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗΣ 2- ΚΑΙ 3-ΠΥΡ-  
ΡΟΛΥΛΟ(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΜΕΘΑΝΟΝΩΝ**

**11.1 Αντίδραση του 1-(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1H-πυρρολίου 239 με 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο παρουσία τετραχλωριούχου κασσιτέρου.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα τετραχλωριούχου κασσιτέρου (0.7 mL, 6 mmol) σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο (30 mL) στους  $-10^{\circ}\text{C}$  και υπό αργό, προστίθεται στάγδην πρόσφατα αποσταγμένο 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο (0.72 mL, 5.6 mmol) και αναδεύονται για 10 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα 1-(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1H-πυρρολίου 239 (0.9 g, 4.07 mmol) σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο (20 mL) και το μίγμα αναδεύεται αρχικά για 30 λεπτά στους  $-10^{\circ}\text{C}$  και έπειτα για 90 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Αποχύνεται σε παγόνερο (100 mL) και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το μαύρο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα το προϊόν 240 (0.84 g, 56%) και στο δεύτερο το προϊόν 241 (0.16 g, 11%).

**{1-[(μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνη 240**  
Σ.Τ. :  $151-152^{\circ}\text{C}$  (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υπόλευκοι κρύσταλλοι, φωτοευαίσθητοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 1660 (CO), 1520 ασυμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1340 συμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1320 ασυμ. ( $\text{SO}_2$ ), 1160 συμ. ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s, Me), 6.28 (1H, dd,  $J = 3.8$  Hz, H-4), 6.46 (1H, dd,  $J = 3.8, 1.8$  Hz, H-3), 7.35 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-3'', H-5''), 7.47 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, H-6'), 7.61 (1H, td,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, H-4'), 7.69 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, H-5'), 7.91 (1H,



dd,  $J = 3.8$  Hz, H-5), 7.97 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2'', H-6''), 8.01 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21.7 (Me), 110.6 (C-4), 124.4 (C-3), 126.8 (C-4'), 128.6 (C-3''), C-5''), 129.4 (C-5'), 129.5 (C-2'', C-6''), 130.8 (C-6'), 131.4 (C-5), 131.9 (C-2), 133.7 (C-3'), 135.1 (C-1'), 135.4 (C-2'), 143.3 (C-4''), 146.8 (C-1''), 179.8 (CO).

MS ( $m/z$ ): 370 ( $\text{M}^+$ , 44), 340 (19), 155 (100), 134 (23), 91 (88%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	C, 58.37	H, 3.81	N, 7.57%
Βρέθηκε		C, 58.35	H, 3.77	N, 7.55%.

### {1-[(μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-3-πυρρολο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνη 241

Σ.Τ : 163-165°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 1670 (CO), 1530 ασυμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1350 συμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1330 ασυμ. ( $\text{SO}_2$ ), 1180 συμ. ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s, 3H, Me), 6.70 (1H, dd,  $J = 3.4, 1.7$  Hz, H-4), 7.15 (1H, dd,  $J = 3.4, 2.0$  Hz, H-5), 7.34 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-3'', H-5''), 7.40 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz, H-2), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, H-6'), 7.67 (1H, td,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, H-4'), 7.75 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-2'', H-6''), 7.76 (1H, td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, H-5'), 8.15 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, H-3').

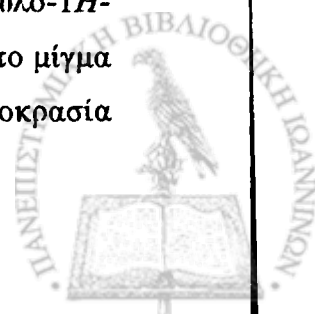
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21.7 (Me), 112.8 (C-4), 122.1 (C-5), 124.6 (C-6'), 125.9 (C-2), 127.3 (C-3'', C-5''), 128.1 (C-3), 128.7 (C-5'), 130.5 (C-2'', C-6''), 130.8 (C-6'), 134.0 (C-3'), 134.7 (C-1'), 136.0 (C-2'), 146.3 (C-4''), 146.8 (C-1''), 187.3 (CO).

MS ( $m/z$ ): 370 ( $\text{M}^+$ , 18), 342 (17), 236 (13), 215 (12), 187 (23), 155 (76), 91 (100%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	C, 58.37	H, 3.81	N, 7.57%
Βρέθηκε		C, 58.41	H, 3.78	N, 7.54%.

### 11.2 Αντίδραση του 1-(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1H-πυρρολίου 239 με 2-νιτροβενζόυλο γλωρίδιο παρουσία τριγλωριούχου αργιλίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα τριγλωριούχου αργιλίου (1 g, 7.5 mmol) σε άνυδρο 1,2-διγλωροαιθάνιο (60 mL) στους  $-10^\circ\text{C}$  και υπό αργό, προστίθεται στάγδην πρόσφατα αποσταγμένο 2-νιτροβενζόυλο γλωρίδιο (1.3 mL, 7 mmol) και αναδεύονται για 10 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα 1-(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1H-πυρρολίου 239 (1.12 g, 5.09 mmol) σε άνυδρο 1,2-διγλωροαιθάνιο (30 mL) και το μίγμα αναδεύεται αρχικά για 30 λεπτά στους  $-10^\circ\text{C}$  και έπειτα για 90 λεπτά σε θερμοκρασία





δωματίου. Αποχύνεται σε παγόνερο (130 mL) και εκχλιίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 30 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το μαύρο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα το προϊόν **240** (0.23 g, 13%) και στο δεύτερο το προϊόν **241** (0.96 g, 52%).

**11.3 Γενική μέθοδος για την αποτοσυλίωση της {1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνης **240** και της {1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-3-υλο}(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνης **241**.**

Σε διάλυμα των μεθανονών **240** ή **241** (0.93 g, 2.5 mmol) σε μεθανόλη (50 mL) προστίθεται σταδιακά 2*N* υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2 mL) και το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 5 ώρες. Το μίγμα ψύχεται και ο διαλύτης εξατμίζεται. Προστίθεται νερό (30 mL) και η τιμή του pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 5-6 με στάγδην προσθήκη 2*N* υδατικού διαλύματος υδροχλωρίου. Ακολουθεί εκχύλιση με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το στερεό υπόλειμμα, καφετί χρώματος, είναι το προϊόν **243** (0.51 g, 94%) ή το προϊόν **250** (0.47 g, 87%) αντίστοιχα.

**(2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **243****

Σ.Τ : 138-140°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3300 (NH), 1630 (CO), 1490 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1350 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.27 (1H, dt, *J* = 3.9, 2.4 Hz, H-4), 6.51 (1H, ddd, *J* = 3.9, 2.4, 1.4 Hz, H-3), 7.21 (1H, td, *J* = 2.4, 1.3 Hz, H-5), 7.62 (1H, td, *J* = 7.5, 1.6 Hz, H-4'), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, H-6'), 7.73 (1H, td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H-5'), 8.14 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H-3'), 10.24 (1H, s, *επρέια*, NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 111.4 (C-4), 119.9 (C-3), 124.6 (C-4'), 127.0 (C-5), 129.5 (C-5'), 130.6 (C-6'), 130.8 (C-2), 133.4 (C-3'), 135.2 (C-1'), 147.5 (C-2'), 182.1 (CO).

MS (*m/z*): 216 (M<sup>+</sup>, 21), 134 (49), 104 (64), 94 (25), 82 (100%).

Υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 61.10 H, 3.73 N, 12.96%

Βρέθηκε C, 61.14 H, 3.71 N, 12.95%

**(2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη **250****

Σ.Τ : 148-149°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), υπόλευκοι κρύσταλλοι.



IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3380 (NH), 1640 (CO), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.61 (1H, td,  $J = 3.0, 1.6$  Hz, H-4), 6.81 (1H, td,  $J = 3.0, 2.1$ , Hz, H-5), 7.15 (1H, dd,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, H-2), 7.54 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, H-6'), 7.62 (1H, td,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, H-4'), 7.72 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, H-5'), 8.13 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, H-3'), 8.65 (1H, s, *πλατιά*, NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 109.6 (C-4), 120.0 (C-5), 124.3 (C-4'), 124.9 (C-2), 128.9 (C-5'), 130.1 (C-6'), 130.8 (C-2), 133.4 (C-3'), 135.2 (C-1'), 147.5 (C-2'), 182.1 (CO).

MS (m/z): 216 (M<sup>+</sup>, 41), 199 (22), 188 (19), 171 (18), 94 (100%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C, 61.10	H, 3.73	N, 12.96%
Βρέθηκε		C, 61.18	H, 3.74	N, 12.92%

**11.4 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 243 και της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 250 με σκόνη ψευδαργύρου και γλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

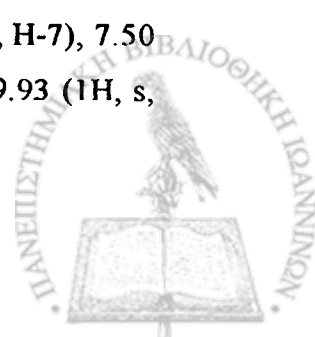
Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθανόνης **243** ή **250** (0.22 g, 1 mmol) σε αιθανόλη (20 mL) στους 0°C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.20 g, 1.3 mmol) και υδατικό διάλυμα γλωριούχου αμμωνίου (0.32 g, 6 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 90 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχλιίζεται με διγλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το κίτρινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) Απομονώνονται, από τη μεθανόνη **243** στο πρώτο κλάσμα το προϊόν **244** (0.08 g, 45%) και στο δεύτερο το προϊόν **245** (0.06 g, 29%). Από τη μεθανόνη **250** στο πρώτο κλάσμα το προϊόν **251** (0.09 g, 43%) και στο δεύτερο το προϊόν **252** (0.06 g, 35%).

**5,10-διυδροπυρρολο[1,2-*b*]σινολιν-10-όνη 244**

Σ.Τ: 130-131°C (ανακρυστάλλωση από αιθανόλη), λευκοί βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3230 (NH), 1640 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.41 (1H, dt,  $J = 3.7, 2.6, 1.6$  Hz, H-2), 6.93-6.97 (2H, m, H-1, H-5), 7.07 (1H, td,  $J = 2.6, 1.3, 1.2$  Hz, H-3), 7.28 (1H, td,  $J = 8.4, 7.2, 1.7$  Hz, H-7), 7.50 (1H, dt,  $J = 8.7, 7.2, 0.7$  Hz, H-6), 7.69 (1H, dt,  $J = 8.4, 1.7, 0.7$  Hz, H-9), 9.93 (1H, s, *πλατιά*, NH).



$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 110.6 (C-3), 111 (C-1), 112.2 (C-5 $\alpha$ ), 114.4 (C-8), 120.6 (C-3), 120.8 (C-9 $\alpha$ ), 122.3 (C-7), 123.9 (C-6), 131.2 (C-9), 157.5 (C-10 $\alpha$ ), 158.8 (CO).

MS ( $m/z$ ): 184 ( $\text{M}^+$ , 100), 155 (45), 129 (36), 103 (11), 92 (14%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$	C, 71.73	H, 4.38	N, 15.21%
Βρέθηκε		C, 71.70	H, 4.39	N, 15.22%

**(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη 245**

$\Sigma. T$  : 146-147°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 3320 και 3250 (NHOH), 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  : 6.28 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.78 (1H, dd,  $J = 4.0, 1.2$  Hz, H-3), 6.88 (1H, td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, H-5'), 7.11 (1H, s, H-5), 7.35-7.46 (2H, m, H-3' και H-4'), 7.81 (1H, d,  $J = 7.6$ , Hz, H-6'), 8.00 (1H, s, NHOH), 9.06 (1H, s, *ευρεία*, NHOH), 10.71 (1H, s, *ευρεία*, NH πυρρολίου).

MS ( $m/z$ ): 202 ( $\text{M}^+$ , 100), 181 (85), 165 (18), 156 (41%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	C, 65.34	H, 4.98	N, 13.85%
Βρέθηκε		C, 65.35	H, 4.99	N, 13.83%

**(2-νιτρωδοφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη 251**

$\Sigma. T$  : 151-153°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 3320 (NH, *ευρεία*), 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  : 6.80 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.5$  Hz, H-4), 6.90-6.95 (2H, m, H-4' και H-5), 6.26 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, H-5'), 7.48-7.52 (2H, m, H-2 και H-6'), 7.73 (1H, dd,  $J = 7.8, 0.8$  Hz, H-3'), 10.56 (1H, s, *ευρεία*, NH πυρρολίου).

MS ( $m/z$ ): 200 ( $\text{M}^+$ , 2), 184 (100), 155 (82), 129 (85), 69 (80%).

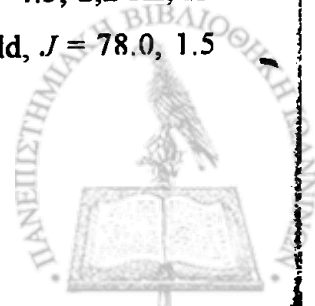
Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$	C, 65.99	H, 4.03	N, 13.99%
Βρέθηκε		C, 66.02	H, 4.02	N, 13.97%

**(2-αμινοφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη 252**

$\Sigma. T$  : 120-121°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 3510 *ασυμ.* ( $\text{NH}_2$ ), 3480 *συμ.* ( $\text{NH}_2$ ), 3280 *ευρεία* (NH), 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  : 6.41 (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.46 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.4$  Hz, H-4), 6.55 (1H, td,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, H-5'), 6.76 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-3'), 6.86 (1H, dd,  $J = 4.5, 2.2$  Hz, H-5), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, H-4'), 7.26 (1H, s, H-2), 7.61 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, H-6'), 11.46 (1H, s, *ευρεία*, NH πυρρολίου).



MS (m/z): 186 ( $M^+$ , 100), 169 (82), 158 (12), 94 (38), 66 (11%).

Υπολογίστηκε για	$C_{11}H_{10}N_2O$	C, 70.95	H, 5.41	N, 15.04%
Βρέθηκε		C, 70.92	H, 5.42	N, 15.03%

**11.5 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 243 και της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 250 με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξείδιο του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθανόνης 243 ή 250 (0.22 g, 1 mmol) σε αιθανόλη (20 mL) προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.20 g, 3 mmol) και υδατικό διάλυμα υδροξείδιου του νατρίου (0.16 g, 4 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 3 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Από τη μεθανόνη 243, το πορτοκαλί στερεό υπόλειμμα είναι το προϊόν 244 (0.13 g, 68%). Από τη μεθανόνη 250, το καφετί στερεό υπόλειμμα είναι το προϊόν 252 (0.13 g, 71%)

**11.6 Γενική μέθοδος μεθυλίωσης της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο) μεθανόνης 243 και της (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο) μεθανόνης 250 με μεθυλοϊωδίδιο.**

Υδροξείδιο του καλίου (0.22 g, 4 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοσουλφοξείδιο (10 mL) αναδεύεται για 5 λεπτά υπό αργό. Στο μίγμα προστίθεται σε ποσότητες η μεθανόνη 243 ή 250 (0.22 g, 1 mmol) και αναδεύεται για 1 ώρα. Το μίγμα ψύχεται έως τους 10°C και προστίθεται στάγδην μεθυλοϊωδίδιο (0.12 mL, 2 mmol). Η ανάδευση συνεχίζεται για άλλα 45 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Στο μίγμα προστίθεται νερό (50 mL) και εκχυλίζεται με αιθέρα (3 x 15 mL). Η αιθερική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το κίτρινο στερεό υπόλειμμα είναι αντίστοιχα το προϊόν 253 (0.17 g, 76%) και το προϊόν 254 (0.18 g, 80%).

**(2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη 253**

Σ.Τ ; 72-74°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{max}$ : 1640 (CO), 1540 ασυμ. (NO<sub>2</sub>), 1360 συμ. (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.09 (3H, s, Me), 6.07 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.32 (1H, dd,  $J = 4.0, 1.6$  Hz, H-3), 6.92 (1H, s, H-5), 7.56-7.70 (3H, m, H-4', H-5', H-6'), 8.12 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, H-3').

MS (m/z): 230 ( $M^+$ , 100), 214 (35), 169 (82), 158 (22), 131 (58%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	C, 62.60	H, 4.38	N, 12.17%
Βρέθηκε		C, 62.62	H, 4.36	N, 12.16%

#### **(2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-3-πυρρολο)μεθανόνη 254**

Σ.Τ : 109-111°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 1640 (CO), 1530 ασυμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1360 συμ. ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3,64 (3H, s, Me), 6.51 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.8$  Hz, H-4), 6.59 (1H, dd,  $J = 2.8, 2.4$  Hz, H-5), 6.97 (1H, s, H-2), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H-6'), 7.60 (1H, td,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, H-4'), 7.69 (1H, td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, H-5'), 8.11 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, H-3').

MS (m/z): 230 ( $M^+$ , 100), 214 (26), 169 (78), 144 (12), 131 (38%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	C, 62.60	H, 4.38	N, 12.17%
Βρέθηκε		C, 62.59	H, 4.37	N, 12.20%

#### **11.7 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 253 και της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 254 με σκόνη ψευδαργύρου και γλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθανόνης 253 ή 254 (0.23 g, 1 mmol) σε αιθανόλη (20 mL) στους 0°C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.20 g, 1.3 mmol) και υδατικό διάλυμα γλωριούχου αμμωνίου (0.32 g, 6 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 90 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το καφετί ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:2, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) Από τη μεθανόνη 253, το κίτρινο στερεό είναι το προϊόν 255 (0.16 g, 81%). Από τη μεθανόνη 254, το κίτρινο-πράσινο στερεό είναι το προϊόν 256 (0.15 g, 74%)



**(2-αμινοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη 255**

Σ.Τ : 123-124°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3480 ασυμ. (NH<sub>2</sub>), 3370 συμ. (NH<sub>2</sub>), 1635 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.99 (3H, s, Me), 5.47 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.14 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.5$  Hz H-4), 6.65-6.71 (3H, m, H-5', H-3', H-3), 6.87 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, H-5), 7.25 (1H, td,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, H-4'), 7.69 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, H-6').

MS (m/z): 200 (M<sup>+</sup>, 100), 183 (51), 172 (21), 119 (36), 81 (27%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	C, 71.98	H, 6.04	N, 13.99%
Βρέθηκε		C, 71.95	H, 6.02	N, 13.98%

**(2-αμινοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη 256**

Σ.Τ : 137-138°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3545 ασυμ. (NH<sub>2</sub>), 3425 συμ. (NH<sub>2</sub>), 1640 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.68 (3H, s, Me), 6.41 (2H, NH<sub>2</sub>), 6.46 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.4$  Hz, H-4), 6.55-6.67 (3H, m, H-5, H-3', H-5'), 6.88 (1H, s, H-2), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, H-4'), 7.63 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, H-6').

MS (m/z): 200 (M<sup>+</sup>, 100), 183 (71), 171 (41), 157 (36), 108 (17), 81 (31%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	C, 71.98	H, 6.04	N, 13.99%
Βρέθηκε		C, 71.96	H, 6.05	N, 13.95%

**11.8 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 253 και της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 254 με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθανόνης 253 ή 254 (0.23 g, 1 mmol) σε αιθανόλη (10 mL) προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.2 g, 3 mmol) και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.16 g, 4 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 3 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχιλίζεται με διγλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:2, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) Από τη μεθανόνη 253, απομονώνεται η (2-αμινοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-2-πυρρολο)μεθανόνη 255 (0.15 g, 77%). Από τη μεθανόνη 254, απομονώνεται η (2-αμινοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-3-πυρρολο)μεθανόνη 256 (0.14 g, 71%).



**11.9 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 253 και της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 254 με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε 2-προπανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθυλοπυρρολομεθανόνης 253 ή της 254 (0.35 g, 1.5 mmol) σε 2-προπανόλη (25 mL) προστίθεται νάτριο βοριοϋδρίδιο (0.08 g, 2.1 mmol) και αναδεύονται υπό βρασμό για 18 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται, προστίθεται νερό (30 mL) και τέλος εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες καφέ-κίτρινο υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Από τη μεθανόνη 253 απομονώνεται στο πρώτο κλάσμα το λαδόμορφο στερεό 260 (0.17 g, 48%) και στο δεύτερο το ελαιώδες προϊόν 257 (0.13 g, 42%). Από τη μεθανόνη 254 απομονώνεται στο πρώτο κλάσμα το στερεό προϊόν 262 (0.08 g, 25%) και στο δεύτερο το ελαιώδες προϊόν 261 (0.17 g, 47%).

**(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)(2-νιτροδοφαινυλο)μεθανόνη 260**

Σ.Τ : 59-61°C (ανακρυστάλλωση από αιθέρα), κίτρινο-πράσινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.02 (3H, s, Me), 6.31 (1H, dd,  $J = 3.8, 2.7$  Hz, H-4), 6.86-6.88 (2H, m, H-3, H-5), 6.98 (1H, td,  $J = 8.8, 1.0$  Hz, H-4'), 7.30 (1H, td,  $J = 9.1, 0.8$  Hz, H-5'), 7.53 (1H, dd,  $J = 9.1, 1.0$  Hz, H-6'), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.8, 0.8$  Hz, H-3').

MS (m/z): 214 ( $\text{M}^+$ , 11), 197 (100), 183 (61), 169 (73), 155 (58), 69 (48%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	$\text{M}^+ = 214.0742$
	Βρέθηκε		$\text{M}^+ = 214.0745$ .

**(2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόλη 257**

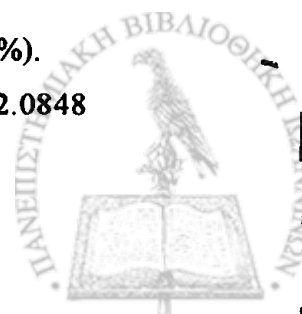
Σ.Ζ : 134-137°C / 12 Torr (υποκίτρινο λάδι).

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3380 *ευρεία* (OH), 1530 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1355 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (1H, s, *ευρεία*, OH), 3.75 (3H, s, Me), 5.53 (1H, s, CHOH), 5.94 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-5), 6.56-6.61 (2H, m, H-3, H-5), 7.47 (1H, td,  $J = 6.0$  Hz, H-4'), 7.68 (1H, td,  $J = 6.5$  Hz, H-5'), 7.93-7.98 (2H, m, H-3', H-6').

MS (m/z): 232 ( $\text{M}^+$ , 25), 200 (19), 169 (17), 150 (29), 96 (100), 81 (12%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	$\text{M}^+ = 232.0848$
------	------------------	--	-------------------------



Βρέθηκε

 $M^+ = 232.0831$ .**(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνη 262**

Σ.Τ : 49-50°C (ανακρυστάλλωση από αιθέρα), κίτρινο-πράσινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.77 (3H, s, Me), 6.73-6.76 (2H, m, H-4, H-5), 6.93 (1H, td,  $J = 8.8, 1.0$  Hz, H-4'), 7.27 (1H, td,  $J = 9.1, 0.9$  Hz, H-5'), 7.32 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz, H-2), 7.5f (1H, dd,  $J = 9.1, 1.0$  Hz, H-6'), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 0.9$  Hz, H-3').MS ( $m/z$ ): 214 ( $M^+$ , 21), 198 (100), 183 (78), 169 (82), 108 (71), 69 (79%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	$M^+ = 214.0742$
	Βρέθηκε		$M^+ = 214.0741$ .

**(2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόλη 261**

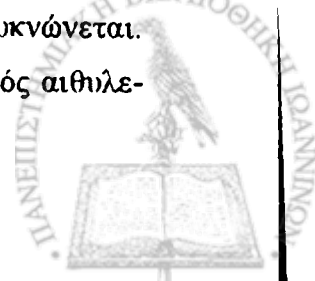
Σ.Ζ : 143-145°C / 12 Torr (υποκίτρινο λάδι).

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3525 *ευρεία* (OH), 1555 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1360 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ . $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.49 (1H, s, *ευρεία*, OH), 3.59 (3H, s, Me), 6.02 (1H, t,  $J = 2.2$  Hz, H-4), 6.41 (1H, s, CH-OH), 6.49-6.52 (2H, m, H-2, H-5), 7.44 (1H, td,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, H-4'), 7.65 (1H, td,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, H-5'), 7.90 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, H-6'), 7.97 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, H-3').MS ( $m/z$ ): 232 ( $M^+$ , 17), 197 (51), 184 (60), 170 (89), 108 (94), 81 (100%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	$M^+ = 233.0848$
	Βρέθηκε		$M^+ = 233.0847$ .

**11.10 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο) μεθανόλης 257 και της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο) μεθανόλης 261 με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της μεθανόλης 257 ή 261 (0.43 mmol) σε αιθανόλη (20 mL) προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.06 g, 0.86 mmol) και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.07 g, 1.72 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 3 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλε-





στέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Από τη μεθανόλη **257**, απομονώνεται η (1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)(2-νιτρωδοφαινυλο)μεθανόνη **260** (0.06 g, 58%). Από τη μεθανόλη **261**, απομονώνεται η (1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)(2-νιτρωδοφαινυλο)-μεθανόνη **262** (0.05 g, 52%).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

## ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΙΝΔΟΛΥΛΟ(Η ΠΥΡΡΟΛΥΛΟ)(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)ΜΕΘΑΝΟΝΩΝ

**12.1 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}μεθανόνης 240 και της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}μεθανόνης 241 με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε 2-προπανόλη.**

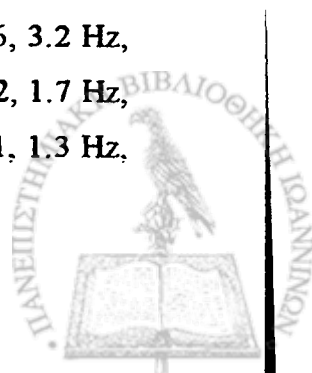
Σε διάλυμα της μεθανόνης 240 ή 241 (1.5 mmol) σε 2-προπανόλη (50 mL) προστίθεται σε ποσότητες νάτριο βοριοϋδρίδιο (0.09 g, 2.25 mmol) και υποβάλλονται σε βρασμό για 20 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (50 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Από τη μεθανόνη 240 λαμβάνεται, στο πρώτο κλάσμα η (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη 279 (0.09 g, 28%), στο δεύτερο κλάσμα το ελαιώδες προϊόν 280 (0.10 g, 32%) και στο τρίτο το επίσης ελαιώδες προϊόν 278 (0.09 g, 16%). Από τη μεθανόνη 241 λαμβάνεται ως μοναδικό προϊόν η ένωση 271 (0.16 g, 63%).

**(2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}μεθανόλη 280**

Σ.Ζ : 153-156°C / 12 Torr (υποκίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 3560 (OH), 1540 *ασμ*. (NO<sub>2</sub>), 1380 *σμ*. (NO<sub>2</sub>), 1320 *ασμ*. (SO<sub>2</sub>), 1160 *σμ*. (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.44 (3H, s, Me), 3.87 (1H, s, OH), 5.58 (1H, dd, *J* = 3.6, 3.2 Hz, H-4), 6.12 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-3), 6.67 (1H, s, HCOH), 7.30 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, H-5), 7.35 (2H, d, *J* = 8.2, 1.5 Hz, H-3'' και H-5''), 7.47 (1H, td, *J* = 8.9, 8.1, 1.3 Hz,



H-4'), 7.67 (1H, td,  $J = 8.9, 7.6, 1.1$  Hz, H-5'), 7.78 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-2'', H-6''), 7.95-7.99 (2H, m, H-3', H-6').

MS (m/z): 372 ( $M^+$ , 1), 355 (51), 199 (100), 91 (31%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{16}N_2O_5S$   $M^+$  : 372.0780  
 Βρέθηκε  $M^+$  : 372.0782.

### (2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόλη 278

Σ.Ζ : 128-130°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{max}$ : 3490 (OH, NH), 1540 *ασυμ.* ( $NO_2$ ), 1370 *συμ.* ( $NO_2$ )  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.08 (1H, s, *ευρεία*, OH), 5.89 (1H, t,  $J = 3.2, 1.2$  Hz, H-4), 6.10 (1H, t,  $J = 3.2$  Hz, H-3), 6.40 (1H, s, *HCHOH*), 6.74 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, H-5), 7.44 (1H, td,  $J = 8.5, 7.9, 1.4$  Hz, H-4'), 7.61 (1H, td,  $J = 8.5, 7.6, 1.1$  Hz, H-5'), 7.72 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, H-3'), 7.91 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, H-6').

MS (m/z): 216 ( $M^+-2$ , 47), 200 (8), 91 (100), 73 (54).

### 9H-πυρρολο[2,3-*b*]κινολιν-9-όλη 271

Σ.Τ : 109-111°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{max}$ : 3105, *ευρεία*, (OH)  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 6.73 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, H-3), 7.56 (1H, td,  $J = 8.7, 6.8, 1.2$  Hz, H-6), 7.68 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, H-2), 7.75 (1H, td,  $J = 8.2, 6.8, 1.3$  Hz, H-7), 8.16 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-8), 8.28 (1H, s, H-4), 8.61 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-5), 12.45 (1H, s, *ευρεία*, OH).

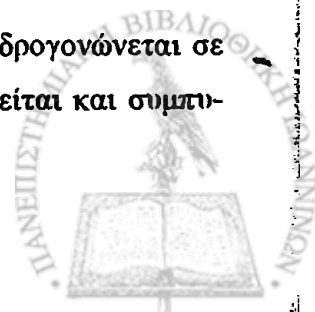
$^{13}C$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 101.8 (C-8), 116.8 (C-6), 117.7 (C-5), 123.9 (C-4 $\alpha$ ), 124.3 (C-7), 125.0 (C-3 $\alpha$ ), 128.1 (C-3), 128.8 (C-2, C-4), 130.2 (C-8 $\alpha$ ), 136.1 (C-9 $\alpha$ ).

MS (m/z): 184 ( $M^+$ , 100), 168 (71), 129 (18), 92 (11%).

Υπολογίστηκε για	$C_{11}H_8N_2O$	C, 77.70	H, 4.32	N, 15.19%
Βρέθηκε		C, 77.71	H, 4.38	N, 15.21%

### 12.2 Καταλυτική υδρογόνωση της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο}μεθανόνης 240 και της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο}μεθανόνης 241.

Μεθανόνη 240 ή 241 (3 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (150 mL) υδρογονώνεται σε πίεση 3 ατμόσφαιρες για 6 ώρες, παρουσία 10% Pd-C. Το μίγμα διηθείται και συμπτυ-



κνώνεται. Από τη μεθανόνη **240** απομονώνεται η αμίνη **282** (0.97 g, 95%). Από τη μεθανόνη **241** απομονώνεται η αμίνη **275** (0.98 g, 96%).

**(2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}μεθανόνη  
282**

Σ.Τ : 174-176°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3550 *ασυμ.* (NH<sub>2</sub>), 3440 *συμ.* (NH<sub>2</sub>), 1650 (CO), 1360 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1160 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.34 (3H, s, Me), 5.85 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.22 (1H, d, *J* = 3.4 Hz, H-4), 6.44 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, H-3), 6.52 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H-5'), 6.58 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3'), 7.19 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-4'), 7.25 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-3'', H-5''), 7.49 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, H-5), 7.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-6'), 7.87 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-2'', H-4'').

MS (*m/z*): 340 (M<sup>+</sup>, 45), 286 (6), 185 (100), 169 (19), 156 (18%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C, 63.51	H, 4.74	N, 8.23%
Βρέθηκε		C, 63.48	H, 4.75	N, 8.23%

**(2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}μεθανόνη  
275**

Σ.Τ : 87-89°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3540 *ασυμ.* (NH<sub>2</sub>), 3430 *συμ.* (NH<sub>2</sub>), 1640 (CO), 1350 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1130 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta$  : 2.34 (3H, s, Me), 5.73 (2H, s, ευρεία, NH<sub>2</sub>), 6.58-6.65 (3H, m, H-4, H-4', H-5'), 7.10 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, H-5), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, H-3'), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3'', H-5''), 7.49 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-2), 7.60 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, H-6'), 7.71 (2H, d, *J* = 8.4, Hz, H-2'', H-4'').

MS (*m/z*): 340 (M<sup>+</sup>, 38), 237 (44), 169 (17), 149 (32), 131 (100%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C, 63.51	H, 4.74	N, 8.23%
Βρέθηκε		C, 63.50	H, 4.74	N, 8.22%



**12.3 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}μεθανόνης 282 και της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-πυρρολ-3-υλο}μεθανόνης 275 με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε 2-προπανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αμινομεθανόνης 282 ή 275 (1.5 mmol) σε 2-προπανόλη (70 mL) προστίθεται σε ποσότητες νάτριο βοριοϋδρίδιο (0.09 g, 2.25 mmol) και υποβάλλονται σε βρασμό για 20 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (50 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Από την αμινομεθανόνη 282 λαμβάνεται το στερεό προϊόν 283 (0.21 g, 81%). Από την αμινομεθανόνη 275 λαμβάνεται ως ελαιώδες προϊόν η ένωση 277 (0.22 g, 85%).

**2-(1*H*-πυρρολ-2-υλμεθυλο)ανιλίνη 283**

Σ.Τ : 87-89°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3440 ασυμ. (NH<sub>2</sub>), 3390 συμ. (NH<sub>2</sub>), 3310 (NH) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.66 (2H, s, ευρεία, NH<sub>2</sub>), 3.91 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.07 (1H, s, H-4), 6.16 (1H, dd,  $J = 3.0, 1.5$  Hz, H-3), 6.65 (1H, dd,  $J = 2.7, 1.5$  Hz H-5), 6.66 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz H-3'), 6.79 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, H-5'), 7.10-7.18 (2H, m, H-4' και H-6'), 8.08 (1H, s, ευρεία, NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 30.9 (CH<sub>2</sub>), 106.3 (C-4), 108.3 (C-3), 116.2 (C-3'), 117.3 (C-5), 119.1 (C-5'), 124.1 (C-1'), 128.1 (C-6'), 129.2 (C-2), 130.4 (C-4'), 144.2 (C-2').

MS (m/z): 172 (M<sup>+</sup>, 100), 154 (26), 130 (25), 106 (19%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	C, 76.71	H, 7.02	N, 16.27%
Βρέθηκε		C, 76.68	H, 7.09	N, 16.23%

**2-(1*H*-πυρρολ-3-υλμεθυλο)ανιλίνη 277**

Σ.Ζ : 115-117°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 3460, ευρεία (NH<sub>2</sub> και NH) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.53 (2H, s, ευρεία, NH<sub>2</sub>), 3.67 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.99 (1H, dd,  $J = 2.5, 1.1$  Hz, H-4), 6.41 (1H, s, ευρεία, H-2), 6.57 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz, H-3'), 6.62 (1H, t,  $J = 2.5$  Hz, H-5), 6.66 (1H, td,  $J = 8.6, 7.6, 1.0$  Hz, H-5'), 6.97 (1H, td,  $J = 7.8, 7.6, 1.5$  Hz, H-4'), 7.03 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, H-6'), 7.97 (1H, s, ευρεία, NH).



MS (m/z): 172 (M<sup>+</sup>, 88), 151 (46), 100 (100), 93 (41%).

HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> M<sup>+</sup> : 172.0000

Βρέθηκε M<sup>+</sup> : 172.0992.

**12.4 Σύνθεση της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-3-υλο}μεθανόλης 276.**

\* Όταν η αμινομεθανόνη 275 (1.5 mmol) και νάτριο βοριοϋδρίδιο (0.09 g, 2.25 mmol) σε 2-προπανόλη (70 mL) υποβάλλονται σε βρασμό για 30 λεπτά απομονώνονται, σύμφωνα με την επεξεργασία του προηγούμενου πειράματος, ως υποκίτρινη σκόνη η ένωση 276 (0.41 g, 81%).

Σ:Τ : 114-115°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol) ν<sub>max</sub>: 3560 ασυμ. (NH<sub>2</sub>), 3390 συμ. (NH<sub>2</sub>), 3250, ευρεία (OH), 1380 ασυμ. (SO<sub>2</sub>), 1120 συμ. (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.33 (3H, s, Me), 2.45 (1H, s, ευρεία, OH), 5.73 (2H, NH<sub>2</sub>), 5.63 (1H, s, HCOH), 6.15 (1H, td, J = 2.8, 1.4 Hz, H-4), 6.59 (1H, d, J = 7.9 Hz, H-3'), 6.64 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5'), 6.95 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz, H-6'), 7.02-7.06 (3H, m, H-2, H-5 και H-4'), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-3'', H-5''), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-2'', H-6'').

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.7 (Me), 70.0 (CH), 112.9 (C-4), 117.1 (C-3'), 118.0 (C-2'), 118.5 (C-5'), 121.6 (C-5), 126.7 (C-1'), 126.9 (C-3'', C-5''), 128.1 (C-6'), 129.1 (C-4'), 130.0 (C-2'', C-6''), 130.8 (C-3), 135.9 (C-2'), 144.8 (C-4''), 145.1 (C-1'').

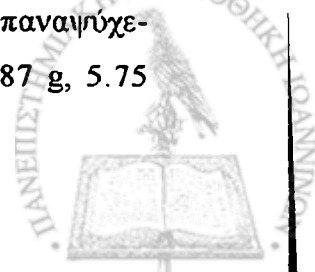
MS (m/z): 342 (M<sup>+</sup>, 28), 324 (49), 186 (79), 169 (100%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S C, 63.14 H, 5.30 N, 8.19%

Βρέθηκε C, 63.10 H, 5.34 N, 8.28%

**12.5 Σύνθεση της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2-υλο}μεθανόλης 288.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα 1-(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1H-ινδόλιο 285 (1.56 g, 5.75 mmol) σε άνυδρο τειραϋδροφουράνιο (20 mL) στους -78°C προστίθεται στάγδην διάλυμα n-βουτυλολιθίου 1.315 M σε εξάνιο (4.37 mL, 5.75 mmol) και αναδεύονται υπό αργό για 10 λεπτά. Το διάλυμα αφήνεται να επανέλθει στους 0°C. Επαναηχεται στους -78°C και προστίθεται στάγδην διάλυμα 2-νιτροβενζαλδεύδης (0.87 g, 5.75



mmol) σε άνυδρο τετραϋδοφουράνιο (5 mL) και αναδεύονται για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Το μίγμα αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αποχύνεται σε νερό (50 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται η ένωση **288** ως κίτρινο στερεό (1.78 g, 71%).

Σ.Τ : 58-60°C (ανακρυστάλλωση από αιθέρα), υποκίτρινοι άμορφοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3480 *ευρεία* (OH), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1380 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1350 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1170 *συμ.*(SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.29 (3H, s, Me), 4.03 (1H, s, *ευρεία*, OH), 5.93 (1H, s, HCOH), 7.04 (1H, s, H-3), 7.10 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, βενζολικό), 7.18 (2H, m, βενζολικά), 7.19 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz, H-3'', H-5''), 7.47 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, βενζολικό), 7.66 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, βενζολικό), 7.75 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz, H-2'', H-6''), 7.94-8.01 (3H, m, βενζολικά).

MS (m/z): 422 (M<sup>+</sup>, 5), 249 (100), 132 (33%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	M <sup>+</sup> = 422.0936
	Βρέθηκε		M <sup>+</sup> = 422.0938.

### **12.6 Σύνθεση της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2-υλο}μεθανόνης 289.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1H-ινδολ-2-υλο}μεθανόλης **288** (1.10 g, 2.6 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (50 mL) στους 10°C προστίθεται σε ποσότητες χλωροχρωμική πυριμιδίνη (0.84 g, 3.9 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 20 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Αποχύνεται σε παγόνερο (50 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 15 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται η ένωση **289** ως κίτρινο στερεό (0.86 g, 79%).

Σ.Τ : 176-178°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1635 (CO), 1510 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1350 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1325 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1155 *συμ.*(SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.34 (3H, s, Me), 6.85 (1H, s, H-3), 7.18-7.26 (3H, m, βενζολικά), 7.43-7.48 (2H, m, βενζολικά), 7.58-7.66 (3H, m, βενζολικά), 7.99-8.03 (3H, m, βενζολικά), 8.18 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-3').

MS (m/z): 420 ( $\text{M}^+$ , 15), 286 (90), 155 (100), 134 (54%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	C, 62.84	H, 3.84	N, 6.67%
Βρέθηκε		C, 62.80	H, 3.90	N, 6.63%

\* **12.7 Σύνθεση της (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-ινδολ-3-υλο}μεθανόνης 286.**

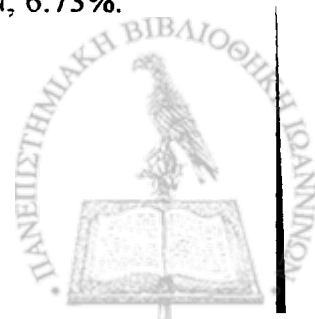
Σε υπό ανάδευση διάλυμα τετραχλωριούχου κασσιτέρου (0.7 mL, 6 mmol) σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο (30 mL) στους  $-10^\circ\text{C}$  και υπό αργό, προστίθεται στάγδην πρόσφατα αποσταγμένο 2-νιτροβενζόυλο χλωρίδιο (0.72 mL, 5.6 mmol) και αναδεύονται για 10 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται στάγδην διάλυμα 1(4μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο-1*H*-ινδολίου 285 (1.1 g, 4.07 mmol) σε άνυδρο 1,2-διχλωροαιθάνιο (20 mL) και το μίγμα αναδεύεται αρχικά για 30 λεπτά στους  $-10^\circ\text{C}$  και έπειτα για 90 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Αποχίνεται σε παγόνερο (100 mL) και εκχλιίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 20 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειϊκό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το μαύρο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται η ένωση 286 (0.86 g, 79%) σε ελαιώδη μορφή. Στερεοποιείται με δυσκολία έπειτα από κατεργασία με διαιθυλαιθέρα, σε μορφή σκόνης. Σ.Τ :  $69-71^\circ\text{C}$

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 1650 (CO), 1520 ασυμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1340 συμ. ( $\text{NO}_2$ ), 1355 ασυμ. ( $\text{SO}_2$ ), 1180 συμ. ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.05 (3H, s, Me), 7.20 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz, H-3'', H-5''), 7.28-7.34 (2H, m, βενζολικά), 7.50 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, βενζολικό), 7.59-7.63 (1H, m, βενζολικό), 7.61 (1H, s, H-2), 7.66 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-2'', H-6''), 7.72 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, βενζολικό), 7.83 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, βενζολικό), 8.12 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-3'), 8.24 (1H, dd,  $J = 9.1, 2.4$  Hz, βενζολικό).

MS (m/z): 420 ( $\text{M}^+$ , 19), 254 (38), 154 (99), 99 (100%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	C, 62.84	H, 3.84	N, 6.67%
Βρέθηκε		C, 62.89	H, 3.88	N, 6.73%





**12.8 Γενική μέθοδος αναγωγής της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-ινδολ-2-υλο}μεθανόνης 289 και της (2-αμινοφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-ινδολ-3-υλο}μεθανόνης 286 με νάτριο βοριοϋδρίδιο σε 2-προπανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ινδολομεθανόνης 289 ή 286 (1.5 mmol) σε 2-προπανόλη (70 mL) προστίθεται σε ποσότητες νάτριο βοριοϋδρίδιο (0.09 g, 2.25 mmol) και υποβάλλονται σε βρασμό για 20 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (50 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το πράσινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Από την ινδολομεθανόνη 289 απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα η (2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-ινδολ-2-υλο}μεθανόλη 288 (0.16 g, 41%) και στο δεύτερο το ελαιώδες προϊόν 294 (0.21 g, 35%). Από την ινδολομεθανόνη 286 απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα το προϊόν 290 (0.15 g, 24%), στο δεύτερο το προϊόν 291 (0.11 g, 29%) και στο τρίτο το προϊόν 292 (0.08 g, 10%).

**(2-νιτροφαινυλο)(1*H*-ινδολ-2-υλο)μεθανόλη 294**

Σ.Ζ : 110-112°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποπράσινοι κρύσταλλοι.

IR,  $\nu_{\max}$ : 3390, ευρεία (OH, NH), 1530 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.09 (1H, s, *ευρεία*, OH), 6.20 (1H, s, HCOH), 6.51 (1H, s, βενζολικό), 7.01 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, βενζολικό), 7.10 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, βενζολικό), 7.28 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, βενζολικό), 7.41 (1H, t, *J* = 8.2, 1.2 Hz, βενζολικό), 7.46 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, βενζολικό), 7.55 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, βενζολικό), 7.66 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, βενζολικό), 7.90 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H-3'), 8.49 (1H, s, *ευρεία*, NH).

MS (*m/z*): 268 (M<sup>+</sup>, 77), 233 (58), 205 (100), 151 (24%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C, 71.42	H, 4.79	N, 11.10%
Βρέθηκε		C, 71.45	H, 4.78	N, 11.03%

**(2-νιτροφαινυλο){1-[(4-μεθυλοφαινυλο) σουλφονυλο]-1*H*-ινδολ-3-υλο}μεθανόλη 290**

Σ.Τ : 51-53°C (ελαιώδες κίτρινο στερεό).

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3480, ευρεία (OH), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1370 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1170 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.26 (3H, s, Me), 2.91 (1H, s, *ευρεία*, OH), 6.54 (1H, s, HCOH), 7.07 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, βενζολικό), 7.14 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-3', H-5'''), 7.20 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, βενζολικό), 7.29 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-βενζολικό), 7.34 (H, s, H-2), 7.40 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, βενζολικό), 7.54 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, βενζολικό), 7.62 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-2'', H-6''), 7.67 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, βενζολικό), 7.84-7.88 (2H, m, βενζολικό και H-3').

MS ( $m/z$ ): 422 ( $M^+$ , 4), 249 (26), 218 (100), 205 (24%).

HRMS	Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	$M^+ = 422.0936$
Βρέθηκε			$M^+ = 422.0937$

**(2-νιτροδωφαινυλο)(1H-ινδολ-3-υλο)μεθανόνη 291**

Σ.Τ : 202-204°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), κρύσταλλοι με μορφή νιφάδας.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 3260 (NH), 1630 (CO), 1510 (NO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 7.23-7.29 (2H, m, βενζολικά), 7.45-7.49 (2H, m, βενζολικά), 7.59-7.79 (3H, m, H-2 και βενζολικά), 8.11 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, H-3'), 8.22 (1H, t,  $J = 7.8$ , 2.7 Hz, βενζολικό), 11.85 (1H, s, *ευρεία*, NH).

MS ( $m/z$ ): 250 ( $M^+$ , 5), 234 (100), 205 (28), 118 (62).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	C, 71.98	H, 4.03	N, 11.20%
Βρέθηκε		C, 71.95	H, 4.09	N, 11.17%

**(2-νιτροφαινυλο)(1H-ινδολ-3-υλο)μεθανόνη 292**

Σ.Τ : 216-218°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\text{max}}$ : 3210, *ευρεία* (NH), 1625 (CO), 1530 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1360 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  : 7.08 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz, βενζολικό), 7.32-7.36 (3H, m, βενζολικά), 7.45 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz, βενζολικό), 7.59-7.61 (2H, m, βενζολικά), 8.15 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, H-3'), 8.25 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, βενζολικό), 8.54 (1H, s, *ευρεία*, NH).

MS ( $m/z$ ): 266 ( $M^+$ , 18), 143 (58), 131 (100), 103 (14).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	C, 67.65	H, 3.79	N, 10.53%
Βρέθηκε		C, 67.60	H, 3.70	N, 10.50%

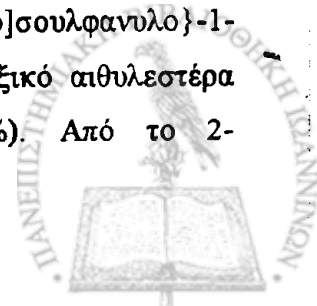


## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ  
ΘΕΙΟ-ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΩΝ 1-(2-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-1*H*-ΠΥΡΡΟΛΙΩΝ  
ΠΡΟΣ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΟΘΕΙΑΔΙΑΖΟΚΙΝΕΣ**

**13.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης της 1-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}ακετόνης 299α, της 2-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης 299β, του 2-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}οξικού αιθυλεστέρα 299γ, του {[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}μεθυλοκυανιδίου 327α και του 2-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}αιθυλοκυανιδίου 327β.**

Διάλυμα 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-θειοκυανο-1*H*-πυρρολίου **298** (1.22 g, 5 mmol) και νάτριο βοριοϋδριδίου (0.28 g, 7.5 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (50 mL) υπό αργό, αναδεύεται για 45 λεπτά. Στο μίγμα προστίθενται διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.42 g, 7.5 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (10 mL) και 2-χλωροακετόνη, φαινακυλοβρωμίδιο, 2-χλωροακετοξικός αιθυλεστέρας, 2-χλωροακετονιτρίλιο ή 3-χλωροπροπυλονιτρίλιο (7.5 mmol). Στη συνέχεια το μίγμα αναδεύεται αρχικά για 90 λεπτά στους 60-65°C και έπειτα για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (45 mL) και εκχλιίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 25 mL) και οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Το ξηραντικό διηθείται, το διήθημα συμπυκνώνεται και το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8 και μετά 1:4, οξικός αιθυλεστέρας-/πετρελαϊκός αιθέρας). Από την 2-χλωροακετόνη λαμβάνεται το πορτοκαλί ελαιώδες προϊόν **299α** (0.5 g, 72%). Από το φαινακυλοβρωμίδιο λαμβάνεται ως προϊόν σε μορφή κίτρινης σκόνης η 2-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο] σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνη **299β**<sup>188</sup> (1.27 g, 76%). Από τον 2-βρωμοακετοξικό αιθυλεστέρα λαμβάνεται το κίτρινο ελαιώδες προϊόν **299γ** (0.68 g, 49%). Από το 2-



49%). Από το 2-χλωροακετονιτρίλιο λαμβάνεται ως πορτοκαλί ελαιώδες προϊόν το {[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο}μεθυλοκυανί-διο **327α**<sup>173</sup> (1.0 g, 52%). Από το 3-χλωροπροπυλονιτρίλιο λαμβάνεται το πορτοκαλί ελαιώδες **327β** (0.93 g, 48%).

**1-[[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]ακετόνη 299α**

Σ.Ζ : 112-115°C / 12 Torr (πορτοκαλί λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1720 (CO), 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1360 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.07 (3H, s, Me) 3.11 (2H, s, *ευρεία*, CH<sub>2</sub>), 6.33 (1H, dd, *J* = 3.6, 3.1 Hz, H-4), 6.59 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, H-3), 6.88 (1H, dd, *J* = 3.1, 1.7 Hz, H-5), 7.50 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, H-6'), 7.61 (1H, td, *J* = 9.0, 8.0, 1.3 Hz, H-4'), 7.74 (1H, td, *J* = 9.0, 7.9, 1.6 Hz, H-5'), 8.05 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H-3').

<sup>13</sup>C NMR (DMSO) δ : 47.3 (Me), 110.9 (C-4), 120.3 (C-3), 120.8 (C-2), 125.1 (C-6'), 125.9 (C-6'), 129.3 (C-5), 131.2 (C-5'), 132.9 (C-1'), 133.5 (C-3'), 146.6 (C-2'), 202.9 (CO).

MS (m/z): 276 (M<sup>+</sup>, 65), 260 (10), 187 (33), 171 (38), 143 (12), 83 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

M<sup>+</sup> : 276.0569

Βρέθηκε

M<sup>+</sup> : 276.0563.

**2-[[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]οξικός αιθυλεστέρας 299γ**

Σ.Ζ : 123-128°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1740 (CO<sub>2</sub>Et), 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1350 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, Me), 3.03 (2H, d, *J* = 7.8, Hz, SCH<sub>2</sub>), 4.01-4.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 5.34-5.72 (2H, s, *ευρεία*, NHOH), 6.35 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-4), 6.67 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-3), 6.89 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, H-5), 7.48 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, H-6'), 7.60 (1H, td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, H-4'), 7.71 (1H, td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, H-5'), 8.04 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, H-3').

MS (m/z): 306 (M<sup>+</sup>, 35), 275 (68), 173 (100), 140 (25%).

HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

M<sup>+</sup> : 306.0674

Βρέθηκε

M<sup>+</sup> : 306.0671.

**2-[[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]αιθυλοκυανίδιο 327β**

Σ.Ζ : 108-110°C / 12 Torr (πορτοκαλί λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 2270 (CN), 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.48 (4H, s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) 6.35 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.65 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, H-3), 6.89 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, H-5), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, H-6'), 7.62 (1H, td,  $J = 9.1, 8.1, 1.3$  Hz, H-4'), 7.74 (1H, td,  $J = 9.1, 8.0, 1.4$  Hz, H-5'), 8.02 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, H-3').

MS ( $m/z$ ): 273 ( $\text{M}^+$ , 97), 187 (31), 172 (65), 83 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

$\text{M}^+$  : 273.0572

Βρέθηκε

$\text{M}^+$  : 273.0568.

**13.2 Γενική μέθοδος αναγωγής της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}ακετόνης 299α, της 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης 299β και του 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}οξικού αιθυλεστέρα 299γ με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του 299α ή 299β ή του 299γ (1.2 mmol), σε αιθανόλη (20 mL) στους  $0^\circ\text{C}$  προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.16 g, 2.4 mmol) και υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (0.26 g, 4.8 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 90 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα πλένεται με ζεστή αιθανόλη (5 mL) και τέλος το διήθημα συμπυκνώνεται έως 10 mL. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (20 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι ενωμένες οργανικές φάσεις ξηραίνονται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνονται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται, από τη κετόνη 299α στο πρώτο κλάσμα το προϊόν 303α (0.09 g, 31%) και στο δεύτερο το προϊόν 302α (0.13 g, 43%). Από τη κετόνη 299β στο πρώτο κλάσμα η 2- $\{[1-(2\text{-αμινοφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνη 303β<sup>188</sup> (0.12 g, 34%) και στο δεύτερο το προϊόν 302β (0.18 g, 46%). Από τον εστέρα 299γ στο πρώτο κλάσμα ο 2- $\{[1-(2\text{-αμινοφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}οξικός αιθυλεστέρας 303γ<sup>188</sup> (0.12 g, 37%) και στο δεύτερο το προϊόν 302γ (0.17 g, 49%).

**1- $\{[1-(2\text{-αμινοφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]$  σουλφανυλο}ακετόνη 303α**

Σ.Ζ :  $152\text{-}155^\circ\text{C}$  / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\text{max}}$ : 3525 *ασυμ.* ( $\text{NH}_2$ ), 3420 *συμ.* ( $\text{NH}_2$ ), 1685 ( $\text{CO}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (3H, s, Me) 3.69 (2H, s, *ευρεία*,  $\text{NH}_2$ ), 3.71 (2H, d,  $J = 13.0$ , Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 6.27 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz, H-4), 6.81 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, H-3), 6.91 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, H-3'), 7.11 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, H-5), 7.29 (1H, td,  $J = 9.0, 7.9, 1.4$  Hz, H-5'), 7.48 (1H, td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, H-4'), 7.52 (1H, dd,  $J = 9.0, 7.9, 1.3$  Hz, H-6').

MS ( $m/z$ ): 246 ( $M^+$ , 63), 229 (18), 153 (75), 69 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$

$M^+$  : 246.0833

• Βρέθηκε

$M^+$  : 246.0826.

### 1-[[1-(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]ακετόνη 302α

$\Sigma.Z$  : 143-145°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 3380 *ευρεία* (NHOH), 1710 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.07 (3H, s, Me), 3.18 (2H, d,  $J = 12.0$ , Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 5.62 (2H, s, *ευρεία*, NHOH), 6.28 (1H, t,  $J = 3.1$  Hz, H-4), 6.48 (1H, dd,  $J = 3.1, 1.4$  Hz, H-3), 6.87 (1H, dd,  $J = 3.1, 1.4$  Hz, H-5), 6.97 (1H, td,  $J = 8.0, 7.2, 2.4$  Hz, H-5'), 7.16 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.4$  Hz, H-3'), 7.52 (1H, td,  $J = 7.8, 7.2, 1.4$  Hz, H-4'), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, H-6').

MS ( $m/z$ ): 263 ( $M^+$ , 45), 188 (58), 169 (65), 83 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

$M^+$  : 263.0845

Βρέθηκε

$M^+$  : 263.0854.

### 2-[[1-(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]-1-φαινυλαιθαν-1-όνη 302β

$\Sigma.Z$  : 168-172°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 3660-3210 *ευρεία* (NHOH), 1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.53 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz, HCH), 3.69 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz, HCH), 5.83 (2H, s, *ευρεία*, NHOH), 6.26 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.38 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.4$  Hz, H-3), 6.86 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-5), 6.98 (1H, td,  $J = 7.1, 2.4$  Hz, βενζολικό), 7.15 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, βενζολικό), 7.37-7.44 (5H, m, βενζολικά), 7.55 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, βενζολικό), 7.82 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, βενζολικό).

MS ( $m/z$ ): 324 ( $M^+$ , 3), 281 (39), 267 (22), 221 (49), 187 (67), 147 (100), 133 (21%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

$M^+$  : 324.0932

Βρέθηκε

$M^+$  : 324.0937.



2-({1-[2-(υδροξυλαμινο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}σουλφανυλο)οξικός αιθυλεστέρας 302γ

Σ.Ζ : 151-154°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 2430 *ευρεία* (NHOH), 1760 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.19 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, Me) 3.04 (2H, d,  $J = 7.8$ , Hz, SCH<sub>2</sub>), 4.02 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>), 5.5 (2H, s, *ευρεία*, NHOH), 6.29 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.57 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, H-3), 6.86 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, H-5), 7.03 (1H, td,  $J = 8.0, 7.0, 2.2$  Hz, H-5'), 7.17 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.2$  Hz, H-3'), 7.38-7.42 (2H, m, H-4' και H-6').

MS (m/z): 292 ( $\text{M}^+$ , 14), 276 (67), 187 (57), 173 (100), 156 (70), 140 (20), 119 (10%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $\text{M}^+$  : 292.0882

Βρέθηκε  $\text{M}^+$  : 292.0888.

**13.3 Γενική μέθοδος οξείδωσης της 1-{{1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο}σουλφανυλο}ακετόνης 299α και της 2-{{1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο}σουλφανυλο}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης 299β με χρήση 2-γλωροϋπερβενζοϊκού οξέος.**

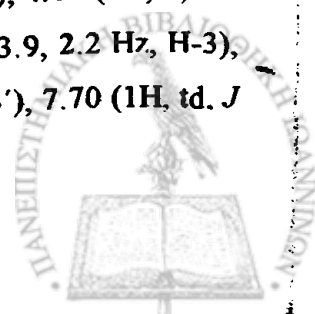
Διάλυμα από την κετόνη 299α ή την κετόνη 299β (1.45 mmol) και 2-γλωροϋπερβοϊκό οξύ (0.25 g, 1.45 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (30 mL), υποβάλλεται σε βρασμό για 12 ώρες. Ο βρασμός συνεχίζεται για άλλες 10 ώρες με ταυτόχρονη προσθήκη 2-γλωροϋπερβοϊκού οξέος (0.03 g, 0.15 mmol) ανά μια ώρα. Το καφέ-κόκκινο μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (30 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8 και μετά 1:2, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται, από τη κετόνη 299α το προϊόν 304 (0.33 g, 74%) και από την κετόνη 299β το προϊόν 306 (0.36 g, 68%).

**1-{{1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο}σουλφονυλο}ακετόνη 304**

Σ.Ζ : 159-162°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1710 (CO), 1545 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1340 *ασυμ.* ( $\text{SO}_2$ ), 1290 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1140 *συμ.* ( $\text{SO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.30 (3H, s, Me), 3.84 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz, HCH), 4.06 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz, HCH), 6.45 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.8$  Hz, H-4), 6.96 (1H, t,  $J = 3.9, 2.2$  Hz, H-3), 7.14 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.2$  Hz, H-5), 7.63 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, H-6'), 7.70 (1H, td,  $J$



= 8.0, 7.6, 1.5 Hz, H-4'), 7.75 (1H, td,  $J = 8.0, 7.6, 1.6$  Hz, H-5'), 8.14 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, H-3').

MS (m/z): 308 ( $M^+$ , 1), 279 (10), 235 (3), 210 (13), 188 (42), 168 (53), 143 (40), 129 (47), 102 (63), 83 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $C_{13}H_{12}N_2O_5S$

$M^+$  : 308.0466

Βρέθηκε

$M^+$  : 308.0454.

### 2- $\{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφονυλο\}-1-φαινυλαιθαν-1-όνη$ 306

Σ.Τ : 143-144°C (υπόλευκοι κρύσταλλοι, ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα).

IR, (nujol)  $\nu_{max}$ : 1680 (CO), 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1325 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1140 *συμ.* (SO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.84 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, HCH), 4.28 (1H, d,  $J = 13.1$  Hz, HCH), 6.32 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.81-6.84 (2H, m, H-3 και βενζολικό), 7.15 (1H, dd,  $J = 3.3, 1.8$  Hz, H-5), 7.35-7.39 (5H, m, βενζολικά), 7.52 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz, βενζολικό), 7.72 (2H, m, βενζολικά).

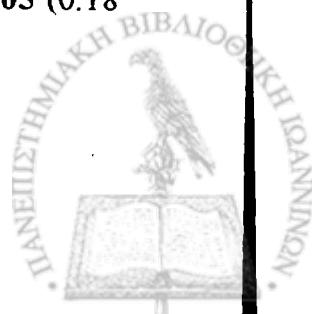
MS (m/z): 370 ( $M^+$ , 14), 317 (18), 267 (26), 198 (100), 155 (60), 113 (72%).

Υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{14}N_2O_5S$  C, 58.37 H, 3.81 N, 7.57%

Βρέθηκε C, 58.31 H, 3.85 N, 7.61%.

### 13.4 Γενική μέθοδος αναγωγής της 1- $\{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφονυλο\}$ ακετόνης 304 και της 2- $\{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφονυλο\}-1-φαινυλαιθαν-1-όνης$ 306 με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα των σουλφονών 304 ή 306 (0.9 mmol), σε αιθανόλη (30 mL) στους 0°C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.15 g, 4.5 mmol) και υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (0.14 g, 2.7 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 90 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχλιίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:2, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται, από τη σουλφόνη 304 το προϊόν 305 (0.18 g, 73%) και από τη σουλφόνη 306 το προϊόν 307 (0.25 g, 77%).





**1-[[1-(2-αμινοφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφονυλο]ακετόνη 305**

Σ.Τ : 100-101°C (ανακρυστάλλωση από μεθανόλη), κίτρινοι βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR, (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3460 και 3360 (NH<sub>2</sub>), 1705 (CO) 1320 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1125 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.29 (3H, s, Me) 3.91 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4.14 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.33 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.6$  Hz, H-4), 6.87 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz, H-3), 6.91 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, H-3'), 7.11 (1H, dd,  $J = 3.9, 1.8$  Hz, H-5), 7.28 (1H, td,  $J = 8.8, 7.9, 1.4$  Hz, H-5'), 7.47 (1H, td,  $J = 8.8, 7.7, 1.3$  Hz, H-4'), 7.52 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, H-6').

MS (m/z): 278 (M<sup>+</sup>, 75), 221 (62), 169 (100), 142 (35%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	C, 56.10	H, 5.07	N, 10.07%
Βρέθηκε		C, 56.16	H, 4.99	N, 10.02%

**2-[[1-(2-νιτροδοφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφονυλο]-1-φαινυλαιθαν-1-όνη 307**

Σ.Τ : 49-50°C, κίτρινο ελαιώδες στερεό.

IR, (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1670 (CO) 1320 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1100 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

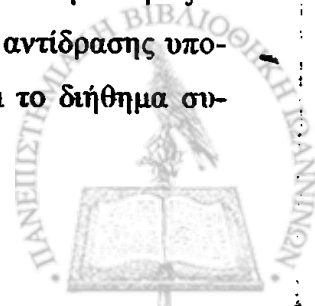
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.31 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, HCH), 4.44 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz, HCH), 6.33 (1H, t,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 6.81-6.84 (2H, m, H-3 και βενζολικό), 6.96 (1H, s, ευρεία, βενζολικό), 7.13 (1H, s, ευρεία, H-5), 7.35-7.40 (4H, m, Hz, βενζολικά), 7.52 (1H, t,  $J = 7.3$ , βενζολικό), 7.71 (2H, s, ευρεία, βενζολικά).

MS (m/z): 355 (M<sup>+</sup>+1, 1), 323 (24), 272 (74), 257 (70), 218 (59), 187 (50), 156 (80), 131 (55), 105 (100), 69 (98%).

HRMS : Υπολογίστηκε για	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	M <sup>+</sup> : 355.0752
Βρέθηκε		M <sup>+</sup> : 355.0730.

**13.5 Σύνθεση του (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-2-πυρρολυλοσουλφονυλο)μεθανίου 322 και του 2-(μεθυλοσουλφονυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολίου 323 με αναγωγή της σουλφόνης 304 με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της σουλφόνης 304 (0.13 g, 0.4 mmol) σε αιθανόλη (15 mL) προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.06 g, 0.8 mmol) και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.07 g, 1.7 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 4 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συ-



μπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα το προϊόν **322** (0.05 g, 48%) και στο δεύτερο το προϊόν **323** (0.05 g, 43%).

### 1-(2-νιτροφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλοσουλφονυλο)μεθάνιο **322**

Σ.Τ\* 116-118°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί κρύσταλλοι.

IR, (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3340 *επεία* (NH), 1550 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1365 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1345 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1135 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.99 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.26 (1H, dd,  $J = 3.8, 2.8$  Hz, H-4), 6.60 (1H, td;  $J = 3.8, 2.6, 1.6$  Hz, H-3), 6.97 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz, H-5), 7.39 (1H, dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, H-6'), 7.54 (1H, td,  $J = 9.0, 8.0, 1.6$  Hz, H-4'), 7.59 (1H, td,  $J = 9.0, 7.5, 1.5$  Hz, H-5'), 7.99 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, H-3'), 9.18 (1H, s, *επεία*, NH).

MS (m/z): 266 (M<sup>+</sup>, 28), 185 (37), 154 (1), 130 (75), 78 (100%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	C, 49.62	H, 3.79	N, 10.52%
Βρέθηκε		C, 49.57	H, 3.81	N, 10.57%

### 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-μεθυλοσουλφονυλο-1H-πυρρόλιο **323**

Σ.Τ : 90-92°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί κρύσταλλοι.

IR, (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1330 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), 1310 *ασυμ.* (SO<sub>2</sub>), 1140 *συμ.* (SO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.93 (3H, s, Me), 6.43 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.8, 1.1$  Hz, H-4), 6.86 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.9$  Hz, H-3), 7.13 (1H, dd,  $J = 3.9, 1.9$  Hz, H-5), 7.63 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, H-6'), 7.68 (1H, td,  $J = 8.0, 6.3, 1.5$  Hz, H-4'), 7.74 (1H, td,  $J = 7.7, 6.3, 1.5$  Hz, H-5'), 8.09 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, H-3').

MS (m/z): 266 (M<sup>+</sup>, 16), 185 (23), 136 (64), 82 (100%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	C, 49.62	H, 3.79	N, 10.52%
Βρέθηκε		C, 49.66	H, 3.75	N, 10.59%

### 13.6 Σύνθεση της 1-[[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]σουλφινυλο]ακετόνης **324** με χρήση οξόνης ως οξειδωτικού.



Σε διάλυμα της 1-[[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]σουλφανυλο]ακετόνης **299a** (0.4 g, 1.4 mmol) σε ακετόνη (30 mL) προστίθεται στάγδην διάλυμα οξόνης (0.87 g, 2.6 mmol) σε νερό (5 mL) και αναδεύονται για 20 λεπτά. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται ίσος όγκος νερού και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 30 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το πορτοκαλί ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας) και απομονώνεται το προϊόν **324** (0.36 g, 88%).

Σ.Ζ : 147-152°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1710 (CO), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1330 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) 1220, (SO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.15 (3H, s, Me) 3.86 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, *HCH*), 3.94 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, *HCH*), 6.39 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-4), 6.82 (1H, s, H-3), 6.89 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-5), 7.59-7.72 (3H, m, H-4', H-5', H-6'), 7.99 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3').

MS (*m/z*): 293 (M<sup>+</sup>+1, 75), 292 (80), 277 (53), 235 (100), 188 (65%).

HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S M<sup>+</sup> : 292.0518

Βρέθηκε M<sup>+</sup> : 292.0525.

### **13.7 Σύνθεση του 2-νιτροβενζυλο-1*H*-2-πυρρολυλοσουλφοξειδίου 325 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του σουλφοξειδίου **324** (0.12 g, 0.4 mmol) σε αιθανόλη (15 mL) προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.06 g, 0.8 mmol) και υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.07 g, 1.7 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 4 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) και απομονώνεται το προϊόν **323** (0.07 g, 68%).

Σ.Τ : 143-144.5°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), λευκοί κρύσταλλοι.

IR, (*pujol*)  $\nu_{\max}$ : 3450 *ευρεία* (NH), 1510 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1230 (SO), 1040 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.79 (1H, d, *J* = 12 Hz, *HCH*), 4.85 (1H, d, *J* = 12 Hz, *HCH*), 6.14 (1H, dd, *J* = 3.7, 2.6 Hz, H-4), 6.43 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-3), 6.97-7.01 (2H, m, H-5, H-6'), 7.39-7.46 (2H, m, H-4' και H-5'), 8.06 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, H-3'), 11.34 (1H, s, *ευρεία*, NH).



$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 59.5 ( $\text{CH}_2$ ), 109.2 (C-4), 114.7 (C-3), 124.7 (C-5), 125.3 (C-3'), 125.7 (C-1'), 125.8 (C-2), 129.5 (C-4'), 133.5 (C-5'), 134.0 (C-6'), 148.5 (C-2').

MS ( $m/z$ ): 268 ( $\text{M}^+ + \text{NH}_3$ , 100), 251 ( $\text{M}^+$ , 28), 235 (9), 203 (15%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	C, 52.79	H, 4.03	N, 11.20%
Βρέθηκε		C, 52.76	H, 4.05	N, 11.18%

**13.8 Σύνθεση του [1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]μεθυλικού αιθυλοθειοεστέρα 330α, του [1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]βενζολικού αιθυλοθειοεστέρα 330β και του [2-({1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο}μεθυλο)σουλφονυλο]οξικού μεθυλεστέρα 330γ μέσω βάσης του Schiff.**

Σε διάλυμα του τεταρτοταγούς αμμωνιακού άλατος **329**<sup>192</sup> (0.57 g, 1.5 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (15 mL) και υπό αργό, προστίθεται θειοακετοξικό οξύ, θειοβενζοϊκό οξύ, ή ο 2-σουλφονυλοακετοξικός μεθυλεστέρας (5.8 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.5 mL) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 16 ώρες. Το μίγμα ψύχεται και ο διαλύτης εξατμίζεται. Προστίθεται νερό (30 mL) και η τιμή του pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 10 με στάγδην προσθήκη 1N υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο μπορντώ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) και απομονώνονται αντίστοιχα από τις παραπάνω μερκαπτάνες το προϊόν **330α** (0.35 g, 86%), **330β** (0.48 g, 96%), ή το προϊόν **330γ** (0.41 g, 89%)

**[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]μεθυλικός αιθυλοθειοεστέρας 330α**

Σ.Ζ : 171-173°C / 12 Torr (κόκκινο λάδι).

IR,  $\nu_{\text{max}}$ : 1700 (CO), 1540 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1360 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.20 (3H, s, Me) 4.00 (2H, s, *ευρεία*,  $\text{CH}_2$ ), 6.24 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz, H-4), 6.27 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-3), 6.64 (1H, dd,  $J = 2.8, 1.8$  Hz, H-5), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, H-6'), 7.62 (1H, td,  $J = 8.2, 7.7, 1.54$  Hz, H-4'), 7.70 (1H, td,  $J = 8.1, 7.7, 1.6$  Hz, H-5'), 7.99 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, H-3').

MS ( $m/z$ ): 276 ( $\text{M}^+$ , 24), 201 (99), 154 (73), 69 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

$\text{M}^+$  : 276.0569

Βρέθηκε

$\text{M}^+$  : 276.0568.



**[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]βενζολικός αιθυλοθειοεστέρας 330β**

Σ.Ζ : 182-184°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1670 (CO), 1540 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1350 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.21 (2H, s, *ευρεία*, CH<sub>2</sub>), 6.26 (1H, t, *J* = 3.2 Hz, H-4), 6.36 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, H-3), 6.67 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, H-5), 7.38-7.84 (8H, m, βενζολικά), 7.98 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, H-3').MS (m/z): 338 (M<sup>+</sup>, 33), 201 (93), 152 (73), 77 (100%).HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SM<sup>+</sup> : 338.0725

Βρέθηκε

M<sup>+</sup> : 338.0722.**[2-({[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]μεθυλο}σουλφονυλο)οξικός μεθυλεστέρας 330γ**

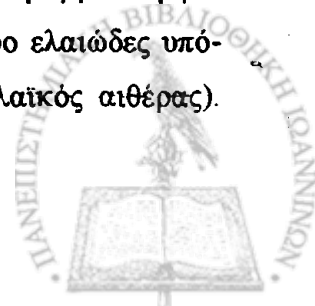
Σ.Ζ : 165-169°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 1730 (CO), 1560 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.09 (2H, s, SCH<sub>2</sub>CO) 3.67 (5H, s, CH<sub>2</sub>S και Me), 6.23 (1H, t, *J* = 3.3 Hz, H-4), 6.27 (1H, d, *J* = 3.4, 1.7 Hz, H-3), 6.67 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.8 Hz, H-5), 7.56-7.72 (3H, m, H-6', H-4', H-5'), 8.01 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, H-3').MS (m/z): 306 (M<sup>+</sup>, 21), 201 (100), 171 (28), 154 (58).HRMS : Υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SM<sup>+</sup> : 306.0674

Βρέθηκε

M<sup>+</sup> : 306.0669.**13.9 Γενική μέθοδος αναγωγής των θειο παραγώγων του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου παρουσία του ζεύγους νάτριο βοριοϋδρίδιο και 5% παλλαδίου σε άνθρακα.**

Σε υδατικό διάλυμα νάτριο βοριοϋδριδίου (0.1 g, 2.6 mmol σε 2 mL νερού) προστίθεται στάγδην αιώρημα 5% παλλαδίου σε άνθρακα (0.02 g, σε 1 mL νερού) υπό παροχή αργού, εντός του διαλύτη της αντίδρασης. Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος του 327α, 299α, 299β, 299γ, 330α, 330β ή του 330γ (0.6 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (6 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου 2% (6 mL) και το μίγμα αναδεύεται για άλλα 20 λεπτά. Ακολουθεί διήθηση και το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στην τιμή 5-6 με προσθήκη διαλύματος υδροχλωρικής αιθανόλης. Ακολουθεί εκχύλιση με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας).



Από το 327 λαμβάνεται το προϊόν 334 (0.07 g, 43%). Από το 299α λαμβάνεται το προϊόν 340α (0.07 g, 51%). Από το 299β λαμβάνεται το προϊόν 340β (0.11 g, 56%). Από το 299γ λαμβάνεται ως προϊόν ο 2-({1-[2-(υδροξυλαμινο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολ-2-υλο}θειο)οξικός αιθυλεστέρας 302γ (0.12 g, 61%). Από το 330α λαμβάνεται το προϊόν 342α (0.10 g, 65%). Από το 330β λαμβάνεται το προϊόν 342β (0.13 g, 68%). Από το 330γ λαμβάνεται το προϊόν 348 (0.12 g, 69%).

#### 6-αμινο-5*H*-πυρρολο[1,2-*a*][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκιν-7-οξειδίο 334

Σ.Τ : 94-96°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα), κίτρινη σκόνη.

IR, (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3430, ευρεία (NH<sub>2</sub>), 1220 (NO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.14 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-5a), 3.56 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-5b), 3.90 (2H, s, ευρεία, NH<sub>2</sub>), 6.27 (1H, t, *J* = 3.6 Hz, H-2), 6.57 (1H, d, *J* = 3.6, 1.7 Hz, H-3), 6.80 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, H-1), 7.35-7.55 (3H, m, H-9, H-10 και H-11), 7.61 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 30.7 (C-5), 109.9 (C-2), 118.2 (C-3), 119.1 (C-3α), 124.0 (C-1), 126.3 (C-11), 127.5 (C-10), 128.2 (C-7), 129.0 (C-6), 129.9 (C-8), 130.6 (C-9), 136.3 (C-11α), 139.1 (C-7α).

MS (m/z): 245 (M<sup>+</sup>, 5), 229 (38), 156 (100), 113 (30), 70 (9%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS	C, 58.76	H, 4.52	N, 17.14%
Βρέθηκε		C, 58.75	H, 4.53	N, 17.12%

#### 6-μεθυλο-5,6-διϋδρο-7*H*-πυρρολο[1,2-*a*][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκιν-7-όλη 340α

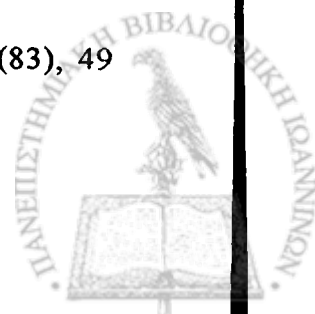
Σ.Ζ : 136-139°C/12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\max}$ : 3400 ευρεία (OH) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.10 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, Me), 2.24 (2H, s, ευρεία, OH, H-5a), 2.48 (1H, d, *J* = 12.2 Hz, H-5b), 3.65-3.70 (1H, m, H-6), 6.35 (1H, dd, *J* = 3.6, 3.1 Hz, H-2), 6.58 (1H, dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, H-3), 6.87 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.7 Hz, H-1), 7.55 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, H-8), 7.61 (1H, td, *J* = 9.0, 8.0, 1.4 Hz, H-10), 7.73 (1H, td, *J* = 9.0, 7.7, 1.6 Hz, H-9), 8.03 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-11).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.4 (Me), 45.6 (C-5), 65.5 (C-6), 110.1 (C-2), 110.6 (C-3), 115.9 (C-1), 119.8 (C-11), 121.4 (C-3α), 125.0 (C-8), 125.4 (C-10), 129.2 (C-9), 132.9 (C-11α), 146.7 (C-7α).

MS (m/z): 248 (M<sup>+</sup>+2, 32), 246 (M<sup>+</sup>, 5), 173 (61), 157 (55), 131 (17), 84 (83), 49 (100%)



HRMS : Υπολογίστηκε για  $C_{13}H_{14}N_2OS$

$M^+$  : 246.0827

Βρέθηκε

$M^+$  : 246.0825.

**6-φαινυλο-5,6-διϋδρο-7H-πυρρολο[1,2-a][3,1,6]βενζοθειαδιαζοκιν-7-όλη 340β**

Σ.Ζ : 141-145°C/12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{max}$ : 3420 *ευρεία* (OH)  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.05 (1H, s, *ευρεία*, OH), 2.53 (1H, s, *ευρεία*, H-5a), 2.69 (1H, dd,  $J = 13.5, 3.3$  Hz, H-5b), 4.57 (1H, dd,  $J = 9.5, 3.3$  Hz, H-6), 6.36 (1H, dd,  $J = 3.3, 3.0$  Hz, H-2), 6.64 (1H, d,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, H-3), 6.88 (1H, dd,  $J = 3.0, 1.7$  Hz, H-1), 7.22-7.75 (9H, m, βενζολικά), 8.03 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz, H-11).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 46.1 (C-5), 71.3 (C-6), 110.9 (C-2), 120.2 (C-3 $\alpha$ ), 125.1 (C-3), 125.6 (C-1), 125.9 (4C, βενζολικοί), 127.8 (1C, βενζολικός), 128.5 (3C, βενζολικοί), 129.2 (1C, βενζολικός), 131.2 (1C, βενζολικός), 133.3 (1C, βενζολικός), 142.2 (C-7 $\alpha$ ).

MS (CI) ( $m/z$ ): 343 [(M +  $NH_4$  +  $NH_3$ ) $^+$ , 18], 340 (100), 272 (20), 221 (20), 187 (57), 171 (24), 107 (21), 83 (39%).

HRMS (CI) : Υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{23}N_4OS$

(M +  $NH_4$  +  $NH_3$ ) $^+$  : 343.1592

Βρέθηκε

(M +  $NH_4$  +  $NH_3$ ) $^+$  : 343.0875.

**[1-(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]μεθυλικός αιθυλοθειοεστέρας 342α**

Σ.Ζ : 174-179°C / 12 Torr (καφέ λάδι).

IR,  $\nu_{max}$ : 3410 *ευρεία* (NHOH), 1740 (CO)  $cm^{-1}$ .

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 2.22 (3H, s, Me), 4.08 (2H, s,  $CH_2$ ), 5.29-5.89 (2H, s, *ευρεία*, NHOH), 6.23 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz, H-4), 6.30 (1H, d,  $J = 1.7$  Hz, H-3), 6.65 (1H, dd,  $J = 3.0, 1.7$  Hz, H-5), 6.99 (1H, td,  $J = 7.9, 7.3, 1.4$  Hz, H-5'), 7.17 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, H-3'), 7.54 (1H, td,  $J = 7.9, 7.3, 1.4$  Hz, H-4'), 7.81 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, H-6').

MS ( $m/z$ ): 263 ( $M^+$ , 48), 189 (72), 169 (55), 69 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $C_{13}H_{14}N_2O_2S$

$M^+$  : 263.0854

Βρέθηκε

$M^+$  : 263.0851.

**[1-(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]βενζολικός αιθυλοθειοεστέρας 342β**

Σ.Ζ : 181-184°C / 12 Torr (καφέ λάδι).

IR,  $\nu_{max}$ : 3410 *ευρεία* (NHOH), 1700 (CO)  $cm^{-1}$ .



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.38 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.33-5.75 (2H, s, *ευρεία*,  $\text{NHOH}$ ), 6.14 (1H, s, H-4), 6.36 (1H, t,  $J = 3.5$  Hz, H-3), 6.66 (1H, dd,  $J = 2.1, 1.1$  Hz, H-5), 7.46-7.72 (8H, m, βενζολικά), 7.97 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, H-6').

MS ( $m/z$ ): 325 ( $M^+ + 1$ , 10), 229 (22), 170 (52), 69 (100%).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

$M^+$  : 324.0932

Βρέθηκε

$M^+$  : 324.0894.

[2-({[1-(2-υδροξυλαμινοφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]μεθυλο}σουλφονυλο)οξικός μεθυλεστέρας 348

Σ.Ζ : 165-169°C / 12 Torr (κίτρινο λάδι).

IR,  $\nu_{\text{max}}$ : 3460 *ευρεία* ( $\text{NHOH}$ ), 1730 ( $\text{CO}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.19 (2H, s,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ) 3.69 (5H, s,  $\text{CH}_2\text{S}$  και Me), 5.50 (2H, s, *ευρεία*,  $\text{NHOH}$ ), 6.29 (1H, t,  $J = 3.2$  Hz, H-4), 6.29 (1H, d,  $J = 3.4, 1.8$  Hz, H-3), 6.68 (1H, dd,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, H-5), 7.56 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, H-3'), 7.71 (3H, m, βενζολικά), 8.01 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, H-6').

MS ( $m/z$ ): 306 ( $M^+$ , 21), 201 (100), 171 (28), 154 (58).

HRMS : Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

$M^+$  : 306.0674

Βρέθηκε

$M^+$  : 306.0669.





## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟ[2,1-*d*][1,2,5]-  
BENZOTΡΙΑΖΕΠΙΝΩΝ**

**14.1 Σύνθεση της 6*H*-πυρρολο[2,1-*d*][1,2,5]βενζοτριαζεπίνης 356 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε διάλυμα της νιτροαμίνης 351 (0.15 g, 0.75 mmol) σε αιθανόλη (10 mL), προστίθεται υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.06 g, 1.84 mmol σε 3 mL νερό) και σκόνη ψευδαργύρου (0.09 g, 2.76 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 3 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (10 mL), το pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε τιμή 7.5-8 με προσθήκη διαλύματος υδροχλωρικής αιθανόλης και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 5 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο, συμπυκνώνεται και δίνει στερεό υπόλειμμα του 356 (0.06 g, 45%) καφετί χρώματος.

Σ.Τ : 117-119°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3370 (NH), 1620 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.32 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz, H-2), 6.45 (1H, dd,  $J = 3.6, 1.6$  Hz, H-3), 6.67 (1H, s, *εuryia*, NH), 6.85 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, H-7), 7.06 (1H, td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, H-9), 7.10-7.12 (2H, m, H-1 και H-10), 7.15 (1H, td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, H-8), 7.45 (1H, s, H-4).

MS ( $m/z$ ): 184 ( $M^+ + 1$ , 100), 169 (18), 155 (20), 131 (6%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$	C, 72.11	H, 4.95	N, 22.73%
Βρέθηκε		C, 72.23	H, 5.01	N, 22.64%



**14.2 Σύνθεση της 4,5-διϋδρο-6H-πυρρολο[2,1-d][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-6-όλης 354 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και γλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της νιτροαμίνης **351** (1.22 g, 1.0 mmol), σε αιθανόλη (15 mL) στους 0°C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.4 g, 6.0 mmol) και υδατικό διάλυμα γλωριούχου αμμωνίου (0.16 g, 3.0 mmol σε 5 mL νερού) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 30 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας, 1:8, μεθανόλη/οξικός αιθυλεστέρας) και δίνει το πορτοκαλί ελαιώδες **356** (0.12 g, 58%).

Σ.Τ : 38-41°C.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3400 ευρεία (NH και NOH)  $\text{cm}^{-1}$ .

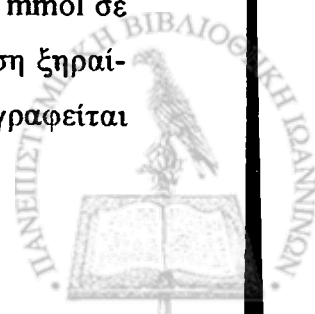
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.87- 3.95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (1H, s, *ευρεία*, NH), 6.24 (1H, t,  $J = 3.2$  Hz, H-2), 6.44 (1H, dd,  $J = 3.4, 1.7$  Hz, H-3), 6.65 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.7$  Hz, H-1), 6.76 (1H, td,  $J = 9.0, 7.6, 1.3$  Hz, H-9 και 1H, s, *ευρεία*, OH), 6.93 (1H, dd,  $J = 9.0, 7.6, 1.3$  Hz, H-7), 7.06 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, H-10), 7.20 (1H, td,  $J = 9.0, 7.6, 1.5$  Hz, H-8).

MS (m/z): 420 ( $\text{M}^+$ , 19), 388 (100), 218 (44), 171 (94%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	C, 62.84	H, 3.84	N, 6.67%
Βρέθηκε		C, 62.89	H, 3.88	N, 6.73%.

**14.3 Σύνθεση της 1-[1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]-2,2,2-τριγλωροαιθαν-1-όνης 361.**

Σε διάλυμα προσφάτως απεσταγμένου τριγλωροακετύλο γλωριδίου (5.63 g, 30.9 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (15 mL) και υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολίου **120** (2.71 g, 14.4 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (15 mL), σε συνολικό διάστημα 3 ωρών, και το μίγμα αναδεύεται για 18 ώρες. Το μίγμα εξουδετερώνεται με προσθήκη υδατικού διαλύματος ανθρακικού καλίου (5.00 g, 36.2 mmol σε νερό 15 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται



σε στήλη (1:8 και 1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) και δίνει **361** (4.20 g, 89%) ως κίτρινο στερεό.

Σ.Τ : 115-117°C (ανακρυστάλλωση από αιθανόλη), υποκίτρινοι βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1660 (CO), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>), cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.41 (1H, t,  $J = 3.8$  Hz, H-4), 6.96 (1H, s, H-3), 7.34 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-6'), 7.54-7.60 (2H, m, H-5 και H-4'), 7.65 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-5'), 8.08 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-3').

MS (m/z): 332 (M<sup>+</sup>+1, 32), 215 (92), 187 (82), 171 (100%).

Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 43.21 H, 2.12 N, 8.40%

Βρέθηκε C, 43.19 H, 2.15 N, 8.41%.

#### **14.4 Σύνθεση του 1-(2-νιτροφαινυλο)-N-βενζυλο-1H-πυρρολο-2-καρβοξαμιδίου**

##### **365.**

Διάλυμα από την τριχλωροαιθανόνη **361** (1.1 g, 3.3 mmol) και βενζυλαμίνη (0.70 g, 6.58 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (20 mL), υποβάλλονται σε βρασμό για 24 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχλιίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο καφέ ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας) και δίνει το προϊόν **365** (0.65 g, 65%).

Σ.Τ : 111-112.5°C (ανακρυστάλλωση από μεθανόλη), υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3420 *ευρεία* (NH), 1660 (CO), 1520 *ασυμ.* (NO<sub>2</sub>), 1340 *συμ.* (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.32 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz, CH<sub>2</sub>) 6.07 (1H, s, *ευρεία*, NHCO) 6.25 (1H, t,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 6.61 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz, H-3), 6.77 (1H, s, H-5), 7.15-7.28 (5H, m, βενζυλικά), 7.38 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-6'), 7.47 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz, H-4'), 7.60 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-5'), 7.99 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-3').

MS (m/z): 321 (M<sup>+</sup>, 12), 275 (33), 171 (100), 132 (51%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 67.28 H, 4.71 N, 13.08%

Βρέθηκε C, 67.31 H, 4.70 N, 13.10%



**14.5 Σύνθεση του *N*-βενζυλο-1-[2-(υδροξυλαμινο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμιδίου 368 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και γλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καρβοξαμιδίου 365 (0.32 g, 1.0 mmol), σε αιθανόλη (20 mL) στους 0°C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.4 g, 6.0 mmol) και υδατικό διάλυμα γλωριούχου αμμωνίου (0.16 g, 3.0 mmol) σε νερό (5 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 90 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (40 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 15 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το πορτοκαλί ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4 και 1:2, οξικός αιθίλεστερας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται το προϊόν 368 (0.17 g, 54%) ως κίτρινο ελαιώδες στερεό.

Σ.Τ : 44-45°C

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3380 *ευρεία* (NHOH και NH), 1640 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

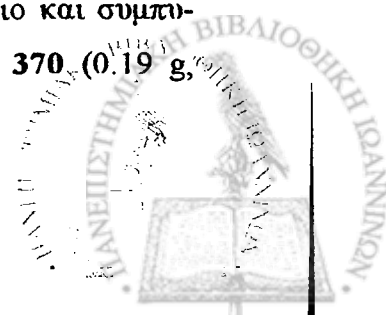
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.54 (2H, s, *ευρεία*, NHOH) 4.34 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) 5.91 (1H, s, *ευρεία*, NHCO) 6.24 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.67-6.72 (3H, m, H-3, H-3', H-5'), 6.86 (1H, s, H-5), 7.02-7.04 (3H, m, βενζολικά), 7.10-7.22 (4H, m, βενζολικά).

MS ( $m/z$ ): 307 ( $M^+$ , 15), 291 (100), 184 (79), 157 (38%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$	C, 70.34	H, 5.58	N, 13.67%
Βρέθηκε		C, 70.35	H, 5.58	N, 13.72%

**14.6 Σύνθεση της 5-βενζυλοπυρρολο[1,2-*a*]κινοξαλιν-4(5*H*)-όνης 370 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου σε υδατική αιθανόλη.**

Σε διάλυμα του καρβοξαμιδίου 365 (0.32 g, 1.0 mmol) σε αιθανόλη (20 mL), προστίθεται υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.16 g, 3.9 mmol) σε νερό (3 mL) και σκόνη ψευδαργύρου (0.12 g, 1.9 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 12 ώρες. Το μίγμα αφού ψυχθεί, διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (20 mL), το pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε τιμή 6-7 με προσθήκη διαλύματος υδροχλωρικής αιθανόλης και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνονται. Το στερεό υπόλειμμα, κίτρινου χρώματος, είναι το προϊόν 370 (0.19 g, 73%).



Σ.Τ : 134.5-135.5°C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπανόλη), υποκίτρινοι βελονοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.53 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 (1H, t,  $J = 3.4$  Hz, H-2), 7.17-7.33 (9H, m, H-1, H-3, βενζολικά), 7.99-7.71 (2H, m, βενζολικά).

MS (m/z): 274 ( $\text{M}^+$ , 100), 197 (19), 169 (28), 91 (56%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	C, 78.81	H, 5.14	N, 10.21%
Βρέθηκε		C, 78.85	H, 5.15	N, 10.19%

#### **14.7 Σύνθεση του 1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολο-2-καρβοϋδραζιδίου 371.**

Διάλυμα από την τριχλωροαιθανόνη 361 (0.33 g, 1.0 mmol) και υδραζίνη (0.25 g, 5.0 mmol) σε 1,4-διοξάνιο (30 mL), αναδεύονται για 12 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνονται. Το κίτρινο στερεό υπόλειμμα είναι το προϊόν 371 (0.21 g, 85%).

Σ.Τ : 171.5-173°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα), υποκίτρινοι βαμβακοειδής κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3360 ( $\text{NH}_2$  και  $\text{NH}$ ), 1620 (CO), 1530 *ασυμ.* ( $\text{NO}_2$ ), 1360 *συμ.* ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

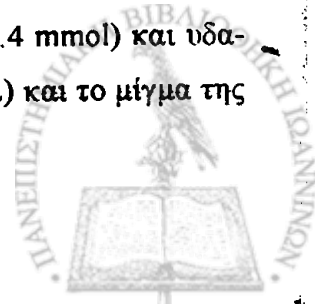
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.84 (2H, s, *ευρεία*,  $\text{NH}_2$ ), 6.36 (1H, t,  $J = 3.3$  Hz, H-4), 6.72 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz, H-3), 6.89 (1H, s, H-5), 7.22 (1H, s, *ευρεία*,  $\text{NHCO}$ ), 7.45 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz, H-6'), 7.59 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-4'), 7.70 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz, H-5'), 8.09 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-3').

MS (m/z): 246 ( $\text{M}^+$ , 26), 215 (72), 184 (18), 169 (100%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$	C, 53.66	H, 4.09	N, 22.75%
Βρέθηκε		C, 53.65	H, 4.10	N, 22.71%

#### **14.8 Σύνθεση της 4H-πυρρολο[2,1-d][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-4-όνης 377 με αναγωγή με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του καρβοϋδραζιδίου 371 (0.10 g, 0.4 mmol), σε αιθανόλη (10 mL) στους 0 °C προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (0.16 g, 2.4 mmol) και υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (0.06 g, 1.2 mmol) σε νερό (2 mL) και το μίγμα της



αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται για 60 λεπτά. Το παχύρευστο λευκό μίγμα που προκύπτει διηθείται, και το κίτρινο ίζημα ανακρυσταλλώνεται από διμεθυλοσουλφοξείδιο. Λαμβάνεται λευκό στερεό του προϊόντος **377** (0.06 g, 67%).

Σ.Τ : > 300°C.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.79 (1H, t,  $J = 3.1$  Hz, H-2), 7.05 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz, H-3), 7.39 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-9), 7.49 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H-8), 8.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-7), 8.18 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, H-10), 8.29 (1H, s, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 108.7 (C-2), 113.4 (C-3), 114.6 (C-7), 166.5 (C-9), 117.1 (C-8), 121.4 (C-6 $\alpha$ ), 123.1 (C-3 $\alpha$ ), 123.9 (C-10), 125.6 (C-1), 128.4 (C-10 $\alpha$ ), 152.4 (C-4).

MS (m/z): 197 ( $M^+$ , 18), 184 (36), 169 (15), 63 (100%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$	C, 67.00	H, 3.58	N, 21.31%
Βρέθηκε		C, 67.05	H, 3.58	N, 21.30%

#### 14.9 Σύνθεση του 1-βενζυλο-2-(1H-πυρρολ-2-υλο)-1H-βενζιμιδαζολίου 387.

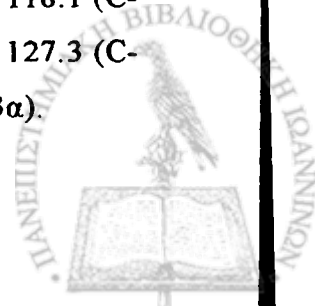
Σε αιώρημα λιθίου αργλιοϋδριδίου (0.06 g, 1.5 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (5mL) σε θερμοκρασία 0°C και υπό αργό, προστίθεται διάλυμα του καρβοξαμιδίου **365** (0.15 g, 0.5 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (5mL). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 2 ώρες. Συμπυκνώνεται και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (20 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνονται. Το σκούρο κόκκινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται πορτοκαλί στερεό του προϊόντος **387** (0.12 g, 58%).

Σ.Τ : 60-62°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), κίτρινοι άμορφοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3290 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.66 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.27 (1H, dd,  $J = 3.6, 2.4$  Hz, H-4'), 6.49 (1H, td,  $J = 3.6, 2.4, 1.4$ , Hz, H-3'), 7.02 (1H, dd,  $J = 2.4, 1.4$ , Hz, H-5'), 7.08 (2H, d,  $J = 8.3$ , Hz, H-2', H-6'), 7.16-7.34 (2H, m, H-5, H-6, H-4'', H-3'' και H-5''), 7.48 (1H, dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, H-7), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, H-4), 11.86 (1H, s, ευρεία, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 109.3 (C-4'), 109.7 (C-3'), 110.1 (C-7), 118.1 (C-4), 120.6 (C-2'), 121.5 (C-5'), 121.8 (C-6), 121.9 (C-5), 125.9 (C-3'', C-5''), 127.3 (C-4''), 128.7 (C-2'', C-6''), 136.1 (C-1''), 136.9 (C-2), 142.5 (C-7 $\alpha$ ), 147.1 (C-3 $\alpha$ ).



MS (m/z): 273 (M<sup>+</sup>, 100), 196 (39), 182 (38), 169 (8%).

Υπολογίστηκε για	$C_{18}H_{15}N_3$	C, 74.40	H, 5.33	N, 14.42%
Βρέθηκε		C, 74.35	H, 5.38	N, 14.40%



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΥΡΡΟΛΟΒΕΝΖΑΖΕΠΙΝΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΙΝΔΕΝΟΠΥΡΡΟΛΟΝΗΣ15.1 Γενική μέθοδος για την αποτοσυλίωση της {1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-2-υλο}(2-αμινοφαινυλο)μεθανόνης 282 και της {1-[(4-μεθυλοφαινυλο)σουλφονυλο]-1H-πυρρολ-3-υλο}(2-αμινοφαινυλο)μεθανόνης 275.

Σε διάλυμα των μεθανονών 282 ή 275 (2.5 mmol) σε μεθανόλη (50 mL) προστίθεται σταδιακά 2N υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (2 mL) και το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 5 ώρες. Το μίγμα ψύχεται και ο διαλύτης εξατμίζεται. Προστίθεται νερό (30 mL) και η τιμή του pH του διαλύματος ρυθμίζεται σε 5-6 με στάγδην προσθήκη 2N υδατικού διαλύματος υδροχλωρίου. Ακολουθεί εκχύλιση με χλωροφόρμιο (3 x 10 mL) και οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με άνυδρο θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνονται. Το στερεό υπόλειμμα, καφετί χρώματος, είναι το προϊόν 388 (0.36 g, 83%) ή η (2-αμινοφαινυλο)(1H-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη 252 (0.41 g, 87%), αντίστοιχα.

**(2-αμινοφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο) μεθανόνη 388**

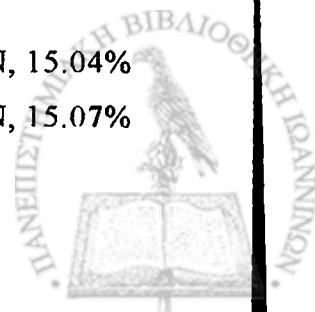
Σ.Τ : 125-126°C (ανακρυστάλλωση από τολουόλιο), υπόλευκοι κρύσταλλοι.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3410 (NH<sub>2</sub>), 3270 (NH), 1630 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.55 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.30 (1H, dd,  $J = 3.9, 2.6$  Hz, H-4), 6.68-6.73 (2H, m, H-3' και H-5'), 6.84 (1H, dd,  $J = 3.9, 1.4$  Hz, H-3), 7.07 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, H-5), 7.26 (1H, td,  $J = 8.2, 7.1, 1.8$  Hz, H-4'), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, H-6'), 9.89 (1H, s, *επρέια*, NH πυρρολίου).

MS (m/z): 187 (M<sup>+</sup>+1, 100), 169 (82), 152 (18), 92 (58), 66 (11%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	C, 70.95	H, 5.41	N, 15.04%
Βρέθηκε		C, 70.94	H, 5.40	N, 15.07%





**15.2 Γενική μέθοδος αντίδρασης της (2-αμινοφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης 388 και της (2-αμινοφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης 252 με θειοφωσγένιο.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αμίνης 388 ή 252 (1 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (25 mL) προστίθεται στάγδην θειοφωσγένιο (0.11 mL, 1.5 mmol) σε θερμοκρασία 0 °C και αναδεύεται για 90 λεπτά. Το μίγμα αποχίνεται σε νερό (30 mL) και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 15 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Το σκούρο κόκκινο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:2, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται αντίστοιχα η ισοθειοκυανιούχος ένωση 393 (0.17 g, 75%) και το κυκλοποιημένο προϊόν 390 (0.18 g, 78%).

**(2-ισοθειοκυανοφαινυλο)(1*H*-πυρρολο-2-υλο)μεθανόνη 393**

Σ.Τ : 103-104°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα), καφέ-κίτρινη σκόνη.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3280 (NH), 2120 (NCO), 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 6.29 (1H, dt,  $J = 4.0, 2.4$  Hz, H-4), 6.66 (1H, td,  $J = 4.0, 2.9, 1.4$  Hz, H-3), 7.21 (1H, t,  $J = 3.4$  Hz, H-5), 7.32-7.37 (2H, m, H-3' και H-5'), 7.48 (1H, dd,  $J = 9.2, 8.3, 1.5$  Hz, H-4'), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, H-6'), 11.00 (1H, s, ευρεία, NH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 111.1 (C-4), 120.8 (C-3), 126.6 (C-5'), 127.2 (C-3'), 129.1 (C-2), 129.5 (C-1'), 129.7 (C-4'), 131.2 (C-6'), 131.3 (C-2'), 135.5 (NCS), 182.1 (CO).

MS (m/z): 228 (M<sup>+</sup>, 100), 200 (7), 168 (44), 134 (13), 94 (47%).

Υπολογίστηκε για	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	C, 63.14	H, 3.53	N, 12.27%
Βρέθηκε		C, 63.12	H, 3.50	N, 12.31%

**10-θειοξο-9*H*-πυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνη 390**

Σ.Τ : 139-141°C (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθυλεστέρα), κίτρινη σκόνη.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3290 (NH πυρρολίου), 3180 (NH αζεπίνης), 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 5.97 (1H, dd,  $J = 4.4, 2.2$  Hz, H-3), 6.79-6.80 (2H, m, H-2 και βενζολικό), 6.98-7.03 (2H, m, βενζολικά), 7.09 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-5), 10.95 (1H, s, ευρεία, NH πυρρολίου) 11.01 (1H, s, NH αζεπίνης).



$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 107.1 (C-3), 117.2 (C-8), 118.6 (C-6), 122.9 (C-2), 123.1 (C-3 $\alpha$ ), 123.9 (C-10 $\alpha$ ), 126.8 (C-5), 129.2 (C-7), 131.3 (C-4 $\alpha$ ), 137.5 (C-8 $\alpha$ ), 164.8 (CO), 192.3 (CS).

MS (m/z): 228 ( $M^+$ , 5), 186 (62), 169 (100), 129 (13), 90 (42%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$	C, 63.14	H, 3.53	N, 12.27%
Βρέθηκε		C, 63.13	H, 3.50	N, 12.28%

**15.3 Γενική μέθοδος αντίδρασης της 2-(1H-πυρρολ-2-υλομεθυλο)ανιλίνης 283 και της 2-(1H-πυρρολ-3-υλομεθυλο)ανιλίνης 277 με τριφωσγένιο.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ανιλίνης 283 ή 277 (1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL) προστίθεται στάγδην αιώρημα τριφωσγενίου (0.10 g, 0.34 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.14 mL, 1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL), στους 0°C, και αναδεύεται για 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα συμπυκνώνεται και προστίθεται νερό (40 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 15 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειϊκό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το σκούρο ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται αντίστοιχα η ένωση 397 (0.07 g, 37%) και η ένωση 399 (0.16 g, 82%).

**5,10-διϋδροπυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπιν-4(1H)-όνη 397**

Σ.Τ : 172-174°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), λευκή σκόνη.

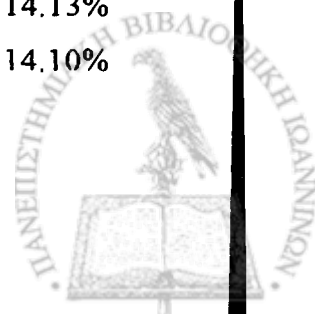
IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3370 (NH πυρρολίου), 3280 (NH αζεπίνης), 1630 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.82 (1H, s, H-3), 6.03 (1H, dd,  $J = 2.8, 2.0$  Hz, H-2), 6.50 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, H-8), 6.69 (1H, s, NH αζεπίνης), 7.19 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-6), 7.25 (1H, td,  $J = 7.8, 7.5, 1.2$  Hz, H-7), 7.49 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, H-9), 8.23 (1H, s, *επρεία*, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 108.2 (C-3), 120.2 (C-6), 121.3 (C-8), 122.7 (C-7), 124.2 (C-2), 126.4 (C-9), 129.6 (C-3 $\alpha$ ), 130.8 (C-10 $\alpha$ ), 132.8 (C-10 $\alpha$ ), 138.9 (C-5 $\alpha$ ), 162.4 (CO).

MS (m/z): 198 ( $M^+$ , 26), 171 (20), 149 (8), 69 (100%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	C, 72.71	H, 5.08	N, 14.13%
Βρέθηκε		C, 72.70	H, 5.08	N, 14.10%



**4,9-διϋδροπυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-10(1*H*)-όνη 399**

Σ.Τ : 239-241°C (ανακρυστάλλωση από 2-προπανόλη), λευκή σκόνη.

IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3160 *ευρεία* (NH πυρρολίου, NH αζεπίνης), 1640 (CO),  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.76 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.05 (1H, s, H-3), 6.91 (1H, t,  $J = 2.4$  Hz, H-2), 7.02 (1H, td,  $J = 8.0, 7.5, 1.9$  Hz, H-6), 7.13-7.17 (2H, m, H-8 και H-7), 7.22 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-5), 9.68 (1H, s, NH αζεπίνης) 11.58 (1H, s, *ευρεία*, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 31.3 (CH<sub>2</sub>), 107.7 (C-3), 121.2 (C-6), 121.6 (C-8), 122.9 (C-7), 123.8 (C-2), 126.6 (C-5), 128.3 (C-3 $\alpha$ ), 129.0 (C-10 $\alpha$ ), 131.9 (C-4 $\alpha$ ), 138.1 (C-8 $\alpha$ ), 162.1 (CO).

MS ( $m/z$ ): 198 ( $M^+$ , 100), 197 (72), 179 (29), 169 (49), 115 (12%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$	C, 72.71	H, 5.08	N, 12.27%
Βρέθηκε		C, 72.69	H, 5.11	N, 14.12%

**15.4 Σύνθεση της ινδανο[2,1-*b*]πυρρολ-8(1*H*)-όνης 402.**

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της (2-αμινοφαινιλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **388** (0.18 g, 1 mmol) σε μίγμα πυκνού οξικού οξέος-νερού 1:1 (50 mL), προστίθεται διάλυμα νιτρόδους νατρίου (0.07 g, 1 mmol) σε νερό (4 mL) στους  $-4^\circ\text{C}$  και αναδεύεται για 30 λεπτά στη θερμοκρασία αυτή. Η ανάδευση συνεχίζεται για άλλες 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Σχηματίζεται σκούρο χρώματος ίζημα. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους  $60^\circ\text{C}$  και αναδεύεται για 30 λεπτά. Εξουδετερώνεται με κορεσμένο διάλυμα ανθρακικού καλίου σε νερό. Προστίθεται νερό (40 mL), εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL) και οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπύκνωση του διαλύματος δίνει κόκκινο ελαιώδες υπόλειμμα το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται ως κόκκινο στερεό το προϊόν **402** (0.08 g, 47%).

Σ.Τ : 179-182°C (ανακρυστάλλωση από μεθανόλη).

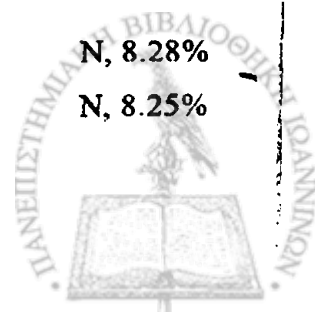
IR (nujol)  $\nu_{\max}$ : 3200 *ευρεία* (NH), 1640 (CO),  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.08 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, H-3), 6.91-6.99 (3H, m, H-2 και βενζολικά), 7.16-7.18 (2H, m, βενζολικά), 11.70 (1H, s, *ευρεία*, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$  : 103.5 (C-3), 118.8 (C-4), 122.6 (C-6), 126.6 (C-5), 130.3 (C-7), 132.2 (C-3 $\alpha$ ), 132.9 (C-2), 138.3 (C-3 $\beta$ ), 139.5 (C-7 $\alpha$ ), 143.1 (C-8 $\alpha$ ), 180.6 (CO).

MS ( $m/z$ ): 187 ( $M^+ + \text{NH}_4^+$ , 100), 170 ( $M^+ + 1$ , 69), 144 (9), 69 (8%).

Υπολογίστηκε για	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$	C, 78.09	H, 4.17	N, 8.28%
Βρέθηκε		C, 78.11	H, 4.17	N, 8.25%

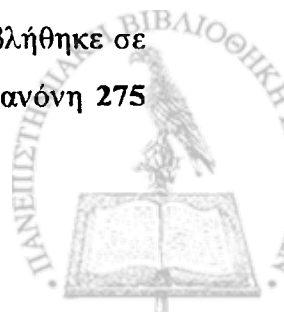


## Συμπεράσματα

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν, από τη διδακτορική διατριβή είναι τα εξής:

Η εφαρμογή των οξειδοαναγωγικών συνθηκών  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Zn}$  και  $\text{NaOH}/\text{Zn}$  οδήγησε στην κυκλοποίηση της (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **243** προς την πυρρολο[1,2-*b*]σινολιν-10-όνη **244**. Αντίθετα στην περίπτωση της (2-νιτροφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης **250** όπως και των (2-αμινοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανονών **253** και **254**, απομονώθηκαν τα νιτρώδο ή υδροξυλάμινο ή αμινο παράγωγά τους. Το αρνητικό επαγωγικό και θετικό συζυγιακό φαινόμενο (-I/+M) που ασκείται από την καρβόνυλο ομάδα στις κετόνες **250**, **253** και **254** θεωρήθηκε ως ο κύριος υπεύθυνος για την εξασθένηση του πυρηνόφιλου χαρακτήρα του πυρρολικού δακτυλίου. Η αναγωγή των μεθανονών **253** και **254**, με  $\text{NaBH}_4$ , οδήγησε στην απομόνωση μίγματος της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόλης **257** και της (2-νιτρωδοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **260** όπως και της (2-νιτροφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόλης **261** και της (2-νιτρωδοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης **262** αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα η μετατροπή αυτού του είδους, από τη νιτροκετόνη αρχικά στη νιτροαλκοόλη και στη συνέχεια στη σταθερή νιτρωδοκετόνη, είναι πρωτότυπη. Η προσπάθεια κυκλοποίησης των μεθανολών **257** και **261** απέδωσε και πάλι τις προαναφερθείσες νιτρωδοκετόνες **260** και **262** αντίστοιχα. Καθοριστικός ρόλος για την όλη πορεία θεωρήθηκε αυτός της δημιουργίας ενός ακυ-νίτρο ενδιάμεσου. Εντύπωση προκαλεί η σταθερότητα των (2-νιτρωδοφαινυλο)(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανονών **260** και **262** ακόμη και έπειτα από την εφαρμογή μιας σειράς συνθηκών κυκλοποίησης (Σχήμα 92), γεγονός που συνεπικουρεί στην παραπάνω θεωρία για τη δράση της καρβόνυλο ομάδας και ως εκ τούτου την αδυναμία απομόνωσης πυρρολοκινολινών.

Η εφαρμογή των συνθηκών αναγωγής της καρβόνυλο ομάδας από τον Muchowski<sup>35</sup> στην (1-τοσυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνη **241**, οδήγησε απρόσμενα στην κυκλοποίηση της τελευταίας προς την πυρρολο[2,3-*b*]κινολίνη **271**. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό καθοριστικός για την κυκλοποίηση παράγοντας θεωρείται ο σχηματισμός ενός ακυ-νίτρο ενδιάμεσου. Προκειμένου να υποστηριχθεί, υποβλήθηκε σε παρόμοιες συνθήκες και η (1-τοσυλο-1*H*-πυρρολ-3-υλο)(2-αμινοφαινυλο)μεθανόνη **275**



με αποτέλεσμα η πορεία της αντίδρασης να τερματιστεί στο στάδιο της αναγωγής με την απομόνωση της 2-(1*H*-πυρρολ-3-υλμεθυλο)ανιλίνης **277**. Αντίθετα στην περίπτωση της (1-τοσυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανόνης **240** δεν παρατηρήθηκε παρόμοια συμπεριφορά. Παρόμοια και στην περίπτωση των (1-τοσυλο-1*H*-ινδολ-2 και 3-υλο)(2-νιτροφαινυλο)μεθανονών **289** και **286**, η μέθοδος αποδείχθηκε ανεπαρκής για την απομόνωση ινδολοκινολινών.

Οι ενώσεις 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφαινυλο\}$ ακετόνη **299α**, 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλ\text{-φαινυλο}\}$ -1-φαινυλαιθαν-1-όνη **299β** και 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφα\text{-υλο}\}$ οξικός αιθυλεστέρας **299γ** αντέδρασαν με μίγμα  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Zn}$  δίνοντας αντίστοιχα μίγματα υδροξυλαμινών και αμινών. Η πορεία της αντίδρασης προέβλεπε την ενδομοριακή σύλληψη της εν τω γεννάσθαι δημιουργούμενης νιτρώδο ένωσης από το, σχηματιζόμενο με την επίδραση βάσης, καρβανιόν προς το σχηματισμό πυρρολοβενζοθειαδιαζεπινών. Με σκοπό την αύξηση της οξύτητας των υδρογόνων της μεθυλένο ομάδας οι ενώσεις **299α** και **299β** οξειδώθηκαν προς τις 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφονυλο\}$ ακετόνη **304** και 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφονυλο\}$ -1-φαινυλαιθαν-1-όνη **306** αντίστοιχα. Όταν η σουλφώνη **304** αντέδρασε με  $\text{NaOH}/\text{Zn}$  απέδωσε δύο νέες ενώσεις, την (2-νιτροφαινυλο)(1*H*-2-πυρρολυλοσουλφονυλο)μεθάνιο **322** και το 2-(μεθυλοσουλφονυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρόλιο **323**, τα οποία μπορούν να θεωρηθούν ως προιόντα μιας ασυνήθιστης περίπτωσης Truce-Smilles ανακατάταξης. Το παραπάνω αποτέλεσμα αποδείχθηκε επαναλήψιμο και στην περίπτωση της 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφινυλο\}$ ακετόνης **324** από την οποία απομονώθηκε το 2-νιτροβενζυλο-1*H*-2-πυρρολυλοσουλφοξείδιο **325**. Τα  $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφαινυλο\}$ μεθυλοκυανίδιο **327α**, 1- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλφαινυλο\}$ ακετόνη **299α** και 2- $\{[1-(2\text{-νιτροφαινυλο})-1H\text{-πυρρολ-2-υλο}]σουλ\text{-φαινυλο}\}$ -1-φαινυλαιθαν-1-όνη **299β** στην αντίδραση με  $\text{NaBH}_4/\text{Pd-C}$  ακολούθησαν τον αναμενόμενο μηχανισμό δίνοντας τα νέα τρικυκλικά προιόντα 6-αμινο-5*H*-βενζο[*d*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3,6]θειαδιαζοκιν-7-ουμ-7-ολατ **334**, 6-μεθυλο-6,7-διϋδρο-5*H*-βενζο[*d*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3,6]θειαδιαζοκιν-7-όλη **340α** και 6-φαινυλο-6,7-διϋδρο-5*H*-βενζο[*d*]πυρρολο[2,1-*b*][1,3,6]θειαδιαζοκιν-7-όλη **340β** αντίστοιχα. Η παραπάνω κυκλοποίηση αποτελεί μια νέα πορεία σύνθεσης πυρρολοβενζοθειαδιαζοκινών.



Το 1-(2-νιτροφαινυλο)-2-αμινομεθυλοπυρρόλιο **351** αντιδρώντας με  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Zn}$  έδωσε την 6*H*-πυρρολο[2,1-*d*][1,2,5]βενζοτριαζεπίνη **354** ενώ αντιδρώντας με  $\text{NaOH}/\text{Zn}$  οδήγησε στην απομόνωση της 4,5-διϋδρο-6*H*-πυρρολο[2,1-*d*][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-6-όλης **356**. Η παραπάνω μέθοδος, που συνίσταται στην ενδομοριακή συμπήκνωση αρυλονιτροαμιμών, αποτελεί μια νέα μέθοδο για τη σύνθεση πυρρολοβενζοτριαζεπινών. Στη συνέχεια επεκτάθηκε και στα αρυλονιτροαμίδια. Ειδικότερα το 1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο-2-καρβοϋδραζίδιο **371** αντιδρώντας με  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{Zn}$  έδωσε ως προϊόν την 4*H*-πυρρολο[2,1-*d*][1,2,5]βενζοτριαζεπιν-4-όνη **377** ενώ, απρόσμενα, το 1-(2-νιτροφαινυλο)-*N*-βενζυλο-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμίδιο **365** με  $\text{NaOH}/\text{Zn}$  οδήγησε στην 5-βενζυλοπυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη **370**. Εντυπωσιακή αποδείχθηκε η αναπάντεχη μετατροπή του αμιδίου **365**, υπό την επίδραση του αναγωγικού αντιδραστήριου  $\text{LiAlH}_4$ , προς το 1-βενζυλο-2-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)-1*H*-βενζιμιδαζόλιο **387** εισάγοντας κατά αυτό τον τρόπο μια νέα ενδιαφέρουσα μέθοδο για τη σύνθεση πυρρολοβενζιμιδαζολίων.

Τέλος η χρήση αντιδραστηρίων, όπως το θειοφωσγένιο και το τριφωσγένιο, αποδείχθηκε αποτελεσματικός στη σύνθεση τρικυκλικών δακτυλίων, αντιδρώντας με κατάλληλες αρωματικές αμίνες. Έτσι, η (2-αμινοφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη **252** αντιδρώντας με θειοφωσγένιο οδήγησε στην 10-θειοξο-9*H*-πυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνη **390**, ενώ από τις 2-(1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλομεθυλο)ανιλίνες **283** και **277**, με αντίδραση με τριφωσγένιο, απομονώθηκαν η 5,10-διϋδροπυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνη **397** και η 4,9-διϋδροπυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπιν-10(1*H*)-όνη **399** αντίστοιχα. Ο ετεροκυκλικός δακτύλιος των ενώσεων **390** και **399**, δεν έχει αναφερθεί έως τώρα στη βιβλιογραφία. Τελειώνοντας, η ινδενο[2,1-*b*]πυρρολ-8(1*H*)-όνη **402** ήταν το προϊόν διαζώτωσης της (2-αμινοφαινυλο) (1*H*-πυρρολ-2 και 3-υλο)μεθανόνης **388**, εισάγοντας έτσι μια νέα μέθοδο σύνθεσης ινδενοπυρρολών.



### Summary

The object of the present thesis was to use zinc dust and ammonium chloride or sodium hydroxide in an aqueous organic solvent, as a means for the reductive cyclisation of appropriate pyrrole derivatives. Isomeric benzoylpyrroles **240** and **241** were derived by Friedel-Crafts reaction between 2-nitrobenzoyl chloride and 1-tosylpyrrole, the yields and ratios of the products depended on the catalyst, SnCl<sub>4</sub> or AlCl<sub>3</sub>, used. Detosylation of these compounds gave the corresponding ketones **243** and **250**. Treatment of the 2-isomer **243** with zinc dust and ammonium chloride or sodium hydroxide in aqueous ethanol furnished pyrrolo[1,2-*b*]cinnolin-10-one **244**, the reaction with the weakly basic conditions also giving hydroxylamine **245**. Similar treatment of the 3-isomer **250** gave amine **252**, the reaction with the weakly basic conditions also giving intermediate nitroso compound **251**. The use of standard methods to intramolecularly cyclise **251** failed.

In order to increase the nucleophilic character of the pyrrole ring of **243** and **250** the compounds were methylated to the corresponding *N*-methyl derivatives **253** and **254**. When these *N*-methylated compounds were treated with Zn/NH<sub>4</sub>Cl, the amines produced were **255** and **256**, respectively. Further increase of the nucleophilic character of the pyrrole ring of **253** and **254** would be achieved by selective reduction of their carbonyl groups. Reduction of **253** with NaBH<sub>4</sub>/IPA gave the alcohol **257** and the nitroso compounds **260**. Similarly **254** was reduced to **261** and **262**. A mechanism for the transformation of alcohols **257** and **261** into nitroso-ketones **260** and **262**, is proposed. Compounds **260** and **262** failed to cyclise under a variety of standard conditions.

In an attempt to selectively reduce the carbonyl group of compound **241** into a methylene group, using NaBH<sub>4</sub> according to literature precedence, pyrrolo[2,3-*b*]quinoline **271** was isolated. A mechanism for this reaction is proposed. Unfortunately repeating this reaction with the indole analogue **286** did not give the corresponding cyclised product but instead the nitro-alcohol **290**, the nitroso-ketone **291** and the nitro-ketone **292**.

The investigation was further extended to 1-(2-nitrophenyl)-2-alkylthio-1*H*-pyrroles **299α-γ** and their corresponding sulfones **304** and **306**. The use of Zn/NH<sub>4</sub>Cl on these compounds gave nitroso compounds, hydroxylamines or amines. No products of intramolecular cyclisation were detected.

However, treatment of nitro-ketone **304** with Zn/NaOH gave a mixture containing (2-nitrophenyl)(1*H*-2-pyrrolylsulfonyl)methane **322** and 2-(methyl-



sulfonyl)-1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole **323**. A mechanism is proposed that can be characterised as an unusual Truce-Smiles rearrangement.

In order to perform ring closure by intramolecular attack of a hydroxylamino group onto a cyano group, compound **327a** was treated with NaBH<sub>4</sub>/ 10% Pd-C/2% aq. NaOH to give pyrrolobenzothiadiazocine **344**. In a similar fashion nitro-ketones **299α-β** gave pyrrolobenzothiadiazocines **340α-β**. Mechanisms for both types of reaction are proposed.

A ring closure by intramolecular attack of an amino group onto an *in situ* generated nitroso group was achieved when 1-(2-nitrophenyl)-2-aminomethyl-1*H*-pyrrole **351** was treated with Zn/NaOH. A mechanism for the product, pyrrolo[2,1-*d*]-[1,2,5]benzotriazepine **356**, is proposed. When **351** was reduced with the weakly basic conditions (Zn/NH<sub>4</sub>Cl) pyrrolo[2,1-*d*][1,2,5]benzotriazepine **354** was isolated. This compound happens to be one of the intermediates proposed in the mechanism for the formation of **356**.

Further interesting chemistry was derived from reactions on nitro-amides **365** and **371**. Reaction of **365** with Zn/NaOH yield pyrroloquinoxalinone **370**. The reaction takes place via intramolecular nucleophilic displacement of the nitro group of **369** by amide anion. In a different mode of reaction reduction of **371** with Zn/NH<sub>4</sub>Cl affords pyrrolobenzotriazepinone **377**. A mechanism is proposed where the initial step is intramolecular nucleophilic attack of amide nitrogen onto *in situ* generated nitroso group. During attempted selective reduction of the amide group of nitro-amide **365** with LiAlH<sub>4</sub> in 1,4-dioxane, 2-(1*H*-pyrrol-2-yl)1*H*-benzimidazole **387** was isolated. A multi-step mechanism for this transformation is proposed.

The synthesis of thioxopyrrolobenzazepinone **390** required treatment of (2-aminophenyl)(1*H*-pyrrol-3-yl)methanone **252** with thiophosgene at low temperature. On the other hand 2-(1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)aniline **283** reacted more sluggishly with triphosgene at low temperature to give pyrrolobenzazepinone **397** in only 18% yield together with about 50% unchanged starting material.

Diazotisation of (2-aminophenyl)(1*H*-pyrrol-2-yl)methanone **388** at 0°C and the warming of the reaction mixture to 70°C gave indeno[2,1-*b*]pyrrolone **402** a product of intramolecular substitution, instead of pyrrolobenzodiazepinone **403** a product of an intramolecular coupling reaction.

In summary, reductive cyclisation has been applied as a new method for the synthesis of several heterocyclic ring systems.





4.

## Βιβλιογραφία



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark, D. T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4689.
2. Sickel, L. M.; Whitehead, M. A. *Theor. Chim. Acta.* **1967**, *7*, 32.
3. Jones, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London-New York-San Francisco, 1977; p 448.
4. Dewar, M. J. S. *The Electronic Theory of Organic Chemistry*; Oxford University: Oxford, 1949.
5. White, J.; Mc Gillivray, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4248.
6. α) Shirley, D. A.; Gross, B. H.; Roussel, P. A. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 225. β) Gjos, N.; Gronowitz, S. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 2596.
7. Levy, A. B.; Fowler, F. W.; Marinelli, E. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 157.
8. Snieckus, V.; Firnau, G.; Bellamy, F.; Stoller, A.; Gharpure, M. *Synthesis* **1991**, 1079.
9. Raines, S. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 227.
10. Wang, N.; Anderson, H. G. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4103.
11. Khan, M. K. A.; Morgan, K. J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2579.
12. Renneberg, B.; Kelnner, M.; Laatsch, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, ??, 847.
13. Araki, M.; Sakata, S.; Takei, H.; Mukaijama, T. *Bull. Chem. Soc.* **1974**, *47*, 1777.
14. Anderson, H. J.; Loader, C. *Synthesis* **1985**, 353.
15. Anderson, H. J.; Loader, C.; Barnett, G. H. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 409.
16. Anderson, H. J.; Loader, C.; Foster, A. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2527.
17. Carson, R. C.; Davis, N. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 839.
18. Rokach, R. C.; Hamel, P.; Kakushima, M. *Tetrahedron. Lett.* **1981**, *49*, 4901.
19. Rokach, R. C.; Hamel, P.; Kakushima, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214.
20. Candy, C. F.; Jones, R. A.; Wright, P. H. *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 2563.
21. Simcen, G.; Majchrzak, M. K. *Tetrahedron. Lett.* **1985**, *26*, 5035.
22. Corey, E. G.; Cho, H.; Rucker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron. Lett.* **1981**, *22*, 3455.
23. Bulow, H. M.; Burton, D. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2221.



24. Bray, L. B.; Mathies, P. H.; Muchowski, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6317.
25. Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Ltd.: Chichester, 1984; p 112.
26. Mc Gillivray, G.; Small, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 633.
27. Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738.
28. Loay, K.; Rahman, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *??*, 1435.
29. Hinman, R. L.; Theodoropoulos, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1435.
30. Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 122.
31. Xiao, D.; Ketcha, D. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 499.
32. Settambolo, R.; Lazzaroni, R.; Messeri, T.; Mazzeti, M.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7899.
33. Chong, R.; Clezy, P. S.; Liepa, A. J.; Nickol, A. W. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 229.
34. Dolby, L. J.; Nelson, S. G.; Senkovich, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3691.
35. Greenhouse, R.; Ramirez, C.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2961.
36. Smal, S.; Mc Gillivray, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 633.
37. (α) Kuehue, M. E.; Shannon, P. G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2082. (β) Rahman, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 219.
38. (α) Entwistle, I. D.; Boehm, P.; Telford, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 27. (β) Sorrel, T. L.; Pearlman, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3449. (γ) Satoh, T.; Mitsuo, N.; Nishiki, M.; Suzuki, S. *Chem. Lett.* **1981**, 1029.
39. D' Silva, C.; Iqbal, R. *Synthesis* **1966**, 457.
40. Lau, C. K.; Tardif, S.; Dufresne, C.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 491.
41. Ketcha, D. M.; Gribble, G. W.; Homann, D. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4350.
42. Ketcha, D. M.; Carpenter, K. P.; Atkinson, S. T.; Rajagopalan, H. P. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1647.
43. Lau, C. K.; Belanger, P.; Dufresne, C.; Scheigetz, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038.
44. Kim, S.; Oh, C. H.; Ko, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1927.
45. (α) Ashby, E. C.; De Priest, R. N.; Wenderoth, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3545. (β) Ashby, E. C.; Coel, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1879. (γ) Ashby, E. C.; Coel, A.; De Priest, R. N. *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7779.
46. Kan, M. A.; Da Rocha, J. F. *Heterocycles* **1977**, *6*, 1229.
47. Ried, W.; Kahr, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *??*, 219.



48. (α) Shanmugam, P.; Thiruvengadam, K.; Ramakrishnan, V. T. *Synthesis* **1976**, 393. (β) Tanaka, T.; Iwakuma, T.; Iigima, I.; Miyazaki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1593.
49. Tanaka, T.; Iwakuma, T.; Iigima, I.; Wagatsuma, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1355.
50. Murugesan, M.; Soundararajan, N.; Ramasamy, K.; Shanmugan, P. *Synthesis* **1979**, 352.
51. Vogel, A.; Toxler, F.; Lindemann, A. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1929.
52. Bowie, J.; Stringer, M.; Candeloro, V.; Prager, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2529.
53. Himbert, G.; Schwickerath, W.; Mass, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *?*, 1389.
54. Davies, M. L.; Wakefield, B. G.; Wardell, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 939.
55. Molina, P.; Alcantara, G.; Lopez-Leonardo, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3281.
56. Ried, W.; Sell, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2314.
57. Press, J. B.; Hofmann, N. E.; Eudy, N. E.; Day, I. P.; Greenbald, E. N.; Safir, S. R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 154.
58. Voight, H. *Z. Chem.* **1981**, *21*, 102.
59. Sindler-Kulyk, M.; Neckers, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 529.
60. Sindler-Kulyk, M.; Neckers, D. C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3377.
61. Szabo, J.; Bernath, G.; Katocs, A.; Fodor, L.; Sohar, P. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 175.
62. Hofmann, H.; Fischer, H. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2147.
63. Still, T. W.; Leong, T. S. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 369.
64. Tamura, Y.; Bayomi, S. N.; Mukai, C.; Ikeda, M.; Kise, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2830.
65. Bayomi, S.; Takebe, W.; Ikeda, M. E. *J. Phys. Sci.* **1983**, *24*, 149.
66. Aramovitch, R. A.; Mavunkel, B.; Stowers, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 520.
67. Hori, M.; Kataoka, T.; Shimizou, H.; Matsuo, K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3969.
68. Bream, J. B.; Schmutz, J. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, *60*, 2872.
69. Reinhoudt, D. N. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1973**, 20.
70. Shimizu, H.; Ikeda, K.; Ozawa, M.; Matsumoto, H.; Kamata, K.; Nakamura, N.; Ji, M.; Kataoka, T.; Hori, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 1733.
71. Shimizu, H.; Hamada, K.; Ozawa, M.; Kataoka, T.; Hori, M.; Kobayashi, K.; Tada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4359.



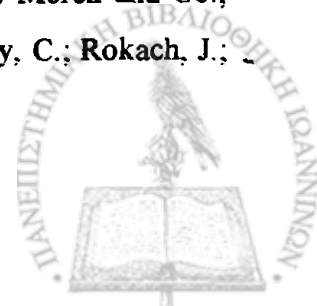
72. Cignarella, G.; Teotino, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1594.
73. Stoss, P.; Satzinger, G. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2575.
74. Palmisano, G.; Danieli, B.; Lesna, G.; Giori, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 1545.
75. Migliara, O.; Petruso, S.; Sprio, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 835.
76. Giannotti, D.; Viti, G.; Sbraci, P.; Dapporto, P.; Paoli, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1356.
77. Stefancich, G.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Artico, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 867.
78. Bianchi, M.; Butti, A.; Rossi, S.; Marcaria, V. *Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther.* **1976**, *11*, 101.
79. King, J. F.; Hawson, A.; Huston, B.; Danks, L.; Komery, J. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 943.
80. Press, M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 1915.
81. Lee, C. H.; Kohn, C. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6098.
82. Ibrahim, M. K. A.; El-Gharib, M. S.; Farag, A.; Mand, A.; El-Ghandour, A. H. *Ind. J. Chem., Sect. B.* **1988**, *27*, 836.
83. Hasan, A. A.; Mohamed, N. K.; Ibrahim, Y. R.; Sabek, K.; Uand-Mourad, A. E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2616.
84. Corral, C.; Lissavetzky, J.; Quintanilla, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2214.
85. Forest, M. C.; Lahouratate, P.; Martin, M.; Nadler, G.; Quiniu, M. J.; Zimmermann, R. *G. J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163.
86. Nair, V.; Kim, K. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3763.
87. Vork, M. V.; Dorokhov, V. I.; Samarai, L. I. *Zh. Org. Khim.* **1989**, *25*, 2394.
88. Cagan, J. M. F. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Coffey, Ed.; Elsevier: New York, 1979; Vol. 4, p 300.
89. (a) Bremner, J.B. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.(eds); Pergamon, Oxford, 1996; vol 9, p. 183. (b) Tsuchiya, T. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.(eds); Pergamon, Oxford, 1996; vol 9, p. 299.
90. Wolff, M. E. *Burger's Medicinal Chemistry*, Fourth Edition, John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1981; Part 3.
91. Leimbruger, W.; Batcho, A.; Crajkowski, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5641.
92. Kariyone, K.; Yazawa, H.; Kohsaka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2289.
93. Wei, P.; Bell, H.; Stanley, C. *U.S. Pat.* 3506646, 19??; Chem. Abstr. ????



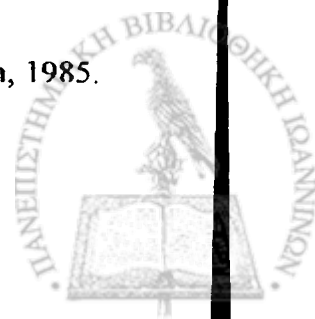
94. Climenti, F.; Vomero, S.; Nacci, V.; Scalzo, M.; Giuliano, M.; Artico, M.; *Farmaco* **1974**, *29*, 589.
95. Langlois, N.; Andriamialisoa, A.; Ratremaniaina, Z. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1529.
96. Artico, M.; Silvestry, R.; Stefancich, G. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1433.
97. Silvestri, R.; Artico, M.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1033.
98. Pictet, A.; Spiegler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030.
99. Silvestri, R.; Artico, M.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *8*, 867.
100. Silvestri, R.; Artico, M.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga, M.; La Colla, P. *Biorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 837.
101. Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A.; Varvounis, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 423.
102. Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A.; Varvounis, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1157.
103. Klaubert, D. H.; Bell, C. H.; Pattison, T. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 333.
104. Silvestri, R.; Artico, M.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; La Colla, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 683.
105. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1779.
106. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 2019.
107. Fischer, R.; Kuenzle, F.; Schmutz, J. *Eur. Pat.* 31115, **1981**; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 187308.
108. Artico, M.; Stefancich, G.; Vomero, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1443.
109. Stefancich, G.; Artico, M.; Correlli, F.; Massa, S. *Synthesis* **1983**, 757.
110. Stefancich, G.; Artico, M.; Massa, S. *Farmaco* **1991**, *46*, 297.
111. Stefancich, G.; Silvestri, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 745.
112. Artico, M.; Silvestri, R. *Farmaco* **1992**, *47*, 987.
113. Pantaleoni, G.; Artico, M.; Silvestri, R. *Farmaco* **1990**, *45*, 7.
114. Douglas, C.; Gisvold, O. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 325.
115. Stefancich, G.; Artico, M.; Correlli, F.; Massa, S.; Pantaleoni, G.; Palumbo, G.; Giorgi, R.; Fannini, D. *Farm. Ed. Sci.* **1985**, *40*, 930.
116. Stefancich, G.; Artico, M.; Silvestri, R.; Prosini, P. *Farmaco* **1990**, *45*, 817.
117. (α) Plummer, E.; Seiders, R.; Seelye, D.; Stewart, R.; *Pestic. Sci.* **1984**, *15*, 509. (β) Acheson, R.; Stubbs, J. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, *17*, 2316.



118. (α) Flynn, G.; Bey, P.; Warshawsky, A.; Beight, D.; Giroux, E.; Dougs, E.; French, G. *U.S. Pat.* 5430145, **1995**; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 55813. (β) Garofalo, A.; Corelli, F.; Campiani, G.; Bechelli, S.; Becherucci, C.; Tafi, A.; Nacci, V. *Med. Chem. Res.* **1994**, *4*, 385. (γ) Weidner-Wells, M.; De Camp, A.; Mazzochi, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5746. (δ) Corelli, F.; Garofalo, A.; Massa, S.; Artico, M. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 973. (ε) Effland, R.; Kapples, K. *U.S. Pat.* 4794110; **1988**; *Chem. Abstr.* **1989**, *110*, 173268.
119. (α) Warshawsky, A.; Flynn, G. *U.S. Pat.* 5455242, **1995**; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 117113. (β) Warshawsky, A.; Flynn, G. *U.S. Pat.* 5457196, **1995**; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 117114. (γ) Warshawsky, A.; Flynn, G. *PCT. Int. Appl.* 9404531, **1994**; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 105918. (δ) Warshawsky, A.; Flynn, G. *U.S. Pat.* 5428158; **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 313794. (ε) Warshawsky, A.; Flynn, G. *U.S. Pat.* 5420271, **1995**; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 228217. (σ) Naota, T.; Sasao, S.; Tanaka, K.; Yamamoto, H.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4843. (η) Warshawsky, A.; Flynn, G. *Can. Pat.* 2078759, **1993**; *Chem. Abstr.* **1993**, *124*, 271034. (θ) Warshawsky, A.; Flynn, G. *Eur. Pat.* 534396, **1993**; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 203325. (ι) Warshawsky, A.; Flynn, G. *Eur. Pat.* 481522, **1992**; *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 151004. (κ) Flynn, G.; Beight, D.; *Eur. Pat.* 249224, **1987**; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 221607. (λ) William, V. *U.S. Pat.* 4584294, **1986**; *Chem. Abstr.* **1986**, *105*, 114935.
120. (α) Tietze, L.; Burkhard, O.; Henrich, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, *7*, 1407. (β) Merour, J.; Cossais, F.; Piroelle, S.; Mazeas, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 87. (γ) O'Connor, S.; Ellsworth, R.; Gatto, G.; Labelled, G. *Comp. Radiopharm.* **1991**, *29*, 791. (δ) Bryce, M.; Gardiner, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, *16*, 1162. (ε) Wattlely, R.; Kieczkowski, G. *U.S. Pat.* 4568326, **1988**; *Chem. Abstr.* **1989**, *11*, 97113. (σ) Maryanoff, B.; Mc Comsey, D.; Gardocky, J.; Shank, R.; Costanzo, M.; Nortey, S.; Schneider, C.; Setler, P. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 276. (η) Maryanoff, B.; Mc Comsey, D.; Gardocky, J.; Shank, R.; Costanzo, M.; Nortey, S.; Schneider, C.; Setler, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1433.
121. (α) Remy, D.; Britcher, S.; King, .; Anderson, P.; Atkinson, J.; Girard, Y. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 974. (β) Remy, D.; Britcher, S.; King, .; Anderson, P.; Atkinson, J.; Girard, Y. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 231. (γ) Atkinson, J.; Rooney, C.; Belanger, P.; Remy, D. *U.S. Pat.* 4148903, **1979**; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 20349. (δ) Merck and Co., Inc. *Jpn. Pat.* 7927597, **1979**; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 56825. (ε) Rooney, C.; Rokach, J.;



- Atkinson, J. *U.S. Pat.* 4112112, 1978; *Chem. Abstr.* 1979, 91, 91624. (στ) Atkinson, J.; Rooney, C.; Belanger, P.; Britcher, S. *U.S. Pat.* 4056536, 1977; *Chem. Abstr.* 1978, 88, 89535. (η) Rokach, J.; Atkinson, J.; Rooney, C. *Ger. Pat.* 2629877, 1977; *Chem. Abstr.* 1977, 86, 171287. (θ) Tanaka, T.; Yamaguchi, H.; Kayama, Y.; Yahashi, K.; Kyrozumi, S.; Wakabayashi, T. *Jpn. Pat.* 79128599, 1979; *Chem. Abstr.* 1980, 92, 146632.
122. (α) Doherty, J.; Dorn, C.; Witzel, B.; Allison, D.; Shen, T. *U.S. Pat.* 4440779, 1984; *Chem. Abstr.* 1984, 101, 38445. (β) Doherty, J.; Dorn, C.; Witzel, B.; Allison, D.; Shen, T. *Eur. Pat.* 68460, 1983; *Chem. Abstr.* 1983, 98, 198190.
123. (α) Hoechstetter, H. *Eur. Pat.* 387595, 1990; *Chem. Abstr.* 1991, 114, 83895. (β) Steiner, G.; Bach, A.; Unger, L.; Raschack, M. *Ger. Pat.* 4041465, 1992; *Chem. Abstr.* 1992, 117, 124500. (γ) Steiner, G.; Unger, L.; Pfister, J.; Teschendorf, H.; Binder, R. *Eur. Pat.* 291888, 1988; *Chem. Abstr.* 1989, 110, 192802.
124. (α) Burger, W.; Liebmann, A.; Perry, C. *U.S. Pat.* 4820835, 1989; *Chem. Abstr.* 1989, 111, 97217. (β) Fryer, R.; Trybulski, E.; Walsser, A. *U.S. Pat.* 4436662, 1984; *Chem. Abstr.* 1984, 100, 209783. (γ) Fryer, R.; Trybulski, E.; Walsser, A. *Eur. Pat.* 94668, 1983; *Chem. Abstr.* 1984, 100, 121039. (δ) Fryer, R.; Trybulski, E.; Walsser, A. *U.S. Pat.* 4354973, 1982; *Chem. Abstr.* 1983, 98, 53861. (ε) Fryer, R.; Trybulski, E.; Walsser, A. *Eur. Pat.* 45519, 1982; *Chem. Abstr.* 1982, 98, 23767.
125. Huisgen, R.; Laschtuvka, E. *Chem. Ber.* 1960, 65
126. Girard, Y.; Atkinson, J.; Belanger, P.; Fuentes, J.; Rokach, J.; Rooney, S.; *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3220.
127. Rokach, J.; Girard, Y.; Atkinson, J. *J. Can. Chem.* 1973, 51, 3765.
128. Belanger, P. *Tetrahedron Lett.* 1979, ??, 2505.
129. Belanger, P.; Rooney, S.; Atkinson, J. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3234.
130. Vasuda, S.; Yamada, T.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 2023.
131. Aube, J.; Milligan, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 8965.
132. Stefancich, G.; Artico, M.; Massa, S.; Vomero, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, 1443.
133. Martino, G.; Massa, S.; Scalzo, M.; Giuliano, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1972, 2504.
134. Smith, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 320.
135. Milligan, G.; Mossman, C.; Aube, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 10449.
136. Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press: London, 1985.





137. Sato, T.; Mori, T.; Sugiyama, T.; Ishibashi, H.; Ikeda, M.; *Heterocycles* **1994**, *37*, 245.
138. Ikeda, M.; Akamatsu, S.; Kugo, V.; Sato, T. *Heterocycles*. **1996**, *42*, 155.
139. Suschitzky, H.; Meth-Cohn, O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *13*, 211.
140. Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 663.
141. Reinhard, R.; Glaser, M.; Newmann, R.; Maas, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7744.
142. Anderson, W.; Heider, A.; Raju, N.; Yucht, J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2097.
143. Donaruma, L.; Heldt, W. *Org. React.* **1960**, *2*, 57.
144. Tsyda, Y.; Ohsima, T.; Hosoi, S.; Kaneuchi, H.; Kiuchi, F.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 500.
145. Alazard, J.; Pailluson, C.; Guenard, D.; Thal, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 251.
146. Maryanoff, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 300.
147. Sheenan, J.; Hlavka, J. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 436.
148. Doherty, J. B.; Dorn, C.; Witzel, B. *Eur. Pat.* 68460, **1981**; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 198190.
149. Walser, A.; Todaro, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1299.
150. Fryer, R.; Trybulski, E.; Walser, A. *U.S. Pat.* 4354973, **1980**; *Chem. Abstr.* **1983**, *98*, 53861.
151. Kametani, T.; Ebetino, F. F.; Yamanata, T.; Nyu, Y. *Heterocycles*, **1974**, *2*, 209.
152. Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. M.; Searle, R. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1965**, 4831.
153. Klemm, L. H.; Norris, E. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 797.
154. Lindley, J. L.; Mc Robbie, I. M.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2194.
155. Bruneau, P.; Delvare, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1028.
156. Bird, C. W.; Latif, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 529.
157. Sicker, D.; Pratorius, B.; Mann, G.; Meyer, L. *Synthesis* **1989**, 211.
158. (α) Anderson, H. G.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Gogaan, N. G.; Mc Donald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 896. (β) Papadopoulos, E. P.; Haider, N. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *14*, 1721.
159. Bates, D. K.; Tafel, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *53*, 8076.
160. Palmer, M. H.; Leitch, D. S.; Greenhalgh, C. W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1015.



161. Hamer, R. R. L.; Sekerak, D.; Effland, R. C.; Klein, J. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *25*, 991.
162. Heaney, H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 499.
163. Guida, W. C.; Mathre, D. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3172.
164. Massa, S.; Mai, A.; Artico, M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1805.
165. (α) Abramovitch, R. A.; Davis, B. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 119. (β) Abramovitch, R. A.; Saha, J. G., *J. Chem. Soc. (C)* **1964**, 2175.
166. (α) Smith, R. H.; Suschitzky, H., *Tetrahedron* **1961**, *16*, 84. (β) Suschitzky, H.; Sutton, M. E., *Tetrahedron Lett.* **1967**, *40*, 3933. (γ) Suschitzky, H.; Garner, G. V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *2*, 69.
167. Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*, Academic Press: New York and London, 1970; p 33.
168. Ketcha, D. M.; Gribble, G. W., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451.
169. Zheng, Q.; Yang, Y.; Martin, A. R., *Heterocycles* **1994**, *37*, 1761.
170. 00000000000000
171. Katritzky, A. R.; Lue, P.; Chen, Y., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3688.
172. Sundberg, R. J.; Russel, H. F., *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3324.
173. Cheeseman, G.; Hawi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 591.
174. Cheeseman, G.; Rafiq, A. *J. Chemical. Soc. (C)* **1971**, 2732.
175. Matteson, R. S.; Snyder, H. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1500.
176. Brougham, P.; Cooper, M.; Cummerson, D.; Heaney, H.; Thompson, E. *Synthesis* **1987**, 1015.
177. Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*, Baldwin, J. E.; Magnus, P. D. Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford-New York-Seoul-Tokyo, 1993; Vol. 10, p 220.
178. Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1171.
179. Masaki, Y.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 434.
180. Trost, B. M.; Acemoglou, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1495.
181. Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1287.
182. Coutts, R. T.; Peel, H.; Smith, E. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 3221.
183. Coutts, R. T.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. (C)* **1963**, 4610.
184. Coutts, R. T.; Noble, T.; Wibberley, D. G. *J. Pharm. Pharmacol.* **1964**, *16*, 773.
185. Reimann, J. E.; Byerrum, R. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *4*, 211.



186. Atkinson, J.; Morand, P.; Arnason, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1788.
187. Stanko, U. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 131.
188. Cheeseman, G. W. H.; Varvounis, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1157.
189. Thurston, D. *Molecular Aspects of Anticancer Drug Interactions*, Neidle, S.; Waring, M. G. Eds.; Macmillan Press Ltd.: London, 1993; p 54.
190. Mountzouris, J.; Hurley, L. H. *Advances in DNA Sequence Specific Agents.* **1992**, *1*, 263.
191. Rewers, W. *Antitumour Antibiotics*, John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1988; p 28.
192. Korakas, D.; Varvounis, G. *Synthesis* **1994**, 164.
193. Nutting, W. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 505.
194. Raines, S.; Kovacs, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 223.
195. Brauca, Q.; Rotne, R.; Kettler, R.; Rover, S.; Scalone, M. *Chimia* **1995**, *49*, 381.
196. Jones, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London-New York-San Francisco, 1977; p 284.
197. Scott, M.; Baxter, E.; Bennett, D.; Boyd, R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4198.
198. Warbuck, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3618.
199. Bailey, D.; Johnson, R. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300.
200. Barker, P.; Gendler, P.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4849.
201. Bailey, D.; Johnson, R.; Albertson, N. *Org. Synth.* **????**, *51*, 100.
202. Grohe, K.; Heitzer, H. *Leibigs Ann. Chem.* **1987**, *??*, 871.
203. Sandison, A. A.; Tennant, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 752.
204. Ono, N.; *Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, Feur, H.; Nielsen, A. T. Eds.; VCH: New York, 1994.
205. Bruice, P. Y.; *Organic Chemistry*, Prentice-Hall International, Inc.: New York, 1995; p 777.
206. Maki, Y.; Hiramitsou, T.; Suzuki, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2097.
207. Marianovskii, V. M.; Simonov, A. M.; Firsov, V. *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 2196.
208. Merck and Co, Inc., *Brit. Pat.* 1133853; *U.S. Pat.* 3265706; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 13724.
209. Selms, R. *Can. J. Chem. Soc.* **1962**, 2163.
210. El'chaninov, M.; Simonov, A.; Oleinikova, L. Y. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1980**, *16*, 59.



211. George, B.; Papadopoulos, E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 441.
212. Nicholls, I.; Alewood, P.; Brinkworth, R.; Morrison, S.; Adrews, P. *J. Chem. Res. (C)* **1993**, 408.
213. Hromatka, O.; Knollmuller, M.; Desehler, H. *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 469.
214. Eckert, H.; Foster, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *9*, 894.
215. Daly, W.; Pocht, D. *Tetrahedron* **1988**, *46*, 5859.
216. Fouzat, C.; Blanchet, M.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *32*, 4571.
217. Sicker, D. *Synthesis* **1989**, 875.
218. Korakas, D.; Kimbaris, A.; Varvounis, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10751.
219. Loay, K.; Rahman, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1435.
220. Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1063.
221. Chapman, N.; Clark, E.; Sharma, K. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 919.
222. α) Jochims, J. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1746. β) Davies, R.; Iddon, B.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 141. γ) Mukerjee, A.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1.
223. Hauwitz, R.; Maurer, B.; Narayan, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1100.
224. Ducepe, J.; Gauthier, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1685.
225. Davies, R.; Iddon, D.; Suschitzky, H.; Gitlos, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 137.
226. Cirrincione, G.; Dattolo, G.; Almerico, A.; Aiello, E. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2635.
227. α) Anderson, P.; Lundel, G.; Gias, J.; Robinson, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2787.  
β) Paul, H.; Weise, A. *Tetrahedron Lett.* **1963**, ?? 163. γ) Horan, J.; Schiessler, R. *J. Chem. Soc. (C)* **1958**, *44*, 53.
228. Finar, I.; Simmonds, A. *J. Chem. Soc. (C)* **1958**, 200.
229. Ruccia, M.; Vivona, N.; Cusmano, G.; Almerico, A. *Heterocycles* **1978**, *9*, 1577.
230. Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Almerico, A.; Aiello, E.; D'Asdia, I. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1371.
231. α) Ruggli, P.; Staub, A. *Helv. Chim. Acta.* **1937**, *20*, 37. β) Hegarty, A. F. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Patai, S. Ed.; John Wiley & Sons Ltd.: New York, 1978; Part 2, p 564.
232. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

