

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

A

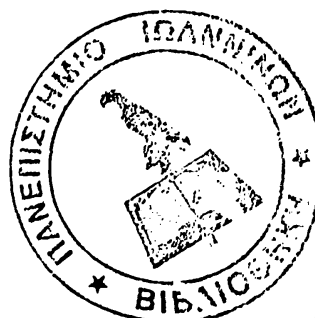
143

Σύνθεση πυρρολο-βενζαζεπινών, -βενζοδιαζεπινών,  
-βενζοτριαζοκινών και -κινόξαλινών από παράγωγα του πυρρολίου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Γιώργος Ρώτας  
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2005



ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ  
ΤΗΣ ΔΙΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

του υποψήφιου διδάκτορα κ. Γεωργίου Ρώτα  
Πτυχιούχου Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή που ορίστηκε σύμφωνα με τα άρθρα 12 και 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. Γεωργίου Ρώτα, συνήλθε σε συνεδρίαση σήμερα Δευτέρα, 4 Ιουλίου 2005 και ώρα 13.00 το μεσημέρι στην αίθουσα Αίθουσα Φ2-145 του Φυσικού στη Δουρούτη, και παρακολούθησε τη δημόσια παρουσίαση της διατριβής του υποψηφίου με τίτλο:

**“Σύνθεση πυρρολο-βενζαζεπινών, -βενζοδιαζεπινών, -βενζοτριαζοκινών και  
-κινόξαλινών από παράγωγα του πυρρολίου”**

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. Γεωργίου Ρώτα 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.

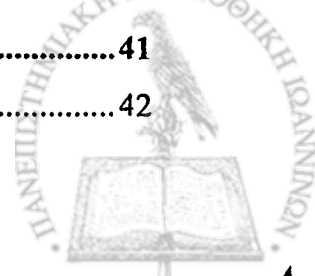
Στη συνέχεια η επιτροπή αποφάσισε ομόφωνα να απονεμίσει το βαθμό **ΑΡΙΣΤΑ**.

1. Γ. Βαρβούνης, Αναπλ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων (επιβλέπων)
2. Ι. Π. Γεροθανάσης, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Α. Βάρβογλης, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Α.Π.Θ.
4. Δ. Νικολαΐδης, Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Α.Π.Θ.
5. Λ. Χατζηαράπογλου, Αναπλ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Ι. Ελεμές, Επίκ. Καθηγητής, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Κ. Σκομπρίδης, Λέκτορας, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

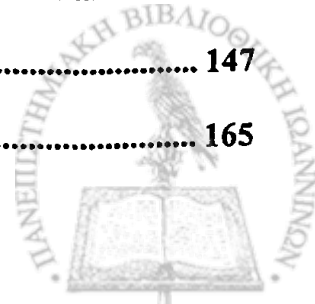
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	I
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1.1. Σύντομη εισαγωγή στο πυρρόλιο	1
1.2. (Θειο)καρβονυλίωση του πυρρολίου με θειοφωσγένιο, τριφωσγένιο και ισο(θειο)κυανικές ενώσεις	5
1.2.1. Θειοκαρβονυλίωση με χρήση θειοφωσγενίου ή ισοθειοκυανικών ενώσεων	7
1.2.1.1. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 1	7
1.2.1.2. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 2	8
1.2.1.3. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 3	10
1.2.2. Καρβονυλίωση με χρήση τριφωσγενίου ή ισοκυανικών ενώσεων	10
1.2.2.1. Καρβονυλίωση σε θέση 1	10
1.2.2.2. Καρβονυλίωση σε θέση 2	12
1.2.2.3. Καρβονυλίωση σε θέση 3	15
1.3. Αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής απονιτροκυκλοποίησης και μετάθεση Smiles	17
1.3.1 Πυρηνόφιλη αρωματική απονιτροκυκλοποίηση	18
1.3.2. Μετάθεση Smiles	21
1.3.2.1. Το πυρρόλιο στη μετάθεση Smiles	24
1.4. Πυρρολοβενζοδιαζεπίνες	27
1.4.1. Πυρρολο[2,1-c][1.4]βενζοδιαζεπίνες	27
1.4.2. Πυρρολο[1,2-c][2.3]βενζοδιαζεπίνες	33
1.5. Πυρρολοβενζαζεπίνες και πυρρολοβενζοτριαζοκίνες	35
1.5.1. Πυρρολοβενζαζεπίνες	35
1.5.2. Πυρρολοβενζοτριαζοκίνες	38
1.6. Πυρρολο[1,2-a]κινόξαλιν-4(5H)-όνες	41
1.6.1. Σύνθεση από καρβονυλίωση 1-(2-αμινοαρυλο)πυρρολίων	42



<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	<b>181</b>
<b>Π1. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 243α.....</b>	<b>181</b>
<b>Π2. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 256α.....</b>	<b>183</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>187</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>191</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>193</b>



1.6.2. Σύνθεση από απονίτρο- και αποφθοροκυκλοποίηση.....	43
1.6.3. Σύνθεση με 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη.....	44
1.6.4. Άλλες συνθέσεις.....	45
<b>2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>51</b>
<b>2.1. Σύνθεση πυρρολο[3,2-<i>c</i>][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3]βενζοδιαζεπινών</b>	<b>51</b>
.....	51
2.1.1. Σύνθεση των αρχικών ενώσεων.....	53
2.1.2. Σύνθεση πυρρολο[3,2- <i>c</i> ][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2- <i>c</i> ][1.3]βενζοδιαζεπινών με χρήση θειοφωσγενίου.....	55
2.1.3. Σύνθεση πυρρολο[3,2- <i>c</i> ][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2- <i>c</i> ][1.3]βενζοδιαζεπινών με χρήση τριφωσγενίου.....	59
<b>2.2. Σύνθεση της 11<i>H</i>-πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης και του ανάλογου του VPA-985</b>	<b>73</b>
.....	73
2.2.1. Σύνθεση της 11 <i>H</i> -πυρρολο[1,2- <i>c</i> ][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης.....	74
2.2.2. Σύνθεση του ανάλογου του VPA-985.....	76
<b>2.3. Σύνθεση <i>N</i>-αλκυλο ή αρυλοπυρρολο[1,2-<i>a</i>]κινόξαλιν-4(5<i>H</i>)-ονών</b>	<b>83</b>
.....	83
<b>2.4. Σύνθεση πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3.6]βενζοτριαζοκινών</b>	<b>97</b>
.....	97
2.4.1. Σύνθεση των αρχικών ενώσεων.....	97
2.4.2. Σύνθεση του συστήματος της πυρρολο[1,2- <i>c</i> ][1.3.6]βενζοτριαζοκίνης.....	104
2.4.3. Ταυτοποίηση της 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(1 <i>H</i> -πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)-1,3-διυδρο-2 <i>H</i> -βενζιμιδαζολ-2-θειόνης 267.....	111
2.4.4. Αντίδραση αναγωγής των αμιδίων 263α,β με λίθιο αργίλιο υδρίδιο.....	119
<b>3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>123</b>
<b>3.1. Συσκευές και όργανα</b>	<b>123</b>
.....	123
<b>3.2. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[3,2-<i>c</i>][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3]βενζοδιαζεπινών</b>	<b>125</b>
.....	125
<b>3.3. Αντιδράσεις σύνθεσης της 11<i>H</i>-πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης και του ανάλογου του VPA-985</b>	<b>139</b>
.....	139
<b>3.4. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[1,2-<i>a</i>]κινόξαλιν-4(5<i>H</i>)-ονών</b>	<b>147</b>
.....	147
<b>3.5. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[1,2-<i>c</i>][1.3.6]τριαζοκινών</b>	<b>165</b>
.....	165



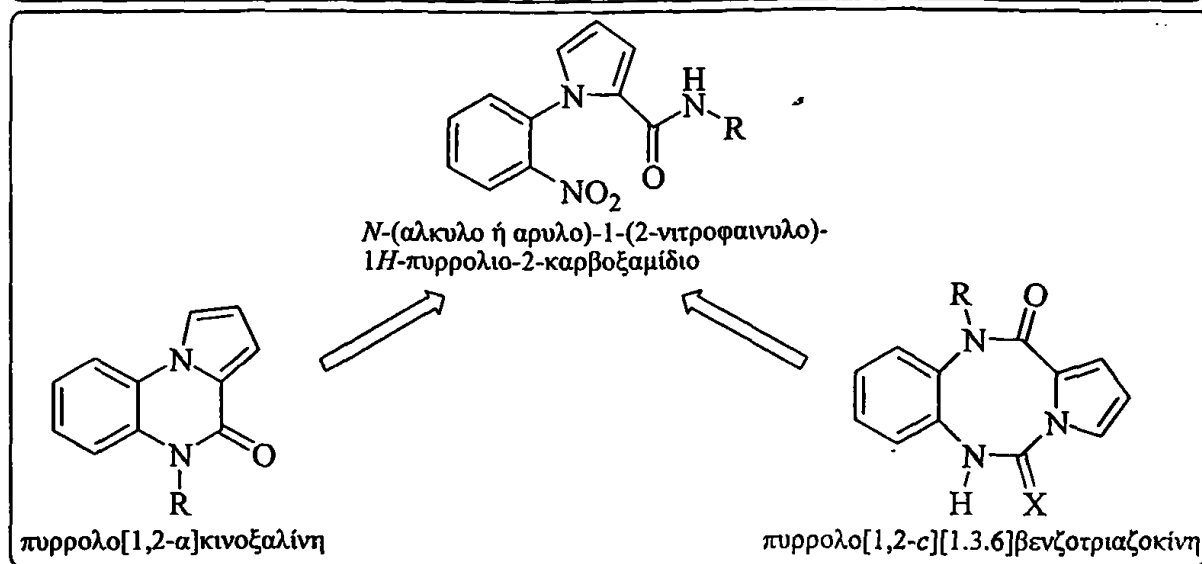
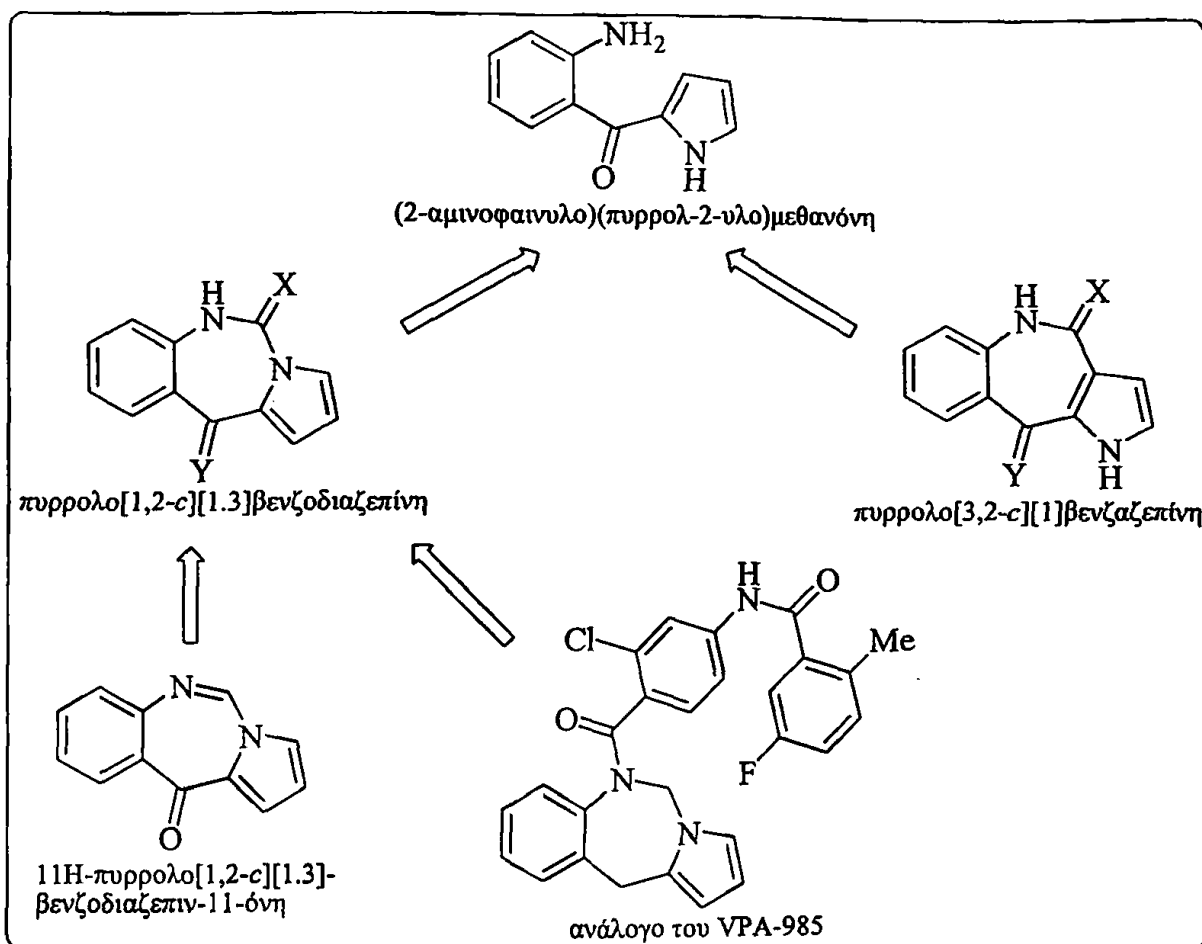
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	<b>181</b>
<b>Π1. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 243a.....</b>	<b>181</b>
<b>Π2. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 256a.....</b>	<b>183</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>187</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>191</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>193</b>



# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

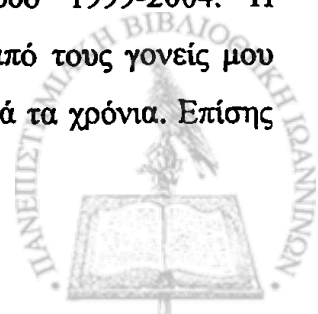
Η σύνθεση τρικυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων προσελκύει το ενδιαφέρον συνθετικών χημικών για πολλές δεκαετίες, αφού παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων. Πολλές τέτοιες ενώσεις είναι φάρμακα φυσικής προέλευσης ενώ πολλά συνθετικά φάρμακα περιλαμβάνουν ένα ετεροκυκλικό τρικυκλικό σύστημα δακτυλίων στο μόριό τους. Στην παρούσα διατριβή παρουσιάζεται η σύνθεση τεσσάρων τρικυκλικών ετεροκυκλικών συστημάτων δακτυλίων με κοινό δομικό χαρακτηριστικό τους τον πυρρολικό δακτύλιο. Η όλη εργασία μπορεί να χωριστεί σε δύο μέρη, η διαφορά των οποίων έγκειται στις διαφορετικές αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν. Αρχικά παρουσιάζεται η σύνθεση των συστημάτων της πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης και της πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνης από τη (2-αμινοφαινυλο)(πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη (Κεφάλαιο 2.1) και ακολούθως η σύνθεση δύο παραγώγων της πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης τα οποία έχουν κοινά δομικά χαρακτηριστικά με ήδη υπάρχουσες ενώσεις που παρουσιάζουν φαρμακευτική δράση: την ανθραμυκίνη (αντικαρκινική δράση) και το VPA-985 (διουρητική δράση) (Κεφάλαιο 2.2). Έπειτα παρουσιάζεται η σύνθεση παραγώγων της πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλίνης (Κεφάλαιο 2.3) και της πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκίνης (Κεφάλαιο 2.4) από *N*-(αλκυλο ή αρυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδια. Κατά την πορεία της σύνθεσης των παραπάνω τρικυκλικών ενώσεων παρουσιάστηκαν αρκετές ενδιαφέρουσες χημικές συμπεριφορές από ενδιάμεσες ενώσεις οι οποίες αποτέλεσαν έναυσμα για μια πιο λεπτομερή ανάλυση. Αντίδραση κλειδί για τις παραπάνω συνθέσεις αποτέλεσε το στάδιο της κυκλοποίησης μέσω (θειο)καρβονυλίωσης του πυρρολικού δακτυλίου με χρήση θειοφωσγενίου και τριφωσγενίου (Κεφάλαιο 1.2) ενώ η πυρηνόφιλη αρωματική απονιτροκυκλοποίηση και η μετάθεση Smiles (Κεφάλαιο 1.3) αποτελούν βασικά βήματα στη σύνθεση των πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλινονών και των πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινών που παρουσιάζονται.





### Σχηματικό διάγραμμα της διατριβής.

Το σύνολο της παρούσας διατριβής εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων την περίοδο 1999-2004. Η χρηματοδότηση της διατριβής καλύφθηκε κατά το μεγαλύτερο μέρος από τους γονείς μου τους οποίους και ευχαριστώ για την υποστήριξη και ανοχή τους όλα αυτά τα χρόνια. Επίσης





χρηματοδοτήθηκε από το πρόγραμμα INTERREG II (12μηνια υποτροφία) ενώ σημαντική χρηματοδότηση προήλθε από το ΕΠΕΑΕΚ ΗΡΑΚΛΕΙΤΟΣ ως 26μηνια υποτροφία για την εργασία «Σύνθεση και αντιδράσεις πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινών, πυρρολο[1,2-*c*][1.3]-βενζοδιαζεπινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινών από (2-αμινοφαινυλο)-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη και *N*-αλκυλο(ή αρυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολο-2-καρβοξαμίδια».

Ευχαριστώ όλους όσους συνέβαλαν στην περάτωση αυτής της διατριβής. Ειδικά ευχαριστώ τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας. Επίσης ευχαριστώ τα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Ι. Γεροθανάση και ειδικά τον Επίκουρο Καθηγητή Ι. Ελεμέ για τις σημαντικές υποδείξεις, βοήθεια και συμβουλές. Επίσης ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Λ. Χατζηαράπογλου και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Πηλίδη για την επιστημονική και υλικοτεχνική βοήθεια που προσέφεραν.

Ευχαριστώ το προσωπικό του Κέντρου NMR του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (Επίκουρο Καθηγητή Α. Τρογκάνη, Δρ. Χ. Αλεξόπουλο και Δρ. Β. Εξάρχου) για τη λήψη φασμάτων αλλά και θεωρητική και πρακτική βοήθεια σε θέματα NMR. Επίσης την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σ. Σκούλικα για τη λήψη και επίλυση των κρυσταλλικών δομών και τους J. Cobb, A. Cakebread και R. Tye για τη λήψη φασμάτων NMR και MS στο πανεπιστήμιο του Λονδίνου.

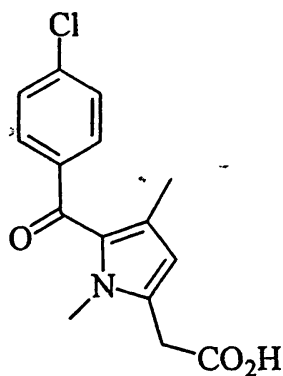
Ένα μεγάλο ευχαριστώ στους συναδέλφους του εργαστηρίου Δρ. Ν. Καρούση, Π. Σουψανά, Θ. Λιασκόπουλο, Δ. Μπελέκο, Γ. Τσάκωνα, Κ. Κοριατοπούλου, Δρ. Θ. Γιαννόπουλο, Α. Ντάντο, Ν. Γεωργόπουλο, Κ. Παρινό, Σ. Καρακίτσιο, Ε. Ράγγα, Δ. Αλίβερτη καθώς επίσης και τους Δρ. Μ. Περδικομάτη, Μ. Ξανθοπούλου και Λ. Παπαθανάση για τη συνεργασία αλλά και την επιστημονική και ψυχολογική υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια.



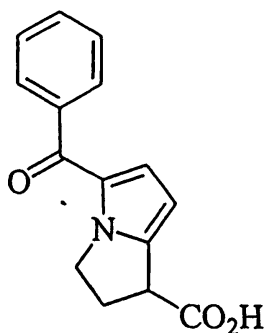
# 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1.1. Σύντομη εισαγωγή στο πυρρόλιο<sup>1</sup>

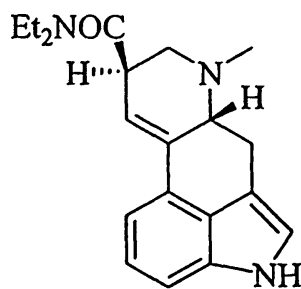
Το πυρρόλιο είναι μια ένωση ευρύτατα διαδεδομένη στη φύση. Αποτελεί δομική μονάδα του πορφυρινικού δακτυλίου, γνωστότεροι αντιπρόσωποι του οποίου είναι η αίμη και η χλωροφύλλη, καθώς και της βιταμίνης B<sub>12</sub>. Επίσης το ινδόλιο, ένας πυρρολικός δακτύλιος συμπυκνωμένος με ένα βενζολικό, απαντάται συχνά σε φυσικά προϊόντα αφού βρίσκεται σε πολλά αλκαλοειδή αλλά και στο αμινοξύ θρυπτοφάνη. Παράλληλα, πολλές συνθετικές και ημισυνθετικές ενώσεις που περιέχουν τον πυρρολικό δακτύλιο παρουσιάζουν φαρμακευτική δράση, όπως το Zomepirac και το Ketorolac (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη) καθώς και το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος ή LSD (ψευδαισθησιογόνο), ένα ημισυνθετικό αλκαλοειδές του ινδολίου<sup>2</sup> το οποίο χρησιμοποιούταν παλιότερα στη θεραπεία ψυχολογικών νοσημάτων (Εικόνα 1).



Zomepirac



Ketorolac



LSD

Εικόνα 1

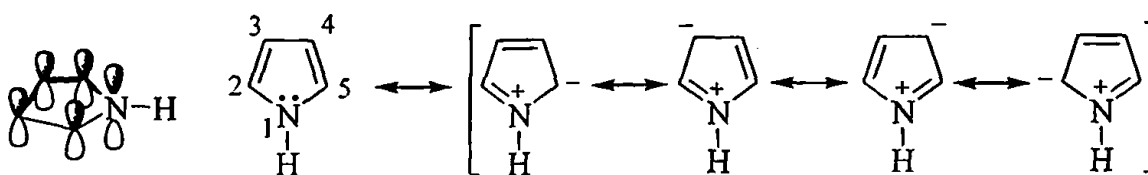


Το πυρρόλιο ανακαλύφθηκε το 1834 από τον Runge ως συστατικό της λιθανθρακόπισσας και απομονώθηκε 20 χρόνια αργότερα σε καθαρή μορφή ως άχρωμο λάδι από την απόσταξη με υδρατμούς κρεάτων και οπλών ζώων.

Το πυρρόλιο είναι μια πενταμελής ετεροκυκλική ένωση με ένα άτομο αζώτου. Όλα τα άτομα είναι  $sp^2$  υβριδισμένα και ο δακτύλιος είναι αρωματικός γιατί συνεισφέρονται στο π ηλεκτρονιακό νέφος 6 ηλεκτρόνια, 1 από κάθε άνθρακα και 2 από το άζωτο. Το γεγονός αυτό καθιστά το πυρρόλιο πλουσιότερο σε ηλεκτρόνια από το βενζόλιο και συνεπώς πιο δραστικό σε αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Επίσης, λόγω του ότι όλα τα ηλεκτρόνια σθένους του αζώτου είναι δεσμικά, δεν υπάρχει ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα το πυρρόλιο να μην έχει βασικές ιδιότητες, όπως έχει για παράδειγμα η πυριδίνη.

Η ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση είναι η πιο σημαντική αντίδραση του πυρρολίου και διακρίνεται σε δύο περιπτώσεις ανάλογα με το άτομο του δακτυλίου (άνθρακας ή άζωτο) στο οποίο συμβαίνει η υποκατάσταση.

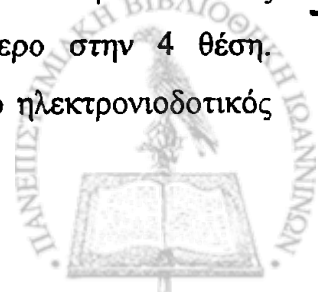
1. Ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στον άνθρακα. Όπως φαίνεται από τις δομές συντονισμού του Σχήματος 1, οι άνθρακες του πυρρολίου ενεργοποιούνται σε ηλεκτρονιόφιλη προσβολή.



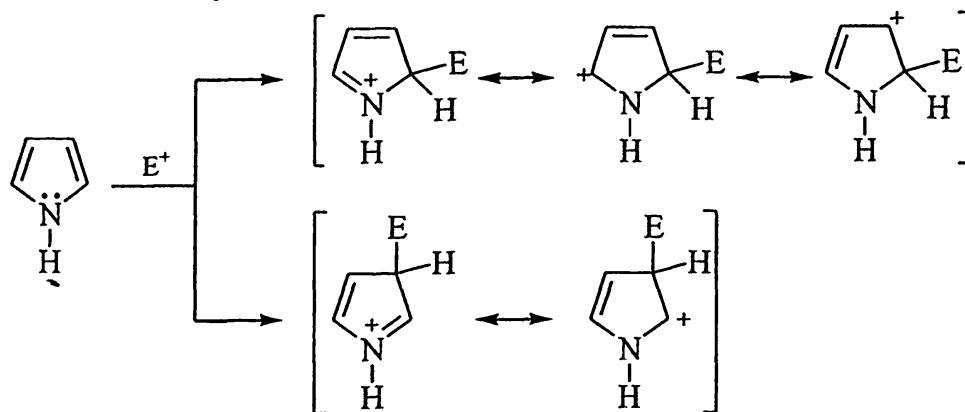
Σχήμα 1

Γενικά στην υποκατάσταση προτιμάται η θέση 2 σε σχέση με την 3, αφ' ενός γιατί στο HOMO του πυρρολίου υπάρχει μεγαλύτερη ηλεκτρονιακή πυκνότητα στους C-2 και C-5 και αφ' ετέρου γιατί το ενδιάμεσο κατιόν σταθεροποιείται με περισσότερες δομές συντονισμού στην πρώτη περίπτωση (Σχήμα 2).

Οι υποκαταστάτες του πυρρολικού δακτυλίου επηρεάζουν σημαντικά τη θέση που θα γίνει η υποκατάσταση. Ηλεκτρονιοελκτικός υποκαταστάτης στη θέση 2 κατευθύνει την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση στις θέσεις 4 και 5 και όσο μεγαλύτερη η ηλεκτρονιοελκτική ισχύς του, τόσο περισσότερο το ποσοστό της 4 υποκατάστασης. Ηλεκτρονιοδοτικός υποκαταστάτης στη θέση 2 κατευθύνει κυρίως στην 5 και λιγότερο στην 4 θέση. Ηλεκτρονιοελκτικός υποκαταστάτης στη θέση 3 κατευθύνει στην 5, ενώ ηλεκτρονιοδοτικός



υποκαταστάτης στη θέση 3 κατευθύνει κυρίως στη 2 και λιγότερο στις 4 και 5. Υποκαταστάτης στο άζωτο δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην κατεύθυνση της υποκατάστασης εκτός αν είναι ισχυρά ηλεκτρονιοελκτικός ή αρκετά ογκώδης, οπότε κατευθύνει στην 3 θέση. Μεταξύ των αντιδράσεων ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στο πυρρόλιο, πιο συνηθισμένες είναι η αλογόνωση, νίτρωση, σουλφονίωση, αλκυλίωση και ακυλίωση.



Σχήμα 2

Επίσης, λόγω του αυξημένου ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα του το πυρρόλιο σε όξινες συνθήκες πρωτονιώνεται εύκολα στους C-2 και C-3, δίνοντας κατόπιν αντιδράσεις πολυμερισμού, περιορίζοντας έτσι τις συνθήκες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια αντίδραση που συμμετέχει ο πυρρολικός δακτύλιος.

2. *Υποκατάσταση στο άζωτο.* Το πυρρόλιο είναι ένα ασθενές οξύ ( $pK_a = 17.5$  σε υδατικό διάλυμα και 23 σε διμεθυλοσουλφοξείδιο) συγκρίσιμης οξύτητας με το ακεταμίδιο ( $pK_a = 15.1$  σε  $H_2O$ , 25.5 σε DMSO)<sup>3</sup>. Ωστόσο οι ηλεκτρονιοελκτικοί υποκαταστάτες αυξάνουν την οξύτητα: με δύο αλκοξυκαρβόνυλο ομάδες μειώνεται η  $pK_a$  περίπου στο 13 ( $H_2O$ ) ενώ το 2-νιτροπυρρόλιο έχει  $pK_a = 10.6$  ( $H_2O$ ). Το ανιόν σχηματίζεται με την επίδραση ισχυρών βάσεων ή μετάλλων (κάλιο, νάτριο) δίνοντας το αντίστοιχο άλας. Επίσης το πυρρόλιο αντιδρά με αντιδραστήρια Grignard δίνοντας 1-πυρρολυλομαγνησιοαλογονίδια καθώς και με άλκυλο ή αρυλολίθιο δίνοντας το 1-λιθιοπυρρόλιο. Γενικά από την αντίδραση των 1-μεταλλοπυρρολίων με ηλεκτρονιόφιλα το αποτέλεσμα μπορεί να είναι και *N* και *C* υποκατάσταση. Όσο πιο ιοντικός είναι ο δεσμός *N*-μέταλλο, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό της *N*-υποκατάστασης. Έτσι το μετά κάλιο ή νατρίου άλας του πυρρολίου σε διαλύτη μεγάλης διαλυτικής ικανότητας και η ύπαρξη ηλεκτρονιοελκτικών υποκαταστατών στο δακτύλιο κατευθύνουν στο προϊόν της *N*-υποκατάστασης. Αντίθετα τα λίθιο και

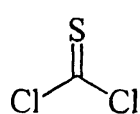


μαγνησιοπυρρόλια, μη πολικός διαλύτης και ηλεκτρονιοδοτικός υποκαταστάτης ευνοούν το προϊόν C-υποκατάστασης. Επίσης η ύπαρξη ηλεκτρονιοελκτικών υποκαταστατών καθιστούν πιο εύκολη την αποπρωτονίωση του αζώτου με αποτέλεσμα να απαιτούνται λιγότερο βασικές συνθήκες για να επιτευχθεί (π.χ. ανθρακικό κάλιο). Οι N-υποκαταστάσεις που συνήθως λαμβάνουν χώρα είναι η σουλφονίωση, ακυλίωση, αλκυλίωση και έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις αρυλίωσης.



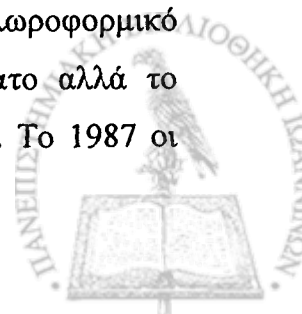
## 1.2. (Θειο)καρβονυλίωση του πυρρολίου με θειοφωσγένιο, τριφωσγένιο και ισο(θειο)κυανικές ενώσεις

Το θειοφωσγένιο<sup>4</sup>, μαζί με το διθειάνθρακα, είναι το πιο γνωστό και ευρύτερα χρησιμοποιημένο αντιδραστήριο θειοκαρβονυλίωσης. Είναι αρκετά ηλεκτρονιόφιλο ώστε να αντιδρά με μια ποικιλία πυρηνόφιλων κέντρων. Αντιδρά εκλεκτικά με πρωτοταγείς αλειφατικές ή αρωματικές αμίνες δίνοντας ισοθειοκυανικές ενώσεις ακόμα και παρουσία άλλων πυρηνόφιλων χαρακτηριστικών ομάδων (NH, OH, SH). Απουσία πρωτοταγών αμινών αντιδρά δίνοντας θειοκαρβόνυλο χλωρίδια, ενώσεις συνήθως αρκετά δραστικές ώστε να

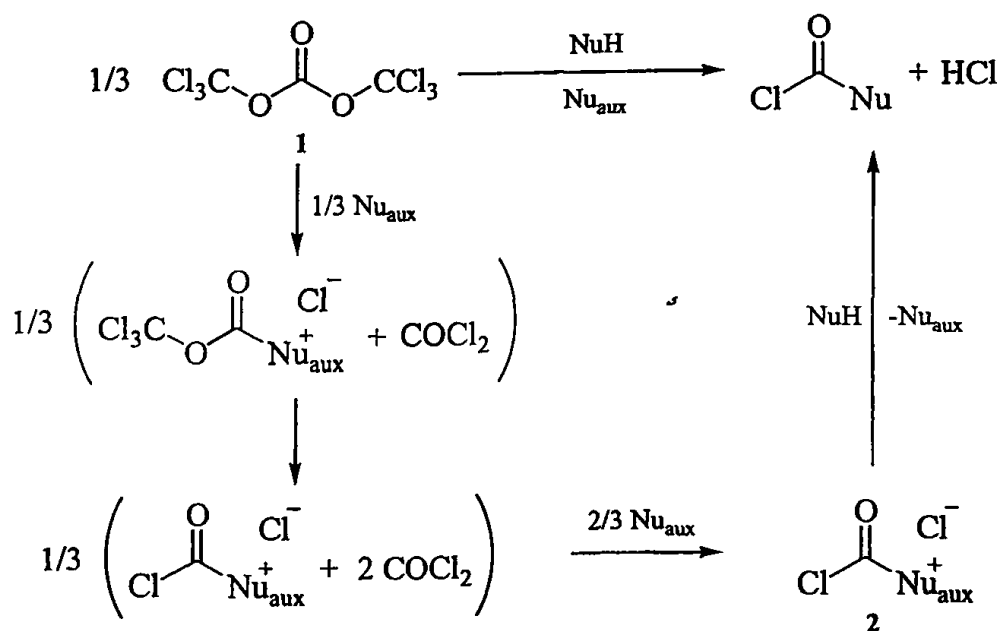


αντιδρούν περαιτέρω με πυρηνόφιλα. Όταν μία ένωση έχει δύο πυρηνόφιλες ομάδες που πλησιάζουν μεταξύ τους, η αντίδραση με θειοφωσγένιο έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό δακτυλίου όπου οι δύο ομάδες ενώνονται με μια θειοκαρβόνυλο γέφυρα. Με αυτό τον τρόπο έχουν συντεθεί πολλοί δακτύλιοι όπως διοξολάνια<sup>5α</sup>, οξαζόλια<sup>5β</sup>, διθειολάνια<sup>5γ</sup>, ιμιδαζόλια<sup>5δ</sup>, οξαζεπίνες<sup>5ε</sup>, οξαθειαδιαζοκίνες<sup>5στ</sup> και άλλοι. Τα μειονεκτήματα του θειοφωσγένιου είναι η αστάθειά του σε συνδυασμό με το γεγονός ότι είναι υγρή ένωση κάνοντας δύσκολη τη μεταφορά του, καθώς και η υψηλή τοξικότητά του. Γι' αυτό το λόγο έχουν συντεθεί διάφορα υποκατάστατά του όπως το θειοκαρβόνυλο διιμιδαζόλιο<sup>6</sup>.

Το φωσγένιο χρησιμοποιούταν και χρησιμοποιείται ως το γνωστότερο και αποτελεσματικότερο αντιδραστήριο καρβονυλίωσης. Το γεγονός όμως ότι είναι ένα πολύ τοξικό αέριο οδήγησε στην αναζήτηση ασφαλέστερων υποκατάστατων. Το χλωροφορμικό τριχλωρομεθύλιο ή διφωσγένιο χρησιμοποιήθηκε ως ένα τέτοιο υποκατάστατο αλλά το γεγονός ότι ήταν υγρό και επίσης τοξικό δεν αποτέλεσε και πολύ καλή λύση. Το 1987 οι



Eckert και Forster<sup>7</sup> έδειξαν ότι το ανθρακικό δις(τριχλωρομεθύλιο) ή *τριφωσγένιο* (το οποίο είχε συντεθεί ήδη από το 1880) αποτελεί ένα αποτελεσματικό (μικρότερης όμως δραστηριότητας συγκριτικά με το φωσγένιο<sup>8</sup>) και ασφαλές υποκατάστατο του φωσγενίου αφού είναι μια σταθερή και μη τοξική κρυσταλλική ένωση. Από τότε το τριφωσγένιο έχει αντικαταστήσει το φωσγένιο στις αντιδράσεις καρβονυλίωσης. Από το μηχανισμό δράσης του τριφωσγενίου 1 (Σχήμα 3) φαίνεται ότι για την καρβονυλίωση 1 ισοδύναμου ενός πυρηνόφιλου απαιτείται 1/3 ισοδύναμο τριφωσγενίου, αφού κατά την αντίδραση σχηματίζεται 1 ισοδύναμο του άλατος 2, ισοδύναμου του φωσγενίου. Στις αντιδράσεις συνήθως συμμετέχει καταλυτικά και 1 ισοδύναμο ενός πυρηνόφιλου N<sub>aux</sub> (συνήθως τριαιθυλαμίνη ή πυριδίνη) για να σχηματιστεί το δραστικό άλας 2, χωρίς όμως να είναι απαραίτητο αφού το ρόλο του N<sub>aux</sub> μπορεί να τον παίξει και το προς καρβονυλίωση πυρηνόφιλο.



Σχήμα 3

Όπως και το θειοφωσγένιο, το τριφωσγένιο αντιδρώντας με πρωτοταγείς αμίνες δίνει ισοκυανικές ενώσεις ενώ ενώσεις που έχουν δύο πυρηνόφιλες ομάδες που πλησιάζουν μεταξύ τους, αντιδρώντας με τριφωσγένιο οδηγούν στο σχηματισμό δακτυλίου όπου οι δύο ομάδες ενώνονται με μια καρβόνυλο γέφυρα. Με αυτό τον τρόπο έχουν συντεθεί δακτύλιοι όπως πυριμιδίνες<sup>9α</sup>, οξαζολιδίνες<sup>9β</sup>, οξαζονίνες<sup>9γ</sup>, διοξολάνια<sup>9δ</sup>, τριαζόλια<sup>9ε</sup>, και άλλοι.

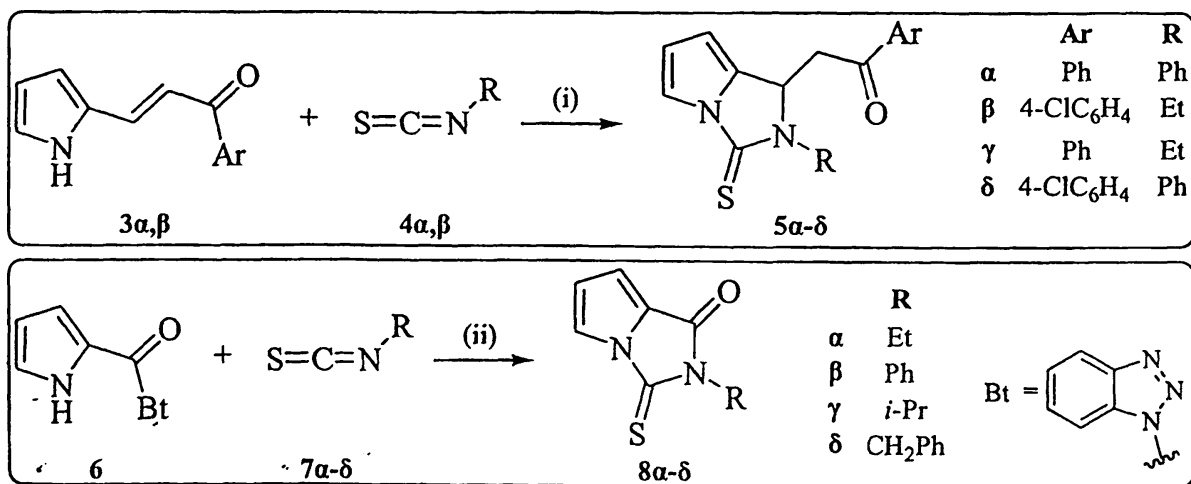


Παρακάτω παρουσιάζονται αντιδράσεις (θειο)καρβονυλίωσης του πυρρολικού δακτυλίου με τριφωσγένιο και θειοφωσγένιο. Επειδή όπως αναφέρθηκε, οι πρωτοταγείς αμίνες αντιδρώντας με τα παραπάνω αντιδραστήρια δίνουν ισο(θειο)κυανικές ενώσεις, κρίθηκε σκόπιμο να παρουσιαστούν και οι αντιδράσεις (θειο)καρβονυλίωσης του πυρρολίου με αυτές τις ενώσεις.

### 1.2.1. Θειοκαρβονυλίωση με χρήση θειοφωσγενίου ή ισοθειοκυανικών ενώσεων.

#### 1.2.1.1. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 1.

Οι  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες ενώσεις **3a,b** (Σχήμα 4) αντιδρώντας με τις ισοθειοκυανικές ενώσεις **4a,b** παρουσία υδροξειδίου του καλίου υπό παρατεταμένο βρασμό (25-60 ώρες) σε βενζόλιο, έδωσαν σε χαμηλές αποδόσεις τα αντίστοιχα πυρρολοϊμιδαζόλια **5a-d** (33-42%)<sup>10</sup>. Ο Katritzky και οι συνεργάτες του πρόσφατα<sup>11</sup> συνέθεσαν τα πυρρολοϊμιδαζόλια **8a-d** σε αποδόσεις 26-95% από την αντίδραση της βενζοτρίαζολ-1-υλο(πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης **6** με τις αντίστοιχες ισοθειοκυανικές ενώσεις **7a-d** σε τριαιθυλαμίνη σε αυτόκλειστο δοχείο στους 130°C για 10 ώρες.



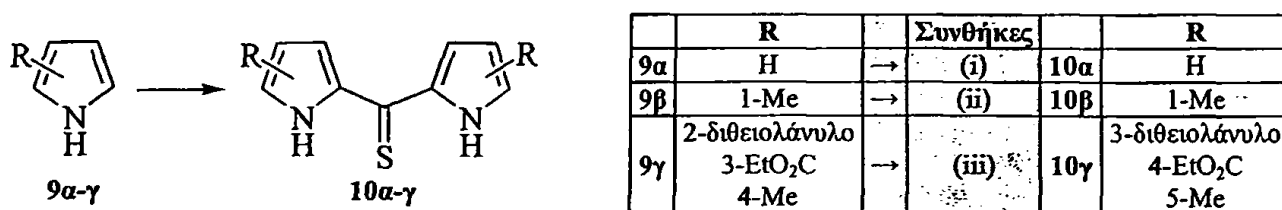
Σχήμα 4. Συνθήκες: (i): KOH, PhH,  $\Delta$ , 25-60 h, (ii): Et<sub>3</sub>N, αυτόκλειστο, 130°C, 10 h.





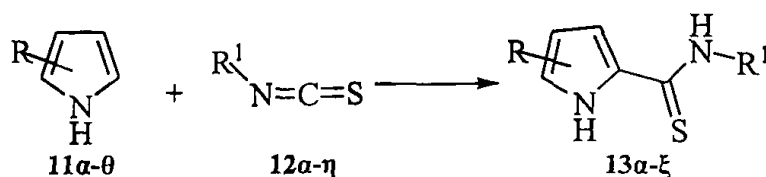
### 1.2.1.2. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 2.

Οι πυρρολικές ενώσεις οι οποίες δε φέρουν υποκαταστάτη σε θέση β, αντιδρώντας με θειοφωσγένιο δίνουν τα προϊόντα διμερισμού 10 (Σχήμα 5). Αντίδραση του πυρρολίου με θειοφωσγένιο σε διαιθυλαιθέρα (0°C, 30 λεπτά)<sup>12</sup> ή σε μίγμα διαιθυλαιθέρα/τολουολίου (ή βενζολίου) (0°C, 10 λεπτά)<sup>13</sup> έδωσε τη δις(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανοθειόνη 10α (52-63%). Το 1-μεθυλοπυρρόλιο αντιδρώντας με θειοφωσγένιο σε μίγμα διαιθυλαιθέρα/τολουολίου στους 0°C για 5 λεπτά, δίνει τη 10β (86%)<sup>13β</sup>, ενώ η 9γ σε βενζόλιο υπό βρασμό για 45 λεπτά έδωσε κατά την αντίδραση με θειοφωσγένιο τη 10γ (45%)<sup>14</sup>.



Σχήμα 5. Συνθήκες: (i): CSCL<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 30 min, ή Et<sub>2</sub>O/ (PhMe ή PhH), 0°C, 10 min, (ii): CSCL<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O/ PhMe, 0°C, 5 min, (iii): CSCL<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Δ, 45 min.

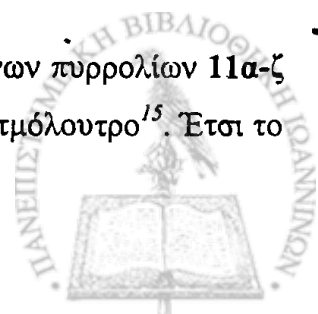
Υποκατεστημένα πυρρόλια αντιδρώντας με ισοθειοκυανικές ενώσεις έδωσαν τα 2-θειοκαρβαμύλοπυρρόλια 13 (Σχήμα 6).



	R		R <sup>1</sup>		R (R <sup>1</sup> = Ph)		R <sup>1</sup> (R = 1-Me)
11α	H	12α	Ph	13α	H	13θ	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
11β	2-Me	12β	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13β	5-Me	13ι	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
11γ	2,4-Me <sub>2</sub>	12γ	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13γ	3,5-Me <sub>2</sub>	13κ	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
11δ	2,4-Me <sub>2</sub> -3-Et	12δ	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13δ	3,5-Me <sub>2</sub> -3-Et	13λ	Me
11ε	2,3,4-Me <sub>3</sub>	12ε	Me	13ε	3,4,5-Me <sub>3</sub>	13μ	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
11στ	2,3-Me <sub>2</sub>	12στ	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	13στ	4,5-Me <sub>2</sub>		R
11ζ	3,4-Me <sub>2</sub>	12ζ	2-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13ζ	3,4-Me <sub>2</sub>	13ν	H
11η	1-Me	12η	CO <sub>2</sub> Et	13η	1-Me	13ξ	1-EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
11θ	1-EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>						CO <sub>2</sub> Et

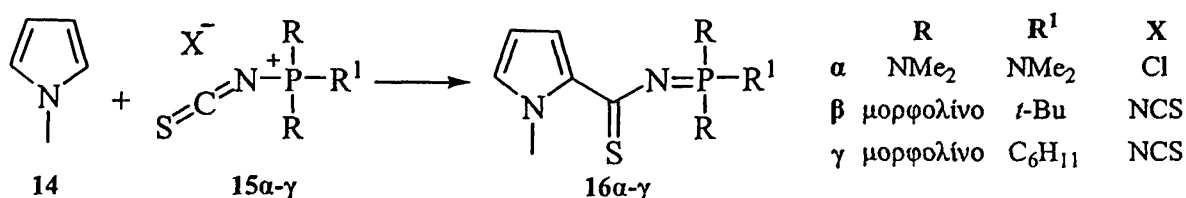
Σχήμα 6

Οι Bullock και Abraham μελέτησαν την αντίδραση των υποκατεστημένων πυρρολίων 11α-ζ με ισοθειοκυανικό φαινύλιο χωρίς διαλύτη, θερμαίνοντας το μίγμα σε ατμόλουτρο<sup>15</sup>. Έτσι το



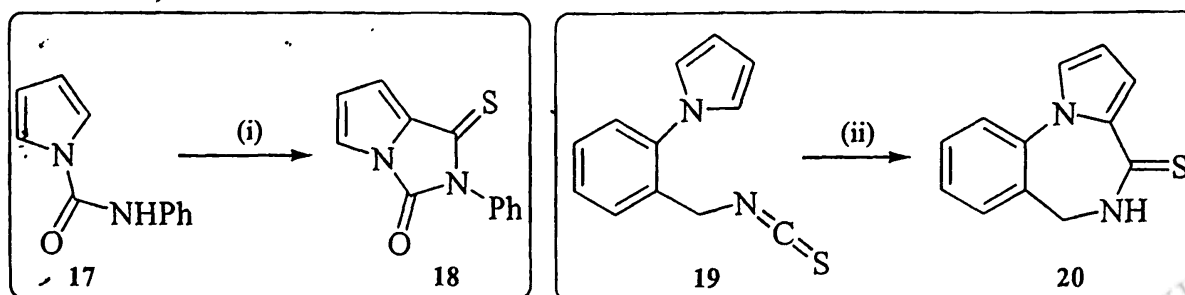
πυρρόλιο έδωσε σε 7 ώρες το αντίστοιχο θειοαμίδιο **13α** (3%), ενώ τα διάφορα μέθυλο υποκατεστημένα πυρρόλια έδωσαν τις **13β-ζ** με κυμαινόμενη απόδοση και χρόνο αντίδρασης. (από 100% σε 1 λεπτό για την **13ε** μέχρι 88% σε 40 λεπτά για την **13β**). Σε μια άλλη περίπτωση το 1-μεθυλοπυρρόλιο **11η** μετατράπηκε καταρχήν στο 1-μεθυλο-2-λιθιοπυρρόλιο με *n*-βουτυλολίθιο παρουσία τετραμεθυλοαιθυλενοδιαμίνης (TMEDA) με βρασμό σε μίγμα τετραϋδροφουρανίου/εξανίου για 2 ώρες, το οποίο κατόπιν αντέδρασε με τις **12α-στ** για 30 λεπτά, δίνοντας τα τελικά προϊόντα **13η-μ** (50-82%)<sup>16</sup>. Το πυρρόλιο αντιδρώντας με τη **12ζ** για 72 ώρες με θέρμανση σε ατμόλουτρο έδωσε τη **13ν** (61%)<sup>17</sup>, ενώ ο 3-(πυρρολ-1-υλο)προπανοϊκό αιθύλιο **11θ** σε αντίδραση με το ισοθειοκυανικό αιθοξυκαρβονύλιο **12η** για 2.5 μέρες χωρίς διαλύτη έδωσε σχεδόν ποσοτικά τη **13ξ**<sup>18</sup>.

Ο Smalii και οι συνεργάτες του μελετώντας την αντίδραση διαφόρων ετεροκυκλικών ενώσεων με υποκατεστημένα φωσφωνιακά άλατα **15**<sup>19</sup> (Σχήμα 7), έδειξαν ότι το 1-μεθυλοπυρρόλιο αντιδρώντας με τις **15α-γ** παρουσία ισομοριακής ποσότητας τριαιθυλαμίνης σε διχλωρομεθάνιο για 1 ώρα, δίνει τα φωσφαζοθειοκαρβονυλοπυρρόλια **16α-γ** (60-86%). Επίσης οι **16** αντιδρώντας κάτω από τις ίδιες συνθήκες με άλλο ένα ισοδύναμο των **15**, έδωσαν τα αντίστοιχα 2,5-διυποκατεστημένα πυρρόλια.

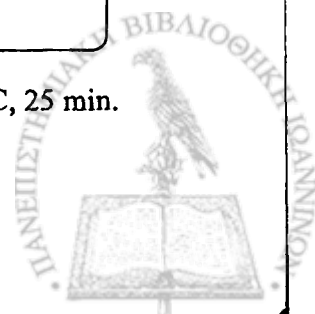


Σχήμα 7. Συνθήκες: Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -45°C, 1 h.

Στην περίπτωση του πυρρολ-1-υλο αμιδίου **17** (Σχήμα 8), αντίδραση με θειοφωσγένιο παρουσία υδριδίου του νατρίου σε τετραϋδροφουράνιο/κυκλοεξάνιο υπό βρασμό είχε ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του πυρρολοϊμιδαζολίου **18** (60%)<sup>20</sup>.



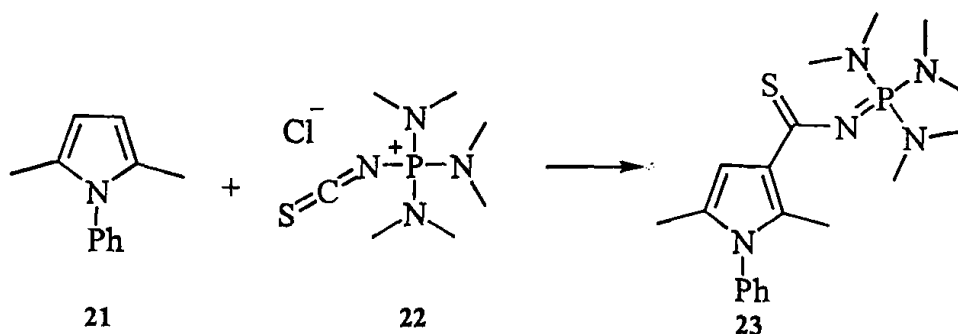
Σχήμα 8. Συνθήκες: (i): α) NaH, THF, β) CSCl<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, 3 h, γ) Δ, 3 h, (ii): PPA, 120°C, 25 min.



Ο σχηματισμός διαζεπινικού δακτυλίου ήταν το αποτέλεσμα και της θέρμανσης της ισοθειοκυανικής ένωσης 19 σε πολυφωσφορικό οξύ (PPA) στους 120°C για 25 λεπτά προς την πυρρολοβενζοδιαζεπίνη 20 (54%)<sup>21</sup>.

### 1.2.1.3. Θειοκαρβονυλίωση σε θέση 3.

Παρόμοια αντίδραση με αυτή που παρουσιάστηκε παραπάνω (Σχήμα 7) εφαρμόστηκε στο 2,5-διμεθυλο-1-φαινυλοπυρρόλιο 21 (Σχήμα 9), το οποίο αντέδρασε με το φωσφωνιακό άλας 22<sup>19</sup> κάτω από τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης αλλά σε περισσότερο χρόνο (1 μέρα αντί για 1 ώρα) δίνοντας σε χαμηλή απόδοση το προϊόν 3-υποκατάστασης 23 (25%). Επίσης οι Bullock και Abraham στην εργασία που αναφέρθηκε πιο πάνω (σελ. 9) έδειξαν ότι το 2,5-διμέθυλο και 2,3,5-τριμεθυλοπυρρόλιο αντιδρώντας με ισοθειοκυανικό φαινύλιο χωρίς διαλύτη, θερμαίνοντας το μίγμα σε υδατόλουτρο για 12 ή 1.5 ώρες αντίστοιχα, δίνουν το προϊόν 3-υποκατάστασης με απόδοση 7 και 45%<sup>15</sup>.



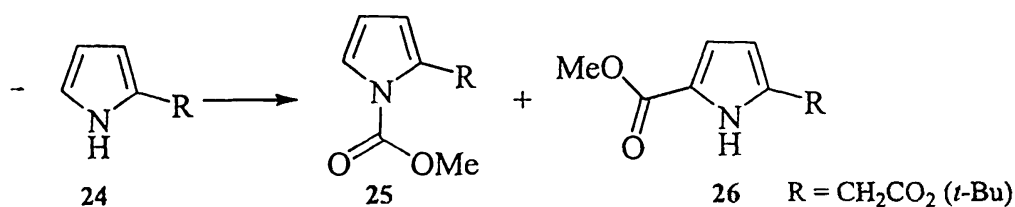
Σχήμα 9. Συνθήκες: Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -45°C, 24 h.

## 1.2.2. Καρβονυλίωση με χρήση τριφωσγενίου ή ισοκυανικών ενώσεων.

### 1.2.2.1. Καρβονυλίωση σε θέση 1.

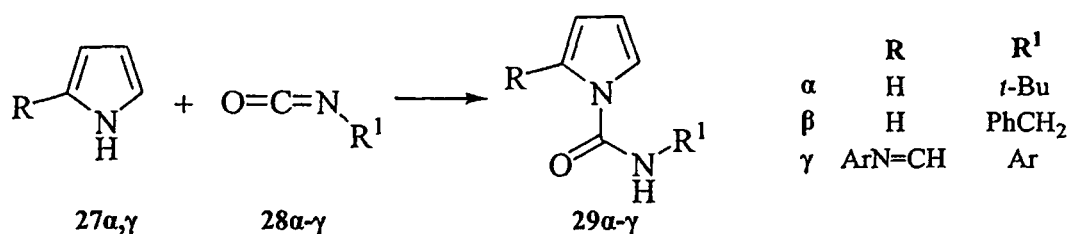
Το πυρρολιο-2-οξικό *t*-βουτύλιο 24 (Σχήμα 10) αντιδρώντας αρχικά με τριφωσγένιο σε τολουόλιο υπό βρασμό και κατόπιν προσθήκη μεθανόλης έδωσε το προϊόν 2-καρβονυλίωσης 26 (76%) και επίσης απομονώθηκε ως παραπροϊόν το *N*-υποκατεστημένο πυρρόλιο 25<sup>22</sup>.





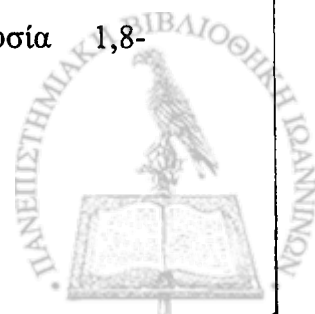
Σχήμα 10. Συνθήκες: α)  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , MePh,  $\Delta$ , 1.5 h, β) MeOH, 1.5 h.

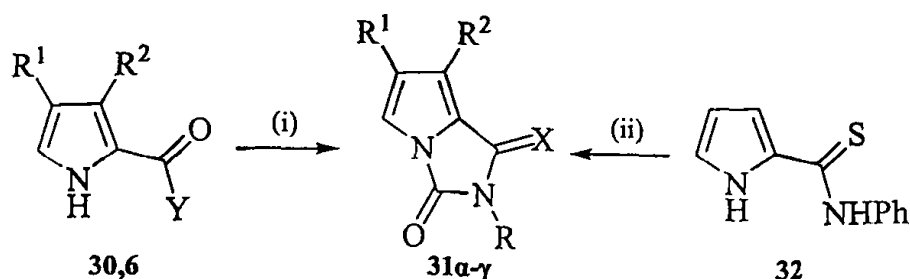
Αρκετές περιπτώσεις *N*-υποκατάστασης του πυρρολίου από αντίδραση με ισοκυανικές ενώσεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Αντίδραση του πυρρολίου με *t*-βουτυλολίθιο σε τετραϋδροφουράνιο στους  $-78^\circ\text{C}$  δίνει το 1-λιθιοπυρρόλιο το οποίο στη συνέχεια αντιδρά στην ίδια θερμοκρασία με ισοκυανικό *t*-βουτύλιο ή βενζύλιο δίνοντας σε 30 λεπτά τα αντίστοιχα 1-καρβαμόυλο πυρρόλια **29α,β** (90 και 95%)<sup>23</sup> (Σχήμα 11). Σε άλλη περίπτωση η **27γ** αντιδρώντας με ισοκυανικά αρύλια σε βενζόλιο σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5-7 ώρες, δίνει τις αντίστοιχες **29γ** (89-96%) χωρίς την παρουσία βάσης<sup>10</sup>. Οι Henry και Dean το 1949 ανέφεραν επίσης ότι κατά την αντίδραση του πυρρολίου με άρυλο ισοκυανικά στους  $80^\circ\text{C}$  χωρίς διαλύτη απομόνωσαν το προϊόν 1-υποκατάστασης<sup>24</sup>.



Σχήμα 11

Σε άλλη περίπτωση αναφέρεται η αντίδραση του 3-μορφολινο-4-(4-χλωροφαινυλο)πυρρολίου-2-καρβοξυλικού μεθυλίου **30** (Σχήμα 12) με το ισοκυανικό αιθύλιο σε διχλωρομεθάνιο παρουσία υδατικού υδροξειδίου του νατρίου και βρωμιούχου βενζυλοτριαιθυλοαμμώνιου για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Το αποτέλεσμα ήταν μια διπλή άκυλο υποκατάσταση προς το πυρρολο[1,2-*c*]ιμιδαζόλιο **31α** (41%)<sup>25</sup>. Παρόμοιο ήταν το αποτέλεσμα της αντίδρασης του θειοαμίδιου **32**<sup>20</sup> με ισοκυανικό φαινύλιο όταν στο μίγμα των παραπάνω προστέθηκε τριαιθυλαμίνη, δίνοντας ταχύτατα το πυρρολο[1,2-*c*]ιμιδαζόλιο **31β** (72%). Επίσης, η βενζοτριαζολ-1-υλο(πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **6**<sup>11</sup> (σελ. 7) αντιδρώντας με ισοκυανικές ενώσεις σε τετραϋδροφουράνιο υπό βρασμό παρουσία 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ένιου (DBU) έδωσε τις αντίστοιχες **31γ** (71-95%).

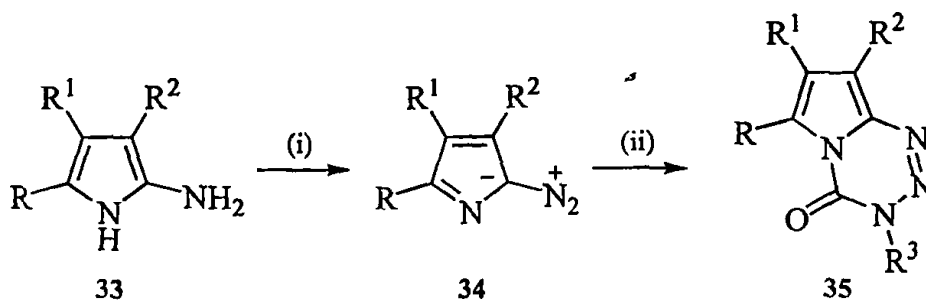




30 ( $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{μορφολίνο}$ ,  $Y = \text{OMe}$ ), 31α ( $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{μορφολίνο}$ ,  $Y = \text{OMe}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $R = \text{Et}$ ), 31β ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{S}$ ,  $R = \text{Ph}$ ), 31γ ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{O}$ ,  $R = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{Ph(Me)CH}$ ).

Σχήμα 12. Συνθήκες: (i) για 30:  $\text{EtNCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Et}_3(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NBr}$ , 30 min, για 6:  $\text{RNCO}$ ,  $\text{DBU}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\Delta$ , 4 h (ii):  $\text{PhNCO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Ο Cingincione και οι συνεργάτες του συνέθεσαν έναν αριθμό πυρρολοτετραζινών 35 ξεκινώντας από τα υποκατεστημένα 2-αμινοπυρρόλια 33 (Σχήμα 13)<sup>26</sup>. Διαζώτωση αρχικά των 33 με νιτρώδες νάτριο σε οξικό οξύ έδωσε τα διαζωπυρρόλια 34, τα οποία στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν απομονώσιμα (70-80%). Έπειτα οι ενώσεις 34 αντέδρασαν με διάφορα ισοκυανικά αλκύλια ή αρύλια σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο σε θερμοκρασία δωματίου για 24-48 ώρες δίνοντας τις πυρρολοτετραζίνες 35 (45-60%).



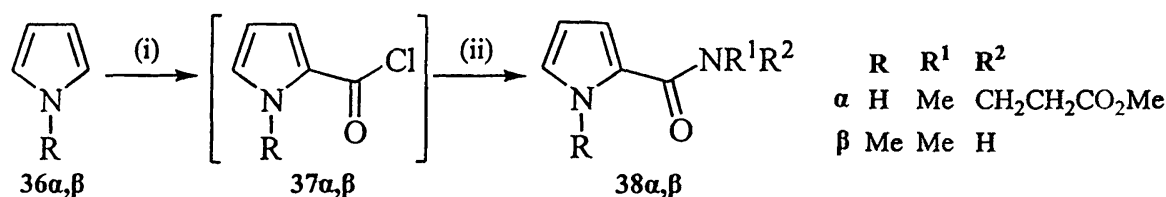
$R, R^1 = \text{Me, Ph}$ ,  $R^2 = \text{CN, CO}_2\text{Et, CONH}_2$

Σχήμα 13. Συνθήκες: (i):  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, (ii):  $\text{R}^3\text{NCO}$ ,  $\text{DMF}$ , 24-48 h.

#### 1.2.2.2. Καρβονυλίωση σε θέση 2.

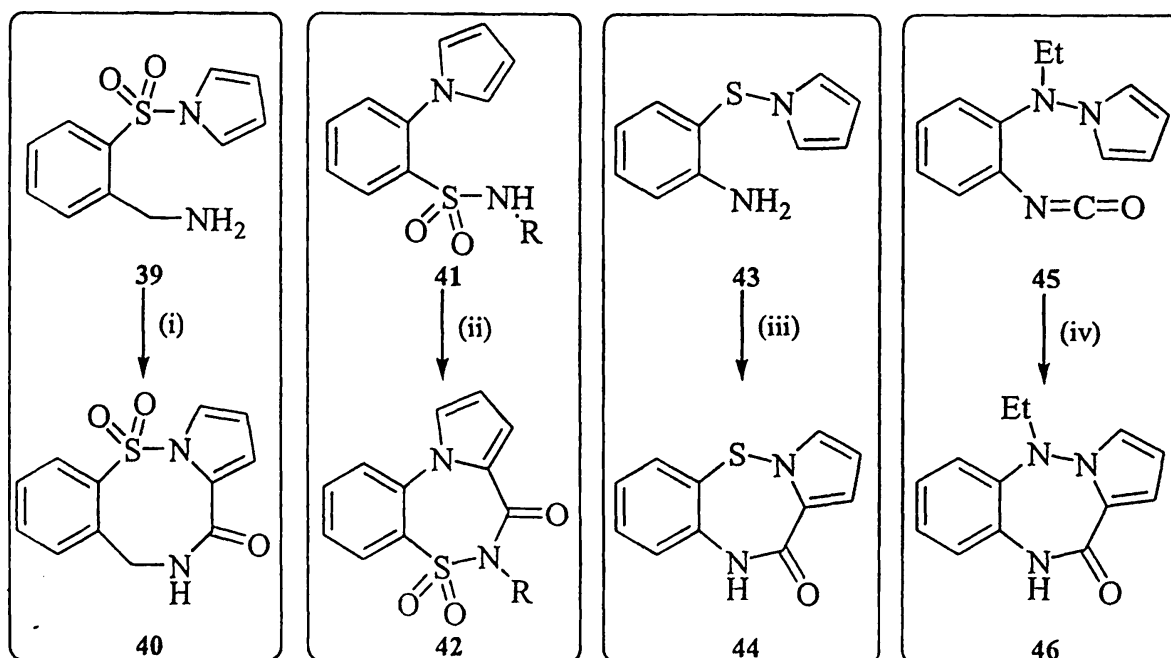
Αντίδραση υποκατεστημένων πυρρολίων με τριφωσγένιο οδηγεί σε πυρρολιο-2-καρβόνυλο χλωρίδια. Αντίδραση του πυρρολίου με τριφωσγένιο σε τολουόλιο παρουσία *N,N*-διμεθυλανιλίνης στους  $0\text{-}22^\circ\text{C}$  για 2 ώρες έδωσε το χλωρίδιο οξέος 37α<sup>27</sup> (Σχήμα 14), το οποίο δεν απομονώθηκε αλλά αντέδρασε απ' ευθείας με τη δευτεροταγή αμίνη 3-(μεθυλαμινο)προπιονικό αιθύλιο δίνοντας το αμίδιο 38α (75%). Το 1-μεθυλοπυρρόλιο 36β

αντέδρασε με τριφωσγένιο σε αιθέρα για 18 ώρες και κατόπιν το μίγμα αποχύθηκε σε υδατική μεθυλαμίνη δίνοντας το *N*-μεθυλαμίδιο **38β** (80%)<sup>28</sup>.



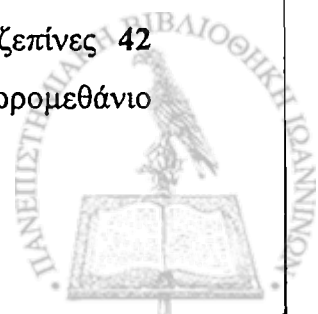
**Σχήμα 14.** Συνθήκες: (i): για **36α**: (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, Me<sub>2</sub>NPh, 0-22°C, 2 h, για **36β**: (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, Et<sub>2</sub>O, 18 h, (ii): R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH.

Σε αρκετές περιπτώσεις η 2-καρβονυλίωση του πυρρολικού δακυλίου με τριφωσγένιο έχει οδηγήσει σε κυκλοποίηση. Το σουλφοναμίδιο **39** (Σχήμα 15) αντιδρώντας με τριφωσγένιο σε διχλωρομεθάνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης έδωσε σε 3 ώρες την πυρρολο[1,2-*b*][1.2.5]βενζοθειαδιαζοκίνη **40** (32%)<sup>29</sup>.



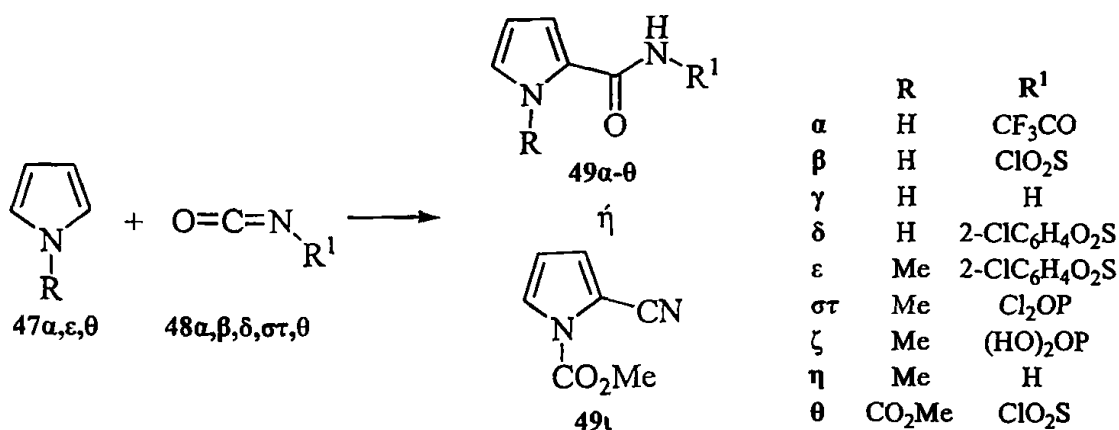
**Σχήμα 15.** Συνθήκες: (i): (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, (ii): (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, PhCl, 70°C, 48 h, (iii): (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, 5 h, (iv): AcOH, Δ, 1 h.

Αντίδραση των σουλφοναμιδίων **41** (R = H, Et) με τριφωσγένιο σε χλωροβενζόλιο στους 70°C για 48 ώρες, έδωσε τις αντίστοιχες πυρρολο[2,1-*d*][1.2.5]βενζοθειαδιαζεπίνες **42** (62%)<sup>30</sup>. Το πυρρολ-1-υλοσουλφίδιο **43** αντιδρώντας με τριφωσγένιο σε διχλωρομεθάνιο



παρουσία τριαιθυλαμίνης έδωσε σε 5 ώρες την πυρρολο[1,2-*b*][1.2.5]βενζοθειαδιαζεπίνη 44 (35%)<sup>31</sup>. Οι παραπάνω συνθήκες χρησιμοποιήθηκαν και στη (2-αμινοφαινυλο)-*N*-αιθυλο<sup>2</sup>-1*H*-πυρρολ-1-αμίνη δίνοντας όμως την ισοκυανική ένωση 45<sup>32</sup>, η οποία στη συνέχεια κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[1,2-*b*][1.2.5]βενζοτριαζεπίνη 46 (40%) με βρασμό σε οξικό οξύ για 1 ώρα.

Αλειφατικές, αρωματικές και καρβόνυλο ισοκυανικές ενώσεις αντιδρούν με τα υποκατεστημένα πυρρόλια που έχουν ελεύθερη τη 2 θέση δίνοντας 2-καρβαμόυλο πυρρόλια (Σχήμα 16). Αντίδραση του πυρρολίου με το ισοκυανικό τριφθοροακετύλιο 48α δίνει το καρβοξαμίδιο 49α (66%)<sup>33</sup>, ενώ αντίδραση με το ισοκυανικό χλωροσουλφονύλιο 48β σε διχλωρομεθάνιο στους -25-22°C για 2 ώρες δίνει το ασταθές χλωρίδιο 49β (85%), το οποίο με υδατική επεξεργασία υδρολύεται στο πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο 49γ (75%)<sup>34</sup>.



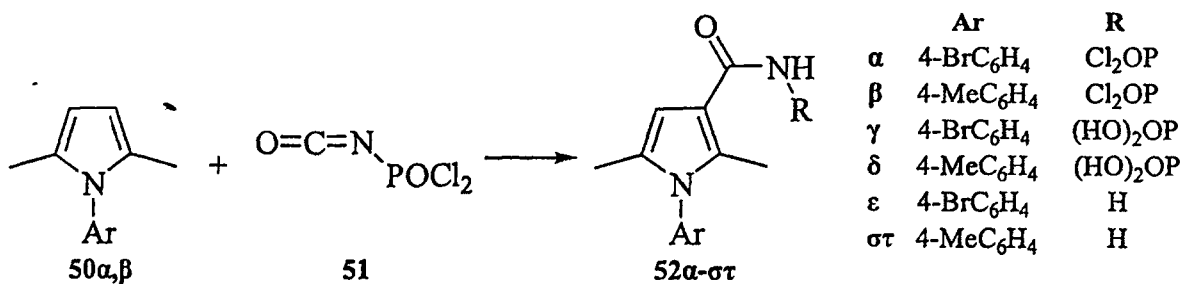
Σχήμα 16

Το ισοκυανικό 2-χλωροφαινυλοσουλφονύλιο 48δ αντιδρώντας με πυρρόλιο ή 1-μεθυλοπυρρόλιο σε χλωροβενζόλιο υπό βρασμό για 20 λεπτά δίνει τα αντίστοιχα πυρρολιο-2-καρβονυλοσουλφοναμίδια 49δ,ε (80 και 89%)<sup>36</sup>. Ο Smaliy και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι το 1-μεθυλοπυρρόλιο αντιδρώντας με το ισοκυανοφωσφόρυλο διχλωρίδιο 48στ σε επτάνιο για 40 λεπτά δίνει το ασταθές 49στ το οποίο υδρολύεται σε θερμοκρασία δωματίου στο αντίστοιχο οξύ 49ζ με απόδοση 98%, παραπέρα υδρόλυση του οποίου σε υδατική αιθανόλη υπό βρασμό δίνει το καρβοξαμίδιο 49η (88%)<sup>37</sup>. Επίσης, το 1-μεθοξυκαρβονυλοπυρρόλιο 47θ αντιδρώντας με χλωροσουλφονύλιο ισοκυανικό έδωσε το ασταθές χλωρίδιο 49θ, το οποίο μετατράπηκε στο *N*-μεθοξυκαρβονυλο-2-κυανοπυρρόλιο 49ι μετά από κατεργασία με *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο σε απόδοση 81%<sup>35</sup>.



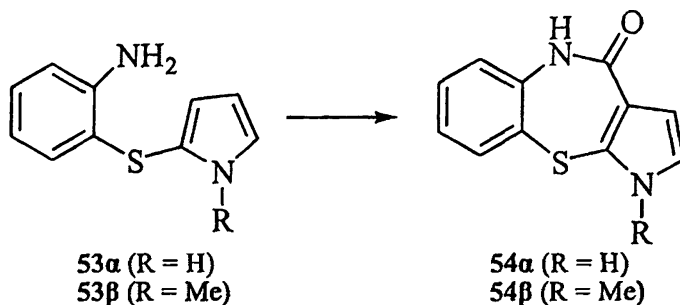
### 1.2.2.3. Καρβονυλίωση σε θέση 3.

Στην εργασία του Smaliy και των συνεργατών του που αναφέρθηκε παραπάνω<sup>37</sup>, τα 2,5-διμεθυλο-1-αρυλοπυρρόλια **50α,β** (Σχήμα 17) αντιδρώντας με το ισοκυανοφωσφόρυλο διχλωρίδιο **51** σε επτάνιο για 40 λεπτά δίνουν τα ασταθή φωσφόρυλο χλωρίδια **52α,β** τα οποία υδρολύονται σε θερμοκρασία δωματίου στα αντίστοιχα οξέα **52γ,δ** με απόδοση 96 και 93%, υδρόλυση των οποίων σε υδατική αιθανόλη υπό βρασμό δίνει τα αντίστοιχα καρβοξαμίδια **52ε,στ** (83 και 94%).



Σχήμα 17

Τέλος οι Silvestri και Artico αναφέρουν τη σύνθεση των πυρρολοβενζοθειαζεπινών **54α,β** κατά την αντίδραση των αντίστοιχων 2-(2-αμινοφαινυλοσουλφανυλο)πυρρόλιου **53α,β** με τριφωσγένιο παρουσία τριαιθυλαμίνης (Σχήμα 18)<sup>38</sup>.



Σχήμα 18. Συνθήκες: (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, Et<sub>3</sub>N.



### 1.3. Αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής απονιτροκυκλοποίησης και μετάθεση Smiles

Η πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση είναι υποκατάσταση ενός ατόμου X ενωμένου με έναν αρωματικό πυρήνα, από ένα πυρηνόφιλο άτομο Y. Υπάρχουν 3 κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων συμβαίνει αυτή η αντίδραση<sup>39</sup>.

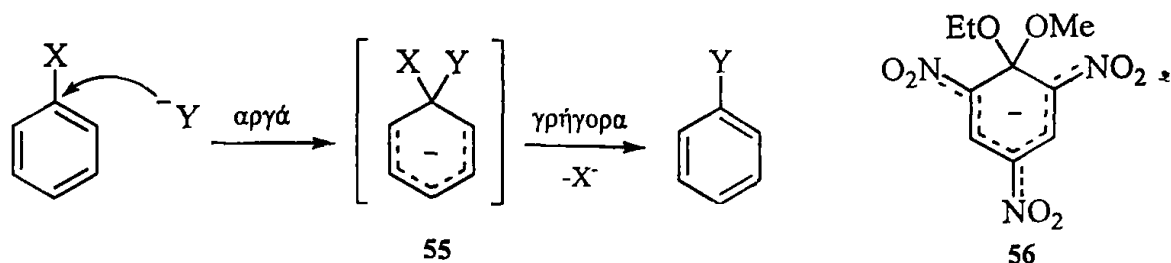
1. Η *διμοριακή αντίδραση S<sub>N</sub>Ar*, η οποία είναι μακράν η πιο συνηθισμένη αντίδραση πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης και θα αναλυθεί πιο κάτω.

2. Η *μονομοριακή αντίδραση S<sub>N</sub>1*, η οποία περιλαμβάνει αρυλοκατιόντα ως ενδιάμεσα, είναι σχετικά σπάνια και έχει εφαρμογή κυρίως στην υποκατάσταση διαζωνιακών αλάτων.

3. Ο *μηχανισμός βενζυνίου*, ο οποίος λαμβάνει χώρα σε αρυλαλογονίδια χωρίς ενεργοποιητικές ομάδες στο δακτύλιο, απαιτεί πολύ ισχυρές βάσεις και το κυριότερο χαρακτηριστικό του είναι ότι η υποκατάσταση μπορεί να συμβεί και σε *όρθο* θέση ως προς την αποχωρούσα ομάδα (cine υποκατάσταση).

Ο μηχανισμός S<sub>N</sub>Ar χωρεί κατά τον τρόπο που φαίνεται στο Σχήμα 19. Στο πρώτο βήμα (το οποίο συνήθως είναι το αργό/καθοριστικό), η προσβολή του πυρηνόφιλου Y στο δακτύλιο δημιουργεί το ενδιάμεσο 55, ενώ η μετέπειτα αποχώρηση του X (συνήθως γρήγορο στάδιο) δίνει το τελικό προϊόν. Για να γίνει αυτή η αντίδραση συνήθως είναι αναγκαία η ύπαρξη ηλεκτρονιοελκτικών υποκαταστατών στο δακτύλιο για να απεντοπίζεται το αρνητικό φορτίο του 55, δημιουργώντας έτσι ένα ενδιάμεσο προϊόν. Το προϊόν αυτό πολλές φορές είναι αρκετά σταθερό ώστε να μπορεί να ανιχνευτεί, όπως το ενδιάμεσο 56, το οποίο σχηματίζεται κατά την υποκατάσταση της αιθόξυ ομάδας από τη μεθόξυ. Αυτού του τύπου το ενδιάμεσο καλείται σ σύμπλοκο ή άλας Meisenheimer.





Σχήμα 19

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δραστηριότητα κατά την  $S_NAr$  αντίδραση είναι οι εξής:

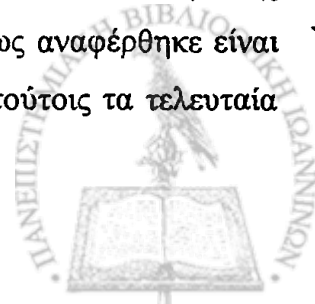
1. *Δομή του υποστρώματος.* Όπως ειπώθηκε και πιο πάνω, ηλεκτρονιοελκτικοί υποκαταστάτες κυρίως σε θέση 2 ή/και 4 ως προς την αποχωρούσα ομάδα ευνοούν την αντίδραση σταθεροποιώντας το ενδιάμεσο 55 και συνήθως είναι απαραίτητοι για να γίνει η υποκατάσταση. Το ίδιο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται και στην περίπτωση ύπαρξης αζώτου στον αρωματικό δακτύλιο (π.χ. πυριδίνη) σε θέση 2 ή/και 4 ως προς την αποχωρούσα ομάδα.

2. *Αποχωρούσα ομάδα.* Μια κατά προσέγγιση φθίνουσα σειρά ικανότητας αποχώρησης είναι:  $F > NO_2 > OTs > Cl > Br > I > N_3 > NR_3^+ > OAr, OR, SR, NH_2$ . Σε αντίθεση με την  $S_N2$ , στην  $S_NAr$  σημαντικό ρόλο στην ικανότητα μιας ομάδας για αποχώρηση παίζει το μέγεθος του αρνητικού επαγωγικού φαινομένου που αυτή ασκεί. Όταν το στάδιο του σχηματισμού της 55 είναι το καθοριστικό για την αντίδραση, τότε ισχυρά ηλεκτρονιοελκτικές αποχωρούσες ομάδες που κάνουν πιο ηλεκτρονιόφιλο τον προς προσβολή άνθρακα, είναι και καλές αποχωρούσες ομάδες. Γι' αυτό το λόγο η φθόρο και η νίτρο ομάδα είναι οι καλύτερες αποχωρούσες ομάδες στην  $S_NAr$  σε αντίθεση με την  $S_N2$ .

3. *Πυρηνόφιλο.* Η πυρηνοφιλία σε γενικές γραμμές αυξάνει καθώς το πυρηνόφιλο άτομο μετακινείται προς τα κάτω σε μία ομάδα του περιοδικού πίνακα ενώ όταν εξετάζονται ενώσεις με το ίδιο πυρηνόφιλο άτομο ακολουθείται η βασικότητα.

### 1.3.1 Πυρηνόφιλη αρωματική απονιτροκυκλοποίηση.

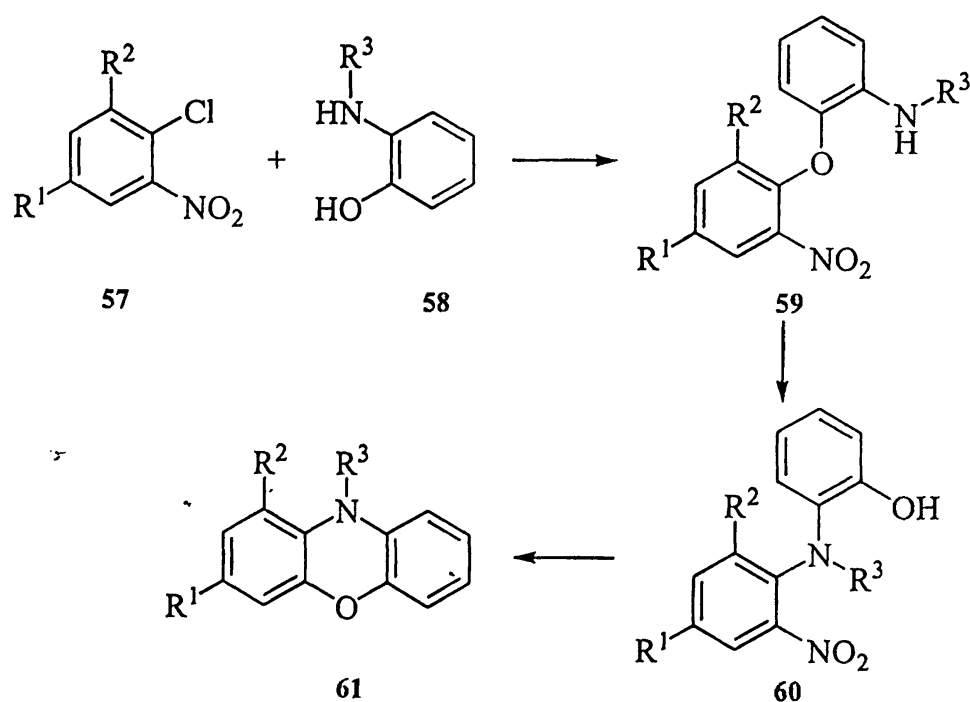
Πυρηνόφιλη αρωματική απονιτροκυκλοποίηση καλείται η ενδομοριακή πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση όταν αποχωρούσα ομάδα είναι η νίτρο ομάδα, το αποτέλεσμα της οποίας είναι ο σχηματισμός δακτυλίου. Παρόλο που η νίτρο ομάδα όπως αναφέρθηκε είναι πιο δραστήρια ως αποχωρούσα από τα αλογόνα (πλην του φθορίου), εντούτοις τα τελευταία



χρησιμοποιούνται πολύ πιο συχνά σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Το κύριο πλεονέκτημα της αρωματικής απονιτροκυκλοποίησης δεν βρίσκεται τόσο στο στάδιο της κυκλοποίησης όσο στην ευκολία με την οποία συντίθενται οι μητρικές ενώσεις. Η ύπαρξη της νίτρο ομάδας συχνά είναι απαραίτητη σε ένα προηγούμενο στάδιο όπου απαιτείται μια ισχυρά ηλεκτρονιοελκτική ομάδα.

Η αντίδραση σε γενικές γραμμές χρειάζεται βασική κατάλυση και αυξημένη θερμοκρασία για να επιτευχθεί. Οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως πολικοί πρωτικοί (αλκοόλες) αλλά πολύ συχνά επίσης χρησιμοποιούνται πολικοί μη πρωτικοί διαλύτες. Πρόσφατα έχει δημοσιευθεί ένα άρθρο ανασκόπησης<sup>40</sup> γι' αυτή την αντίδραση, απ' όπου και έχουν αντληθεί τα περισσότερα στοιχεία που παρουσιάζονται σ' αυτό το υποκεφάλαιο. Η απονιτροκυκλοποίηση στις περισσότερες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε σχηματισμό 5-μελών και 6-μελών δακτυλίων, λιγότερο συχνά δίνει 7-μελείς, ενώ έχει αναφερθεί μία μόνο σύνθεση 8-μελούς δακτυλίου. Τα πυρηνόφιλα άτομα είναι το οξυγόνο, το θείο, το άζωτο, το σελήνιο και ο άνθρακας. Παρακάτω αναφέρονται κάποια χαρακτηριστικά παραδείγματα απονιτροκυκλοποίησης.

Το πιο γνωστό και παλιό παράδειγμα είναι η σύνθεση κατά Turpin των φαινοξαζινών **61** από τις *N*-(2-νιτροφαινυλο)αμινοφαινόλες **60** (Σχήμα 20).

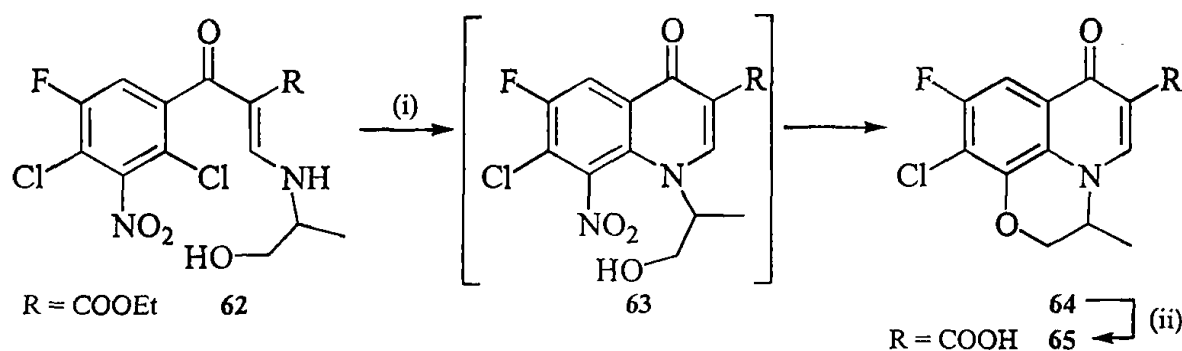


Σχήμα 20



Η μέθοδος αυτή δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1891<sup>41</sup> και έκτοτε έχει εφαρμοστεί σε διάφορες συνθήκες και παράγωγα. Η σύνθεση των **61** συνήθως περιλαμβάνει αρχικά υποκατάσταση του ατόμου του χλωρίου του πολυνιτροχλωροβενζολίου **57** ( $R^1$  ή  $R^2 = NO_2$ ) από την αμινοφαινόλη **58** και δημιουργία του διάρυλο αιθέρα **59**. Στη συνέχεια, δε γίνεται απονιτροκυκλοποίηση από την άμινο ομάδα, αλλά μετάθεση Smiles (βλέπε υποκεφάλαιο 1.3.2) προς την **60**, η οποία τελικά δίνει την φαινοξαζίνη **61**, μετά από απονιτροκυκλοποίηση. Οι ενώσεις **59** και **60** πολλές φορές δεν απομονώνονται και η αντίδραση πραγματοποιείται σε υψηλές θερμοκρασίες (100-300°C) και με βασική κατάλυση.

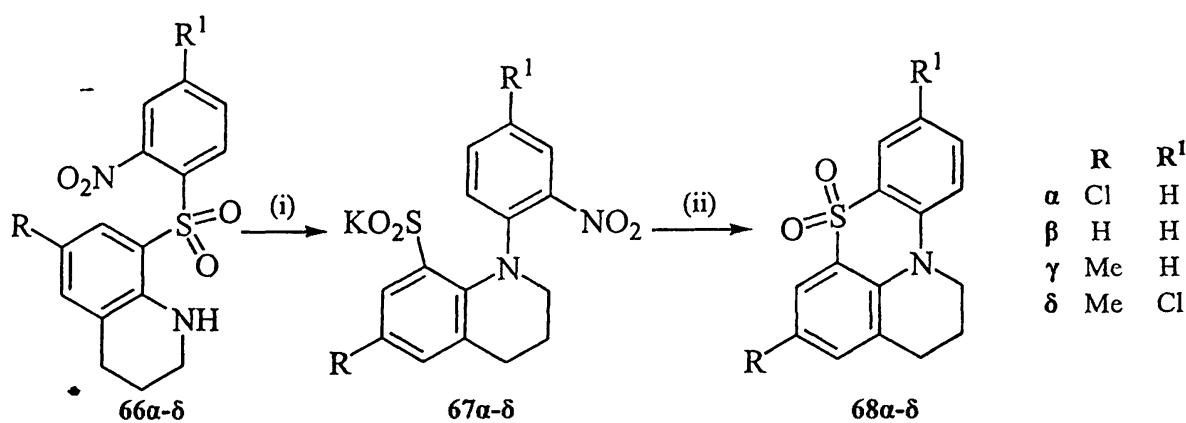
Κατά την αντίδραση της ένωσης **62** (Σχήμα 21) με υδρίδιο του νατρίου σε 1,4-διοξάνιο (10 ώρες υπό βρασμό) ή με όξινο ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (12 ώρες υπό βρασμό) ή με φθοριούχο κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 ώρες στους 110°C) απομονώθηκε η πυριδοβενζοξαζίνη **65** (61-66%)<sup>42</sup>. Πρόκειται για μια διπλή πυρηνόφιλη υποκατάσταση: αρχικά σχηματίζεται η ενδιάμεση ένωση **63** και κατόπιν, μετά από απονιτροκυκλοποίηση προς την πυριδοβενζοξαζίνη **64** και υδρόλυση του εστέρα μετά από υδατική επεξεργασία, λαμβάνεται το οξύ **65**.



**Σχήμα 21.** Συνθήκες: (i): NaH, 1,4-διοξάνιο, Δ, 10 h, ή NaHCO<sub>3</sub>, DMF, Δ, 12 h, ή KF, DMF, 10 h, 110°C, (ii): NaOH, H<sub>2</sub>O, Δ.

Ωστόσο σε κάποιες περιπτώσεις, όπως σε αυτή των αμινοσουλφονών **66a-d** (Σχήμα 22), η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε όξινες συνθήκες, οι οποίες είναι πιο αποτελεσματικές από τις βασικές. Προσπάθεια κυκλοποίησης με υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του καλίου σε μεθανόλη έδωσε μόνο τα αντίστοιχα προϊόντα μετάθεσης Smiles **67a-d** (80-99%) ως τα μετά καλίου άλατα. Οι επιθυμητές φαινοθειαζίνες **68a-d** απομονώθηκαν σε απόδοση 66% μετά από βρασμό των **67** σε οξικό οξύ<sup>43</sup>.

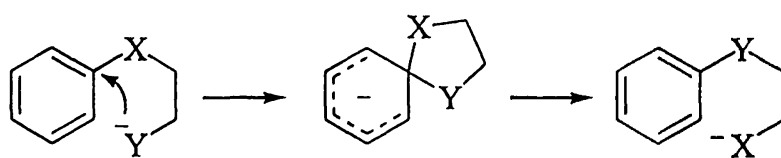




Σχήμα 22. Συνθήκες: (i): KOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, Δ, (ii): AcOH, Δ.

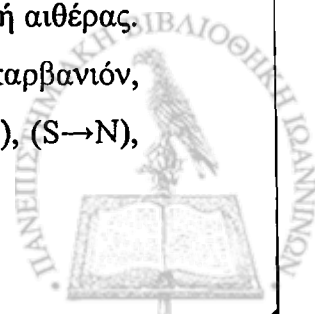
### 1.3.2. Μετάθεση Smiles.

Η μετάθεση Smiles είναι μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση όπου το πυρηνόφιλο Y και η αποχωρούσα ομάδα X είναι συνδεδεμένες με μία παράπλευρη αλυσίδα (Σχήμα 23). Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων η αλυσίδα αποτελείται από 2 άτομα άνθρακα (αλειφατικά ή τμήμα αρωματικού δακτύλιου), ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις 3 ατόμων<sup>44</sup> και 4 ατόμων<sup>45</sup>. Η μετάθεση αυτή ανακαλύφθηκε το 1894 από τον Henriques<sup>46</sup>, που όμως δεν μπορούσε να ταυτοποιήσει το προϊόν της αντίδρασης, κάτι που έγινε το 1930 από τον Smiles<sup>47</sup> ο οποίος και ασχολήθηκε διεξοδικά με αυτή τη νέα αντίδραση.



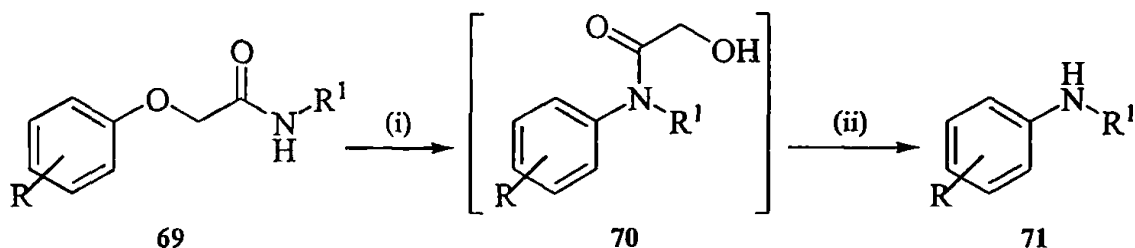
Σχήμα 23

Το μοναδικό γενικό άρθρο ανασκόπησης δημοσιεύθηκε το 1970<sup>48</sup> και από τότε μέχρι σήμερα, πάνω από 200 συνθετικές εργασίες έχουν αναφέρει τη μετάθεση Smiles. Μια αντίδραση μετάθεσης Smiles συμβολίζεται ως (X→Y) δείχνοντας την από άτομο σε άτομο μετάθεση του αρυλίου. Το πυρηνόφιλο (Y) είναι συνήθως αμίνη, αμίδιο, αλκοόλη ή φαινόλη ενώ η αποχωρούσα ομάδα (X) είναι συνήθως σουλφόνη, σουλφοξείδιο, σουλφίδιο ή αιθέρας. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου το πυρηνόφιλο δεν είναι ετεροάτομο αλλά καρβανιόν, οπότε η μετάθεση ονομάζεται Truce-Smiles. Συνήθως απαντώνται οι τύποι (O→N), (S→N),



(O→S), όταν X = SO<sub>2</sub> ή SO ο τύπος (S→O) και επίσης τύποι όπου αποχωρούσα ομάδα και πυρηνόφιλο έχουν το ίδιο κεντρικό άτομο. Πολλές φορές επίσης η μετάθεση δεν είναι τέλεια με αποτέλεσμα να επικρατεί μια ισορροπία μεταξύ των δύο ισομερών. Για να επιτευχθεί η αντίδραση, συνήθως (αλλά όχι πάντα) απαιτείται πολικός διαλύτης (πρωτικός ή μη), ηλεκτρονιοελκτική ομάδα στο δακτύλιο και βασική κατάλυση.

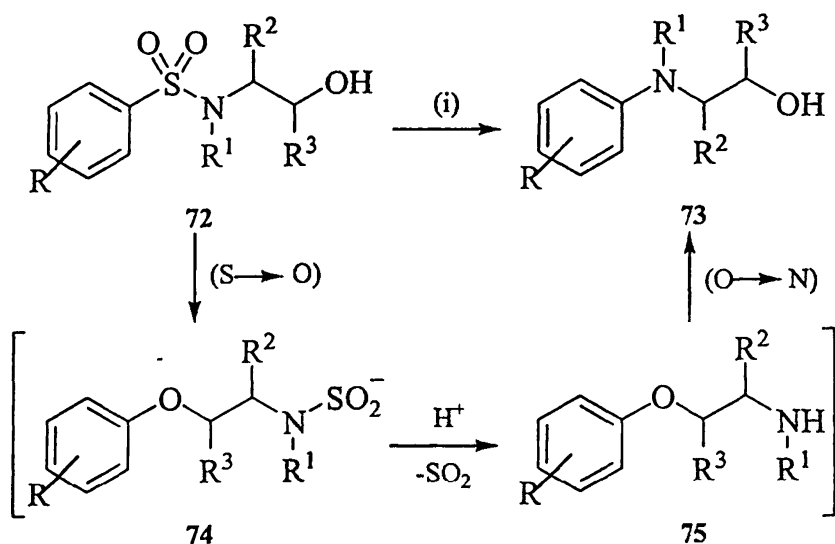
Παρ' όλα αυτά η μετάθεση Smiles συνήθως παρατηρείται ως μη επιθυμητό ή μη προβλέψιμο φαινόμενο και μόνο σε λίγες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί σε μια συνθετική στρατηγική. Οι Wadia και Patil τη χρησιμοποίησαν στη σύνθεση *N*-άλκυλο και *N*-άρυλο ανιλινών<sup>49</sup> (Σχήμα 24). Τα αμίδια 69, τα οποία συντίθενται από το χλωρίδιο του μόνο ή πολυνίτρο ή χλωροφαινοξυοξικού οξέος με πρωτοταγείς αλειφατικές ή αρωματικές αμίνες, υφίστανται (O→N) μετάθεση Smiles προς την ενδιάμεση ένωση 70, η οποία δεν απομονώνεται αλλά υδρολύεται κατά την επεξεργασία προς τη δευτεροταγή αμίνη 71, σε απόδοση 14-95%. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε αλκοολικό αιθοξείδιο του νατρίου υπό βρασμό για 30 λεπτά ή σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο με υδρίδιο του νατρίου σε θερμοκρασία δωματίου ή υπό βρασμό για 24 ώρες ανάλογα με το αμίδιο. Επίσης με ένα παρόμοιο μηχανισμό έχει δημοσιευθεί μία μέθοδος μετατροπής φαινολών προς πρωτοταγείς και δευτεροταγείς ανιλίνες<sup>50</sup>.



Σχήμα 24. Συνθήκες: (i): EtONa, EtOH, Δ, 30 min, ή NaH, DMF, (ii): H<sub>2</sub>O.

Η μετάθεση Smiles όπου οι ομάδες X και Y συνδέονται με αλυσίδα τριών ατόμων έχει προταθεί για τη μετατροπή των σουλφάμιδο αλκοολών 72 προς τις αντίστοιχες ανιλίνο αλκοόλες 73 (Σχήμα 25) σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου υπό βρασμό<sup>44α,β</sup>. Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης περιλαμβάνει μια διπλή μετάθεση Smiles. Αρχικά με μια (S→O) μετάθεση σχηματίζεται το ενδιάμεσο *N*-σουλφονικό ανιόν 74, το οποίο με αποβολή διοξειδίου του θείου δίνει τη δεύτερη ενδιάμεση φαινολοαμίνη 75, η οποία υπόκειται σε (O→N) μετάθεση καταλήγοντας στις ανιλίνο αλκοόλες 73.



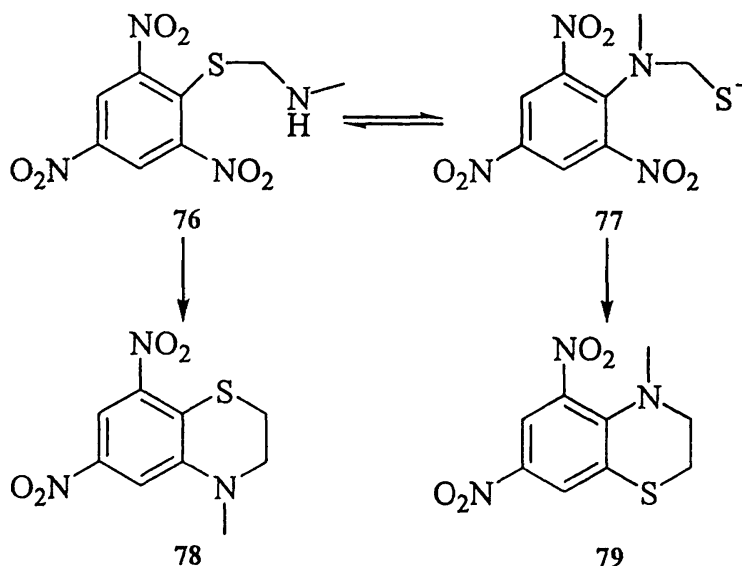


Σχήμα 25. Συνθήκες: (i): NaOH, H<sub>2</sub>O, Δ.

Το 1976 καταδείχθηκε ότι κατά την αντίδραση της αμίνης 76 με βάση (Σχήμα 26), με σκοπό τη σύνθεση της βενζοθειαζίνης 78 μέσω απονιτροκυκλοποίησης, απομονώθηκαν 2 ισομερείς βενζοθειαζίνες, η αναμενόμενη 78 και η 79, η τελευταία προϊόν μετάθεσης Smiles σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό<sup>51</sup>.

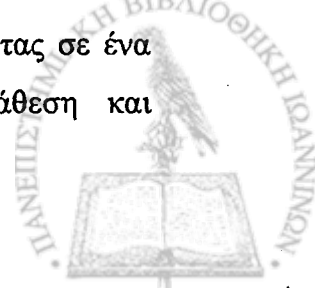
78:79 (συνολική απόδοση)			
διαλύτης	βάση		
	t-BuOK	Et <sub>3</sub> N	Py
HMPTA		68:32 (13)	
DMF	100:0 (86)	67:33 (80)	0:100 (53)
t-BuOH	86:14 (16)	30:70 (19)*	0:100 (44)
MeOH		24:76 (20)*	4:96 (82)
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	25:75 (40)		0:100 (2)
THF	0:100 (32)		0:100 (17)

Συνθήκες: 4 ώρες υπό βρασμό,  
\*96 ώρες θ.δ.



Σχήμα 26

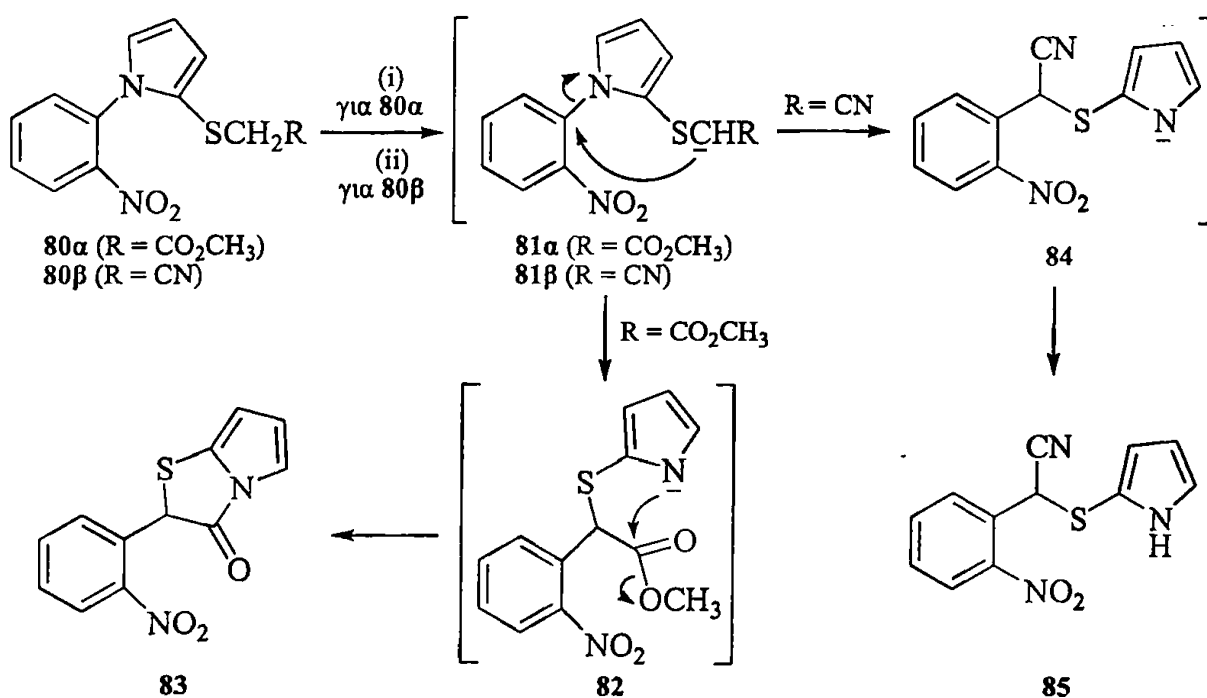
Το αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης δείχνει ότι όταν σε μία αντίδραση λαμβάνει χώρα συγχρόνως μετάθεση Smiles και απονιτροκυκλοποίηση, δεν είναι απόλυτο ότι θα ολοκληρωθεί πρώτα η μετάθεση και έπειτα η απονιτροκυκλοποίηση, καταλήγοντας σε ένα μόνο προϊόν. Αν δηλαδή η αρχική ένωση μπορεί να δώσει και μετάθεση και



απονιτροκυκλοποίηση και οι δύο αυτές αντιδράσεις χωρούν με συγκρίσιμη ταχύτητα, τότε αναμένονται περισσότερα του ενός προϊόντα. Γι' αυτή την αντίδραση προτάθηκε επιλέον ότι η αρχική ένωση 76 και το ενδιάμεσο προϊόν μετάθεσης 77 βρίσκονται σε κατάσταση ισορροπίας αν και το αποτέλεσμα της αντίδρασης από μόνο του δεν αρκεί για να βγει αυτό το συμπέρασμα. Επίσης έγιναν πειράματα σε διαφορετικούς διαλύτες και με χρήση διαφορετικής βάσης που έδειξαν ότι ο διαλύτης και η βάση παίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταξύ αναλογία των τελικών προϊόντων 78 και 79 καθώς και στη συνολική απόδοση της αντίδρασης, όπως φαίνεται από τον πίνακα του Σχήματος 27.

### 1.3.2.1. Το πυρρόλιο στη μετάθεση Smiles.

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις όπου ο πυρρολικός δακτύλιος έχει συμμετάσχει σε μετάθεση Smiles, σε όλες ως αποχωρούσα ομάδα. Η αντίδραση του σουλφιδίου 80α με *t*-βουτοξείδιο του καλίου σε διμεθυλοσουλφοξείδιο στους 40°C για 1 ώρα έδωσε το πυρρολοθειαζόλιο 83 (Σχήμα 27)<sup>52</sup>.



Σχήμα 27. Συνθήκες: (i): *t*-BuOK, DMSO, 40°C, 1 h, (ii): *t*-BuOK, MePh, 60°C, 3.5 h.

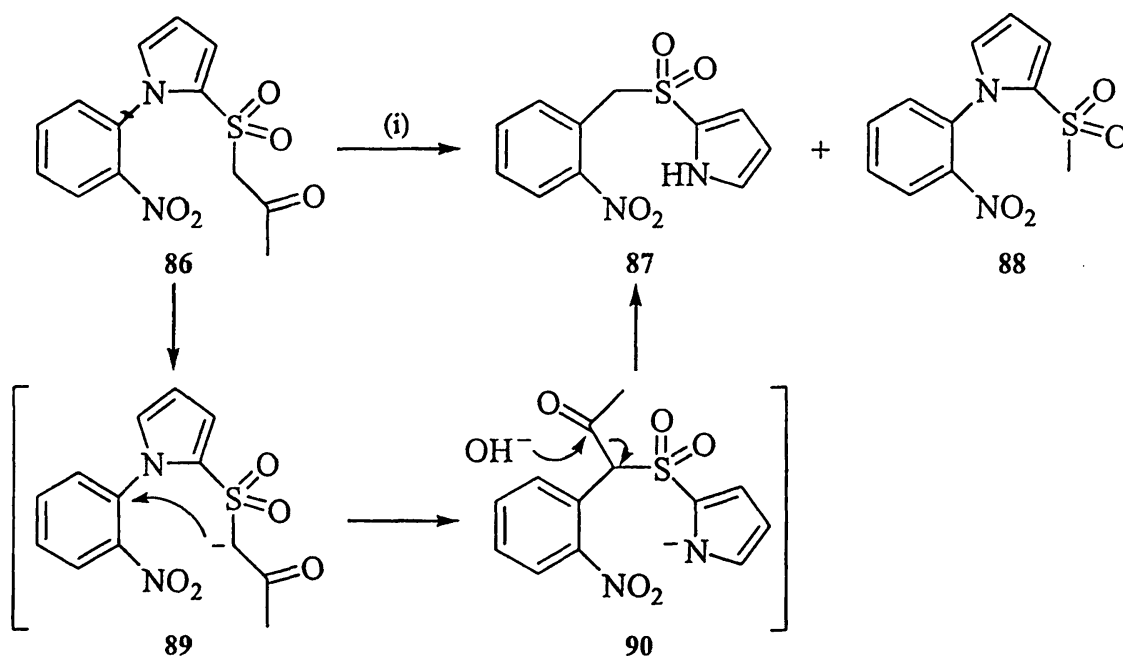
Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει αρχικά μια μετάθεση Truce-Smiles του ενδιάμεσου καρβανιόντος 81α προς το ενδιάμεσο 82 και κατόπιν μια ενδομοριακή άκυλο





υποκατάσταση δίνοντας το τελικό προϊόν **83** σε απόδοση 30%. Όταν η ένωση **80β** αντιδράσε με την ίδια βάση σε τολουόλιο σε 60°C για 3.5 ώρες, έδωσε το προϊόν της Truce-Smiles μετάθεσης **85**, σε απόδοση 28%.

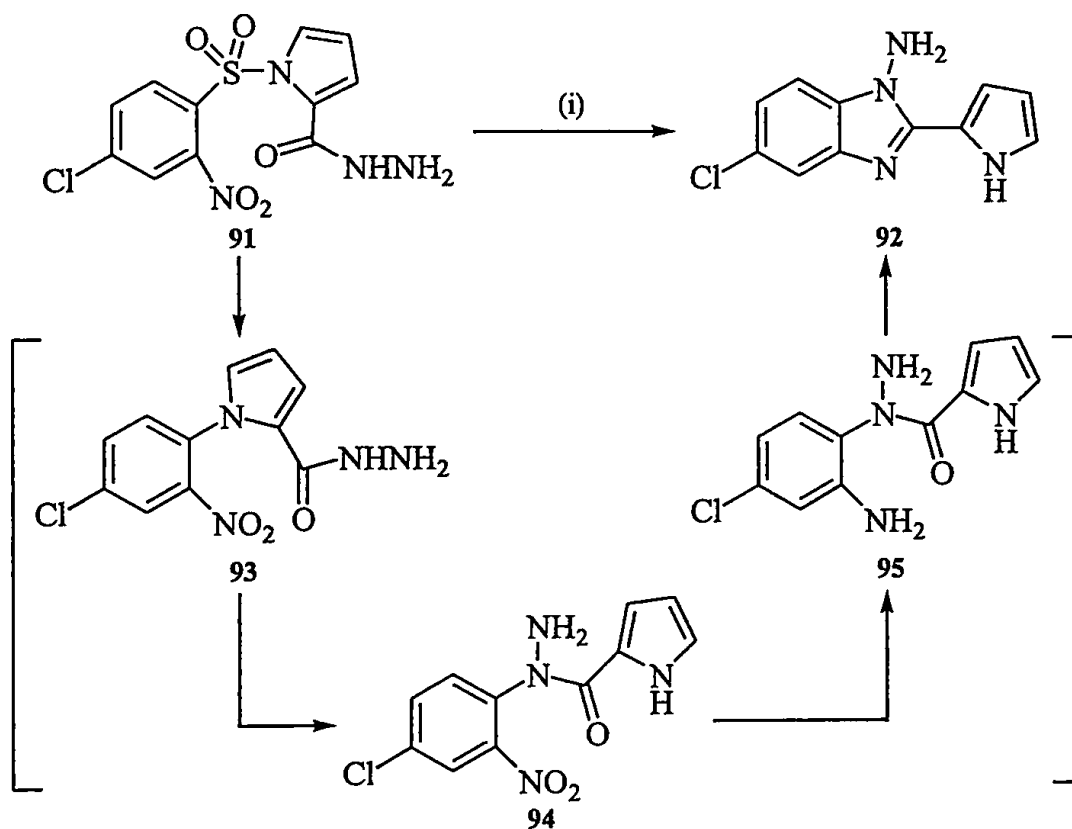
Σε μία πρόσφατη εργασία του Βαρβούνη και συνεργατών, η σουλφόνη **86** (Σχήμα 28) σε υδατική αιθανόλη υπό βρασμό για 4 ώρες παρουσία υδροξειδίου του νατρίου έδωσε 2 προϊόντα, την ένωση **87** σε απόδοση 46%, αποτέλεσμα αρχικά Truce-Smiles μετάθεσης προς την ενδιάμεση **90** και κατόπιν υδρόλυσης και την **88** σε απόδοση 41%, προϊόν υδρόλυσης της **86** χωρίς να γίνει μετάθεση<sup>53</sup>.



Σχήμα 28. Συνθήκες: (i): NaOH, H<sub>2</sub>O, EtOH, Δ, 4 h.

Τέλος, έχει αναφερθεί και μια περίπτωση όπου η μετάθεση συμβαίνει σε όξινες συνθήκες (Σχήμα 29)<sup>54</sup>. Σε προσπάθεια αναγωγής της νίτρο ομάδας του υδραζιδίου **91** με σίδηρο σε οξικό οξύ στους 60°C για 1.5 ώρα, απομονώθηκε ως μοναδικό προϊόν το βενζιμιδαζόλιο **92**, σε απόδοση 87%. Ο μηχανισμός που προτάθηκε από τους συγγραφείς της εργασίας περιλαμβάνει αρχικά αποβολή διοξειδίου του θείου προς την ενδιάμεση ένωση **93**, έπειτα μια (N→N) μετάθεση προς την **94**, κατόπιν αναγωγή της νίτρο ομάδας σε αμίνη και τέλος ενδομοριακή συμπύκνωση δίνοντας το τελικό βενζιμιδαζόλιο **92**. Για να εδραιωθεί ο μηχανισμός συντέθηκε η **93** και υποβλήθηκε στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης δίνοντας το ίδιο αποτέλεσμα. Παρ' όλα αυτά φαίνεται πιθανότερο ότι στο πρώτο βήμα της αντίδρασης, η

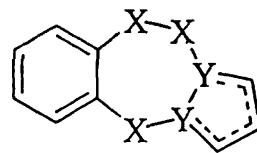
αποβολή διοξειδίου του θείου από την αρχική ένωση 91 έπεται μιας (S→N) μετάθεσης κατά τρόπο ανάλογο με αυτόν που παρουσιάστηκε στο Σχήμα 25.



Σχήμα 29. Συνθήκες: (i): Fe, AcOH, 60°C, 1.5 h.

## 1.4. Πυρρολοβενζοδιαζεπίνες

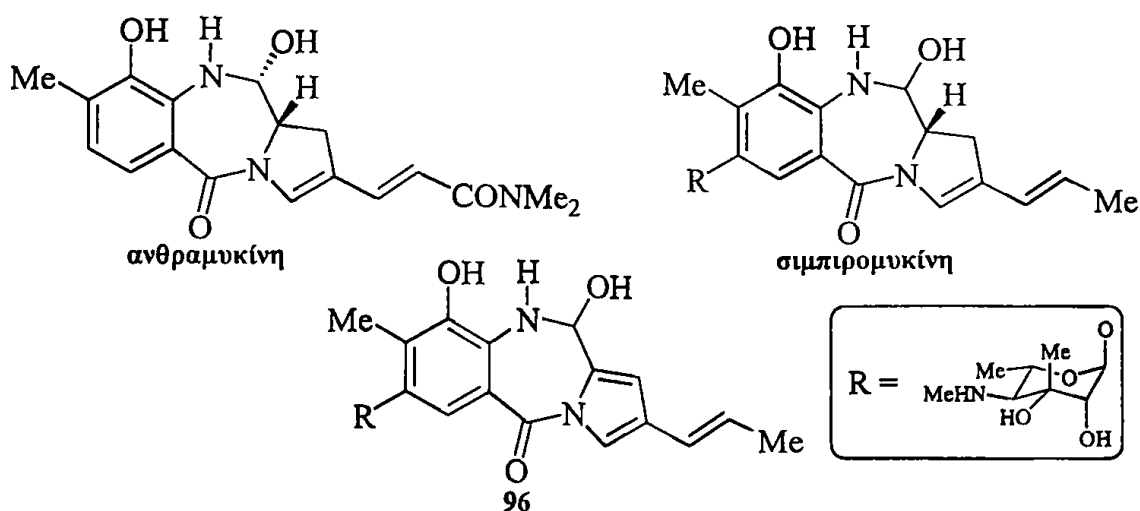
Οι πυρρολοβενζοδιαζεπίνες είναι τρικυκλικές ετεροκυκλικές ενώσεις που αποτελούνται από ένα βενζολικό, ένα διαζεπινικό και ένα πυρρολικό δακτύλιο. Πολλά από τα ισομερή αυτού του συστήματος δακτυλίων παρουσιάζουν φαρμακευτικές ιδιότητες<sup>55</sup> και γι' αυτό το λόγο έχουν συντεθεί αρκετά παράγωγα, με πιο γνωστά αυτά του πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπινικού δακτυλίου. Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιαστούν μέθοδοι σύνθεσης των πυρρολοβενζοδιαζεπινών με αρωματικό πυρρολικό δακτύλιο οι οποίες έχουν τη δομή που εικονίζεται στην παράπλευρη εικόνα, όπου το πυρρολικό άζωτο βρίσκεται στο διαζεπινικό δακτύλιο, δηλαδή σε κάθε ισομερές, ένα X και ένα Y είναι άτομα αζώτου ενώ τα υπόλοιπα είναι άτομα άνθρακα. Από τα 6 πιθανά ισομερή αυτού του τύπου, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία οι [2,1-*c*][1.4], [1,2-*c*][2.3], [2,1-*b*][1.3]<sup>56</sup> και [1,2-*b*][2.4]<sup>57</sup> πυρρολοβενζοδιαζεπίνες.



### 1.4.1. Πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπίνες.

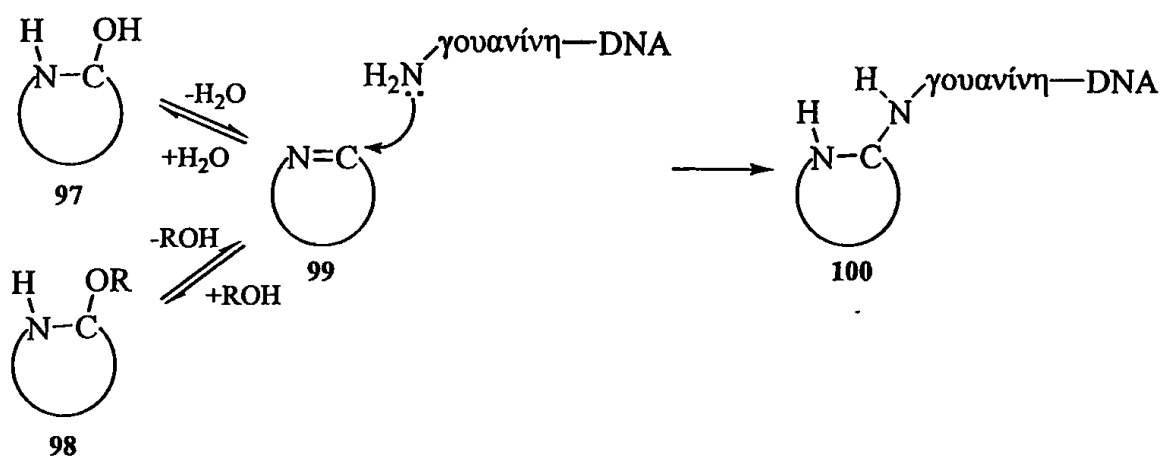
Οι πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπίνες συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον πολλών συνθετικών χημικών από τα μέσα της δεκαετίας του '60, όταν απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε η δομή της ανθραμυκίνης (Εικόνα 2) από το μύκητα *Streptomyces Refuineus*, μιας ένωσης με αντικαρκινικές ιδιότητες<sup>58</sup>. Από τότε έχουν απομονωθεί από φυσικές πηγές ή συντεθεί πολλά παράγωγα αυτού του τρικυκλικού συστήματος δακτυλίων και έχει γραφτεί και ένα άρθρο ανασκόπησης των μεθόδων σύνθεσης αυτών των ενώσεων<sup>59</sup>.





Εικόνα 2

Οι ενώσεις αυτού του τύπου μπορούν, ανάλογα με το διαλύτη ανακρυστάλλωσής τους ή με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται, να μετασχηματίζονται από την καρβινολαμινική μορφή 97, στην ιμινική 99 με αφυδάτωση και αντίστροφα, και από αυτή στην αλκόλυ μορφή 98 παρουσία αλκοόλης και αντίστροφα (Σχήμα 30). Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης τους έγκειται στην ιμινική μορφή 99, όπου η εξωκυκλική αμινο ομάδα της γουανίνης του DNA προσβάλλει τον ιμινικό άνθρακα σχηματίζοντας το σύμπλοκο προσθήκης 100, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αντιγραφής του DNA και τελικά το θάνατο του κυττάρου.

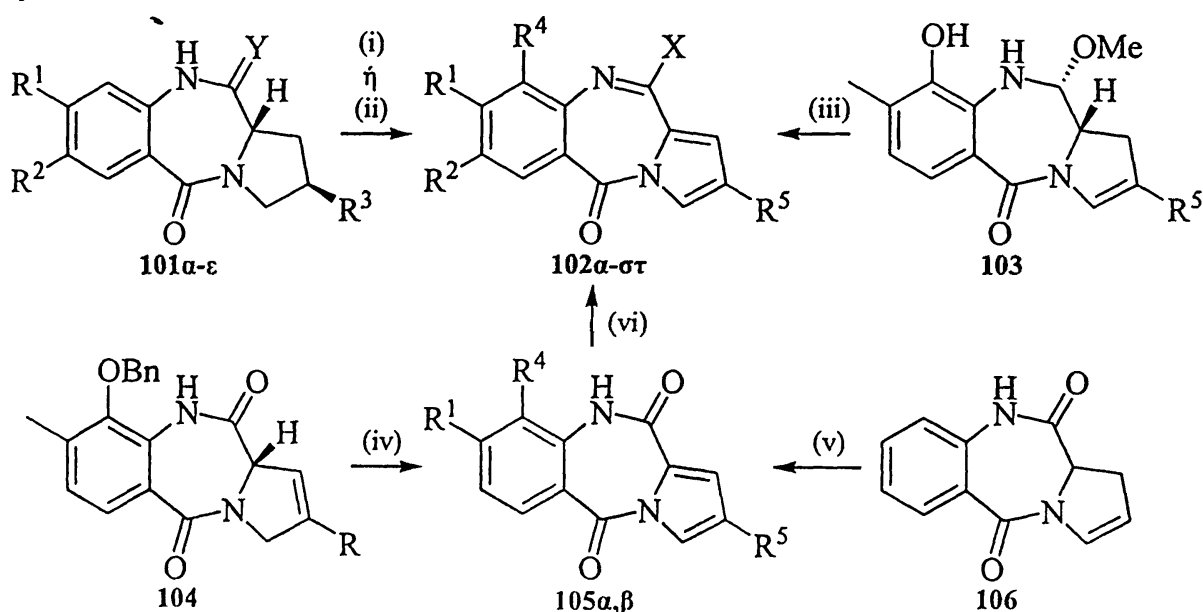


Σχήμα 30

Γενικά όλες οι πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπίνες που παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση έχουν πλήρως ή μερικώς κορεσμένο πυρρολικό δακτύλιο. Στις αρχές της δεκαετίας του '70 απομονώθηκε μια άλλη φυσική πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπίνη, η σιμπιρομυκίνη,

και προτάθηκε η δομή 96 όπου ο πυρρολικός δακτύλιος είναι ακόρεστος<sup>60</sup>. Έτσι συντέθηκαν αρκετά παράγωγα αυτού του δακτυλίου που όμως παρουσίαζαν ελάχιστη αντικαρκινική δραστηριότητα. Ο ιμινικός άνθρακας της μορφής 99 αυτών των ενώσεων δεν ήταν αρκετά ηλεκτρονιόφιλος λόγω της εκτεταμένης συζυγίας με τον πυρρολικό δακτύλιο ώστε δεν παρατηρούταν αντίδραση με πυρηνόφιλα, ούτε καν με το νερό προς την καρβινολαμινική μορφή 97. Το 1988 παρουσιάστηκε μια αναθεωρημένη μορφή της συμπιρομυκίνης (Εικόνα 2) όπου και αυτή βρέθηκε να έχει μερικώς κορεσμένο πυρρολικό δακτύλιο<sup>61</sup>.

Πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπίνες έχουν συντεθεί με αρωματοποίηση του πλήρως ή μερικώς κορεσμένου πυρρολικού δακτυλίου των αντίστοιχων πυρρολοβενζοδιαζεπινών (Σχήμα 31).

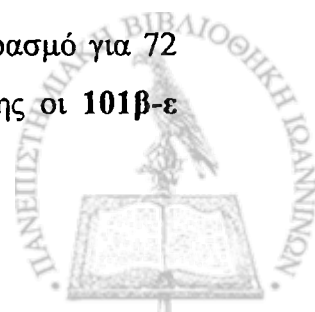


101					102						103			
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Y		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	R <sup>5</sup> = CH=CHCONH <sub>2</sub>			
α	H	H	H	H <sub>2</sub>	α	H	H	H	H	H	104			
β	H	H	OH	O	β	H	H	H	H	Cl	R = CH=CHCO <sub>2</sub> Me			
γ	H	Cl	OH	O	γ	H	Cl	H	H	Cl	105			
δ	H	Me	OH	O	δ	H	Me	H	H	Cl	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	
ε	OCH <sub>2</sub> O	OH	O		ε	OCH <sub>2</sub> O	H	H	H	Cl	α	H	H	H
					στ	Me	H	OH	CH=CHCONH <sub>2</sub>	H	β	Me	OBn	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me

(i): 101α → 102α, (ii): 101β-ε → 102β-ε, (iii): 103 → 102στ, (iv): 104 → 105β, (v): 106 → 105α, (vi): 105α → 102β

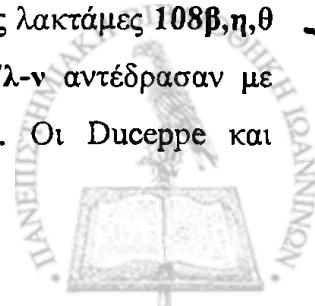
Σχήμα 31. Συνθήκες: (i): MnO<sub>2</sub>, PhH, Δ, 72 h, (ii): SOCl<sub>2</sub>, Py, Δ, 2 h, (iii): TFAA, 30 min, (iv): RuHCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, MePh, Δ, 8 h, (v): DDQ, 1,4-διοξάνιο, Δ, (vi): POCl<sub>3</sub>, Δ.

Οξείδωση της 101α με πολύ ενεργό οξειδίο του μαγγανίου σε βενζόλιο υπό βρασμό για 72 ώρες έδωσε την αντίστοιχη ακόρεστη ένωση 102α με απόδοση 77%<sup>59</sup>. Επίσης οι 101β-ε

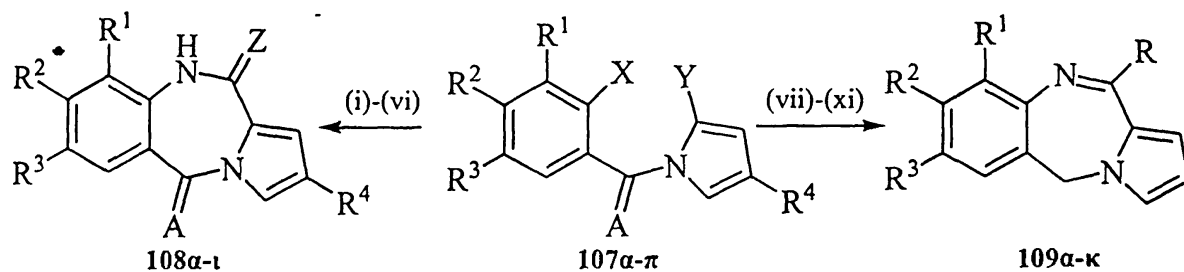


μετατράπηκαν στις αντίστοιχες **102β-ε** (63-70%) σε θειονυλοχλωρίδιο υπό βρασμό για 2 ώρες παρουσία πυριδίνης<sup>62</sup> ενώ ο μεθυλαιθέρας της ανθραμυκίνης **103** αντιδρώντας με τριφθοροξικό οξύ σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά έδωσε την αντίστοιχη ιμίνη **102στ**, σε απόδοση 50%<sup>63</sup>. Οι λακτάμες **105** έχουν επίσης συντεθεί μέσω αρωματοποίησης του πυρρολικού δακτυλίου. Οξείδωση της **106** με 5,6-δικυανο-2,3-διχλωροβενζοκινόνη (DDQ) σε 1,4-διοξάνιο υπό βρασμό έδωσε την **105α**, βρασμός της οποίας σε οξυχλωριούχο φωσφόρο έδωσε τη χλωροϊμίνη **102β** (85%)<sup>64</sup>. Τέλος, ισομερίωση της **104** υπό κατάλυση με  $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$  σε τολουόλιο και βρασμό για 8 ώρες, έδωσε την αντίστοιχη λακτάμη **105β** (66%)<sup>65</sup>.

Κατά μια άλλη μεθοδολογία, η σύνθεση των πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπινών επιτυγχάνεται από μια ενδομοριακή αντίδραση κυκλοποίησης μεταξύ των ομάδων X,Y των ενώσεων του τύπου **107** (Σχήμα 32). Το 1969 ο Artico και οι συνεργάτες του<sup>66</sup> ανέφεραν ότι καταλυτική υδρογόνωση της νίτρο αλδεΐδης **107α** με χρήση Pd-C έδωσε την αντίστοιχη αμίνη **108α**. Ακόμη, όξινη υδρόλυση της άμινο οξίμης **107β** έδωσε την ιμίνη **109α**, ενώ αλκαλική υδρόλυση του άμινο νιτρίλιου **107γ** είχε ως αποτέλεσμα τη λακτάμη **108β**. Ο Scalzo και οι συνεργάτες του<sup>67</sup>, κατά την αναγωγική κυκλοποίηση των νίτρο αλδεΐδων **107δ-η** με αλκοολικό διάλυμα θειοθειικού νατρίου απομόνωσαν τις αντίστοιχες ιμίνες **109β-στ** (47-85%). Όταν επιχειρήθηκε αναγωγή των **107στ-η** με αλκοολικό διάλυμα θειοθειικού νατρίου παρουσία υδροξειδίου του αμμωνίου, το αποτέλεσμα ήταν η αναγωγική κυκλοποίηση προς τις αντίστοιχες αμίνες **108γ-ε**, ενώ αναγωγή των **107στ,ζ** με καταλυτική υδρογόνωση έδωσε τις **108στ,ζ** (70%). Σε άλλη εργασία αναφέρεται<sup>68</sup> ότι η αναγωγική κυκλοποίηση της νίτρο κετόνης **107θ** με καταλυτική υδρογόνωση σε ατμοσφαιρική πίεση με οξείδιο του λευκοχρύσου σε οξικό αιθύλιο για 3.5 ώρες, έδωσε αρχικά την αντίστοιχη ιμίνη **109ζ**, η οποία όμως δεν απομονώθηκε αλλά στο διάλυμα προστέθηκε οξικό οξύ και η υδρογόνωση συνεχίστηκε για 1.5 ώρα έτσι ώστε να επιτευχθεί η υδρογόνωση της ιμίνης, προς την αντίστοιχη αμίνη (75%). Ο Wright και οι συνεργάτες του<sup>69</sup> επιχειρώντας να συνθέσουν τις λακτάμες **108β,η,θ** από τα άμινο νιτρίλια **107γ,ι,κ** με υδροξείδιο του καλίου σε αιθυλένο γλυκόλη στους 170°C για 2 ώρες, απομόνωσαν ως κυρίως προϊόντα τα άμινο οξέα **107λ-ν** (50-57%) παράλληλα με μικρότερες ποσότητες των επιθυμητών λακταμών και των ιμινών **109η-ι**. Η **109η** απομονώθηκε σε απόδοση 45% από αναγωγική κυκλοποίηση του νίτρο νιτρίλιου **107ξ** με ψευδάργυρο και οξικό οξύ σε αιθανόλη. Οι επιθυμητές λακτάμες **108β,η,θ** απομονώθηκαν σε καλή απόδοση (53-68%) όταν τα άμινο οξέα **107λ-ν** αντέδρασαν με καρβόνυλο διμιδαζόλιο (CDI) σε τετραϋδροφουράνιο υπό βρασμό. Οι Ducerpe και



Gauthier<sup>70</sup> συνέθεσαν τις **109η-κ**, σε απόδοση 46-71% από τα αντίστοιχα άμινο νιτρίλια **107γ,ι,κ,ο** με χρήση υδροξειδίου του βενζυλοτριμεθυλοαμμωνίου σε τολουόλιο. Τέλος έχει αναφερθεί και η περίπτωση όπου ο άμινο εστέρας **107π** κυκλοποιείται υπό βρασμό σε τολουόλιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος προς τη λακτάμη **108ι** (63%)<sup>71</sup>.

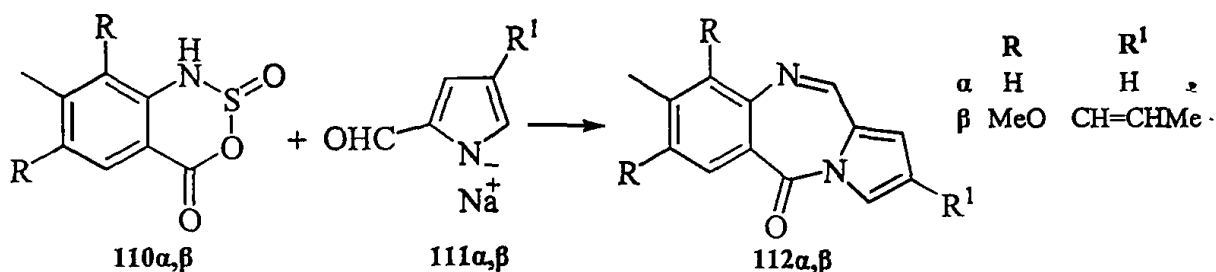


107α-ο (R <sup>4</sup> = H, A = H <sub>2</sub> )						108α-θ (R <sup>4</sup> = H, A = H <sub>2</sub> )					109				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R
α	H	H	H	NO <sub>2</sub>	CHO	α	H	H	H	H <sub>2</sub>	α	H	H	H	H
β	H	H	H	NH <sub>2</sub>	CH=NOH	β	H	H	H	O	β	H	MeO	MeO	H
γ	H	H	H	NH <sub>2</sub>	C≡N	γ	H	BnO	MeO	H <sub>2</sub>	γ	H	OCH <sub>2</sub> O		H
δ	H	MeO	MeO	NO <sub>2</sub>	CHO	δ	MeO	BnO	H	H <sub>2</sub>	δ	H	BnO	MeO	H
ε	H	OCH <sub>2</sub> O		NO <sub>2</sub>	CHO	ε	H	BnO	BnO	H <sub>2</sub>	ε	MeO	BnO	H	H
στ	H	BnO	MeO	NO <sub>2</sub>	CHO	στ	H	OH	MeO	H <sub>2</sub>	στ	H	BnO	BnO	H
ζ	MeO	BnO	H	NO <sub>2</sub>	CHO	ζ	MeO	OH	H	H <sub>2</sub>	ζ	H	H	H	CH <sub>2</sub> N(Me)Bn
η	H	BnO	BnO	NO <sub>2</sub>	CHO	η	H	Cl	H	O	η	H	H	H	NH <sub>2</sub>
θ	H	H	H	NO <sub>2</sub>	COCH <sub>2</sub> N(Me)Bn	θ	H	H	Cl	O	θ	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>
ι	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	C≡N	<b>108ι</b> (R <sup>4</sup> = CH=CHMe, A = O)					ι	H	H	Cl	NH <sub>2</sub>
κ	H	H	Cl	NH <sub>2</sub>	C≡N		MeO	Me	MeO	O	κ	H	H	Me	NH <sub>2</sub>
λ	H	H	H	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	(i): 107α → 108α, (ii): 107γ → 108β, (iii): 107στ-η → 108γ-ε,									
μ	H	Cl	H	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	(iv): 107στ,ζ → 108στ,ζ, (v): 107λ-ν → 108β,η,θ,									
ν	H	H	Cl	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> H	(vi): 107π → 108ι									
ξ	H	H	H	NO <sub>2</sub>	C≡N	(vii): 107β → 109α, (viii): 107δ-η → 109β-στ,									
ο	H	H	Me	NH <sub>2</sub>	C≡N	(ix): 107ο → 109ζ, (x): 107ξ → 109η,									
<b>107π</b> (R <sup>4</sup> = CH=CHMe, A = O)						(xi): 107γ,ι,κ,ο → 109η-κ									
	MeO	Me	MeO	NH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et										

Σχήμα 32. Συνθήκες: (i): H<sub>2</sub>, Pd-C, (ii): OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O, (iii): Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, EtOH, NH<sub>4</sub>OH, (iv): H<sub>2</sub>, Pd-C, (v): CDI, THF, Δ, (vi): TsOH, PhMe, Δ, (vii): H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O, (viii): Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, EtOH, (ix): H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, EtOAc, 3.5 h, (x): Zn, AcOH, EtOH, (xi): Et<sub>3</sub>N(Bn)OH, PhMe.

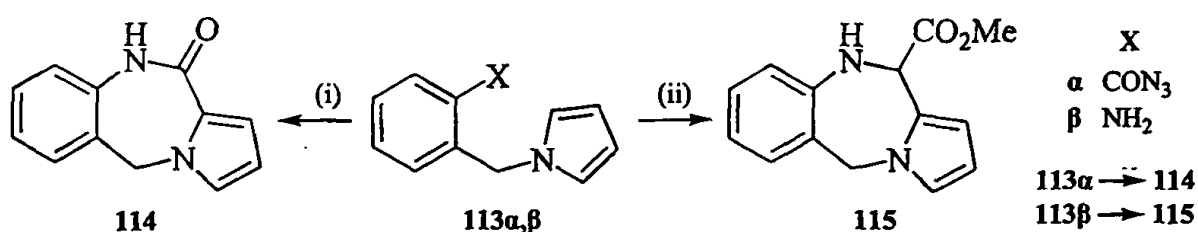
Οι Parker και Fedynyshyn ανέφεραν σε πρόδρομη εργασία το 1979<sup>72</sup> μία μέθοδο σύνθεσης πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινών με σκοπό τη σύνθεση της **96** (σελ. 28). Το στάδιο της κυκλοποίησης περιλάμβανε αντίδραση των κυκλικών σουλφονάμιδο ανυδριτών **110α,β** (Σχήμα 33) με το αντίστοιχο μετά νατρίου άλας του 2-αλδεΐδοπυρρόλ-1-υλο ανιόντος **111α,β** σε τετραυδροφουράνιο, δίνοντας τις μίνες **112α,β** (91-67%). Οι **110α,β** προήλθαν από βρασμό του αντίστοιχου ανθρανιλικού οξέος και θειονυλοχλωρίδιου σε βενζόλιο.





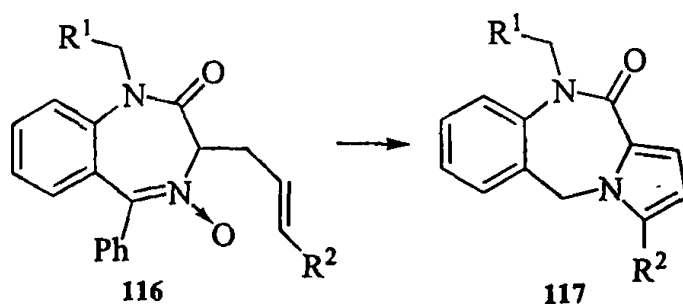
Σχήμα 33. Συνθήκες: THF, 12 h.

Ο Decroix και οι συνεργάτες του συνέθεσαν έναν αριθμό τρικυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων<sup>73</sup> εφαρμόζοντας τη μετάθεση Curtius. Συγκεκριμένα το αζίδιο 113α (Σχήμα 34) σε οξικό οξύ σε συνθήκες βρασμού για 30 λεπτά, έδωσε τη λακτάμη 114 (62%). Σε μία άλλη περίπτωση<sup>74</sup> συντέθηκε η πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπίνη 115 από την αντίδραση του 2-αμινοβενζυλοπυρρόλιου 113β με 2-μεθοξυ-2-υδροξυοξικό μεθύλιο σε μεθανόλη στους 0-5°C για 23 ώρες με απόδοση 70%.



Σχήμα 34. Συνθήκες: (i): AcOH, Δ, 30 min, (ii): C(OMe)(OH)CO<sub>2</sub>Me, MeOH, 0-5°C, 23 h.

Επίσης, αναφέρθηκε ότι το τελευταίο στάδιο της σύνθεσης του πυρρολο[2,1-*c*][1.4]βενζοδιαζεπινικού συστήματος δακτυλίων μπορεί να είναι η σύνθεση του πυρρολικού δακτυλίου. Έτσι, τα *N*-οξείδια 116 (Σχήμα 35) αντιδρώντας με οξικό ανυδρίτη υπό βρασμό για 3-48 ώρες, έδωσαν τις αντίστοιχες λακτάμες 117 (37-66%)<sup>75</sup>.

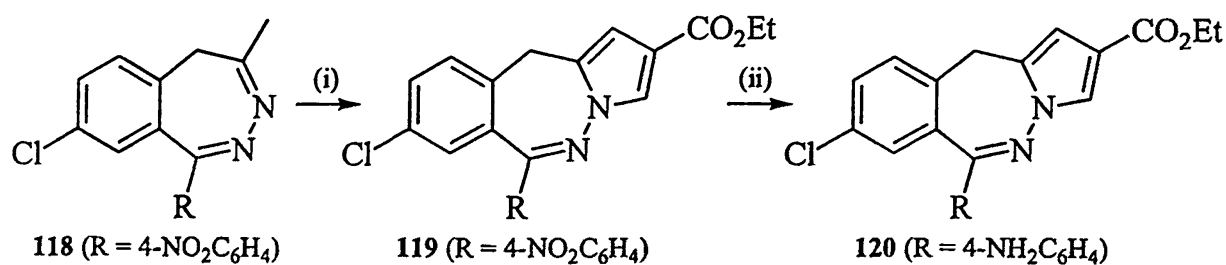


Σχήμα 35. Συνθήκες: Ac<sub>2</sub>O, Δ, 3-48 h.



#### 1.4.2. Πυρρολο[1,2-c][2.3]βενζοδιαζεπίνες.

Μόνο μία σύνθεση αυτού του συστήματος δακτυλίων έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Ο Solyom<sup>76</sup> και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την αντισπασμωδική δράση διάφορων τρικυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων, μεταξύ των οποίων και η πυρρολο[1,2-c][2.3]βενζοδιαζεπίνη **120** (Σχήμα 36). Η σύνθεση της **120** πραγματοποιήθηκε από την αντίδραση της νιτροβενζοδιαζεπίνης **118** με βρωμοπυροσταφυλικό αιθύλιο σε αιθανόλη υπό βρασμό για 12 ώρες δίνοντας τη **119**, η οποία καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης και ανάχθηκε προς την **120** χωρίς να ταυτοποιηθεί. Η αναγωγή έγινε με υδατική υδραζίνη και νικέλιο κατά Raney σε μίγμα διχλωρομεθάνιου/μεθανόλης 1:1 και έδωσε την ένωση **120** με συνολική απόδοση 18%.

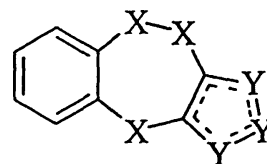


Σχήμα 36. Συνθήκες: (i): BrCH<sub>2</sub>COCO<sub>2</sub>Et, EtOH, Δ, 12 h, (ii): N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, Raney Ni, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH.

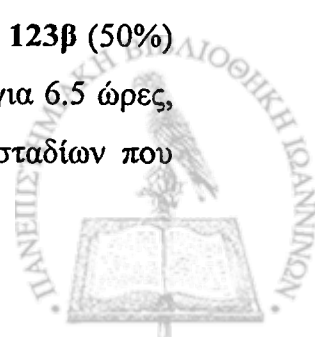
## 1.5. Πυρρολοβενζαζεπίνες και πυρρολοβενζοτριαζοκίνες

### 1.5.1. Πυρρολοβενζαζεπίνες.

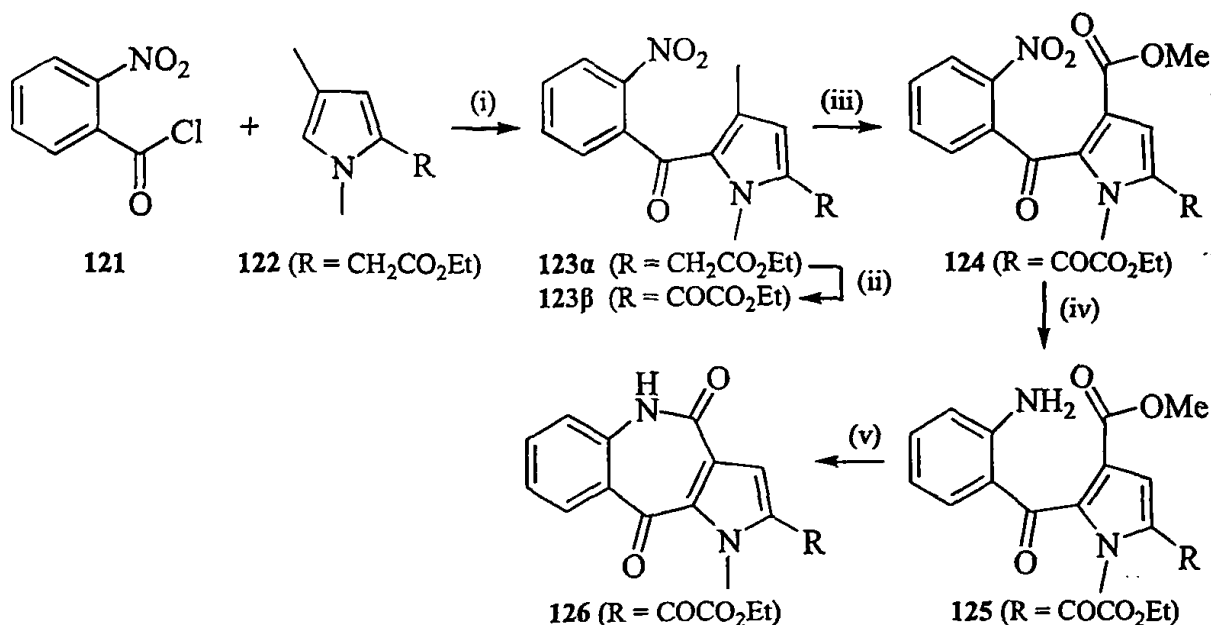
Οι πυρρολοβενζαζεπίνες είναι τρικυκλικές ετεροκυκλικές ενώσεις που αποτελούνται από ένα βενζολικό, έναν αζεπινικό και ένα πυρρολικό δακτύλιο. Έχουν συντεθεί αρκετά ισομερή αυτού του συστήματος δακτυλίων, αρκετά από τα οποία παρουσιάζουν φαρμακευτικές ιδιότητες. Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται μέθοδοι σύνθεσης των πυρρολοβενζαζεπινών όπου ο πυρρολικός δακτύλιος είναι αρωματικός και οι οποίες έχουν τη γενική δομή που εικονίζεται στην παράπλευρη εικόνα. Στις ενώσεις αυτές το πυρρολικό άζωτο δεν βρίσκεται στο διαζεπινικό δακτύλιο, δηλαδή σε κάθε ισομερές, ένα X και ένα Y είναι άτομα αζώτου ενώ τα υπόλοιπα είναι άτομα άνθρακα. Από τα 9 πιθανά ισομερή αυτού του τύπου, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία μόνο οι [3,2-c][1] (2 πατέντες, αντιφλεγμονώδης δράση)<sup>77</sup>, [3,4-c][1], (1 εργασία και 2 πατέντες, καταπολέμηση ημικρανίας)<sup>78</sup>, και [2,3-c][1]<sup>79</sup> πυρρολοβενζαζεπίνες.



Ο Doherty και οι συνεργάτες του κατοχύρωσαν με πατέντα τη σύνθεση διαφόρων τρικυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων<sup>77a</sup>, μεταξύ των οποίων και αυτή της πυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπίνης **126** (Σχήμα 37). Η σύνθεση περιλαμβάνει αρχικά αντίδραση του 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιου **121** με τον εστέρα του πυρρολίου **122** με βρασμό σε ξυλόλιο για 18 ώρες προς το προϊόν υποκατάστασης **123a** (95%). Η **123a** οξειδώνεται προς την **123b** (50%) με οξείδιο του σεληνίου(IV) παρουσία τριαιθυλαμίνης σε πυριδίνη στους 90°C για 6,5 ώρες, η οποία κατόπιν μετατρέπεται στον εστέρα **124** (31%) με μια αντίδραση 3 σταδίων που



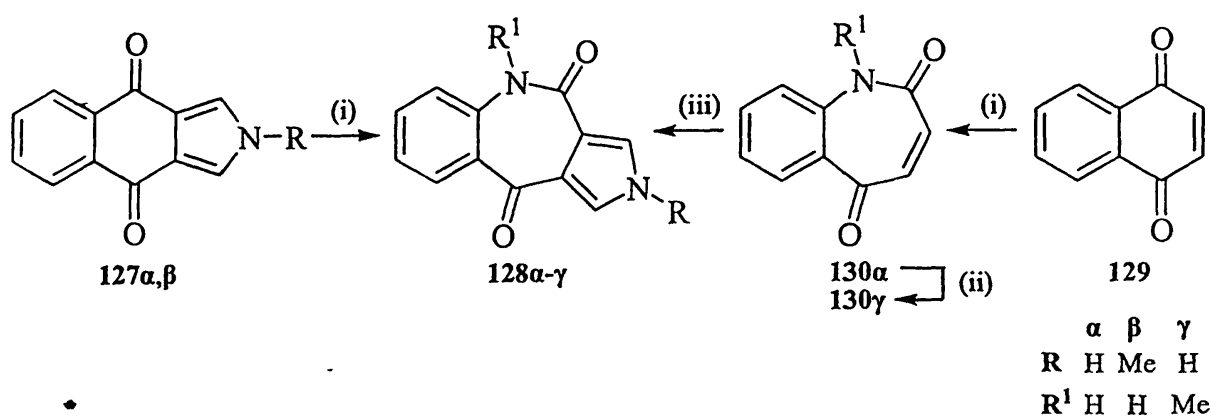
περιλαμβάνει: α) βρασμό με *N*-βρωμοσουλφοναμίδια και διβενζόλιο υπεροξείδιο σε τετραχλωράνθρακα, β) θέρμανση στους 50°C με υδατικό υπερμαγγανικό κάλιο σε ακετόνη για 2 ώρες και γ) κατεργασία με διαζωμεθάνιο σε αιθέρα για 1.5 ώρα. Αναγωγή της 124 με καταλυτική υδρογόνωση (Pd-C 10%) σε οξικό αιθύλιο για 2 ώρες έδωσε την αμίνη 125 (97%), η οποία κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη 126 (85%) με την επίδραση *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος σε 1,2-διχλωροαιθάνιο υπό βρασμό για 22 ώρες.



**Σχήμα 37.** Συνθήκες: (i):  $C_6H_4Me_2$ ,  $\Delta$ , 18 h, (ii):  $SeO_2$ ,  $Et_3N$ , Py, 90°C, 6.5 h, (iii): α) NBS,  $(PhCO_2)_2$ ,  $CCl_4$ , β)  $KMnO_4$ ,  $H_2O$ ,  $Me_2CO$ , 50°C, 2 h, γ)  $N_2CH_2$ ,  $Et_2O$ , 1 h, (iv):  $H_2$ , Pd-C, EtOAc, 2 h, (v): TsOH,  $ClCH_2CH_2Cl$ ,  $\Delta$ , 22 h.

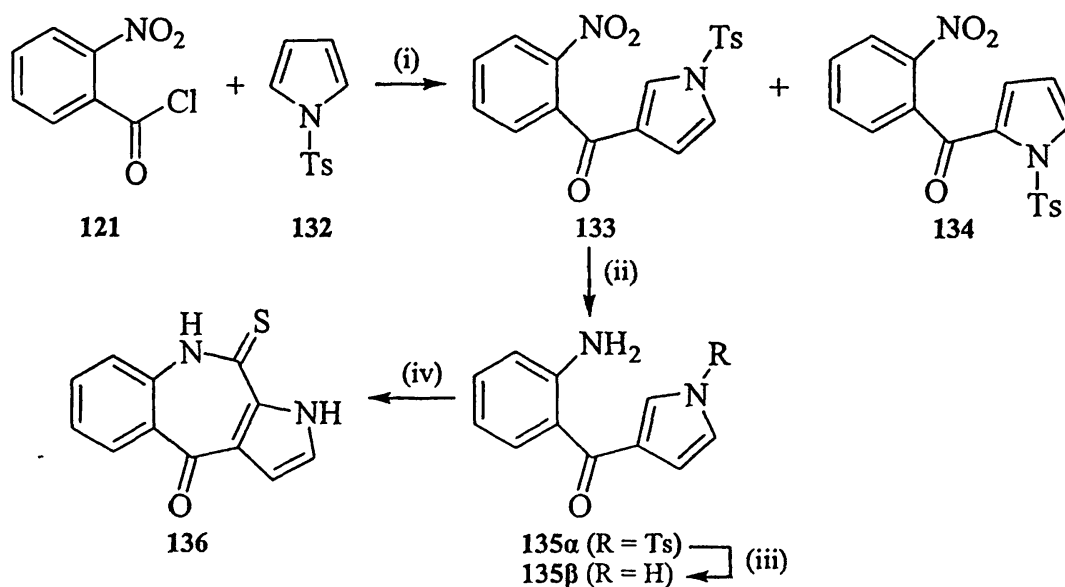
Ο Artico και οι συνεργάτες του συνέθεσαν τις πυρρολο[3,4-*c*][1]βενζαζεπίνες 128 $\alpha,\beta$ <sup>78a</sup> (Σχήμα 38) εφαρμόζοντας τη μετάθεση Schmidt στις βενζοϊσοϊνδολιοδιόνες 127 $\alpha,\beta$ . Η 127 $\alpha$  ήταν προϊόν αντίδρασης της 1,4-ναφθοκινόνης 129 με υδρίδιο του νατρίου και τοσυλομέθυλο ισονιτρίλιο (TosMIC) σε 1,2-διμεθοξυαιθάνιο, μεθυλίωση της οποίας έδωσε την 127 $\beta$ . Οι 127 $\alpha,\beta$  αντιδρώντας με νατραζίδιο σε θειικό οξύ έδωσαν τις αντίστοιχες 128 $\alpha,\beta$  (32-49%). Επίσης, με μία εναλλακτική πορεία εφαρμόστηκε η μετάθεση Schmidt στην 129 δίνοντας την 130 $\alpha$  (22%) η οποία μεθυλιώθηκε προς την 130 $\gamma$ . Οι 130 $\alpha,\gamma$  αντιδρώντας με υδρίδιο του νατρίου και TosMIC σε μίγμα διαιθυλαιθέρα και διμεθυλοσουλφοξειδίου έδωσαν τις αντίστοιχες 128 $\alpha,\gamma$  (45-57%).





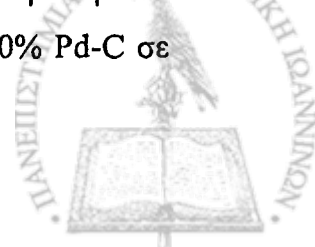
**Σχήμα 38.** Συνθήκες: (i):  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 21 h, (ii): MeI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1,4-διοξάνιο,  $\Delta$ , 15 h (iii): TosMIC, DMSO/ $\text{Et}_2\text{O}$ , NaH, 15 min.

Οι Βαρβούνης και Κυμπάρης<sup>79</sup> συνέθεσαν την πυρρολο[2,3-*c*][1]βενζαζεπίνη **136** με την πορεία του Σχήματος 39.



**Σχήμα 39.** Συνθήκες: (i):  $\text{SnCl}_4$  ή  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-10$ - $22^\circ\text{C}$ , 2 h, (ii):  $\text{H}_2$ , Pd-C, MeOH, 3 atm, 6 h, (iii): NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH,  $\Delta$ , 5 h, (iv):  $\text{CSCl}_2$ , PhMe, 1.5 h.

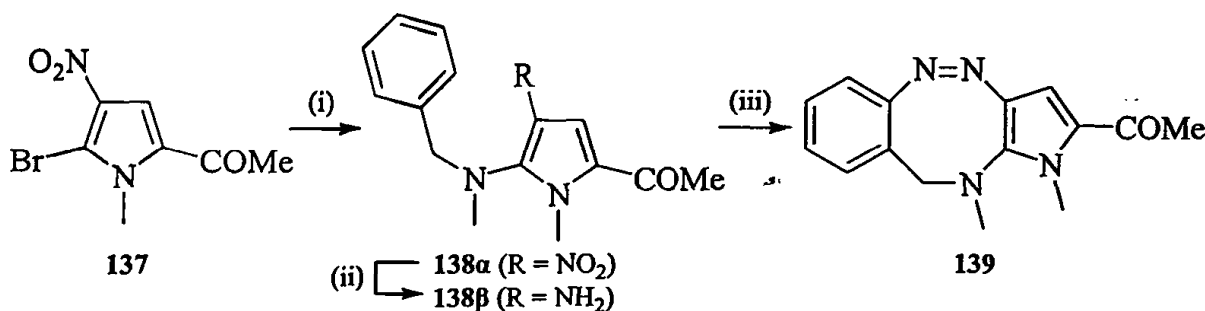
Αρχικά το 1-τοσυλοπυρρόλιο **132** αντέδρασε με το 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιο **121** παρουσία ενός οξέος κατά Lewis σε 1,2-διχλωροαιθάνιο δίνοντας ένα μίγμα των ισομερών **133** και **134**, η μεταξύ αναλογία των οποίων εξαρτάται από τη φύση του οξέος. Όταν το οξύ είναι ο χλωριούχος κασσίτερος(IV), το αποτέλεσμα είναι 56% για τη **134** και 11% για τη **133**, ενώ όταν χρησιμοποιείται χλωριούχο αργίλιο(III) λαμβάνεται σε μεγαλύτερη αναλογία η **133** (52%, έναντι 13% της **134**)<sup>80</sup>. Αναγωγή της **133** με καταλυτική υδρογόνωση (10% Pd-C σε



μεθανόλη) έδωσε την αμίνη **135α** (93%) η οποία αποτοσυλιώθηκε με 2N υδατικό υδροξείδιο του νατρίου σε μεθανόλη υπό βρασμό προς την **135β** (87%). Αντίδραση της **135β** με θειοφωσγένιο σε τολουόλιο για 1.5 ώρα έδωσε την **136** (78%).

### 1.5.2. Πυρρολοβενζοτριαζοκίνες.

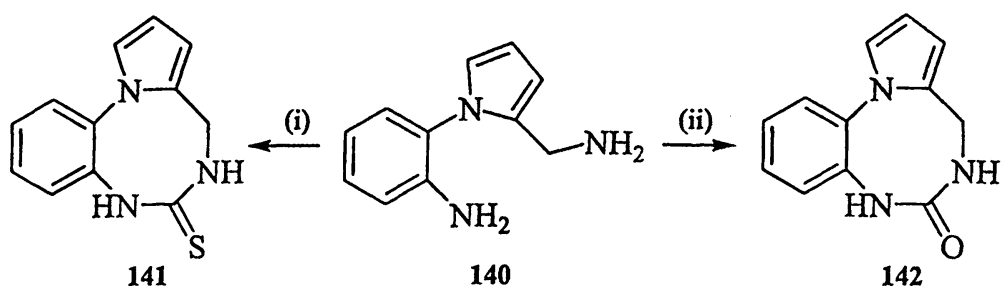
Μόνο 2 ισομερή του πυρρολοβενζοτριαζοκινικού δακτυλίου έχουν συντεθεί μέχρι τώρα, ενώ έχει συντεθεί και μια πυραζολοπυρρολοβενζοτριαζοκίνη. Ο Cippincione και οι συνεργάτες του συνέθεσαν την πυρρολο[3,2-*c*][1.2.5]βενζοτριαζοκίνη **139** (Σχήμα 40) ξεκινώντας από το βρωμονιτροπυρρόλιο **137**<sup>81</sup>. Η **137** αντιδρώντας με *N*-βενζυλομεθυλαμίνη σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο υπό βρασμό για 3 ώρες έδωσε το προϊόν πυρηνόφιλης υποκατάστασης **138α** (90%), καταλυτική υδρογόνωση του οποίου (10% Pd-C σε αιθανόλη) έδωσε την άμινο ένωση **138β** (77%). Αντίδραση αυτής με υδατικό νιτρώδες νάτριο σε οξικό οξύ στους 4°C για 18 ώρες, έδωσε τη **139** (75%).



**Σχήμα 40.** Συνθήκες: (i): Bn(Me)NH, DMF, Δ, 3 h, (ii): H<sub>2</sub>, Pd-C, EtOH, 1.6 atm, 24 h, (iii): NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, AcOH, 4°C, 18 h.

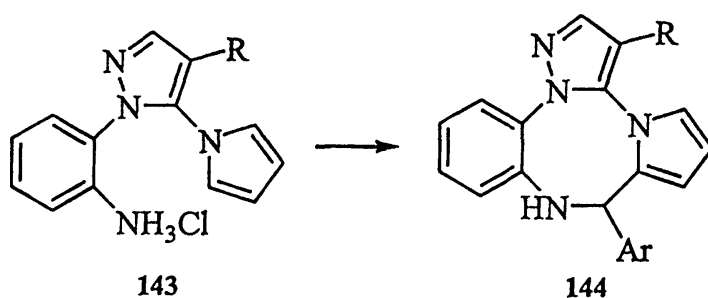
Ο Βαρβούνης και οι συνεργάτες του<sup>82</sup> συνέθεσαν τις πυρρολο[2,1-*e*][1.3.6]βενζοτριαζοκίνες **141**, **142** από (θειο)καρβονυλίωση της διαμίνης **140** (Σχήμα 41). Αντίδραση της **140** με διθειάνθρακα σε μίγμα πυριδίνης-νερού υπό βρασμό για 16 ώρες έδωσε τη θειουρία **141** (57%), ενώ με τριφωσγένιο σε τετραϋδροφουράνιο για 16 ώρες παρουσία πυριδίνης έδωσε την ουρία **142** (54%).





Σχήμα 41. Συνθήκες: (i):  $\text{CS}_2$ , Py/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ , 16 h, (ii):  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , Py, THF, 16 h.

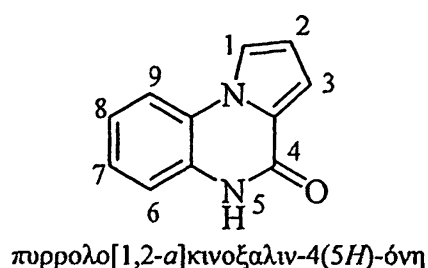
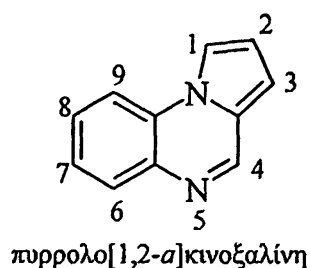
Τέλος, κατά την αντίδραση των υδροχλωρικών αλάτων 143 (Σχήμα 42) με άρυλο αλδεύδες σε μεθανόλη υπό βρασμό για 1-3 μέρες, απομονώθηκαν οι αντίστοιχες πυραζολο[1,5-*a*]πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτρίαζοκίνες 144<sup>83</sup> (15-50%).



Σχήμα 42. Συνθήκες:  $\text{ArCHO}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\Delta$ , 24-72 h.

## 1.6. Πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλιν-4(5*H*)-όνες

Η πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλίνη είναι ένα τρικυκλικό σύστημα δακτυλίων το οποίο αποτελείται από μια πυραζίνη (ως κεντρικός δακτύλιος) συμπυκνωμένη με ένα βενζολικό και ένα πυρρολικό δακτύλιο. Όταν στη θέση 4 βρίσκεται μια καρβόνυλο ομάδα, η λακτάμη που προκύπτει είναι η πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλιν-4(5*H*)-όνη.

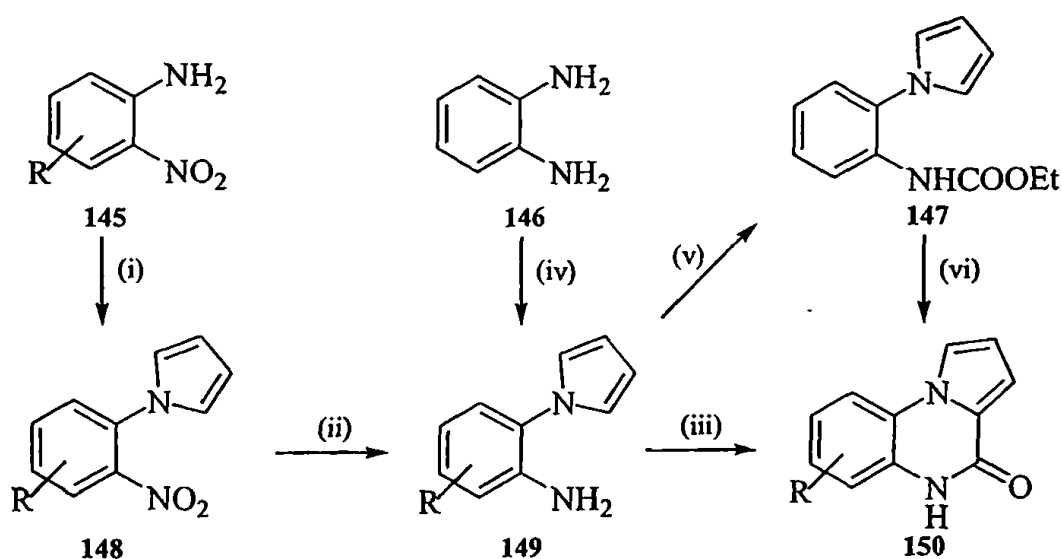


Εικόνα 3

Οι πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλιν-4(5*H*)-όνες τα τελευταία χρόνια έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον ερευνητών λόγω των φαρμακολογικών ιδιοτήτων που παρουσιάζουν όπως η αντιαλλεργική<sup>84</sup> και αντϊικη<sup>85</sup> δράση αλλά και γιατί έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση 4-υποκατεστημένων πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλινών, οι οποίες παρουσιάζουν αγωνιστική δράση στους 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς της σεροτονίνης<sup>86</sup> και αντιπαρασιτική δράση (ελονοσία)<sup>87</sup>. Παρακάτω αναφέρονται οι μέθοδοι σύνθεσης των πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλιν-4(5*H*)-ονών.

### 1.6.1. Σύνθεση από καρβονυλίωση 1-(2-αμινοαρυλο)πυρρολίων.

Τα 1-(2-αμινοαρυλο)πυρρόλια **149** συντέθηκαν είτε από αντίδραση της *o*-φαινυλενοδιαμίνης **146** με 2,5-διαιθοξυτετραϋδροφουράνιο<sup>88</sup>, είτε από αναγωγή των 1-(2-νιτροαρυλο)πυρρολίων **148** τα οποία προήλθαν από μια τροποποιημένη Paal-Knoorr αντίδραση των 2-νιτροανιλινών **145** με 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουράνιο σε οξικό οξύ υπό βρασμό (Σχήμα 43). Η αναγωγή της νίτρο ομάδας των **148** προς τις **149** επιτεύχθηκε με διυδατωμένο χλωριούχο κασσίτερο(II) σε αιθανόλη υπό βρασμό<sup>86γ</sup>, με μίγμα χλωριούχου βισμούθιου(III) – βοροϋδρίδιου του νατρίου σε αιθανόλη<sup>87</sup>, με επταϋδατωμένο θεικό σίδηρο(II) σε αιθανόλη υπό βρασμό ή με νικέλιο κατά Raney και ενυδατωμένη υδραζίνη σε αιθανόλη υπό βρασμό<sup>86α</sup>. Το 1966 οι Cheeseman και Tuck<sup>89</sup> ανέφεραν τη σύνθεση της πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνης **150** (όπου R = H) από την κυκλοποίηση του καρβαμίδιου **147** με χλωριούχο ψευδάργυρο(II) σε *o*-διχλωροβενζόλιο υπό βρασμό. Η **147** προήλθε από την αντίδραση της αντίστοιχης **149** με χλωροφορμικό αιθύλιο. Αργότερα όμως ο Nagarajan και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η πυρρολοκινόξαλίνη **150** (όπου R = H) συντίθεται απ' ευθείας και ποσοτικά από την αντίδραση της **149** με φωσγένιο σε τολουόλιο υπό βρασμό για μισή ώρα<sup>90</sup>. Το 1999 ο Campriani αντικατέστησε το φωσγένιο με το τριφωσγένιο συνθέτοντας πολλά παράγωγα της **150** σε πολύ καλές αποδόσεις (75-86%)<sup>86γ</sup>.



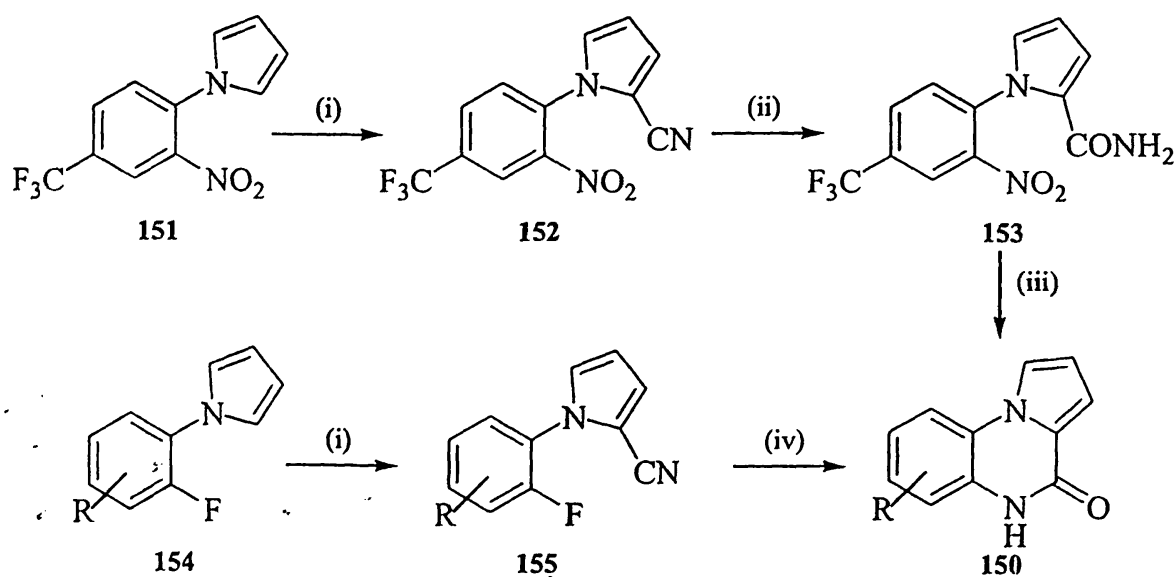
Σχήμα 43. Συνθήκες: (i): 2,5-(MeO)<sub>2</sub>THF, AcOH, Δ, (ii): [H], (iii): COCl<sub>2</sub> ή (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, PhMe, Δ, (iv): 2,5-(EtO)<sub>2</sub>THF, AcOH, Δ, (v): ClCO<sub>2</sub>Et, (vi): ZnCl<sub>2</sub>, *o*-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Δ.





## 1.6.2. Σύνθεση από απονίτρο- και αποφθοροκυκλοποίηση.

Ως αρχικές ενώσεις για αυτή τη μέθοδο σύνθεσης των πυρρολο[1,2-*a*]κινοξαλιν-4(5*H*)-ονών **150** χρησιμοποιήθηκαν τα 1-(2-νιτρο ή φθοροαρυλο)πυρρόλια **151** και **154** (Σχήμα 44), τα οποία προήλθαν από εφαρμογή της Paal-Knoorr αντίδρασης στις αντίστοιχες ανιλίνες. Η εισαγωγή της κύανο ομάδας στη θέση 2 του πυρρολίου **151** προς τις αντίστοιχες 2-κύανο ενώσεις **152** και **155** (62-81%), επιτεύχθηκε με μία αντίδραση ενός σταδίου που περιλάμβανε α) Vilsmeier φορμυλίωση με φωσφορυλοχλωρίδιο και *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο σε 1,2-διχλωροαιθάνιο, β) μετατροπή σε οξίμη με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη και οξικό νάτριο και γ) αφυδάτωση με οξικό ανυδρίτη, δίνοντας παράλληλα σε μικρό ποσοστό τα 3-κύανο και 2,4-δικύανο παράγωγα<sup>91</sup>. Η παραπάνω αντίδραση εφαρμόστηκε στις φθόρο ενώσεις **154** χρησιμοποιώντας οξαλλοχλωρίδιο αντί για φωσφορυλοχλωρίδιο δίνοντας παρόμοια αποτελέσματα<sup>86β</sup>. Η **152** έπειτα υδrolύθηκε με υδροξείδιο του καλίου σε *t*-βουτανόλη προς το αμίδιο **153**, το οποίο με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο στους 135°C έδωσε μέσω απονιτροκυκλοποίησης την πυρρολοκινοξαλίνη **150**. Οι **155** αντιδρώντας με υδροξείδιο του καλίου σε αιθυλενογλυκόλη στους 145°C ή σε *t*-βουτανόλη στους 80°C (αναλόγως τον υποκαταστάτη R) έδωσαν απευθείας τις πυρρολοκινοξαλίνες **150**.

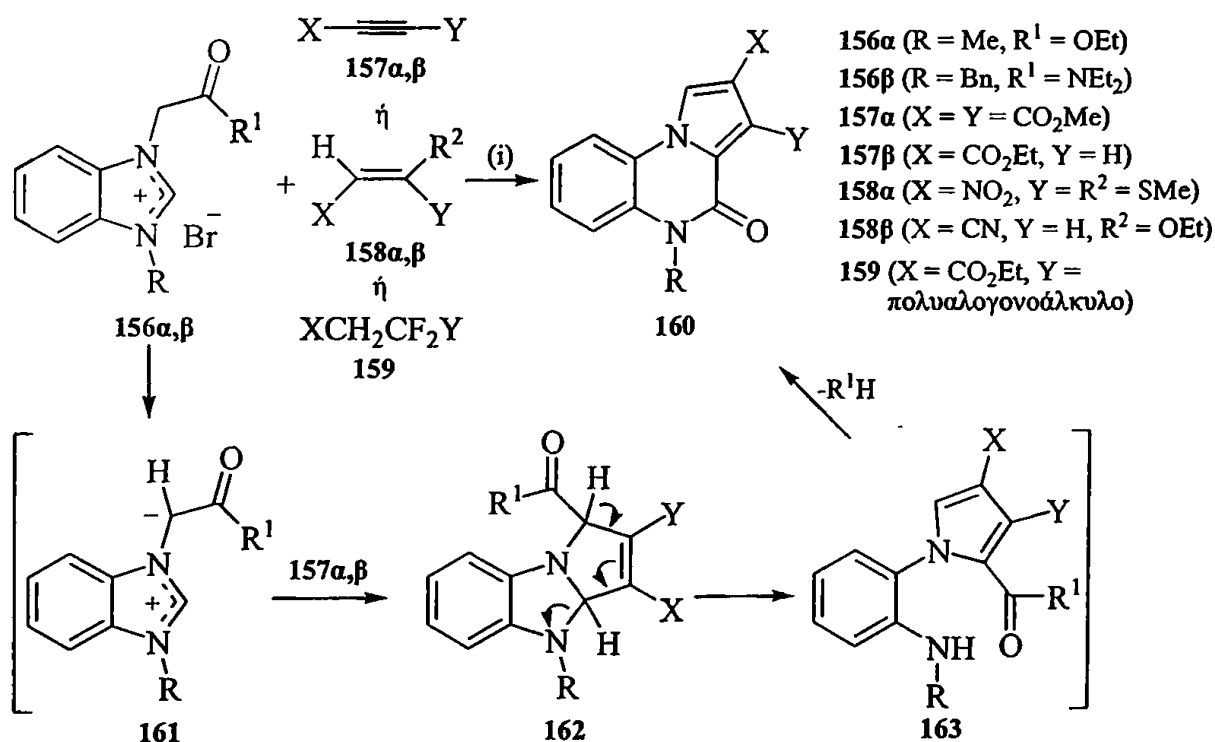


Σχήμα 44. Συνθήκες: (i): α) POCl<sub>3</sub> ή (COCl)<sub>2</sub>, DMF, ClC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl, β) NH<sub>2</sub>OH.HCl, AcONa, γ) Ac<sub>2</sub>O, (ii): KOH, *t*-BuOH, (iii): K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 135°C (iv): KOH, 1,2-HOC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, 145°C ή *t*-BuOH, 80°C.



### 1.6.3. Σύνθεση με 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη.

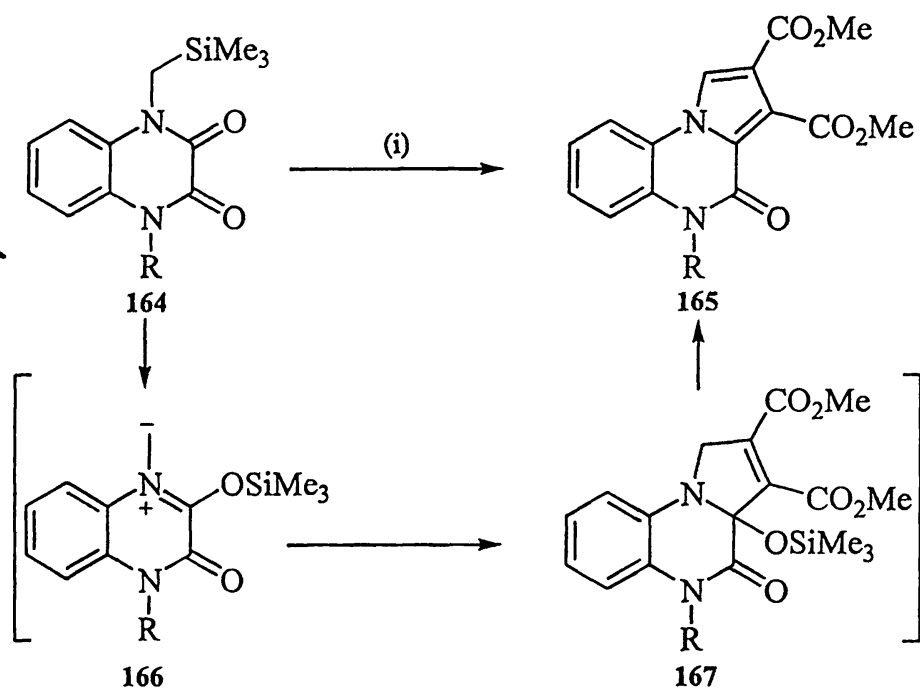
Το 1975 ο Meth-Cohn απέδειξε ότι κατά την αντίδραση του βρωμιούχου άλατος του βενζιμιδαζόλιου **156a** (προϊόν αντίδρασης του 1-μεθυλοβενζιμιδαζολίου με το βρωμοοξικό αιθύλιο), με το ακετυλενοδικαρβοξυλικό διμεθύλιο (DMAD) **157a** (Σχήμα 45) παρουσία τριαιθυλαμίνης, το προϊόν δεν ήταν ένα πυριδοβενζιμιδαζόλιο όπως πιστευόταν<sup>92</sup> αλλά η πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη **160**<sup>93</sup>. Ο μηχανισμός που προτάθηκε προϋποθέτει απόσπαση πρωτονίου με επίδραση της βάσης προς το υλίδιο **161** και κατόπιν αντίδραση 1,3-κυκλοπροσθήκης με το διπολαρόφιλο ακετυλένιο **157a** δίνοντας τελικά την αντίστοιχη **160**. Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε και με το ακετυλένιο **157b** δίνοντας την αντίστοιχη **160**<sup>84</sup>. Σε άλλη περίπτωση το διπολαρόφιλο δεν ήταν ακετυλένιο αλλά τα αλκένια **158a,b**<sup>94</sup>, τα οποία αντιδρώντας με την **156a** παρουσία ανθρακικού καλίου σε χλωροφόρμιο έδωσαν τις αντίστοιχες πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνες **160** (93 και 72%). Οι Zhang και Huang χρησιμοποίησαν ως διπολαρόφιλα τα πολυαλογονωμένα αλκάνια **159**, τα οποία αντιδρώντας με τις **156a,b** σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία τριαιθυλαμίνης έδωσαν τις αντίστοιχες **160** (56-75%)<sup>95</sup>.



Σχήμα 45. Συνθήκες: (i): Et<sub>3</sub>N, ή K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, ή Et<sub>3</sub>N, DMF.



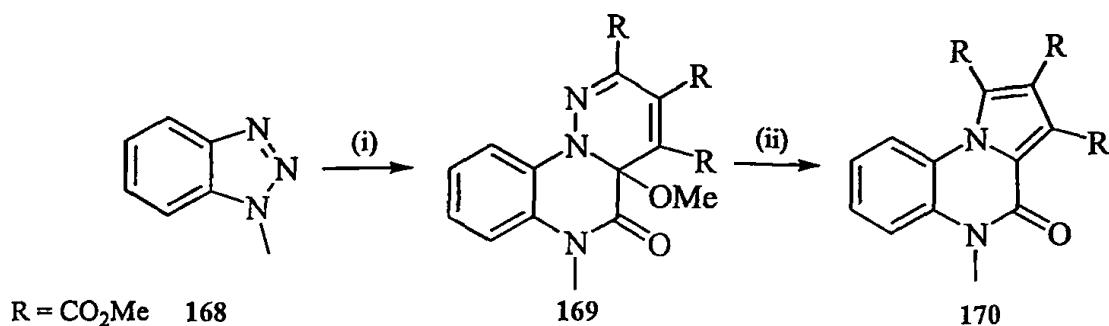
Σε μία διαφορετική περίπτωση οι κινόξαλίνες **164** αντιδρώντας με DMAD σε βενζόλιο σε αυτόκλειστο δοχείο στους 180°C για 36 ώρες, έδωσε τις αντίστοιχες πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνες **165** (96-100%)<sup>96</sup> (Σχήμα 46). Ο μηχανισμός περιλαμβάνει αρχικά θερμική μετάθεση της τριμεθυλοσίλυλο ομάδας σχηματίζοντας το υλίδιο **166**, το οποίο αντιδρώντας με το DMAD δίνει το προϊόν 1,3-κυκλοπροσθήκης **167**, αρωματοποίηση του οποίου με αποβολή σιλανόλης δίνει το τελικό προϊόν.



Σχήμα 46. Συνθήκες: (i): DMAD, PhH, 180°C, αυτόκλειστο, 36 h.

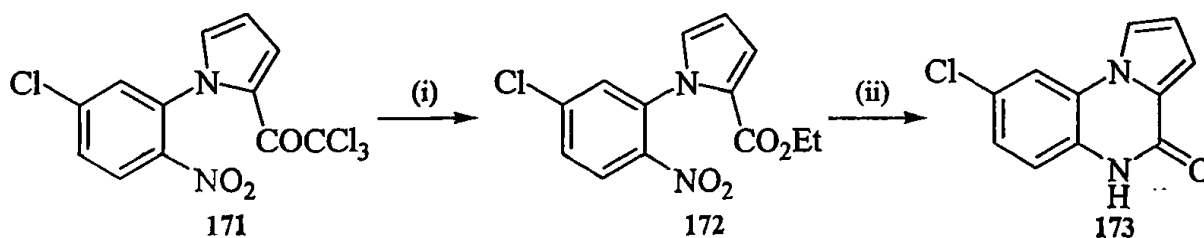
#### 1.6.4. Άλλες συνθέσεις.

Ο Acheson και οι συνεργάτες του<sup>97</sup> έδειξαν ότι το 1-μεθυλοβενζοτρίαζόλιο **168** αντιδρώντας με 2 ισοδύναμα DMAD σε αιθέρα έδωσε την πυριδαζινοκινόξαλίνη **169** (Σχήμα 47). Κατά την αναγωγή της **169** με χλωριούχο κασσίτερο (II) και υδροχλώριο σε άνυδρο διααιθυλαιθέρα απομονώθηκε η υποκατεστημένη πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη **170** ως αποτέλεσμα διάσπασης του N-N δεσμού της **169**, ακολουθούμενης από αποβολή αμμωνίας και αρωματικοποίηση.



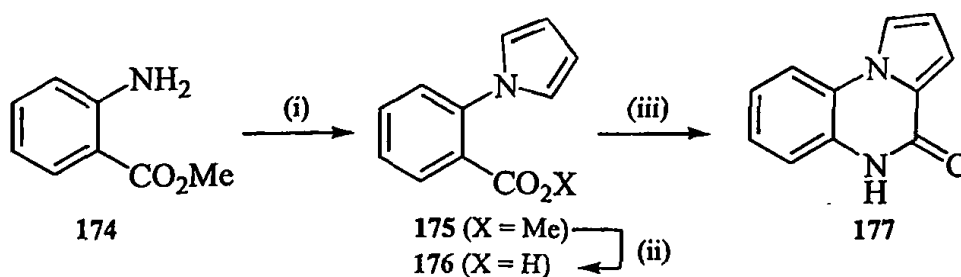
Σχήμα 47. Συνθήκες: (i): DMAD, Et<sub>2</sub>O, 72 h, (ii): SnCl<sub>2</sub>, HCl, Et<sub>2</sub>O, 24 h.

Ο Artico και οι συνεργάτες του<sup>54</sup> συνέθεσαν την 8-χλωροπυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη 173 (90%) από αναγωγική κυκλοποίηση του νίτρο εστέρα 172 με σίδηρο σε οξικό οξύ (Σχήμα 48). Η 172 ήταν προϊόν αλκαλικής αλκοόλυσης της τριχλωροακετύλο ένωσης 171 η οποία προήλθε από εκλεκτική τριχλωροακετυλίωση στη 2 θέση του 1-(2-νιτρο-5-χλωροφαινυλο)πυρρόλιου.



Σχήμα 48. Συνθήκες: (i): K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, Δ, 3 h, (ii): Fe, AcOH, 60°C, 3 h.

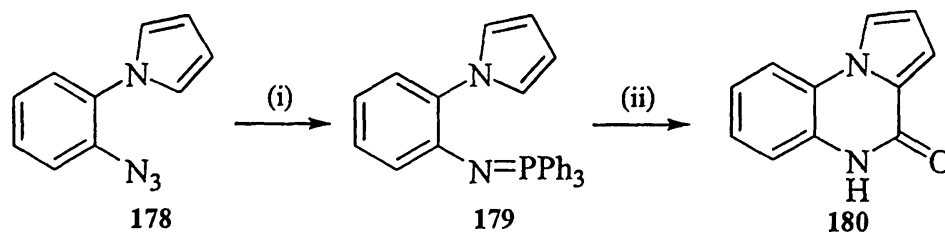
Κατά μια άλλη μέθοδο<sup>86a</sup>, η εφαρμογή της Paal-Knorr αντίδρασης στο 2-αμινοβενζοϊκό μεθύλιο 174 έδωσε το 2-πυρρολ-1-υλοβενζοϊκό μεθύλιο 175, υδρόλυση του οποίου με υδροξείδιο του νατρίου σε υδατική μεθανόλη έδωσε το αντίστοιχο οξύ 176 (Σχήμα 49).



Σχήμα 49. Συνθήκες: (i): 2,5-(MeO)<sub>2</sub>THF, AcOH, Δ, (ii): NaOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, (iii): Et<sub>3</sub>N, ClCO<sub>2</sub>Et, NaN<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>CO, MeCN, 0°C.

Κατόπιν το οξύ **176**, αντιδρώντας με χλωροφορμικό αιθύλιο παρουσία τριαιθυλαμίνης και έπειτα με νατραζίδιο μετατράπηκε στο ασταθές ακυλοαζίδιο το οποίο, κατά την επεξεργασία του μίγματος της αντίδρασης έδωσε, μετά από μετάθεση Curtius προς την ισοκυανική ένωση και κυκλοποίηση αυτής, την πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη **177**.

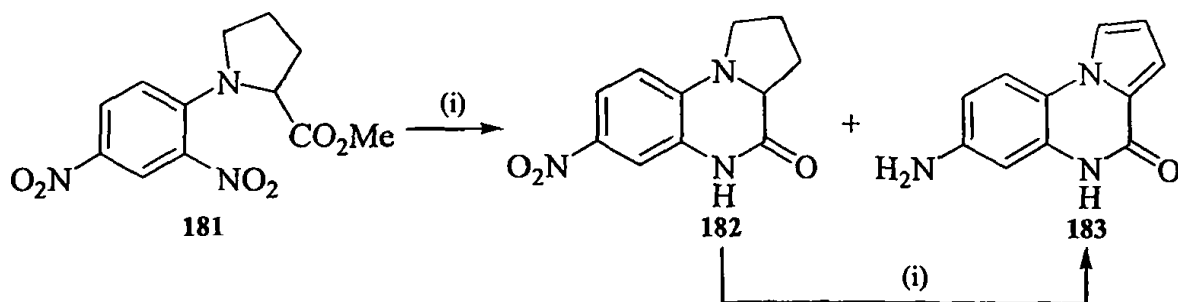
Το 1-(2-αζιδοφαινυλο)πυρρόλιο **178**, το οποίο προήλθε από εφαρμογή της Paal-Knoorr αντίδρασης στη 2-αζιδοανιλίνη, μετατράπηκε στο ιμινοφωσφοράνιο **179** αντιδρώντας με τριφαινυλοφωσφίνη σε αιθέρα<sup>98</sup> (Σχήμα 50). Αυτό έπειτα αντέδρασε με άλκυλο και αρυλοϊσοκυανικές ενώσεις σε διχλωρομεθάνιο προς τα αντίστοιχα καρβοδιμίδια μέσω *aza*-Wittig αντίδρασης, τα οποία κυκλοποιούνταν σε συσκευή εξάχνωσης στους 180°C προς τις 4-αλκυλ(ή αρυλ)αμινοπυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλίνες. Όταν όμως η **179** αντέδρασε με το ισοκυανικό βενζούλιο, το αποτέλεσμα ήταν η μη αναμενόμενη πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνη **180** (91%). Κατά την εξήγηση που δόθηκε θεωρείται ότι αρχικά έγινε μια ασυνήθιστη *aza*-Wittig αντίδραση δίνοντας το *N*-βενζουλοϊμινοφωσφοράνιο και το 1-(2-ισοκυανοφαινυλο)πυρρόλιο, το οποίο και κυκλοποιήθηκε προς το τελικό προϊόν.



Σχήμα 50. Συνθήκες: (i): PPh<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, (ii): PhCONCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 h.

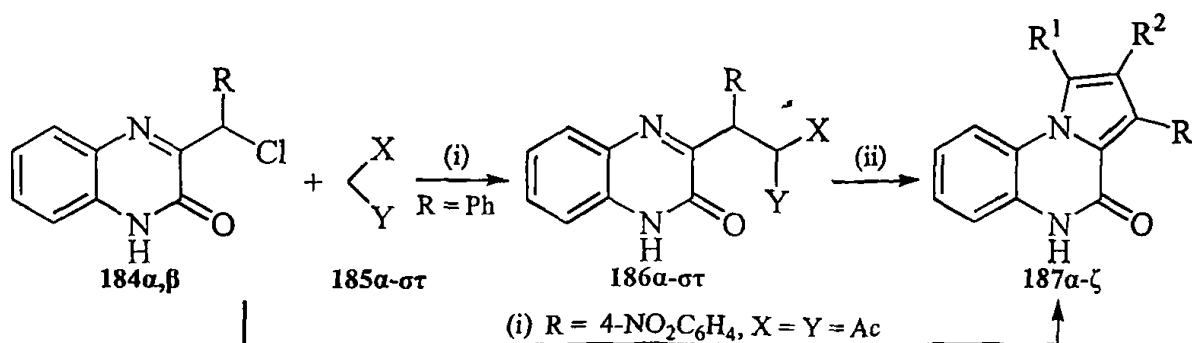
Σε μία πρόσφατη εργασία<sup>99</sup> ο μεθυλεστέρας της *N*-(2,4-δινιτροφαινυλο)-*L*-προλίνης **181** (Σχήμα 51) κατά την αντίδρασή του με 10% παλλάδιο σε ενεργό άνθρακα και κυκλοεξένιο σε αιθανόλη υπό βρασμό, έδωσε ένα μίγμα προϊόντων σε αναλογία 11:89: την 7-νιτροτετραϋδροπυρρολοκινόξαλινόνη **182** όπου αναγωγή της 2-νίτρο ομάδας σε αμίνη είχε ως αποτέλεσμα την κυκλοποίηση και σχηματισμό της 7-αμινοπυρρολοκινόξαλινόνης **183** όπου επιπλέον ανάχθηκε και η 4-νίτρο ομάδα και αφυδρογονώθηκε ο πυρρολιδινικός δακτύλιος προς τον πυρρολικό. Επίσης, σε ξεχωριστό πείραμα η **182** κάτω από τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης έδωσε την **183** (68%).





Σχήμα 51. Συνθήκες: (i): 10% Pd-C, κυκλοεξάνιο, EtOH, Δ.

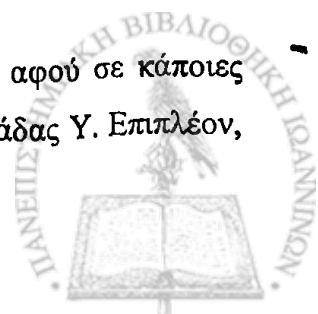
Πρόσφατα ο Mamedov και οι συνεργάτες του συνέθεσαν μια σειρά 1,2,3-τριυποκατεστημένων πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-ονών<sup>100</sup>. Αρχικά η *o*-φαινυλενοδιαμίνη αντιδρά με 3-φαινυλο-3-χλωρο-2-οξοπροπανοϊκό μεθύλιο δίνοντας την 3-(*o*-χλωροβενζυλο)-1,2-διυδροκινόξαλιν-2-όνη **184a** (Σχήμα 52) η οποία αντιδρά με τις **185a-στ** παρουσία υδροξειδίου του καλίου σε διμεθυλοσουλφοξείδιο προς τις κινόξαλίνες **186a-στ**. Στη συνέχεια βρασμός των **186a-στ** σε οξικό οξύ προκάλεσε προσβολή του ιμινικού ετεροκυκλικού αζώτου στον καρβονυλικό άνθρακα της ομάδας X, όπου μετά από αφυδάτωση και αρωματικοποίηση απομονώθηκαν οι τριυποκατεστημένες πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνες **187a-στ**.



185, 186				186	187				
	R	X	Y	%		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%
α	Ph	COMe	COMe	73	α	Ph	Me	COMe	92
β	Ph	COMe	COPh	49	β	Ph	Me	COPh	65
γ	Ph	COPh	COPh	38	γ	Ph	Ph	COPh	69
δ	Ph	CN	CN	77	δ	Ph	NH <sub>2</sub>	CN	77
ε	Ph	CO <sub>2</sub> Et	COMe	77	ε	Ph	OEt	COMe	89
στ	Ph	CO <sub>2</sub> Et	CN	54	στ	Ph	OEt	CONH <sub>2</sub>	87
184α: R = Ph					ζ	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	COMe	60
184β: R = 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>									

Σχήμα 52. Συνθήκες: (i): KOH, DMSO, 18 h, (ii): AcOH, α) Δ, 4 h, β) 18 h.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αντίδραση παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα αφού σε κάποιες περιπτώσεις η προσβολή θα μπορούσε να γίνει και στο καρβονύλιο της ομάδας Y. Επιπλέον,



όταν η 184β αντέδρασε με το διακετυλομεθάνιο 185α παρουσία υδροξειδίου του καλίου σε διμεθυλοσουλφοξείδιο, δεν απομονώθηκε η 186α αλλά η πυρρολοκινοξαλινόνη 187ζ.



to collect the information...  
The following information...

1. Name of the person...  
2. Address...  
3. Date of birth...

4. Occupation...  
5. Education...

6. Marital status...  
7. Number of children...

8. Date of entry...  
9. Reason for entry...

10. Other information...

11. Signature of the person...

12. Date of issue...

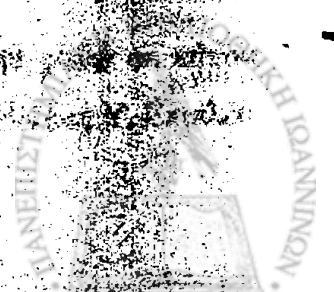
13. Remarks...

No.	Name	Address	Date of Birth	Occupation	Education	Marital Status	No. of Children	Date of Entry	Reason for Entry	Other Information
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										

14. Signature of the official...

15. Date of issue...

16. Remarks...





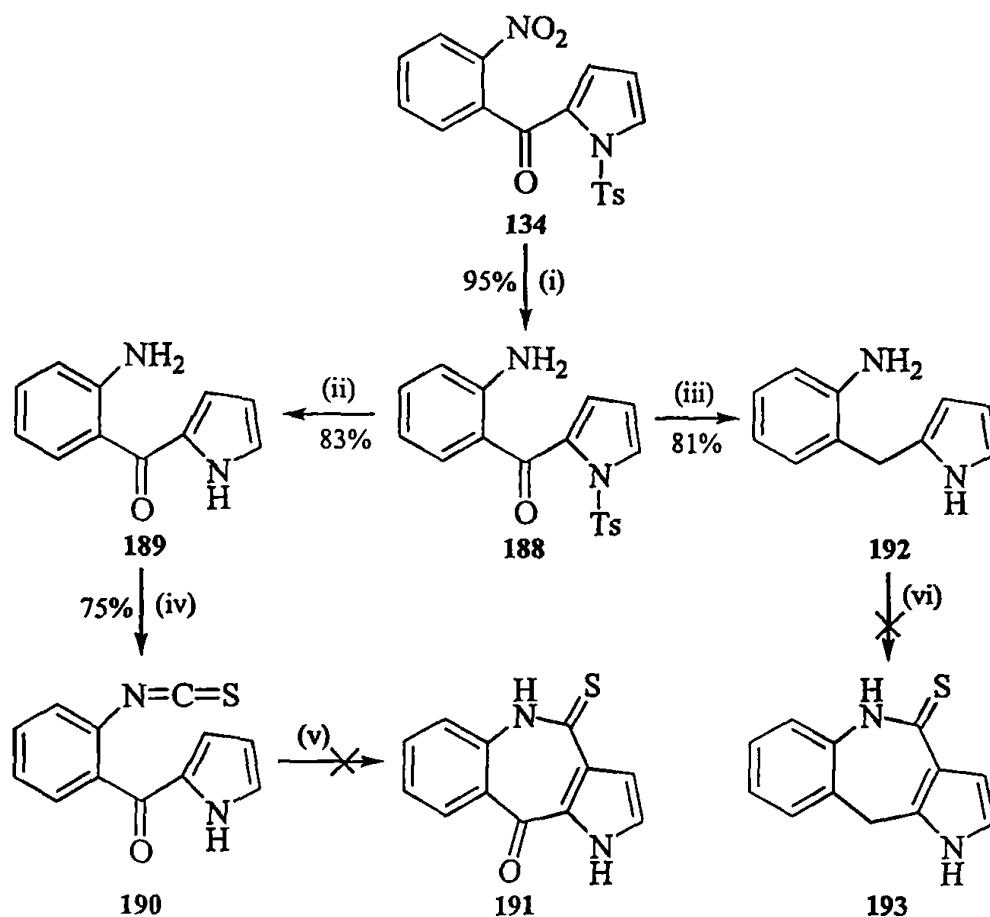
## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 2.1. Σύνθεση πυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζοδιαζεπινών

Στο εισαγωγικό κεφάλαιο 1.5.1. αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα προηγούμενης έρευνας<sup>79</sup> που αφορούν τη σύνθεση του πυρρολο[2,3-c][1]βενζαζεπινικού δακτυλίου από τη (2-αμινοφαινυλο)(πυρρολ-3-υλο)μεθανόνη **135β** (σελ. 36). Η σύνθεση όμως του πυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπινικού δακτυλίου από τη (2-αμινοφαινυλο)(πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **189** (Σχήμα 53) κατά παρόμοιο τρόπο ή και με διαφορετικές συνθήκες δεν είχε αποτέλεσμα.

Η ένωση **189** προήλθε από την αποτοσυλίωση της **188**, η οποία ήταν το προϊόν αναγωγής της **134** με καταλυτική υδρογόνωση. Η **189**, αντιδρώντας με θειοφωσγένιο σε τολουόλιο από 0°C μέχρι θερμοκρασία δωματίου, δεν έδωσε την αναμενόμενη βενζαζεπίνη **191** αλλά η αντίδραση σταμάτησε στην ισοθειοκυανική ένωση **190**. Όταν επιχειρήθηκε να γίνει η ενδομοριακή κυκλοποίηση της **190** σε πολυφωσφορικό οξύ υπό βρασμό, συνθήκες που ευνοούν την ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση μεταξύ της ισοθειοκυανικής ομάδας και του C-3 του πυρρολικού δακτυλίου<sup>21,27,101</sup>, η αντίδραση δεν προχώρησε. Παράλληλα, αναγωγή και ταυτόχρονη αποτοσυλίωση σε ένα στάδιο της **188** με βοροϋδρίδιο του νατρίου, έδωσε την αμίνη **192**, η οποία κατά την αντίδρασή της με θειοφωσγένιο σε τολουόλιο δεν έδωσε κανένα προϊόν, αφού πιθανότατα οι όξινες συνθήκες που επικρατούσαν στο διάλυμα, σε συνδυασμό με τη μεγάλη δραστικότητα της **192**, προκάλεσαν πολυμερισμό, δίνοντας έτσι ένα μίγμα πηκτών μορφής<sup>79</sup>.





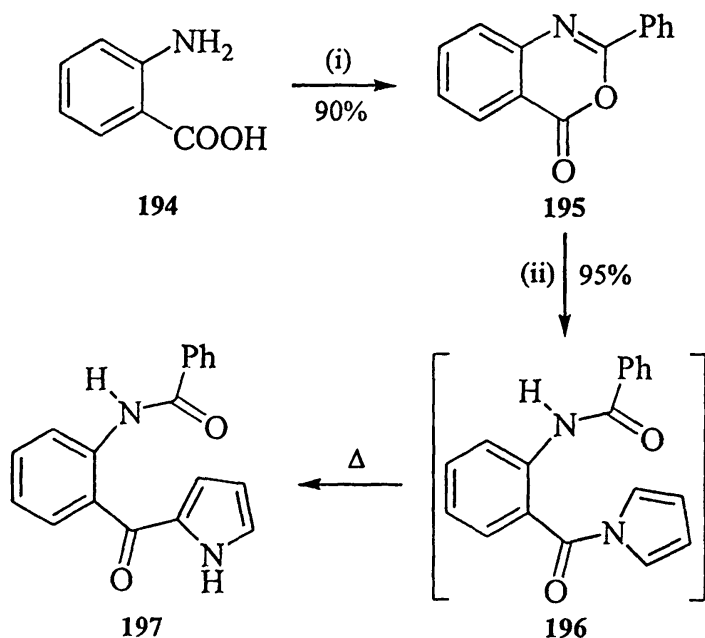
**Σχήμα 53.** Συνθήκες: (i):  $H_2$ , 10% Pd-C, MeOH, 3 atm, 6 h, (ii): 2N υδ. NaOH, MeOH,  $\Delta$ , 5 h, (iii):  $NaBH_4$ , *i*-PrOH,  $\Delta$ , 20 h, (iv):  $CSeCl_2$ , MePh, 0-22°C, 1.5 h, (v): PPA,  $\Delta$ , (vi):  $CSeCl_2$ , MePh, 0-22°C.

Έχοντας ως βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, αποφασίστηκε καταρχήν να διερευνηθεί περαιτέρω η σύνθεση του πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινικού δακτυλίου από τις αμίνες 189 και 192 με χρήση θειοφωσγενίου και τριφωσγενίου. Κατά δεύτερον, να διερευνηθεί και η σύνθεση του νέου τρικυκλικού συστήματος δακτυλίων της πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης από τις ίδιες αρχικές ενώσεις, με απώτερο σκοπό να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση ενώσεων με κοινά δομικά χαρακτηριστικά με την ανθραμυκίνη και το VPA-985. Σ' αυτό το κεφάλαιο θα εξεταστούν οι αντιδράσεις σύνθεσης των τρικυκλικών συστημάτων δακτυλίων και στο επόμενο κεφάλαιο οι μετέπειτα αντιδράσεις προς τις ενώσεις στόχους.

### 2.1.1. Σύνθεση των αρχικών ενώσεων.

Η μέθοδος σύνθεσης των αμινών 189 και 192 η οποία αναφέρθηκε παραπάνω κρίθηκε μη συμφέρουσα, αφενός γιατί η συνολική απόδοσή της δεν ήταν πολύ υψηλή (44% για την 189, 43% για την 192) και αφετέρου γιατί η απομόνωση των ενώσεων περιλαμβάνει επίπονες χρωματογραφίες στήλης, πράγμα απαγορευτικό για τη χρήση της μεθόδου σε μεγάλης κλίμακας αντιδράσεις. Έπλεξεθη λοιπόν μια εναλλακτική πορεία που χρησιμοποίησαν οι Okabe και Sun<sup>102</sup> για τη σύνθεση της (2-αμινο-5-χλωροφαινυλο)(πυρρολ-3-υλο)μεθανόνης, η οποία χρησιμοποιεί ως ένωση κλειδί τη 2-φαινυλο-6-χλωρο-4*H*-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη.

Για να αποφευχθεί η σύνθεση του βενζοϋλοχλωρίδιου, το οποίο απαιτεί η παραπάνω μέθοδος, η 2-φαινυλο-4*H*-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη 195 (Σχήμα 54) επιχειρήθηκε να συντεθεί σύμφωνα με τη μέθοδο των Rabilloud και Sillion<sup>103</sup>, όπου ισομοριακό μίγμα ανθρανιλικού οξέος, βενζοϊκού οξέος και φωσφορώδους τριφαινυλίου βράζεται σε πυριδίνη για 4 ώρες.



Σχήμα 54. Συνθήκες: (i): PhCOCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 5-22°C, 48 h, (ii): EtMgCl 2.8 M σε THF, πυρρόλιο, THF, 16 h, Δ 5 h.

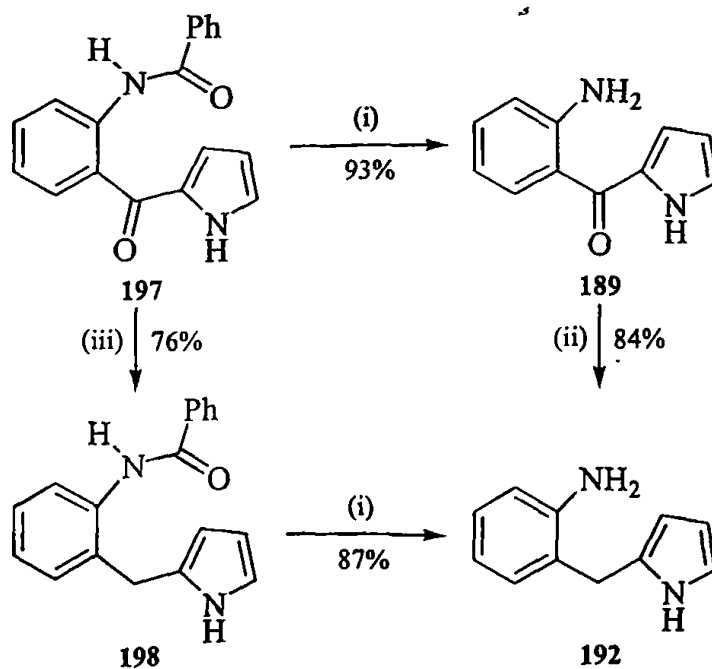
Η μέθοδος όμως αυτή παρουσίασε δυσκολία κατά την απομόνωση του προϊόντος με αποτέλεσμα τη μικρή απόδοση. Έτσι ακολουθήθηκε η μέθοδος των Okabe και Sun, όπως εφαρμόστηκε πρόσφατα και από τους Llorpard και Joule<sup>104</sup>, όπου ανθρανιλικό οξύ αντιδρά με



ανθρακικό κάλιο και βενζοϋλοχλωρίδιο σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες και δίνει την 195 σε άριστη απόδοση.

Στη συνέχεια, η αντίδραση της 195 με το πυρρολυλομαγνησιοχλωρίδιο (αντιδραστήριο Grignard το οποίο προήλθε από την προσθήκη του πυρρόλιου σε χαμηλή θερμοκρασία στο διάλυμα του αιθυλομαγνησιοχλωρίδιου σε τετραϋδροφουράνιο) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες και κατόπιν σε θερμοκρασία βρασμού για 5 ώρες, έδωσε σε άριστη απόδοση (95%) το πυρρολυλοαμίδιο 197. Οι Llopard και Joule αναφέρουν 45 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και 3 ώρες υπό βρασμό αλλά με αυτό τον τρόπο επιτεύχθηκε μικρότερη απόδοση (72%). Στην αντίδραση αυτή αρχικά γίνεται *N*-ακυλίωση σε θερμοκρασία δωματίου προς το κινητικά προτιμώμενο ενδιάμεσο προϊόν 196<sup>105</sup> (Σχήμα 54) και στη συνέχεια κατά το βρασμό, το 196 μετασχηματίζεται προς το θερμοδυναμικά σταθερότερο ισομερές 197<sup>106</sup>. Με αυτή τη μέθοδο αποφεύγεται η ακυλίωση στη θέση 3 του πυρρολικού δακτυλίου που λαμβάνει χώρα κατά την αντίδραση του 1-τοσυλοπυρρόλιου με 2-νιτροβενζοϋλοχλωρίδιο<sup>80</sup>, η οποία και κάνει πολύ δύσκολο το διαχωρισμό των δύο ισομερών.

Στη συνέχεια το αμίδιο 197 υδρολύεται σε ισχυρά βασικές συνθήκες (10% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου σε μεθανόλη) προς την επιθυμητή αμίνη 189 (Σχήμα 55) σε άριστη απόδοση (80% συνολική απόδοση από το ανθρανιλικό οξύ).



Σχήμα 55. Συνθήκες: (i): 10N υδ. NaOH, MeOH, Δ 24 h, (ii): NaBH<sub>4</sub>, i-PrOH, Δ 24 h, (iii): NaBH<sub>4</sub>, i-PrOH, 18 h, Δ 4 h.

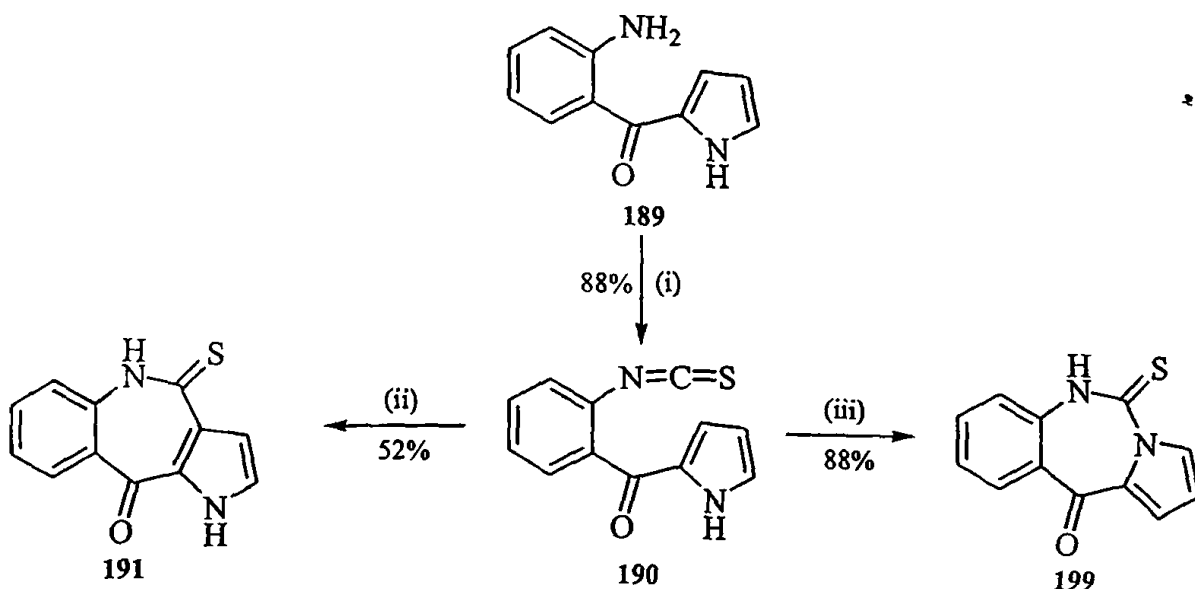


Για τη σύνθεση της αμίνης **192** δοκιμάστηκαν δύο πορείες. Στην πρώτη, το επιθυμητό προϊόν λαμβάνεται έπειτα από αναγωγή της **189** με βοροϋδρίδιο του νατρίου σε προπαν-2-όλη υπό βρασμό<sup>107</sup> (67% συνολική απόδοση). Στη δεύτερη, αρχικά ανάγεται η **197** με βοροϋδρίδιο του νατρίου προς το αμίδιο **198** και κατόπιν, αλκαλική υδρόλυση αυτού δίνει την αμίνη **192** (57% συνολική απόδοση).

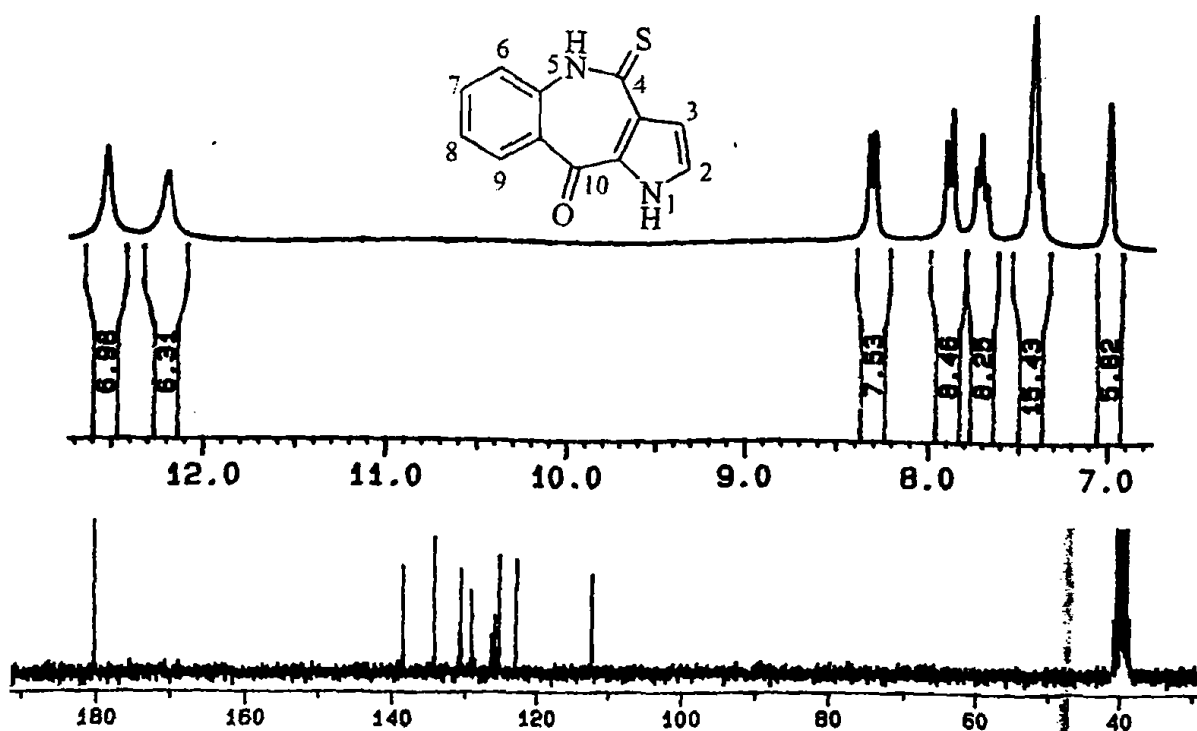
### 2.1.2. Σύνθεση πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινών με χρήση θειοφωσγενίου.

Καταρχήν συντέθηκε η ισοκυανική ένωση **190** από την **189** με τη μέθοδο που αναφέρθηκε προωτέρα, με θειοφωσγένιο σε άνυδρο τολουόλιο (σελ. 51) αλλά αυτή τη φορά προστέθηκε και τριαιθυλαμίνη στο διάλυμα της αντίδρασης γιατί, όταν επιχειρήθηκε να γίνει η σύνθεση σε μεγάλη κλίμακα, οι όξινες συνθήκες προκάλεσαν πολυμερισμό σε μεγάλο μέρος του προϊόντος με αποτέλεσμα τη χαμηλή απόδοση. Έπειτα επιχειρήθηκε η σύνθεση του πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινικού δακτυλίου διαμέσω ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης στο C-3 του πυρρολικού δακτυλίου από την ισοθειοκυανική ομάδα. Αναφέρθηκε ότι προσπάθεια κυκλοποίησης σε πολυφωσφορικό οξύ υπό βρασμό απέτυχε οπότε χρησιμοποιήθηκε δοκιμαστικά για αυτό το σκοπό ένα οξύ κατά Lewis. Έτσι, αντίδραση της **190** με χλωριούχο κασσίτερο(IV) σε τετραχλωράνθρακα (συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν από τον Molina και τους συνεργάτες του για την κυκλοποίηση του ισοθειοκυανικού 2-(ινδολ-2-υλο)αιθύλιου<sup>108</sup>), ακόμη και μετά από 2 μέρες σε συνθήκες βρασμού έδωσε μικρή ποσότητα μίγματος προϊόντων που δεν έγινε κατορθωτό να διαχωριστούν, παράλληλα με αρκετή ποσότητα της αρχικής ένωσης. Στη συνέχεια δοκιμάστηκε ένα ισχυρότερο οξύ κατά Lewis σε ένα πολικότερο διαλύτη. Έτσι, η αντίδραση της **190** με χλωριούχο αργίλιο (III) σε άνυδρο νιτρομεθάνιο<sup>109</sup> σε θερμοκρασία δωματίου, οδήγησε στην επιθυμητή πυρρολοβενζαζεπίνη **191** σε μέτρια απόδοση (Σχήμα 56). Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της **191** φαίνονται χαρακτηριστικά δύο μόνο πυρρολικά CH πρωτόνια (7 ppm και 7.4 ppm) σε σχετικά χαμηλά πεδία, καθώς και τα αρκετά αποπροστατευμένα NH, το πυρρολικό και το θειοαμιδικό (Εικόνα 4). Επίσης στο φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της **191** φαίνεται ότι τα σήματα της καρβόνυλο και της θειοκαρβόνυλο ομάδας συμπίπτουν, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μία μεγάλης έντασης κορυφή στα 180 ppm.





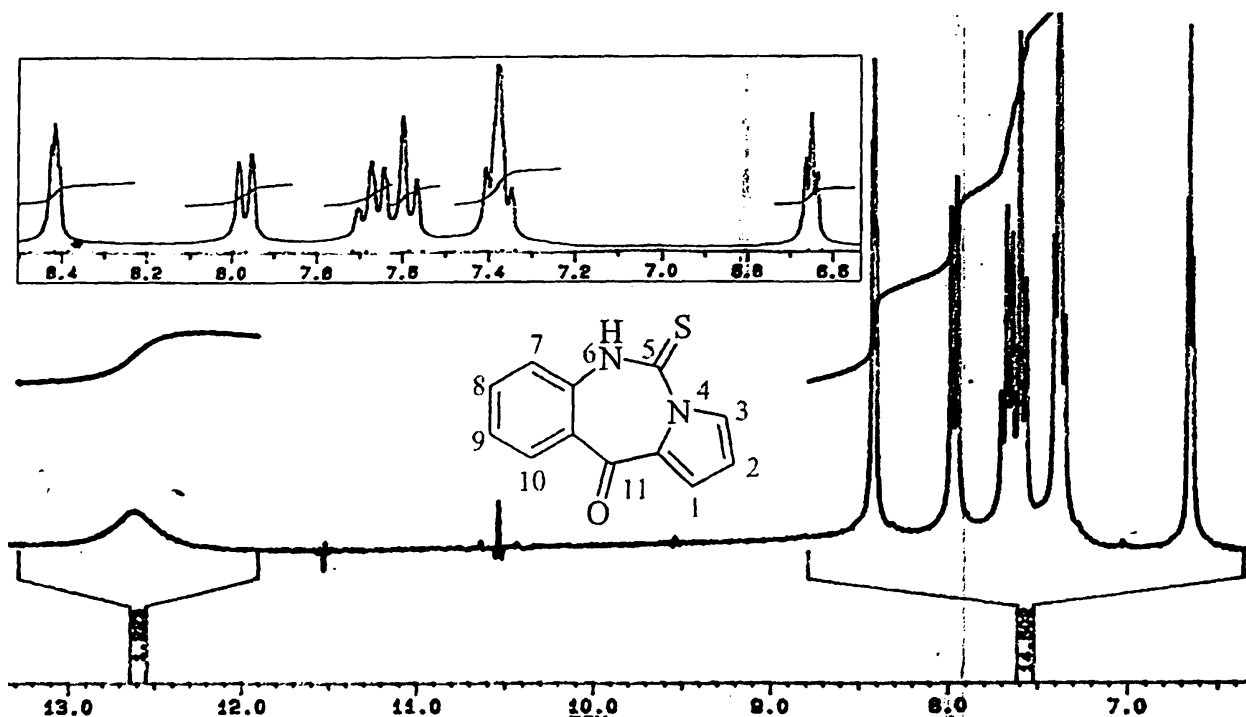
Σχήμα 56. Συνθήκες: (i):  $\text{CSeCl}_2$ , MePh,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 1 h, (ii):  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{MeNO}_2$ , 6.5 h, (iii):  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 3 h.



Εικόνα 4. Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz) και  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 191.

Η σύνθεση της πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης 199 (αποτέλεσμα ενδομοριακής πυρηνόφιλης προσθήκης του πυρρολικού αζώτου στην ισοθειοκυανική ομάδα της 190) ήταν πολύ πιο εύκολη υπόθεση αφού χρειάστηκε απλά μια βάση για να αποπρωτονιώσει το πυρρολικό άζωτο. Έτσι από την αντίδραση της 190 με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο<sup>110</sup> σε 2.5 ώρες απομονώθηκε σε πολύ καλή απόδοση η επιθυμητή πυρρολοβενζοδιαζεπίνη 199 (Σχήμα 56). Χαρακτηριστικό αυτής της ένωσης είναι η μεγάλη

αποπροστασία του H-3 (8.4 ppm) στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (Εικόνα 5), αποτέλεσμα της ύπαρξης της θειοκαρβόνυλο ομάδας στη θέση 1 του πυρρολικού δακτυλίου.



Εικόνα 5. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 199.

Κατόπιν επιχειρήθηκε η σύνθεση του πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινικού δακτυλίου από την αμίνη 192 (Σχήμα 57). Αναφέρθηκε ότι κατά την αντίδραση της 192 με θειοφωσγένιο σε άνυδρο τολουόλιο δεν απομονώθηκε κανένα προϊόν, δίνοντας ένα μίγμα πηκτών μορφής<sup>79</sup>. Θεωρώντας ότι οι όξινες συνθήκες του διαλύματος ευθύνονται για το παραπάνω αποτέλεσμα, επαναλήφθηκε η αντίδραση στους  $-45^\circ\text{C}$  παρουσία τριαιθυλαμίνης. Το αποτέλεσμα μετά από 5 λεπτά αντίδρασης ήταν να περιοριστεί ο πολυμερισμός και έτσι να απομονωθεί η ισοθειοκυανική ένωση 200 με μέτρια απόδοση (56%). Η αντίδραση αυτή επαναλήφθηκε σε τολουόλιο στους  $-75^\circ\text{C}$  για 15 λεπτά και σε χλωροφόρμιο στους  $-75^\circ\text{C}$  για 15 λεπτά, δίνοντας όμως μικρότερες αποδόσεις. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η 200 είναι πολύ ασταθής κατά την παραμονή της και είναι ενδεικτικό ότι μετά τον καθαρισμό του μίγματος της αντίδρασης με χρωματογραφία στήλης και την εξάτμιση του διαλύτη των κλασμάτων του προϊόντος, το πορτοκαλί ελαιώδες υπόλειμμα που παραμένει γίνεται αμέσως σκούρο πράσινο. Ακολούθως, με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση της 199 (σελ. 56), συντέθηκε η πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη 201 με άριστη απόδοση (Σχήμα 57).



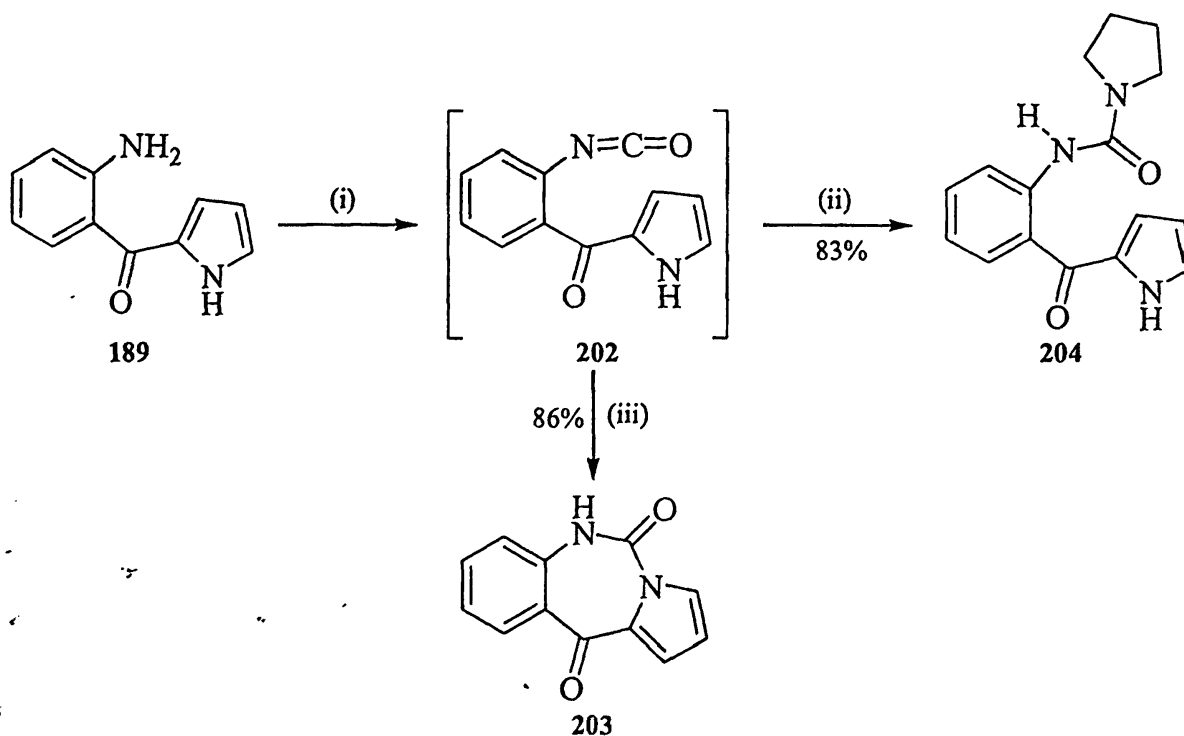




επίδραση των πιο πάνω ενώσεων και βρέθηκε ότι η πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη 201 προκαλεί απόπτωση των κυττάρων αυτών. Επίσης η ηλεκτροφόρηση του DNA των λευχαιμικών κυττάρων Jurkat μετά την κατεργασία με τις υπό μελέτη ενώσεις, έδειξε ότι στην περίπτωση της 201 προκαλείται σχάση του DNA, υποδεικνύοντας τον πιθανό τρόπο αποπτωτικής δράσης της ένωσης αυτής. Ο τρόπος δράσης της 201 ωστόσο, διαφέρει πιθανότατα από αυτόν της ανθραμυκίνης αφού η 201 δεν περιέχει ιμινική ή καρβινολαμινική ομάδα.

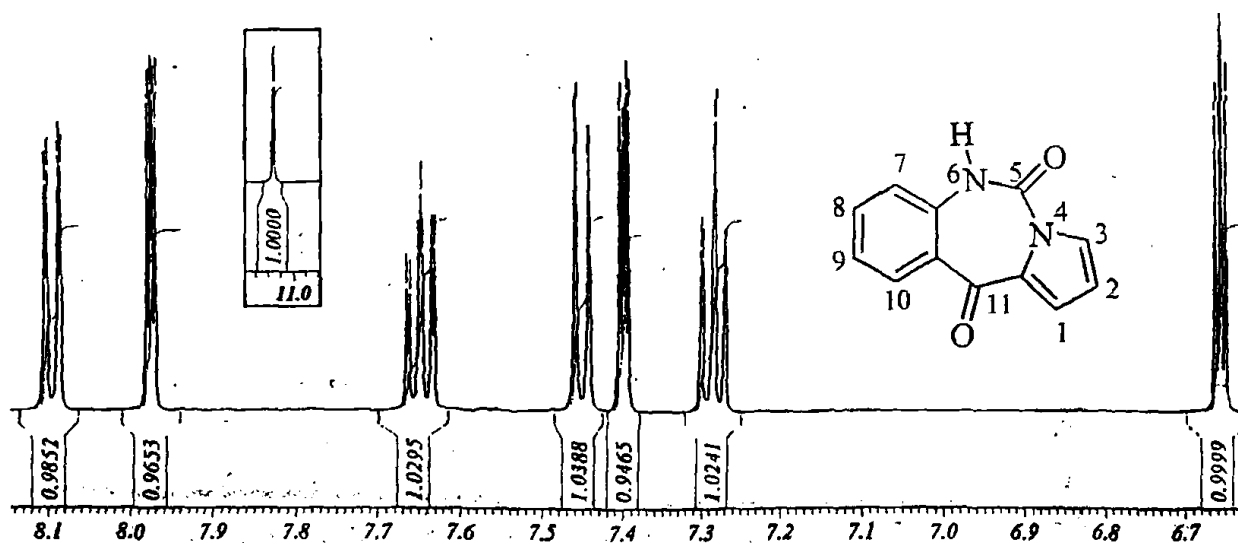
### 2.1.3. Σύνθεση πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινών με χρήση τριφωσγενίου.

Η αντίδραση της αμίνης 189 με τριφωσγένιο (1/3 ισοδύναμα) παρουσία τριαιθυλαμίνης (2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σε 15 λεπτά έδωσε, μετά από υδατική επεξεργασία σε διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, σε πολύ καλή απόδοση την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη 203 (Σχήμα 58).



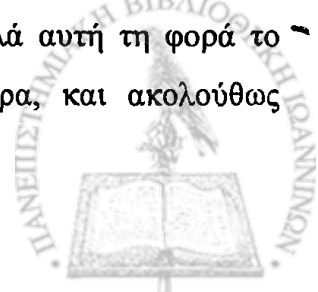
**Σχήμα 58.** Συνθήκες: (i): 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $5^\circ\text{C}$  5 min, (ii): 3 ισοδ. πυρρολιδίνης, 15 min, (iii): απόχυση σε δ.  $\text{NaHCO}_3$ .

Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης αυτής είναι παρόμοιο με αυτό της 199 με μόνη σημαντική διαφορά τη μικρότερη αποπροστασία του H-3 (8.0 ppm στη 203, έναντι 8.4 ppm στην 199) (Εικόνα 7). Επιπλέον, ακόμα και όταν η αντίδραση έγινε σε  $5^\circ\text{C}$  για 5 λεπτά και ακολουθήθηκε η ίδια υδατική επεξεργασία, πάλι το μόνο προϊόν ήταν η ένωση 203.

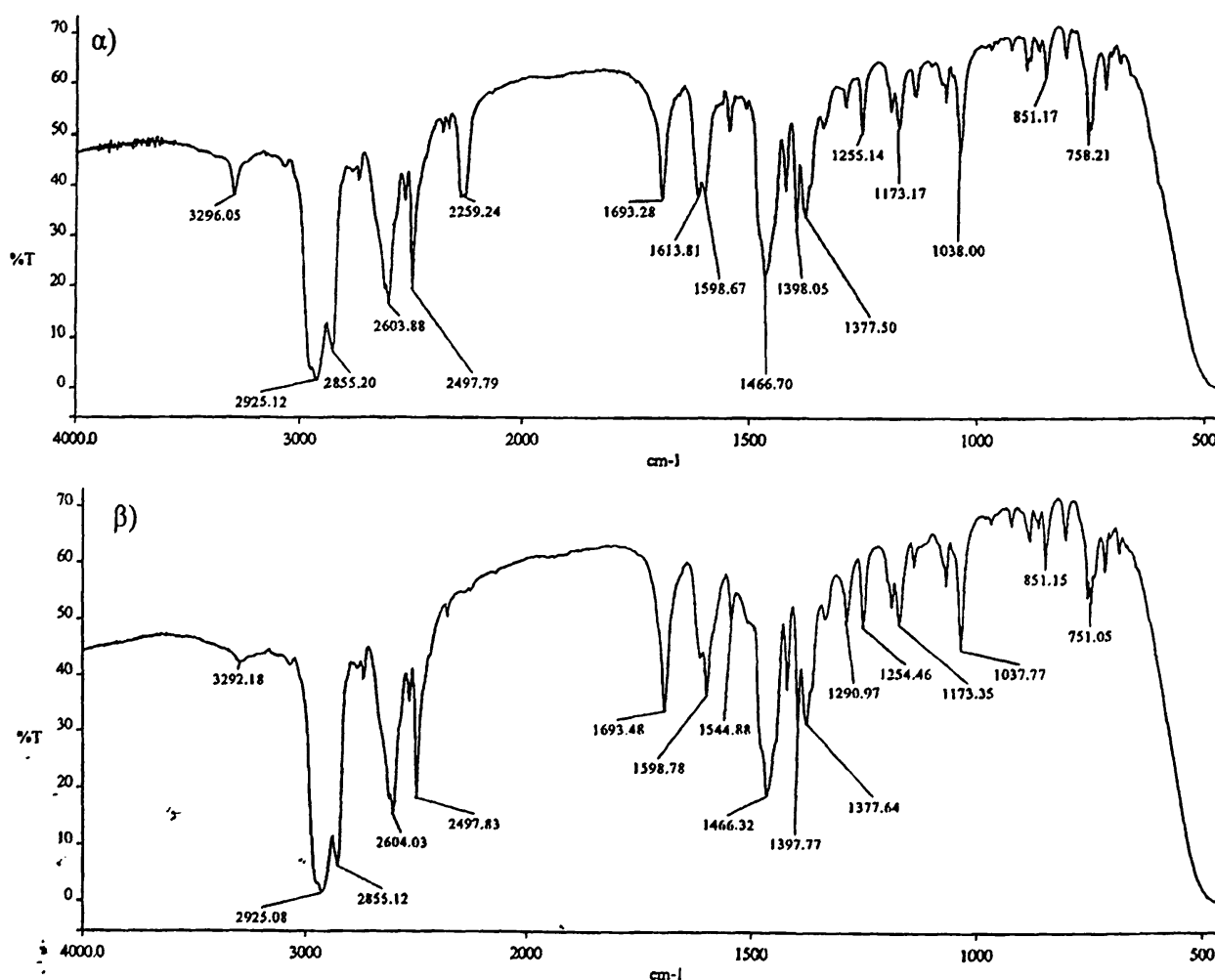


Εικόνα 7. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 203.

Επειδή φάνηκε αρκετά περίεργο το γεγονός ότι η κυκλοποίηση έγινε τόσο εύκολα σε ένα ουσιαστικά ουδέτερο περιβάλλον (ο σχηματισμός της ισοκυανικής ένωσης 202 ελευθερώνει 2 ισοδύναμα υδροχλωρίου), επαναλήφθηκε η αντίδραση στους  $5^\circ\text{C}$  όπου αυτή τη φορά μετά από 5 λεπτά προστέθηκε πυρρολιδίνη (3 ισοδ.). Το αποτέλεσμα ήταν η απομόνωση της ουρίας 204 (Σχήμα 58) μετά από κατεργασία σε διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, όπως παραπάνω. Ακολουθώς, προκειμένου να εξακριβωθεί αν η ένωση 204 είναι προϊόν προσβολής της πυρρολιδίνης στην 203, προστέθηκε σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης 203 σε τετραϋδροφουράνιο μεγάλη περίσσεια πυρρολιδίνης. Όμως, ακόμη και μετά από ολονύκτια ανάδευση του μίγματος της αντίδρασης, είχε σχηματιστεί πολύ μικρή ποσότητα της ουρίας 204 (παρακολούθηση με TLC) ενώ η κύρια μάζα της 203 παρέμεινε αναλλοίωτη. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι κατά την αντίδραση της 189 με τριφωσγένιο σχηματίζεται αρχικά ένα ενδιάμεσο, το οποίο αντιδρώντας με πυρρολιδίνη δίνει την ουρία 204, ενώ μετά από υδατική επεξεργασία σε διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου δίνει τη βενζοδιαζεπίνη 203. Έτσι έγινε ένα ακόμη πείραμα όπου η αμίνη 189 αντέδρασε πάλι με τριφωσγένιο (1/3 ισοδ.) και τριαιθυλαμίνη (2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο αλλά αυτή τη φορά το μίγμα αφέθηκε να αντιδράσει σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα, και ακολουθώς



προστέθηκε πυρρολιδίνη. Το αποτέλεσμα ήταν ο σχηματισμός και της 203 και της 204 (παρατήρηση σε TLC). Αφήνοντας την ίδια αντίδραση υπό ανάδευση για 5 ώρες πριν την προσθήκη πυρρολιδίνης, απομονώθηκε μόνο η πυρρολοβενζοδιαζεπίνη 203. Από τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ασφαλές να υποστηριχθεί ότι στο αρχικό στάδιο της αντίδρασης σχηματίζεται η ενδιάμεση ασταθής ισοκυανική ένωση 202, η οποία αντιδρώντας με πυρρολιδίνη δίνει την 204. Αν δεν προστεθεί πυρρολιδίνη, τότε η 202 κυκλοποιείται με αργό ρυθμό προς την 203. Επιπλέον, όταν το διάλυμα της αντίδρασης που περιέχει τη 202 αποχύνεται σε υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου, είναι πολύ πιθανό ότι το αρκετά πολικό μίγμα τετραϋδροφουράνιο-νερό σε συνδυασμό με το βασικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την αποπρωτονίωση του πυρρολίου και τη γρήγορη προσβολή της ισοκυανικής ομάδας, πριν αυτή υδρολυθεί στην αντίστοιχη αμίνη, δίνοντας τη 203.

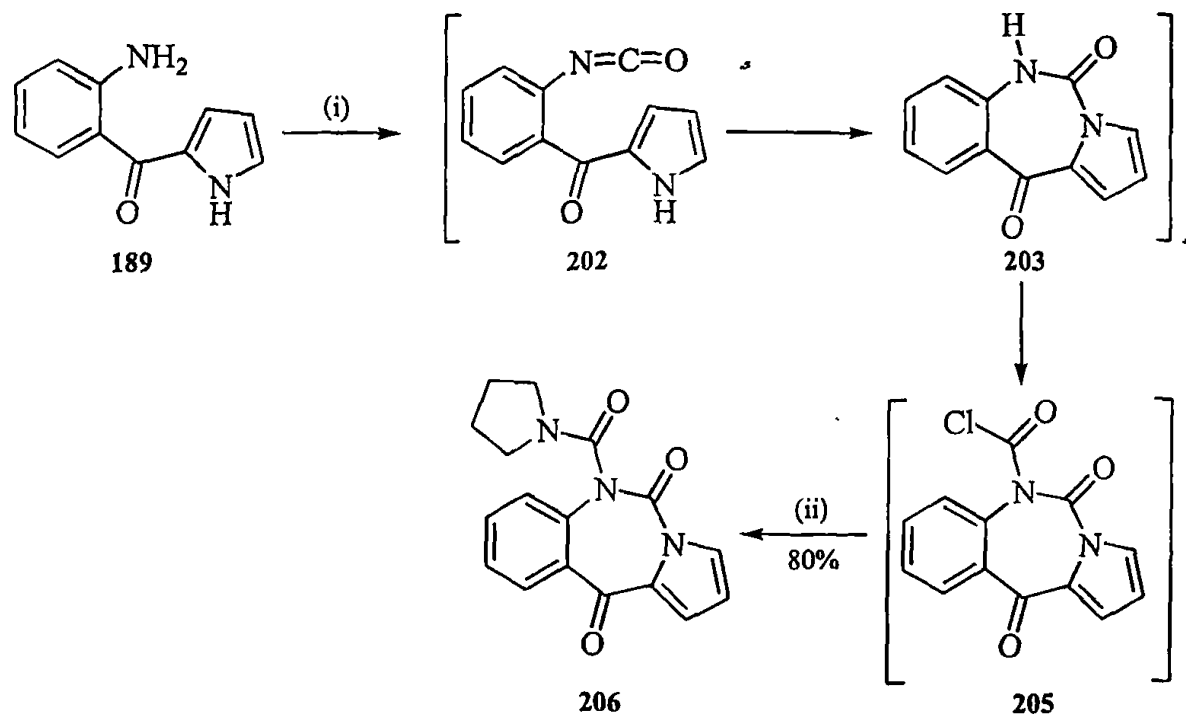


**Εικόνα 8.** Φάσματα IR του στερεού υπολείμματος του μίγματος της αντίδρασης της 189 με  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$  (1/3 ισοδ.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 ισοδ.) σε THF στους  $5^\circ\text{C}$  για 5 min υπό  $\text{Ar}$  α) αμέσως μετά την αντίδραση, β) το ίδιο δείγμα μετά από παραμονή 30 min σε μη άνυδρες συνθήκες.



Επειδή η ισοκυανική ένωση είναι πιθανότατα αρκετά ασταθής για να απομονωθεί, η αντίδραση έγινε στους 5°C και για 5 λεπτά και έπειτα εξατμίστηκε ο διαλύτης σε αυτή τη θερμοκρασία. Μετρήθηκε γρήγορα το φάσμα υπέρυθρου του στερεού υπολείμματος (Εικόνα 8) όπου φάνηκε μια έντονη κορυφή στους 2259 cm<sup>-1</sup>, χαρακτηριστική της απορρόφησης της ισοκυανικής ομάδας, ενώ ήταν εμφανής και η κορυφή του καρβονυλίου της ουρίας της πυρρολοβενζοδιαζεπίνης 203 (1693 cm<sup>-1</sup>). Ξαναπαίρνοντας το φάσμα του ίδιου δείγματος μισή ώρα αργότερα, η κορυφή στους 2259 cm<sup>-1</sup> είχε εξαφανιστεί, αποδεικνύοντας και πάλι ότι η 203 είναι προϊόν υδρόλυσης της ισοκυανικής ένωσης 202.

Παρατηρώντας τη μεγάλη δραστηριότητα του τριφωσγενίου αλλά και της ισοκυανικής ένωσης 202, θεωρήθηκε ότι χρησιμοποιώντας περίσσεια τριφωσγενίου και τριαιθυλαμίνης, η ένωση 202 θα μπορούσε σε ένα βήμα να κυκλοποιηθεί αλλά και συγχρόνως να εισαχθεί υποκαταστάτης στη θέση 6 του βενζοδιαζεπινικού δακτυλίου. Έτσι όταν η αμίνη 189 αντέδρασε με τριφωσγένιο (1 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (6 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 59) έδωσε σε μισή ώρα ανάδευσης ένα προϊόν με βάση το TLC, το οποίο όμως μετά την υδατική επεξεργασία φάνηκε να είναι ασταθές και με το χρόνο μετατρέπεται στην ένωση 203. Έτσι, στη μισή ώρα αντίδρασης, προστέθηκε στο διάλυμα πυρρολιδίνη (3 ισοδ.) με αποτέλεσμα να απομονωθεί η ένωση 206 σε πολύ καλή απόδοση.

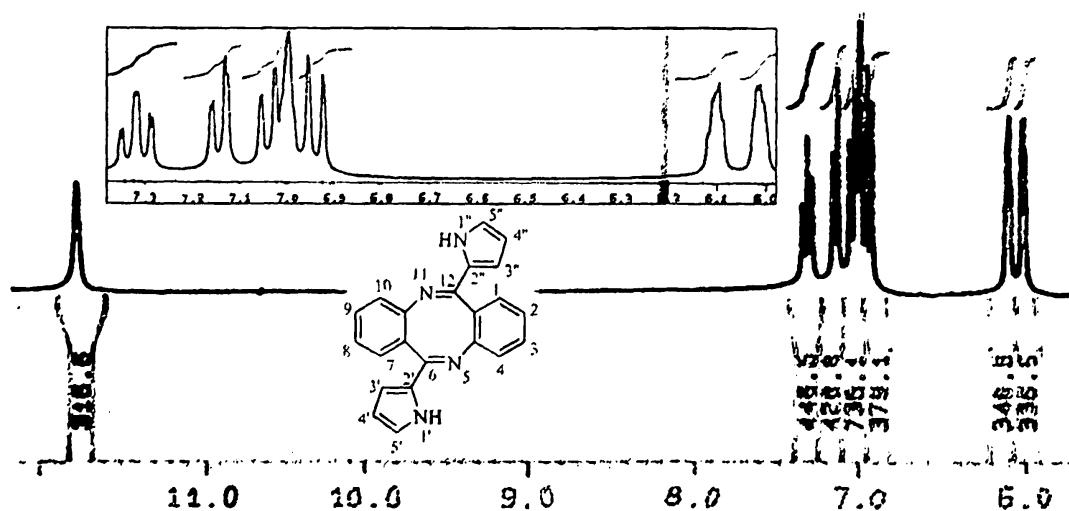


Σχήμα 59. Συνθήκες: (i): 1 ισοδ. (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, 6 ισοδ. Et<sub>3</sub>N, THF, 30 min, (ii): 3 ισοδ. πυρρολιδίνης, 15 min.



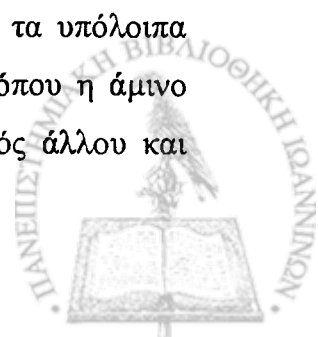
Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι κατά την αντίδραση αυτή σχηματίζεται η ισοκυανική ένωση 202 η οποία κυκλοποιείται προς τη 203. Το γεγονός ότι η αντίδραση αυτή γίνεται σε μισή ώρα (αντί 5 ωρών που χρειάζονται όταν χρησιμοποιηθεί 1/3 ισοδύναμου τριφωσγένιου και 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης) μπορεί να εξηγηθεί από τη μεγάλη περίσσεια τριαιθυλαμίνης. Ακολούθως, λόγω της περίσσειας τριφωσγένιου στο μίγμα της αντίδρασης, η ένωση 203 δίνει το καρβαμούλοχλωρίδιο 205 το οποίο φαίνεται να είναι το ασταθές προϊόν που αναφέρθηκε πιο πάνω και το οποίο παγιδεύεται από την πυρρολιδίνη για να δώσει την ουρία 206.

Στη συνέχεια θεωρήθηκε ότι η αμίνη 189 αντιδρώντας με τριφωσγένιο παρουσία 1 ισοδύναμου τριαιθυλαμίνης θα οδηγούσε κατ' αρχήν στο σχηματισμό της ισοκυανικής ένωσης 202 και στη συνέχεια, λόγω των όξινων συνθηκών που επικρατούν στο διάλυμα (έχουν σχηματιστεί 2 ισοδύναμα υδροχλωρίου), θα ευνοούνταν μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή της ισοκυανικής ομάδας από τον C-3 του πυρρολικού δακτυλίου, οδηγώντας στην πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη 207 (Σχήμα 60). Κατά την αντίδραση λοιπόν της αμίνης 189 με τριφωσγένιο (1/3 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (1 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία δωματίου για μισή ώρα και ακολούθως υπό βρασμό για 2 ώρες σχηματίστηκε ένα προϊόν, του οποίου το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  διέφερε από αυτό που αναμενόταν για την 207 στο γεγονός ότι τα πυρρολικά CH πρωτόνια ήταν αρκετά προστατευμένα (6.0, 6.1 και 7.0 ppm) (Εικόνα 9).

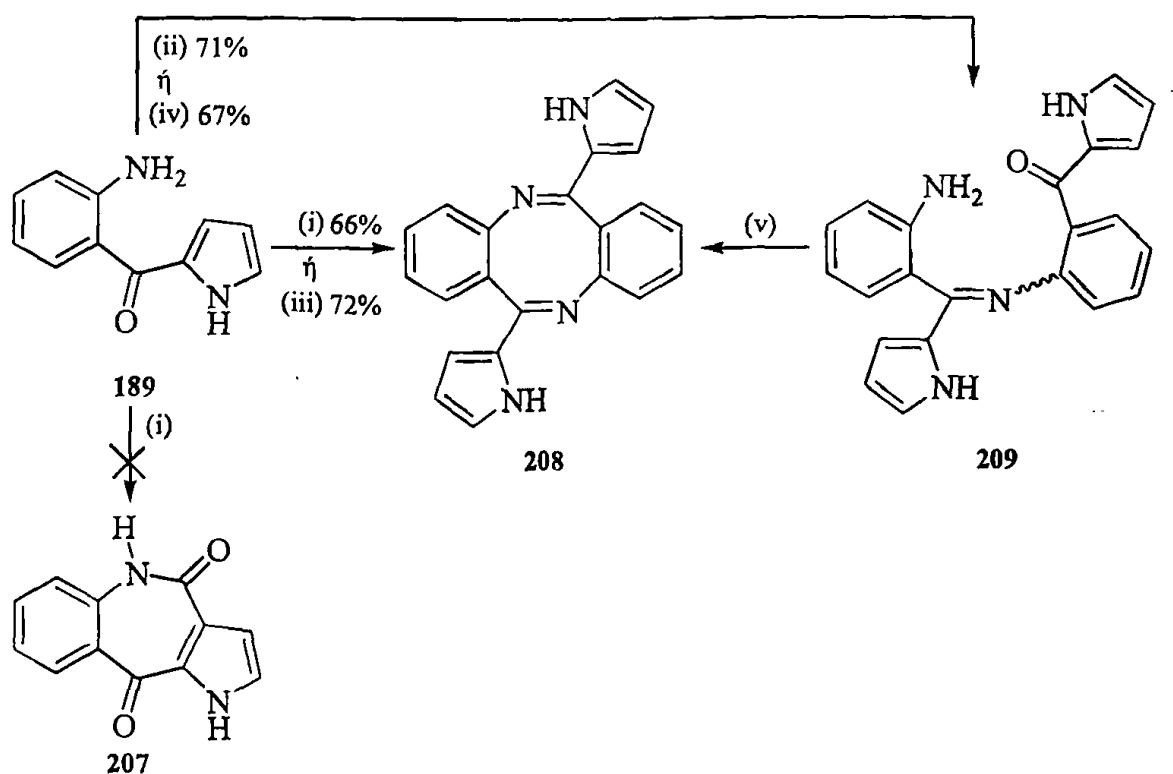


Εικόνα 9. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 208.

Στο φάσμα μάζας βρέθηκε το μοριακό ιόν 336, το οποίο, σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα φασματοσκοπικά δεδομένα, υποδεικνύει ένα συμμετρικό προϊόν διμερισμού όπου η αμινο ομάδα ενός μορίου της 189 έχει συμπυκνωθεί με την καρβόνυλο ομάδα ενός άλλου και



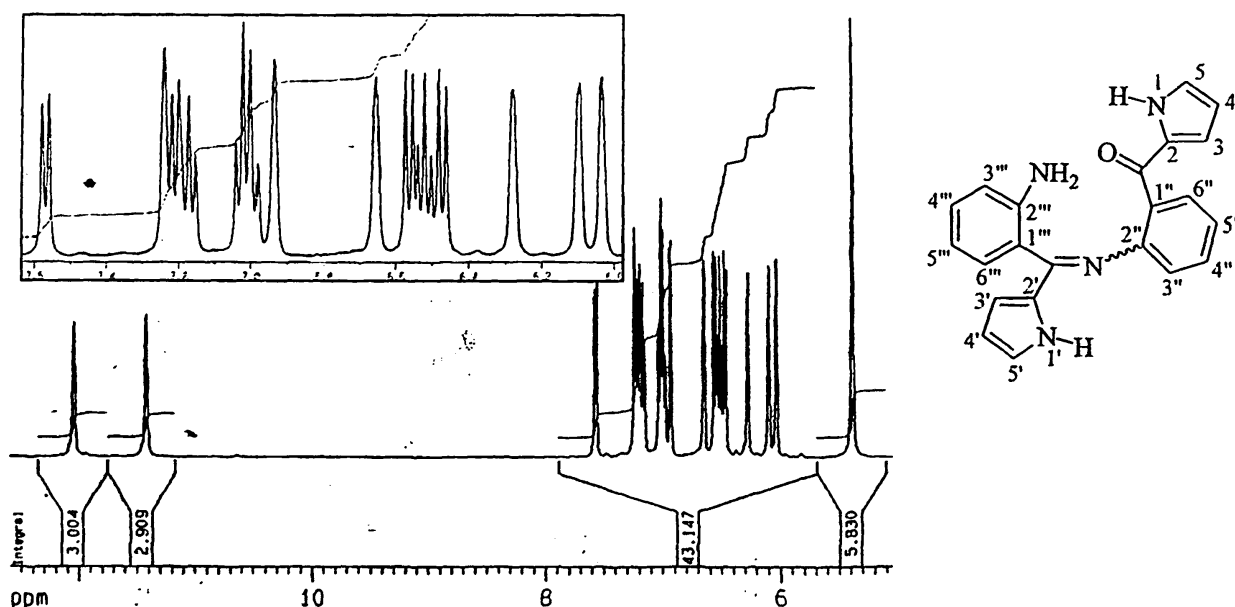
αντίστροφα, δίνοντας τη διβενζο[*b,f*][1.5]διαζοκίνη **208** (Σχήμα 60). Επαναλαμβάνοντας την αντίδραση σε χαμηλότερη θερμοκρασία και μικρότερο χρόνο (5°C για 10 λεπτά) απομονώθηκε ένα άλλο προϊόν, στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR οποίου (Εικόνα 10) φαίνονται 2 τριάδες πυρρολικών πρωτονίων, μία που ομοιάζει με αυτή της **189** (6.3, 6.7 και 7.2 ppm), και μια άλλη που ομοιάζει με αυτή της **208** (6.0, 6.1 και 6.9 ppm). Από τα στοιχεία αυτά συμπεραίνεται ότι πρόκειται για την ένωση **209**, όπου ο διμερισμός έχει συντελεστεί από μία συμπύκνωση αντί για δύο όπως στην περίπτωση της **208**. Επιπλέον η **209** όταν θερμάνθηκε σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στο σημείο βρασμού έμεινε ανέπαφη. Μόνο όταν προστέθηκε *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ και συνεχίστηκε ο βρασμός άρχισε να μετατρέπεται στην **208**.



**Σχήμα 60.** Συνθήκες: (i): 1/3 ισοδ. (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, 1 ισοδ. Et<sub>3</sub>N, THF, 0.5 h, Δ 2 h, (ii): 1/3 ισοδ. (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, 1 ισοδ. Et<sub>3</sub>N, THF, 5°C 10 min, (iii): 1/6 ισοδ. (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, 1/2 ισοδ. Et<sub>3</sub>N, THF, 0.5 h, Δ 2 h, (iv): 1/6 ισοδ. (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, 1/2 ισοδ. Et<sub>3</sub>N, THF, 15°C 15 min, (v): TosOH, Δ.

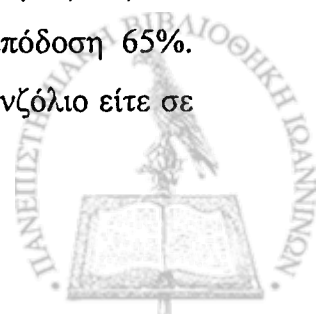
Βλέποντας λοιπόν ότι η **209** μετατρέπεται στη **208** και χωρίς την παρουσία τριφωσγενίου, επαναλήφθηκε η αντίδραση της αμίνης **189** με μισά ισοδύναμα τριφωσγενίου (1/6 ισοδ.) και τριαιθυλαμίνης (1/2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο σε θερμοκρασία δωματίου για μισή ώρα και υπό βρασμό για 2 ώρες. Το αποτέλεσμα ήταν η απομόνωση της **208** σε αρκετά καλή απόδοση, πράγμα που σημαίνει ότι μόνο η πρώτη συμπύκνωση

χρειάζεται τριφωσγένιο ενώ η δεύτερη γίνεται και χωρίς την παρουσία του. Επίσης, επαναλαμβάνοντας την αντίδραση σε χαμηλότερη θερμοκρασία και μικρότερο χρόνο (15°C για 15 λεπτά), απομονώθηκε ξανά η ένωση **209**.

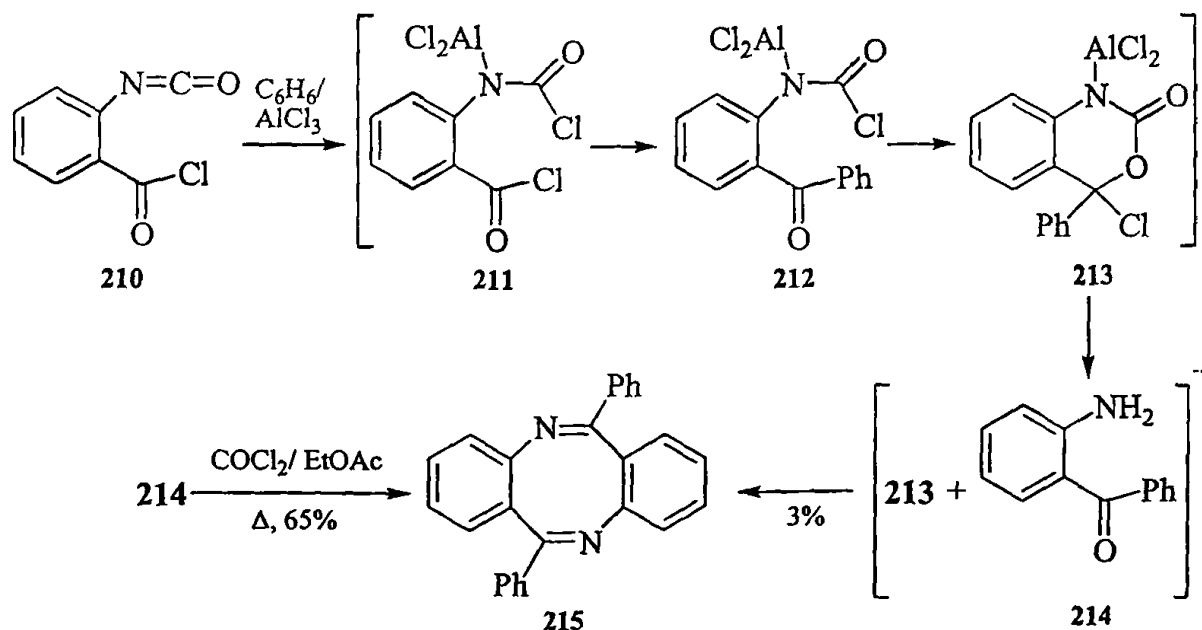


Εικόνα 10. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης **209**.

Από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα βγαίνει το συμπέρασμα ότι όταν στο διάλυμα της αντίδρασης υπάρχει 1 ισοδύναμο τριαιθυλαμίνης, το αποτέλεσμα είναι ο ταχύτερος διμερισμός προς τη **209**, ενώ όταν στο διάλυμα της αντίδρασης υπάρχουν 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης, σχηματίζεται η ισοκυανική ένωση **202**, η οποία στη συνέχεια κυκλοποιείται προς την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζοκίνη **203**. Ο Misra και οι συνεργάτες του<sup>112</sup> αναφέρουν ότι κατά την αντίδραση του 2-ισοκυανοβενζοϋλοχλωρίδιου **210** με βενζόλιο (ως διαλύτης) και χλωριούχο αργίλιο(III) λαμβάνεται ως παραπροϊόν η διβενζοδιαζοκίνη **215** (Σχήμα 61). Αυτό το εξηγούν λέγοντας ότι η ισοκυανική ομάδα συμπλοκοποιείται με το χλωριούχο αργίλιο(III) δίνοντας την **211**, η οποία με Friedel Crafts ακυλίωση δίνει το ενδιάμεσο **212**. Αυτό συμπεριφέρεται ως χλωρίδιο  $\delta$ -κέτο οξέος<sup>113</sup>, βρισκόμενο σε ισορροπία με την κυκλική μορφή **213**, ή αποκλειστικά με αυτή<sup>114</sup>. Έπειτα, κατά την υδρόλυση αυτού του συμπλόκου, λαμβάνεται η αμίνη **214**, η οποία αντιδρώντας με την **213** που δεν έχει ακόμη προλάβει να υδρολυθεί, δίνει το προϊόν **215**. Επίσης, για να επαληθεύσουν την πρότασή τους, έκαναν ένα πείραμα όπου η 2-αμινοβενζοφαινόνη **214** αντέδρασε με φωσγένιο σε οξικό αιθύλιο υπό βρασμό, όπου έδωσε τη διβενζοδιαζοκίνη **215** σε απόδοση 65%. Αργότερα οι Acharya και Rao<sup>115</sup> επανέλαβαν την αντίδραση της **210** είτε σε βενζόλιο είτε σε



τολουόλιο παρουσία χλωριούχου αργιλίου(III) και έπειτα προσέθεσαν στο διάλυμα της αντίδρασης διάλυμα της **214** σε διαιθυλαιθέρα, απομονώνοντας έτσι ένα μίγμα των ενώσεων **214**, **215** και του διμερούς ανάλογου της **209**, το οποίο με πυρόλυση στο σημείο τήξης μετατρέπεται στην **215**.



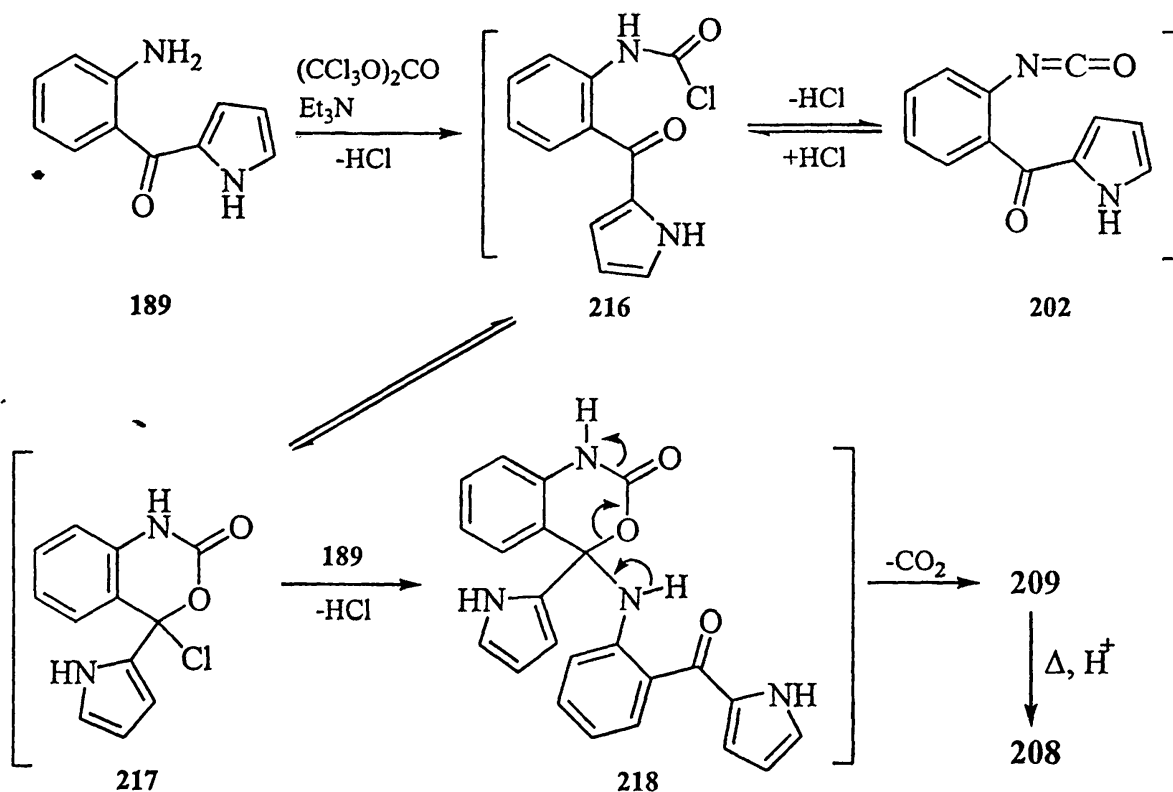
Misra, B.K.; Rao, Y. R.; Mahapatra, S. N. *Indian J. Chem. Sect. B* 1983, 22, 1132.

Σχήμα 61

Με αυτά τα δεδομένα προτείνεται ότι κατά την αντίδραση της **189** με τριφωσγένιο παρουσία τριαιθυλαμίνης, ο ρόλος της τριαιθυλαμίνης στην κατεύθυνση της αντίδρασης (προς ενδομοριακή κυκλοποίηση ή προς διμερισμό) βρίσκεται στην ισορροπία<sup>116</sup> μεταξύ του καρβαμοϋλοχλωριδίου **216** και ισοκυανικής ένωσης **202** (Σχήμα 62). Όταν στο διάλυμα υπάρχει 1 ισοδύναμο τριαιθυλαμίνης, η ισορροπία αυτή είναι μετατοπισμένη προς το καρβαμοϋλοχλωρίδιο **216** το οποίο μετατρέπεται στο κυκλικό ενδιάμεσο **217**. Αυτό προσβάλλεται από ένα μόριο αμίνης **189** δίνοντας το ενδιάμεσο **218**, το οποίο, με αποβολή διοξειδίου του άνθρακα δίνει την ιμίνη **209**. Η τελευταία με θέρμανση στις όξινες συνθήκες του διαλύματος κυκλοποιείται προς τη διβενζοδιαζοκίνη **208**. Στην περίπτωση όμως που στο διάλυμα υπάρχουν 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης, η ισορροπία είναι μετατοπισμένη προς την ισοκυανική ένωση **202** η οποία δεν είναι τόσο δραστική όσο η ενδιάμεση **217** ώστε να προλάβει να αντιδράσει με τη μη αντιδρώσα ποσότητα της **189**. Με βάση αυτό το μηχανισμό φαίνεται ότι είναι αδύνατο να συντεθεί η πυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπίνη **207** από την **189** και τριφωσγένιο με όξινη κατάλυση, αφού όξινες συνθήκες ή όξινη κατάλυση, οδηγούν στην



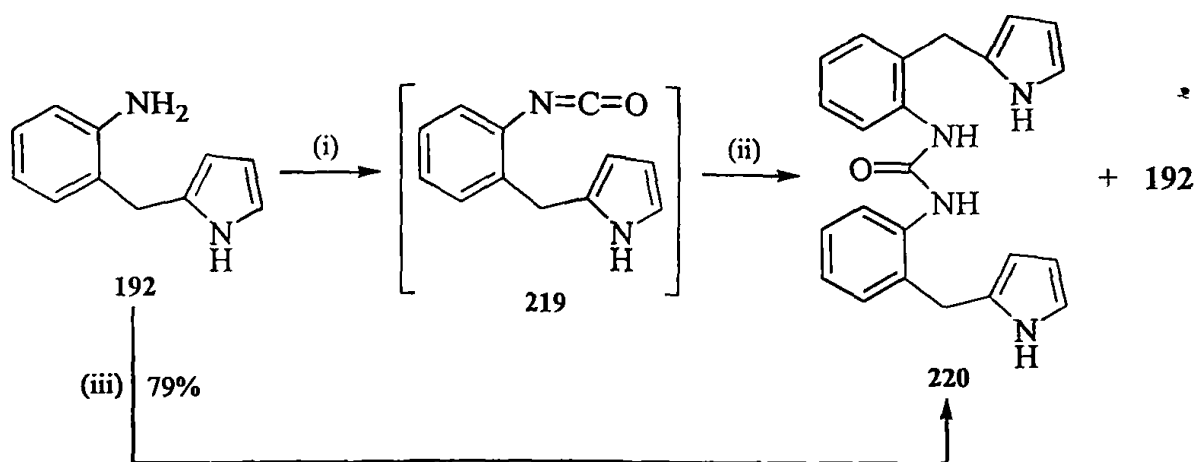
ενδιάμεση βενζοξαζινόνη 217. Πράγματι, όταν σε μίγμα της 189, τριφωσγένιου (1/3 ισοδ.) και τριαιθυλαμίνης (2 ισοδ.) σε τετραϋδροφουράνιο, προστέθηκε χλωριούχο αργίλιο(III), δεν παρουσιάστηκε καμία αντίδραση ακόμη και μετά από πολύωρο βρασμό του μίγματος.



Σχήμα 62

Κατόπιν διερευνήθηκαν οι δυνατότητες σύνθεσης των τρικυκλικών συστημάτων της πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης και πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνης χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση την αμίνη 192 και τριφωσγένιο. Λόγω της απουσίας της καρβόνυλο ομάδας στην ένωση 192 σε σύγκριση με τη 189, αναμενόταν ότι θα ήταν πιο εύκολη η κυκλοποίηση προς την πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη, αφού δε θα σχηματιζόταν ένα κυκλικό σύμπλοκο ανάλογο του 217 σε όξινες συνθήκες και επιπλέον η πυρρηνοφιλικότητα του C-3 του πυρρολικού δακτυλίου θα ήταν μεγαλύτερη. Επίσης, για τον ίδιο λόγο αναμενόταν ότι θα απαιτούνταν πιο δραστικές συνθήκες για το σχηματισμό του πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινικού δακτυλίου από την 192 αφού το πρωτόνιο του πυρρολικού αζώτου της 192 είναι πολύ λιγότερο όξινο από το αντίστοιχο της 189.



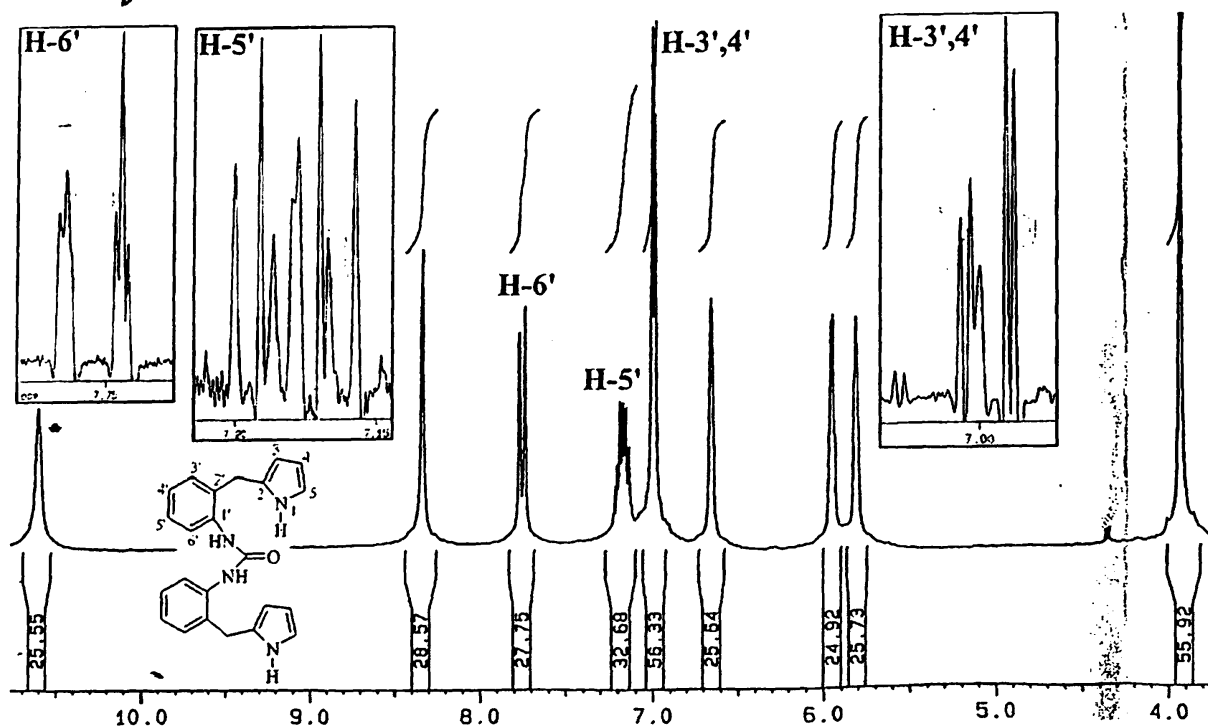


**Σχήμα 63.** Συνθήκες: (i): 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, (ii):  $\text{H}_2\text{O}$ , (iii): 1/6 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $\Delta$  6 h.

Κατά τη αντίδραση της 192 με τριφωσγένιο (1/3 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (Σχήμα 63) παρατηρήθηκε ότι η 192 είχε εξαφανιστεί και στο TLC φάνηκε μόνο μια κηλίδα αρκετά μη πολική, η οποία όμως δεν ήταν σταθερή στη δεύτερη ανάπτυξη της χρωματογραφικής πλάκας. Ακόμη και βρασμός του μίγματος της αντίδρασης δεν άλλαξε το αποτέλεσμα. Μετά από υδατική επεξεργασία του μίγματος της αντίδρασης, η κηλίδα αυτή εξαφανίστηκε από το TLC και απομονώθηκαν η 192 και η 220. Επειδή είναι γνωστό ότι κατά την υδρόλυση των αρωματικών ισοκυανικών ενώσεων, το προϊόν μπορεί να είναι είτε η μητρική αμίνη, είτε η παραγόμενη από την αντίδραση της αμίνης με την ισοκυανική ένωση ουρία ή και οι δύο<sup>117</sup>, θεωρήθηκε ότι η κηλίδα αυτή είναι η ενδιάμεση ισοκυανική ένωση 219. Η 220 είναι το μόνο προϊόν της αντίδρασης της 192 με τριφωσγένιο (1/6 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο υπό βρασμό για 6 ώρες.

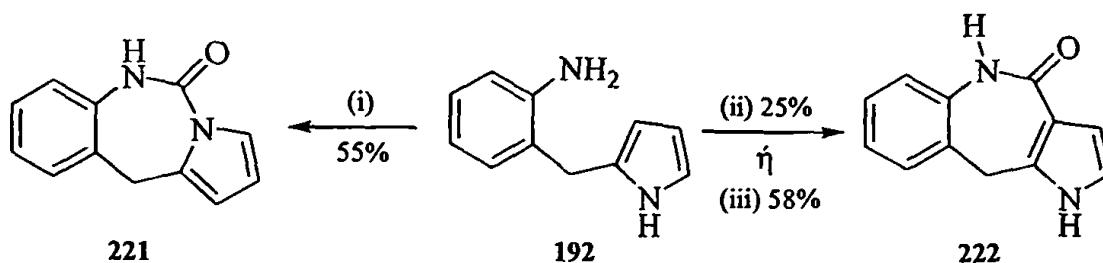
Το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της 220 (Εικόνα 11) παρουσιάζει εικόνα ενός συμμετρικού μορίου. Επιπλέον, τα βενζολικά πρωτόνια εμφανίζουν σήματα με πολλαπλότητες τέτοιες που δεν μπορούν να αναλυθούν με τους κανόνες που διέπουν τα φάσματα πρώτου βαθμού, λόγω της πολύ μικρής διαφοράς των χημικών μετατοπίσεων<sup>118</sup> των H-3' και H-4', όπως φαίνεται στο φάσμα υψηλής ανάλυσης.



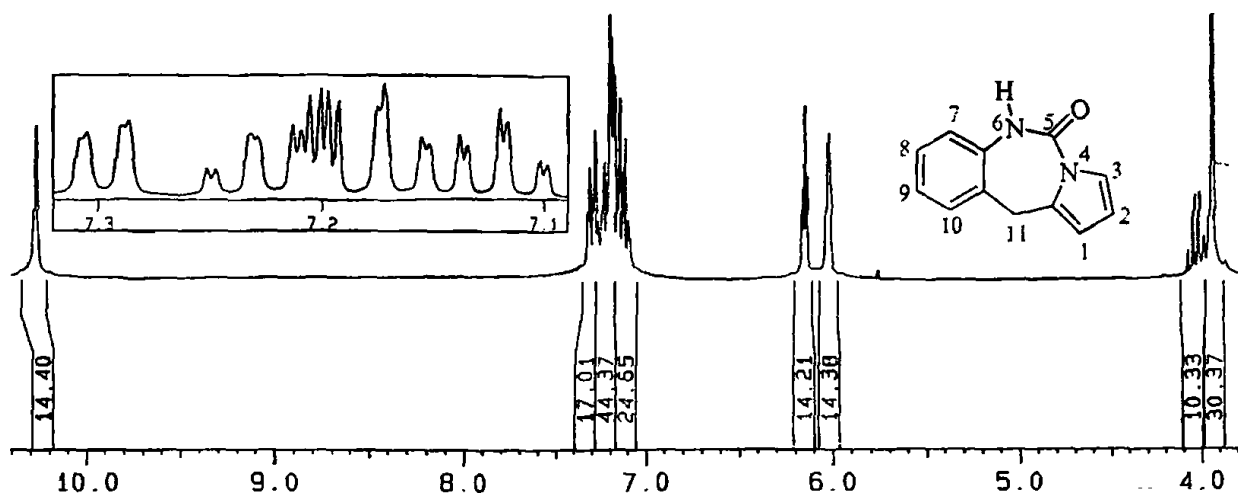


Εικόνα 11. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης **220**. Οι εικόνες στα πλαίσια είναι από φασματογράφο 400MHz.

Επειδή όπως αναμενόταν, το H-1 του πυρρολικού δακτυλίου της **192** δεν είναι αρκετά όξινο ώστε με τις παραπάνω συνθήκες το πυρρολικό ανιόν να δράσει ως πυρηνόφιλο προς την ισοκυανική ομάδα του μορίου, επαναλήφθηκε η αντίδραση της **192** με τριφωσγένιο (1/3 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (2 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο στους  $10^\circ\text{C}$ , ενώ μετά από 10 λεπτά προστέθηκε περίσσεια υδριδίου του νατρίου. Το αποτέλεσμα ήταν να απομονωθεί το επιθυμητό προϊόν **221** σε απόδοση 55% (Σχήμα 64), με χαρακτηριστική την αποπροστασία και την dd πολλαπλότητα του H-3 στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του προϊόντος (Εικόνα 12). Η μέτρια απόδοση οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την υδατική επεξεργασία του μίγματος της αντίδρασης, η **221** διασπάται πολύ εύκολα πιθανότατα προς την ενδιάμεση ισοκυανική ένωση **219**. Απόχυση του μίγματος της αντίδρασης σε νερό ή θρυμματισμένο πάγο έχει ως αποτέλεσμα την απομόνωση μόνο των ενώσεων **192** και **220**. Γι' αυτό το λόγο, μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα αφέθηκε να αναδεύεται στον αέρα όλη νύχτα πριν από την υδατική επεξεργασία, ώστε η υδρόλυση να γίνει αργά, με την υγρασία της ατμόσφαιρας.



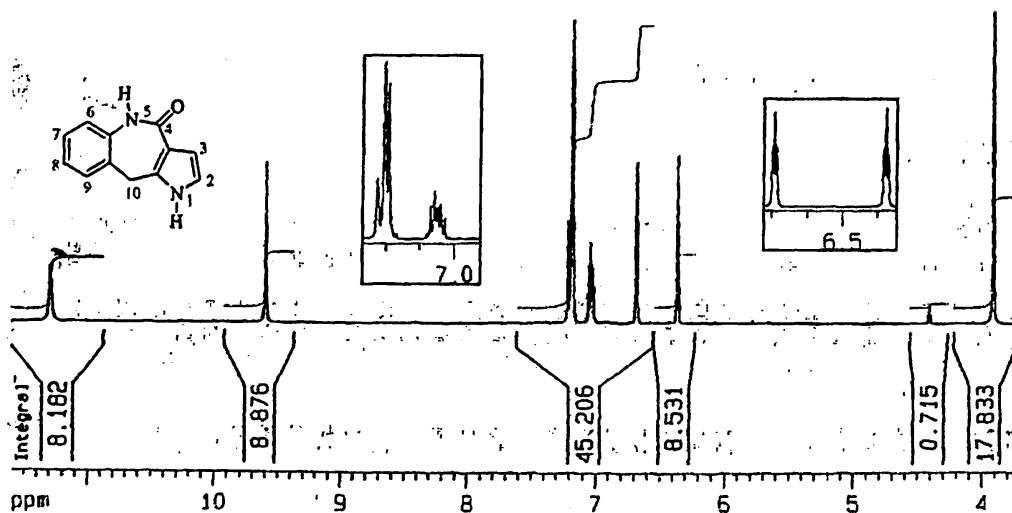
**Σχήμα 64.** Συνθήκες: (i): α) 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $10^\circ\text{C}$  10 min, β)  $\text{NaH}$  60% σε λάδι, 10 min, (ii): 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 1 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 10 min, (iii): α) 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF,  $10^\circ\text{C}$  10 min, β)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\Delta$  5 min.



**Εικόνα 12.** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 221. Η μεγέθυνση είναι από φασματογράφο 400 MHz.

Κατόπιν έγιναν προσπάθειες να κυκλοποιηθεί η 192 με αλληλεπίδραση μεταξύ του C-3 του πυρρολικού δακτυλίου και της ισοκυανικής ομάδας σε ελαφρώς όξινες συνθήκες. Έτσι η αμίνη 192 σε αντίδραση με τριφωσγένιο (1/3 ισοδ.) παρουσία τριαιθυλαμίνης (1 ισοδ.) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο έδωσε την πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη 222 σε μικρή απόδοση (25%) (Σχήμα 64). Η χαμηλή απόδοση της αντίδρασης οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι, λόγω των όξινων συνθηκών που επικρατούν στο διάλυμα, και με δεδομένο ότι η 192 είναι αρκετά ευαίσθητη σε όξινες συνθήκες (λόγω της απουσίας της καρβόνυλο ομάδας σε σχέση με τη 189), προέκυψε εκτεταμένος πολυμερισμός. Επανάληψη της αντίδρασης σε χαμηλότερη θερμοκρασία φάνηκε να επιβραδύνει τον πολυμερισμό αλλά παράλληλα, παρατηρώντας το TLC κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, εμφανιζόταν η κηλίδα που αντιστοιχεί στην ισοκυανική ένωση, χωρίς την εμφάνιση δεύτερης κηλίδας. Η κηλίδα που αντιστοιχεί στην πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη 222 εμφανιζόταν όταν η αντίδραση έφτανε σε θερμοκρασία δωματίου αλλά με συνακόλουθο αποτέλεσμα τον πολυμερισμό. Γι' αυτό το

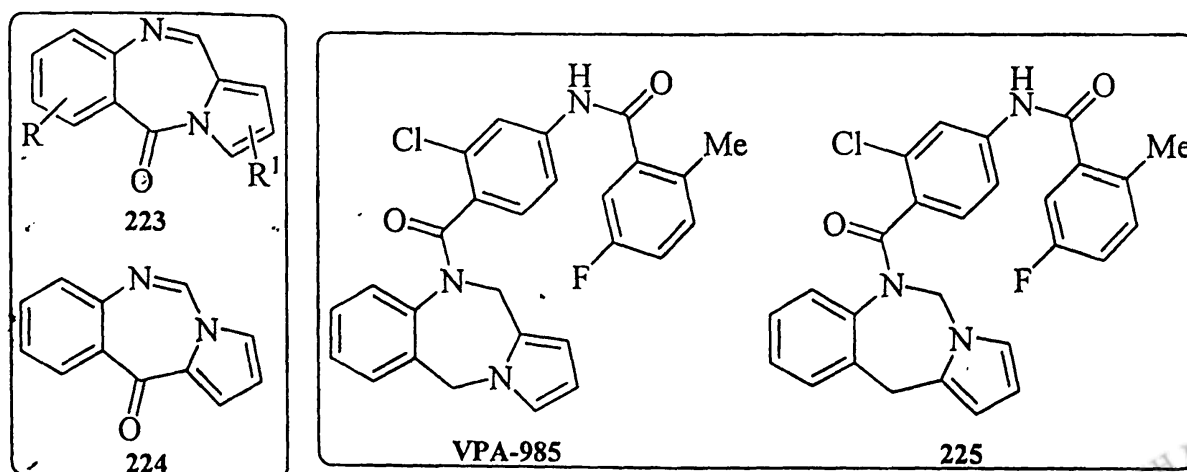
λόγο επαναλήφθηκε η αντίδραση σε θερμοκρασία δωματίου με 2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης για αποφυγή του πολυμερισμού αλλά προστέθηκε χλωριούχο αργίλιο (III) για να ενεργοποιηθεί η ισοκυανική ομάδα σε ελαφρώς όξινες συνθήκες. Με διάρκεια αντίδρασης 5 λεπτά υπό βρασμό, η αντίδραση έδωσε την 222 σε απόδοση 58%. Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της 222 (Εικόνα 13) φαίνονται οι μη εξηγήσιμες από το τρίγωνο του Pascal πολλαπλότητες των σημάτων των βενζολικών πρωτονίων που παρατηρήθηκαν και στο φάσμα της 220.



Εικόνα 13. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 222.

## 2.2. Σύνθεση της 11H-πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης και του ανάλογου του VPA-985

Ειπώθηκε στο εισαγωγικό κεφάλαιο 1.4 ότι οι πυρρολο[2,1-c][1.4]βενζοδιαζεπίνες 223 (Εικόνα 14) των οποίων ο πυρρολικός δακτύλιος είναι αρωματικός, παρουσίαζαν μηδενική αντικαρκινική δράση λόγω της μικρής ηλεκτρονιοφιλικότητας του ιμινικού άνθρακα, εξαιτίας της εκτεταμένης συζυγίας με τον πυρρολικό δακτύλιο. Αποφασίστηκε επομένως να διερευνηθεί η σύνθεση της πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζοδιαζεπίνης 224, όπου ο ιμινικός άνθρακας είναι συνδεδεμένος με το άζωτο του αρωματικού πυρρολικού δακτυλίου, θεωρώντας ότι αυτή η μορφή θα ήταν πιο δραστική κατά την αντίδρασή της με πυρηνόφιλα λόγω της απουσίας του συζυγιακού φαινομένου με τον πυρρολικό δακτύλιο και επειδή το ηλεκτρονιοελκτικό πυρρολικό άζωτο θα καθιστούσε πιο ηλεκτρονιόφιλο τον ιμινικό άνθρακα.



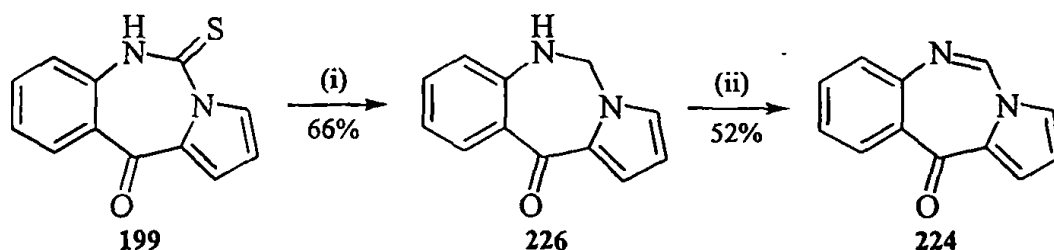
Εικόνα 14



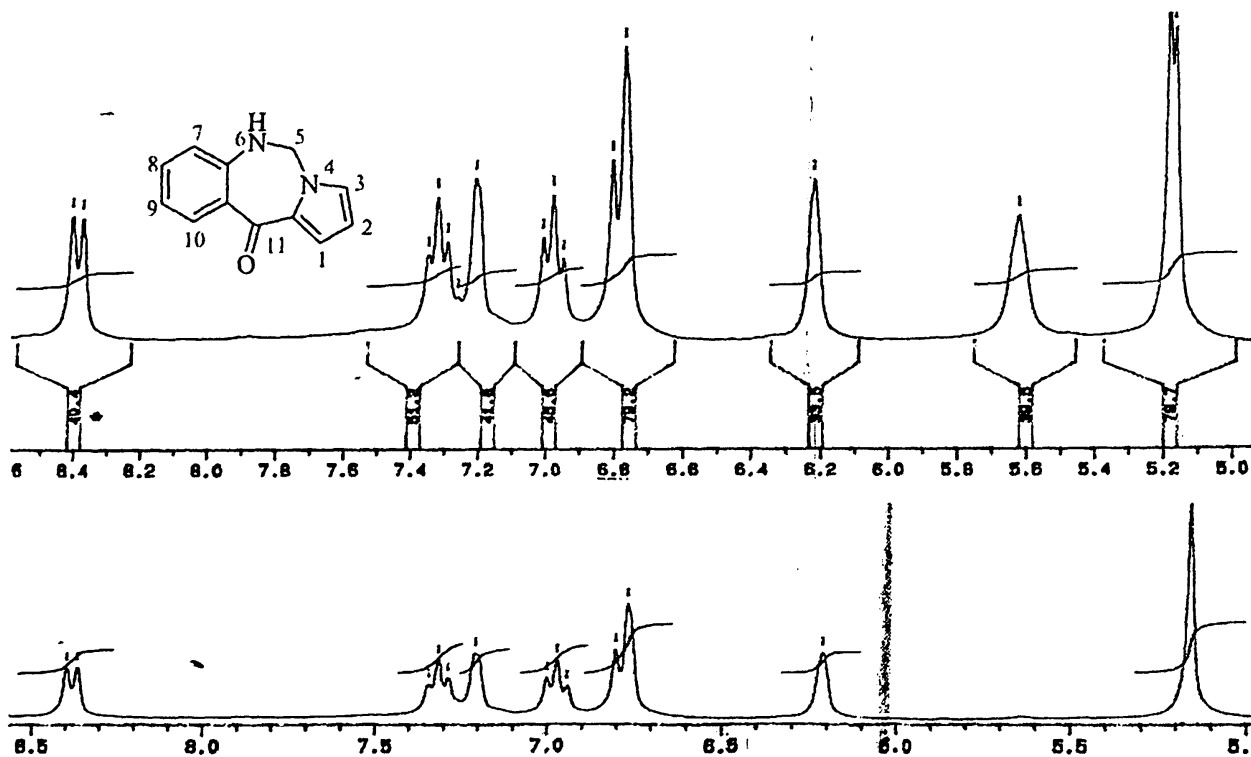
Το VPA-985<sup>119</sup> είναι μια ένωση που εμφανίζει διουρητική δράση και η οποία βρίσκεται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών. Το μόριο αποτελείται από μία πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπίνη η οποία φέρει στη θέση 11 μια αλυσίδα 2 αρυλίων ενωμένων με αμιδικούς δεσμούς. Αποφασίστηκε λοιπόν, παράλληλα με τη σύνθεση της 224, να διερευνηθεί η σύνθεση της 225 ως ανάλογο του VPA-985, αντικαθιστώντας το πυρρολο[2,1-*c*][1,4]βενζοδιαζεπινικό σύστημα δακτυλίων με το πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινικό.

### 2.2.1. Σύνθεση της 11*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης.

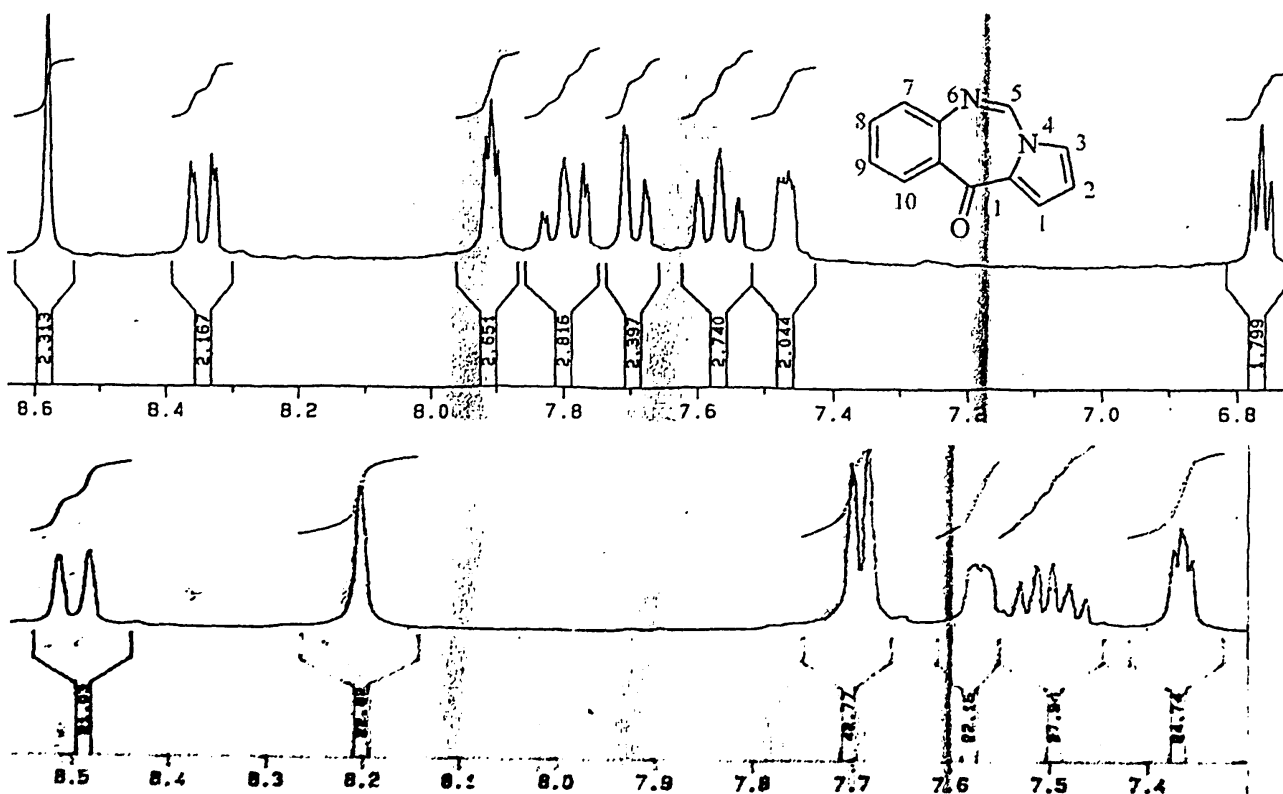
Η πυρρολοβενζοδιαζεπίνη 199 επλέχθηκε ως κατάλληλη πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση της 224. Η αναγωγική αποθείωση με χρήση νικελίου κατά Raney έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως, αφού είναι ένα ήπιο αναγωγικό μέσο και παρουσιάζει μεγάλη εκλεκτικότητα στις αντιδράσεις αποθείωσης<sup>120</sup>. Έτσι όταν η 199 υποβλήθηκε σε βρασμό σε αιθανόλη για 5 λεπτά παρουσία νικελίου κατά Raney<sup>121</sup> έδωσε σε καλή απόδοση την ανηγμένη πυρρολοβενζοδιαζεπίνη 226 (σχήμα 65). Έπειτα επιχειρήθηκε οξείδωση της 226 προς την επιθυμητή ιμίνη 224 χρησιμοποιώντας οξείδιο του μαγγανίου(IV), ένα ήπιο οξειδωτικό μέσο, το οποίο χρησιμοποιείται συχνά στην αφυδρογόνωση αμινών προς ιμίνες<sup>122</sup>. Ο βρασμός όμως του μίγματος σε άνυδρο βενζόλιο δεν έδωσε αντίδραση<sup>123</sup>. Έτσι αποφασίστηκε αλλαγή του διαλύτη σε τολουόλιο υποθέτοντας ότι απαιτούνταν μεγαλύτερη θερμοκρασία για να επιτευχθεί η οξείδωση. Όντως, κάτω από αυτές τις συνθήκες απομονώθηκε η επιθυμητή ιμίνη 224 σε μέτρια απόδοση.



Σχήμα 65. Συνθήκες: (i): Raney Ni, EtOH, Δ, 5 min, (ii): MnO<sub>2</sub>, MePh, Δ, 3.5 h.



Εικόνα 15. Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) της ένωσης 226. Κάτω: μετά από ανταλλαγή NH πρωτονίου με D<sub>2</sub>O.

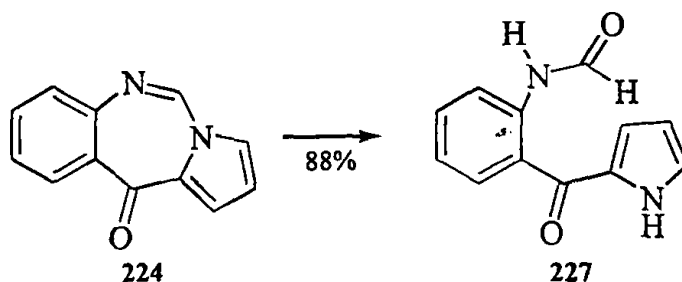


Εικόνα 16. Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης 224 σε DMSO-d<sub>6</sub> (πάνω) και σε CDCl<sub>3</sub> (κάτω) (250 MHz).



Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της **226** (Εικόνα 15) φαίνεται χαρακτηριστικά η κορυφή της μεθυλένο ομάδας (5.17 ppm) ως διπλή λόγω της σύζευξης με το NH (5.62 ppm), σχάση που αίρεται παράλληλα με την εξαφάνιση της κορυφής του NH όταν στο διάλυμα προστεθεί δευτεριωμένο νερό. Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της μίνης **224** (Εικόνα 16) σε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο, φαίνεται χαρακτηριστικά η απλή κορυφή του ιμινικού πρωτονίου (8.58 ppm), παράλληλα με την αποπροστασία των πυρρολικών CH πρωτονίων (6.77, 7.48 και 7.91 ppm). Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν χρησιμοποιήθηκε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ως διαλύτης, το ιμινικό πρωτόνιο εμφανίστηκε προστατευμένο κατά 0.4 ppm, ενώ τα βενζολικά πρωτόνια (7.5, 7.7 (2H) και 8.5 ppm) εμφανίζονταν με σχάσεις μη εξηγήσιμες από τους κανόνες που διέπουν τα φάσματα πρώτου βαθμού, όπως αυτές που παρατηρήθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Στη συνέχεια, με σκοπό τη διερεύνηση της δραστηριότητας αυτής της μίνης με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια, διερευνήθηκε κατ' αρχήν η δραστηριότητά της με το νερό. Έτσι, κατά την ανάδευση της **224** σε τετραϋδροφουράνιο σε μη άνυδρες συνθήκες για 8 ώρες (Σχήμα 66), σχηματίστηκε, αντί για την αναμενόμενη καρβινολαμίνη (βλέπε κεφάλαιο 1.4.1, Σχήμα 30), ένα μοναδικό προϊόν, το αμίδιο **227**.



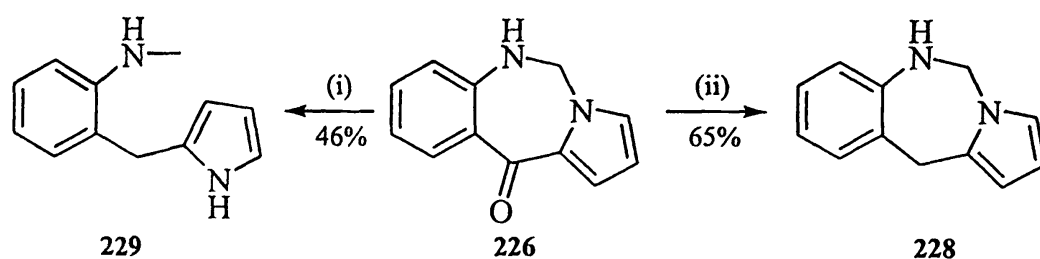
Σχήμα 66. Συνθήκες: THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , 8 h.

Αυτό το πείραμα υποδεικνύει ότι η **224** είναι εξαιρετικά δραστική παρουσία νερού με αποτέλεσμα τη μη αναστρέψιμη διάνοιξη του βενζοδιαζεπινικού δακτυλίου. Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι το μόριο της **224** είναι ασταθές, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να παρουσιάζει αλκυλιωτική δράση σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης της ανθραμυκίνης.

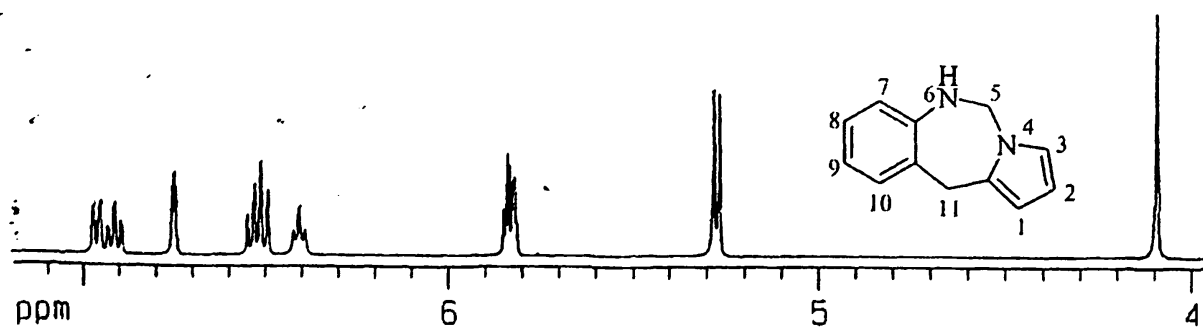
### 2.2.2. Σύνθεση του ανάλογου του VPA-985.

Για τη σύνθεση της **225** (Εικόνα 14, σελ. 71), η **226** θεωρήθηκε ότι ήταν η κατάλληλη πρόδρομη ένωση, η αναγωγή της κετονομάδας της οποίας θα έδινε τη **228** (σχήμα 67) που

αποτελεί το βασικό τρικυκλικό σύστημα δακτυλίων του τελικού προϊόντος. Ενώ η σύνθεση αυτής της ένωσης θα μπορούσε να ξεκινήσει από τη 201 (σελ. 57), η οποία με μια αντίδραση αναγωγικής αποθείωσης θα έδινε την 228, θεωρήθηκε μη συμφέρουσα λύση λόγω της αστάθειας της ισοθειοκυανικής ενδιάμεσης ένωσης 200, καθώς και της χαμηλής απόδοσης με την οποία αυτή συντίθεται, πράγμα που θα καθιστούσε την ολική σύνθεση της 228 δύσκολη και μη αποδοτική. Έτσι, αναγωγή της 226 με βοροϋδρίδιο του νατρίου σε ισοπροπυλική αλκοόλη υπό βρασμό έδωσε ένα ασταθές προϊόν με τη μορφή καφέ λαδιού, τα φασματοσκοπικά δεδομένα του οποίου υποδεικνύουν ότι πρόκειται για την ένωση 229 (Σχήμα 67). Το αποτέλεσμα έδειξε ότι έγινε αναγωγή της κετόνης με παράλληλη διάνοιξη του δακτυλίου. Θεωρώντας ότι ο βρασμός είχε συμβάλει στη διάνοιξη του δακτυλίου, επιχειρήθηκε αναγωγή με ένα ισχυρότερο αναγωγικό αντιδραστήριο αλλά σε θερμοκρασία δωματίου. Η αναγωγή της 226 με λίθιο αργίλιο υδρίδιο σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο είχε ως αποτέλεσμα ένα μαυρο πηχώδες έλαιο, υποδεικνύοντας ότι απαιτείται λιγότερο ισχυρό αναγωγικό. Έτσι επιλέχθηκε το υδρίδιο του αργιλίου ως ηπιότερο αναγωγικό μέσο, το οποίο σχηματίζεται από μίγμα λίθιο αργίλιο υδρίδιου – χλωριούχου αργιλίου(III) σε αναλογία 1:3. Αναγωγή της 226 με αυτό το μίγμα σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο<sup>124</sup> έδωσε την επιθυμητή ένωση 228 σε καλή απόδοση.



Σχήμα 67. Συνθήκες: (i):  $\text{NaBH}_4$ , *i*-PrOH,  $\Delta$ , 18 h, (ii):  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ , 40 min.

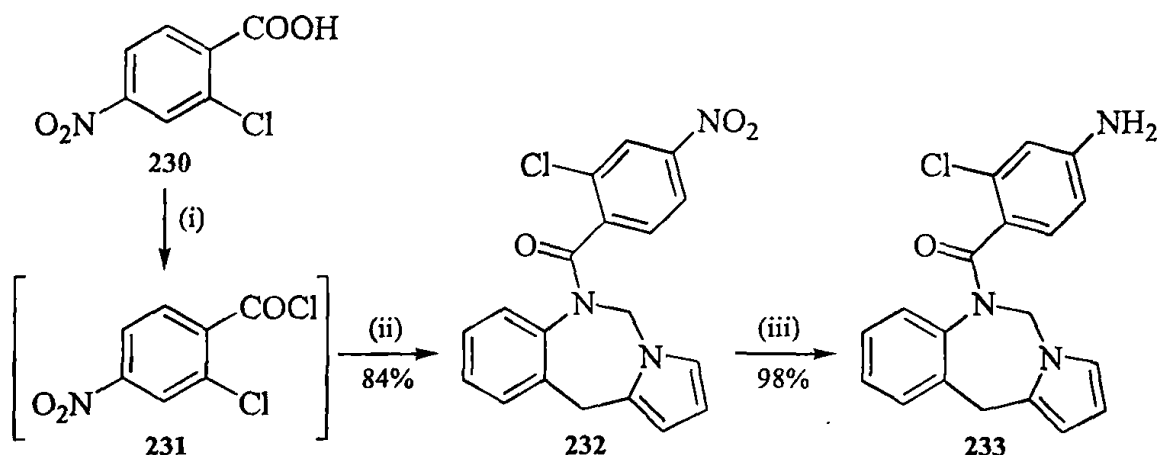


Εικόνα 17. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 228.

Φαίνεται χαρακτηριστικά στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της **228** (Εικόνα 17) η μεθυλενική ομάδα, προϊόν της αναγωγής, στα 4.09 ppm ως απλή, ενώ είναι εμφανής και η σύζευξη του  $\text{NH}$  (6.4 ppm, τριπλή) με τα 5- $\text{CH}_2$  (5.27 ppm, διπλή).

Η σύνθεση της ένωσης **225** είναι δυνατόν να ακολουθήσει δύο εναλλακτικές πορείες που χρησιμοποιήθηκαν και για τη σύνθεση του VPA-985<sup>19a</sup>. Η μία περιλαμβάνει αρχικά τη σύνθεση του διβενζολικού υποκαταστάτη και κατόπιν την αντίδραση αυτού με την πυρρόλο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη **228** ενώ η άλλη τη σύνθεση του τελικού μορίου με σταδιακή προσθήκη δύο βενζολικών τμημάτων ξεχωριστά. Επιλέχθηκε η δεύτερη μέθοδος γιατί περιλάμβανε λιγότερα στάδια και επίσης, επειδή το 2-μεθυλο-5-φθοροβενζοϊκό οξύ είναι σχετικά ακριβό αντιδραστήριο, προτιμήθηκε η χρήση του στο τελευταίο βήμα της σύνθεσης.

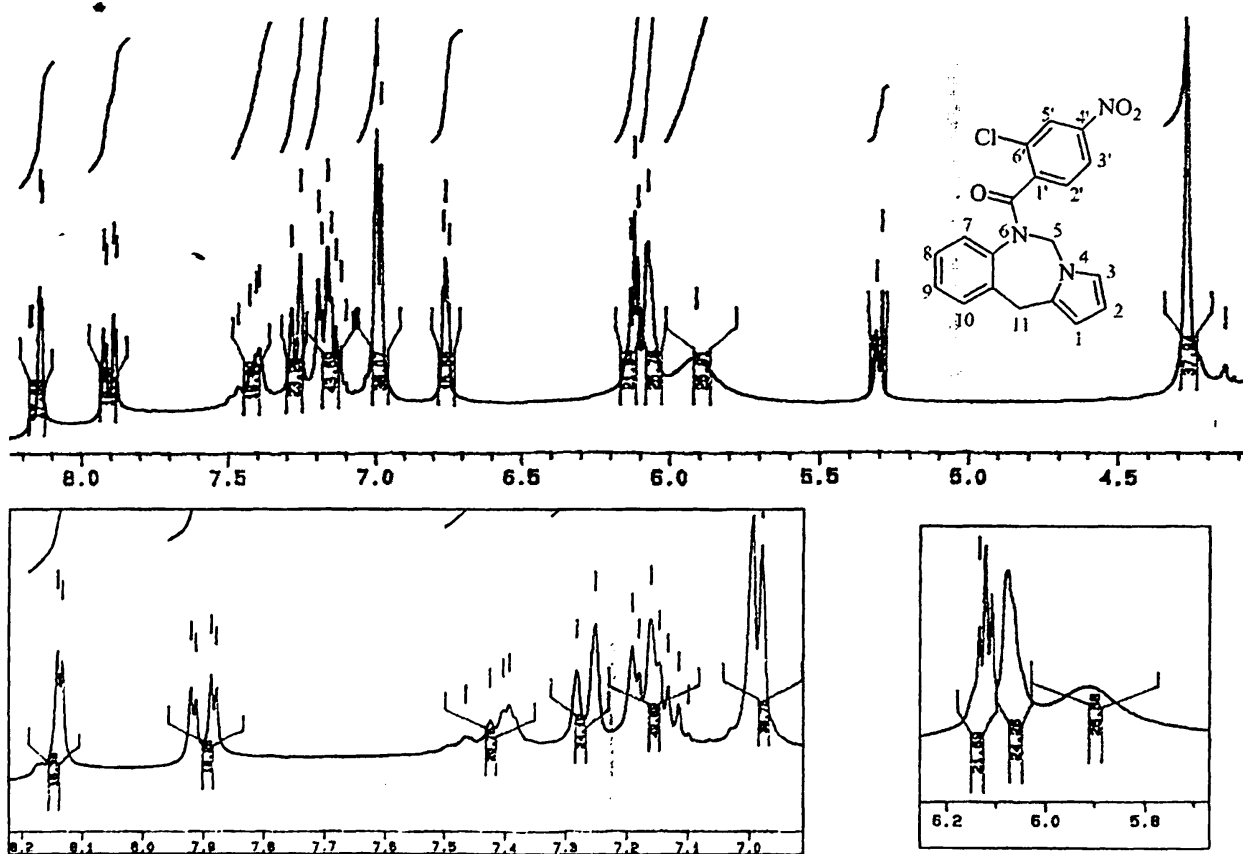
Η σύνθεση ξεκίνησε με την παρασκευή του 4-νιτρο-2-χλωροβενζοϋλοχλωριδίου-**231** (Σχήμα 68) από το αντίστοιχο οξύ **230** με βρασμό σε θειονυλοχλωρίδιο, το οποίο δεν απομονώθηκε αλλά μετά την εξάτμιση της περίσσειας του θειονυλοχλωριδίου υποβλήθηκε αμέσως σε αντίδραση με την πυρρόλοβενζοδιαζεπίνη **228**. Η αντίδραση έγινε σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης και έδωσε σε πολύ καλή απόδοση το αμίδιο **232**.



Σχήμα 68. Συνθήκες: (i):  $\text{SOCl}_2$ ,  $\Delta$ , 2 h, (ii): **228**,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 30 min, (iii):  $\text{Zn}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 18 h.

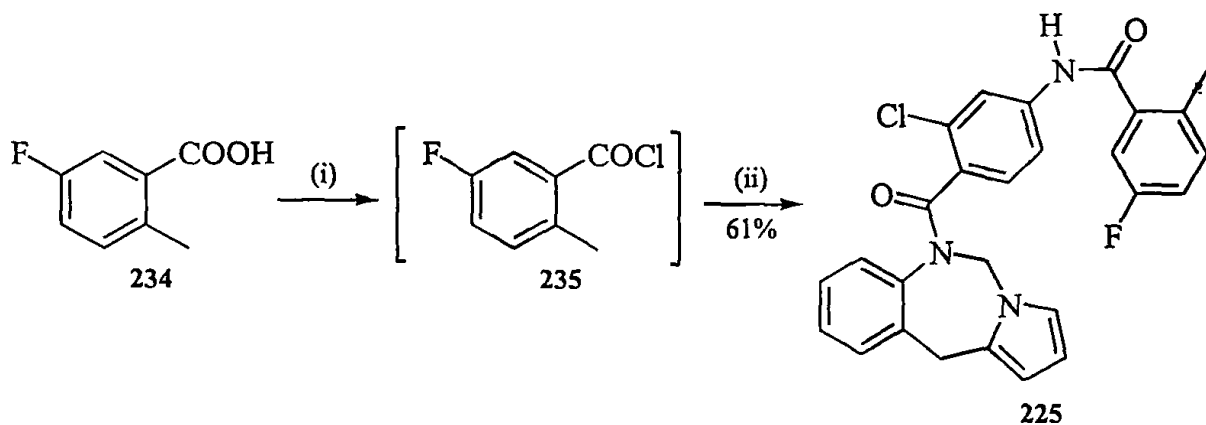
Πρέπει να σημειωθεί ότι όταν χρησιμοποιήθηκαν ισομοριακές ποσότητες των **230** και **228**, η απόδοση της αντίδρασης ήταν χαμηλή και λαμβανόταν, μαζί με το προϊόν και αρκετή ποσότητα της **228**. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε τριπλάσια ποσότητα του οξέος **230**, πετυχαίνοντας πολύ καλή απόδοση (84%). Επίσης η **232** είναι αρκετά ασταθής ένωση και αμέσως μετά την απομόνωσή της πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί

σύντομα. Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της **232** (Εικόνα 18) φαίνεται το αρκετά αποπροστατευμένο  $\text{H-5}'$  ως διπλή (8.14 ppm,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ) λόγω της *μέτα* σχάσης με το  $\text{H-3}'$ , ενώ η μεθυλένο ομάδα  $5\text{-CH}_2$  εμφανίζεται ως μία ευρεία κορυφή στα 5.9 ppm, υποδεικνύοντας πιθανότατα μια σχετική δυσκολία στην κίνησή της. Στη συνέχεια, αναγωγή της **232** (Σχήμα 68) με σκόνη ψευδαργύρου και χλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη έδωσε σχεδόν ποσοτικά την αμίνη **233**.



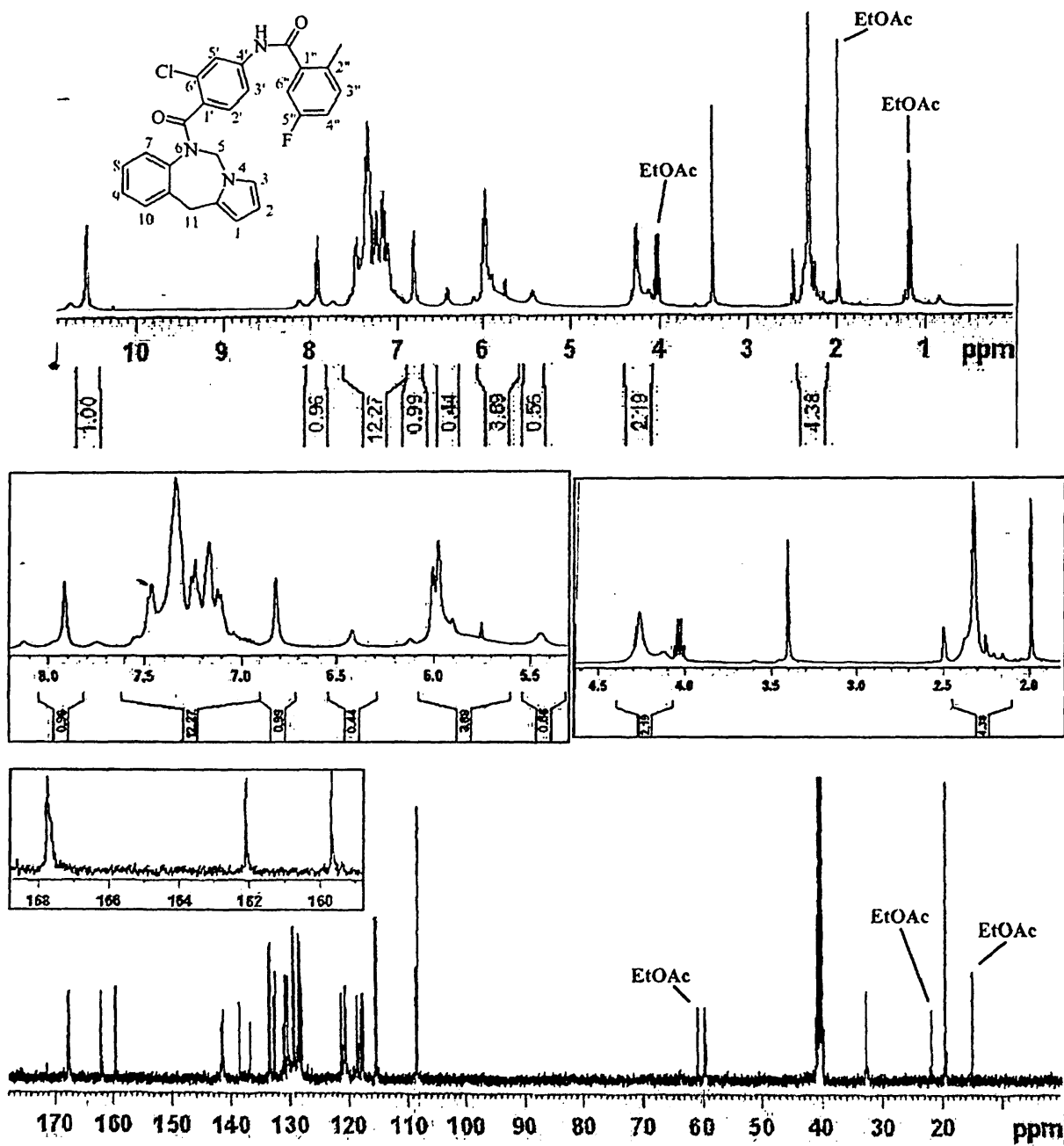
Εικόνα 18. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) της ένωσης **232**.

Για το τελευταίο στάδιο της πορείας, συντέθηκε το 2-μεθυλο-5-φθοροβενζόυλο χλωρίδιο **235** από το αντίστοιχο οξύ **234** με βρασμό σε θειονυλοχλωρίδιο (Σχήμα 69). Το χλωρίδιο οξέος δεν απομονώθηκε αλλά υποβλήθηκε αμέσως σε αντίδραση με την αμίνη **233** (1/3 ισοδύναμο ως προς την **234**) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης δίνοντας σε μέτρια απόδοση την τελική ένωση **225**.



**Σχήμα 69.** Συνθήκες: (i):  $\text{SOCl}_2$ ,  $\Delta$ , 2 h, (ii): 233,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 18 h.

Όσον αφορά τη **225**, θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι σχετικά ασταθής και απαιτεί φύλαξη στο ψυγείο. Ακόμη, το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης διαλυμένης σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο παρουσιάζει την εικόνα μίγματος. Όταν όμως ως διαλύτης χρησιμοποιείται το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (Εικόνα 19), παρουσιάζει μια πολύ πιο ξεκάθαρη εικόνα. Θεωρείται λοιπόν ότι πιθανότατα το μόριο μπορεί να υφίσταται σε δύο σχετικά σταθερές διαφορετικές διαμορφώσεις λόγω των 2 αμιδικών ομάδων. Έτσι στο χλωροφόρμιο φαίνεται ότι υφίστανται σε συγκρίσιμο βαθμό και οι δύο, ενώ στο διμεθυλοσουλφοξείδιο ευνοείται πολύ περισσότερο η μία διαμόρφωση έναντι της άλλης. Φαίνεται καθαρά το αμιδικό NH στα 10.6 ppm και επίσης η μεθυλένο ομάδα N-CH<sub>2</sub> ως ευρεία στην περιοχή 5.6-6.0 ppm. Επίσης στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  φαίνεται ουσιαστικά μια ταύτιση των σημάτων των καρβονυλίων στα 168 ppm καθώς και η χαρακτηριστική διπλή κορυφή (160.9 ppm,  $J = 242$  Hz) του C-5" λόγω της σύζευξης με το φθόριο.

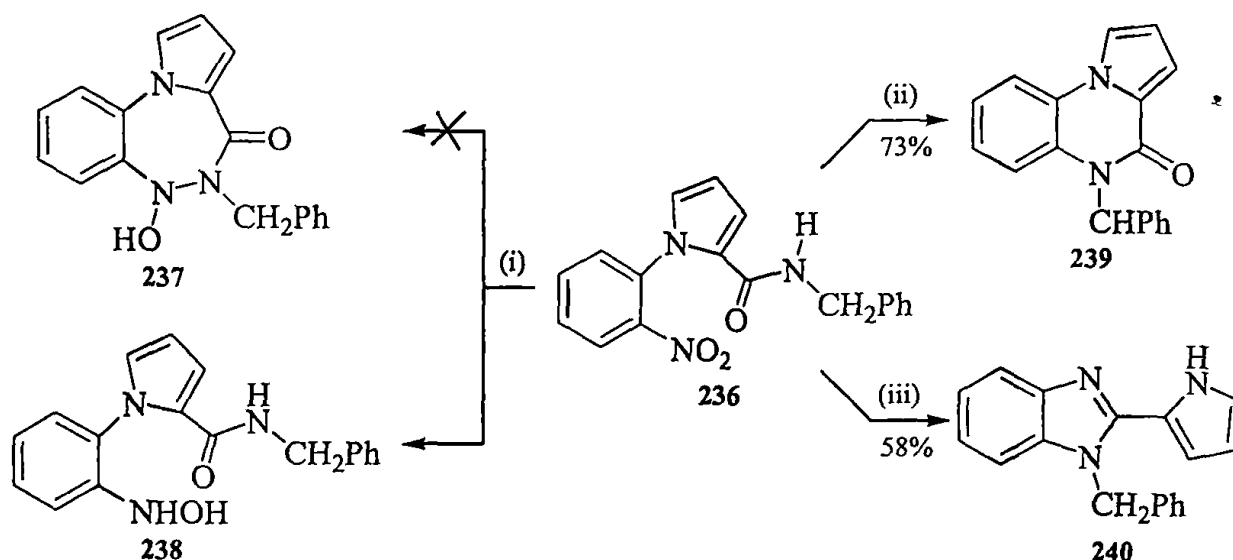


Εικόνα 19. Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) και  $^{13}\text{C-NMR}$  της ένωσης 225.

### 2.3. Σύνθεση *N*-αλκυλο ή αρυλοπυρρολο[1,2-*a*]κινοξαλιν-4(5*H*)-ονών

Σε προηγούμενη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο, είχε συντεθεί το *N*-βενζυλο-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο **236** (Σχήμα 70) ως πρόδρομη ένωση με σκοπό τη σύνθεση νέων τρικυκλικών ενώσεων<sup>79</sup>, που θα προέκυπταν κατά την αλληλεπίδραση μεταξύ της νίτρο ομάδας και της αμιδικής ομάδας. Ένας βασικός στόχος ήταν η σύνθεση της πυρρολο[2,1-*d*][1.2.5]βενζοτριαζεπίνης **237**, με αναγωγική κυκλοποίηση, ο οποίος όμως δεν επιτεύχθηκε. Εντούτοις η χημική συμπεριφορά της ένωσης αυτής παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Η αναγωγή της **236** με ψευδάργυρο και χλωριούχο αμμώνιο σε υδατική αιθανόλη έδωσε την υδροξυλαμίνη **238** (δεν επιτεύχθηκε η παγίδευση της παραγόμενης νιτρώδο ομάδας από το αμιδικό ανιόν προς τη **237** και η αναγωγή συνεχίστηκε δίνοντας τη **238**), ενώ ισχυρά βασικές αναγωγικές συνθήκες με χρήση ψευδαργύρου και υδροξειδίου του νατρίου υπό βρασμό σε υδατική αιθανόλη έδωσαν την πυρρολοκινοξαλίνη **239**. Αυτό έδειξε ότι η νίτρο ομάδα πιθανότατα δεν ανάχθηκε αλλά υποκαταστάθηκε από το αμιδικό άζωτο λόγω των ισχυρά βασικών συνθηκών και της υψηλής θερμοκρασίας. Επίσης προσπάθεια αναγωγής της αμιδικής ομάδας της **236** προς την αντίστοιχη δευτεροταγή αμίνη χρησιμοποιώντας λίθιο αργίλιο υδρίδιο σε 1,4-διοξάνιο, έδωσε κατά παράξενο τρόπο το βενζιμιδαζόλιο **240**. Για την αντίδραση αυτή προτάθηκε ένας μηχανισμός δέκα σταδίων ο οποίος είναι ακόμα υπό διερεύνηση.



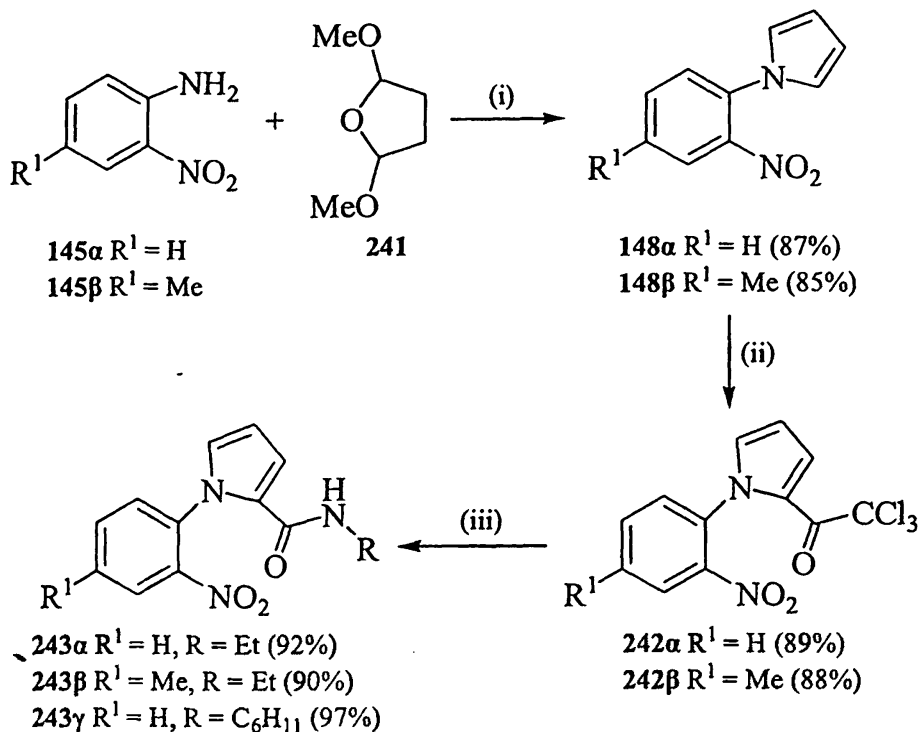


Σχήμα 70. Συνθήκες: (i): Zn, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 1.5 h, (ii): Zn, NaOH, EtOH, H<sub>2</sub>O, Δ, 12 h, (iii): LiAlH<sub>4</sub>, 1,4-διοξάνιο, 2 h.

Με βάση τα προηγούμενα αποτελέσματα<sup>79</sup> αποφασίστηκε η περαιτέρω μελέτη της χημείας ενώσεων όπως η 236. Για το σκοπό αυτό διερευνήθηκε η δυνατότητα να συντεθούν παράγωγα της 236 και να χρησιμοποιηθούν ως πρόδρομες ενώσεις για μια νέα μέθοδο σύνθεσης 5-άλκυλο ή άρυλο υποκατεστημένων πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλινονών. Η βιβλιογραφία αναφέρει ότι 5-άλκυλο υποκατεστημένες πυρρολοκινόξαλινόνες έχουν παρασκευαστεί με απ' ευθείας *N*-αλκυλίωση του μη υποκατεστημένου δακτυλίου<sup>90,85α</sup>, ενώ οι 5-άρυλο υποκατεστημένες πυρρολοκινόξαλινόνες είναι άγνωστες ενώσεις.

Ως αρχική ένωση για τη σύνθεση 5-υποκατεστημένων πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλιν-4(5*H*)-ονών επιλέχθηκε το 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιο 148α και το 4'-μέθυλο υποκατεστημένο παράγωγό του 148β (Σχήμα 71). Οι ενώσεις αυτές παρασκευάστηκαν από μια τροποποιημένη Paal-Knoorr αντίδραση μεταξύ της κατάλληλης 2-νιτροανιλίνης 145α ή 145β και του 2,5-διμεθοξυτετραϋδροφουρανίου 241<sup>125</sup>. Ακολούθως, αντίδραση των 148α και 148β με τριχλωροακετυλοχλωρίδιο σε 1,4-διοξάνιο είχε ως αποτέλεσμα εκλεκτική τριχλωροακετυλίωση στη θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου δίνοντας σε πολύ καλή απόδοση τις 2-τριχλωροακετυλο ενώσεις 242α,β<sup>79</sup>.

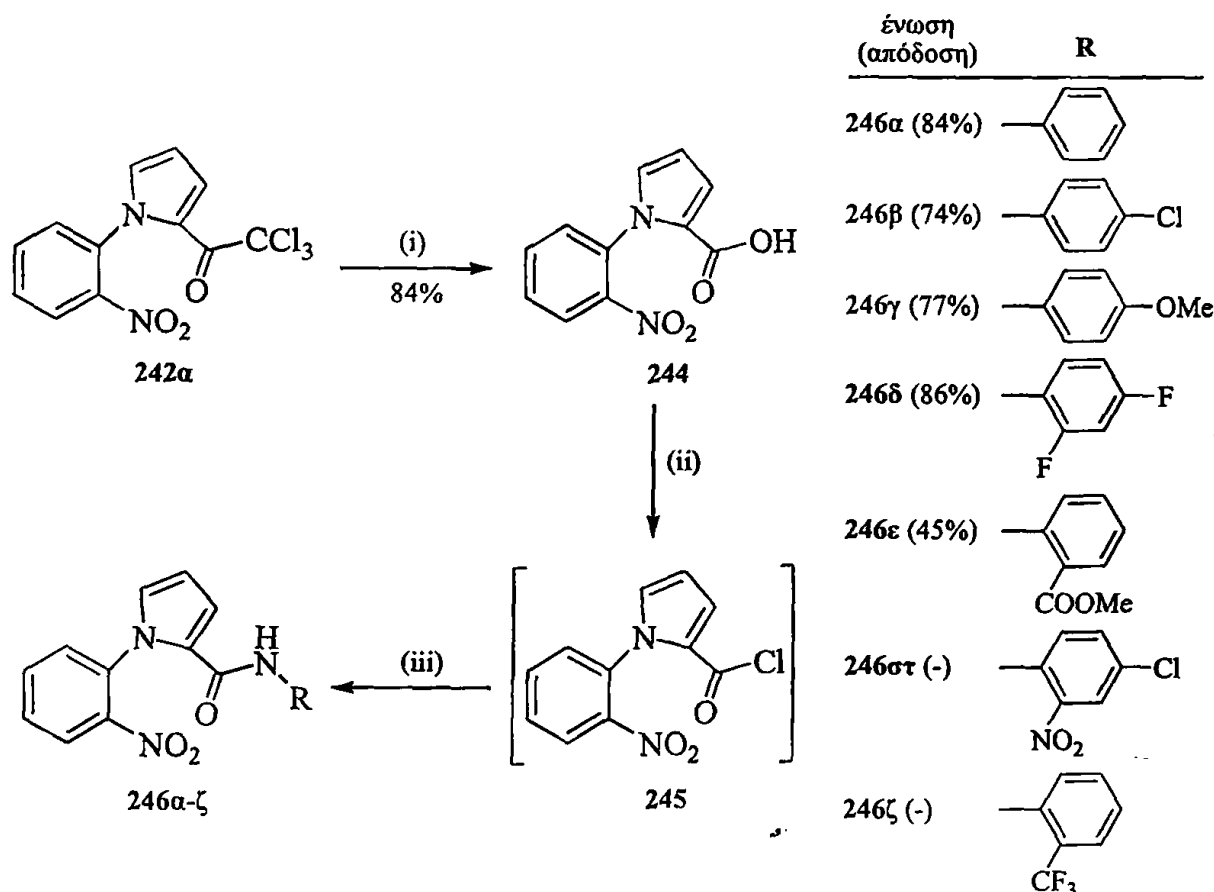




**Σχήμα 71.** Συνθήκες: (i): AcOH, Δ, (ii):  $CCl_3COCl$ , 1,4-διοξάνιο, 6 μέρες, (iii):  $EtNH_2$  70% σε  $H_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ , 18 h, ή  $C_6H_{11}NH_2$ ,  $Et_3N$ , 1,4-διοξάνιο,  $75^\circ C$ , 2 h.

Οι ενώσεις **242α,β** θεωρήθηκαν ιδανικές πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση των επιθυμητών αμιδίων, παραγώγων της **236**, καθώς η τριχλωρομέθυλο ομάδα είναι πολύ καλή αποχωρούσα ομάδα σε αντιδράσεις άκυλο υποκατάστασης. Οι Railey και Johnson συνέθεσαν ένα μεγάλο αριθμό *N*-άλκυλο ή άρυλο υποκατεστημένων πυρρολιο-2-καρβοξαμιδίων με αυτή τη μέθοδο<sup>126</sup> καθώς επίσης έχει αναφερθεί και υποκατάσταση της τριχλωρομέθυλο ομάδας από υδραζίνη προς το αντίστοιχο υδραζίδιο<sup>79,54</sup>, όπου σε όλες τις περιπτώσεις οι αποδόσεις είναι πολύ καλές. Έτσι η **242α** αντιδρώντας με αιθυλαμίνη (υδατικό διάλυμα 70%) σε διχλωρομεθάνιο ή με κυκλοεξυλαμίνη σε 1,4-διοξάνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης έδωσε σε άριστες αποδόσεις τα αντίστοιχα καρβοξαμίδια **243α,γ** ενώ η **242β** αντιδρώντας με αιθυλαμίνη με τις ίδιες συνθήκες που αντέδρασε η **242α**, έδωσε το καρβοξαμίδιο **243β**. Κατόπιν έγινε προσπάθεια να αντιδράσουν αρωματικές αμίνες με την ένωση **242α** προς τα αντίστοιχα καρβοξαμίδια σε 1,4-διοξάνιο υπό βρασμό, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Αυτό προφανώς οφείλεται στη μειωμένη πυρηνόφιλία των ανιλινών σε σχέση με τις αλειφατικές αμίνες. Έτσι αποφασίστηκε να μετατραπεί η τριχλωροακέτυλο ομάδα της **242α** στην πιο δραστική χλωροκαρβόνυλο ομάδα. Γι' αυτό το λόγο η **242α** υδρολύθηκε σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου προς το οξύ **244** (Σχήμα 72), το οποίο μετατράπηκε στο αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος **245** μετά από βρασμό σε θειονυλοχλωρίδιο. Η ένωση **245** δεν απομονώθηκε

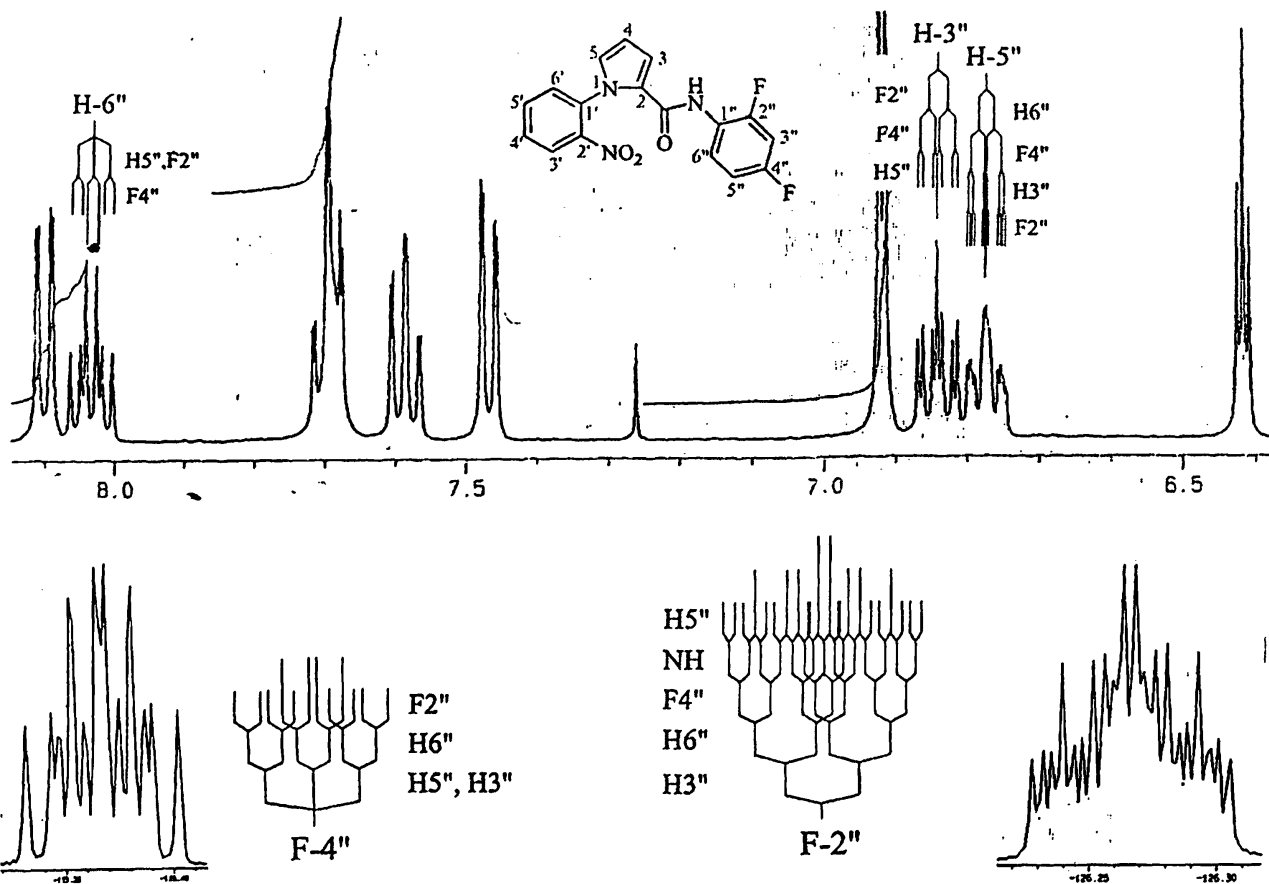
αλλά αντέδρασε αμέσως, μετά την απομάκρυνση του θειονυλοχλωριδίου, με την κατάλληλη αρωματική αμίνη σε μίγμα τολουολίου/πυριδίνης (1:1), δίνοντας τα αντίστοιχα *N*-άρυλο καρβοξαμίδια **246α-ε**<sup>126</sup>.



**Σχήμα 72.** Συνθήκες: (i): NaOH, H<sub>2</sub>O, Δ, 1.5 h, (ii): SOCl<sub>2</sub>, Δ, 1 h, (iii): PhNH<sub>2</sub> ή 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, 2-MeO<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> ή 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, MePh/Py, 48 h.

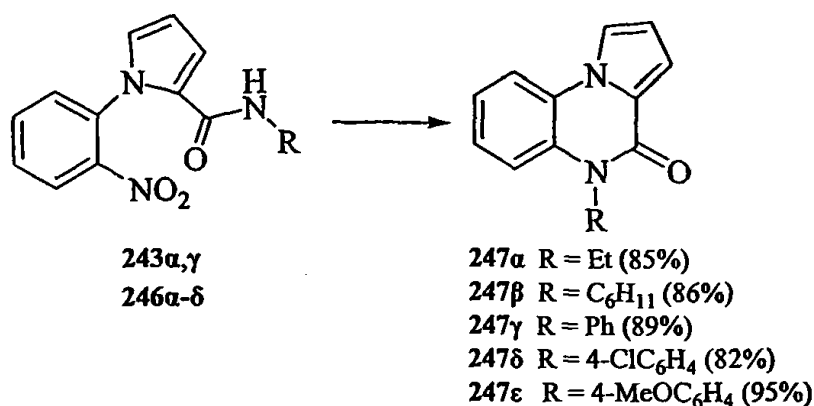
Από τις αποδόσεις των καρβοξαμιδίων φαίνεται ότι οι υποκαταστάτες του δακτυλίου των ανιλινών καθορίζουν το αποτέλεσμα της αντίδρασης. Συγκεκριμένα όσο πιο ογκώδης και ηλεκτρονιοελκτική είναι η ομάδα που βρίσκεται στη θέση 2 των αρυλαμινών, τόσο δυσκολότερη είναι η αντίδραση. Έτσι το χλωρίδιο οξέος **245** αντέδρασε με 2,4-διφθοροανιλίνη και έδωσε το αντίστοιχο αμίδιο **246δ** σε απόδοση 86%, με 2-μεθοξυκαρβονυλοανιλίνη έδωσε το αμίδιο **246ε** και η απόδοση έπεσε στο 45%, ενώ με 2-νιτρο-4-χλωροανιλίνη και 2-τριφθορομεθυλοανιλίνη δεν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Στην Εικόνα 20 φαίνονται τα <sup>1</sup>H-NMR και <sup>19</sup>F-NMR φάσματα της ένωσης **246δ** όπου παρά την πολυπλοκότητά τους, μπορούν να εξηγηθούν με τους κανόνες που διέπουν τα φάσματα

πρώτης τάξης. Στο φάσμα σημειώνονται τα σήματα των πρωτονίων και φθορίων του αμιδικού αρυλίου, καθώς και οι μεταξύ τους συζεύξεις.



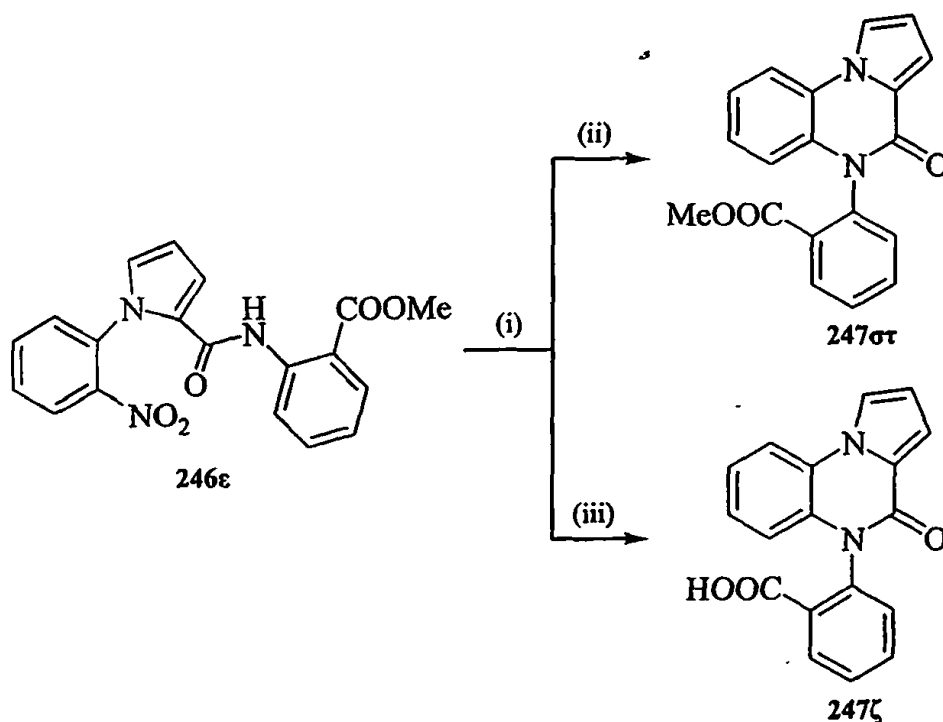
Εικόνα 20. Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) και  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz) της ένωσης 246δ.

Στη συνέχεια τα καρβοξαμίδια 243α,γ και 246α-δ αντέδρασαν με υδρίδιο του νατρίου σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο και έδωσαν, μέσω μιας πυρηνόφιλης αρωματικής απονιτροκυκλοποίησης τις πυρρολοκινοξαλινόνες 247α-ε σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 73). Αξιοσημείωτο είναι εδώ το γεγονός ότι γίνεται απονιτροκυκλοποίηση χωρίς να υπάρχει μία ισχυρή ηλεκτρονιοελκτική ομάδα στο δακτύλιο και μάλιστα σε θερμοκρασία δωματίου.



Σχήμα 73. Συνθήκες: NaH, DMF, 4.5 h για 243α,γ, 1.5 h για 246α-δ.

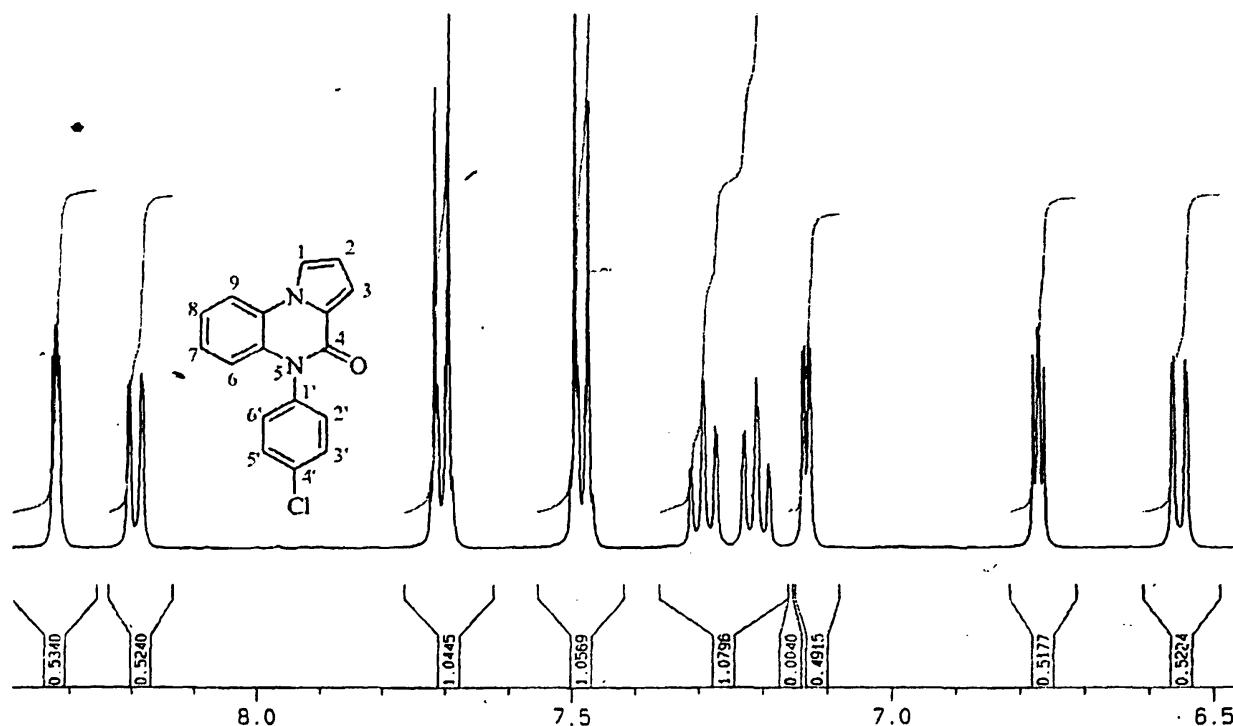
Το προϊόν της αντίδρασης του καρβοξαμίδιου 246ε με υδρίδιο του νατρίου σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο εξαρτήθηκε από την επεξεργασία του μίγματος της αντίδρασης. Απόχυση του μίγματος σε νερό είχε ως αποτέλεσμα να υδρολυθεί ο αρχικά σχηματισμένος εστέρας 247στ, λόγω της αύξησης της θερμοκρασίας κατά την υδρόλυση και του ισχυρά αλκαλικού pH του μίγματος, οπότε απομονώθηκε το οξύ 247ζ (Σχήμα 74). Ο εστέρας 247στ απομονώθηκε όταν το μίγμα της αντίδρασης αποχύθηκε σε μίγμα πάγου / διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου (1:1).



Σχήμα 74. Συνθήκες: (i): NaH, DMF, 1.5 h, (ii): Απόχυση σε πάγο-NaHCO<sub>3</sub>, (iii): Προσθήκη H<sub>2</sub>O.

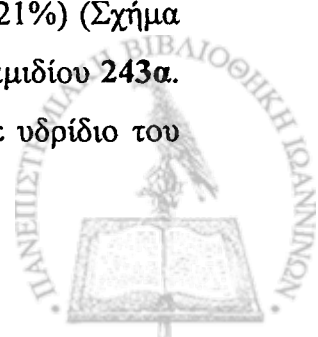


Χαρακτηριστικό των 5-άρυλο υποκατεστημένων πυρρολο[1,2-*a*]κιννοξαλινονών που συντέθηκαν αποτελεί η απορρόφηση σε υψηλά πεδία του H-6 (~ 6.5 ppm), και η απορρόφηση σε χαμηλά πεδία των H-9 (~ 8.2 ppm) και H-1 (~ 8.3 ppm) στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), όπως φαίνεται σε αυτό της ένωσης **247δ** (Εικόνα 21).

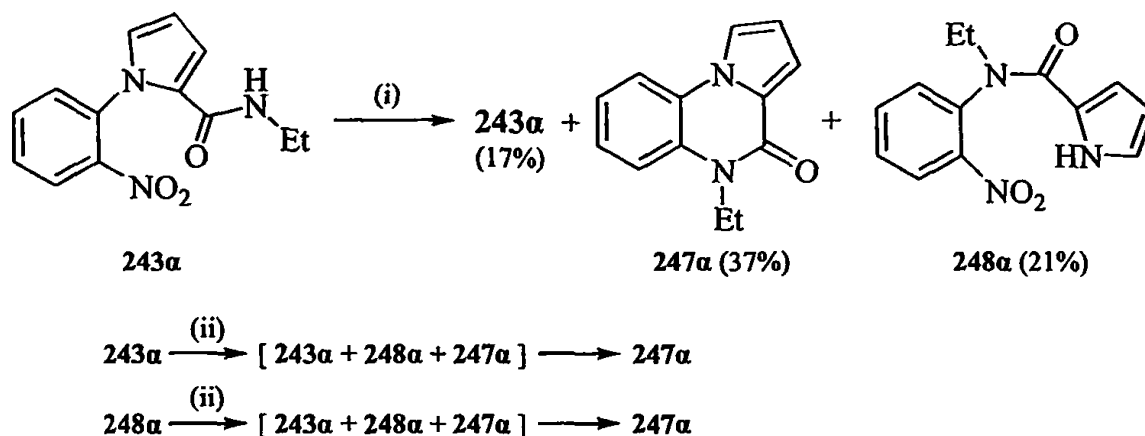


Εικόνα 21. Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) της ένωσης **247δ**.

Ενώ λοιπόν η αντίδραση σχηματισμού των πυρρολοκιννοξαλινονών **247** από τα καρβοξαμίδια **243** και **246** φαίνεται να χωρεί μέσω μιας απονιτροκυκλοποίησης, παρατηρώντας προσεκτικά την αντίδραση με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) φαινόταν ότι σχηματίζονται ενδιάμεσες ενώσεις, οι οποίες μετά από ένα χρονικό διάστημα μετατρέπονται σε προϊόντα. Παρατηρώντας την αντίδραση του αμιδίου **243α** με υδρίδιο του νατρίου σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) φάνηκε ότι, εκτός από τις κηλίδες των **243α** και **247α**, εμφανίζεται μία τρίτη κηλίδα η οποία εξαφάνίζεται όταν ολοκληρωθεί η αντίδραση. Έτσι επαναλήφθηκε η αντίδραση μέχρι τη 1 ώρα αντί για 4.5 ώρες που απαιτούνται για να σχηματιστεί ως μοναδικό προϊόν η πυρρολοκιννοξαλίνη **247α**. Το αποτέλεσμα ήταν να απομονωθεί το αρχικό αμίδιο **243α** (σε απόδοση 17%), η πυρρολοκιννοξαλίνη **247α** (37%) και το καρβοξαμίδιο **248α** (21%) (Σχήμα 75). Είναι φανερό ότι η ένωση **248α** είναι αποτέλεσμα Smiles μετάθεσης του αμιδίου **243α**. Επιπρόσθετα, όταν το αμίδιο **248α** αντέδρασε κάτω από τις ίδιες συνθήκες με υδρίδιο του

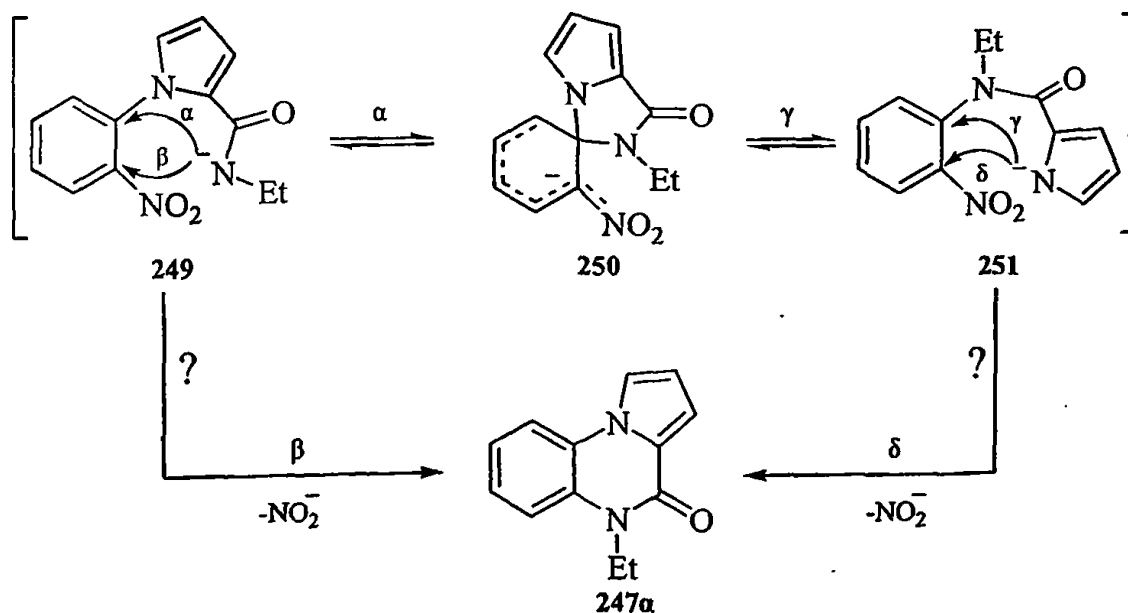


νατρίου, απομονώθηκε ως μόνο προϊόν η πυρρολοκινοξαλίνη **247α**. Επίσης και σ' αυτή την περίπτωση, παρακολουθώντας την αντίδραση με TLC, φάνηκε ως ενδιάμεση ένωση το αρχικό αμίδιο **243α**, το οποίο σχηματίζεται μετά από Smiles μετάθεση του αμιδίου **248α**.



Σχήμα 75. Συνθήκες: (i): NaH, DMF, 1 h, (ii): NaH, DMF, 4.5 h.

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα το συμπέρασμα είναι ότι στο διάλυμα της αντίδρασης πιθανότατα υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ των ανιονικών μορφών **249** και **251** μέσω του Meisenheimer συμπλόκου **250** (Σχήμα 76), με τη νίτρο ομάδα σε *όρθο* θέση ως προς την αποχωρούσα ομάδα να ευνοεί την αντίδραση υποκατάστασης.



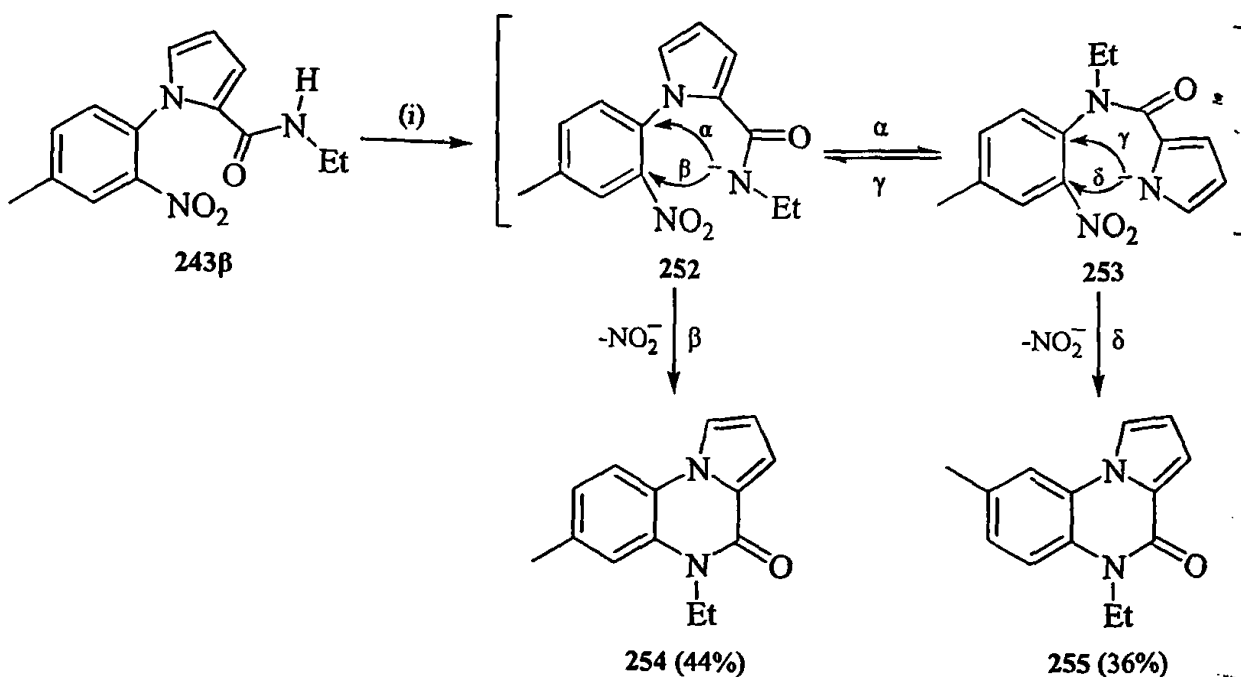
Σχήμα 76



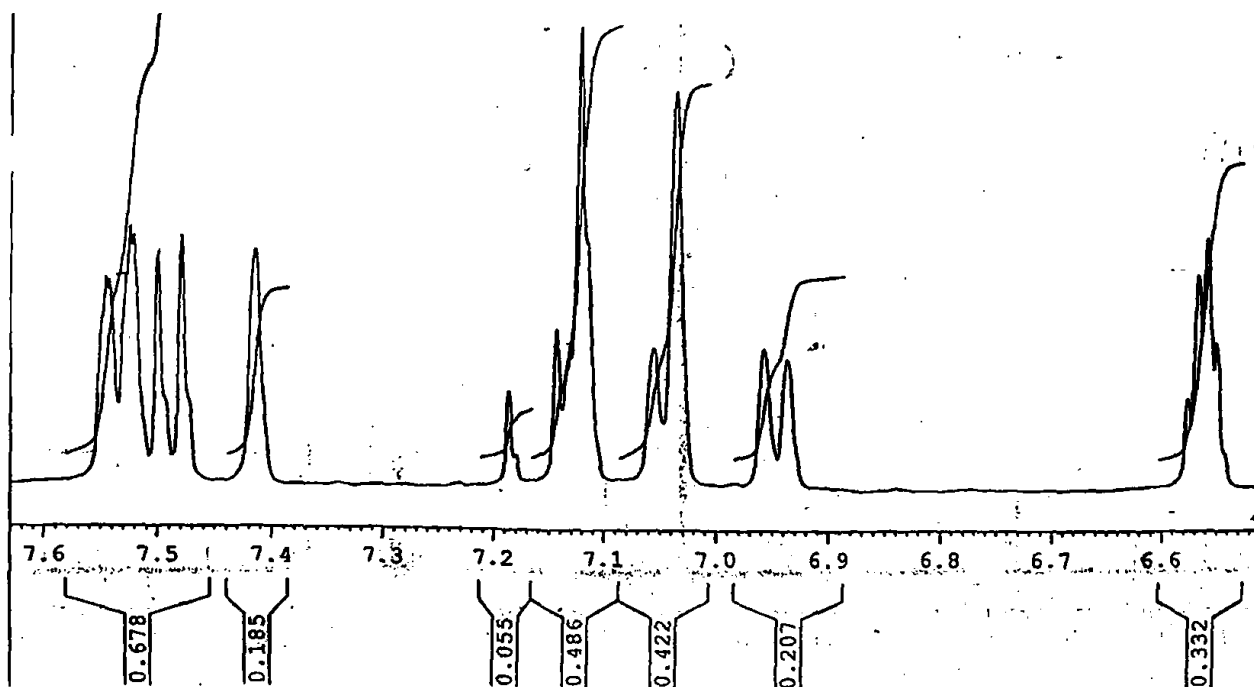
Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ το πυρρόλ-1-υλο ανιόν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως αποχωρούσα ομάδα σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, η δράση του ως πυρηνόφιλο σε τέτοιες αντιδράσεις δεν έχει αναφερθεί. Το ερώτημα που προκύπτει από την ύπαρξη αυτής της ισορροπίας είναι αν η απονιτροκυκλοποίηση που λαμβάνει χώρα στη συνέχεια γίνεται από την **249**, όπου πυρηνόφιλο είναι το αμιδικό άζωτο, ή από τη **251**, όπου πυρηνόφιλο είναι το πυρρολικό άζωτο. Όποια από τις δύο αντιδράσεις και να λαμβάνει χώρα, το αποτέλεσμα είναι η ίδια πυρρολοκινοξαλίνη **247α**. Επομένως με τα μέχρι τώρα στοιχεία δεν είναι δυνατόν να προταθεί ο ακριβής μηχανισμός της αντίδρασης.

Για να διερευνηθεί αυτό το σημείο του μηχανισμού χρησιμοποιήθηκε το αμίδιο **243β**. Το αμίδιο αυτό επιλέχθηκε γιατί έχει μια μέθυλο ομάδα σε *πάρα* θέση ως προς τον πυρρολικό δακτύλιο, έτσι ώστε η πυρρολοκινοξαλίνη που θα σχηματιστεί να υποδεικνύει τον τρόπο κυκλοποίησης. Χρησιμοποιώντας τις συνθήκες που δίνουν ως μοναδικό προϊόν την κινοξαλίνη (NaH, DMF, 4.5 ώρες) η αντίδραση με το αμίδιο **243β** έδωσε ένα μίγμα δύο προϊόντων με συνολική απόδοση 80% και σε αναλογία μεταξύ τους 1.2 : 1 με βάση το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του μίγματος (Σχήμα 77). Ο διαχωρισμός του μίγματος με χρωματογραφία στήλης ήταν εξαιρετικά δύσκολος καθώς τα δύο προϊόντα είχαν σχεδόν ίδιο R<sub>f</sub> σε διάφορα μίγματα διαλυτών ανάπτυξης που δοκιμάστηκαν. Τελικά μετά από επίπονες προσπάθειες και χρησιμοποιώντας διχλωρομεθάνιο ως διαλύτη έκλυσης σε χρωματογραφία στήλης, απομονώθηκαν τα δύο προϊόντα, η πυρρολοκινοξαλίνη **254** (όπου η μέθυλο ομάδα βρίσκεται σε *πάρα* θέση ως προς τον πυρρολικό δακτύλιο) και η **255** (όπου η μέθυλο ομάδα βρίσκεται σε *μέτα* θέση ως προς τον πυρρολικό δακτύλιο). Αυτό το αποτέλεσμα αποδεικνύει ότι η απονιτροκυκλοποίηση είναι αποτέλεσμα πυρηνόφιλης προσβολής (i) του αμιδικού αζώτου της ενδιάμεσης ένωσης **252** (πορεία β) και (ii) του πυρρόλ-1-υλο ανιόντος της ενδιάμεσης ένωσης **253** (πορεία δ) στον C-2' του βενζολικού δακτυλίου. Επίσης, επειδή η αναλογία των προϊόντων είναι κοντά στη μονάδα (1.2), μπορεί να λεχθεί ότι ο ρυθμός σχηματισμού της **254** (πορεία γ + πορεία β) είναι σχεδόν ίδιος με αυτόν της **255** (πορεία α + πορεία δ), αλλά υπάρχει ένα προβάδισμα για την **254**, εφόσον η αντίδραση ξεκινάει όταν στο διάλυμα υπάρχει μόνο το ανιόν **252**.





Συνθήκες: (i): NaH, DMF, 4.5 h.



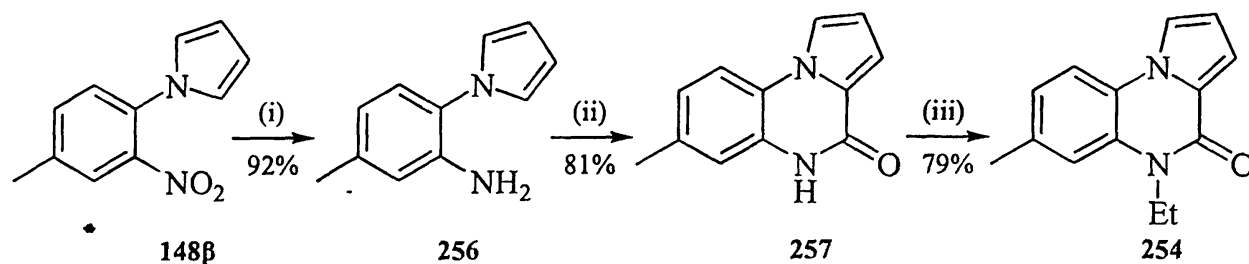
Σχήμα 77

Για να μην υπάρχει αμφιβολία για την ταυτότητα της ένωσης 254, συντέθηκε η 254 σύμφωνα με γνωστή μεθοδολογία<sup>86γ</sup>. Αρχικά η νίτρο ένωση 148β (Σχήμα 78) ανάγεται παρουσία σκόνης ψευδαργύρου και χλωριούχου αμμωνίου σε υδατική αιθανόλη προς την αμίνη 256, η οποία κυκλοποιείται με τριφωσγένιο σε τολουόλιο προς τη μητρική





πυρρολοκινοξαλίνη 257. Στη συνέχεια, αλκυλίωση της 257 με αιθυλοϊωδίδιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία υδριδίου του νατρίου, έδωσε την πυρρολοκινοξαλίνη 254.

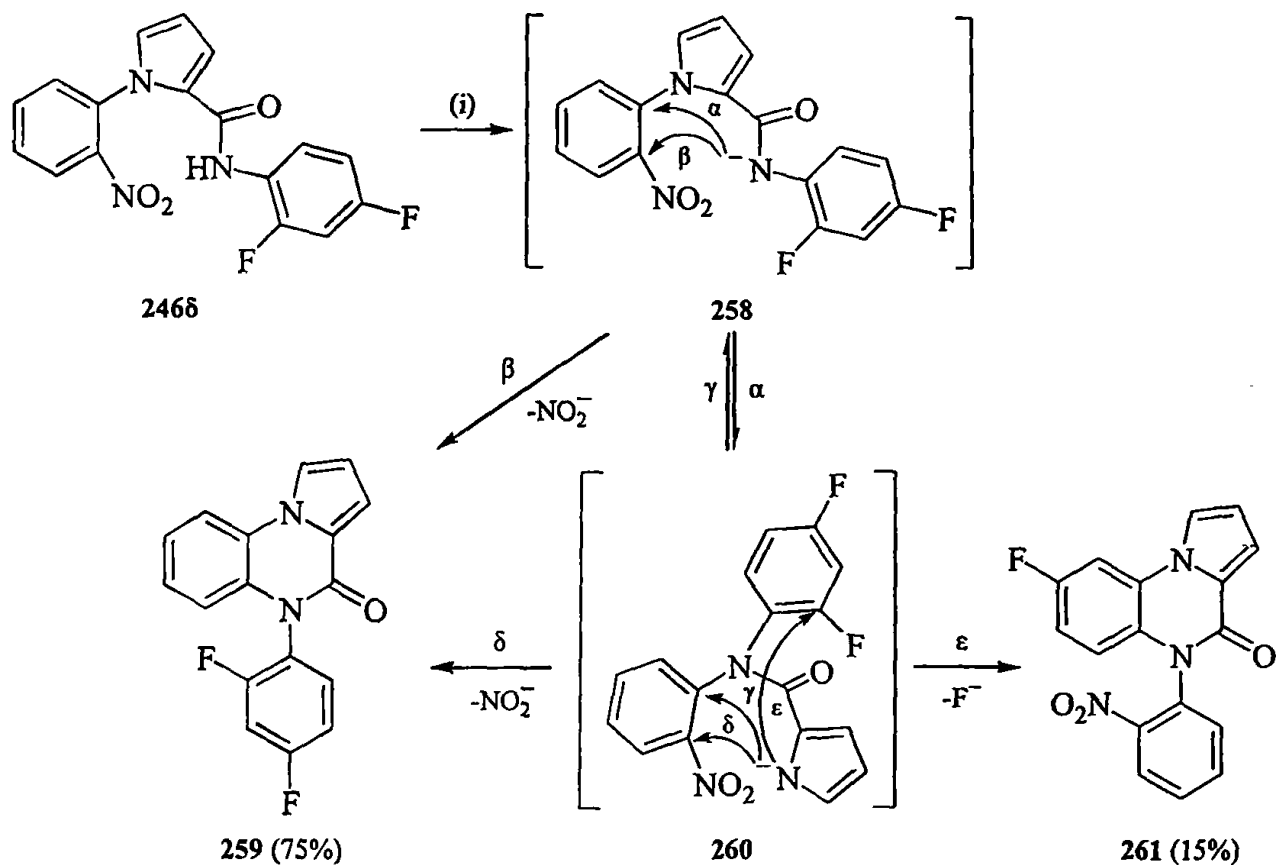


**Σχήμα 78.** Συνθήκες: (i): Zn, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 18 h, (ii): (CCl<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>CO, MePh, Δ 40 min, r.t. 18 h, (iii): NaH, DMF, EtI, 15 min.

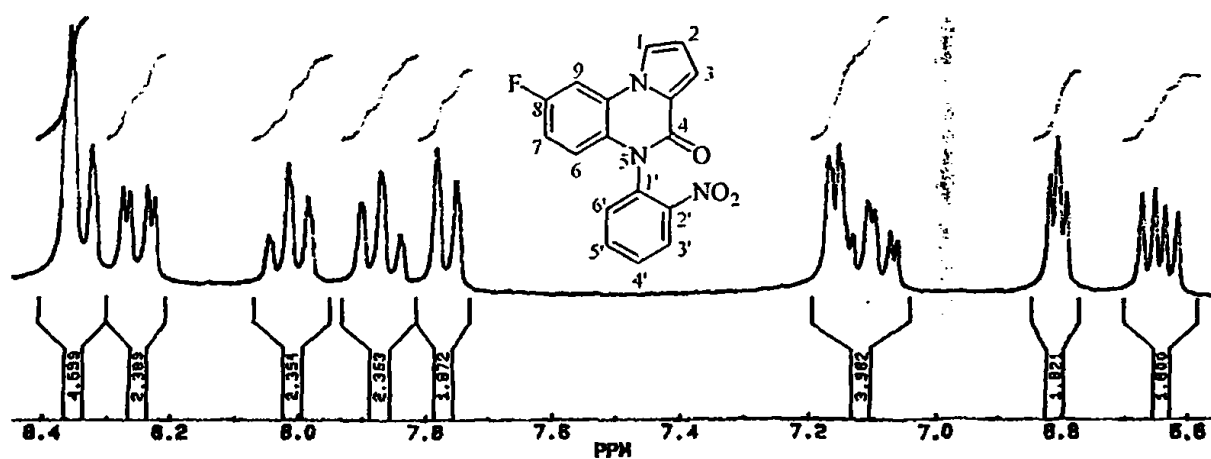
Στη συνέχεια επιχειρήθηκε να διερευνηθεί εάν ο ίδιος μηχανισμός ισχύει και κατά την αντίστοιχη αντίδραση των αρωματικών αμιδίων 246. Για να αποφευχθεί το πρόβλημα του διαχωρισμού των προϊόντων από μία αντίδραση ενός αρωματικού αμιδίου αντίστοιχο με το 243β, επιλέχθηκε ένας διαφορετικός τρόπος προσέγγισης, χρησιμοποιώντας το 2,4-διφθοροφαίνυλο αμίδιο 246δ (Σχήμα 79). Η αντίδραση του αμιδίου 246δ με υδρίδιο του νατρίου σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο για 1 ώρα έδωσε και σε αυτή την περίπτωση δύο προϊόντα, τα οποία διαχωρίστηκαν εύκολα με χρωματογραφία στήλης, δίνοντας τις πυρρολοκινοξαλίνες 259 (75%) και 261 (15%). Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της 261 (Εικόνα 22) φαίνεται χαρακτηριστικά το πυρρολοκινοξαλινικό πρωτόνιο H-6, το οποίο όπως ειπώθηκε εμφανίζεται να απορροφά σε υψηλά πεδία (6.64 ppm), ως μία κορυφή διπλής διπλής πολλαπλότητας, αποτέλεσμα *ortho* σύζευξης με το H-7 (<sup>3</sup>J = 9.2 Hz) και *meta* σύζευξης με το F-8 (<sup>4</sup>J = 5.0 Hz). Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, το σχηματιζόμενο ανιόν 258 μπορεί να μετασχηματιστεί με μετάθεση Smiles στο ενδιάμεσο ανιόν 260 (πορεία α), ή στο προϊόν απονιτροκυκλοποίησης 259 (πορεία β). Επίσης το ενδιάμεσο ανιόν 260 μπορεί να επιστρέψει στο ενδιάμεσο ανιόν 258 (πορεία γ, Smiles), να δώσει μέσω απονιτροκυκλοποίησης το 259 (πορεία δ) αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση, επειδή και το φθόριο είναι πολύ καλή αποχωρούσα ομάδα σε αντιδράσεις πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, να δώσει και το προϊόν αποφθοροκυκλοποίησης 261 (πορεία ε). Εδώ η μεγάλη απόδοση της 259 έναντι της 261 μπορεί να οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η 259 είναι προϊόν των ενδιάμεσων 258 και 260, ενώ η 261 μόνο της 260. Από αυτό το πείραμα αποδεικνύεται ότι η απονιτροκυκλοποίηση των αρωματικών αμιδίων 246 πιθανότατα χωρεί



και αυτή και μέσω Smiles μεταθέσης και ότι το πυρηνόφιλο μπορεί να είναι είτε το αμιδικό ανιόν είτε το πυρρόλ-1-υλο ανιόν.



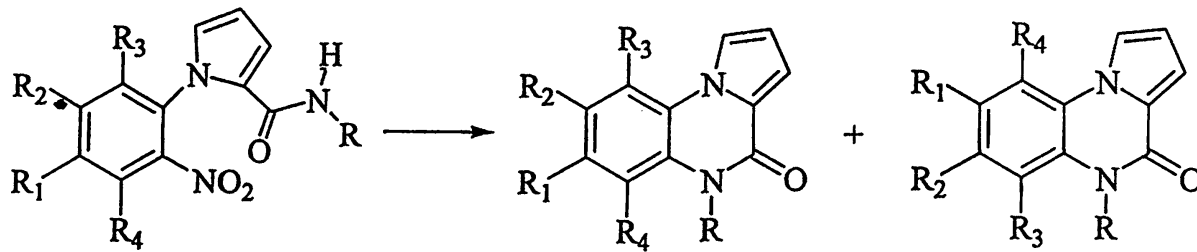
Σχήμα 79. Συνθήκες: (i): NaH, DMF, 1.5 h.



Εικόνα 22. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 23.

Συμπερασματικά, η μέθοδος παρασκευής των 5-άλκυλο ή άρυλο υποκατεστημένων πυρρολοκινοξαλιν-4(5H)-ονών που παρουσιάστηκε παραπάνω, έχει τα πλεονεκτήματα ότι (i) δίνει πολύ καλές αποδόσεις, (ii) λαμβάνει χώρα σε θερμοκρασία δωματίου και (iii) ολοκληρώνεται σε σχετικά μικρό χρόνο (2 - 4.5 ώρες). Η μέθοδος όμως υπόκειται σε

ορισμένους περιορισμούς, εφόσον μπορεί να εφαρμοστεί μόνο όταν ισχύει  $R^1 = R^2$  και  $R^3 = R^4$  για τους υποκαταστάτες του βενζολικού δακτυλίου (Σχήμα 80). Διαφορετικά, η αντίδραση οδηγεί σε δύο προϊόντα, ο διαχωρισμός των οποίων θα πρέπει να γίνει με κάποια μέθοδο χρωματογραφίας.



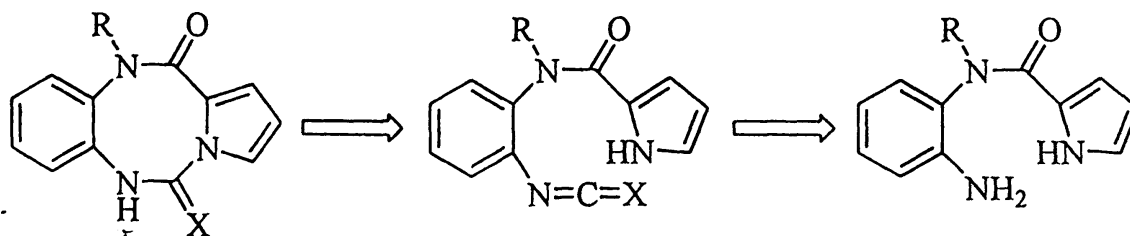
Σχήμα 80



## 2.4. Σύνθεση πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινών

### 2.4.1. Σύνθεση των αρχικών ενώσεων.

Αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2.3 ότι κατά τη σύνθεση πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλινονών από *N*-(αλκυλο ή αρυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδια, σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο αμίδιο, προϊόν της μετάθεσης Smiles των αρχικών αμιδίων 243 και 246. Το επόμενο βήμα ήταν η βελτιστοποίηση της αντίδρασης που δίνει το προϊόν της μετάθεσης Smiles, ώστε στη συνέχεια να μελετηθεί η χημεία αυτού του τύπου των ενώσεων με σκοπό να οδηγηθούν σε παράγωγα του νέου τρικυκλικού ετεροκυκλικού συστήματος δακτυλίων της πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκίνης (Σχήμα 81).

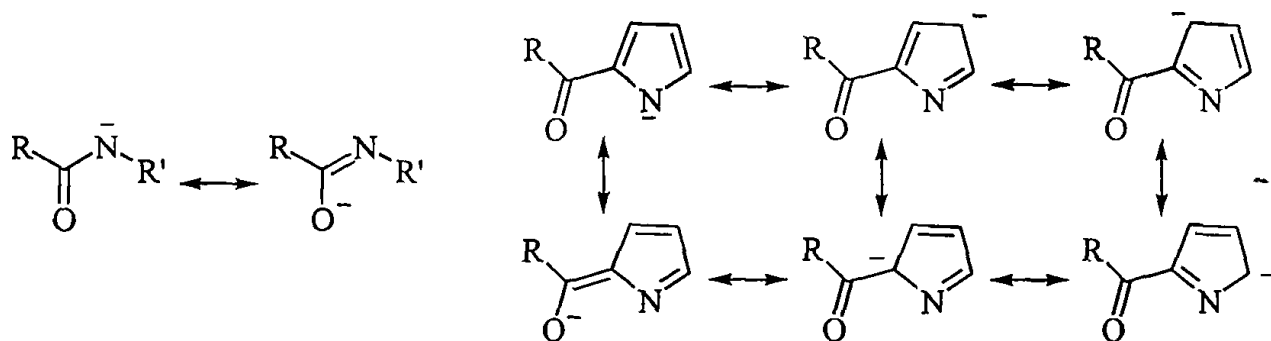


Σχήμα 81

Οι πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκίνο-5,12-διόνες παρουσιάζουν δομική ομοιότητα με τις διβενζο[*b,f*][1.5]διαζοκίνο-6,12-διόνες, ενώσεις των οποίων τα τελευταία χρόνια διερευνάται η εφαρμογή τους στη χημειοθεραπεία και ως συμπλοκοποιητές μεταλλοκατιόντων<sup>127</sup>. Η σύνθεση *N,N*-(διάρυλο ή αλκυλοάρυλο) υποκατεστημένων 1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμιδίων

έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία από την αντίδραση του 1*H*-πυρρολιο-2-καρβονυλοχλωρίδιου με δευτεροταγείς αμίνες<sup>128</sup>, παρέχοντας όμως έτσι περιορισμένες δυνατότητες στα παράγωγα που μπορούν να συντεθούν λόγω της δυσκολίας εύρεσης των επιθυμητών δευτεροταγών αμινών.

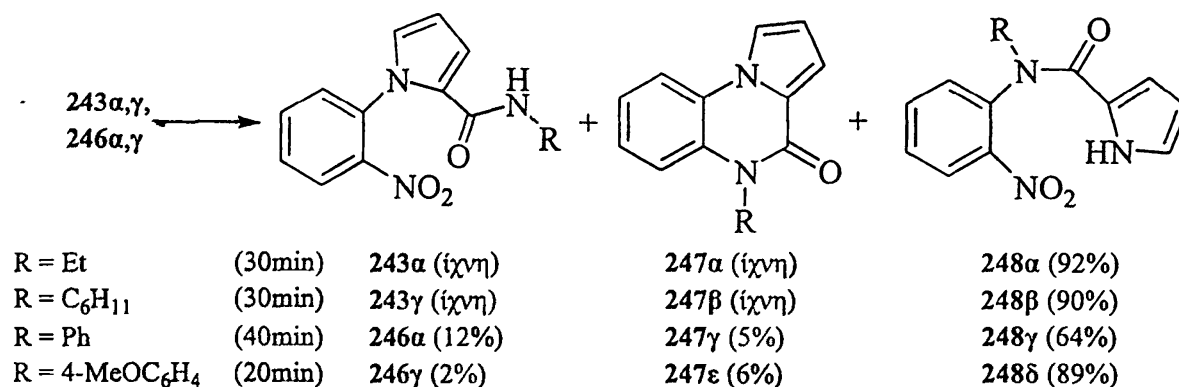
Για να συντεθούν εκλεκτικά τα προϊόντα μετάθεσης Smiles, έγιναν δύο υποθέσεις. Πρώτον, είναι πολύ πιθανό ότι η μετάθεση Smiles είναι πιο γρήγορη αντίδραση από αυτή της απονιτροκυκλοποίησης. Αυτό στηρίχθηκε στο γεγονός ότι και οι δύο αντιδράσεις είναι πυρηνόφιλες αρωματικές υποκαταστάσεις, στην περίπτωση όμως της μετάθεσης υπάρχει μια νίτρο ομάδα σε όρθο θέση ως προς την αποχωρούσα ομάδα, πράγμα που σημαίνει ότι η μετάθεση ευνοείται περισσότερο από την απονιτροκυκλοποίηση. Έτσι θεωρήθηκε ότι πραγματοποιώντας την αντίδραση σε ένα λιγότερο πολικό διαλύτη θα υπάρξει επιβράδυνση της απονιτροκυκλοποίησης προς όφελος της μετάθεσης. Δεύτερον, το αμιδικό ανιόν είναι ισχυρότερο πυρηνόφιλο και χειρότερη αποχωρούσα ομάδα, από το πυρρόλ-1-υλο ανιόν. Στο Σχήμα 82 φαίνονται οι δομές συντονισμού του αμιδικού και του 2-αλκοϋλοπυρρόλ-1-υλο ανιόντος. Το 2-αλκοϋλοπυρρόλ-1-υλο ανιόν έχει 6 δομές συντονισμού, ενώ το αμιδικό ανιόν έχει μόνο 2 (όταν R = άλκυλο), πράγμα που σημαίνει ότι, τουλάχιστον στα αλειφατικά αμίδια, η ισορροπία θα είναι μετατοπισμένη προς το προϊόν της μετάθεσης.



Σχήμα 82

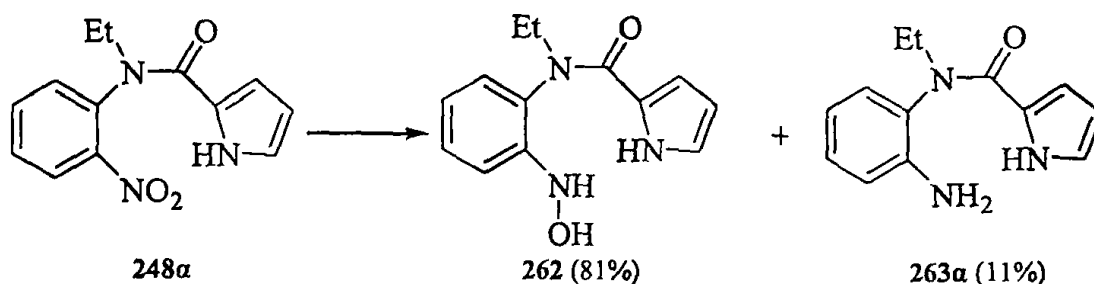
Με βάση το παραπάνω σκεπτικό τα δύο αλειφατικά αμίδια 243α,γ και τα 2 αρωματικά αμίδια 246α,γ αντέδρασαν με υδρίδιο του νατρίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο και το αποτέλεσμα φαίνεται στο Σχήμα 83. Σε όλες τις περιπτώσεις η αντίδραση διακοπτόταν με υδρόλυση όταν φαινόταν στο TLC η κηλίδα της κινόξαλίνης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι για τα αλειφατικά αμίδια 243α,γ η μετάθεση Smiles είναι αρκετά γρήγορη εφόσον σε 30 λεπτά σχηματίζονται τα επιθυμητά προϊόντα 248α,β σε άριστες αποδόσεις ενώ ανιχνεύονται μόνο στο TLC το αρχικό αμίδιο και η αντίστοιχη πυρρολοκινόξαλίνη. Τα αρωματικά αμίδια

**246α,γ** δεν έχουν ίδια συμπεριφορά υποδεικνύοντας ότι ο υποκαταστάτης του φαινυλίου καθορίζει την έκβαση και το χρόνο της αντίδρασης. Έτσι το φαινυλο αμίδιο **246α** έδωσε σε 40 λεπτά αντίδρασης το επιθυμητό προϊόν **248γ** σε καλή απόδοση (64%), παράλληλα όμως με 12% του αρχικού αμιδίου και μικρή ποσότητα (5%) της αντίστοιχης κινόξαλίνης. Το αποτέλεσμα της αντίδρασης του 4-μεθοξυφαινυλο αμιδίου **246γ** πλησιάζει περισσότερο τη συμπεριφορά των αλειφατικών αμιδίων, πιθανότατα εξαιτίας του αυξημένου πυρηνόφιλου χαρακτήρα του αμιδικού ανιόντος (ο οποίος το καθιστά και χειρότερη αποχωρούσα ομάδα) λόγω του θετικού συζυγιακού φαινομένου που ασκεί η μεθύλυ ομάδα.



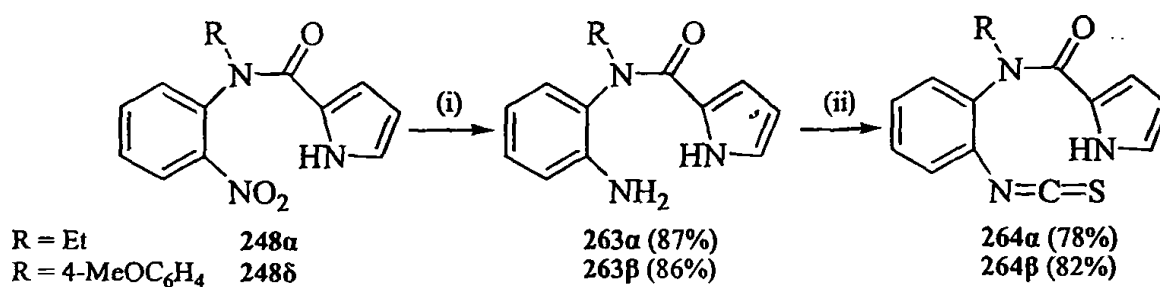
**Σχήμα 83.** Συνθήκες: NaH 60% σε λάδι, THF.

Στη συνέχεια αποφασίστηκε η σύνθεση δύο παραγώγων του πυρρολοβενζοτριαζοκινικού δακτυλίου, ένα με αλειφατικό υποκαταστάτη R (Σχήμα 81, σελ. 93) και ένα με αρωματικό, οπότε επιλέχθηκαν ως αρχικές ενώσεις τα αμίδια **248α,δ**. Καταρχήν έγινε προσπάθεια αναγωγής της νίτρο ομάδας της **248α** με καταλυτική υδρογόνωση<sup>125</sup>. Αυτή η μέθοδος επιλέχθηκε για την εκλεκτικότητά της ως προς την αναγωγή της νίτρο ομάδας αλλά και για τις άριστες αποδόσεις που συνήθως δίνει. Στην περίπτωση όμως αυτή, καταλυτική υδρογόνωση της **248α** (παλλάδιο σε ενεργοποιημένο άνθρακα 10%) με πίεση 3 ατμόσφαιρες σε μεθανόλη για 18 ώρες έδωσε την υδροξυλαμίνη **262** ως κύριο προϊόν μαζί με μικρή ποσότητα της επιθυμητής αμίνης **263α** (Σχήμα 84).



Σχήμα 84. Συνθήκες: H<sub>2</sub>, 10% Pd-C, 3 atm, 18 h.

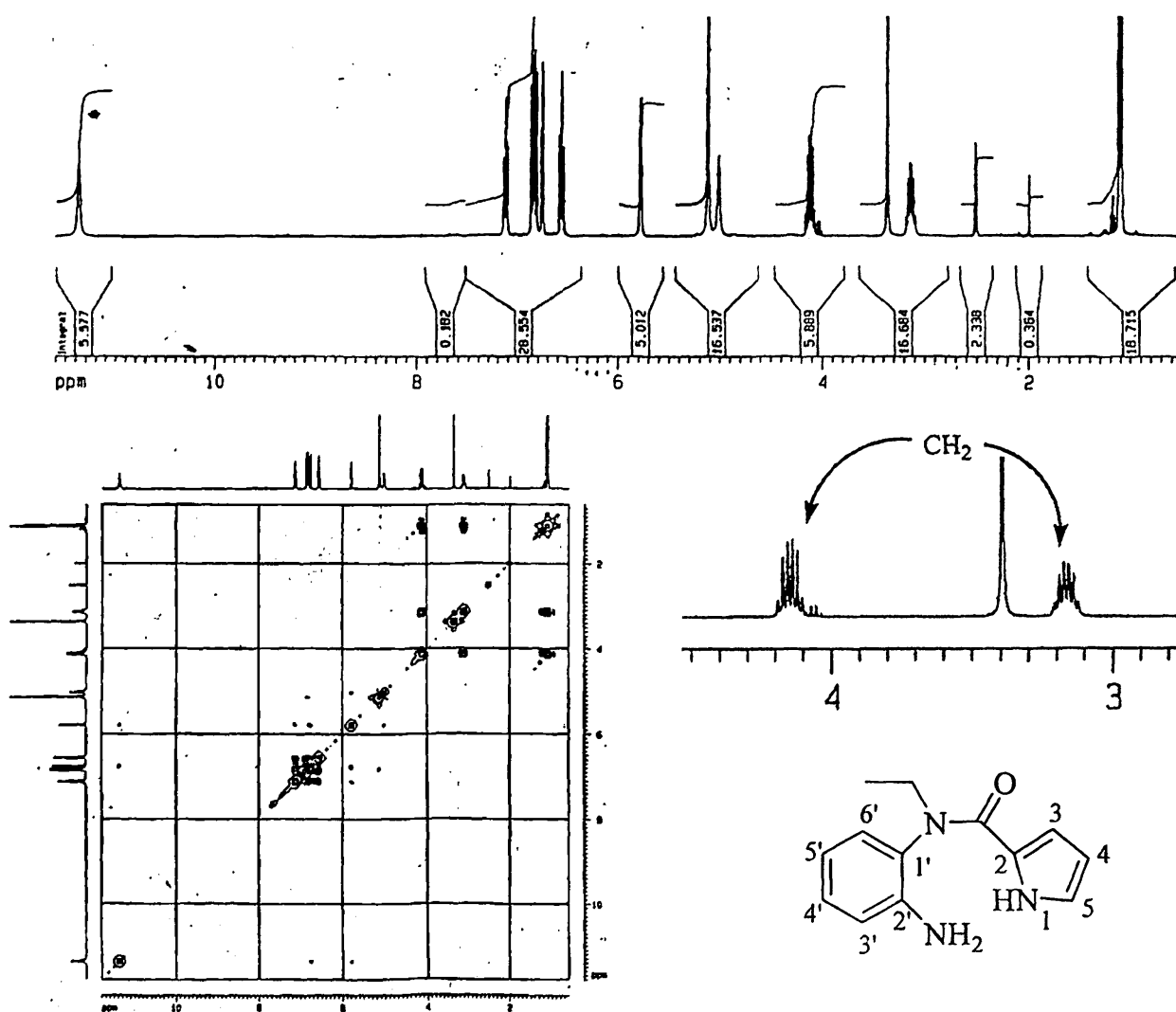
Κατόπιν δοκιμάστηκε η μέθοδος αναγωγής με χλωριούχο κασσίτερο(II) σε αιθανόλη υπό βρασμό<sup>86γ</sup> αλλά το αποτέλεσμα ήταν ένα μίγμα προϊόντων το οποίο δεν διαχωρίστηκε. Η αναγωγή των 248α,δ πέτυχε όταν χρησιμοποιήθηκε το αναγωγικό σύστημα ψευδαργύρου/χλωριούχου αμμωνίου σε υδατική αιθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου, το οποίο έδωσε σε πολύ καλή απόδοση τις αμίνες 263α και 263β αντίστοιχα (Σχήμα 85). Έπειτα, αντίδραση των αμινών 263α και 263β με θειοφωσγένιο σε άνυδρο τολουόλιο παρουσία τριαιθυλαμίνης, έδωσε τις αντίστοιχες ισοθειοκυανικές ενώσεις 264α,β σε πολύ καλή απόδοση.



Σχήμα 85. Συνθήκες: (i): Zn, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH, H<sub>2</sub>O, 18 h, (ii): CS<sub>2</sub>, MePh, Et<sub>3</sub>N, 30 min.

Από τη μελέτη των φασμάτων <sup>1</sup>H-NMR των αμιδίων 243, 262, 263 και 264 (Πίνακας 1, σελ. 98) παρατηρήθηκαν δύο ενδιαφέροντα στοιχεία. Κατ' αρχήν, στα αμίδια για τα οποία ισχύει R = αίθυλο, τα πρωτόνια της μεθυλένο ομάδας παρουσιάζουν δύο σήματα, όπως αυτά που φαίνονται στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης 263α (Εικόνα 23). Το κάθε ένα από αυτά εμφανίζεται ως μία κορυφή πολλαπλότητας dq, πράγμα που σημαίνει ότι το σήμα του κάθε πρωτονίου της μεθυλένο ομάδας σχάζεται από το άλλο μεθυλενικό πρωτόνιο (διπλή,  $|^2J| = 14.1$  Hz) και από τα πρωτόνια της μέθυλο ομάδας (τετραπλή,  $^3J = 7.1$  Hz). Επίσης, από το φάσμα <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H COSY, φαίνεται ότι και τα δύο αυτά σήματα συζεύγγονται με το σήμα της μέθυλο ομάδας. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι τα δύο πρωτόνια της μεθυλένο ομάδας δεν

βρίσκονται στο ίδιο χημικό περιβάλλον, πράγμα που σημαίνει ότι η αίθυλο ομάδα δεν περιστρέφεται ελεύθερα, ή πιθανότερα ότι το υπόλοιπο μόριο δεν περιστρέφεται ελεύθερα με αποτέλεσμα να υφίσταται με μία διαμόρφωση η οποία καθιστά τα μεθυλικά πρωτόνια χημικά μη ισοδύναμα.



Εικόνα 23. Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  και  $^1\text{H}, ^1\text{H COSY}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης **263a**.

Μια δεύτερη παρατήρηση είναι ότι τα πυρρολικά πρωτόνια των αμιδίων **243**, **262**, **263** και **264** είναι μετατοπισμένα σε ασυνήθιστα υψηλά πεδία. Τα H-2, H-5 πρωτόνια του μη υποκατεστημένου πυρρολίου απορροφούν στα 6.62 ppm και τα H-3, H-4 στα 6.05 ppm ενώ στις ενώσεις που μελετάμε αναμένεται περαιτέρω αποπροστασία τους λόγω της καρβόνυλο ομάδας στη θέση 2. Παρατηρείται όμως απορρόφηση των H-3 στα 4.7 - 5.19 ppm, των H-4 στα 5.79 - 5.96 ppm και των H-5 στα 6.83 - 6.89 ppm, δηλαδή ασυνήθιστα μεγάλη προστασία του H-3 και μικρότερη των H-4 και H-5. Η μεγάλη προστασία του H-3 (αναμενόταν περίπου



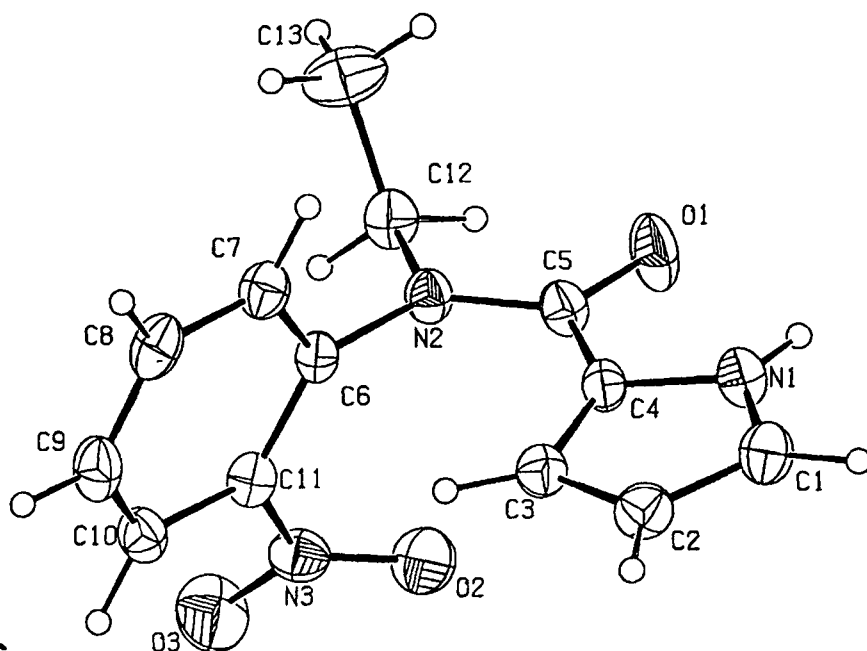


στα 7 ppm λόγω της καρβόνυλο ομάδας στη θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου), εξηγείται αν θεωρηθεί ότι το μόριο βρίσκεται στο διάλυμα σε διαμόρφωση τέτοια, ώστε το H-3\* να βρίσκεται στον κώνο προστασίας που δημιουργείται από το επαγόμενο μαγνητικό πεδίο του ρεύματος του π-ηλεκτρονιακού νέφους του βενζολικού δακτυλίου.

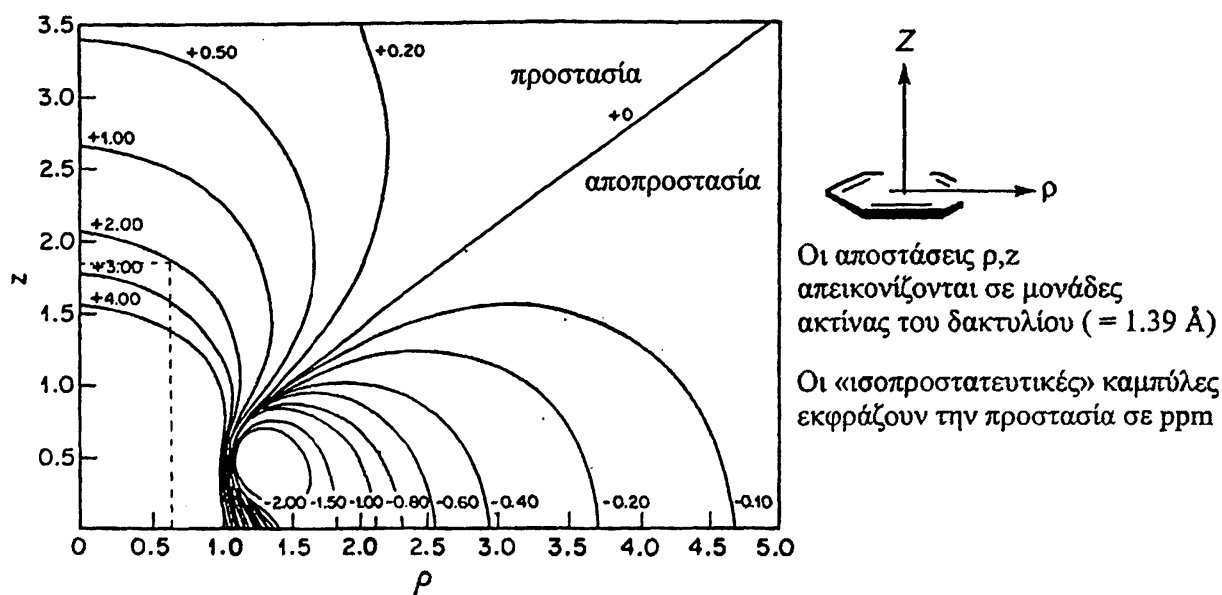
ένωση	R	Z	<sup>1</sup> H-NMR (δ ppm)				
			διαλύτης	H-3	H-4	H-5	CH <sub>2</sub> για R = Et
243α	Et	NO <sub>2</sub>	CDCl <sub>3</sub>	4.94	5.96	6.87	3.60, 4.31
243β	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	NO <sub>2</sub>	CDCl <sub>3</sub>	4.7	5.89	6.82	-
243γ	Ph	NO <sub>2</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	5.06	5.88	6.88	-
243δ	4-MeOPh	NO <sub>2</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	5.07	5.90	6.88	-
262	Et	NHOH	DMSO-d <sub>6</sub>	4.91	5.79	6.76	3.11, 4.14
263α	Et	NH <sub>2</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	5.02	5.79	6.76	3.14, 4.12
263β	4-MeOPh	NH <sub>2</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	5.19	5.88	6.84	-
264α	Et	NCS	CDCl <sub>3</sub>	4.87	5.91	6.83	3.64, 4.07
264β	4-MeOPh	NCS	DMSO-d <sub>6</sub>	5.12	5.90	6.89	-

Πίνακας 1

Από την κρυσταλλογραφία περίθλασης ακτίνων X μονοκρυστάλλου της 243α (ανακρυστάλλωση από προπαν-2-όλη) βρέθηκε η δομή που απεικονίζεται στην Εικόνα 24. Η δομή αυτή συμφωνεί με τις ιδιαιτερότητες που παρατηρήθηκαν στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR, οπότε υποδεικνύεται ότι η διαμόρφωση στο διάλυμα δε διαφέρει από τη διαμόρφωση του κρυστάλλου. Οι κυλινδρικές συντεταγμένες του πρωτονίου του H-3 ως προς το κέντρο του δακτυλίου βρέθηκαν να είναι  $\rho = 0.89 \text{ \AA} = 0.64$  ακτίνες βενζολικού δακτυλίου και  $z = 2.51 \text{ \AA} = 1.81$  ακτίνες βενζολικού δακτυλίου (Εικόνα 25). Από το διάγραμμα Johnson-Bovey<sup>118a</sup> που απεικονίζει την επίδραση που ασκεί το επαγόμενο μαγνητικό πεδίο του ρεύματος του π-ηλεκτρονιακού νέφους του βενζολίου στην προστασία στο φάσμα NMR ενός πυρήνα που βρίσκεται κοντά στο δακτύλιο, βρίσκουμε ότι το H-3 προστατεύεται κατά προσέγγιση 2 ppm, γ' αυτό το λόγο εμφανίζεται το σήμα του στα ~5 ppm αντί για ~7 ppm που θα αναμενόταν αν δεν υπήρχε αυτή η προστασία. Επίσης, από το κλειδί του μορίου σε αυτή τη διαμόρφωση εξηγείται πιθανότατα και η μη χημική ισοδυναμία των μεθυλενικών πρωτονίων.



Εικόνα 24. Κρυσταλλική δομή της 243α.



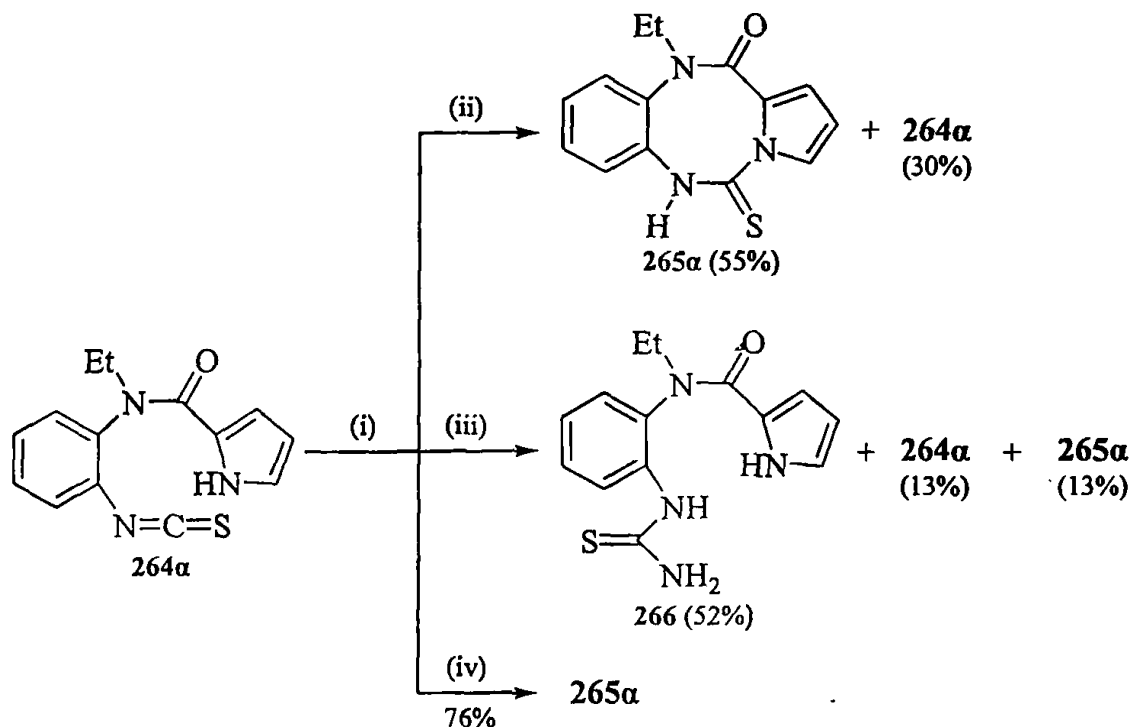
Εικόνα 25. Διάγραμμα Johnson-Bovey του βενζολίου.

Από τη διαμόρφωση αυτή του μορίου σε στερεή φάση φαίνεται ότι ευνοείται η προσέγγιση του υποκαταστάτη Z (πίνακας 1) και του πυρρολικού αζώτου (θεωρώντας ότι ο πυρρολικός δακτύλιος έχει δυνατότητα περιστροφής). Είναι πολύ πιθανό λοιπόν ότι αν ισχύει αυτή η προσέγγιση και σε υγρή φάση, το αποτέλεσμα θα είναι μια σχετικά εύκολη αντίδραση κυκλοποίησης των 263 και 264 υπό κατάλληλες συνθήκες, προς τον επιθυμητό πυρρολοβενζοτρίαζοκινικό δακτύλιο.



#### 2.4.2. Σύνθεση του συστήματος της πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκίνης.

Για την κυκλοποίηση των ισοθειοκυανικών ενώσεων **264α,β** προς τις αντίστοιχες πυρρολοβενζοτριαζοκίνες χρειάζεται η προσέγγιση του εν τω γεννάσθαι παραγόμενου πυρρόλ-1-υλο ανιόντος με τον άνθρακα της ισοθειοκυανικής ομάδας. Η ύπαρξη της καρβόνυλο ομάδας στη θέση 2 του πυρρολικού δακτυλίου καθιστά πιο όξινο το *N*-πρωτόνιο, οπότε θεωρήθηκε ότι το ανθρακικό κάλιο θα ήταν επαρκής βάση για την πραγματοποίηση της αντίδρασης, κατ' αναλογία με τη σύνθεση των πυρρολοβενοδοιαζεπινών που αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 2.1. Έτσι, όταν η **264α** αντέδρασε με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο για 2.5 ώρες, απομονώθηκε μετά από απόχυση σε νερό, μίγμα της αρχικής ένωσης και του επιθυμητού προϊόντος **265α** (Σχήμα 86).

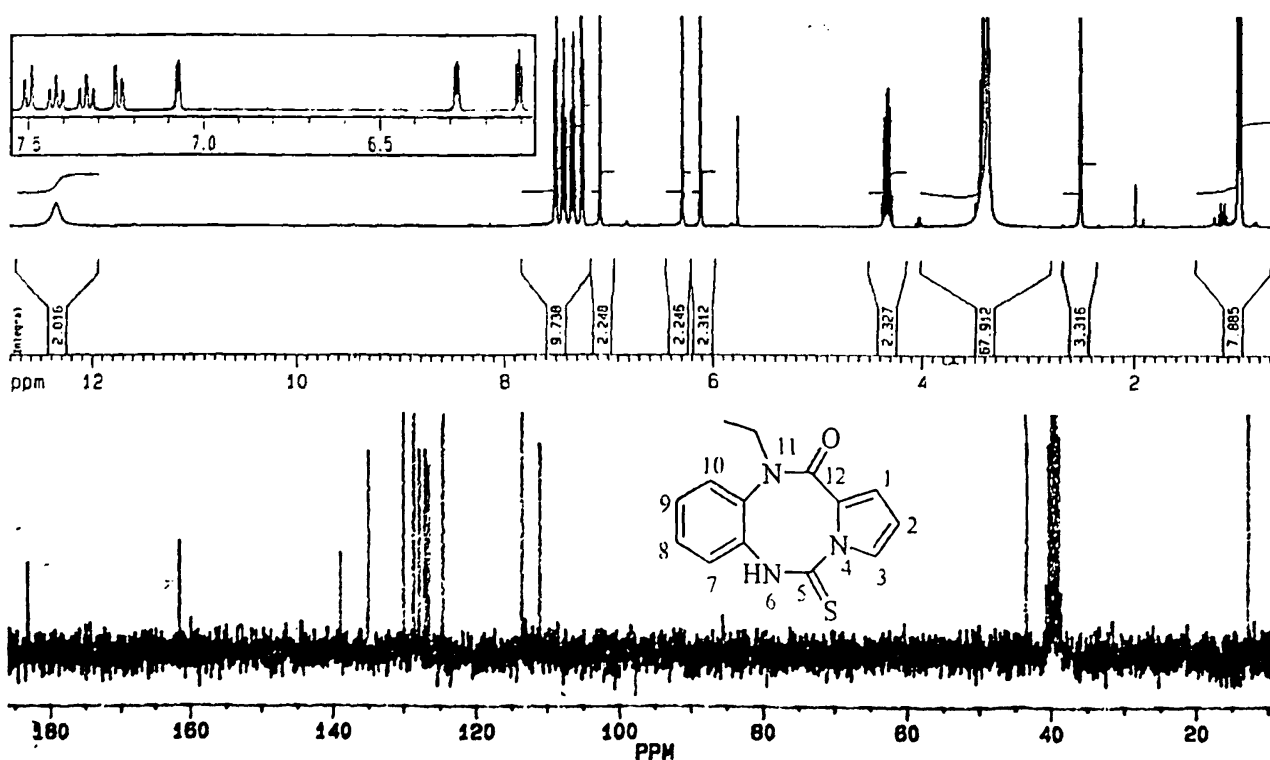


**Σχήμα 86.** Συνθήκες: (i):  $K_2CO_3$ , DMF, 2.5 h, (ii): απόχυση σε  $H_2O$ , (iii): απόχυση σε υδ.  $NH_4Cl$ ,  
(iv): απόχυση σε παγόνερο, προσθήκη 2N HCl.

Επειδή στο TLC της αντίδρασης πριν την υδρόλυση δεν φαινόταν η κηλίδα της αρχικής ένωσης, είναι πολύ πιθανό οι βασικές συνθήκες του υδατικού διαλύματος μετά την υδρόλυση να προκάλεσαν διάνοιξη του τριαζοκινικού δακτυλίου. Για τη διευκρίνηση του σημείου αυτού η αντίδραση επαναλήφθηκε αλλά αυτή τη φορά η υδρόλυση έγινε σε υδατικό διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου με σκοπό την ήπια εξουδετέρωση του μίγματος. Το αποτέλεσμα όμως

ήταν το αντίθετο. Η εξουδετέρωση έδωσε ένα μίγμα τριών ενώσεων οι οποίες διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης και ταυτοποιήθηκαν ως η αρχική ένωση **264a**, το κυκλοποιημένο προϊόν **265a** και η ουρία **266**. Το συμπέρασμα είναι ότι η απελευθερούμενη από την εξουδετέρωση αμμωνία προσέβαλε τον θειοαμιδικό άνθρακα της **265a** προκαλώντας διάνοιξη του δακτυλίου. Θεωρώντας λοιπόν ότι η αύξηση της θερμοκρασίας που προκλήθηκε από τη διάλυση του μίγματος της αντίδρασης στο νερό και την εξουδετέρωση προκάλεσε το παραπάνω αποτέλεσμα, η αντίδραση επαναλήφθηκε και η υδρόλυση έγινε με απόχυση σε παγόνερο και αμέσως μετά εξουδετέρωση του διαλύματος με 2N υδροχλωρικό οξύ. Το αποτέλεσμα ήταν η απομόνωση της πυρρολοβενζοτριαζοκίνης **265a** σε αρκετά καλή απόδοση.

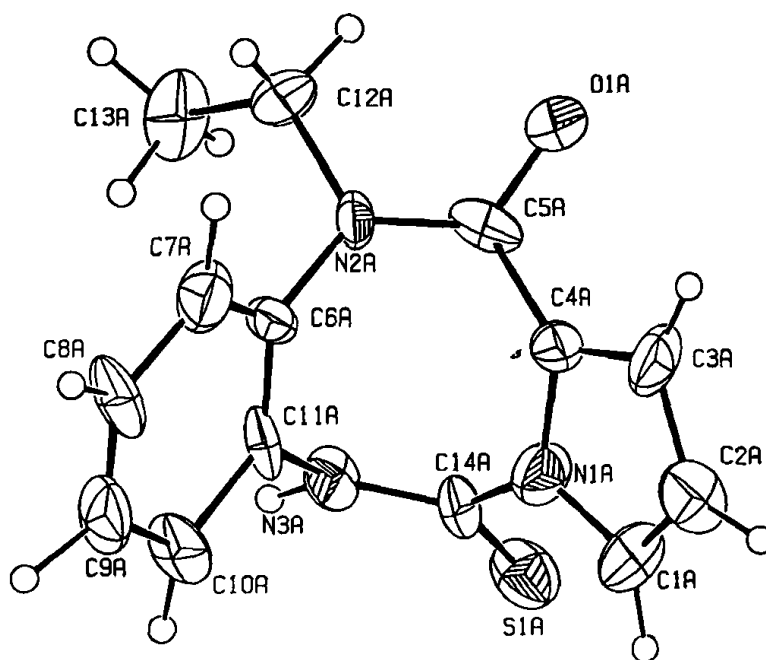
Από το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **265a** (Εικόνα 26) φαίνεται ότι τα πυρρολικά πρωτόνια εμφανίζονται πιο προστατευμένα σε σχέση με την ισοθειοκυανική ένωση **264a**, ενώ τα μεθυλικά πρωτόνια εξακολουθούν να δίνουν δύο σήματα πολλαπλότητας dq. Επίσης στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  της ίδιας ένωσης φαίνεται η χαρακτηριστική κορυφή του θειοαμιδικού άνθρακα που απορροφά σε αρκετά χαμηλά πεδία (183 ppm).



Εικόνα 26. Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) και  $^{13}\text{C-NMR}$  (63MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης **265a**.

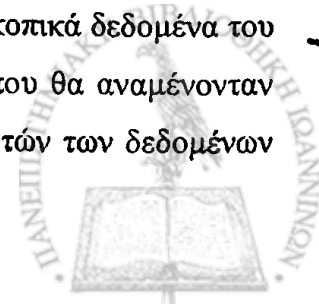


Η κρυσταλλογραφία του μονοκρυστάλλου της **265a** (ανακρυστάλλωση από προπαν-2-όλη) δείχνει ότι έχει κρυσταλλωθεί με δύο παρόμοιες διαμορφώσεις όπου ο τριαζοκινικός δακτύλιος έχει τη διαμόρφωση λουτήρα (Εικόνα 27). Επιπλέον οι διέδρες γωνίες των αμιδικών δεσμών εμφανίζουν μια μικρή απόκλιση από το επίπεδο. Η αμιδική διέδρη γωνία C4-C5-N2-C6 (η αρίθμηση αναφέρεται στην Εικόνα 27) είναι  $8(\pm 2)^\circ$  στη μία διαμόρφωση και  $14(\pm 2)^\circ$  στην άλλη και η θειοαμιδική διέδρη N1-C14-N3-C11 είναι  $13(\pm 2)^\circ$  και  $17(\pm 2)^\circ$  αντίστοιχα. Αυτή η μικρή απόκλιση από το επίπεδο, εξηγεί πιθανότατα την αστάθεια της ένωσης **265a** κατά την υδατική επεξεργασία στο τελευταίο στάδιο παρασκευής της ένωσης που οφείλεται στην αρκετά μεγάλη τάση του μορίου, σε συνδυασμό με την ευπάθεια του θειοαμιδικού δεσμού του πυρρολικού αζώτου, με αποτέλεσμα τη διάνοιξη του τριαζοκινικού δακτυλίου.

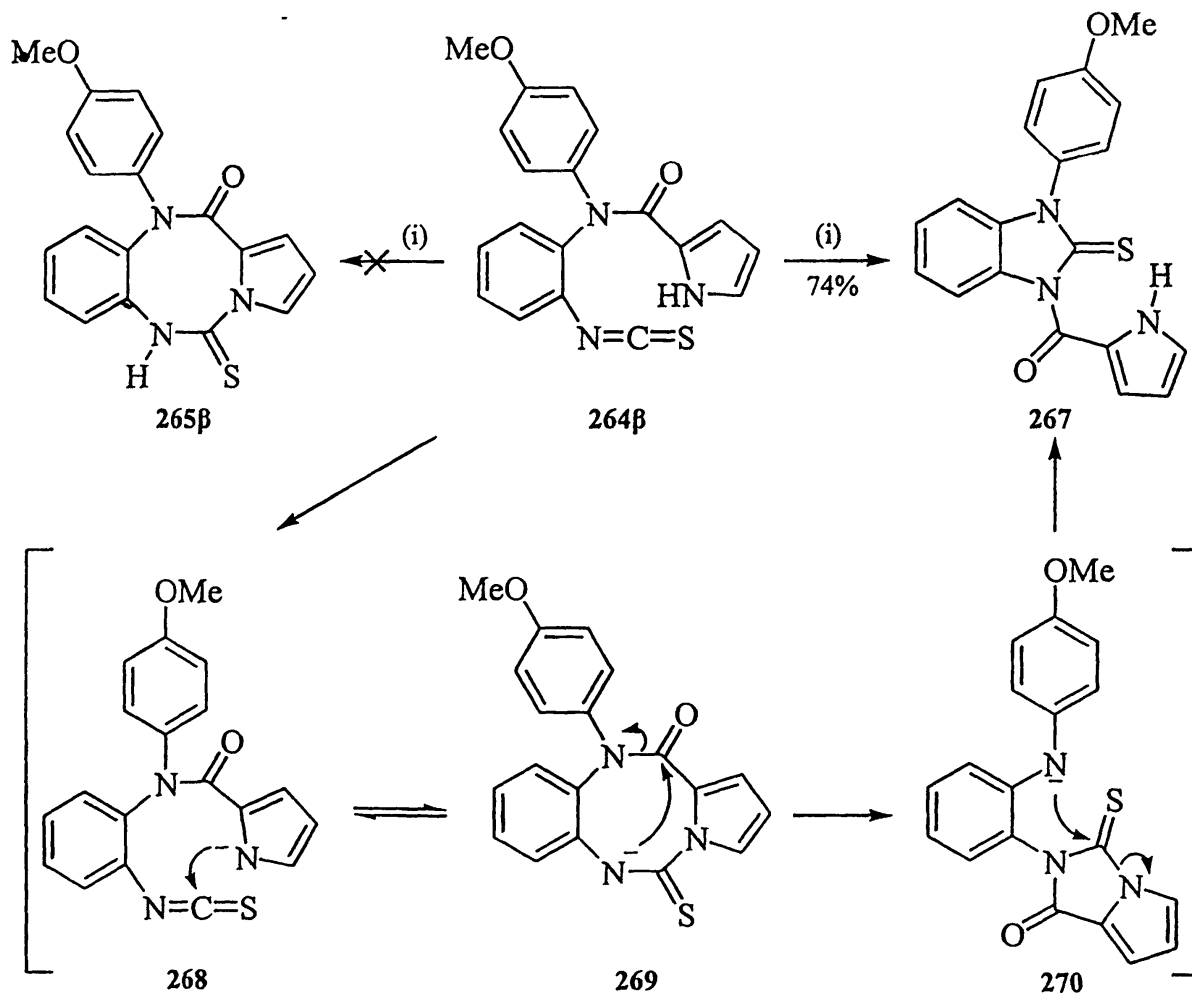


Εικόνα 27. Κρυσταλλική δομή της **265a**.

Κατόπιν εφαρμόστηκαν οι ίδιες πειραματικές συνθήκες για την ένωση **264β** (Σχήμα 87). Αυτή τη φορά όμως, η αντίδραση με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο για 1.5 ώρα έδωσε σε πολύ καλή απόδοση ένα διαφορετικό προϊόν. Σύμφωνα με το μοριακό ιόν στο φάσμα μαζών του προϊόντος αλλά και τη στοιχειακή ανάλυση, φαίνεται ότι πρόκειται για ένα ισομερές των ενώσεων **264β** και **265β**, όμως τα υπόλοιπα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος αυτού, φαίνονταν να έχουν σημαντικές διαφορές από αυτά που θα αναμένονταν για την επιθυμητή πυρρολοβενζοτρίαζοκίνη **265β**. Από την ανάλυση αυτών των δεδομένων

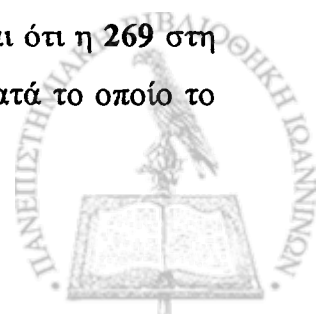


που παρουσιάζεται στο υποκεφάλαιο 2.4.3, υποστηρίζεται η δομή της βενζιμιδαζολ-2-θειόνης **267** και όχι αυτή της αναμενόμενης **265β**. Μελετώντας πιο προσεκτικά την παραπάνω αντίδραση, παρατηρήθηκε ότι κατά τη διεξαγωγή της, στο TLC εμφανιζόταν παράλληλα με τις κηλίδες του αντιδρώντος και του προϊόντος και μία τρίτη κηλίδα η οποία εξαφανιζόταν στο τέλος της αντίδρασης.



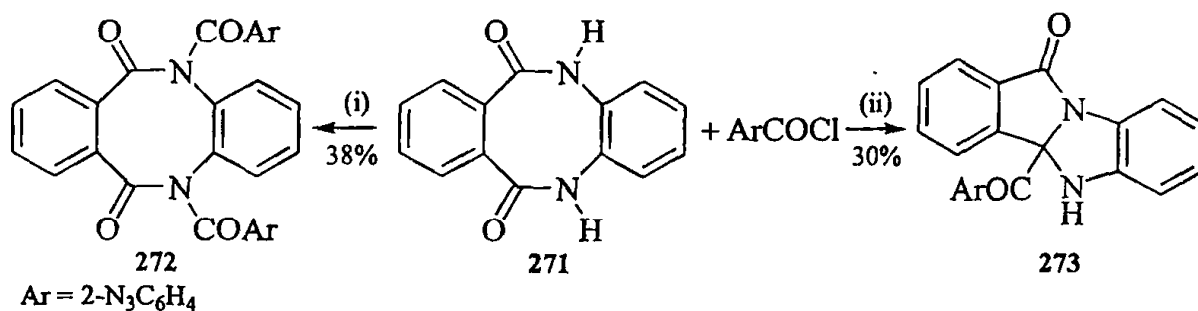
Σχήμα 87. Συνθήκες: (i):  $K_2CO_3$ , DMF, 1.5 h.

Στο Σχήμα 87 απεικονίζεται ο μηχανισμός που προτείνεται για να εξηγηθεί ο σχηματισμός της **267**. Κατ' αρχήν, αποπρωτονίωση του αρχικού αμιδίου **264β** οδηγεί στο ενδιάμεσο πυρρόλ-1-υλο ανιόν **268**, το οποίο στη συνέχεια προσβάλλει την ισοθειοκυανική ομάδα δίνοντας την ανιονική μορφή **269** της επιθυμητής πυρρολοβενζοτριαζοκίνης **265β**. Είναι πολύ πιθανό ότι η **265β** είναι το προϊόν που φαίνεται στο TLC και έπειτα εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Για να εξηγηθεί το αποτέλεσμα προτείνεται ότι η **269** στη συνέχεια υπόκειται στο υπερκυκλικό φαινόμενο (transannular interaction), κατά το οποίο το



θειοαμιδικό ανιόν προσβάλλει την καρβόνυλο ομάδα του αμιδίου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του ενδιάμεσου προϊόντος άκυλο υποκατάστασης **270**. Ακολούθως, το διάρυλο αμινικό ανιόν της **270**, προσβάλλει τον άνθρακα της θειουρίας υποκαθιστώντας το πυρρολικό άζωτο, δίνοντας τελικά, μετά την πρωτονίωση, το βενζομιδαζόλιο **267**. Από τον παραπάνω μηχανισμό φαίνεται ότι στο σχηματισμό του ενδιάμεσου **270** βρίσκεται η διαφορά στο αποτέλεσμα της αντίδρασης της **264α** σε σχέση με αυτό της **264β**. Το διαρυλοαμινικό ανιόν είναι καλύτερη αποχωρούσα ομάδα (σταθερότερο) από το αλκυλοαρυλοαμινικό, επομένως στην περίπτωση της **264β** γίνεται η ενδομοριακή άκυλο υποκατάσταση προς τη **270**, ενώ σε αυτή της **264α** όχι, με αποτέλεσμα να μπορεί να απομονωθεί η τριαζοκίνη **265α**.

Οι υπερκυκλικές αντιδράσεις (transannular reactions) είναι αντιδράσεις κατά τις οποίες τα δύο αντιδρώντα είναι τα άτομα ή οι υποκαταστάτες ενός δακτυλίου οι οποίοι βρίσκονται σε θέση 1,3 μεταξύ τους ή σε μεγαλύτερη απόσταση. Τέτοιες αντιδράσεις παρατηρούνται συνήθως σε επταμελείς και άνω δακτυλίους που η διαμόρφωσή τους δίνει τη δυνατότητα στα δύο αντιδρώντα μέρη να πλησιάσουν το ένα το άλλο. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις τέτοιου τύπου αντίδρασης<sup>129</sup>. Επίσης υπάρχουν αναφορές ενδοκυκλικής αντίδρασης ενώσεων που ομοιάζουν με τη **265β**, όπως οι διβενζο[*b,f*][1.4]διαζοκίνο-6,11-διόνες<sup>130</sup>, οι 1,6-βενζοδιαζοκίνο-2,5-διόνες<sup>130β</sup> και οι 2,5-βενζοδιαζοκίνο-1,6-διόνες<sup>131</sup>. Συγκεκριμένα στην περίπτωση της αντίδρασης της διβενζο[*b,f*][1.4]διαζοκίνο-6,11-διόνης **271**<sup>130α</sup> (σχήμα 88) με 2-αζιδοβενζοϋλοχλωρίδιο παρουσία υδριδίου του νατρίου σε τετραϋδροφουράνιο απομονώθηκε το επιθυμητό προϊόν **272**, ενώ η ίδια αντίδραση σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο έδωσε μέσω ενδοκυκλικής αντίδρασης την τετρακυκλική ένωση **273**.

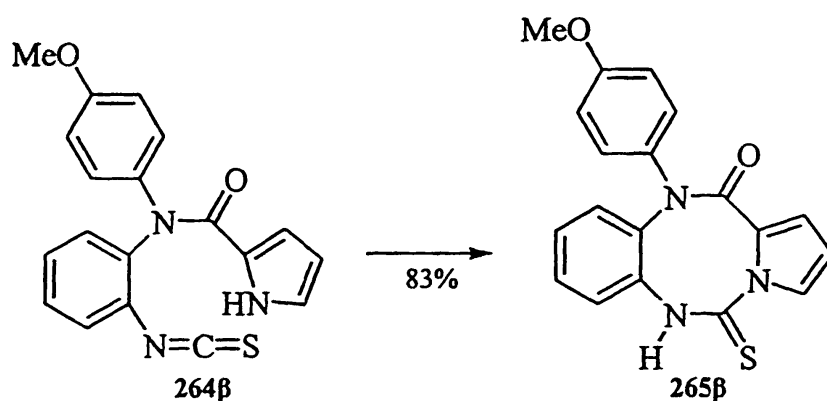


Eguchi, S.; Matsuehita, Y.; Takeuchi, H. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6975.

Σχήμα 88. Συνθήκες: (i): NaH, THF, 48 h, (ii): NaH, DMF, 3 h.



Από το παραπάνω βιβλιογραφικό αποτέλεσμα αλλά και από την εμπειρία μας από τη μετάθεση Smiles στο ρόλο που διαδραματίζει ο διαλύτης στην έκβαση της αντίδρασης, αποφασίστηκε να επαναληφθεί η αντίδραση αλλά αυτή τη φορά χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το τετραϋδροφουράνιο αντί για το *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο. Η εκλογή αυτού του διαλύτη έγινε θεωρώντας ότι ένας λιγότερο πολικός διαλύτης ίσως να μην ευνοούσε την ενδοκυκλική αντίδραση. Επίσης ως βάση επιλέχθηκε το υδρίδιο του νατρίου αντί του ανθρακικού καλίου με σκοπό να αντισταθμιστεί η απώλεια της πολικότητας του διαλύτη με μια ισχυρότερη βάση ώστε να είναι σίγουρο ότι θα επιτευχθεί η αποπρωτονίωση του πυρρολικού αζώτου.



Σχήμα 89. Συνθήκες: NaH 60% σε λάδι, THF, 10 min.

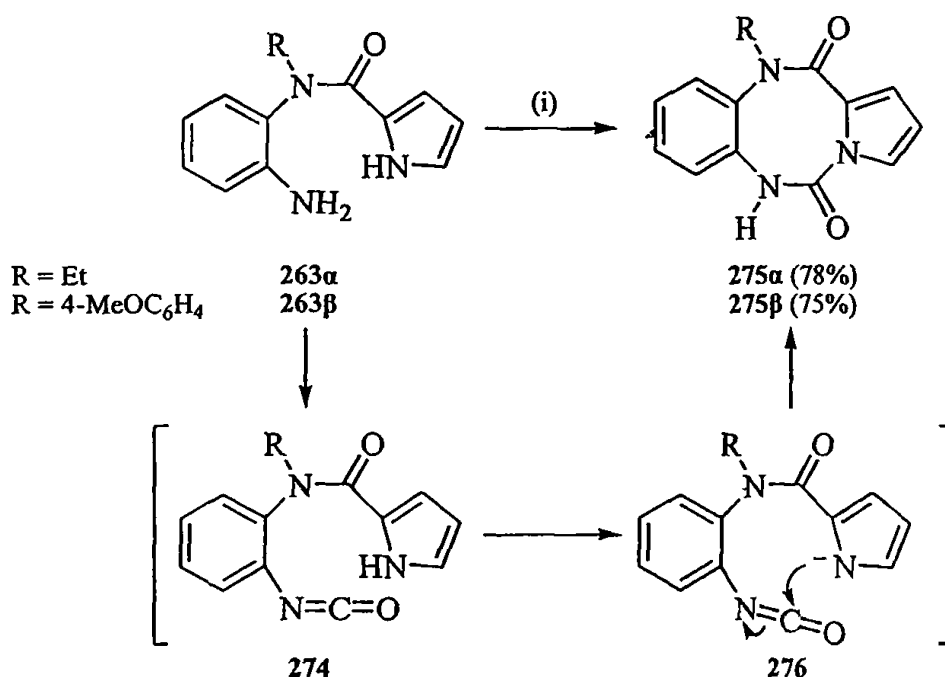
Αντίδραση λοιπόν της 264β με υδρίδιο του νατρίου σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο για 10 λεπτά (Σχήμα 89) έδωσε σε πολύ καλή απόδοση, μετά από απόχυση σε θρυμματισμένο πάγο και κατόπιν οξίνιση με υδροχλωρικό οξύ, ένα προϊόν του οποίου τα φασματοσκοπικά δεδομένα ταιριάζουν με αυτά που θα αναμένονταν για την επιθυμητή τριαζοκίνη 265β (Πίνακας 2, σελ. 112). Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι το  $R_f$  της 265β είναι ίδιο με αυτό του ενδιάμεσου προϊόντος που παρατηρήθηκε κατά την αντίδραση της 264β με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (Σχήμα 87, σελ. 104). Επίσης, όταν έγιναν πειράματα διαλυτότητας της 265β σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, διμεθυλοσουλφοξείδιο ή ακετόνη, βρέθηκε ότι στους διαλύτες αυτούς δεν ήταν σταθερή και οδηγούσε προς την ισοθειοκυανική ένωση 264β. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η 265β είναι πιο ασταθής από την 265α γεγονός που υποδεικνύει ότι ο 11-άρυλο υποκαταστάτης της 265β επηρεάζει τη διαμόρφωση του μορίου πιθανότατα προκαλώντας μεγαλύτερη τάση στο δακτύλιο και συνεπώς καθιστώντας το μόριο πιο δραστικό ή ευαίσθητο σε διάνοιξη. Επίσης, λόγω της αστάθειας της 265β σε πολικούς διαλύτες, ήταν αδύνατο να γίνει η λήψη φάσματος NMR σε δευτεριωμένο





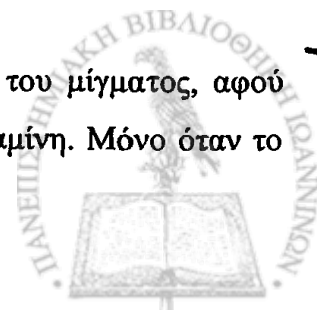
διμεθυλοσουλφοξείδιο, οπότε αναγκαστικά χρησιμοποιήθηκε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο παρόλο που η διαλυτότητά της σε αυτό ήταν πολύ μικρή.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η σύνθεση του πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινικού δακτυλίου από τις αμίνες 263α,β, χρησιμοποιώντας ως αντιδραστήριο κυκλοποίησης το τριφωσγένιο. Κατά την αντίδραση λοιπόν της αμίνης 263α ή 263β (Σχήμα 90) με τριφωσγένιο σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο παρουσία τριαιθυλαμίνης, σχηματίστηκε γρήγορα ένα προϊόν το οποίο ήταν σχετικά ασταθές κατά την υδατική επεξεργασία του μίγματος, δίνοντας με αργό ρυθμό την αρχική αμίνη. Θεωρήθηκε ότι αυτό το προϊόν ήταν η ισοκυανική ένωση 274 η οποία δεν μπορούσε να κυκλοποιηθεί προς τον τριαζοκινικό δακτύλιο. Ακόμη και βρασμός του μίγματος δεν έδωσε διαφορετικό αποτέλεσμα. Θεωρώντας ότι το πρόβλημα βρισκόταν στη μη αποπρωτονίωση του πυρρολικού δακτυλίου από την τριαιθυλαμίνη, επαναλήφθηκε η αντίδραση χρησιμοποιώντας μια ισχυρότερη βάση. Έτσι, εφόσον διαπιστώθηκε ο πλήρης σχηματισμός της 274 (με TLC), προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης υδρίδιο του νατρίου με αποτέλεσμα να σχηματιστούν ταχύτατα οι πυρρολοβενζοτριαζοκίνες 275α και 275β αντίστοιχα.



**Σχήμα 90.** Συνθήκες: (i): α) 1/3 ισοδ.  $(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$ , 2 ισοδ.  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 10 min, β) NaH 60% σε λάδι, 15 min.

Χρειάστηκε ιδιαίτερη προσοχή κατά την υδατική επεξεργασία του μίγματος, αφού απόχυση σε παγόνερο είχε ως αποτέλεσμα τη μετατροπή στην αρχική αμίνη. Μόνο όταν το

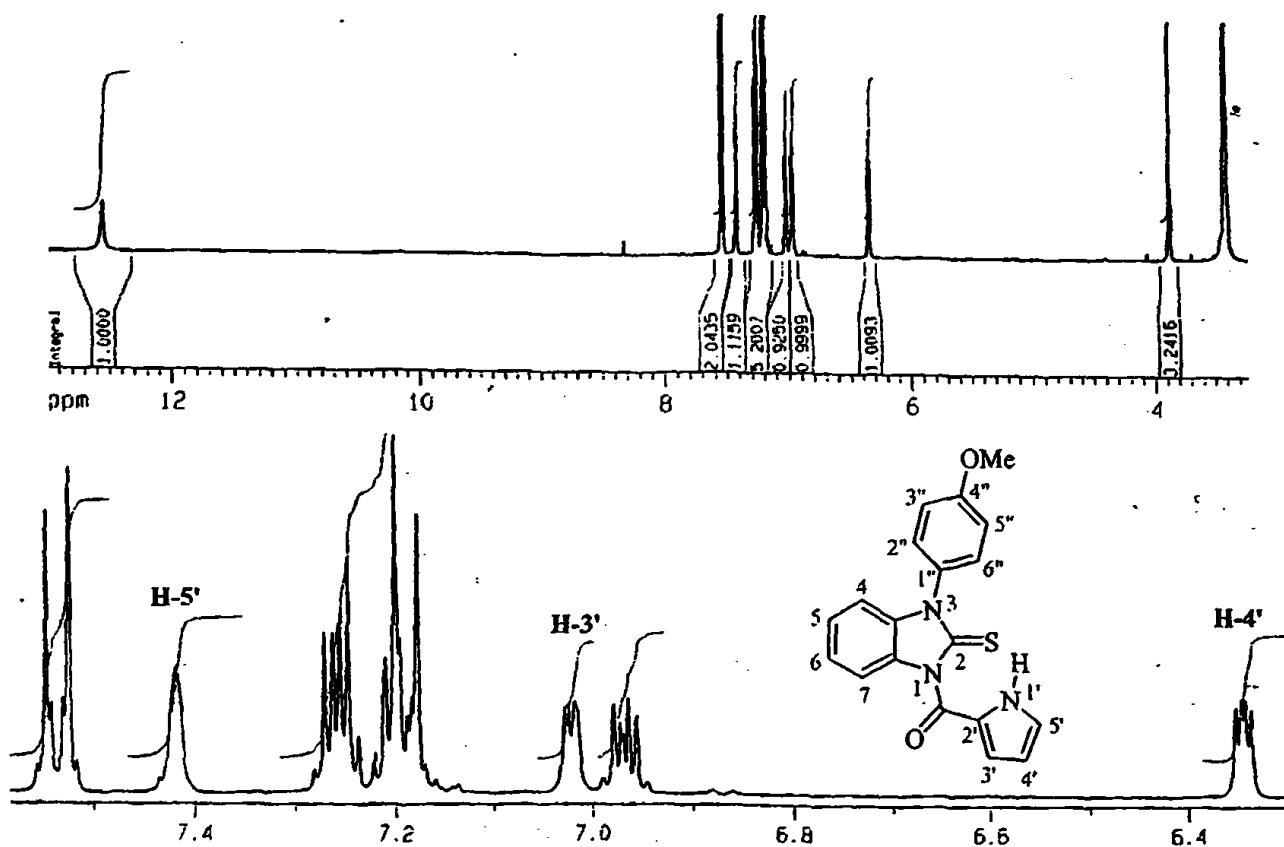


μίγμα της αντίδρασης αποχύθηκε αργά σε πάγο υπό ανάδευση και αμέσως μετά έγινε οξίνιση με υδροχλωρικό οξύ απομονώθηκαν οι τριαζοκίνες **275a,β** σε πολύ καλή απόδοση. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ένωση **275β** είναι ασταθής: κατά τη διάλυσή της σε πολικούς διαλύτες (*N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο, διμεθυλοσουλφοξείδιο, ακετόνη) δίνει την αμίνη **263β**, παρουσιάζοντας δηλαδή ίδια συμπεριφορά με την 5-θειόξο αντίστοιχή της ένωση **265β**.

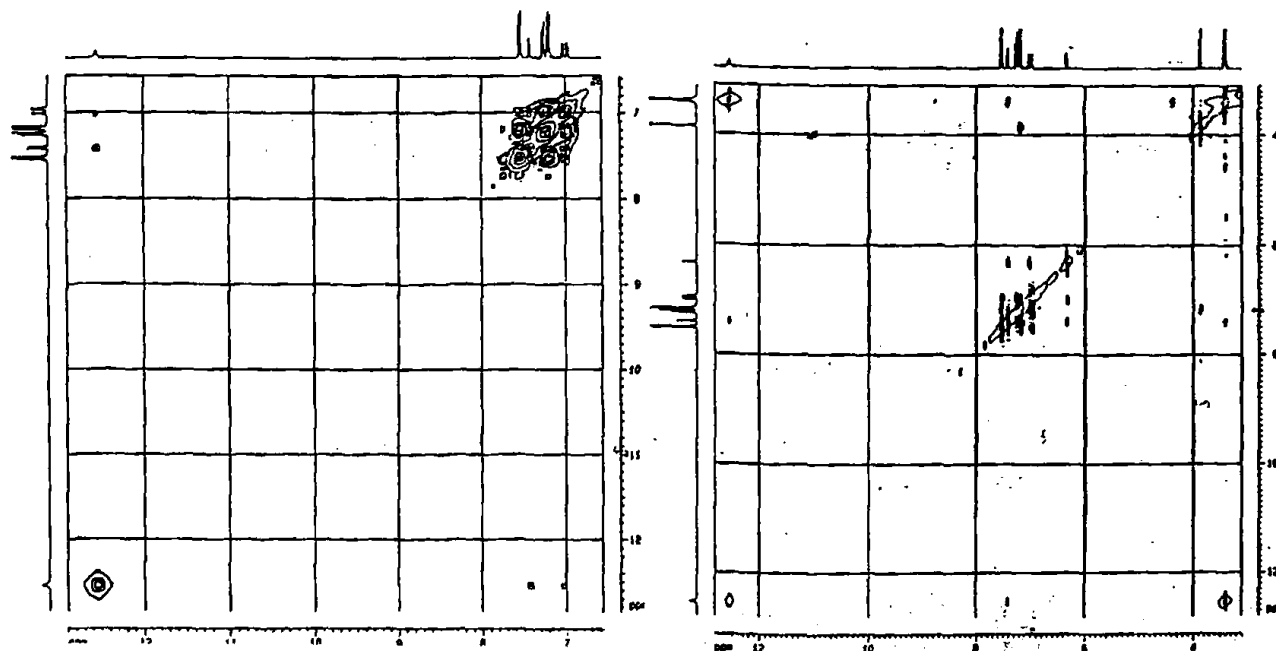
#### 2.4.3. Ταυτοποίηση της 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)-1,3-διυδρο-2*H*-βενζιμιδαζολ-2-θειόνης **267**.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα που υποστήριζαν ότι η **267** (Σχήμα 87, σελ. 104) δεν ήταν η πυρρολοβενζοδιαζοκίνη **265β**, είναι ότι στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  ο άνθρακας της θειοκαρβόνυλο ομάδας φαίνεται να είναι αρκετά προστατευμένος (169 ppm) σε σχέση με τον αντίστοιχο των **265a,β** (~184 ppm) (Πίνακας 2, σελ. 112). Επίσης, η καρβόνυλο ομάδα της **267** στο φάσμα IR απορροφά στους  $1688\text{ cm}^{-1}$  ενώ της **265a** στους 1614 και της **265β** στους  $1635\text{ cm}^{-1}$ . Ένα ακόμη διαφοροποιητικό χαρακτηριστικό στο φάσμα IR, είναι ότι ο δεσμός NH της **267** εμφανίζεται ως ισχυρή απορρόφηση (χαρακτηριστικό του πυρρολικού NH), ενώ ο αντίστοιχος δεσμός στις τριαζοκίνες εμφανίζεται ως μετρίου μεγέθους απορρόφηση (αμιδικό ή θειοαμιδικό NH). Το παραπάνω αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι το πυρρολικό άζωτο δεν είναι υποκατεστημένο, πράγμα που έρχεται σε αντίθεση με την εικόνα του φάσματος  $^1\text{H-NMR}$  της **267** όπου τα πυρρολικά υδρογόνα H-3, H-4 εμφανίζονται με πολλαπλότητα dd, χαρακτηριστικό που υποδηλώνει την απουσία σύζευξης με το NH, επομένως υποκατεστημένο πυρρολικό άζωτο (Εικόνα 28). Ωστόσο, στο φάσμα  $^1\text{H}, ^1\text{H COSY}$  της **267** φαίνεται η ύπαρξη σύζευξης του NH πρωτονίου με τα πυρρολικά C-H πρωτόνια, ενώ στο φάσμα NOESY φαίνεται ότι το NH αλληλεπιδρά μόνο με το H-5 γεγονός που υποδεικνύει ότι μάλλον πρόκειται για πυρρολικό NH. Για να δοθεί μια βέβαιη απάντηση σε αυτό το ζήτημα, αποφασίστηκε η σύνθεση και η σύγκριση των προϊόντων μεθύλωσης των **265a** και **267**. Επιλέχθηκε η **265a** αντί της **265β** εφόσον, όπως ειπώθηκε παραπάνω, η τελευταία είναι πολύ ευαίσθητη και θεωρήθηκε ότι δεν έχει νόημα να γίνουν περαιτέρω αντιδράσεις με αυτή την ένωση.





Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της 267.

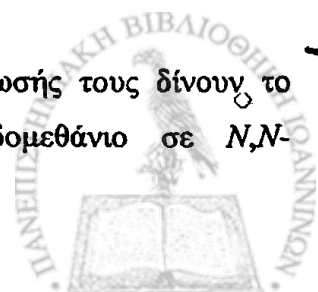


Φάσμα  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY της 267

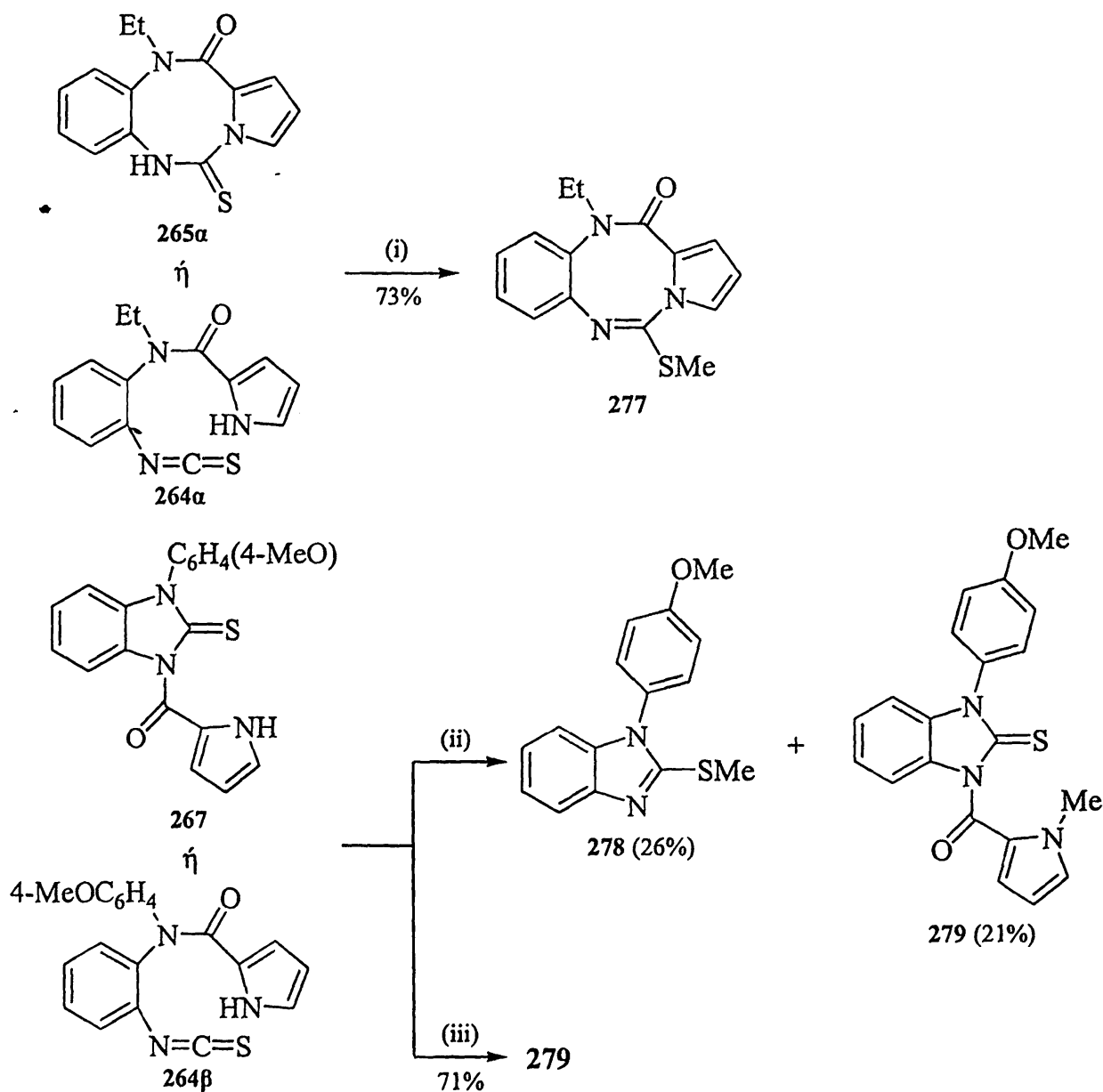
Φάσμα  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  NOESY της 267

Εικόνα 28

Είναι γνωστό ότι τα θειοαμίδια κατά την αντίδραση μεθυλίωσης τους δίνουν το προϊόν *S*-μεθυλίωσης<sup>69,132</sup>. Έτσι αντίδραση της 265α με ιωδομεθάνιο σε *N,N*-



διμεθυλοφορμαμίδιο<sup>132γ</sup> παρουσία ανθρακικού καλίου μετά από ολονύκτια ανάδευση έδωσε σε πολύ καλή απόδοση την αναμενόμενη ένωση 277 (Σχήμα 91).



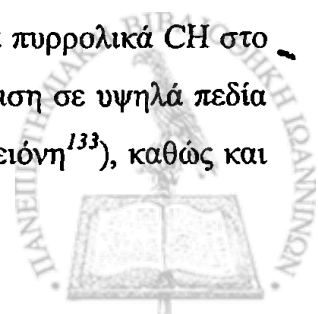
Σχήμα 91. Συνθήκες: (i): α) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 2 h, β) MeI, 18 h, (ii): α) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 15 min (1.5 h για 264β), β) MeI, 18 h, (iii): α) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 15 min (1.5 h για 264β), β) MeI, 5 min.

Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι όταν προστίθεται το ανθρακικό κάλιο στο διάλυμα της **265α**, πρόκειται αμέσως διάνοιξη του δακτυλίου δίνοντας την ισοθειοκυανική ένωση **264α**, πιθανότατα λόγω της απότομης αύξησης της θερμοκρασίας κατά τη διάλυση του άλατος σε συνδυασμό με τη βασικότητα του διαλύματος. Γι' αυτό το λόγο η προσθήκη του ιωδομεθανίου γίνεται μετά από 2.5 ώρες ανάδευσης, όσο χρόνο δηλαδή απαιτούσε η σύνθεση

της **265a** από την **264a**. Επιπλέον αυτή η κατάσταση υποδεικνύει πως η **277** μπορεί να συντεθεί με τον ίδιο ακριβώς τρόπο και από την **264a**, όπως και έγινε.

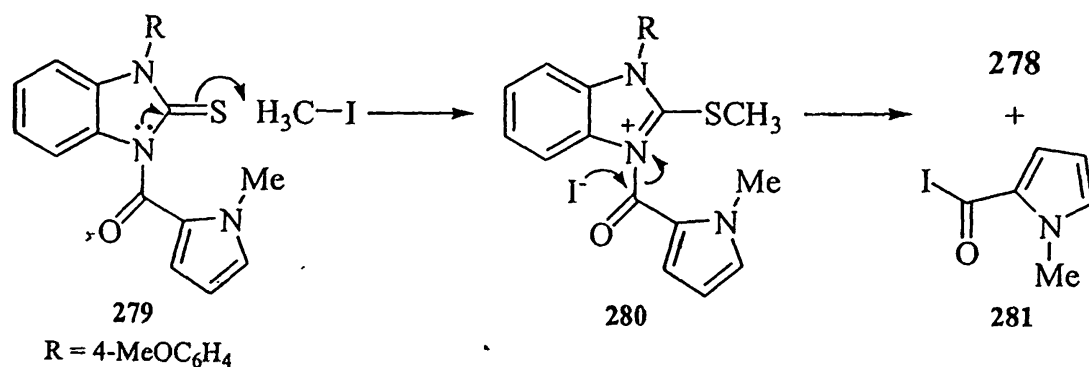
Η αντίδραση μεθυλίωσης της **267** έγινε κατά τον ίδιο τρόπο με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε στη μεθυλίωση της **265a**. Εδώ η προσθήκη του ιωδομεθάνιου έγινε 15 λεπτά μετά την προσθήκη του ανθρακικού καλίου, αφού δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή μετά την προσθήκη της βάσης, και το διάλυμα αφέθηκε να αναδεύεται όλη τη νύχτα. Το αποτέλεσμα όμως ήταν ένα μίγμα πολλών προϊόντων από το οποίο απομονώθηκαν το βενζιμιδαζόλιο **278** και το μεθυλιωμένο προϊόν **279** σε μικρές αποδόσεις. Επαναλαμβάνοντας την ίδια αντίδραση αλλά αυτή τη φορά αναδεύοντας το διάλυμα μόνο για 5 λεπτά μετά την προσθήκη του ιωδομεθάνιου, το αποτέλεσμα ήταν να απομονωθεί το μεθυλιωμένο προϊόν **279** ως το μοναδικό προϊόν της αντίδρασης. Οι παραπάνω αντιδράσεις έγιναν χρησιμοποιώντας και την ισοθειοκυανική ένωση **264β** ως αρχική, με τη διαφορά ότι η προσθήκη του ιωδομεθάνιου έγινε 1.5 ώρα από την προσθήκη της βάσης, δίνοντας τα ίδια αποτελέσματα.

Από τα φασματοσκοπικά δεδομένα της **279** είναι φανερό ότι έγινε *N*-μεθυλίωση. Η νεοεισαχθείσα μέθυλο ομάδα εμφανίζεται στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  στα 37 ppm (Πίνακας 2) σε αντίθεση με την αντίστοιχη της **277** που εμφανίζεται στα 16 ppm. Επιπλέον στο ίδιο φάσμα, η θειοκαρβόνυλο ομάδα της αρχικής **267** δεν παρουσιάζει καμία διαφοροποίηση στην **279**, σε αντίθεση με τη θειοκαρβόνυλο ομάδα της **265a** η οποία εξαφανίζεται στην **277**. Ακόμη, από το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της **279** φαίνεται ότι τα μόνα πρωτόνια της **267** που επηρεάστηκαν από τη μεθυλίωση είναι τα πυρρολικά, πράγμα που αποτελεί ισχυρή ένδειξη μεθυλίωσης του πυρρολικού αζώτου. Επίσης η μελέτη των φασμάτων μάζας καταλήγει στο ίδιο συμπέρασμα. Βρέθηκε ότι οι τριαζοκίνες **265a** και **265β** εμφανίζουν το θραύσμα  $[\text{M-SH}]^+$ , κάτι που δε φαίνεται στο φάσμα της **279**. Επίσης, στα φάσματα μάζας των **267** και **279** εμφανίζεται η κορυφή  $[\text{M-CO}]^+$  που είναι χαρακτηριστική για τα ιμίδια. Τέλος στο φάσμα μάζας της **279** εμφανίζεται ως σταθερότερο το θραύσμα  $\text{C}_5\text{H}_3\text{NOCH}_3^+$ , γεγονός που υποδεικνύει μεθυλίωση στο πυρρολικό άζωτο. Καταλήγουμε λοιπόν στον προτεινόμενο συντακτικό τύπο για την **267**, θεωρώντας ότι πιθανότατα, η παρεμπόδιση της ελεύθερης περιστροφής του πυρρολικού δακτυλίου εξαιτίας των δεσμών υδρογόνου που σχηματίζει το NH με την καρβόνυλο και τη θειοκαρβόνυλο ομάδα, προκαλεί τη διαπλάτυνση των σημάτων των πυρρολικών CH με αποτέλεσμα να καθίσταται αδύνατη η ανίχνευση σύζευξης του NH με τα πυρρολικά CH στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$ . Με αυτή τη δομή επίσης δικαιολογείται και η μετατόπιση σε υψηλά πεδία του θειοκαρβόνυλο άνθρακα στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  (ως βενζιμιδαζολ-2-θειόνη<sup>133</sup>), καθώς και



η υψηλή συχνότητα συντονισμού της καρβonyλο ομάδας στο IR φάσμα των 267 και 279 (ως ιμίδιο).

Από το πείραμα της μεθυλίωσης της 267 απαντήθηκε μεν το ερώτημα της δομής της, δημιουργήθηκε όμως το ερώτημα του αποτελέσματος της αντίδρασης όταν παρέμεινε όλη νύχτα, δίνοντας μικρές αποδόσεις των 279 και του βενζιμιδαζόλιου 278. Αφού σε 5 λεπτά αντίδρασης απομονώθηκε μόνο η 279, φαίνεται ότι η 278 είναι προϊόν διάσπασης της 279. Έτσι στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ένα πείραμα όπου η 279 αναδευόταν σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία ανθρακικού καλίου χωρίς όμως να αντιδράσει. Στη συνέχεια προστέθηκε ιωδιούχο κάλιο με σκοπό να διαπιστωθεί αν το ιωδιούχο ανιόν προκαλούσε τη διάσπαση, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Έπειτα προστέθηκε στο μίγμα ιωδομεθάνιο όπου διαπιστώθηκε η αντίδραση να οδηγεί προς την 278 αλλά παρατηρήθηκαν και άλλες μικρότερες κηλίδες με βάση το TLC του μίγματος της αντίδρασης. Επειδή λοιπόν στην αντίδραση σύνθεσης της 279 χρησιμοποιήθηκε μικρή περίσσεια ιωδομεθάνιου (1.2 ισοδύναμα) θεωρήθηκε ότι αυτή η περίσσεια προκάλεσε την περαιτέρω αντίδρασή της. Συμπερασματικά, προτείνεται ο μηχανισμός που φαίνεται στο Σχήμα 92 για να εξηγηθεί ο σχηματισμός της 278. Το άτομο του θείου της 279 μεθυλιώνεται δίνοντας το κατιόν του βενζιμιδαζόλιου 280<sup>134</sup>. Στη συνέχεια, το ιωδιούχο ανιόν προκαλεί πιθανότατα άκυλο υποκατάσταση του κατιόντος του βενζιμιδαζόλιου, το οποίο ως κατιόν είναι αρκετά καλή αποχωρούσα ομάδα, με αποτέλεσμα να σχηματιστεί η 278 και το πυρρολιο-2-καρβονυλοϊωδίδιο 281. Επίσης πιθανότατα η 281 αντιδρά στη συνέχεια και αυτή με την 279 με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ένα μίγμα μη απομονώσιμων προϊόντων από την αντίδραση.



Σχήμα 92



...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

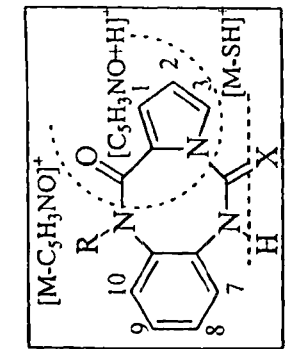
...the ... of ...

...the ... of ...

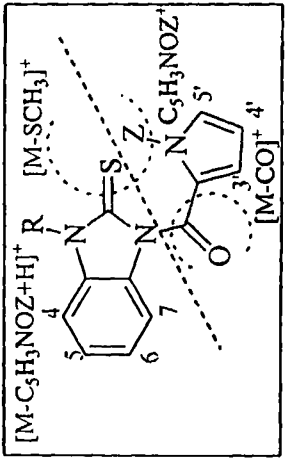
...the ... of ...



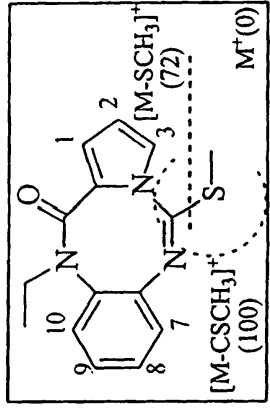
ένωση	R	X	Z	<sup>1</sup> H-NMR (δ ppm)										<sup>13</sup> C-NMR (δ ppm)				IR nujol (cm <sup>-1</sup> )	
				διαλύτης	H-1	H-2	H-3	H-7	H-8	H-9	H-10	NH	Me	C=O	* C=S	NH	C=O		
265α	Et	S		DMSO-d <sub>6</sub>	6.29	6.11	7.08	7.25	7.42	7.33	7.50	12.31	161.52	183.14	3153m	1615s			
265β	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	S	-	CDCl <sub>3</sub>	6.60	6.20	7.25	7.16	7.25	7.25	7.25	8.98	162.12	185.44	3201m	1635s			
275α	Et	O		DMSO-d <sub>6</sub>	6.52	6.12	6.98	7.48	7.3	7.3	7.3	10.29	161.85	152.88	3071m	1614s	1725s		
275β	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	-	CDCl <sub>3</sub>	6.64	6.20	7.06	7.2	7.2	7.2	7.2	7.95	162.39	154.42	3105m	1619s	1721s		
277				CDCl <sub>3</sub>	6.54	6.15	6.73	6.94	7.21	7.08	7.15	15.71	162.94	155.36		1618s	1638s		
267	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H		DMSO-d <sub>6</sub>	7.00	6.33	7.40	7.20	6.95	7.25	7.25	12.53	159.60	169.31	3186s	1688s			
279	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	Me	CDCl <sub>3</sub>	6.85	6.18	7.1	7.2	6.95	7.2	7.2	37.18	159.78	170.18	-	1685s			



[M-SH] <sup>+</sup>	265α	35	100	29	6
C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NOH <sup>+</sup>	265β	22	100	15	10
[M-C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NO] <sup>+</sup>	275α	28	100	27	-
M <sup>+</sup>	275β	69	100	6	-



[M-C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>	267	7	100	4	3
M <sup>+</sup>	279	24	5	100	5
[M-CO] <sup>+</sup>	267	24	5	100	5
[M-SZ] <sup>+</sup>	267	24	5	100	5



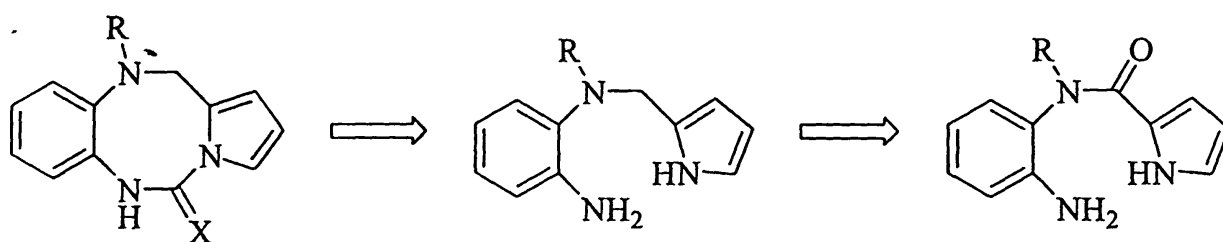
-Οι απορροφήσεις Me στα φάσματα <sup>13</sup>C-NMR αναφέρονται στις μέθυλο ομάδες που προστέθηκαν από τις αντιδράσεις μεθυλίωσης.  
-Δίπλα από τα σχήματα παρουσιάζονται επιλεγμένα φασμάτων MS για κάθε αναφερόμενη ένωση και οι αριθμοί αναφέρονται στην ποσοστιαία ένταση της κάθε κορυφής.  
-Για τις κορυφές του IR: (s): ισχυρή, (m): μέτριας έντασης.

Πίνακας 2



#### 2.4.4. Αντίδραση αναγωγής των αμιδίων 263α,β με λίθιο αργίλιο υδρίδιο.

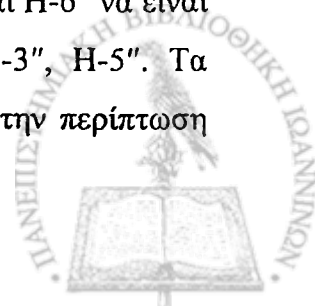
Σε συνέχεια της έρευνας της σύνθεσης του πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινικού συστήματος δακτυλίων, αποφασίστηκε η σύνθεση των αναλόγων των ήδη συντεθημένων παραγώγων όπου η καρβόνυλο ομάδα στη θέση 12 θα έχει αντικατασταθεί από μεθυλένο ομάδα με σκοπό τα νέα αυτά παράγωγα να έχουν μικρότερη τάση λόγω της παρουσίας ενός  $sp^3$  άνθρακα στο δακτύλιο και επομένως μεγαλύτερη σταθερότητα (Σχήμα 93). Από όλες τις πρόδρομες ενώσεις, οι αμίνες **263α,β** θεωρήθηκαν οι πιο κατάλληλες για να γίνει η αναγωγή του αμιδίου σε αμίνη, αφού η αμινο ομάδα θα παρέμενε αδρανής απέναντι στην αναγωγή.



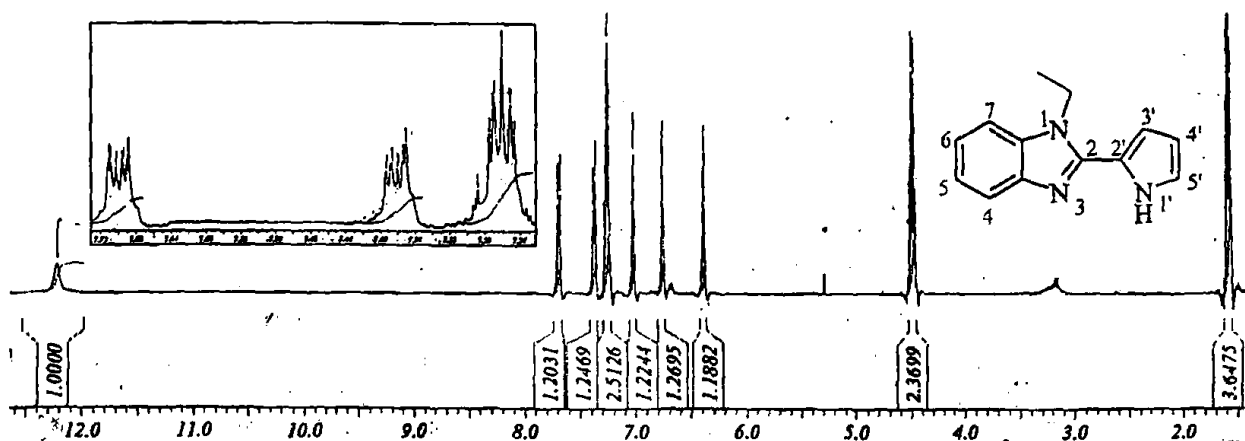
Σχήμα 93

Αναγωγή της **263α** με λίθιο αργίλιο υδρίδιο<sup>28,79,135</sup> σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο δεν έδωσε την αναμενόμενη αμίνη **282α** αλλά ένα άλλο προϊόν, το φάσμα μάζας και η στοιχειακή ανάλυση του οποίου υποδεικνύουν αφυδάτωση της αρχικής ένωσης **263α**. Από το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (Εικόνα 29) του προϊόντος φαίνεται ότι το πυρρολικό NH εμφανίζεται στα 12 ppm, ασυνήθιστα αποπροστατευμένο εφόσον πάρθηκε σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο. Επιπλέον τα σήματα των βενζολικών πρωτονίων παρουσιάζουν δυσεξήγητες σχάσεις όπως αυτές που παρατηρήθηκαν στο κεφάλαιο 2.1. Η παραπάνω εικόνα υποδεικνύει τη δομή του 1-αιθυλο-2-(πυρρολ-2-υλο)βενζιμιδαζόλιου **285**, αφού και ο Κυμπάρης<sup>79</sup> είχε παρατηρήσει ανάλογη εικόνα στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του 1-βενζυλο-2-(πυρρολ-2-υλο)βενζιμιδαζόλιου **240** (σελ. 81).

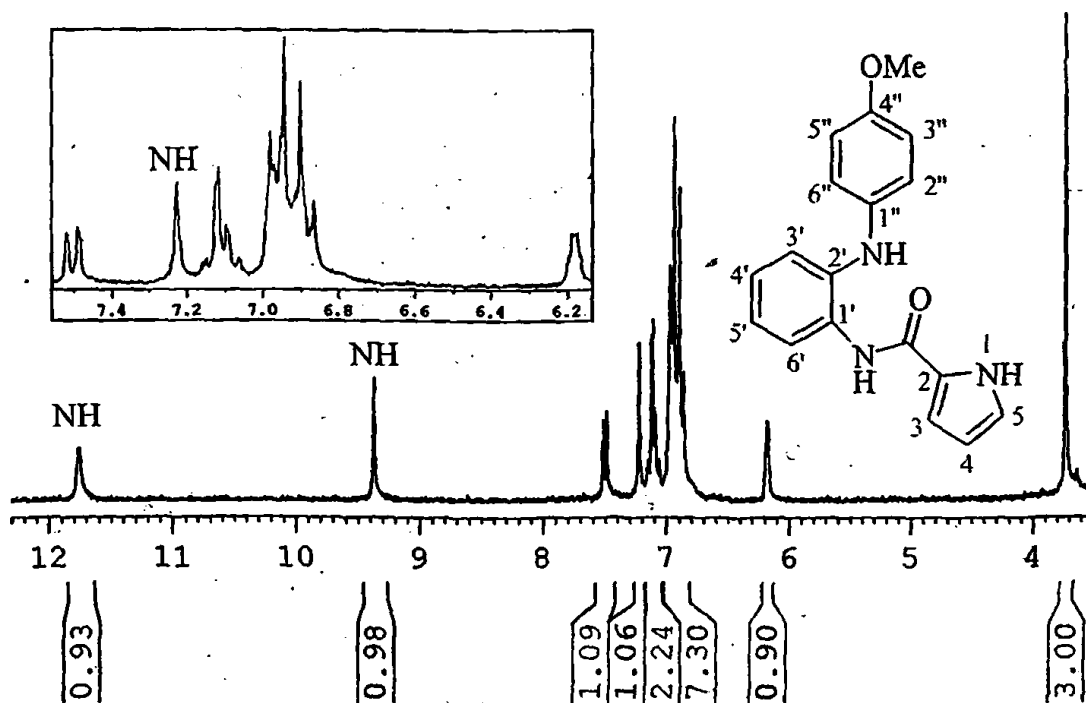
Στη συνέχεια, όταν εφαρμόστηκαν οι ίδιες αναγωγικές συνθήκες στην **263β** το αποτέλεσμα της αντίδρασης ήταν πάλι ένα προϊόν διαφορετικό της αμίνης **282β** και ενός βενζιμιδαζόλιου αντίστοιχου με το **285**. Το προϊόν ήταν ισομερές της αρχικής ένωσης **263β** και στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR διακρίνονται τρία σήματα που αντιστοιχούν σε NH πρωτόνια (Εικόνα 30). Επίσης στο ίδιο φάσμα φαίνονται τα βενζολικά πρωτόνια H-2'' και H-6'' να είναι αρκετά προστατευμένα και να εμφανίζονται στην ίδια περιοχή με τα H-3'', H-5''. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν τη δομή του αμιδίου **287**. Παρατηρείται ότι στην περίπτωση



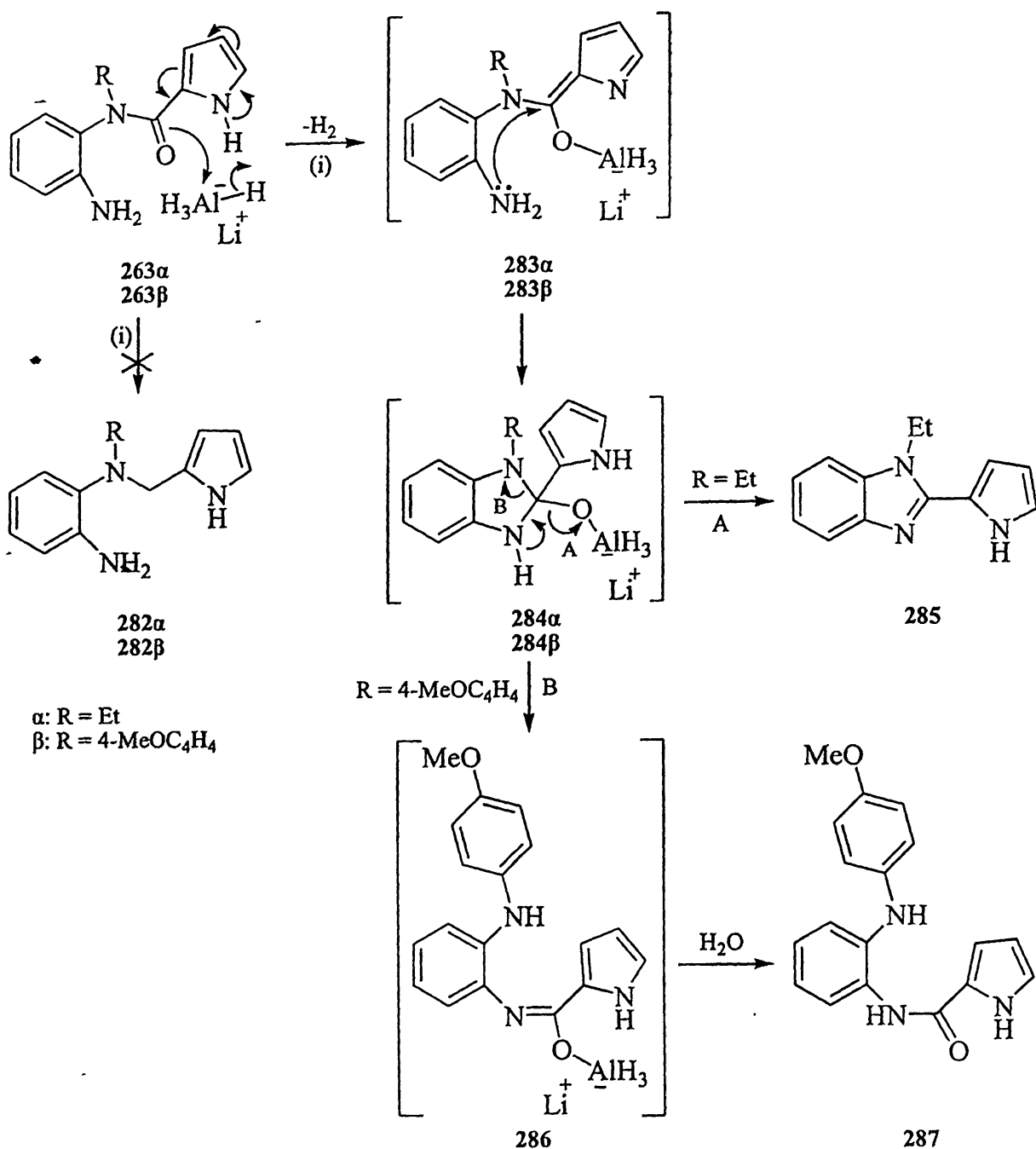
αυτή, τα πυρρολικά CH πρωτόνια δεν εμφανίζονται ασυνήθιστα προστατευμένα, όπως στην περίπτωση των αμιδίων του Πίνακα 1 (σελ. 98), υποδεικνύοντας ότι η απουσία δεύτερου υποκαταστάτη στο αμιδικό άζωτο επηρεάζει σημαντικά τη διαμόρφωση του μορίου.



Εικόνα 29. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) της ένωσης 285.

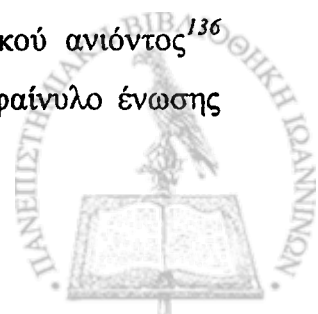


Εικόνα 30. Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) της ένωσης 287.



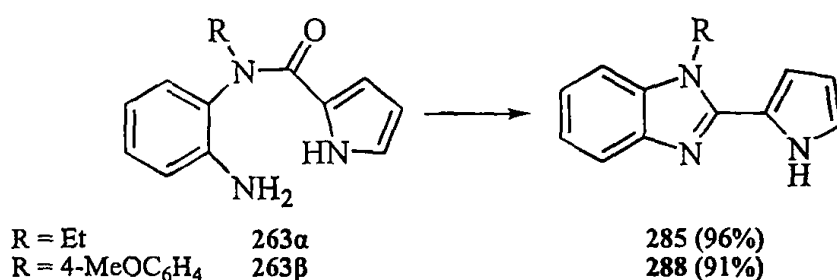
Σχήμα 94. Συνθήκες: (i): LiAlH<sub>4</sub>, THF, 1 h για 145, 15 min για 303.

Ο μηχανισμός που προτείνεται για το σχηματισμό των δύο αυτών προϊόντων φαίνεται στο Σχήμα 94. Αρχικά, το υδρίδιο αποσπά το όξινο πρωτόνιο του πυρρολικού δακτυλίου με αποβολή στοιχειακού υδρογόνου που οδηγεί στο σύμπλοκο 283. Πυρηνόφιλη προσβολή της αμινο ομάδας στον άνθρακα που συνδέεται με το οξυγόνο επαναφέρει τον αρωματικό χαρακτήρα του πυρρολίου, σχηματίζοντας το ενδιάμεσο βενζιμιδαζόλιο 284. Στην περίπτωση της γίθυλο ένωσης 263α, αποβολή του ατόμου του οξυγόνου ως αργλικού ανιόντος<sup>136</sup> (πορεία A) οδηγεί στο βενζιμιδαζόλιο 285. Στην περίπτωση της 4-μεθοξυφαινόλο ένωσης



**263β**, σχηματίζεται το διαρυλαμινικό ανιόν<sup>137</sup> ως σχετικά καλή αποχωρούσα ομάδα (όπως προτάθηκε και στην ενδοκυκλική αντίδραση παραπάνω), το οποίο πρωτονιώνεται και δίνει την ενδιάμεση ένωση **286**. Υδρόλυση της τελευταίας δίνει το τελικό αμίδιο **287**. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι είναι αδύνατη η αναγωγή των αμιδίων **263α,β** προς τις αντίστοιχες δευτεροταγείς αμίνες με χρήση υδριδίων (αργιλικά ή σύμπλοκα του βορανίου), αφού η άμινο ομάδα προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα, όταν το οξυγόνο συμπλοκοποιηθεί με το κατά Lewis όξινο κέντρο του υδριδίου. Επίσης μπορεί να προταθεί ότι αυτή η προσβολή ευνοείται και λόγω της διαμόρφωσης των αμιδίων αυτών που περιγράφηκε πιο πάνω, αφού το "κλείδωμα" του μορίου στη διαμόρφωση που φαίνεται στην κρυσταλλική δομή της Εικόνας 24, φαίνεται ότι επιτρέπει στην άμινο ομάδα να προσεγγίσει εύκολα τον καρβονυλικό άνθρακα.

Για να διαπιστωθεί η ευκολία αυτής της ενδομοριακής αντίδρασης έγινε ένα ακόμη πείραμα. Είναι γνωστό ότι οι *ο*-ακυλάμινο αμίνες αφυδατώνονται προς βενζιμιδαζόλια σε συνθήκες βρασμού παρουσία ισχυρών οξέων<sup>138</sup>. Όταν οι αμίνες **263α,β** υποβλήθηκαν σε βρασμό σε αιθανόλη παρουσία *p*-τολουολοσουλφονικού οξέος, έδωσαν σε άριστες αποδόσεις τα αντίστοιχα βενζιμιδαζόλια **285** και **288** (Σχήμα 95). Στην περίπτωση αυτή είναι φανερό ότι η παρουσία ενός ασθενούς οξέος ήταν επαρκής για να προκαλέσει τη συμπύκνωση, υποδεικνύοντας την ευκολία της αντίδρασης.



Σχήμα 95. Συνθήκες: TsOH, EtOH, Δ, 48 h.



### 3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

#### 3.1. Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφους Perkin-Elmer 783B και Perkin-Elmer GX FTIR. Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν με αναλυτή Perkin-Elmer 2400CHN.

Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού έγινε στο πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματογράφο Bruker AMX 400 και 250 και AV400 και 250 και στην Αγγλία στο King's College, University of London σε φασματογράφο Bruker AMX400.

Η λήψη φασμάτων μαζών έγινε στην Αγγλία στο King's College, University of London σε φασματογράφους JEOL JMS-AX 505W (low resolution) και Bruker Apex III (high resolution).

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan και Merck. Έγιναν άνυδροι και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin και Armarago<sup>138</sup>.

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Fluka silica gel F<sub>254</sub>, ενώ σε όλους τους διαχωρισμούς μιγμάτων ενώσεων εφαρμόστηκε χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσης ("flash chromatography") όπου χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel.



## 3.2. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινών

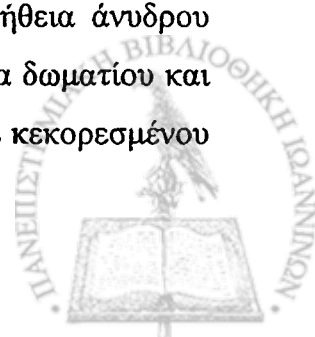
### 3.2.1. Σύνθεση της 2-φαινυλο-4*H*-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης (195).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ανθρανλικού οξέος (30 g, 0.22 mol) σε τετραϋδροφουράνιο (280 mL) στους 5°C, προστίθεται ανθρακικό νάτριο (46.4 g, 0.44 mol) και αμέσως μετά βενζοϋλοχλωρίδιο (63.5 mL, 0.55 mol) και τετραϋδροφουράνιο (70 mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες. Κατόπιν προστίθεται νερό (200 mL), το διάλυμα αναδεύεται για 15 λεπτά και ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη μέχρι να εμφανιστεί λευκό ίζημα. Ακολουθεί διήθηση και έκπλυση του ιζήματος με νερό και μίγμα νερού / μεθανόλης (1:1). Αιώρηση του ιζήματος σε κρύα ισοπροπυλική αλκοόλη, διήθηση και έκπλυση με κρύα ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει τη βενζοξαζινόνη **195** ως λευκό στερεό (44.14 g, 90%).

Σ.Τ. 118-120°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται 119°C<sup>104</sup> και 124°C<sup>140</sup>).

### 3.2.2. Σύνθεση του *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]βενζαμίδιου (197).

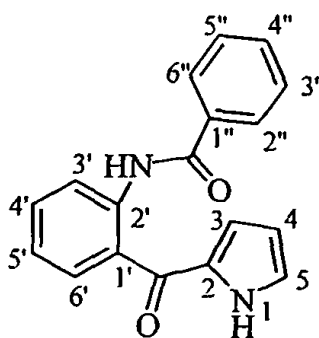
Σε υπό ανάδευση μίγμα διαλύματος αιθυλομαγνησιοχλωριδίου 2.8 M σε τετραϋδροφουράνιο (97.5 mL, 0.27 mol) και άνυδρου τετραϋδροφουράνιου (200 mL) στους 3°C υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα προσφάτως απεσταγμένου πυρρολίου (20.68 mL, 0.30 mol) σε άνυδρο τολουόλιο (20 mL) με ρυθμό τέτοιο ώστε η θερμοκρασία να μην υπερβαίνει τους 15°C. Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Κατόπιν προστίθεται η βενζοξαζινόνη **195** (29 g, 0.13 mol) με βοήθεια άνυδρου τετραϋδροφουράνιου (30 mL) και το όλο αναδεύεται 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και 5 ώρες σε θερμοκρασία βρασμού. Στο θερμό μίγμα προστίθενται αργά 70 mL κεκορεσμένου



διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου. Το όλο αναδεύεται για 30 λεπτά, προστίθεται θεικό νάτριο (75 g), συνεχίζεται η ανάδευση για 45 λεπτά και κατόπιν διηθείται και το ίζημα εκκλίνεται με τετραϋδροφουράνιο. Τα διηθήματα συνενώνονται, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το στερεό υπόλειμμα που προκύπτει κατεργάζεται με κρύο τολουόλιο για 1 ώρα, διηθείται και εκκλίνεται με τολουόλιο και εξάνιο. Λαμβάνεται έτσι η ένωση **197** ως αχνοπράσινη σκόνη (35.88 g, 95%).

Σ.Τ.: 141-142°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται 185°C<sup>104</sup>).

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3321, 3272 (NH), 1659 (NC=O), 1616 (C=O) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.29 (m, 1H, H-4), 6.79 (m, 1H, H-3), 7.25-7.32 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.50-7.66 (m, 4H, H-4', H-3'', H-4'', H-5''), 7.84-7.92 (m, 3H, H-3', H-2'', H-6''), 8.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-6'), 11.21 (s, 1H, NHCO), 12.22 (bs, 1H, NH πυρρολίου)

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 110.81, 120.55, 122.46, 123.72, 127.28, 127.37, 127.55, 128.92, 131.07, 131.19, 132.13, 132.34,

134.62, 138.14, 164.85, 184.87.

*m/z* (EI): 290 (M<sup>+</sup>, 71), 224 (22), 196 (14), 185 (19), 169 (3), 105 (100), 77 (50), 67 (6%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> M<sup>+</sup> : 290.1055.

Βρέθηκε *m/z* (EI) M<sup>+</sup> : 290.1055.

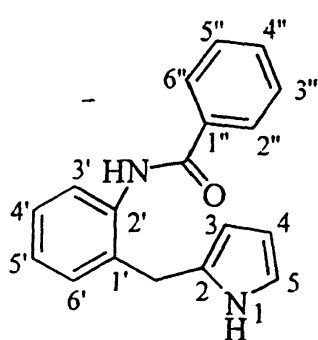
### 3.2.3. Σύνθεση του *N*-[2-(1*H*-πυρρολο-2-υλομεθυλο)φαινυλο]βενζαμίδιου (**198**).

Μίγμα του αμίδιου **197** (2 g, 6.89 mmol) και βοροϋδρίδιου του νατρίου (652 mg, 17.24 mmol) σε 50 mL ισοπροπυλικής αλκοόλης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και κατόπιν βράζεται για 4 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, προστίθεται νερό (90 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχωρομεθάνιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με θεικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:6, 1:4, 1:2) δίνοντας το αμίδιο **198** ως αχνοκόκκινο στερεό (1.45 g, 76%, ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη)

Σ.Τ.: 144-145°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3411, 3397, 3315 (NH), 1645 (NC=O) cm<sup>-1</sup>.





$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.07 (m, 1H, H-3), 6.20 (m, 1H, H-4), 6.72 (m, 1H, H-5), 7.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.29-7.36 (m, 2H, H-4', H-6') 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.53 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-4''), 7.63 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3'), 8.11 (s, 1H, NHCO), 8.38 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 31.21, 106.63, 108.26, 118.20, 123.89, 125.42, 127.06, 127.78, 128.44, 128.48, 130.51, 130.58, 131.73, 134.19, 136.10, 165.78.

$m/z$  (EI): 276 ( $M^+$ , 48), 258 (6), 171 (100), 169 (11), 154 (5), 144 (5), 105 (20), 77 (19%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$   $M^+$  : 276.1263.

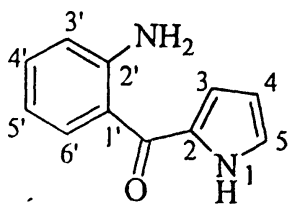
Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 276.1261.

### 3.2.4. Σύνθεση της (2-αμινοφαινυλο)(1H-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης (189).

Μίγμα της ένωσης 197 (30 g, 0.10 mol), μεθανόλης (200 mL) και υδατικού διαλύματος 10N υδροξειδίου του νατρίου (50 mL), βράζεται για 24 ώρες. Στο θερμό διάλυμα προστίθεται νερό (140 mL), το μίγμα αναδεύεται για 3 ώρες, διηθείται και το ίζημα εκκλίνεται με νερό. Στεγνώνεται σε αντλία υψηλού κενού στους  $50^\circ\text{C}$  και κατόπιν σε ξηραντήρα δίνοντας την ένωση 189 ως κίτρινο στερεό (17.84 g, 93%).

Σ.Τ.:  $106-107^\circ\text{C}$  (στη βιβλιογραφία αναφέρεται  $119-126^\circ\text{C}^{79}$ ).

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 3410 ( $\text{NH}_2$ ), 3270 (NH), 1630 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.55 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.32 (m, 1H, H-4), 6.69-6.75 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.85 (m, 1H, H-3), 7.08 (m, 1H, H-5), 7.29 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.86 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H, H-6'), 9.89 (bs, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 110.74, 116.17, 116.85, 118.96, 119.85, 124.58, 131.74, 132.07, 133.10, 149.23, 186.08.



### 3.2.5. Σύνθεση της 2-(1*H*-πυρρολ-2-υλομεθυλο)ανιλίνης (192).

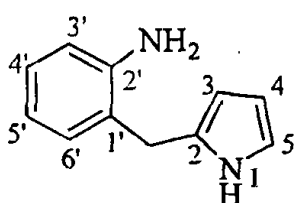
#### Μέθοδος Α: Από αναγωγή της 189

Μίγμα της αμίνης 189 (1.6 g, 8.60 mmol) και βοροϋδρίδιου του νατρίου (813mg, 21.49 mmol) σε ισοπροπυλική αλκοόλη (50 mL) βράζεται για 18 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, προστίθεται νερό (90 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:6, 1:4, 1:2) δίνοντας την αμίνη 192 (1.23g, 84%) ως κίτρινο στερεό.

#### Μέθοδος Β: Από υδρόλυση της 198

Μίγμα της ένωσης 198 (200 mg, 0.72 mmol), μεθανόλης (10 mL) και υδατικού διαλύματος 10N υδροξειδίου του νατρίου (4 mL), βράζεται για 24 ώρες. Στο θερμό διάλυμα προστίθενται νερό (10 mL), το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα, και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Προστίθεται νερό (60 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) δίνοντας την αμίνη 192 (108 mg, 87%).

Σ.Τ.: 86-87°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται Σ.Τ.: 87-89°C<sup>79</sup>).

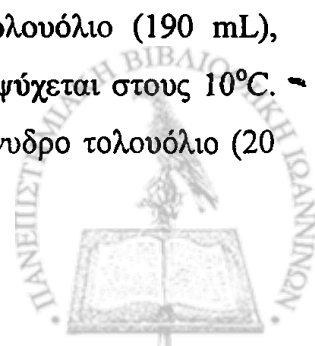


<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.66 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.07 (m, 1H, H-3), 6.16 (m, 1H, H-4), 6.64 (m, 1H, H-5), 6.68 (d, *J* = 7.5 Hz 1H, H-3'), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-5'), 7.10-7.26 (m, 2H, H-4', H-6'), 8.06 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 30.81, 106.15, 108.18, 116.08, 117.18, 118.92, 123.91, 127.88, 129.13, 130.33, 144.90.

### 3.2.6. Σύνθεση της (2-ισοθειοκυανοφαινυλο)(1*H*-πυρρολ-2-υλο)μεθανόνης (190).

Σε διάλυμα της ένωσης 189 (3 g, 0.02 mol) σε άνυδρο τολουόλιο (190 mL), προστίθεται υπό αργό τριαιθυλαμίνη (3.63 mL, 0.05 mol) και το όλο ψύχεται στους 10°C. Προστίθεται στάγδην διάλυμα θειοφωσγένιου (1.6 mL, 0.02 mol) σε άνυδρο τολουόλιο (20



mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Αποχύνεται σε νερό (200 mL) και εξουδετερώνεται με 10% διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Λαμβάνεται η οργανική φάση και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (60 mL), συνενώνεται με την προηγούμενη υδατική φάση, διαχωρίζονται οι φάσεις και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 60 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα κατεργάζεται με κρύο τολουόλιο. Διήθηση και έκπλυση με κρύο τολουόλιο δίνει την ένωση **190** (3.2 g, 88%) ως υποκίτρινο στερεό.

Σ.Τ.: 119-120°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται Σ.Τ.: 103-104°C<sup>79</sup>).

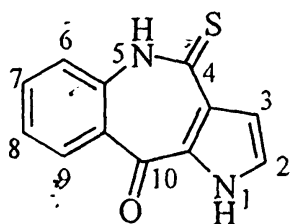
i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3280 (NH), 2120 (NCS), 1620 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

### 3.2.7. Σύνθεση της 4-θειοξο-4,5-διυδροπυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπιν-10(1H)-όνης (**191**).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα χλωριούχου αργιλίου(III) (820 mg, 6.14 mmol) σε άνυδρο νιτρομεθάνιο (12 mL) στους 0°C, προστίθεται υπό αργό η ένωση **190** (700 mg, 3.07 mmol) με τη βοήθεια νιτρομεθανίου (8 mL), και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 6.5 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε παγόνερο (130 mL) και εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (4 x 40 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται. Το σκούρο ίζημα αιωρείται στην ελάχιστη δυνατή ποσότητα κρύου ακετονιτρίλιου και διηθείται. Το στερεό υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνοντας την ένωση **191** (361 mg, 52%) με τη μορφή κίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων.

Σ.Τ.: 277°C (αποσυντίθεται).

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  3290, 3200 (NH), 1610 (C=O) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.99 (m, 1H, H-3), 7.38-7.41 (m, 2H, H-2, H-8), 7.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-7), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6), 8.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-9), 12.19 (s, 1H, NH πυρρολίου), 12.52 (s, 1H, NH-CS).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 112.35, 122.94, 125.31, 125.91, 126.31, 129.12, 130.59, 130.79, 134.16, 138.41, 180.20 (2C).

m/z (EI): 228 (M<sup>+</sup>, 100), 200 (18), 195 (24), 184 (26), 167 (17), 140 (16), 100 (9%).



Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS C, 63.14 H, 3.53 N, 12.27 S, 14.05.

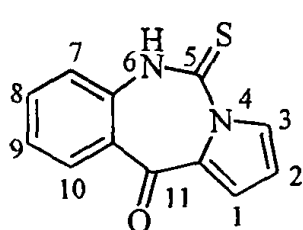
Βρέθηκε C, 62.74 H, 3.34 N, 12.20 S, 13.82.

### 3.2.8. Σύνθεση της 5-θειοξο-5,6-διυδρο-11H-πυρρολο[1,2-c][1,3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης (199).

Σε διάλυμα της ένωσης 190 (1 g, 4.38 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (50 mL), υπό αργό, προστίθεται ανθρακικό κάλιο (6.06 g, 43.84 mmol) και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2.5 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό (200 mL), εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, διηθείται, το ίζημα εκπλένεται με νερό, ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού στους 50°C και κατόπιν σε ξηραντήρα. Το στερεό υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από τολουόλιο δίνοντας την ένωση 199 (877 mg, 88%) με μορφή υποκίτρινων κρυστάλλων.

Σ.Τ.: 189°C (αποσυντίθεται).

ί.ρ. (υγίο)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3236, 3188, 3113 (NH), 1608 (C=O) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.65 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2), 7.34-7.40 (m, 2H, H-1, H-9), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-10) 8.41 (m, 1H, H-3), 12.61 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 119.36, 127.13, 128.58, 131.15, 132.10, 134.56, 138.26, 139.65, 139.98, 140.68, 180.86, 182.10.

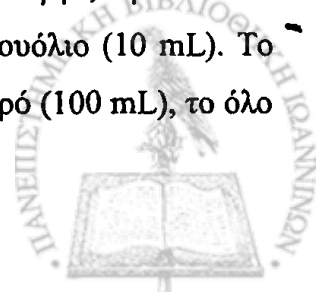
*m/z* (EI): 228 (M<sup>+</sup>, 100), 200 (10), 195 (2), 185 (3), 170 (10), 168 (51), 134 (15), 100 (11), 94 (35%).

Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS C, 63.14 H, 3.53 N, 12.27 S, 14.05.

Βρέθηκε C, 62.93 H, 3.45 N, 12.18 S, 13.99.

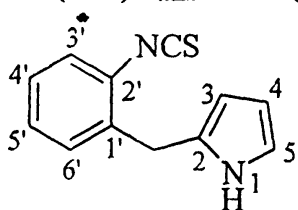
### 3.2.9. Σύνθεση του ισοθειοκυανικού 2-(1H-πυρρολ-2-υλομεθυλο)φαινύλιου (200).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αμίνης 192 (1 g, 5.8 mmol) και τριαιθυλαμίνης (5.64 mL, 40.67 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (100 mL) στους -45°C υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα θειοφωσγένιου (0.62 mL, 8.13 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (10 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 5 λεπτά, αποχύνεται σε νερό (100 mL), το όλο



αναδεύεται για 15 λεπτά και οι φάσεις διαχωρίζονται. Η οργανική φάση συλλέγεται και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (90 mL) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με θεικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:10) δίνοντας την ισοθειοκυανική ένωση **200** (700 mg, 56%) ως πράσινο λάδι (το προϊόν είναι ευαίσθητο σε φως και αέρα).

i.r. (neat)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3388 (NH), 2915 (CH), 2105 (NCS)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.04 (m, 1H, H-3), 6.19 (m, 1H, H-4), 6.73 (m, 1H, H-5), 7.14-7.26 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6'), 7.99 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 31.26, 107.75, 109.39, 118.03, 127.40,

128.37, 128.43, 129.07, 130.65, 130.77, 137.02.

m/z (EI): 214 ( $\text{M}^+$ , 100), 186 (28), 181 (31), 154 (12), 80 (8).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$   $\text{M}^+$  : 214.0565.

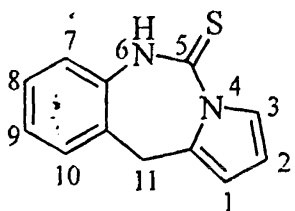
Βρέθηκε m/z (EI)  $\text{M}^+$  : 214.0559.

### 3.2.10. Σύνθεση της 5-θειοξο-6,11-διυδρο-5H-πυρρολο[1,2-c][1,3]βενζοδιαζεπίνης (201).

Μίγμα της ένωσης **200** (300 mg, 1.40 mmol) και ανθρακικού καλίου (1.93 g, 14.00 mmol), σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL) αναδεύεται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό (60 mL) και εξουδετερώνεται με 5N υδροχλωρικό οξύ. Κατόπιν διηθείται, το ίζημα εκπλένεται με νερό και ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού. Το τελικό προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:6) ως υποκίτρινο στερεό (276 mg, 92%).

Σ.Τ.: 183°C αποσυντίθεται.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3165 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.03 (m, 1H, H-1), 6.20 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 7.15 (m, 1H, H-10), 7.20-7.29 (m, 3H, H-7, H-8, H-9), 7.68 (dd,  $J = 3.4, 1.9$  Hz, 1H, H-3), 9.91 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 31.57, 109.32, 112.26, 120.88, 125.61,

127.28, 127.53, 128.03, 132.58, 132.89, 136.40, 180.17.

m/z (EI): 214 ( $\text{M}^+$ , 100), 186 (33), 181 (32), 149 (36), 135 (20), 97 (15%).



Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S M<sup>+</sup> : 214.0565.

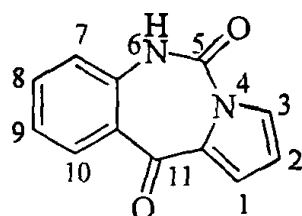
Βρέθηκε m/z (EI) M<sup>+</sup> : 214.0556.

### 3.2.11. Σύνθεση της 5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινο-5,11(6*H*)-διόνης (203).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης 189 (200 mg, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.3 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται υπό αργό διάλυμα τριφωσγενίου (107 mg, 0.36 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά και αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 40 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από οξικό αιθύλιο δίνει την ένωση 203 (195 mg, 86%) σε μορφή λευκών κρυστάλλων.

Σ.Τ.: 200°C αποσυντίθεται.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3284, 3196 (NH), 1691 (NC=O), 1610 (C=O) cm<sup>-1</sup>.



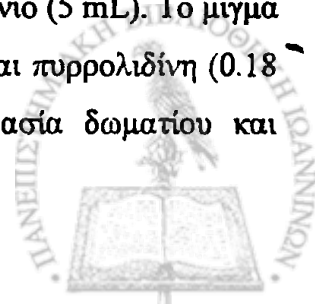
<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 6.66 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2), 7.28 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-9), 7.40 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H, H-1), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.65 (td, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H, H-8), 7.98 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-3), 8.09 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-10), 11.16 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 113.15, 120.65, 122.52, 123.87, 124.34, 127.93, 129.88, 132.38, 134.46, 135.95, 147.70, 176.21.

m/z (EI): 212 (M<sup>+</sup>, 100), 184 (24), 170 (20), 145 (11), 119 (8), 94 (58%).

### 3.2.12. Σύνθεση του *N*-[2-(1*H*-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)φαινυλο]πυρρολιδινο-1-καρβοξαμίδιου (204).

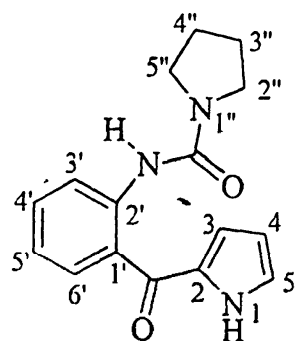
Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης 189 (200 mg, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.30 mL, 2.15 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό και σε 5°C, διάλυμα τριφωσγενίου (107 mg, 0.36 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 5 λεπτά και κατόπιν προστίθεται πυρρολιδίνη (0.18 mL, 2.15 mmol). Το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και



αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 40 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Κρυστάλλωση του υπολείμματος από μίγμα οξικού αιθυλίου / εξάνιου δίνει την ένωση 204 (252 mg, 83%) ως υποκίτρινο στερεό.

Σ.Τ.: 137-138°C.

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  3213 (NH), 1656 (NC=O), 1614 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.91 (m, 4H, H-3'', H-4''), 3.48 (m, 4H, H-2'', H-5''), 6.31 (ddd,  $J = 3.8, 2.6, 2.3$  Hz, 1H, H-4), 6.82 (m, 1H, H-3), 7.00 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, H-4'), 7.10 (m, 1H, H-5), 7.48 (td,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.87 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 8.49 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H, H-3'), 10.02 (bs, 2H, NHCO, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 25.41, 45.52, 111.05, 120.21, 120.31,

120.47, 123.13, 125.45, 131.25, 131.44, 133.01, 141.29, 153.78, 186.23.

$m/z$  (EI): 283 ( $\text{M}^+$ , 72), 213 (32), 185 (13), 145 (56), 98 (32), 70 (100%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 306.1213.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 306.1208.

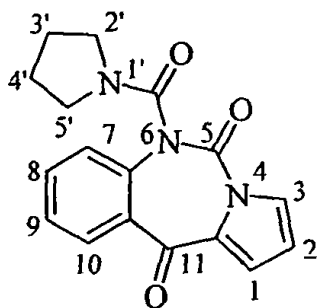
### 3.2.13. Σύνθεση της 6-(πυρρολιδιν-1-υλοκαρβονυλο)-5H-πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζο-διαζεπino-5,11(6H)-διόνης (206).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αμίνης 189 (100 mg, 0.54 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.44 mL, 3.22 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται υπό αργό διάλυμα τριφωσγενίου (159 mg, 0.54 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά. Κατόπιν προστίθεται πυρρολιδίνη (0.14 mL, 1.61 mmol), το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά και αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 40 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει την ένωση 206 (132 mg, 80%) με μορφή λευκών κρυστάλλων.



Σ.Τ.: 151-152°C.

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  1694, 1683 (NC=O), 1638 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.83 (bs, 4H, H-3', H-4'), 3.24 (bs, 2H, H-2', H-5'), 3.49 (bs, 2H, H-2', H-5'), 6.65 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 7.26 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H, H-1), 7.44-7.53 (m, 2H, H-7, H-9), 7.73 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H, H-8), 7.86 (dd,  $J = 2.8, 1.8$  Hz, 1H, H-3), 7.96 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H, H-10).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 24.38, 25.08, 47.10, 114.24, 121.38, 121.82, 126.91, 129.83, 130.04, 130.55, 133.16, 134.35, 134.77, 146.87, 149.93, 178.34.

$m/z$  (EI): 309 ( $M^+$ , 72), 146 (9), 98 (100), 70 (12%).

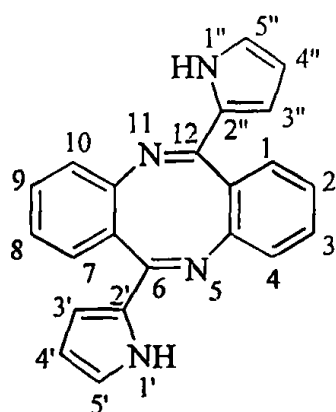
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$   $[M+H]^+$  : 310.1186.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+$  : 310.1184.

### 3.2.14. Σύνθεση της 6,12-δι(1*H*-πυρρολ-2-υλο)διβενζο[*b,f*][1.5]διαζοκίνης (208).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της αμίνης 189 (200 mg, 1.07 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.15 mL, 1.07 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται, υπό αργό, διάλυμα τριφωσγενίου (107 mg, 0.36 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 5 λεπτά και στη συνέχεια βράζεται για 2 ώρες. Αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από τολουόλιο δίνει την ένωση 208 (130 mg, 72%) ως λευκό στερεό.

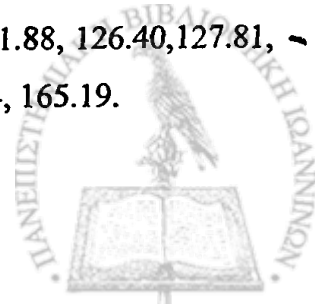
Σ.Τ.: 312 °C αποσυντίθεται.



i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3200 (NH), 1605 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.01 (m, 2H, H-3', H-3''), 6.10 (m, 2H, H-4', H-4''), 6.94 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-4, H-10), 7.00-7.06 (m, 4H, H-2, H-8, H-5', H-5''), 7.14 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 2H, H-1, H-7), 7.32 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 2H, H-3, H-9), 11.76 (s, 2H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 114.48, 121.88, 126.40, 127.81, 129.31, 131.52, 132.72, 134.71, 136.10, 156.14, 165.19.



$m/z$  (EI): 336 ( $M^+$ , 100), 243 (29), 169 (16%).

Υπολογίστηκε για  $C_{22}H_{16}N_4$   $M^+$  : 336.1375.

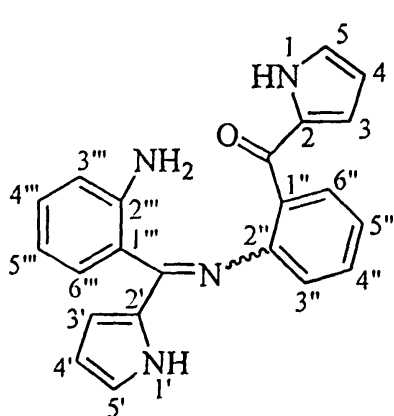
Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 336.1368.

### 3.2.15. Σύνθεση της (2-{{(2-αμινοφαινυλο)-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)-μεθυλενο]-αμινο}-φαινυλο)-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)-μεθανόνης (209).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **189** (100 mg, 0.54 mmol) και τριαιθυλαμίνης (43 mg, 0.54 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), προστίθεται υπό αργό και σε 5°C, διάλυμα τριφωσγενίου (53 mg, 0.18 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά σε αυτή τη θερμοκρασία και αποχύνεται σε μίγμα κεκορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου και θρυμματισμένου πάγου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3x20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από τολουόλιο δίνει την ένωση **209** ως υποκίτρινο στερεό (68 mg, 71%).

Σ.Τ.: 185 °C αποσυντίθεται.

ι.ρ. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3452, 3350, 3262 (NH), 1636 (C=O), 1610 (C=N)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 5.39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.03 (m, 1H, H-3'), 6.10 (m, 1H, H-4'), 6.28 (m, 1H, H-4), 6.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-3'''), 6.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-5'''), 6.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-3''), 6.66 (m, 1H, H-3), 6.94 (m, 1H, H-5''), 7.01 (m, 2H, H-5'', H-4'''), 7.19 (m, 2H, H-4'', H-6'''), 7.24 (m, 1H, H-5), 7.57 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-6''), 11.42 (bs, 1H, H-1'), 12.05 (bs, 1H, H-1).

$^{13}C$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 109.15, 110.44, 114.48, 114.81, 116.00, 119.27, 120.07, 121.28, 122.25, 123.67, 126.74, 129.30, 129.47, 130.48, 130.83, 131.35, 131.86; 132.65, 145.47, 150.14, 158.88, 184.59.

$m/z$  (EI): 354 ( $M^+$ , 86), 338 (100), 286 (50), 259 (20), 186 (66), 169 (93), 119 (31%).

Υπόλογίστηκε για  $C_{22}H_{19}N_4O$   $[M+H]^+$  : 355.1553.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+$  : 355.1539.

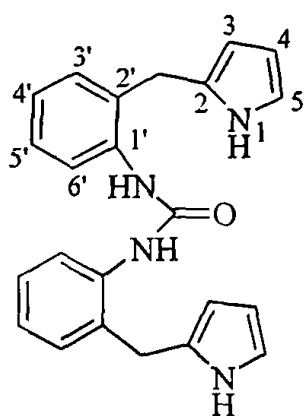


### 3.2.16. Σύνθεση της *N,N'*-δισ[2-(1*H*)-πυρρολ-2-υλομεθυλο]φαινυλο]ουρίας (220).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **192** (100 mg, 0.58 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.16 mL, 1.16 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL), προστίθεται υπό αργό διάλυμα τριφωσγενίου (29 mg, 0.10 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα βράζεται για 6 ώρες και αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θεικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2) δίνει την ένωση **220** (85 mg, 79%) ως λευκό στερεό.

Σ.Τ.: 204-206°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3408, 3322 (NH), 1645 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.93 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 5.82 (m, 2H, H-3), 5.96 (m, 2H, H-4), 6.67 (m, 2H, H-5), 6.99-7.00 (m, 4H, H-3', H-4'), 7.16-7.20 (m, 2H, H-5'), 7.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-6'), 8.36 (bs, 2H, NHCO), 10.63 (bs, 2H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 29.24, 106.32, 107.56, 117.00, 123.03, 123.43, 126.43, 129.00, 129.31, 132.04, 136.83, 153.66.

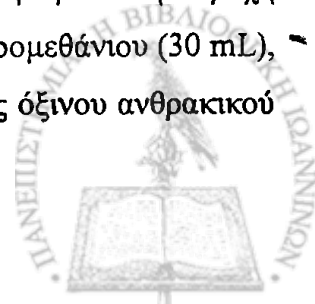
$m/z$  (EI): 370 ( $M^+$ , 51), 198 (79), 172 (100), 154 (20), 144 (14), 132 (24), 106 (29), 80 (22%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 393.1692.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 393.1689.

### 3.2.17. Σύνθεση της 6,11-διυδρο-5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-5-όνης (221).

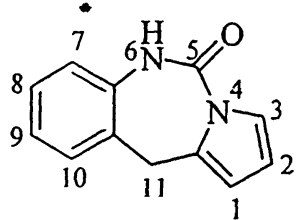
Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης **192** (100 mg, 0.58 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.16 mL, 1.16 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται διάλυμα τριφωσγενίου (57 mg, 0.19 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) σε 10°C. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (80 mg, 2.00 mmol), το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά, κατόπιν αφαιρείται η παροχή αργού και το μίγμα αναδεύεται για 18 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη διχλωρομεθάνιου (30 mL), ανάδευση για 15 λεπτά και απόχυση σε μίγμα κεκορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού



νατρίου / θρυμματισμένου πάγου 1:1 (80 mL). Οι φάσεις διαχωρίζονται, και η υδατική εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:8) δίνει την ένωση 221 ως λευκό στερεό (63 mg, 55%, ανακρυστάλλωση από οξικό αιθύλιο).

Σ.Τ.: 209 °C (αποσυντίθεται).

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  3213, 3090 (NH), 1708 (C=O).



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.96 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 6.03 (dd,  $J$  = 2.9, 1.9 Hz, 1H, H-1), 6.15 (t,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, H-2), 7.13 (td,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H-9), 7.18 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-10), 7.21 (dd,  $J$  = 3.3, 1.9 Hz, 1H, H-3), 7.24 (dd,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-8), 7.31 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H-7), 10.30 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 30.50, 107.64, 110.51, 120.07, 121.41, 125.23, 127.40, 128.20, 131.51, 132.36, 136.36, 150.47.

m/z (EI): 196 ( $M^+$ -2, 100), 169 (55), 154 (9), 80 (11), 69 (10).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 221.0685.

Βρέθηκε m/z (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 221.0686.

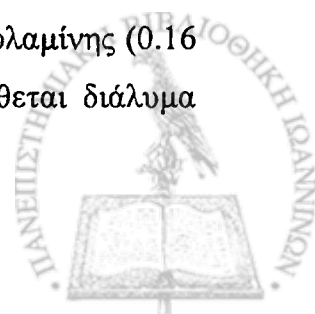
### 3.2.18. Σύνθεση της 5,10-διυδροπυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπιν-4(1*H*)-όνης (222).

#### Μέθοδος Α

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης 192 (100 mg, 0.58 mmol) και τριαιθυλαμίνης (46 mg, 0.58 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται διάλυμα τριφωσγενίου (57 mg, 0.19 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά και αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:1, 2:1) δίνει την ένωση 222 (31 mg, 25%) ως λευκό στερεό.

#### Μέθοδος Β

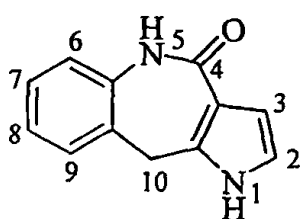
Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμίνης 192 (100 mg, 0.58 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.16 mL, 1.16 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται διάλυμα



τριφωσγενίου (57 mg, 0.19 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) σε 10°C. Το μίγμα αναδεύεται σε αυτή τη θερμοκρασία για 10 λεπτά, προστίθεται χλωριούχο αργίλιο(III) (155 mg, 1.16 mmol) και το μίγμα βράζεται για 5 λεπτά. Κατόπιν το μίγμα αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου και αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Καθαρισμός του υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:1, 2:1) δίνει την ένωση **222** (67 mg, 58 %) ως λευκό στερεό.

Σ.Τ.: 223 °C (αποσυντίθεται).

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  3171 (NH), 1639 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.91 (s, 1H, CH<sub>2</sub>), 6.36 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, H-3), 6.68 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, H-2), 7.02-7.06 (m, 1H, H-7), 7.18-7.21 (m, 3H, H-6, H-8, H-9), 9.59 (bs, 1H, NHCO), 11.29 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 31.36, 109.24, 113.81, 117.01, 121.55, 123.87, 127.19, 129.04, 129.71, 134.71, 138.79, 165.95.

m/z (EI): 198 ( $M^+$ , 100), 169 (63), 142 (7), 115 (10), 99 (5), 85 (6%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 221.0685.

Βρέθηκε m/z (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 221.0684.

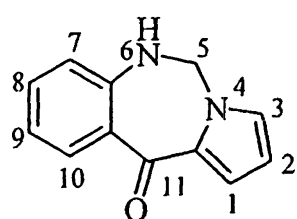
### 3.3. Αντιδράσεις σύνθεσης της 11*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης και του ανάλογου του VPA-985

#### 3.3.1. Σύνθεση της 5,6-διυδρο-11*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης (226).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης **199** (2 g, 8.77 mmol) σε αιθανόλη (100 mL), προστίθεται προσφάτως παρασκευασμένο νικέλιο κατά Raney (10 mL ίζημα σε αιθανόλη)<sup>141</sup> με τη βοήθεια αιθανόλης (80 mL) και το όλο βράζεται για 5 λεπτά. Το μίγμα διηθείται εν θερμώ από celite και το υπόλειμμα εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο. Τα διηθήματα συνενώνονται και συμπυκνώνονται. Το στερεό που προκύπτει χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:2, 1:1) δίνοντας την ένωση **226** ως κίτρινο στερεό (1.15 g, 66%).

Σ.Τ.: 100.5-102.5°C.

i.r. (nujol):  $\tilde{\nu}_{\max}$  3362 (NH), 1610 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.17 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.62 (bs, 1H, NH), 6.22 (m, 1H, H-2), 6.77-6.80 (m, 2H, H-1, H-7), 6.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H-9), 7.20 (m, 1H, H-3), 7.32 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, H-8), 8.39 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-10).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 60.14, 109.78, 118.90, 119.18, 120.52, 123.52, 124.72, 132.25, 133.71, 134.95, 148.87, 178.65.

$m/z$  (EI): 198 ( $M^+$ , 100), 181 (41), 169 (37%).

Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> : 199.0870.

Βρέθηκε  $m/z$  (FAB) [M+H]<sup>+</sup> : 199.0871.

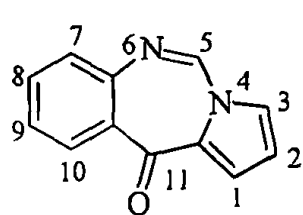


### 3.3.2. Σύνθεση της 11*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-11-όνης (224).

Υπό ανάδευση αιώρημα της βενζοδιαζεπίνης 226 (200 mg, 1.01 mmol) και ενεργοποιημένου οξειδίου του μαγγανίου(IV) (300 mg, 3.45 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (20 mL) υπό αργό, βράζεται για 3.5 ώρες ενώ προστίθεται ανά μία ώρα οξύδιο του μαγγανίου(IV) (250 mg). Κατόπιν το μίγμα διηθείται από celite και εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο. Το διήθημα συλλέγεται, ο διαλύτης αποστάζεται και το υπόλειμμα κατεργάζεται με κρύο οξικό αιθύλιο, διήθηση του οποίου δίνει τη βενζοδιαζεπίνη 224 (103 mg, 52%) ως λευκό στερεό (το προϊόν είναι ευαίσθητο στον αέρα).

Σ.Τ.: 189-191°C.

ί.ρ. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1656 (C=N), 1615 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.77 (dd,  $J = 3.6, 2.9$  Hz, 1H, H-2), 7.48 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz 1H, H-1), 7.57 (td,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H, H-9), 7.69 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H, H-7), 7.79 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H, H-8), 7.91 (dd,  $J = 2.9, 1.8$  Hz, 1H, H-3) 8.34 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H, H-10), 8.58 (s, 1H, CH=N).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 114.04, 121.06, 128.21, 128.70, 130.19, 130.22, 132.88, 134.46, 134.79, 139.00, 142.79, 175.74.

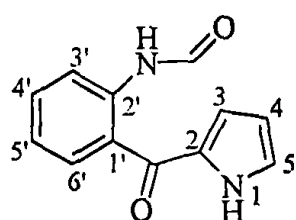
$m/z$  (EI): 196 ( $M^+$ , 100), 168 (37), 141 (13), 114 (8), 94 (9%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{ONa}$   $[M+\text{Na}]^+$  : 219.0529.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+\text{Na}]^+$  : 219.0528.

### 3.3.3. Σύνθεση του 2-(1*H*-πυρρολ-2-καρβονυλο)φαινυλοφορμαμίδιου (227).

Διάλυμα της πυρρολοβενζοδιαζεπίνης 224 (200 mg, 1.02 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (20 mL) αναδεύεται για 8 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνοντας το αμίδιο 227 (192 mg, 88%).



Σ.Τ.: 152-153°C.

ί.ρ. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3299, 3143 (NH), 1674 (NC=O), 1611 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.26 (m, 1H, H-4), 6.63 (m, 1H, H-3), 7.20-7.27 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.65 (d,

$J = 7.5$  Hz, 1H, H-3'), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6'), 8.30 (s, 1H, CHO), 10.03 (s, 1H, NHCO), 12.14 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 110.76, 120.54, 122.49, 123.66, 127.45, 128.64, 130.27, 131.40, 131.67, 136.18, 160.64, 184.07.

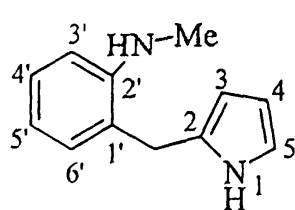
$m/z$  (EI): 214 ( $M^+$ , 100), 197 (24), 185 (68), 169 (36), 158 (18), 146 (14), 119 (37), 94 (19%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$   $[M+\text{Na}]^+$  : 237.0635.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+\text{Na}]^+$  : 237.0634.

### 3.3.4. Αναγωγή της ένωσης 226 με βοροϋδρίδιο του νατρίου.

Μίγμα της ένωσης 226 (70 mg, 0.35 mmol) και βοροϋδρίδιου του νατρίου (34 mg, 0.88 mmol) σε 7 mL ισοπροπυλικής αλκοόλης βράζεται για 18 ώρες. Ο διαλύτης εξατμίζεται, προστίθενται 30 mL νερού και το μίγμα εκχυλίζεται με διχωρομεθάνιο (3 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:8) δίνοντας την *N*-μεθυλο-2-(1*H*-πυρρολ-2-υλομεθυλο)ανιλίνη 229 (30 mg, 46%) ως καφέ λάδι.



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (bs, 1H, NH-Me), 3.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.02 (m, 1H, H-3), 6.12 (m, 1H, H-4), 6.62 (m, 1H, H-5), 6.64 (dd,  $J = 8.1, 1.1$  Hz, 1H, H-3'), 6.72 (td,  $J = 7.1, 1.1$  Hz, 1H, H-5'), 7.07 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 7.21 (td,  $J = 7.7, 1.4$

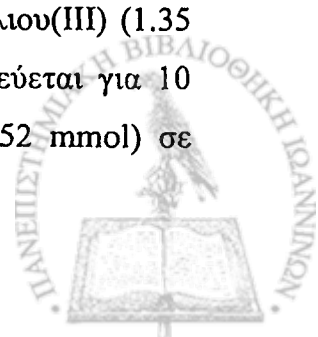
Hz, 1H, H-4'), 7.95 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 30.71, 30.90, 106.14, 108.35, 110.29, 117.16, 117.22, 123.29, 128.24, 129.11, 130.08, 147.55.

$m/z$  (EI): 186 ( $M^+$ , 100), 171 (19), 154 (12), 144 (26), 131 (14), 118 (19), 91 (10%).

### 3.3.5: Σύνθεση της 6,11-διυδρο-5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνης (228).

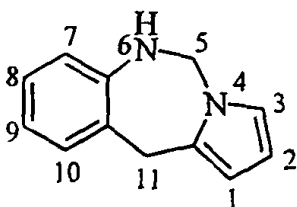
Σε αιώρημα λίθιο αργίλιο υδρίδιου (207 mg, 5.05 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) προστίθεται υπό αργό διάλυμα χλωριούχου αργιλίου(III) (1.35 g, 10.10 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά. Κατόπιν προστίθεται στάγδην διάλυμα της ένωσης 226 (500 mg, 2.52 mmol) σε



άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 40 λεπτά. Κατόπιν ψύχεται υπό ανάδευση και αποχύνεται σε παγόνερο. Έπειτα προστίθεται διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (60 mL) και ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και ξηραίνονται με θεικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα δίνει ένα υπόλειμμα το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη (διχλωρομεθάνιο / εξάνιο 1:1) δίνοντας το ανηγμένο προϊόν 228 (300 mg, 65%) ως λευκό στερεό.

Σ.Τ.: 140-141°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$  3389 (NH)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.27 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 5.82 (m, 1H, H-1), 5.84 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, H-2), 6.40 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, NH), 6.49-6.54 (m, 2H, H-7, H-9), 6.74 (dd,  $J$  = 2.6, 1.8 Hz, 1H, H-3), 6.90 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-8), 6.95 (dd,  $J$  = 7.5,

1.5 Hz, 1H, H-10).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 31.74, 55.89, 105.39, 105.86, 117.74(2C), 119.03, 122.14, 127.40, 131.16, 132.81, 146.18.

$m/z$  (EI): 184 ( $M^+$ , 100), 167 (21), 156 (21), 128 (8), 117 (13), 91 (11), 77 (9%).

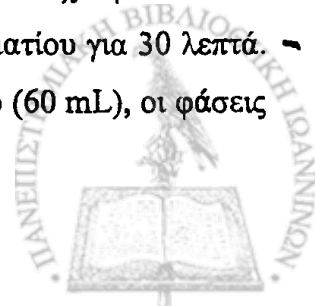
Υπολογίστηκε για C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>Na [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> : 207.0893.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI) [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> : 207.0882.

### 3.3.6. Σύνθεση της (4-νιτρο-2-χλωροφαινυλο)[5H-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-6(11H)-υλο]μεθανόνης (232).

Σύνθεση του 4-νιτρο-2-χλωροβενζοϋλοχλωρίδιου: 2-χλωρο-4-νιτροβενζοϊκό οξύ (1.314 g, 6.52 mmol) βράζεται σε θειονυλοχλωρίδιο (5 mL) για 2 ώρες. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, προστίθεται άνυδρο διχλωρομεθάνιο και επαναποσταάζεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (5 mL).

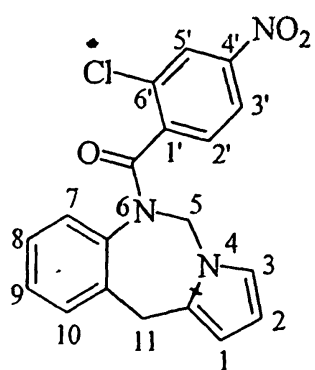
Σε υπό ανάδευση διάλυμα της βενζοδιαζεπίνης 228 (400 mg, 2.17 mmol) και τριαιθυλαμίνης (4 mL, 22.00 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (15 mL) προστίθεται στάγδην στους 5°C υπό αργό το διάλυμα του 4-νιτρο-2-χλωροβενζοϋλοχλωρίδιου που παρασκευάστηκε πρωτύτερα και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Ακολουθεί απόχυση σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (60 mL), οι φάσεις



διαχωρίζονται και η υδατική φάση εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, δίνει ένα υπόλειμμα το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:5) δίνοντας το αμίδιο **232** (670 mg, 84%) ως λευκό στερεό.

Σ.Τ.: 75-77°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1666 (C=O), 1523, 1347 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.91 (bs, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 6.07 (m, 1H, H-1), 6.12 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-2), 6.75 (m, 1H, H-3), 6.97-7.00 (m, 2H, H-9, H-10), 7.11-7.19 (m, 2H, H-7, H-2'), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-7), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-3'), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-5').

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 32.79, 58.84, 108.08, 108.33, 118.45, 120.88, 121.49, 124.94, 126.95, 127.19, 127.58, 128.25, 128.86, 130.13, 134.92, 139.44, 141.35, 148.05, 165.76.

Υπολογίστηκε για C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> : 390.0618.

Βρέθηκε m/z (ESI) [M+Na]<sup>+</sup> : 390.0628.

### 3.3.7. Σύνθεση της (4-αμινο-2-γλωροφαινυλο)[5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-6(11*H*)-υλο]μεθανόνης (**233**).

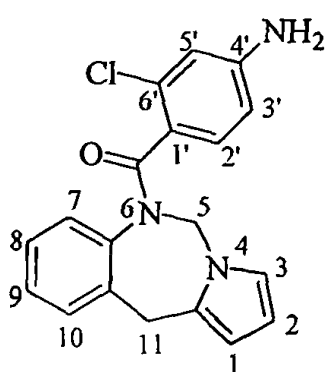
Σε υπό ανάδευση διάλυμα της **232** (500 mg, 1.36 mmol) σε αιθανόλη (30 mL), προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (1.6 g, 24.48 mmol) και διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (655 mg, 12.24 mmol) σε νερό (8 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από celite και έκπλυση με θερμό οξικό αιθύλιο. Ο διαλύτης αποστάζεται και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (90 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθύλιο (3 x 30 mL), συνένωση των οργανικών φάσεων και ξήρανση με θειικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και κατόπιν καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:2) δίνει την αμίνη **233** (448 mg, 98%) ως υποκίτρινο στερεό.

Σ.Τ.: 182°C (αποσυντίθεται).

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3437, 3357 (NH), 1656 (C=O) cm<sup>-1</sup>.







$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.63 (s, 2H, NH), 5.70 (bs, 1H, CH<sub>2</sub>-N), 5.93-5.97 (m, 2H, H-1, H-2), 6.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-3'), 6.53 (s, 1H, H-5'), 6.69 (m, 1H, H-3), 6.87 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-2'), 7.11-7.19 (m, 3H, H-8, H-9, H-10), 7.34 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, H-7).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 31.82, 59.90, 107.30, 107.48, 111.75, 113.39, 120.00, 121.28, 127.28, 127.52, 127.86, 128.07,

129.19, 129.37, 130.95, 135.89, 141.29, 151.02, 168.07.

$m/z$  (EI): 339 ( $M^+ + 2$ , 15), 337 ( $M^+$ , 36), 183 (24), 167 (6), 156 (33), 154 (100), 128 (6), 126 (10), 99 (7), 90 (7%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{ONa}$   $[M+\text{Na}]^+$  : 360.0877.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+\text{Na}]^+$  : 360.0843.

### 3.3.8. Σύνθεση του *N*-[4-(5*H*-πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπιν-6(11*H*)-υλοκαρβονυλο)-3-χλωροφαινυλο]-2-μεθυλο-5-φθοροβενζαμίδιου (225).

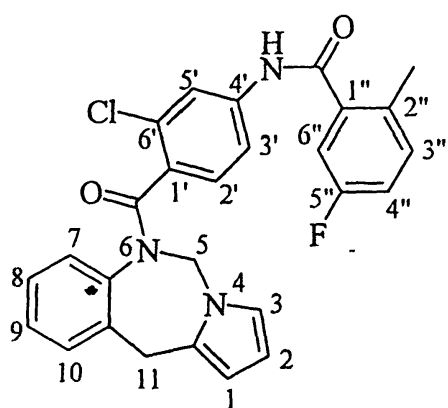
Σύνθεση του 2-μεθυλο-5-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιου: 2-μεθυλο-5-φθοροβενζοϊκό οξύ (480 mg, 3.11 mmol) βράζεται σε θειονυλοχλωρίδιο (5 mL) για 2 ώρες. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, προστίθεται άνυδρο διχλωρομεθάνιο και επαναποσταάζεται και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (5 mL).

Σε υπό ανάδευση αιώρημα της αμίνης 233 (350 mg, 1.04 mmol) και τριαιθυλαμίνης (4 mL, 22.00 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (15 mL) προστίθεται στάγδην στους 5°C υπό αργό το διάλυμα του 2-μεθυλο-5-φθοροβενζοϋλοχλωρίδιου που παρασκευάστηκε πρωτίτερα και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί απόχυση σε κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (60 mL), οι φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική φάση εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα δίνει ένα υπόλειμμα το οποίο χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) δίνοντας το αμίδιο 225 (300 mg, 61%), ως λευκό στερεό.



Σ.Τ.: 130°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3291 (NH), 1662, 1655 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.90 (bs, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 5.96 (m, 1H, H-1), 5.99 (m, 1H, H-2), 6.81 (m, 1H, H-3), 7.11-7.50 (m, 9H, H-βενζολικά), 7.88 (s, 1H, H-5'), 10.55 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 19.44, 32.76, 59.56, 108.28, 108.32, 115.22 (d,  $J = 22$  Hz), 118.64 (d,  $J = 20$  Hz), 118.47, 120.53, 121.21, 128.04 (2C), 128.47, 129.40, 129.48, 130.44, 130.95, 131.10, 132.55, 133.48 (d,  $J = 8$  Hz), 136.85, 138.69 (d,  $J = 6$  Hz), 141.43, 141.63, 160.89 (d,  $J = 242$  Hz), 167.73 (2C).

$^{19}\text{F}$  n.m.r. (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : -117.05 (m, F-5'').

$m/z$  (EI): 475 ( $\text{M}^+ + 2$ , 31), 473 ( $\text{M}^+$ , 78), 438 (5), 292 (34), 290 (93), 261 (4), 257 (5), 183 (93), 167 (12), 154 (11), 137 (100), 109 (32%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{FCIO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 496.1199.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  : 496.1204.



### 3.4. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[1,2-*a*]κτινοξαλιν-4(5*H*)-ονών

#### 3.4.1. Γενική μέθοδος σύνθεσης των τριχλωροακετυλοπυρρολίων 242α,β.

Σε διάλυμα προσφάτως αποσταγμένου τριχλωροακετυλοχλωρίδιου (41.75 mL, 0.37 mol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (140 mL), προστίθεται στάγδην υπό αργό σε διάστημα 3 ωρών διάλυμα του 1-(2-νιτροφαινυλο)πυρρόλιου **148α** ή **148β**<sup>125</sup> (0.12 mol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (140 mL) και το διάλυμα αναδεύεται για 6 μέρες σε θερμοκρασία δωματίου. Κατόπιν το διάλυμα εξουδετερώνεται προσεκτικά με προσθήκη κεκορεσμένου διαλύματος ανθρακικού καλίου. Προστίθεται νερό (120 mL) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 80 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θεικό νάτριο. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το προκύπτον στερεό ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη για να δώσει την ένωση **242α** (36.81 g, 89%) ή την ένωση **242β** (37.92 g, 88%), με μορφή κίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων.

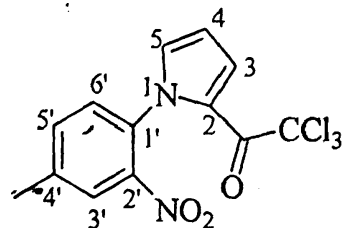
##### 3.4.1.1. 2,2,2-τριχλωρο-1-[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]αιθανόνη (242α).

Σ.Τ.: 114-116°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται 115-117°C<sup>79</sup>).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 111.60, 122.60, 124.76, 125.19, 130.13, 130.34, 133.65, 134.75, 135.03, 145.41, 171.73.

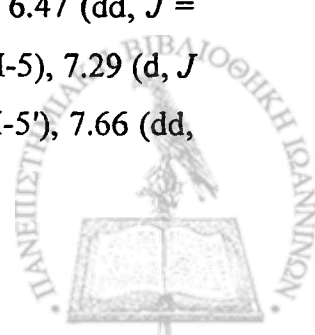
##### 3.4.1.2. 2,2,2-τριχλωρο-1-[1-(4-μεθυλο-2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλο]αιθανόνη (242β).

Σ.Τ.: 122-124°C



i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1670 (C=O), 1528, 1347 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.47 (dd, *J* = 4.3, 2.7 Hz 1H, H-4), 7.02 (dd, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.51 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 7.66 (dd,



$J = 4.3, 1.6 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 7.96 (d,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-3').

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 20.88, 95.44, 111.00, 123.64, 124.31, 125.61, 129.34, 131.71, 132.77, 134.44, 140.59, 145.09, 172.28.

$m/z$  (EI): 348 ( $M^+ + 2$ , 6), 346 ( $M^+$ , 7), 302 (5) 300 (5), 283 (7), 265 (5), 229 (50), 201 (40), 183 (100), 154 (21), 84 (30%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_3$  C, 44.92 H, 2.61 N, 8.06%.

Βρέθηκε C, 45.03 H, 2.67 N, 8.01%.

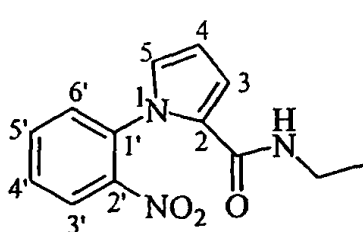
### 3.4.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης των καρβοξαμίδιων 243α.β.

Σε διάλυμα του τριχλωροακετυλοπυρρόλιου 242α ή 242β (9.037 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (40 mL), προστίθεται διάλυμα αιθυλαμίνης 70% σε νερό (3.5 mL, 54.225 mmol) και το όλο αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Προστίθεται νερό (90 mL), διαχωρίζονται οι φάσεις και η υδατική εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα το προκύπτον στερεό κατεργάζεται με κρύο τολουόλιο για 30 λεπτά και διηθείται δίνοντας την ένωση 243α (2.16 g, 92%) ή την ένωση 243β (2.22 g, 90%) ως υποκίτρινη σκόνη (το προϊόν είναι φωτοευαίσθητο).

#### 3.4.2.1. N-αιθυλο-1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρόλιο-2-καρβοξαμίδιο (243α).

Σ.Τ.: 93-95 °C.

i.r. ( $\text{CCl}_4$ )  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 3450 (NH), 2980 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1665 (C=O), 1350 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.20 (qui,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.79 (bs, 1H, NH), 6.26 (t,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ , 1H, H-4), 6.60 (dd,  $J = 3.8, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-3), 6.82 (dd,  $J = 2.6, 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, H-5), 7.37 (dd,  $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 7.47 (td,  $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H, H-4'), 7.59 (td,  $J = 7.7, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-5'),

7.98 (dd,  $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-3').

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 14.80, 34.03, 109.54, 112.24, 124.67, 127.01, 127.49, 128.67, 129.58, 133.31, 134.95, 145.02, 160.48.



$m/z$  (EI): 259 ( $M^+$ , 20), 213 (100), 188 (24), 171 (71), 169 (80), 155 (22), 143 (30), 118 (22%).

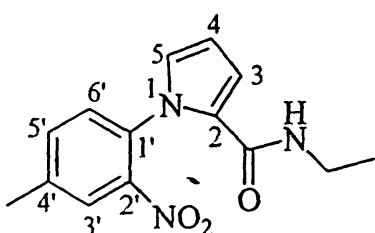
Υπολογίστηκε για  $C_{13}H_{13}N_3O_3$   $M^+$  : 259.0957.

Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 259.0961.

### 3.4.2.2. *N*-αιθυλο-1-(4-μεθυλο-2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (243β).

Σ.Τ. : 115-117 °C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3290 (NH), 1631 (C=O), 1530 (NO<sub>2</sub>), 1353 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.10 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4'), 3.25 (qi,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.92 (bs, 1H, NH), 6.30 (dd,  $J$  = 3.8, 2.8 Hz, 1H, H-4), 6.65 (dd,  $J$  = 3.8, 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.80 (dd,  $J$  = 2.8, 1.6 Hz, 1H, H-5), 7.29 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.45 (dd,  $J$  = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 7.86 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, H-3').

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 14.79, 20.80, 34.00, 109.26, 111.91, 125.03, 127.04, 127.49, 128.31, 132.31, 133.83, 139.38, 145.60, 160.49.

$m/z$  (EI): 273 ( $M^+$ , 10), 227 (100), 199 (16), 185 (46), 183 (27), 158 (19%).

Υπολογίστηκε για  $C_{14}H_{15}N_3O_3$  C, 61.53 H, 5.53 N, 15.38%.

Βρέθηκε C, 61.48 H, 5.47 N, 15.34%.

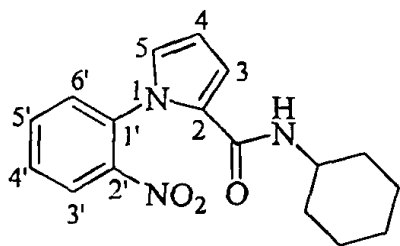
### 3.4.3. Σύνθεση του *N*-κυκλοεξυλο-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιου (243γ).

Σε διάλυμα του τριχλωροακετυλοπυρρόλιου **242α** (3 g, 9.037 mmol) σε άνυδρο 1,4-διοξάνιο (15 mL) προστίθεται, υπό αργό, προσφάτως αποσταγμένη κυκλοεξυλαμίνη (5.17 mL, 45.185 mmol) και τριαιθυλαμίνη (1.56 mL, 11.296 mmol) και το όλο αναδεύεται στους 75°C για 2 ώρες. Κατόπιν εξατμίζεται ο διαλύτης, προστίθεται νερό (60mL), το μίγμα οξινίζεται με 2N υδροχλωρικό οξύ σε pH = 5 και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ακολουθεί ξήρανση με θειικό νάτριο και απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το προκύπτον στερεό κατεργάζεται σε κρύο τολουόλιο για 30 λεπτά και διηθείται δίνοντας την ένωση **243γ** (2.75 g, 97%) ως υποκίτρινη σκόνη (το προϊόν είναι φωτοευαίσθητο).



Σ.Τ.: 98-100°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3294 (NH), 1627 (C=O), 1531, 1357 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.09-1.90 (m, 10H, CH<sub>2</sub> κυκλοέξυλο), 3.71 (m, 1H, CH κυκλοέξυλο), 5.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.32 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 6.66 (m, 1H, H-3), 6.82 (m, 1H, H-5), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6'), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4'), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5'), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3').

<sup>13</sup>C n.m.r. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 24.84, 25.44, 33.07, 47.91, 109.48, 111.93, 124.67, 126.98, 127.80, 128.64, 129.55, 133.26, 134.92, 146.01, 159.69.

*m/z* (EI): 313 (M<sup>+</sup>, 20), 267 (88), 215 (26), 185 (80), 171 (88), 169 (100), 155 (52), 143 (32), 118 (22%).

Υπολογίστηκε για C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> M<sup>+</sup> : 313.1426.

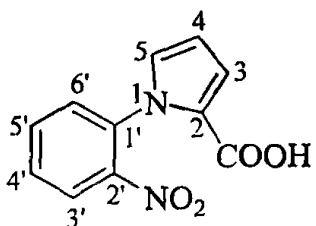
Βρέθηκε *m/z* (EI) M<sup>+</sup> : 313.1422.

#### 3.4.4. Σύνθεση του 1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξυλικού οξέος (244).

Αίωρημα του τριχλωροακετυλοπυρρόλιου **242a** (11.5 g, 35 mmol) σε 10% υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (70 mL) υποβάλλεται σε βρασμό για 1.5 ώρα. Το προκύπτον διάλυμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και οξινίζεται με 2N υδροχλωρικό οξύ σε pH = 4. Το μίγμα διηθείται και το ίζημα που συλλέγεται ανακρυσταλλώνεται από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνοντας το οξύ **243** (6.81 g, 84%) σε μορφή σκουροκίτρινων μικροκρυστάλλων.

Σ.Τ.: 196-197°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3127-2498 (COOH), 1667 (C=O), 1520, 1355 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.39 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-4), 6.94 (m, 1H, H-3), 7.20 (m, 1H, H-5), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6'), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-4'), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5'), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 12.32 (bs, 1H, COOH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 110.05, 118.67, 124.19, 124.18, 129.55, 129.93, 130.22, 134.07, 134.28, 145.93, 161.21.



$m/z$  (EI): 232 ( $M^+$ , 47), 187 (100), 171 (65), 159 (28), 143 (38), 131 (35), 102 (23), 83 (23), 77 (24%).

Υπολογίστηκε για  $C_{11}H_8N_2O_4$  C, 56.90 H, 3.47 N, 12.06%.

Βρέθηκε C, 57.22 H, 3.52 N, 12.08%.

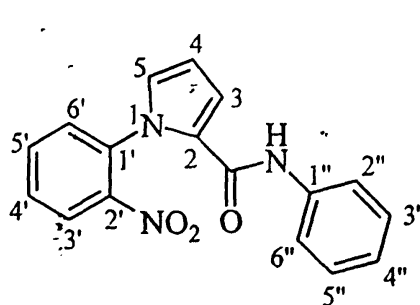
### 3.4.5. Γενική μέθοδος σύνθεσης των *N*-αρυλο-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιων (246α-ε).

Αιώρημα του οξέος 244 (1.5 mmol) σε αποσταγμένο θειονυλοχλωρίδιο βράζεται υπό αργό για μία ώρα. Ο διαλύτης εξατμίζεται με πλάγιο ψυκτήρα, προστίθεται άνυδρο βενζόλιο (7 mL) και επανεξατμίζεται, αφήνοντας στη φιάλη το χλωρίδιο του οξέος ως σκούρο καφέ λάδι. Προστίθεται άνυδρο βενζόλιο (7 mL) και το διάλυμα προστίθεται στάγδην σε υπό ανάδευση διάλυμα της κατάλληλης αμίνης (1.5 mmol) σε άνυδρη πυριδίνη (7 mL) υπό αργό. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 μέρες. Ο διαλύτης εξατμίζεται υπό κενό, προστίθεται κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (50 mL), το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται με θεικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Χρωματογραφία στήλης (Οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) του υπολείμματος δίνει το τελικό αμίδιο 246α (387 mg, 84%), 246β (379 mg, 74%), 246γ (390 mg, 77%), 246δ (443 mg, 86%), 246ε (247 mg, 45%).

#### 3.4.5.1. *N*-φαινυλο-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (246α).

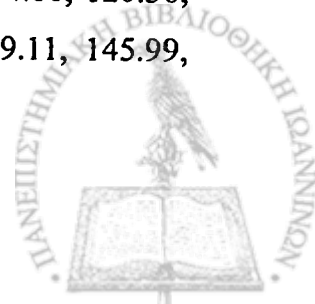
Σ.Τ.: 144-145 °C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3320 (NH), 1637 (C=O), 1540 (NO<sub>2</sub>), 1355 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.19 (t,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-4), 6.67 (m, 2H, H-3, H-5), 6.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-4''), 7.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-3'', H-5''), 7.21 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.27 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-6'), 7.35-7.50 (m, 3H, H-4' H-5', NH), 7.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-3').

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 109.60, 114.88, 120.36, 123.46, 124.75, 125.98, 128.70, 129.01, 129.19, 129.99, 134.15, 134.72, 139.11, 145.99, 158.79.





$m/z$  (EI): 307 ( $M^+$ , 33), 261 (22), 215 (32), 169 (100), 140 (17), 114 (12%).

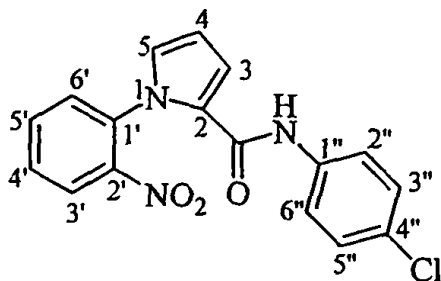
Υπολογίστηκε για  $C_{17}H_{13}N_3O_3$   $M^+$  : 307.0957.

Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 307.0965.

**3.4.5.2. N-(4-γλωροφαινυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολιό-2-καρβοξαμίδιο (246β).**

Σ.Τ.: 136-137°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3320 (NH), 1635 (C=O), 1520 (NO<sub>2</sub>), 1350 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 6.39 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H, H-4), 6.86-6.90 (m, 2H, H-3, H-5), 7.21 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.37 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.46 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6'), 7.57 (t,  $J$  = 7.6 Hz 1H, H-4'), 7.65-7.70 (m, 2H, H-5', NH), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-3').

$^{13}C$  n.m.r. (63 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 107.51, 109.6, 115.09, 121.73, 124.74, 126.64, 126.98, 128.56, 129.24, 130.01, 134.16, 134.56, 138.07, 145.93, 158.73.

$m/z$  (EI): 343 ( $M^+$ +2, 8), 341 ( $M^+$ , 24), 297 (4), 295 (10), 215 (43), 171 (23), 169 (100), 140 (14), 114(10%).

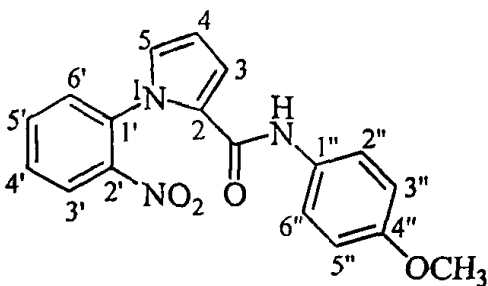
Υπολογίστηκε για  $C_{17}H_{12}ClN_3O_3$   $M^+$  : 341.0567.

Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 341.0557.

**3.4.5.3. N-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολιό-2-καρβοξαμίδιο (246γ).**

Σ.Τ.: 107-109°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3315 (NH), 1630 (C=O), 1510 (NO<sub>2</sub>), 1345 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.75 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.38 (m, 1H, H-4), 6.79 (m, 2H, H-3'', 5''), 6.84 (m, 1H, H-5), 6.87 (m, 1H, H-3), 7.30 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.46 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-6'), 7.52-7.56 (m, 2H, H-4', NH), 7.66 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-5'), 8.05 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-3').

$^{13}C$  n.m.r. (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 55.35, 109.53, 113.85, 114.42, 122.00, 124.71, 127.07, 128.71, 129.13, 129.95, 132.07, 134.13, 134.77, 145.99, 155.51, 158.51.

$m/z$  (EI): 337 ( $M^+$ , 85), 291 (14), 215 (40), 169 (100), 149 (30), 134 (15%).

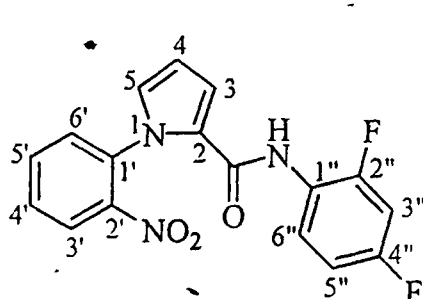
Υπολογίστηκε για  $C_{18}H_{15}N_3O_4$   $M^+$  : 337.1063.

Βρέθηκε  $m/z$  (EI)  $M^+$  : 337.1050.

**3.4.5.4. N-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (246δ).**

Σ.Τ.: 81-83 °C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3237 (NH), 1639 (C=O), 1524, 1359 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 6.42 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-4), 6.77 (dddd,  $J = 9.1, 8.3, 2.8, 1.7$  Hz, 1H, H-5''), 6.84 (ddd,  $J = 11.3, 8.3, 2.8$  Hz, 1H, H-3''), 6.92 (m, 2H, H-3, H-5), 7.47 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H, H-6'), 7.58 (td,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, H-4'), 7.69 (m, 2H, H-5', NH), 8.03 (td,  $J = 9.1, 6.0$  Hz, 1H, H-6''), 8.10 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-3').

$^{13}C$  n.m.r. (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 103.47 (dd,  $J = 26.6, 23.7$  Hz), 110.13, 111.09 (dd,  $J = 21.5, 3.7$  Hz), 113.75, 122.40 (dd,  $J = 10.4, 3.8$  Hz), 122.95 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz), 124.99, 126.84, 128.63, 129.21, 129.81, 133.52, 134.47, 146.00, 153.77 (dd,  $J = 246.2, 11.8$  Hz), 158.29, 158.94 (dd,  $J = 246.0, 11.4$  Hz).

$^{19}F$  n.m.r. (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : -115.37 (ddd,  $J = 8.3, 6.0, 4.6$  Hz, F-4''), -126.27 (dddd,  $J = 11.0, 9.2, 4.6, 2.9, 1.7$  Hz, F-2'').

$m/z$  (EI): 343 ( $M^+$ , 23), 215 (36), 169 (100), 119 (51), 105 (85%).

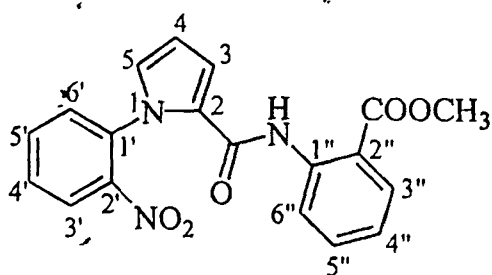
Υπολογίστηκε για  $C_{17}H_{11}FN_3O_3Na$   $[M+Na]^+$  : 366.0661.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+Na]^+$  : 366.0659.

**3.4.5.5. 2-([1-(2-νιτροφαινυλο)-1H-πυρρολ-2-υλο]καρβονυλο)αμινο)βενζοϊκό μεθύλιο (246ε).**

Σ.Τ.: 166-168 °C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3257 (NH), 1690 (C=O), 1669 (NC=O), 1528, 1350 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ .



$\approx 8.4$  Hz, 1H, H-3'), 11.41 (bs, 1H, NH).

$^1H$  n.m.r. (250 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 6.47 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-4), 7.08-7.16 (m, 2H, H-3, H-4''), 7.27 (m, 1H, H-5), 7.51-7.61 (m, 2H, H-6', H-5''), 7.71 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-4'), 7.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5'), 7.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-6''), 8.16 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3''), 8.26 (d,  $J$

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 52.77, 110.15, 114.24, 116.00, 120.21, 122.85, 124.82, 126.73, 129.55, 129.89, 130.16, 130.86, 134.17, 134.26, 134.52, 140.56, 145.84, 158.21, 168.31.

$m/z$  (EI): 365 ( $M^+$ , 29), 319 (22), 287 (21), 215 (28), 188 (26), 169 (100), 145 (34%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$  C, 62.46 H, 4.14 N, 11.50%.

Βρέθηκε C, 62.31 H, 4.35 N, 11.45%.

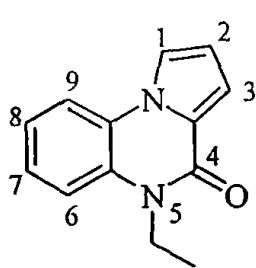
### 3.4.6. Γενική μέθοδος σύνθεσης των 5-αλκυλοπυρρολο[1,2- $\alpha$ ]κινόξαλιν-4(5H)-ονών (247 $\alpha$ , $\beta$ ).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμιδίου 243 $\alpha$  ή 243 $\gamma$  (0.65 mmol) σε άνυδρο  $N,N$ -διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44 mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4.5 ώρες. Κατόπιν αποχύνεται σε νερό (50 mL), εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL), τα εκχυλίσματα συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα εκπλένεται με εξάνιο. Χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) του υπολείμματος της αντίδρασης δίνει την κινόξαλίνη 9 $\alpha$  (119 mg, 85%) ή την κινόξαλίνη 247 $\beta$  (149 mg, 86%) σε μορφή υποκίτρινης σκόνης.

#### 3.4.6.1. 5-αιθυλοπυρρολο[1,2- $\alpha$ ]κινόξαλιν-4(5H)-όνη (247 $\alpha$ ).

$\Sigma.T.$ : 78-80  $^{\circ}\text{C}$ .

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1638 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.25, (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.58 (dd,  $J = 3.6, 2.8$  Hz, 1H, H-2), 7.12-7.19 (m, 2H, H-3, H-8), 7.24-7.27 (m, 2H, H-6, H-8), 7.57 (dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 7.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 13.19, 36.58, 112.85, 113.61, 115.19,

115.96, 116.21, 123.07, 123.75, 124.63, 125.98, 129.56, 155.59.

$m/z$  (EI): 212 ( $M^+$ , 79), 197 (39), 184 (100), 167 (25), 155 (17%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  C, 73.56 H, 5.70 N, 13.20%.

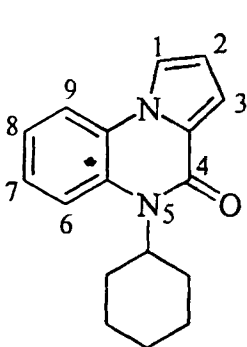
Βρέθηκε C, 73.45 H, 5.63 N, 13.14%.



### 3.4.6.2. 5-κυκλοεξυλοπυρρολο[1,2-α]κινοξαλιν-4(5H)-όνη (247β).

Σ.Τ.: 109-111°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1640 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25-1.54 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  κυκλοεξυλο), 1.74-1.96 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  κυκλοεξυλο), 2.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  κυκλοεξυλο), 4.75 (bs, 1H, CH κυκλοεξυλο), 6.63 (m, 1H, H-2), 7.22-7.16 (m, 2H, H-3, H-8), 7.28 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-7), 7.60-7.56 (m, 2H, H-1, H-6), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-9).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 25.32, 26.51, 29.15, 55.98, 112.08, 113.03, 114.84, 115.30, 116.43, 122.43, 123.79, 124.31, 124.82, 129.76, 155.97.

$m/z$  (EI): 266 ( $M^+$ , 18), 184 (100), 155 (12), 129 (8%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  C, 76.66 H, 6.81 N, 10.52%.

Βρέθηκε C, 76.38 H, 6.88 N, 10.46%.

### 3.4.7. Γενική μέθοδος σύνθεσης των 5-αρυλοπυρρολο[1,2-α]κινοξαλιν-4(5H)-ονών (247γ,δ,ε).

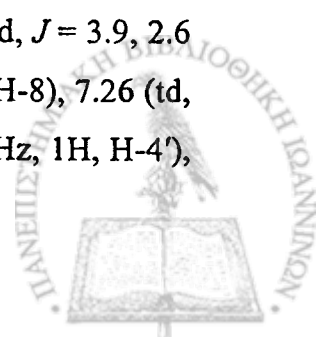
Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμιδίου 246α,β ή γ (0.65 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44 mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 ώρα. Κατόπιν το μίγμα αποχύνεται σε νερό (50 mL), εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, διηθείται και το υπόλειμμα εκπλένεται με νερό και εξάνιο δίνοντας τις ενώσεις 247γ (178 mg, 89%), 247δ (182 mg, 82%) ή 247ε (208 mg, 95%).

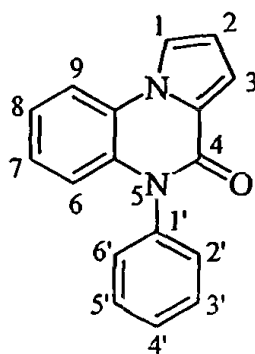
#### 3.4.7.1. 5-φαινυλοπυρρολο[1,2-α]κινοξαλιν-4(5H)-όνη (247γ).

Σ.Τ.: 168-170 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1652 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 6.50 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 6.75 (dd,  $J = 3.9, 2.6$  Hz, 1H, H-2), 7.11 (dd,  $J = 3.9, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 7.18 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, H-8), 7.26 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-7), 7.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.56 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-4'),





$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.63 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-3', H-5'), 8.16 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H, H-9), 8.29 (dd,  $J = 2.6, 1.5$  Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 112.40, 113.16, 115.26, 116.73, 118.22, 122.68, 122.99, 123.03, 125.46, 128.76, 129.57, 129.93, 130.98, 136.70, 154.32.

$m/z$  (EI): 260 ( $M^+$ , 100), 259 (100), 231 (6), 205 (7), 178 (6), 166 (7), 115 (8), 102 (8%).

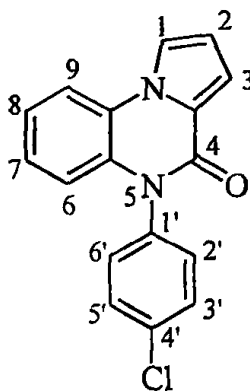
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  C, 78.44 H, 4.65 N, 10.76%.

Βρέθηκε C, 78.10 H, 4.68 N, 10.74%.

### 3.4.7.2. 5-(4-χλωροφαινυλο)πυρρολο[1,2-α]κινοξαλιν-4(5H)-όνη (247δ).

Σ.Τ.: 236-238 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1660 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.55 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 6.77 (dd,  $J = 3.8, 2.8$  Hz, 1H, H-2), 7.13 (dd,  $J = 3.8, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 7.21 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, H-8), 7.29 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-7), 7.48 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.70 (m, 2H, H-3', H-5'), 8.19 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H, H-9), 8.32 (dd,  $J = 2.8, 1.5$  Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 113.46, 114.11, 116.21, 117.62, 119.27, 123.45, 124.03, 126.47, 130.92, 131.66, 132.54, 134.32, 136.51,

155.20.

$m/z$  (EI): 294 ( $M^+$ , 100), 258 (18), 230 (11), 204 (6), 167 (7), 130 (12), 115 (9%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$  C, 69.28 H, 3.76 N, 9.50%.

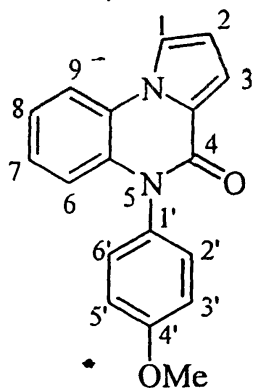
Βρέθηκε C, 68.93 H, 3.82 N, 9.47%.

### 3.4.7.3. 5-(4-μεθοξυφαινυλο)πυρρολο[1,2-α]κινοξαλιν-4(5H)-όνη (247ε).

Σ.Τ.: 207-209 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1656 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .





$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.55 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.74 (dd,  $J$  = 3.8 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-2), 7.09 (dd,  $J$  = 3.8, 1.5 Hz, 1H, H-3), 7.20-7.14 (m, 3H, H-8, H-3', H-5'), 7.25 (t,  $J$  = 7.5, Hz, 1H, H-7), 7.29 (m, 2H, H-2', H-6'), 8.12 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-9), 8.27 (dd,  $J$  = 2.7, 1.5 Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 55.60, 112.55, 113.35, 115.33, 115.42, 117.09, 118.36, 123.01, 123.15, 123.27, 125.67, 128.25, 130.80, 131.52, 154.78, 159.39.

$m/z$  (EI): 290 ( $M^+$ , 100), 275 (11), 167 (18), 145 (8%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C, 74.47 H, 4.86 N, 9.65%.

Βρέθηκε C, 74.16 H, 4.90 N, 9.58%.

### 3.4.8. Αντίδραση του αμιδίου 246ε με υδρίδιο του νατρίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του αμιδίου 246ε (237 mg, 0.65 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44 mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 ώρα. Η επεξεργασία της αντίδρασης γίνεται με δύο τρόπους.

Στην πρώτη περίπτωση, το μίγμα αποχύνεται σε μίγμα πάγου και διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου 1:1 (50 mL), το όλο εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL), τα εκχυλίσματα συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα εκπλένεται με εξάνιο. Χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) του υπολείμματος δίνει τον εστέρα 247στ (159 mg, 77%).

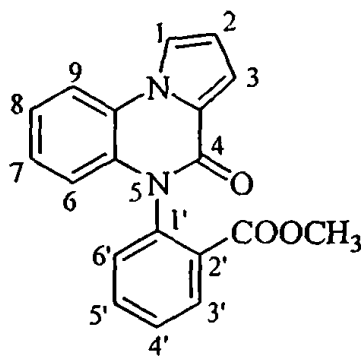
Στη δεύτερη περίπτωση, στο μίγμα προστίθεται νερό (2 mL) και έπειτα αναδεύεται για 15 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται νερό (50 mL), το μίγμα οξινίζεται με 5N υδροχλωρικό οξύ σε pH = 1, διηθείται και το υπόλειμμα εκπλένεται με νερό. Το στερεό που προκύπτει είναι το οξύ 247ζ (162 mg, 82%).

#### 3.4.8.1. 2-[4-οξοπυρρολο[1,2-α]κινόξαλιν-5(4H)-υλο]βενζοϊκό μεθύλιο (247ζ).

Σ.Τ.: 159-161 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1724 (C=O), 1660 (NC=O) cm<sup>-1</sup>.





$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.55 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 6.41 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.76 (m, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, H-3), 7.16 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.26 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.54 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6'), 7.72 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'), 7.88 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 8.18 (m, 2H, H-9, H-3'), 8.31 (m, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 52.26, 112.68, 113.12, 113.27, 115.45, 116.45, 118.52, 122.92, 123.13, 123.31, 125.73, 128.94,

129.68, 131.16, 131.84, 134.59, 136.92, 154.61, 164.37.

$m/z$  (EI): 318 ( $M^+$ , 56), 259 (100%).

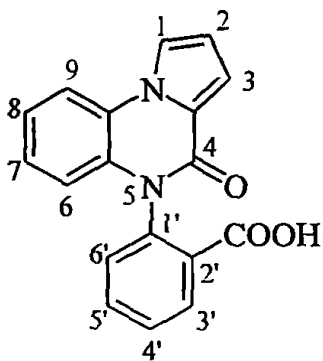
Υπολογίστηκε για C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 71.69 H, 4.43 N, 8.80%.

Βρέθηκε C, 71.40 H, 4.48 N, 8.77%.

### 3.4.8.2. 2-[4-οξοπυρρολο[1,2- $\alpha$ ]κίνοξαλιν-5(4H)-υλο]βενζοϊκό οξύ (247στ).

$\Sigma.T.$ : 260-262 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3337-2500 (COOH), 1709 (C=O), 1651 (NC=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.43 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.75 (m, 1H, H-2), 7.11 (m, 1H, H-3), 7.17 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-8), 7.25 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, H-7), 7.49 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6'), 7.69 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-4'), 7.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 8.17 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, H-9, H-3'), 8.29 (m, 1H, H-1), 12.80 (bs, 1H, COOH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 112.63, 113.32, 115.45, 116.63, 118.42, 123.07 (2C), 123.34, 125.76, 129.57, 130.56, 131.37, 131.68,

132.13, 134.13, 136.74, 154.70, 165.79.

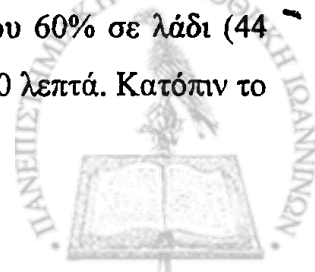
$m/z$  (EI): 304 ( $M^+$ , 60), 259 (100%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> C, 71.05 H, 3.97 N, 9.21%.

Βρέθηκε C, 70.73 H, 4.03 N, 9.17%.

### 3.4.9. Αντίδραση του αμίδιου 243α με υδρίδιο του νατρίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του αμίδιου 243α (170 mg, 0.65 mmol) σε άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44 mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Κατόπιν το

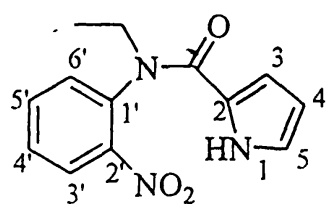


μίγμα αποχύνεται σε μίγμα πάγου και κεκορεσμένου διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου 1:1 (50 mL) και εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ. Το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL), τα εκχυλίσματα συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα εκπλένεται με εξάνιο. Χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2) του υπολείμματος της αντίδρασης δίνει τις ενώσεις **247α** (51 mg, 37%), **248α** (36 mg, 21%) και **243α** (29 mg, 17%).

#### 3.4.9.1. *N*-αιθυλο-*N*-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (**248α**)

Σ.Τ.: 165.5-167.5 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), κίτρινοι κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3268 (NH), 1615 (C=O), 1527, 1351 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.60 (bs, 1H, CH<sub>2</sub>) 4.31 (dq, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.94 (bs, 1H, H-3), 5.96 (m, 1H, H-4), 6.87 (m, 1H, H-5), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 7.66 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H-4'), 7.77 (td, *J* = 7.7,

1.5 Hz, 1H, H-5'), 8.12 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 9.69 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 13.47, 46.00, 110.35, 112.99, 121.87, 125.05, 126.35, 129.83, 132.93, 134.55, 136.78, 147.67, 161.18.

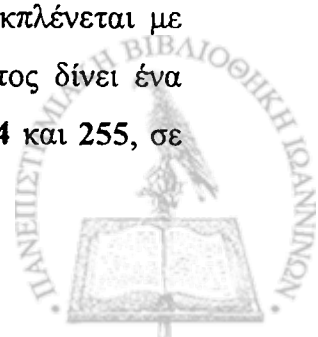
m/z (EI): 259 (M<sup>+</sup>, 27), 213 (65), 184 (6), 166 (54), 151 (25), 131 (7), 106 (42), 94 (100), 66, (26%).

Υπολογίστηκε για C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 60.22 H, 5.05 N, 16.21%.

Βρέθηκε C, 60.30 H, 5.26 N, 16.25%.

#### 3.4.10. Αντίδραση του αμιδίου **243β** με υδρίδιο του νατρίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα αμιδίου **243β** (178 mg, 0.65 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL) υπό αργό, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44 mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4.5 ώρες. Κατόπιν αποχύνεται σε νερό (50 mL), εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL), τα εκχυλίσματα συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα εκπλένεται με εξάνιο. Χρωματογραφία στήλης (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) του υπολείμματος δίνει ένα υποκίτρινο στερεό (118 mg, 80%) το οποίο είναι μίγμα των κινολινονών **254** και **255**, σε



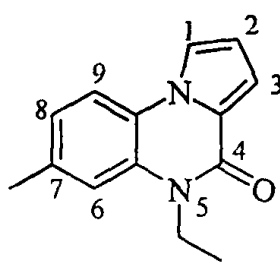


αναλογία 1.35:1 με βάση το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μίγματος. Οι ενώσεις 254 και 255 απομονώνονται μετά από πέρασμα 3 φορές από χρωματογραφία στήλης (διχλωρομεθάνιο).

#### 3.4.10.1. 5-αιθυλο-7-μεθυλοπυρρολο[1,2- $\alpha$ ]κινόξαλιν-4(5H)-όνη (254).

Σ.Τ.: 104-105 °C (κρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη-εξάνιο), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1651 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.60 (dd,  $J = 3.9, 2.8$  Hz, 1H, H-2), 6.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-8), 7.06 (s, 1H, H-6), 7.17 (dd,  $J = 3.9, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 7.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-9), 7.55 (dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.65, 21.38, 35.94, 111.94, 112.75, 114.39, 115.50, 115.66, 121.85, 122.94, 123.27, 128.76, 135.38, 155.15.

$m/z$  (EI): 226 ( $\text{M}^+$ , 100), 211 (43), 198 (96), 181 (25), 169 (14%).

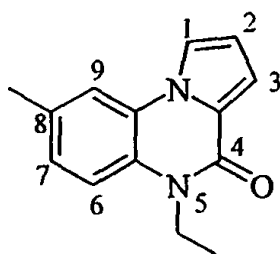
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  C, 74.31 H, 6.24 N, 12.38%.

Βρέθηκε C, 73.98 H, 6.29 N, 12.36%.

#### 3.4.10.2. 5-αιθυλο-8-μεθυλοπυρρολο[1,2- $\alpha$ ]κινόξαλιν-4(5H)-όνη (255).

Σ.Τ.: 109-111 °C (κρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη / εξάνιο), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1626 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.65 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 7.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 7.19-7.24 (m, 2H, H-3, H-6), 7.50 (s, 1H, H-9), 7.62 (dd,  $J = 2.6, 1.4$  Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.92, 20.87, 36.12, 112.30, 113.09,

115.15, 115.45, 115.63, 123.46, 124.03, 126.37, 126.86, 132.65, 154.91.

$m/z$  (EI): 226 ( $\text{M}^+$ , 46), 211 (29), 198 (100), 183 (15), 181 (22), 169 (16), 154 (7), 143 (5), 130 (5), 114 (7), 104 (6), 84 (9), 78 (7), 65 (8), 49 (12%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $\text{M}^+$ : 227.1179.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $\text{M}^+$ : 227.1179.



#### 3.4.11. Σύνθεση του *N*-(2-αμινο-4-μεθυλοφαινυλο)πυρρολίου (256).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης 148β (1 g, 4.95 mmol) σε αιθανόλη (60 mL), προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (5.83 g, 89.10 mmol) και διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (2.38 g, 44.55 mmol) σε νερό (15 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από celite και έκπλυση με μεθανόλη και οξικό αιθύλιο. Ο διαλύτης αποστάζεται και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (90 mL). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθύλιο (3 x 30 mL), συνένωση των οργανικών φάσεων και ξήρανση με θειικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και κατόπιν κρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από εξάνιο δίνει την αμίνη 256 (780 mg, 92%) ως λευκό στερεό.  
Σ.Τ.: 87-89°C (στη βιβλιογραφία αναφέρεται 89-90°C<sup>141</sup>).

#### 3.4.12. Σύνθεση της 7-μεθυλοπυρρολο[1,2-α]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνης (257).

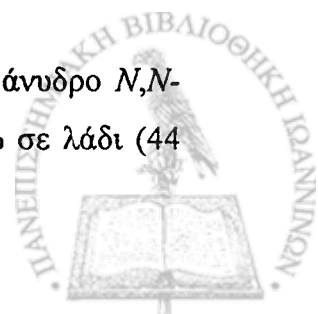
Η σύνθεση έγινε σύμφωνα με βιβλιογραφική μέθοδο<sup>86γ</sup>.

#### 3.4.13. Σύνθεση της 5-αιθυλο-7-μεθυλοπυρρολο[1,2-α]κινόξαλιν-4(5*H*)-όνης (254) από αιθυλίωση της κινόξαλίνης (257).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης 257 (300 mg, 1.513 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (65 mg, 1.614 mmol) και το όλο αναδεύεται για 1 ώρα. Κατόπιν προστίθεται αιθυλοϊωδίδιο (242 mg, 1.550 mmol), το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά και αποχύνεται σε νερό (50 mL). Εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 20 mL), οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4) δίνοντας την ένωση 254 (270 mg, 79%)(σελ. 151).

#### 3.4.14. Αντίδραση του αμιδίου 8δ με υδρίδιο του νατρίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα του αμιδίου 246δ (223 mg, 0.65 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (10 mL), προστίθεται υπό αργό υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (44

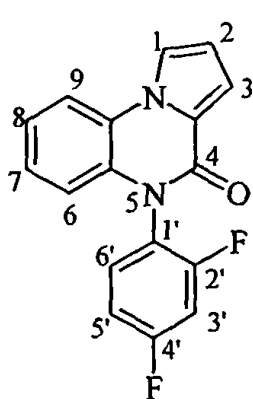


mg, 1.10 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1.5 ώρα. Κατόπιν το μίγμα αποχύνεται σε νερό (50 mL), εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, διηθείται, το υπόλειμμα εκπλένεται με νερό και εξάνιο και τέλος χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:3) δίνοντας τις ενώσεις **259** (144 mg, 75%) και **261** (32 mg, 15%).

#### 3.4.14.1. 5-(2,4-δифθοροφαινυλο)πυρρολο[1,2-α]κινόξαλιν-4(5H)-όνη (259).

Σ.Τ.: 200-202 °C (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκοί κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1659 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.63 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H, H-6), 6.77 (dd,  $J$  = 3.9, 2.8 Hz, 1H, H-2), 7.17 (dd,  $J$  = 3.9, 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.23 (td,  $J$  = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-7), 7.31 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-8), 7.36 (tdd,  $J$  = 8.7, 2.8, 1.2 Hz, 1H, H-5'), 7.61 (ddd,  $J$  = 10.1, 9.2, 2.8 Hz, 1H, H-3'), 7.67 (td,  $J$  = 8.8, 6.1 Hz, 1H, H-6') 8.19 (dd,  $J$  = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H-9), 8.32 (dd,  $J$  = 2.8, 1.5 Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 105.94 (dd,  $J$  = 27.1, 24.2 Hz), 113.37 (dd,  $J$  = 22.5, 3.5 Hz), 113.56, 113.78, 115.93, 116.52, 119.27, 120.62 (dd,  $J$  = 13.5, 3.9 Hz), 122.49, 123.55, 124.01, 126.32, 130.34, 133.51 (d,  $J$  = 10.4 Hz), 154.38, 158.90 (dd,  $J$  = 251.1, 13.3 Hz), 162.80 (dd,  $J$  = 248.6, 11.8 Hz).

$^{19}\text{F}$  n.m.r. (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -107.70 (m, F-4'), -117.05 (m, F-2').

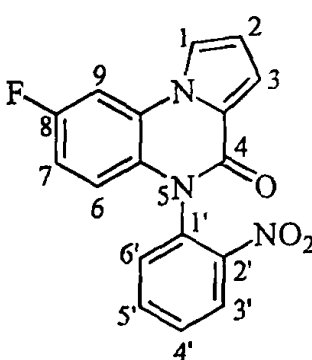
$m/z$  (EI): 296 ( $M^+$ , 100), 277 (57), 247 (6%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$  C, 68.92 H, 3.40 N, 9.46%.

Βρέθηκε C, 69.07 H, 3.65 N, 9.35%.

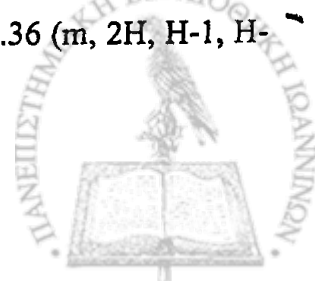
#### 3.4.14.2. 8-φθορο-5-(2-νιτροφαινυλο)πυρρολο[1,2-α]κινόξαλιν-4(5H)-όνη (261).

Σ.Τ.: 264-265 °C, αχνοπράσινο στερεό.



i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1661 (C=O), 1514, 1346( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.64 (dd,  $J$  = 9.2, 5.0 Hz, 1H, H-6), 6.81 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, H-2), 7.10 (td,  $J$  = 8.7, 2.6 Hz, 1H, H-7), 7.16 (dd,  $J$  = 3.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.77 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 7.87 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-4'), 8.01 (td,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz, 1H, H-5'), 8.26 (dd,  $J$  = 9.8, 2.6 Hz, 1H, H-9), 8.32-8.36 (m, 2H, H-1, H-3').



$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 103.31 (d,  $J = 28.4$  Hz), 112.84 (d,  $J = 22.8$  Hz), 113.91, 114.02, 118.35 (d,  $J = 9.6$  Hz), 119.88, 122.25, 124.25 (d,  $J = 11.4$  Hz), 126.16, 126.95, 129.86, 131.13, 132.65, 135.80, 147.26, 153.85, 158.36 (d,  $J = 240.3$  Hz).

$^{19}\text{F}$  n.m.r. (376 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -118.25 (m, F-8).

m/z (EI): 323 ( $M^+$ , 39), 277 (100), 247 (15), 222 (8%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_3$  C, 63.16 H, 3.12 N, 13.00%.

Βρέθηκε C, 63.32 H, 3.33 N, 12.86%.



### 3.5. Αντιδράσεις σύνθεσης πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]τριαζοκινών

#### 3.5.1. Μετάθεση Smiles των καρβοξαμίδιων 243 $\alpha,\gamma$ και 246 $\alpha,\gamma$ .

Σε υπό ανάδευση διάλυμα καρβοξαμίδιου 243 $\alpha$  ή  $\gamma$  ή 246 $\alpha$  ή  $\gamma$  (1.00 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό αργό, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου 60 % σε λάδι (48 mg, 1.20 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά στην περίπτωση των 243 $\alpha,\gamma$ , για 40 λεπτά στην περίπτωση της 246 $\alpha$  και για 20 λεπτά σε αυτή της 246 $\gamma$ . Ακολουθεί απόχυση σε παγόνερο (60 mL) και εξουδετέρωση του μίγματος με 2N υδροχλωρικό οξύ.

Στην περίπτωση των 243 $\alpha,\gamma$  το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Ανακρυστάλλωση του υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει τα αντίστοιχα καρβοξαμίδια 248 $\alpha$  (238 mg, 92 %) και 248 $\beta$  (282 mg, 90%) σε μορφή κίτρινων κρυστάλλων.

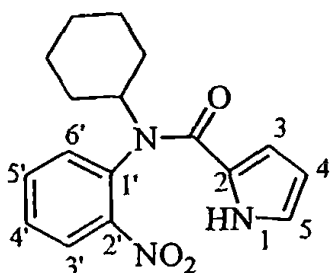
Στην περίπτωση των 246 $\alpha,\gamma$  το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υδατικό υπόλειμμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα της 246 $\alpha$  χρωματογραφείται σε στήλη (διχλωρομεθάνιο / εξάνιο 1:1 και οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:3) δίνοντας το καρβοξαμίδιο 248 $\gamma$  (184 mg, 60%), το αρχικό αμίδιο 246 $\alpha$  (37 mg, 12%) και την πυρρολοκινοξαλίνη 247 $\gamma$  (13 mg, 5%). Το υπόλειμμα της 246 $\gamma$  χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2, 1:0) δίνοντας το καρβοξαμίδιο 248 $\delta$  (300 mg, 89%), το αρχικό αμίδιο 246 $\gamma$  (7 mg, 2%), και την πυρρολοκινοξαλίνη 247 $\epsilon$  (17 mg, 6%).



### 3.5.1.1. *N*-κυκλοεξυλο-*N*-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (248β).

Σ.Τ.: 194-196 °C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3271 (NH), 1611 (C=O), 1350, 1525 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.80-1.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub> κυκλοεξυλο), 1.18-1.47 (m, 3H, CH<sub>2</sub> κυκλοεξυλο), 1.58-1.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub> κυκλοεξυλο), 2.06-2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub> κυκλοεξυλο), 4.68-4.76 (m, 2H, CH κυκλοεξυλο, H-3), 5.89 (m, 1H, H-4), 6.82 (m, 1H, H-5), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-4'), 7.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5'), 8.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3'), 9.82 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 25.20, 25.60, 29.78, 32.06, 56.62, 109.63, 111.87, 120.97, 125.31, 125.73, 129.56, 133.49, 133.59, 133.73, 148.44, 160.75.

*m/z* (EI): 313 (M<sup>+</sup>, 15), 267 (15), 231 (27), 220 (38), 203 (14), 185 (48), 177 (27), 94 (100), 66 (21%).

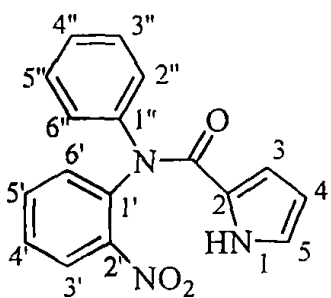
Υπολογίστηκε για C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 65.16 H, 6.11 N, 13.41%.

Βρέθηκε C, 65.32 H, 6.33 N, 13.23%.

### 3.5.1.2. *N*-φαινυλο-*N*-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (248γ).

Σ.Τ.: 206-207 °C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη) κίτρινο στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3289 (NH), 1619 (C=O), 1533, 1364 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5.06 (m, 1H, H-3), 5.88 (m, 1H, H-4), 6.88 (m, 1H, H-5), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.42-7.54 (m, 6H, H-4', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-5'), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3'), 11.72 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 109.33, 114.99, 123.12, 124.27, 125.13, 127.70, 128.31, 128.86, 129.85, 129.98, 134.35, 136.29,

142.51, 146.08, 160.66.

*m/z* (EI): 307 (M<sup>+</sup>, 22), 261 (9), 214 (100), 197 (8), 180 (7), 169 (10), 167 (20), 94 (49), 77 (9), 66 (17%).

Υπολογίστηκε για C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> C, 66.44 H, 4.26 N, 13.67%.

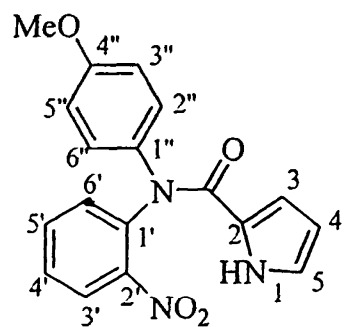
Βρέθηκε C, 66.82 H, 4.41 N, 13.77%.



### 3.5.1.3. *N*-(4-μεθοξυφαινυλο)-*N*-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (248δ).

Σ.Τ.: 212-214 °C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη) κίτρινο στερεό.

ί.ρ. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3300 (NH), 1615 (C=O), 1529, 1362 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 5.07 (m, 1H, H-3), 5.90 (m, 1H, H-4), 6.88 (m, 1H, H-5), 7.05 (m, 2H, H-3'', H-5'') 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.42-7.51 (m, 3H, H-4', H-2'', H-6''), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5'), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 11.68 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 55.59, 109.39, 114.96, 115.08, 122.98, 124.31, 124.95, 127.35, 129.62, 130.34, 134.19, 135.04,

136.41, 145.93, 159.18, 160.73.

*m/z* (EI): 337 (M<sup>+</sup>, 16), 244 (100), 229 (18), 182 (9), 94 (22) 66 (10%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> C, 64.09 H, 4.48 N, 12.46%.

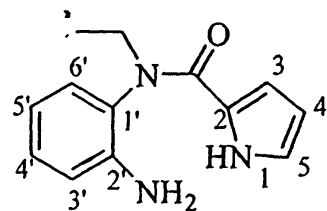
Βρέθηκε C, 64.20 H, 4.88 N, 12.71%.

### 3.5.2. Αναγωγή της 248α με καταλυτική υδρογόνωση.

Η νίτρο ένωση 248α (700 mg, 2.70 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (150 mL) υδρογονώνεται σε πίεση 3 ατμόσφαιρων για 18 ώρες, παρουσία 10% Pd-C (100 mg). Το μίγμα διηθείται από celite, εκπλένεται με μεθανόλη, το διήθημα συμπυκνώνεται και χρωματογραφείται σε στήλη (ακετόνη/ διχλωρομεθάνιο 1:15, 1:13, 1:10). Απομονώνεται από το πρώτο κλάσμα η αμίνη 263α (68 mg, 11%), και από το δεύτερο η υδροξυλαμίνη 262 (536 mg, 81%).

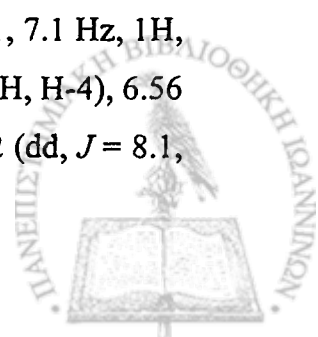
#### 3.5.2.1. *N*-(2-αμινοφαινυλο)-*N*-αιθυλο-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (263α).

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



ί.ρ. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3400, 3287, 3184 (NH), 1608 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H n.m.r. (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.14 (dq, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (dq, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.02 (m, 1H, H-3), 6.39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.79 (m, 1H, H-4), 6.56 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, H-5'), 6.76 (m, 1H, H-5), 6.82 (dd, *J* = 8.1,



1.5 Hz, 1H, H-3'), 6.86 (dd,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H, H-6'), 7.13 (td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H, H-4'), 11.37 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 13.00, 42.20, 108.96, 112.71, 115.81, 116.37, 121.28, 125.34, 126.73, 129.34, 130.88, 145.69, 160.97.

$m/z$  (EI): 229 ( $M^+$ , 84), 212 (5), 136 (100), 121 (54), 94 (35), 84 (96), 66 (14), 49 (85%).

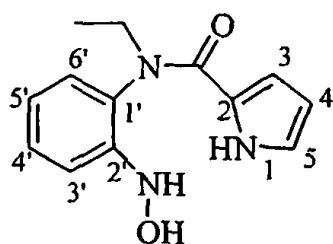
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$  C, 68.10 H, 6.59 N, 18.33%.

Βρέθηκε C, 68.07 H, 6.88 N, 18.42%.

### 3.5.2.2. *N*-αιθυλο-*N*-[2-(υδροξυλαμινο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδιο (262).

Σ.Τ.: 135-136°C, μπεζ στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 3244 (NH, OH), 1604 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 (dq,  $J = 14.1, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.14 (dq,  $J = 14.1, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.91 (m, 1H, H-3), 5.79 (m, 1H, H-4), 6.76 (m, 1H, H-5), 6.82 (td,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H, H-5'), 6.95 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, H-6'), 7.24 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-3'), 7.34 (t,  $J = 7.7, 1.4$  Hz,

1H, H-4'), 8.09 (s, 1H, OH) 8.51 (s, 1H,  $\text{NHOH}$ ), 11.37 (s, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 12.99, 42.34, 108.93, 112.82, 114.37, 119.43, 121.34, 125.32, 126.84, 129.33, 130.48, 148.51, 160.78.

$m/z$  (EI): 245 ( $M^+$ , 14), 229 (12), 210 (12), 199 (11), 183 (9), 170 (9), 151 (8), 135 (100), 119 (42), 94 (44), 66 (17%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$  [ $M\text{-OH}$ ] $^+$  : 228.1131.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI) [ $M\text{-OH}$ ] $^+$  : 228.1130.

### 3.5.3. Γενική μέθοδος αναγωγής των καρβοξαμίδιων 248α,δ με ψευδάργυρο και χλωριούχο αμμώνιο.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα καρβοξαμίδιου 248α ή 248δ (7 mmol) σε αιθανόλη (130 mL), προστίθεται σκόνη ψευδαργύρου (8.24 g, 126 mmol) και διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (3.37 g, 63 mmol) σε νερό (33 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 18 ώρες. Ακολουθεί διήθηση από celite και έκπλυση με μεθανόλη και οξικό αιθύλιο. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (150

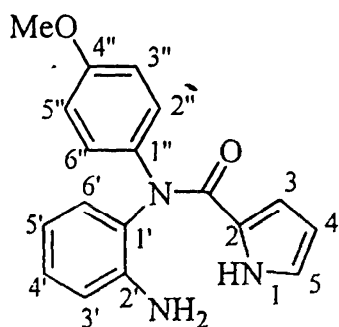


mL). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικού αιθύλιου (3 x 50 mL), συνένωση των οργανικών φάσεων και ξήρανση με θειικό νάτριο. Απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και κατόπιν ανακρυστάλλωση του στερεού υπολείμματος από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει την αμίνη **263α** (1.40 g, 87%) ή την **263β** (1.85 g, 86%) με τη μορφή υποκίτρινων κρυστάλλων.

### 3.5.3.1. *N*-(2-αμινοφαινυλο)-*N*-(4-μεθοξυφαινυλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (**263β**).

Σ.Τ.: 169°C (αποσυντίθεται).

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3466, 3346, 3289 (NH), 1629 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.09 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.19 (m, 1H, H-3), 5.88 (m, 1H, H-4), 6.60 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3'), 6.84 (m, 1H, H-5), 6.92 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.06-7.15 (m, 2H, H-4', H-6'), 7.39 (m, 2H, H-2'', H-6'') 11.49 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 55.44, 109.08, 113.70, 114.00, 116.15, 116.70, 121.88, 125.13, 128.40, 128.91, 130.43,

135.83, 145.38, 157.51, 161.06.

$m/z$  (EI): 307 ( $M^+$ , 46), 289 (11), 214 (100), 182 (23), 169 (15), 94 (16), 66 (8%).

Υπολογίστηκε για C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> C, 70.34 H, 5.58 N, 13.67%.

Βρέθηκε C, 70.80 H, 5.91 N, 13.78%.

### 3.5.4. Αντίδραση των καρβοξαμιδίων **263α,β** με θειοφωσγένιο.

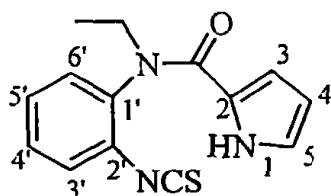
Σε υπό ανάδευση διάλυμα καρβοξαμίδιου **263α** ή **263β** (4.00 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (250 mL) υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα θειοφωσγενίου (0.46 mL, 6 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (20 mL) και το μίγμα αναδεύεται για μισή ώρα. Αποχύνεται σε νερό (250 mL) και εξουδετερώνεται με διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου. Λαμβάνεται η οργανική φάση και εξατμίζεται ο διαλύτης υπό κενό σε χαμηλή θερμοκρασία. Το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (60 mL) και συνενώνεται με την προηγούμενη υδατική φάση. Οι φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική εκχειλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 60 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται σε μία, ξηραίνεται με θειικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα κατεργάζεται με κρύο

τολουόλιο για μισή ώρα. Διήθηση και έκπλυση με κρύο τολουόλιο δίνει την ισοθειοκυανική ένωση **264α** (0.85 g, 78%) ή τη **264β** (1.15 g, 82%) ως υποκίτρινο στερεό.

### 3.5.4.1. *N*-αιθυλο-*N*-(2-ισοθειοκυανατοφαινυλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (**264α**).

Σ.Τ.: 146.5-148°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3305 (NH), 2065 (NCS), 1620 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64 (bs, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (bs, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.87 (bs, 1H, H-3), 5.91 (m, 1H, H-4), 6.83 (m, 1H, H-5), 7.28-7.33 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.36 (td,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.42 (td,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H, H-5'), 9.56 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 12.74, 44.84, 108.66, 109.75, 112.42, 121.24, 121.70, 125.49, 128.00, 129.43, 130.86, 131.82, 139.17, 160.73.

$m/z$  (EI): 271 ( $\text{M}^+$ , 27), 213 (16), 178 (100), 163 (39), 150 (14), 119 (6), 94 (34), 66 (15%).

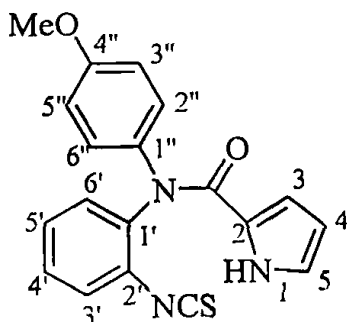
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OSNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 294.0672.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 294.0673.

### 3.5.4.2. *N*-(2-ισοθειοκυανατοφαινυλο)-*N*-(4-μεθοξυφαινυλο)-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (**264β**).

Σ.Τ.: 176-177°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3248 (NH), 2053 (NCS), 1610 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.12 (m, 1H, H-3), 5.90 (m, 1H, H-4), 6.89 (m, 1H, H-5), 7.00 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.33 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.38-7.44 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.47-7.53 (m, 2H, H-5', H-6'), 11.68 (bs, 1H, NH)

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 55.53, 109.24, 114.15, 114.85, 122.73, 124.31, 126.92, 128.82, 129.01, 129.26, 130.28, 135.53, 136.26, 140.56, 158.54, 160.82.

$m/z$  (EI): 349 ( $\text{M}^+$ , 22), 256 (100), 241 (19), 94 (13), 66 (6%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 372.0777.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 372.0770.



### 3.5.5. Αντίδραση των ισοθειοκυανικών ενώσεων 264α,β με ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα ισοθειοκυανικής ένωσης 264α ή 264β (2.00 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (50 mL) υπό αργό, προστίθεται ανθρακικό κάλιο (2.76 g, 20 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για 2.5 ώρες στην περίπτωση της 264α και για 1.5 ώρα στην περίπτωση της 264β.

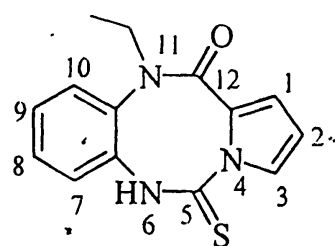
*Μέθοδος επεξεργασίας Α:* Το μίγμα αποχύνεται σε παγόνερο (100 mL) υπό ανάδευση, εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ και εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία και αυτή εκπλένεται με νερό (2 x 20 mL). Αφού ξηρανθεί με θειικό νάτριο και απομακρυνθεί ο διαλύτης στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2) δίνοντας την 265α (396 mg, 76%) ή την 267 (496 mg, 74%).

*Μέθοδος επεξεργασίας Β για την αντίδραση της 264α:* Το μίγμα αποχύνεται σε κεκορεσμένο διάλυμα χλωριούχου αμμωνίου (100 mL), εκχυλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία και αυτή εκπλένεται με νερό (2 x 20 mL). Αφού ξηρανθεί με θειικό νάτριο και απομακρυνθεί ο διαλύτης στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2, 1:1, 1:0) δίνοντας τη 264α (71 mg, 13%), τη 265α (71 mg, 13%) και τη 266 (300 mg, 52%).

#### 3.5.5.1. 11-αιθυλο-5-θειοξο-6,11-διυδροπυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτρίαζοκίνο-12-όνη (265α).

Σ.Τ.: 141-142 °C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκοί κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3153 (NH), 1615 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (dq,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.33 (dq,  $J = 14.4, 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 6.11 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-2), 6.29 (dd,  $J = 3.4, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 7.08 (dd,  $J = 2:8, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 7.25 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H, H-7), 7.33 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H, H-9), 7.42 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H, H-8), 7.50 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H, H-10) 12.31 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 12.93, 43.57, 111.15, 113.60, 124.58, 126.55, 127.04, 127.86, 128.67, 130.13, 135.07, 139.01, 161.52, 183.14.



$m/z$  (EI): 271 ( $M^+$ , 35), 212 (20), 200 (9), 184 (9), 178 (100), 163 (38), 150 (22), 119 (12), 94 (29%).

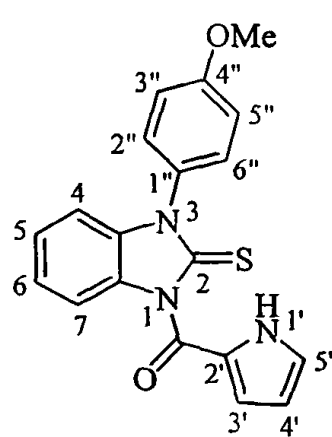
Υπολογίστηκε για  $C_{14}H_{13}N_3OS$  C, 61.97 H, 4.83 N, 15.49%.

Βρέθηκε C, 61.73 H, 5.02 N, 15.43%.

**3.5.5.2. 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-(1H-πυρρολ-2-υλοκαρβονυλο)-1,3-διυδρο-2H-βενζιμιδαζολ-2-θειόνη (267).**

Σ.Τ.: 175-176°C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκοί κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3186 (NH), 1688 (C=O)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.33 (dd,  $J$  = 3.9, 2.3 Hz, 1H, H-4''), 6.95 (m, 1H, H-6), 7.00 (dd,  $J$  = 3.9, 1.2 Hz, 1H, H-3''), 7.15-7.20 (m, 3H, H-7, H-3'', H-5''), 7.22-7.26 (m, 2H, H-4, H-5), 7.40 (m, 1H, H-5'), 7.52 (m, 2H, H-2'', H-6''), 12.53 (bs, 1H, NH).

$^{13}C$  n.m.r. (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 55.65, 110.02, 110.18, 111.90, 114.94, 122.61, 123.82, 124.10, 125.64, 127.55, 129.61, 129.80, 131.04, 133.77, 158.15, 159.60, 169.31.

$m/z$  (EI): 349 ( $M^+$ , 7), 321 (3), 256 (100), 241 (25), 224 (6), 213 (6), 186 (17), 128 (5), 93 (8%).

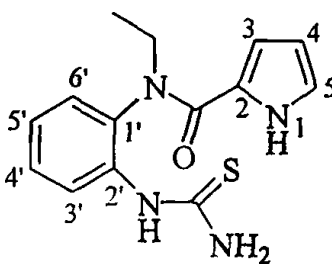
Υπολογίστηκε για  $C_{19}H_{15}N_3O_2S$  C, 65.31 H, 4.33 N, 12.03 S, 9.18%.

Βρέθηκε C, 65.42 H, 4.39 N, 12.38 S, 9.32%.

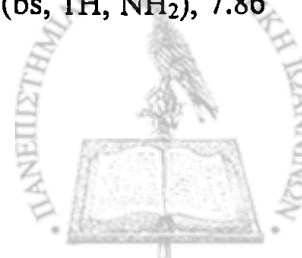
**3.5.5.3. N-[2-[(αμινοθειοκαρβονυλο)αμινο]φαινυλο]-N-αιθυλο-1H-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (266).**

Σ.Τ.: 187-189°C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{max}$ : 3391, 3285, 3188 (NH), 1616 (C=O)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.10 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.18 (dq,  $J$  = 14.1, 7.1 Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.05 (dq,  $J$  = 14.1, 7.1 Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.78 (bs, 1H, H-3), 5.81 (m, 1H, H-4), 6.80 (m, 1H, H-5), 7.12 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 7.19 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H, H-4'), 7.41 (td,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H-5'), 7.56 (bs, 1H,  $NH_2$ ), 7.86



(bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3'), 9.02 (s, 1H, NHCS), 11.51 (s, 1H, NH πυρρολίου).

<sup>13</sup>C n.m.r. (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 13.19, 43.84, 109.60, 113.19, 122.26, 125.52, 126.21, 128.57, 128.63, 131.28, 136.19, 137.69, 161.38, 183.29.

*m/z* (EI): 288 (M<sup>+</sup>, 40), 255 (30), 178 (19), 162 (100), 133 (17), 94 (39).

Υπολογίστηκε για C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS C, 58.31 H, 5.59 N, 19.43 S, 11.12%.

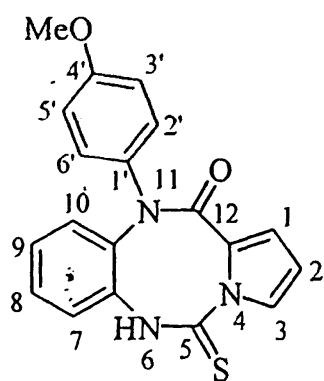
Βρέθηκε C, 58.12 H, 5.42 N, 19.58 S, 11.21%.

### 3.5.6. Σύνθεση της 5-θειοξο-11-(4-μεθοξυφαινυλο)-6,11-διυδροπυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκιν-12-όνης (265β).

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ισοθειοκυανικής ένωσης 264β (100 mg, 0.29 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται υδρίδιο του νατρίου 60 % σε λάδι (23 mg, 0.57 mmol) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 10 λεπτά. Κατόπιν αποχύνεται σε θρυμματισμένο πάγο (60 mL) υπό ανάδευση, οξινίζεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, εξουδετερώνεται με κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και εκχειλίζεται με διγλωρομεθάνιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία και αυτή εκπλένεται με νερό (2 x 20 mL). Αφού ξηρανθεί με θειικό νάτριο και απομακρυνθεί ο διαλύτης στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:4, 1:2) δίνοντας την τριαζοκίνη 265β (83 mg, 83%, κρυστάλλωση από θερμό οξικό αιθύλιο / εξάνιο) με μορφή άχρωμων κρυστάλλων.

Σ.Τ.: 174-175°C.

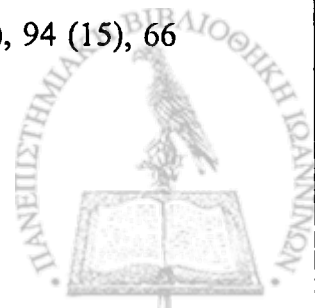
i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3201 (NH), 1635 (C=O) cm<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H n.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.20 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-2), 6.60 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H, H-1), 6.90 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.16 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.21-7.33 (m, 6H, H-3, H-8, H-9, H-10, H-2', H-6') 8.98 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C n.m.r. (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 55.49, 112.14, 114.48, 116.66, 125.55, 126.48, 128.04, 128.21, 130.31, 133.80, 134.22, 140.89, 158.57, 162.12, 185.44.

*m/z* (EI): 349 (M<sup>+</sup>, 22), 316 (10), 256 (100), 241 (26), 224 (8), 213 (8), 154 (7), 94 (15), 66 (10%).



Υπολογίστηκε για  $C_{19}H_{16}N_3O_2S$   $[M+H]^+$  : 350.0960.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[M+H]^+$  : 350.0954.

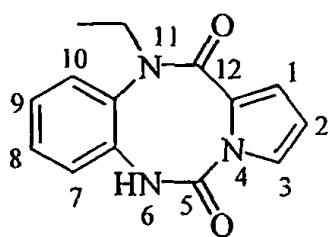
### 3.5.7. Αντίδραση των καρβοξαμιδίων 263α,β με τριφωσγένιο και υδρίδιο του νατρίου.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα καρβοξαμιδίου 263α ή 263β (0.55 mmol) και τριαιθυλαμίνης (0.15 mL, 1.10 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται διάλυμα τριφωσγενίου (56 mg, 0.19 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 10 λεπτά. Έπειτα προστίθεται υδρίδιο του νατρίου 60% σε λάδι (66 mg, 1.65 mmol) και το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά. Ακολούθως αποχύνεται σιγά σιγά σε θρυμματισμένο πάγο ενώ ταυτόχρονα αναδεύεται, το μίγμα οξινίζεται σε  $pH = 1$  με υδροχλωρικό οξύ 8N και κατόπιν φέρεται σε  $pH = 8$  με προσθήκη διαλύματος οξίνου ανθρακικού νατρίου. Ακολουθεί εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL), οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα της 263α χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο/ εξάνιο 1:2. 1:1) δίνοντας την τριαζοκίνη 275α (110 mg, 78%). Το υπόλειμμα της 263β χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / διχλωρομεθάνιο 1:4) δίνοντας την τριαζοκίνη 275β (138 mg, 75%).

#### 3.5.7.1. 11-αιθυλο-6,11-διυδροπυρρολο[1,2-c][1.3.6]βενζοτριαζοκίνο-5,12-διόνη (275α).

Σ.Τ.: 144-146 °C, (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθύλιο) λευκό στερεό.

ί.ρ. (νυjol):  $\tilde{\nu}_{max}$  3213, 3071 (NH), 1725 (NC=O), 1614 (EtNC=O)  $cm^{-1}$ .



$^1H$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 3.41 (dq,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 4.35 (dq,  $J = 14.0, 7.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ ), 6.12 (m, 1H, H-2), 6.32 (m, 1H, H-1), 6.98 (m, 1H, H-3), 7.29-7.37 (m, 3H, H-8, H-9, H-10), 7.48 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 10.29 (bs, 1H, NH).

$^{13}C$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 12.77, 43.82, 110.75, 113.57, 121.88, 127.28, 127.70, 127.79, 128.48, 129.28, 134.52, 138.95, 152.88, 161.85.

$m/z$  (EI): 255 ( $M^+$ , 28), 212 (11), 184 (13), 162 (100), 146 (47), 134 (13), 94 (27%).

Υπολογίστηκε για  $C_{14}H_{14}N_3O_2$  C, 65.87 H, 5.13 N, 16.46%.

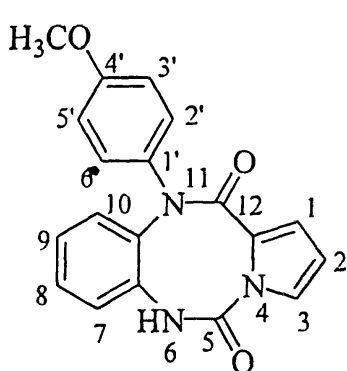
Βρέθηκε C, 65.95 H, 5.31 N, 16.19%.



3.5.7.2. 11-(4-μεθοξυφαινυλο)-6,11-διυδροπυρρολο[1,2-c][1,3,6]βενζοτριαζοκίνο-5,12-διόνη (275β).

Σ.Τ.: 135 °C (αποσυντίθεται), λευκό στερεό.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3209, 3105 (NH), 1721 (NC=O), 1619 (ArNC=O)  $\text{cm}^{-1}$



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.20 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 6.64 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 6.90 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.06 (dd,  $J = 2.9, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 7.15-7.32 (m, 6H, H-7, H-8, H-9, H-10, H-2', H-6'), 7.95 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 55.39, 111.66, 114.42, 116.58, 122.40, 127.46, 127.85, 128.28 (2C), 128.52, 129.56, 133.16, 134.62, 140.41, 154.42, 158.49, 162.39.

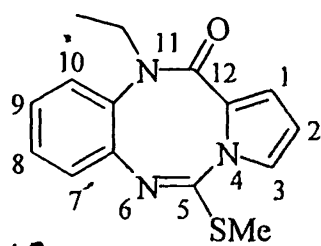
$m/z$  (EI): 333 ( $\text{M}^+$ , 69), 289 (11), 288 (11), 240 (100), 225 (52), 169 (8), 94 (6%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 356.1006.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 356.1002.

3.5.8. Σύνθεση της 11-αιθυλο-5-μεθυλοσουλφανυλοπυρρολο[1,2-c][1,3,6]βενζοτριαζοκίνο-12(11H)-όνης (277).

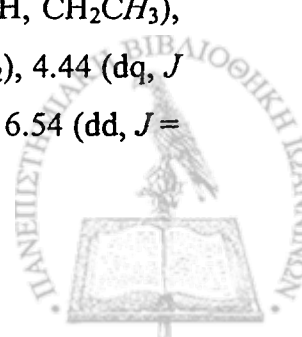
Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης 265a ή της 264a (200 mg, 0.74 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL) υπό αργό, προστίθεται ανθρακικό κάλιο (510 mg, 3.70 mmol), το μίγμα αναδεύεται για 2 ώρες, έπειτα προστίθεται ιωδομεθάνιο (0.14 mL, 2.21 mmol) και ακολουθεί ανάδευση για 18 ώρες. Ακολούθως το μίγμα αποχύνεται σε παγόνερο (100 mL) υπό ανάδευση, εξουδετερώνεται με 2N υδροχλωρικό οξύ και εκχειλίζεται με οξικό αιθύλιο (3 x 30 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία και αυτή εκπλένεται με νερό (2 x 20 mL). Μετά την ξήρανση με θειικό νάτριο και την απομάκρυνση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:3, 1:2) δίνοντας την 277 (154 mg, 73%) ως λευκό στερεό.



Σ.Τ.: 136-138°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 1638 (C=N), 1618 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 3.31 (dq,  $J = 14.4, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.44 (dq,  $J = 14.4, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 6.15 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-2), 6.54 (dd,  $J =$



3.6, 1.6 Hz, 1H, H-1), 6.73 (dd,  $J = 2.8, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 6.94 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H, H-7), 7.08 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, H-9), 7.15 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H, H-10), 7.21 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 12.90, 15.71, 43.82, 110.91, 113.57, 121.79, 122.00, 125.28, 126.91, 127.98, 128.79, 132.50, 145.29, 155.36, 162.94.

$m/z$  (EI): 238 ( $[\text{M-SMe}]^+$ , 72), 226 (100), 211 (51), 198 (97), 181 (31), 169 (17), 159 (12), 148 (13%)

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$  C, 63.13 H, 5.30 N, 14.73%.

Βρέθηκε C, 63.31 H, 5.38 N, 14.52%.

### 3.5.9. Αντίδραση μεθυλίωσης των 267 και 264β με ιωδομεθάνιο και ανθρακικό κάλιο σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα της ένωσης 267 ή της 264β (150 mg, 0.43 mmol) σε άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL) υπό αργό, προστίθεται ανθρακικό κάλιο (296 mg, 2.15 mmol), το μίγμα αναδεύεται για 15 λεπτά στην περίπτωση της 267 και για 1.5 ώρα στην 264β και ακολουθεί προσθήκη ιωδομεθανίου (73 mg, 0.52 mmol).

Στην περίπτωση που το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες, αποχύνεται σε θρυμματισμένο πάγο (60 mL) υπό ανάδευση, οξινίζεται με 2N υδροχλωρικό οξύ, εξουδετερώνεται με κεκορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και εκχυλίζεται με 3x30 mL οξικό αιθύλιο. Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία και αυτή εκπλένεται με 2x20 mL νερό. Αφού ξηρανθεί με θειικό νάτριο και απομακρυνθεί ο διαλύτης στον περιστροφικό εξατμιστήρα, το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο/ εξάνιο 1:4). Από το πρώτο κλάσμα απομονώνεται ένα μίγμα το οποίο μετά από ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη δίνει το βενζιμιδαζόλιο 278 (30 mg, 26%) ως λευκό στερεό. Από το δεύτερο κλάσμα απομονώθηκε η 279 (25 mg, 16%) ως υποκίρτινο στερεό.

Στην περίπτωση που το μίγμα αναδεύεται για 5 λεπτά και ακολουθηθεί η προαναφερθείσα επεξεργασία, απομονώνεται από τη χρωματογραφία στήλης μόνο η 279 (110 mg, 71%).

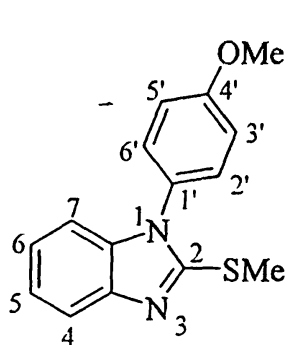
#### 3.5.9.1. 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοσουλφανυλο-1*H*-βενζιμιδαζόλιο (278).

Σ.Τ.: 142-144°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1609 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .







$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.75 (s, 3H, SMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 7.04-7.09 (m, 3H, H-7, H-3', H-5'), 7.15 (td,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H, H-6), 7.23 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H, H-5), 7.34 (m, 2H, H-2', H-6') 7.73 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 14.90, 55.90, 109.52, 115.33, 118.37, 122.41, 122.46, 128.11, 128.73, 138.28, 143.91, 154.23, 160.32

$m/z$  (EI): 270 ( $\text{M}^+$ , 73), 255 (6), 240 (8), 237 (7), 224 (9), 211 (15), 179 (8), 154 (11), 131 (39), 121 (100), 102 (6), 90 (5), 77 (6), 63 (7%).

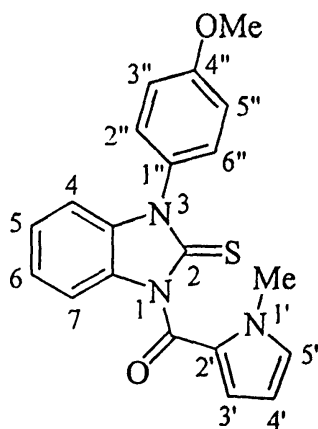
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 271.0900

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 271.0936

### 3.5.9.2. 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-3-[(1-μεθυλο-1*H*-πυρρολ-2-υλο)καρβονυλο]-1,3-διωδρο-2*H*-βενζιμι-δαζολ-2-θειόνη (279).

Σ.Τ.: 83-85°C.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 1685 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.87 (s, 3H, OMe), 4.10 (s, 3H, NMe) 6.18 (dd,  $J = 4.1, 2.5$  Hz, 1H, H-4'), 6.85 (dd,  $J = 4.1, 1.4$  Hz, 1H, H-3'), 6.95 (m, 1H, H-6), 7.06-7.11 (m, 3H, H-5', H-3'', H-5''), 7.15-7.19 (m, 3H, H-4, H-5, H-7), 7.45 (m, 2H, H-2'', H-6'').

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 37.18, 55.40, 109.75, 109.80, 110.51, 114.81, 123.49, 123.68, 124.92, 125.43, 127.46, 129.07, 131.46, 133.67, 134.40, 158.42, 159.78, 170.18.

$m/z$  (EI): 363 ( $\text{M}^+$ , 24), 335 (47), 302 (9), 108 (100), 80 (9), 53

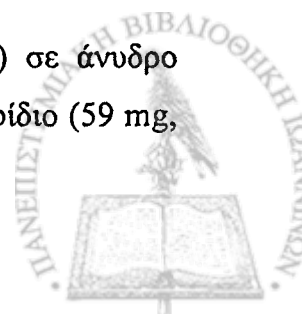
(13%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.1114

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.1107

### 3.5.10. Αντίδραση των καρβοξαμιδίων 263α,β με λίθιο αργίλιο υδρίδιο σε τετραϋδροφουράνιο.

Σε υπό ανάδευση διάλυμα καρβοξαμιδίου 263α ή 263β (0.36 mmol) σε ανυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται στους 5°C λίθιο αργίλιο υδρίδιο (59 mg,

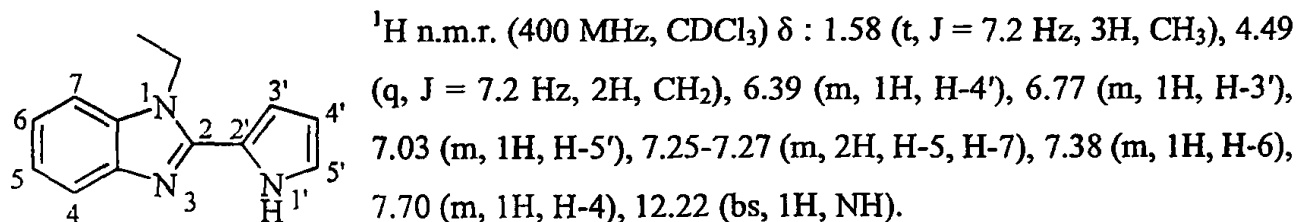


1.44 mL) και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 60 λεπτά στην περίπτωση της 263α και για 15 λεπτά στην περίπτωση της 263β. Ακολουθεί απόχυση σε πάγο (60 mL), και το μίγμα εκχειλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται σε μία, ξηραίνεται με θειικό νάτριο και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα της 263α χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:8, 1:4) δίνοντας το βενζιμιδαζόλιο 285 (34 mg, 45%). Το υπόλειμμα της 263β χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:8, 1:4) δίνοντας το καρβοξαμίδιο 287 (79 mg, 71%)

### 3.5.10.1. 1-αιθυλο-2-(1*H*-πυρρολ-2-υλο)-1*H*-βενζιμιδαζόλιο (285).

Σ.Τ.: 175-176 °C, (ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη) άχρωμοι κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3108 (NH), 1611 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .



$^{13}\text{C}$  n.m.r. (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 14.71, 39.30, 109.05, 109.47, 109.88, 118.49, 121.46, 121.54, 122.01, 122.24, 135.32, 142.68, 146.78.

$m/z$  (EI): 211 ( $M^+$ , 100), 196 (32), 183 (68), 155 (12), 129 (6), 92 (16), 84 (16), 77 (8), 49 (10%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$  C, 73.91 H, 6.20 N, 19.89%.

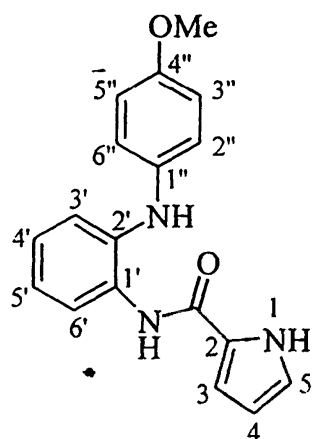
Βρέθηκε C, 73.74 H, 6.12 N, 19.58%.

### 3.5.10.2. *N*-[2-(4-μεθοξυανιλίνο)φαινυλο]-1*H*-πυρρολίο-2-καρβοξαμίδιο (287).

Σ.Τ.: 183-185°C, (ανακρυστάλλωση από οξικό αιθύλιο) άχρωμοι κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\max}$ : 3315, 3261 (NH), 1627 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .





$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.74 (s, 3H, OMe), 6.18 (m, 1H, H-4), 6.87-6.98, m, 7H, H-3, H-5, βενζολικά), 7.07-7.16 (m, 2H, H-4', H-5'), 7.23 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>NH), 7.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-6'), 9.37 (s, 1H, CONH), 11.77 (bs, 1H, NH πυρρολίου).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 55.41, 109.09, 111.54, 114.82, 117.58, 120.15, 120.30, 122.52, 125.76, 125.98, 126.09, 127.89, 136.95, 138.77, 153.94, 159.70.

$m/z$  (EI): 307 ( $M^+$ , 82), 288 (7), 240 (7), 214 (100), 199 (41), 182 (19), 169 (7), 94 (14%).

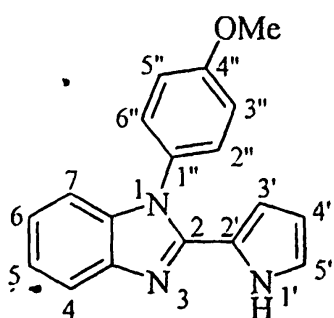
Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 308.1394.

Βρέθηκε  $m/z$  (ESI)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 308.1395.

### 3.5.11. Γενική μεθοδος σύνθεσης των βενζιμιδαζολίων 285 και 288 από τα καρβοξαμίδια 263α,β με όξινη κατάλυση.

Διάλυμα καρβοξαμίδιου 263α ή 263β (0.50 mmol) και ένυδρου *p*-τολουολοσουλφονικό οξέος (25 mg, 0.13 mmol) σε 15 mL αιθανόλης βράζεται για 24 ώρες. Προστίθεται *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (25 mg, 0.13 mmol) και το μίγμα βράζεται για άλλες 24 ώρες. Ακολούθως ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα, στο υπόλειμμα προστίθεται νερό (60 mL) και εκχειλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται σε μία, αυτή ξηραίνεται με θεικό νάτριο, ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικό αιθύλιο / εξάνιο 1:2) δίνοντας, μετά από ανακρυστάλλωση από ισοπροπυλική αλκοόλη, το βενζιμιδαζόλιο 285 (96 mg, 91%) ή το 288 (137 mg, 95%).

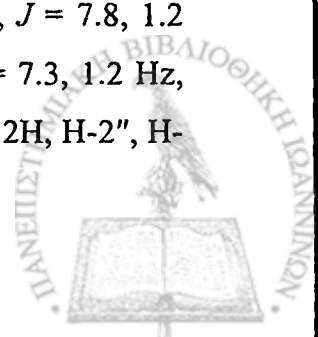
#### 3.5.11.1. 1-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-(1H-πυρρολ-2-υλο)-1H-βενζιμιδαζόλιο (288).



Σ.Τ.: 169°C (αποσυντίθεται), άχρωμοι κρύσταλλοι.

i.r. (nujol)  $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ : 3137 (NH), 1614 (C=N)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  n.m.r. (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.70 (m, 1H, H-3'), 6.09 (m, 1H, H-4'), 6.94 (m, 1H, H-5'), 7.06 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.14 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7.19 (td,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.27 (td,  $J$  = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H-6), 7.41 (m, 2H, H-2'', H-



6"), 7.76 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-4), 11.86 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  n.m.r. (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 55.51, 109.45, 109.79, 110.78, 115.09, 118.18, 121.37, 121.64, 122.28, 122.49, 129.04, 129.38, 137.68, 142.47, 147.39, 160.15.

$m/z$  (EI): 289 ( $M^+$ , 100), 288 (96), 274 (18), 258 (7), 245 (25), 218 (5), 153 (6), 145 (7), 137 (7), 123 (8), 92 (6), 77 (6%).

Υπολογίστηκε για  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$  C, 74.72 H, 5.23 N, 14.52%.

Βρέθηκε C, 74.74 H, 5.31 N, 14.19%.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Π1. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 243α

(Δομή: Εικόνα 24, σελ. 103)

Ένωση	243α
Εμπειρικός Τύπος	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Μοριακό Βάρος	259.28
Θερμοκρασία (Κ)	293(2)
Μήκος Κύματος (Å)	0.71073
Κρυσταλλικό Σύστημα	Μονοκλινές
Ομάδα Χώρου	P21/n
Διαστάσεις Στοιχειώδους Κυψελίδας	a = 13.410(2) Å    α = 90 deg b = 7.4560(10) Å    β = 116.720(10) deg c = 14.224(2) Å    γ = 90 deg
Όγκος (Å <sup>3</sup> )	1270.3(3)
Z / Πυκνότητα	4 / 0.339 Mg/m <sup>3</sup>
Αριθμός Ανακλάσεων/ Ανεξάρτητες Ανακλάσεις	2635/ 2171 [R(int) = 0.0257]
GOF	0.995
R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0505, wR2 = 0.1053
R (όλα τα δεδομένα)	R1 = 0.1014, wR2 = 0.1277
Μέγιστη Εναπομείνασα Κορυφή / Οπή (e Å <sup>-3</sup> )	0.158 / -0.193

Μήκη Δεσμών (Å)					
C(1)-N(1)	1.341(4)	C(6)-C(7)	1.379(4)	C(11)-N(3)	1.462(3)
C(1)-C(2)	1.358(4)	C(6)-C(11)	1.393(3)	C(12)-N(2)	1.476(3)
C(1)-H(1)	0.96(3)	C(6)-N(2)	1.426(3)	C(12)-C(13)	1.496(5)
C(2)-C(3)	1.388(4)	C(7)-C(8)	1.379(4)	C(12)-H(12A)	0.93(3)
C(2)-H(2)	0.92(3)	C(7)-H(7)	0.93(3)	C(12)-H(12B)	0.99(3)
C(3)-C(4)	1.389(3)	C(8)-C(9)	1.371(4)	C(13)-H(13A)	0.99(4)
C(3)-H(3)	0.95(3)	C(8)-H(8)	0.94(3)	C(13)-H(13B)	0.95(4)
C(4)-N(1)	1.372(3)	C(9)-C(10)	1.374(4)	C(13)-H(13C)	1.00(4)
C(4)-C(5)	1.466(4)	C(9)-H(9)	0.93(3)	N(1)-H(11)	0.84(3)
C(5)-O(1)	1.229(3)	C(10)-C(11)	1.378(3)	N(3)-O(3)	1.217(3)
C(5)-N(2)	1.356(3)	C(10)-H(10)	0.99(3)	N(3)-O(2)	1.218(3)



Γωνίες Δεσμών (deg)					
N(1)-C(1)-C(2)	108.2(3)	C(6)-C(7)-H(7)	116.5(16)	N(2)-C(12)-H(12B)	106.2(17)
N(1)-C(1)-H(1)	120.9(16)	C(8)-C(7)-H(7)	122.6(16)	C(13)-C(12)-H(12B)	111.8(17)
C(2)-C(1)-H(1)	130.9(16)	C(9)-C(8)-C(7)	120.2(3)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109(2)
C(1)-C(2)-C(3)	107.8(3)	C(9)-C(8)-H(8)	118.4(16)	C(12)-C(13)-H(13A)	109(2)
C(1)-C(2)-H(2)	125.8(16)	C(7)-C(8)-H(8)	121.4(17)	C(12)-C(13)-H(13B)	111(2)
C(3)-C(2)-H(2)	126.4(16)	C(8)-C(9)-C(10)	120.3(3)	H(13A)-C(13)-H(13B)	114(3)
C(2)-C(3)-C(4)	107.8(3)	C(8)-C(9)-H(9)	120.4(18)	C(12)-C(13)-H(13C)	108(2)
C(2)-C(3)-H(3)	127.1(16)	C(10)-C(9)-H(9)	119.1(18)	H(13A)-C(13)-H(13C)	103(3)
C(4)-C(3)-H(3)	124.9(16)	C(9)-C(10)-C(11)	119.0(3)	H(13B)-C(13)-H(13C)	112(3)
N(1)-C(4)-C(3)	105.7(2)	C(9)-C(10)-H(10)	119.5(15)	C(1)-N(1)-C(4)	110.5(2)
N(1)-C(4)-C(5)	116.0(2)	C(11)-C(10)-H(10)	121.5(15)	C(1)-N(1)-H(11)	129(2)
C(3)-C(4)-C(5)	138.3(2)	C(10)-C(11)-C(6)	121.9(2)	C(4)-N(1)-H(11)	120(2)
O(1)-C(5)-N(2)	119.6(2)	C(10)-C(11)-N(3)	117.0(2)	C(5)-N(2)-C(6)	123.5(2)
O(1)-C(5)-C(4)	119.8(2)	C(6)-C(11)-N(3)	121.1(2)	C(5)-N(2)-C(12)	119.7(2)
N(2)-C(5)-C(4)	120.7(2)	N(2)-C(12)-C(13)	112.8(3)	C(6)-N(2)-C(12)	116.8(2)
C(7)-C(6)-C(11)	117.6(2)	N(2)-C(12)-H(12A)	108.4(18)	O(3)-N(3)-O(2)	123.2(3)
C(7)-C(6)-N(2)	120.6(2)	C(13)-C(12)-H(12A)	108.6(18)	O(3)-N(3)-C(11)	117.5(3)
C(11)-C(6)-N(2)	121.7(2)	C(6)-C(7)-H(7)	116.5(16)	O(2)-N(3)-C(11)	119.2(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120.9(3)	C(8)-C(7)-H(7)	122.6(16)	N(2)-C(12)-H(12B)	106.2(17)

Διέδρες γωνίες (deg)			
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.0(3)	N(2)-C(6)-C(11)-N(3)	2.8(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.0(3)	C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	-0.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	0.7(3)	C(3)-C(4)-N(1)-C(1)	-0.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	179.7(3)	C(5)-C(4)-N(1)-C(1)	-179.3(2)
N(1)-C(4)-C(5)-O(1)	6.7(4)	O(1)-C(5)-N(2)-C(6)	-179.4(2)
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	-172.3(3)	C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	-0.2(4)
N(1)-C(4)-C(5)-N(2)	-172.5(2)	O(1)-C(5)-N(2)-C(12)	1.2(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(2)	8.6(5)	C(4)-C(5)-N(2)-C(12)	-179.6(2)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	3.5(4)	C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	83.5(3)
N(2)-C(6)-C(7)-C(8)	179.3(2)	C(11)-C(6)-N(2)-C(5)	-100.8(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.9(4)	C(7)-C(6)-N(2)-C(12)	-97.2(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.2(4)	C(11)-C(6)-N(2)-C(12)	78.5(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	2.6(4)	C(13)-C(12)-N(2)-C(5)	-100.2(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-1.0(4)	C(13)-C(12)-N(2)-C(6)	80.5(4)
C(9)-C(10)-C(11)-N(3)	178.4(3)	C(10)-C(11)-N(3)-O(3)	36.5(4)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	-2.0(4)	C(6)-C(11)-N(3)-O(3)	-144.2(3)
N(2)-C(6)-C(11)-C(10)	-177.8(2)	C(10)-C(11)-N(3)-O(2)	-141.5(3)
C(7)-C(6)-C(11)-N(3)	178.6(2)	C(6)-C(11)-N(3)-O(2)	37.9(4)

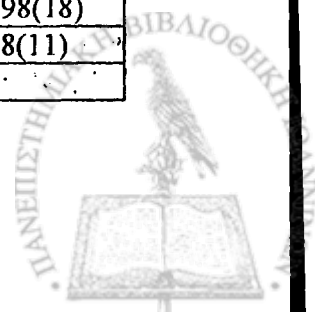


## Π2. Κρυσταλλογραφικά δεδομένα της ένωσης 256α

(Δομή: Εικόνα 27, σελ. 106)

Ένωση	256α
Εμπειρικός Τύπος	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS
Μοριακό Βάρος	271.33
Θερμοκρασία (K)	293(2)
Μήκος Κύματος (Å)	0.71073
Κρυσταλλικό Σύστημα	Μονοκλινές
Ομάδα Χώρου	P21/n
Διαστάσεις Στοιχειώδους Κυψελίδας	a = 8.5230(10) Å    α = 90 deg. b = 13.454(2) Å    β = 103.890(10) deg. c = 12.204(2) Å    γ = 90 deg.
Όγκος (Å <sup>3</sup> )	1358.5(3)
Z / Πυκνότητα	2 / 0.663 Mg/m <sup>3</sup>
Αριθμός Ανακλάσεων/ Ανεξάρτητες Ανακλάσεις	2769 / 2537 [R(int) = 0.0313]
GOF	0.994
R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0482, wR2 = 0.0972
R (όλα τα δεδομένα)	R1 = 0.1268, wR2 = 0.1320
Μέγιστη Εναπομείνασα Κορυφή / Οπή (e Å <sup>-3</sup> )	0.175 / -0.179

Μήκη δεσμών Α (Å)					
S(1A)-C(14A)	1.616(17)	C(6A)-C(7A)	1.37(2)	C(11A)-N(3A)	1.46(2)
C(1A)-C(2A)	1.33(2)	C(6A)-C(11A)	1.36(2)	C(12A)-C(13A)	1.46(2)
C(1A)-N(1A)	1.36(2)	C(6A)-N(2A)	1.446(18)	C(12A)-N(2A)	1.453(19)
C(1A)-H(1)	0.996(19)	C(7A)-C(8A)	1.42(2)	C(12A)-H(12A)	1.05(2)
C(2A)-C(3A)	1.45(3)	C(7A)-H(7)	1.017(17)	C(12A)-H(16A)	1.040(18)
C(2A)-H(2)	0.961(18)	C(8A)-C(9A)	1.35(3)	C(13A)-H(13A)	1.10(12)
C(3A)-C(4A)	1.42(2)	C(8A)-H(8)	0.966(17)	C(13A)-H(14A)	0.990(18)
C(3A)-H(3)	1.07(2)	C(9A)-C(10A)	1.51(2)	C(13A)-H(15A)	0.976(19)
C(4A)-N(1A)	1.45(2)	C(9A)-H(9)	1.00(13)	C(14A)-N(3A)	1.324(18)
C(4A)-C(5A)	1.47(2)	C(10A)-C(11A)	1.422(19)	C(14A)-N(1A)	1.442(18)
C(5A)-O(1A)	1.258(15)	C(10A)-H(10)	0.97(8)	N(3A)-H(3N)	0.84(12)
C(5A)-N(2A)	1.301(18)				
Μήκη δεσμών Β (Å)					
S(1B)-C(14B)	1.669(16)	C(6B)-C(11B)	1.40(2)	C(11B)-N(3B)	1.43(2)
C(1B)-C(2B)	1.37(2)	C(6B)-C(7B)	1.40(2)	C(12B)-N(2B)	1.51(2)
C(1B)-N(1B)	1.37(2)	C(6B)-N(2B)	1.41(2)	C(12B)-C(13B)	1.52(3)
C(1B)-H(1B)	0.987(19)	C(7B)-C(8B)	1.32(2)	C(12B)-H(12B)	1.01(9)
C(2B)-C(3B)	1.37(2)	C(7B)-H(7B)	1.023(16)	C(12B)-H(16B)	0.86(9)
C(2B)-H(2B)	1.034(16)	C(8B)-C(9B)	1.42(3)	C(13B)-H(13B)	0.99(12)
C(3B)-C(4B)	1.32(2)	C(8B)-H(8B)	1.12(9)	C(13B)-H(13B)	1.02(9)
C(3B)-H(3B)	0.984(14)	C(9B)-C(10B)	1.23(2)	C(13B)-H(14B)	1.04(9)
C(4B)-N(1B)	1.329(19)	C(9B)-H(9B)	1.06(13)	C(14B)-N(3B)	1.35(2)
C(4B)-C(5B)	1.49(2)	C(10B)-C(11B)	1.39(3)	C(14B)-N(1B)	1.398(18)
C(5B)-O(1B)	1.212(17)	C(10B)-H(10B)	1.026(15)	N(3B)-H(3NB)	1.08(11)
C(5B)-N(2B)	1.394(17)				



Γωνίες δεσμών A (deg)					
C(2A)-C(1A)-N(1A)	111.4(17)	C(6A)-C(7A)-H(7)	121.0(17)	H(12A)-C(12A)-H(16A)	102.7(16)
C(2A)-C(1A)-H(1)	124.2(19)	C(8A)-C(7A)-H(7)	118.0(16)	C(12A)-C(13A)-H(13A)	116(6)
N(1A)-C(1A)-H(1)	124.1(17)	C(9A)-C(8A)-C(7A)	117.9(16)	C(12A)-C(13A)-H(14A)	103.7(14)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	107.9(16)	C(9A)-C(8A)-H(8)	116.8(15)	H(13A)-C(13A)-H(14A)	104(6)
C(1A)-C(2A)-H(2)	129(2)	C(7A)-C(8A)-H(8)	125.3(18)	C(12A)-C(13A)-H(15A)	104.8(16)
C(3A)-C(2A)-H(2)	123.1(18)	C(8A)-C(9A)-C(10A)	123.6(15)	H(13A)-C(13A)-H(15A)	115(6)
C(4A)-C(3A)-C(2A)	106.6(16)	C(8A)-C(9A)-H(9)	119(6)	H(14A)-C(13A)-H(15A)	112(2)
C(4A)-C(3A)-H(3)	124.5(19)	C(10A)-C(9A)-H(9)	117(6)	N(3A)-C(14A)-N(1A)	113.5(13)
C(2A)-C(3A)-H(3)	128.8(17)	C(11A)-C(10A)-C(9A)	112.9(14)	N(3A)-C(14A)-S(1A)	126.0(11)
C(3A)-C(4A)-N(1A)	105.6(15)	C(11A)-C(10A)-H(10)	124(5)	N(1A)-C(14A)-S(1A)	120.5(10)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	130.4(15)	C(9A)-C(10A)-H(10)	123(5)	C(1A)-N(1A)-C(14A)	123.4(14)
N(1A)-C(4A)-C(5A)	123.2(14)	C(6A)-C(11A)-C(10A)	122.9(14)	C(1A)-N(1A)-C(4A)	107.8(14)
O(1A)-C(5A)-N(2A)	121.4(13)	C(6A)-C(11A)-N(3A)	124.4(12)	C(14A)-N(1A)-C(4A)	128.1(14)
O(1A)-C(5A)-C(4A)	116.9(13)	C(10A)-C(11A)-N(3A)	112.6(14)	C(5A)-N(2A)-C(6A)	122.5(12)
N(2A)-C(5A)-C(4A)	121.3(11)	C(13A)-C(12A)-N(2A)	117.0(15)	C(5A)-N(2A)-C(12A)	122.5(12)
C(7A)-C(6A)-C(11A)	121.6(14)	C(13A)-C(12A)-H(12A)	109.3(16)	C(6A)-N(2A)-C(12A)	114.5(12)
C(7A)-C(6A)-N(2A)	119.7(14)	N(2A)-C(12A)-H(12A)	108.5(16)	C(14A)-N(3A)-C(11A)	128.0(12)
C(11A)-C(6A)-N(2A)	118.7(14)	C(13A)-C(12A)-H(16A)	109.2(16)	C(14A)-N(3A)-H(3N)	118(10)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	121.0(15)	N(2A)-C(12A)-H(16A)	109.3(14)	C(11A)-N(3A)-H(3N)	105(10)
Γωνίες δεσμών B (deg)					
C(2B)-C(1B)-N(1B)	106.1(16)	C(8B)-C(7B)-H(7B)	121.0(17)	H(12B)-C(12B)-H(16B)	120(8)
C(2B)-C(1B)-H(1B)	127.3(19)	C(6B)-C(7B)-H(7B)	119.7(14)	C(12B)-C(13B)-H(13B)	114(10)
N(1B)-C(1B)-H(1B)	126.3(19)	C(7B)-C(8B)-C(9B)	121.5(17)	C(12B)-C(13B)-H(13B)	106(6)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	107.4(15)	C(7B)-C(8B)-H(8B)	124(5)	H(13B)-C(13B)-H(13B)	107(10)
C(1B)-C(2B)-H(2B)	122.9(19)	C(9B)-C(8B)-H(8B)	115(5)	C(12B)-C(13B)-H(14B)	112(5)
C(3B)-C(2B)-H(2B)	129.5(19)	C(10B)-C(9B)-C(8B)	118.6(17)	H(13B)-C(13B)-H(14B)	107(10)
C(4B)-C(3B)-C(2B)	108.4(15)	C(10B)-C(9B)-H(9B)	116(7)	H(13B)-C(13B)-H(14B)	112(8)
C(4B)-C(3B)-H(3B)	127.3(19)	C(8B)-C(9B)-H(9B)	125(7)	N(3B)-C(14B)-N(1B)	118.0(13)
C(2B)-C(3B)-H(3B)	124.2(17)	C(9B)-C(10B)-C(11B)	124.9(15)	N(3B)-C(14B)-S(1B)	121.6(12)
C(3B)-C(4B)-N(1B)	109.4(15)	C(9B)-C(10B)-H(10B)	119(2)	N(1B)-C(14B)-S(1B)	120.4(12)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	123.0(14)	C(11B)-C(10B)-H(10B)	116.6(19)	C(4B)-N(1B)-C(1B)	108.7(14)
N(1B)-C(4B)-C(5B)	127.0(13)	C(6B)-C(11B)-C(10B)	117.5(16)	C(4B)-N(1B)-C(14B)	129.6(13)
O(1B)-C(5B)-N(2B)	121.8(14)	C(6B)-C(11B)-N(3B)	117.8(15)	C(1B)-N(1B)-C(14B)	121.0(14)
O(1B)-C(5B)-C(4B)	121.9(12)	C(10B)-C(11B)-N(3B)	124.7(14)	C(5B)-N(2B)-C(6B)	121.6(14)
N(2B)-C(5B)-C(4B)	116.2(13)	N(2B)-C(12B)-C(13B)	107.0(15)	C(5B)-N(2B)-C(12B)	117.1(12)
C(11B)-C(6B)-C(7B)	117.9(15)	N(2B)-C(12B)-H(12B)	111(5)	C(6B)-N(2B)-C(12B)	119.4(13)
C(11B)-C(6B)-N(2B)	123.4(15)	C(13B)-C(12B)-H(12B)	117(5)	C(14B)-N(3B)-C(11B)	122.0(14)
C(7B)-C(6B)-N(2B)	118.1(14)	N(2B)-C(12B)-H(16B)	91(6)	C(14B)-N(3B)-H(3NB)	127(7)
C(8B)-C(7B)-C(6B)	119.3(16)	C(13B)-C(12B)-H(16B)	107(6)	C(11B)-N(3B)-H(3NB)	111(7)





Διέδρες γωνίες A (deg)			
N(1A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-8(2)	S(1A)-C(14A)-N(1A)-C(1A)	-43(2)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	7(2)	N(3A)-C(14A)-N(1A)-C(4A)	-55(2)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-N(1A)	-3.5(18)	S(1A)-C(14A)-N(1A)-C(4A)	127.0(15)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	-172.9(16)	C(3A)-C(4A)-N(1A)-C(1A)	-1.2(18)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-O(1A)	44(2)	C(5A)-C(4A)-N(1A)-C(1A)	169.1(13)
N(1A)-C(4A)-C(5A)-O(1A)	-123.6(15)	C(3A)-C(4A)-N(1A)-C(14A)	-172.2(14)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-N(2A)	-128.5(18)	C(5A)-C(4A)-N(1A)-C(14A)	-2(2)
N(1A)-C(4A)-C(5A)-N(2A)	64(2)	O(1A)-C(5A)-N(2A)-C(6A)	-164.0(14)
C(11A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	-2(3)	C(4A)-C(5A)-N(2A)-C(6A)	8(2)
N(2A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	177.8(15)	O(1A)-C(5A)-N(2A)-C(12A)	7(2)
C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	-2(3)	C(4A)-C(5A)-N(2A)-C(12A)	179.6(15)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(10A)	5(3)	C(7A)-C(6A)-N(2A)-C(5A)	110.1(18)
C(8A)-C(9A)-C(10A)-C(11A)	-4(3)	C(11A)-C(6A)-N(2A)-C(5A)	-69.9(19)
C(7A)-C(6A)-C(11A)-C(10A)	3(2)	C(7A)-C(6A)-N(2A)-C(12A)	-62(2)
N(2A)-C(6A)-C(11A)-C(10A)	-176.9(13)	C(11A)-C(6A)-N(2A)-C(12A)	118.1(16)
C(7A)-C(6A)-C(11A)-N(3A)	179.4(14)	C(13A)-C(12A)-N(2A)-C(5A)	129.3(17)
N(2A)-C(6A)-C(11A)-N(3A)	-1(2)	C(13A)-C(12A)-N(2A)-C(6A)	-59(2)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-C(6A)	0(2)	N(1A)-C(14A)-N(3A)-C(11A)	-13(2)
C(9A)-C(10A)-C(11A)-N(3A)	-176.9(14)	S(1A)-C(14A)-N(3A)-C(11A)	165.6(13)
C(2A)-C(1A)-N(1A)-C(14A)	177.6(14)	C(6A)-C(11A)-N(3A)-C(14A)	77(2)
C(2A)-C(1A)-N(1A)-C(4A)	6(2)	C(10A)-C(11A)-N(3A)-C(14A)	-106.6(17)
N(3A)-C(14A)-N(1A)-C(1A)	135.7(17)		
Διέδρες γωνίες B (deg)			
N(1B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-3.3(19)	C(5B)-C(4B)-N(1B)-C(14B)	-1(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)-C(4B)	3.5(18)	C(2B)-C(1B)-N(1B)-C(4B)	2.1(19)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-N(1B)	-2.2(17)	C(2B)-C(1B)-N(1B)-C(14B)	-169.2(12)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	169.4(15)	N(3B)-C(14B)-N(1B)-C(4B)	57.7(19)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-O(1B)	-49(2)	S(1B)-C(14B)-N(1B)-C(4B)	-123.1(15)
N(1B)-C(4B)-C(5B)-O(1B)	121.1(17)	N(3B)-C(14B)-N(1B)-C(1B)	-133.1(16)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-N(2B)	133.4(15)	S(1B)-C(14B)-N(1B)-C(1B)	46.1(18)
N(1B)-C(4B)-C(5B)-N(2B)	-56(2)	O(1B)-C(5B)-N(2B)-C(6B)	168.3(14)
C(11B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	-1(2)	C(4B)-C(5B)-N(2B)-C(6B)	-14(2)
N(2B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	-172.6(17)	O(1B)-C(5B)-N(2B)-C(12B)	4(2)
C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	-5(3)	C(4B)-C(5B)-N(2B)-C(12B)	-178.1(14)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(10B)	7(3)	C(11B)-C(6B)-N(2B)-C(5B)	75.6(19)
C(8B)-C(9B)-C(10B)-C(11B)	-3(3)	C(7B)-C(6B)-N(2B)-C(5B)	-113.6(16)
C(7B)-C(6B)-C(11B)-C(10B)	5(2)	C(11B)-C(6B)-N(2B)-C(12B)	-120.9(17)
N(2B)-C(6B)-C(11B)-C(10B)	176.2(15)	C(7B)-C(6B)-N(2B)-C(12B)	49.9(19)
C(7B)-C(6B)-C(11B)-N(3B)	-171.9(14)	C(13B)-C(12B)-N(2B)-C(5B)	-132.8(16)
N(2B)-C(6B)-C(11B)-N(3B)	-1(2)	C(13B)-C(12B)-N(2B)-C(6B)	62.9(19)
C(9B)-C(10B)-C(11B)-C(6B)	-3(3)	N(1B)-C(14B)-N(3B)-C(11B)	17(2)
C(9B)-C(10B)-C(11B)-N(3B)	-173.6(19)	S(1B)-C(14B)-N(3B)-C(11B)	-161.7(12)
C(3B)-C(4B)-N(1B)-C(1B)	0.1(18)	C(6B)-C(11B)-N(3B)-C(14B)	-77(2)
C(5B)-C(4B)-N(1B)-C(1B)	-171.1(15)	C(10B)-C(11B)-N(3B)-C(14B)	105.6(19)
C(3B)-C(4B)-N(1B)-C(14B)	170.3(13)		



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή παρουσιάστηκε η σύνθεση πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπινών από την (2-αμινοφαινυλο)(πυρρολ-2-υλο)μεθανόνη **189** και πυρρολο[1,2-*a*]κινόξαλινών και πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινών από τα *N*-(αλκυλο ή αρυλο)-1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-πυρρολιο-2-καρβοξαμίδια **243** και **246**.

Συγκεκριμένα η **189** αντιδρώντας με θειοφωσγένιο έδωσε την ισοθειοκυανική ένωση **190**, η οποία παρουσία ανθρακικού καλίου κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη **199**, ενώ παρουσία χλωριούχου αργιλίου (III) κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνη **191**.

Επίσης η **192**, προϊόν αναγωγής της **189**, αντιδρώντας με θειοφωσγένιο σε χαμηλή θερμοκρασία έδωσε ταχύτατα την αρκετά ασταθή ισοθειοκυανική ένωση **200** υποδεικνύοντας την μεγάλη δραστηριότητα αλλά και αστάθεια που προκάλεσε η απουσία του καρβονυλίου από το μόριο της **189**. Η **200** παρουσία ανθρακικού καλίου κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη **201**.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκαν οι παραπάνω αντιδράσεις της **189** με τη χρήση τριφωσγενίου. Η **189** αντιδρώντας με τριφωσγένιο παρουσία τριαιθυλαμίνης (2 ισοδύναμα) έδωσε ταχύτατα την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη **203**. Πειράματα που έγιναν για την διερεύνηση του μηχανισμού της αντίδρασης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σχηματίζεται στο μίγμα της αντίδρασης η ασταθής ισοκυανική ένωση **202** η οποία κατά την υδρόλυση κυκλοποιείται προς την **203**. Επίσης όταν η **189** αντέδρασε με περίσσεια τριφωσγενίου και τριαιθυλαμίνης, έδωσε το ασταθές χλωρίδιο **205**, το οποίο δεν απομονώθηκε αλλά παγιδεύτηκε από πυρρολιδίνη προς την πυρρολο[1,2-*c*][1.3]βενζοδιαζεπίνη **206**. Αυτό έδειξε ότι σε ένα στάδιο μπορεί να γίνει κυκλοποίηση και εισαγωγή υποκαταστάτη στη θέση 6. Όταν η **189** αντέδρασε με τριφωσγένιο παρουσία 1 ισοδυνάμου τριαιθυλαμίνης, το αποτέλεσμα ήταν, αντί της πυρρολο[3,2-*c*][1]βενζαζεπίνης **207**, διμερισμός προς τη διβενζο[*b,f*][1.5]διαζοκίνη **208**. Η μελέτη του μηχανισμού της αντίδρασης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρουσία 1 ισοδυνάμου τριαιθυλαμίνης σχηματίζεται το καρβαμούλοχλωρίδιο **216**, το οποίο συμπεριφέρεται ως χλωρίδιο δ-κέτο οξέος με αποτέλεσμα να υφίσταται με την κυκλική μορφή **217**, η οποία αντιδρώντας με τη μη αντιδρώσα **189** δίνει το προϊόν διμερισμού.

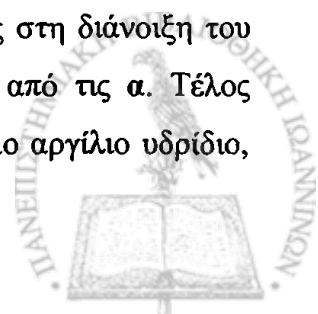


Η 192 αντιδρώντας με τριφωσγένιο παρουσία 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης και στη συνέχεια προσθήκη ανθρακικού καλίου κυκλοποιήθηκε προς την πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζοδιαζεπίνη 221. Επίσης η 192 αντιδρώντας με τριφωσγένιο παρουσία 1 ισοδύναμου τριαιθυλαμίνης έδωσε σε χαμηλή απόδοση (λόγω εκτενούς πολυμερισμού εξαιτίας των όξινων συνθηκών) την πυρρολο[3,2-c][1]βενζαζεπίνη 222, ενώ καλύτερη απόδοση επιτεύχθηκε όταν η αντίδραση έγινε παρουσία 2 ισοδύναμων τριαιθυλαμίνης και χλωριούχου αργιλίου (III).

Η πυρρολο[1,2-c][1.3]βενζοδιαζεπίνη 199 επιλέχθηκε ως η κατάλληλη αρχική ένωση για τη σύνθεση της 224 και του ανάλογου VPA-985 225. Αναγωγική αποθείωση της 199 έδωσε την 226, οξείδωση της οποίας έδωσε την 224. Η 224 αποδείχθηκε εξαιρετικά δραστική παρουσία νερού με αποτέλεσμα τη μη αναστρέψιμη διάνοιξη του δακτυλίου προς το αμίδιο 227, υποδεικνύοντας ότι η 224 δεν μπορεί να έχει αλκυλιωτική δράση στο DNA όπως η ανθραμυκίνη. Η 226 ανάχθηκε προς τη 228, στη θέση 6 της οποίας εισάχθηκε ο κατάλληλος υποκαταστάτης με σχηματισμό αμιδικών δεσμών, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν 225.

Τα καρβοξαμίδια 243α,γ και 246α-γ,ε παρουσία υδριδίου του νατρίου σε DMF έδωσαν μέσω απονιτροκυκλοποίησης τις πυρρολο[1,2-a]κινόξαλινόνες 247α-ζ. Πειράματα που έγιναν για τη διερεύνηση του μηχανισμού της αντίδρασης απέδειξαν ότι λαμβάνει χώρα και μετάθεση Smiles με αποτέλεσμα η κυκλοποίηση να γίνεται και από το αμιδικό και από το πυρρολικό άζωτο, δίνοντας έτσι 2 προϊόντα.

Τα προϊόντα 248α-δ της μετάθεσης Smiles των αμιδίων 243α,γ και 246α,γ απομονώθηκαν σε καλή απόδοση όταν η παραπάνω αντίδραση έγινε σε THF. Τα αμίδια 248α,δ ανάχθηκαν προς τις αμίνες 263α,β οι οποίες αντιδρώντας με θειοφωσγένιο έδωσαν τις ισοθειοκυανικές ενώσεις 264α,β. Μελέτη των φασμάτων NMR των ενώσεων 248α-δ, 263α,β και 264α,β καθώς και η κρυσταλλική δομή της 248α υπέδειξαν ότι τα μόρια αυτά έχουν διαμόρφωση ευνοϊκή για το σχηματισμό του πυρρολο[1,2-c][1.3.6]βενζοτριαζοκινικού δακτυλίου. Η 264α σε DMF παρουσία ανθρακικού καλίου έδωσε την πυρρολο[1,2-c][1.3.6]βενζοτριαζοκίνη 265α ενώ η 264β κάτω από τις ίδιες συνθήκες έδωσε τη βενζομιδαζολθειόνη 267 μέσω ενδοκυκλικής αντίδρασης. Η 265β απομονώθηκε όταν η 264β αντέδρασε με υδρίδιο του νατρίου σε THF. Επίσης οι αμίνες 263α,β αντιδρώντας με τριφωσγένιο σε THF παρουσία υδριδίου του νατρίου έδωσαν τις αντίστοιχες πυρρολο[1,2-c][1.3.6]βενζοτριαζοκίνες 275α,β. Οι 265α,β και 275α,β είναι ευαίσθητες στη διάνοιξη του δακτυλίου λόγω της τάσης του μορίου, με τις β πολύ πιο ευαίσθητες από τις α. Τέλος προσπάθεια αναγωγής των αμιδίων 263α,β προς τις αμίνες 282α,β με λίθιο αργίλιο υδρίδιο,



με απώτερο σκοπό τη σύνθεση πυρρολο[1,2-*c*][1.3.6]βενζοτριαζοκινών περιεχόντων έναν  $sp^3$  άνθρακα στον τριαζοκινικό δακτύλιο, είχε ως αποτέλεσμα το βενζιμιδαζόλιο 285 και το αμίδιο 287 αντίστοιχα.



## SUMMARY

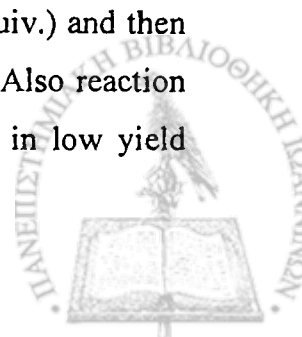
In the present thesis we have presented the synthesis of pyrrolo[3,2-*c*][1]benzazepines and pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepines from (2-aminophenyl)(pyrrol-2-yl)methanone **189** and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines and pyrrolo[1,2-*c*][1.3.6]benzotriazocines from *N*-(alkyl or aryl)-1-(2-nitrophenyl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamides **243** and **246**.

Thus, reaction of **189** with thiophosgene afforded isothiocyanate **190**, which in the presence of potassium carbonate cyclized to pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **199**, while in the presence of aluminum chloride (III) cyclized to pyrrolo[3,2-*c*][1]benzazepine **191**.

Also, compound **192**, which was prepared by reduction of **189**, reacted with thiophosgene at low temperature affording rapidly the unstable isothiocyanate **200**. This showed that there is increased reactivity and instability invoked by the absence of the carbonyl group from the molecule of **189**. Compound **200** cyclized to pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **201** in the presence of potassium carbonate.

The reactions of **189** just described were repeated using triphosgene. Thus, reaction of **189** with triphosgene in the presence of triethylamine (2 equiv.) afforded rapidly pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **203**. Experiments were done in order to clarify the mechanism of the reaction and it was concluded that in the reaction mixture, unstable isocyanate **202** was formed, which cyclized during hydrolysis. When **189** reacted with an excess of triphosgene and triethylamine, the unstable carbamoyl chloride **205** was formed, that was not isolated but trapped by addition of pyrrolidine that gave pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **206**. This showed that **203** can be prepared by one-pot cyclization and introduction of a substituent at position 6. When **189** reacted with triphosgene in the presence of triethylamine (1 equiv.), the product was the dimer dibenzo[*b,f*][1.5]diazocine **208** instead of the expected pyrrolo[3,2-*c*][1]benzazepine **207**. An investigation of the mechanism of the reaction showed that in the presence of 1 equiv. triethylamine, carbamoyl chloride **216** was formed which behaved as a  $\delta$ -keto acid chloride and was thus transformed into the cyclic form **217** which then reacted with the non-reacted **189**, affording the dimer **208**.

Reaction of **192** with triphosgene in the presence of triethylamine (2 equiv.) and then addition of sodium carbonate afforded pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **221**. Also reaction of **192** with triphosgene in the presence of triethylamine (1 equiv.) afforded in low yield



(because of extended polymerization due to the acidic conditions) pyrrolo[3,2-*c*][1]benzazepine **222**, while a better yield achieved in the presence of triethylamine (2 equiv.) and aluminum chloride (III).

Pyrrolo[1,2-*c*][1.3]benzodiazepine **199** was chosen as the appropriate starting compound for the synthesis of **224** and the analogue of VPA-985, **225**. Reductive desulfurisation of **199** afforded **226**, oxidation of which afforded **224**. **224** turned out to be very reactive in the presence of water and it ring opened towards the amide **227**. This suggested that **224** cannot behave as an alkylating agent of DNA in the way that anthramycin reacts. Reduction of **226** afforded **228**, at position 6 of which the appropriate substituent was added by amide bond formation, resulting the desirable product **225**.

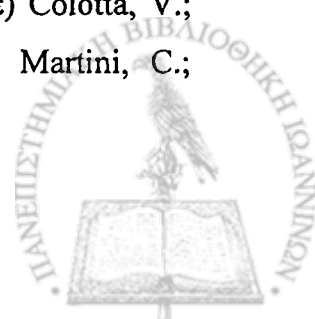
Carboxamides **243 $\alpha,\gamma$**  and **246 $\alpha,\gamma,\epsilon$**  reacted with sodium hydride in DMF to afford, through denitrocyclization, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinones **247 $\alpha-\zeta$** . Experiments carried out in order to clarify the mechanism of the reaction. It was proved that a Smiles rearrangement took place, and that cyclization took place from both amide and pyrrole nitrogen to give 2 products.

The products **248 $\alpha-\delta$**  of the Smiles rearrangement of amides **243 $\alpha,\gamma$**  and **246 $\alpha,\gamma$**  were isolated in good yield when the above reaction was carried out in THF. Amides **248 $\alpha,\delta$**  were reduced to amines **263 $\alpha,\beta$**  which when reacted with thiophosgene afforded isothiocyanates **264 $\alpha,\beta$** . The study of the NMR spectra of **248 $\alpha-\delta$** , **263 $\alpha,\beta$**  and **264 $\alpha,\beta$**  and the crystal structure of **248 $\alpha$**  suggested that the conformation of these molecules favours the formation of the pyrrolo[1,2-*c*][1.3.6]benzotriazocine ring system. Compound **264 $\alpha$**  in DMF and in the presence of potassium carbonate afforded pyrrolo[1,2-*c*][1.3.6]benzotriazocine **265 $\alpha$**  while **264 $\beta$**  under the same reaction conditions afforded benzimidazolthione **267** through a transannular reaction. **265 $\beta$**  was isolated when **264 $\beta$**  reacted with sodium hydride in THF. In addition, reaction of the amines **263 $\alpha,\beta$**  with triphosgene in THF in the presence of sodium hydride afforded the corresponding pyrrolo[1,2-*c*][1.3.6]benzotriazocines **275 $\alpha,\beta$** . Compounds **265 $\alpha,\beta$**  and **275 $\alpha,\beta$**  are sensitive towards ring opening due to the torsion of the molecule and  $\beta$  are much more sensitive than  $\alpha$ . Finally, attempted synthesis of amines **282 $\alpha,\beta$**  by reduction of amides **263 $\alpha,\beta$**  using lithium aluminum hydride, that aimed at the synthesis of pyrrolo[1,2-*c*][1.3.6]benzotriazocines bearing an  $sp^3$  carbon on the triazocine ring, afforded benzimidazole **285** (from **263 $\alpha$** ) and amide **287** (from **263 $\beta$** ).

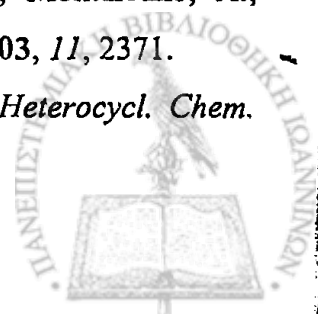


## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. α) Gilchrist, T. L. "Heterocyclic Chemistry", 3rd ed., Addison Wesley Longman, 1997, β) Joule, J.A.; Mills, K. "Heterocyclic Chemistry", 4th ed., Blackwell Science, 2000, γ) Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles", Thieme, 1995, δ) Katritzky, A. R.; Rees, C. W. "Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM", Elsevier Science, 1997.
2. Samuelsson, G. "Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προελεύσεως", Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 1996.
3. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* 1988, 21, 456.
4. Paquette, L. A. "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", Wiley, 1995.
5. α) Bruggemann, M.; McDonald, A.I.; Overman, L.E.; Rosen, M.D.; Schwink, L.; Scott J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15284, β) Turchi, I. J.; Dewar, M. J. S. *Chem. Rev.* 1975, 75, 389, γ) Chen, W.; Cava, M. P.; Takassi, M. A.; Metzger, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7903, δ) Reitz, A. B.; Baxter, E. W.; Bennett, D. J.; Codd, E. E.; Jordan, A. D.; Malloy, E. A.; Maryanoff, B. E.; McDonnell, M. E.; Ortegón, M. E.; Renzi, M. J.; Scott, M. K.; Shank, R. P.; Sherrill, R. G.; Vaught, J. L.; Wustrow D. J. *J. Med. Chem.* 1996, 38, 4211, ε) Singh, H. *et al. Indian J. Chem. Sect. B* 1976, 14, 532, στ) Sunder, S.; Peet, N. P. *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, 1339.
6. α) Larsen, C.; Steliou, K.; Harpp D. N. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 337, β) Grayson, J. I.; *Org. Proc. Res. Dev.* 1997, 1, 240.
7. Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 894.
8. Pasquato, L.; Modena, M.; Cotarca, L.; Delogu, P.; Mantovani, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 8224.
9. α) Ahaidar, A.; Fernandez, D.; Danelon, G.; Cuevas, C.; Manzanares, I.; Albericio, F.; Joule, J. A.; Alvarez M. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 10020, β) Vo, L.; Ciula, J.; Gooding, O. W. *Org. Proc. Res. Dev.* 2003, 7, 514, γ) Pasquinet, E.; Rocca, P.; Richalot, S.; Gueritte, F.; Guenard, D.; Godard, A.; Marsais, F.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2654, δ) Hunter, T. J.; O'Doherty G. A. *Org. Lett.* 2002, 4, 4448, ε) Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Calabri, F. R.; Lenzi, O.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Trincavelli, L.; Deflorian, F.; Moro, S. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 3580.



10. Mishriky, N.; Asaad, F. M.; Ibrahim, Y. A.; Girgis, A. S. *Pharmazie* 1998, 53, 607.
11. Katritzky, A. R.; Singh, S. K.; Bobrov, S. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 9313.
12. Plater, M. J.; Aiken, S.; Bourhill, G. *Tetrahedron* 2002, 58, 2405.
13. α) De Groot, J. A.; Van der Steen, R.; Fokkens, R.; Lugtenburg, J. *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.* 1982, 101, 35, β) De Groot, J. A.; Koek, J. H.; Lugtenburg, J. *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.* 1981, 100, 405, γ) Shi, D-F.; Wheelhouse, R. T.; Sun, D.; Hurley, L. H.; *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4509.
14. Clezy, P. S. *et al. Aust. J. Chem.* 1974, 27, 357.
15. Bullock, A. *Can. J. Chem.* 1959, 37, 1391.
16. Jagodzinski, T. S.; Dziembowska, T.; Jagodzinska, E.; Rozwadowski, Z. *Pol. J. Chem.* 2001, 75, 1853.
17. Looney-Dean, V.; Lindamood, B. S.; Papadopoulos, E. P. *Synthesis*, 1984, 68.
18. Larsen, S. D.; Connell, M. A.; Cudahy, M. M.; Evans, B. R.; May, P. D.; Meglasson, M. D.; O'Sullivan, T. J.; Schostarez, H. J.; Sih, J. C.; Stevens, F. C.; Tanis, S. p.; Tegley, C. M.; Tucker, J. A.; Vaillancourt, V. A.; Vidmar, T. J.; Watt, W.; Yu, J. H. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1217.
19. Smalii, R. V.; Koidan, G. N.; Chaikovskaya, A. A.; Marchenko, A. P.; Pinchuk, A. M.; Tolmachev, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* 2002, 72, 1688.
20. Papadopoulos, E. P. *J. Org. Chem.* 1966, 31, 3060.
21. Duceppe, J. S.; Gauthier, J. *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 1685.
22. Gilchrist, T. L.; Lemos, A.; Ottaway, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 20, 3005.
23. α) Gharpure, M.; Stoller, A.; Bellamy, F.; Firnau, G.; Snieckus, V. *Synthesis* 1991, 12, 1079, β) Alvarez, M.; Fernandez, D.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 3, 249.
24. Henry, R. A.; Dehn, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2297.
25. Unverferth, K.; Engel, J.; Hoefgen, N.; Rostock, A.; Guenther, R. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 63.
26. α) Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Almerico, A. M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. *Synthesis* 1999, 12, 2082, β) Diana, P.; Barraja, P.; Lauria, A.; Montalbano, A.; Almerico, A. M.; Dattolo, G.; Cirrincione, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 2371.
27. Cho, H.; Matsuki, S.; Mizuno, A.; Annoura, H.; Tatsuoka, T. *J. Heterocycl. Chem.* 1997, 34, 87.

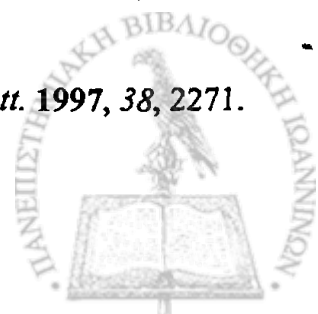




28. Scott, M. K.; Baxter, E. W.; Bennett, D. J.; Boyd, R. E.; Blum, P. S.; Codd, E. E.; Kukla, M. J.; Malloy, E.; Maryanoff, B. E.; Maryanoff, C. A.; Ortegon, M. E.; Rasmussen, C. R.; Reitz, A. B.; Renzi, M. J.; Schwender, C. F.; Shank, R. P.; Sherrill, R. G.; Vaught, J. L.; Villani, F. J.; Yimo, N. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4198.
29. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1779.
30. Di Santo, R.; Costi, R.; Artico, M.; Massa, S. *Il Farmaco* **1997**, *52*, 375.
31. Artico, M.; Silvestri, R.; Pagnozzi, E.; Stefancich, G.; Massa, S.; Loi, A. G.; Putzolu, M.; Corrias, S.; Spiga M-G.; La Colla, P. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 837.
32. Castellano, S.; Stefancich, G.; La Colla, P.; Musiu, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1539.
33. Kiemstedt, W.; Sundermeyer, W.; *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 919.
34. Barnett, G. H.; Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 409.
35. Satake, K.; Yano, K.; Fujiwara, M.; Kimura, M. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2361.
36. Nam, N. L.; Grandberg, I. I.; Sorokin, V. I.; *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* **1996**, *32*, 180.
37. Smaliy, R. V.; Chaikovskaya, A. A.; Pinchuk, A. M.; Tolmachev, A. A. *Synthesis* **2003**, *16*, 2525.
38. Silvestri, R.; Artico, M.; Massa, S.; Stefancich, G.; Congeddu, E.; Putzolu, M.; La Colla, P. *Il Farmaco* **1997**, *52*, 323.
39. α) Smith, M. B.; March, J. "March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure", 5th ed., Wiley-Interscience Publications, **2001**, β) Αλεξάνδρου, Ν. Ε., "Γενική Οργανική Χημεία: Δομή, Φάσματα, Μηχανισμοί", Τεύχος Β', Εκδόσεις Ζήτη, **1996**.
40. Radl, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *83*, 189.
41. Turpin, G. S. *J. Chem. Soc.* **1891**, 714.
42. Radl, S.; Kovarova, L.; Moural, J.; Bendova, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991**, *56*, 1937.
43. Zanger, M.; Gennaro, A. R.; Strong, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 699.
44. α) Kleb, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 291, β) Knipe, A. C.; Lound-Keast, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2289, γ) Proudfoot, J. R.; Patel, U. R.; Campbell, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6996.
45. Volkova, N. N.; Tarasov, E. V.; Van Meervelt, L.; Toppet, S.; Dehaen W.; Bakulev, V. *A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1574.



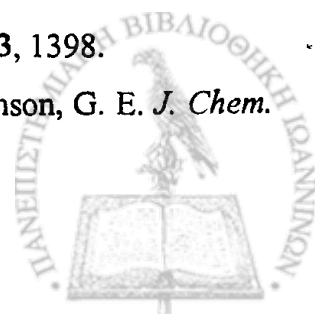
46. Henriques, R. *Ber.* 1894, 27, 2993.
47. Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* 1930, 1327.
48. Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* 1970, 18, 99.
49. Wadia, M. S.; Patil, D. V. *Synth. Commun.* 2003, 33, 2725.
50. Coutts, I. G. C.; Southcott, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 767.
51. Knyazev, V. N.; Drozd, V. N.; Minov, V. M. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4825.
52. Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 591.
53. Kimbaris, A.; Cobb, J.; Tsakonas, G.; Varvounis, G. *Tetrahedron* 2004, 60, 8807.
54. Silvestri, R.; Pifferi, A.; De Martino, G.; Massa, S.; Saturnino, C.; Artico, M. *Heterocycles* 2000, 53, 2163.
55. α) Artico, M. *Boll. Chim. Farm.*, 1980, 119, 455, β) Artico, M. *Boll. Chim. Farm.* 1980, 119, 505.
56. Abraham, G.; Csuzdi, E.; Solyom, S.; Berzsenyi, Pal.; Tarnawa, I.; Andrasi, F.; Ling, I.; Hamori, T.; Horvath, K.; Moravcsik, I.; Pallagi, I.; Simay, A. *PCT Int. Appl. WO 99 06,408, 1999; Chem. Abstr.* 1999, 130, 168401h.
57. Anzai, M.; Suzuki, I.; Kamiya, S.; Nakashima, T.; Nakadate, M.; Nakamura, A.; Sueyoshi, S.; Tanno, M.; Miyahara, M. *et. al. Eisei Shikensho Hokoku* 1976, 94, 148; *Chem. Abstr.* 1977, 87, 177554f.
58. α) Leimgruber, W.; Stefanovic, V.; Schenker, F.; Kart, A.; Berger, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5791, β) Leimgruber, W.; Batcho, A. D.; Schenker, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5793.
59. Thurston, D. E.; Bose, D. S. *Chem. Rev.* 1994, 94, 433.
60. α) Brazhnikova, M. G.; Konstantinova, N. V.; Mesentsev, A. S. *J. Antibiotics* 1972, 25, 668, β) Mesentsev, A. S.; Kuljaeva, V. V.; Rubasheva, L. M. *J. Antibiotics* 1974, 27, 866.
61. Leber, J. D.; Hoover, J. R. E.; Holden, K. G.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2992.
62. Fabis, F.; Sopkova-de Oliveira Santos, J.; Fouchet-Jolivet, S.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5183.
63. Malhotra, R. K.; Ostrander, J. M.; Hurley, L. H.; McInnes, A. G.; Smith, D. G.; Walker, J. A.; Wright, J. L. C. *J. Nat. Prod.* 1981, 44, 38.
64. Gillard, A-C.; Fabis, F.; Jolivet-Fouchet, S.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2271.
65. Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 9649.



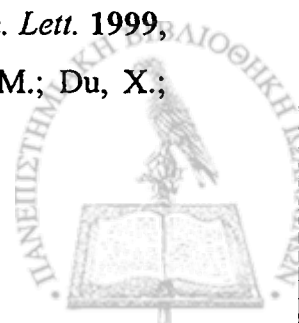
66. Atrico, M.; De Martino, G.; Giuliano, R.; Massa, S.; Porreta, G. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1969, 671.
67. α) Scalzo, M.; Massa, S.; De Martino, G.; Giuliano, R.; Artico, M.; Dolfini, E.; Morasca, L. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1974, 29, 458, β) Scalzo, M.; Artico, M.; Guiliano, R.; Chimenti, F.; Vomero, S.; Nacci, V. *Il Farmaco Ed. Sci.* 1977, 32, 579.
68. Ong-Lee, A.; Sylvester, L.; Wasley, J. W. F. *J. Heterocycl. Chem.* 1983, 20, 1565.
69. Wright, W. B. Jr.; Greenblatt, E. N.; Day, I. P.; Quinones N. Q.; Hardy, R. A. Jr. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 462.
70. Duceppe, J-S.; Gauthier, J. *J. Heterocycl. Chem.* 1985, 22, 305.
71. Carey, F. A.; Giuliano, R. M. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 1366.
72. Parker K. A.; Fedynyshyn, T. H. *Tetrahedron Lett.* 1979, 1657.
73. Daich, A.; Povazanec, F.; Decroix, B. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 1911.
74. Boyer, S. K.; Fitchett, G.; Wasley, J. W. F.; Zaunius, G. *J. Heterocycl. Chem.* 1984, 21, 833.
75. Wasler, A.; Silverman, G.; Fryer, R. I. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3502.
76. Abraham, G.; Solyom, S.; Csuzdi, E.; Berzsenyi, P.; Ling, I.; Tarnawa, I.; Hamori, T.; Pallagi, I.; Horvath, K.; Andrasi, F.; Kapus, G.; Harsing L. G. Jr., Kiraly, I.; Patthy M.; Horvath, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 2127.
77. α) Doherty, J. B.; Dorn, C. P.; Witzel, B. E.; Allison, D. L.; Shen, T. Y. *US Pat.* 4,440,779, 1984, β) Doherty, J. B.; Dorn, C. P.; Witzel, B. E.; Allison, D. L.; Shen, T. Y.; Finke, P. E. *Eur. Pat. Appl. EP* 68,460 1983; *Chem. Abstr.* 1983, 98, 198190b.
78. α) Di Santo, R.; Costi, R.; Massa, S.; Artico, M. *Synth. Commun.* 1996, 26, 1839, β) Steiner, G.; Bach, A.; Unger, L.; Rashack, M. *Ger. Offen. DE* 4,041,465, 1992; *Chem. Abstr.* 1992, 117, 124500s, γ) Steiner, G.; Pfister, J.; Teschendorf, H. J.; Unger, L.; Binder, R. *Eur. Pat. Appl. EP* 291,888, 1988; *Chem. Abstr.* 1989, 110, 192802x.
79. Κυμπάρης, Α. "Διδακτορική Διατριβή", Ιωάννινα, 2000.
80. Kimbaris, A.; Varvounis, G. *Tetrahedron* 2000, 56, 9675.
81. Passannanti, A.; Diana, P.; Mingoia, F.; Barraja, P.; Lauria, A.; Cirrincione, G. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 1535.
82. Korakas, D.; Kimbaris, A.; Varvounis, G. *Tetrahedron* 1996, 52, 10751.
83. Costanzo, A.; Bruni, F.; Guerrini, G.; Selleri, S.; Malberg Aiello, P.; Lamberti, C. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 1499.



84. Ager, I. R.; Barnes, A. C.; Danswan, G. W.; Hairsine, P. W.; Kay, D. P.; Kennewell, P. D.; Matharu, S. S.; Miller, P.; Robson, P.; Rowlands, D. A.; Tully, W. R.; Westwood, R. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1098.
85. α) Campiani, G.; Aiello, F.; Fabbrini, M.; Morelli, E.; Ramunno, A.; Armaroli, S.; Nacci, V.; Garofalo, A.; Greco, G.; Novellino, E.; Maga, G.; Spadari, S.; Bergamini, A.; Ventura, L.; Bongiovanni, B.; Capozzi, M.; Bolacchi, F.; Marini, S.; Coletta, M.; Guiso, G.; Caccia, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 305, β) Campiani, G.; Fabbrini, M.; Morelli, E.; Nacci, V.; Greco, G.; Novellino, E.; Ramunno, A.; Maga, G.; Spadari, S.; Bergamini, A.; Faggioli, E.; Uccella, I.; Bolacchi, F.; Marini, S.; Coletta, M.; Fracasso, C.; Caccia, S. *Antivir. Chem. Chemother.* **2000**, *11*, 141-155.
86. α) Prunier, H.; Rault, S.; Lancelot, J-C.; Robba, M.; Renard, P.; Delagrangé, P.; Pfeiffer, B.; Caignard, D-H.; Misslin, R.; Guardiola-Lemaitre, B.; Hamon, M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1808 β) Campiani, G.; Cappelli, A.; Nacci, V.; Anzini, M.; Vomero, S.; Hamon, M.; Cagnotto, A.; Fracasso, C.; Uboldi, C.; Caccia, S.; Consolo, S.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3670 γ) Campiani, G.; Morelli, E.; Gemma, S.; Nacci, V.; Butini, S.; Hamon, M.; Novellino, E.; Greco, G.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Cervo, L.; Dalla Valle, F.; Fracasso, C.; Caccia, S.; Mennini, T. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4362.
87. Guillon, J.; Grellier, P.; Labaied, M.; Sonnet, P.; Leger, J-M.; Deprez-Poulain, R.; Forfar-Bares, I.; Dallemagne, P.; Lemaitre, N.; Pehourcq, F.; Rochette, J.; Sergheraert, C.; Jarry, C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1997.
88. Cheeseman, G. W. H.; Tuck, B. *Chem. Ind. (London)* **1965**, 1382.
89. Cheeseman, G. W. H.; Tuck, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1966**, 852.
90. Nagarajan, K.; Ranga Rao, V.; Venkateswarlu, A. *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 344.
91. Campiani, G.; Nacci, V.; Corelli, F.; Anzini, M. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1567.
92. Ogura, H.; Kikuchi, K. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2679.
93. Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *6*, 413
94. Matsuda, Y.; Yamashita, M.; Takahashi, K.; Ide, S.; Torisu, K.; Furuno, K. *Heterocycles* **1992**, *33*, 295.
95. α) Zhang, X.; Huang, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4827, β) Zhang, X.; Huang, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12465.
96. Komatsu, M.; Kasano, Y.; Yamaoka, S.; Minakata, S. *Synthesis* **2003**, 1398.
97. Abbot, P. J.; Acheson, R. M.; Foxton, M. W.; Raulins, N. R.; Robinson, G. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, *17*, 2182.



98. α) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2847, β) Molina, P.; Alajarin, M.; Vidal, A. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1063.
99. Chicharro, R.; De Castro, S.; Reino, J. L.; Aran, V. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2314.
100. Mamedov, V. A.; Kalinin, A. A.; Gubaidullin, A. T.; Litvinov, I. A.; Azancheev, N. M.; Levin, Ya. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 114.
101. α) Annoura, H.; Tatsuoka, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 413, β) Kasum, B.; Prager, R. H.; Tsopelas, C. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 355.
102. Ocabe, M.; Sun, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1861.
103. Rabilloud, G.; Sillion, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1065.
104. Llopard, C. C.; Joule, J. A. *ARKIVOC* **2004**, 20.
105. Wang, N.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4103.
106. Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahadjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647.
107. Greenhouse, R.; Ramirez, C.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2961.
108. Molina, P.; Alcantara, J.; Lopez-Leonardo, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5833.
109. Jagodzinski, T. *Synthesis* **1988**, 717.
110. Καρούσης, Ν. "Διδακτορική Διατριβή", Ιωάννινα, **2003**.
111. Rotas, G.; Natchkebia, K.; Natsvlishvili, N.; Kekelidze, M.; Kimbaris, A.; Varvounis, G.; Mikeladze D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *in press*.
112. Misra, B. K.; Rao, Y. R.; Mahapatra, S. N. *Indian J. Chem. Sect. B* **1983**, *22*, 1132.
113. Bhatt, M. V.; Kamath, K. M.; Ravindranathan, M. *J. Chem. Soc (C)* **1971**, 1772.
114. Acharya, B. P.; Rao, Y. R. *J. Chem. Res. Synop.* **1987**, 96.
115. Acharya, B. P.; Rao, Y. R. *Synthesis* **1986**, 324.
116. Ozaki, S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 457.
117. Arnold, R. G.; Nelson, J. A.; Verbanc, J. J. *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 47.
118. α) Bovey, F. A. "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", 2nd ed., Academic Press, **1988**, β) Becker, E. D. "High Resolution NMR: Theory and Chemical Applications", 3rd ed., Academic Press, **2000**.
119. α) Albright, J. D.; Reich, M. F.; Delos Santos, E. G.; Dusza, J. P.; Sum, F.; Venkatesan, A. M.; Coupet, J.; Chan, P. S.; Ru, X.; Mazandarani, H.; Bailey, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2442, β) Aranapakam, V.; Albright, J. D.; Grosu, G. T.; Delos Santos, E. G.; Chan, P. S.; Coupet, J.; Ru, X.; Saunders, T.; Mazandarani, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1737, γ) Sum, F.-W.; Dusza, J.; Delos Santos, E.; Grosu, G.; Reich, M.; Du, X.;



- Albright, J. D.; Chan, P.; Coupet, J.; Ru, X.; Mazandarani, H.; Saunders, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2195.
120. α) Nandi, S.; Kumar, U. K. S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J Org. Chem.* **2002**, *67*, 4916, β) Kung, P.-P.; Jones, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3919, γ) Kornfeld, E. C. *J Org. Chem.* **1951**, *16*, 131.
121. Nagamatsu, T.; Hantani, Y.; Takaishi, M.; Sasaki, K.; Hirota, T. *Synthesis* **1991**, 942.
122. α) Hirano, M.; Yakabe, S.; Chikamori, H.; Clark, J. H.; Morimoto, T. *J. Chem. Res. Synop.* **1998**, *12*, 770, β) Butler, R. N.; Fitzgerald, K. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 155, γ) Walser, A.; Flynn, T.; Mason, C.; Fryer, R. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1303, δ) Somei, M.; Sato, H.; Komura, N.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1101.
123. Stefancich, G.; Artico, M.; Massa, S.; Corelli, F. *Synthesis* **1981**, 321.
124. Mai, A.; Di Santo, R.; Massa, S.; Artico, M.; Pantaleoni, G. C.; Giorgi, R.; Coppolino, M. F.; Barracchini, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 593.
125. Cheeseman, G. W. H.; Rafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1971**, 2732.
126. Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1300.
127. α) Hassner, A.; Sun, B.; Gellermann, G.; Meir, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1377, β) Nonnenmacher, E.; Brouant, P.; Mrozek, A.; Karolak-Wojciechowska, J.; Barbe, J. *J. Mol. Struct.* **2000**, 263.
128. Maxim *et al.* *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1938**, *5*, 44.
129. α) Bieraugel, H.; Jansen, T. P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2673, β) Li, W.-D. Z.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2931, γ) Overberger, C. G.; Reichenthal, J.; Anselme, J.-P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 138.
130. α) Eguchi, S.; Matsuehita, Y.; Takeuchi, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6975, β) Paudler, W.; Zeiler, A. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2138, γ) Venugopalan, B.; Iyer, S. S.; de Souza, N. J. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1425.
131. Schlapfer-Dahler, M.; Prewo, R.; Bieri, J. H.; Germain, G.; Heimgartner, H. *Chimia* **1988**, *42*, 25.
132. α) Katritzky, A. R.; Drewniak, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1755, β) Kamal, A.; Reddy, P.; Thurston, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 743, γ) Foloppe, M.; Rault, I.; Rault, S.; Robba, M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 63.
133. Song, A.; Zhang, J.; Lebrilla, C. B.; Lam, K. S. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 604.
134. Gompper, R.; Elser, W. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 5*, 780.



135. Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Diamond, C. J.; Grous, P. P.; Ho, C. Y.; et al. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 3187.
136. McMurry, J. "Οργανική Χημεία", 2η έκδοση, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 2001.
137. α) Davidson, J. S. *Monatsh. Chem.* 1984, 115, 565, β) Grossi, G. C.; Di Braccio, M.; Roma, G.; Ghia, M.; Brambilla, G. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1993, 28, 577.
138. α) Hey; Long *J. Chem. Soc.* 1959, 2254, β) Skibo, E. B.; Islam, I.; Heileman, M. J.; Schulz, W. G. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 78, γ) Evans, D.; Hicks, T. A.; Williamson, W. R. N.; Dawson, W.; Meacock, S. C. R.; Kitchen, E. A. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1996, 31, 635.
139. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. "Purification of Laboratory Chemicals", Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
140. Eckroth, D. R.; Squire, R. H. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 224.
141. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th ed. Addison Wesley Longman, 1989.
142. Cheeseman, G. W. H.; Hawi, A. A.; Varvounis, G. *J. Heterocycl. Chem.* 1985, 22, 423.

