Αρ. εισ.: 200 2004

103

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΠΥΡΙΔΙΝΩΝ, ΒΕΝΖΟΛΙΩΝ ΚΑΙ ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ ΘΩΜΑΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΟΥΝΙΟΣ 1999

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Αφιερώνεται
στους
γονείς μου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 1-10

1.1 Εισαγωγή

1.2 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων βενζολίου

1.3 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων πυραζινών και πυριδινών

1.4 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων της κινολίνης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΣΥΝΘΕΣΗ *N*-ΟΞΕΙΔΙΩΝ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 11-16

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΑΡΩΜΑΤΙΚΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ 17-24

3.1 Προσθήκη-απόσπαση (S_NAr)

3.2 Απόσπαση-προσθήκη (μέσω ενδιαμέσων αρενίων)

3.3 Αντιδράσεις $S_{RN}1$

3.4 Φωτοχημικές αντιδράσεις

3.5 Αντιδράσεις καταλυόμενες από μεταπτωτικά μέταλλα

3.6 Πυρηνόφιλη προσθήκη, διάνοιξη και κλείσιμο δακτυλίου (ANRORC)

3.7 "Cine" πυρηνόφιλη υποκατάσταση

3.8 "Vicarius" πυρηνόφιλη υποκατάσταση (VNS) υδρογόνου

3.9 "Tele" πυρηνόφιλη υποκατάσταση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΡΧΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 27-34

4.1 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης

4.2 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξειδίου

4.3 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.4 Σύνθεση 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζολίου
4.5 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου
4.6 Σύνθεση 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης
4.7 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΥΡΙΔΙΝΗ 35-41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΠΙΔΡΑΣΗ *ΤΡΙΤΟΤΑΓΟΥΣ*-ΒΟΥΤΟΞΕΙΔΙΟΥ ΣΕ ΤΡΙΑΛΟΓΟΝΟ-ΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΠΥΡΙΔΙΝΗΣ 43-47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΥΡΙΔΙΝΗ-*Ν*-ΟΞΕΙΔΙΟ 49-59

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΚΙΝΟΛΙΝΩΝ 61-65

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΕ ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΙΤΡΟ ΚΑΙ ΚΥΑΝΟ ΒΕΝΖΟΛΙΩΝ 67-78

9.1 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοβενζολίου
9.2 Αντιδράσεις του 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζολίου
9.3 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Συσκευές και όργανα 81

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ 83-86

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ *ΤΡΙΤΟΤΑΓΟΥΣ*-ΒΟΥΤΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΚΑΛΙΟΥ ΜΕ ΤΡΙΑΛΟΓΟΝΟ ΜΕΘΥΛΟΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΠΥΡΙΔΙΝΗΣ 87-90

11.1 Αντιδράσεις της 2,6-διχλωρο-3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

11.2 Αντιδράσεις της 2,6-διχλωρο-4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης
11.3 Αντιδράσεις της 2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνης
11.4 Αντιδράσεις της 2,6-διχλωρο-4-τριφθορομεθυλοπυριδίνης
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ-*Ν*-ΟΞΕΙΔΙΟ 91-95
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΧΛΩΡΟ-3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΚΙΝΟΛΙΝΗΣ 97-100
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΙΤΡΟ ΚΑΙ ΚΥΑΝΟ ΒΕΝΖΟΛΙΩΝ 101-108
14.1 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου
14.2 Αντιδράσεις του 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2-νιτροφαινυλο]-σουλφανυλο}οξικού μεθυλεστέρα
14.3 Αντιδράσεις του 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζολίου
14.4 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 109-110
SUMMARY 111-113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 117-121

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ
SUMMARY
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Κύριος σκοπός της διατριβής αυτής είναι η σύνθεση και μελέτη τριχλωρομέθυλο παραγώγων ετεροκυκλικών και αρωματικών ενώσεων. Συγκεκριμένα, συντέθηκαν οι ενώσεις 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη, 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη-*N*-οξείδιο, 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη, 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη, 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο, 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο και 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο.

Μελετήθηκαν αναλυτικά οι αντιδράσεις των παραπάνω ενώσεων με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Αποδείχτηκε ότι όλες αυτές οι ενώσεις αντιδρούν με τα πυρηνόφιλα, σύμφωνα με τον μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Το αποτέλεσμα αυτό, παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον. Ο λόγος είναι ότι ξεκινώντας από τα αντίστοιχα οξέα, διαμέσου τη μετατροπής τους στα τριχλωρομέθυλο παράγωγα μπορεί να γίνει η σύνθεση είτε νέων, είτε ήδη γνωστών ενώσεων μέσω μιας νέας πορείας.

Η μετατροπή του *μετα*-νιτροβενζοϊκού οξέος σε 3-τριχλωρομεθυλο-νιτροβενζόλιο, ακολούθως σε 2-[(4-διχλωρομεθυλο-2-νιτροφαινυλο)-σουλφανυλο]οξικό μεθυλεστέρα και κυκλοποίηση του τελευταίου, αποτελεί μία νέα σύνθεση 2*H*-1,4-βενζοθειαζιν-3(4*H*)-όνης.

Τέλος μελετήθηκε η επίδραση *τριτοταγούς*-βουτοξειδίου του καλίου σε ορισμένα τριχλωρομέθυλο παράγωγα της πυριδίνης. Οι αντιδράσεις αυτές έδωσαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα, λόγω του ότι δεν έλαβαν χώρα με έναν συγκεκριμένο μηχανισμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα παράγωγα που προέκυψαν ήταν μη αναμενόμενα, με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Η διδακτορική αυτή διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 1993-1999.

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω τον Επίκουρο καθηγητή κ. Γιώργο Βαρβούνη για την υπόδειξη του θέματος και την βοήθειά του κατά την πορεία της διατριβής αυτής.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο καθηγητή κ. Γιώργο Πηλίδη (μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής) για τις παρατηρήσεις του και την οικονομική βοήθεια που μου εξασφάλισε μέσω ερευνητικού προγράμματος.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο καθηγητή κ. Αντώνη Ζαρκάδη (μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής) για τις εύστοχες παρατηρήσεις και υποδείξεις του.

Επίσης ευχαριστώ τον Επίκουρο καθηγητή κ. Λ. Χατζηαράπογλου για την ουσιαστική βοήθεια που προσέφερε για την εκπόνηση της διατριβής.

Ακόμη ευχαριστώ τον Δρ. Κ. Σταλίκα για την λήψη φασμάτων GC-MS καθώς και στοιχειακών αναλύσεων.

Ευχαριστώ τον Δρ. Α. Τρογκάνη για τη λήψη φασμάτων ^{1}H και ^{13}C NMR καθώς και για την βοήθεια του στην ερμηνεία τους.

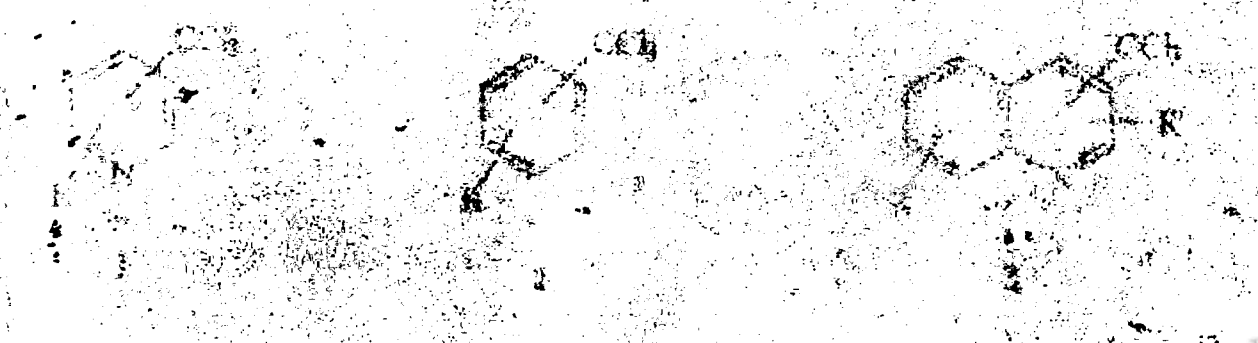
Τέλος θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στους συναδέλφους του εργαστηρίου Οργανικής Σύνθεσης. Ευχαριστώ θερμά τους Γ. Καρανάσιο, Β. Γεωργακίλα, Σ. Κυμπάρη, Ν. Τζέρπο, Γ. Φιαμέγκο, Ν. Καρακώστα και Δ. Τάση τόσο για τη βοήθειά τους όσο και για την άψογη συνεργασία και φιλική ατμόσφαιρα στο εργαστήριο όλα αυτά τα χρόνια.

Ιδιαιτέρως ευχαριστώ τον συνάδελφο Νίκο Καρούση, τόσο για την ηθική του συμπαράσταση, όσο και για την πολύτιμη βοήθειά του στο εργαστήριο και στην τελική επεξεργασία των σχημάτων της διδακτορικής αυτής διατριβής.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

1.

Εισαγωγή

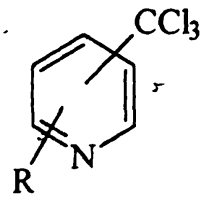


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

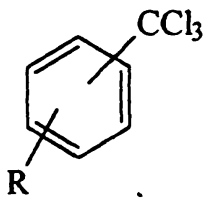
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση σε αρωματικές και ετεροκυκλικές ενώσεις παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον τόσο σε θεωρητικό επίπεδο όσο και σε πρακτική εφαρμογή. Σε αλογονωμένα παράγωγα αυτού του είδους, εκτός από τον κλασσικό μηχανισμό προσθήκης-απόσπασης, αντιδράσεις οι οποίες λαμβάνουν χώρα με διαφορετικό μηχανισμό παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν ομαδοποιηθεί στις παρακάτω βασικές κατηγορίες ανάλογα με τον μηχανισμό που λαμβάνει χώρα: α) προσθήκη-απόσπαση (S_NAr) β) απόσπαση-προσθήκη (μέσω ενδιαμέσων αρενίων) γ) αντιδράσεις $S_{RN}1$ δ) φωτοχημικές αντιδράσεις ε) αντιδράσεις καταλυόμενες από μεταπτωτικά μέταλλα στ) πυρηνόφιλη προσθήκη, διάνοιξη και κλείσιμο δακτυλίου (ANRORC) ζ) "*cine*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση η) "*vicarious*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση (VNS) υδρογόνου και θ) "*tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση.

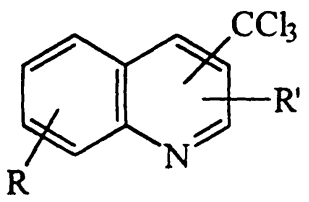
Στην συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή μελετάται η σύνθεση αρωματικών και ετεροκυκλικών ενώσεων των γενικών τύπων **1, 2** και **3**, όπως επίσης και η συμπεριφορά τους ως προς την πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση.



1



2

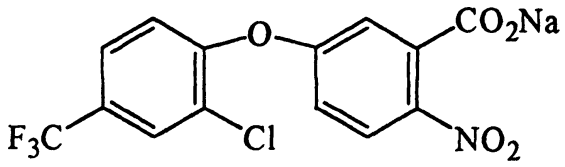


3

Ο λόγος για τον οποίο μελετώνται οι ενώσεις αυτού του τύπου είναι ότι παρουσιάζουν σημαντικό πρακτικό ενδιαφέρον. Συγκεκριμένα, ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών έχει ασχοληθεί με την σύνθεση διαφόρων παραγώγων των

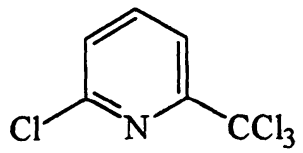
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

παραπάνω ενώσεων και την βιολογική τους δράση. Αφορμή για την σύνθεση όλων των παραπάνω ενώσεων ήταν η βιολογική τους δράση που τα καθιστά κατάλληλα ως αγροχημικά φυτοφάρμακα.[1,2] Παρακάτω αναφέρονται κάποια παραδείγματα.



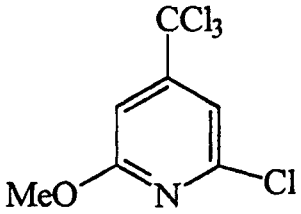
4

ζιζανιοκτόνο-μυκητοκτόνο



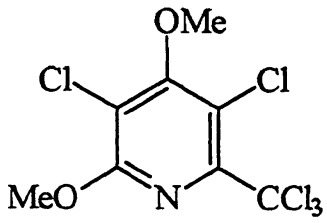
5

αναστολέας της βακτηριακής διάσπασης αμμωνιακών αλάτων



6

μυκητοκτόνο



7

αντικαρκινικό

Ένας ακόμη σημαντικός λόγος για τον οποίο μελετώνται τα συγκεκριμένα συστήματα είναι και το ότι μπορούν να αναπτυχθούν νέοι μέθοδοι σύνθεσης είτε νέων είτε γνωστών ενώσεων μιας και ακολουθούνται διάφοροι μηχανισμοί ανάλογα με τις πειραματικές συνθήκες.

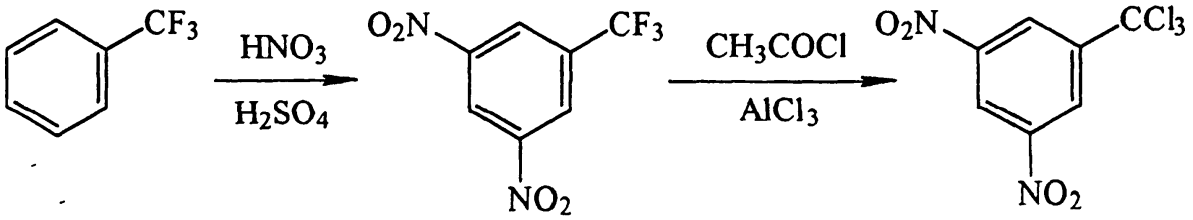
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων ετεροκυκλικών και αρωματικών ενώσεων

1.1 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων βενζολίου

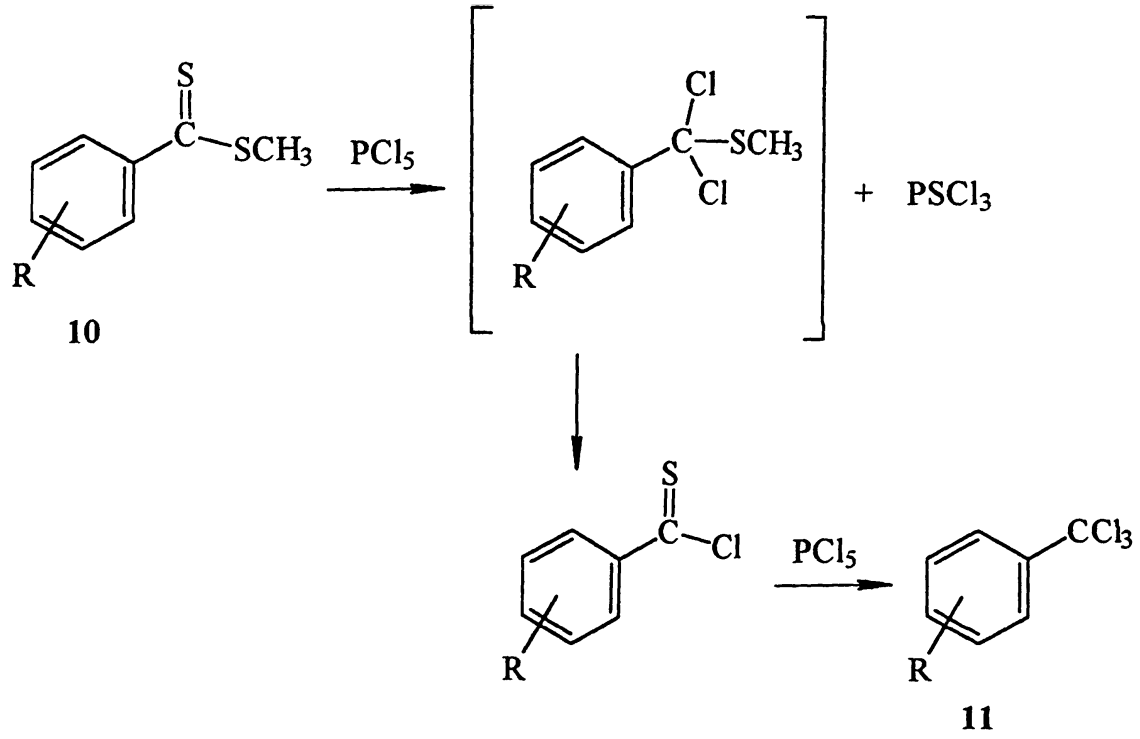
Στη βιβλιογραφία αναφέρονται παρασκευές νιτρο- και κυανο-τριχλωρομεθυλοβενζολίων. Το 1961 ο Smith και οι συνεργάτες του[3] παρασκεύασαν το 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση το τριφθορομεθυλοβενζόλιο **8**. Με επίδραση μίγματος ατμίζοντος νιτρικού και θειικού οξέος συνέθεσαν το δινίτρο παράγωγο και ακολούθως έκαναν χλωρίωση με ακέτυλο χλωρίδιο παρουσία τριχλωριούχου αργιλίου. Η απόδοση με την μέθοδο αυτή ήταν 50%.



8 **9**

Το 1965 ο R. Mayer και οι συνεργάτες του[4] συνέθεσαν τριχλωρομέθυλο παράγωγα του βενζολίου **11** από τους αντίστοιχους θειεστέρες **10** με επίδραση πενταχλωριούχου φωσφόρου. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα διαμέσου ενός χλωριδίου θειοξέος, το οποίο χλωριώνεται περαιτέρω προς το τριχλωρομέθυλο παράγωγο.

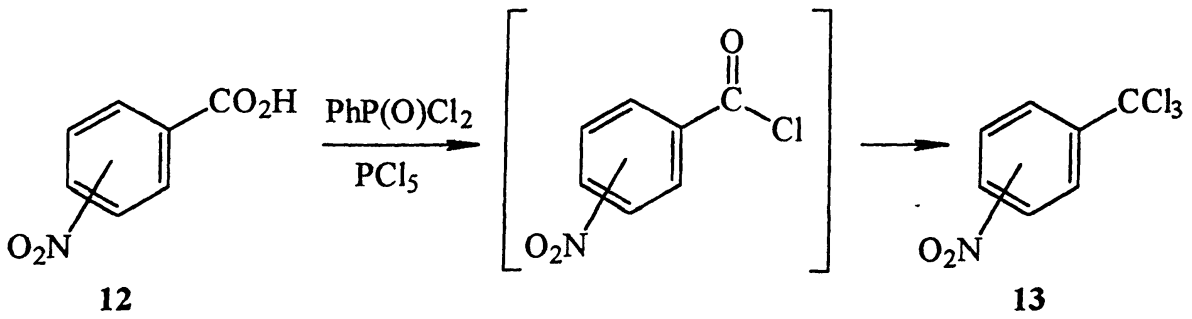
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



10 **11**

Με την μέθοδο αυτή οι αποδόσεις κυμάνθηκαν από 75 ως 87 %.

Η σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων του βενζολίου **13** αναφέρεται και από τα αντίστοιχα οξέα **12**. Η αντίδραση πραγματοποιείται με επίδραση μίγματος φαινυλοφωσφονικού διχλωριδίου και πενταχλωριούχου φωσφόρου.[5] Πιστεύεται ότι το πιθανότερο ενδιάμεσο αυτής της αντίδρασης είναι το χλωρίδιο του οξέος.



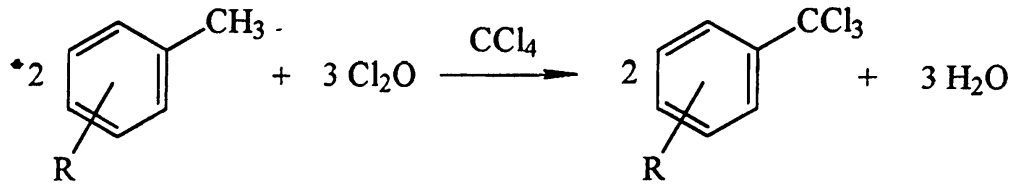
12 **13**

Με την παραπάνω μέθοδο επιτυγχάνονται καλές αποδόσεις για *παρα-* και *μετα-* νίτρο παράγωγα που κυμαίνονται από 42 έως 94%.

Το 1982 ο Marsh και οι συνεργάτες του[6] συνέθεσαν τριχλωρομέθυλο παράγωγα του βενζολίου **15** από τα αντίστοιχα μέθυλο παράγωγα **14** χρησιμοποιώντας ως μέσο χλωρίωσης το υποξείδιο του χλωρίου. Η μέθοδος αυτή

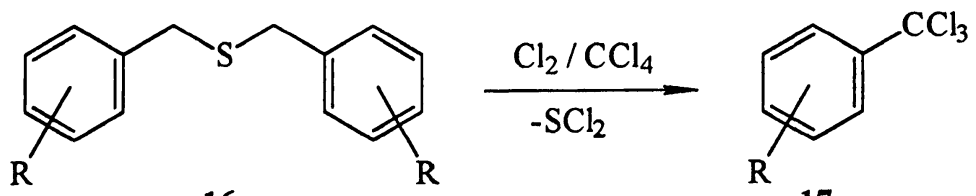
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αποδείχτηκε ότι είναι εκλεκτική και δίνει υψηλές αποδόσεις (σε όλες τις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε ήταν >90%). Επίσης έχει το πλεονέκτημα ότι ως παραπροϊόν δίνει μόνο νερό και έτσι είναι εύκολη η απομόνωση του προϊόντος. Σχηματικά η αντίδραση είναι ως εξής:



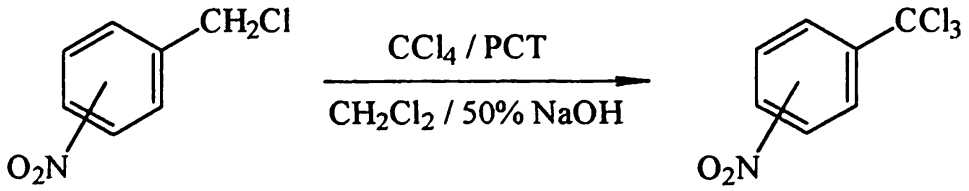
14 **15**

Ο Marhold και οι συνεργάτες του[7] συνέθεσαν τριχλωρομέθυλο παράγωγα του βενζολίου **17** από διβενζυλοσουλφίδια **16** με επίδραση μίγματος χλωρίου και θειόνυλο χλωριδίου. Οι αποδόσεις με αυτή τη μέθοδο κυμαίνονται περίπου στο 50%.



16 **17**

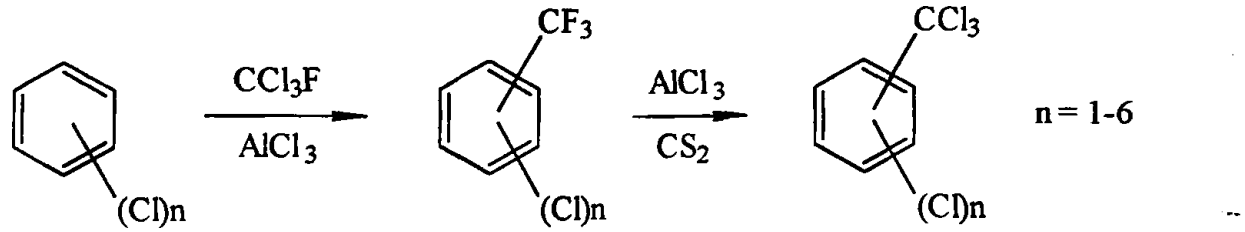
Μία ακόμη μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί είναι και η κατάλυση μεταφοράς φάσης. Συγκεκριμένα, ο Chupp και οι συνεργάτες του[8] το 1986 χρησιμοποίησαν αυτή τη μέθοδο σε μονο- ή διχλωρομεθυλονιτροβενζόλια **18** με αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ως μέσο χλωρίωσης χρησιμοποίησαν τετραχλωράνθρακα και ως καταλύτη χλωρίδιο του *n*-δωδεκυλομεθυλαμμωνίου (P.C.T.). Η αντίδραση γίνεται σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο παρουσία 50 % διαλύματος καυστικού νατρίου.



18 **19**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

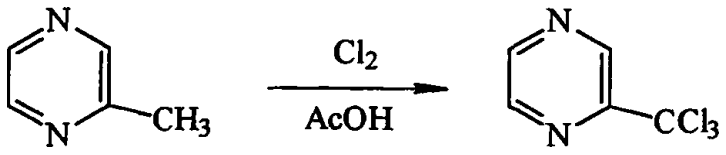
Το 1989 ο Riera και οι συνεργάτες του[9] συνέθεσαν πολυχλωρο-(τριχλωρομεθυλο)βενζόλια **22** ξεκινώντας από πολυχλωροβενζόλιο **20**. Συγκεκριμένα με επίδραση φθοροτριχλωρομεθανίου και τριχλωριούχου αργιλίου απομόνωσαν το πολυχλωρο(τριφθορομεθυλο)βενζόλιο **21** και στη συνέχεια έγινε χλωρίωση με τριχλωριούχο αργίλιο παρουσία διθειάνθρακα. Οι αποδόσεις με την μέθοδο αυτή κυμαίνονται από 77-96%.



20 **21** **22**

1.2 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων πυραζινών, πυριδινών και πυριμιδινών

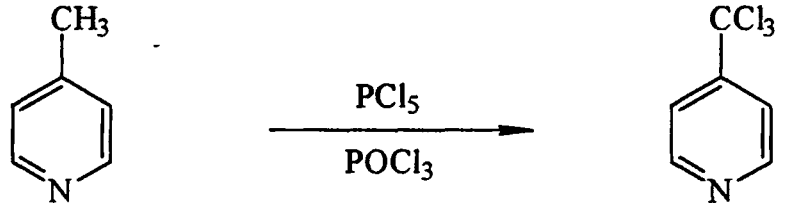
Για την σύνθεση των τριχλωρομέθυλο παραγώγων πυραζινών, πυριδινών και πυριμιδινών έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι μέθοδοι. Η πρώτη μέθοδος που αναφέρεται σε χλωρίωση πυραζινών **24** έγινε από τον Grabowski και τους συνεργάτες του,[10] με διαβίβαση αερίου χλωρίου στην 2-μεθυλοπυραζίνη **23** σε διαλύτη οξικό οξύ στους 100°C.



23 **24**

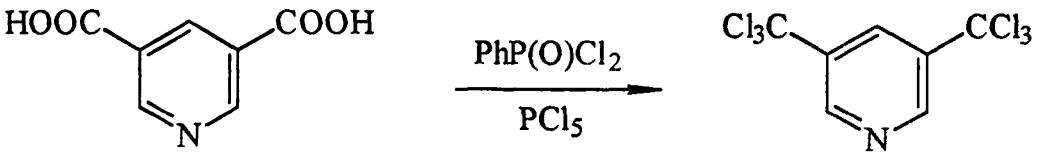
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αργότερα, το 1979 ο T. Kato και οι συνεργάτες[11] του παρασκεύασαν τριχλωρομέθυλο παράγωγα πυριδινών **26** με επίδραση μίγματος οξυχλωριούχου φωσφόρου και πενταχλωριούχου φωσφόρου υπό βρασμό στα αντίστοιχα μέθυλο παράγωγα **25**. Οι αποδόσεις με αυτή την μέθοδο είναι της τάξης του 50%.



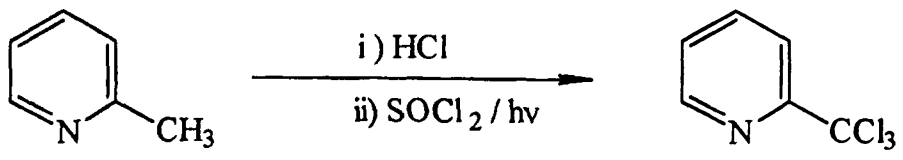
25 **26**

Το 1981 ο McKendry και οι συνεργάτες του[5] με την ίδια μέθοδο που αναφέρθηκε για τα νιτροβενζοϊκά οξέα παρασκεύασαν διτριχλωρομέθυλο παράγωγα πυριδινών **28** με πολύ υψηλές αποδόσεις (90-95%).



27 **28**

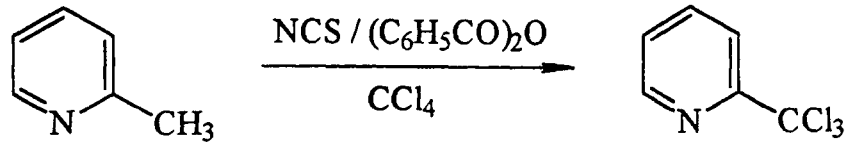
Το 1984 ο Benneche και οι συνεργάτες[12] του παρασκεύασαν παράγωγα τριχλωρομέθυλο πυριδινών **30** με επίδραση υδροχλωρίου και ακολούθως θειόνυλο χλωριδίου και ακτινοβόληση στα αντίστοιχα μέθυλο παράγωγα **29**. Οι αποδόσεις με αυτή την μέθοδο δεν είναι ικανοποιητικές μιας και κυμαίνονται κάτω του 50%.



29 **30**

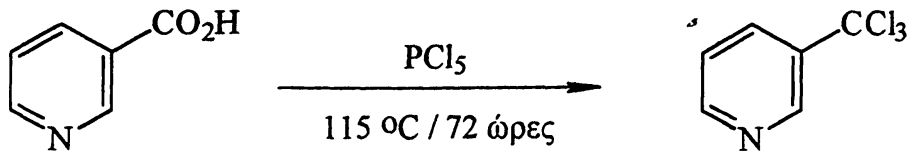
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Επίσης το 1984 έχει αναφερθεί από τον Newkome και τους συνεργάτες[13] του η παρασκευή τριχλωρομέθυλο παραγώγων μέσω ελευθέρων ριζών. Συγκεκριμένα, με επίδραση *N*-βρωμοηλεκτριμιδίου παρουσία βενζόυλο υπεροξειδίου σε τετραχλωράνθρακα στην 2-μεθυλοπυριδίνη **31** απομονώθηκε το αντίστοιχο 2-τριχλωρομέθυλο παράγωγο **32**.



31 **32**

Το 1989 ο Wakefield και οι συνεργάτες[14] του συνέθεσαν την 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** από το νικοτινικό οξύ **33** με επίδραση πενταχλωριούχου φωσφόρου υπό βρασμό σε απόδοση 60%. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα διδακτορική διατριβή ως η πιο κατάλληλη.



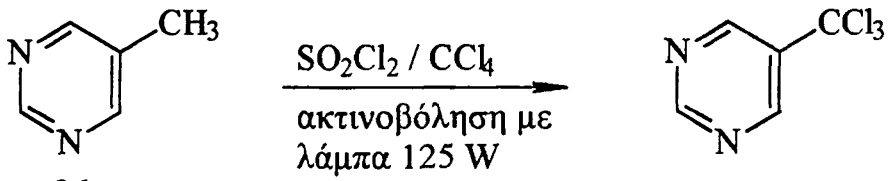
33 **34**

Το 1990 η Rubina και οι συνεργάτες[15] της παρασκεύασαν τις 2- και 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνες **34** με επίδραση μίγματος τετραχλωράνθρακα και καυστικού καλίου παρουσία 18-στέμματος-6-αιθέρα (18-crown-6) στα αντίστοιχα διχλωρομέθυλο παράγωγα **35** με αποδόσεις 67 και 26%, αντίστοιχα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

35 **34**

Η τελευταία μέθοδος παρασκευής τριχλωρομέθυλο παραγώγων αναφέρεται από τον Varvounis και τους συνεργάτες[16] του, κατά την οποία με ακτινοβόληση με λάμπα βολφραμίου της 5-μεθυλοπυριμιδίνης **36** παρουσία σουλφούρυλο χλωριδίου σε τετραχλωράνθρακα παρασκευάζεται η 5-τριχλωρομεθυλοπυριμιδίνη **37** σε απόδοση 70%.



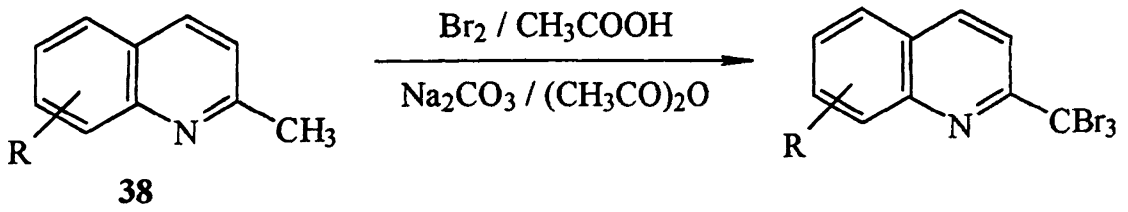
36 **37**

1.3 Σύνθεση τριχλωρομέθυλο παραγώγων της κινολίνης

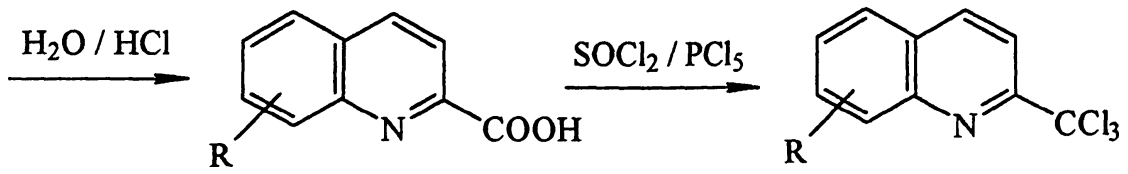
Η σύνθεση τριχλωρομεθυλοκινολινών συνήθως γίνεται από τα αντίστοιχα μέθυλο παράγωγα. Το 1977 ο Takahashi και οι συνεργάτες[17] του συνέθεσαν παράγωγα της 2-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **39** χρησιμοποιώντας ως αρχικές ενώσεις τα αντίστοιχα παράγωγα της 2-μεθυλοκινολίνης **38**. Η μέθοδος αυτή γίνεται σε τρία στάδια. Κατ' αρχήν μετατρέπεται η μέθυλο ομάδα σε τριβρωμομέθυλο με βρώμιο παρουσία οξικού οξέος, οξικού ανυδρίτη και ανθρακικού νατρίου. Ακολούθως το τριβρωμομέθυλο παράγωγο μετατρέπεται σε οξύ με υδρόλυση σε όξινο περιβάλλον. Τέλος το οξύ χλωριώνεται με μίγμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

πενταχλωριούχου φωσφόρου και θειόνυλο χλωριδίου. Οι αποδόσεις με την μέθοδο αυτή κυμαίνονται από 5-81%

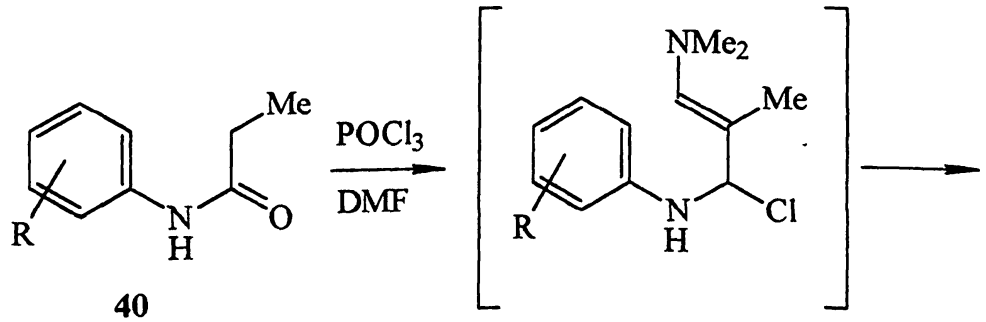


38

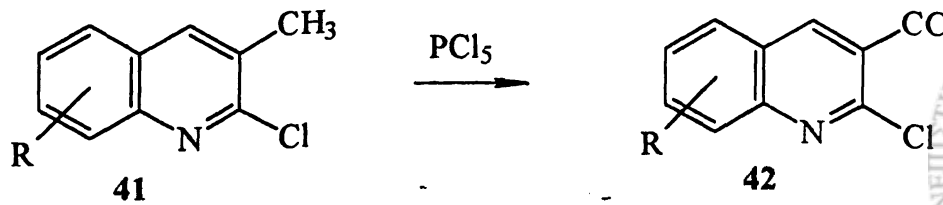


39

Ο Korodi[18,19] συνθέτει παράγωγα της 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **42** ξεκινώντας από παράγωγα του βενζολίου. Συγκεκριμένα ξεκινώντας από ανιλίδια **40** , συνθέτει παράγωγα της 3-μεθυλοκινολίνης **41** με την αντίδραση Vilsmeier και ακολούθως τα μετατρέπει σε τριχλωρομέθυλο παράγωγα με επίδραση πενταχλωριούχου φωσφόρου σε διαλύτη 1,2,4-τριχλωροβενζόλιο και θέρμανση σε υψηλή θερμοκρασία (200°C). Με την μέθοδο αυτή η απόδοση στο πρώτο στάδιο είναι της τάξης του 80 % και στο δεύτερο 70 %.



40



41 **42**

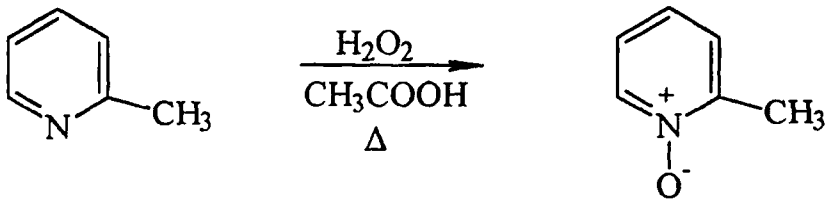
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Σύνθεση *N*-οξειδίων ετεροκυκλικών ενώσεων

Η σύνθεση των *N*-οξειδίων αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι γίνεται είτε με απ' ευθείας οξείδωση των πυριδινών, πυριδαζινών, κινοξαλινών και βενζοτετραζολίων, είτε με κυκλοποίηση καταλλήλων βένζο ενώσεων. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναπτυχθούν οι κυριότερες μέθοδοι σύνθεσης τέτοιων ενώσεων που έχουν σχέση με την συγκεκριμένη διατριβή.

Το 1953 ο Ochiai[20] συνέθεσε ένα μεγάλο αριθμό *N*-οξειδίων παραγώγων της πυριδίνης χρησιμοποιώντας ως μέσο οξείδωσης το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε όξινες συνθήκες. Το μίγμα της πυριδίνης **43** και του υπεροξειδίου του υδρογόνου, υποβάλλεται σε βρασμό παρουσία οξικού οξέος και απομονώνονται τα αντίστοιχα *N*-οξείδια **44** σε αποδόσεις που κυμαίνονται από 10-50%.

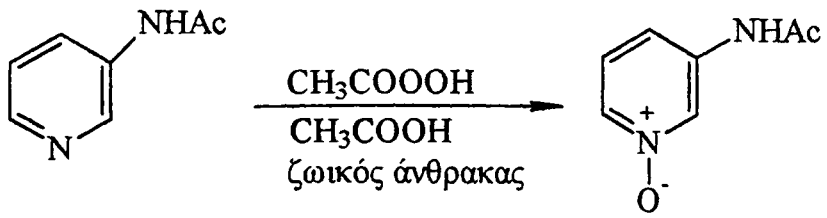


43 **44**

Η παραπάνω μέθοδος παρουσιάζει δυσκολίες όταν εφαρμόζεται σε νιτρο- και αμινο-παράγωγα της πυριδίνης, αφού η απόδοση της αντίδρασης είναι ακόμα χαμηλότερη. Το 1960 ο Taylor και οι συνεργάτες[21] του πρότειναν για την αντιμετώπιση του προβλήματος τη χρήση υπεροξέων ως οξειδωτικά. Συγκεκριμένα χρησιμοποίησαν το υπεροξικό οξύ και καταλυτική ποσότητα

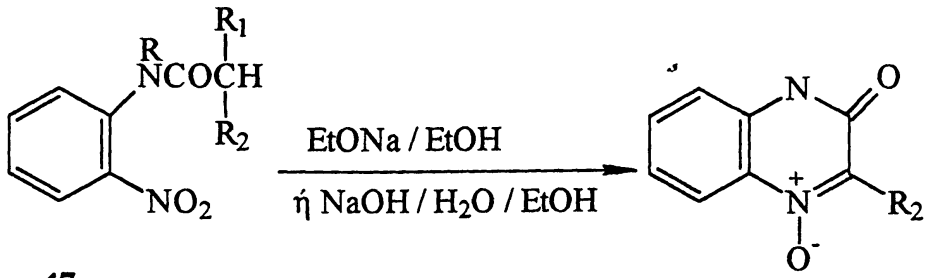
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ζωικού άνθρακα. Το αποτέλεσμα της μεθόδου είναι η σημαντική αύξηση της απόδοσης που φτάνει πλέον το 75%.



45 **46**

Το 1964 ο Tennant[22] συνέθεσε *N*-οξείδια της κινοξαλίνης **48** ξεκινώντας από άκυκλα αμίδια. Στη μέθοδο αυτή γίνεται συγχρόνως και κυκλοποίηση. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές συνθήκες, ανάλογα με τους υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου. Ως αρχικές ενώσεις χρησιμοποιήθηκαν κάποια νιτροανιλίδια **47** και ως μέσα κυκλοποίησης: i) αιθοξείδιο του νατρίου σε αιθανόλη ή ii) υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου σε αιθανόλη.

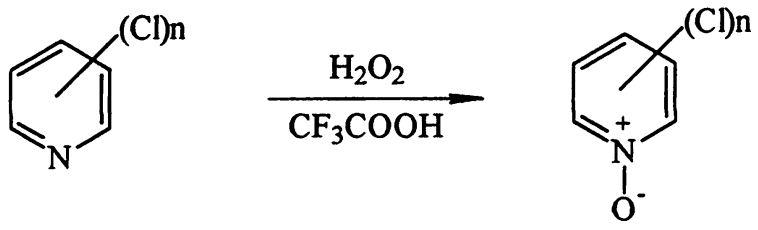


47
R, R_1=H, R_2=CN

48

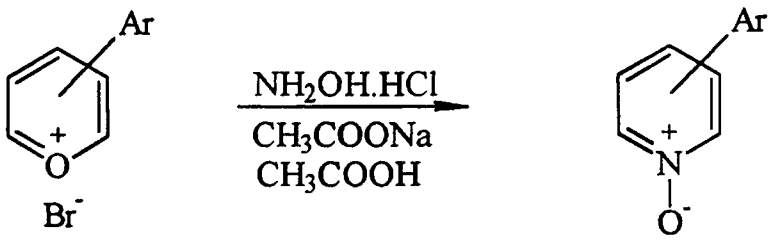
Με τις ήδη γνωστές μεθόδους δεν είχε επιτευχθεί η *N*-οξείδωση πολυχλώρο παραγώγων της πυριδίνης. Το 1968 ο Roberts και οι συνεργάτες[23] του πέτυχαν την σύνθεση παραγώγων αυτής της μορφής χρησιμοποιώντας υπεροξείδιο του υδρογόνου και τριφθοροξικό οξύ αντί του οξικού οξέος. Βέβαια οι αποδόσεις ήταν πολύ μικρές εφόσον σε καμία περίπτωση δεν ξεπεράστηκε το 20%.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



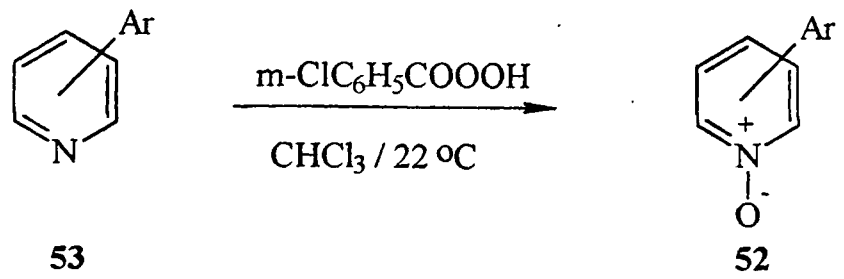
49 **50**

Το 1970 ο Pedersen και οι συνεργάτες[24] του πρότειναν μία διαφορετική μέθοδο παρασκευής *N*-οξειδίων της πυριδίνης **52** από άλατα του πυρυλίου. Συγκεκριμένα η αντίδραση γίνεται με επίδραση υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης υπό όξινες συνθήκες σε βρωμιούχα άλατα του πυρυλίου **51**. Η μέθοδος αυτή αν και είναι γρήγορη εμφανίζει το μειονέκτημα της δύσκολης απομόνωσης των προϊόντων. Οι αποδόσεις με τη συγκεκριμένη μέθοδο κυμαίνονται από 10-98%.



51 **52**

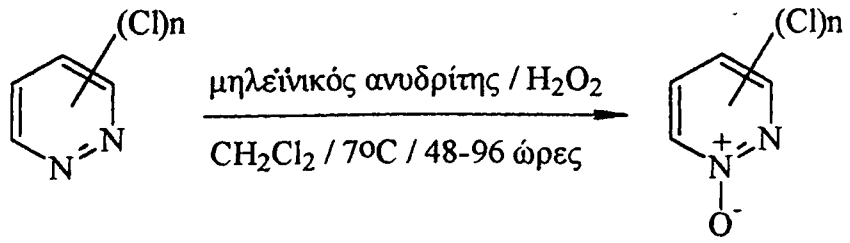
Στην ίδια εργασία αναφέρεται και η μέθοδος οξείδωσης με τη χρήση *μετα*-χλωροϋπερβενζοϊκού οξέος σε άρυλο παράγωγα της πυριδίνης **53**. Βασικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής στα συγκεκριμένα παράγωγα είναι ότι απαιτείται μεγάλος χρόνος αντίδρασης (ως και 12 μέρες) για να επιτευχθούν ικανοποιητικές αποδόσεις.



53 **52**

Το 1971 ο Suschitzky και οι συνεργάτες[25] του σε συνέχεια της προαναφερθείσας εργασίας[23] για τα πολυαλογονωμένα παράγωγα της πυριδίνης αναφέρουν ότι η προσθήκη θειικού οξέος αυξάνει σημαντικά τις αποδόσεις, με ταυτόχρονη μείωση του χρόνου αντίδρασης. Επίσης η χρήση πολυφωσφορικού οξέος αντί των ήδη χρησιμοποιούμενων οξικού και τριφθοροξικού οξέων επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα τόσο στην απόδοση όσο και στο ότι απαιτούνται, για την *N*-οξείδωση, χαμηλότερες θερμοκρασίες.

Το 1973 ο Pollak και οι συνεργάτες[26] του χρησιμοποιούν για την *N*-οξείδωση χλωροπυριδαζινών το υπερδιχλωρομηλεϊνικό οξύ. Σε σχέση με τα μέχρι τότε χρησιμοποιούμενα υπεροξέα (οξικό, βενζοϊκό, φθαλικό και τριφθοροξικό) πέτυχαν καλύτερες αποδόσεις καθώς και την εύκολη οξείδωση κάποιων ανάλογων παραγώγων που δεν μπορούσαν να οξειδωθούν. Το υπεροξύ παρασκευάζεται *in situ* με την προσθήκη υπεροξειδίου του υδρογόνου στον μηλεϊνικό ανυδρίτη στους 0°C και ακολούθως προσθήκη της πυριδαζίνης.

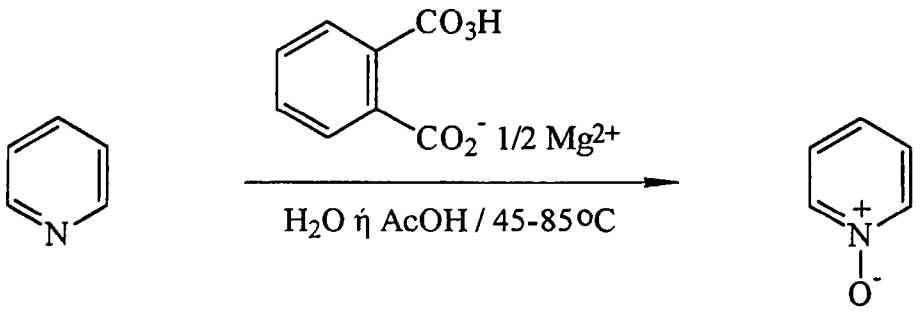


54 **55**

Το 1987 ο Brougham και οι συνεργάτες[27] του χρησιμοποιούν ως οξειδωτικό το άλας με μαγνήσιο του φθαλικού μονοϋπεροξέος (MMPP) και συγχρόνως συγκρίνουν την μέθοδο αυτή με την μέθοδο οξείδωσης με *μετα-*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

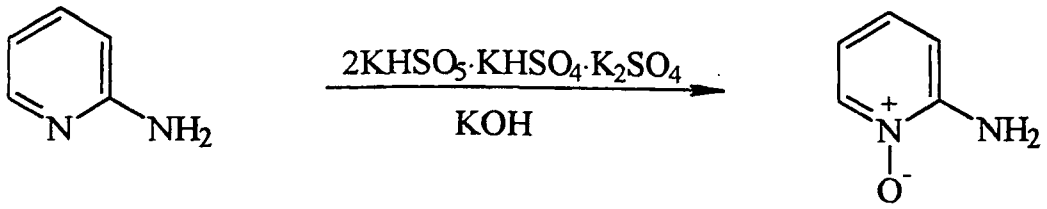
χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ (MCPBA). Συγκεκριμένα αναφέρουν ότι το MMPP είναι αντιδραστήριο με μεγάλη σταθερότητα σε υψηλές θερμοκρασίες και μπορεί να οξειδώσει σε ήπιες συνθήκες. Αντίθετα το MCPBA, σε καθαρή μορφή, είναι πολύ ευαίσθητο και πιθανόν εκρηκτικό. Γενικά το MMPP έχει μία σειρά ιδιοτήτων που το κάνουν πιο ελκυστικό σε σχέση με το MCPBA. Αυτές είναι ότι είναι κρυσταλλικό, διαλυτό στο νερό και σε αλκοόλες μικρού μοριακού βάρους. Επίσης είναι σταθερό σε στερεά κατάσταση αντίθετα με το MCPBA. Αντίθετα, όσον αφορά την ικανότητα οξείδωσης και την εκλεκτικότητα δεν παρουσιάζουν ουσιαστική διαφορά. Σαν συμπέρασμα το MMPP μπορεί να προτιμηθεί από το MCPBA λόγω του ότι είναι ασφαλέστερο στις περισσότερες αντιδράσεις.



56 **57**

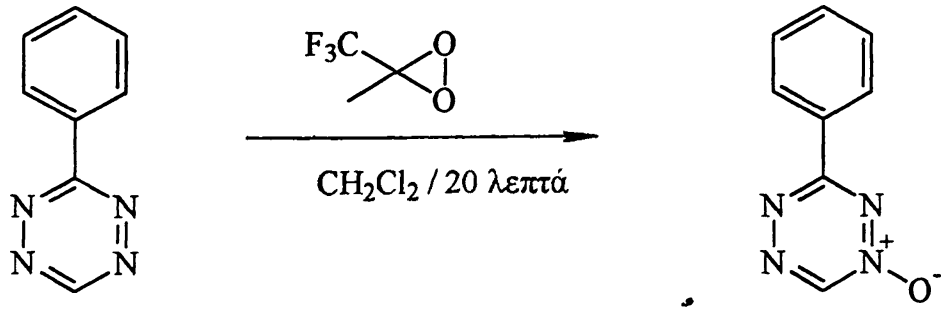
Το 1993 οι Robke και Behrman[28] ασχολήθηκαν με την *N*-οξείδωση άμινο παραγώγων της πυριδίνης. Στις ενώσεις αυτές υπάρχει το πρόβλημα των δύο πιθανών θέσεων *N*-οξείδωσης. Μέχρι τότε για ν' αποφευχθεί η οξείδωση του αζώτου της αμινομάδος, η αμινομάδα ακυλιωνόταν, οξειδωνόναν το άζωτο της πυριδίνης και ακολούθως αποπροστατευόταν η αμινομάδα. Χρησιμοποιώντας όμως ως μέσο οξείδωσης την οξόνη ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) πέτυχαν την εκλεκτική οξείδωση του αζώτου της πυριδίνης. Επίσης η χρήση της οξόνης έχει ως αποτέλεσμα και τον εύκολο έλεγχο της αντίδρασης, λόγω του ότι μπορεί να σταματήσει είτε με την απόχυση σε νερό, είτε με την μεταβολή του pH εκτός των ορίων δράσης της οξόνης. Τέλος η χρήση της οξόνης έχει και το πλεονέκτημα ότι μπορεί να λάβει χώρα και σε ουδέτερες ή βασικές συνθήκες με μεγάλη ταχύτητα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



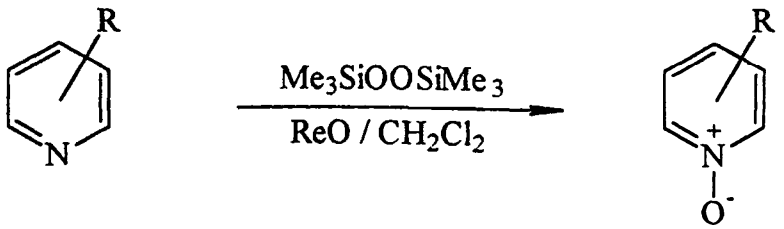
58 **59**

Ο Adam και οι συνεργάτες[29] του το 1996 χρησιμοποιούν για την *N*-οξείδωση 3-αρυλο-1,2,4,5-τετραζινών **60** το μεθυλο(τριφθορομεθυλο)-διοξιράνιο (TFD). Με τη μέθοδο αυτή το TFD παρασκευάζεται *in situ* και έχει τα πλεονεκτήματα ότι είναι ταχεία αντίδραση και επιτυγχάνονται πολύ υψηλές αποδόσεις που σε κάποιες περιπτώσεις είναι και ποσοτικές.



60 **61**

Η τελευταία μέθοδος *N*-οξείδωσης αναφέρεται το 1998 από τον Coperet και τους συνεργάτες[30] του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν ως μέσο οξείδωσης το δι(τριμεθυλοσιλυλο)υπεροξείδιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας διαφόρων οξειδίων του ρηνίου. Η μέθοδος αυτή έδωσε υψηλές αποδόσεις και αναλυτικά καθαρά *N*-οξείδια με απλές και ήπιες συνθήκες.



62 **63**

R= CN, Me, CO_2Me ReO = ReO_3, Re_2O_7, $HOReO_3$

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

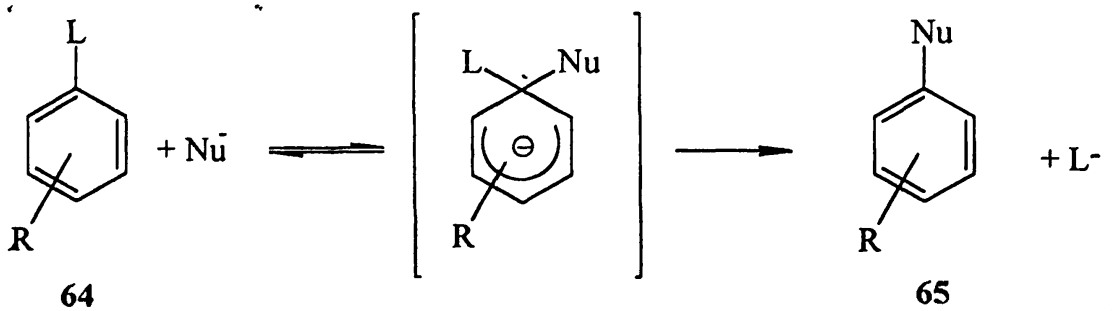
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση

Η πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση είναι ένα σημαντικό κεφάλαιο της Οργανικής Χημείας. Η αντίδραση χαρακτηρίζεται για τη μεγάλη πρακτική εφαρμογή της, αλλά και από τις διαφορετικές πορείες που μπορεί να ακολουθήσει. Οι αντιδράσεις αυτές διακρίνονται σε 9 κύριες κατηγορίες. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναφερθούν περιληπτικά όλες οι πυρηνόφιλες αρωματικές υποκαταστάσεις.

3.1 Προσθήκη-απόσπαση (S_NAr)

Η αντίδραση προσθήκης-απόσπασης[31] είναι η πλέον διαδεδομένη μορφή πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης. Η αντίδραση αυτή γίνεται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την προσθήκη του πυρηνόφιλου στον αρωματικό ηλεκτρονιόφιλο δακτύλιο προς σχηματισμό ενός σχετικά σταθερού ανιονικού ενδιαμέσου. Ακολούθως το ενδιάμεσο αυτό, γνωστό και ως σ-σύμπλοκο, διασπάται προς το υποκατεστημένο προϊόν.



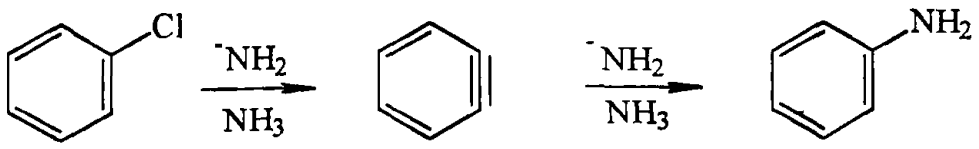
64 65

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό παίζουν οι υποκαταστάτες R και L. Συγκεκριμένα η ομάδα L πρέπει να είναι καλώς αποχωρούσα ομάδα και η R να είναι ισχυρός δέκτης ηλεκτρονίων κι αυτό γιατί έλκοντας ηλεκτρόνια σταθεροποιεί το ανιονικό ενδιάμεσο, ενεργοποιώντας κατ' αυτό τον τρόπο την αντίδραση. Η συμβολή των δύο αυτών υποκαταστατών έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη σταθεροποίηση του ενδιαμέσου και τον ταχύτερο σχηματισμό του τελικού προϊόντος.

3.2 Απόσπαση-προσθήκη (μέσω ενδιαμέσων αρενίων)

Η πυρηνόφιλη υποκατάσταση με απόσπαση-προσθήκη, συνήθως λαμβάνει χώρα όταν χρησιμοποιούνται πολύ ισχυρές βάσεις[32]. Ο μηχανισμός περιλαμβάνει δύο στάδια. Πρώτα απόσπαση ενός πρωτονίου από την βάση και σχηματισμό καρβανιόντος από το οποίο στη συνέχεια αποσπάται ανιόν αλογόνου προς σχηματισμό ενδιάμεσου αρενίου (στάδιο απόσπασης). Ακολούθως προσθήκη της αμίνης στο ενδιάμεσο αρένιο δίνοντας το υποκατεστημένο βενζόλιο. Ως παράδειγμα, αναφέρεται η μετατροπή του χλωροβενζολίου **66** σε ανιλίνη[33] **67**.



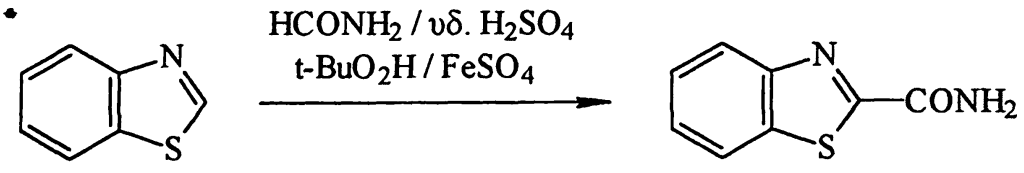
66 **67**

3.3 Αντιδράσεις $S_{RN}1$

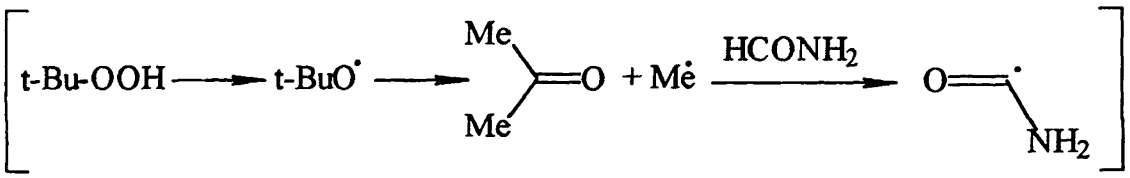
Οι αντιδράσεις αυτού του είδους[34] περιλαμβάνουν μεταφορά ηλεκτρονίου. Συγκεκριμένα στο πρώτο στάδιο γίνεται απ' ευθείας μεταφορά

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ηλεκτρονίου από το πυρηνόφιλο στον ηλεκτρόφιλο αρωματικό δακτύλιο προς σχηματισμό ενός ριζικού ανιονικού ενδιαμέσου. Ακολούθως γίνεται η προσβολή του πυρηνόφιλου και ο σχηματισμός του τελικού προϊόντος. Ενδεικτικά αναφέρεται, το παρακάτω παράδειγμα[35] (σε παρένθεση ο σχηματισμός της ρίζας του φορμαμιδίου).



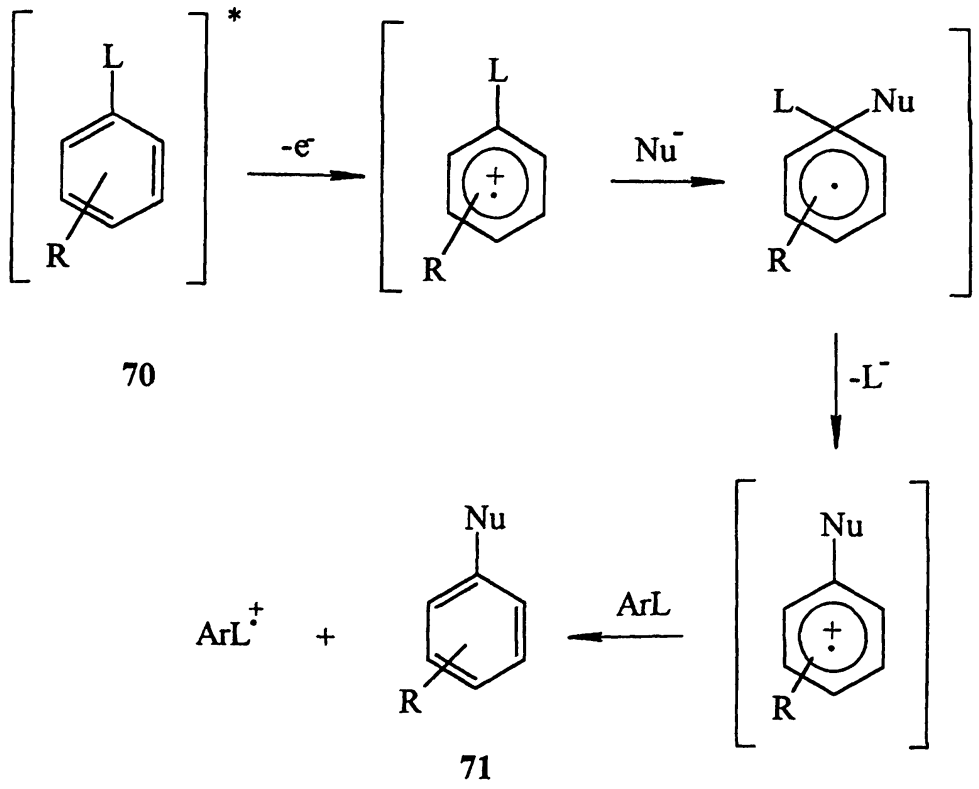
68 **69**



3.4 Φωτοχημικές αντιδράσεις

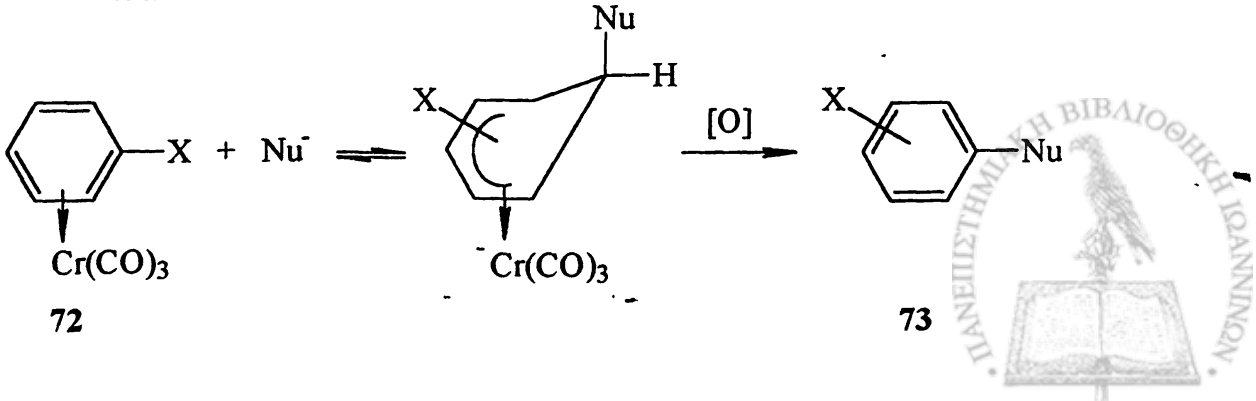
Σε όλες τις φωτοχημικές αντιδράσεις[36] το πρώτο στάδιο είναι η διέγερση του αρωματικού μορίου, συνήθως στην π-π^* απλή ή τριπλή κατάσταση. Ακολούθως, ανάλογα με τον μηχανισμό που λαμβάνει χώρα, σχηματίζεται π.χ. κατιονική ρίζα, η οποία προσβάλλεται από το πυρηνόφιλο. Μετά από απόσπαση της αποχωρούσας ομάδας ως ανιόντος, σχηματίζεται δεύτερη κατιονική ρίζα, η οποία προσλαμβάνει ένα ηλεκτρόνιο από δεύτερο μόριο αρχικού, προς σχηματισμό του τελικού υποκατεστημένου προϊόντος. Ενδεικτικά αναφέρεται το παρακάτω σχήμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



3.5 Αντιδράσεις καταλυόμενες από μεταπτωτικά μέταλλα

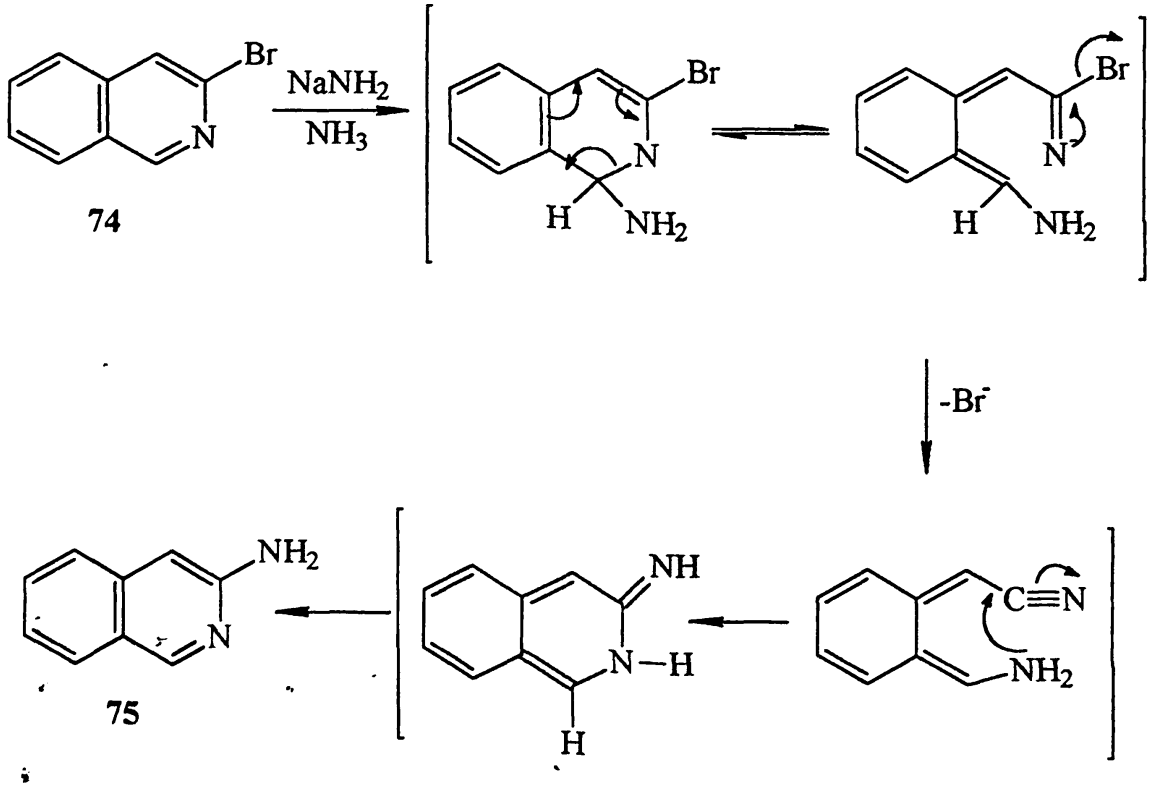
Αρκετοί αρωματικοί δακτύλιοι όταν σχηματίσουν σύμπλοκα με μέταλλα μετάπτωσης αποκτούν πιο ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να αναπτυχθεί μία μέθοδος πυρηνόφιλης υποκατάστασης μέσω τέτοιων συστημάτων. Συνήθως γι' αυτό τον σκοπό χρησιμοποιείται το $Cr(CO)_3$ το οποίο σχηματίζει σύμπλοκο με το δακτύλιο το οποίο με την προσβολή του πυρηνόφιλου δίνει ένα σ^H ανιονικό ενδιάμεσο. Με οξείδωση του ενδιαμέσου αυτού προκύπτει το τελικό υποκατεστημένο προϊόν,[37] όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3.6 Πυρηνόφιλη προσθήκη, διάνοιξη και κλείσιμο δακτυλίου (ANRORC)

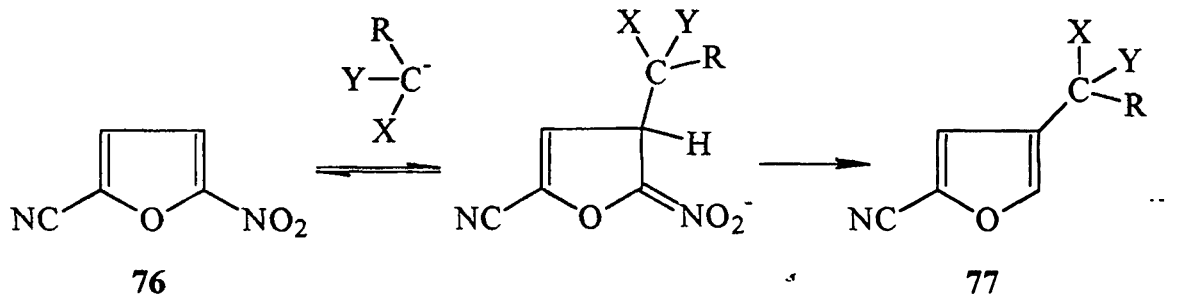
Σε πολλές αλογονωμένες ετεροκυκλικές ενώσεις, το αλογόνο μπορεί να αντικατασταθεί από ισχυρά πυρηνόφιλα με μία διαδικασία η οποία περιλαμβάνει αρκετά στάδια.[38] Τα στάδια που ακολουθούνται είναι τα εξής: Αρχικά το πυρηνόφιλο προσβάλλει άνθρακα μη αλογονωμένο προς σχηματισμό του σ_H-ενδιαμέσου. Ακολούθως γίνεται διάνοιξη του δακτυλίου, απόσπαση ιόντος αλογόνου και τελικά κλείσιμο του δακτυλίου προς σχηματισμό σταθερού προϊόντος. Ενδεικτικό παράδειγμα είναι η μετατροπή της 3-βρωμοϊσοκινολίνης **74** σε 3-αμινοϊσοκινολίνη[39] **75**.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3.7 "*Cine*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση

Η "*cine*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση έχει να κάνει με την προσβολή πυρηνόφιλου σε θέση *όρθο* ως προς την αποχωρούσα ομάδα. Συγκεκριμένα όταν η εισερχόμενη ομάδα συνδεθεί σε γειτονική θέση ως προς την αποχωρούσα ομάδα και προκύψει ενδιάμεσο σ_H σύμπλοκο, στη συνέχεια αυτό με απόσπαση της αποχωρούσας ομάδας μετατρέπεται στο υποκατεστημένο προϊόν, οπότε έχουμε την "*cine*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση. Πολλά παραδείγματα αντιδράσεων αυτής της μορφής εμφανίζονται σε δινιτροθειοφαίνια,[40] σε δινιτροναφθαλίνια[41] και σε κυανονιτροφουράνια.[41]

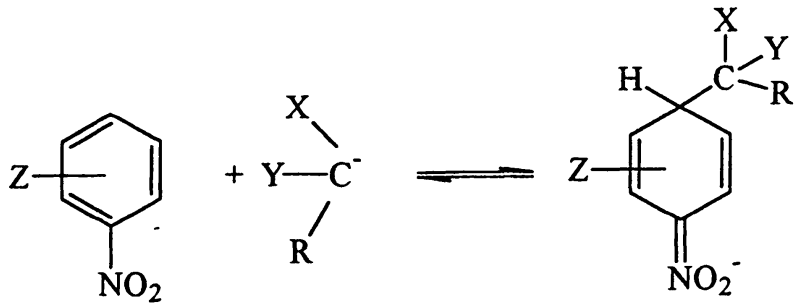


76 **77**

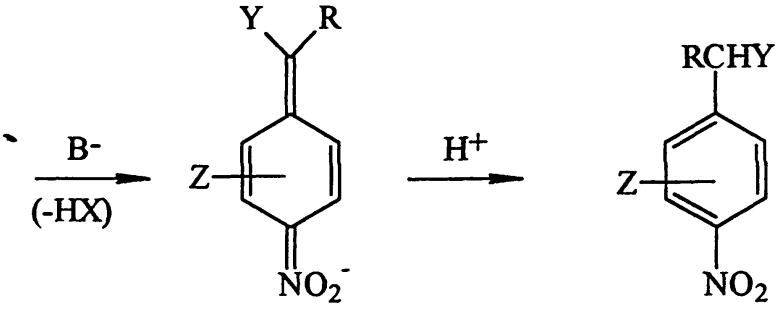
3.8 "*Vicarious*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση (VNS) του υδρογόνου

Την αντίδραση VNS έχει μελετήσει εκτεταμένα ο Makosza[42] ειδικά σε αρωματικές νίτρο ενώσεις. Βρέθηκε ότι καρβανιόντα με αποχωρούσες ομάδες X^- στον πυρηνόφιλο άνθρακά τους, αντιδρούν γρήγορα με νιτροαρένια αντικαθιστώντας το άτομο υδρογόνου στις *παρα-* ή *ορθο-* θέσεις ως προς την νιτρομάδα, παρά την παρουσία υποκαταστάτη, ο οποίος εκτός άλλων μπορεί να είναι και αλογόνο (Z). Σε αντίθεση με την αναμενόμενη αποχώρηση υδριδίου (μηχανισμός S_NAr) γίνεται απόσπαση του X^- από την εισερχόμενη ομάδα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



78



79

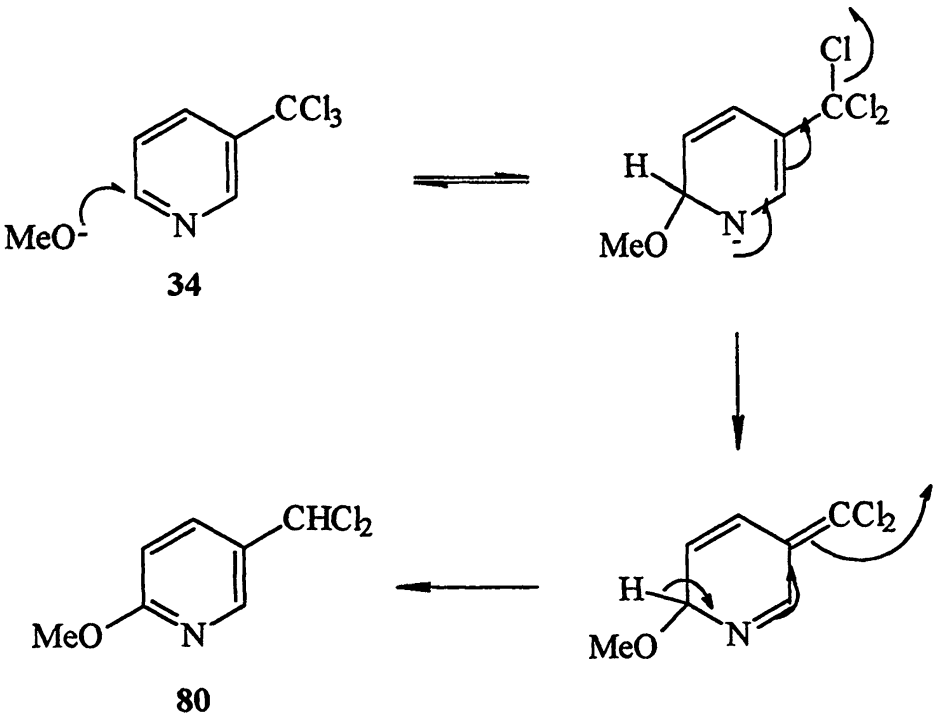
Το πιο ενδιαφέρον και χαρακτηριστικό σημείο αυτής της αντίδρασης είναι η διατήρηση του αλογόνου στο νιτροαρένιο κάτι που δεν συμβαίνει στον κλασσικό μηχανισμό S_NAr. Επίσης η VNS είναι πολύ γρήγορη αντίδραση. Η VNS εκτός από τα νίτρο αρένια και τις νίτρο ετεροκυκλικές ενώσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ισχυρά ηλεκτρονιόφιλα ετεροαρένια απουσία υποκατα-στατών που έλκουν ηλεκτρόνια (1,2,4-τριαζίνες,[43] πτεριδίνες,[44] πυριδαζίνες[45] κ.λ.π.).

3.9 "*Tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση

Η "*tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση εμφανίζεται κυρίως στα δι- και τριχλωρομέθυλο παράγωγα ηλεκτρονιόφιλων αρενίων.[10,14] Το ανιονικό σ_H-ενδιάμεσο που σχηματίζεται μετά την προσβολή του πυρηνόφιλου μετατρέπεται στη σχετικά σταθερότερη κινοειδή μορφή, από την οποία αποσπάται το πρωτόνιο του άνθρακα στον οποίο έγινε προσβολή και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ακολούθως γίνεται αρωματοποίηση και πρωτονίωση του εξωκυκλικού άνθρακα. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αντίδρασης αυτής της κατηγορίας αναφέρεται από τον Dainter και τους συνεργάτες[14] του, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Σημαντικό μέρος της παρούσας διατριβής έχει να κάνει με την περαιτέρω διερεύνηση του συγκεκριμένου μηχανισμού.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2.

Αποτελέσματα-Συζήτηση

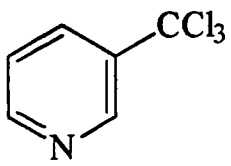
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σύνθεση αρχικών ενώσεων

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναπτυχθούν οι μέθοδοι, με τις οποίες έγινε η σύνθεση των αρχικών ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή. Ορισμένες από τις ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ήδη γνωστές, ενώ άλλες παρασκευάστηκαν για πρώτη φορά. Καμία από τις γνωστές ενώσεις αυτές δεν κυκλοφορεί στο εμπόριο και ορισμένες συντέθηκαν και με διαφορετικό τρόπο από αυτόν που αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν αυτές οι ενώσεις θα αναπτυχθούν σε επόμενα κεφάλαια.

4.1 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης

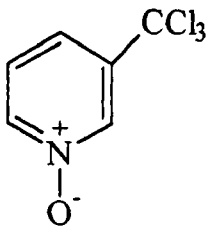


34

Η 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** ήταν ήδη γνωστή ένωση και η σύνθεσή της έγινε όπως ακριβώς αναφέρεται στην βιβλιογραφία από τον Wakefield και τους συνεργάτες[14] του το 1989. Η μέθοδος αυτή έχει το βασικό μειονέκτημα ότι είναι χρονοβόρα (η διάρκεια αντίδρασης και επεξεργασίας του προς απομόνωση προϊόντος είναι 5 μέρες) αλλά έχει την μεγαλύτερη απόδοση (76%) από όσες αναφέρονται στην βιβλιογραφία και γι' αυτό και επιλέχθηκε.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.2 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξειδίου

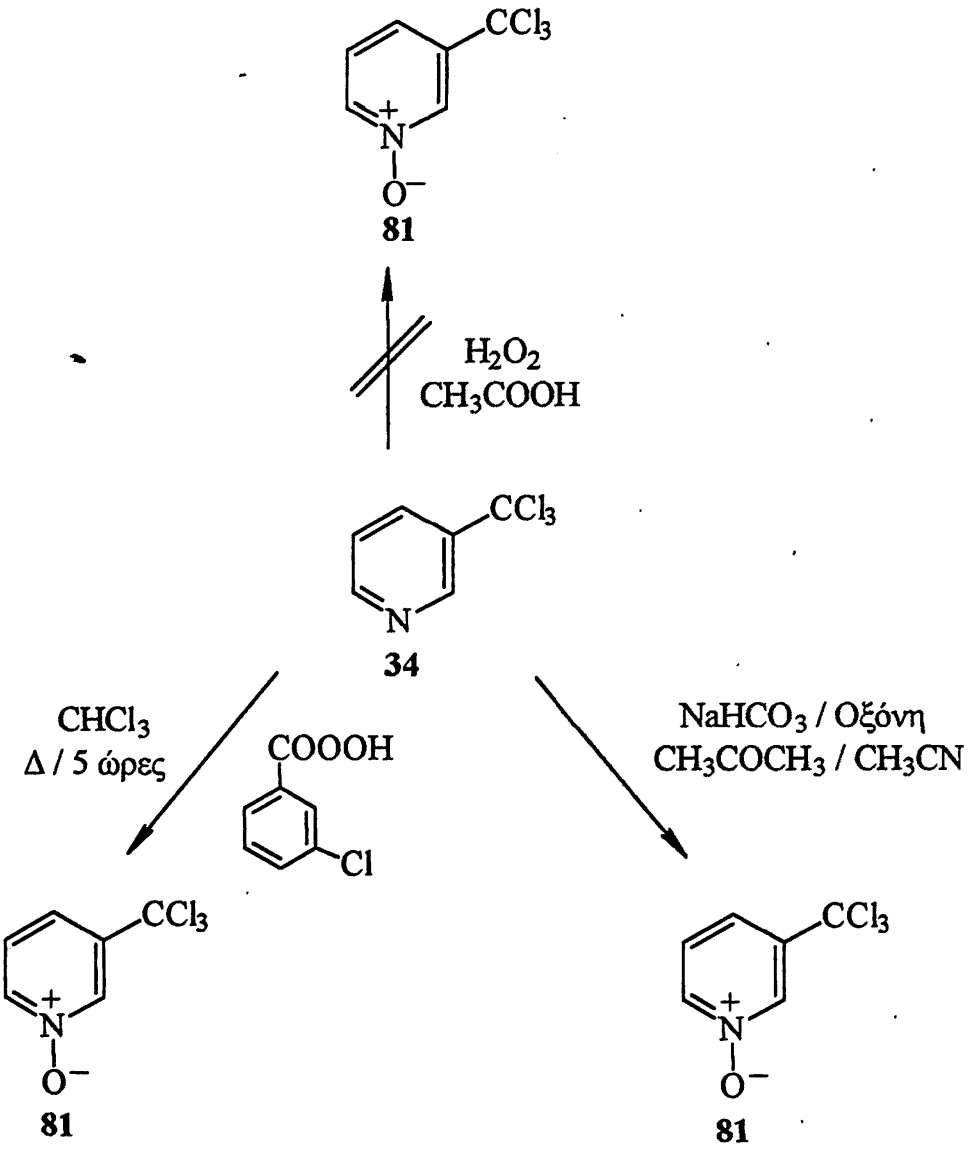


81

Το *N*-οξείδιο της 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης **81** δεν αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Για την σύνθεσή του κατ' αρχήν δοκιμάστηκε η μέθοδος οξείδωσης με υπεροξειδίου του υδρογόνου, όπως αναφέρεται από τον Ochiai[20], η οποία όμως δεν είχε αποτέλεσμα. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε ως μέσο οξείδωσης το *μετα*-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ. Ακολουθήθηκε η μέθοδος που αναφέρει ο Pedersen και οι συνεργάτες[24] του με την διαφορά ότι η αντίδραση δεν έγινε σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά το διάλυμα υποβλήθηκε σε βρασμό. Η αντίδραση έγινε σε 5 ώρες και η απόδοση του *N*-οξειδίου **81** ήταν 76%. Για την σύνθεση του **81** χρησιμοποιήθηκε και η οξόνη ως μέσο οξείδωσης, με την μέθοδο που αναφέρει ο Robke και οι συνεργάτες[28] του, η οποία έδωσε εντυπωσιακά αποτελέσματα. Η απόδοση της αντίδρασης σε **81** ήταν 94%. Η τελευταία αυτή μέθοδος έχει εκτός της υψηλής απόδοσης και άλλα δύο πλεονεκτήματα. Πρώτον ότι το προϊόν απομονώνεται εύκολα και δεύτερον ότι η αντίδραση ολοκληρώνεται σε διάστημα 1 ώρας (Σχήμα 1).

Για την ταυτοποίηση του *N*-οξειδίου **81** χρησιμοποιήθηκαν οι συνήθεις φασματοσκοπικές μέθοδοι. Στο ^{1}H NMR η διαφορά που υπάρχει σε σχέση με το φάσμα της **34** είναι ότι έχουμε μία μετατόπιση όλων των κορυφών σε χαμηλότερα πεδία (υψηλότερα ppm). Στο φάσμα IR εμφανίζεται μία οξεία κορυφή στα 1210 cm^{-1} που είναι χαρακτηριστική για την τάση δόνησης της N→O ομάδας.

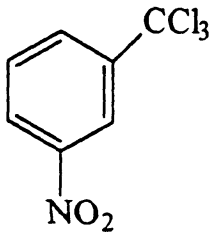
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 1

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.3 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου

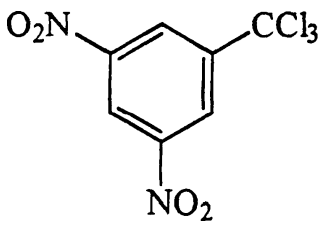


82

Το 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** είναι γνωστή ένωση. Έχει συντεθεί το 1981 από τον McKendry και τους συνεργάτες[5] του. Η ίδια μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα διατριβή. Συγκεκριμένα η χλωρίωση γίνεται με επίδραση μίγματος πενταχλωριούχου φωσφόρου και φαινυλο-φωσφονικού διχλωριδίου στο 3-νιτροβενζοϊκό οξύ. Στην πατέντα για την ταυτοποίηση του **82**, αναφέρεται μόνο ο δείκτης διάθλασης. Γι' αυτό η πλήρης ταυτοποίησή του έγινε με φασματοσκοπικές μεθόδους (^{1}H NMR, MS, IR). Στο φάσμα ^{1}H NMR εμφανίζονται οι εξής κορυφές: μία τριπλή στα 7.60 ppm (H-5) λόγω της *ορθο* σύζευξης με τα πρωτόνια των γειτονικών ανθράκων, μία πολλαπλή στα 8.16-8.24 ppm (H-4,6) και μία απλή στα 8.72 (H-2), ενώ στο IR φάσμα οι δύο χαρακτηριστικές κορυφές στα 1530 (*ασυμ.* NO_2) και στα 1350 cm^{-1} (*συμ.* NO_2). Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι το **82** έχει συντεθεί και με δύο άλλες μεθόδους. Συγκεκριμένα, από τον Scherer και τους συνεργάτες[46] του με νίτρωση του τριχλωρομεθυλοβενζολίου από μίγμα ατμίζοντος νιτρικού και θειικού οξέος και από τον Yagupol'skii και τους συνεργάτες[47] του με χλωρίωση του 3-τριφθορομεθυλοβενζολίου από μίγμα τριχλωριούχου αργιλίου και ακέτυλο χλωριδίου. Η μέθοδος του McKendry προτιμήθηκε ως πιο εύκολη στην επεξεργασία του τελικού προϊόντος και λόγω του ότι έχει μεγαλύτερη απόδοση

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.4 Σύνθεση 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου

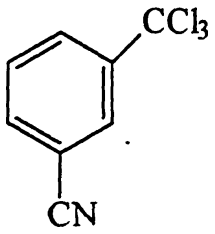


9

Το 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** έχει συντεθεί από το 1961, από τον Smith και τους συνεργάτες[3] του από το τριφθορομεθυλοβενζόλιο **8** με νίτρωση και ακολούθως χλωρίωση με ακέτυλο χλωρίδιο. Για την σύνθεση του ακολουθήθηκε διαφορετική μέθοδος. Συγκεκριμένα, η σύνθεση έγινε με την μέθοδο του McKendry και των συνεργατών[5] του με χλωρίωση του 3,5-δινιτροβενζοϊκού οξέος. Με τον τρόπο αυτό επιτεύχθηκε πολύ υψηλότερη απόδοση (90%) από αυτή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία (50%). Ακόμα, με τη μέθοδο αυτή η σύνθεση του μορίου γίνεται σε ένα στάδιο, ενώ με τη μέθοδο του Smith[3] απαιτούνται δύο στάδια. Στο φάσμα ^{1}H NMR εμφανίζονται δύο απλές κορυφές στα 9.25 ppm (H-2) και 9.13 ppm (H-4,6) και στο IR φάσμα οι δύο χαρακτηριστικές κορυφές στα 1530 cm^{-1} (*ασυμ.* NO_2) και στα 1350 cm^{-1} (*συμ.* NO_2).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

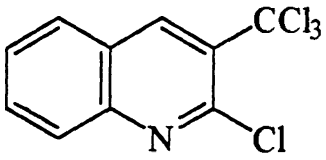
4.5 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου



83

Το 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83** στην βιβλιογραφία αναφέρεται από τον Elslager και τους συνεργάτες[48] του. Η σύνθεσή του γίνεται με χλωρίωση με αέριο χλώριο του *μετα*-τολουονιτριλίου με ακτινοβόληση με λάμπα βολφραμίου. Αναφέρεται μόνο στοιχειακή ανάλυση για την ταυτοποίησή του. Στην παρούσα διατριβή η σύνθεση του **83** γίνεται με τη μέθοδο του McKendry[5]. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται και πάλι μεγαλύτερη απόδοση (91%) από αυτή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Στο φάσμα ^{1}H NMR εμφανίζονται οι εξής κορυφές: μία τριπλή στα 7.52 ppm (H-5) λόγω της *ορθο* σύζευξης με τα πρωτόνια των γειτονικών ανθράκων, μία διπλή στα 7.65 ppm (H-4) λόγω της *ορθο* σύζευξης με το πρωτόνιο του C-5, μία διπλή στα 8.09 ppm (H-6) και μία απλή στα 8.15 ppm (H-2) και στο IR φάσμα κορυφή στα 2180 cm^{-1} (CN).

4.6 Σύνθεση της 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης

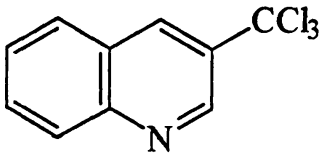


84

Η σύνθεση της 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **84** έγινε όπως ακριβώς αναφέρεται στην βιβλιογραφία από τον Korodi.[18,19] Η μέθοδος αυτή έχει αναπτυχθεί στο πρώτο κεφάλαιο.

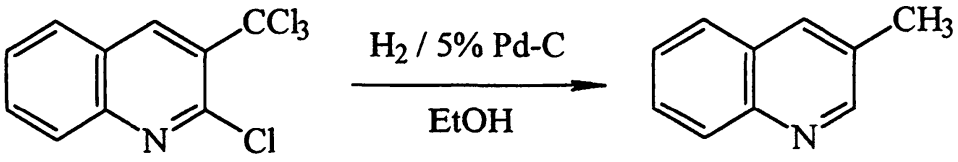
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.7 Σύνθεση 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης



85

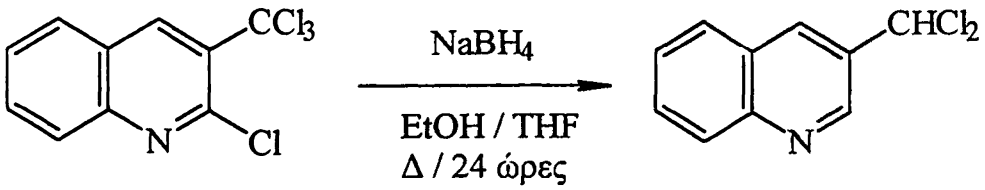
Η σύνθεση της 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **85** έγινε για πρώτη φορά. Για την σύνθεσή της κατ΄ αρχήν χρησιμοποιήθηκε ως αρχική ένωση η κινολίνη **84**. Σκοπός ήταν η αποχλωρίωση της **84** στην θέση 2. Η αποχλωρίωση αυτή δοκιμάστηκε να γίνει με δύο τρόπους χωρίς όμως να δώσει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Πρώτα δοκιμάστηκε η μέθοδος της καταλυτικής υδρογόνωσης παρουσία 5% παλλαδίου σε άνθρακα, η οποία έδωσε πλήρη αντικατάσταση των χλωρίων της ένωσης από υδρογόνα και προέκυψε η 3-μεθυλοκινολίνη **86**.



84 **86**

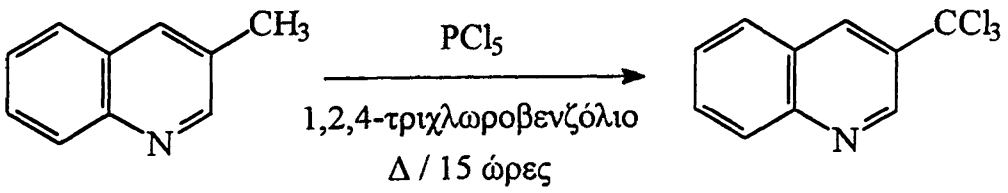
Κατόπιν για την αποχλωρίωση, δοκιμάστηκε η αναγωγή με βοροϋδρίδιο του νατρίου. Συγκεκριμένα σε διάλυμα της κινολίνης **84** σε τετρα-ϋδροφουράνιο προστέθηκε διάλυμα βοροϋδριδίου του νατρίου σε αιθανόλη και το μίγμα της αντίδρασης υποβλήθηκε σε βρασμό για 24 ώρες.[16] Το αποτέλεσμα και πάλι δεν ήταν το επιθυμητό, καθώς παρατηρήθηκε αναγωγή της τριχλωρομέθυλο ομάδας σε διχλωρομέθυλο και απομόνωση της κινολίνης **87**.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



84 **87**

Τελικά για να μπορέσει να συντεθεί η κινολίνη **85** επιλέχθηκε ως αρχική ένωση η 3-μεθυλοκινολίνη **86** και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χλωρίωσης που αναφέρει ο Korodi[19]. Δηλαδή, σε διάλυμα της **86** σε 1,2,4-τριχλωροβενζόλιο προστίθεται σταδιακά πενταχλωριούχος φωσφόρος και το μίγμα της αντίδρασης υποβάλλεται σε βρασμό για 15 ώρες. Με τον τρόπο αυτό απομονώθηκε η κινολίνη **85** σε απόδοση 85%. Στο φάσμα ^{1}H NMR η κινολίνη **85** εμφανίζει κορυφές στα 7.63 ppm (H-6), στα 7.81 ppm (H-7), στα 7.93 ppm (H-5), στα 8.05 ppm (H-8), στα 8.74 ppm (H-4), και στα 9.53 ppm (H-2).

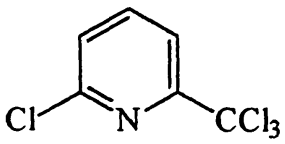


86 **85**

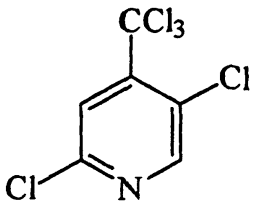
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Πυρηνόφιλη υποκατάσταση στην 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη

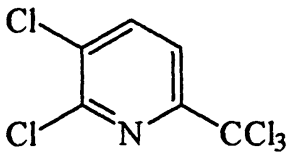
Είναι γνωστό από πατέντες[1,2] ότι οι 2- και 4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνες (π.χ. **88-90**) αντιδρούν με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια όπως αναμένεται, δηλαδή με εκτόπιση ιόντος χλωρίου από τις δραστικές 2- και 4-θέσεις, αφήνοντας ανέπαφη την τριχλωρομέθυλο ομάδα.. Οι πατέντες αυτές άφησαν να εννοηθεί ότι αυτή η συμπεριφορά είναι γενική για 2-, 3- και 4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνες. Μελέτες που έγιναν από τον Wakefield και τους συνεργάτες του[14] έχουν αποδείξει ότι οι 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνες έχουν τελείως διαφορετική συμπεριφορά με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Συγκεκριμένα με μεθοξείδιο του νατρίου, η 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** δίνει πρώτα τη διχλωρομεθυλοπυριδίνη **80** και στη συνέχεια την ακετάλη **91**, ενώ η 2,6-διχλωρο-3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **92** δίνει τον *ορθο*-εστέρα **93**.



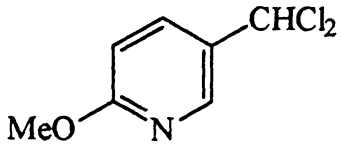
88



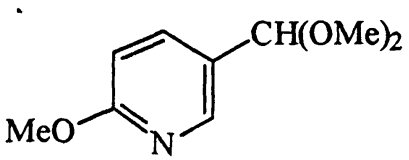
89



90

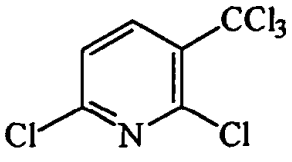


80

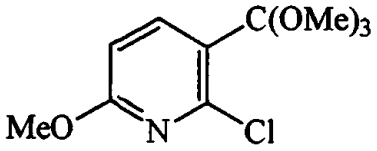


91

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



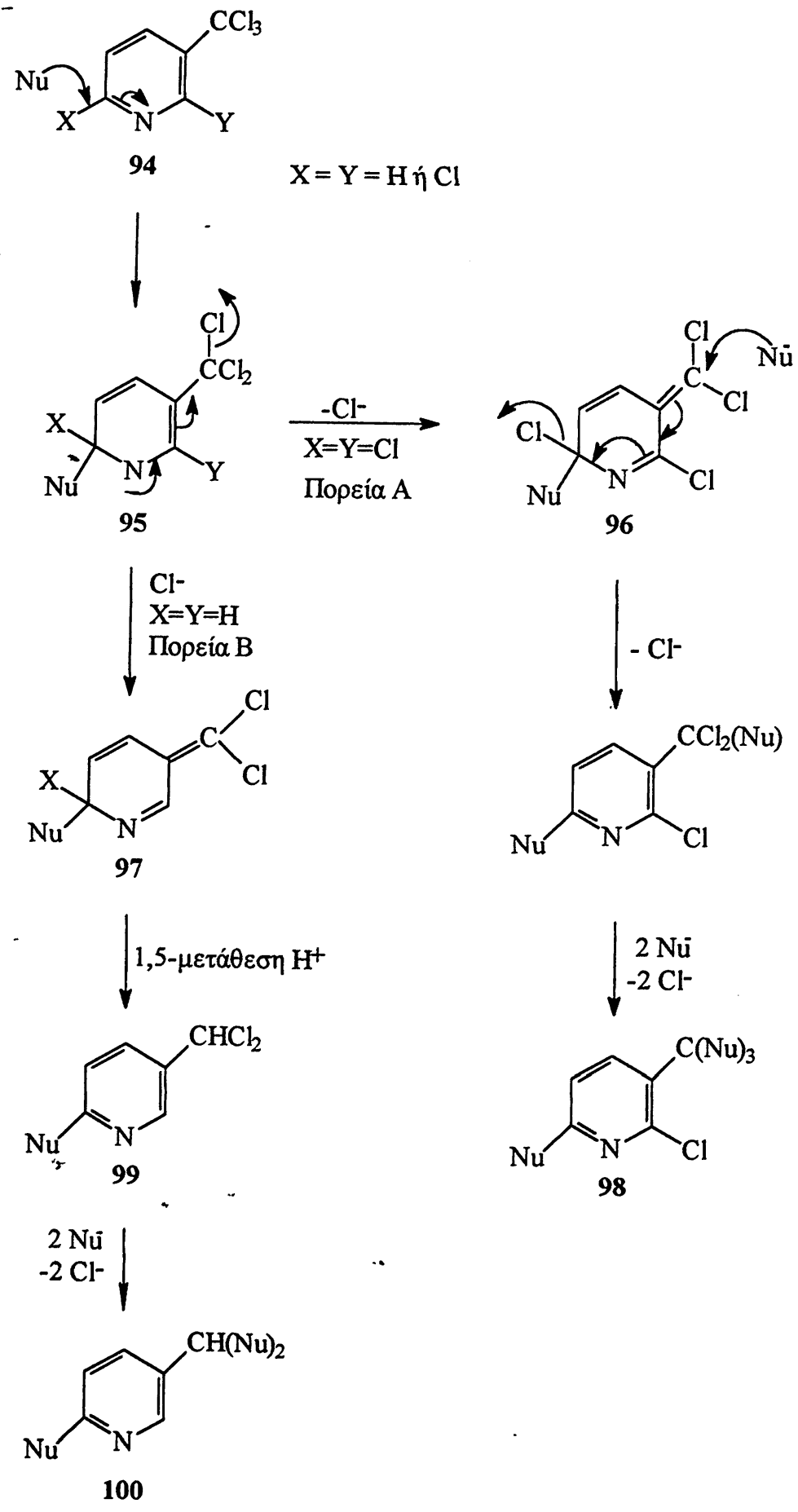
92



93

Τα αποτελέσματα των παραπάνω δύο αντιδράσεων εξηγούνται με τον παρακάτω γενικό μηχανισμό, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 2. Η προσθήκη του πυρηνόφιλου στην πυριδίνη **94** δίνει το σ-σύμπλοκο **95** το οποίο ανεξάρτητα από τον υποκαταστάτη X χάνει ένα ανιόν χλωρίου δίνοντας τα ενδιάμεσα **96** (Πορεία Α) και **97** (Πορεία Β). Ο εξωκυκλικός άνθρακας του **96** αρχικά προσβάλλεται από δεύτερο μόριο του πυρηνόφιλου προκαλώντας αρωματοποίηση με ταυτόχρονη απόσπαση ανιόντος χλωρίου από την θέση που έγινε η προσβολή για να δώσει ένα υποκατεστημένο διχλωρομέθυλο ενδιάμεσο, το οποίο προσβάλλεται διαδοχικά από δύο μόρια του πυρηνόφιλου για να δώσει τελικά τον *ορθο*-εστέρα **98**. Στο κινοειδές ενδιάμεσο **97** το Η-6 μετατίθεται στον εξωκυκλικό άνθρακα και προκύπτει η διχλωρομεθυλο-πυριδίνη **99**, εφόσον αρχικά χρησιμοποιηθούν ισοδύναμες ποσότητες πυριδίνης **34** και πυρηνόφιλου και η αντίδραση έχει γίνει σε θερμοκρασία δωματίου. Σε υψηλότερες θερμοκρασίες και παρουσία δύο ισοδυνάμων πυρηνόφιλου η πυριδίνη **25** μετατρέπεται στην ακετάλη **26**. Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνες ακολουθούν τον μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης.

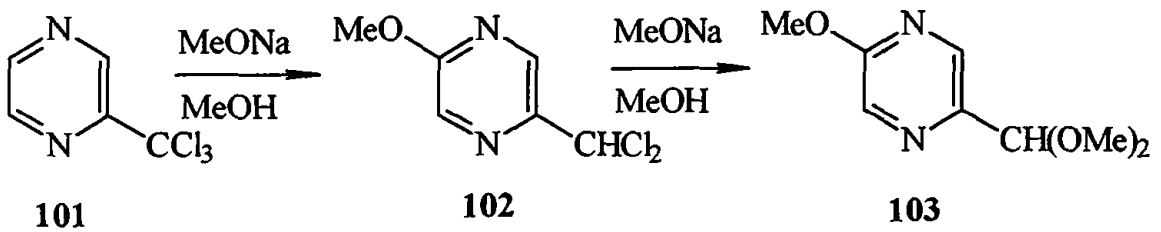
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 2

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μηχανισμοί ανάλογοι με την Πορεία Α έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την ιδιάζουσα δραστικότητα 3-τριφθορομεθυλοιμιδαζολίων,[49,50] ενώ βρέθηκαν στην βιβλιογραφία και παρόμοιες πυρηνόφιλες αντιδράσεις με 3-διχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο,[51,52] με 4-χλωροαλκυλοπυριδαζίνες[53] και με 2-χλωρομεθυλοφουράνιο[54]. Η δεύτερη περίπτωση 6π-ετεροκυκλικού συστήματος που υφίσταται μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης ανάλογο με αυτόν της Πορείας Β είναι η 2-τριχλωρομεθυλοπυραζίνη **101**. Αυτή η ένωση αντιδρά με ένα ισοδύναμο μεθοξειδίου του νατρίου στους 15°C και δίνει την πυραζίνη **102** ως μοναδικό προϊόν. Η πυραζίνη **102** μετατρέπεται στην ακετάλη **103** με περίσσεια μεθοξειδίου (Σχήμα 3).



101 **102** **103**

Σχήμα 3

Τα παραπάνω αποτελέσματα έδωσαν την αφορμή για περαιτέρω μελέτη της συμπεριφοράς της 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης **34** και με άλλα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Για την μελέτη αυτή έγινε μία επιλογή πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων ανάλογα με την ισχύ τους και ανάλογα με το είδος του πυρηνόφιλου ατόμου. Ενώ όπως ήδη αναφέρθηκε η αντίδραση της **34** με μεθοξείδιο του νατρίου γίνεται κάτω από ήπιες συνθήκες, δεν συμβαίνει το ίδιο με όλα τα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν. Τα αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 4.

Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι εκτός του C-6 είναι πιθανόν να υπάρξει προσβολή και του C-2 της πυριδίνης **34**, με τη χρήση φασματοσκοπίας ^{1}H NMR μπορεί να επιβεβαιωθεί η απομόνωση του υποκατεστημένου στη θέση 6 προϊόντος. Το πρωτόνιο του C-6 λόγω της *ορθο-* και *μετα-* σύζευξης που έχει με τα πρωτόνια των ανθράκων 2, 4 και 5, στο φάσμα ^{1}H NMR εμφανίζεται με

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

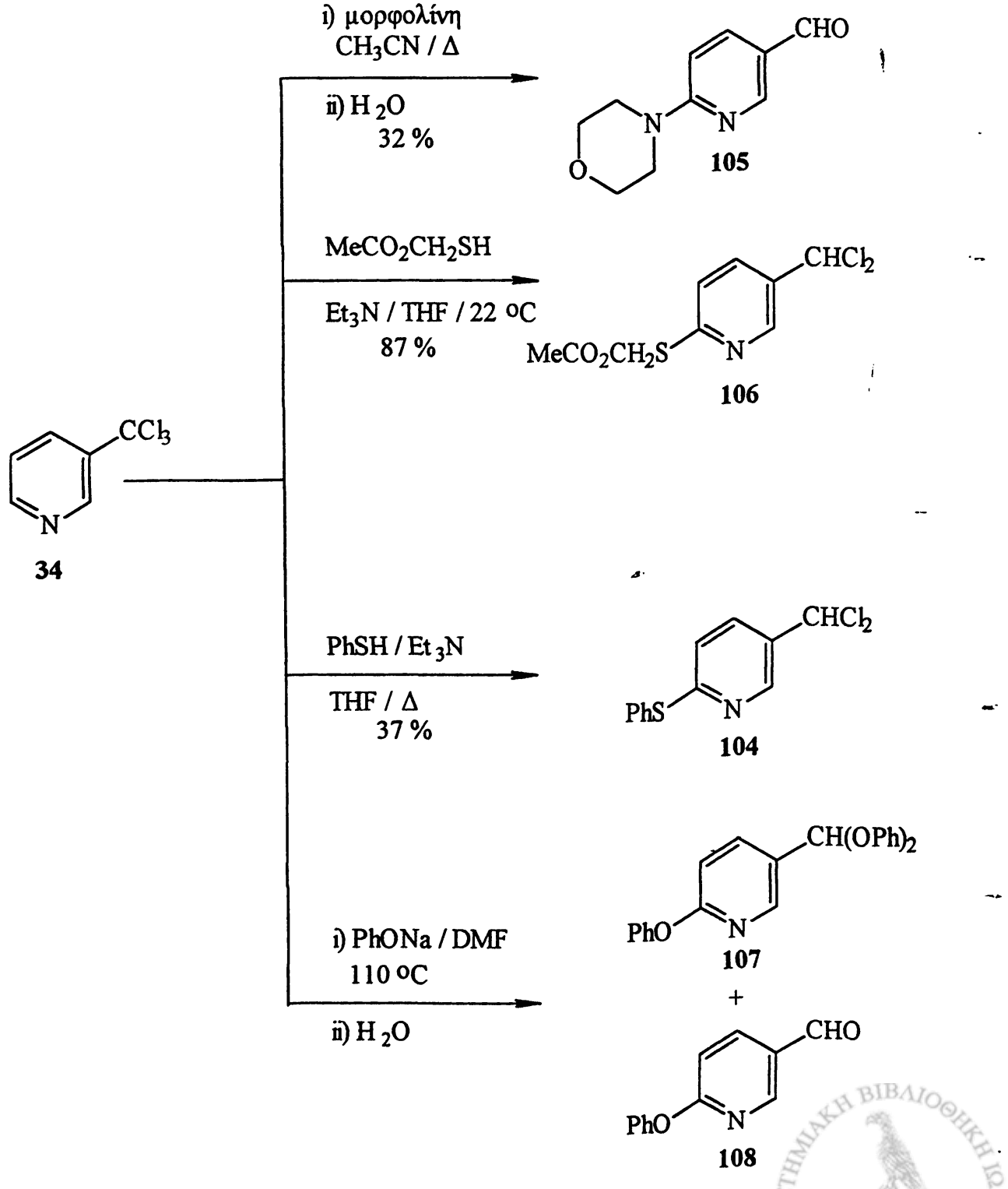
τη μορφή δύο διπλών κορυφών (J = 6 Hz) στα 8.70 ppm. Το πρωτόνιο του C-2 εμφανίζεται στα 9.22 ppm λόγω του ότι είναι περισσότερο αποπροστατευμένο και εμφανίζεται ως διπλή κορυφή (J = 2 Hz), επειδή έχει *μετα* σύζευξη με το πρωτόνιο του C-4 και είναι διπλή επειδή η σύζευξη με το πρωτόνιο του C-6 έχει μικρή σταθερά σύζευξης (J = 0.4 Hz) και δεν διακρίνεται. Έτσι στο προϊόν της υποκατάστασης ανάλογα με τις κορυφές που εξαφανίζονται στο φάσμα ^{1}H NMR διαπιστώνεται η θέση υποκατάστασης του υδρογόνου. Επίσης η επιβεβαίωση ότι έχει γίνει 1,5-μετάθεση H^- απορρέει από την εμφάνιση απλής κορυφής στα 6.5-6.7 ppm που οφείλεται στην σχηματιζόμενη διχλωρομέθυλο ομάδα, ενώ η εμφάνιση κορυφής που αντιστοιχεί σε αλδέυδο ομάδα (9-10 ppm) υποδεικνύει ότι το προϊόν έχει υδρολυθεί (δεν μπορεί να γίνει υδρόλυση αν πρώτα δεν γίνει η 1,5-μετάθεση).

Κάνοντας μία σύγκριση της αντίδρασης της **34** με το μεθοξείδιο και το φαινοξείδιο, φαίνεται σημαντική διαφορά όσον αφορά τις συνθήκες της αντίδρασης. Ενώ με το μεθοξείδιο χρειάζονται ήπιες συνθήκες, με το φαινοξείδιο απαιτούνται πολύ πιο δραστικές, όπως αναμένεται. Για την αντίδραση αυτή απαιτείται βρασμός και χρησιμοποιείται το διμεθυλοφορμαμίδιο ως πολικός μη πρωτικός διαλύτης, ο οποίος επιδιαλυτώνει μόνο τα κατιόντα ευνοώντας με τον τρόπο αυτό τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα των ελευθέρων ανιόντων. Επίσης τα προϊόντα **107** και **108** που απομονώθηκαν είχαν χαμηλές αποδόσεις (21 και 14% αντίστοιχα). Αυτό εξηγείται από το ότι το μεθοξείδιο είναι πιο ισχυρό πυρηνόφιλο από το φαινοξείδιο.

Για τα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια που προέρχονται από μερκαπτάνες φαίνεται ότι απαιτούνται σχετικά ήπιες συνθήκες. Η αντίδραση της **34** με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα, γίνεται σε πολύ ήπιες συνθήκες, τόσο όσο αναφορά την θερμοκρασία όσο και τον διαλύτη. Η αντίδραση αυτή γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου και ως διαλύτης χρησιμοποιείται το σχετικά λιγότερο πολικό τετραϋδροφουράνιο. Επίσης η απόδοση του εστέρα **106** αυτής της αντίδρασης είναι πολύ υψηλή (87%). Η αντίδραση της **34** με θειοφαινόλη γίνεται και πάλι σε σχετικά ήπιες συνθήκες (διαλύτης τετραϋδροφουράνιο και

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

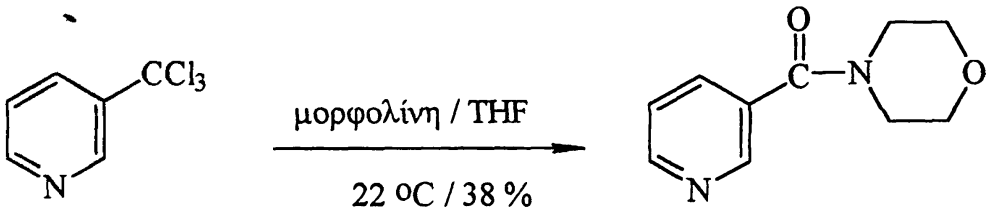
βρασμός) αλλά η αντίδραση δίνει αρκετά μικρότερη απόδοση του διχλωρομέθυλο παραγώγου **104** (37%). Και πάλι αυτό το αποτέλεσμα είναι αναμενόμενο λόγω της μικρότερης δραστικότητας της θειοφαινόλης σε σχέση με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα.



Σχήμα 4

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

- Τέλος όσον αφορά την περίπτωση αμινών βρέθηκε ότι καθοριστικό ρόλο παίζουν οι συνθήκες της αντίδρασης. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 4, η αντίδραση της πυριδίνης **34** με μορφολίνη σε ακετονιτρίλιο στο σημείο βρασμού δίνει την αναμενόμενη αλδεΰδη **105**, με βάση τον προτεινόμενο μηχανισμό (μετά από υδατική επεξεργασία). Αντίθετα, η αντίδραση της **34** με μορφολίνη σε τετραϋδροφουράνιο και σε θερμοκρασία δωματίου έδωσε το αμίδιο **109** με απ' ευθείας προσβολή του άνθρακα της τριχλωρομέθυλο ομάδας και ακολούθως υδρόλυση (Σχήμα 5).



34 **109**

Σχήμα 5

Εκτός από τα πυρηνόφιλα που αναφέρθηκαν, έγιναν δοκιμές και με άλλα. Συγκεκριμένα δοκιμάστηκαν και το θειοκυανιούχο κάλιο (παρουσία 18-στέμματος-6-αιθέρα), το θειοξικό οξύ, το αζίδιο του καλίου, το κυανιούχο κάλιο, καρβανιόντα (όπως ακετοξικός αιθυλεστέρας), οργανολιθιακές ενώσεις, αντιδραστήρια Grignard και τριφαινυλοφωσφίνη, τα οποία όμως δεν αντέδρασαν κάτω από διάφορες συνθήκες. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ο C-6 της πυριδίνης **34** δεν είναι αρκετά ηλεκτρονιόφιλος, ώστε να μελετηθεί περαιτέρω η αντίδραση αυτή.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

MeCO.CH2Cl
Et3N
CH2Cl
Cl
O
O
O

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Επίδραση *τριτοταγούς*-βουτοξειδίου σε τριαλογονομέθυλο παράγωγα της πυριδίνης

Στο παρόν κεφάλαιο αναφέρονται τα αποτελέσματα της πυρηνόφιλης υποκατάστασης *τριτοταγούς*-βουτοξειδίου (*tert*-BuO$^-$) σε τριχλωρομέθυλο και τριφθορομέθυλο παράγωγα της πυριδίνης. Ο λόγος, για τον οποίο ασχοληθήκαμε με το συγκεκριμένο θέμα, είναι ότι πολλά παράγωγα αυτού του τύπου χρησιμοποιούνται ως αγροχημικά.

Από βιβλιογραφικά δεδομένα[55] είναι γνωστό ότι το Bu^{t}O$^-$ εισάγεται στον δακτύλιο της πυριδίνης, συνήθως με υποκατάσταση ατόμων χλωρίου. Σημαντικό ρόλο στις συγκεκριμένες αντιδράσεις παίζουν και οι συνθήκες με τις οποίες γίνεται η απομόνωση των προϊόντων. Αν χρησιμοποιηθούν υδατικές συνθήκες υφίσταται η πιθανότητα η *τριτοταγής*-βουτόξυ ομάδα να αντικατασταθεί από υδροξυλομάδα.[56] Γενικά, αναφέρεται ότι ο μηχανισμός της παραπάνω αντίδραση γίνεται με μεταφορά ηλεκτρονίου.[57] Επίσης από τον Makosza και τους συνεργάτες[58] του, έχει αναφερθεί η υποκατάσταση ατόμου φθορίου με Bu^{t}O$^-$ στο *παρα*-φθορονιτροβενζόλιο.

Στην παρούσα διατριβή ως αρχικά αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν τα εξής παράγωγα πυριδινών: 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34**, 2,6-διχλωρο-3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **92**, 2,6-διχλωρο-4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **110**, 2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **111** και 2,6-διχλωρο-4-τριφθορομεθυλο πυριδίνη **112.**

Σε όλες τις αντιδράσεις ως πυρηνόφιλο χρησιμοποιήθηκε το *τριτοταγές*-βούτοξείδιο του καλίου (Bu^{t}OK) και ως διαλύτης τετραϋδροφουράνιο. Λόγω του ότι αντιμετωπίστηκαν σημαντικά προβλήματα στην απομόνωση των προϊόντων, οι αντιδράσεις έγιναν σε διάφορες θερμοκρασίες και με

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

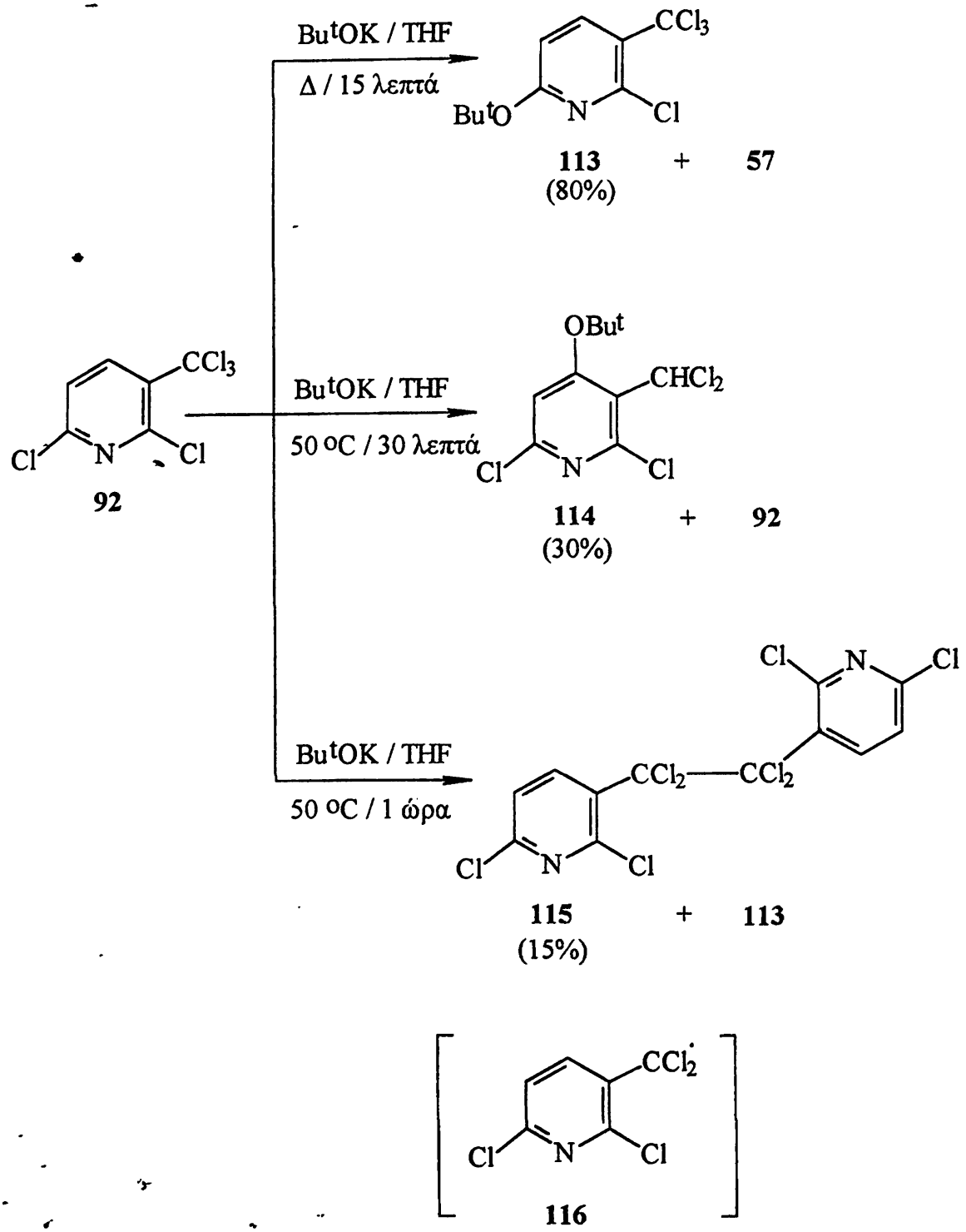
διαφορετική χρονική διάρκεια. Επίσης πρέπει να τονισθεί ότι η προσθήκη του βουτοξειδίου στο μίγμα της αντίδρασης, γίνεται πάντα σε χαμηλή θερμοκρασία (0°C) λόγω του ότι ακόμα και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος παρατηρούνται φαινόμενα μη ελεγχόμενης αντίδρασης.

Σε όλες τις αντιδράσεις, εκτός από μία μόνο περίπτωση που θα αναφερθεί παρακάτω, ήταν αδύνατος ο διαχωρισμός του μίγματος των προϊόντων. Δοκιμάστηκαν χρωματογραφία στήλης με τη μέθοδο "flash chromatography"[59] και κλασματική απόσταξη, αλλά δεν κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός. Η ταυτοποίηση των προϊόντων είναι εφικτή λόγω της σημαντικής διαφοράς που παρουσιάζουν στις φασματοσκοπικές ιδιότητες. Κατ΄ αυτό τον τρόπο, μέσω των φασμάτων ^{1}H NMR, GC-MS και HRMS, μπόρεσε να γίνει η ταυτοποίηση. Τα φασματοσκοπικά αυτά δεδομένα, αναφέρονται στο Πειραματικό Μέρος της Διατριβής στο Κεφάλαιο 11.

Το πρώτο πείραμα έγινε με την πυριδίνη **34**, σε θερμοκρασίες από 0-50°C και για χρόνο από 15 λεπτά ως 1 ώρα, χωρίς να δώσει κανένα αποτέλεσμα.

Ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχουν προκύψει κατά την αντίδραση της πυριδίνης **92**. Σε θερμοκρασία δωματίου σε 15 λεπτά δίνει το 6-*τριτοταγες*-βουτόξυ-παράγωγο **113** σε απόδοση 80%. Εδώ πρέπει να τονισθεί ότι είναι η μόνη περίπτωση που απομονώθηκε προϊόν αναλυτικά καθαρό. Όταν η αντίδραση γίνει στους 50°C για 1/2 ώρα, προκύπτει η 4-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2,6-διχλωρο-3-διχλωρομεθυλοπυριδίνη **114** σε απόδοση 30 %. Αυτό είναι το πρώτο παράδειγμα 1,3-μετάθεσης ατόμου υδρογόνου σε "*tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση. Είναι αξιοσημείωτο ότι με MeO^- και $MeCO_2CH_2S^-$ η πυριδίνη **92** αντιδρά με υποκατάσταση χλωρίου στη θέση 6. Διεξάγοντας την παραπάνω αντίδραση στους 50°C για 1 ώρα, εκτός από το προϊόν υποκατάστασης **113** προέκυψε και το διμερές **115**, το οποίο πιθανώς να έχει σχηματισθεί από το διμερισμό της ρίζας **116**, αφού και στη βιβλιογραφία[60] το Bu^{t}OK έχει αναφερθεί ως εκκινητής αντιδράσεων ελευθέρων ριζών. Τα παραπάνω αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 6.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

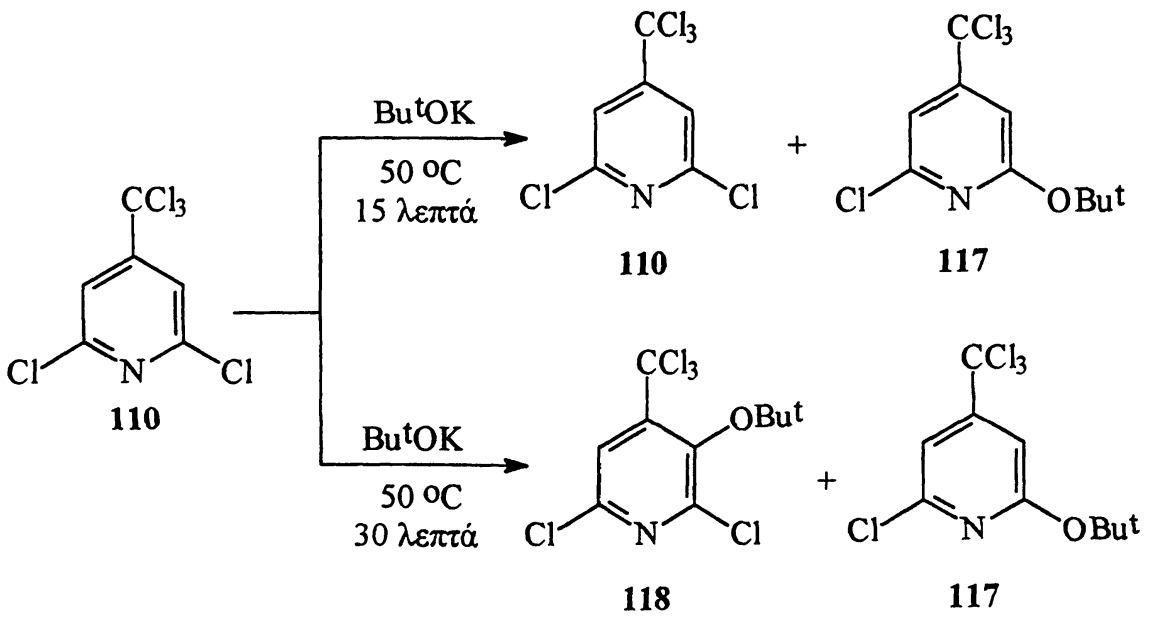


Σχήμα 6

Τα αποτελέσματα που έδωσε η πυριδίνη **110** ήταν τα αναμενόμενα. Όταν η αντίδραση έγινε στους 50°C σε 15 λεπτά έδωσε μίγμα αρχικού **110** και το υποκατεστημένο στη θέση 6 προϊόν **117**. Κάνοντας την αντίδραση στους

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

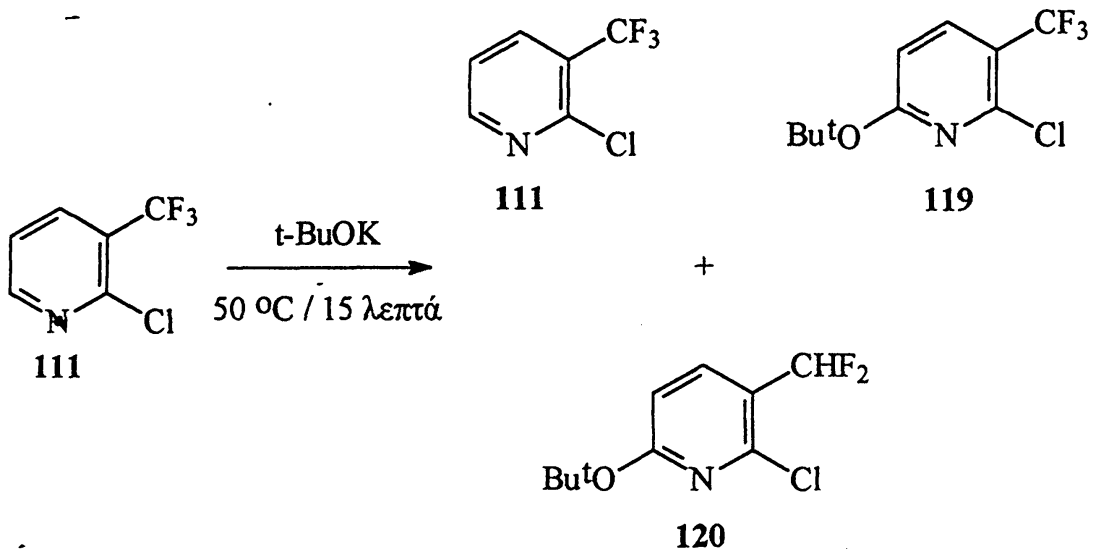
$50^{o}C$ για 30 λεπτά προέκυψε μίγμα του παραγώγου **117** και του υποκατεστημένου στη θέση 3 παραγώγου **118**. Τα αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 7.



Σχήμα 7

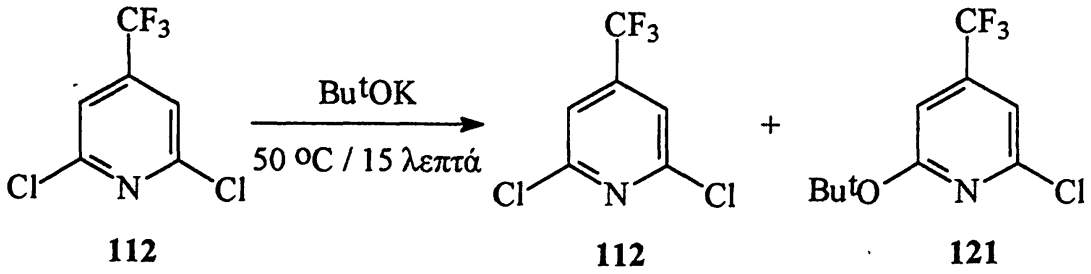
Η πυριδίνη **111** έδωσε μη αναμενόμενα προϊόντα. Συγκεκριμένα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, με βάση τη βιβλιογραφία θα αναμενόταν υποκατάσταση του ατόμου φθορίου[58]. Όμως, από την αντίδραση στους $50^{o}C$ για 15 λεπτά, προέκυψε μίγμα που αποτελείται από την αρχική πυριδίνη **111**, την 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **119** και το προϊόν 1,5-μετάθεσης **120**. Αυτά τα αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 8.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 8

Τέλος το αποτέλεσμα της αντίδρασης της πυριδίνης **112** στους 50°C για 15 λεπτά ήταν το αναμενόμενο, αφού προέκυψε μίγμα της αρχικής πυριδίνης **112** και 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-4-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **121**, όπως δείχνεται στο Σχήμα 9.



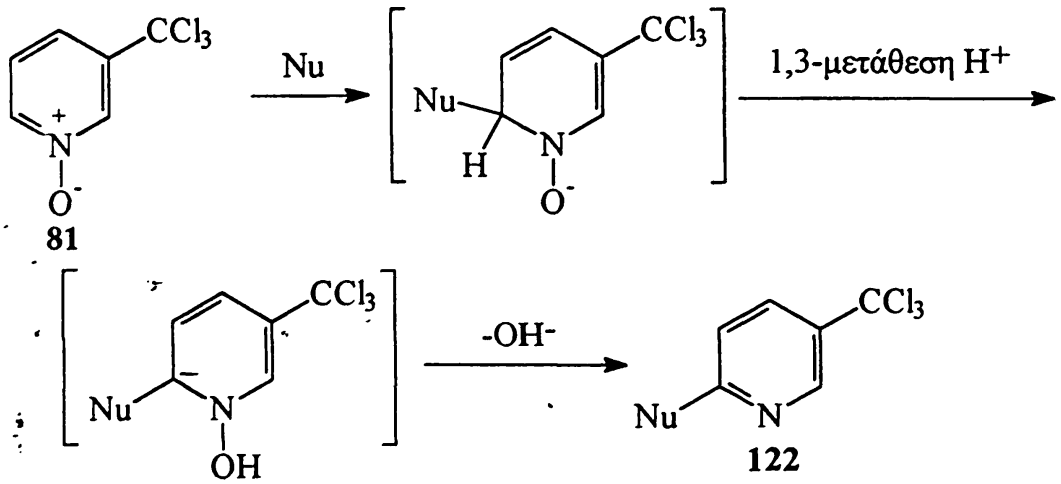
Σχήμα 9

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Πυρηνόφιλη υποκατάσταση στο 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο

Όπως εξηγήθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο η δραστικότητα της 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης **34** ως προς την πυρηνόφιλη υποκατάσταση είναι περιορισμένη. Για τον λόγο αυτό συντέθηκε το *N*-οξείδιο **81** από την πυριδίνη **34**, όπου ο C-6 έχει αυξημένο ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα, λόγω της ισχυρότερης έλξης ηλεκτρονίων από το θετικά φορτισμένο άζωτο. Για το λόγο αυτό, αναμένονται μεγαλύτερες αποδόσεις, ηπιότερες συνθήκες αντίδρασης καθώς και αποτελέσματα με πυρηνόφιλα που δεν αντέδρασαν με την πυριδίνη **34**. Για την επιλογή της σύνθεσης του *N*-οξειδίου **81** συνετέλεσαν και άλλοι λόγοι. Κατ' αρχήν αναμένεται ένας διαφορετικός μηχανισμός πυρηνόφιλης υποκατάστασης από τον "*tele*" που ακολουθεί η πυριδίνη **34**, ο οποίος δίνεται στο Σχήμα 10.



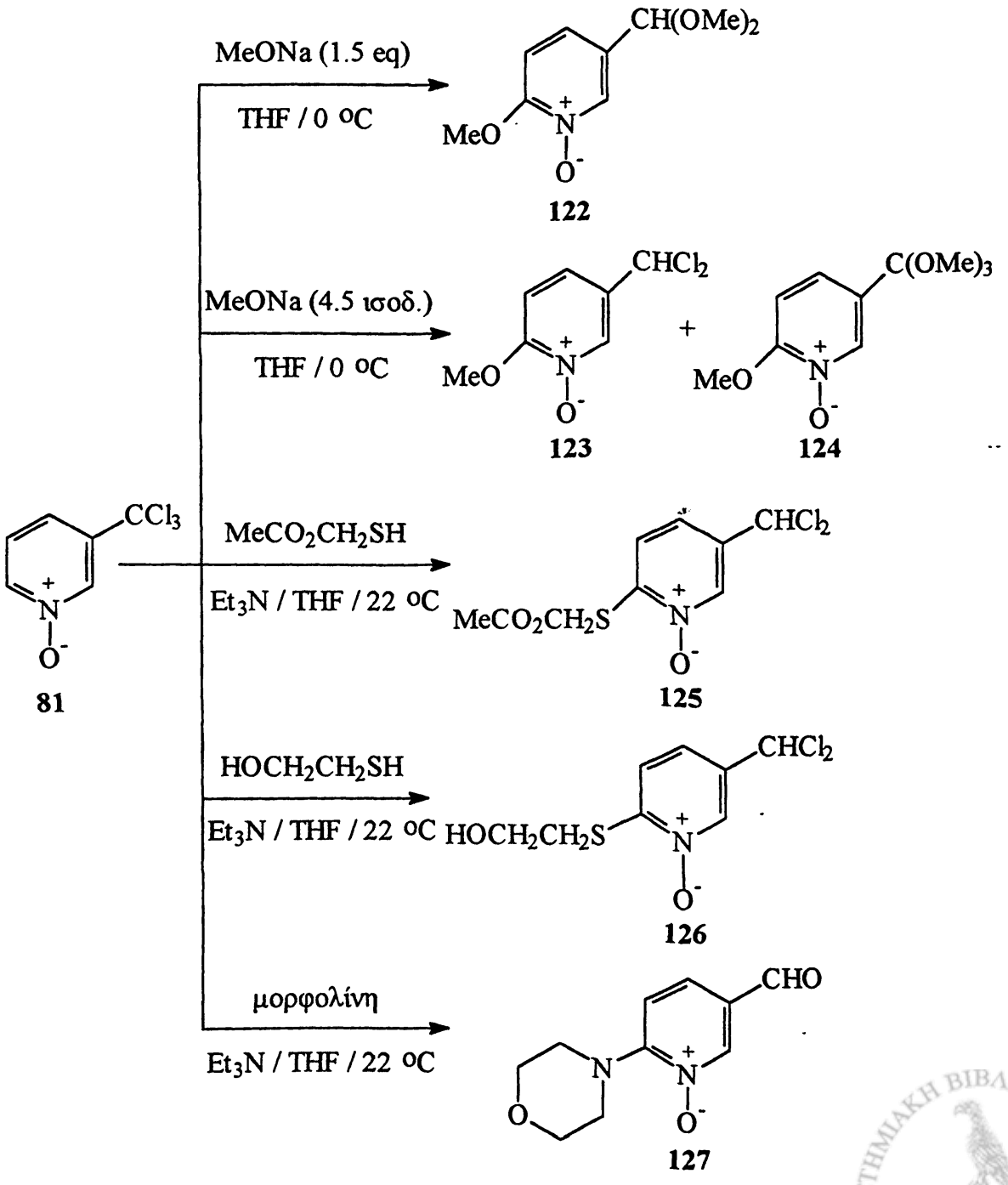
81 **122**

Σχήμα 10

Σύμφωνα με αυτόν τον μηχανισμό, αναμένεται προσβολή του πυρηνόφιλου στον C-6, 1,3-μετάθεση H^+ του C-6 στο οξυγόνο του *N*-οξειδίου

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

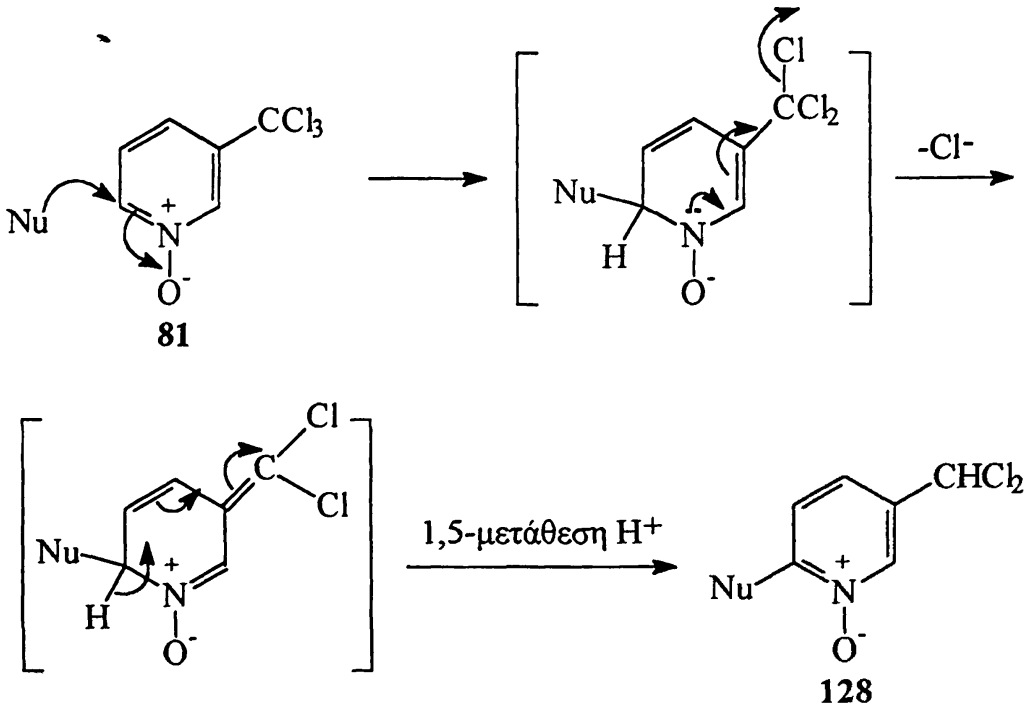
και αρωματοποίηση, έπειτα από απόσπαση ανιόντος υδροξειδίου Δηλαδή, έναν μηχανισμό που έχει πολλά κοινά σημεία με την "*cine*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση. Με σκοπό την επιβεβαίωση αυτής της θεωρίας, δοκιμάστηκαν μία σειρά από αντιδράσεις του *N*-οξειδίου **81** με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Τα αποτελέσματα δίνονται στο Σχήμα 11.



Σχήμα 11

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα των παραπάνω αντιδράσεων, φαίνεται ότι οι υποθέσεις για την συμπεριφορά του *N*-οξειδίου **81** επαληθεύονται εν μέρει. Όντως το *N*-οξείδιο **81** είναι πιο δραστικό από την πυριδίνη **34**, αλλά η πυρηνόφιλη υποκατάσταση δεν ακολουθεί τον αναμενόμενο μηχανισμό της 1,3-μετάθεσης H^+, διατήρηση της τριχλωρομέθυλο ομάδας και τελικά αποξυγόνωση. Τα σχηματισθέντα προϊόντα **122-127** οδηγούν στο συμπέρασμα ότι και το *N*-οξείδιο ακολουθεί το μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 12.



Σχήμα 12

Τα αποτελέσματα, των αντιδράσεων του *N*-οξειδίου **81** επιβεβαιώνουν την υπόθεση, ότι το *N*-οξείδιο έχει αυξημένη δραστικότητα ως προς την 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34**. Για το μεθοξείδιο του νατρίου τόσο όταν χρησιμοποιείται ισοδύναμη ποσότητα σε σχέση με την αρχική ένωση, όσο και όταν υπάρχει περίσσεια μεθοξειδίου η αντίδραση γίνεται σε χαμηλή θερμοκρασία (0°C) και χρησιμοποιείται ως διαλύτης το σχετικά μη πολικό τετραϋδροφουράνιο. Όταν η αντίδραση γίνεται με τις ίδιες συνθήκες που αντέδρασε η **34**, δηλαδή σε θερμοκρασία δωματίου και σε μεθανόλη, είναι μη ελεγχόμενη, δίνοντας τάχιστα προϊόντα πολυμερισμού. Επίσης στην

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

περίπτωση της πυριδίνης **34** για να προκύψουν τα αντίστοιχα παράγωγα της ακετάλης **122** και του *ορθο*-εστέρα **124**, ήταν απαραίτητο το μίγμα της αντίδρασης να υποβληθεί σε βρασμό.

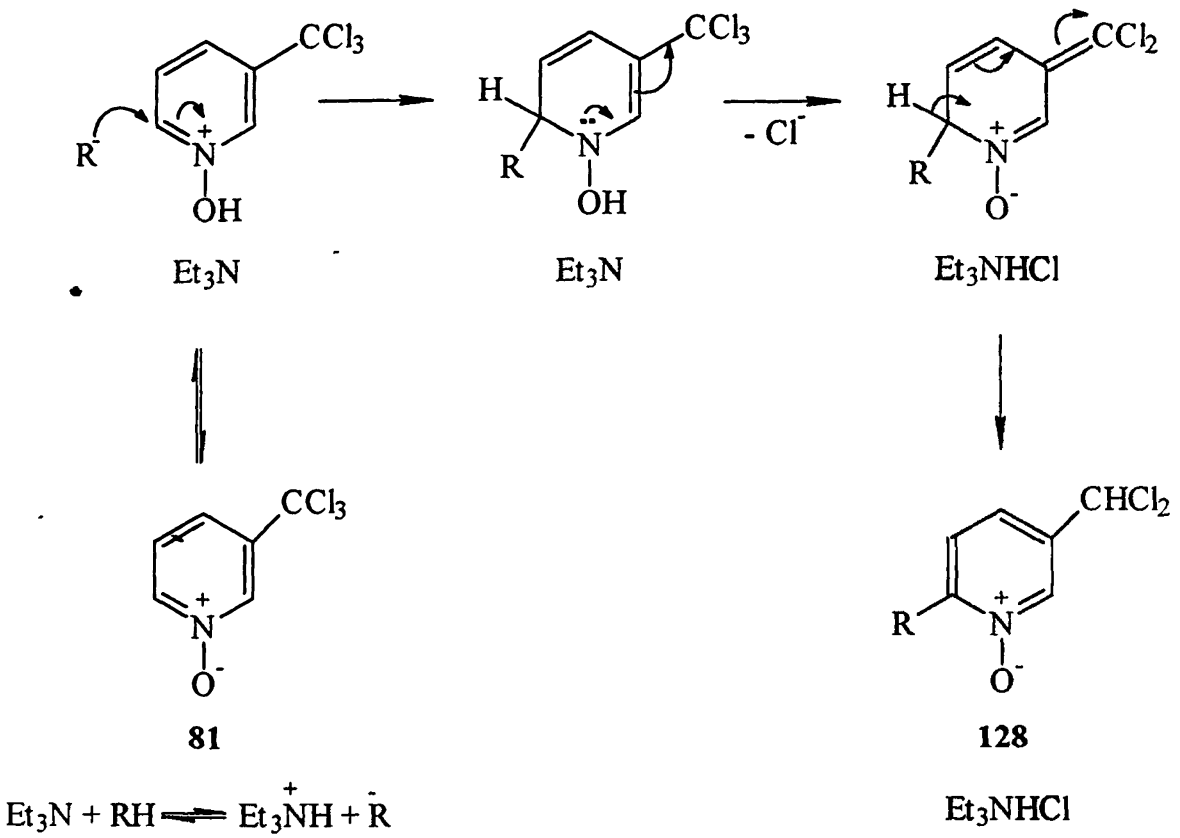
Στην αντίδραση του *N*-οξειδίου **81** με τον μερκαπτοξικό μεθυλεστέρα το σχηματισθέν προϊόν **125** δεν παρουσίασε ιδιαίτερη διαφορά στην απόδοση από το αντίστοιχο προϊόν **116**, αλλά υπήρξε σημαντική μείωση στο χρόνο αντίδρασης από 7 σε 4 μέρες. Επίσης το *N*-οξείδιο **81** αντιδρά και δίνει το προϊόν **126** με 2-μερκαπτοαιθανόλη, σε αντίθεση με την πυριδίνη **34** η οποία δεν αντιδρά.

Η αντίδραση του *N*-οξειδίου **81** με την μορφολίνη είχε σημαντικά προβλήματα. Όταν χρησιμοποιήθηκε μεγάλη περίσσεια μορφολίνης, όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία για τις αντιδράσεις αμινών, ενώ ήταν εμφανές από το TLC και το φάσμα ^{1}H NMR ότι σχηματιζόταν υποκατεστημένο προϊόν, ήταν αδύνατη η απομόνωσή του. Τα παραπάνω έδιναν την ένδειξη ότι το προϊόν δεν ήταν σταθερό. Έχοντας υπ΄ όψη ότι από τις μερκαπτάνες έχουν προκύψει τα καλύτερα αποτελέσματα και ότι οι αντιδράσεις αυτές λαμβάνουν χώρα πάντα με την παρουσία τριαιθυλαμίνης, επαναλήφθηκε η αντίδραση χρησιμοποιώντας ως βάση την τριαιθυλαμίνη. Πράγματι με αυτή την μέθοδο απομονώθηκε η 2-μορφολινο-1-οξειδοπυριδινο-5-καρβαλδεΰδη **127** σε μέτρια απόδοση (45%). Με το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην τριαιθυλαμίνη ένας πολλαπλός ρόλος. Συγκεκριμένα, αποσπά το πρωτόνιο του πυρηνόφιλου αντιδραστηρίου (R) και δημιουργεί την παρακάτω ισορροπία:

$$Et_3N: + RH \rightleftharpoons Et_3NH^+ + R^-$$

Το συζυγές οξύ που προκύπτει μπορεί να πρωτονιώσει το οξυγόνο του *N*-οξειδίου της πυριδίνης αυξάνοντας τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του C-6. Στη συνέχεια η τριαιθυλαμίνη εξουδετερώνει το υδροχλώριο που αποσπάται από το ενδιάμεσο *N*-υδρόξυ παράγωγο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό του σταθερότερου κινοειδούς *N*-οξειδίου, στο οποίο γίνεται η 1,5-μετάθεση H^+ που καταλήγει στο 5-διχλωρομεθυλο-2-υποκατεστημενο-πυριδινο-*N*-οξείδιο (Σχήμα 13).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

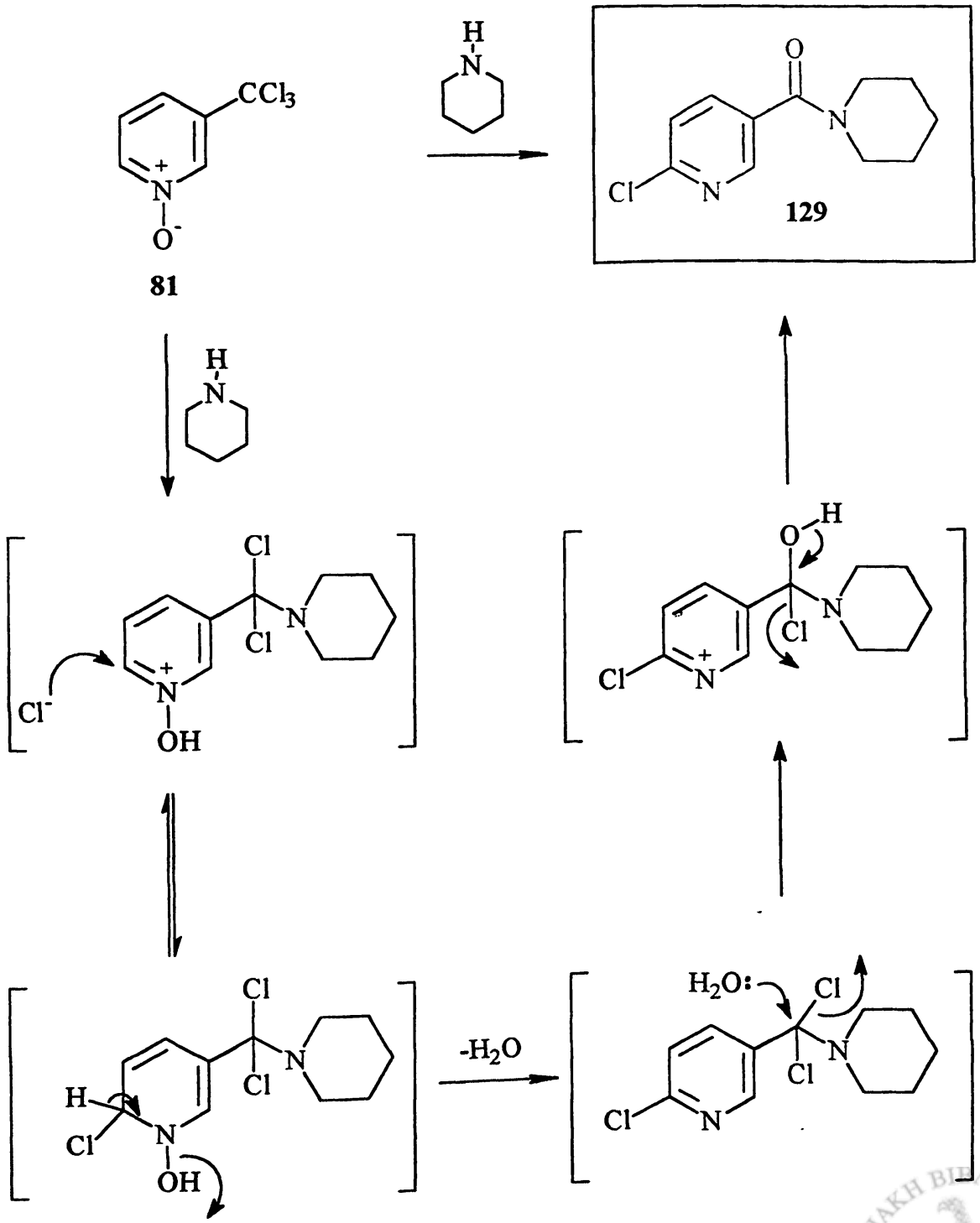


Σχήμα 13

Εκτός από τα αποτελέσματα που αναφέρονται στο Σχήμα 7, υπάρχει και ένα ακόμα αποτέλεσμα το οποίο δεν συμβαδίζει με τα παραπάνω. Συγκεκριμένα, η αντίδραση του *N*-οξειδίου **81** με περίσσεια πιπεριδίνης δίνει την κετόνη **129**. Για την εξήγηση αυτού του αποτελέσματος προτείνεται ο μηχανισμός που παρατίθεται στο Σχήμα 14. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό η πιπεριδίνη προσβάλλει απ' ευθείας την τριχλωρομέθυλο ομάδα και υποκαθιστά ένα χλώριο. Στη συνέχεια το ελεύθερο ανιόν του χλωρίου δρα ως πυρηνόφιλο και προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο C-6 του δακτυλίου εφόσον το οξυγόνο του *N*-οξειδίου έχει πρωτονιωθεί από το HCl που έχει εκλυθεί στο πρώτο στάδιο. Το ασταθές ενδιάμεσο που προκύπτει αφυδατώνεται λόγω αρωματοποίησης. Τελικά λόγω των υδατικών συνθηκών υδρολύεται προς το σχηματισμό του αμιδίου **129**. Το παράγωγο **129**, είναι γνωστή ένωση και αναφέρεται στην βιβλιογραφία το 1977 από τον Thunus[61], ο οποίος το συνέθεσε από το 2-χλωρο-5-πυριδυλοκαρβοξυαμίδιο. Τα φασματοσκοπικά

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

δεδομένα της ένωσης **129** συμφωνούν απόλυτα με τα αντίστοιχα της βιβλιογραφίας. Στο φάσμα ^{1}H NMR του *N*-οξειδίου **81** είναι εμφανής η διαφορά των πρωτονίων των ανθράκων 2 και 6 και έτσι με την εξαφάνιση της κορυφής του H-6 είναι βέβαιο ότι έχει απομονωθεί η ένωση **129**.

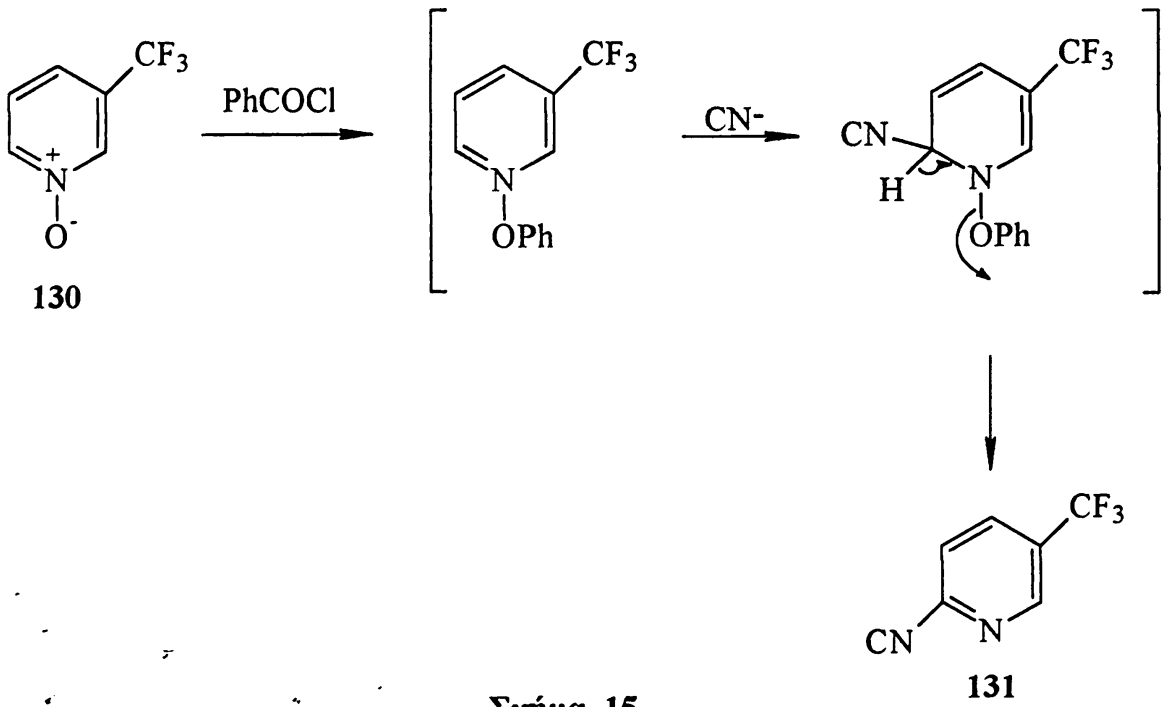


Σχήμα 14

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Για την πληρέστερη μελέτη της πυρηνόφιλης υποκατάστασης στο *N*-οξείδιο **81**, δοκιμάστηκαν και άλλα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Συγκεκριμένα οργανολιθιακές ενώσεις, κυανιούχο κάλιο, τριφαινυλο φωσφίνη, αντιδραστήρια Grignard, ακετοξικος αιθυλεστέρας, βενζυλονιτρίλιο με κατάλυση και μεταφορά φάσης (phase-transfer catalysis) κ.α. Τα πυρηνόφιλα αυτά δεν αντέδρασαν με το *N*-οξείδιο **81** ενώ απομονώθηκαν τα αρχικά αντιδρώντα.

Ο Kobayashi και οι συνεργάτες[62] του αναφέρουν ότι το *N*-οξείδιο της 3-τριφθορομεθυλοπυριδίνης **130** αντιδρά αρχικά με βενζόυλο χλωρίδιο για να δώσει το βενζόυλο παράγωγο, το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με το ανιόν κυανίου προς την 2-κυανο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **131**, μέσω του μηχανισμού που δίνεται στο Σχήμα 15.

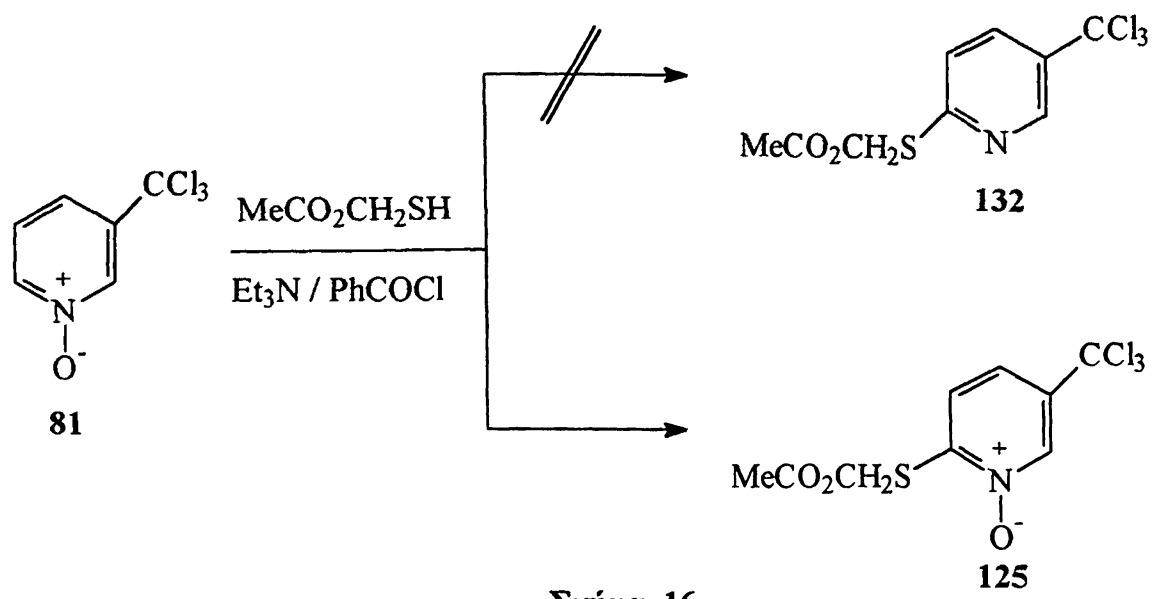


130 **131**

Σχήμα 15

Η σύνθεση προϊόντων αυτής της μορφής είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα αντίδραση, αφού η διατήρηση της τριφθορομέθυλο ομάδας, δίνει την δυνατότητα δεύτερης πυρηνόφιλης προσβολής σε *ορθο*-θέση ως προς την τριφθορομέθυλο ομάδα. Δυστυχώς η αντίδραση του *N*-οξειδίου έδωσε το προϊόν **125** και όχι το αναμενόμενο προϊόν αποξυγόνωσης **132** (Σχήμα 16).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

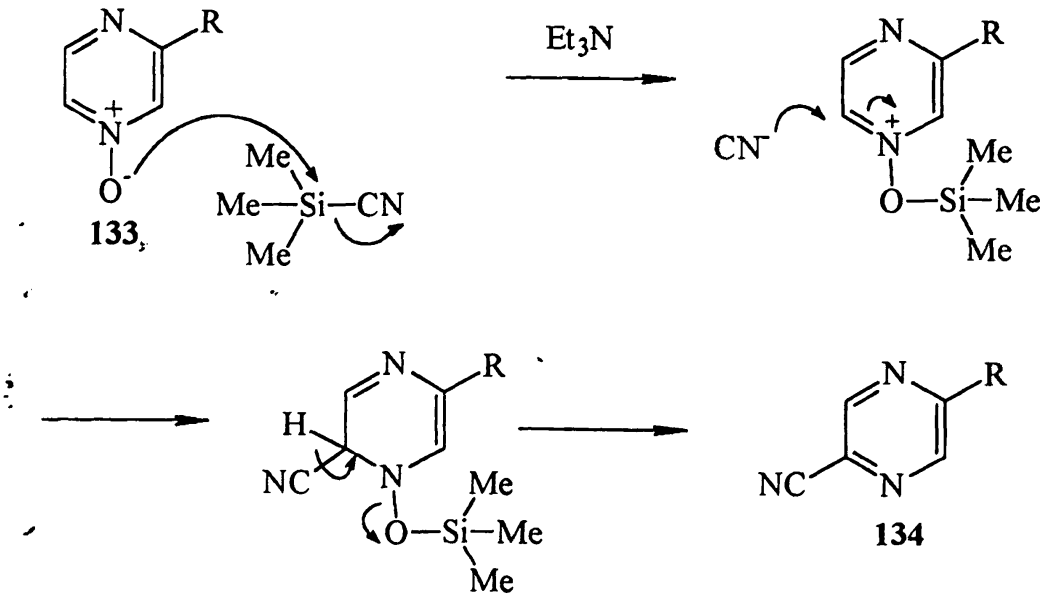


Σχήμα 16

Το αποτέλεσμα αυτό, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το οξυγόνο του *N*-οξειδίου δεν αντέδρασε με το βενζόυλο χλωρίδιο και γι' αυτό το λόγο απομονώθηκε το προϊόν **125**. Η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε και με κυανιούχο κάλιο και δεν έδωσε αποτέλεσμα, όπως και με μεθοξείδιο του νατρίου όπου απομονώθηκε το προϊόν **123.** Για να επιτευχθεί η σύνθεση του **132** δοκιμάστηκαν και άλλα αντιδραστήρια που μπορούν να αντιδράσουν με το οξυγόνο του *N*-οξειδίου. Σύμφωνα με τον Ambrose και τους συνεργάτες[63] του για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ο τριφθορομεθυλοσουλφονικός ανυδρίτης. Οι συνθήκες της αντίδρασης αυτής χρησιμοποιήθηκαν για την αλληλεπίδραση του *N*-οξειδίου **81** με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα. Κατά την αντίδραση αυτή εμφανίστηκε ένα έντονο θόλωμα μετά την πάροδο 3 ωρών που πιθανώς οφείλεται στο σχηματισμό του τριφθορομεθυλοσουλφονικού άλατος του *N*-οξειδίου. Το τελικό αποτέλεσμα διέψευσε αυτή την θεωρία εφόσον απομονώθηκε το παράγωγο **125**. Σε μία άλλη μέθοδο που αναφέρεται από τον Hamana και τους συνεργάτες[64] του, αντιδρούν *N*-οξείδια παραγώγων της κινολίνης με κυανικό κάλιο παρουσία τόσυλο χλωριδίου σε μίγμα αιθανόλης-νερού. Και αυτή η μέθοδος δοκιμάστηκε στο *N*-οξείδιο **81** με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα, αλλά και πάλι απομονώθηκε το προϊόν **125**. Όλες οι παραπάνω

αντιδράσεις αποδεικνύουν ότι το άτομο οξυγόνου του *N*-οξειδίου **81** δεν έχει αρκετά πυρηνόφιλο χαρακτήρα.

Το ίδιο πρόβλημα έχει αναφερθεί και για την αποξυγονωτική πυρηνόφιλη υποκατάσταση στη θέση-6 των 3-(υποκατεστημένων)πυραζινο-*N*-οξειδίων με ανιόν κυανίου από τον Sato και τους συνεργάτες[65] του. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος αναφέρθηκε ότι απαιτούνται πολύ δραστικές συνθήκες αντίδρασης, όπως υψηλές θερμοκρασίες και πολικοί διαλύτες. Η επιτυχής εισαγωγή ανιόντος κυανίου έγινε με την αντίδραση του 2-πυραζινο-*N*-οξειδίου **133** με τριμεθυλοσίλυλο κυάνιο σε διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία τριαιθυλαμίνης (Σχήμα 17). Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν σημαντικό ρόλο παίζουν και οι υπάρχοντες υποκαταστάτες. Συγκεκριμένα, υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων αυξάνουν τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του οξυγόνου και δίνουν εκλεκτική αντίδραση στον C-6. Αντίθετα η ύπαρξη υποκαταστατών που έλκουν ηλεκτρόνια μειώνει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του οξυγόνου και οδηγεί σε μίγματα προϊόντων και χαμηλότερες αποδόσεις. Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι ο μηχανισμός βασίζεται στην δημιουργία του δεσμού O-Si, ο οποίος είναι πολύ ισχυρός και συνεπώς οδηγεί στην αποξυγόνωση με σχάση του λιγότερο ισχυρού δεσμού N-O.



Σχήμα 17

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

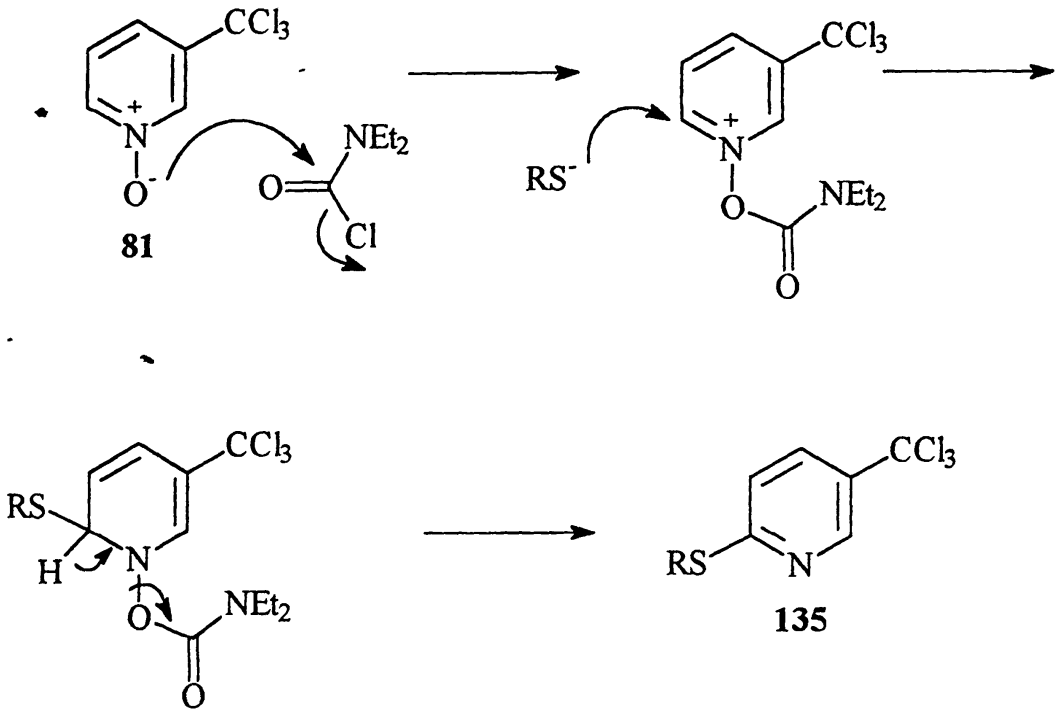
Η αντίδραση του *N*-οξειδίου **81** με την παραπάνω μέθοδο δεν έδωσε το επιθυμητό προϊόν, αλλά απομονώθηκαν οι αρχικές ενώσεις. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η έλξη ηλεκτρονίων από την τριχλωρομέθυλο ομάδα δεν καθιστά το οξυγόνο αρκετά πυρηνόφιλο ώστε να αντιδράσει με το τριμεθυλοσίλυλο κυάνιο.

Σε επόμενη δημοσίευση, ο Sato και οι συνεργάτες[66] του προτείνουν μία νέα μέθοδο εισαγωγής μερκαπτανών σε παράγωγα του πυραζινο-*N*-οξειδίου με αποξυγόνωση. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετές συνθέσεις παραγώγων σουλφιδίων πυραζινών[67] τα οποία προέρχονται από αντιδράσεις πυραζινο-*N*-οξειδίων με μερκαπτάνες. Οι αποδόσεις σε αυτές τις αντιδράσεις είναι χαμηλές. Με τη μέθοδο που προτείνεται από τον Sato και τους συνεργάτες[65] του οι αποδόσεις των αντιδράσεων είναι αρκετά υψηλές. Ο μηχανισμός που προτείνουν είναι δύο σταδίων. Το πρώτο στάδιο αφορά την αντίδραση διαιθυλοκαρβαμόυλο χλωριδίου με τα πυραζινο-*N*-οξείδια και ακολούθως το προϊόν υποκατάστασης προσβάλλεται από τις μερκαπτάνες. Για να ανακτήσει ο δακτύλιος την αρωματικότητά του γίνεται αποξυγόνωση. Η σχάση του δεσμού N-O διευκολύνεται από την παρουσία διμεθυλαμίνης. Εφαρμόζοντας αυτές τις συνθήκες για την αντίδραση με το *N*-οξείδιο **81**, προτείνεται ο μηχανισμός του Σχήματος 18 ως πιθανή πορεία.

Χρησιμοποιήθηκε και αυτή η μέθοδος για την αντίδραση του *N*-οξειδίου **81** με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα. Το αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης ήταν μίγμα προϊόντων, τα οποία δεν κατέστη δυνατό να διαχωριστούν. Χρησιμοποιώντας φασματοσκοπικές μεθόδους, όπως ^{1}H NMR και GC-MS, μπορέσαμε να διακρίνουμε την ύπαρξη τόσο του προϊόντος **125**, όσο και του προϊόντος **132**. Η αναλογία *N*-οξειδίου με το καρβαμόυλο χλωρίδιο ήταν 1 προς 2, όπως αναφέρεται και στην βιβλιογραφία. Ο σχηματισμός και των δύο προϊόντων πιθανόν να οφείλεται στο ότι δεν δεσμεύτηκε πλήρως το *N*-οξείδιο. Γι' αυτό τον λόγο η αντίδραση επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας αναλογία 1 προς 4, αλλά και πάλι έδωσε το

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ίδιο αποτέλεσμα. Έτσι ήταν αδύνατο πλέον να συνεχισθεί η προσπάθεια για την σύνθεση προϊόντων αποξυγόνωσης και περαιτέρω μελέτη της πιθανότητας υποκατάστασης σε ο-θέση ως προς την διατηρούμενη τριχλωρομέθυλο ομάδα.



Σχήμα 18

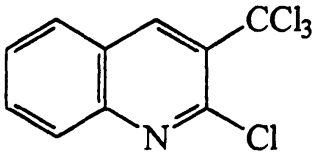
Με βάση λοιπόν όλα τα παραπάνω αναφερθέντα αποτελέσματα, καταλήγουμε στο συμπέρασμα, ότι το 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** εμφανίζει σχετικά αυξημένη δραστικότητα στην πυρηνόφιλη υποκατάσταση από την 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34**. Επίσης και το *N*-οξείδιο **81** ακολουθεί τον μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης, ενώ η παρουσία της ηλεκτρονιοελκτικής τριχλωρομέθυλο ομάδας μειώνει σημαντικά τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα του οξυγόνου του *N*-οξειδίου. Τέλος μπορούμε να αναφέρουμε ότι τα αποτελέσματα που δίνονται τόσο στο παρόν Κεφάλαιο όσο και στο Κεφάλαιο 5, είναι τα μοναδικά που αναφέρονται στην βιβλιογραφία για "*tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση σε παράγωγα πυριδινών.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

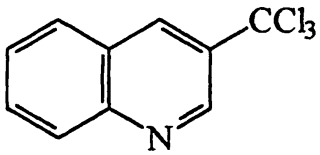
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Πυρηνόφιλη υποκατάσταση 3-τριχλωρομεθυλοκινολινών

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναπτυχθούν τα αποτελέσματα της πυρηνόφιλης υποκατάστασης στην 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **84** και στην 3-τριχλωρομεθυλο κινολίνη **85**. Ο λόγος της επιλογής των δύο αυτών ενώσεων είναι ότι ο βενζολικός δακτύλιος της κινολίνης δεν επιτρέπει να γίνει η πυρηνόφιλη προσθήκη σε θέση *παρα* ως προς την τριχλωρομέθυλο ομάδα (όπως στις πυριδίνες **34** και **81**) και πιθανόν να κατευθύνει την προσθήκη σε θέση *ορθο*. Οι πυρηνόφιλες αντιδράσεις αυτών των δύο ενώσεων αναμένεται να δώσουν διαφορετικά προϊόντα, ανάλογα με τον μηχανισμό που θα ακολουθήσουν.



84



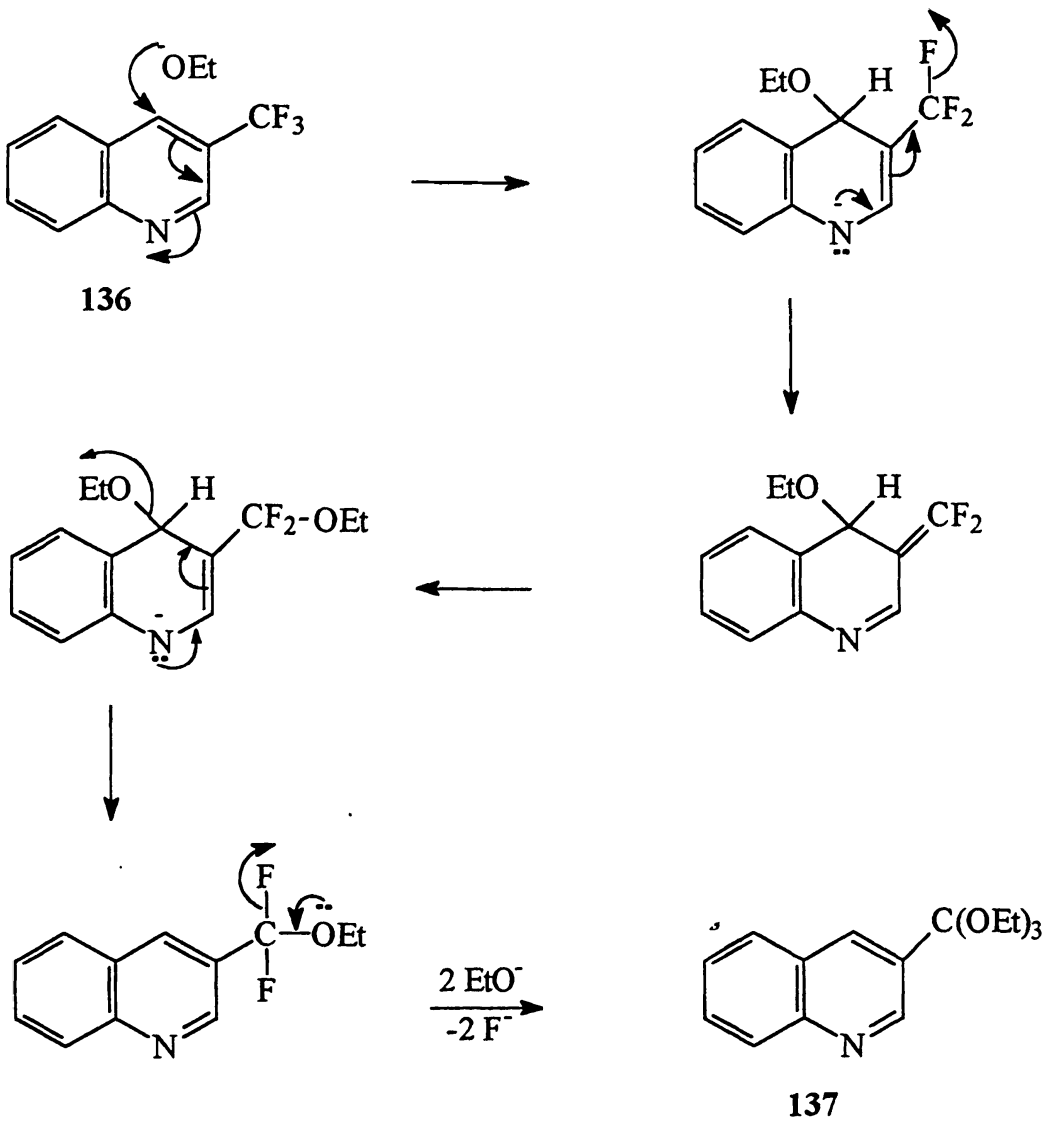
85

Σχήμα 19

Στην βιβλιογραφία για τις τριφθορομεθυλοκινολίνες, αναφέρεται ότι η πυρηνόφιλη προσβολή γίνεται συνήθως στις θέσεις 2- και 4-. Η αντίδραση καθενός από τα τρία ισομερή 2-, 3- και 4- της τριφθορομεθυλοκινολίνης με αιθοξείδιο του νατρίου σε αιθανόλη στο σημείο βρασμού, δίνει τον *ορθο*-εστέρα του 3-ισομερούς **137**, ενώ τα 2- και 4-ισομερή παραμένουν

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αναλλοίωτα[68]. Για την εξήγηση αυτού του αποτελέσματος προτάθηκε ο μηχανισμός του Σχήματος 20.



Σχήμα 20

Η κινολίνη **84** αναμένεται να ακολουθήσει ανάλογο μηχανισμό με αυτόν του Σχήματος 20. Στην κινολίνη **84**, λόγω της ύπαρξης του χλωρίου στη θέση 2, με βάση και την βιβλιογραφία[69], κατ' αρχήν αναμένεται υποκατάσταση του χλωρίου από το πυρηνόφιλο. Λόγω αυτής της υποκατάστασης πρέπει να χρησιμοποιηθεί περίσσεια πυρηνόφιλου αντιδραστηρίου, ώστε να υπάρξει και προσβολή στον C-4 της κινολίνης **81**.

Η αντίδραση της ένωσης **84** με μεθοξείδιο του νατρίου έγινε σε μίγμα μεθανόλης και τετραϋδροφουρανίου, λόγω του ότι η κινολίνη είναι δυσδιάλυτη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

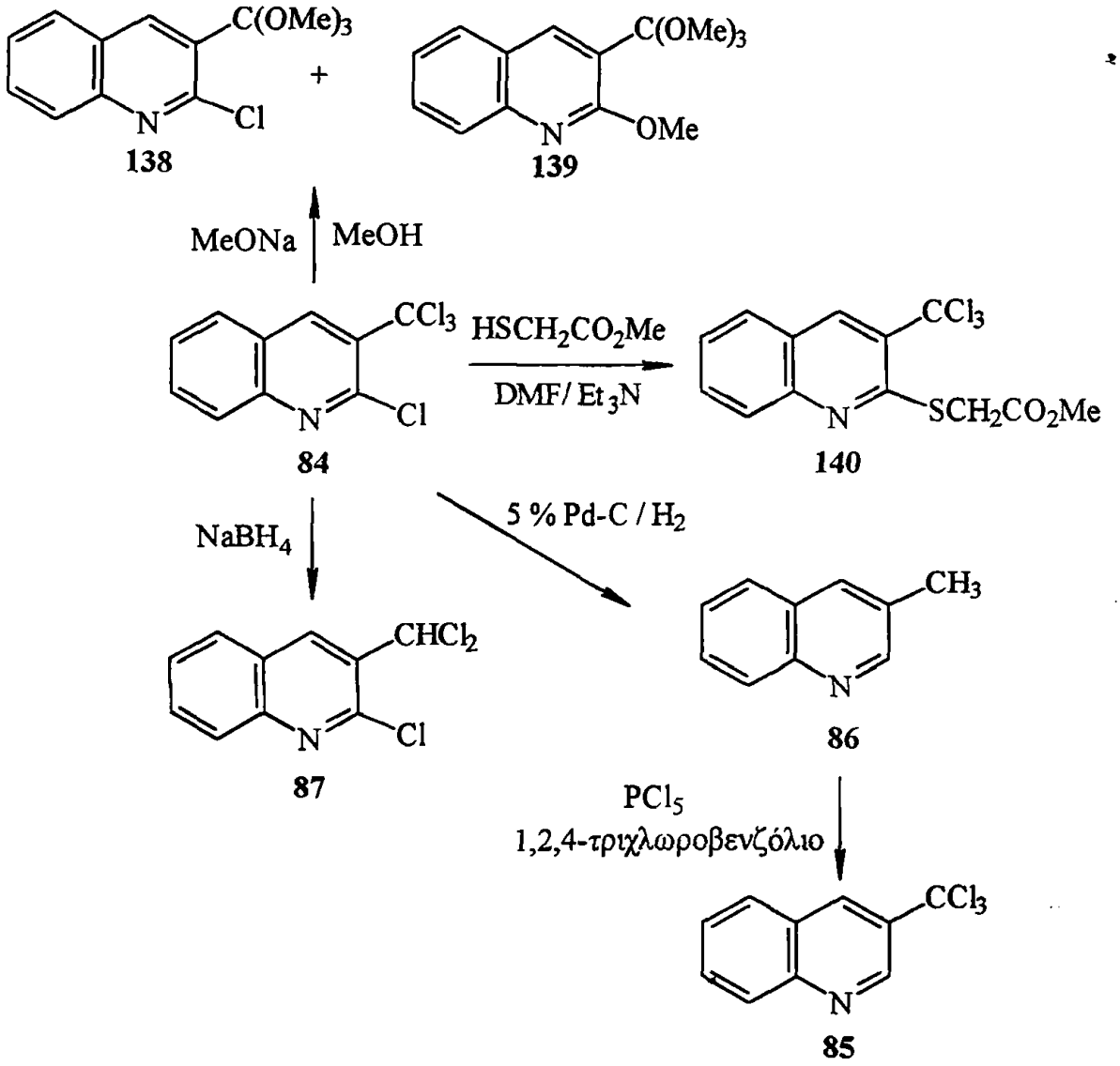
στην μεθανόλη. Το μίγμα υποβλήθηκε σε βρασμό και απομονώθηκαν τα παράγωγα **138** και **139**. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι δεν ακολουθήθηκε ο αναμενόμενος μηχανισμός, αλλά έγινε απ' ευθείας υποκατάσταση των τριών χλωρίων της τριχλωρομέθυλο ομάδας από τρία μόρια μεθοξειδίου. Στο συμπέρασμα αυτό οδηγεί ειδικά το παράγωγο **138**.

Η αντίδραση της ένωσης **84** με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα είχε αρκετά προβλήματα. Θεωρώντας ότι ο μερκάπτο εστέρας είναι ισχυρό πυρηνόφιλο, αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ήπιες συνθήκες, δηλαδή μη πολικοί διαλύτες και χαμηλές θερμοκρασίες. Με τις συνθήκες αυτές δεν κατέστη δυνατή η αντίδραση. Έτσι η αντίδραση έγινε χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το πολικό διμεθυλοφορμαμίδιο και καταλυτική ποσότητα εξαμεθυλο-φωσφοροτριαμιδίου για την αποφυγή τυχόν επιδιαλύτωσης του πυρηνόφιλου. Με τις συνθήκες αυτές απομονώθηκε το παράγωγο **140**. Ακόμα και όταν χρησιμοποιήθηκε περίσσεια μερκάπτο εστέρα δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο προϊόν **140** της αντίδρασης. Το γεγονός ότι δεν έγινε περαιτέρω υποκατάσταση των αλειφατικών χλωρίων πιθανόν να οφείλεται σε στερεοχημική παρεμπόδιση.

Τα υπόλοιπα αποτελέσματα που εμφανίζονται στο Σχήμα 21, είναι προσπάθεια αποχλωρίωσης της κινολίνης **84** προς σχηματισμό της κινολίνης **85** και έχουν αναπτυχθεί στο Κεφάλαιο 4.

Η σύνθεση της 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **85** (Σχήμα 21) αναφέρεται για πρώτη φορά στην παρούσα διατριβή. Στην περίπτωση της ένωσης **85** δοκιμάστηκαν μεθοξείδιο του νατρίου και μερκάπτο οξικός μεθυλεστέρας. Με τα δύο αυτά αντιδραστήρια έγιναν πειράματα σε διάφορες συνθήκες. Είτε χρησιμοποιήθηκαν ήπιες είτε δραστικές συνθήκες, δεν έδωσαν κανένα αποτέλεσμα και πάντα απομονωνόταν η αρχική κινολίνη **85**.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 21

Η αδυναμία αντίδρασης της κινολίνης **85** με πυρηνόφιλα, μας ανάγκασε να σκεφτούμε την μετατροπή της στο αντίστοιχο *N*-οξείδιο με σκοπό την αύξηση της δραστικότητάς της. Για την οξείδωση αρχικά δοκιμάστηκε η μέθοδος του Ochiai[20], η οποία δεν έδωσε αποτέλεσμα. Ακολούθως δοκιμάστηκε να γίνει η οξείδωση τόσο με *μετα*-χλωροϋπερβενζοϊκό οξύ, όσο και με οξόνη, όπως στην πυριδίνη **34**, αλλά δεν έγινε η οξείδωση με καμία από τις δύο μεθόδους.

Τα παραπάνω αποτελέσματα της κινολίνης **85**, δηλαδή η μη αντίδραση της με ισχυρά πυρηνόφιλα και η αποτυχία οξείδωσής της, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του βενζολικού δακτυλίου και της

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

τριχλωρομέθυλο ομάδας ελαττώνουν σημαντικά τη δραστικότητα της κινολίνης **85** ως προς την "*tele*" πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Πυρηνόφιλη υποκατάσταση σε τριχλωρομέθυλο παράγωγα νιτρο και κυανο βενζολίων. Νέα σύνθεση 2*H*-1,4-βενζοθειαζιν-3(4*H*)-όνης

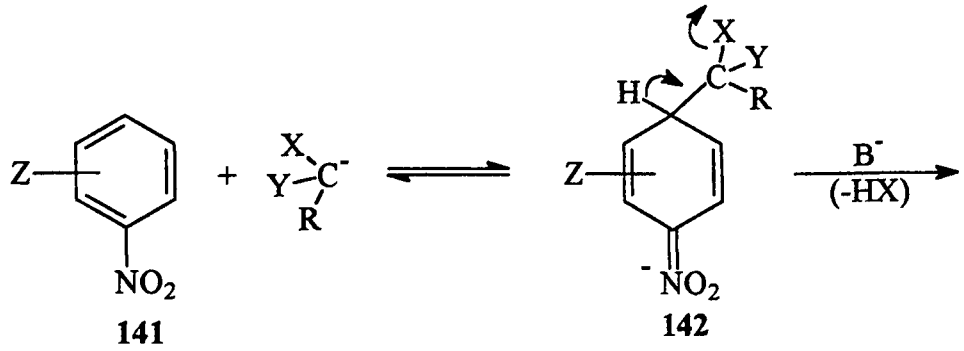
Στο παρόν κεφάλαιο αναφέρονται τα αποτελέσματα της πυρηνόφιλης υποκατάστασης στο 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82**, στο 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** και στο 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83**. Ο λόγος για τον οποίο επιλέχθηκαν τα παραπάνω παράγωγα, είναι ότι ξεκινώντας από τα αντίστοιχα οξέα μπορεί να γίνει η σύνθεση παραγώγων είτε νέων, είτε ήδη γνωστών, μέσω μιας νέας πορείας. Επίσης, επειδή οι δομές συντονισμού των ενώσεων αυτών και της 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης **34** έχουν ίδια κατανομή ηλεκτρονίων, αναμένεται να ακολουθήσουν τον ίδιο μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης.

9.1 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου 82

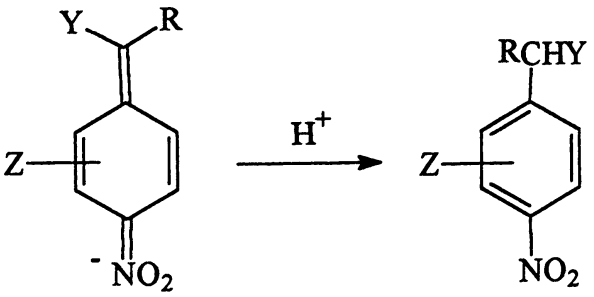
Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα[70], το νιτροβενζόλιο **82** μπορεί να ακολουθήσει οποιονδήποτε μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Βέβαια η παρουσία της τριχλωρομέθυλο ομάδας, σύμφωνα και με όσα αναφέρονται από τον Makosza[71] πιθανόν να οδηγήσει σε VNS ή "*tele*" πυρηνόφιλη υποκατάσταση, ανάλογα με το είδος των πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων (Σχήμα 22). Οι δύο αυτοί μηχανισμοί έχουν και κοινά σημεία. Και στους δύο σχηματίζεται ενδιάμεσο τύπου Meisenheimer, όπου η αποχωρούσα ομάδα είναι το ανιόν χλωρίου. Η διαφορά των μηχανισμών είναι ότι στη VNS το ανιόν χλωρίου αποσπάται από την εισερχόμενη ομάδα, ενώ στην "*tele*" από την ήδη υπάρχουσα τριχλωρομέθυλο ομάδα. Μία ακόμη διαφορά είναι ότι στη VNS, η υποκατάσταση γίνεται σε θέση *μετα* ως προς την νιτρομάδα, ενώ στην "*tele*" σε θέση *ορθο*.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

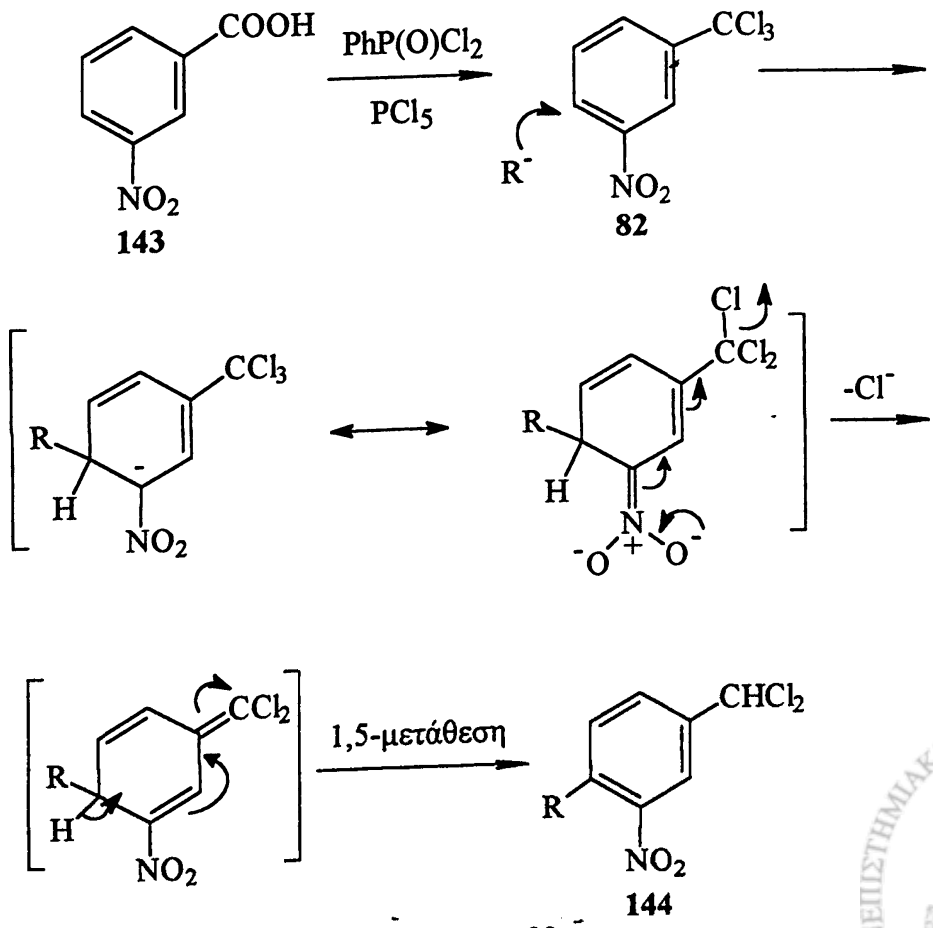
Μηχανισμός VNS



Z, X = F ή Cl



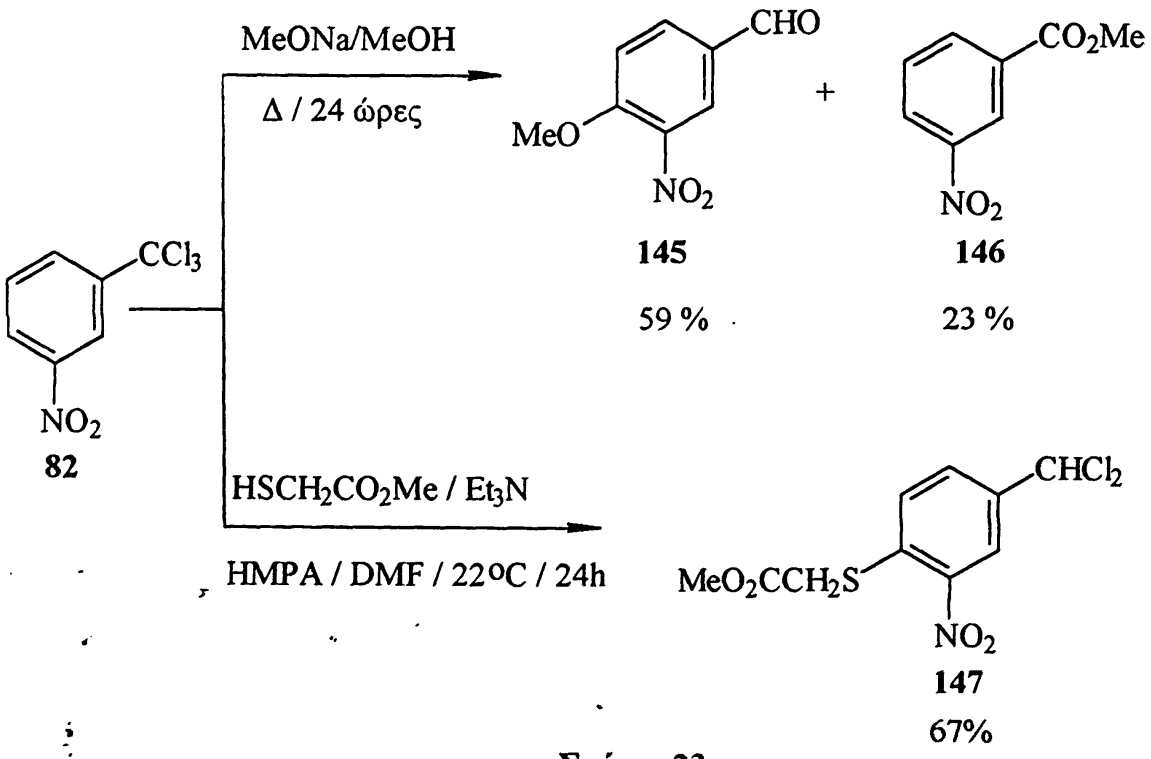
Μηχανισμός Tele



Σχήμα 22

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Η αντίδραση του νιτροβενζολίου **82** με μεθοξείδιο του νατρίου και μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα, έδωσε τα αποτελέσματα που φαίνονται στο Σχήμα 23. Όπως προκύπτει από την σύνθεση των παραγώγων **145** και **147**, η αντίδραση ακολούθησε τον μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης με 1,5-μετάθεση H^+. Τα αποτελέσματα αυτά, μπορούν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα, ότι η νιτρο ομάδα έχει στον μηχανισμό της αντίδρασης τον ίδιο ρόλο με το άζωτο της πυριδίνης. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγεί και η αποτυχία πειραμάτων που έγιναν με τις ίδιες μεθόδους που ακολουθούνται στην VNS πυρηνόφιλη προσθήκη. Συγκεκριμένα, η αντίδραση της ένωσης **82** με $MePhSO_2CH_2Cl$ και με $PhCH_2CN$, με τις συνθήκες που αναφέρουν ο Makosza και οι συνεργάτες[72,73] του έδωσε μίγματα των αρχικών αντιδραστηρίων.



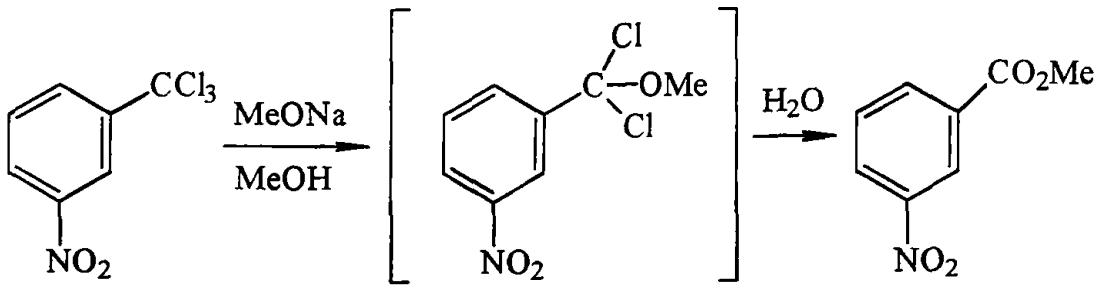
Σχήμα 23

Η αλδεΰδη **145** είναι γνωστή ένωση στην βιβλιογραφία και έχει συντεθεί με διάφορους τρόπους, αλλά πρώτη φορά αναφέρεται σύνθεσή της με πυρηνόφιλη υποκατάσταση σε τριχλωρομεθυλοβενζόλιο. Συγκεκριμένα έχει

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

συντεθεί: α) με οξείδωση της αντίστοιχης αλκοόλης από υδατικό διάλυμα νιτρικού οξέος[74], β) από την 4-μεθοξυβενζαλδεΰδη με νίτρωση ή από μίγμα ατμίζοντος νιτρικού και θειικού οξέος,[75,76] ή από τεταρτοξείδιο του αζώτου[77] ή από μίγμα νιτρικού οξέος και οξικού ανυδρίτη[78] και γ) με μεθυλίωση της 4-υδροξυνιτροβενζαλδεΰδης με διαζωμεθάνιο.[79]

Ο εστέρας **146** που προέκυψε από την αντίδραση του **82** με το μεθοξείδιο του νατρίου οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης στον αρωματικό δακτύλιο και της S_N2 πυρηνόφιλης υποκατάστασης στην αλειφατική τριχλωρομέθυλο ομάδα. Η πορεία σύνθεσης του **146** δίνεται στο Σχήμα 24.

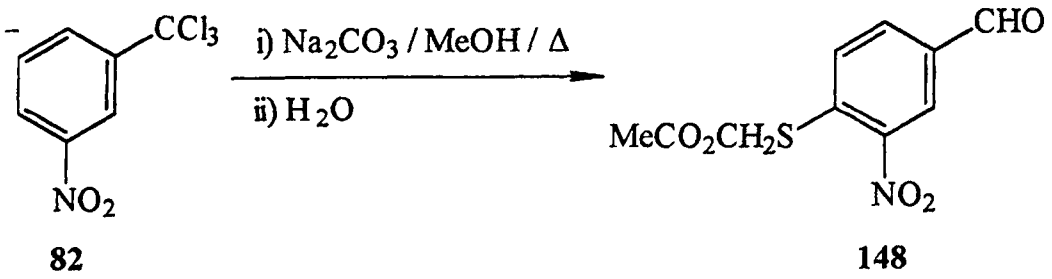


82 **146**

Σχήμα 24

Για την σύνθεση του παραγώγου **147** έγιναν πειράματα σε διάφορες συνθήκες. Αρχικά η αντίδραση έγινε σε άνυδρη μεθανόλη με βρασμό για 48 ώρες. Απομονώθηκε το **147**, αλλά σε μικρή απόδοση (27%). Αντίθετα, σε διμεθυλοφορμαμίδιο παρουσία εξαμεθυλοφωσφοροτριαμιδίου (Σχήμα 23) επιτεύχθηκε υψηλή απόδοση (67%). Τέλος η αντίδραση έγινε και σε μεθανόλη παρουσία ανθρακικού καλίου για τυχόν αύξηση της απόδοσης, αλλά η απόδοση ήταν ακόμα πιο χαμηλή (12%). Με την μέθοδο αυτή, λόγω τον υδατικών συνθηκών κατά την διαδικασία απομόνωσης, προέκυψε και το παράγωγο **148** (Σχήμα 25).

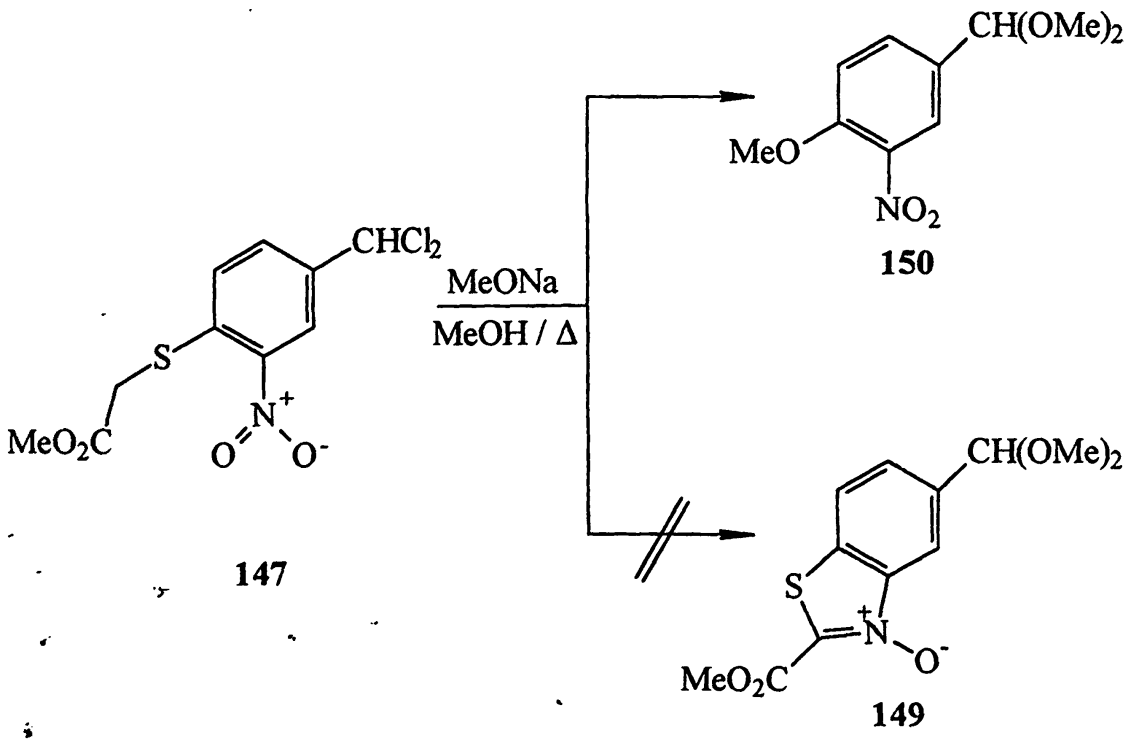
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



82 **148**

Σχήμα 25

Η ένωση **147** παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πρόδρομη ένωση για την σύνθεση δικυκλικών ενώσεων. Η πρώτη προσπάθεια είχε σκοπό την κυκλοποίηση με μεθοξείδιο του νατρίου σε διαλύτη μεθανόλη, προς το υποκατεστημένο βενζο[2,3-b]θειαζολο-*N*-οξείδιο **149**. Αντ΄ αυτού προέκυψε το 4-διμεθοξυμεθυλο-1-μεθοξυ-2-νιτροβενζόλιο **150** (Σχήμα 26).



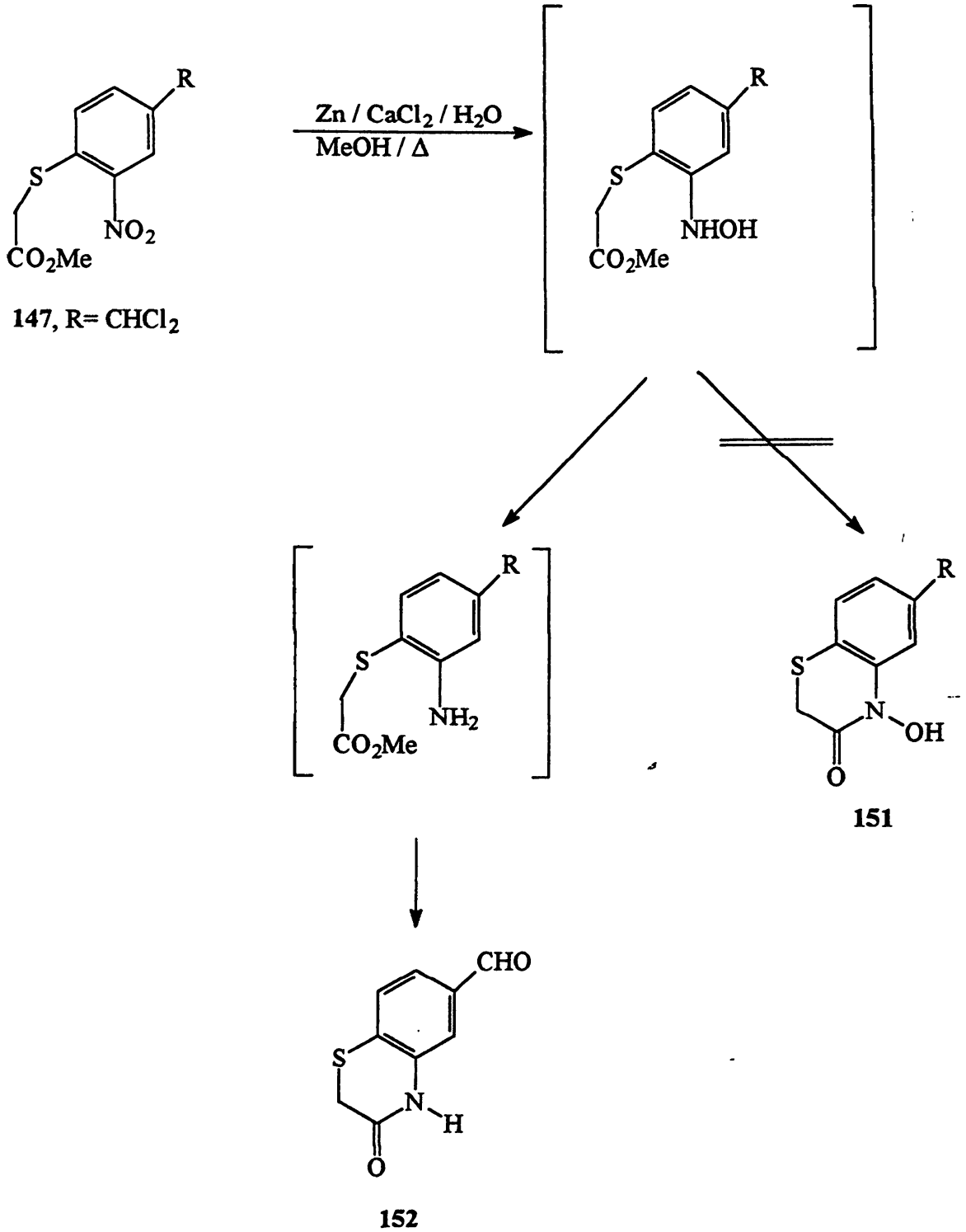
147 **150** **149**

Σχήμα 26

Δεύτερη προσπάθεια κυκλοποίησης του **147** είχε σκοπό την αναγωγή της νίτρο ομάδας σε υδροξυλαμινομάδα ως πρώτο στάδιο και την ενδομοριακή

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

προσβολή στον εστέρα (ενδομοριακή ακυλο-υποκατάσταση) προς την 6-(υποκατεστημένη)-4-υδροξυ-3,4-διυδρο-2*H*-1,4-βενζοθειαζιν-3-όνη **151** (Σχήμα 27).



147, R= $CHCl_2$

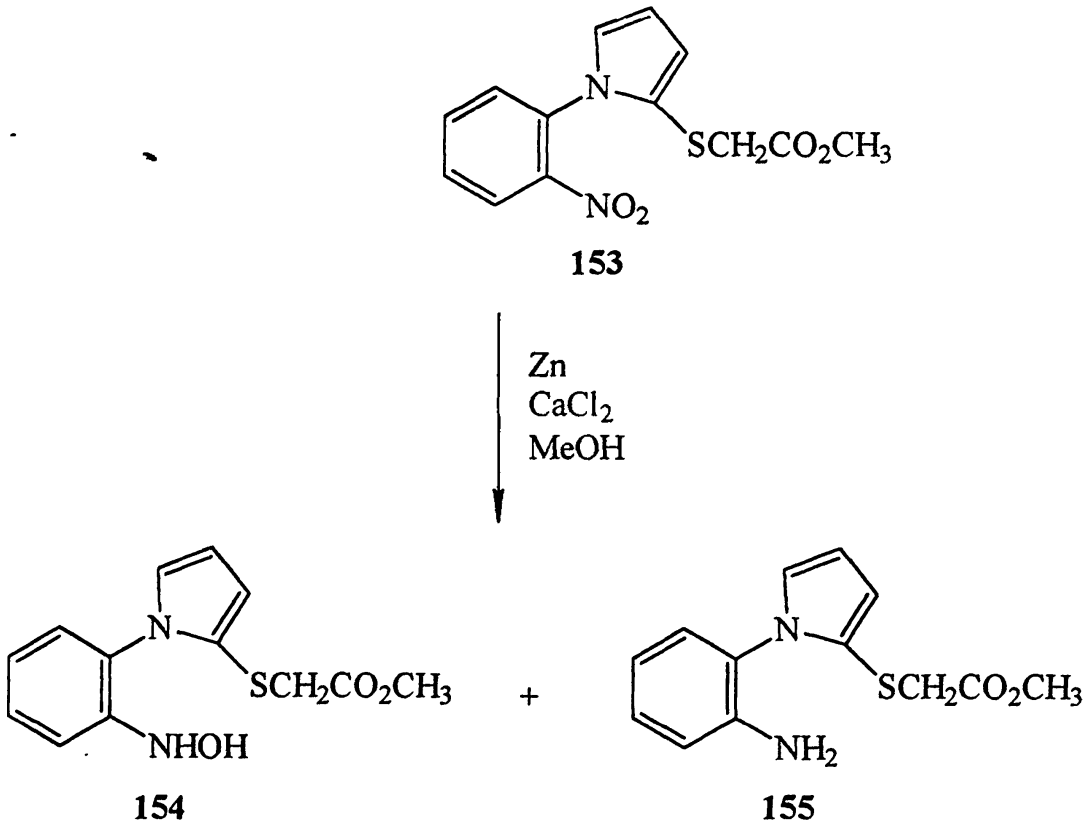
151

152

Σχήμα 27

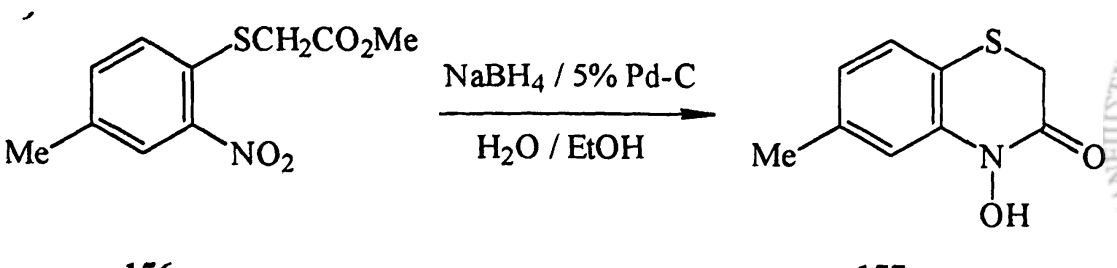
Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε, έδωσε τελικά την 3-οξο-3,4-διυδρο-2*H*-1,4-βενζοθειαζινο-6-καρβοξαλδεΰδη **152**. Το αποτέλεσμα αυτό ερμη-

νεύεται ως εξής. Όπως αναφέρεται από την Hawi,[82] με επίδραση ψευδαργύρου και χλωριούχου ασβεστίου στον 2-{[1-(2-νιτροφαινυλο)-1*H*-2-πυρρολυλο]-σουλφανυλο}οξικό μεθυλεστέρα **153** σχηματίζεται μίγμα 2-{[1-2-(υδροξυλ-αμινοφαινυλο)-1*H*-2-πυρρολυλο]σουλφανυλο}οξικού μεθυλεστέρα **154** και 2-{[1-2-(αμινοφαινυλο)-1*H*-2-πυρρολυλο]σουλφανυλο}οξικού μεθυλεστέρα **155**. (Σχήμα 28).



Σχήμα 28

Ο Coutts και οι συνεργάτες[83] του, αναφέρουν ότι η αναγωγή του 4-μεθυλο-2-νιτροφαινυλοθειοξικού μεθυλεστέρα **156** οδηγεί, μέσω σχηματισμού ενδιάμεσου υδροξυλάμινο προϊόντος στην 3,4-διυδρο-4-υδροξυ-6-μεθυλο-3-οξο-2*H*-1,4-βενζοθειαζίνη **157**. (Σχήμα 29).



156 **157**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω δεδομένα μπορούμε να θεωρήσουμε ότι ο νιτροεστέρας **147** έδωσε την 1,4-βενζοθειαζιν-3(4*H*)-όνη **152** μέσω σχηματισμού άμινο ενδιαμέσου.

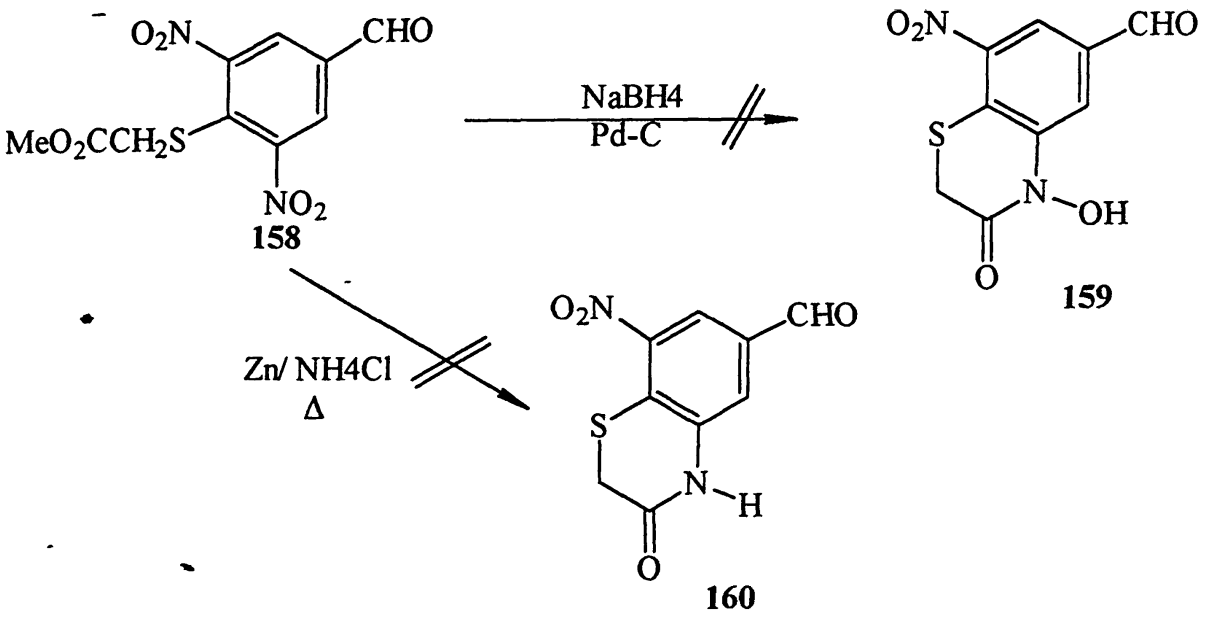
Η συνθετική πορεία από το 3-νιτροβενζοϊκό οξύ **143** διαμέσου του 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζολίου **82**, με την μέθοδο της "*tele*" υποκατάστασης προς το **147** και κυκλοποίηση προς την βενζοθειαζίνη **152**, αποτελεί νέα μέθοδο σύνθεσης αυτού του δακτυλίου.

Οι 2*H*-1,4-βενζοθειαζιν-3(4*H*)-όνες έχουν συντεθεί με τους παρακάτω τρόπους. Ο Huang και οι συνεργάτες[84] του χρησιμοποίησαν ψευδαργυρικά άλατα *ορθο*-αμινοβενζοθειολών, χλωρακέτυλο χλωρίδιο παρουσία χλωριδίου του βενζυλοτριαίθυλο αμμωνίου και όξινου ανθρακικού νατρίου. Ο Trapani και οι συνεργάτες[85] του χρησιμοποίησαν *N,N'*-διαλκυλοδιθειοδιανιλίνες και β-κετο εστέρες. Πρόσφατα ο Cecchetti και οι συνεργάτες[86] του, πέτυχαν την σύνθεση βενζοθειαζινών με αναγωγική κυκλοποίηση παραγώγων του 2-[(2-νιτροφαινυλο)σουλφανυλο]οξικού οξέος.

9.2 Αντιδράσεις του 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζολίου 9

Το βενζολικό παράγωγο **9**, αναμένεται να είναι πιο δραστικό από το **82**, λόγω της παρουσίας και της δεύτερης νίτρο ομάδας. Επίσης δίνεται και η δυνατότητα σχηματισμού υδροξαμικών οξέων ή 1,4-βενζοθειαζινών, ανάλογα με τις συνθήκες που θα χρησιμοποιηθούν όπως φαίνεται στο Σχήμα.30.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

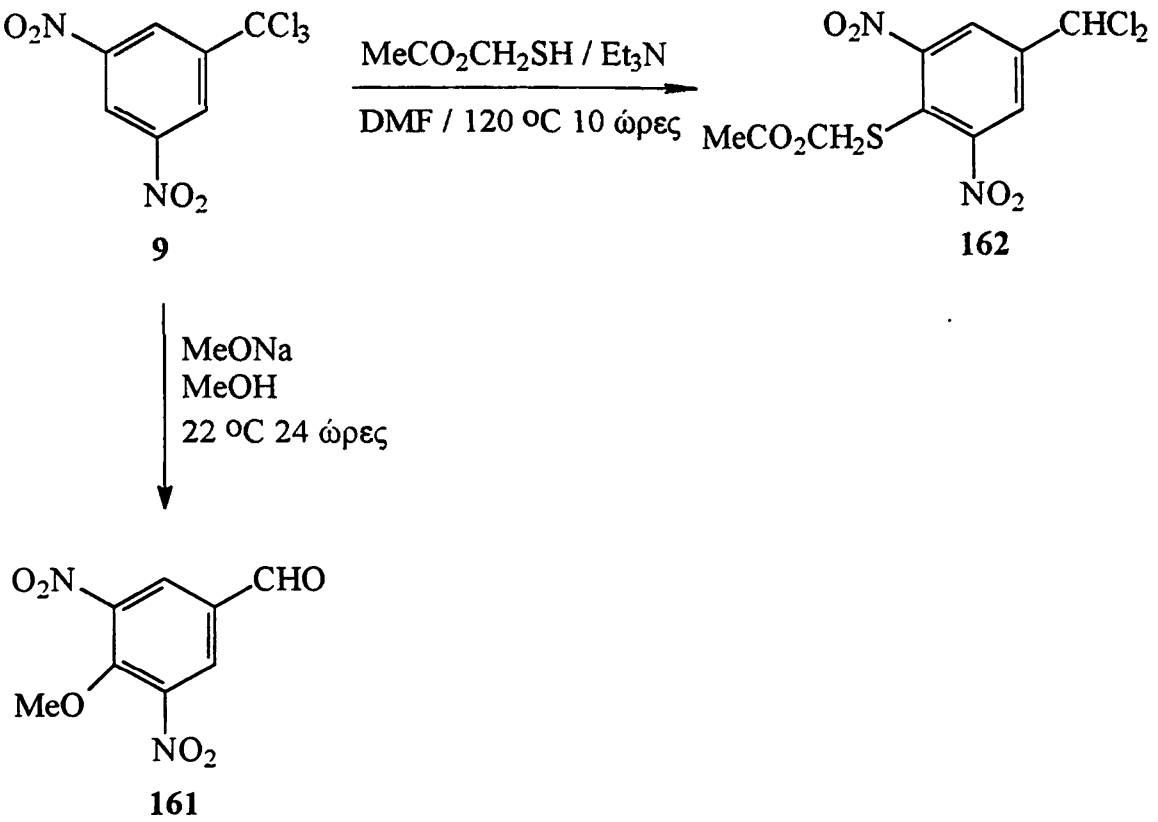


Σχήμα 30

Στο παράγωγο **9** έγινε επίδραση των πυρηνόφιλων μεθοξειδίου του νατρίου και μερκάπτο οξικού μεθυλεστέρα. Τα αποτελέσματα δείχνονται στο Σχήμα 31 και αποδεικνύουν ότι και το παράγωγο **9** ακολουθεί το μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης.

Συγκρίνοντας την θερμοκρασία και τον χρόνο αντίδρασης του μεθοξειδίου με τα παράγωγα **82** και **9**, διαπιστώνεται ότι όντως η παρουσία της δεύτερης νιτρο ομάδας, αυξάνει την δραστικότητα του δακτυλίου. Το σχηματισθέν παράγωγο **161** αν και είναι γνωστό από την βιβλιογραφία, παρασκευάζεται για πρώτη φορά με αυτή την μέθοδο. Η σύνθεσή του έχει αναφερθεί με τους εξής τρόπους: α) οξείδωση της αντίστοιχης αλκοόλης από μίγμα υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου και μεθανόλης[80] και β) με επίδραση μεθοξειδίου του νατρίου στην 4-βρωμο-3,5-δινιτροβενζαλδεΰδη.[75,81]

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



Σχήμα 31

Η αντίδραση με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα επιβεβαιώνει την αύξηση της δραστικότητας. Όταν η αντίδραση έγινε με απ' ευθείας εισαγωγή της τριαιθυλαμίνης στο μίγμα, παρατηρήθηκε έντονος αφρισμός και το μίγμα της αντίδρασης κατέληξε σε μορφή αποσύνθεσης. Σε επόμενο πείραμα η προσθήκη έγινε σε χαμηλή θερμοκρασία, αλλά και πάλι μόλις ανέβηκε σε θερμοκρασία δωματίου έδωσε αμέσως προϊόντα πολυμερισμού. Για να μπορέσει να ελεγχθεί η αντίδραση, η προσθήκη έγινε στάγδην στους 0°C και αφού το μίγμα έφτασε αργά σε θερμοκρασία δωματίου, ακολούθως υποβλήθηκε σε βρασμό και κατ' αυτό τον τρόπο απομονώθηκε το παράγωγο **162**.

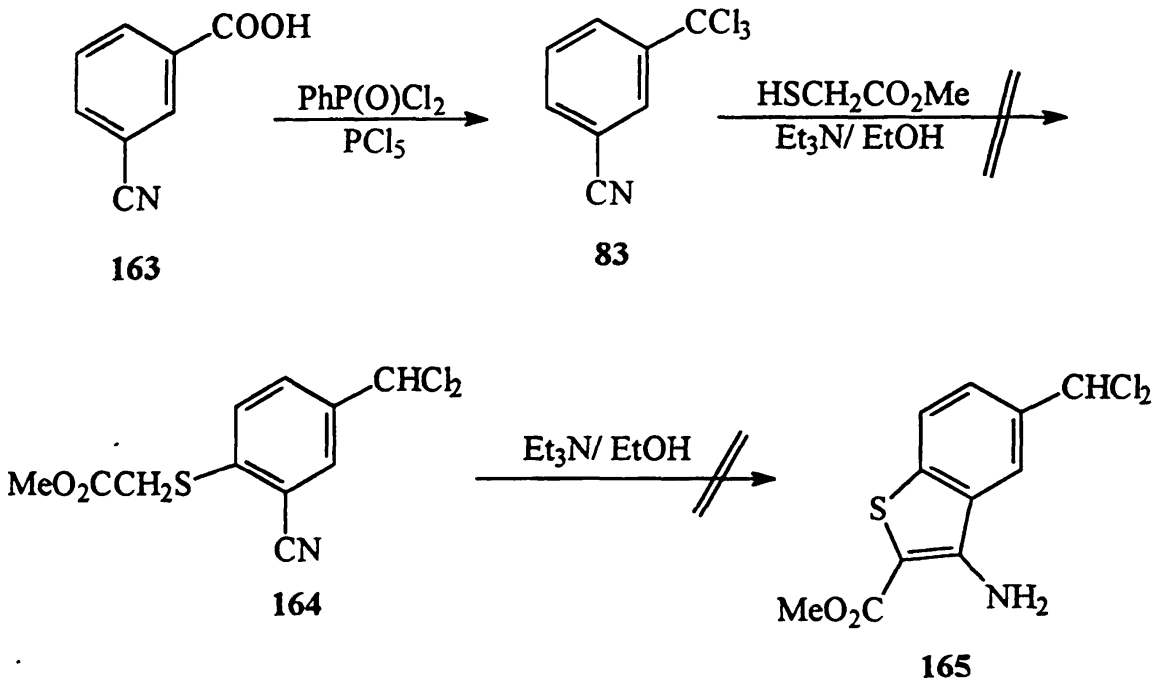
Τέλος οι προσπάθειες κυκλοποίησης του παραγώγου **162** είτε προς 1,4-βενζο θειαζίνη[82] είτε προς υδροξαμικό οξύ[83] δεν απέφεραν κάποιο επιθυμητό

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

αποτέλεσμα. Στη μεν πρώτη περίπτωση απομονώθηκαν τα αρχικά αντιδραστήρια στη δε δεύτερη σχηματίστηκαν προϊόντα πολυμερισμού.

9.3 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου 83

Το 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83** εκτός από το ότι μετά και τα αποτελέσματα των παραγώγων **82** και **9** αναμένεται να ακολουθήσει παρόμοια συμπεριφορά ως προς την πυρηνόφιλη προσθήκη, δίνει και την δυνατότητα κυκλοποίησης[87] όπως φαίνεται στο Σχήμα 32.



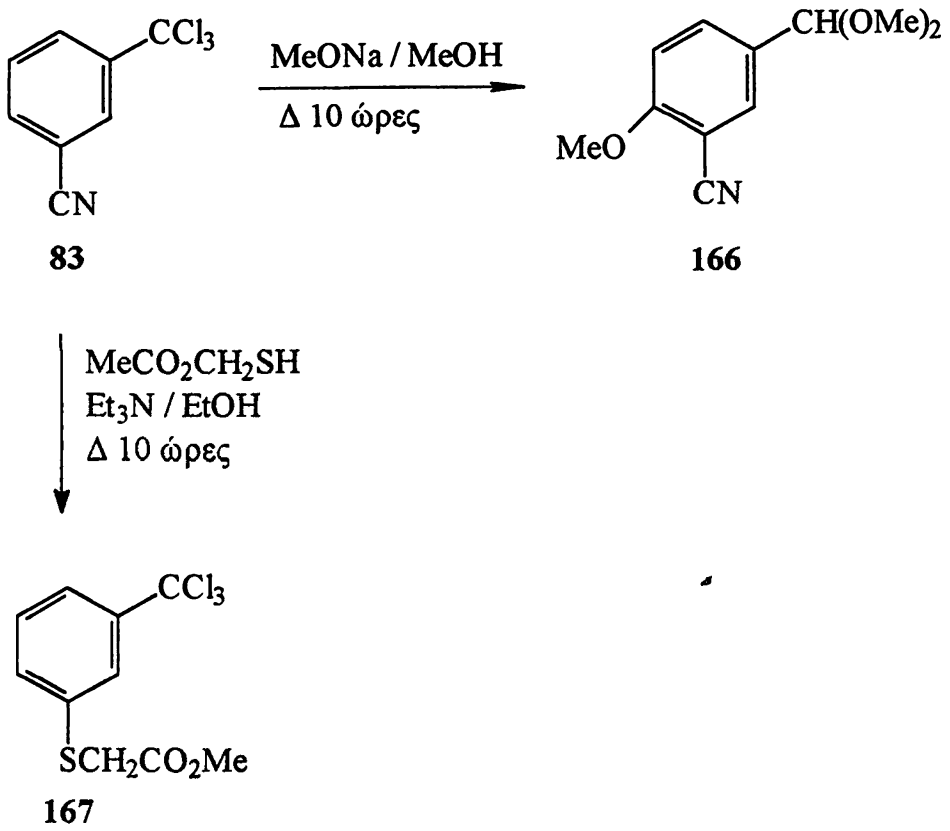
163 **83** **164** **165**

Σχήμα 32

Η αντίδραση του **83** με μεθοξείδιο του νατρίου σε μεθανόλη και βρασμό για 10 ώρες έδωσε το αναμενόμενο προϊόν **166**, σύμφωνα με το μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 33.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Αντίθετα η αντίδραση με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα, έδωσε το προϊόν **167**, όπου έχει γίνει υποκατάσταση της κύανο ομάδας (Σχήμα 33). Το αποτέλεσμα αυτό μας αφαίρεσε και την δυνατότητα να συνεχίσουμε προς κυκλοποιημένα παράγωγα. Αυτού του είδους υποκαταστάσεις, δεν έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία ούτε και για το 3-τριφθορομεθυλοβενζονιτρίλο, το οποίο θεωρείται το πλησιέστερο ανάλογο του 3-τριχλωρομεθυλο-βενζονιτριλίου **83**.



83 **166** **167**

Σχήμα 33

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

3.

Πειραματικό μέρος

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Συσκευές και όργανα

Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510. Τα φάσματα υπερύθρου καταγράφηκαν σε φασματογράφο Perkin-Elmer 783 B. Για την ταυτοποίηση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε αέριος χρωματογράφος με ανιχνευτή φασματογράφο μάζας Hewllet-Packard 5890, MSD 5971A. Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν με αναλυτή Perkin-Elmer 2400 CHN.

Η λήψη φασμάτων πυρηνικού συντονισμού ^{1}H και ^{13}C έγινε στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων σε φασματογράφο Bruker AMX 400 και στην Αγγλία στο University of Salford σε φασματογράφους Bruker AC270 και Bruker AC300.

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

Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Aldrich και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan και Merck. Έγιναν άνυδροι και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin and Armarengo[88].

Στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν πλάκες Fluka silica gel 60 F_{254}, ενώ στη χρωματογραφία στήλης ("flash" chromatography) χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel. Ο πετρελαϊκός αιθέρας που χρησιμοποιήθηκε είναι το κλάσμα σ.ζ. 40-60^{0}C.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ

Αντίδραση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης :

α) με φαινοξείδιο του νατρίου

Φαινόλη (2.35g, 25 mmol) και μεταλλικό νάτριο (0.58g, 25 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (30 mL), αναδεύονται για 1 ώρα υπό αργό. Το διάλυμα συμπυκνώνεται και αναδιαλύεται σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL), όπου προστίθεται 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (1.0 g, 0.5 mmol) και το διάλυμα θερμαίνεται για 3 ώρες στους 110°C. Το μίγμα αποχύνεται σε νερό (120 mL) και εκχυλίζεται με αιθέρα (3 x 25 mL). Η αιθερική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται και το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:12, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα φαινόλη, στο δεύτερο το προϊόν **108** (0.08g, 4%) σε ελαιώδη μορφή (όχι αναλυτικά καθαρή) και στο τρίτο ως άχρωμες βελόνες το προϊόν **107** (0.4 g, 21%).

2-φαινόξυ-5-διφαινοξυμεθυλοπυριδίνη 107

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.64 (s, 1H, $CHCl_2$), 6.90-7.40 (m, 16H, Ph και H-3), 7.90 (dd, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 8.40 (d, J =3.1 Hz, 1H, H-6).

MS (m/z): 276 (M^+-OPh, 92); 248 (8); 198 (9); 182 (12); 154 (10); 94 (29); 77 (83).

Υπολογίστηκε για	$C_{24}H_{19}NO_3$	C, 78.0	H, 5.2	N, 3.8 %
Βρέθηκε		C, 78.3	H, 5.3	N, 3.8 %.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2-φαινοξυ-5-αλδεϋδοπυριδίνη 108

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.93-7.46 (m, 16H, Ph και H-3), 8.04 (dd, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 8.4 (d, J =3.1 Hz, 1H, H-6), 10.4 (s, 1H, CHO).

β) με θειοφαινόλη

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (1.0 g, 5 mmol) θειοφαινόλη (0.51 mL, 5 mmol) και τριαιθυλαμίνη (1.0 mL, 7.5 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (30 mL), υποβάλλονται σε βρασμό για 5 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:19, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας. Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα διφαινυλοδισουλφίδιο και στο δεύτερο 5-διχλωρομεθυλο-2-θειοφαινυλοπυριδίνη **104** (0.51 g, 37%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.65 (s, 1H, $CHCl_2$), 6.9 (d, J = 8 Hz, 1H, H-3), 7.4-7.8 (m, 5H, Ph και H-4), 8.45 (d, J = 3 Hz, 1H, H-6).

MS (m/z) : 270 (M^+, 100), 236 (15).

HRMS Υπολογίστηκε για $C_{12}H_9Cl_2NS$ M^+: 269.9911

Βρέθηκε M^+: 269.9905.

γ) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (1.0 g, 5 mmol) μερκάπτο οξικός μεθυλεστέρας (0.5 mL, 5 mmol) και τριαιθυλαμίνη (1.0 mL, 7.5 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL), αναδεύονται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 7 μέρες. Συμπυκνώνεται το μίγμα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματο-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

γραφία στήλης (1:25, οξικός αιθυλεστέρας/τολουόλιο. Απομονώνεται ως λευκή κρυσταλλική η ένωση 2-{[5-(διχλωρομεθυλο)-2-πυριδιλο]σουλφανυλο} οξικός μεθυλεστέρας **106** (0.1 g, 87%).

Σ.Τ. 52-53°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.73 (s, 3H, OMe), 3.98 (s, 2H, CH_2), 6.65 (s, 2H, $CHCl_2$), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-4), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-6)

MS (m/z) : 265 (M^+, 65), 238 (100), 206 (25), 179 (12), 151 (15), 119 (10).

Υπολογίστηκε για $C_9H_9Cl_2NO_2S$ C, 40.60 H, 3.4 N, 5.2 %

Βρέθηκε C, 40.55 H, 3.5 N, 5.0 %.

δ) **με μορφολίνη**

Μέθοδος Α 3-Τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (1.0 g, 5 mmol), μορφολίνη (1.74 g, 20 mmol) σε άνυδρο ακετονιτρίλιο (40 mL), υποβάλλονται σε βρασμό για 3 ώρες υπό αργό. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο. Σχηματίζεται αιώρημα, το οποίο διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας). Απομονώνεται ως λευκή κρυσταλλική η ένωση 6-μορφολινο-νικοτιναλδεΰδη **105** (0.3 g, 31%).

Σ.Τ. : 52-53°C.

IR (nujol) ; ν_{max} : 1680 (CO) cm^{-1}

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.8 (m, 8H, μορφόλινο), 6.65 (d, J = 9 Hz, 1H, H-3), 7.95 (dd, J = 9.33 Hz, 1H, H-4), 8.6 (d, J = 3 Hz, 1H, H-6), 9.8 (s, 1H, CHO).

Υπολογίστηκε για $C_{10}H_{12}N_2O_2$ C, 62.50 H, 6.3 N, 14.6 %

Βρέθηκε C, 62.85 H, 6.3 N, 14.6 %

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Μέθοδος Β 3-Τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (1.0 g, 5 mmol) , μορφολίνη (0.26 mL, 3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (15 mL), αναδεύονται για 7 μέρες σε θερμοκρασία δωματίου υπό αργό. Το μίγμα συμπυκνώνεται και χρωματογραφείται σε στήλη (1:1, οξικός αιθυλεστέρας και έπειτα οξικός αιθυλεστέρας /μεθανόλη). Απομονώνεται ως λάδι η ένωση *N*-(3-πυριδινουλο)μορφολίνη **109** (0.12 g, 38%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.4-3.8 (m, 8H, μορφόλινο), 7.38 (m, 1H, H-5), 7.75 (dd, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 8.68 (m, 2H, H-2,6).

MS (m/z) : 210 (M^+, 15), 193 (100), 133 (95), 115 (60).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Αντιδράσεις *τριτοταγούς*-βουτοξειδίου του καλίου με τριαλογονομέθυλο παράγωγα πυριδινών

11.1 Αντιδράσεις της 2-6-διχλωρο-3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης 92

Μέθοδος Α Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **92** (0.5 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους O^oC προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^tOK (0.225 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης αφήνεται να αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:4, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας. Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα η πυριδίνη **92** και στο δεύτερο η 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **113** (0.48 g, 80 %) ως λάδι.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56 (s, 9H, Bu^tO), 7.2 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-5), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-4).

MS (m/z) : 304 (M^++1, 55), 266 (80), 232 (100), 114 (10).

Μέθοδος Β Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **92** (0.5 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους O^oC προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^tOK (0.225 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50^oC για μισή ώρα. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:13, οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας. Απομονώνεται μίγμα της πυριδίνης

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

92 και 4-*τριτοταγές*-βουτοξυ-2,6-διχλωρο-3-διχλωρομεθυλοπυριδίνη **114** (απόδοση 30 % στο μίγμα) ως λάδι.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56 (s, 9H, Bu^{t}O), 6.8 (s, 1H, $CHCl_2$), 7.24 (s, 1H, H-5).

MS (m/z) : 304 (M^-+1, 100), 265 (20), 228 (35), 114 (5).

Μέθοδος Γ Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **92** (0.5 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους 0°C προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^{t}OK (0.225 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C για μία ώρα. Το μίγμα συμπυκνώνεται και υποβάλλεται σε κλασματική απόσταξη υπό μειωμένη πίεση. Στο πρώτο κλάσμα (30°C/0.1 Torr) απομονώθηκαν οι πυριδίνες **92** και **113** και στο δεύτερο κλάσμα (50°C/0.1 Torr) η 2,6-διχλωρο-3-[1,1,2,2-τετραχλωρο-2-(2,6-διχλωρο-3-πυριδιλο)αιθυλο]πυριδίνη **115** (0.18 g, 20 %) ως λάδι.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-5), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-4).

MS (m/z) : 457 (80), 387 (100), 317 (25).

GC-HRMS : Υπολογίστηκε για $C_{12}H_4Cl_8N_2$ (M^-+1): 457.082

Βρέθηκε (M^++1): 456.794.

14.2 Αντιδράσεις της 2,6-διχλωρο-4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης 110

Μέθοδος Α Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **110** (0.5 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους 0°C προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^{t}OK (0.225 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C για 15 λεπτά. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:13, οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται μίγμα της πυριδίνης **110**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

και 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **117** (απόδοση 33 % στο μίγμα) ως λάδι.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.6 (s, 9H, Bu^{t}O), 7.0 (s, 1H, H-3), 7.3 (s, 1H, H-5).

MS (m/z) : 304 (M^++1, 55), 269 (10), 231 (5), 200 (100), 114 (5).

Μέθοδος Β Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **110** (0.5 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους 0°C προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^{t}OK (0.225 g, 2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C για 30 λεπτά. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται μίγμα της πυριδίνης **117** και 3-*τριτοταγες*-βουτόξυ-2,6-διχλωρο-4-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **118** (απόδοση 21 % στο μίγμα) ως λάδι.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.6 (s, 9H, Bu^{t}O), 7.8 (s, 1H, H-5).

MS (m/z) : 338 (M^++1, 40), 290 (20), 265 (75), 114 (5).

11.3 Αντίδραση της 2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνης 111

Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **111** (0.5 g, 3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους 0°C προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^{t}OK (0.34 g, 3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C για 15 λεπτά. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται μίγμα της πυριδίνης **111**, 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **119** (απόδοση 25 % στο μίγμα) ως λάδι και 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-διφθορομεθυλοπυριδίνη **120** (απόδοση 16 % στο μίγμα) ως λάδι.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-τριφθορομεθυλοπυριδίνη 119

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56 (s, 9H, Bu^{t}O); 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4); 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-5).

MS (m/z) : 254 (M^++1, 40), 219 (10), 200 (100), 133 (65).

6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-3-διφθορομεθυλοπυριδίνη 120

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56 (s, 9H, Bu^{t}O), 6.75 (s, 1H, CHF_2), 7.5 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-4), 8.0 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-5).

MS (m/z) : 236 (M^++1, 15), 214 (35), 200 (10), 182 (100), 130 (65).

11.4 Αντίδραση της 2,6-διχλωρο-4-τριφθορομεθυλοπυριδίνης 112

Σε υπό ισχυρή ανάδευση διάλυμα της πυριδίνης **112** (0.5 g, 2.3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) στους O°C προστίθεται στάγδην διάλυμα Bu^{t}OK (0.26 g, 2.3 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) και το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 50°C για 15 λεπτά. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:8, οξικός αιθυλεστέρας / πετρελαϊκός αιθέρας). Απομονώνεται μίγμα της πυριδίνης **112** και 6-*τριτοταγες*-βουτοξυ-2-χλωρο-4-τριφθορομεθυλοπυριδίνη **121** (απόδοση 32 % στο μίγμα) ως λάδι.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.56 (s, 9H, Bu^{t}O), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 7.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5).

MS (m/z) : 254 (M^++1, 10), 243 (20), 200 (100), 183 (60).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟΠΥΡΙΔΙΝΟ-*N*-ΟΞΕΙΔΙΟΥ

12.1 Σύνθεση του 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξειδίου

Μέθοδος Α Σε υπό ανάδευση διάλυμα 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνης **34** (0.5 g, 2.5 mmol) σε άνυδρο χλωροφόρμιο (20 mL) προστίθεται σταδιακά σε μικρές ποσότητες 3-χλωρουπερβενζοϊκό οξύ (0.6 g, 3 mmol) και το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 5 ώρες. Το μίγμα ψύχεται και πλένεται με υδατικό διάλυμα 10% υδροξειδίου του νατρίου, η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και εξατμίζεται ο διαλύτης. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (1:1, οξικός αιθυλεστέρας/μεθανόλη). Απομονώνεται ως υποκίτρινη κρυσταλλική η ένωση 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη-*N*-οξείδιο **81** (0.41 g, 76%).

Σ.Τ. : 68-70°C (ανακρυστάλλωση από διμεθυλοσουλφοξείδιο/νερό)

IR (nujol) ν_{max} : 1210 (NO) cm^{-1}

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 7.36 (m, 1H, H-5), 7.73 (d, J = 8.28 Hz, 1H, H-4), 8.23 (dd, J = 9.2 Hz, 1H, H-6), 8.78 (s, 1H, H-2).

MS (m/z) : 212 (M^+, 100), 193 (3), 157 (6)

Υπολογίστηκε	$C_6H_4Cl_3NO$	C, 33.9	H, 1.9	N, 6.6 %
Βρέθηκε		C, 34.0	H, 2.0	N, 6.4 %

Μέθοδος Β Η 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** (0.1 g, 0.5 mmol) προστίθεται σε μίγμα ακετονιτριλίου (15 mL) και ακετόνης (5 mL) και ψύχεται στους 0°C. Στο μίγμα προστίθενται ταυτόχρονα και στάγδην όξινο ανθρακικό νάτριο (0.3 g, 4 mmol) διαλυμένο σε νερό (20 mL) και οξόνη (1.5 g, 2.5 mmol) διαλυμένη

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

σε νερό (20 mL), σε χρονικό διάστημα 1 ώρας. Μετά από έλεγχο με TLC που δείχνει ότι είχει γίνει μερική αντίδραση προστίθενται εκ νέου ίσες με τις αρχικές ποσότητες όξινου ανθρακικού νατρίου και οξόνης. Το διάλυμα μετά το τέλος της προσθήκης αφήνεται υπό ανάδευση για 15 λεπτά και αποχύνεται σε παγόνερο, εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 × 50 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται. Απομονώνεται αναλυτικά καθαρό το 3-τριχλωρο-εθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.1 g, 94%).

12.2 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξειδίου

α) με μεθοξείδιο του νατρίου

Σε διάλυμα 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξειδίου **81** (0.3 g, 1.4 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (10 mL) στους 0°C και υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα μεθοξειδίου του νατρίου (0.11 g, 2.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (5 mL). Μετά το τέλος της προσθήκης, η ανάδευση συνεχίζεται για 15 λεπτά. Το μίγμα διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από διαιθυλαιθέρα. Απομονώνεται ως λευκή κρυσταλλική η ένωση 5-διμεθοξυμεθυλο-2-μεθοξυπυριδινη-*N*-οξείδιο **122** (0.03 g, 11%).

Σ.Τ. : 93-95°C (ανακρυστάλλωση από διαιθυλαιθέρα)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.19 (s, 9H, 3 x OMe), 5.23 (s, 1H, CH), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-4), 8.24 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 200 (M^++1, 12), 169 (12), 139 (58).

HRMS : Υπολογίστηκε για $C_9H_{13}NO_4$ (M^++1) 200.0923

Βρέθηκε (M^++1) 200.0930.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

β) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.3 g, 1.4 mmol), μερκάπτο οξικός μεθυλεστέρας (0.14 mL, 1.5 mmol), τριαιθυλαμίνη (0.31 mL, 2.2 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL), αναδεύονται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 4 μέρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας). Απομονώνεται ως λευκή κρυσταλλική η ένωση 5-διχλωρομεθυλο-2-{[(μεθυλοξυκαρβονυλο)μεθυλο]-σουλφανυλο}πυριδινο-*N*-οξείδιο **125** (0.32 g, 81%).

Σ.Τ. : 83-85°C

IR (nujol) : ν_{max} ; 1740 (CO), 1210 (NO) cm^{-1}

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.73 (s, 3H, Me), 3.77 (s, 2H, CH_2), 6.60 (s, 1H, $CHCl_2$), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-4), 8.44 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 282 (M^++1, 100), 266 (17), 212 (89), 154 (87), 80 (45).

Υπολογίστηκε για	$C_9H_9Cl_2NO_3S$	C, 38.3 H, 3.2 N, 5.0 %
Βρέθηκε		C, 38.6 H, 3.5 N, 4.9 %

γ) με 2-μερκαπτοαιθανόλη

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.3 g, 1.4 mmol), 2-μερκαπτο-αιθανόλη (0.11 mL, 1.6 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.3 ml, 2.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL), αναδεύονται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Συμπυκνώνεται το μίγμα και προστίθενται 30 ml νερού. Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 30 mL), η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο, συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας). Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 5-

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

διχλωρομεθυλο-2-(2-υδροξυαιθυλθειο)πυριδινο-*N*-οξείδιο **126** (όχι αναλυτικά καθαρή) (0.09 g, 25%)

IR (nujol) : ν_{max} ; 3300 (OH) ; 1220 (NO) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.7-3.8 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.3 (s, 1H, OH), 6.70 (s, 1H, $CHCl_2$), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-3), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-4), 8.50 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 254(M+1, 60); 184 (40).

HRMS (m/z) Υπολογίστηκε για $C_8H_9Cl_2NO_2S$ (M^++1): 254

Βρέθηκε (M^++1): 254.

δ) με μορφολίνη

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.3 g, 1.4 mmol), μορφολίνη (0.12 mL, 1.4 mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.3 mL, 2.1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (25 mL), αναδεύονται υπό αργό σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη (οξικός αιθυλεστέρας). Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-μορφολινο-1-οξειδοπυριδινο-5-καρβαλδεΰδη **127** (0.27 g, 71%).

IR : ν_{max} ; 1760 (CO), 1210 (NO) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.63-3.65 και 3.93-3.95 (m, 8H, μορφολινο), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.71 (dd, J = 8.6, 2 Hz, 1H, H-4), 8.62 (d, J = 3 Hz, 1H, H-6), 9.84 (s, 1H, CHO).

MS (m/z)* : 193 (M^++1, 10), 138 (100).

HRMS (m/e) Υπολογίστηκε για $C_{10}H_{13}N_2O$ (M^++1): 193.0977

Βρέθηκε (M^++1): 193.0987.

*Αποξείδωση στο MS

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ε) **με πιπεριδίνη**

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.3 g, 1.4 mmol), πιπεριδίνη (1.4 mL, 14 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (25 mL), υποβάλλονται υπό αργό σε βρασμό για 5 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώνεται και αναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο. Εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (3 x 15 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται το μίγμα και απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-χλωρο-5-πυριδυλο(πιπεριδινο)μεθανόνη **129** (0.14 g, 45%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45-1.82 (m, 10H, πιπεριδινο), 7.5 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-4), 8.6 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 224 (M-1, 100), 191 (32), 134 (18), 124 (33), 86 (51).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΧΛΩΡΟ-3-(ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ)ΚΙΝΟΛΙΝΗΣ

Αντιδράσεις της 2-χλωρο-3-(τριχλωρομεθυλο)κινολίνης

α) με μεθοξείδιο του νατρίου

2-Χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **84** (0.3 g, 1 mmol) και μεθοξείδιο του νατρίου (0.058 g, 1 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη και άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό αργό υποβάλλονται σε βρασμό για 3 ώρες. Διηθείται το μίγμα και το υπόλειμμα αναδιαλύεται σε νερό. Εκχυλίζεται (3 x 30 mL) με χλωροφόρμιο και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:8)]. Απομονώνονται το προϊόν **138** (0.067 g, 25%) και το προϊόν **139** (0.11g, 42%).

2-χλωρο-3-τριμεθοξυμεθυλο κινολίνη 138

Σ.Τ. 88-90°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.18 (s, 9H, 3 x OMe), 7.57 (m, 1H, H-6), 7.76 (m, 1H, H-5), 7.84 (m, 1H, H-7), 8.03 (m, 1H, H-8), 8.63 (s, 1H, H-4).

MS (m/z) : 268 (M^++1,100), 236 (30), 222 (12), 188 (8), 105 (5).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ε) με πιπεριδίνη

3-Τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81** (0.3 g, 1.4 mmol), πιπεριδίνη (1.4 mL, 14 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (25 mL), υποβάλλονται υπό αργό σε βρασμό για 5 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώνεται και αναδιαλύεται σε διχλωρομεθάνιο. Εκχυλίζεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (3 x 15 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται το μίγμα και απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-χλωρο-5-πυριδυλο(πιπεριδινο)μεθανόνη **129** (0.14 g, 45%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45-1.82 (m, 10H, πιπεριδινο), 7.5 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-4), 8.6 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 224 (M-1, 100), 191 (32), 134 (18), 124 (33), 86 (51).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΧΛΩΡΟ-3-(ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ)ΚΙΝΟΛΙΝΗΣ

Αντιδράσεις της 2-χλωρο-3-(τριχλωρομεθυλο)κινολίνης

α) με μεθοξείδιο του νατρίου

2-Χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **84** (0.3 g, 1 mmol) και μεθοξείδιο του νατρίου (0.058 g, 1 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη και άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 mL) υπό αργό υποβάλλονται σε βρασμό για 3 ώρες. Διηθείται το μίγμα και το υπόλειμμα αναδιαλύεται σε νερό. Εκχυλίζεται (3 x 30 mL) με χλωροφόρμιο και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:8)]. Απομονώνονται το προϊόν **138** (0.067 g, 25%) και το προϊόν **139** (0.11g, 42%).

2-χλωρο-3-τριμεθοξυμεθυλο κινολίνη 138

Σ.Τ: 88-90°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.18 (s, 9H, 3 x OMe), 7.57 (m, 1H, H-6), 7.76 (m, 1H, H-5), 7.84 (m, 1H, H-7), 8.03 (m, 1H, H-8), 8.63 (s, 1H, H-4).

MS (m/z) : 268 (M^++1,100), 236 (30), 222 (12), 188 (8), 105 (5).

2-μεθοξυ-3-τριμεθοξυμεθυλο κινολίνη 139

Σ.Τ. 77-79°C.

1H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.15 (s, 9H, 3 x OMe), 4.12 (s, 3H, OMe), 7.24 (m, 1H, H-6), 7.74 (m, 1H, H-5), 7.82 (m, 1H, H-7), 8.40 (m, 1H, H-8), 8.60 (s, 1H, H-4).

MS (m/z) : 264 (M^++1,68), 232 (100), 218 (50), 162 (8), 116 (12), 91 (40), 74 (35).

β) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

Σε διάλυμα 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **84** (0.3 g, 1 mmol), μερκάπτο οξικού μεθυλεστέρα (0.1 mL, 1 mmol) και καταλυτικής ποσότητας εξαμεθυλοφωσφοροτριαμιδίου σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (15 mL), προστίθεται στάγδην διάλυμα τριαιθυλαμίνης (0.24 mL, 1.5 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL). Το διάλυμα αναδεύεται για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στο διάλυμα προστίθεται τριπλάσια ποσότητα νερού και εκχυλίζεται αρχικά με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 mL) και ακολούθως με διαιθυλαιθέρα (3 x 20 mL). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Εξατμίζονται οι διαλύτες και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:8)]. Απομονώνεται η ένωση 2-{[3-(τριχλωρομεθυλο)-2-κινόυλο]-σουλφανυλο}-οξικός μεθυλεστέρας **140** (0.22 g, 62%).

Σ.Τ. 166-8°C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.75 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, Me), 7.68 (m, 1H, H-6), 7.86 (m, 1H, H-5), 7.95 (m, 1H, H-7), 8.08 (m, 1H, H-8), 8.94 (s, 1H, H-4).

Υπολογίστηκε για	$C_{13}H_{10}Cl_3NO_2S$	C, 44.53 H, 2.88 N, 3.99 %
Βρέθηκε		C, 43.93 H, 2.94 N, 3.85 %

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

γ) με βοροϋδρίδιο του νατρίου

Σε διάλυμα 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **84** (0.3 g, 1 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (10 mL) προστίθεται διάλυμα βοροϋδριδίου του νατρίου (0.06 g, 1.5 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (10 mL). Το διάλυμα υποβάλλεται σε βρασμό για 24 ώρες. Το μίγμα ψύχεται και αποστάζεται ο διαλύτης. Στο υπόλειμμα προστίθεται νερό και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 25 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο και εξατμίζεται ο διαλύτης. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από χλωροφόρμιο/εξάνιο και απομονώνεται η ένωση 2-χλωρο-3-(διχλωρομεθυλο)κινολίνη[19] **87** (0.21 g, 85%).

Σ.Τ. 86-88°C (ανακρυστάλλωση από χλωροφόρμιο/εξάνιο).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 7.19 (s, 1H, $CHCl_2$), 7.61 (dd, 1H, H-6), 7.80 (m, 1H, H-7), 7.91 (dd, 1H, H-5), 8.00 (dd, 1H, H-8), 8.70 (s, 1H, H-4).

δ) με καταλυτική υδρογόνωση

Διάλυμα 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης **84** (0.3 g, 1 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.5 mL, 3.5 mmol) και καταλυτικής ποσότητας παλλαδίου σε άνθρακα (Pd/C) σε οξικό αιθυλεστέρα (15 mL) αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου υπό ατμόσφαιρα υδρογόνου (3 Atm) για 2 ώρες. Το διάλυμα διηθείται και εξατμίζεται ο διαλύτης. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:1)]. Απομονώνεται 3-μέθυλο κινολίνη[19] **86** (0.099 g, 69 %).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ε) Σύνθεση της 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνης

Διάλυμα 3-μεθυλοκινολίνης **86** (0.5 g, 1.5 mmol) και πενταχλωριούχου φωσφόρου (2.18 g, 10.5 mmol) σε 1,2,4-τριχλωροβενζόλιο (15 mL) θερμαίνεται στους 200°C. Μετά 3 και 6 ώρες προστίθεται ποσότητα πενταχλωριούχου φωσφόρου ίση με (0.73 g, 3.5 mmol) και η θέρμανση συνεχίζεται μέχρι συνολικού χρόνου 15 ωρών. Ο διαλύτης και ο παραγόμενος οξυχλωριούχος φώσφορος αποστάζονται υπό μειωμένη πίεση. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:13)]. Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **85** (0.69 g, 85 %).

Σ.Ζ. 83-85°C (0.2 mmHg).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 7.63 (td, J = 7.0 και 1.0 Hz, 1H, H-6), 7.81 (td, J = 7.0 και 1.3 Hz, 1H, H-7), 7.93 (dd, J = 8.0 και 1.3 Hz, 1H, H-5), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-8), 8.74 (s, 1H, H-4), 9.53 (s, 1H, H-2).

MS (m/z) : 263 (M^++18, 100), 210 (35).

HRMS : Υπολογίστηκε για $C_{10}H_6Cl_3N$ (M^++18): 262.9910

Βρέθηκε (M^++18): 262.9907.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΙΤΡΟ ΚΑΙ ΚΥΑΝΟ ΒΕΝΖΟΛΙΩΝ

14.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ 3-ΤΡΙΧΛΩΡΟΜΕΘΥΛΟΝΙΤΡΟ ΒΕΝΖΟΛΙΟΥ

α) με μεθοξείδιο του νατρίου

3-Τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** (0.3 g, 1.2 mmol) και μεθοξείδιο του νατρίου (0.067 g, 1.2 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (20 mL) υπό αργό, υποβάλλονται σε βρασμό για 24 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:13)]. Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82**, στο δεύτερο σε ελαιώδη μορφή η ένωση **145** (0.13 g, 59%) και στο τρίτο σε ελαιώδη μορφή η ένωση **146** (0.05 g, 23%).

4-μεθοξυ-3-νιτροβενζαλδεΰδη 145

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 4.04 (s, 3H, MeO), 7.24 (d, J = 6.12 Hz, 1H, H-5), 8.07 (d, J = 7.02 Hz, 1H, H-6), 8.31 (s, 1H, H-2), 9.90 (s, 1H, CHO).

MS (m/z) : 181 (M^+, 9), 150 (55), 135 (4), 104 (12), 78 (10).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_8H_7NO_4$ M^+: 181.0375

Βρέθηκε M^+: 181.0368.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

3-νιτροβενζοϊκός μεθυλεστέρας 146

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.96 (s, 3H, Me), 7.64 (t, J = 5.58 Hz, 1H, H-5), 8.35-8.41 (m, 2H, H-4,6), 8.85 (s, 1H, H-2).

MS (m/z) : 181 (M^+, 9), 150 (55), 135 (4), 104 (12), 78 (10).

β) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

Μέθοδος Α) 3-Τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** (0.3 g, 1.2 mmol), μερκάπτο οξικός μεθυλεστέρας (0.11 mL, 1.2 mmol), τριαιθυλαμίνη (0.25 mL, 1.8 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) και καταλυτική ποσότητα εξαμεθυλοφωσφοροτριαμιδίου (1 mL) υπό αργό, αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το μίγμα αποχύνεται σε παγόνερο (25 mL) και πλένεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 mL) και διαιθυλαιθέρα (3 x 10 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται και ξηραίνονται με θειικό νάτριο. Οι διαλύτες εξατμίζονται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [πετρελαϊκός αιθέρας/τολουόλιο (1:15)]. Απομονώνονται στο πρώτο κλάσμα το 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** και στο δεύτερο σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2-νιτροφαινυλο]-σουλφανυλο}οξικός μεθυλεστέρας **147** (0.25 g, 67%).

IR (nujol) ν_{max} : 1740 (CO), 1510 *ασυμ.* (NO_2), 1355 *συμ.* (NO_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.76 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 2H, CH_2), 6.74 (s, 1H, $CHCl_2$), 7.6 (dd, J = 8.1 και 4.7 Hz, 1H, H-3), 7.81 (d, J = 8.52 Hz, 1H, H-4), 8.42 (s, 1H, H-6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ , 168.94 (CO), 138.61 (C-N), 137.87 (C-S), 131.86 (C-6);, 129.58 (C-$CHCl_2$), 127.41 (C-3), 123.93 (C-4), 69.48 (CH_2), 53.03 ($CHCl_2$), 35.04 (Me).

MS (m/z) : 309 (M^+,5), 274 (12), 195 (18), 150 (100), 84 (100), 76 (65).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Υπολογίστηκε για $C_{10}H_9Cl_2NO_4S$ C, 38.84 H, 2.93 N, 4.53%

Βρέθηκε C, 38.72 H, 3.18 N, 4.19.

Μέθοδος Β) 3-Τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** (0.2 g, 0.8 mmol), μερκάπτο οξικός μεθυλεστέρας (0.1 mL, 1. mmol) και ανθρακικό κάλιο (0.276 g, 2 mmol) σε μεθανόλη (20 mL) υπό αργό, υποβάλλονται σε βρασμό για 5 ώρες. Το μίγμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα αποχύνεται σε νερό (15 mL). Εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 5 mL) και η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Συμπυκνώνεται το μίγμα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [πετρελαϊκός αιθέρας/τολουόλιο (1:15)]. Απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82**, στο δεύτερο 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2-νιτροφαινυλο]-σουλφανυλο}οξικός μεθυλεστέρας **147** και σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-[(4-φορμυλο 2-νιτροφαινυλο) σουλφανυλο]οξικός μεθυλεστέρας **148** (0.08 g, 27%).

IR (nujol) ν_{max} : 1740 (CO_2), 1710 (CHO), 1510 *ασυμ.* (NO_2), 1355 *συμ.* (NO_2).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.53 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 2H, CH_2), 7.62 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-4), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-6), 9.93 (s, 1H, CHO).

MS (m/z) : 273 (M^++17,100), 252 (32), 228 (10), 178 (12).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{10}H_{13}N_2O_5S$ (M^++17): 273.0544

Βρέθηκε (M^++17): 273.0542.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

14.2 Αντιδράσεις του 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2-νιτροφαινυλο]-σουλφανυλο}οξικού μεθυλεστέρα 147

α) Με μεθοξείδιο του νατρίου

Σε διάλυμα του **147** (0.49 g, 1.6 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (15 mL) υπό αργό, προστίθεται μεθοξείδιο του νατρίου (0.43 g, 8 mmol). Το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 10 ώρες. Συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:4)]. Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 4-διμεθοξυμεθυλο-1-μεθοξυ-2-νιτροβενζόλιο **150** (0.11 g, 28%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.24 (s, 6H, $(OMe)_2$), 3.88 (s, 3H, OMe), 5.30 (s, 1H, CH), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-4), 7.85 (d, J = 7.45 Hz, 1H, H-5), 8.46 (s, 1H, H-2).

MS (m/z) : 227 (M^+,37), 196 (100), 180 (14), 149 (46), 121 (75), 77 (28).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{10}H_{13}NO_5$ M^+: 227.0794

Βρέθηκε M^+: 227.0820.

β) Αναγωγή με ψευδάργυρο/χλωριούχο ασβέστιο

Σε διάλυμα του **147** (0.2 g, 0.6 mmol) και χλωριούχου ασβεστίου (0.1 g, 0.9 mmol) σε 80% υδατική μεθανόλη (15 mL), προστίθεται ψευδάργυρος σε σκόνη (0.56 g, 9 mmol). Το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 2 ώρες. Μετά από την επαναφορά σε θερμοκρασία δωματίου διηθείται και το διήθημα πλένεται με νερό και εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 40 mL). Η οργανική φάση ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το υπόλειμμα

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:13)]. Απομονώνεται ως δεύτερο κλάσμα σε ελαιώδη μορφή, η ένωση **152** (0.06 g, 52%).

IR (nujol) ν_{max} : 3210 (NH), 1705 (CO), 1665 (CHO).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.71 (s, 2H, CH_2), 4.66 (s, 1H, NH), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-8), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-7), 7.91 (s, 1H, H-5), 9.98 (s, 1H, CHO).

MS (m/z) : 193 (M^-, 100), 164 (45).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_9H_7NO_2S$ M^-: 193.0197

Βρέθηκε M^+: 193.0192.

14.3 Αντιδράσεις του 1,3-δινιτρο-5 τριχλωρομεθυλο βενζολίου 9

α) με μεθοξείδιο του νατρίου

1,3-Δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** (0.3 g, 1.2 mmol) και μεθοξείδιο του νατρίου (0.071 g, 1.3 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (20 mL), αναδεύονται υπό άνυδρες συνθήκες σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:13)]. Απομονώνονται, στο πρώτο κλάσμα 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** και στο δεύτερο ως λευκή κρυσταλλική η ένωση 4-μεθοξυ-3,5-δινιτροβενζαλδεΰδη **161** (0.15 g, 55%).

Σ.Τ. 86-87°C.

IR (nujol) ν_{max} : 1690 (CO), 1550 *ασυμ.* (NO_2), 1370 *συμ.* (NO_2) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.99 (s, 3H, OMe), 9.10 (d, J = 2.1 Hz, 2H, H-2,6), 9.2 (t, J = 2.12 Hz, 1H, CHO).

MS (m/z) : 278 [$(M+NH_4+2NH_3)^+$, 100], 218 (12), 167 (5), 148 (10), 134 (39).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Υπολογίστηκε για $C_8H_6N_2O_6$ C, 42.50 H, 2.70 N, 11.42 %

Βρέθηκε C, 42.53 H, 2.88 N, 11.34 %.

β) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

Σε διάλυμα 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζολίου **9** (0.3 g, 1.2 mmol) και μερκάκτο οξικού μεθυλεστέρα (0.1 mL, 1.3 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (15 mL) υπό αργό, προστίθεται στάγδην διάλυμα τριαιθυλαμίνης (0.3 mL, 2 mmol) σε άνυδρο διμεθυλοφορμαμίδιο (5 mL) υπό ισχυρή ανάδευση. Το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 10 ώρες. Το διάλυμα ψύχεται στους 0°C και προστίθεται νερό. Εκχυλίζεται αρχικά με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και ακολούθως με διαιθυλαιθέρα (3 x 15 mL). Οι οργανικές φάσεις συνενώνονται, ξηραίνονται με θειικό νάτριο και εξατμίζονται οι διαλύτες. Το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:4)]. Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2,6-δινιτροφαινυλο} σουλφανυλο}οξικός μεθυλεστέρας **162** (0.22 g, 52%)

IR, ν_{max} : 1740 (CO), 1550 *ασυμ.* (NO_2), 1370 *συμ.* (NO_2) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.72 (s, 3H, Me), 3.81 (s, 2H, CH_2), 6.76 (s, 1H, $CHCl_2$), 9.13 (s, 2H, H-4,6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ , 170.4 (CO), 139.1 (2C, C-N), 136.5 (C-S), 132.9 (C-6), 127.8 (C-$CHCl_2$), 121.72 (C-4), 67.1 (CH_2), 55.3 ($CHCl_2$), 35 (Me).

MS (m/z) : 355 (MH^-, 15), 329 (38), 307 (100), 289 (73), 256 (18), 210 (35).

Υπολογίστηκε για $C_{10}H_8Cl_2N_2O_6S$ C, 33.90 H, 2.28 N, 7.91 %

Βρέθηκε C, 33.72 H, 2.19 N, 7.94 %.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

14.4 Αντιδράσεις του 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου 83

α) Σύνθεση του 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου

Σε *μετα*-κυανοβενζοϊκό οξύ **163** (1 g, 7 mmol) υπό ισχυρή ανάδευση προστίθενται φαινυλοφωσφονικό διχλωρίδιο (2.1 mL, 15 mmol) και πενταχλωριούχος φωσφόρος (5 g, 24 mmol). Το μίγμα θερμαίνεται στους 150°C για 9 ώρες. Ακολούθως φέρεται σε θερμοκρασία δωματίου και αποχύνεται σε κορεσμένο διάλυμα ανθρακικού νατρίου (300 mL). Εκχυλίζεται με χλωροφόρμιο (3 x 100 mL) και ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Εξατμίζεται ο διαλύτης και το υπόλειμμα αποστάζεται στους 96°C (0.5 mm Hg). Απομονώνεται 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83** (1.3 g; 90%).

IR, ν_{max} : 2180 (CN) cm^{-1}.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ , 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-4), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-6), 8.17 (s, 1H, H-2).

MS (m/z) : 220 (M^+, 80), 185 (100), 115 (45).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_8H_4Cl_3N$ M^+ : 220.49

Βρέθηκε M^+ : 220.93.

β) με μεθοξείδιο του νατρίου

3-Τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83** (0.3 g, 1.3 mmol) και μεθοξείδιο του νατρίου (0.21 g, 3.9 mmol) σε άνυδρη μεθανόλη (30 mL) υποβάλλονται σε βρασμό για 10 ώρες. Το διάλυμα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:8)]. Απομονώνεται ως λάδι η ένωση 5-διμεθοξυμεθυλο-2-μεθοξυβενζονιτρίλιο **166** (0.15 g, 54%).

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.30 (s, 6H, $(OMe)_2$), 3.90 (s, 3H, OMe), 5.30 (s, 1H, CH), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 8.08 (s, 1H, H-6).

MS (m/z) : 207 (M^+, 100), 176 (50), 144 (20).

HRMS: Υπολογίστηκε για $C_{11}H_{13}NO_3$ M^+ : 207.0895

Βρέθηκε M^+ : 207.0893.

γ) με μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα

Σε διάλυμα 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτριλίου **83** (0.3 g, 1.3 mmol) και μερκάπτο οξικού μεθυλεστέρα (0.16 mL, 1.4 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (15 mL) υπό αργό, προστίθεται διάλυμα τριαιθυλαμίνης (0.31 mL, 2.25 mmol) σε άνυδρη αιθανόλη (5 mL). Το μίγμα υποβάλλεται σε βρασμό για 10 ώρες. Συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα χρωματογραφείται σε στήλη [οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας (1:8)]. Απομονώνεται σε ελαιώδη μορφή η ένωση 2-{[3-(τριχλωρο-μεθυλο)φαινυλο]σουλφανυλο} οξικός μεθυλεστέρας **167** (0.116 g, 30%).

IR, ν_{max} : 1740 (CO) cm^{-1}.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ , 3.52 (s, 3H, Me), 3.68 (s, 2H, CH_2), 7.54 (t, J = 7.88 Hz, 1H, H-5), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), 8.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 8.15 (s, 1H, H-6).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ , 169.75 (CO), 145.33 (C-S), 133.76 (C-2), 129.6 (3C, C-4,5,6), 67.1 (CH_2), 52.59 ($CCCl_3$), 41.14 (Me).

MS (m/z) : 298 (M^+, 5), 268 (42), 219 (15), 186 (100), 114 (30).

Υπολογίστηκε για $C_{10}H_8Cl_3O_2S$ C, 40.28 H, 3.04%

Βρέθηκε C, 39.97 H, 3.29%.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που προκύπτουν, από την διδακτορική διατριβή είναι τα εξής:

• Η πυρηνόφιλη προσθήκη στην 3-τριχλωρομεθυλοπυριδίνη **34** και στο 3-τριχλωρομεθυλοπυριδινο-*N*-οξείδιο **81**, ακολουθεί τον μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Το *N*-οξείδιο **81** είναι σχετικά πιο δραστικό από την πυριδίνη **34**. Επίσης, η παρουσία της τριχλωρομέθυλο ομάδας στην θέση 3, ελαττώνει τὸν πυρηνόφιλο χαρακτήρα του οξυγόνου του *N*-οξειδίου.

Η πυρηνόφιλη προσθήκη στην 2-χλωρο-3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **84**, δεν ακολουθεί τον αναμενόμενο μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης σε θέση *ορθο* ως προς την τριχλωρομέθυλο ομάδα, αλλά δίνει προϊόντα υποκατάστασης του χλωρίου, τόσο στον αρωματικό δακτύλιο, όσο και στον αλειφατικό άνθρακα. Στην 3-τριχλωρομεθυλοκινολίνη **85**, ο βενζολικός δακτύλιος ανενεργοποιεί τον κινολικό δακτύλιο σε τέτοιο βαθμό ώστε δεν δίνει προϊόντα υποκατάστασης .

Το 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82** και το 1,3-δινιτρο-5-τριχλωρομεθυλοβενζόλιο **9** ακολουθούν και αυτά το μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης, αφού τα πυρηνόφιλα προσβάλλουν τον δακτύλιο σε θέση *ορθο* ως προς την νίτρο ομάδα. Η μετατροπή του *μετα*-νιτροβενζοϊκού οξέος **182** στο 3-τριχλωρομεθυλονιτροβενζόλιο **82**, ακολούθως σε 2-{[4-(διχλωρομεθυλο)-2-νιτροφαινυλο]σουλφανυλο}οξικό μεθυλεστέρα **147** και κυκλοποίηση του τελευταίου προς την *2H-1*,4-βενζοθειαζιν-3(4*H*)-όνη **152**, αποτελεί μία νέα πορεία σύνθεσης ενώσεων αυτού του είδους.

Το 3-τριχλωρομεθυλοβενζονιτρίλιο **83** στην αντίδραση με μεθοξείδιο ακολούθησε τον αναμενόμενο μηχανισμό της "*tele*" πυρηνόφιλης υποκατάστασης με προσβολή του δακτυλίου σε θέση *ορθο* ως προς την κύανο ομάδα, ενώ με τον μερκάπτο οξικό μεθυλεστέρα έδωσε προϊόν υποκατάστασης της κύανο ομάδας, κάτι που αναφέρεται για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΠΑΤΡΩΝ

Τέλος η επίδραση *τριτοταγους*-βουτοξειδίου του καλίου σε τριφθορο- και τριχλωρομέθυλο παράγωγα της πυριδίνης ακολουθεί διαφορετικό μηχανισμό πυρηνόφιλης υποκατάστασης, ο οποίος κάθε φορά εξαρτάται από τις συνθήκες αντίδρασης και ειδικά από τον χρόνο και την θερμοκρασία. Εκτός από τα αναμενόμενα αποτελέσματα, έδωσε και αποτελέσματα "tele" πυρηνόφιλης υποκατάστασης για τα οποία δεν υπάρχει προηγούμενο στην βιβλιογραφία.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Summary

Title: *Synthesis and study of trichloromethyl derivatives of pyridines, benzenes and quinolines*

The paper describes the synthesis and chemical reactivity towards nucleophiles, of 3-trichloromethyl-pyridine, -quinoline, -nitrobenzene, -benzonitrile and 1,3-dinitro-5-trichloromethylbenzene.

3-Trichloromethylpyridine **34** prepared by heating nicotinic acid with phosphorus pentachloride. The preparation of 3-trichloromethylquinoline **85** required heating 3-methylquinoline **86** with phosphorus pentachloride in 1,2,4-trichlorobenzene. 3-Trichloromethylnitrobenzene **82**, 3-trichloromethyl-benzonitrile **83** and 1,3-dinitro-5-trichloromethylbenzene **9** were obtained by heating the respective acids with phenylphosphonic dichloride, phosphorus pentachloride.

Reaction of 3-trichloromethylpyridine **34** with various nucleophilic reagents such as alkoxides, sodium phenoxide, morpholine and thiophenol or methyl thioglycolate in triethylamine proceeds via attack of nucleophile at position 6, elimination of chloride ion, and migration of hydrogen, leading to 5-dichloromethyl-2-substitutedpyridine. Depending on the reaction conditions and work up procedure the dichloromethyl group is converted into an acetal or an aldehyde group. Reactions with other nitrogen nucleophiles such as sodium azide failed so did reactions with carbon nucleophiles and phosphorus nucleophiles. No reaction was observed with cyanide, even in the presence of crown ether, and reactions with stabilised carbanions (e.g. from ethyl acetoacetate and malononitrile), organolithium compounds, Grignard reagents, triethyl phosphite or triphenylphosphine failed to give identifiable products and frequently starting material was recovered.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

3-Trichloromethylpyridine-1-oxide **81** was obtained by oxidation of 3-trichloromethylpyridine **34** in the presence of 3-chloroperoxybenzoic acid. This *N*-oxide was expected to be more reactive towards nucleophiles than 3-trichloromethylpyridine **34**. It was also expected that the reaction might take a different course involving ring substitution and deoxygenation without reduction of the trichloromethyl group. In the event, the first assumption was true. Milder reaction conditions were needed to react 3-trichloromethyl-pyridine-1-oxide **81** with sodium methoxide, morpholine and methyl thioglycolate or 2-mercaptoethanol in base. All reactions gave 2-substituted-pyridine-1-oxides were 1,5-hydrogen migration had occurred. Characteristically, reaction with morpholine and triethylamine gave 2-morpholino-1-oxidopyridine-5-carbaldehyde **127** in 71% yield. No reactions with sodium azide and carbon nucleophiles were observed.

In order to further activate the 2-position of 3-trichloromethylpyridine-1-oxide **81** toward nucleophilic attack by cyanide, prior conversion of oxide into silyloxy or carbamate was attempted. No reaction was observed indicating that reaction with the oxide had not taken place.

3-Trichloromethylquinoline **85** was prepared by reaction of 3-methyl-quinoline **86** with phosphorus pentachloride and 1,2,4-trichlorobenzene. This product was selected in the hope that nucleophilic attack would occur *ortho* to the trichloromethyl group. Unfortunately no reaction with any of the nucleophiles mentioned above.

The research was then extended towards 3-trichloromethyl-nitrobenzene **82**, 3-trichloromethylbenzonitrile **83** and 1,3-dinitro-5-trichloromethylbenzene **9**. These compounds and pyridine have similar resonance forms and are expected to react in an analogous fashion with nucleophiles. This was confirmed by reacting 3-trichloromethylnitrobenzene **82** with sodium methoxide to give 4-methoxy-3-nitrobenzaldehyde **145** as the main product. The reaction with methyl thioglycolate could be stopped at methyl 2-{[4-(dichloromethyl)-2-nitrophenyl]sulfanyl}acetate **147** which was then

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

reductively cyclised to 3-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazine-6-carboxaldehyde **152**. The reactions of 1,3-dinitro-5-trichloromethylbenzene **9** with sodium methoxide and methyl thioglycolate worked as expected to give 4-methoxy-3,5-dinitrobenzaldehyde **161** and methyl 2-{[4-(dichloromethyl)-2,6-dinitrophenyl]sulfanyl}acetate **162**, respectively.

Although 3-trichloromethylbenzonitrile **83** reacted with sodium methoxide to give 5-dichloromethyl-2-methoxybenzonitrile **166** as expected, the reaction with methyl thioglycolate did not furnish a product of "tele" nucleophilic aromatic substitution but instead gave methyl 2-{[3-(trichloromethyl)phenyl]-sulfanyl}acetate **167** resulting from nucleophilic displacement of cyanide. No reactions occurred between the three trichloromethylbenzene derivatives and amines, azide, carbon nucleophiles or phosphorus nucleophiles.

A study of the reactivity of several trichloromethyl- and trifluoromethyl-pyridines and potassium *tert*-butoxide was also undertaken. Reaction of 2,6-dichloro-3-trichloropyridine **92** with *tert*-butoxide at room temperature, and at 50°C for 0.5 hours and 1 hour gave, 2-chloro-6-*tert*-butoxy-3-trichloro-methylyridine **113**, 2,6-dichloro-3-dichloromethyl-4-*tert*-butoxypyridine **114** and the dimer 2,6-dichloro-3-[1,1,2,2-tetrachloro-2-(2,6-dichloro-3-pyridyl)-ethyl]pyridine **115**. 2,6-Dichloro-3-dichloromethyl-4-*tert*-butoxypyridine **114** is the product of a novel 1,3-migration of H^+.

On the whole although "tele" nucleophilic aromatic substitution in 3-trichloromethylpyridine **34** and several benzene derivatives was observed for strong oxygen and sulfur nucleophiles. However the reaction cannot be genaralised for nitrogen nucleophiles and did not work at all for carbon and phosphorus nucleophiles.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

4.

Βιβλιογραφία

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Βιβλιογραφία

1. Torba, F. E. ; *U. S. Patent* 3, 705, 170, **1972**, (CA: **1973**, 78, P3699)
2. Johnston, H. ; Tomita, M. , S. , *U. S. Patent* 3, 244, 722, **1966**, (CA: **1966**, 65, P104903)
3. Smith, W. T. ; Chen, H. H. ; Patterson, J. M. , *J. Chem. Soc.* **1961**, 26, 4713
4. Mayer, R. ; Scheithauer, S. , *Chem. Ber.* **1965**, 98, 829
5. McKendry. L. H. ; Rickw, M. J. ; Rogers, R. B. , *Eur. Patent Appl.* 0046653 **1981**, (CA: **1982**, 96, P217437)
6. Marsh, D. F. ; Farnham, W. B. ; Sam, D. J. ; Smart, B. E. , *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4680
7. Marhold, A. ; Klauke, E. , *Synthesis* **1982**, 951
8. Chupp, J. P. ; Grabiak, R. C. ; Leschinsky, K. L. ; Neumann, T. L. , *Synthesis* **1986**, 224
9. Riera, J. ; Castaner, J. ; Carilla, J. ; Robert, A. , *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 29, 3825
10. Grabowski, E. J. J. ; Tristram, E. W. ; Tull, R. ; Pollak, P. I. , *Tetrahedron Lett.* **1968**, 56, 5931
11. Kato, T. ; Katagiri, N. ; Wagai, A , *Tetrahedron* **1978**, 34, 3445
12. Benneche, T. ; Undheim, K. , *Acta Chem. Scand. B* **1984**, 38, 505
13. Newkome, G. R. ; Kiefer, G. E. ; Xia, Y. J. ; Gupta, V. K. , *Synthesis* **1984**, 676
14. Dainter, R. S. ; Jakson, T. ; Omar, A. H. H. ; Suschitzky, H. ; Wakefield, B. J. ; Hughes, N. ; Nelson, A. J. Varvounis, G. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 283
15. Rubina, K. I. ; Iovel, I. G. ; Gol'dberg, Y. S. ; Shimanskaya, M. V. , *Khim. Geterots. Soed.* **1990**, 1, 50 (CA: **1990**, 113, 132128)
16. Cartwright, D. ; Ferguson, J. R. ; Giannopoulos, T. ; Varvounis, G. ; Wakefield, B. J. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2595
17. Takahashi, K. ; Mitsuhashi, K. , *J. Heteroc. Chem.* **1977**, 14, 881

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

18. Korodi, F. ; Cziaky, Z. , *Org. Prepar. Proc. Inc.* **1990**, 22, 5, 579

19. Korodi, F. , *J. Heteroc. Chem.* **1991**, 28, 1549

20. Ochiai, E., *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 534

21. Taylor, E. C. ; Driscoll, J. S. , *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1716

22. Tennant, G. , *J. Chem. Soc.* **1964**, 2666

23. Roberts, S. M. ; Suschitzky, H. , *J. Chem. Soc.* **1968**, 1537

24. Pedersen, C. L. ; Harrit, N. ; Buchardt, O. , *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 3435

25. Chivers, G. E. ; Suschitzky, H. , *J. Chem. Soc.* **1971**, 2867

26. Pollak, A. ; Zupan, M. ; Sket, B., *Synthesis* **1973**, 495

27. Brougham, P. ; Cooper, M. S. ; Cummerson, D. A. ; Heaney, H. , Thompson, N. , *Synthesis* **1987**, 1015

28. Robke, G. J. ; Behrman, E. J. , *J. Chem, Res. Syn.* **1993**, 412

29. Adam, W. ; Van Barneveld, C. ; Golsch, D. , *Tetrahedron* **1996**, 52, 7, 2377

30. Coperet, C. ; Adolfsson, H. ; Chiang, J. P. ; Yudin, A. K. ; Sharpless, K. B. , *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 761

31. Bunnett, J. F. ; Zahler, R. E. , *Chem. Rev.* **1951**, 49, 275

32. Hoffmann, R. , *Dehydrobenzenes and Cycloalkynes*, Academic Press, Inc., New York, **1967**

33. Morrison, R. T. ; Boyd, R. N. , *Organic Synthesis*, Allyn and Bacon, Inc., New York, **1988**

34. Bunnett, J. F. , *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 413

35. Minisci, F. ; Gardini, G. P. ; Galli, R. ; Bertini, F. ,*Tetrahedron Lett.* , **1970**, 15

36. Cornelisse, J. ; Havinga, E. , *Chem. Rev.* **1975**, 75, 353

37. Cassar, L. ; Foa, M. , *J. Organomet. Chem.* **1979**, 173, 335

38. van der Plas, H. C. , *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 462

39. Sanders, G. M. ; van Dijk, M. ; den Hertog, H. J. , *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1974**, 108, 3898

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

40. Nov, M. ; Guanti, G. ; Sancassan, F. ; Dell' Erba, C. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1140

41. Morrison, D. C. , *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 296

42. Makosza, M. , *Russian Chem. Bull.* **1996**, 45, 3, 491

43. Rykowski, A. ; Makosza, M. , *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 627

44. Makosza, M. ; Ostrowski, S. , *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 289

45. Ostrowicz, S. ; Baloniak, S. ; Makosza, M. ; Rykowski, A. , *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4787

46. Scherer, O. ; Hahn, H. , *Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 677, 83

47. Yagupol'skii, L. M. ; Pavlenko, N. I. ; Solodushenkov, S. N. ; Fialkov, Y. A. , *Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)* **1966**, 32, 3671 (CA: **1966**, 65, 20038)

48. Elslager, E. F. ; Hutt, M. P. ; Werbel, L. M. , *J.Med. Chem.* **1970**, 13, 3, 542

49. Kimoto, H. ; Cohen, L. A. , *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2902

50. Kimoto, H. ; Cohen, L. A. , *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3831

51. Kliegl, A. ; Holle , *Ber* **1926**, 59, 901

52. Loudon, J. D. ; Smith, D. M. , *J. Chem. Soc.* **1964**, 2806

53. Heinisch, G. ; Waglechner, R. , *Monatsh. Chem.* **1984**, 115, 1171

54. Foottit, M. E. ; Ganellin, C. R. ; Loynes, J. M. ; Pepper, E. S. ; Roe, A. M. , *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 108

55. Brady, J. H. ; Wakefield, B. J. , *Synthesis* **1984**, 33

56. Dainter, R. S., unpublised work

57. Guthrie, R. D. ; Nutter, P. S. , *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7478

58. Makosza, M. ; Sypriewski, M. , *Tetrahedron* **1994**, 50, 4913

59. Still, W. S. ; Kahn, M ; Mitra, A , *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923

60. Hyszty, P. ; Lempert, K. ; Simig, G. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 11* **1985**, 1323

61. Thunus, L. , *Ann. Pharm. Fran.* **1977**, 35, 5 6, 197

62. Kobayashi, Y. ; Kumadaki, I. , *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 3, 510

63. Ambrose, M. G. ; Binkley, R. W. , *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 674

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

64. Hamana, M. ; Kumadaki, S. , *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 10, 2284

65. Sato, N. ; Shimomura, Y. ; Ohwaki, Y. ; Takeuchi, R. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2877

66. Sato, N. ; Kawahara, K. ; Morii, N. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 15

67. Bauer, L ; Hirsch, A. L. , *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1210

68. Kobayashi, Y. ; Kumadaki, I. , *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 197

69. Korodi, F. ; Szabo, Z. , *Heteroc. Commun.* **1995**, 1, 4, 297

70. Terrier, F. : *Nucleophilic Aromatic Displacement; the influence of the nitro group*, VCH Publishers, Inc., New York, **1991**

71. Makosza, M. ; *Pol. Jour. Chem.* **1992**, 66, 3

72. Makosza, M. :Stalewski, J. , *Tetrahedron* **1995**, 51, 7263

73. Makosza, M. ; Tomashewskij, A. , *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5425

74. Shorygin, P. P. ; Skablinskaya, S. A. , *Zh. Obshch. Khim.* **1936**, 6, 1578

75. Hodgson, H. H. ; Smith, E. W. , *J. Chem. Soc Ind. London* **1930**, 49, 408

76. Slotta, K. H. ; Szyszka, G. , *Chem. Ber.* **1935**, 68, 184

77. Peterson, J. R. ; John, R. ; Do, H. D. ; Dunham, A. J. , *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1670

78. Collet, C. ; Delville, A. ; Laslo, P. , *Angew. Chem.* **1990**, 102, 563

79. Zeegers, P. J. ; Thompson, M. J. , *Magn. Reson. Chem.* **1992**, 30, 497

80. Misra, R. C. ; Srikavtava, G. P. , *J. Prakt. Chem.* **1958**, 4, 170

81. Crampton, M. R. ; El Ghariani, M. A. ; Willison, M. J. , *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1974**, 441

82. Hawi, A. A. , *Ph. D. Thesis* **1982**, University of London (England)

83. Coutts, R. T. ; Peel, H. W. ; Smith, E. M. , *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 3221

84. Huang. C. ; Chan, C. C. , *Synthesis* **1984**, 851

85. Trapani, G. ; Latrofa, A. ; Reho, A. ; Franco, M. ; Liso, G. , *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1115.

86. Cecchetti, V. ; Fravolini, A. ; Pagella, P. G. ; Savino, A.; Tabarrini, O. , *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3449

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

87. Clark, J.; Korakas, D.; Shahhet, M. S.; Varvounis, G. , *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1065 1072

88. Perrin, O. D. : Armarego, W. L. F. , *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1978**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ