

**ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ ΤΟΥ
ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΥΤΩΝ ΜΕ
ΧΕΙΡΟΜΟΡΦΑ ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**

ΜΙΧΕΛΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΒΑΡΒΟΓΛΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΑΠΘ**

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΤΟΥ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ.
«ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ»**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
2001**

Στους γονείς μου.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
II.1 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΙΩΔΙΟ	3
II.2 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ	5
<i>II.2.1 Ιστορική αναδρομή</i>	5
<i>II.2.2 Δομή των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου</i>	8
<i>II.2.3 Βιολογικές ιδιότητες των ενώσεων του I(III)</i>	10
<i>II.2.4 Πλεονεκτήματα των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου</i>	12
II.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ	13
<i>II.3.1 Ενώσεις του τρισθενούς ιωδίου</i>	14
<i>II.3.2 Ενώσεις του πεντασθενούς ιωδίου</i>	16
II.4 ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ	18
<i>II.4.1 (Διακυλοζυϊωδο)αρένια</i>	19
<i>II.4.1.1 Γενικά για τα (διακυλοζυϊωδο)αρένια, μέθοδοι παρασκευής</i>	19

<i>Π.4.1.2 Οξειδώσεις.....</i>	20
<i>Π.4.2 Υλidia του ιωδίου.....</i>	24
<i>Π.4.2.1 Γενικά.....</i>	24
<i>Π.4.2.2 Μέθοδοι παρασκευής</i>	24
<i>Π.4.2.3 Γενικές ιδιότητες</i>	25
<i>Π.4.2.4 Δραστικότητα των I-C υλιδίων του ιωδίου</i>	25
<i>Π.4.2.4.1 Σχηματισμός καρβενίου</i>	26
<i>Π.4.2.4.2 Κυκλοπροπανοποίηση</i>	26
<i>Π.4.2.4.3 Τρανσυλιδίωση</i>	28
<i>Π.4.2.5 Δραστικότητα των I-N υλιδίων του ιωδίου</i>	28
<i>Π.4.2.5.1 Αζιριδινίωση αλκενίων και διενίων</i>	28
<i>Π.4.2.5.2 Αμίνωση</i>	29
<i>Π.4.3 Αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα</i>	30
<i>Π.4.3.1 Γενικά</i>	30
<i>Π.4.3.2 Μέθοδοι παρασκευής</i>	32
<i>Π.4.3.3 Γενικές ιδιότητες αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων</i>	33
<i>Π.4.3.4 Δραστικότητα των αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων</i>	33
<i>Π.4.3.4.1 Αντιδράσεις που οδηγούν στον σχηματισμό δεσμού C-C</i>	34
<i>Π.4.3.4.2 Δημιουργία κυκλοπεντενικού δακτυλίου</i>	36
<i>Π.4.3.4.3 Αντιδράσεις με πυρηνόφιλα θείου, οξυγόνου, φωσφόρου και αζώτου</i>	38
<i>Π.4.3.4.4 Κυκλοπροσθήκες</i>	39
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	41

III.1 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ (ΔΙΑΚΥΛΟΞΥΙΩΔΟ)ΑΡΕΝΙΩΝ .42

III.1.1 Εισαγωγή42

III.1.2 Σύνθεση πρώτων υλών43

III.1.3 Προσπάθειες σύνθεσης Ο- Ακυλο-κυανυδρινών47

III.2 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΑΖΙΡΙΔΙΝΩΝ ΜΕΣΩ

ΙΜΙΝΟΪΩΔΑΝΙΩΝ51

III.2.1 Εισαγωγή51

III.2.1.1 Γενικά51

III.2.1.2 Γενικές μέθοδοι παρασκευής54

III.2.1.2.1 Σύνθεση από αμινοαλκοόλες54

III.2.1.2.2 Σύνθεση από εποξείδια55

III.2.1.2.3 Σύνθεση από αλκένια56

III.2.1.2.3.1 Μέσω αντίδρασης GABRIEL-CROMWELL56

III.2.1.2.3.2 Μέσω νιτρενίων57

III.2.1.2.3.3 Μέσω υλιδίων του ιωδίου58

III.2.1.2.4 Σύνθεση από αζιρίνες61

III.2.1.3 Εφαρμογές των αζιριδινών62

III.2.2 Σύνθεση πρώτων υλών64

III.2.3 Προσπάθειες σύνθεσης αζιριδινών69

III.3 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ BENZO[β]ΘΕΙΟΦΑΙΝΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ

ΜΕΣΩ ΑΛΚΥΝΥΛΟΪΩΔΩΝΙΑΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ.....74

III.3.1 Εισαγωγή74

III.3.2 Σύνθεση πρώτων υλών77

III.3.3 Προσπάθειες σύνθεσης του βενζο[β]θειοφαινικού δακτυλίου78

IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ85

IV.1 ΓΕΝΙΚΑ86

IV.1.1 Όργανα86

IV.1.2 Χρωματογραφία στήλης -Έλεγχος TLC86

IV.1.3 Παρασκευή ξηρών διαλυτών87

IV.1.3.1 Παρασκευή ξηρής μεθανόλης87

IV.1.3.2 Παρασκευή ξηρού ακετονιτριλίου87

IV.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ87

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ104

**V.1 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΔΙ(ΑΚΥΛΟΞΥΙΩΔΟ)ΒΕΝΖΟΛΙΩΝ
.....105**

**V.2 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΑΖΙΡΙΔΙΝΩΝ ΜΕΣΩ
ΙΜΙΝΟΪΩΔΑΝΙΩΝ105**

**V.3 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΒΕΝΖΟ[β]ΘΕΙΟΦΑΙΝΙΚΟΥ
ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ105**

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ107

SUMMARY

The purpose of this thesis is the preparation of new iodanes, iodo-ylids and also the investigation of the reaction of iodonium salts with substituted and unsubstituted sodium thiophenoxide.

In the first section of this thesis, new di(acyloxyiodo)benzenes were prepared from di(acetoxyiodo)benzene, in which the acetoxy- group is replaced from *N*-protected α -amino acids. Afterwards those new compounds were used to synthesize non natural amino acids of the general formula $\text{PhCH}(\text{OCOR})\text{CN}$, when reacting with PhCH_2CN .

In the second section of this thesis, attempts were made to prepare new aziridines from iminoiodinanes. The iminoiodinanes were prepared from the reaction of sulfonamides and derivatives of sulfonylurea of the general formula $\text{RNHSO}_2\text{NH}_2$, with diacetoxyiodobenzene $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and iodosobenzene PhIO .

In the third section of this thesis, the reaction of alkynyl iodonium salts with sodium thiophenoxide and *p*-chlorothiophenoxide, was investigated. These reactions lead to the formation of isomers benzo[*b*]thiophenes in small yields, followed by a large amount of disulfide.

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ι. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύνθεση νέων ιωδανίων, ιωδο-υλιδίων καθώς και η διερεύνηση της δραστηριότητας ιωδωνιακών αλάτων με άλατα θειοφαινολών.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας συνθέτονται διακυλοξιοδοβενζόλια $[\text{PhI}(\text{OCOR})_2]$ από το διακετοξιοδοβενζόλιο, στα οποία η ακετοξυ-ομάδα έχει αντικατασταθεί από N-προστατευμένα αμινοξέα. Στην συνέχεια, με πρώτη ύλη τα αντιδραστήρια αυτά, επιχειρείται η σύνθεση μη φυσικών αμινοξέων της μορφής $\text{PhCH}(\text{OCOR})\text{CN}$ με αντίδραση των διακυλοξιοδοβενζολίων με PhCH_2CN .

Στο δεύτερο μέρος γίνονται προσπάθειες σύνθεσης αζιριδινών μέσω νέων υλιδίων του ιωδίου. Η σύνθεση των ενώσεων αυτών επιχειρείται με αντίδραση σουλφοναμιδίων και παραγώγων της σουλφονυλ-ουρίας με $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ και PhIO . Στην συνέχεια τα υλίδια αυτά χρησιμοποιούνται ως πρώτη ύλη για την σύνθεση των αζιριδινών.

Στο τρίτο μέρος εξετάζονται οι αντιδράσεις γνωστών ιωδωνιακών αλάτων με άλατα θειοφαινολών. Οι αντιδράσεις αυτές οδηγούν στην σύνθεση ισομερών βενζο[β]θειοφαινολών, μαζί όμως με μεγάλα ποσοστά δι σουλφιδίων.

Η εργασία αυτή επιτελέστηκε στο τμήμα χημείας του πανεπιστημίου Κρήτης στο χρονικό διάστημα 2000-2001.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Α. Βάρβογλη για την υπόδειξη του θέματος και την ουσιαστική του συμπαράσταση καθόλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Τους καθηγητές κ. Μ. Ορφανόπουλο, τον κ. Χ. Κατερινόπουλο και κ. Ε. Στρατάκη για τις εύστοχες υποδείξεις και την βοήθεια που μου προσέφεραν σε όλη την πορεία της εργασίας.

Τους καθηγητές κ. Δ. Νικολαΐδη και Ν. Ρόδιο ευχαριστώ θερμά που δέκτηκαν να συμμετάσχουν στην τριμελή μου επιτροπή.

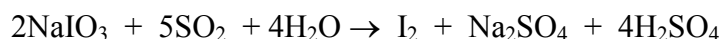
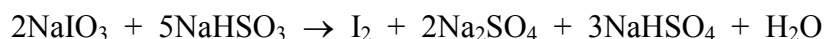
Τέλος θέλω να ευχαριστήσω θερμά όσους μεταπτυχιακούς συμφοιτητές μου με βοήθησαν ηθικά κατά την διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

II. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

II.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

II.1 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΙΩΔΙΟ

Το ιώδιο ανακαλύφθηκε το 1811 από τον Β. Courtois, κατά την κατεργασία της τέφρας θαλάσσιων φυκιών. Το ιώδιο είναι στερεό που κρυσταλλώνεται σε μικρά μελανόχρωμα λέπια με μεταλλική στιλπνότητα. Τήκεται στους 113,7 °C και ζέει στους 184,4 °C. Είναι αδιάλυτο στο νερό και διαλυτό στην αλκοόλη, σε υδατικό ιωδιούχο κάλιο και στο χλωροφόρμιο. Είναι ένα από τα πιο σπάνια στοιχεία στην φύση. Η περιεκτικότητά του στον φλοιό της γης είναι 0,14 ppm, ενώ στους ωκεανούς κυμαίνεται από 0,043-0,58 ppm. Το βρόχινο νερό περιέχει περίπου 0,7 ppb σε περιοχές όχι απομακρυσμένες από την θάλασσα. Τα ορυκτά του ιωδίου είναι πολύ σπάνια. Είναι γνωστά μόνο το AgI (ιωδοαργυρίτης) και το Ca(IO₃)₂. Σήμερα το ιώδιο παραλαμβάνεται από το νίτρο της Χιλής, όπου βρίσκεται ως ιωδικό ασβέστιο, Ca(IO₃)₂. Συγκεκριμένα, τα ιωδικά ιόντα, αφού απομονωθεί πρώτα το ιωδικό ασβέστιο από το νιτρικό νάτριο (κύριο συστατικό του νίτρου της Χιλής), ανάγονται με διοξείδιο του θείου ή θειώδη άλατα προς μοριακό ιώδιο:

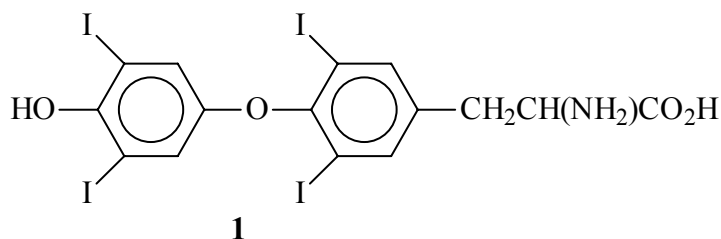


Το ιώδιο που λαμβάνεται με αυτόν τον τρόπο καθαρίζεται στην συνέχεια με εξάχνωση. Μια άλλη πηγή του μοριακού ιωδίου είναι αλατούχα ύδατα που απαντούν κοντά σε κοιτάσματα πετρελαίου, στα οποία περιέχονται περίπου 50 ppm ιωδίου. Η παγκόσμια παραγωγή ιωδίου υπολογίζεται στους 12000 τόνους το χρόνο. Με τα παγκόσμια αποθέματα να κυμαίνονται στους 2.5x10⁶ τόνους, το ιώδιο, παρόλη την σπανιότητά του, θα είναι άφθονο για πολύ καιρό ακόμα.

Αν και σπάνιο στην φύση, το ιώδιο παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στους βιολογικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Πολλοί κατώτεροι

θαλάσσιοι οργανισμοί, όπως βακτήρια, αλγείες, φύκια, κοράλλια κ.α. συσσωρεύουν ιώδιο με τη μορφή βιογενών οργανικών ενώσεων. Μερικές πτητικές ενώσεις αυτού του είδους εκπέμπονται στο περιβάλλον σε μεγάλη κλίμακα (περίπου 10^6 τόνοι οργανικά δεσμευμένου ιωδίου τον χρόνο). Τέτοιες ενώσεις είναι το ιωδομεθάνιο, που εκλύεται κυρίως από φύκια και αλγείες αλλά και από φυτικούς οργανισμούς όπως το ρύζι, το ιωδοαιθάνιο, τα ισομερή ιωδοπροπάνια και ιωδοβουτάνια κ.α. Μια άλλη ασυνήθιστη ένωση είναι το $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$, το οποίο σε μία μελέτη σε επιφανειακά θαλάσσια ύδατα βρέθηκε να είναι η πιο άφθονη πτητική αλογονωμένη οργανική ένωση.

Στον άνθρωπο, η παρουσία του είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την παραγωγή της θυροξίνης **1**, μίας ένωσης που ενώνεται με πρωτεΐνες και αποτελεί τις θυρεοειδείς ορμόνες, που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό¹. Το ιώδιο συσσωρεύεται κατά μεγάλο μέρος στον θυρεοειδή, όπου μεταβολίζεται για τον σχηματισμό της ορμόνης. Η ποσότητα, η ταχύτητα και η κατανομή της συσσώρευσής του στον αδένου υπολογίζονται σήμερα εύκολα με την χρησιμοποίηση του ραδιενεργού ισότοπου I^{131} που έχει ημιπερίοδο ζωής 8 ημέρες. Η ποσότητα του ιωδίου που χρειάζεται την μέρα ένας ενήλικας είναι 15 mg.



Σχήμα 1

Παράγωγα της θυροξίνης έχουν απομονωθεί από ζωικούς οργανισμούς. Ένα πολύπλοκο οργανικό μόριο, η καλικεαμυκίνη γ^1_1 , που έχει απομονωθεί πρόσφατα από ένα βακτήριο, περιέχει ιώδιο ενωμένο με αρωματικό δακτύλιο με την μορφή φαινολικού αιθέρα. Πρόσφατα, ανακαλύφθηκε και ιωδιωμένο DNA.

Στην φαρμακολογία, το ιώδιο θεωρείται καλό αντισηπτικό. Χρησιμοποιείται κυρίως το αλκοολικό του διάλυμα (βάμμα ιωδίου). Εσωτερικώς έχουν χρησιμοποιηθεί ιωδιούχα σκευάσματα που ρευστοποιούν τις εκκρίσεις των βρόγχων και καταστέλλουν

την παραγωγή της θυρεοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση, κυρίως όμως έχουν χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία και την πρόληψη της μυξοϊδηματικής βρογχοκήλης. Σε άλλες περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί οργανικά παράγωγα του ιωδίου για την θεραπεία των χρόνιων κοκκιωμάτων (συφιλιδικά, μυκητιακά). Μερικά άτομα δεν ανέχονται το ιώδιο και παρουσιάζουν ακόμα και σε πολύ μικρές δόσεις, ελαφρά συμπτώματα δηλητηριάσεως. Πολύ μεγάλες δόσεις, προκαλούν παθολογικές εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα και αλλοιώσεις του δέρματος (ιωδισμός). Παρακάτω θα δοθεί λεπτομερέστερη αναφορά για τις φαρμακολογικές ιδιότητες των ενώσεων του ιωδίου.

Άλλες χρήσεις του ιωδίου είναι στην φωτογραφία με την μορφή του ιωδιούχου αργύρου, στις βιομηχανίες χρωμάτων και χρωστικών ουσιών, στη χημεία ως καταλύτης και για ογκομετρικές αναλύσεις, στη βιομηχανία λιπών κ.α.

II.2 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ

II.2.1 Ιστορική αναδρομή

Το ιώδιο έχει την μεγαλύτερη ατομική ακτίνα, είναι το λιγότερο ηλεκτραρνητικό από τα κοινά αλογόνα και διαθέτει την ικανότητα να σχηματίζει πολλούς δεσμούς “συναρμογής”, κυρίως με ηλεκτραρνητικά στοιχεία ή ομάδες. Η έννοια οργανικές ενώσεις του πολυσθενούς ή υπερσθενούς (hypervalent) ιωδίου αναφέρεται σε εκείνες τις ενώσεις όπου το ιώδιο σχηματίζει από δύο μέχρι πέντε δεσμούς συναρμογής με ένα τουλάχιστον οργανικό υποκαταστάτη. Οι όροι πολυσθενές και υπερσθενές αναφέρονται στο σθένος του κεντρικού ατόμου και στη φύση του δεσμού μεταξύ κεντρικού ατόμου-υποκαταστάτη, αντίστοιχα.

Το 1822 παρασκευάστηκε η πρώτη οργανική ένωση του ιωδίου, το ιωδοφόρμιο, από τον Serrulas, με πρώτη ύλη αιθανόλη σύμφωνα με την γνωστή αλοφορμική αντίδραση. Μερικά χρόνια αργότερα, ο Faraday παρασκεύασε το 1,2-διωδοαιθάνιο διοχετεύοντας αιθυλένιο σε ιώδιο παρουσία φωτός. Αύτη είναι πιθανότατα η πρώτη φωτοχημική αντίδραση που έχει καταγραφεί. Επίσης, ο Dumas μαζί με τον μαθητή του

Peligot, ανακάλυψαν το 1835 ότι με την επίδραση ιωδίου και φωσφόρου σε μεθανόλη παράγεται ιωδομεθάνιο.

Όταν ανακαλύφθηκε το βενζόλιο και οι άλλοι αρωματικοί δακτύλιοι, συντέθηκαν πολλές ιωδιωμένες οργανικές ενώσεις. Το ιωδοβενζόλιο παρασκευάστηκε γύρω στα 1865, με τρεις διαφορετικές μεθόδους: ο Kekule το συνέθεσε από βενζόλιο, ιώδιο και HI, ο Griess από την αντίδραση του χλωριούχου βενζοδιαζωνίου με KI και ο Peltzer από την αντίδραση του βενζολίου με KIO_3/H_2SO_4 . Σήμερα είναι διαθέσιμα πάνω από τριάντα αντιδραστήρια για την σύνθεση ιωδιωμένων αρωματικών ενώσεων.

Το 1861 ο Schützenberger συνέθεσε την πρώτη οργανική ένωση του τρισθενούς ιωδίου (I^{III}), το $I(OAc)_3$ ², από ιώδιο και οξικό ανυδρίτη/ HNO_3 . Αν και αυτή η ένωση έχει κάποιες συνθετικές εφαρμογές, δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο. Το 1885, ο C. Willgerodt συνέθεσε το διχλωροϊωδοβενζόλιο, $PhICl_2$, επιδρώντας ICl_3 σε βενζόλιο³. Μια καλύτερη μέθοδος για την σύνθεση της ίδιας ένωσης είναι η διαβίβαση αερίου χλωρίου σε διάλυμα ιωδοβενζολίου σε διαλύτη χλωροφόρμιο⁴, οπότε και καταβυθίζονται κρύσταλλοι του προϊόντος. Έπρεπε όμως να περάσουν 50 χρόνια για να ανακοινωθεί η πρώτη αντίδραση αυτής της ένωσης και πολλά περισσότερα για να βρεθούν συνθετικές εφαρμογές.

Εκτός από τα διχλωροϊωδοαρένια, ο Willgerodt παρασκεύασε το ιωδοξοβενζόλιο, το (διακετοξυιωδο)βενζόλιο, το ιωδοξυβενζόλιο, ένα μεγάλο αριθμό ιωδωνιακών αλάτων καθώς και πολλά παράγωγα του ιωδοβενζολίου όπως διάφορα δις(ακυλοξυ)ιωδοβενζόλια. Ο Willgerodt ανέπτυξε την χημεία του υπερσθενούς ιωδίου σε μεγάλο βαθμό, δημοσιεύοντας πάνω από 60 εργασίες σ' αυτόν τον τομέα, με αποκορύφωμα την συγγραφή ενός βιβλίου³ που εμφανίστηκε το 1914, με τίτλο *Die organischen Verbindungen mit mehrwertiges Jod*. Το βιβλίο, αυτό περιέχει πολλές αδημοσίευτες μελέτες του.

Ένας άλλος χημικός αυτής της περιόδου που συνέβαλε στην ανάπτυξη της χημείας του υπερσθενούς ιωδίου είναι ο Victor Meyer, ο οποίος παρασκεύασε το πρώτο ιωδωνιακό άλας. Ο Meyer παρατήρησε μια ασυνήθιστη αντίδραση μεταξύ του $PhIO$ και του θειικού οξέος, η οποία οδηγούσε στον σχηματισμό του π-ιωδο-διφαινυλοϊωδωνιακού ιωδιδίου. Η ένωση αυτή ήταν η πρώτη μιας νέας τάξης ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου, που ονομάστηκαν ιωδωνιακά άλατα⁵. Μια άλλη σημαντική συνεισφορά του

Meyer, ήταν η σύνθεση του *ο*-ιωδοξοβενζοϊκού οξέος με οξείδωση του *ο*-ιωδοβενζοϊκού οξέος με νιτρικό οξύ. Ο Meyer υπέθεσε σωστά ότι η ένωση αυτή είναι κυκλική λόγω του ασθενούς όξινου χαρακτήρα της. Το ίδιο συμπέρανε και για το *ο*-ιωδοξοβενζοϊκό οξύ, γνωστό σήμερα ως IBX, το οποίο παρασκεύασε με περαιτέρω οξείδωση του *ο*-ιωδοξοβενζοϊκού οξέος⁶.

Μετά την συγγραφή του βιβλίου του Willgerodt (1914) και μέχρι την δεκαετία του 1930, υπήρξε μείωση του ενδιαφέροντος στον τομέα αυτό. Για πρώτη φορά, έγιναν συστηματικές προσπάθειες για την μελέτη της δραστηριότητας γνωστών αλλά και νέων ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου το 1931: ο W. Bockemüller, αφού μελέτησε την συμπεριφορά μερικών διφθοροιωδο-αρενίων με αρυλιωμένες ολεφίνες, παρατήρησε ότι αρωματικά υποστρώματα υφίστανται μονοφθορίωση από το PhIF_2 ενώ τα αρυλο-αλκένια, διφθορίωση⁷.

Το 1935 οι Fletcher και Hinshelwood μελέτησαν τον ρυθμό αποσύνθεσης του $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{I}^-$ σε στερεά κατάσταση και σε διάλυμα. Την ίδια χρονιά, ο Medlin ήταν ο πρώτος που υπολόγισε τις αποστάσεις μεταξύ των ατόμων ιωδίου στην ένωση $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{I}^-$, χρησιμοποιώντας ακτίνες X. Συμπέρανε ότι η ένωση αυτή είναι ιοντική και όχι ομοιοπολική⁸.

Το 1939 ο Criegee και ο φοιτητής του Beucker μελέτησαν κινητικά τις οξειδωτικές ιδιότητες ενός αριθμού (διακετοξυιωδο)αρενίων και δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζολίων, σε δύο διαφορετικές αντιδράσεις: την προσθήκη δύο ακετοξυ- ομάδων σε ακόρεστα υποστρώματα, όπως κυκλοπενταδιένιο⁹, καθώς και την οξειδωτική αποικοδόμηση μερικών 1,2-διολών. Τα αποτελέσματά τους με την ανηθόλη έδειξαν ότι η αντίδραση ήταν γρηγορότερη με αντιδραστήρια που έφεραν δότες ηλεκτρονίων στο αρωματικό δακτύλιο. Αντίθετα, στην περίπτωση της ένωσης 1,2-διφαινυλαιθανοδιόλη η αντίδραση ήταν γρηγορότερη με αντιδραστήρια που έφεραν δέκτες ηλεκτρονίων στον αρωματικό δακτύλιο.

Το 1943 ο Sandin δημοσίευσε το πρώτο άρθρο επισκόπησης στην οργανική χημεία του πολυσθενούς ιωδίου¹⁰. Ο ίδιος μελέτησε την θερμική διάσπαση μη συμμετρικών ιωδωνιακών αλάτων, καθώς και τις αντιδράσεις ιωδωνιακών αλάτων με πυριδίνη, υδράργυρο, τελλούριο και ορισμένες θειούχες ενώσεις. Επίσης, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε την τάση για δημιουργία ομοιοπολικού δεσμού, μεταξύ του I^{III} και S^{II} .

Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου θα αναλυθούν εκτενέστερα στο τρίτο μέρος αυτής της διατριβής. Ένας άλλος χημικός του οποίου οι εργασίες εκτείνονται σε μια περίοδο μεγαλύτερη των 50 ετών ήταν ο A.N. Nesmeyanov. Η πρώτη δημοσίευσή του, το 1927, ασχολείται με την θερμική μετατροπή του $\text{PhN}_2^+\text{HgI}_3^-$ σε $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{HgI}_3^-$, ενώ η τελευταία το 1980, με την φαινυλίωση του βολφραμίου σε οργανομεταλλικές ενώσεις, από $\text{Ph}_2\text{I}^+\text{I}^-$. Το 1957 ο O. Neilands αναφέρει την σύνθεση του πρώτου υλιδίου του ιωδίου από διμεδόνη και PhIF_2 .

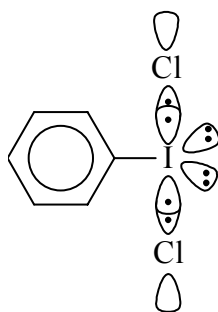
Το 1965 εμφανίζεται το δεύτερο άρθρο επισκόπησης στην οργανική χημεία του πολυσθενούς ιωδίου από τον D.F. Banks¹¹. Είναι εμφανής η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στον τομέα αυτόν ύστερα από την εμφάνιση του πρώτου άρθρου το 1943. Το 1969 εισάγεται ο όρος «υπερσθενές» ιώδιο που αντικαθιστά την παλιά ορολογία του πολυσθενούς ή πολυσυναρμοσμένου ιωδίου, που χρησιμοποιούταν μέχρι τότε, όταν ο J.I. Musher περιγράφει τη θεωρία του υπερσθενούς δεσμού, που μπορεί να εφαρμοστεί σε μια πληθώρα μορίων εξηγώντας την δομή και τις ιδιότητές τους.

Κρίνοντας από την συνεχή ανάπτυξη της χημείας του υπερσθενούς ιωδίου τα τελευταία είκοσι χρόνια, φαίνεται ότι ο τομέας αυτός θα συνεχίσει να ευημερεί και στο μέλλον. Πράγματι, οι ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου έχουν χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για μια σειρά χημικών μετατροπών και ειδικότερα ως αντιδραστήρια οξείδωσης. Σε τέτοιες αντιδράσεις το DIB (διακετοξυιωδοβενζόλιο), το ιωδοξοβενζόλιο, το IBX και το συγγενές αντιδραστήριο Dess-Martin, το [υδροξυ(τοσυλοξυ)ιωδο] βενζόλιο κ.α είναι τα αντιδραστήρια που επιλέγονται ως ιδιαίτερα αποτελεσματικά. Τα ιωδωνιακά άλατα είναι πολύ χρήσιμα για την μεταφορά αρυλο-, αλκενυλο- και αλκυνυλο- ομάδων σε διάφορα υποστρώματα. Υλίδια του ιωδίου του τύπου $\text{RSO}_2\text{N}=\text{I}^+\text{Ph}$ χρησιμοποιούνται για την σύνθεση αζιριδινών.

Τα τελευταία χρόνια, έχει εμφανιστεί και η σύνθεση σε στερεά φάση χρησιμοποιώντας ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου συνδεδεμένες σε πολυμερή^{12, 13}. Τέτοια αντιδραστήρια θα χρησιμοποιηθούν εκτεταμένα στο μέλλον για την σύνθεση διαφόρων βιβλιοθηκών πολύπλοκων φυσικών προϊόντων και παραγώγων τους. Τέλος υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία ενώσεων υπερσθενούς ιωδίου, των οποίων η δραστηριότητα δεν έχει ερευνηθεί ακόμα, καθώς και κατηγορίες οργανικών ενώσεων προς διερεύνηση, όπως οι οργανομεταλλικές.

II.2.2 Δομή των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου

Τα στοιχεία των ομάδων V-VIII του περιοδικού πίνακα σχηματίζουν δεσμούς όπου το σθένος τους είναι μεγαλύτερο του κανονικού. Στις ενώσεις του τύπου PL_3 η λιγότερο ηλεκτραρνητική ομάδα, συνήθως ο βενζολικός δακτύλιος, ενώνεται με το ιώδιο με ομοιοπολικό δεσμό. Ο δεσμός αυτός βρίσκεται στην ισημερινή θέση μιας τριγωνικής διπυραμίδας. Τα άλλα δύο ligands βρίσκονται στις αξονικές θέσεις, ενωμένα το καθένα με τον ένα λοβό ενός διπλά κατειλημμένου $5p$ τροχιακού του ιωδίου. Αυτή η διάταξη έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός γραμμικού συστήματος τριών κέντρων-τεσσάρων ηλεκτρονίων ($3c-4e$). Έτσι ένα τροχιακό του I συμμετέχει σε δύο δεσμούς τύπου $3c-4e$ και όλο το σύστημα ονομάζεται υπερσθενής δεσμός. Οι δεσμοί αυτοί είναι μακρύτεροι και ασθενέστεροι από τους κανονικούς ομοιοπολικούς δεσμούς. Η ηλεκτρονική δομή της ένωσης διχλωροϊωδοβενζόλιο φαίνεται στο παρακάτω σχήμα¹⁴.



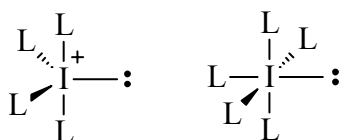
Σχήμα 2

Στις ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου η περισσότερη ηλεκτρονική πυκνότητα βρίσκεται στα άκρα της γραμμικής τριάδας L-I-L, εξηγώντας γιατί ηλεκτραρνητικοί υποκαταστάτες σταθεροποιούν αυτές τις ενώσεις. Τέτοιοι υποκαταστάτες είναι το χλώριο, το φθόριο, η ακετοξυ- ομάδα και οι σουλφονυλοξυ- ομάδες.

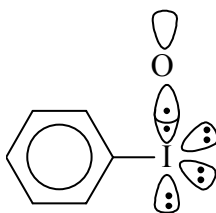
Στις ενώσεις του γενικού σχήματος $PhILL'$ ο ένας υποκαταστάτης μπορεί να είναι περισσότερο ηλεκτραρνητικός από τον άλλο, με αποτέλεσμα τέτοιες ενώσεις να είναι ιοντικές. Για παράδειγμα, στα διαρυλοϊωδωνιακά άλατα ($Ar_2I^+X^-$) και οι δύο δεσμοί C-I είναι ισότιμοι, σχηματίζοντας γωνία 92° . Αυτές οι ενώσεις παρουσιάζουν

αξιοσημείωτη σταθερότητα, με αποτέλεσμα μερικές να λειώνουν ακόμα και χωρίς να αποσυντίθενται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 200 °C. Παρόλ' αυτά, πολλές ενώσεις του παραπάνω τύπου, ειδικά αυτές που έχουν αλογόνο ως ανιόν, δεν είναι ιοντικές. Αυτό αποδεικνύεται από κρυσταλλογραφικές μελέτες, από τα μήκη των δεσμών καθώς και από το γεγονός ότι βρίσκονται σε διμερή μορφή στην κρυσταλλική τους κατάσταση.

Στις ενώσεις του τύπου IL_5 , αντίστοιχα υπάρχουν 2 υπερσθενείς 3c-4e δεσμοί και ένας ομοιοπολικός δεσμός. Οι περισσότεροι ηλεκτραρνητικοί υποκαταστάτες βρίσκονται στις ισημερινές θέσεις. Ανάλογα με τους υποκαταστάτες, έχουν παρατηρηθεί και οι παρακάτω διατάξεις¹.



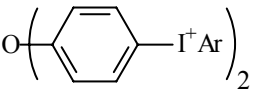
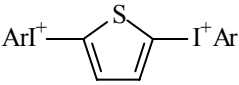
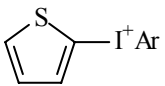
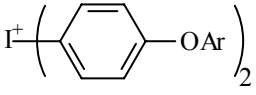
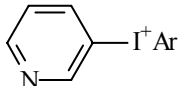
Στις ενώσεις που περιέχουν ένα ή δυο διπλούς δεσμούς, όπως τα υλίδια του γενικού σχήματος $PhI=NSO_2R$, καθώς και το ιωδοζοβενζόλιο ($PhI=O$), η ηλεκτρονική διαμόρφωση είναι διαφορετική. Σ' αυτήν την περίπτωση, η επίδραση ενός κατειλημμένου τροχιακού του δισθενούς Ligand με ένα διπλά κατειλημμένο 5p ατομικό τροχιακό του ιωδίου, οδηγεί στον σχηματισμό ενός δεσμού δύο-κέντρων τεσσάρων-ηλεκτρονίων (2c-4e). Ο δεσμός αυτός είναι πολύ πολωμένος ώστε στην πραγματικότητα δεν είναι διπλός. Παρόλ' αυτά, για λόγους ευκολίας προτιμάται η χρησιμοποίηση του διπλού δεσμού, όπως για παράδειγμα $PhI=O$ αντί PhI^+-O^- . Η ηλεκτρονική διαμόρφωση του ιωδοζοβενζολίου φαίνεται στο σχήμα 3.



Σχήμα 3

II.2.3 Βιολογικές ιδιότητες των ενώσεων του I(III)

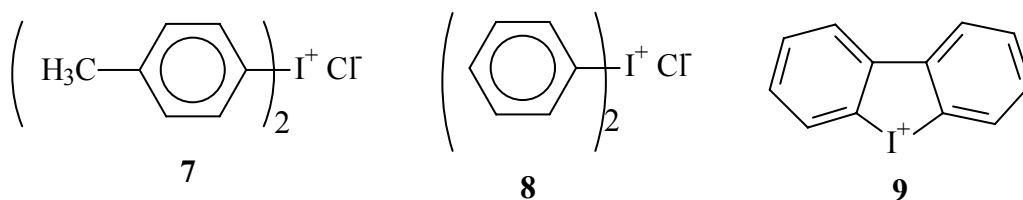
Από τα διάφορα είδη των οργανικών ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου που αναφέρθηκαν παραπάνω, τα ιωδονιακά άλατα εμφανίζουν αξιοσημείωτη βιολογική δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, πολλά διαρυλοϊωδονιακά άλατα εμφανίζουν αντιμικροβιακή δραστηριότητα σ' ένα μεγάλο αριθμό θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων όπως *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium phlei*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Bacillus subtilis*, *Cephalvaucus fragons*, *Escherichia coli* κ.α. Στον πίνακα 1 δίνεται μια περίληψη της βιολογικής δραστηριότητας διαφόρων δις-αρυλοϊωδονιακών και δις-ιωδονιακών αλάτων^{15,16,17,18, 19}.

Δομή	Βιολογική δραστηριότητα
 <p style="text-align: center;">2</p>	Δραστικά εναντίον βακτηριδίων, μυκήτων και οργανισμών που προσβάλλουν σπόρους, ρίζες, καθώς και σε μικρούς RNA ιούς.
 <p style="text-align: center;">3</p>	Αντιμικροβιακά που εμποδίζουν την ανάπτυξη βακτηριδίων, μυκήτων καθώς και οργανισμών που προσβάλλουν σπόρους, ρίζες και άλλα μέρη του φυτού.
 <p style="text-align: center;">4</p>	Ελέγχουν την ανάπτυξη διαφόρων βακτηριακών οργανισμών και πολλών μυκήτων.
 <p style="text-align: center;">5</p>	Δραστικό εναντίον θετικών και αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων.
 <p style="text-align: center;">6</p>	Δραστικό εναντίον βακτηριδίων, μυκήτων και οργανισμών που προσβάλλουν σπόρους, ρίζες, καθώς και ανώτερα τμήματα των φυτών.

Πίνακας 1

Αν και αυτές οι ενώσεις εμφανίζουν αξιοσημείωτη δραστηριότητα εναντίον στους μικροοργανισμούς, η τοξικότητά τους στα θηλαστικά φαίνεται είναι πολύ μικρή. Η τιμή LD₅₀ στα ποντίκια για την ένωση Ph₂I⁺Cl⁻ είναι 56mg ανά Kg βάρους. Πρόσθετες εφαρμογές των ιωδονιακών αλάτων λόγω των αντιμυκητιακών και αντιβακτηριακών τους δράσεων είναι η προσθήκη τους ως απολυμαντικών και συντηρητικών σε υλικά όπως χρώματα, κόλλες, μελάνια, καλλυντικά κ.α.

Η ένωση 7 (Σχ.2) είναι ισχυρός αντιμικροβιακός παράγοντας των μικροοργανισμών που απαμινώνουν αμινοξέα. Έτσι, όταν προστίθενται σε ζωοτροφές επιτρέπουν την καλύτερη αξιοποίηση της τροφής στα μηρυκαστικά²⁰.



Σχήμα 4

Επίσης, έχει ερευνηθεί η δραστηριότητα διαφόρων αρυλοϊωδωνιακών αλάτων, όπως οι ενώσεις **8** και **9** (Σχ.2). Ειδικότερα η ένωση **9** (DPI) έχει βρεθεί ότι αποτελεί έναν υπογλυκαιμικό παράγοντα σε πολύ χαμηλές δόσεις της τάξης των 4 mg ανά κίλο βάρους²¹. Πιστεύεται ότι το DPI συνδέεται ομοιοπολικά με μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 23,5 KDa μέσω του ιωδίου, προκαλώντας μη αντιστρεπτή αναστολή της οξείδωσης του NADH^{22} . Επίσης, τα διφαινυλοϊωδωνιακά άλατα είναι δραστικά εναντίον της υπέρτασης. Τα δις-ιωδωνιακά άλατα του τύπου $\text{PhI}^+(\text{CF}_2)_n\text{I}^+\text{Ph} \cdot 2\text{BF}_4^-$ **10** παρουσιάζουν αντιχολινεστερική δράση²³.

II.2.4 Πλεονεκτήματα των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου

Οι περισσότερες ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου που χρησιμεύουν ως αντιδραστήρια παρασκευάζονται από προσιτές πρώτες ύλες, όπως το ιωδοβενζόλιο ή άλλα υποκατεστημένα παράγωγα. Η σύνθεσή τους δεν περιλαμβάνει επικίνδυνες ή χρονοβόρες διαδικασίες, ενώ μερικά αντιδραστήρια είναι εμπορικά διαθέσιμα.

Όλα τα αντιδραστήρια αυτής της κατηγορίας είναι λευκά, άοσμα στερεά, άμορφα ή κρυσταλλικά. Είναι σταθερά σε θερμοκρασία δωματίου και ανεπηρέαστα από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο και την υγρασία. Επίσης, είναι εύκολα στην χρήση τους, όπως για παράδειγμα στη ζύγιση. Η μόνη φροντίδα που πρέπει να λαμβάνεται κατά την αποθήκευσή τους είναι η προστασία από το φως και σε μερικές περιπτώσεις η ψύξη. Κάποιες ενώσεις όπως μερικά ιωδωνιακά άλατα ή δίπολα είναι λιγότερο σταθερές και γι' αυτό δεν απομονώνονται αλλά χρησιμοποιούνται *in situ*.

Η ευκολία των αντιδράσεων είναι μεγάλο πλεονέκτημα για τα αντιδραστήρια του υπερσθενούς ιωδίου. Πραγματοποιούνται σε απλές συσκευές, σε θερμοκρασία δωματίου

και χωρίς να λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις. Οι χρόνοι αντίδρασης συνήθως είναι πολύ μικροί. Προστασία από την υγρασία σπάνια χρειάζεται και μάλιστα σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και υδατικοί διαλύτες. Εντούτοις, μερικές φορές είναι αναγκαία η χρήση αδρανούς ατμόσφαιρας, καθώς και προφύλαξης από το φως. Οι περισσότεροι διαλύτες είναι κατάλληλοι, ακόμα και όταν αντιδρούν μαζί τους. Ακριβοί καταλύτες σπάνια απαιτούνται. Ο διαχωρισμός των προϊόντων μετά την αντίδραση γίνεται με χρωματογραφία, ειδικά όταν το κύριο παραπροϊόν είναι το ιωδοβενζόλιο. Αυτό το μειονέκτημα μπορεί να εξαλειφθεί με ανάκτηση αυτού του σχετικά ακριβού αντιδραστήριου. Σε συνθέσεις μεγάλης κλίμακας, το κόστος των αντιδραστηρίων του υπερσθενούς ιωδίου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν και δεν είναι πολύ υψηλό, συγκρινόμενο με άλλα αντιδραστήρια παρόμοιας δραστηριότητας. Από την άλλη μεριά το ιωδοβενζόλιο μπορεί να απορριφθεί χωρίς προβλήματα, λόγω της μικρής τοξικότητάς του και της γρήγορης βιοαποικοδόμησης του, ειδικά όταν συγκρίνεται με μερικά τοξικά ανόργανα οξειδωτικά, όπως τον τετραοξικό μόλυβδο ή άλατα του θαλλίου και του υδραργύρου. Επιπρόσθετα, οι αποδόσεις που λαμβάνονται συνήθως είναι μεγαλύτερες.

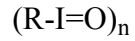
Πρέπει να παρατηρηθεί ότι μερικές ενώσεις με θέρμανση απουσία διαλυτή παρουσιάζουν εκρηκτικό χαρακτήρα. Μεταξύ αυτών οι περισσότερο χρησιμοποιούμενες είναι οι εξής: $\text{PhI}(\text{OMe})_2$ **11**, PhIO **12**, PhIO_2 **13**, $(\text{PhI}^+)_2\text{O} 2\text{BF}_4^-$ **14**.

II.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ

Πολλές ομάδες ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου είναι γνωστές, κάποιες με πολλά και κάποιες με λίγα μέλη. Η πολυπλοκότητα πολλών ενώσεων καθιστά δύσκολη και την ονοματολογία τους. Γι' αυτό σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται απλούστερα ονόματα.

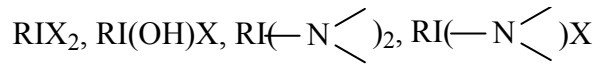
Οι οργανικές ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με το σθένος του κεντρικού ατόμου (ιωδίου), ως εξής:

II.3.1 Ενώσεις του τρισθενούς ιωδίου
 α. Ιωδοξοπαράγωγα

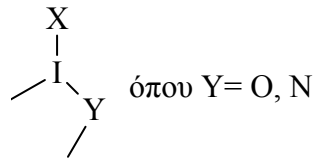


β. Ιωδάνια

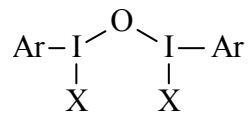
i) άκυκλα



ii) κυκλικά σε πενταμελή ή εξαμελή δακτύλιο

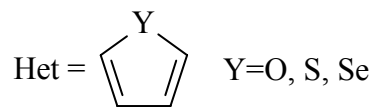


iii) μ-οξο-γεφυρωμένα

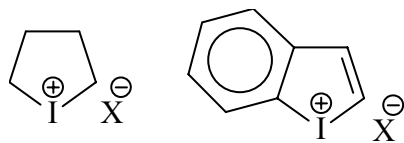


γ. Ιωδονιακά άλατα

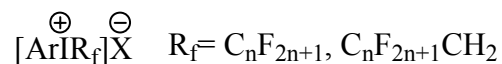
i) διαρυλοϊωδονιακά



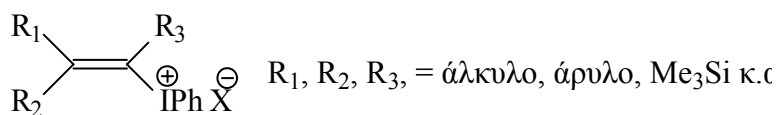
ii) κυκλικά



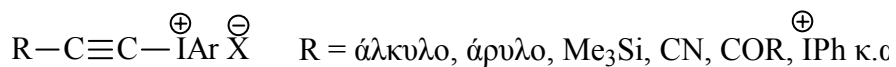
iii) (περφθοροαλκυλο)αρυλοϊωδωνιακά



iv) (αλκενυλο)αρυλοϊωδωνιακά



v) αλκυνυλο(αρυλο)ιωδωνιακά



δ) Τριαλκυλο- ή αρυλο-ιωδάνια



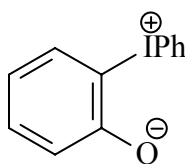
ε. Ιωδωνιακά-1,n-δίπολα (όπου n= 2-7)

π.χ. 1,2-δίπολα ή ιωδο-υλίδια



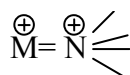
Y, Z = COR, CN, SO₂R, NO₂ κ.α

1,4-δίπολα



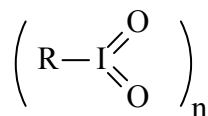
στ. Άλατα της μορφής $[IX_4]^- M^+$ με οργανικό κατιόν

π.χ.



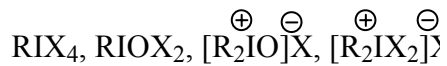
II.3.2 Ενώσεις του πεντασθενούς ιωδίου

α. Ιωδοξυπαράγωγα

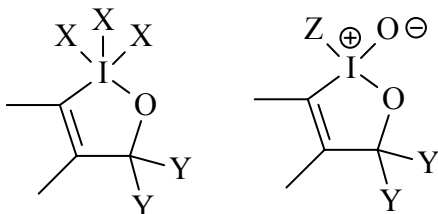


β. Περιωδάνια

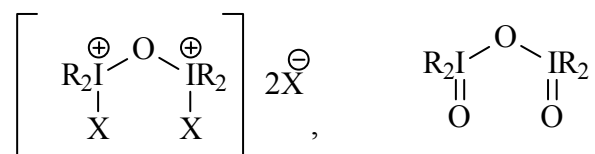
i) άκυκλα



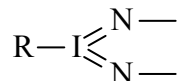
ii) κυκλικά



iii) μ-οξο-γεφυρωμένα



γ. Ιωδο-υλίδια

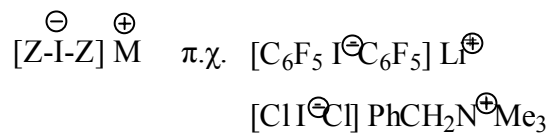


Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις το (X) είναι συνήθως αλογόνο, ανιόν οργανικού ή ανόργανου οξέος και σπάνια R_fO , RO , RCOOO , HO , N_3 , CN .

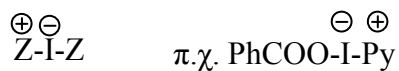
Το R είναι συνήθως αρωματικός δακτύλιος και σε ορισμένες περιπτώσεις περφθοροαλκύλιο ή αλκύλιο.

Στις οργανικές ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου ανήκουν και ορισμένα συστήματα όπου το ανιοντικό ή κατιοντικό μέρος είναι οργανικό.

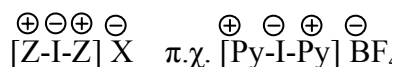
Ανιοντικά:



Δίπολα:



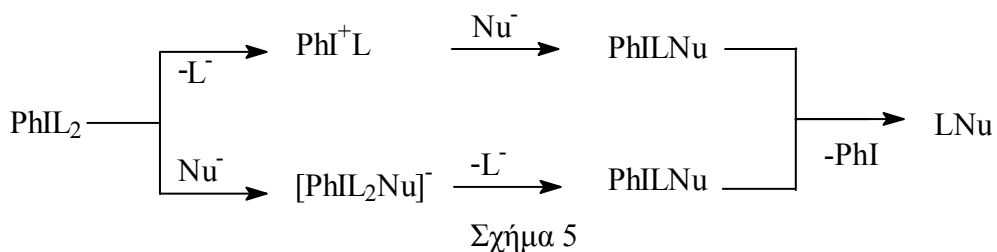
Κατιοντικά:



II.4 ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΤΟΥ ΥΠΕΡΣΘΕΝΟΥΣ ΙΩΔΙΟΥ

Οι οργανικές ενώσεις του υπερσθενούς ιωδίου έχουν να επιδείξουν πλούσια χημεία. Αυτό οφείλεται κυρίως στον ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του ιωδίου, καθώς και στην ευκόλως αποχωρούσα PhI- ομάδα. Το ιώδιο στις ενώσεις του είναι ένα μαλακό ηλεκτρονιόφιλο κέντρο που μπορεί να προσβληθεί πρακτικά από οποιοδήποτε πυρηνόφιλο. Έτσι στις αντιδράσεις τους, περιλαμβάνονται σχεδόν όλες οι τάξεις οργανικών ενώσεων από απλούς υδρογονάνθρακες μέχρι πολύπλοκα φυσικά προϊόντα.

Η πλειονότητα των αντιδράσεων μεταξύ ενώσεων της γενικής μορφής PhIL₂ και πυρηνόφιλων (NuH ή Nu⁻) γίνονται είτε ετερολυτικά, είτε ομολυτικά. Οι ετερολυτικές αντιδράσεις είναι και οι πιο συνηθισμένες και μπορούν να γίνουν είτε μονομοριακά είτε διμοριακά. Τα τελικά προϊόντα είναι συνδυασμός του L με το Nu. Παρακάτω δίνεται ένα γενικό σχήμα αυτής της αντίδρασης.



Εκτός από το παραπάνω απλό σχήμα υπάρχουν και πιο πολύπλοκα. Αυτά περιλαμβάνουν προσθήκη σε πολλαπλούς δεσμούς, ενδομοριακές αναδιατάξεις κ.α. Επίσης, η επίδραση του διαλύτη πολλές φορές μπορεί να προσδώσει άλλη διάσταση στην δραστηκότητα των ενώσεων αυτών.

Αν και λιγότερο συνηθισμένες, οι ομολυτικές αντιδράσεις δεν είναι σπάνιες. Πράγματι, μερικοί από τους πιο απλούς μετασχηματισμούς, όπως αφυδρογόνωση και αλογόνωση, πραγματοποιούνται μέσω ελευθέρων ριζών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η χρησιμοποίηση φωτοχημικών συνθηκών ή καταλυτών δεν είναι απαραίτητη. Για παράδειγμα, το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο $[\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2]$, **15**, δρα με αρωματικούς δακτυλίους που έχουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, ως ενεργοποιητής κατιοντικών ριζών. Άλλα παραδείγματα ομολυτικών αντιδράσεων περιλαμβάνουν προσθήκες σε πολλαπλούς δεσμούς, οξειδώσεις αλκοολών και αζιδιώσεις πολλών υποστρωμάτων. Παρόμοια δραστηριότητα έχει παρατηρηθεί και για τις ενώσεις του πεντασθενούς ιωδίου¹⁴.

Εκτός από τους δύο παραπάνω γενικούς τρόπους αντίδρασης των ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου, υπάρχουν και άλλα πιθανά σχήματα. Για παράδειγμα, το δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, $[\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2]$, μπορεί να προσβληθεί από σκληρά πυρηνόφιλα στον καρβονυλικό του άνθρακα. Το ιωδοξοβενζόλιο μπορεί να αντιδράσει και ως πυρηνόφιλο από το οξυγόνο του. Τα διαρυλοϊωδωνιακά άλατα, δρουν ως αρυλιωτικά μέσα ενώ άλλα ιωδωνιακά άλατα, μπορούν να μεταφέρουν βινυλιδενο-, αλκυλο-, κυανο- ομάδες σε πολλά πυρηνόφιλα υποστρώματα με διαφορετικούς τρόπους.

Στις περιπτώσεις που η υψηλή δραστηριότητα των αντιδραστηρίων αυτών είναι ανεπιθύμητη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυκλικά ανάλογα, λόγω του ελαττωμένου ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα τους. Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα αυτών των αντιδραστηρίων, που προέρχονται από το *ο*-ιωδοβενζοϊκό οξύ, είναι και η ευκολότερη απομόνωσή τους.

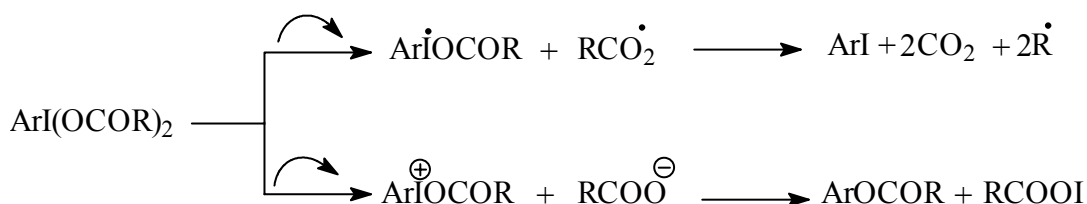
II.4.1 (Διακυλοξυϊωδο)αρένια

II.4.1.1 Γενικά για τα (διακυλοξυϊωδο)αρένια, μέθοδοι παρασκευής

Τα (διακυλοξυϊωδο)αρένια, $\text{ArI}(\text{OCOR})_2$, συντομογραφικά **BAI**, είναι από τα πιο σημαντικά, καλύτερα μελετημένα, και πιο χρήσιμα αντιδραστήρια του ιωδίου (III).

Ειδικότερα το (διακετοξυιωδο)βενζόλιο, DIB, και το [δισ(τριφθοροακετοξυ)ιωδο]-βενζόλιο, BTI, είναι εμπορικώς διαθέσιμα ή μπορούν να παρασκευαστούν πολύ εύκολα με οξείδωση του ιωδοβενζολίου με το κατάλληλο υπεροξύ²⁴. Με οξείδωση υποκατεστημένων ιωδοβενζολίων από υπεροξέα, είναι δυνατόν να συντεθεί ένας μεγάλος αριθμός (διακυλοξυϊωδο)αρενίων²⁵⁻²⁹. Επίσης, ένας άλλος τρόπος σύνθεσης (διακυλοξυϊωδο)αρενίων είναι με αντικατάσταση της ακετοξυ-ομάδας από ομάδες άλλων καρβοξυλικών οξέων³⁰, όπως θα δούμε παρακάτω.

Τα (διακυλοξυϊωδο)αρένια είναι γενικώς λευκές κρυσταλλικές ενώσεις, σταθερές στον ατμοσφαιρικό αέρα. Αποθηκεύονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε θερμοκρασία δωματίου, αρκεί να προστατεύονται από το φως. Ο καθαρισμός τους, γίνεται με πλύσεις ή με ανακρυστάλλωση από τους κατάλληλους διαλύτες χωρίς αισθητή αποσύνθεση. Παρατεταμένη όμως θέρμανση και υψηλές θερμοκρασίες καλό είναι να αποφεύγονται. Κατά την θέρμανσή τους, είτε σε κρυσταλλική κατάσταση είτε σε διάλυμα, διασπώνται ομολυτικά και ετερολυτικά, ως εξής:



Σχήμα 6

Η παρουσία διβενζοϋλο-υπεροξειδίου και η αντικατάσταση του R με Ar διευκολύνουν την ομολυτική πορεία. Αντίθετα, η ετερολυτική διάσπαση υπερτερεί με υποκαταστάτες δέκτες στο αρύλιο Ar.

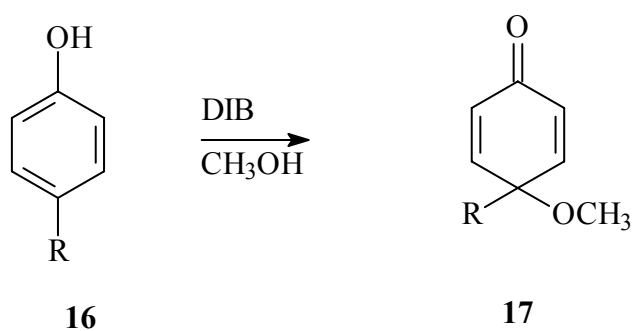
Κρυσταλλογραφικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η ηλεκτρονική δομή των ενώσεων αυτών είναι όμοια με αυτήν του σχ. 2. Τα μήκη των δεσμών I-O είναι μεγαλύτερα από έναν κανονικό ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ I-O και ποικίλλουν από 2,14 έως 2,98 °A³¹.

II.4.1.2 Οξειδώσεις

Η τυπική οξειδωτική δράση των ΒΑΙ περιλαμβάνει αντιδράσεις αφυδρογόνωσης και ακυλοξυλίωσης, και μάλιστα έχει αρκετές ομοιότητες μ' εκείνη των αλάτων Pb, Hg

και TI. Το πλεονέκτημα όμως των BAI είναι ότι η οξειδωτική τους ικανότητα μπορεί να αυξάνεται ή να μειώνεται, με την κατάλληλη επιλογή υποκαταστατών στο αρύλιο και τις ακυλοξυ-ομάδες. Για παράδειγμα, τα φαινολικά παράγωγα μπορούν να υποστούν δύο διαφορετικές μετατροπές κατά την επίδραση BAI, δηλαδή είτε να οξειδωθούν, είτε να δώσουν απομονώσιμα ιωδωνιακά παράγωγα.

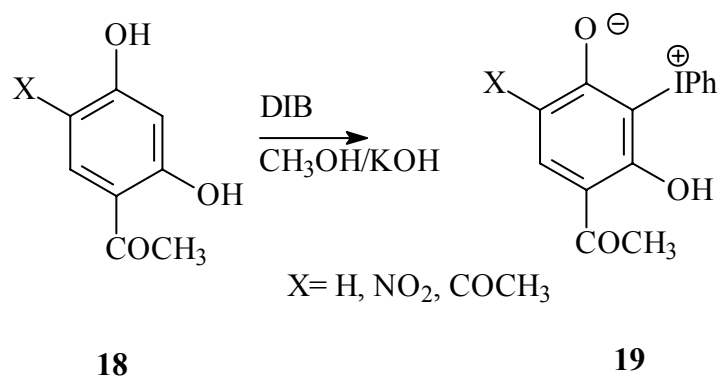
Έτσι, ασθενώς όξινες φαινόλες δίνουν διάφορα προϊόντα οξείδωσης. Για παράδειγμα, παράγωγα της μορφής **16** παρουσία πυρηνόφιλου αντιδραστηρίου δίνουν δι-υποκατεστημένες κυκλοεξαδιενόνες³² **17** (σχ7).



Σχήμα 7

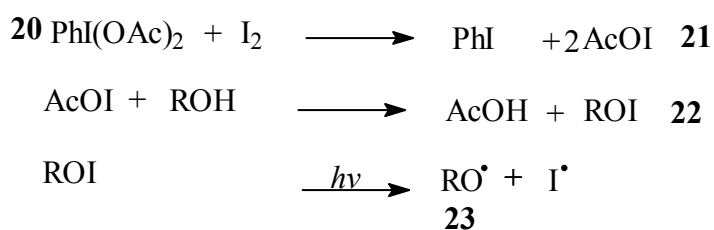
Μέτρια όξινες φαινόλες δίνουν σταθερά ιωδωνιακά άλατα, αλλά τα αντίστοιχα δίπολα που προκύπτουν με την επίδραση βάσης δεν είναι απομονώσιμα.

Όξινες φαινόλες **18** αντιδρούν με DIB ή BTI, παρουσία³³ ή απουσία βάσης³⁴ και δίνουν φαινολικά ιωδωνιακά δίπολα μέσω απομονώσιμων ή μη ιωδωνιακών αλάτων **19**.



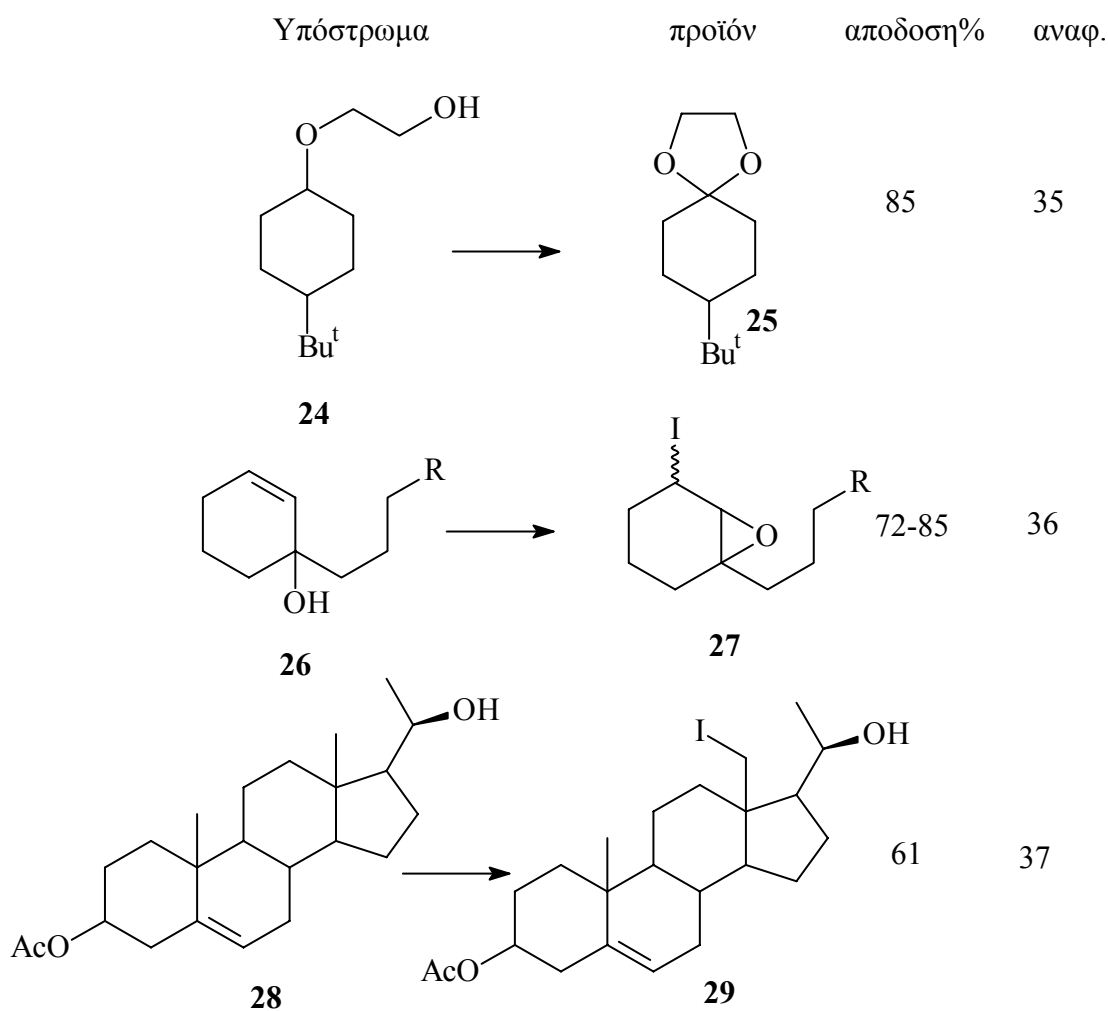
Σχήμα 8

Μεγάλο συνθετικό ενδιαφέρον έχουν οι αντιδράσεις υδροξυ- παραγώγων με το σύστημα DIB/I₂ φωτοχημικά. Αρχικά το DIB αντιδρά με το στοιχειακό ιώδιο προς τον μικτό ανυδρίτη **21**, ο οποίος στην συνέχεια αντιδρά με το υπόστρωμα και δίνει το παράγωγο **22**, από το οποίο φωτοχημικά προκύπτουν οι αλκοξυ- ρίζες **23**¹⁴.



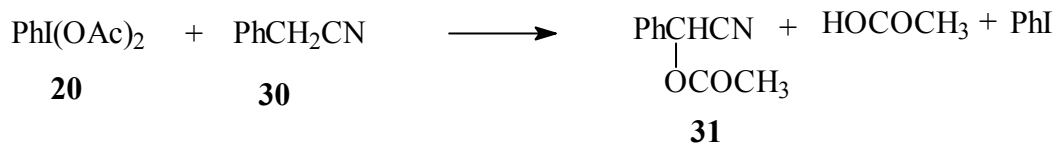
Σχήμα 9

Η οξείδωση των αλκοολών με αυτό το σύστημα θεωρείται ως η καλύτερη μέθοδος για την δημιουργία αλκοξυ- ριζών, όχι μόνο για τις καλές αποδόσεις αλλά και για την αποφυγή της χρήσης τοξικών μετάλλων. Ένας μεγάλος αριθμός υποστρωμάτων (1,2,3-αλκοόλες, ημιακετάλες κ.α) μπορούν να υποστούν διεργασίες όπως κυκλοποίηση, διάσπαση κ.α.



Σχήμα 10

Μια άλλη χαρακτηριστική αντίδραση του DIB είναι η ακετοξυλίωση νιτριλίων προς *O*-ακετυλο-κυανυδρίνες³⁸.



Σχήμα 11

Η αντίδραση αυτή γίνεται μέσω ελευθέρων ριζών και θα αναλυθεί εκτενέστερα παρακάτω.

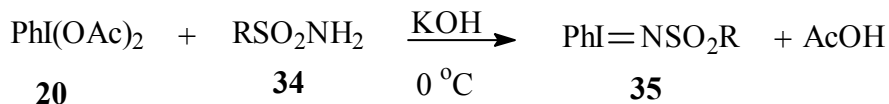
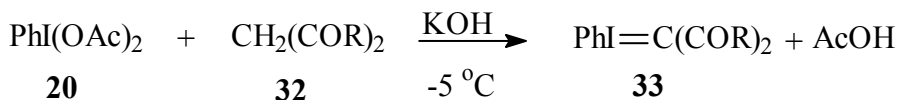
II.4.2 Υλίδια του ιωδίου

II.4.2.1 Γενικά

Σε ένα μεγάλο αριθμό ενώσεων, το θετικό φορτίο του ιωδίου αντισταθμίζεται από αρνητικό φορτίο σε θέσεις από 1 μέχρι 7, σχηματίζοντας έτσι ένα ιωδονιακό δίπολο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν εκείνες οι ενώσεις, στις οποίες το αρνητικό φορτίο εντοπίζεται σε άτομα *α*-άνθρακα ή αζώτου, σχηματίζοντας 1,2-δίπολα. Ειδικά για αυτές τις ενώσεις, επικρατεί ο όρος υλίδια του ιωδίου. Κύρια χαρακτηριστικά των υλιδίων είναι η εύκολη σχάση των δεσμών C-I και N-I, και ο ασθενής πυρηνόφιλος χαρακτήρας των ανιοντικών ατόμων. Η σχάση του δεσμού Ar-I οδηγεί σε μεταθέσεις με συνθετικό ενδιαφέρον, ενώ η αποβολή ArI καθιστά τα υλίδια του ιωδίου πρόδρομες ενώσεις καρβενίων και νιτρενίων.

II.4.2.2 Μέθοδοι παρασκευής

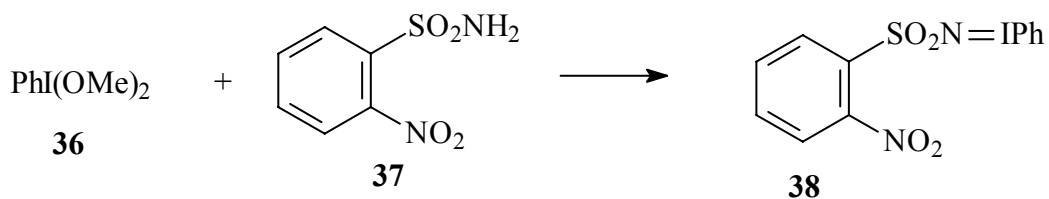
Πρώτες ύλες για την σύνθεση των υλιδίων είναι ενώσεις που έχουν ενεργή μεθυλενική ομάδα, καθώς και μερικά σουλφοναμίδια. Σ' αυτές τις ενώσεις δύο άτομα υδρογόνου έχουν αντικατασταθεί από την φαινυλοϊωδονιο- ομάδα (PhI⁺). Η γενικότερη μέθοδος παρασκευής³⁹ είναι η αντίδραση του DIB με την κατάλληλη ένωση, σε υδατικό η αλκοολικό διάλυμα αλκαλίου, με ψύξη.



Σχήμα 12

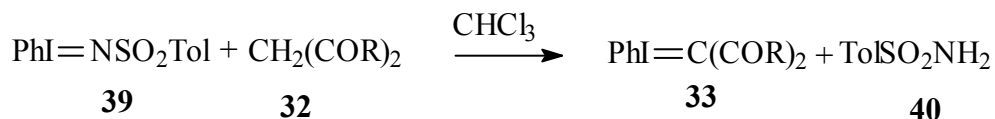
Οι συνθήκες της αντίδρασης μπορεί να διαφέρουν και εξαρτώνται από την φύση της ένωσης **32** και **34** και την σταθερότητα του προκύπτοντος υλιδίου. Έτσι, η ψύξη και η παρουσία αλκάλειου δεν είναι πάντοτε απαραίτητες.

Επίσης, για τα υλίδια που προέρχονται από σουλφοναμίδια, εκτός από την παραπάνω γενική μέθοδο⁴⁰, έχει αναπτυχθεί και μια εναλλακτική μέθοδος χρησιμοποιώντας διμεθοξυϊωδοβενζόλιο⁴¹.



Σχήμα 13

Μια μέθοδος κατάλληλη για την σύνθεση υλιδίων σε άνυδρες συνθήκες, απουσία αλκάλειω, είναι η μεταφορά της φαινυλοϊωδωνιο- ομάδας από το υλίδιο **39** σε ένωση με ενεργή μεθυλενική ομάδα **32**⁴².



Σχήμα 14

Η μέθοδος αυτή έχει πλεονεκτήματα, διότι το π-τολουολοσουλφοναμίδιο **40** που σχηματίζεται είναι δυσδιάλυτο στο χλωροφόρμιο. Εξάλλου, επειδή το **40** είναι λιγότερο όξινο από τις πρόδρομες ενώσεις του τύπου **32**, η αντίδραση προσφέρεται για πολλά υποστρώματα.

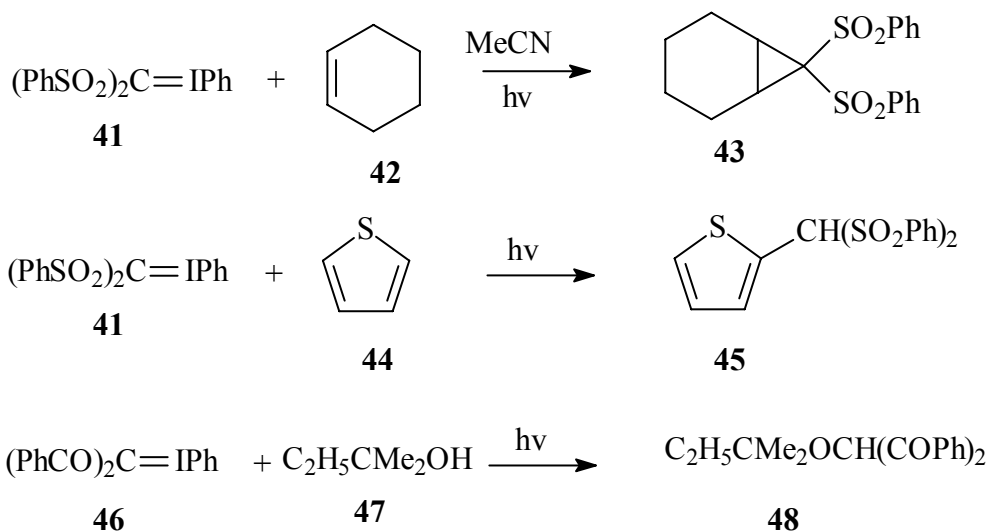
II.4.2.3 Γενικές ιδιότητες

Στην πλειονότητά τους, τα υλίδια του ιωδίου είναι στερεές ενώσεις μικρής σταθερότητας. Πολλά από αυτά καθαρίζονται με ανακρυστάλλωση από διαλύτες χαμηλού σημείου ζέσεως και αποθηκεύονται για μεγάλα χρονικά διαστήματα υπό ψύξη, απουσία φωτός. Ασταθέστερες ενώσεις καθαρίζονται με διάλυση σε διχλωρομεθάνιο και καταβύθιση με αιθέρα.

II.4.2.4 Δραστικότητα των I-C υλιδίων του ιωδίου

II.4.2.4.1 Σχηματισμός καρβενίου

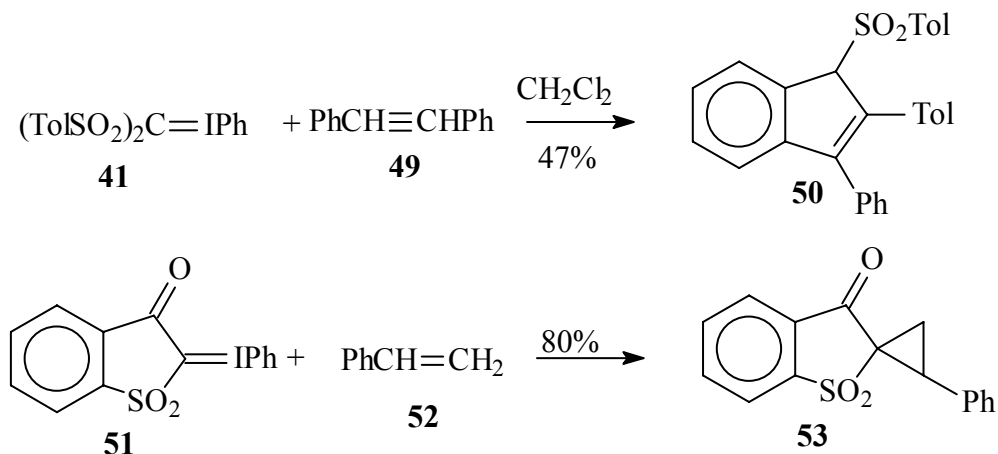
Τα ιωδο-υλίδια χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ενώσεις καρβενίων ή καρβενοειδών, τα οποία σχηματίζονται είτε φωτοχημικά, είτε θερμικά, συνήθως παρουσία άλατος του Cu. Τυπικές αντιδράσεις καρβενίων, όπως κυκλοπροπανοποίηση και παρεμβολή σε δεσμούς O-H και C-H, παρατηρούνται σε αντιδράσεις υλιδίων του ιωδίου^{43,44,45}.



Σχήμα 15

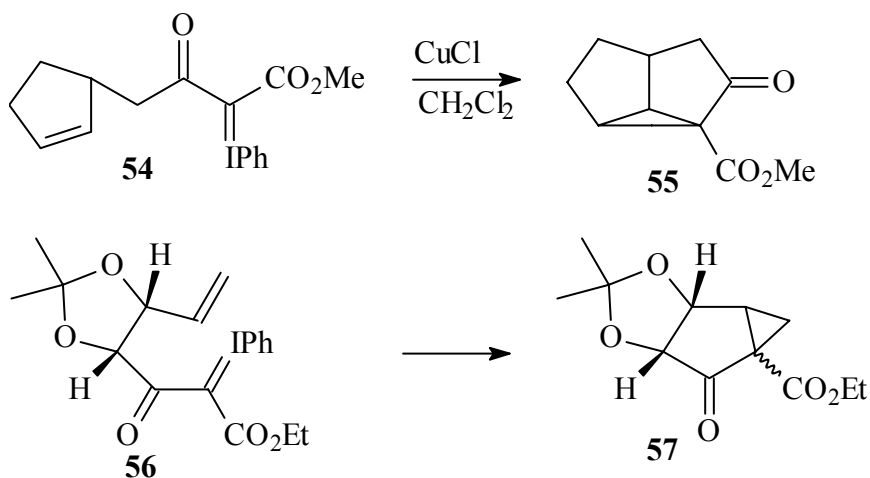
II.4.2.4.2 Κυκλοπροπανοποίηση

Πολλά υλίδια του ιωδίου σχηματίζουν μέσω καρβενίων, θερμικά ή φωτοχημικά, με αλκένια κυκλοπροπανικά παράγωγα^{46,47}.



Σχήμα 16

Επίσης, πολύ χρήσιμη είναι η ενδομοριακή κυκλοπροπανοποίηση που επιτυγχάνεται με καταλύτες άλατα χαλκού και ροδίου^{48,49}.

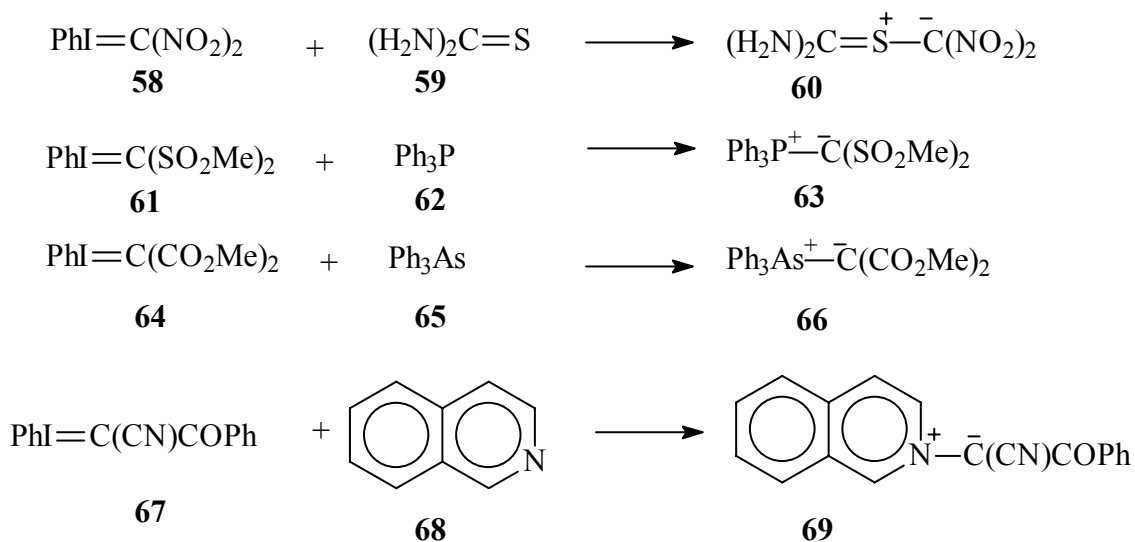


Σχήμα 1

Το πλεονέκτημα της χρήσης υλιδίων του ιωδίου σε σχέση με τα διαζω- ανάλογα, είναι η επικινδυνότητα των διαζω- παραγώγων (τοξικότητα, καρκινογένεση).

II.4.2.4.3 Τρανσυλιδίωση

Η μεταφορά του ανιοντικού μέρους ενός υλιδίου του ιωδίου σε πυρηνόφιλα κέντρα N, P, S, Se, As αποτελεί μια μέθοδο παρασκευής υλιδίων των στοιχείων αυτών^{50,51,52,53}. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αντιδράσεις γίνονται είτε με φωτοβόληση είτε με κατάλυση με Cu, ο ρόλος του οποίου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

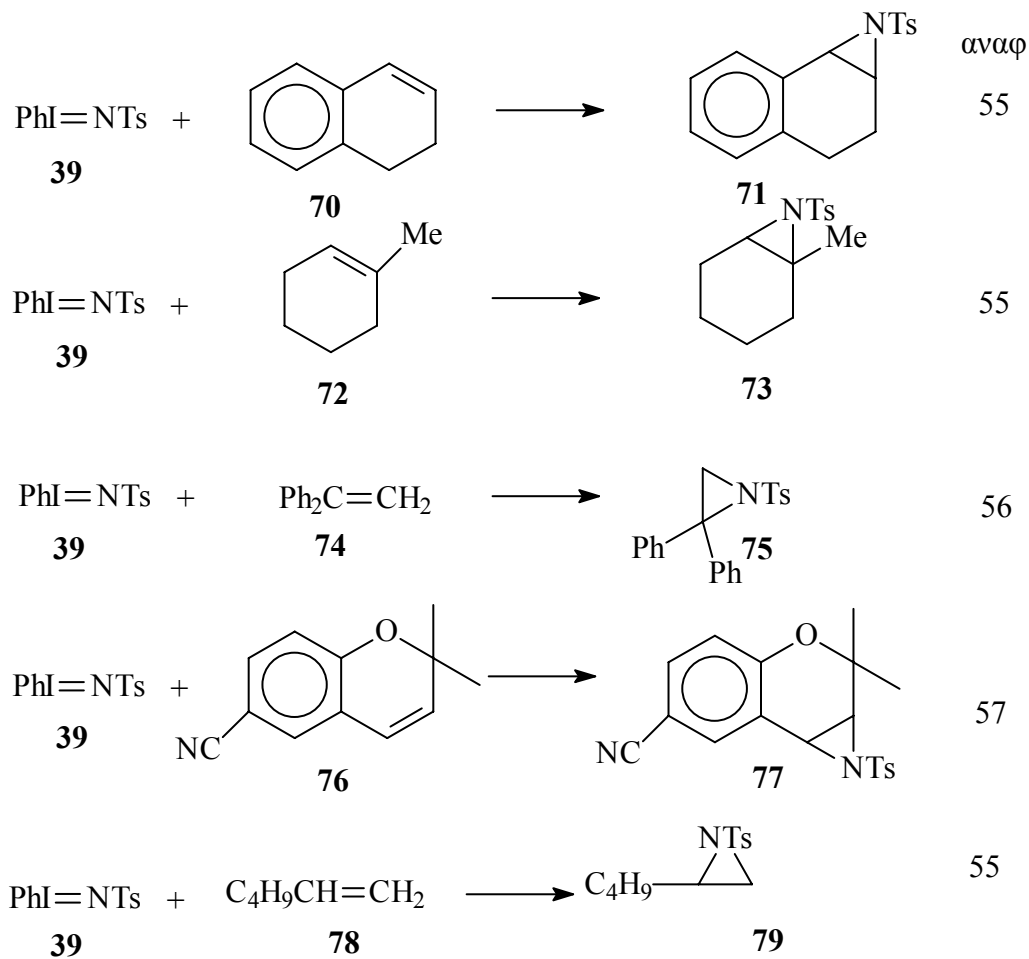


Σχήμα 18

II.4.2.5 Δραστικότητα των I-N υλιδίων του ιωδίου

II.4.2.5.1 Αζιριδινίωση αλκενίων και διενίων

Το υλίδιο [(N-τοσυλιμινο)ιωδο]βενζόλιο, PhI=NTs, αποτελεί μια πολύ καλή πρώτη ύλη για την αζιριδινίωση αλκενίων. Απαραίτητοι καταλύτες για τις αντιδράσεις αυτές είναι τα άλατα του χαλκού, όπως Cu(OTf)₂, Cu(acac)₂ κ.α. ενώ σε μερικές περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί και μεταλλοπορφυρίνες⁵⁴.

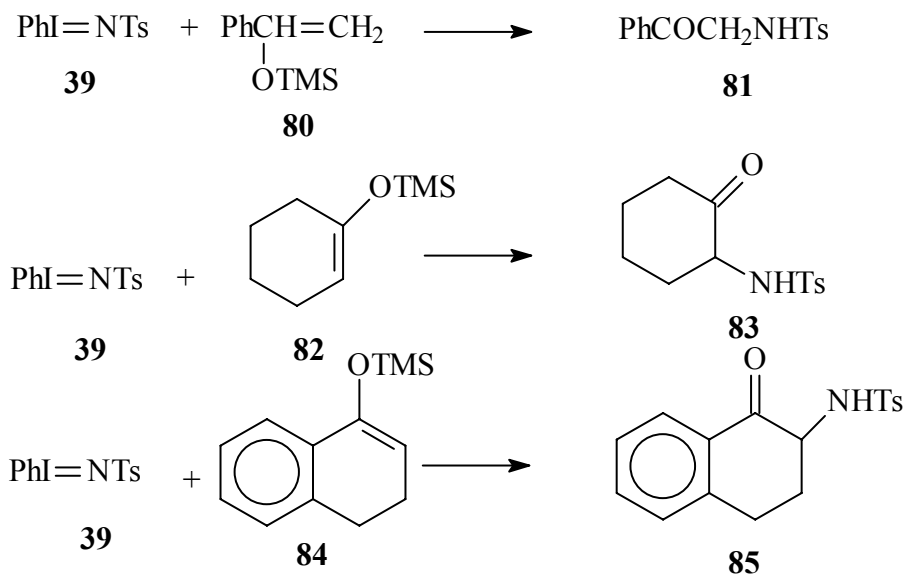


Σχήμα 19

Επίσης, στην αζιριδινίωση 1,3 διενίων η κατάλυση με χαλκό έδωσε μεγαλύτερες αποδόσεις *N*-τοσυλο-2-αλκενυλοαζιριδινών.

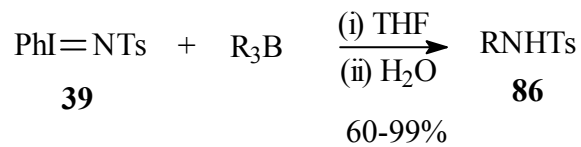
II.4.2.5.2 Αμίνωση

Οι ενώσεις του τύπου $\text{PhI}=\text{NTs}$ με σιλυλοενολαιθères και σιλυλοακετάλες, σχηματίζουν *N*-τοσυλο-α-αμινοκετόνες σε πολύ καλές αποδόσεις⁵⁵.



Σχήμα 20

Με τριαλκυλοβοράνια που έχουν πρωτοταγή αλκύλια σχηματίζονται *N*-τοσυλαμίνες, χωρίς κατάλυση και σε καλές αποδόσεις⁵⁷.



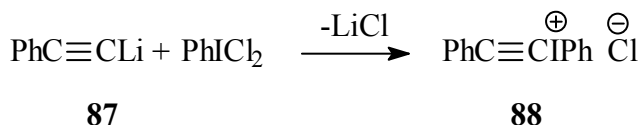
Σχήμα 21

II.4.3 Αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα

II.4.3.1 Γενικά

Τα αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα είναι τα πιο πρόσφατα μέλη της οικογένειας των οργανικών ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου. Το πρώτο ιωδωνιακό άλας παρασκευάστηκε από τους Hartmann και Meyer το 1894. Από τότε, τα ιωδωνιακά άλατα έφτασαν να αποτελούν την πολυπληθέστερη τάξη ενώσεων του υπερσθενούς ιωδίου.

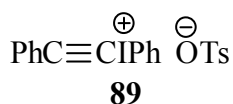
Τα αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα έγιναν γνωστά το 1965, όταν οι Beringer και Galton επιχείρησαν να συνθέσουν αυτά τα άλατα με αντίδραση του PhICl_2 με λίθιο φαινυλακετυλένιο⁵⁸.



Σχήμα 22

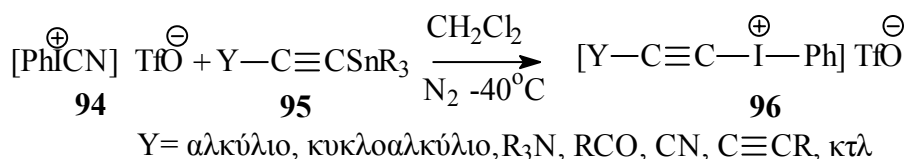
Η ένωση αυτή, όμως, δεν είναι σταθερή και αποσυντίθεται σε λίγες ώρες σε 1:1 μίγμα ιωδοβενζολίου και χλωρο-φαινυλακετυλενίου.

Η πρώτη παρασκευή ενός πλήρως χαρακτηριζόμενου και σταθερού αλκυνυλοϊωδωνιακού άλατος έγινε από τον Koser^{59,60,61} και τους συνεργάτες του στις αρχές της δεκαετίας του 1980, όταν συνέθεσαν την ένωση **89**.



Πληροφορίες για την δομή των αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων προέρχονται από κρυσταλλογραφικές μελέτες^{62,63} αλλά και από φασματοσκοπικά δεδομένα. Για παράδειγμα, στο άλας **89** το μήκος δεσμού I-O (2,56 °A) είναι μικρότερο από έναν ιοντικό και μεγαλύτερο από έναν ομοιοπολικό δεσμό. Η απόσταση του δεσμού I-Csp είναι αρκετά μικρή (1,969 °A), ενώ η απόσταση I-Csp², είναι μεγαλύτερη από την συνηθισμένη (2,120 °A). Η απόσταση Csp-Csp (1,181 °A) βρίσκεται μέσα στις συνηθισμένες τιμές. Οι γωνίες Csp-Csp² είναι σχεδόν ορθές (95°), ενώ η τριάδα Csp-I-O βρίσκεται σχεδόν σε ευθεία (171°). Η διάταξη της ένωσης είναι τριγωνική ψευδοπυραμιδική σε συμφωνία με την υπερσθενή της φύση.

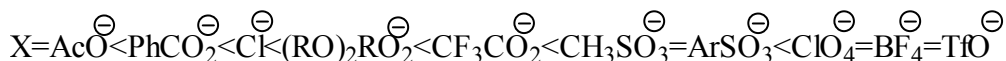
αυτών επιτυγχάνεται με ανάλογη μέθοδο αν αντί των τριμεθυλοσιλυλο-αλκυνίων χρησιμοποιηθούν τριαλκυλοστανυλο-αλκύνια^{68,69}.



Σχήμα 25

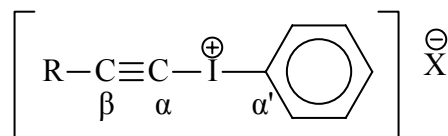
II.4.3.3 Γενικές ιδιότητες αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων

Στην πλειονότητά τους τα αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα είναι μικροκρυσταλλικά στερεά, που διαλύονται σε πολικούς διαλύτες οι οποίοι δεν έχουν αξιόλογο πυρηνόφιλο χαρακτήρα, για παράδειγμα το ακετονιτρίλιο. Η σταθερότητά τους εξαρτάται από την φύση του ανιόντος και από τον υποκαταστάτη R. Γενικά, μείωση του πυρηνόφιλου χαρακτήρα του ανιόντος έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της σταθερότητας του άλατος σύμφωνα με την επόμενη σειρά.



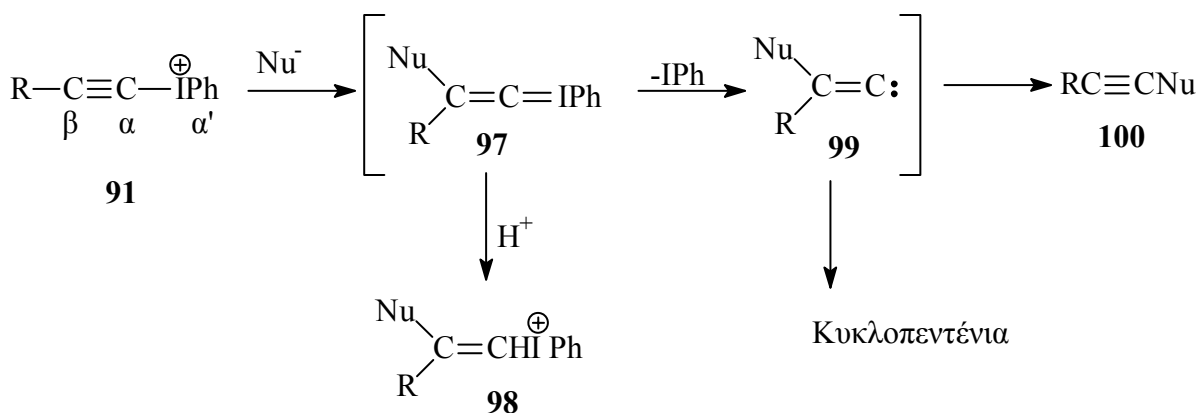
II.4.3.4 Δραστικότητα των αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων

Τα αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα έχουν ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα, και μάλιστα διαθέτουν τέσσερα ηλεκτρονιόφιλα κέντρα: τα άτομα C_α και C_β του τριπλού δεσμού, το τρισθενές ιώδιο και το άτομο C_{α'}, του αρωματικού δακτυλίου.



Είναι γνωστές περιπτώσεις προσβολής και των τεσσάρων κέντρων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, το πρώτο βήμα είναι μια προσθήκη κατά Michael με σχηματισμό ενός ασταθούς ενδιάμεσου ιωδουλιδίου. Με αποβολή ιωδοβενζολίου, σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο αλκυλιδενοκαρβένιο, το οποίο ανάλογα με τους υποκαταστάτες στον Cβ έχει δύο δυνατότητες: είτε 1,2 μετάθεση, οπότε λαμβάνονται προϊόντα του τύπου **100**, είτε ενδομοριακή 1,5-παρεμβολή σε δεσμούς C-H οπότε και λαμβάνονται κυκλοπεντενικά παράγωγα¹⁴ (σχ. 26).



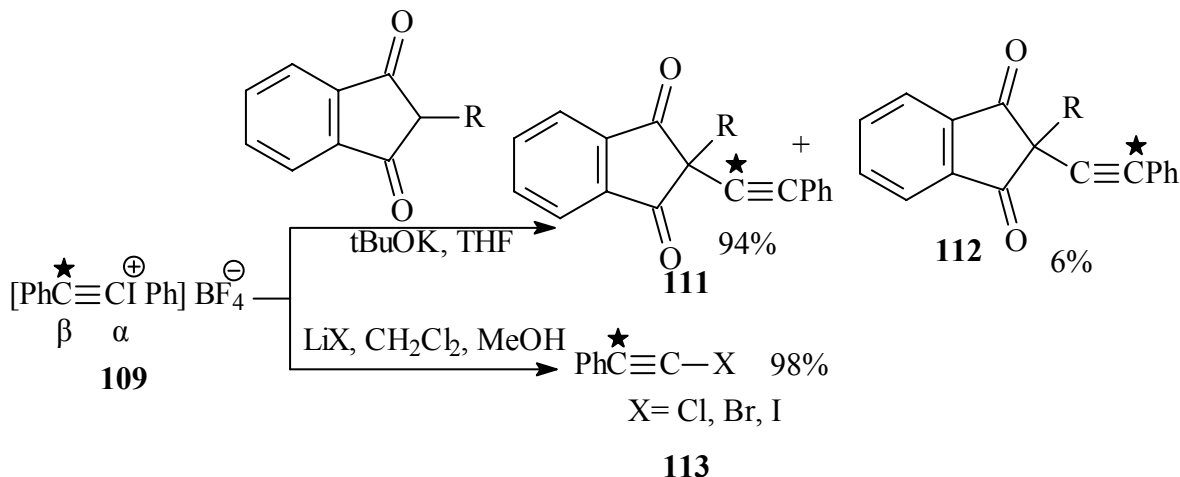
Σχήμα 26

Το αρχικά σχηματιζόμενο ιωδο-υλίδιο μπορεί να αντιδράσει και μ' ένα ηλεκτρονιόφιλο, όπως το πρωτόνιο, και να σχηματίσει αλκενυλοϊωδωνιακά άλατα¹.

II.4.3.4.1 Αντιδράσεις που οδηγούν στον σχηματισμό δεσμού C-C

Τα συζυγιακά δύνια, σχηματίζονται σε μεγάλες αποδόσεις από αλκυλοϊωδωνιακά άλατα και χαλκοκαρβίδια⁷⁰.

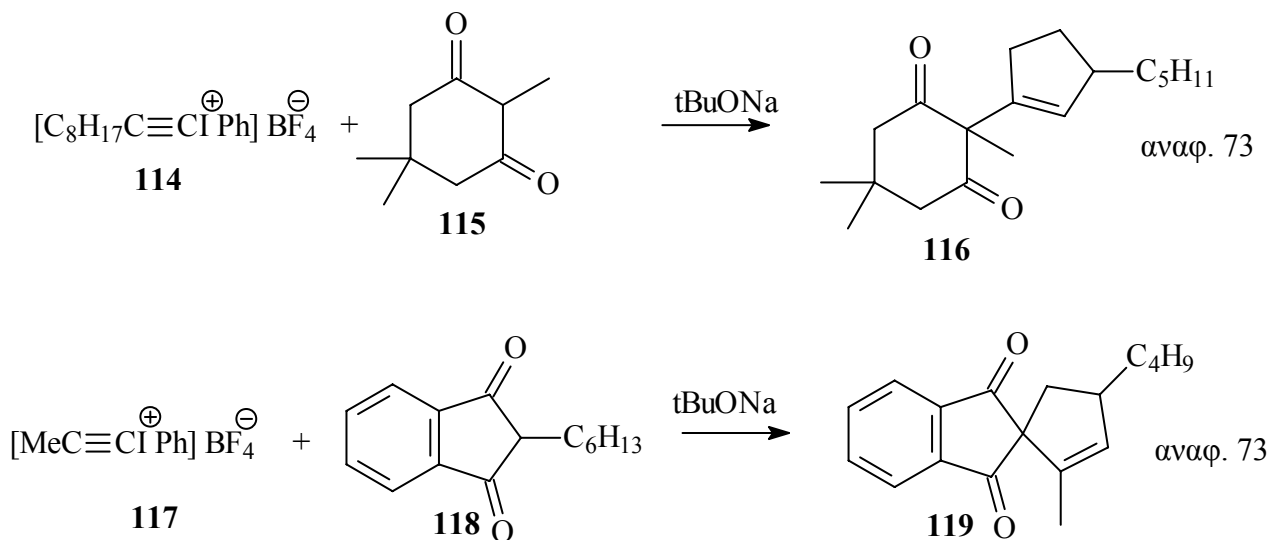
Μηχανιστικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν ανάλογες αντιδράσεις, όταν εμπλουτίζεται με C¹³ ο Cβ του άλατος **109** και απομονώνονται τα προϊόντα⁷² **111**, **112** και **113**.



Σχήμα 30

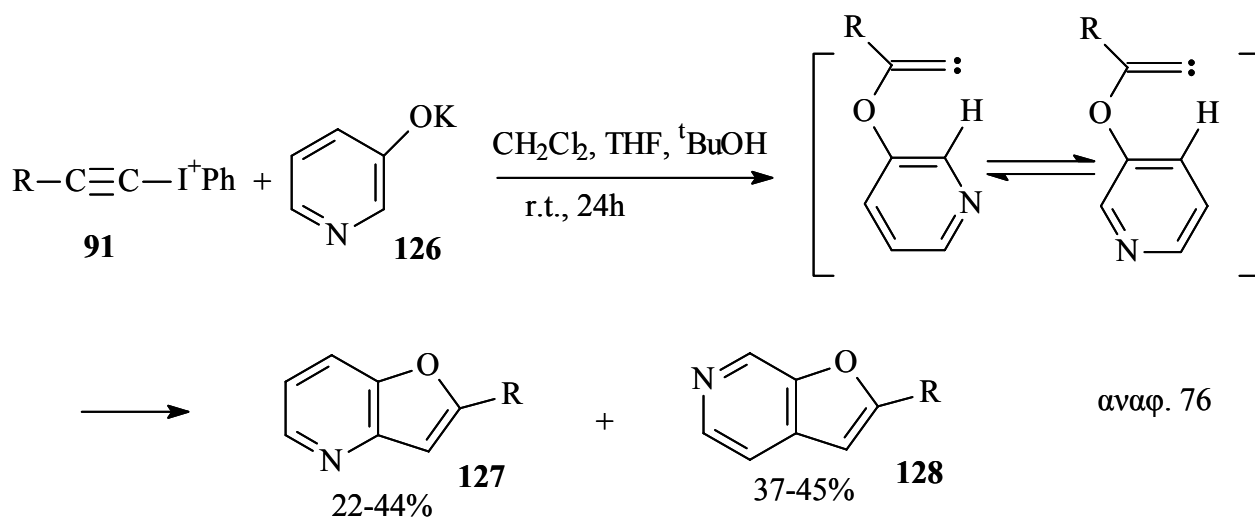
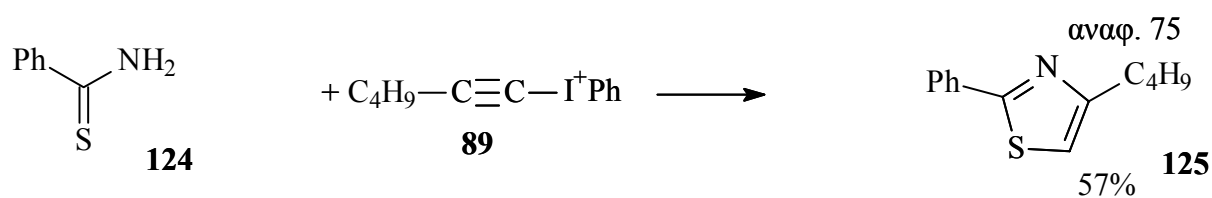
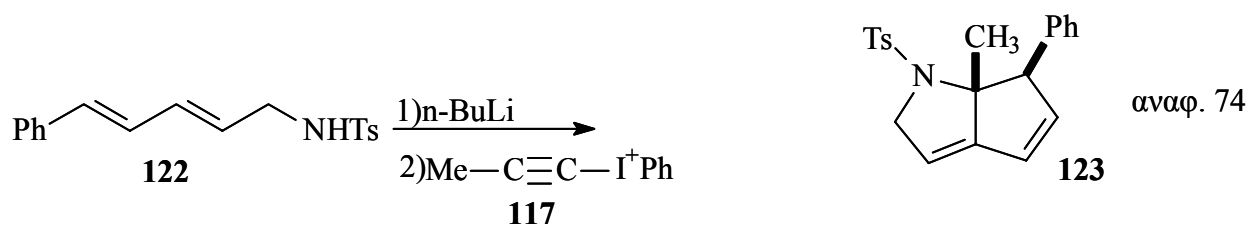
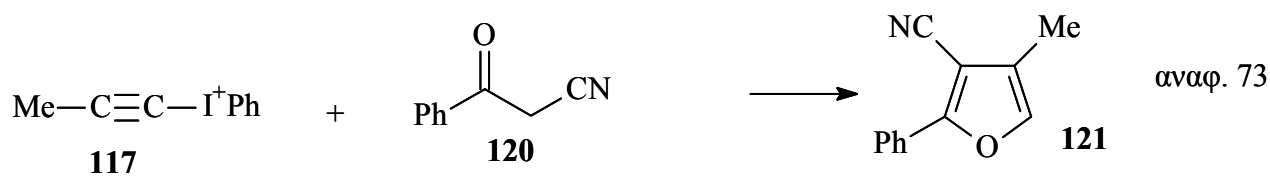
II.4.3.4.2 Δημιουργία κοκκλοπεντενικού δακτυλίου

Οι αντιδράσεις ενδομοριακής 1,5-παρεμβολής σε δεσμούς C-H μπορεί να γίνονται είτε από άτομο άνθρακα του ιωδονιακού άλατος είτε από άτομο άνθρακα του πυρηνόφιλου αντιδραστήριου.



Σχήμα 31

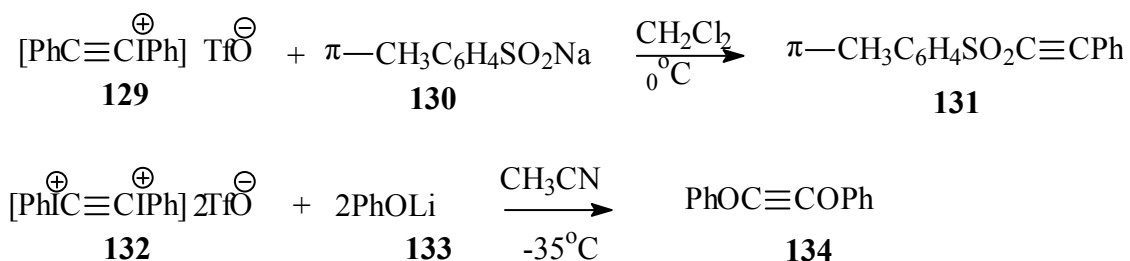
Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου χρησιμοποιούνται όχι μόνο για τη σύνθεση κυκλοπεντενικών, αλλά και για την σύνθεση φουρανικών και αζωτούχων δακτυλίων.



Σχήμα 32

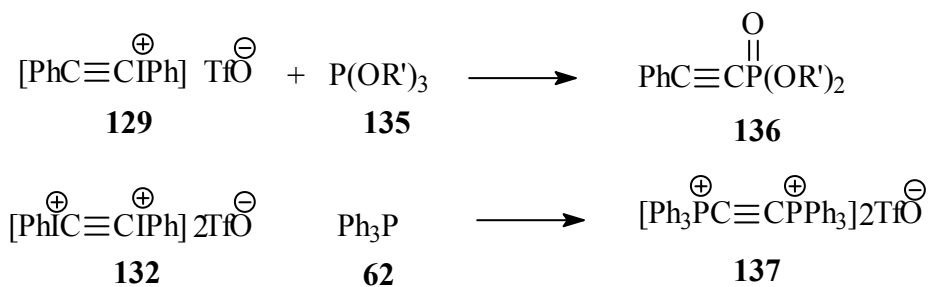
II.4.3.4.3 Αντιδράσεις με πυρηνόφιλα θείου, οξυγόνου, φωσφόρου και αζώτου

Αλκυνυλοϊωδωνιακά άλατα διαφόρων ειδών αντιδρούν με θειοκυανιούχα, θειοφαινολικά, φαινολικά, και σουλφινικά άλατα, σύμφωνα με το γενικό σχήμα που αναφέρθηκε παραπάνω. Ως τυπικά παραδείγματα, αναφέρονται οι αντιδράσεις του απλού άλατος **129** με π-τολουολοσουλφονικό νάτριο⁷⁷ **130** καθώς και του διπλού άλατος **132** με φαινοξείδιο του λιθίου⁷⁸ **133**.



Σχήμα 33

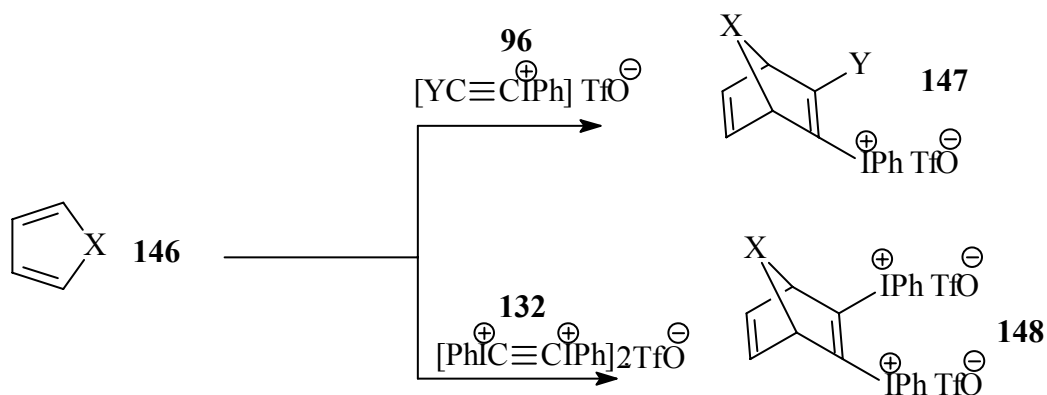
Με ανάλογο τρόπο κατά την επίδραση πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων του φωσφόρου, λαμβάνονται παράγωγα της μορφής^{79,78} **136**, **137**.



Σχήμα 34

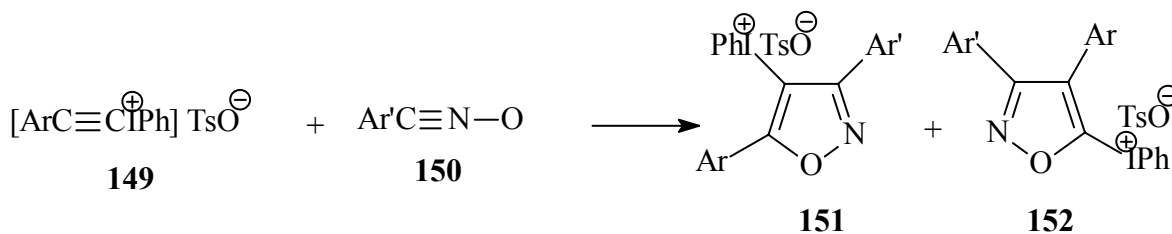
Κατά την αντίδραση αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων **96** με διφαινυλαμινολίθιο **138**, απομονώνονται σε καλές αποδόσεις οι υναμίνες⁸⁰ **139**.

διενίων ^{84,78}, για παράδειγμα τα **146**, με απλά και διπλά ιωδονιακά άλατα δίνουν τα αντίστοιχα αλκενυλοϊωδονιακά άλατα **147** και **148**.



Σχήμα 37

Ως 1,3 δίπολα χρησιμοποιούνται νιτριλοξείδια, νιτρόνες, α-διαζωκαρβονυλικές ενώσεις και φαινυλαζίδια. Ενδεικτικά, αναφέρεται ο σχηματισμός ισοξαζολικών αλάτων σύμφωνα με την επόμενη αντίδραση ⁸⁵.



Σχήμα 38

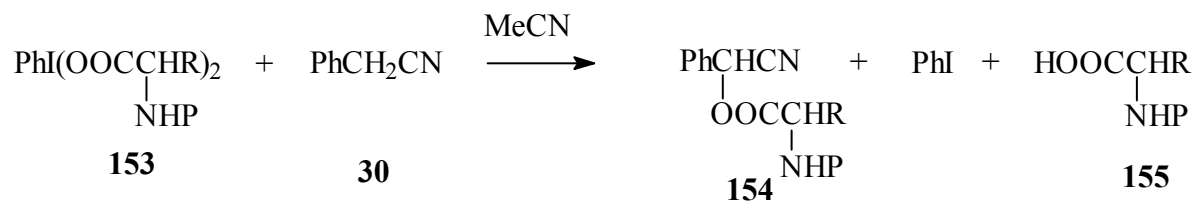
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

III.1 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ (ΔΙΑΚΥΛΟΞΥΙΩΔΟ)ΑΡΕΝΙΩΝ

III.1.1 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο τα δι(ακυλοξυ)ιωδοαρένια, $ArI(OCOR)_2$, είναι από τα πιο σημαντικά, καλύτερα μελετημένα, και πιο χρήσιμα αντιδραστήρια του τρισθενούς ιωδίου. Έτσι η δημιουργία νέων ενώσεων αυτού του τύπου που θα μπορούν στην συνέχεια να χρησιμοποιηθούν ως πρώτες ύλες σε αντιδράσεις, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ειδικότερα, έγιναν προσπάθειες σύνθεσης δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζολίων στις οποίες η ακυλοξυ- ομάδα προέρχεται από κάποιο φυσικό προϊόν, όπως *N*-προστατευμένα α-αμινοξέα. Στην συνέχεια, τα νέα αυτά αντιδραστήρια θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω, στην σύνθεση μη φυσικών αμινοξέων, τα οποία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως σταθεροποιητές πεπτιδίων. Συγκεκριμένα, οι νέες αυτές ενώσεις θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην σύνθεση *O*-ακυλο-κυανυδρινών σύμφωνα με το παρακάτω γενικό σχήμα.:

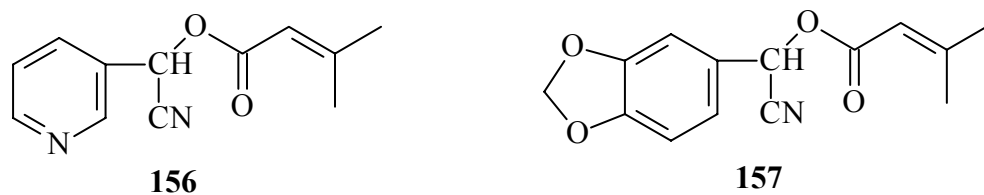


P=προστατευτική ομάδα (Boc, Fmoc, κ.α.)

Σχήμα 39

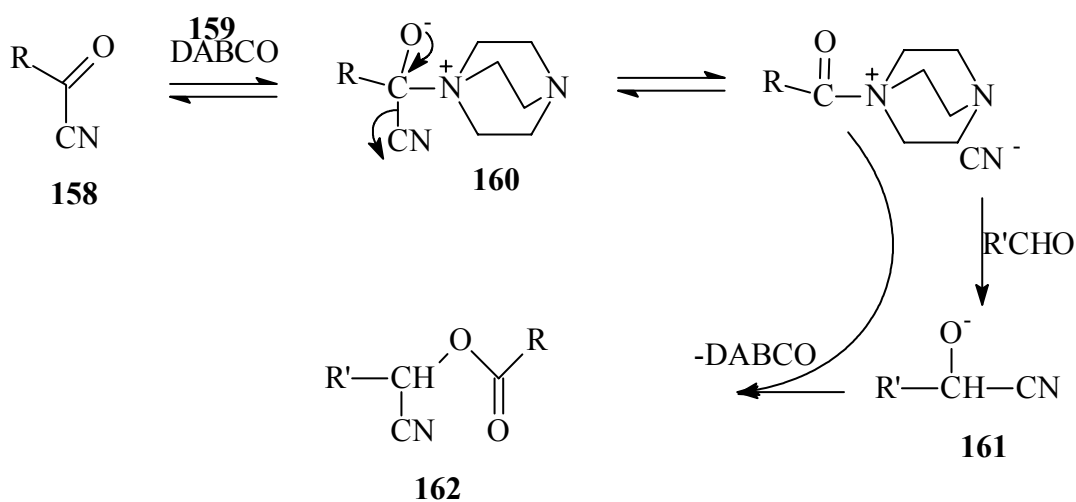
Οι κυανυδρίνες αποτελούν άριστες πρώτες ύλες για την σύνθεση πολλών σημαντικών ομάδων ενώσεων. Η πιο σημαντική τους ιδιότητα είναι η ικανότητά τους να δρουν ως πυρηνόφιλα, σε προσθήκες κατά Michael, καθώς και με πολλά ηλεκτρονιόφιλα. Με οξέα κατά Lewis συμπεριφέρονται ως καρβοκατιόντα.

Οι *O*-ακυλο-κυανυδρίνες απαντούν στις αμυντικές εκκρίσεις ορισμένων σκουληκιών και έχουν πρακτικό ενδιαφέρον ως εντομοκτόνα.⁸⁶ Ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων ενώσεων έχει δοκιμαστεί για την βιολογική δραστηριότητα τους. Συγκεκριμένα η ένωση **156** εμφάνισε βιολογική δράση σε ποσότητα της τάξης των 10 mg/kg. Σε δόσεις όμως πάνω από 25 mg/kg παρατηρήθηκε τοξικότητα. Η ένωση **157** ήταν λιγότερο τοξική (50mg/kg) και βρέθηκε ότι εισέρχεται στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος εμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό θρόμβων.



Σχήμα 40

Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι σύνθεσης των *O*-ακυλο-κυανυδρινών είναι εκείνες που χρησιμοποιούν^{87,88} λίθιο-ισοπροπυλ-αμίδιο και μοριακό οξυγόνο ή MoO₅. Ένα παράδειγμα σύνθεσης τους, είναι η αντίδραση α -κετονιτριλίων με αλδεΐδες, χρησιμοποιώντας DABCO (1,4 διαζαδικυκλο[2.2.2] οκτάνιο) ως καταλύτη, σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα⁸⁹:

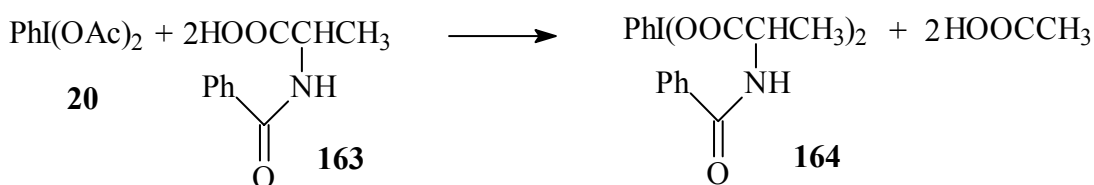


Σχήμα 41

III.1.2 Σύνθεση πρώτων υλών

Η σύνθεση των δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζολίων, έγινε χρησιμοποιώντας ως πρώτες ύλες δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο και *N*-προστατευμένα αμινοξέα με διάφορες προστατευτικές ομάδες.

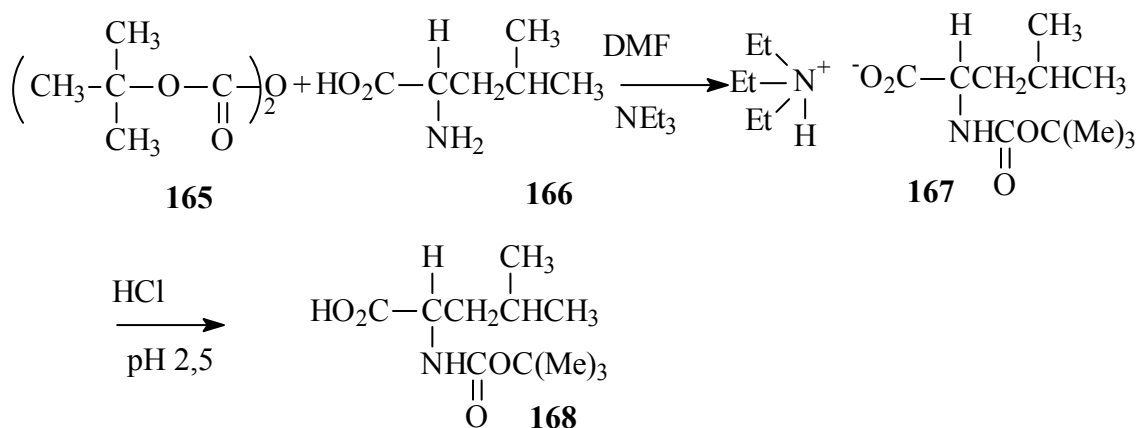
Το πρώτο *N*-προστατευμένο αμινοξύ που χρησιμοποιήθηκε είναι η εμπορικά διαθέσιμη *N*-βενζοϋλ-*L*-αλανίνη. Η αντίδραση έγινε χρησιμοποιώντας ισομοριακές ποσότητες δι(ακετοξυ)ιωδοβενζολίου και του προστατευμένου αμινοξέος. Η διαδικασία περιγράφεται στο πειραματικό μέρος και χαρακτηρίζεται από την απλότητα της³⁰.



Σχήμα 42

Η παραπάνω αντίδραση είναι ποσοτική. Το προϊόν είναι λευκό στερεό το οποίο καθαρίζεται με ξέπλυμα με διαλύτες (λιγροΐνη, εξάνιο). Είναι δυσδιάλυτο σε μη πολικούς διαλύτες όπως χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο κ.α. και διαλυτό στην μεθανόλη. Η ταυτοποίηση της ένωσης γίνεται με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, σε διαλύτη CD₃OD-CDCl₃, όπου φαίνονται οι χαρακτηριστικές απορροφήσεις.

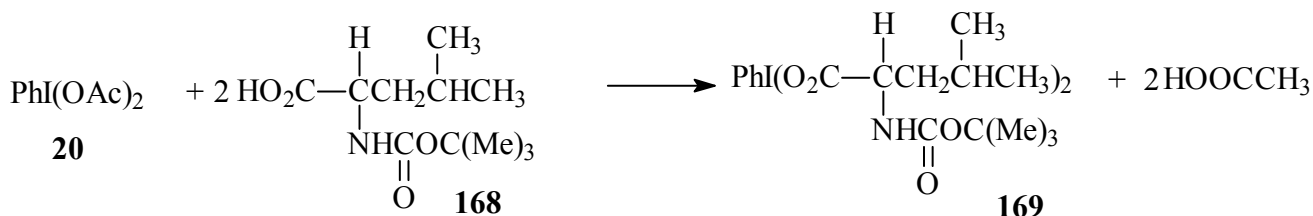
Στην συνέχεια έγινε προστασία του αμινοξέος *L*-λευκίνης **166** με την προστατευτική ομάδα Boc σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση⁹⁰:



Σχήμα 43

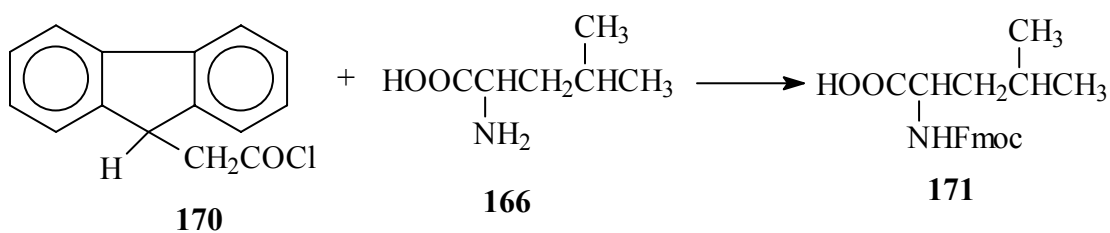
Η προστατευτική ομάδα Boc αποτελεί μια από τις πλέον χρησιμοποιούμενες προστατευτικές ομάδες για τα αμινοξέα.

Το προστατευμένο αμινοξύ **168** μετά την σύνθεση και τον καθαρισμό του χρησιμοποιήθηκε ομοίως για την σύνθεση του νέου δι(ακυλοξυ)ιωδοαρενίου **169**.



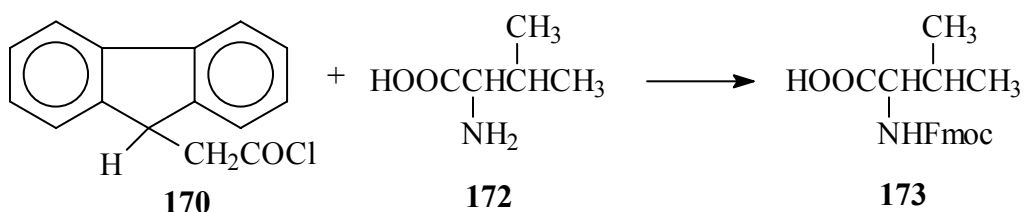
Σχήμα 44

Το προϊόν της παραπάνω αντίδρασης αρχικά είχε την μορφή ελαιώδους υγρού με μεγάλο ιξώδες και στερεοποιήθηκε κατά την προσθήκη εξανίου. Το προϊόν είναι επίσης λευκό στερεό το οποίο καθαρίζεται με ξέπλυμα με διαλύτες. Είναι δυσδιάλυτο σε μη πολικούς διαλύτες όπως χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο κ.α. και διαλυτό στην μεθανόλη. Η ταυτοποίηση της ένωσης γίνεται με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Στην συνέχεια η επόμενη προστατευτική ομάδα που χρησιμοποιήθηκε είναι η Fmoc. Έτσι παρασκευάστηκε η Fmoc-L-λευκίνη⁹¹ **171**:



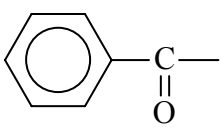
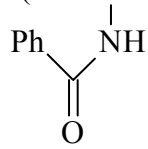
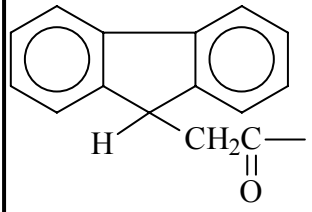
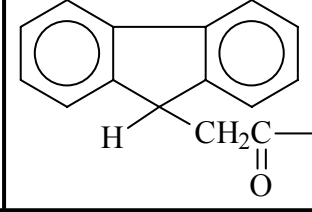
Σχήμα 45

Και ομοίως η Fmoc-L-βαλίνη **173**:



Σχήμα 46

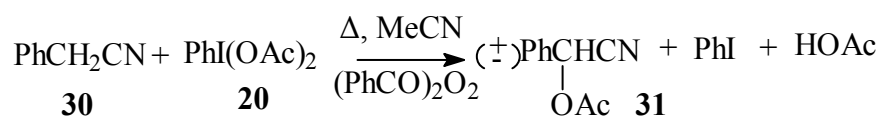
Δυστυχώς σε αυτήν την περίπτωση, η αντίδραση των παραπάνω αμινοξέων με το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Και στις δύο περιπτώσεις τα προϊόντα της αντίδρασης ήταν πάνω από τρία, γεγονός που δείχνει ότι η αντίδραση δεν γίνεται με τις συγκεκριμένες ενώσεις. Αυτό μπορεί να οφείλεται, είτε στο ότι η προστατευτική ομάδα είναι πολύ ογκώδης και συνεπώς η δημιουργία του μορίου είναι δύσκολη για στεreoχημικούς λόγους, είτε γιατί διασπάται η προστατευτική ομάδα στις συνθήκες της αντίδρασης. Βέβαια για να εξαχθούν καλύτερα συμπεράσματα θα έπρεπε να δοκιμαστούν περισσότερα αμινοξέα με μια συγκεκριμένη προστατευτική ομάδα, όπως για παράδειγμα η *N*-βενζοϋλο-, καθώς και ένα συγκεκριμένο αμινοξύ με διάφορες προστατευτικές ομάδες. Συνοψίζοντας, στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι ενώσεις που παρασκευάστηκαν καθώς και οι αποτυχημένες προσπάθειες.

Αμινοξύ	Προστατευτική ομάδα	Προϊόν
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{OC}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \end{array}$	$\text{PhI}(\text{O}_2\text{C}-\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NHCOC}(\text{Me})_3 \\ \\ \text{O} \end{array})_2$
$\begin{array}{c} \text{HOOCCHCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$		$\text{PhI}(\text{OOCCHCH}_3)_2$ 
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{HO}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HOOCCHCHCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$		

Πίνακας 2

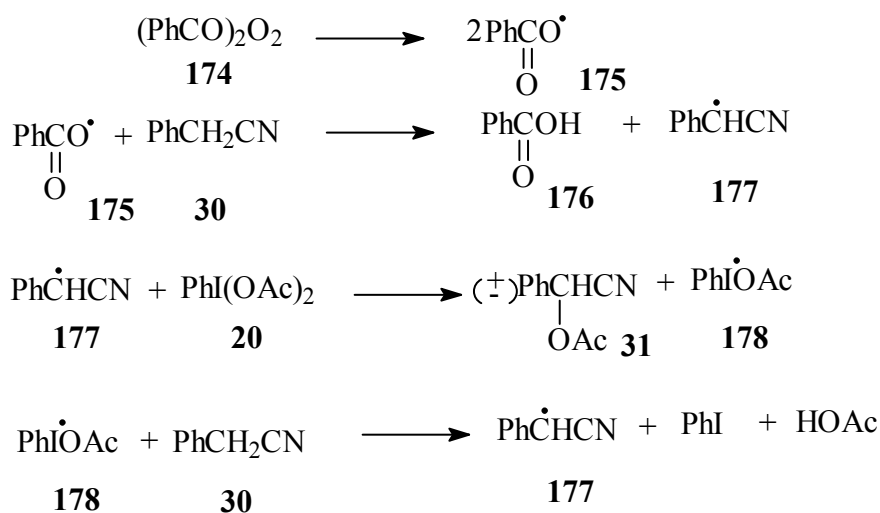
III.1.3 Προσπάθειες σύνθεσης O- ακυλο-κυανυδρινών

Το επόμενο βήμα μετά από την σύνθεση των ενώσεων **164** και **169**, είναι η παρασκευή των O-ακυλο-κυανυδρινών. Η σύνθεση των ενώσεων αυτών βασίζεται στην παρακάτω αντίστοιχη αντίδραση του δι(ακετοξυ)ιωδοβενζολίου³⁸ :



Σχήμα 47

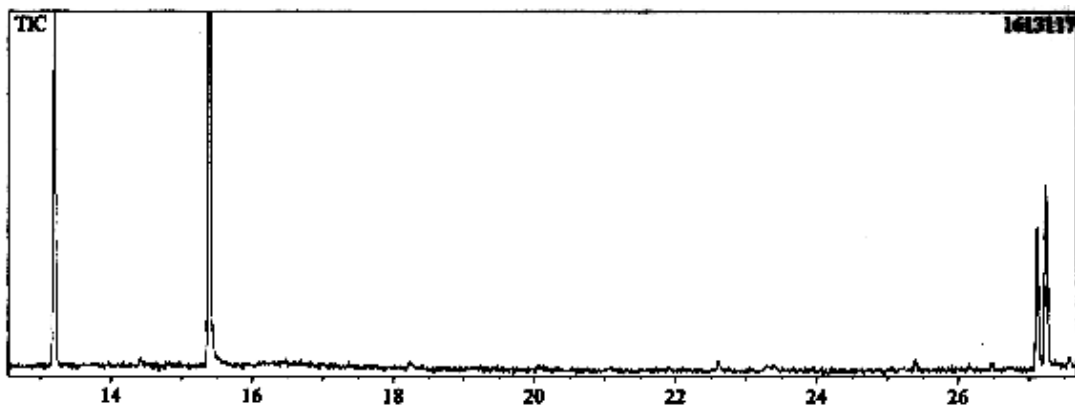
Η παραπάνω αντίδραση πραγματοποιείται μέσω ελευθέρων ριζών, γεγονός που αποδεικνύεται από την αύξηση της απόδοσης με την χρήση του ενεργοποιητή $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$ ενώ αντίθετα η προσθήκη ενός απενεργοποιητή ελευθέρων ριζών οδηγεί στην μείωση της απόδοσης στο 19%. Ένας πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης φαίνεται στο σχήμα 48.



Σχήμα 48

Σύμφωνα με το παραπάνω σχήμα, φαίνεται ότι ο ενεργοποιητής προκαλεί την ομολυτική απόσπαση ενός υδρογόνου από το νιτρίλιο με αποτέλεσμα την δημιουργία της ρίζας **177**, η οποία στην συνέχεια αποσπά ομολυτικά μια ακετοξυ- ομάδα προς σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος **31** και της ρίζας **178**. Τέλος η ρίζα **178** δρα αλυσιδωτά, προκαλώντας την ομολυτική απόσπαση ενός υδρογόνου και τον σχηματισμό της ρίζας **177**.

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται το χρωματογράφημα της αντίδρασης του σχήματος 47. Οι κορυφές αντιστοιχούν κατά σειρά έκλουσης, στο παραγόμενο ιωδοβενζόλιο, στο αναλλοίωτο νιτρίλιο και στο προϊόν.



Σχήμα 49

Εκμεταλλευόμενοι την αντίδραση αυτή θελήσαμε να αντικαταστήσουμε το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο με το νέο δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζόλιο **164** που παρασκευάστηκε, πιστεύοντας ότι θα γινόταν μεταφορά της ακυλοξυ-ομάδας στο νιτρίλιο, οδηγώντας έτσι στο σχηματισμό μη φυσικών παραγώγων αμινοξέων. Η αντίδραση όμως αυτή δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Ενώ στην περίπτωση του δι(ακετοξυ)ιωδοβενζολίου τα προϊόντα ήταν τέσσερα, στην περίπτωση της ένωσης **164** ήταν πολύ περισσότερα, όπως φαίνεται από το TLC του μίγματος της αντίδρασης.

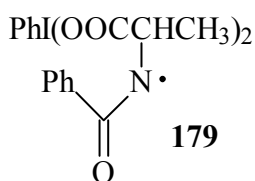


Σχήμα 50

Οι αρχικές συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν θέρμανση σε διαλύτη ακετονιτρίλιο για τρεις ώρες. Μεταβολή των συνθηκών αυτών, όπως η χρησιμοποίηση

αδρανούς ατμόσφαιρας, μείωση της θερμοκρασίας (θερμοκρασία δωματίου ή θερμοκρασία 0 °C), προσθήκη πολλαπλάσιας ποσότητας ενεργοποιητή ή αντίθετα απουσία ενεργοποιητή δεν μετέβαλλε τα αποτελέσματα. Σε όλες τις περιπτώσεις τα προϊόντα της αντίδρασης ήταν πολλά με αποτέλεσμα να είναι δύσκολος ο διαχωρισμός τους και η ταυτοποίηση τους.

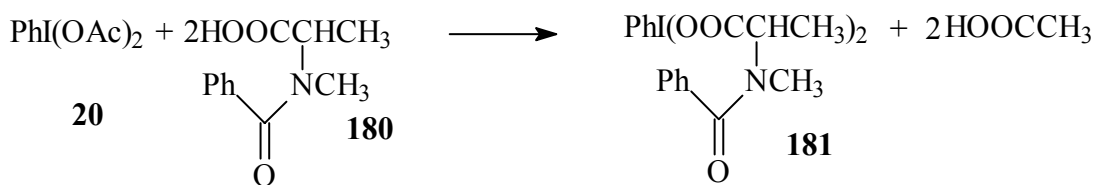
Ανάμεσα στα προϊόντα ταυτοποιήθηκε το ιωδοβενζόλιο γεγονός που αποδεικνύει ότι η ένωση **164** διασπάται. Πιθανότατα αποσπάται ομολυτικά ένα άτομο υδρογόνου από την προστατευμένη ομάδα του αμινοξέος με αποτέλεσμα το σχηματισμό της ρίζας **179**.



Σχήμα 51

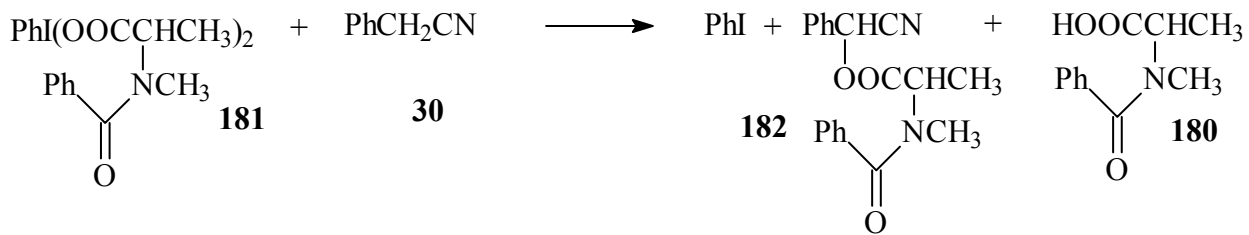
Η ρίζα αυτή στην συνέχεια μπορεί να προκαλεί διάσπαση του μορίου εξηγώντας έτσι την δημιουργία πολλών προϊόντων.

Μια πιθανή λύση σε αυτό το πρόβλημα θα μπορούσε να είναι η χρησιμοποίηση του διπλά *N*-προστατευμένου αμινοξέος **180** που θα αντιδράσει με το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο για τον σχηματισμό του αντίστοιχου δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζολίου **181**:



Σχήμα 52

Το οποίο πιθανόν να δώσει και την αντίστοιχη *O*-ακυλ-κυανυδρίνη **182**:



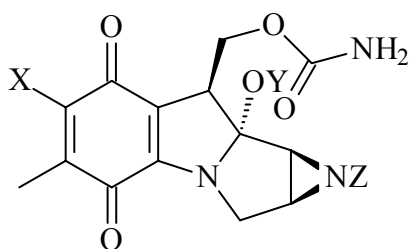
Σχήμα 53

III.2 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΑΖΙΡΙΔΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΙΜΙΝΟΪΩΔΑΝΙΩΝ

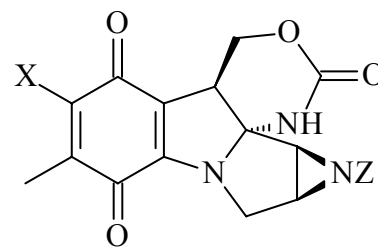
III.2.1 Εισαγωγή

III.2.1.1 Γενικά

Οι αζιριδίνες είναι κορεσμένες τριμελείς ετεροκυκλικές ενώσεις οι οποίες περιέχουν ένα άτομο αζώτου στο δακτύλιο. Η πρώτη αζιριδίνη συντέθηκε το 1888 από τον Gabriel. Όπως όλοι οι τριμελείς δακτύλιοι π.χ κυκλοπροπάνια και εποξειδία, έτσι και οι αζιριδίνες εμφανίζουν μεγάλη τάση δακτυλίου. Αυτή η τάση καθιστά τις αζιριδίνες ενώσεις κατάλληλες για regio- και στερεοεκλεκτικές αντιδράσεις διάνοιξης του δακτυλίου με αποτέλεσμα να αποτελούν πολύ χρήσιμα συνθετικά ενδιάμεσα στην οργανική σύνθεση. Ανάλογη αντίδραση συμβαίνει και στην φύση, όπου ένας μεγάλος αριθμός ενώσεων που περιέχουν στο μόριο τους αζιριδινικό δακτύλιο, έχουν βιολογική δραστηριότητα, όπως για παράδειγμα, η μιτομυκίνη A, B και C, μαζί με την πορφυρομυκίνη και την μιτρομυκίνη⁹², που έχουν απομονωθεί από εκχυλίσματα του μικροοργανισμού *Streptomyces verticillatus*⁹³.



183



184

Μιτομυκίνη A: X= OMe, Y=Me, Z=H 185

Μιτομυκίνη B: X= OMe, Y=H, Z=Me 186

Μιτομυκίνη C: X= NH₂, Y=Me, Z=H 187

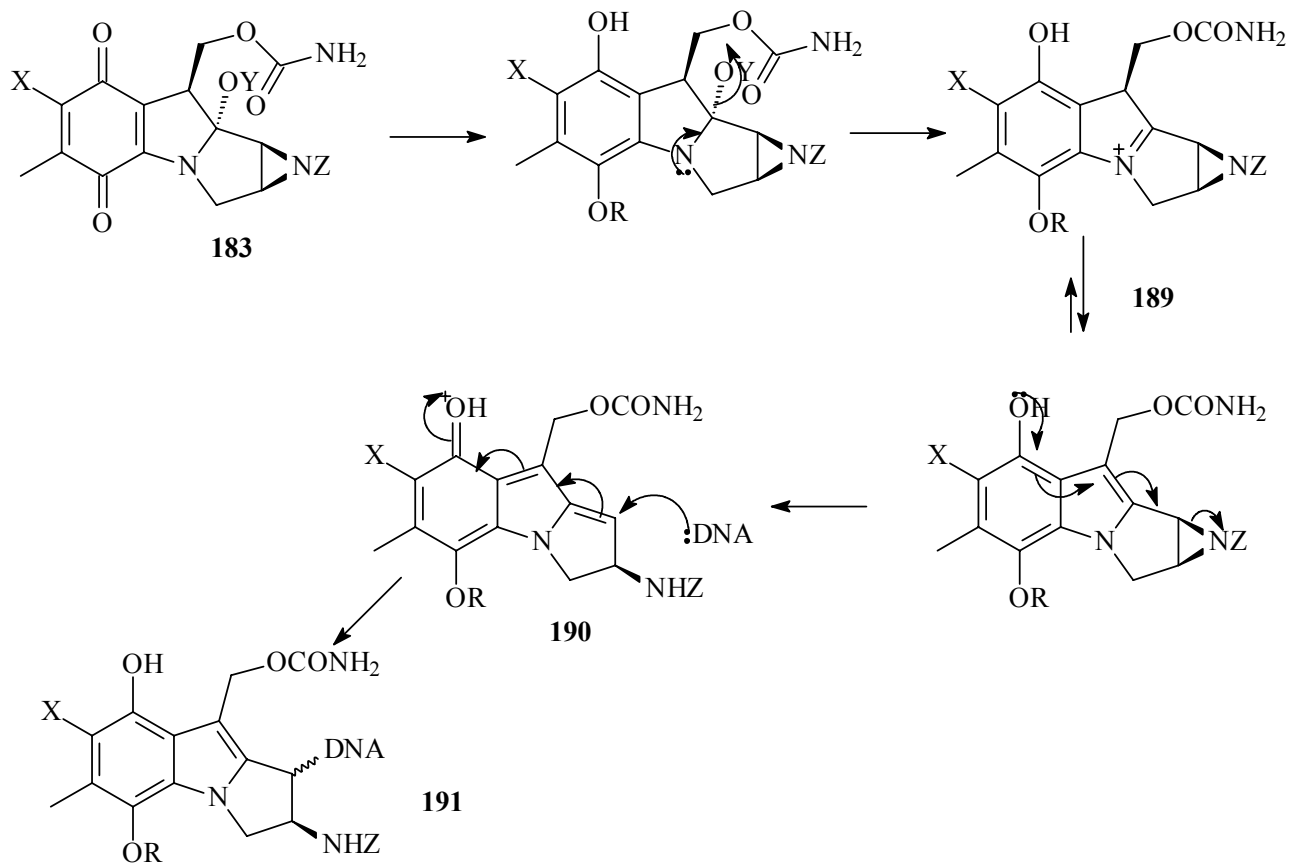
Πορφυρομυκίνη: X= NH₂, Y=Me, Z=Me 188

Μιτρομυκίνη

Σχήμα 54

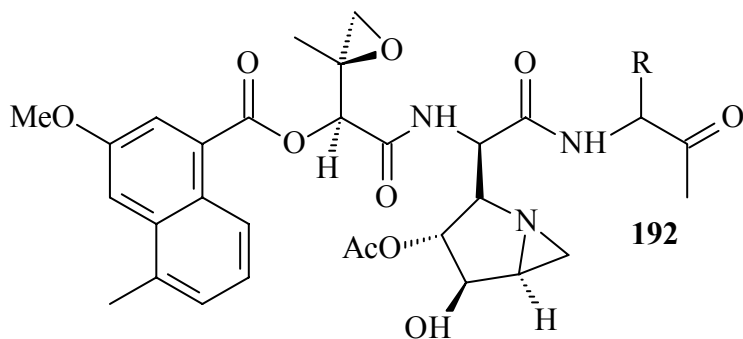
Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν υψηλή αντικαρκινική και αντιβιοτική δραστηριότητα. Η αντικαρκινική τους ιδιότητα οφείλεται στην ικανότητά τους να

ενώνονται με το DNA⁹², όπως φαίνεται στο σχήμα 55. Μελέτες δομής-δράσης των ενώσεων αυτών⁹⁴, έχουν αποδείξει ότι η παρουσία του αζιριδινικού δακτυλίου είναι απαραίτητη για την εμφάνιση αυτής της βιολογικής δραστηριότητας.



Σχήμα 55

Μια άλλη ομάδα ενώσεων που περιέχουν στο μόριο τους αζιριδινικό δακτύλιο, είναι οι αζινομυκίνες A και B, (σχ. 56) οι οποίες απομονώθηκαν⁹⁵ από τον μικροοργανισμό *Streptomyces griseofuscus* S42227, το 1986. Και αυτές οι ενώσεις επίσης παρουσιάζουν αντικαρκινική δραστηριότητα.

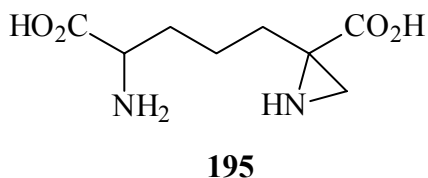


Αζινομυκίνη A: R=H **193**

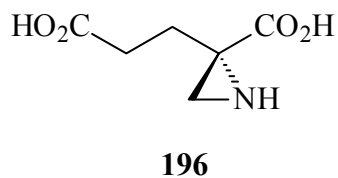
Αζινομυκίνη B: R=CHO **194**

Σχήμα 56

Επίσης, ένας μεγάλος αριθμός συνθετικών αζιριδινών, εμφανίζουν βιολογική δραστηριότητα. Για παράδειγμα* η ένωση **195** 2-(-4-αμινο-4-καρβοξυβουτυλ)-αζιριдино-2-καρβοξυλικό οξύ είναι ένας ισχυρός μη αντιστρεπτός αναστολέας της βακτηριακής επιμεράσης του διαμινο-πιμελικού οξέος⁹⁶ ενώ η ένωση **196** 2-(3-καρβοξυπροπυλ)αζιριдино-2-καρβοξυλικό οξύ είναι μη αντιστρεπτός αναστολέας της γλουταμικής ρακεμάσης⁹⁷.



195



196

Σχήμα 57

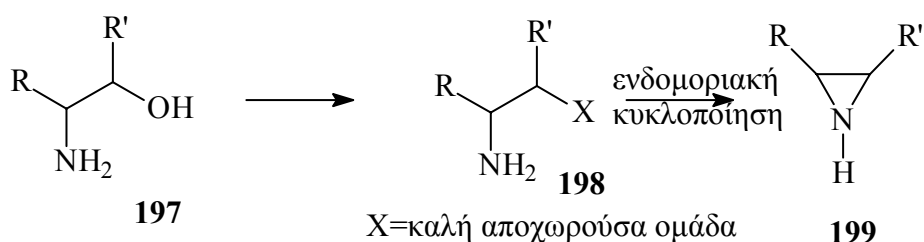
Νέες αντικαρκινικές ενώσεις όμοιες προς τις μιτομυκίνες και τις μιτοσάνες, έχουν παρασκευαστεί και εμφανίζουν αντικαρκινική δραστηριότητα⁹⁸. Τέτοιες αζιριδίνες αποτελούν συνθετικούς στόχους για πολλούς χημικούς και είναι απαραίτητη η εύρεση αποτελεσματικών συνθέσεων για την παρασκευή τέτοιων ενώσεων.

* Άρθρα επισκόπησης : Osborn, H.M.; Sweeney, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 1693. Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599.

III.2.1.2 Γενικές μέθοδοι παρασκευής

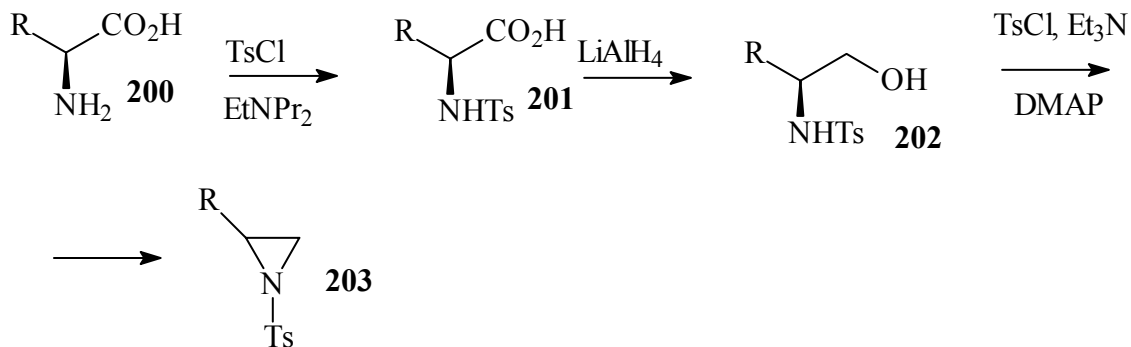
III.2.1.2.1 Σύνθεση από αμινοαλκοόλες

Σε αυτή την μέθοδο η υδροξυ-ομάδα μετατρέπεται σε μια ευκόλως αποχωρούσα ομάδα και στην συνέχεια με ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση είτε του μονήρες ζεύγους ηλεκτρονίων της αμίνης, είτε του αμινικού ανιόντος, σχηματίζεται ο δακτύλιος της αζιριδίνης. Χρησιμοποιώντας οπτικώς καθαρές αμινοαλκοόλες, μπορούν να παρασκευαστούν οπτικώς καθαρές αζιριδίνες. Η αντίδραση είναι στερεοειδική και βασίζεται στην ικανότητα της αποχωρούσας και της αμινο-ομάδας να υιοθετήσουν *trans* διαμόρφωση μεταξύ τους.



Σχήμα 58

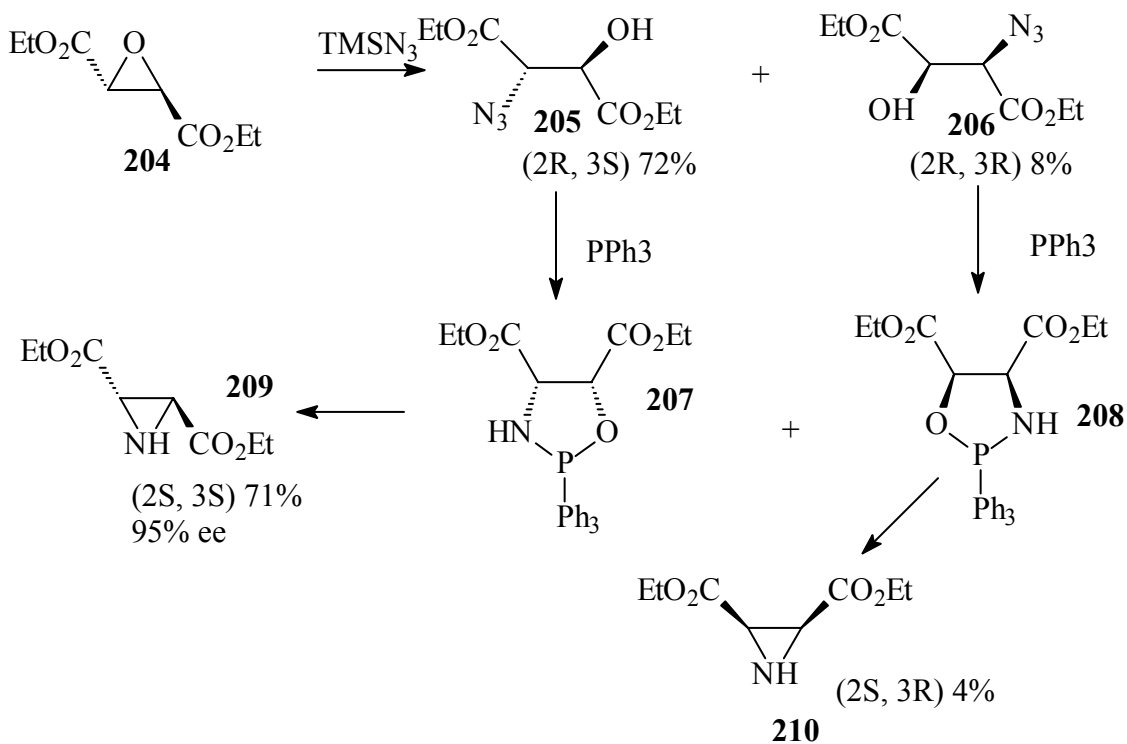
Οπτικώς καθαρές 1,2-αμινοαλκοόλες μπορούν να παραχθούν με αναγωγή οπτικώς καθαρών 2-αμινοξέων, τα οποία είναι εμπορικά διαθέσιμα. Το μόνο μειονέκτημα είναι η δυσκολία της απομόνωσης των αμινοαλκοολών λόγω του σχηματισμού υδατοδιαλυτών μεταλλικών συμπλόκων. Το πρόβλημα αυτό λύνεται με τον σχηματισμό των *N*-τοσυλιωμένων αμινοξέων (Ts = *p*-MeC₆H₄SO₂), τα οποία στην συνέχεια επιτρέπουν την εύκολη και με μεγάλες αποδόσεις σύνθεση των αζιριδινών⁹⁹.



Σχήμα 59

III.2.1.2.2 Σύνθεση από εποξείδια

Η regioειδική διάνοιξη του δακτυλίου των εποξειδίων από ιόν αζιδίου, έχει χρησιμοποιηθεί πολλές φορές για την σύνθεση αζιριδινών^{100,101}. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα αναγωγή της αρχικά σχηματιζόμενης αζιδο-αλκοόλης, για παράδειγμα με τριφαινυλο-φωσφίνη, οδηγεί στον σχηματισμό ενός ιμινοφωσφορανίου το οποίο δίνει τελικά την αζιριδίνη. Η εύκολη σύνθεση οπτικώς καθαρών εποξειδίων από αλλυλικές αλκοόλες μέσω της ασύμμετρης εποξείδωσης κατά Sharpless επιτρέπει την εύκολη σύνθεση πολλών αζιριδινών. Όταν χρησιμοποιηθούν οπτικώς καθαρά εποξείδια, είναι δυνατή η δημιουργία μη-ρακεμικών αζιριδινών¹⁰². Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ένα παράδειγμα αυτής της μεθόδου.

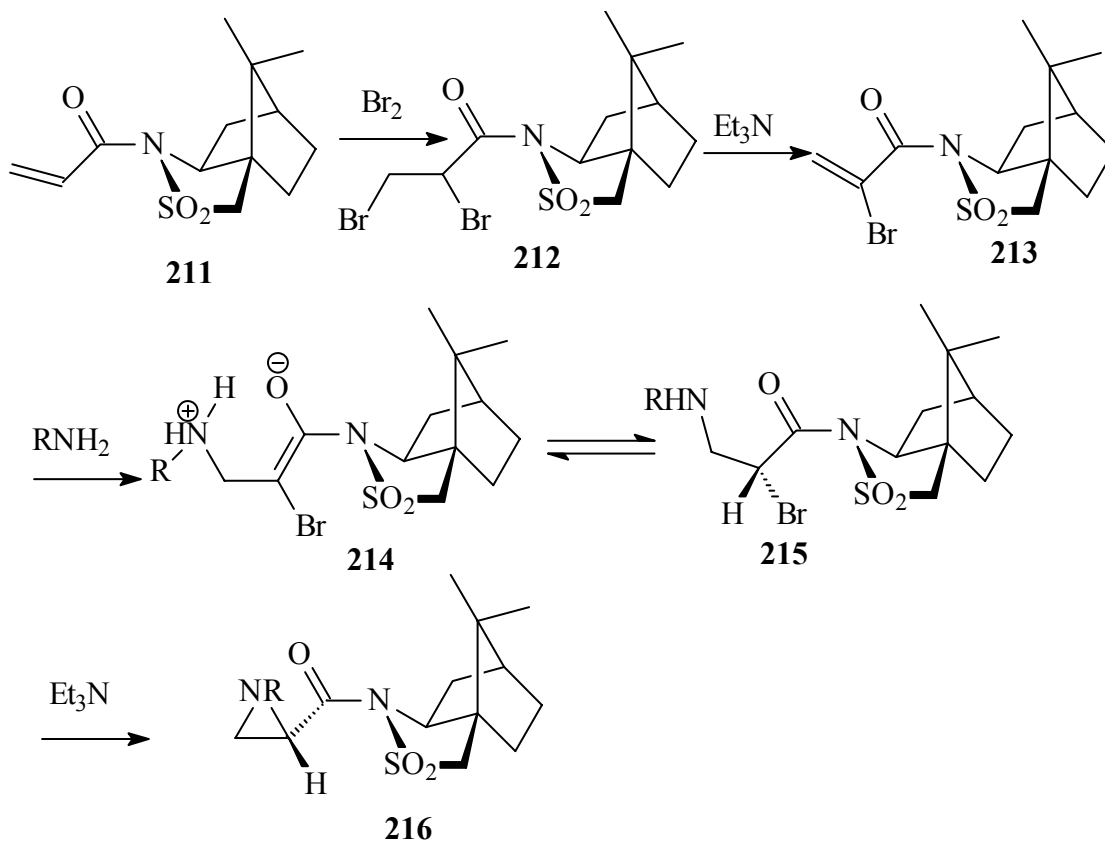


Σχήμα 60

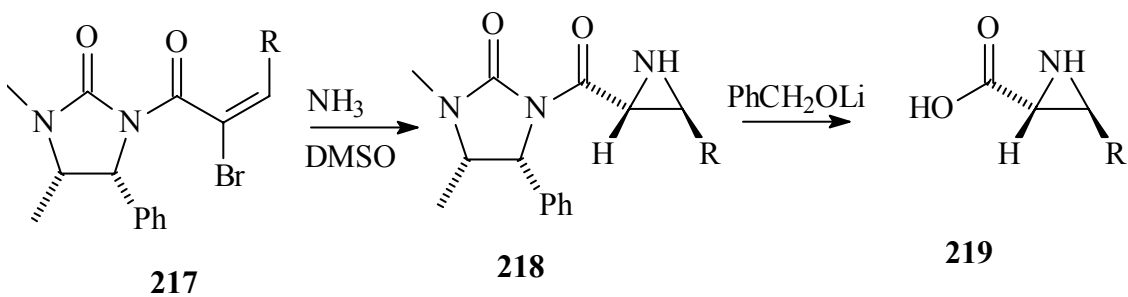
III.2.1.2.3 Σύνθεση από αλκένια

III.2.1.2.3.1 Μέσω αντίδρασης GABRIEL-CROMWELL

Όταν 1,2 διβρωμο-αλκάνια, τα οποία παρασκευάζονται με προσθήκη βρωμίου σε αλκένια, αντιδράσουν με αμίνες, μπορούν να οδηγήσουν στην σύνθεση ρακεμικών αζιριδινών^{103, 104}. Μια εφαρμογή αυτής της μεθόδου φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



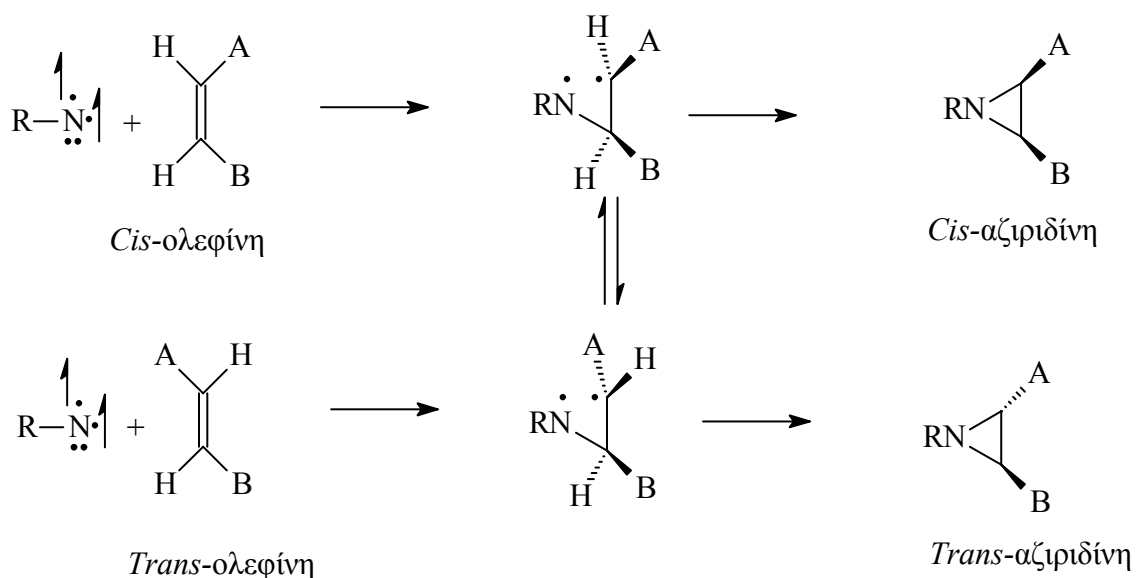
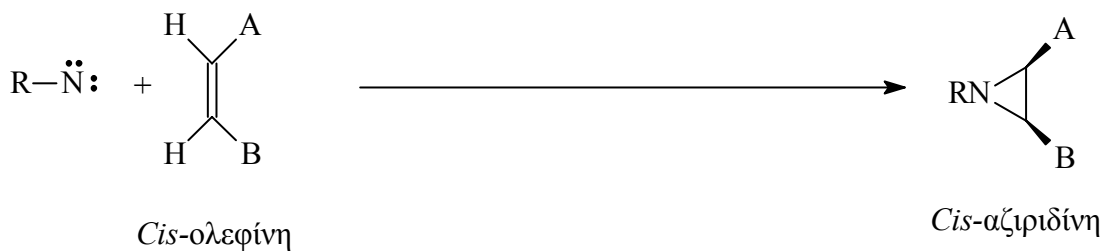
Σχήμα 61



Σχήμα 62

III.2.1.2.3.2 Μέσω νιτρενίων

Η προσθήκη ελεύθερων νιτρενίων σε αλκένια οδηγεί στον σχηματισμό *cis*- και *trans*- αζιριδινών¹⁰⁵. Αυτό οφείλεται στην γρήγορη μετατροπή μεταξύ της απλής και της τριπλής κατάστασης του νιτρενίου, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



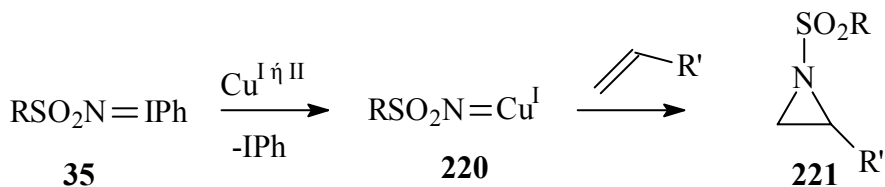
Σχήμα 63

III.2.1.2.3.3 Μέσω υλιδίων του ιωδίου

Τα υλίδια του ιωδίου του γενικού τύπου $\text{RSO}_2\text{N}=\text{IPh}$ θεωρούνται πολύ καλές πρόδρομες ενώσεις νιτρενίων. Έτσι η απευθείας αντίδραση των ενώσεων αυτών με αλκένια, καταλυόμενη από άλατα διάφορων μετάλλων όπως Fe, Mn, Cu, οδηγεί στην σύνθεση αζιριδινών. Πολλές φορές η στεreoχημεία των προϊόντων εξαρτάται και από την φύση του καταλύτη. Για παράδειγμα η αζιριδινίωση αλειφατικών αλκενίων όπως τα ισομερή 2-εξένια, δεν είναι στερεοειδική χρησιμοποιώντας ως καταλύτη $\text{Fe}(\text{TPP})(\text{Cl})$, (TPP= τετραφαινυλο-πορφυρίνη), αλλά γίνεται στερεοειδική με την χρήση του καταλύτη

$\text{Fe}(\text{TPP})(\text{ClO}_4)^{54}$. Αντίθετα η αζιριδινίωση των ισομερών στυλβενίων δεν είναι ποτέ στερεοειδική ανεξάρτητα από την φύση του καταλύτη.

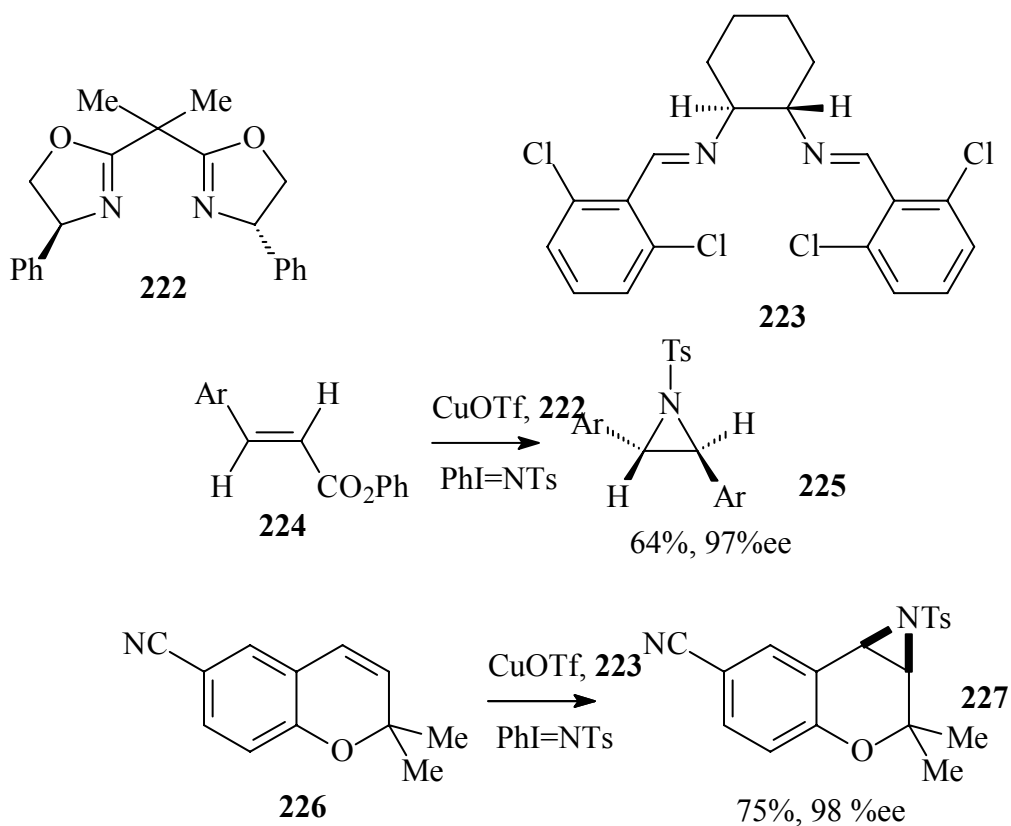
Τα άλατα του Cu (I), Cu(II), έχει διαπιστωθεί ότι είναι πολύ καλύτεροι καταλύτες από τα άλατα των υπόλοιπων μετάλλων⁵⁵. Η ευκολία και της χρήσης των αλάτων του χαλκού καθιστά την αντίδραση αυτή ιδιαίτερα χρήσιμη και πρακτική.



Σχήμα 64

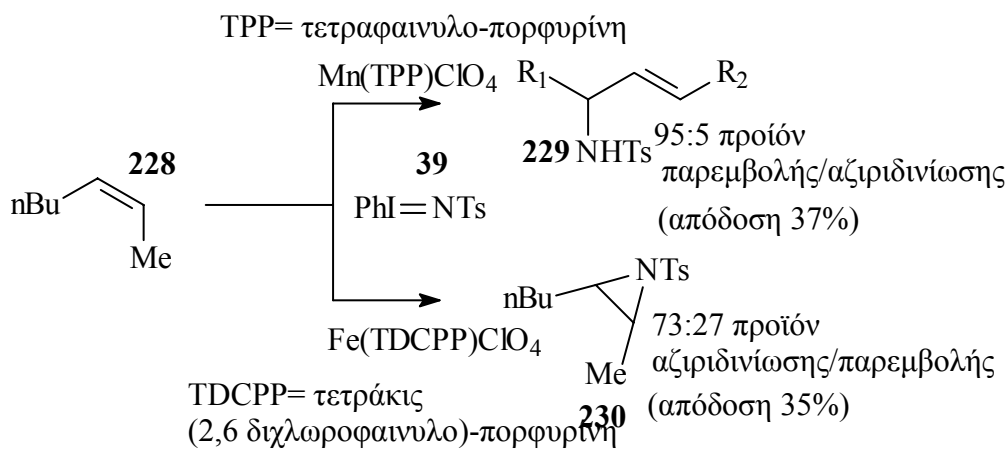
Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η επίδραση της πολικότητας του διαλύτη στην απόδοση της αντίδρασης. Έλεγχος ενός μεγάλου αριθμού υποστρωμάτων έχει οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι οι διπολικοί απρωτικοί διαλύτες όπως CH_3CN , CH_3NO_2 , είναι οι βέλτιστοι. Τα υλίδια του τύπου $\text{RSO}_2\text{N}=\text{IPh}$, όπως και το οξυγονούχο ανάλογό τους $\text{O}=\text{IPh}$, είναι αδιάλυτα σε μια πληθώρα διαλυτών, συμπεριλαμβανομένου και του CH_3CN , με αποτέλεσμα η πορεία της αντίδρασης να εξαρτάται σ' ένα μεγάλο βαθμό από την έκταση της διάλυσης αυτού του αντιδραστήριου στον διαλύτη της αντίδρασης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ταχύτητα της αντίδρασης να είναι μεγαλύτερη σε πολικούς διαλύτες (CH_3CN , CH_3NO_2), από ότι σε λιγότερο πολικούς (PhMe , CH_2Cl_2)¹⁰⁶. Οι μεγάλοι χρόνοι που απαιτούνται σε τέτοιες αντιδράσεις οδηγούν σε συναγωνισμό μεταξύ της αζιριδινίωσης και της αποσύνθεσης του ιμινοϊωδανίου προς σουλφοναμίδιο και ιωδοβενζόλιο. Ενδεικτικό είναι ότι πειράματα που πραγματοποιήθηκαν με απουσία αλκενίου οδήγησαν σε αποσύνθεση του $\text{PhI}=\text{NTs}$ σε π-τολουολοσουλφοναμίδιο (<5 min, 25 °C) σε MeCN χρησιμοποιώντας άλατα του Cu(I) ως καταλύτη.

Με την χρήση χειρόμορφων καταλυτών όπως οι ενώσεις **222**, **223**, είναι δυνατή η ασύμμετρη αζιριδινίωση αλκενίων σε πολύ καλή εναντιομερική περίσσεια^{107,108}.



Σχήμα 65

Μια σημαντική παράπλευρη αντίδραση είναι και η αλλυλική υποκατάσταση του νιτρενίου. Η κατάλληλη επιλογή του καταλύτη μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά ποσοστά της αζιριδίνης και του προϊόντος υποκατάστασης της παράπλευρης αντίδρασης⁵⁴.

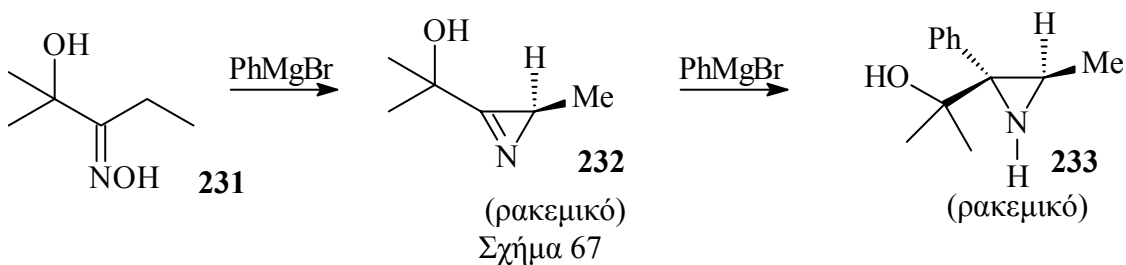


Σχήμα 66

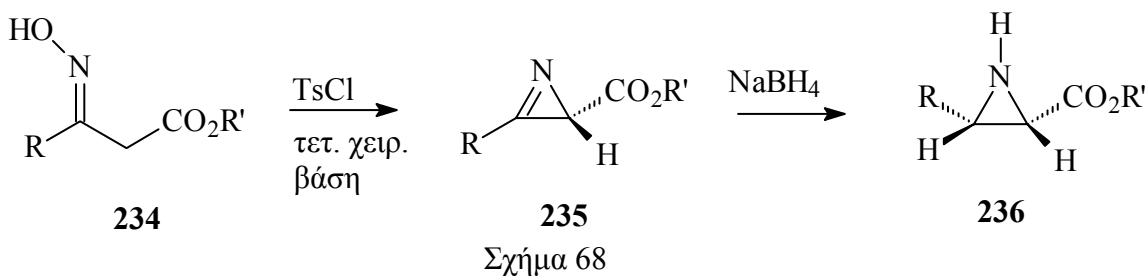
Όλες οι *trans*-1,2-διυποκατεστημένες ολεφίνες, οδήγησαν στο σχηματισμό των *trans* 2,3-διυποκατεστημένων αζιριδινών σε μεγάλες αποδόσεις. Αντίθετα η αζιριδινίωση του *cis*-στιλβενίου δεν είναι στερεοειδική οδηγώντας στον σχηματισμό και του *trans*-ισομερούς σε διαφορετικές αναλογίες (7%-74%) ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο καταλύτη. Όμοια αποτελέσματα πάρθηκαν και για το *cis*- β -μεθυλοστυρένιο. Αντίθετα η αζιριδινίωση μη φαινυλικών ολεφινών φαίνεται να είναι στερεοειδική. Για παράδειγμα η αζιριδινίωση του *cis*-4-οκτενίου από το PhI=NTs με καταλύτη CuClO₄ οδηγεί στον σχηματισμό μόνο του *cis*-ισομερούς με απόδοση 78%. Γενικά η στερεοειδικότητα της αντίδρασης εξαρτάται από τον καταλύτη και από το υπόστρωμα.

III.2.1.2.4 Σύνθεση από αζιρίνες

Οι αζιρίνες είναι ακόρεστες αζιριδίνες και αποτελούν ενδιάμεσα για την σύνθεση των αζιριδινών. Μπορούν να παρασκευαστούν από οξίμες είτε με την αντίδραση Neber, είτε με αντιδραστήρια Grignard (σχ. 67).

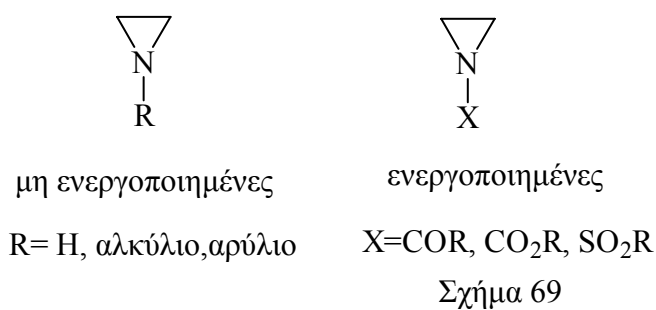


Πρόσφατα μια εναλλακτική μέθοδος επιτρέπει την σύνθεση οπτικά ενεργών αζιριδινών. Σε αυτήν την περίπτωση εφαρμόζεται η μέθοδος Neber χρησιμοποιώντας όμως μια χειρόμορφη τεταρτοταγή βάση όπως η διυδροκινιδίνη σε τολουόλιο¹⁰⁹. Έτσι μετά από αντίδραση έξι ωρών σε θερμοκρασία δωματίου σχηματίζεται η χειρόμορφη αζιρίνη σε καλή απόδοση. Αναγωγή της αζιρίνης με νάτριο βόριο υδρίδιο οδηγεί στην σύνθεση της αζιριδίνης χωρίς απώλεια της χειρομορφίας.

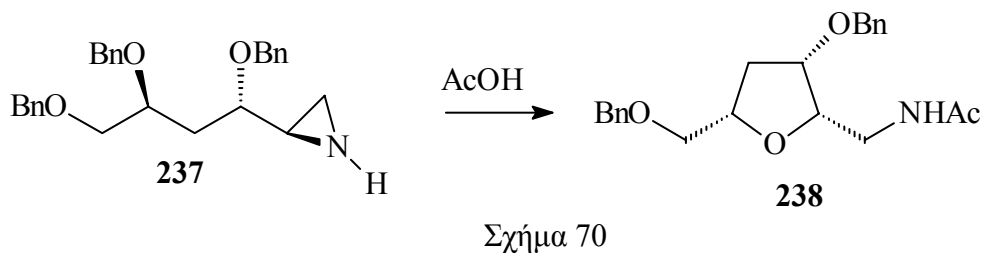


III.2.1.3 Εφαρμογές των αζιριδινών

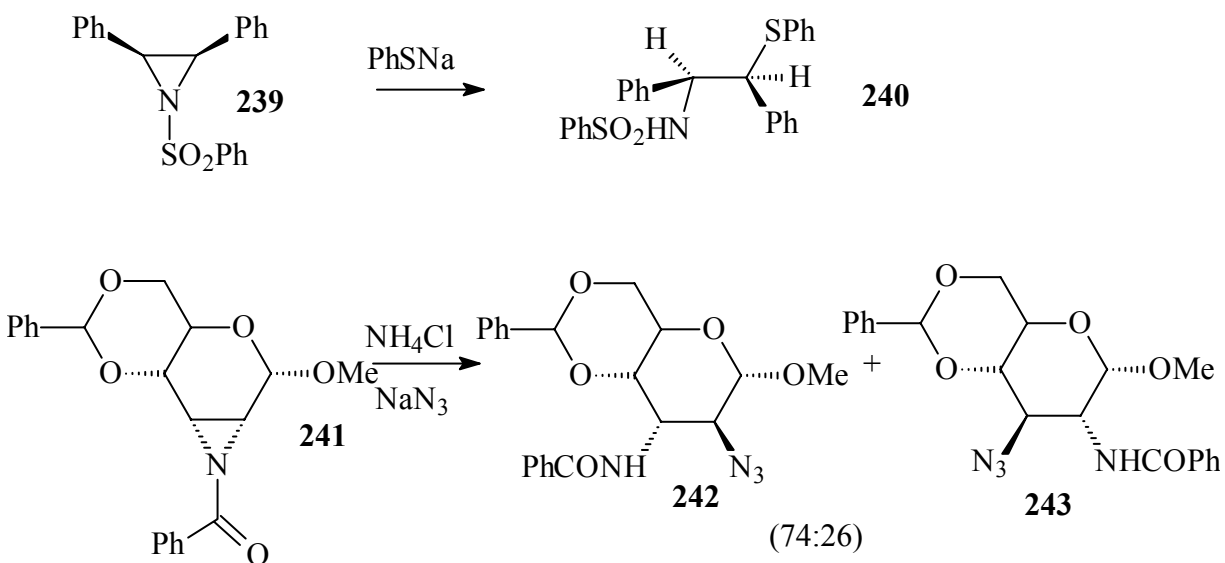
Ως αποτέλεσμα της τάσης του δακτυλίου, οι αζιριδίνες υφίστανται κυρίως αντιδράσεις διάνοιξης δακτυλίου. Οι αντιδράσεις αυτές, ανάλογα με το αν οι αζιριδίνες θεωρούνται ενεργοποιημένες ή όχι, μπορούν να γίνουν είτε με όξινη κατάλυση είτε με την επίδραση ενός πυρηνόφιλου αντιδραστήριου.



Στις μη ενεργοποιημένες αζιριδίνες η διάνοιξη του δακτυλίου μπορεί να γίνει μόνο μετά από πρωτονίωσή του.

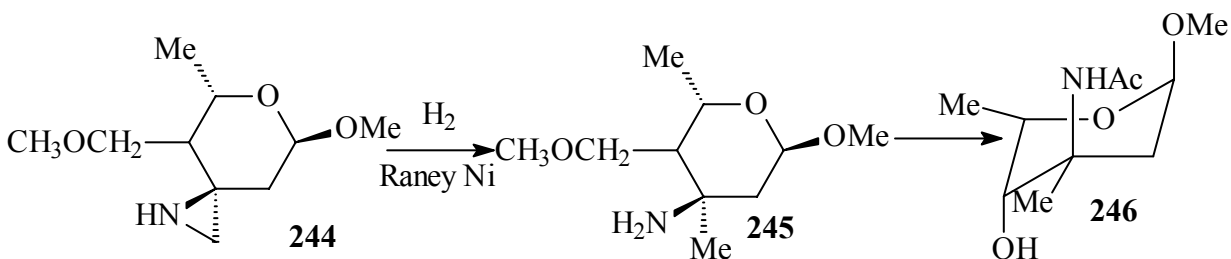


Αντίθετα στις ενεργοποιημένες αζιριδίνες που περιέχουν ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων που μπορούν να σταθεροποιήσουν το αρνητικό φορτίο που εμφανίζεται στο άτομο του αζώτου στην μεταβατική κατάσταση, η διάνοιξη του δακτυλίου μπορεί να γίνει από πυρηνόφιλα. Αν οι αζιριδίνες πρόκειται να χρησιμοποιηθούν περαιτέρω στην σύνθεση είναι σημαντικό να μπορεί να ελεγχθεί η στερεοχημεία της διάνοιξης του δακτυλίου.



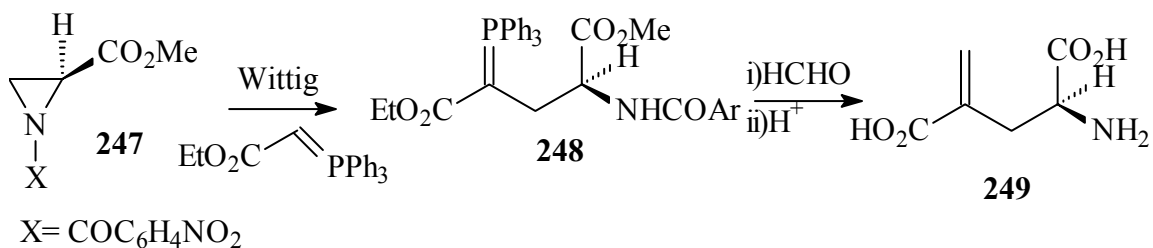
Σχήμα 71

Γενικά οι αζιριδίνες έχουν πολλές εφαρμογές και χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες στην σύνθεση, αμινο-σακχάρων όπως για παράδειγμα την σύνθεση¹¹⁰ του σακχάρου **246**,



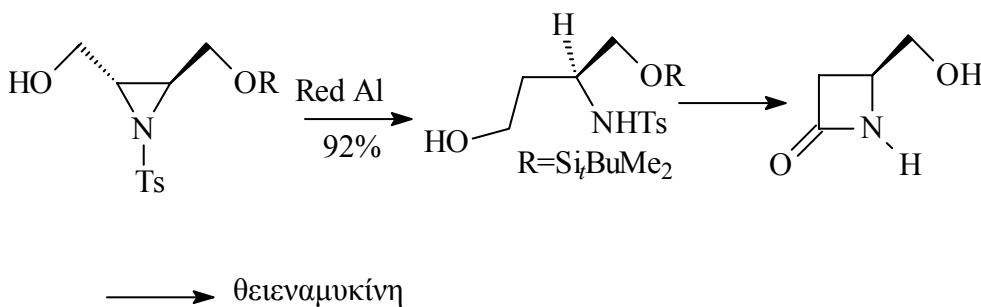
Σχήμα 72

παραγώγων αμινοξέων, όπως στην σύνθεση¹¹¹ του αμινοξέος **249**,



Σχήμα 73

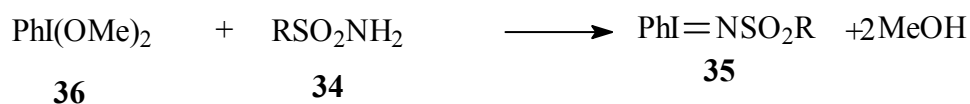
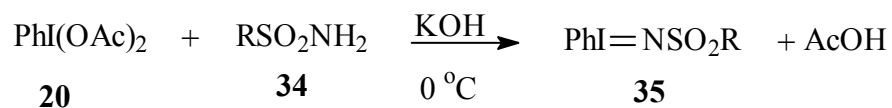
αντιβιοτικών τύπου β-λακτάμης, όπως στην σύνθεση¹¹² της θειεναμυκίνης μέσω της αζιριδίνης **252** κ.α.



Σχήμα 74

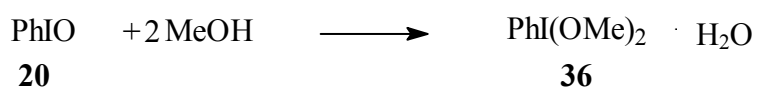
III.2.2 Σύνθεση πρώτων υλών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ως πρώτες ύλες για την σύνθεση αζιριδινών χρησιμοποιούνται και τα ιμινοιδινάνια τα οποία προέρχονται από σουλφοναμίδια. Η σύνθεση των υλιδίων αυτών γίνεται με δυο βασικές μεθόδους. Η πρώτη μέθοδος βασίζεται στην αντίδραση του σουλφοναμιδίου με το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο⁴⁰ ενώ η δεύτερη με αντίδραση του σουλφοναμιδίου με δι(μεθοξυ)ιωδοβενζόλιο⁴¹.



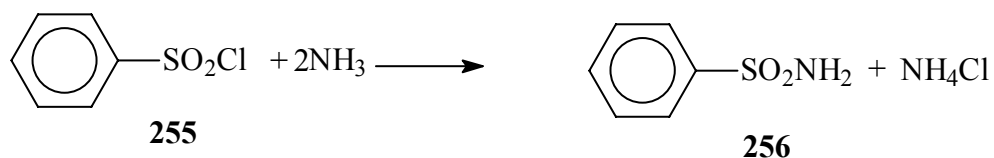
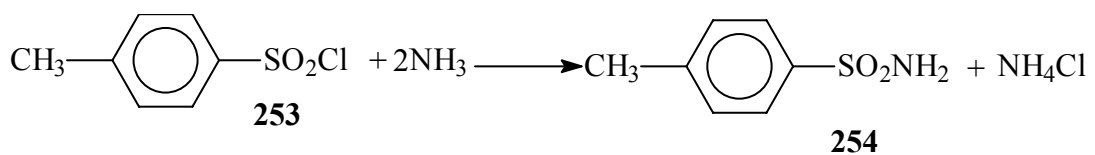
Σχήμα 75

Το δι(μεθοξυ)ιωδοβενζόλιο σχηματίζεται κατά την αντίδραση του ιωδοξοβενζολίου με μεθανόλη σε άνυδρες συνθήκες:



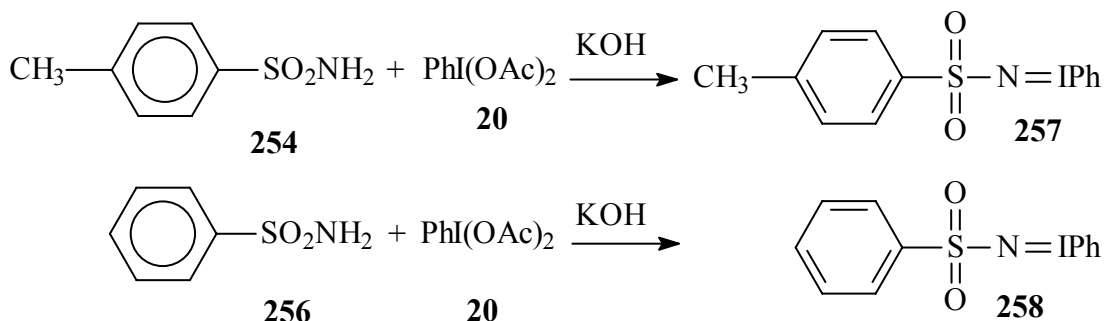
Σχήμα 76

Αρχικά παρασκευάστηκαν τα σουλφοναμίδια **254** και **256** από τα αντίστοιχα σουλφονυλογλωρίδια με διαβίβαση αέριας αμμωνίας:



Σχήμα 77

Ο σκοπός της παρασκευής αυτών των σουλφοναμιδίων ήταν η δοκιμή της αντίδρασης τους με το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, η οποία οδήγησε όπως ήταν αναμενόμενο στον σχηματισμό των αντιστοιχών ιμινοιδανίων **257** και **258**.



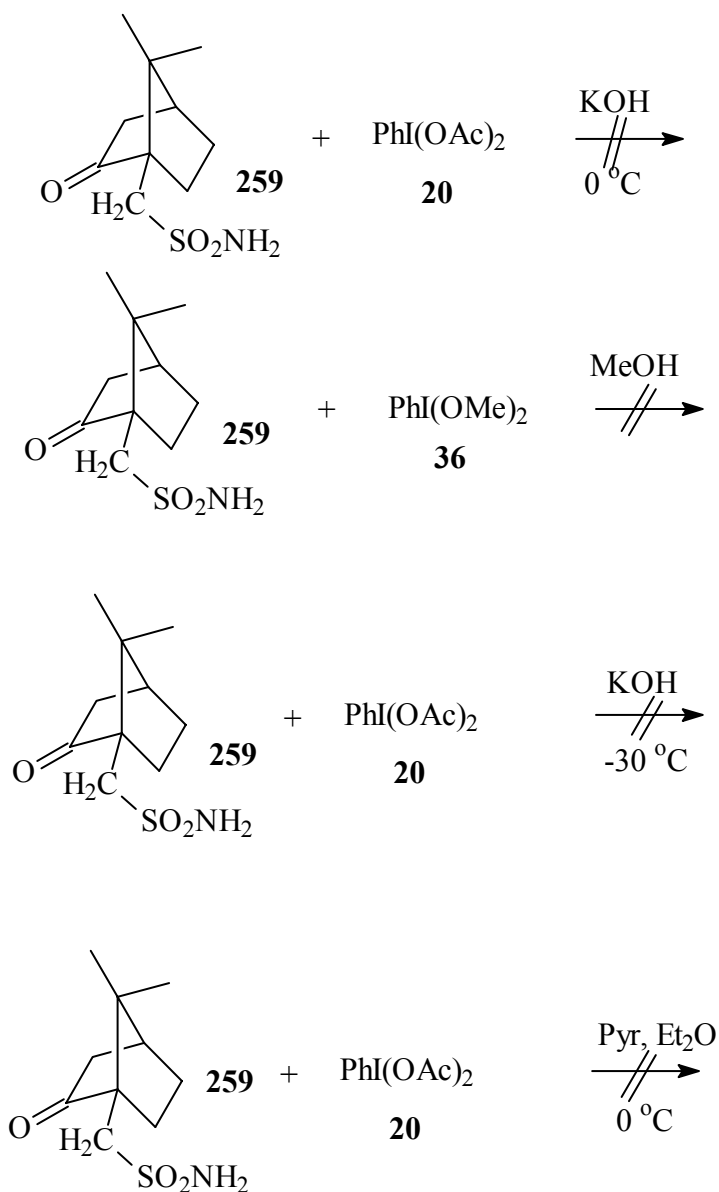
Σχήμα 78

Οι ενώσεις αυτές είναι αδιάλυτες στους περισσότερους διαλύτες, όπως νερό, αιθέρα, διοξάνιο, ακετονιτρίλιο, διχλωρομεθάνιο, βενζόλιο, πεντάνιο κ.α. Είναι διαλυτά στο διμεθυλοσουλφοξείδιο, διμεθυλοφορμαμίδιο, λίγο διαλυτά στο διμεθοξυαιθάνιο και ελάχιστα διαλυτά στο τετραϋδροφουράνιο. Ο συνήθης τρόπος καθαρισμού τους είναι με ανακρυστάλλωση από μεθανόλη. Πιστεύεται ότι οι ενώσεις αυτές στην στερεή τους κατάσταση απαντούν ως πολυμερή, σε αναλογία με το οξυγονούχο ανάλογο τους, το ιωδοξοβενζόλιο. Με παρατεταμένη θέρμανση διασπώνται προς ιωδοβενζόλιο και το αντίστοιχο σουλφοναμίδιο.

Στην συνέχεια το επόμενο σουλφοναμίδιο που δοκιμάστηκε ήταν το 1(*S*)-10-καμφοροσουλφοναμίδιο. Η αντίδραση της ένωσης αυτής με το δι(ακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, σύμφωνα με την πρώτη μέθοδο, δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα κατά την προσθήκη παγωμένου νερού στο διάλυμα της αντίδρασης και μετά από παραμονή 12 ωρών σχηματίζεται μια κίτρινη ελαιώδης στοιβάδα στον πάτο της κωνικής φιάλης. Εκχύλιση της υδατικής στοιβάδας με διαλύτη χλωροφόρμιο και συμπύκνωση, οδηγεί στον σχηματισμό ενός λευκού στερεού το οποίο ταυτοποιήθηκε με την φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$ ως το αναλλοίωτο σουλφοναμίδιο. Ως γνωστόν τα υλίδια του τύπου αυτού είναι ασταθείς ενώσεις και πιθανόν το υλίδιο αυτό να διασπάται προς ιωδοβενζόλιο και σουλφοναμίδιο.

Επίσης δοκιμάστηκε η αντίδραση του σουλφοναμιδίου με την δεύτερη μέθοδο, χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο PhIO σε μεθανόλη. Και σ' αυτήν την περίπτωση τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά, αφού η αντίδραση δεν οδήγησε στον σχηματισμό του επιθυμητού υλιδίου.

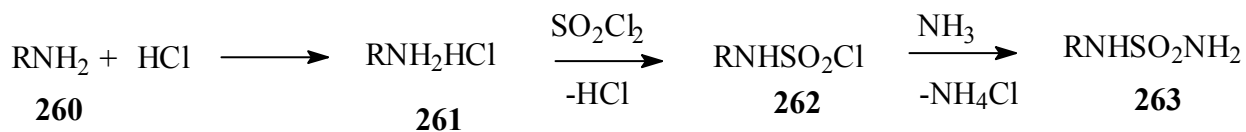
Εκτός από τις παραπάνω δυο μεθόδους δοκιμάστηκαν και παραλλαγές της πρώτης μεθόδου χρησιμοποιώντας διαφορετικές κάθε φορά συνθήκες (για παράδειγμα μειώνοντας¹¹³ την θερμοκρασία στους $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ή χρησιμοποιώντας πυριδίνη¹¹⁴ ως βάση (αντί KOH) όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



Σχήμα 79

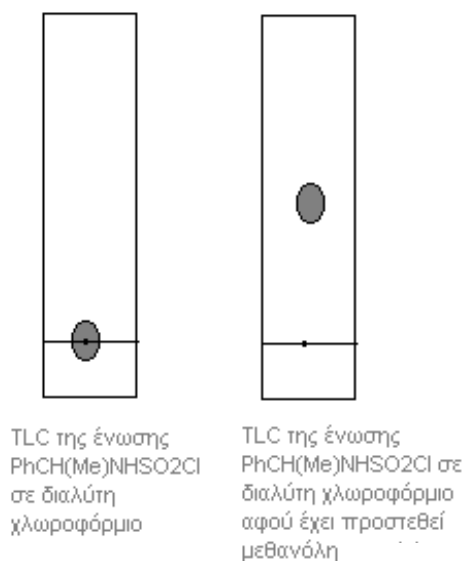
Καμία από τις παραπάνω αντιδράσεις δεν οδήγησε στον σχηματισμό του επιθυμητού μινιοιδανίου.

Εκτός από τα σουλφοναμίδια παρασκευάστηκαν και παράγωγα της σουλφονυλουρίας του γενικού τύπου $\text{RNHSO}_2\text{NH}_2$ από πρώτη ύλη αμίνες. Η σύνθεση¹¹⁵ των ενώσεων αυτών έγινε σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 80

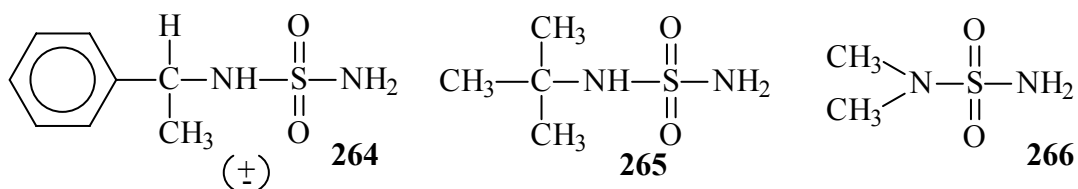
Σύμφωνα με αυτό το σχήμα η αμίνη **260** μετατρέπεται στο υδροχλωρικό της άλας **261** με την διαβίβαση αέριου υδροχλωρίου το οποίο διέρχεται μέσα από παγίδα θεικού οξέος για την κατακράτηση της υγρασίας. Τα υδροχλωρικά άλατα είναι λευκά κρυσταλλικά στερεά τα οποία διαλύονται στο νερό και σε πολικούς διαλύτες. Για τον καλύτερο καθαρισμό τους, ανακρυσταλλώνονται από μίγμα διαλυτών μεθανόλης/αιθέρα. Το επόμενο στάδιο είναι η αντίδραση των αλάτων με το σουλφονυλοχλωρίδιο (SO_2Cl_2) σε διαλύτη ακετονιτρίλιο¹¹⁶ σε θερμοκρασία $65\text{ }^\circ\text{C}$ για 24 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης το διάλυμα συμπυκνώνεται για την απομάκρυνση της περίσσειας του σουλφονυλοχλωριδίου (bp $68\text{-}70\text{ }^\circ\text{C}$). Το προκύπτον ελαιώδες υγρό εκχυλίζεται με αιθέρα και το αιθερικό διάλυμα συμπυκνώνεται και φυλάσσεται. Τα σουλφονυλοχλωρίδια είναι στερεά υψηλού σημείου τήξεως ή υγρά υψηλού σημείου ζέσεως.



Σχήμα 81

Είναι υγροσκοπικά και αντιδρούν με την υγρασία προς το αντίστοιχο σουλφονικό οξύ. Είναι ιδιαίτερα δραστικά και αντιδρούν με πολλές κατηγορίες ενώσεων. Για παράδειγμα η προσθήκη μεθανόλης οδηγεί αμέσως στον σχηματισμό του αντίστοιχου μεθυλεστερά όπως φαίνεται από το TLC. Επίσης θεωρούνται καρκινογόνα.

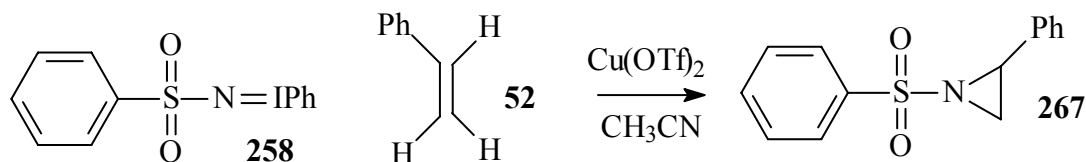
Ο συνηθισμένος τρόπος καθαρισμού τους είναι με απόσταξη υπό υψηλό κενό (0,03-8 mm Hg). Ο τρόπος αυτός καθαρισμού είναι στην προκειμένη περίπτωση δύσκολος λόγω του υψηλού κενού που απαιτείται. Γι' αυτό τον λόγο δεν καθαρίζονται αλλά χρησιμοποιούνται ως έχουν στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης που είναι η αντίδραση των χλωριδίων με αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παραχθεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας, στην συνέχεια διέρχεται από ξηραντικό για την απομάκρυνση της υγρασίας, για να διοχετευτεί τέλος στο διάλυμα της αντίδρασης, στο οποίο βρίσκεται το χλωρίδιο διαλυμένο σε αιθέρα. Αμέσως το διάλυμα θολώνει λόγω του παραγόμενου δυσδιάλυτου στον αιθέρα NH_4Cl . Μετά το τέλος της αντίδρασης το διάλυμα διηθείται και συμπυκνώνεται οπότε και σχηματίζεται το σουλφοναμίδιο. Οι αποδόσεις που λαμβάνονται δεν είναι καλές, πιθανόν λόγω του μεγάλου ποσοστού υγρασίας που υπάρχει κατά την απόσταξη του υδατικού διαλύματος της αμμωνίας. Τα παράγωγα του τύπου $\text{RNHSO}_2\text{NH}_2$ είναι κρυσταλλικά λευκά στερεά που διαλύονται στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες και πολύ λίγο στο νερό. Με αυτήν την μέθοδο παρασκευάστηκαν οι εξής ενώσεις :



Σχήμα 82

III.2.3 Προσπάθειες σύνθεσης αζιριδινών

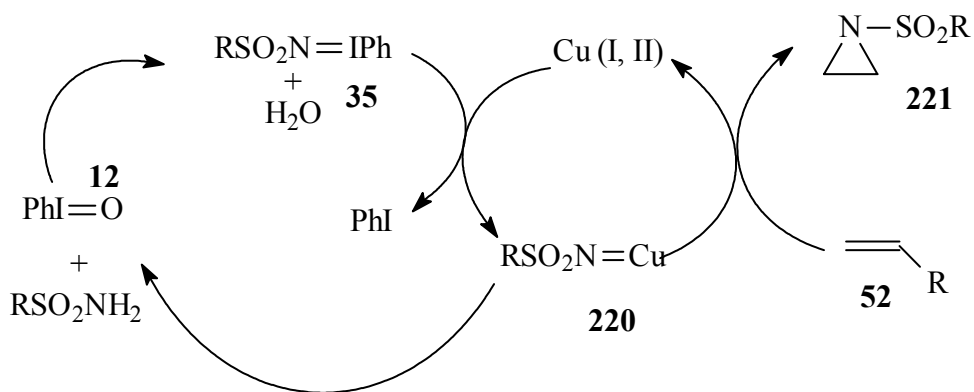
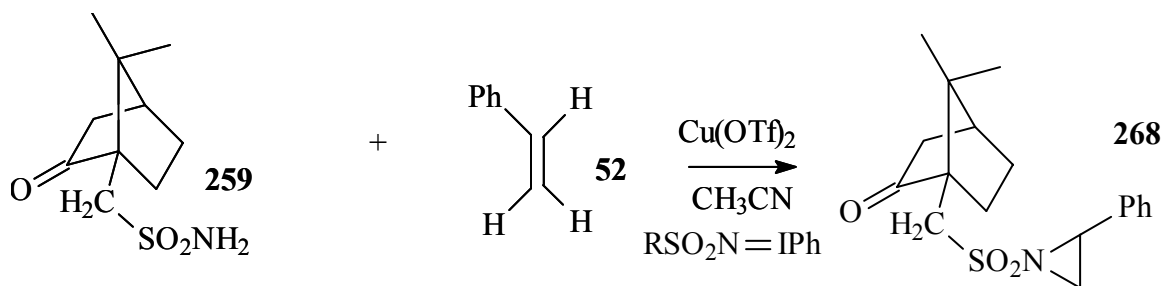
Αρχικά συντέθηκε η αζιριδίνη **267** του φαινυλοσουλφονυλοϊμινοϊωδανίου χρησιμοποιώντας ως αλκένιο το στυρένιο. Η σύνθεση αυτής της ένωσης έγινε για να δοκιμαστεί η αντίδραση σύνθεσης των αζιριδινών.



Σχήμα 83

Στην συνέχεια αφού παρασκευάστηκαν τα παράγωγα της σουλφονουλουργίας δοκιμάστηκε η σύνθεση των αντίστοιχων υλιδίων. Οι προσπάθειες σύνθεσης των υλιδίων έγινε με όλες τις μεθόδους που έχουν αναφερθεί παραπάνω. Δυστυχώς και για τις τρεις παραπάνω ενώσεις η σύνθεση των υλιδίων ήταν ανεπιτυχής. Όπως και στην περίπτωση του 1(*S*)-10-καμφοροσουλφοναμιδίου, πιθανόν τα υλίδια αυτά είναι πολύ ασταθή και γι' αυτό είναι δύσκολη η απομόνωσή τους.

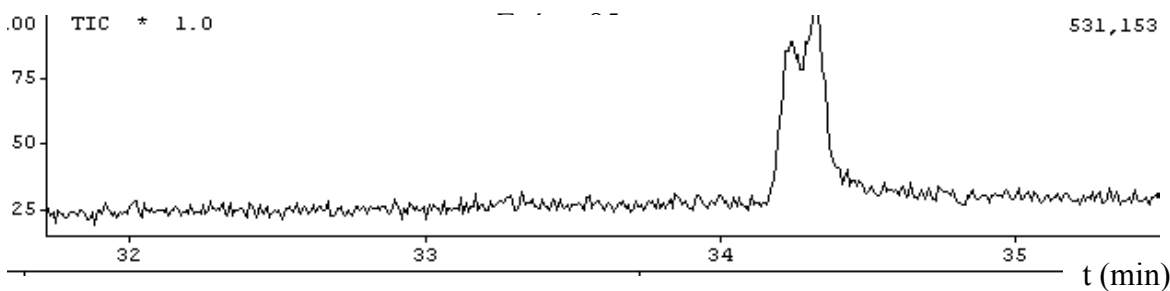
Πρόσφατα ο Dauban και οι συνεργάτες του, αντιμετωπίζοντας παρόμοια προβλήματα με την σύνθεση ιμινοϊωδανίων, δοκίμασαν μια νέα μέθοδο¹¹⁷ σύνθεσης αζιριδινών. Σύμφωνα με αυτήν την μέθοδο που αποτελείται από ένα και μόνο στάδιο, η σύνθεση των αζιριδινών γίνεται κατευθείαν από σουλφοναμίδια, με πολύ καλές αποδόσεις, χωρίς να είναι αναγκαία η απομόνωση του ενδιαμέσου, ασταθούς ιμινοϊωδανίου. Σαν αντιδραστήριο του υπερσθενούς ιωδίου χρησιμοποιείται το ιωδοξοβενζόλιο, ενώ ως καταλύτης χρησιμοποιούνται άλατα του χαλκού (I, II).



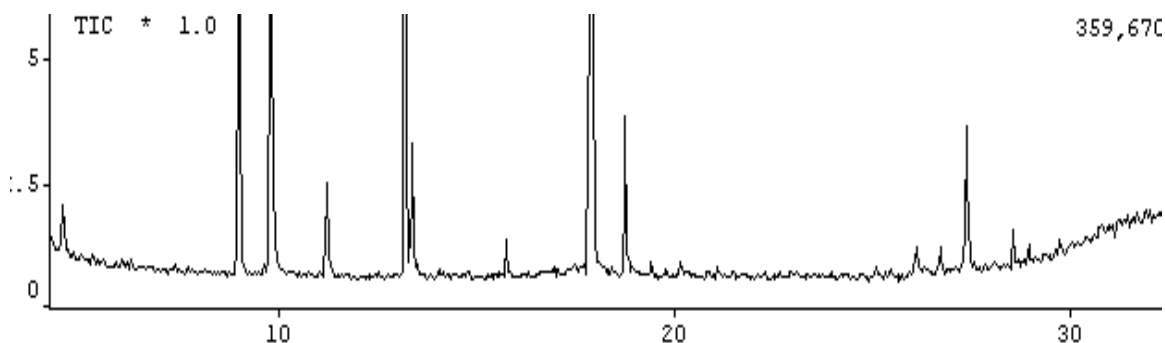
Σχήμα 84

Η αντίδραση αυτή πραγματοποιήθηκε σε διαλύτη ακετονιτρίλιο χρησιμοποιώντας 1 eq του σουλφοναμιδίου **259** και του ιωδοξοβενζολίου και 3 eq στυρενίου. Η θερμοκρασία διατηρήθηκε στους 0 °C για 24 ώρες. Ο διαχωρισμός του προϊόντος αρχικά έγινε με χρωματογραφία στήλης σε SiO₂, η οποία όμως οδήγησε σε διάσπαση της αζιριδίνης λόγω του όξινου περιβάλλοντος, του υλικού πληρώσεως της στήλης. Τελικά για τον καθαρισμό του παραγόμενου προϊόντος χρησιμοποιήθηκε παρασκευαστικό TLC με διαλύτη ανάπτυξης πετρελαϊκό αιθέρα/ οξικό αιθυλεστέρα 2:1, προσθέτοντας μικρή ποσότητα Et₃N για την εξουδετέρωση του όξινου περιβάλλοντος του υλικού πληρώσεως του TLC.

Στο χρωματογράφημα της ουσίας φαίνεται η ύπαρξη δυο ισομερών προϊόντων τα οποία έχουν το ίδιο φάσμα MS.

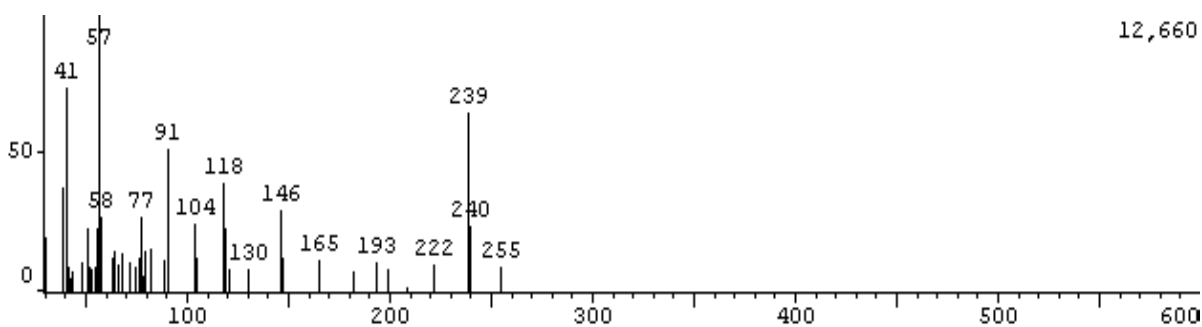


Εκτός από το 1(*S*)-10-καμφοροσουλφοναμίδο χρησιμοποιήθηκαν και τα παράγωγα της σουλφονυλουρίας. Οι αντιδράσεις έγιναν χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες και τις ίδιες αναλογίες οδηγώντας όμως στον σχηματισμό ενός μεγάλου αριθμού προϊόντων που ήταν δύσκολο να διαχωριστούν και να ταυτοποιηθούν υπό τις υπάρχουσες συνθήκες. Στο σχήμα 86 φαίνεται το χρωματογράφημα των προϊόντων της αντίδρασης της ένωσης **265** χρησιμοποιώντας ως αλκένιο το στυρένιο.



Σχήμα 86

Είναι εμφανές το πλήθος των παραγόμενων προϊόντων. Σε χρόνο κατακράτησης 27,417 αντιστοιχεί το παρακάτω φάσμα MS το οποίο πιθανόν να αντιστοιχεί στο επιθυμητό προϊόν (MB = 254).



Σχήμα 87

Η ύπαρξη των κορυφών σε m/z 118, 91, 77 είναι χαρακτηριστική για τις αζιριδίνες όπως φαίνεται και από τα MS των αζιριδινών που έχουν παρασκευαστεί και

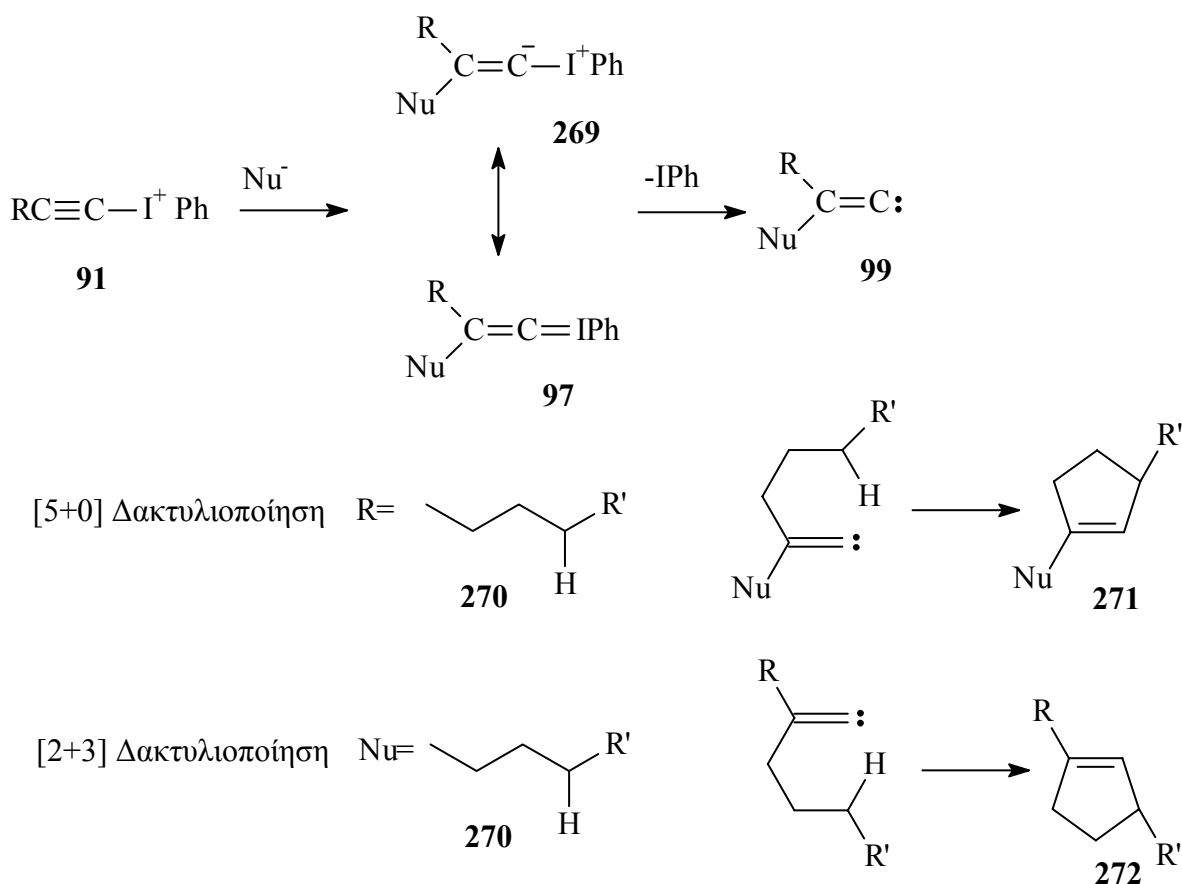
αυτό είναι μια ένδειξη ότι ίσως είναι αυτό το επιθυμητό προϊόν. Για την εξαγωγή καλύτερων συμπερασμάτων θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός καταλυτών του χαλκού όπως $\text{Cu}(\text{acac})_2$, CuClO_4 , CuOTf , $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{ClO}_4$ κ.α. που όπως φαίνεται από την βιβλιογραφία, προκαλούν μεταβολές στην απόδοση του επιθυμητού προϊόντος.

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν κάτω από άνυδρες συνθήκες (οι διαλύτες ξηράθηκαν και αποστάχθηκαν πριν χρησιμοποιηθούν, όλα τα αντιδραστήρια ξηράθηκαν υπό κενό πριν από την χρήση τους και οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με την παρουσία μοριακών κόσκινων (3Å) για την αποφυγή της υδρόλυσης του ενδιάμεσου συμπλόκου μεταλλονιτρενίου.

III.3 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ BENZO[β]ΘΕΙΟΦΑΙΝΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ ΜΕΣΩ ΑΛΚΥΝΥΛΟΪΩΔΩΝΙΑΚΩΝ ΑΛΑΤΩΝ

III.3.1 Εισαγωγή

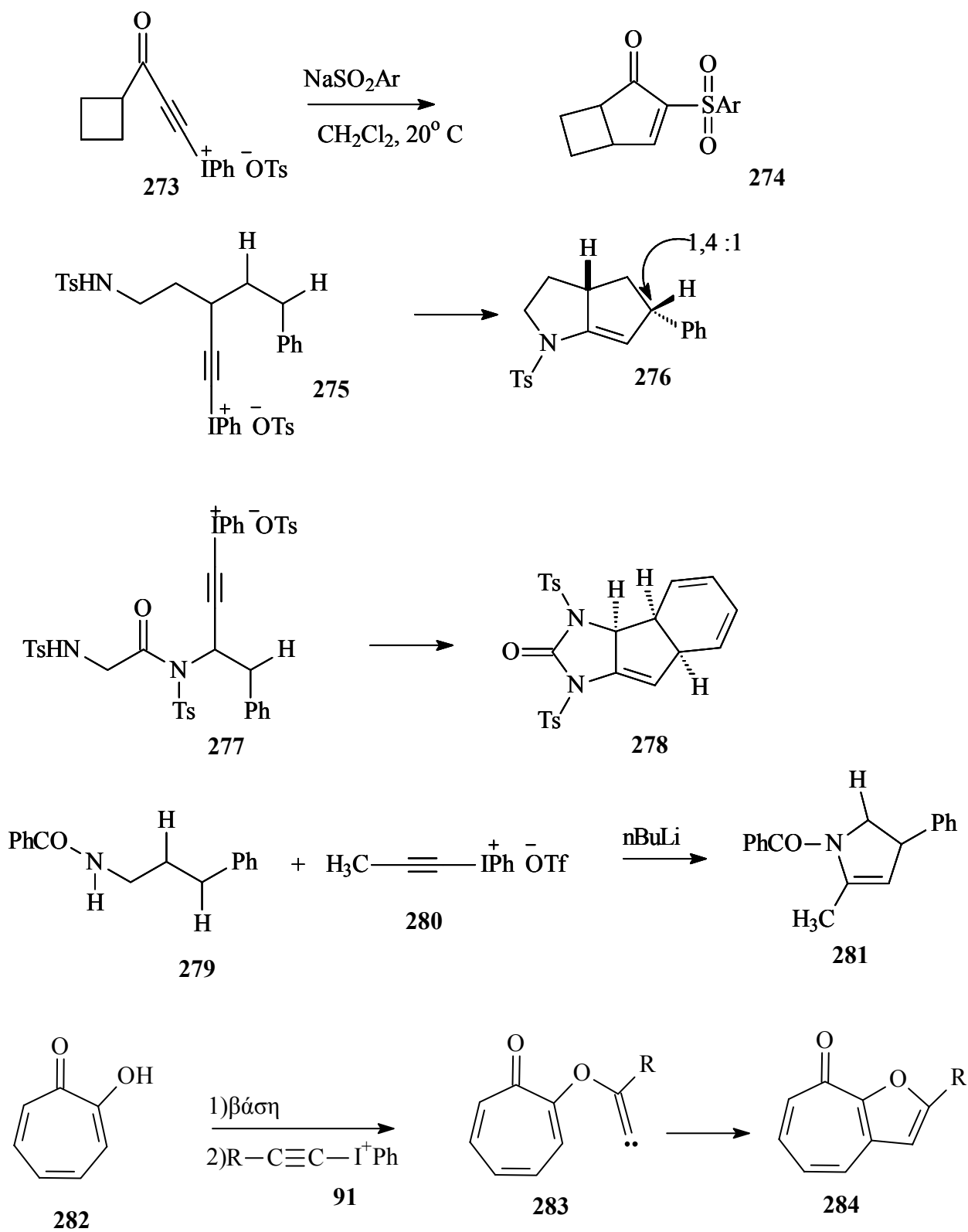
Είναι γνωστό ότι αλκυλιδENO-καρβένια, που σχηματίζονται από αλκυλυλο(φαινυλο)ιωδωνιακά άλατα με πυρηνόφιλα, έχουν την τάση να υφίστανται ενδομοριακή 1,5 C-H παρεμβολή. Προσθήκη κατά Michael ‘μαλακών’ καρβανιόντων που προέρχονται από 1,3-δικετόνες ή 1,3-διεστέρες με απόσπαση ενός μεθινικού υδρογόνου, σε αλκυλυλοϊωδωνιακά άλατα οδηγεί στην δημιουργία κυκλοπεντενικών δακτυλίων. Από την άλλη μεριά η αντίδραση ‘σκληρών’ καρβανιόντων με αλκυλυλοϊωδωνιακά άλατα φαίνεται να συμβαίνει στο άτομο του ιωδίου⁷³. Πολλά βιολογικά δραστικά φυσικά προϊόντα, όπως προσταγλανδίνες¹¹⁸, αμβροσίνη¹¹⁹, αρωματίνη¹²⁰ κ.α. περιέχουν στο μόριό τους πενταμελείς ισοκυκλικούς και ετεροκυκλικούς δακτυλίους με αποτέλεσμα τέτοιες αντιδράσεις να αποτελούν ένα πολύ σημαντικό συνθετικό εργαλείο στην σύνθεση αυτών των ενώσεων. Το γενικό σχήμα αυτής της ενδομοριακής 1,5 C-H παρεμβολής φαίνεται παρακάτω.



Σχήμα 88

Όπως φαίνεται στο σχήμα 88, προσθήκη κατά Michael του πυρηνόφιλου ανιόντος στο ιωδονιακό άλας **91** οδηγεί στον σχηματισμό ενός ασταθούς υλιδίου **97**. Αναγωγική διάσπαση του **97** παράγει το δραστικό καρβένιο **99** το οποίο στερεοειδικά επιφέρει την ενδομοριακή 1,5 κυκλοπροσθήκη οδηγώντας στον σχηματισμό του κυκλοπεντενικού δακτυλίου. Αν όλα τα άτομα άνθρακα του δακτυλίου προέρχονται από τον υποκαταστάτη της αιθινικής ομάδας του **91** τότε η αντίδραση χαρακτηρίζεται ως [5+0] δακτυλιοποίηση. Στην άλλη περίπτωση η αντίδραση χαρακτηρίζεται ως [2+3] δακτυλιοποίηση κατά την οποία τα δύο sp^2 και τα τρία sp^3 άτομα άνθρακα του κυκλοπεντενικού δακτυλίου προέρχονται από τα ακετυλενικά άτομα άνθρακα του **91** και

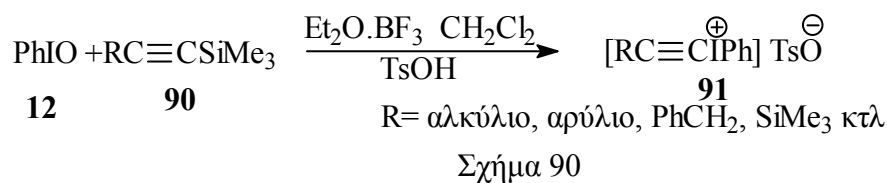
τα άτομα άνθρακα του πυρηνόφιλου αντίστοιχα. Συναγωνισμός μεταξύ της [5+0] και της [2+3] δακτυλιοποίησης είναι δυνατόν να υπάρξει. Τυπικά πυρηνόφιλα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τέτοιες αντιδράσεις είναι αζίδια, ενολικά ανιόντα, τοζυλαμίδια, θειαμίδια κ.α. Πολλά είναι τα παραδείγματα στην βιβλιογραφία, που τέτοιου είδους αντιδράσεις έχουν χρησιμοποιηθεί, για την σύνθεση όχι μόνο κυκλοπεντενικών δακτυλίων, αλλά και για διυδροφουράνια, φουράνια, διυδροπυρρόλια, παράγωγα του 1,2 θειαζολίου κ.α. Στο επόμενο σχήμα δίνονται μερικά παραδείγματα αυτής της αντίδρασης^{121,122,123,124}.



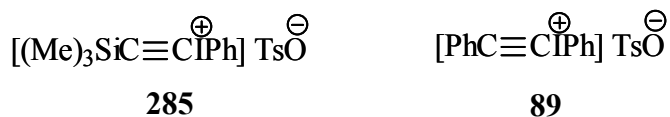
Σχήμα 89

III.3.2 Σύνθεση πρώτων υλών

Η σύνθεση των αλκυνοιοιδωνιακών αλάτων, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, έγινε με την επίδραση ενός σιλλο-αλκυνίου σε ένα ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο του ιωδίου^{64,65,66}, το PhIO, σύμφωνα με το παρακάτω γενικό σχήμα:

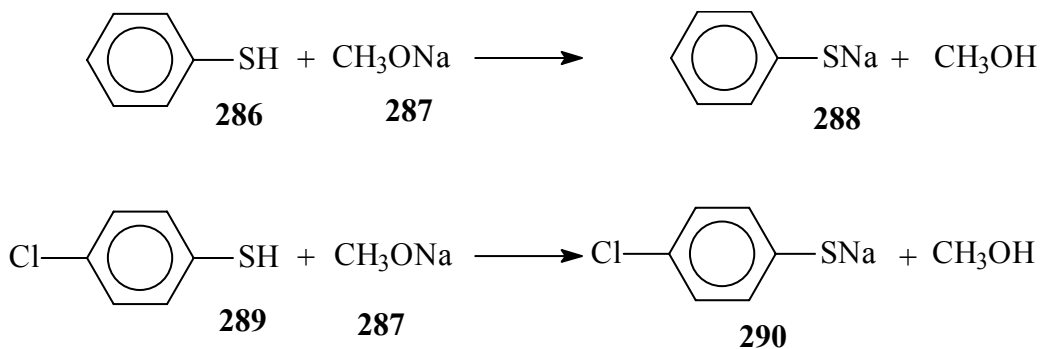


Σύμφωνα με τον παραπάνω τρόπο παρασκευάστηκαν τα εξής αλκυνοιοιδωνιακά άλατα.



Σχήμα 91

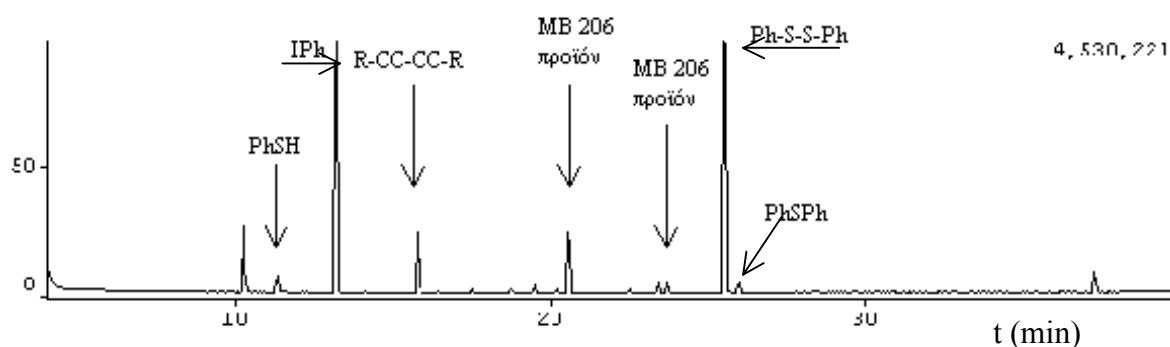
Η σύνθεση των αλάτων των θειοφαινολών έγινε κατά την αντίδραση των αντίστοιχων θειοφαινολών με μεθοξείδιο του νατρίου.



Σχήμα 92

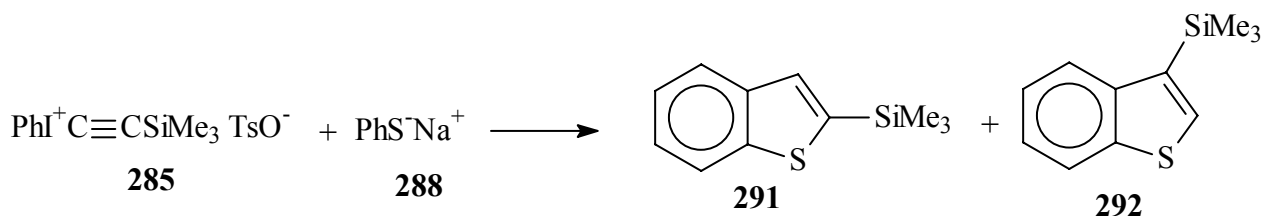
III.3.3 Προσπάθειες σύνθεσης του βενζο[β]θειοφαινικού δακτυλίου

Αρχικά δοκιμάστηκε η αντίδραση του θειοφαινοξειδίου του νατρίου με το τριμεθυλσιλυλαιθυθυλοϊωδωδονιακό άλας η οποία οδήγησε στον σχηματισμό ενός μίγματος των ισομερών 2- και 3-τριμεθυλσιλυλβενζο[β]θειοφαινίου όπως αυτό φάνηκε από την ανάλυση του δείγματος με GC-MS.



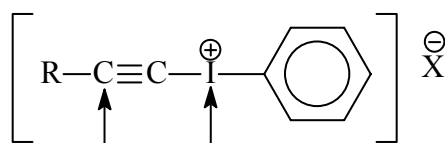
Σχήμα 93

Δυστυχώς το ποσοστό των ισομερών είναι πολύ μικρό και κυμαίνεται γύρω στο 5% περίπου. Ως παραπροϊόν σχηματίζεται σε μεγάλο ποσοστό (40%) το διφαιθυλοδισουλφίδιο. Η χρησιμοποίηση διαφορετικών διαλυτών (THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, Et₂O, CH₃Ph, CH₃CN, CHCl₃-H₂O), η ελάττωση της θερμοκρασίας στους 0 °C, η χρησιμοποίηση αδρανούς ατμόσφαιρας και η αντιστροφή της προσθήκης των αντιδραστηρίων δεν οδήγησε στην αύξηση του ποσοστού των επιθυμητών ισομερών προϊόντων. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις τα αποτελέσματα ήταν όμοια.



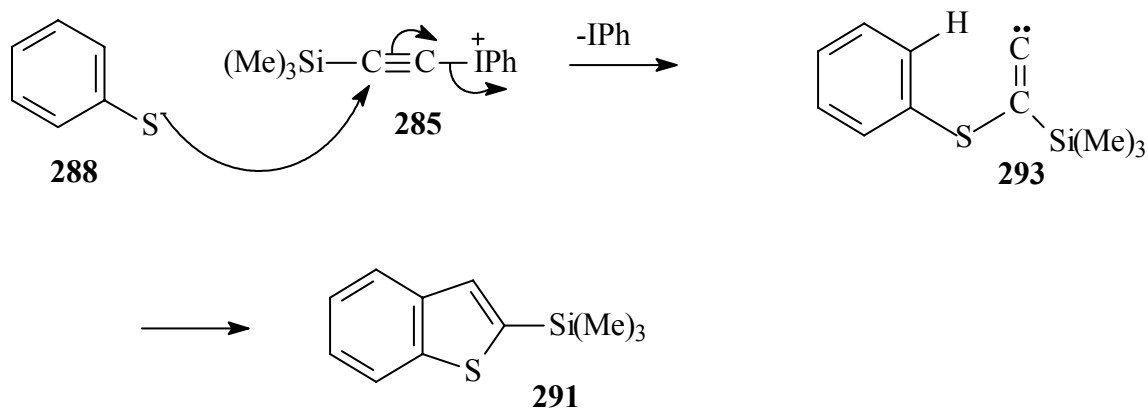
Σχήμα 94

Ο σχηματισμός των δύο ισομερών προϊόντων μπορεί να εξηγηθεί θεωρώντας τον πολλαπλό ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα των αλκυνυλοϊωδωνιακών αλάτων.



Σχήμα 95

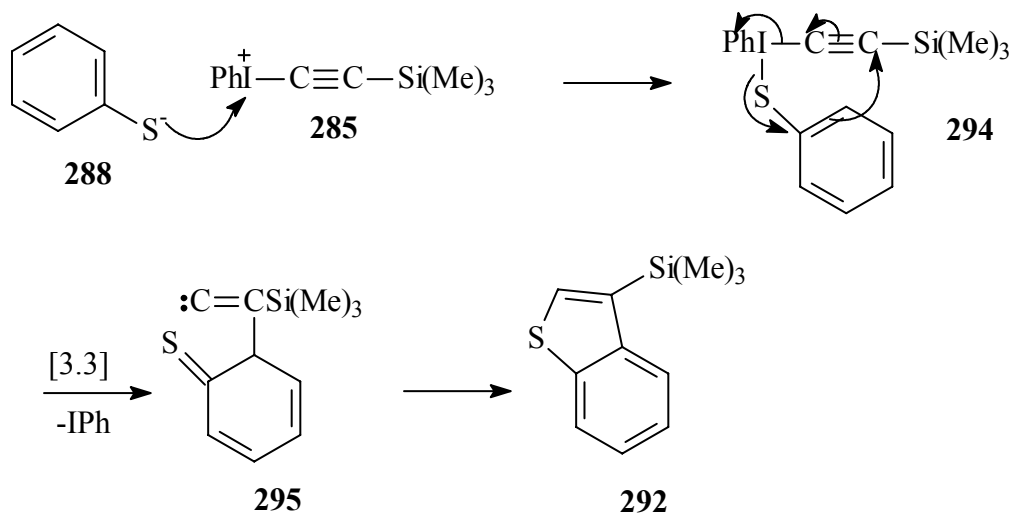
Έτσι όταν λαμβάνει χώρα πυρηνόφιλη προσβολή στον β-άνθρακα του ιωδωνιακού άλατος, σχηματίζεται το 2-ισομερές, ακολουθώντας τον γνωστό μηχανισμό, της δημιουργίας του ενδιάμεσου ασταθούς αλκυνυλενοκαρβενίου:



Σχήμα 96

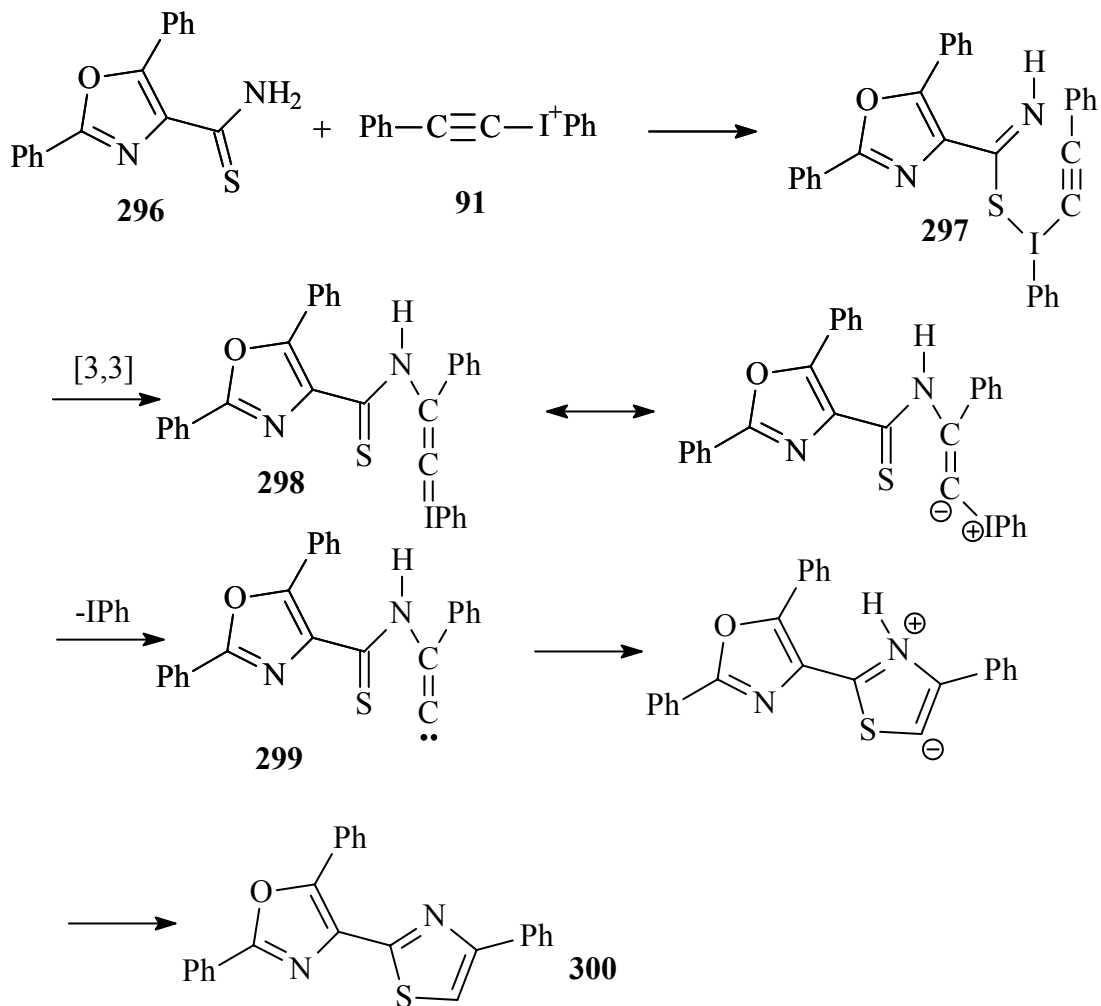
Αντίθετα όταν το θειοφαινοξείδιο προσβάλλει το άτομο του ιωδίου σχηματίζεται ένα ασταθές ιωδάνιο. Αυτό επιβεβαιώνεται από την εμφάνιση για ελάχιστο χρόνο ενός κίτρινου χρώματος κατά την προσθήκη των αντιδραστηρίων που είναι ενδεικτικό του

σχηματισμού τέτοιων ενδιάμεσων, αφού είναι γνωστό ότι σταθερές ενώσεις αυτού του τύπου είναι κίτρινες¹²⁵. Στην συνέχεια το ενδιάμεσο υφίσταται μια [3,3] σιγματροπική μετάθεση σε θερμοκρασία δωματίου, με παράλληλη αποβολή ιωδοβενζολίου, και το αλκυλιδενοκαρβένιο που σχηματίζεται κυκλοποιείται με αρωματοποίηση για να σχηματίσει το 3-ισομερές (Σχήμα 97).



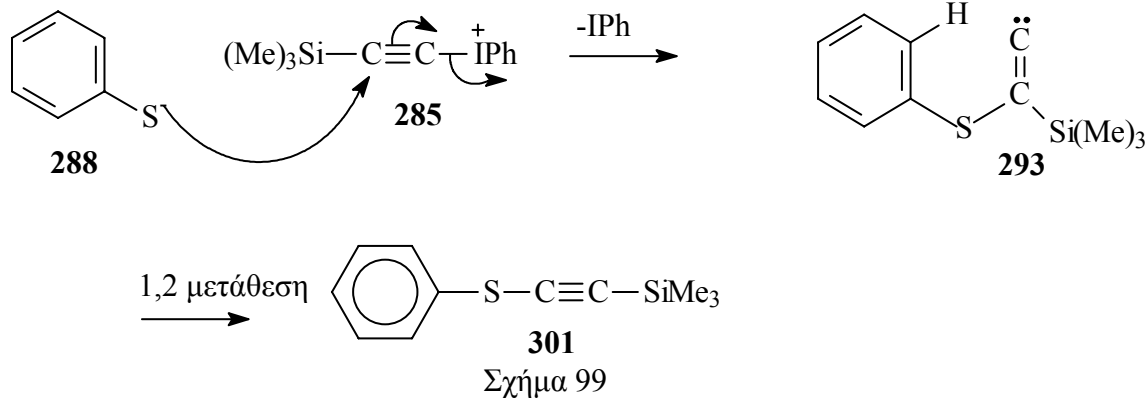
Σχήμα 97

Αν και σπάνια, η πυρηνόφιλη προσβολή του ιωδίου έχει παρατηρηθεί μεταξύ ιωδωνιακών αλάτων του τύπου $ArI^+C\equiv CMe_3 TsO^-$ και θειοαμιδίων προς σχηματισμό παραγώγων 1,3-θειαζολίων⁷⁵ καθώς και τον σχηματισμό 2-μαρκαπτοθειαζολίων με αντίδραση ιωδωνιακών αλάτων με διθειοκαρβαμίδια¹²⁶. Επίσης έχει αναφερθεί και ο σχηματισμός 1,3-σεληνιαζολίων¹²⁷ από ιωδωνιακά άλατα και σεληνιοαμίδια, μέσω ενδιάμεσων με δεσμό I-Se. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ένα παράδειγμα σχηματισμού κυκλοπεντενικού δακτυλίου μέσω σχηματισμού I-S ενδιάμεσου.



Σχήμα 98

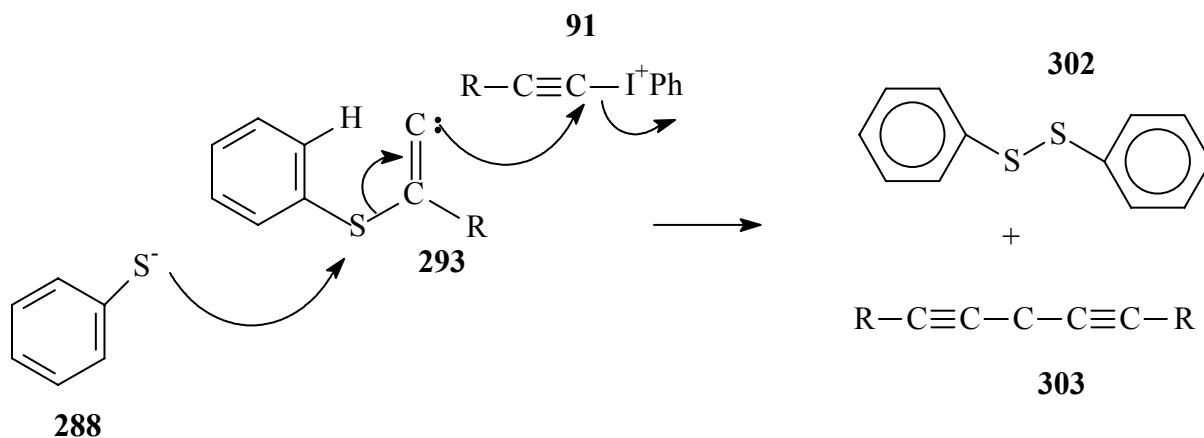
Εκτός από τον σχηματισμό των δυο παραπάνω επιθυμητών προϊόντων είναι πολύ πιθανός¹²⁸ και ο σχηματισμός του προϊόντος της 1,2 μετάθεσης.



Τα ίδια αποτελέσματα πάρθηκαν με την χρήση του π-χλωροθειοφαινοξειδίου του νατρίου. Η χρήση αυτού του αντιδραστηρίου έγινε πιστεύοντας ότι ο δέκτης ηλεκτρονίων στο βενζολικό δακτύλιο θα έκανε δυσκολότερο τον σχηματισμό του δισουλφιδίου. Παρόλ' αυτά το ποσοστό του σχηματιζόμενου δισουλφιδίου πρακτικά δεν μεταβλήθηκε.

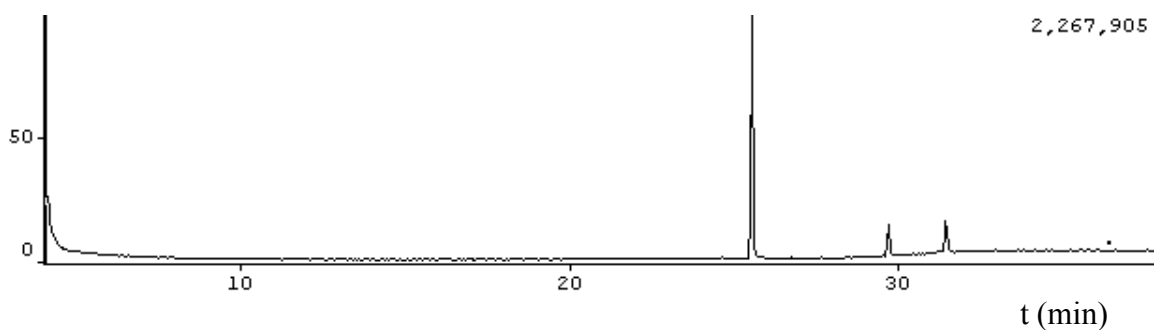
Επίσης μελετήθηκε η αντίδραση του υποκατεστημένου και του μη υποκατεστημένου θειοφαινοξειδίου του νατρίου με το ιωδονιακό άλας $\text{PhC}\equiv\text{C}^+\text{I}^-\text{Ph}$. Σ' αυτήν την περίπτωση ανιχνεύθηκε μόνο ένα ισομερές, πιθανότατα το 3-ισομερές λόγω του κίτρινου χρώματος που εμφανίζεται κατά την προσθήκη των αντιδραστηρίων. Και σε αυτές τις περιπτώσεις το ποσοστό του παραγόμενου προϊόντος δεν υπερέβη το 5%.

Σε κάθε μια από τις παραπάνω αντιδράσεις ανιχνεύθηκε ένα μικρό ποσοστό του διμερούς $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$. Αυτό πιθανόν να σχηματίζεται σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



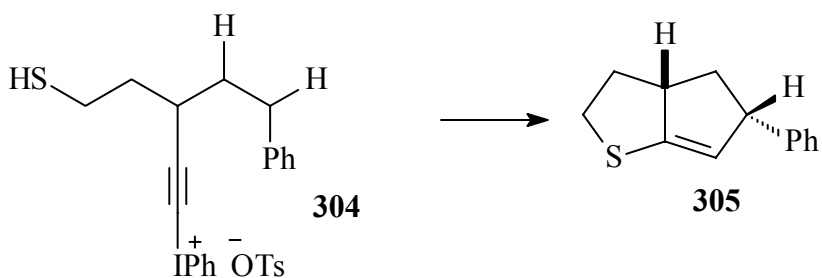
Σχήμα 100

Δυστυχώς από τις παραπάνω αντιδράσεις δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα λόγω του μικρού ποσοστού των παραγόμενων επιθυμητών προϊόντων. Αυτό πιθανόν οφείλεται στην τάση των αλάτων των θειολών να μετατρέπονται προς τα αντίστοιχα δισουλφίδια. Είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι απλή ανάδευση του θειοφαινοξειδίου του νατρίου σε CH_2Cl_2 χωρίς την παρουσία ιωδωνιακού άλατος έχει ως αποτέλεσμα την μετατροπή του μεγαλύτερου ποσοστού αυτού, σε μικρό χρονικό διάστημα (<2h, 25 °C), προς το αντίστοιχο δισουλφίδιο όπως φαίνεται και από το χρωματογράφημα του διαλύματος.



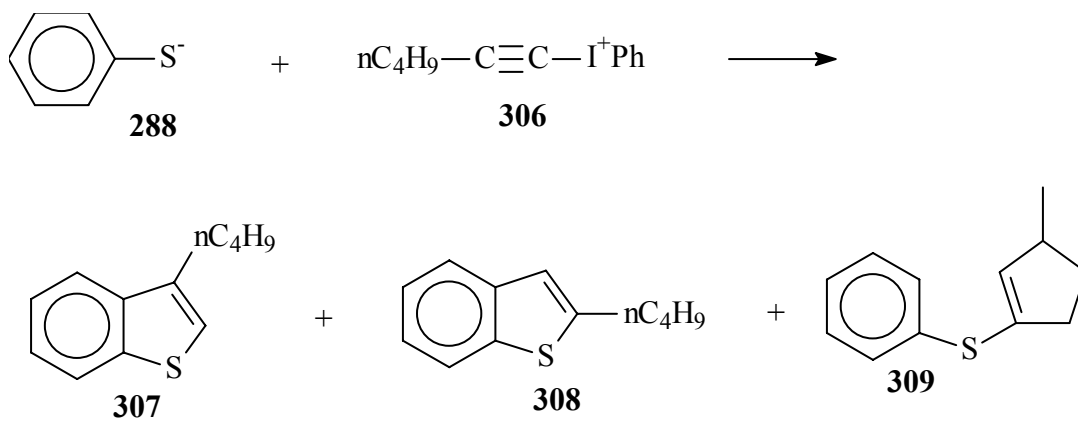
Σχήμα 101

Μια λύση σε αυτό το πρόβλημα ίσως να είναι η χρήση του π-νιτροθειοφαινοξειδίου του νατρίου το οποίο θα μετατρέπεται δυσκολότερα στο αντίστοιχο δισουλφίδιο. Επίσης μια πιθανή λύση θα μπορούσε να είναι η *in situ* μετατροπή των θειολών στα ανιόντα τους με την αργή προσθήκη κάποιας βάσης όπως η *t*BuOK στο διάλυμα της αντίδρασης ή η χρησιμοποίηση αλάτων θειολών τα οποία θα είναι δύσκολο να σχηματίσουν τα δισουλφίδια. Επίσης θα ήταν ενδιαφέρουσα η προσπάθεια σύνθεσης του ιωδονιακού άλατος το οποίο θα μπορούσε με ενδομοριακή δικυκλοποίηση να δώσει την δικυκλική ένωση **305**.



Σχήμα 102

Τέλος θα ήταν ενδιαφέρουσα η διερεύνηση της αντίδρασης του θειοφαινοξειδίου του νατρίου με ιωδονιακό άλας που θα φέρει ανθρακική αλυσίδα. Αυτή η αντίδραση πιθανόν να οδηγήσει στον σχηματισμό τριών προϊόντων: του 2- και 3- ισομερούς και του προϊόντος της [5+0] δακτυλιοποίησης.



Σχήμα 103

IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

IV.1 ΓΕΝΙΚΑ

IV.1.1 Όργανα

Τα φάσματα IR καταγράφηκαν με φασματόμετρο διπλής δέσμης Perkin-Elmer 297.

Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ καταγράφηκαν στα 300 MHz σε φασματόμετρο τύπου Bruker MSL 300 ή στα 500 MHz σε φασματόμετρο τύπου Bruker SXL 500 και οι τιμές χημικής μετατόπισης δίνονται σε μονάδες ppm.

Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ καταγράφηκαν στα 300 MHz σε φασματόμετρο τύπου Bruker MSL 300 και οι τιμές χημικής μετατόπισης δίνονται σε μονάδες ppm. Για την λήψη των φασμάτων μαζών και την ανάλυση πολλών από τα δείγματα χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός GC-MS SHIMAZHU QD-5050A με ενέργεια δέσμης ηλεκτρονίων 70 eV.

IV.1.2 Χρωματογραφία στήλης -Έλεγχος TLC.

Οι χρωματογραφίες στήλης έγιναν με προσροφητικό υλικό silica gel της Merck (Silica Gel 60, 230-400 mesh ASTM). Ως διαλύτες έκλουσης χρησιμοποιήθηκαν μίγματα οξικού αιθυλεστέρα (EA) και πετρελαϊκού αιθέρα (PS) που αποστάχθηκαν πριν την χρήση τους.

Η ανάπτυξη των πλακιδίων TLC έγινε με κατάλληλο κατά περίπτωση μίγμα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα (EA) και πετρελαϊκού αιθέρα (PS) που αποστάζονταν πριν από κάθε χρήση τους.

Ο έλεγχος των TLC έγινε με έκθεση τους σε λάμπα υπεριώδους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, που οι κηλίδες δεν ήταν ορατές στην λάμπα υπεριώδους, τα πλακίδια TLC εμβαπτίζονταν σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 14% σε αιθανόλη και ακολούθως θερμαίνονταν.

IV.1.3 Παρασκευή ξηρών διαλυτών

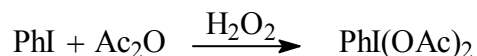
IV.1.3.1 Παρασκευή ξηρής μεθανόλης

Σε εσφυρισμένη σφαιρική φιάλη ενός lt προστίθενται 2,5 gr ρινίσματα Mg, 0,25 gr I₂ και 25 ml μεθανόλης. Το μίγμα θερμαίνεται με ανάδευση έως ότου εξαφανιστεί το I₂. Εάν δεν παρατηθούν φυσαλίδες H₂ τότε προστίθεται και άλλη ποσότητα I₂. Η θέρμανση συνεχίζεται μέχρι να καταναλωθεί όλη η ποσότητα του Mg και προστίθεται και η υπόλοιπη μεθανόλη (475 ml). Το διάλυμα θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής για τρεις ώρες και στην συνέχεια αποστάζεται σε σφαιρική φιάλη των 500 ml η οποία έχει ξηραθεί σε πυριαντήριο και έχουν προστεθεί μοριακά κόσκινα 3A°. Μετά το τέλος της απόσταξης, η ξηρή πλέον μεθανόλη, τοποθετείται σε φιάλη με μοριακά κόσκινα και αφήνεται για 24 h τουλάχιστον πριν χρησιμοποιηθεί.

IV.1.3.2 Παρασκευή ξηρού ακετονιτρίλιου

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το ακετονιτρίλιο προστίθεται CaH₂ και το μίγμα αναδεύεται μέχρι να σταματήσει η έκλυση αερίου. Στη συνέχεια το διάλυμα θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής για τουλάχιστον μια ώρα και στην συνέχεια αποστάζεται αργά σε σφαιρική φιάλη η οποία έχει ξηραθεί και έχουν προστεθεί μοριακά κόσκινα 3A°. Μετά το τέλος της απόσταξης, το ξηρό πλέον ακετονιτρίλιο, τοποθετείται σε φιάλη με μοριακά κόσκινα και αφήνεται για 24 h τουλάχιστον πριν χρησιμοποιηθεί.

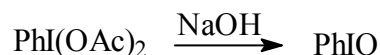
IV.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



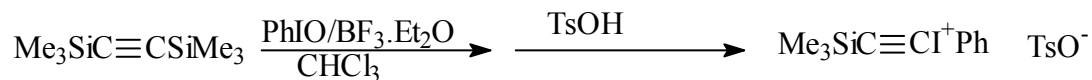
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 50 ml οξικού ανυδρίτη, προστίθενται υπό ανάδευση 13 ml υπεροξειδίου του υδρογόνου (30%). Η θερμοκρασία του διαλύματος διατηρείται σταθερή στους 39-41 °C για τέσσερις ώρες. Η χρησιμοποίηση θερμοστατικού ελαιόλουτρου είναι αναγκαία για την διατήρηση της θερμοκρασίας στην επιθυμητή τιμή. Στο προκύπτον διάλυμα προστίθεται με ανάδευση ιωδοβενζόλιο (5 ml) σε χρονικό διάστημα 15 λεπτών και το μίγμα αφήνεται όλη νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου. Στο διάλυμα προστίθεται παγωμένο νερό και το προκύπτον προϊόν καταβυθίζεται και συλλέγεται με διήθηση. Το στερεό ξεπλένεται με παγωμένο νερό και πετρελαϊκό αιθέρα και αφήνεται να ξηραθεί στην ατμόσφαιρα. Το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από χλωροφόρμιο.

Συλλέχθηκαν 9 gr DIB. Απόδοση 70%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 1,95 (s, 6H), 7-8 (m, 5H)

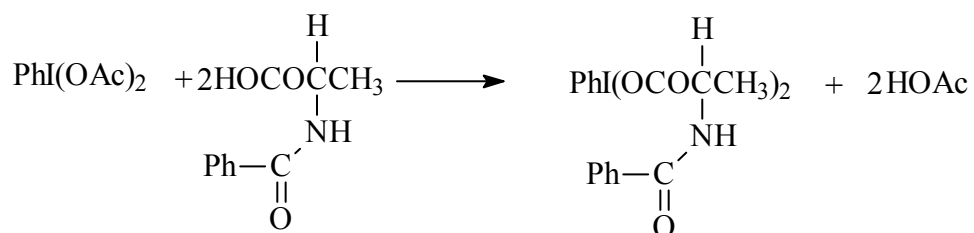


Σε κωνική φιάλη που περιέχει 3,22 gr κονιοποιημένου DIB προστίθεται υπό βίαιη ανάδευση σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών διάλυμα NaOH 3N. Το μίγμα κονιοποιείται με σπάτουλα για 15 λεπτά για αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μια ώρα. Στην συνέχεια προστίθεται νερό υπό βίαιη ανάδευση και το στερεό συλλέγεται με διήθηση. Ξεπλένεται με νερό και αφήνεται να ξηραθεί στην ατμόσφαιρα υπό ελαττωμένη πίεση. Μεγαλύτερη καθαρότητα επιτυγχάνεται με κονιοποίηση του προϊόντος σε χλωροφόρμιο. Συλλέχθηκαν 1,95 gr. Απόδοση 85%.



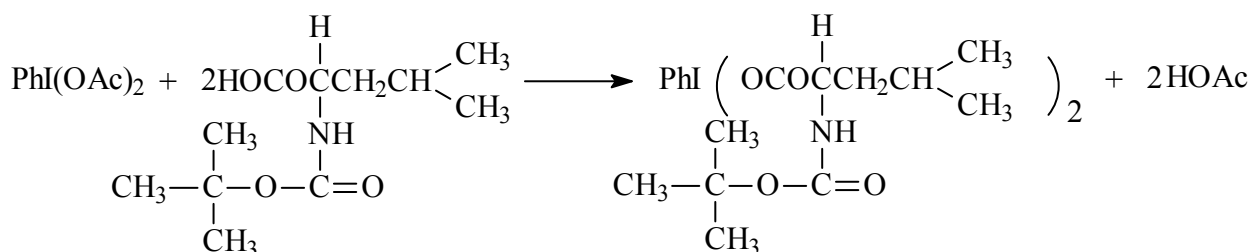
Σε αιώρημα του ιωδοζοβενζολίου (1,1gr, 5mmol) και του διςτριμεθυλσιλυλακετυλενίου (5mmol, 850mgr) σε χλωροφόρμιο, προστίθεται $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (710mgr, 5mmol, 0,63 ml) σε θερμοκρασία 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Στην συνέχεια επαναψύχεται στους 0 °C και προστίθεται, υπό βίαιη ανάδευση, διάλυμα π -τολουολο-σουλφονικού οξέος σε νερό. Οι δύο φάσεις που σχηματίζονται διαχωρίζονται και η υδατική φάση ξεπλένεται 3 φορές με χλωροφόρμιο. Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώνονται, ξηραίνονται, και συμπυκνώνονται. Το προκύπτον ελαιώδες υγρό στερεοποιείται με την προσθήκη αιθέρα. Το προκύπτον στερεό διηθείται, ξεπλένεται με αιθέρα και ξηραίνεται στην ατμόσφαιρα. Συλλέχθηκαν 1,5 gr. Απόδοση 68%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 0,32 (s, 9H), 2,47(s,3H), 7-8 (m, 5H)



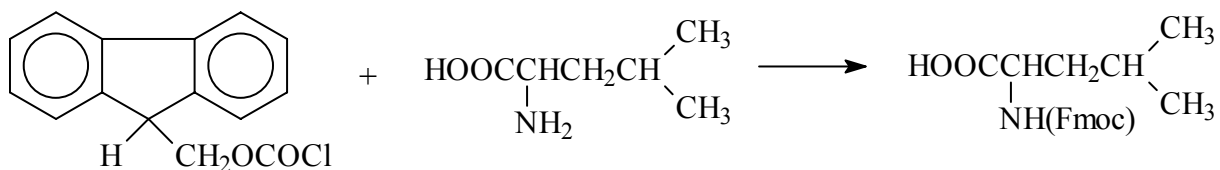
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2,254 gr, 7mmol) σε διαλύτη χλωροβενζόλιο, προστίθεται το προστατευμένο αμινοξύ (2,702 gr, 14 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία 50-55 °C υπό κενό υδραεραντλίας μέχρι την πλήρη εξάτμιση του διαλύτη και του οξικού οξέος. Το λευκό στερεό που προκύπτει συλλέγεται και ξεπλένεται με λιγροΐνη. Η αντίδραση είναι ποσοτική. Σ.τ : 140-142 °C dec.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, 300MHz) δ 1,5(d, 6H $J=15$ Hz), 4,5(q, 2H), 7-8(m, 15H)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το PhI(OAc)₂ (55,70 mgr, 0,173 mmol) σε διαλύτη χλωροβενζόλιο, προστίθεται το προστατευμένο αμινοξύ (80 mgr, 0,346 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης θερμαίνεται σε θερμοκρασία 50-55 °C υπό κενό υδραεραντλίας μέχρι την πλήρη εξάτμιση του διαλύτη και του οξικού οξέος. Προκύπτει ένα λευκό ελαιώδες υγρό με μεγάλο ιξώδες που στερεοποιείται μετά την προσθήκη εξαίνιου. Το στερεό συλλέγεται και ξεπλένεται με λιγροΐνη. Η αντίδραση είναι ποσοτική. Σ.τ : 73-75 °C

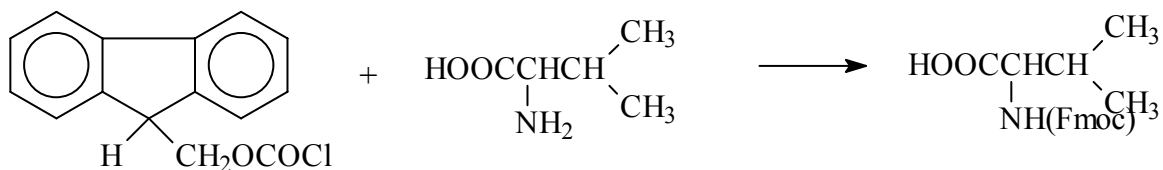
H¹-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1,3(s, 18H), 1,35(d, 12H, J=14 Hz), 4,1(m, 1H), 4,9(d, 1H, J=15 Hz), 7-8(m, 5H)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει την L-λευκίνη (0,524 gr, 4mmol) σε 12 ml διαλύματος 10% Na₂CO₃ και 6 ml διοξάνιου προστίθεται με ανάδευση στους 0 °C διάλυμα Fmoc-Cl (1,036 gr, 4mmol) σε 8 ml διοξάνιου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου και στην συνέχεια χύνεται σε 220 ml νερού και εκχυλίζεται 2 φορές με αιθέρα, για την απομάκρυνση ανεπιθύμητων

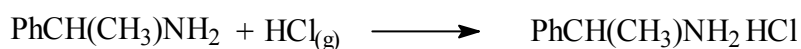
προσμίξεων όπως του πολυμερούς διβενζοφουλβενίου και της 9-φλουορενομεθανόλης. Η υδατική στοιβάδα ψύχεται σε παγόλουτρο και οξινίζεται με διάλυμα HCl μέχρι το pH του να γίνει 1. Στην συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και τα εκχυλίσματα ξεπλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το ιξώδες υγρό που λαμβάνεται στερεοποιείται στους -76 °C. Λαμβάνονται άχρωμοι κρύσταλλοι οι οποίοι ανακρυσταλλώνονται από αιθέρα. Συλλέχθηκαν 0,9 gr. Απόδοση 64%

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0,9 (d, 6H, J=6 Hz), 1,5 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,4 (d, 2H, J=7 Hz), 5,2 (d, 1H, J=9 Hz), 5,9(d,1H), 7,2-7,8 (m 8H)

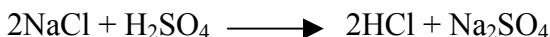


Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει L-βαλίνη (0,470 gr, 4mmol) σε 12 ml διαλύματος 10% Na₂CO₃ και 6 ml διοξανίου προστίθεται με ανάδευση στους 0 °C διάλυμα Fmoc-Cl (1,036 gr, 4mmol) σε 8 ml διοξανίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 2 h σε θερμοκρασία δωματίου και στην συνέχεια χύνεται σε 220 ml νερού και εκχυλίζεται 2 φορές με αιθέρα, για την απομάκρυνση ανεπιθύμητων προσμίξεων όπως του πολυμερούς διβενζοφουλβενίου και της 9-φλουορενομεθανόλης. Η υδατική στοιβάδα ψύχεται σε παγόλουτρο και οξινίζεται με διάλυμα HCl μέχρι το pH του να γίνει 1. Στην συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα και τα εκχυλίσματα ξεπλένονται με νερό, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και συμπυκνώνονται. Το ιξώδες υγρό που λαμβάνεται στερεοποιείται στους -76 °C. Λαμβάνονται άχρωμοι κρύσταλλοι οι οποίοι ανακρυσταλλώνονται από αιθέρα. Συλλέχθηκαν 1,02 gr. Απόδοση 75%

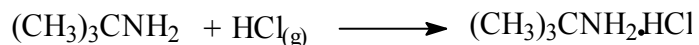
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 0,8 (d, 3H, $J=6$ Hz), 0,9(d, 3H, $J=7$ Hz), 2,19 (m, 1H), 4,15(t, 1H), 4,4 (d, 2H), 5,4(d, 1H, $J=9$ Hz), 7,2-7,7(m, 8H)



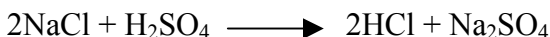
Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει την αμίνη διαλυμένη σε αιθέρα, διοχετεύεται αέριο HCl. Το αέριο HCl μπορεί να παρασκευαστεί από την παρακάτω αντίδραση



(Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει NaCl, προστίθεται πυκνό H_2SO_4 . Αμέσως εκλύεται αέριο HCl το οποίο διέρχεται από παγίδα H_2SO_4 για την κατακράτηση της υγρασίας και διοχετεύεται στην φιάλη που περιέχεται η αμίνη. Αμέσως αρχίζει να καταβυθίζεται λευκό ίζημα). Η αντίδραση συνεχίζεται μέχρι να σταματήσει η καταβύθιση προϊόντος. Το λευκό στερεό διηθείται, ξεπλένεται με αιθέρα και ανακρυσταλλώνεται από μίγμα αιθέρα/μεθανόλης. Η αντίδραση είναι ποσοτική.

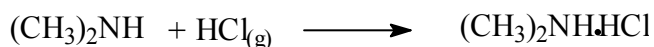


Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει την αμίνη διαλυμένη σε αιθέρα διοχετεύεται αέριο HCl. Το αέριο HCl μπορεί να παρασκευαστεί από την αντίδραση

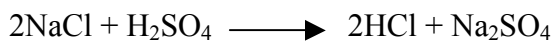


(Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει NaCl, προστίθεται πυκνό H_2SO_4 . Αμέσως εκλύεται αέριο HCl το οποίο διέρχεται από παγίδα H_2SO_4 για την κατακράτηση της υγρασίας και διοχετεύεται στην φιάλη που περιέχεται η αμίνη). Αμέσως αρχίζει να

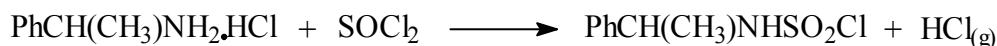
καταβυθίζεται λευκό ίζημα. Η αντίδραση συνεχίζεται μέχρι να σταματήσει η καταβύθιση προϊόντος. Το λευκό στερεό διηθείται, ξεπλένεται με αιθέρα και ανακρυσταλλώνεται από μίγμα αιθέρα/μεθανόλης. Η αντίδραση είναι ποσοτική.



Σε δίκαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει την αμίνη διαλυμένη σε αιθέρα διοχετεύεται αέριο HCl. Το αέριο HCl μπορεί να παρασκευαστεί από την αντίδραση

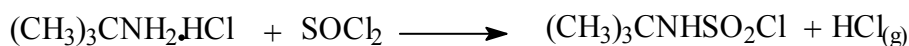


(Σε δίκαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει NaCl, προστίθεται πυκνό H₂SO₄. Αμέσως εκλύεται αέριο HCl το οποίο διέρχεται από παγίδα H₂SO₄ για την κατακράτηση της υγρασίας και διοχετεύεται στην φιάλη που περιέχεται η αμίνη). Αμέσως αρχίζει να καταβυθίζεται λευκό ίζημα. Η αντίδραση συνεχίζεται μέχρι να σταματήσει η καταβύθιση προϊόντος. Το λευκό στερεό διηθείται, ξεπλένεται με αιθέρα και ανακρυσταλλώνεται από μίγμα αιθέρα/μεθανόλης. Η αντίδραση είναι ποσοτική.

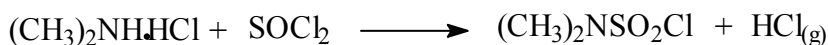


Σε σφαιρική φιάλη με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής που περιέχει το SO₂Cl₂ (5 ml, 0,072 mol) σε CH₃CN (10 ml) προστίθεται το υδροχλωρικό άλας της αμίνης (2,63 gr, 0,012 mol) υπό ανάδευση. Το διάλυμα θερμαίνεται στους 65 °C για 24 h. Μόλις ξεκινήσει η θέρμανση εκλύεται αέριο HCl. Το θολό αρχικά διάλυμα διαυγάζει μετά από 6 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό για την απομάκρυνση του CH₃CN και του αναλλοίωτου SO₂Cl₂. Το υπόλειμμα εκχυλίζεται

πολλές φορές με αιθέρα. Τα αιθερικά εκχυλίσματα συγκεντρώνονται, και φυλάσσονται μετά την απομάκρυνση του διαλύτη.

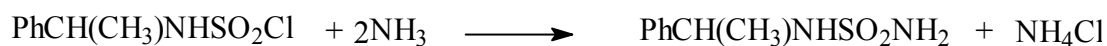


Σε σφαιρική φιάλη με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής που περιέχει το SO_2Cl_2 (5 ml, 0,072 mol) σε CH_3CN (10 ml) προστίθεται το υδροχλωρικό άλας της αμίνης (2,05 gr, 0,012 mol) υπό ανάδευση. Το διάλυμα θερμαίνεται στους 65 °C για 24 h. Μόλις ξεκινήσει η θέρμανση εκλύεται αέριο HCl . Το θολό αρχικά διάλυμα διαυγάζει μετά από 6 h. Μετά το πέρας των 24 h προστίθεται ξανά SO_2Cl_2 (5 ml, 0,072 mol) και το διάλυμα αφήνεται να αντιδράσει άλλες 24h. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό για την απομάκρυνση του CH_3CN και του αναλλοίωτου SO_2Cl_2 . Το υπόλειμμα εκχυλίζεται πολλές φορές με αιθέρα. Τα αιθερικά εκχυλίσματα συγκεντρώνονται και φυλάσσονται μετά την απομάκρυνση του διαλύτη.



Σε σφαιρική φιάλη με κάθετο ψυκτήρα επαναρροής που περιέχει το SO_2Cl_2 (5 ml, 0,072 mol) σε CH_3CN (10 ml) προστίθεται το υδροχλωρικό άλας της αμίνης (1,72 gr, 0,012 mol) υπό ανάδευση. Το διάλυμα θερμαίνεται στους 65 °C για 24 h. Μόλις ξεκινήσει η θέρμανση εκλύεται αέριο HCl . Το θολό αρχικά διάλυμα διαυγάζει μετά από 6 h. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό για την

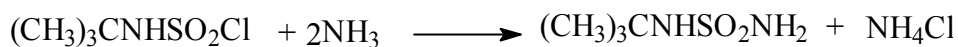
απομάκρυνση του CH₃CN και του αναλλοίωτου SO₂Cl₂. Το υπόλειμμα εκχυλίζεται πολλές φορές με αιθέρα. Τα αιθερικά εκχυλίσματα συγκεντρώνονται και φυλάσσονται μετά την απομάκρυνση του διαλύτη.



Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφονυλογλωρίδιο σε αιθέρα, διοχετεύεται αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παρασκευαστεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας στην συνέχεια διέρχεται από μοριακά κόσκινα για την ξήρανση της. Σχηματίζεται στερεό χλωριούχο αμμώνιο το οποίο απομακρύνεται με διήθηση. Ακολουθεί συμπύκνωση του αιθέρα και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από μίγμα χλωροφορμίου/εξανίου. Απόδοση 10% Σ.τ 67-69 °C

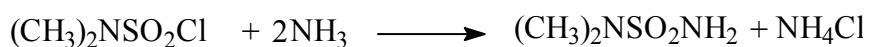
IR cm⁻¹ 3378(b), 3245, 1695, 1617, 1385, 1110, 836

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1,5(d, 3H, J=7 Hz), 4,6(q, 1H), 7-8(m, 5H)

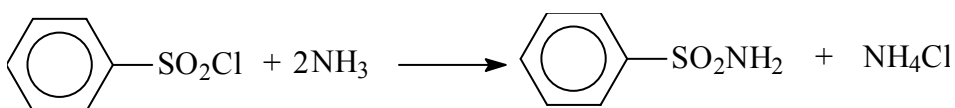


Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφονυλογλωρίδιο διαλυμένο σε αιθέρα, διοχετεύεται αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παρασκευαστεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας στην συνέχεια διέρχεται από μοριακά κόσκινα για την ξήρανση της. Σχηματίζεται στερεό χλωριούχο αμμώνιο το οποίο απομακρύνεται με διήθηση. Ακολουθεί συμπύκνωση του αιθέρα και το στερεό

υπόλειμμα καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από μίγμα χλωροφορμίου/εξανίου. Λαμβάνεται λευκό στερεό. Απόδοση 30%. Σ.τ 45-47 °C
H¹-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 1,35 (s, 9H), 5,0 (b)

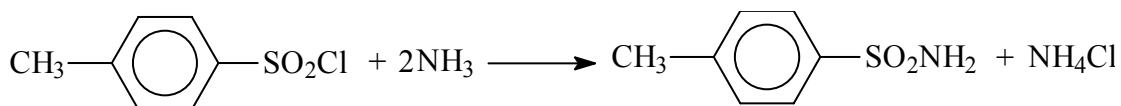


Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφονυλοχλωρίδιο διαλυμένο σε αιθέρα, διοχετεύεται αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παρασκευαστεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας στην συνέχεια διέρχεται από μοριακά κόσκινα για την ξήρανση της. Σχηματίζεται στερεό χλωριούχο αμμώνιο το οποίο απομακρύνεται με διήθηση. Ακολουθεί συμπύκνωση του αιθέρα και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από μίγμα χλωροφορμίου/εξανίου. Λαμβάνεται λευκό στερεό. Απόδοση 35%. Σ.τ 40-42 °C
H¹-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 2,8 (s, 6H), 4,1(b)



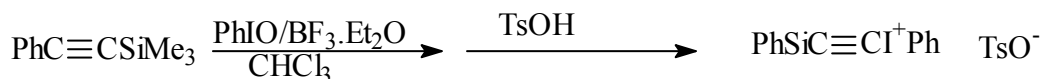
Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφονυλοχλωρίδιο (1,7 gr, 0,01 mol) διαλυμένο σε αιθέρα, διοχετεύεται αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παρασκευαστεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας στην συνέχεια διέρχεται από μοριακά κόσκινα για την ξήρανση της. Σχηματίζεται στερεό χλωριούχο αμμώνιο το οποίο απομακρύνεται με διήθηση. Ακολουθεί συμπύκνωση του αιθέρα και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από μίγμα χλωροφορμίου/εξανίου. Συλλέχθηκαν 1,22 gr. Απόδοση 78%. Σ.τ 15-152 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,5-7,9 (m, 5H), 4,8 (b, 2H)



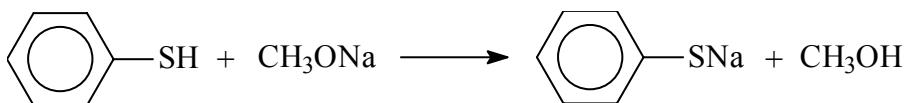
Σε δίλαιομη σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφονυλοχλωρίδιο (2 gr, 0,01mol) διαλυμένο σε αιθέρα, διοχετεύεται αέρια αμμωνία. Η αέρια αμμωνία αφού παρασκευαστεί με θέρμανση πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας στην συνέχεια διέρχεται από μοριακά κόσκινα για την ξήρανση της. Σχηματίζεται στερεό χλωριούχο αμμώνιο το οποίο απομακρύνεται με διήθηση. Ακολουθεί συμπύκνωση του αιθέρα και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από μίγμα χλωροφορμίου/εξανίου. Συλλέχθηκαν 1,38 gr. Απόδοση 80%. Σ.τ 156-158 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 2,3 (s, 3H), 4,8 (b, 2H), 7,2-7,8 (m, 4H)

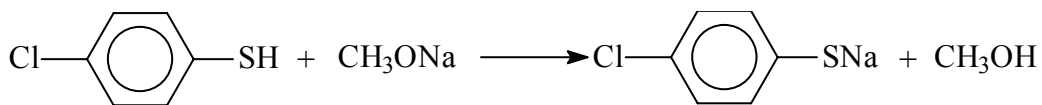


Σε αιώρημα του ιωδοζοβενζολίου (1,1gr, 5mmol) και του φαινυλοτριμεθυλσιλυλακετυλενίου (5mmol, 0,870gr) σε χλωροφόρμιο, προστίθεται αργά, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (710 mg, 5 mmol, 0,63 ml) σε θερμοκρασία 0 °C. Το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Στην συνέχεια επαναψύχεται στους 0 °C και προστίθεται, υπό βίαιη ανάδευση, διάλυμα π-τολουόλιο-σουλφονικού οξέος σε νερό. Οι δύο φάσεις που σχηματίζονται διαχωρίζονται και η υδατική φάση ξεπλένεται 3 φορές με χλωροφόρμιο. Οι οργανικές φάσεις συγκεντρώνονται, ξηραίνονται, και συμπυκνώνονται. Το προκύπτον ελαιώδες υγρό στερεοποιείται με την προσθήκη αιθέρα. Το προκύπτον στερεό διηθείται, ξεπλένεται με αιθέρα και ξηραίνεται στην ατμόσφαιρα. Συλλέχθηκαν 1,32 gr. Απόδοση 55%

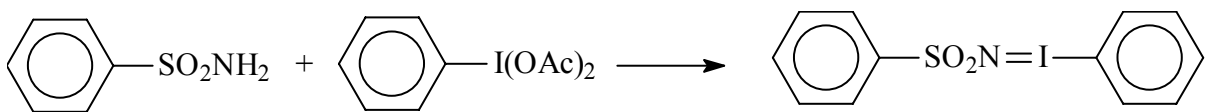
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 2,14(s, 3H), 7-8(m, 10H)



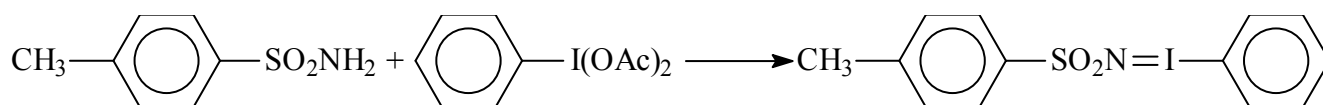
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το CH_3ONa (2 gr, 0,03 mol) χωρίς διαλύτη, προστίθεται σιγά, σιγά και υπό έντονη ανάδευση η θειοφαινόλη **286** (4,4gr, 0,04mol). Η αντίδραση είναι εξώθερμη. Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 1h και στην συνέχεια το στερεό συλλέγεται και ξεπλένεται με αιθέρα. Συλλέχθηκαν 3,9 gr. Απόδοση 99%



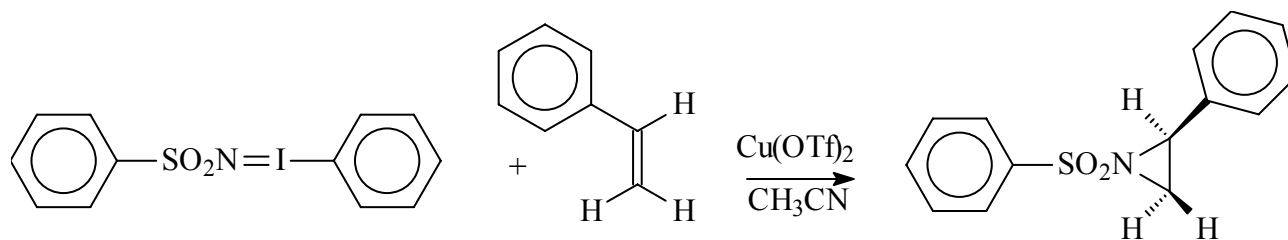
Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το CH_3ONa (2 gr, 0,03 mol) διαλυμένο σε μεθανόλη, προστίθεται σιγά, σιγά και υπό έντονη ανάδευση η χλωροθειοφαινόλη **289** (4,33gr, 0,03mol) Η αντίδραση είναι εξώθερμη. Το μίγμα αφήνεται για ανάδευση για 48 h και στην συνέχεια συμπυκνώνεται. Το στερεό που σχηματίζεται ξεπλένεται με αιθέρα και ξηραίνεται υπό κενό. Συλλέχθηκαν 4,0 gr. Απόδοση 80%



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφοναμίδιο **256** (314mg, 2mmol) και το KOH (5mmol) σε μεθανόλη στους $-30\text{ }^\circ\text{C}$ προστίθεται το διακετοξυιωδοβενζόλιο (644mgr, 2mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4h. Στην συνέχεια, το μίγμα χύνεται σε νερό και αφήνεται για 12 h στους $0\text{ }^\circ\text{C}$. Σχηματίζεται ένα ελαφρά κίτρινο στερεό το οποίο συλλέγεται και ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη. Συλλέχθηκαν 360 mgr. Απόδοση 55%



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει το σουλφοναμίδιο **254** (342mgr, 2mmol) και το KOH (5mmol) σε μεθανόλη στους 0 °C προστίθεται το διακετοξυιωδοβενζόλιο (644mgr, 2mmol). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 4h. Στην συνέχεια, το μίγμα χύνεται σε νερό και αφήνεται για 12 h στους 0 °C. Σχηματίζεται ένα ελαφρά κίτρινο στερεό το οποίο συλλέγεται και ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη. Συλλέχθηκαν 400 mgr. Απόδοση 54%

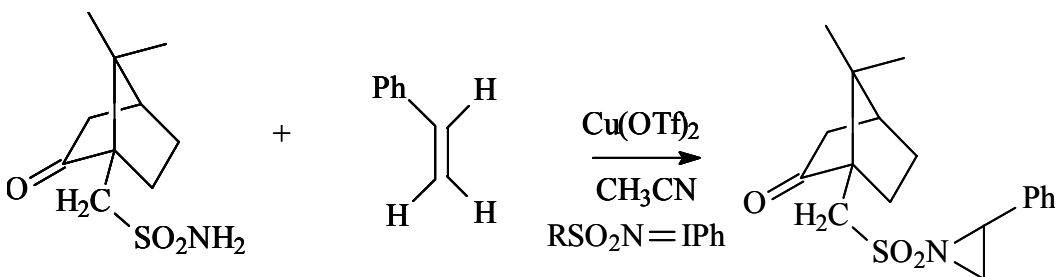


Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 5 ml CH₃CN και Cu(OTf)₂ (5 mg, 0,014mmol) προστίθεται το υλίδιο **258** (100 mg, 0,276 mmol) και το στυρένιο (0,160 ml, 1,40 mmol) κάτω από ατμόσφαιρα αζώτου. Το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση για τρεις ώρες ή μέχρι όλη η ποσότητα του υλιδίου να έχει διαλυθεί. Στην συνέχεια ο διαλύτης

απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό και το προκύπτον ελαιώδες υγρό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης. Παρασκευάστηκαν 60 mgr αζιριδίνης. Απόδοση 85%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7-8 (m, 10H), 3,8(dd, 1H, $J_{cis}=2,7$ Hz, $J_{trans}=4,5$ Hz), 3.02 (d, 1H, $J=6,9$ Hz), 2,42(d, 1H, $J=4,5$ Hz)

MS m/z (%) M^+ 259 (5), 118 (65), 91 (100), 77 (40), 65 (25), 51 (30)

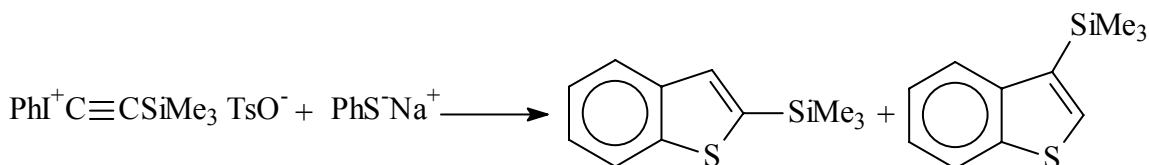


Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (5 mg, 0,014mmol), στυρένιο (0,160 ml, 1,40 mmol) και το 1(*S*)-10-καμφοροσουλφοναμίδιο (65 mgr, 0,28mmol σε 2 ml CH_3CN παρουσία μοριακών κόσκινων 3A° , προστίθεται σε θερμοκρασία 0°C και σε διάστημα δυο ωρών το PhIO (62 mgr, 0,28mmol) κάτω από ατμόσφαιρα αζώτου. Η θερμοκρασία διατηρείται στους 0°C για 24 ώρες. μετά το τέλος της αντίδρασης το διάλυμα φιλτράρεται και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό. Το προκύπτον ελαιώδες υγρό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη έκλυσης (PE)/(EtOAc) 4:1 στο οποίο έχει προστεθεί μικρή ποσότητα τριαιθυλαμίνης για την εξουδετέρωση του όξινου περιβάλλοντος του υλικού πληρώσεως της στήλης. Παρασκευάστηκαν 50 mgr αζιριδίνης. Απόδοση 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 0,90 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,2(m, 2H), 1,3(m, 2H), 1,75(m, 1H), 2,4 (d, 1H, $J=7$) 3,03 (d, 1H, $J=10$), 3,25 (dd, 1H, $J_{cis}=10$ Hz, $J_{trans}=12$ Hz), 3,7 (t, 2H)

C^{13} -NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 19.4, 19.7, 24.5, 26.7, 35.6, 42.3, 43.2, 47.8, 49, 51, 58, 126, 128.2, 128.4, 135, 214

MS m/z (%) M^+ 333 (3), 269 (5), 215 (7), 118 (100), 91 (60), 81 (35), 55 (20), 41 (35)



Σε δύλαιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το τριμεθυλσιλυλαιθθυλοϊωδωνιακό άλας (50 mgr, 0,105 mmol), διαλυμένο σε χλωροφόρμιο (2ml) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και σε θερμοκρασία 0 °C, προστίθεται αργά και με ανάδευση το θειοφαινοξείδιο του νατρίου (20 mgr, 0,147 mmol) διαλυμένο σε νερό (0,5 ml). Κατά την προσθήκη του τελευταίου εμφανίζεται στο διάλυμα για ελάχιστο χρόνο ένα κίτρινο χρώμα. Το διάλυμα αφήνεται για ανάδευση 1h και στην συνέχεια προστίθεται σε διαχωριστικό χωνί όπου διαχωρίζονται οι δύο φάσεις. Η οργανική φάση ξεπλένεται με νερό (2x5 ml) για την απομάκρυνση των αλάτων. Η οργανική φάση ξηραίνεται με Na_2SO_4 διηθείται και συμπυκνώνεται. Το ελαιώδες υγρό που προκύπτει αναλύεται με αέριο χρωματογράφο. Το πειραματικό είναι όμοιο και για τις άλλες ενώσεις.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

V.1 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΔΙ(ΑΚΥΛΟΞΥΙΩΔΟ)-BENZOLΙΩΝ

Στο πρώτο κομμάτι αυτής της εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση νέων δι(ακυλοξυιωδο)βενζολίων στα οποία η ακυλοξυ-ομάδα αποτελείται από *N*-προστατευμένα α-αμινοξέα. Η δημιουργία αυτών των ενώσεων του τρισθενούς ιωδίου δεν ήταν επιτυχής για όλα τα αμινοξέα που χρησιμοποιήθηκαν. Καταλληλότερες προστατευτικές ομάδες ήταν η *N*-βενζούλ- και η *N*-Boc ενώ η χρήση της *N*-Fmoc-ομάδας δεν οδήγησε στα επιθυμητά αποτελέσματα. Επίσης η προσπάθεια σύνθεσης *O*-ακυλο-κυανυδρινών από τα νέα δι(ακυλοξυ)ιωδοβενζόλια δεν στέφθηκε από επιτυχία, πιθανότατα για τους λόγους που περιγράφηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο.

V.2 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΝΕΩΝ ΑΖΙΡΙΔΙΝΩΝ ΜΕΣΩ ΙΜΙΝΟΪΩΔΑΝΙΩΝ

Στο δεύτερο κομμάτι της εργασίας επιχειρήθηκε η σύνθεση νέων αζιριδινών μέσω ιμινοϊωδανίων. Η σύνθεση των ιμινοϊωδανίων ήταν επιτυχής μόνο για τα βιβλιογραφικά σουλφοναμίδια, πιθανότατα λόγω της αστάθειας αυτών των ενώσεων και της ευκολίας με την οποία διασπώνται. Έτσι κατορθώθηκε η σύνθεση μιας νέας αζιριδίνης, της φαινυλαζιριδίνης του 1(*S*)-10-καμφοροσουλφοναμιδίου χωρίς την απομόνωση του ενδιάμεσου ιμινοϊωδανίου λόγω της μη σταθερότητας του. Η σύνθεση των αζιριδινών των παραγώγων της σουλφονυλουρίας δεν έδωσε ξεκάθαρα συμπεράσματα ενώ και σε αυτήν την περίπτωση δεν κατορθώθηκε η απομόνωση των ιμινοϊωδανίων.

V.3 ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ BENZO[β]ΘΕΙΟΦΑΙΝΙΚΟΥ ΔΑΚΤΥΛΙΟΥ

Στο τρίτο και τελευταίο κομμάτι της παρούσας εργασίας έγιναν προσπάθειες σύνθεσης του βενζο[β]θειοφαινικού δακτυλίου. Τα ποσοστά των παραγόμενων προϊόντων είναι πολύ μικρά με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ασφαλή

συμπεράσματα. Όσες προσπάθειες και αν έγιναν δεν ήταν δυνατή η αύξηση του ποσοστού των προϊόντων γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην μετατροπή του μεγαλύτερου μέρους των αλάτων των θειολών στα αντίστοιχα δισουλφίδια. Η χρήση αλάτων θειολών τα οποία δεν θα μετατρέπονται εύκολα στα αντίστοιχα δισουλφίδια ίσως να οδηγήσει στην αύξηση του ποσοστού των επιθυμητών προϊόντων.

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stang, P.J.; Zhdankin, V.V. *Chemical Reviews*, **1996**, *96*, 1123.
2. Schützenberger, M. P. *J. Prakt. Chem.* **1861**, *12*, 135.
3. Willgerodt, C. *Die organischen Verbindungen mit mehrwertigen Jod*, Enke, Stuttgart, **1914**.
4. Willgerodt, C. *J. Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154.
5. Meyer, V.; Wachter, W. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 2632.
6. Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1600.
7. Bockemüller, W. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 522.
8. Medlin, W.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1026.
9. Criegee, R.; Beucker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1939**, *541*, 218.
10. Sandin, R. *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 249.
11. Banks, D.F. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243.
12. Togo, H.; Nogami, G.; Yokoyama, M. *Synlett*, **1998**, 534.
13. Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I*, **1999**, 669.
14. Varvoglis A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, **1996**.
15. Doub, L. US patent 3,422,152; *Chem Abstr.* **1969**, *70*, 57407n.
16. Jezic, Z. US patent 3,712,920; *Chem Abstr.* **1973**, *79*, 5254d.
17. Moyle, C.L. US patent 3,944,498; *Chem Abstr.* **1976**, *84*, 181912b.
18. Jezic, Z. US patent 3,7734,928; *Chem Abstr.* **1973**, *79*, 42151m.
19. Jezic, Z. US patent 3,622,586; *Chem Abstr.* **1972**, *76*, 59460x.
20. Horton G. M. *Can. J. Anim. Sc.* **1980**, *60*, 169.
21. Holland, P. C.; Clark, M. G.; Bloxham, D. P.; Lardy, H. A. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 6050.
22. Gatley, S. J.; Sheratt, H. S. A. *Biochem. J.* **1976**, *158*, 307.
23. Bretskin, A. P. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1984**, *275*, 1425.
24. Sharefkin, J. G; Saltzman, H. *Organic Syntheses*; Wiley: New York, **1973**; Collect. Vol. V, p 660.
25. Zhdankin, V. V.; Scheuller, M. C.; Stang, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6853.

26. Stang, P.J.; Zhdankin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9808.
27. Gallop, P. M.; Paz, M. A.; Stang, P. J.; Zhdankin, V. V.; Tykwinski, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11702.
28. McKillop, A.; Kemp, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3299.
29. Ochiai, M.; Oshima, K.; Ito, T.; Masaki, Y.; Nagao, Y.; Shiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1327.
30. Stang, P. J.; Boehshar, M.; Wingert, H.; Kitamura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3272.
31. Varvoglis A, *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine* ;VCH Puplichers, Inc.; New York, **1992**.
32. Pelter, A.; Elgendy, S.M.A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1993**, 1891.
33. Spyroudis, S.; Tarantili, P. *Tetraedron*, **1994**, *50*, 11541.
34. Spyroudis, S.; Varvoglis, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 185.
35. Furuta, K.; Nagata, T.; Yamamoto. H. *Tetraedron Lett.* **1988**, *29*, 2215.
36. Rawal, V.H.; Iwasa, S. *Tetraedron Lett.* **1992**, *33*, 4687.
37. Armas, D.; Concepsion, J. I; Francisco, D.G.; Hernandez R.; Salazar, J.A.; Suarez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 405.
38. Varella, E. A.; Varvoglis, A., *Synthetic Comm.*, **1991**, *21*,531.
39. Schank, K.; Lick, C. *Synthesis*, **1983**, 392.
40. Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chemistry letters*, **1975**, 361.
41. Besenyeyi, G.; Nemeth, S.; Simandi, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6105.
42. Adamsone, B.Y.; Prikule, D.E.; Neiland, O.Y. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1979**, 2416.
43. Zhu, S.Z.; Chen, Q.Y.; *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1990**, 1459.
44. Hadjarapoglou, L.; Varvoglis, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1599.
45. Kalogiannis, S.; Spyroudis, S., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5041.
46. Hadjarapoglou, L.; Varvoglis, A.; Alcock, N.W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 2839.
47. Hadjarapoglou, L.; Schank, K., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6673.
48. Moriarty, R.M.; Prakash, O.; Vaid, R.K.; Zhao, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6443.

49. Gallos, J.K.; Koftis, T.V.; Koumbis, A.E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1994**, 611.
50. Semenov, V.V.; Shevelev, S.A., *Izv. Akad. Nauk SSSR*, **1978**, 2355.
51. Hadjiarapoglou, L.; Varvoglis, A., *Synthesis*, **1993**, 913.
52. Hood, J.N.C.; Lloyd, D.; MacDonald, W.A.; Shepherd, T.M., *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3353.
53. Abramovitch, D.A.; Grins, G.; Rogers, R.B.; Shinkai, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5671.
54. Mahy, J.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1988**, 1517.
55. Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2742.
56. Li, Z.; Konser, K.R.; Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326.
57. Yang, R.Y.; Dai, L.X., *Synthesis*, **1993**, 481.
58. Beringer, F. M.; Galton, S. A., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1930.
59. Rebrovic, L.; Koser, G F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4700.
60. Margida, A. J.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4703.
61. Lodaya, J.S.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1513.
62. Stang, P. J.; Arif, A. M.; Crittell, C. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 287.
63. Stang, P. J.; Suiber, B.W.; Chen, Z. C.; Roberts, K. A.; Anderson, A. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 228.
64. Ochiai, M.; Kunishima, M.; Sumi, K.; Nagao, Y.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4501.
65. Kitamura, T.; Stang, P.J., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4105.
66. Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, T.; Masaki, Y.; Kunushima, M; Tani, S.; Nagao, Y. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1990**, 118.
67. Hembre, R. T.; Scott, C. P.; Norton, J. R., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3650.
68. Stang, P. J.; Arif, A. M.; Crittell, C. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 287.
69. Bachi, M. D.; Ner, N. B.; Crittell, C. M.; Stang, B. J.; Williamson, B.L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3912.
70. Kitamura, T.; Tanaka, T.; Taniguchi, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 2892.
71. Ochiai, M.; Ho, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y., *Chem. Commun.*, **1990**, 118.
72. Ochiai, M.; Vemura, K.; Masaki, Y., *J. Am. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 118.

73. Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fuji, K.; Shiro, M.; Fugita, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 82.
74. Feldman, K. S.; Mareska, D. A., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5650.
75. Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 800.
76. Kitamura, T.; Tsuda, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 537.
77. Tykwins, R. R.; Williamson, B. L.; Fischer, D. R.; Stang, P. J.; Arif, A. M., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5235.
78. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4571.
79. Lodaya, J. S.; Koser, G. F., *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1513.
80. Murch, P.; Williamson, B. L.; Stang, P. J., *Synthesis*, **1994**, 1255.
81. Stang, P. J.; Surber, B. W.; Chen, Z. C.; Roberts, K. A.; Anderson, A. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 228.
82. Stang, P. J.; Boeshar, M.; Lin, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7832.
83. Stang, P. J.; Kitamura, T.; Boeshar, M.; Wingert, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2225.
84. Williamson, B. L.; Stang, P. J.; Arif, A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2590.
85. Kotali, E.; Varvoglis, A.; Bozopoulos, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 827.
86. Duffey, S. S.; Blum, M.S.; Fales, H. M. Evans, S. L.; Roncadori, R. W.; Tiemann, D. L.; Nakawara, Y. *J. Chem. Ecol.*, **1977**, *3*, 101.
87. Selikson, S.J.; Watt, D.S. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 267.
88. Vedels, E.; Telchov, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 740.
89. Hoffman, H. R.; Ismail, Z. M.; Hollweg, R.; Zein, A. R., *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1990**, *63*, 1807.
90. Ponnusamy, E.; Fotadar, U.; Spinsi, A.; Fiat, D. *Synthesis*, **1986**, 48.
91. Caprino, L.A.; Grace, Y. H. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404.
92. Kasai, M.; Kono, M. *Synlett.*, **1992**, 778.
93. Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W.K.; Zbinovski, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohnos, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *34*, 3184.
94. Kunz, K.R.; Iyengar, S. B.; Dorr, R. T.; Alberts, D. S.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2281.
95. Yokoi, K.; Nagaoka, K.; Nakashima, T.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 4554.

96. Gerhart, E.; Higgins, W.; Tardif, C.; Ducep, J. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 2157.
97. Tanner, M. E.; Miao, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4073.
98. Han, I.; Kohn, H.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4648.
99. Berry, M. B.; Craig, D. *Syn. Lett.*, **1992**, 41.
100. Sinou, D.; Emziane, M., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4423.
101. Blandy, C.; Choukroun, R.; Gervais, D. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4189.
102. Tanner, D.; Birgesson, C.; Dhaliwal, H. K., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1903.
103. Shustov, G.V.; Krutius, O. N.; Voznesensky, V. N.; Chervin, I. I.; Ereemeev, A. V.;
Krostyanovsky, R. G.; Polyak, F. D., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6741.
104. Michida, T.; Sayo, H. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 27
105. Scheiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4759
106. Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6744.
107. Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5328.
108. Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5326.
109. O'Brien, C. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 81.
110. Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Tucker, L.C.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**, 2277.
111. Baldwin, J.E.; Adlington, R.M.; Robinson, N.G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 153.
112. Tanner, D.; Somfai, P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1211.
113. Maletina, I. I.; Miranova, A. A.; Orda, V. V.; Yagupolskii, L. M. *Synthesis*, **1983**, 456.
114. Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340.
115. Weib, G.; Schulze, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *729*, 40.
116. Matier, W. L.; Comer, W. T. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 538.
117. Dauban, P.; Saniere, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707.
118. Bartmann, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 337.
119. Grieco, P. A.; Ohfuné, Y.; Majetich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7393.

120. Schultz, A. G.; Motyka, L. A.; Plummer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7174.
121. Williamson, B. L.; Tykwinski, R. R.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 93.
122. Schildknecht, K.; Bohnstedt, A. C.; Feldman, K. S.; Sambandam, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7544.
123. Feldman, K. S.; Bruendl, M. M.; Schildknecht, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7722.
124. Shu, T.; Chen, D. W.; Ochiai, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *31*, 5539.
125. Kotali, E.; Varvoglis, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2759.
126. Zhang, P.F.; Chen, Z. C. *Synthesis*, **2001**, *3*, 358.
127. Zhang, P.-F.; Chen, Z.-C. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 503.
128. Ochiai, M.; Kunishima, M.; Tani, S.; Nagao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3135