

**ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΔΑΚΤΥΛΙΩΝ ΜΕΣΩ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΑΖΩΤΟΥΧΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 3-
ΦΟΡΜΥΛΟΧΡΩΜΟΝΗΣ**

ΚΑΣΠΕΝΤΑΚΗΣ Χ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Ι.ΣΤΕΦΑΝΙΔΟΥ-ΣΤΕΦΑΝΑΤΟΥ

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
1999-2000

XX

1.2. Παρασκευή της βενζοϋλο-υδραζόνης
της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**

XX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

1.3. Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**
με τη διχλωροκετένη

XX

XX

1.4. Αντιδράση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**
με τη χλωροκετένη

XX

XX

1.5. Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**
με τη διμεθυλοκετένη

XX

XX

1.6. Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**
με τη διφαινυλο- και την φαινοξυ-κετένη

XX

XXXXXX

1.7. Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**
με τη φαινυλο-βενζοϋλοκετένη

XX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης
παραγώγων της 3-φορμυλοχρωμόνης**

XX

2.1. Εισαγωγικά

XX

XX

2.2. Αντιδράσεις 1,3-διπολικής Κυκλοπροσθήκης του
νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με διπολόφιλα

XX

2.2.1. Παρασκευή του νιτριλοξειδίου
της 3-φορμυλοχρωμόνης **187**

XX

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

2.2.2. Αντιδράσεις του νιτριλοξειδίου **187** με τον φουμαρικό
διμεθυλεστέρα και τον μηλεϊνικό διαιθυλεστέρα

XX

2.2.3. Αντίδραση του νιτριλοξειδίου **187**
με το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η σύνθεση νέων ετεροκυκλικών χρωμονικών παραγώγων, μέσα από αντιδράσεις αζωτούχων παραγώγων της 3-φορμυλοχρωμόνης.

Αρχική ένωση για όλες τις προσπάθειες που έγιναν, ήταν η 3-φορμυλοχρωμόνη.

Στο πρώτο κεφάλαιο περιγράφεται η επίδραση κετενών στον υδραζονικό δεσμό C=N της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης, με σκοπό την παραλαβή αζετιδινονικών παραγώγων από αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης. Αντ' αυτών απομονώθηκαν πυραζολιδινοικά και 1,3,4-οξαδιαζολινικά παράγωγα, ανάλογα με τους υποκαταστάτες της κετένης.

Ακολούθησαν αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης, το οποίο παρασκευάστηκε *in situ* από την οξειδωση της αντίστοιχης αλδοξίμης. Από τις αντιδράσεις αυτές, που περιγράφονται στο δεύτερο κεφάλαιο, απομονώθηκαν τα αναμενόμενα Δ^2 -ισοξαζολινικά παράγωγα. Δοκιμάστηκε επίσης η δράση της νιτριλιμίνης της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης σαν δίπολο, σε αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης με διάφορα διπολόφιλα. Η νιτριλιμίνη παρασκευάστηκε κι αυτή *in situ*.

Στο τρίτο και τελευταίο κεφάλαιο περιγράφονται διάφορες συνθετικές προσπάθειες, που περιλαμβάνουν αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης. Έτσι αναφέρονται οι προσπάθειες για οξειδωτική κυκλοποίηση και σχηματισμό συμπυκνωμένων ετεροκυκλικών παραγώγων της χρωμόνης, χρησιμοποιώντας σαν οξειδωτικό τον τετραοξικό μόλυβδο. Εξετάζεται επίσης τόσο η διενόφιλη δράση, όσο και η δράση σαν ετεροδιένιο ορισμένων αζωτούχων παραγώγων της 3-φορμυλοχρωμόνης. Τέλος, περιγράφονται οι προσπάθειες σύνθεσης και κάποιων άλλων χρωμονικών παραγώγων.

Σχεδόν όλες οι ενώσεις που παρασκευάστηκαν είναι νέες και ταυτοποιήθηκαν βάσει των αναλυτικών και φασματοσκοπικών τους δεδομένων. Η όλη φασματοσκοπική μελέτη έγινε από τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Τσολερίδη.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Α.Π.Θ. κατά το χρονικό διάστημα 1999-2000, στα πλαίσια του χρηματοδοτούμενου από την Ευρωπαϊκή Κοινότητα διατμηματικού προγράμματος μεταπτυχιακών

σπουδών Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ, με τίτλο: «Απομόνωση και σύνθεση φυσικών προϊόντων με βιολογική δραστηριότητα», που διοργάνωσε το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ήταν η κα Ιουλία Στεφανίδου-Στεφανάτου (του Α.Π.Θ.) την οποία θέλω να ευχαριστήσω θερμά τόσο για την υπόδειξη του θέματος, όσο και για την αμέριστη συμπαράστασή της, την υπομονή και την κατανόησή της.

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή κ. Δ. Νικολαΐδη, υπεύθυνο του προγράμματος Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ. στη Θεσσαλονίκη και μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την ουσιαστική βοήθειά του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του.

Τον Καθηγητή κ. Ν. Ρόδιο ευχαριστώ για την κατανόηση και το ενδιαφέρον του.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κ. Τσολερίδη ευχαριστώ τόσο για την απόδοση των φασματοσκοπικών δεδομένων, όσο και για το ζήλο με τον οποίο ασχολήθηκε για τη διόρθωση και την καλύτερη απόδοση της εργασίας.

Θέλω να ευχαριστήσω επίσης τους καθηγητές από το Πανεπιστήμιο Κρήτης κ.κ. Χ. Κατερινόπουλο και Μ. Ορφανόπουλο για την άρτια διοργάνωση του προγράμματος, καθώς και όλους όσους συμμετείχαν σ' αυτό και συνέβαλαν στην ομαλή διεξαγωγή του.

Τις πιο θερμές ευχαριστίες εκφράζω προς τους διδακτορικούς, μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για την συμπαράσταση και το φιλικό περιβάλλον που μου προσέφεραν, καθώς και στους συμφοιτητές μου στο πρόγραμμα Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ. για τις ευχάριστες στιγμές που περάσαμε όλοι μαζί κατά τη διάρκεια του ενός χρόνου (1998-1999) στην Κρήτη.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω θερμά και τους γονείς μου για την ηθική αλλά και την οικονομική τους υποστήριξη.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2000

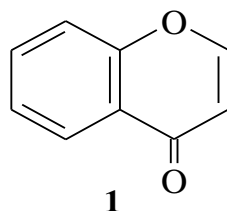
Γεώργιος Χ. Κασπεντάκης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΧΡΩΜΟΝΕΣ

1.1 Εισαγωγικά

Η χρωμόνη **1** και τα παράγωγά της αποτελούν μια ιδιαίτερα σημαντική τάξη ενώσεων. Οι χρωμόνες βρίσκονται σε μεγάλη αφθονία στο φυτικό βασίλειο είτε σε ελεύθερη μορφή, είτε ενωμένες π.χ με σάκχαρα. Για το λόγο αυτό, καθώς και για τη σημαντική βιολογική δράση που παρουσιάζουν πολλές από αυτές, η χημεία των χρωμονών έχει γίνει τα τελευταία χρόνια¹ αντικείμενο έρευνας πολλών επιστημονικών ομάδων (G.P Ellis, C.K Ghosh, A.Nohara κ.ά).

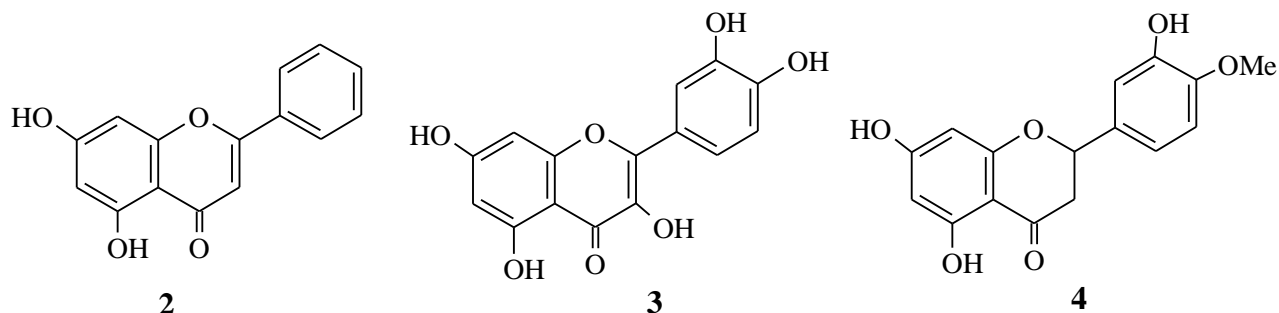


1.2 Ονομασία και κυριότερα παράγωγα

Η συστηματική ονομασία των χρωμονών είναι 4-οξο-4H-1-βενζοπυράνια ή αλλιώς γ-βενζοπυρόνες. Φαινομενικά προκύπτουν από τη συμπύκνωση ενός βενζολικού δακτυλίου και μιας γ-πυρόνης.

Τα παράγωγα των χρωμονών με τη μεγαλύτερη σημασία και παρουσία στο φυτικό βασίλειο είναι τα φλαβονοειδή και για να είμαστε πιο ακριβείς τα παράγωγα της φλαβόνης (2-αρυλο-υποκατεστημένες γ-βενζοπυρόνες). Τα φλαβονοειδή είναι φαινολικά παράγωγα και ανευρίσκονται σε όλα τα τμήματα των ανώτερων φυτών σε σημαντικές ποσότητες (0.5-1.5%) επιτελώντας σημαντικές λειτουργίες². Είναι υδατοδιαλυτές ενώσεις και είναι υπεύθυνες για το χρώμα των λουλουδιών και των φρούτων. Οι βιολογικές τους ιδιότητες και η δυνατότητα της φαρμακευτικής τους αξιοποίησης έχει μελετηθεί διεξοδικά.³ Πρόσφατα αναφέρθηκε η ικανότητα δράσης τους σαν αντιοξειδωτικά δεσμεύοντας ελεύθερες ρίζες.³

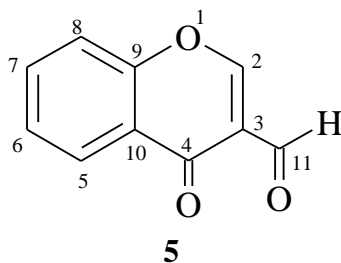
Τα κυριότερα λοιπόν παράγωγα της φλαβόνης είναι οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες και οι φλαβανόνες, παραδείγματα των οποίων αποτελούν η χρυσίνη **2**, η κερκετίνη **3** και η εσπεριτίνη **4** αντίστοιχα, που απεικονίζονται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1

Από τα υπόλοιπα παράγωγα των χρωμονών το μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν αυτά που έχουν κάποια λειτουργική ομάδα στον πυρονικό δακτύλιο, ιδιαίτερα αν αυτή εμπεριέχει διπλό δεσμό σε συζυγία με τον ολεφινικό δεσμό του πυρονικού δακτυλίου.

Έτσι, παράγωγα όπως η 3-φορμυλοχρωμόνη **5** αποκτούν μεγάλο ενδιαφέρον εξαιτίας της υψηλής λειτουργικότητας και των πολλών συθετικών δυνατοτήτων που προσφέρουν.



Σχήμα 2

Με τη χημεία του μορίου της 3-φορμυλοχρωμόνης και ειδικότερα αζωτούχων παραγώγων της, ασχολείται η εργασία αυτή.

1.3 Παρασκευές χρωμονών

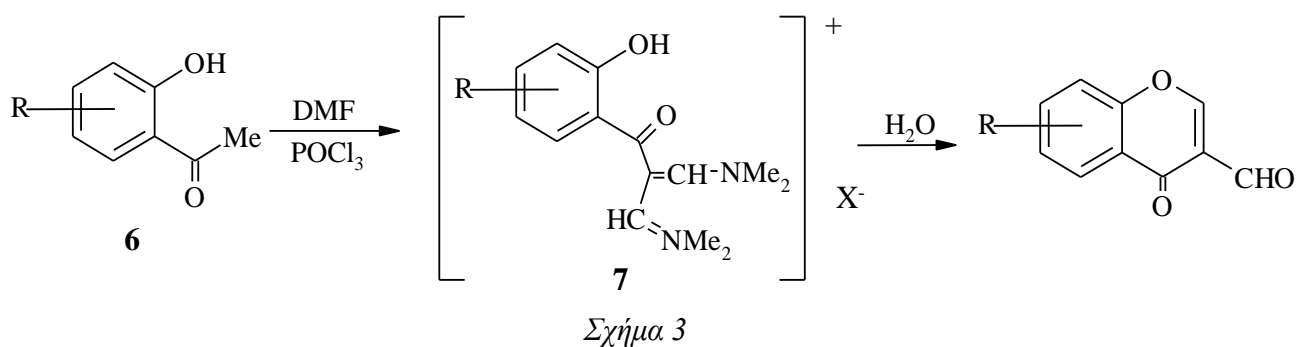
Η πρώτη σύνθεση της χρωμόνης **1** αναφέρεται το 1967 από τους Eiden και Haverland, με φορμυλίωση της 2-φορμυλο-2'-υδροξυακετοφαινόνης. Η τελευταία προέκυψε από την

o-υδροξυακετοφαινόνη με επίδραση ορθοφορμικού τριαιθυλεστέρα και οξικού ανυδρίτη, σε απόδοση 30%.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται οι παρακάτω μέθοδοι παρασκευής χρωμονών:

α) Παρασκευή 3-φορμυλοχρωμονών με τη μέθοδο Vilsmeier-Haak²

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, διάλυμα μιας κατάλληλα υποκατεστημένης *o*-υδροξυακετοφαινόνης **6** σε *N,N'*-διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) κατεργάζεται με οξοτριχλωριούχο φώσφορο (POCl₃) στους -20 °C, αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και λαμβάνεται το τελικό προϊόν προσθέτοντας στο μίγμα νερό. Η αντίδραση απεικονίζεται στο σχήμα 3. Ενδιάμεσα σχηματίζεται το **7** το οποίο δεν απομονώνεται.

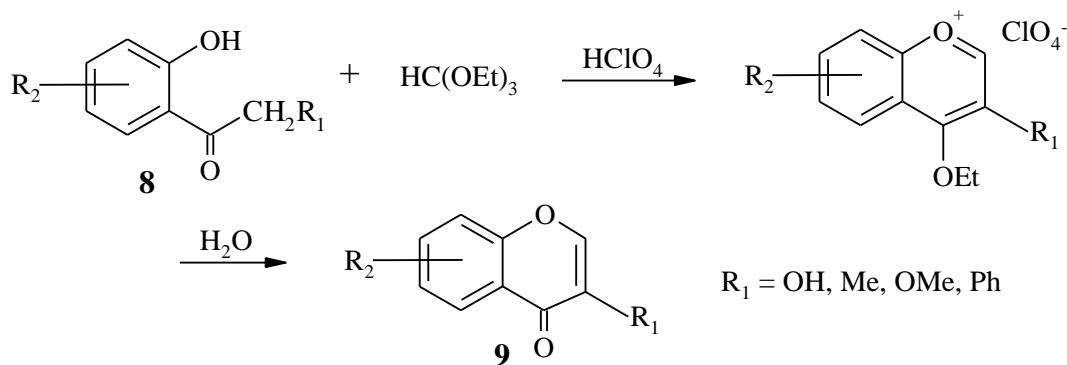


Οι αποδόσεις στην αντίδραση αυτή κυμαίνονται από 40-90% ανάλογα με τους υποκαταστάτες στο βενζολικό δακτύλιο. Η 3-φορμυλοχρωμόνη λαμβάνεται σε απόδοση 61%.

β) Παρασκευή 3-υποκατεστημένων χρωμονών

i) Με τη μέθοδο του υπερχλωρικού οξέος⁴

Οι 3-υποκατεστημένες χρωμόνες **9** προκύπτουν από κατάλληλα υποκατεστημένες *o*-υδροξυακετοφαινόνες **8**, με επίδραση ορθοφορμικού τριαιθυλεστέρα και υπερχλωρικού οξέος (Σχήμα 4).



Σχήμα 4

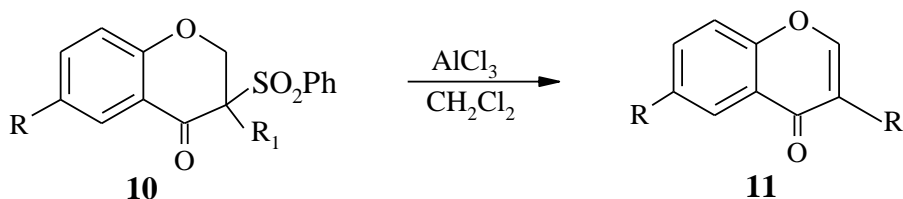
Αντικατάσταση του ορθοφορμικού με ορθοξικό αιθυλεστέρα οδηγεί στην παρασκευή 2-μεθυλο-3-υποκατεστημένων χρωμονών.

ii) Με τη μέθοδο του οξικού-φορμικού ανυδρίτη^{4,5}

Με τη μέθοδο αυτή συνθέτονται 3-υποκατεστημένα παράγωγα που δεν μπορούν να παρασκευαστούν με την προηγούμενη μέθοδο. Σύμφωνα λοιπόν με αυτήν, κατεργασία της υποκατεστημένης με $R_1 = \text{NO}_2, \text{COPh, Ac, SOMe}$ και SO_2Me *o*-υδροξυακετοφαινόνης (βλ. Σχ. 5), με μεικτό οξικό-φορμικό ανυδρίτη και φορμικό νάτριο οδηγεί ξανά σε συστήματα τύπου **9**. Η παρουσία της νιτροομάδας στη θέση 3 είναι αρκετά σημαντική εφόσον μπορεί, πρώτα με αναγωγή και έπειτα με διαζώτωση και όξινη υδρόλυση, να μετατραπεί σε υδροξυ ομάδα και έτσι να αλλάξει τελείως η λειτουργικότητα του μορίου.

Οι αποδόσεις στις μεθόδους αυτές κυμαίνονται από μέτριες έως ικανοποιητικές.

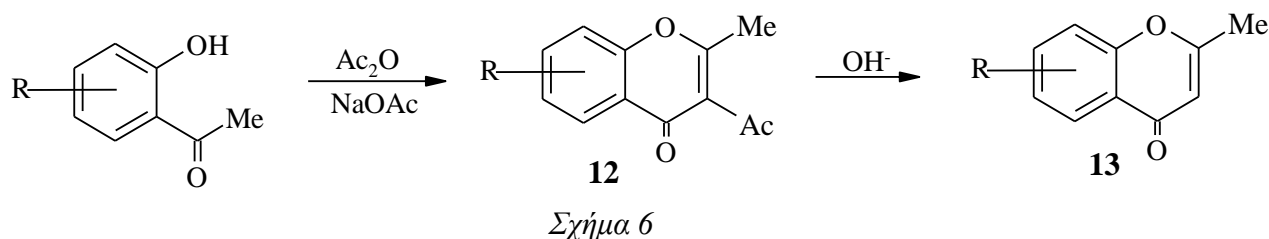
Τέλος, στη βιβλιογραφία αναφέρεται⁶ μια μέθοδος παρασκευής 3-αλκυλοχρωμονών **11** σε πολύ υψηλές αποδόσεις, σύμφωνα με την οποία αφού παρασκευαστούν οι 3-αλκυλο-3-φαινυλοσουλφονυλο-χρωμανόνες **10**, αποσπάται ποσοτικά φαινυλοσουλφονικό οξύ με την επίδραση άνυδρου τριχλωριούχου αργιλίου, όπως φαίνεται και στο σχήμα 5.



Σχήμα 5

γ) Παρασκευή χρωμονών και φλαβονών με τη μέθοδο Kostanecki-Robinson

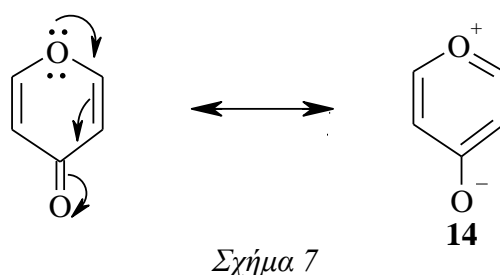
Κατά την επεξεργασία υποκατεστημένων παραγώγων της *o*-υδροξυακετοφαινόνης με οξικό ανυδρίτη και οξικό νάτριο λαμβάνονται παράγωγα του τύπου **12** (Σχήμα 6). Έπειτα με αλκαλική απόσπαση της ακυλομάδας λαμβάνεται το τελικό προϊόν **13**.



1.4 Χημικές ιδιότητες και αντιδράσεις της 3-φορμυλοχρωμόνης και των χρωμονών γενικότερα

1.4.1 Δομή και δραστηριότητα

Ο δακτύλιος της γ -πυρόνης παρουσιάζει μερικώς αρωματικό χαρακτήρα λόγω της δομής συντονισμού (Σχήμα 7) που αντιστοιχεί στη βεταΐνη **14** (κατιόν πυρρυλίου). Οι ιδιότητες της όμως προσομοιάζουν αυτές ενός αλειφατικού συστήματος.

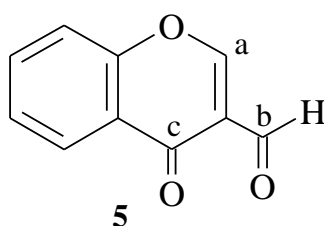


Μετρήσεις της ενέργειας συντονισμού (D.E.) για τα Μ.Ο. του δακτυλίου της πυρόνης, απέδειξαν την εμφάνιση αρωματικότητας. Η διπολική ροπή που εμφανίζει ο πυρονικός δακτύλιος (περίπου 3.7D), συνηγορεί στη μετατόπιση των π -ηλεκτρονίων. Αν όντως αυτός ήταν αρωματικός (σύστημα με 6 π e⁻) θα έπρεπε να είχε τη δομή της βεταΐνης. Μετρήσεις

όμως της διπολικής ροπής μορίων βεταϊνικού τύπου **14** έδειξαν πολύ μεγαλύτερες τιμές ($\approx 21D$) και επομένως το ποσοστό της ηλεκτρονικής μετατόπισης είναι σχετικά μικρό.

Οι γ -πυρόνες εμφανίζουν σημαντική βασικότητα ($pK_a=0.1$), κάτι που εξηγείται με τη δομή συντονισμού της βεταϊνης. Στα φαινυλοσυμπυκνωμένα παράγωγα η βασικότητα αυξάνεται. Έτσι στη χρωμόνη η $pK_a=2$. Η βασικότητά τους εκδηλώνεται με την τάση που έχουν να σχηματίζουν άλατα κατά την επεξεργασία τους με οξέα.

Η 3-φορμυλοχρωμόνη **5** συμπεριφέρεται χημικά σαν μία α -βενζοϋλο- β -αρυλοξυ-ακρυλαλδεΐδη. Με μια πρώτη ματιά στο μόριο της 3-φορμυλοχρωμόνης μπορεί κανείς να επισημάνει τα εξής:



- Υπάρχουν 3 θέσεις (a,b και c) προσβολής από πυρηνόφιλα, με τη θέση c να παρουσιάζεται ως η λιγότερο ηλεκτρονιόφιλη.
- Ο ολεφινικός δεσμός βρίσκεται σε συζυγία με το αλδεϋδικό καρβονύλιο και ως εκ τούτου υπάρχει η δυνατότητα για συζυγιακές προσθήκες τύπου Michael.
- Μπορεί να λειτουργήσει σαν ετεροδιένιο σε αντιδράσεις τύπου Diels-Alder. Εξάλλου επειδή η φορμυλο ομάδα ενεργοποιεί τον διπλό δεσμό του πυρονικού δακτυλίου, μπορεί αυτός να πάρει μέρος σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης (είτε [2+2], είτε [4+2]) αποτελώντας το 2π αντιδρόν.

Από τα παραπάνω αντιλαμβάνεται κανείς ότι πρόκειται για ένα ιδιαίτερα λειτουργικό μόριο που προσφέρει παρα πολλές συνθετικές δυνατότητες, κυρίως δημιουργίας ετεροκυκλικών δακτυλίων και εν γένει πολυκυκλικών συστημάτων.

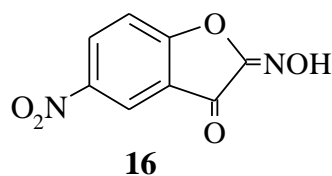
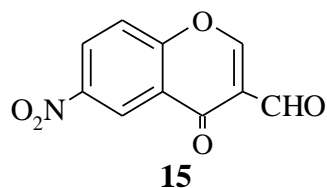
Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές^{2,31} για τα φασματοσκοπικά δεδομένα τόσο της 3-φορμυλοχρωμόνης, όσο και των χρωμονικών παραγώγων γενικότερα.

1.4.2 Αντιδράσεις με ηλεκτρονιόφιλα

α) Αντιδράσεις υποκατάστασης

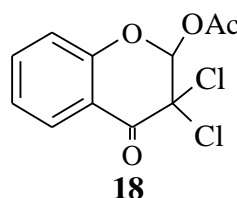
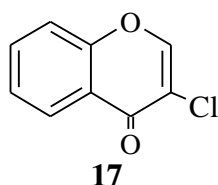
Ενδιαφέρον παρουσιάζει η νίτρωση της φορμυλοχρωμόνης **5**, όπου με την επίδραση

οξέος νίτρωσης ελήφθη² η 6-νιτρο-3-φορμυλοχρωμόνη **15**, ενώ ο Curran αναφέρει⁷ τη μετατροπή της στη μονοξίμη της 5-νιτρο-2,3-βενζοφουρανοδiónης **16** κατά την κατεργασία της με ατμίζον νιτρικό οξύ.



β) Αντιδράσεις προσθήκης

Με την επίδραση υποχλωριώδους νατρίου σε διάλυμα οξικού οξέος της ένωσης **5** παρασκευάστηκε η ένωση **17** και σε μικρότερο ποσοστό η ένωση **18**. Παρόμοια προϊόντα λαμβάνονται⁸ και με την επίδραση υποβρωμιώδους νατρίου.

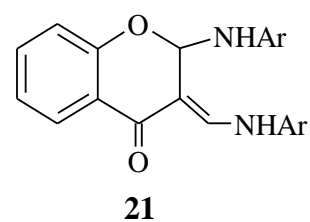
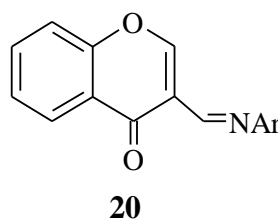
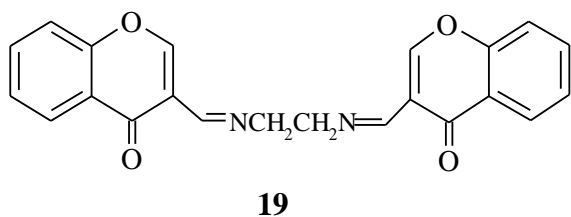


1.4.3 Αντιδράσεις με πυρηνόφιλα

Το μόριο της 3-φορμυλοχρωμόνης, όπως αναφέρθηκε και πιο πριν, έχει έντονα ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα εξαιτίας της παρουσίας τριών ηλεκτρονιόφιλων κέντρων. Για το λόγο αυτό υπάρχουν πολλά παραδείγματα αντιδράσεων πυρηνόφιλης προσθήκης.

α) Αντίδραση με αμίνες

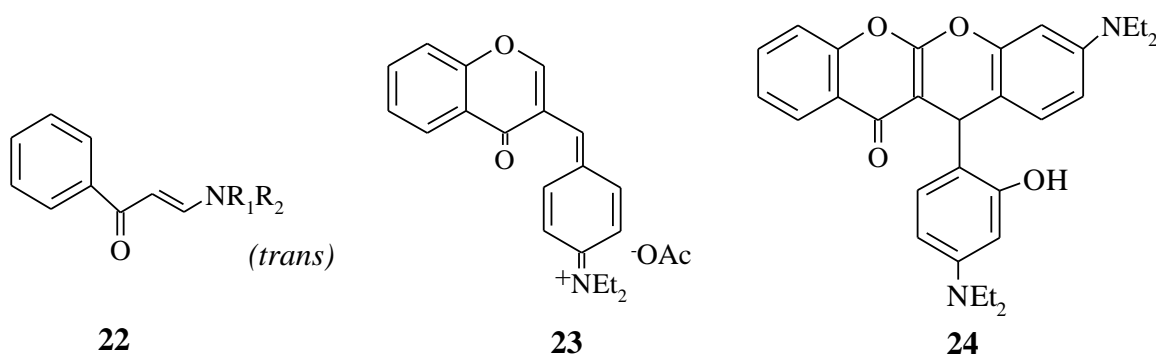
Αναφέρεται⁹ ο σχηματισμός της ένωσης **19** κατά την επίδραση αιθυλενοδιαμίνης σε ισομοριακό διάλυμα της 3-φορμυλοχρωμόνης **5**. Επίδραση μιας αρωματικής πρωτοταγούς αμίνης (π.χ ανιλίνη) οδηγεί^{10,11} σε μίγμα των ενώσεων **20** και **21**.



Η παρουσία της αρυλιμινομεθυλομάδας στην ένωση **20** σταθεροποιεί τον πυρονικό δακτύλιο και αποτρέπει τη διάνοιξη του κατά την επίδραση άλλων πυρηνόφιλων ομάδων, οπότε και λαμβάνονται προϊόντα όπως η ένωση **21** με αντιδράσεις τύπου Michael.

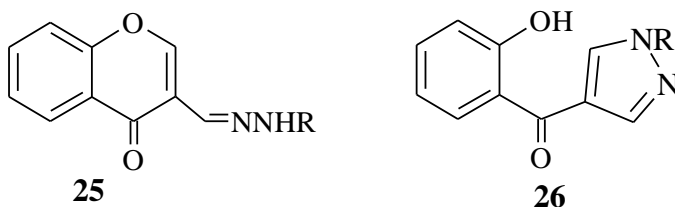
Επίδραση δευτεροταγών αλειφατικών αμινών στην 3-φορμυλοχρωμόνη **5** οδηγεί σε προϊόντα τύπου **22** (σχάση Grob).¹²

Εξάλλου η ένωση **5** με τριτοταγείς αρωματικές αμίνες δίνει προϊόντα,¹³ όπως οι ενώσεις **23** και **24**, που προκύπτουν από την επίδραση σε θειϊκό οξύ *N,N*-διαιθυλανιλίνης και 3-*N,N*-διαιθυλαμινοφαινόλης αντίστοιχα.



β) Αντίδραση με υδραζίνες

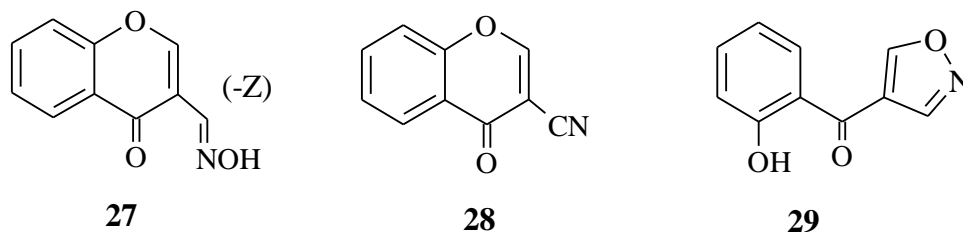
Γενικά, η επίδραση μονοϋποκατεστημένης υδραζίνης στην 3-φορμυλοχρωμόνη οδηγεί σε προϊόντα συμπύκνωσης¹⁴, δηλαδή στις αντίστοιχες υδραζόνες **25**. Παράλληλα., ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης, σχηματίζονται και τα πυραζόλια **26**. Ο μηχανισμός σχηματισμού των πυραζολίων αυτών αναλύεται σε άλλο κεφάλαιο.



γ) Αντίδραση με υδροξυλαμίνη

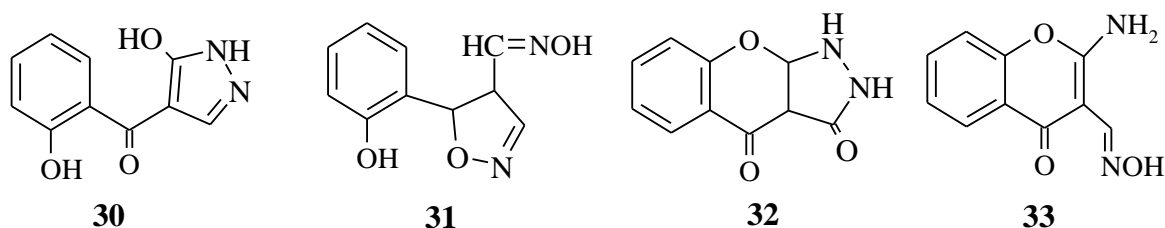
Κατά την κατεργασία της φορμυλοχρωμόνης με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (αναλογία 1/1) σε υδατοαιθανολικό διάλυμα παρουσία ανθρακικού νατρίου, παρέχει την αναμενόμενη αλδοξίμη **27**. Αφυδάτωση της οξίμης με θέρμανση σε αιθανόλη παρουσία πυκνού

υδρογλωρικού οξέος, δίνει το αντίστοιχο νιτρίλιο **28** (3-κυανοχρωμόνη)¹⁵ και σαν παραπροϊόν το ισοξαζόλιο **29**.



Περαιτέρω αναφορά για το σχηματισμο της οξίμης και του ισοξαζολίου θα γίνει στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’.

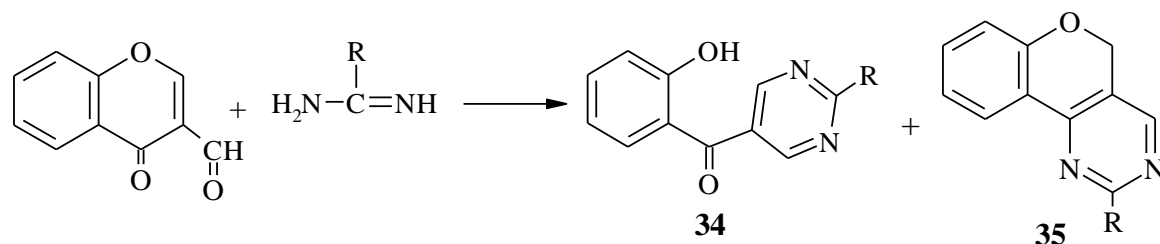
Διαφοροποιώντας τις αναλογίες των αντιδρώντων, καθώς και τις συνθήκες της αντίδρασης μεταξύ της φορμυλοχρωμόνης και της υδροξυλαμίνης, έχουν προκύψει διάφορα προϊόντα,¹⁶ μερικά από τα οποία απεικονίζονται στο σχήμα 8



Σχήμα 8

δ) Αντίδραση με αμιδίνες¹⁷

Τα κύρια προϊόντα που σχηματίζονται κατά την επίδραση αμιδινών στην 3-φορμυλοχρωμόνη είναι οι ενώσεις **34** και **35** (Σχήμα 9).



Σχήμα 9

1.4.4 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης

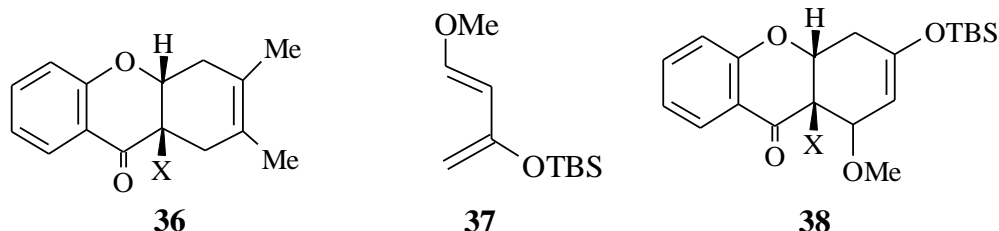
Ως μη αρωματικός, ο γ -πυρονικός δακτύλιος διαθέτει έναν ολεφινικό δεσμό από τον οποίο μπορεί να δώσει αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης.

Έτσι λοιπόν οι χρωμόνες δίνουν τις παρακάτω αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης:

1.4.4.1 Κυκλοπροσθήκες [4+2]

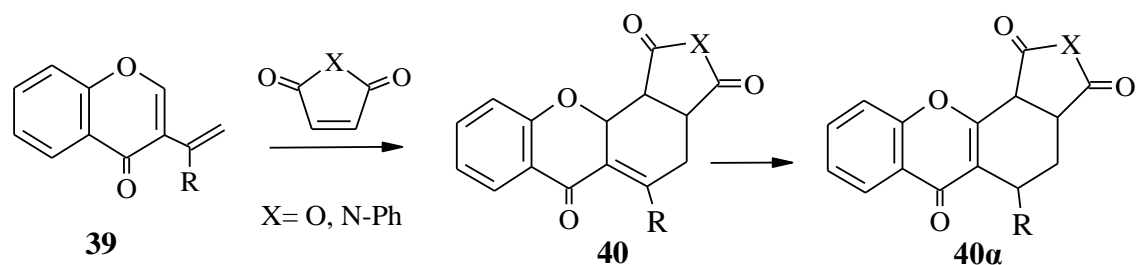
i) Η χρωμόνη σαν διενόφιλο

Η χρωμόνη **1** δεν αντιδρά σαν διενόφιλο. Όταν όμως στη θέση 3 υπάρχει κάποιος υποκαταστάτης που δρα σαν ηλεκτρονιοδέκτης, ο ολεφινικός δεσμός ενεργοποιείται και η χρωμόνη μπορεί να δράσει σαν διενόφιλο με διένια τα οποία έχουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων. Πρόκειται για μια αντίδραση Diels-Alder η οποία γίνεται παρουσία τετραχλωριούχου τιτανίου σαν καταλύτη¹⁸ και οδηγεί στο σχηματισμό προϊόντων τύπου **36**. Κατά την επίδραση όμως διενίων τύπου Danishefsky **37** σχηματίζονται τα αναμενόμενα προϊόντα κυκλοπροσθήκης **38** χωρίς την παρουσία καταλύτη.

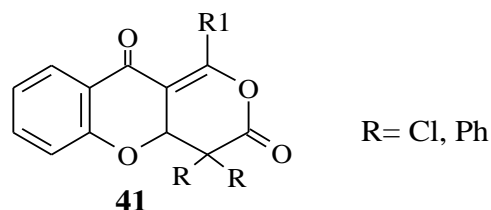


ii) Η χρωμόνη σαν διένιο

Οι 2-βινυλοχρωμόνες **39** δίνουν με ορισμένα διενόφιλα (π.χ *N*-φαινυλομαλεϊμίδιο, μηλεϊνικό ανυδρίτη) τα παράγωγα [4+2] κυκλοπροσθήκης **40**, τα οποία με μετάθεση υδρογόνου μετατρέπονται¹⁹ στις πιο σταθερές ξανθόνες **40a**.

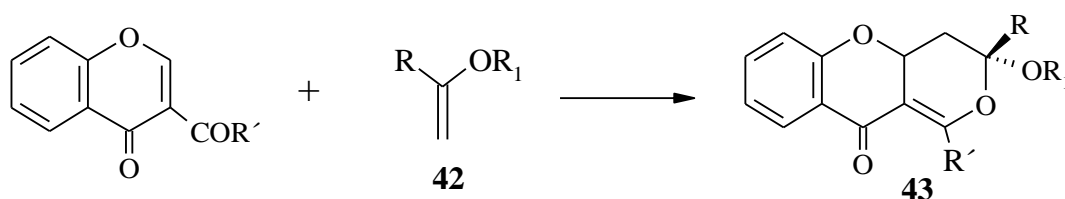


Οι 3-ακυλοχρωμόνες μπορούν να δράσουν σαν ετεροδιένια. Κατ' αυτόν τον τρόπο αντιδρούν με κετένες^{20,21} (βλ. και σελ. 43) προς τον σχηματισμό των ενώσεων **41**.

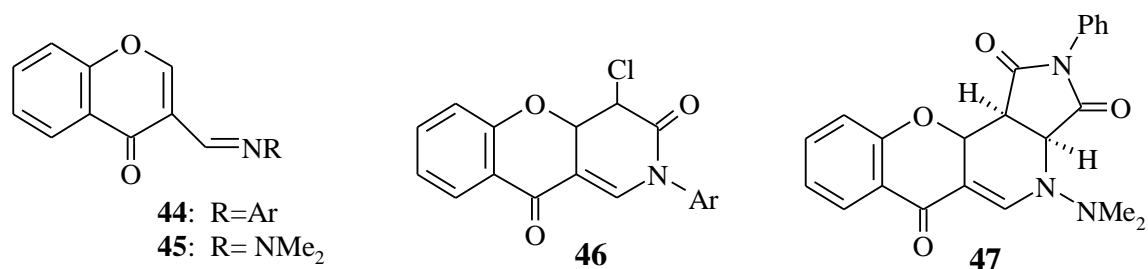


Η αντίδραση γίνεται *in situ* με το ακυλοχλωρίδιο του αντίστοιχου οξέος και κάποια βάση, συνήθως τριαιθυλαμίνη, η οποία αποσπά υδροχλώριο ώστε να σχηματιστεί η κετένη.

Η αντίδραση μεταξύ ακυλοχρωμονών και διαφόρων ενολαιθέρων **42** έχει μελετηθεί διεξοδικά²² και φαίνεται πως στο προϊόν **43**, η ενδο- προσθήκη ευνοείται κινητικά, ενώ το εξω- ισομερές ευνοείται θερμοδυναμικά λόγω του ανωμερούς φαινομένου.



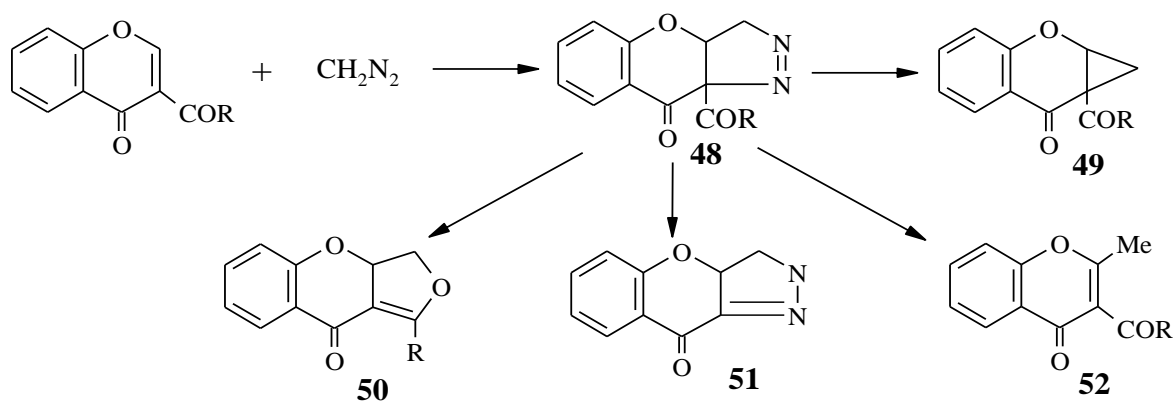
Κάποιες μίνες και υδραζόνες της 3-φορμυλοχρωμόνης αντιδρούν με κετένες προς προϊόντα [4+2] κυκλοπροσθήκης.²³ Η ένωση **44** δίνει με την επίδραση διχλωροκετένης αρχικά το προϊόν κυκλοπροσθήκης **46**, που στη συνέχεια αφυδραλογονώνεται. Η ένωση **45** με *N*-φαινυλομαλεϊμίδιο σε τολουόλιο δίνει το ενδο- ισομερές της ένωσης **47**.



1.4.4.2 Κυκλοπροσθήκες [3+2]

Από τις κυκλοπροσθήκες αυτού του είδους εκτενέστερα έχει μελετηθεί η προσθήκη διαζωαλκανίων σε χρωμονικά παράγωγα. Οι 1-πυραζολίνες **48** που λαμβάνονται είναι αρκετά ασταθείς και ανάλογα με τους υποκαταστάτες που υπάρχουν προχωρούν σε

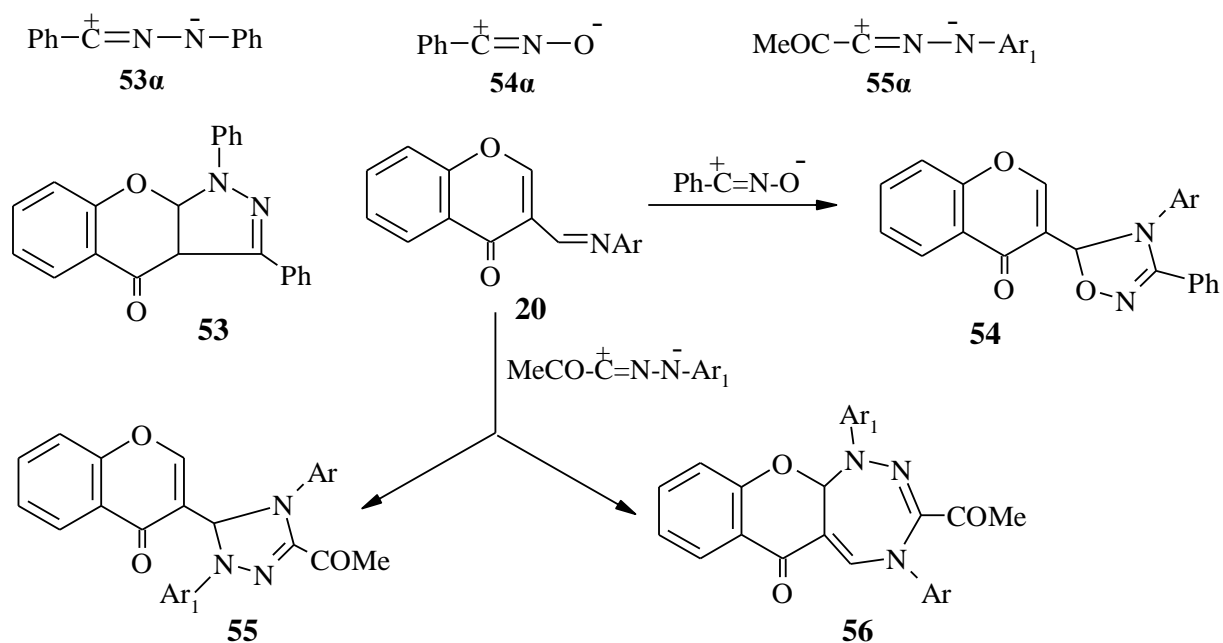
διάφορους μετασχηματισμούς δίνοντας σταθερότερα παράγωγα²⁴ (**49-52**), όπως φαίνεται και στο παράδειγμα που ακολουθεί (Σχήμα 10):



Σχήμα 10

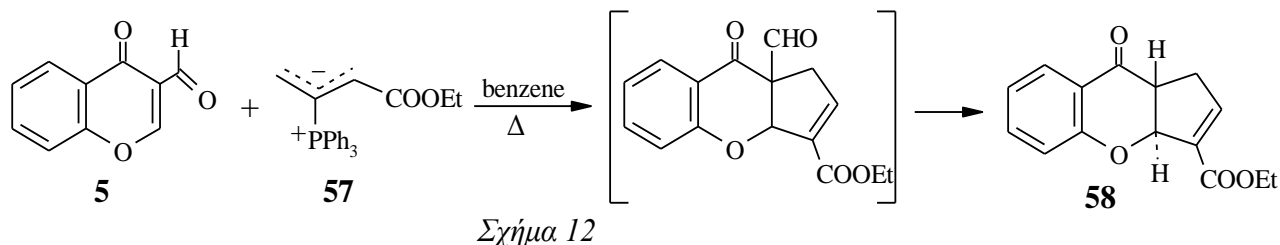
Οι 2-υποκατεστημένες χρωμόνες δίνουν κι αυτές προϊόντα [3+2] κυκλοπροσθήκης με τα διαζωαλκάνια.⁹⁵

Εκτός από τα διαζωαλκάνια υπάρχουν κι άλλα 1,3-δίπολα που αντιδρούν με χρωμονικά παράγωγα δίνοντας προϊόντα [3+2] κυκλοπροσθήκης. Η νιτριλιμίνη **53a** προστίθεται στη χρωμόνη **1** παρέχοντας το **53**. Το βενζονιτριλοξείδιο **54a** προστίθεται στον ιμινικό δεσμό της μίνης **20**, αφήνοντας ανέπαφο τον ολεφινικό διπλό δεσμό, σχηματίζοντας την 1,2,4-οξαδιαζολίνη²⁵ **54**. Προσθήκη της νιτριλιμίνης **55a** στην ίδια μίνη^{26a} οδηγεί στα **55** και **56** (Σχήμα 11).



Σχήμα 11

Πολύ πρόσφατα αναφέρθηκε^{26β} και η αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του διπόλου **57** με την 3-φορμυλοχρωμόνη **5** (Σχήμα 12). Το τελικό προϊόν **58** προκύπτει με απομάκρυνση της φορμυλο-ομάδας. Το γεγονός ότι υπάρχουν πολλά φυσικά προϊόντα με σκελετό κυκλοπεντενο-χρωμόνης,³³ καθιστά την αντίδραση αυτή ιδιαίτερα σημαντική.

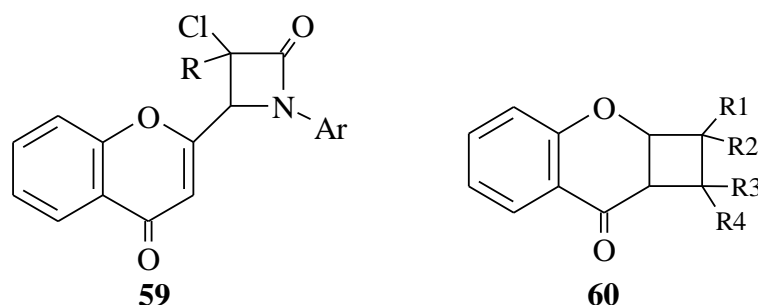


Τέλος, τα ίδια τα χρωμονικά παράγωγα μπορούν να μετατραπούν σε 1,3-δίπολα (π.χ νιτριλοξείδια ή νιτριλιμίνες) και να προστεθούν σε ολεφινικούς διπλούς δεσμούς. Αυτού του είδους οι αντιδράσεις θα αναλυθούν στην ενότητα 'Αποτελέσματα και συζήτηση'.

1.4.4.3 Κυκλοπροσθήκες [2+2]

Ο ολεφινικός διπλός δεσμός του πυρονικού δακτυλίου δεν έχει αναφερθεί να συμμετέχει σε κάποια [2+2] κυκλοπροσθήκη. Αντίθετα, στον εξωκυκλικό ιμινικό διπλό δεσμό ορισμένων παραγώγων προστίθενται^{23α} κετένες προς το σχηματισμό 2-αζετιδινο-νών του τύπου **59**.

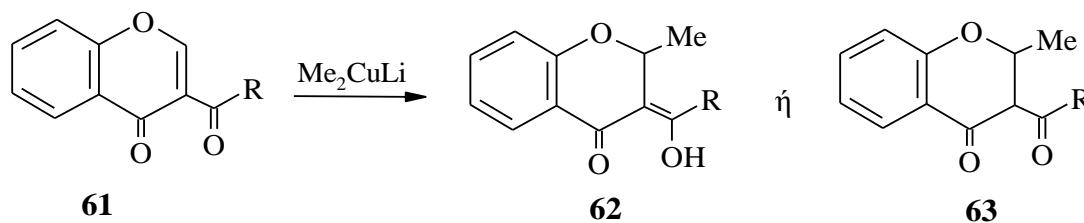
Υπάρχουν πάντως παραδείγματα φωτοχημικών αντιδράσεων, όπου συμμετέχει ο διπλός δεσμός της χρωμόνης σε [2+2] κυκλοπροσθήκες. Έτσι, η χρωμόνη **1** δίνει φωτοχημικά κυκλοβουτανικά παράγωγα του τύπου **60** με την επίδραση αλκενίων.



1.4.5 Συζυγιακές προσθήκες (1,4 προσθήκες)

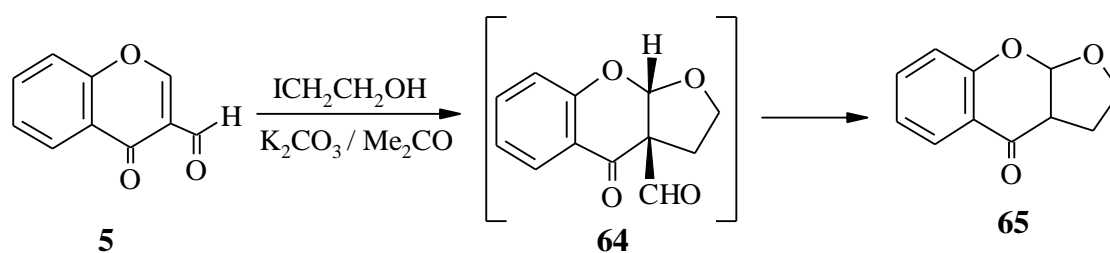
Οι χρωμόνες **61** οι οποίες ενεργοποιούνται από μια ομάδα στη θέση 3, που περιέχει καρβονύλιο σε συζυγία με το διπλό δεσμό του πυρονικού δακτυλίου, αντιδρούν εύκολα με

ενώσεις του χαλκού²⁷ δίνοντας ως προϊόντα 1,4 προσθήκης τις αντιστοιχες 2,3-διϋποκατεστημένες χρωμανόνες του τύπου **62** ή **63** (Σχήμα 13). Πρόκειται για μια τάξη ενώσεων ιδιαίτερα σημαντική (βλ. και κεφ 1.6).



Σχήμα 13

Οι ενεργοποιημένες χρωμόνες **61** αντιδρούν επίσης και με 2-αλογονοαιθανόλες²⁸, και δίνουν τετραϋδροφουρανο[2,3-b]χρωμόνες **65**, αποτέλεσμα και πάλι συζυγιακής προσθήκης. Η αντίδραση γίνεται με ανθρακικό κάλιο σε ακετόνη. Στην περίπτωση της φόρμυλοχρωμόνης **5** το τελικό προϊόν προκύπτει με *in situ* απομάκρυνση της φορμυλομάδας από το ενδιάμεσο **64** (Σχήμα 14).

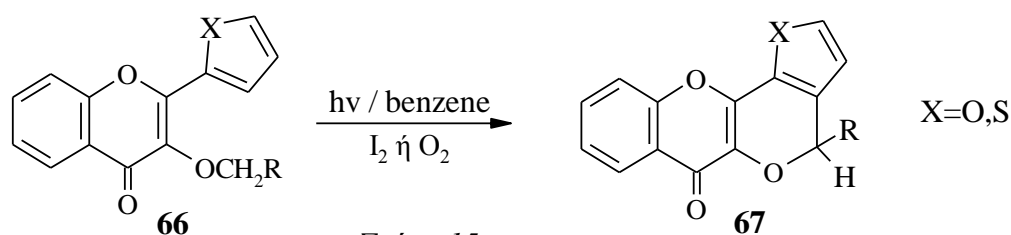


Σχήμα 14

1.4.6 Φωτοχημικές αντιδράσεις

Οι φωτοχημικές αντιδράσεις των χρωμονών δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η ισομερείωση των 4-πυρονών σε 2-πυρόνες (κουμαρίνες) κατά τη φωτοβόλησή τους.

Επίσης αναφέρεται η κυκλοποίηση των 2-θειενυλο(και φουρανυλο)-3-αλκοξυ-χρωμονών **66** κατά τη φωτοβόληση τους σε βενζόλιο²⁹. Έτσι, λαμβάνονται τα πολυκυκλικά παράγωγα **67** (Σχήμα 15).



Σχήμα 15

1.4.7 Οξειδώσεις-αναγωγές

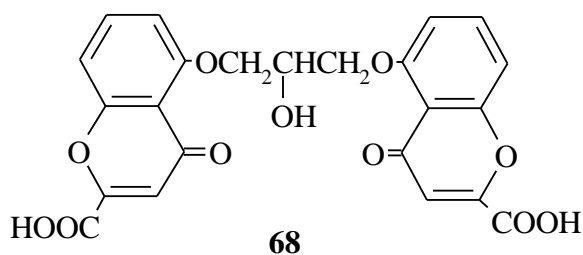
Γενικά ο πυρονικός δακτύλιος είναι ανθεκτικός σε ήπια αλλά και σε ισχυρά οξειδωτικά (π.χ τετραοξικός μόλυβδος). Υπό την επίδραση όμως πολύ ισχυρών οξειδωτικών συνθηκών δίνει διάφορα προϊόντα διάσπασης.

Η αναγωγή με υδρίδια μετάλλων οδηγεί συνήθως στα 4-υδροξύ παράγωγα των χρωμονών. Η καταλυτική υδρογόνωση μπορεί να ελεγχθεί και να δώσει μερικώς ή πλήρως αναγμένα προϊόντα. Κατ' αυτόν τον τρόπο λαμβάνονται πυρανόλες, 2,3-διυδρο-4-πυρανόνες καθώς και τετραϋδρο-4-πυρανόνες. Γενικά, για το κάθε υπόστρωμα πρέπει να μελετηθούν οι συνθήκες (πίεση-θερμοκρασία-καταλύτης) της καταλυτικής υδρογόνωσης, ώστε να ληφθεί το επιθυμητό προϊόν.

Η 3-φορμυλοχρωμόνη **5**, με την επίδραση του αντιδραστηρίου Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ σε ακετόνη), οξειδώνεται προς 3-καρβοξυ-χρωμόνη. Αντίθετα με την επίδραση νατριοβοριο-υδριδίου (παρουσία AlCl_3) ανάγεται προς 3-υδροξυμεθυλο-χρωμόνη³⁰.

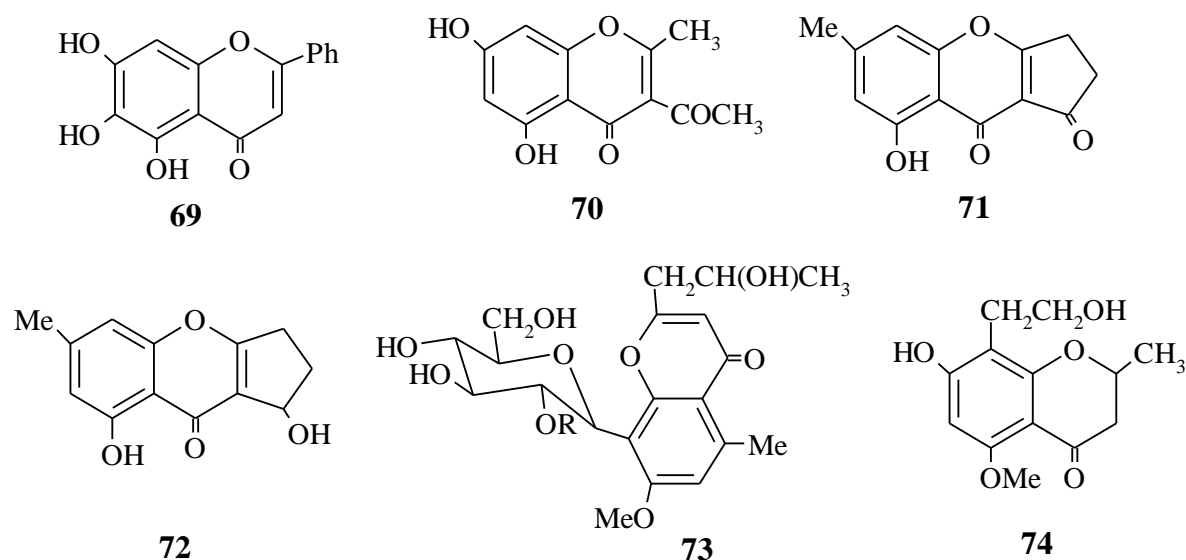
1.5 Βιολογική – Φαρμακολογική δράση και άλλες χρήσεις των χρωμονικών παραγώγων

Οι χρωμόνες, όπως προαναφέρθηκε, απαντώνται ευρύτατα στο φυτικό βασίλειο (σε διάφορα φυσικά προϊόντα. Το 1962 υπήρχαν 15 γνωστές χρωμόνες που είχαν απομονωθεί από φυτά. Το 1975 ο αριθμός τους αυξήθηκε σε 55 και συνεχίζει μέχρι και σήμερα να αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς. Πολλές από αυτές παρουσιάζουν βιολογική δράση. Το μεγάλο βήμα, που σήμανε και την έναρξη της ιατρικής έρευνας γι' αυτήν την τάξη των ενώσεων έγινε το 1962, όταν ανακαλύφθηκε πως το χρωμογλυκικό οξύ **68** δρα προληπτικά κατά του βρογχικού άσθματος,³² αποτελώντας το πρώτο θεραπευτικό μέσο για την ασθένεια αυτή. Στα πλαίσια της έρευνας αυτής διαπιστώθηκε πως η ομάδα $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}-$ αποτελούσε το ενεργό κέντρο του φαρμάκου.

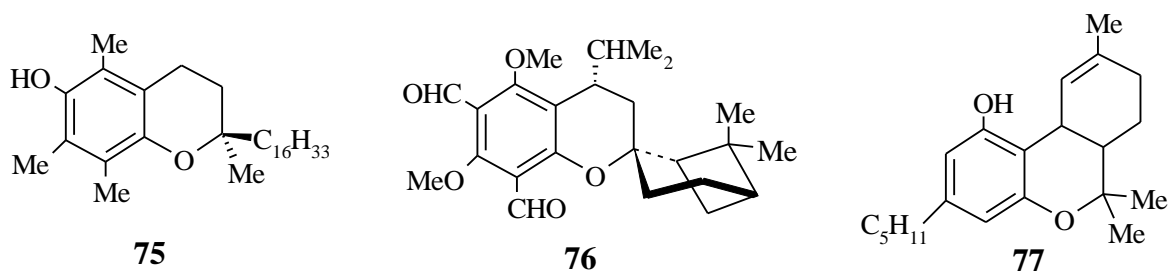


Υπάρχουν πολλά ακόμη χρωμονικά παράγωγα με βιολογική δράση. Έτσι η βαϊκαλεΐνη **69** παρεμποδίζει την απελευθέρωση κάποιων παραγόντων, π.χ. ισταμίνης, που συνεργούν στην αντίδραση μεταξύ αντιγόνου και αντισώματος. Την ίδια δράση είχε και η 3-ακετυλο-5,7-διδροξυ-2-μεθυλο-χρωμόνη **70**.

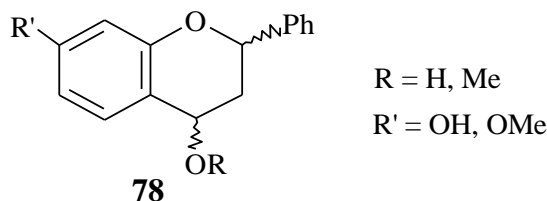
Οι κονιοχαετόνες A και B, **71** και **72** αντίστοιχα, παρουσιάζουν τόσο μυκητοκτόνο, όσο και αντιβακτηριδιακή δράση.³³ Η C-γλυκοζυλο-χρωμόνη **73**, που απομονώθηκε από το φυτό *Aloe barbadensis*, έχει αντιφλεγμονώδη δράση.³⁴ Βιολογική δράση παρουσιάζει και η χρωμανόνη **74** (LL-D253a) η οποία χρησιμοποιείται σαν αντιβιοτικό.³⁵



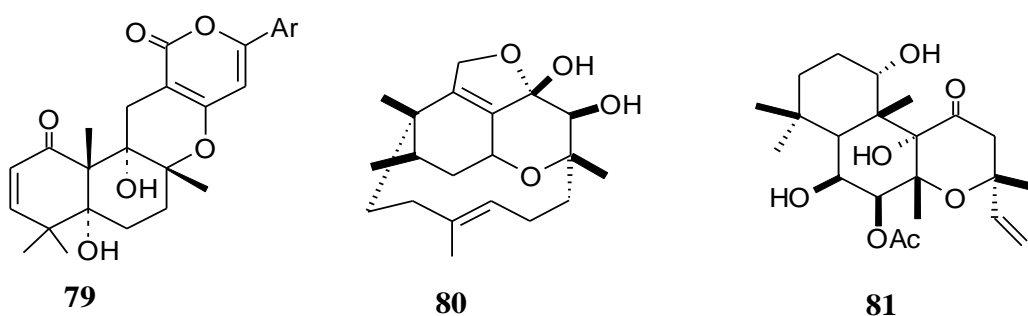
Επιπλέον υπάρχουν πολλές βενζοπυρόνες, με αξιοσημείωτη βιολογική δράση, των οποίων η σύνθεση γίνεται μέσω 2-υποκατεστημένων χρωμανών. Τέτοιες είναι η α-τοκοφερόλη (**75**, βιταμίνη E), η ροβουσταδιάλη A **76**, που χρησιμοποιείται σαν αντιελονοσιακό³⁶ και η Δ^9 -τετραϋδροκανναβινόλη **77** γνωστή για τη ψυχοτροπική της δράση.



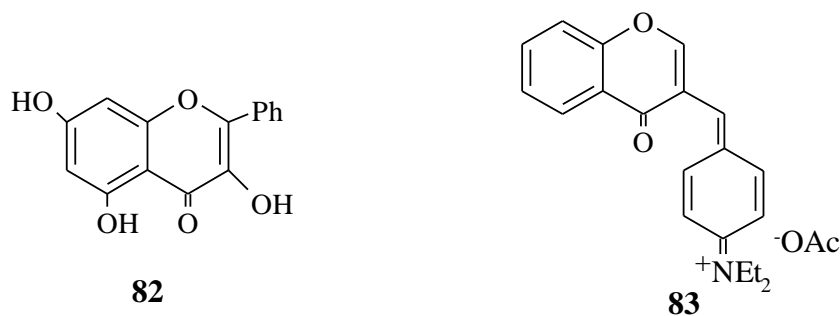
Πολύ πρόσφατα παρασκευάστηκαν κάποιες 4-φλαβανόλες **78** (και 4-μεθοξυ-φλαβάνες), από την αναγωγή με νατριοβοριο-υδρίδιο των αντίστοιχων φλαβανών, οι οποίες εμφανίζουν αντικαρκινική δράση³⁷.



Άλλα φυσικά προϊόντα με βιολογική δράση είναι η αρισουγκασίνη³⁸ **79** με χρήση στη θεραπεία της νόσου Alzheimer, η φομακτίνηA³⁹ **80** και η φορσκολίνη³⁹ **81**, που η σύνθεσή τους ξεκινά με αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης [4+2] σε χρωμονικά συστήματα.



Τα φλαβονοειδή, όπως προαναφέρθηκε αποτελούν φυσικές χρωστικές. Τα τελευταία χρόνια αρχίζουν να αξιοποιούνται σε αυτόν τον τομέα, ειδικά μετά την τοξικότητα που εμφανίζουν ορισμένα συνθετικά χρώματα.. Σαν παραδείγματα χρωστικών αναφέρεται η μορίνη **82** με το έντονο κόκκινο χρώμα και το χρωμονικό παράγωγο **83** με χαρακτηριστικό πράσινο χρώμα.



2. 1,3-ΔΙΠΟΛΙΚΕΣ ΚΥΚΛΟΠΡΟΣΘΗΚΕΣ

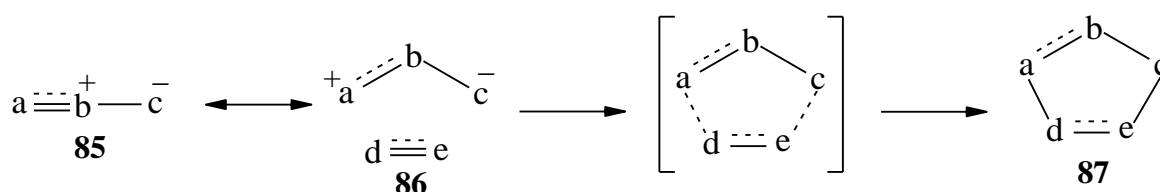
2.1 Εισαγωγικά

Οι 1,3-διπολικές κυκλοπροσθήκες αποτελούν μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες αντιδράσεων. Οδηγούν στο σχηματισμό ετεροκυκλικών πενταμελών δακτυλίων, και οι εφαρμογές τους στην οργανική σύνθεση είναι πολλές και σημαντικές.

Ο Buchner το 1888 περιέγραψε την πρώτη αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, μεταξύ διαζοξικού εστέρα και α,β -ακόρεστων εστέρων. Έκτοτε και μέχρι σήμερα πολλοί ερευνητές έχουν ασχοληθεί με αυτού του είδους τις αντιδράσεις.⁴⁰

2.2 Θεωρητική μελέτη των αντιδράσεων 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης

Σε γενικές γραμμές, η αντίδραση γίνεται μεταξύ ενός 1,3-διπόλου **85** και ενός διπολόφιλου **86** με διπλό ή τριπλό δεσμό, και οδηγεί στο σχηματισμό πενταμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων **87** (Σχήμα 17).

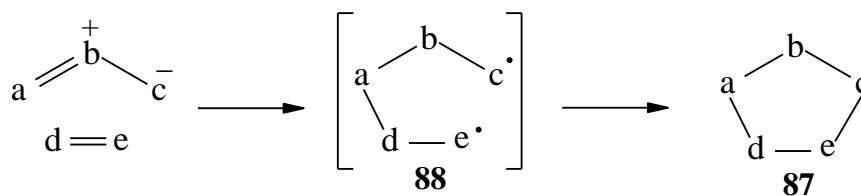


Σχήμα 17

Τα άτομα a,b και c είναι συνήθως C, N ή O.

Η αντίδραση ακολουθεί το σύγχρονο μηχανισμό (περικυκλική). Σύμφωνα με τους κανόνες Woodward-Hoffmann πρόκειται για μια $[4p_s+2p_s]$ αντίδραση, η οποία είναι θερμικά επιτρεπτή με την πορεία supra-supra. Ο Huisgen ήρθε με πειραματικά δεδομένα να επιβεβαιώσει την πρόταση για σύγχρονο μηχανισμό, βασιζόμενος κυρίως στη στερεοειδικότητα της αντίδρασης.

Παρ' όλα αυτά ο Firestone, παρατηρώντας κάποιες ασυμφωνίες μεταξύ των πειραματικών του δεδομένων και της θεωρίας περί σύγχρονου μηχανισμού, πρότεινε στη δεκαετία του '60 το μηχανισμό δύο σταδίων, με ενδιάμεσο σχηματισμό δίρριζας απλής κατάστασης **88** (Σχήμα 18).



Σχήμα 18

Και οι δυο πλευρές λοιπόν επικαλούνταν πειραματικά δεδομένα για να υποστηρίξουν τη θεωρία τους.⁴¹ Ο σύγχρονος μηχανισμός τελικά επικράτησε, εξαιτίας της στερεοειδικότητας που παρατηρείται πειραματικά. Ο σχηματισμός δίρριζας δε διασφαλίζει τη στερεοειδικότητα της αντίδρασης, καθώς υπάρχει ελεύθερη περιστροφή (180°) του τελικού δεσμού d-e, οπότε μπορούν να σχηματιστούν τόσο το *cis* όσο και το *trans* ισομερές για κατάλληλα υποκατεστημένα αλκένια.

Η μεταβατική κατάσταση της αντίδρασης ελέγχεται από τα μετωπικά μοριακά τροχιακά (FMO). Το LUMO του διπόλου μπορεί να αντιδράσει με το HOMO του αλκενίου, και το αντίστροφο.

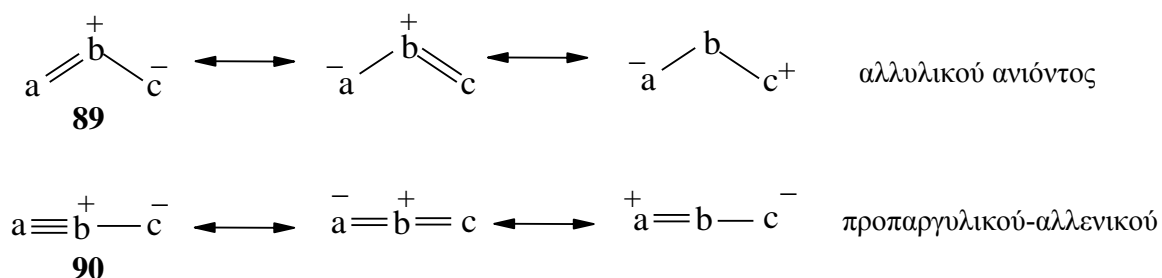
Εάν κάποιο από τα αντιδρώντα είναι ασύμμετρα υποκατεστημένο, τότε είναι δυνατό να σχηματιστούν δύο *regio* ισομερή. Τις περισσότερες φορές όμως η αντίδραση είναι *regio*-εκλεκτική, οπότε σχηματίζεται μόνο το ένα ισομερές. Κατά τον Fukui οι εκλεκτικότητες καθορίζονται από την αλληλεπίδραση των μετωπικών τροχιακών των αντιδρώντων, κατά τέτοιο τρόπο ώστε να υπάρχει η μέγιστη αλληλεπικάλυψή τους, που συνοδεύεται από την μεγαλύτερη ενέργεια σταθεροποίησης.

Επιπλέον όταν η ολεφίνη είναι ασύμμετρα υποκατεστημένη, η προσθήκη του διπόλου μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά δύο τρόπους (*ένδο* και *έξω*) ως προς τις δύο πλευρές της ολεφίνης, οπότε δίνει δύο διαστερομερή (*facial* ισομερή). Το είδος αυτής της εκλεκτικότητας ονομάζεται *στεreo-* ή *facial-* εκλεκτικότητα. Τον κύριο λόγο πάντως στην *facial-* εκλεκτικότητα τον έχει η δομή των υποστρωμάτων.

Οι αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης αποτελούν ένα από τα πιο ισχυρά εργαλεία στη δημιουργία νέων χειρόμορφων κέντρων σε οργανικά μόρια.⁴² Η δυνατότητα ελέγχου της στερεοχημείας μιας αντίδρασης 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τους σύγχρονους χημικούς.⁴²

2.3 Γενικά για τα 1,3-δίπολα

Τα 1,3-δίπολα μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: τα δίπολα που έχουν δομή αλλυλικού ανιόντος **89** και τα δίπολα προπαργυλικού-αλλενικού τύπου **90**. Στο σχήμα 19 απεικονίζονται οι δύο κατηγορίες διπόλων και οι δομές συντονισμού τους.



Σχήμα 19

Τα δίπολα τύπου αλλυλικού ανιόντος έχουν τέσσερα ηλεκτρόνια καταναμημένα σε τρία παράλληλα p_z τροχιακά κάθετα στο επίπεδο του διπόλου, το οποίο είναι κεκαμμένο (βλ. σχήμα 19). Το κεντρικό άτομο είναι είτε άζωτο, είτε οξυγόνο ενώ σπάνια είναι θείο.

Τα δίπολα προπαργυλικού-αλλενικού τύπου έχουν ένα επιπλέον π -τροχιακό κάθετο στο επίπεδο του π -αλλυλικού συστήματος. Το τροχιακό αυτό επομένως δεν εμπλέκεται άμεσα στις δομές συντονισμού και στις αντιδράσεις του διπόλου. Τα δίπολα αυτά είναι ευθύγραμμα και το κεντρικό άτομο μπορεί να είναι μόνο άζωτο.

Εξαιτίας των περιορισμών που υπάρχουν, είναι δυνατό να γραφτούν 18 δίπολα^{40β} (12 τύπου αλλυλικού ανιόντος και 6 προπαργυλικού-αλλενικού τύπου), η ταξινόμηση των οποίων φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1

Αλλυλικού τύπου

$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^+-\text{O}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Νιτρόνες	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^+-\text{C}^- \\ \diagdown \end{array}$	Καρβονυλίδια
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^+-\text{N}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Αζωμεθινιμίνες	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^+-\text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	Καρβονυλιμίνες
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{N}^+-\text{C}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Αζωμεθινυλίδια	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}^+-\text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	Καρβονυλοξειδία
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{N}^+-\text{N}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Αζιμίνες	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{O}^+-\text{N}^- \\ \diagdown \end{array}$	Νιτροζιμίνες
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{N}^+-\text{O}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Αζόξυ-	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}=\text{O}^+-\text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	Νιτροζοξίδες
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{N}^+-\text{O}^- \\ \\ \diagdown \end{array}$	Νίτρο-	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{O}^+-\text{O}^- \\ \diagdown \end{array}$	Όζον

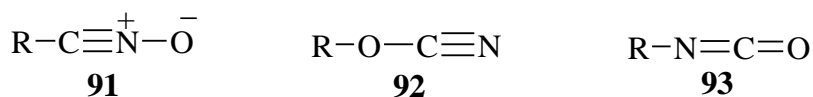
Προπαργυλικού-αλλενικού τύπου

$\text{—C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$	Νιτριλοξειδία	$\text{N}\equiv\text{N}^+-\text{C}^-$	Διαζοαλκάνια
$\text{—C}\equiv\text{N}^+-\text{N}^-$	Νιτριλιμίνες	$\text{N}\equiv\text{N}^+-\text{N}^-$	Αζίδια
$\text{—C}\equiv\text{N}^+-\text{C}^-$	Νιτριλυλίδια	$\text{N}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$	Νιτροξειδία

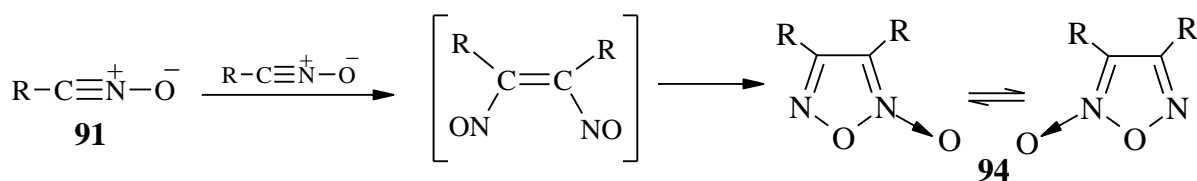
Παρακάτω περιγράφονται κατά κύριο λόγο τα νιτριλοξειδία και λιγότερο οι νιτριλιμίνες, δίπολα με τα οποία ασχολήθηκα στην παρούσα εργασία.

2.3.1 Νιτριλοξειδία

Τα νιτριλοξειδία **91** ανακαλύφθηκαν το 1898 από τους Werner και Buss. Πρόκειται για δίπολα προπαργυλικού-αλλενικού τύπου και είναι ισομερή με τους κυανικούς **92** και τους ισοκυανικούς **93** εστέρες, στους οποίους μετατρέπονται κατά τη θέρμανσή τους.



Τα νιτριλοξείδια είναι δραστικές ενώσεις όχι όμως και σταθερές. Απουσία του κατάλληλου διπολόφιλου συνήθως διμερίζονται προς φουροξάνια **94** (Σχήμα 20) ή πολυμερίζονται.



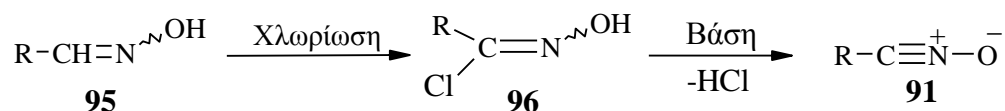
Σχήμα 20

Τα αρωματικά νιτριλοξείδια είναι γενικά πιο σταθερά από τα αλειφατικά, και σταθεροποιούνται από ογκώδεις υποκαταστάτες σε *ορθο*- θέση. Επιπλέον αύξηση της θερμοκρασίας και του *pH* συμβάλλουν στη μείωση της σταθερότητας των νιτριλοξειδίων.

Εξαιτίας της αστάθειάς τους τα νιτριλοξείδια συνήθως παρασκευάζονται και αντιδρούν *in situ*. Παρακάτω αναφέρονται μερικές γενικές μέθοδοι παρασκευής νιτριλοξειδίων.

α) Οξείδωση αλδοξιμών

Κατά τη μέθοδο αυτή γίνεται χλωρίωση της αντίστοιχης αλδοξίμης **95**, οπότε αρχικά παρασκευάζεται το υδροξαμουλοχλωρίδιο **96**, το οποίο στη συνέχεια αφυδραλογονώνεται με την επίδραση βάσης και παρέχει το νιτριλοξείδιο **91** (Σχήμα 21).



Σχήμα 21

Η βάση που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η τριαιθυλαμίνη, ενώ το υδροξείδιο του νατρίου και το ανθρακικό νάτριο χρησιμοποιούνται λιγότερο.

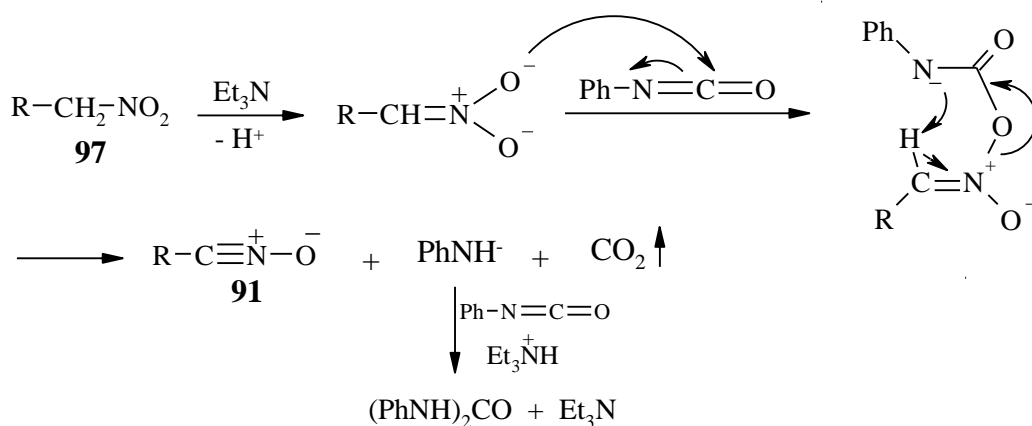
Ως χλωριωτικό μέσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί το χλώριο,⁴³ μόνο όμως σε οξίμες που δεν περιέχουν ομάδες ευαίσθητες στην επίδραση χλωρίου, όπως είναι τα ακόρεστα και

αρωματικά συστήματα καθώς και κετονικά καρβονύλια. Ανάλογα λοιπόν με τη περίπτωση έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία τα ακόλουθα χλωριωτικά μέσα:

- Υδατικό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (χλωρίνη εμπορίου) ή βρωμίου.⁴⁴ Σ' αυτήν την περίπτωση έχουμε το σχηματισμό διφασικού συστήματος. Ο οργανικός διαλύτης, συνήθως διχλωρομεθάνιο, προστατεύει το διπολόφιλο από την προσβολή των υποχλωριωδών. Η κυκλοπροσθήκη γίνεται στην οργανική φάση.
- *N*-χλωρο- ή *N*-βρωμο-σουκινιμίδιο.^{45,46} Και εδώ το αλογόνο αποσπάται με την επίδραση τριαιθυλαμίνης.
- *N*-χλωροβενζοτριαζόλιο (NCBT).⁴⁷ Το NCBT δε χρησιμοποιείται σε διαμοριακές αντιδράσεις, εξαιτίας της αντίδρασής του με τις αλδοξίμες και τις ολεφίνες.
- Χλωραμίνη-Γ⁴⁸ και
- Τετραχλωροϊωδιούχο βενζυλο-τριμεθυλο-αμμώνιο (BTMA ICl₄).⁴⁹

β) Αφυδάτωση πρωτοταγών νιτροενώσεων με επίδραση ισοκυανικού φαινυλεστέρα

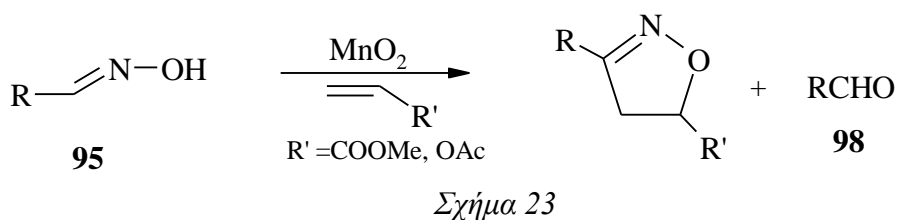
Η μέθοδος είναι γνωστή και ως μέθοδος Mukaiyomo-Hoshiro. Τα νιτριλοξειδία παρασκευάζονται *in situ* και αντιδρούν με διπολόφιλα. Η τριαιθυλαμίνη χρησιμοποιείται καταλυτικά για την απόσπαση πρωτονίου από τη νιτροένωση **97**, και στο τέλος της αντίδρασης ανακτάται (Σχήμα 22)



Σχήμα 22

γ) Απ'ευθείας οξείδωση αλδοξιμών με MnO_2 ⁵⁰

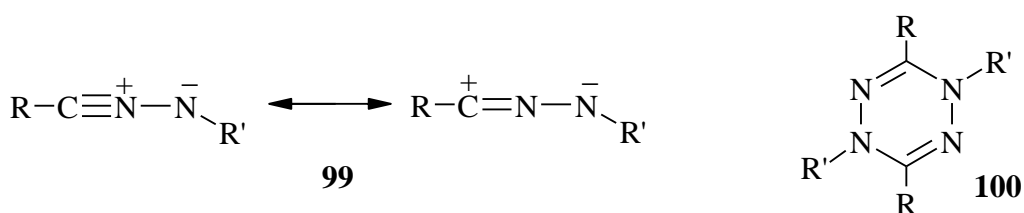
Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε πολύ πρόσφατα και με πολύ καλά αποτελέσματα. Συνίσταται στην επίδραση ενεργοποιημένου διοξειδίου του μαγγανίου σε αλδοξίμες **95**, οπότε παρασκευάζεται απ'ευθείας το νιτριλοξειδίο *in situ*, το οποίο και αντιδρά με διπολόφιλα τα οποία βρίσκονται στο διάλυμα σε περίσσεια (Σχήμα 23).



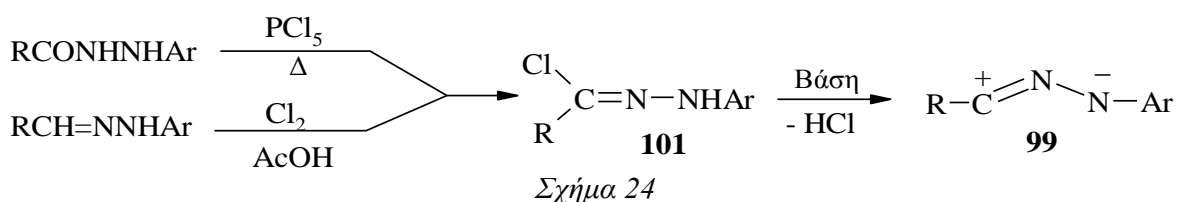
Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι αποφεύγεται η χρησιμοποίηση χλωριωτικού μέσου. Σαν παραπροϊόν λαμβάνεται συνήθως η αλδεϋδη **98** (από τη διάσπαση της οξίμης), ενώ ένα μέρος του νιτριλοξειδίου διμερίζεται προς φουροζάνιο.

2.3.2 Νιτριλιμίνες

Οι νιτριλιμίνες **99** είναι δραστικά 1,3-δίπολα, επίσης προπαργυλικού-αλλενικού τύπου. Παρασκευάζονται πάντα *in situ*, γιατί έχουν την τάση να διμερίζονται προς τις αντίστοιχες τετραζίνες **100** ή ακόμη και να πολυμερίζονται δίνοντας πολύπλοκα μίγματα.



Η κυριότερη μέθοδος παρασκευής των νιτριλιμινών είναι η αφυδραλογόνωση υδραζιδιού-λο-αλογονιδίων **101**, που παρασκευάζονται εύκολα από φτηνές πρώτες ύλες (Σχήμα 24).

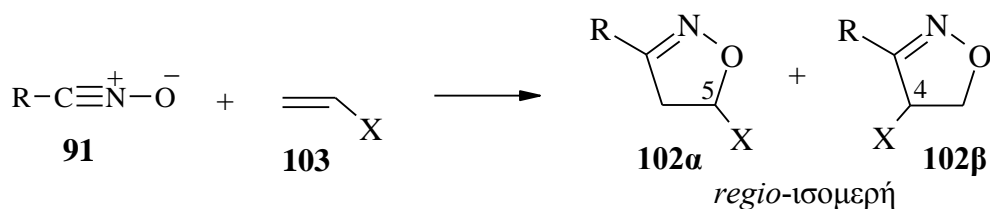


Άλλες μέθοδοι παρασκευής που οδηγούν απ' ευθείας σε νιτριλιμίνες είναι η αφυδρογόνωση υδραζονών χρησιμοποιώντας τετραοξικό μόλυβδο⁵¹ καθώς και η θερμόλυση αλάτων α-νιτρο-ϋδραζονών.⁵²

2.4 Προϊόντα αντιδράσεων 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης νιτριλοξειδίων και νιτριλιμινών με αλκένια ή αλκίνια.

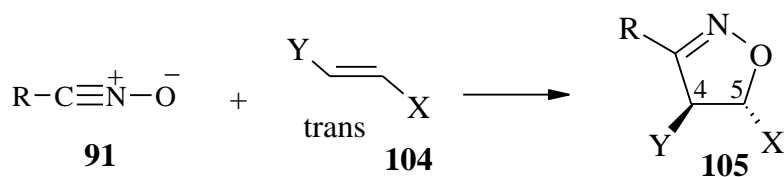
2.4.1 Ισοξαζολίνες και ισοξαζόλια

Οι 2-ισοξαζολίνες **102** προκύπτουν από την αντίδραση νιτριλοξειδίων με αλκένια. Η αντίδραση χαρακτηρίζεται από υψηλή *regio*-εκλεκτικότητα, όπως προαναφέρθηκε, και αυτό είναι αποτέλεσμα τόσο στερεοχημικών, όσο και ηλεκτρονικών παραγόντων. Έτσι προκειμένου για μονοϋποκατεστημένα αλκένια **103** (με ομάδα είτε δότη είτε δέκτη) λαμβάνεται αποκλειστικά η 5-υποκατεστημένη ισοξαζολίνη **102α** (Σχήμα 25). Τα ίδια ισχύουν για τα 1,1-διϋποκατεστημένα αλκένια.



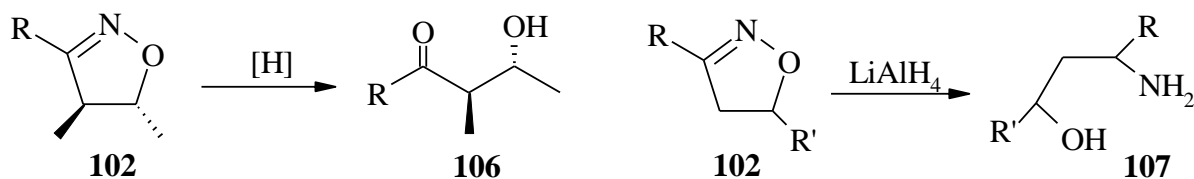
Σχήμα 25

Στα 1,2-διϋποκατεστημένα αλκένια **104** λαμβάνονται μίγματα των δύο *regio*-ισομερών **105**, στα οποία πάντα κάποιο βρίσκεται σε περίσσεια, ανάλογα με τους υποκαταστάτες. Επιπλέον σε αυτή την περίπτωση, υπάρχει η δυνατότητα κάθε *regio* ισομερές να απαντάται σε δύο γεωμετρικά ισομερή. Όμως η απεικόνιση των δύο (4- και 5-) υποκαταστατών καθορίζεται σχεδόν πάντα από τη γεωμετρία του αλκενίου (Σχήμα 26).



Σχήμα 26

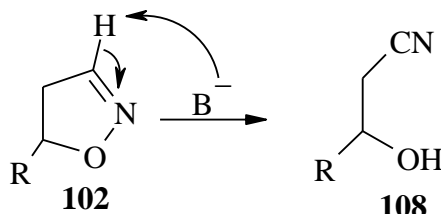
Οι 2-ισοξαζολίνες είναι αρκετά σταθερές ενώσεις, σε υψηλές όμως θερμοκρασίες (600°C) έχουν παρατηρηθεί *retro*-κυκλοπροσθήκες. Εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον στην οργανική σύνθεση, καθώς εμφανίζουν υψηλή λειτουργικότητα και χρησιμεύουν σαν συνθετικά ενδιάμεσα. Έτσι ανάγονται εύκολα προς 3-υδροξυκετόνες **106** με ήπια αναγωγικά μέσα (Pd, Pt ή Raney-Ni), διατηρώντας μάλιστα τη χειρομορφία που τυχόν υπήρχε.⁵³ Επιπλέον, με την επίδραση λιθιοαργιλιο-υδριδίου ή συμπλόκων βορανίου ανάγονται προς 3-αμινοαλκοόλες **107** (Σχήμα 27).



Σχήμα 27

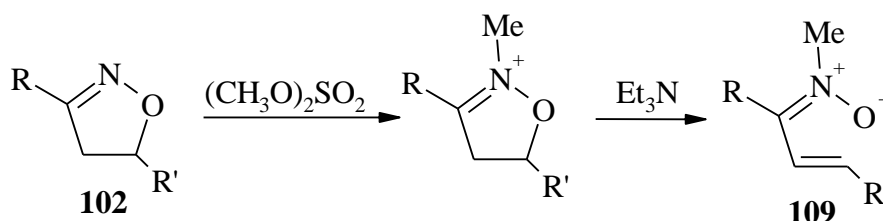
Οι 2-ισοξαζολίνες δεν είναι αρωματικά συστήματα. Με την επίδραση οξειδωτικών (χρωμικό οξύ, υπερμαγγανικό κάλιο, MnO₂) αρωματοποιούνται παρέχοντας ισοξαζόλια.

Κατά την επίδραση βάσης στις μη υποκατεστημένες στην 3 θέση 2-ισοξαζολίνες, επέρχεται διάνοιξη του δακτυλίου με σχηματισμό α,β -κυανοϋδροξυ-παραγώγων **108** (Σχήμα 28).



Σχήμα 28

Οι 2-ισοξαζολίνες **102** μπορούν να μετατραπούν σε νιτρόνες **109**, αφού αρχικά αλκυλιωθούν στο άζωτο με θειικό διμεθύλιο και στη συνέχεια γίνει επίδραση Et₃N (Σχήμα 29).

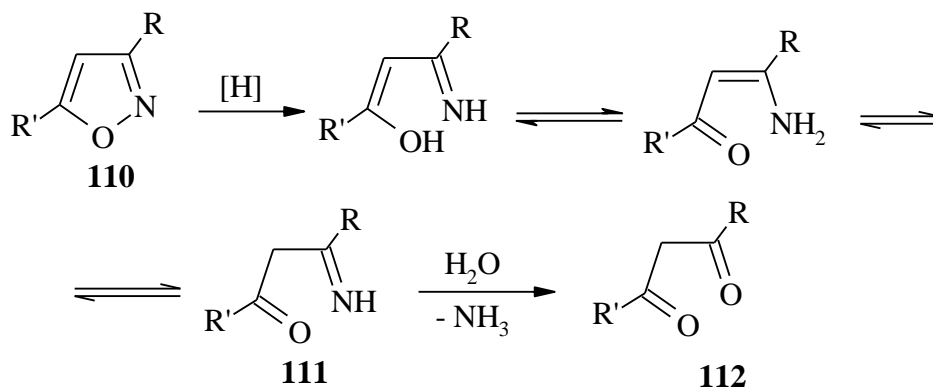


Σχήμα 29

Τέλος, έχει αναφερθεί η δυνατότητα χρησιμοποίησης 2-ισοξαζολινών σαν ligands.⁵⁴

Τα *ισοξαζόλια* **110** προκύπτουν από την αντίδραση νιτριλοξειδίων με αλκίνια και όπως αναφέρθηκε πιο πριν και από την οξειδωση των *ισοξαζολινών*. Τα *ισοξαζόλια* είναι σταθερά στην επίδραση οξέων και οξειδωτικών. Δίνουν αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης από την 4-θέση.

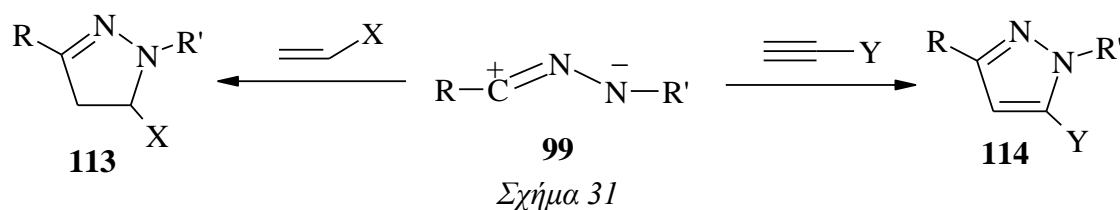
Οι εκλεκτικές αναγωγικές διανοίξεις του δεσμού N-O οδηγούν σε 1,3-ιμινοκαρβονυλικά **111** ή 1,3-δικαρβονυλικά παράγωγα **112** (Σχήμα 30), ενώσεις που αποτελούν ενδιάμεσα στη σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων.¹⁰⁴



Σχήμα 30

2.4.2 Πυραζολίνες και πυραζόλια

Οι νιτριλιμίνες **99** αντιδρούν με αλκένια και αλκίνια και οδηγούν σε πυραζολινικά **113** και πυραζολικά **114** παράγωγα αντίστοιχα (Σχήμα 31). Καί αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από υψηλή *regio*-εκλεκτικότητα.



Σχήμα 31

Τα παράγωγα αυτά είναι εξαιρετικά σταθερά και δε διανοίγονται αναγωγικά. Οι νιτριλιμίνες πάντως αντιδρούν με πάρα πολλά διπολόφιλα εξαιτίας της δραστηκότητάς τους, με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η σύνθεση πολλών πενταμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων.^{55,56}

3. ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΚΕΤΕΝΩΝ

3.1 Εισαγωγικά

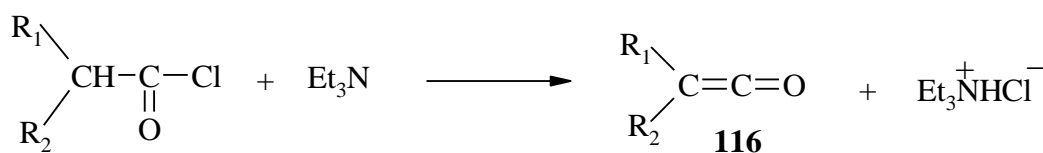
Η πρώτη αναφορά για κετένες έγινε από τον H.Staudinger το 1905 και έκτοτε δεν ήταν λίγοι οι επιστήμονες που ασχολήθηκαν με την ιδιόρρυθμη και πολύπλευρη χημική συμπεριφορά των μορίων αυτών. Ανήκουν στα κουμουλένια και πρόκειται για πολύ ασταθή μόρια, από τα οποία ελάχιστα έχουν απομονωθεί. Οι κετένες αποτελούν πολύτιμα συνθετικά ισοδύναμα και συνεπώς ένα χρήσιμο εργαλείο στα χέρια του συνθετικού χημικού.

3.2 Μέθοδοι παρασκευής

Όπως αναφέρθηκε οι κετένες είναι ιδιαίτερα ασταθείς, γι' αυτό και τις περισσότερες φορές παρασκευάζονται *in situ*. Οι σημαντικότερες μέθοδοι παρασκευής κετενών περιγράφονται παρακάτω:

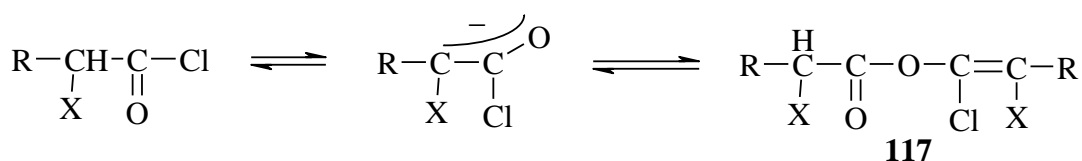
α) Αφυδραλογόνωση του αντίστοιχου ακυλοχλωριδίου

Η αφυδραλογόνωση γίνεται με τη χρησιμοποίηση βάσης, συνήθως τριαιθυλαμίνη (Σχήμα 33). Στη συνέχεια η σχηματιζόμενη κετένη **116** αντιδρά *in situ*.



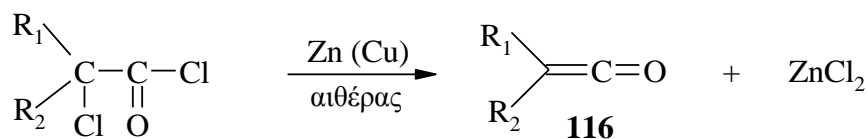
Σχήμα 33

Κατά τη μέθοδο αυτή το ακυλοχλωρίδιο προστίθεται αργά στο διάλυμα της τριαιθυλαμίνης, έτσι ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός⁵⁷ του α-αλογονο-βινυλεστέρα **117**, ο οποίος σχηματίζεται όταν το ακυλοχλωρίδιο βρίσκεται σε περίσσεια (Σχήμα 34).



Σχήμα 34

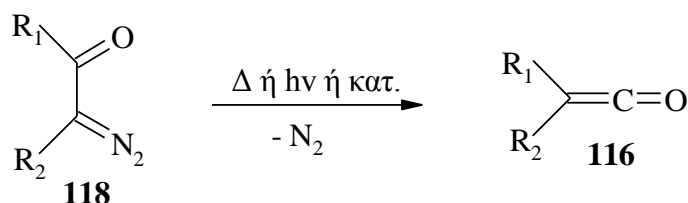
β) Απαλογόνωση ενός α-χλωρο-ακυλοχλωριδίου με την επίδραση ενεργοποιημένου Zn



Σχήμα 35

Η μέθοδος αυτή (Σχήμα 35) χρησιμοποιείται μόνο όταν η ολεφίνη, που συνήθως αντιδρά με την κετένη, δεν υπόκειται σε κατιονικό πολυμερισμό. Έχει αναφερθεί⁵⁸ πως το χλωροξείδιο του φωσφόρου καταλύει την αντίδραση, καθώς συμπλέκεται με τον διχλωριούχο ψευδάργυρο.

γ) Μετάθεση Wolf σε κάποια α-διαζωκαρβονυλική ένωση **118**



Η αντίδραση γίνεται είτε φωτοχημικά, είτε θερμικά ή ακόμη και καταλυτικά και οδηγεί στο σχηματισμό της κετένης μετά από απώλεια αζώτου.⁵⁹

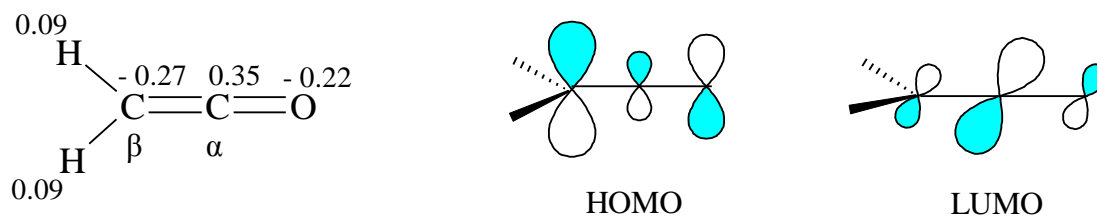
Υπάρχουν κι άλλες πολλές μέθοδοι παρασκευής κετενών, δευτερεύουσας όμως σημασίας.^{60,61} Μερικές από αυτές είναι η πυρόλυση εστέρων, η 1,5-σιγματοτροπική μετάθεση σε συζυγιακές διενάλες, η διάσπαση αλκοξυ-αλκινίων και 2,5-διαζιδοκινονών, καθώς και διάφορες φωτοχημικές αντιδράσεις. Τέλος, κετένες μπορούν να προέλθουν από την αποσύνθεση διμερών και σχετικών ενώσεών τους, όπως είναι οι βουτανοδιόνες, οι κυκλοβουτανόνες και οι οξετανόνες.

3.3 Χημικές ιδιότητες και αντιδράσεις κετενών

3.3.1 Γενικά για τη δομή και τη συμπεριφορά των κετενών

Οι κετένες έχουν την ιδιαιτερότητα να επιδεικνύουν τόσο πυρηνόφιλο, όσο και ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα. Τη μεγαλύτερη δραστικότητα εμφανίζει ο ηλεκτρονιόφιλος C_α, ο

οποίος έχει sp υβριδισμό. Θεωρητικοί υπολογισμοί της ηλεκτρονικής πυκνότητας στα μοριακά τροχιακά των κετενών έδειξαν⁶² ότι ο C_α έχει θετικό φορτίο, ενώ το οξυγόνο και ο C_β έχουν αρνητικό φορτίο, όπως φαίνεται και στο σχήμα 36. Στο ίδιο σχήμα απεικονίζονται τα HOMO και LUMO τροχιακά της κετένης.



Σχήμα 36

Οι ηλεκτρονικές πυκνότητες έρχονται σε συμφωνία με τις τιμές συντονισμού των ανθράκων στο φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$.⁶³ Έτσι, ο C_α συντονίζεται στα 194ppm (τυπική τιμή για καρβονύλιο), ενώ ο C_β στα 2.5ppm, τιμή που αντιστοιχεί σε πολύ υψηλότερα πεδία σε σχέση με έναν τυπικό ολεφινικό άνθρακα.

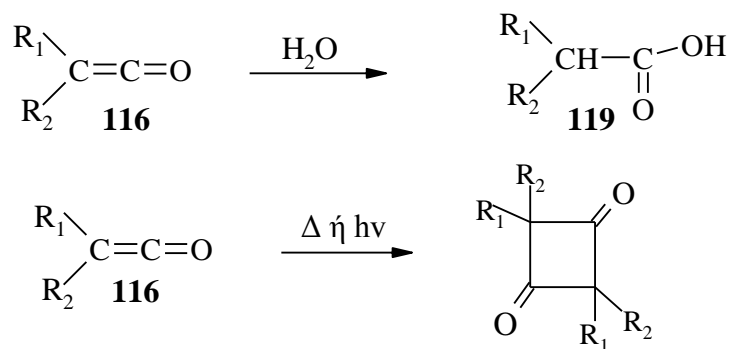
Όπως φαίνεται στο σχήμα 36, το HOMO είναι κάθετο στο επίπεδο του μορίου ενώ το LUMO τοποθετείται στο επίπεδο του μορίου. Κατ'αυτόν τον τρόπο, το ηλεκτρονιόφιλο αναμένεται να προσβάλλει τον C_β από το πάνω μέρος του επιπέδου, ενώ το πυρηνόφιλο αναμένεται να προσβάλλει τον C_α κατά το επίπεδο του μορίου. Οι υποκαταστάτες στον C_β επηρεάζουν σημαντικά την ηλεκτρονική πυκνότητά του και συνεπώς την πυρηνοφιλικότητά του.

Φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης από ογκώδεις υποκαταστάτες στον C_β θα είναι εντονότερα σε αντιδράσεις που περιλαμβάνουν το LUMO τροχιακό της κετένης, καθώς θα αντιδρά από το επίπεδο του μορίου όπου βρίσκονται και οι υποκαταστάτες.

Όλα αυτά μας οδηγούν στο συμπέρασμα, πως οι κετένες θα συμπεριφέρονται σαν αλκένια, ενεργά τόσο σε ηλεκτρονιόφιλες όσο και σε πυρηνόφιλες προσθήκες.

3.3.2 Αντιδράσεις που δίνουν οι κετένες

Οι κετένες είναι πολύ ασταθή μόρια. Υδρολύονται προς τα αντίστοιχα οξέα **119** και υπόκεινται σε αντιδράσεις διμερισμού και πολυμερισμού (σχήμα 37). Όλες αυτές οι αντιδράσεις είναι γενικά ανεπιθύμητες.



Σχήμα 37

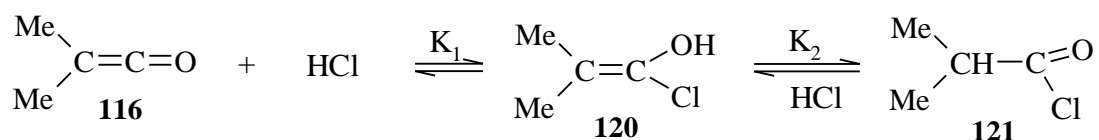
Οι κετένες αντιδρούν τόσο με ηλεκτρονιόφιλα, όσο και με πυρηνόφιλα. Πιο σημαντικές όμως κρίνονται οι αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης, οι οποίες οδηγούν σε ενώσεις με τετραμελείς δακτυλίους. Οι ενώσεις αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες και εμφανίζουν μεγάλη λειτουργικότητα στην οργανική σύνθεση.

Παρακάτω παρατίθενται οι σημαντικότερες αντιδράσεις που δίνουν οι κετένες.^{64,65}

3.3.2.1 Αντιδράσεις με ηλεκτρονιόφιλα

i) Προσθήκη υδραλογόνων

Το υδροχλώριο και το υδροβρώμιο αντιδρούν με τις κετένες και παρέχουν τα αντίστοιχα ακυλογλωρίδια.

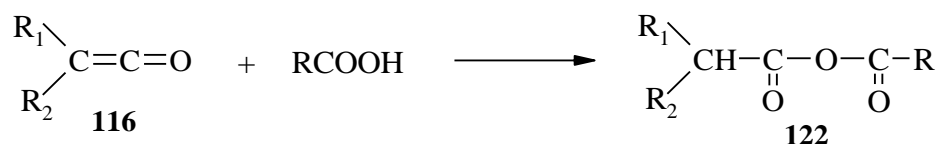


Σχήμα 38

Το ενολικό ενδιάμεσο **120** που σχηματίζεται (Σχήμα 38), πρωτονιώνεται και παρέχει το ακυλογλωρίδιο **121**.

ii) Προσθήκη καρβοξυλικών οξέων

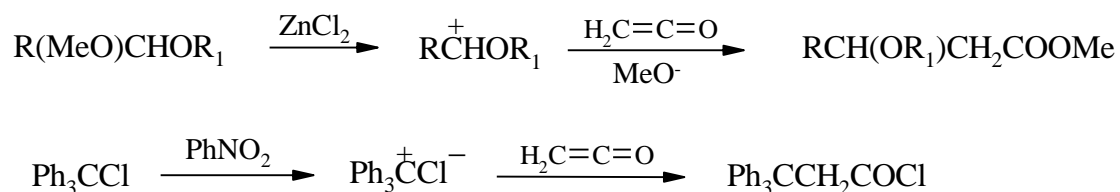
Καρβοξυλικά οξέα προστίθενται σε κετένες προς το σχηματισμό ανυδριτών **122**.



Η αντίδραση είναι πρώτης τάξης τόσο προς την κετένη, όσο και προς το οξύ.⁶⁶

iii) *Αντιδράσεις με καρβοκατιόντα*

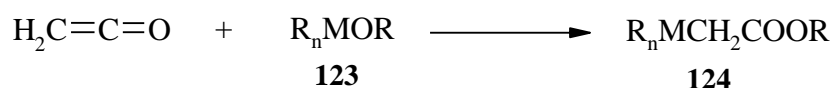
Υπάρχουν παραδείγματα προσθήκης σταθερών καρβοκατιόντων σε κετένες⁶⁷ (Σχήμα 39).



Σχήμα 39

iv) *Αντιδράσεις με οργανομεταλλικές ενώσεις*

Αλκοξειδία μετάλλων **123** προστίθενται σε κετένες⁶⁸ και παρέχουν τους αντίστοιχους μεταλλικούς εστέρες **124**:

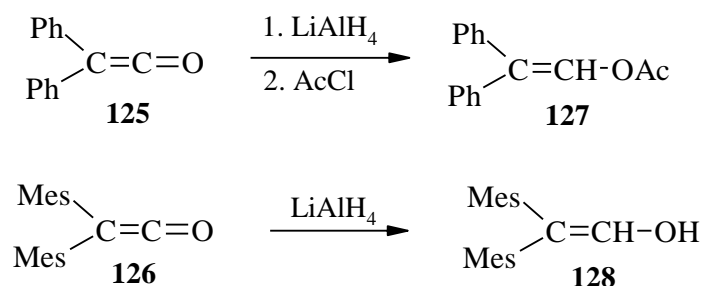


3.3.2.2 Αντιδράσεις με πυρηνόφιλα

Τα πυρηνόφιλα προσβάλλουν τον Ca της κετένης.

i) *Αναγωγή με υδρίδια μετάλλων*

Με την επίδραση LiAlH₄ οι κετένες **125** και **126** ανάγονται και μετατροπονται στις ενόλες⁶⁹ **127** (ακολουθεί ακετυλίωση) και **128** (Σχήμα 40).



Σχήμα 40

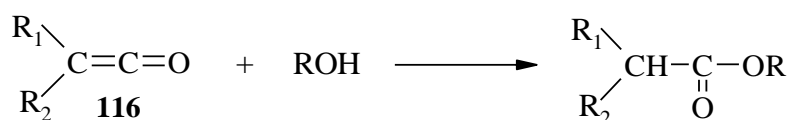
ii) Αντιδράσεις με οξυγονούχα πυρηνόφιλα

- Υδρόλυση

Όπως προαναφέρθηκε, οι κετένες υδρολύονται πολύ εύκολα προς τα αντίστοιχα οξέα. Ογκώδεις υποκαταστάτες στον C_β μειώνουν την ταχύτητα υδρόλυσης καθώς το νερό προσβάλλει την κετένη κατά το επίπεδο που αυτή βρίσκεται, οπότε λόγω φαινομένων στεreoχημικής παρεμπόδισης θα εμποδίζεται η πυρηνόφιλη προσβολή στον C_α.

- Αντίδραση με αλκοόλες και ανυδρίτες οξέων

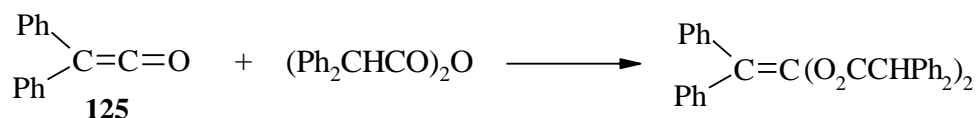
Η αντίδραση των κετενών με αλκοόλες οδηγεί στο σχηματισμό εστέρων (Σχήμα 41).



Σχήμα 41

Έχουν προταθεί διάφορα μηχανιστικά σχήματα που περιλαμβάνουν είτε το σχηματισμό κυκλικού ενδιάμεσου,⁷⁰ είτε το σχηματισμό ενολικού ενδιάμεσου.⁷¹ Η αντίδραση καταλύεται από καρβοξυλικά οξέα τα οποία μεταφέρουν ένα πρωτόνιο από το υπόστρωμα στον C_β της κετένης.

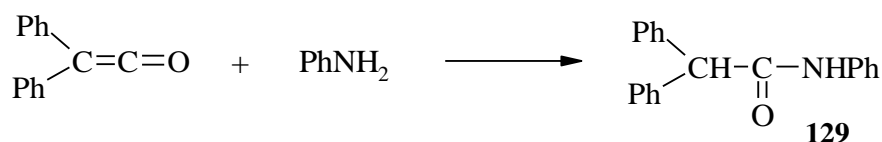
Η αντίδραση με ανυδρίτες οξέων οδηγεί στην ακυλίωση των κετενών⁷² (Σχήμα 42).



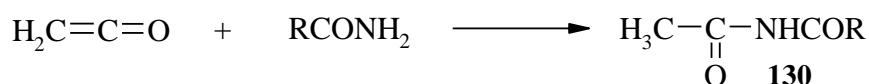
Σχήμα 42

iii) Αντιδράσεις με αζωτούχα πυρηνόφιλα

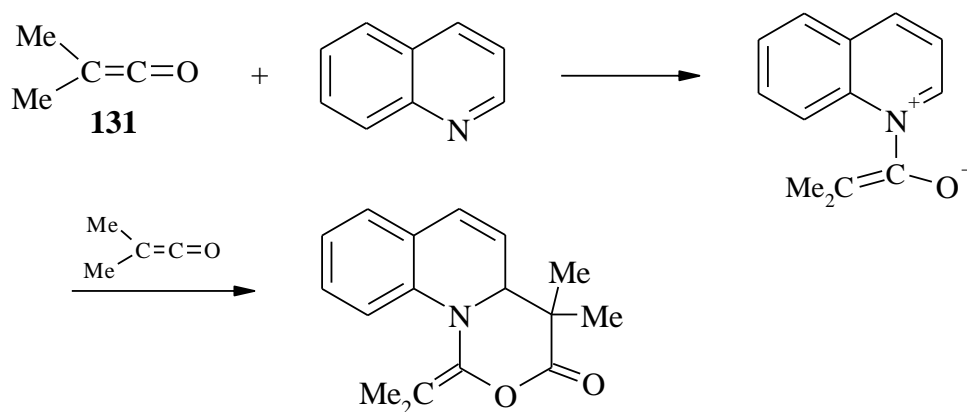
Οι κετένες αντιδρούν με πρωτοταγείς αμίνες,⁷³ οπότε σχηματίζονται τα αμίδια **129**:



Επίσης αντιδρούν με αμίδια⁷⁴ παρέχοντας ενώσεις του τύπου **130**:



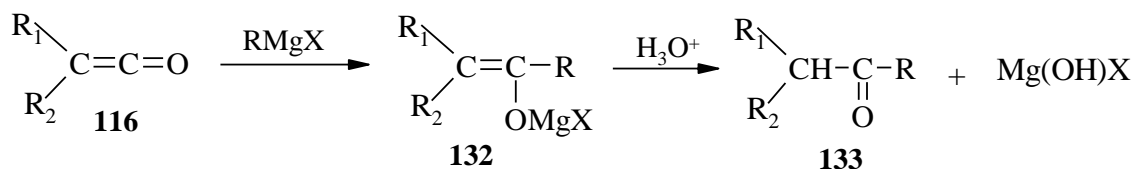
Πολλές ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο αντιδρούν με κετένες.⁷⁵ Στο σχήμα 44 φαίνεται η αντίδραση της διμεθυλοκετένης **131** με την κινολίνη.



Σχήμα 44

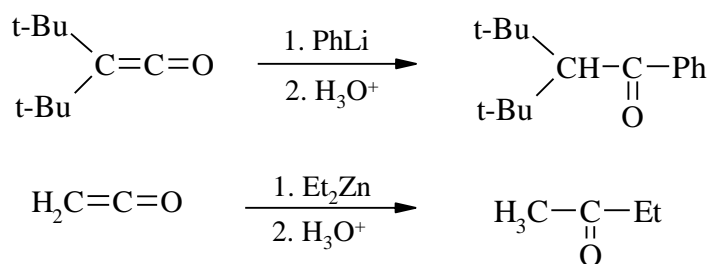
iv) Αντιδράσεις με ανθρακούχα πυρηνόφιλα

Οι κετένες αντιδρούν με αντιδραστήρια Grignard (RMgX) και η ενόλη **132** που σχηματίζεται υδρολύεται προς την αντίστοιχη κετόνη **133** (Σχήμα 45):



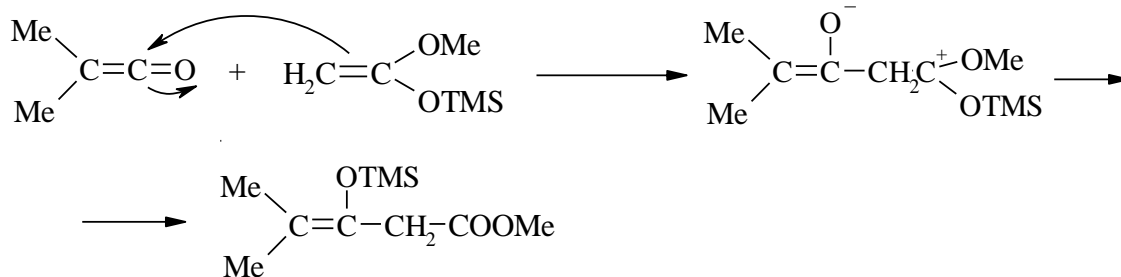
Σχήμα 45

Παρόμοια δρουν και οι οργανολιθικές ενώσεις⁷⁶ καθώς και άλλες οργανομεταλλικές ενώσεις⁷⁷ όπως φαίνεται και από τα παρακάτω παραδείγματα (Σχήμα 46):



Σχήμα 46

Τέλος, το πρώτο στάδιο της αντίδρασης μεταξύ κετενών και αλκενίων, που έχουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, αποτελεί μια πυρηνόφιλη προσβολή στην κετένη (Σχήμα 47).



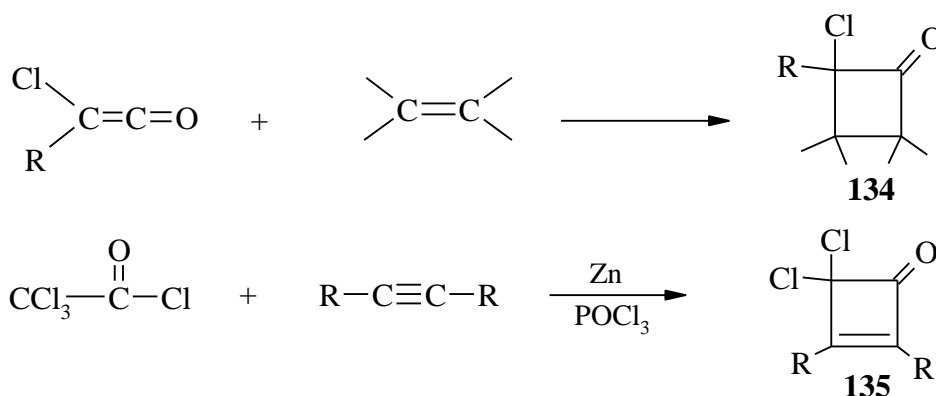
Σχήμα 47

3.3.2.3 Αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης

Οι αντιδράσεις αυτές είναι οι σημαντικότερες, καθώς έχουν και τις περισσότερες συνθετικές εφαρμογές, μερικές από τις οποίες αναφέρονται παρακάτω.

- *Κυκλοβουτανόνες και κυκλοβουτενόνες*

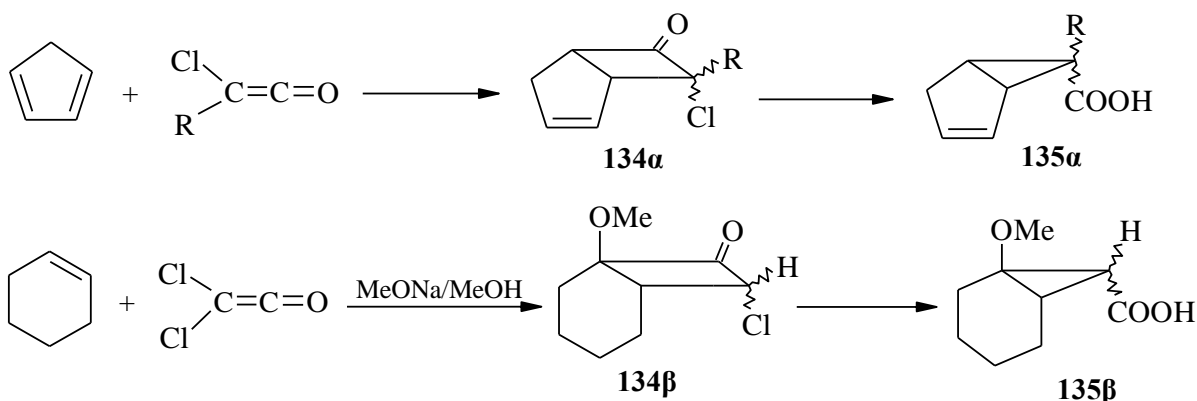
Οι κετένες και κυρίως οι αλογονοϋποκατεστημένες αντιδρούν με διαφορα αλκένια⁷⁸ και αλκίνια⁷⁹ παρέχοντας τα προϊόντα [2+2] κυκλοπροσθήκης, που είναι οι κυκλοβουτανόνες **134** και οι κυκλοβουτενόνες **135**, αντίστοιχα.



Η αντίδραση με μη συμμετρικά υποκατεστημένες ολεφίνες είναι *regio*-ειδική. Έτσι, ο πιο πυρηνόφιλος άνθρακας της ολεφίνης ενώνεται πάντα με τον C_α της κετένης.

- *Παράγωγα κυκλοπροπανίου*

Είναι γνωστό ότι, η επεξεργασία μιας α-αλογονοκυκλοβουτανόνης **134α** και **134β** με υδατικό διάλυμα βάσης οδηγεί στα κυκλοπροπανικά παράγωγα⁸⁰ **135α** και **135β**. Επομένως οι παραπάνω κυκλοβουτανόνες **134** μπορούν να μετατραπούν σε κυκλοπροπανικά παράγωγα. Στο σχήμα 48 φαίνονται μερικά παραδείγματα.⁸¹

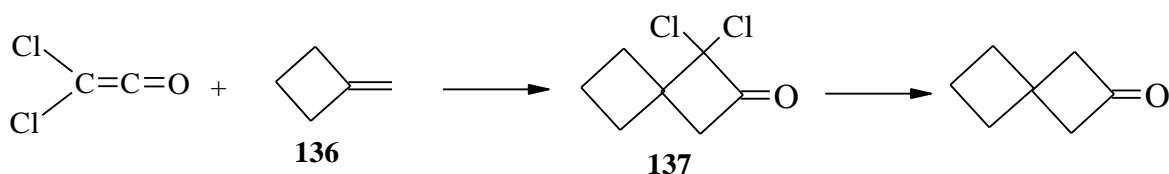


Σχήμα 48

Οι ενδο-χλωροκετόνες παρέχουν το αναμενόμενο ενδο-οξύ. Το ανάλογο ισχύει και για τις εξω-χλωροκετόνες.

- *Σπειρο-ενώσεις*

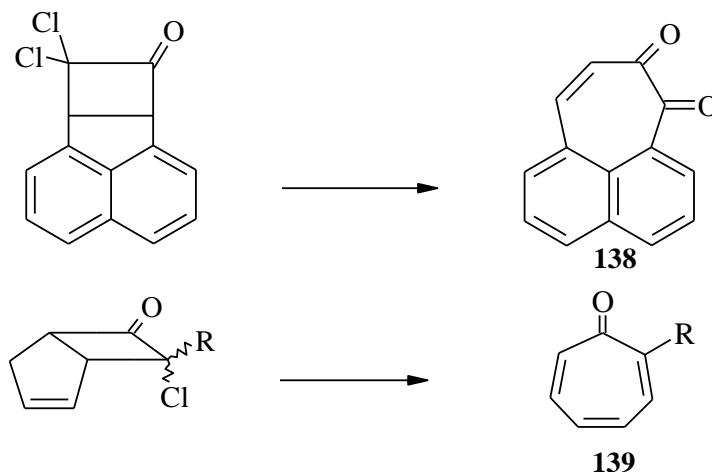
Οι κετένες αντιδρούν με μεθυλενο-κυκλοαλκάνια⁸² **136** προς το σχηματισμό των σπειρο[3.n]-κετονών **137**, οι οποίες στη συνέχεια μπορούν να απαλογωνωθούν όπως φαίνεται και στο σχήμα 49.



Σχήμα 49

- *Τροπολόνες και τροπόνες*

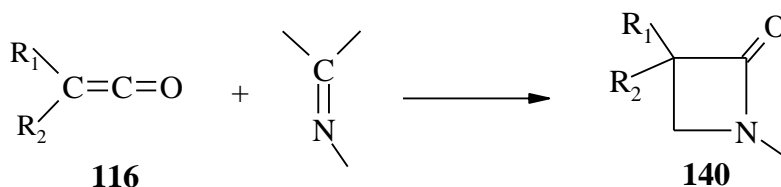
Τα προϊόντα κυκλοπροσθήκης αλογονοϋποκατεστημένων καθώς και αλκυλο-αλογονοϋποκατεστημένων κετενών με κυκλοπενταδιενικά παράγωγα υδρολύονται και παρέχουν τροπόνες **138** και αλκυλοτροπόνες **139**, αντίστοιχα⁸³ (Σχήμα 50).



Σχήμα 50

- Αζετιδινόνες (β-λακτάμες)

Οι κετένες αντιδρούν με ιμινικές ενώσεις και παρέχουν αζετιδινόνες **140** (Σχήμα 51)



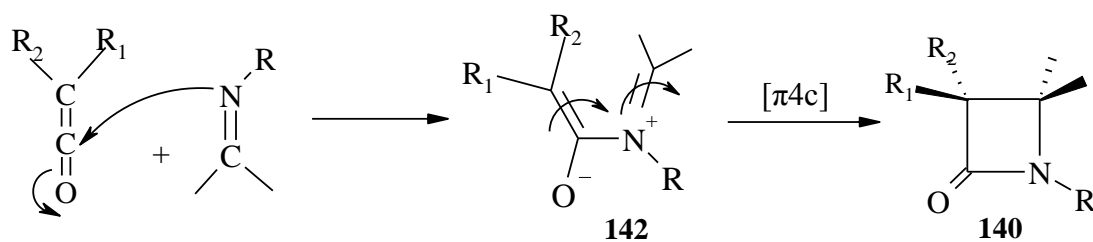
Σχήμα 51

Η αντίδραση αυτή, η οποία είναι γνωστή και ως αντίδραση Staudinger (ανακάλυψε τις αντιδράσεις αυτές το 1907), οδηγεί στη σύνθεση β-λακταμών. Ο δακτύλιος της β-λακτάμης έχει μεγάλη βιολογική δραστικότητα. Οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες αποτελούν παραδείγματα αντιβιοτικών β-λακτάμης, τα οποία δρουν κυρίως εναντίον των Gram αρνητικών μικροοργανισμών.⁸⁴ Στις περιπτώσεις αυτές ο β-λακταμικός δακτύλιος αντιδρά και απενεργοποιεί την τρυνσπεπτιδάση του βακτηρίου, η οποία αποτελεί ένα ένζυμο απαραίτητο στη σύνθεση των κυτταρικών του τοιχωμάτων.

Γίνεται λοιπόν κατανοητό πως η αντίδραση αυτή κατέχει σημαντική θέση στη σύνθεση αντιβιοτικών β-λακτάμης καθώς και φυσικών προϊόντων, όπου οι αζετιδινόνες αποτελούν ενδιάμεσο προϊόν⁸⁵. Η αντίδραση χαρακτηρίζεται από υψηλή στερεοεκλεκτικότητα⁸⁶ και όταν ένα από τα αντιδρώντα είναι χειρόμορφο υπάρχει υψηλή διαστεροεκλεκτικότητα.⁸⁷

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες⁸⁸ πρόκειται για μια αντίδραση δύο σταδίων και όχι για μια σύγχρονη αντίδραση. Στο πρώτο στάδιο το ιμινικό άζωτο προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο C_α της κετένης οπότε σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο **142**, το οποίο στη συνέχεια με μια

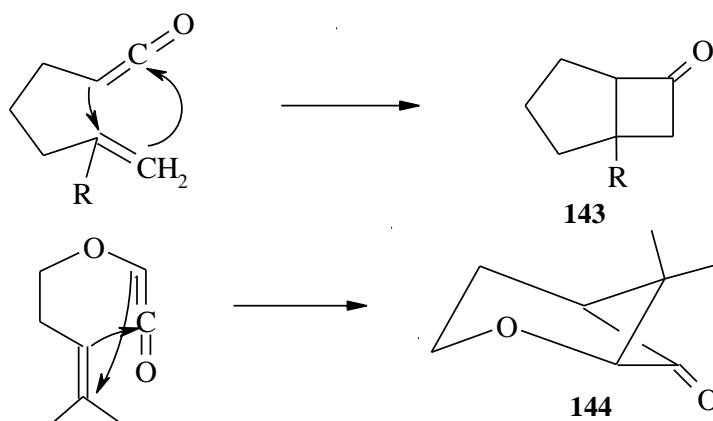
ηλεκτροκυκλική αντίδραση που γίνεται σύμφωνα με τον συν-στροφικό μηχανισμό παρέχει τη β -λακτάμη **140** (Σχήμα 52).



Σχήμα 52

Άλλες συνθετικές εφαρμογές των κετενών είναι οι κυκλοπεντανόνες, οι αλκυλιδενοκυκλοβουτανόνες, καθώς και η σύνθεση πολλών λακτονών και λακταμών.

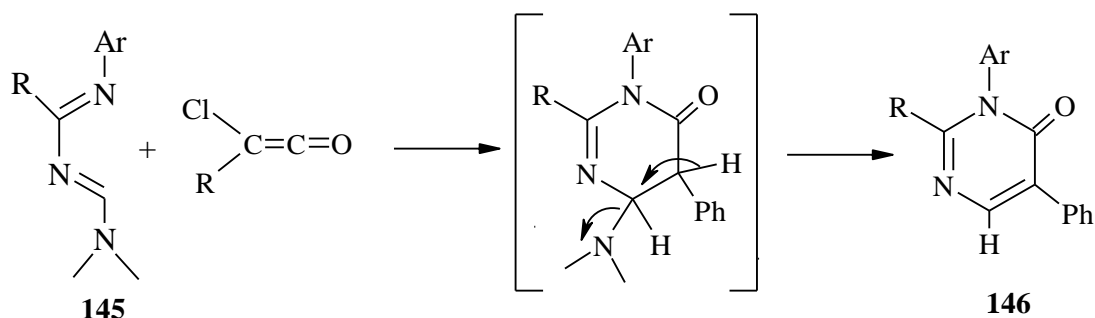
Πρέπει τέλος να αναφέρουμε ότι υπάρχουν πολλά παραδείγματα ενδομοριακών [2+2] κυκλοπροσθηκών που περιλαμβάνουν κετένες.⁸⁹ Όπως φαίνεται και στο σχήμα 53, λαμβάνονται παράγωγα είτε του τύπου **143** όταν ο εσωτερικός άνθρακας του αλκενίου είναι περισσότερο υποκατεστημένος, είτε του τύπου **144** όταν ο τελικός άνθρακας του αλκενίου είναι ο πιο υποκατεστημένος.



Σχήμα 53

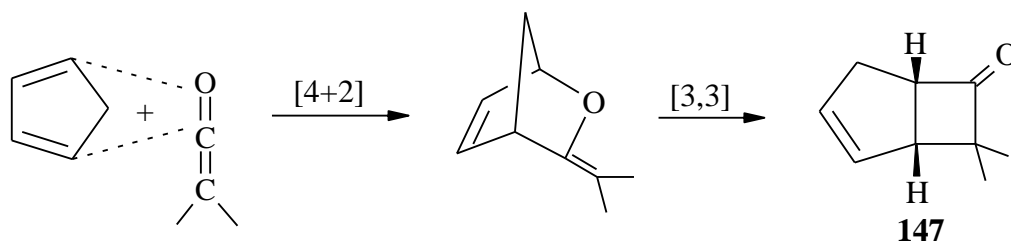
3.3.2.4 Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης

Δεν υπάρχουν πολλά παραδείγματα [4+2] κυκλοπροσθήκης κετενών με 1,3-διένια. 1,3-Διαζα-1,3-βουταδιένια **145** έδωσαν τα αναμενόμενα προϊόντα [4+2] κυκλοπροσθήκης **146** με φαινυλο- και χλωρο-κετένη⁹⁰ (Σχήμα 54).



Σχήμα 54

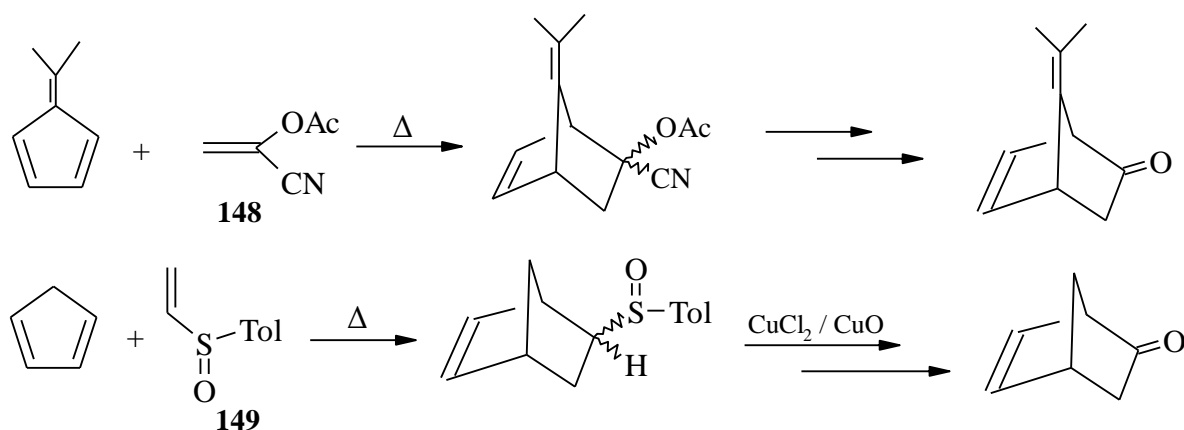
Σύμφωνα με μια πρόσφατη θεωρία⁹¹ ακολουθείται ένας μηχανισμός δύο σταδίων, κατά την επίδραση κυκλοπενταδιενίων σε κετένες. Αρχικά γίνεται [4+2] κυκλοπροσθήκη, σε χαμηλές θερμοκρασίες και έπειτα ακολουθεί μία [3,3] σιγματοτροπική μετάθεση, οπότε λαμβάνεται το προϊόν της [2+2] κυκλοπροσθήκης **147** (Σχήμα 55)



Σχήμα 55

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί η χημεία των κετενικών ισοδυνάμων⁹² τα οποία δίνουν εύκολα αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης σε πολύ καλές αποδόσεις. Ταυτόχρονα περιέχουν λειτουργικές ομάδες που μετατρέπονται εύκολα σε καρβονύλιο, οπότε έμμεσα παρασκευάζεται το προϊόν που θα παίρναμε αν αντιδρούσε απ' ευθείας η κετένη.

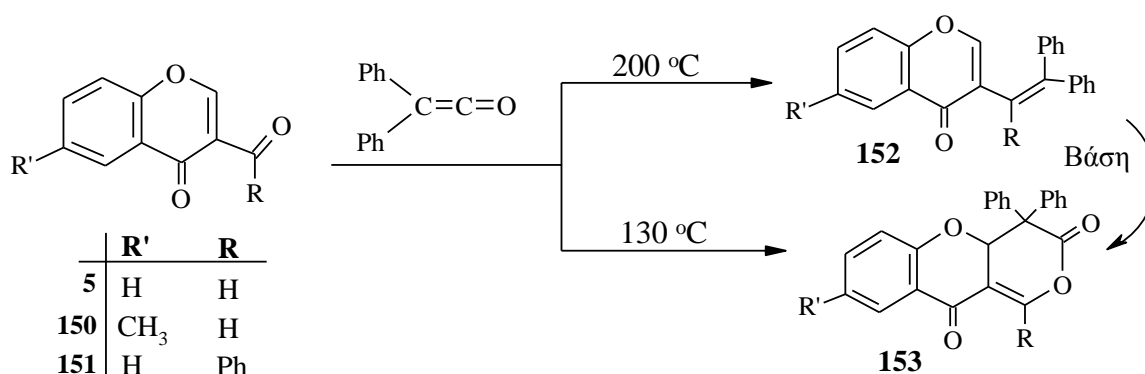
Παραδείγματα κετενικών ισοδυνάμων αποτελούν το α -ακετοξυ-ακρυλονιτρίλιο **148**, κάποια σουλφοξείδια (π.χ το **149**) και σουλφόνες κ.ά. (Σχήμα 56).



Σχήμα 56

3.3.2.5 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης κετενών σε χρωμονικά παράγωγα

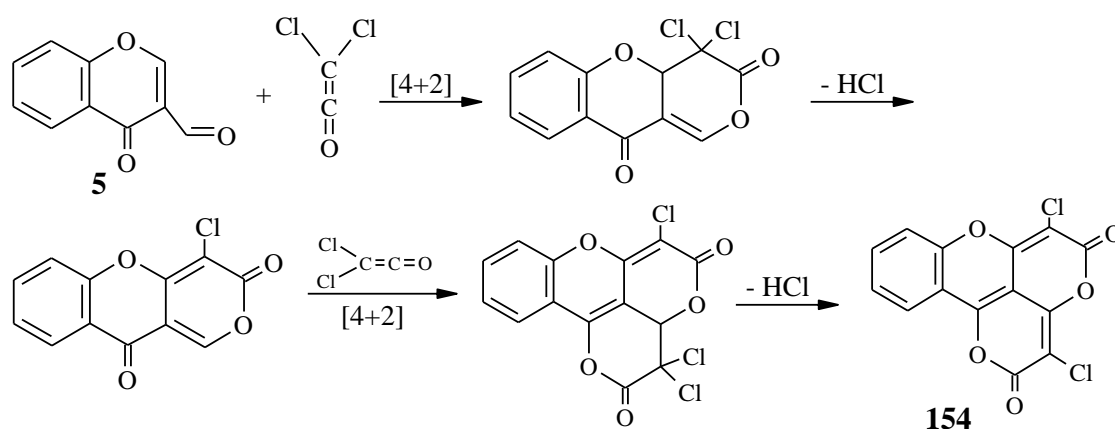
Στη παράγραφο αυτή περιγράφονται πιο αναλυτικά οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης μεταξύ κετενών και χρωμονικών παραγώγων, για τις οποίες είχε γίνει αναφορά στη σελ. 14. Σχετικά με τις αντιδράσεις των 3-ακυλοχρωμονών με κετένες, είναι γνωστές αντιδράσεις τόσο της φορμυλο-, όσο και της βενζυλο-χρωμόνης **151** με διφαινυλο- και διχλωροκετένη. Η αντίδραση με τη διφαινυλοκετένη οδηγεί, μέσω μιας [2+2] κυκλοπροσθήκης και απόσπασης διοξειδίου του άνθρακα, στο προϊόν **152**. Σε πιο χαμηλές θερμοκρασίες απομονώνεται το προϊόν της [4+2] κυκλοπροσθήκης, **153** (Σχήμα 57).⁹³



Σχήμα 57

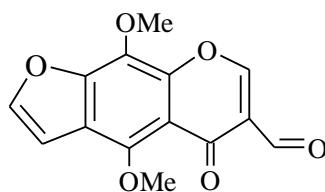
Οι ενώσεις **152** και **153** αποτελούν συνθετικά ενδιάμεσα κετονικών, πυραζολικών, πυριμιδινικών και βενζοδιαζεπινικών παραγώγων.⁹³

Κατά την επίδραση διχλωροκετένης στην 3-φορμυλοχρωμόνη **5**, λαμβάνεται το προϊόν της διπλής [4+2] κυκλοπροσθήκης και απόσπασης υδροχλωρίου, **154** (Σχήμα 58).²¹

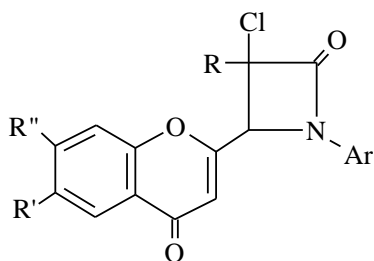
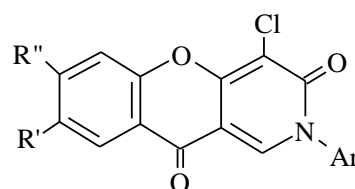


Σχήμα 58

Ανάλογα προϊόντα με το **152** και το **154** λαμβάνονται και κατά την επίδραση διφαινυλο- και διχλωρο-κετένης αντίστοιχα, στη φουροχρωμόνη **155** (6-formyl-nor-Khellin).

**155**

Ακόμη έχει μελετηθεί η επίδραση χλωρο- και διχλωροκετένης σε 2- και 3-(αρυλιμινο-μεθυλο)-χρωμόνες.^{23α} Από τις 2-(αρυλιμινο-μεθυλο)-χρωμόνες απομονώθηκαν τα λακταμικά παράγωγα **59**, προϊόντα [2+2] κυκλοπροσθήκης, ενώ από τις 3-(αρυλιμινο-μεθυλο)-χρωμόνες απομονώθηκαν βενζοπυρανοπυριδίνες του τύπου **46**, μέσω μιας [4+2] κυκλοπροσθήκης ακολουθούμενης από απόσπαση υδροχλωρίου.

**59****46**

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΕΤΕΝΩΝ ΣΤΗ ΒΕΝΖΟΥΛΟ-ΥΔΡΑΖΟΝΗ ΤΗΣ 3-ΦΟΡΜΥΛΟΧΡΩΜΟΝΗΣ

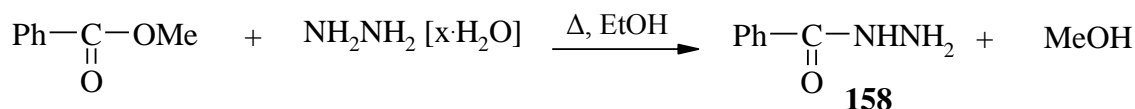
1.1 Εισαγωγικά

Οι κετένες είναι γνωστό ότι συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, συνεισφέροντας συνήθως 2π ηλεκτρόνια στο σχηματισμό των νέων δεσμών. Όσον αφορά τις αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης με χρωμονικά παράγωγα, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, είναι γνωστές αντιδράσεις μόνο της φορμυλο- και της βενζοϋλο-χρωμόνης που οδηγούν σε προϊόντα τόσο [2+2], όσο και [4+2] κυκλοπροσθήκης. Οι [2+2] κυκλοπροσθήκες αφορούν εξωκυκλικούς διπλούς δεσμούς, ολεφινικούς ή ιμινικούς, με τους οποίους οι κετένες σχηματίζουν κυκλοβουτανονικά ή αζετιδινονικά παράγωγα αντίστοιχα. Η δεύτερη περίπτωση, γνωστή και σαν αντίδραση Staudinger, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα καθώς σε αυτή στηρίζεται η παρασκευή ενός μεγάλου αριθμού αντιβιοτικών (αντιβιοτικά β-λακτάμης). Με σκοπό τη σύνθεση νέων λακταμικών παραγώγων επιδράσαμε με διάφορες κετένες στο δεσμο C=N της βενζοϋλο-υδραζόνης 157. Στο κεφάλαιο λοιπόν αυτό περιγράφεται η επίδραση έξι διαφορετικών κετενών στη βενζοϋλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης.

1.2 Παρασκευή της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157

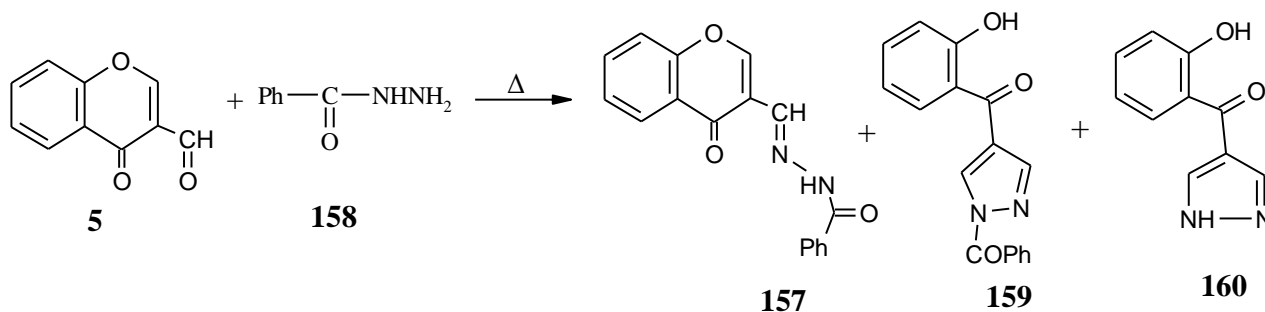
- Παρασκευή της βενζοϋλο-υδραζίνης

Η παρασκευή της βενζοϋλο-υδραζίνης 158 έγινε με την επίδραση υδατικής υδραζίνης στο βενζοϊκό μεθυλεστέρα:



Η αντίδραση παρασκευής της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης αρχικά έγινε με θέρμανση της 3-φορμυλοχρωμόνης σε διάφορους διαλύτες (βενζόλιο, τολουόλιο, ξυλόλιο) με την βενζοϋλο-υδραζίνη. Χρησιμοποιήθηκε συσκευή Dean-Stark για τη δέσμευση του παραγόμενου νερού. Το αποτέλεσμα δεν ήταν το αναμενόμενο καθώς παρουσιάστηκαν τα παρακάτω προβλήματα:

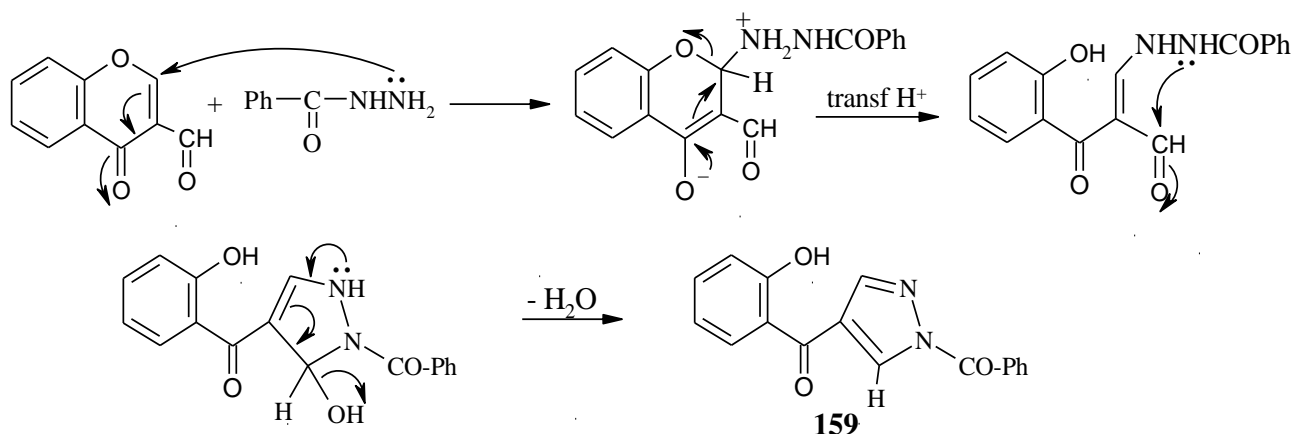
- Μαζί με την αναμενόμενη βενζοϋλο-υδραζόνη της φορμυλοχρωμόνης 157, παρασκευάστηκαν και τα πυραζόλια 159 και 160 (Σχήμα 60).



- Η υδραζόνη δε σχηματίστηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο του 30%, ενώ σε διαλύτη βενζόλιο δε σχηματίστηκε καθόλου.
- Υπό αυτές τις συνθήκες σημαντική ποσότητα της βενζούλο-υδραζίνης 158 μετατράπηκε στο PhCONH-NHCOPh 158a (μια μορφή διμερούς).
- Σχηματίστηκαν και άλλα, ασταθή προϊόντα που έκαναν το χρωματογραφικό διαχωρισμό ακόμη πιο δύσκολο.
- Τέλος στα μειονεκτήματα συγκαταλέγεται και ο απαιτούμενος χρόνος θέρμανσης (reflux) που ξεπερνούσε τις 6 ώρες.

Κατά την παρατεταμένη θέρμανση της υδραζόνης 157 σε ξυλόλιο παρατηρήθηκε μετατροπή της στο πυραζόλιο 159 το οποίο σαν αρωματικό σύστημα είναι θερμοδυναμικά σταθερότερο. Το πυραζόλιο 159 μετατράπηκε στο πυραζόλιο 160 (σε ποσοστό $\approx 60\%$) κατά τη θέρμανσή του σε ξυλόλιο, και ενώ υπήρχε στην αντίδραση και στοιχειομετρική ποσότητα βενζούλο-υδραζίνης.

Ο σχηματισμός των πυραζολίων 159 και 160 μπορεί να εξηγηθεί αν θεωρηθεί, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή (σελ. 9), ότι οι χρωμόνες έχουν τρία ηλεκτρονιόφιλα κέντρα που δίνουν αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Η βενζούλο-υδραζίνη έχει σαφώς πυρηνόφιλο χαρακτήρα και ο σχηματισμός των πυραζολίων μπορεί να εξηγηθεί με το ακόλουθο μηχανιστικό σχήμα⁹⁶ (Σχήμα 61), όπου η αρχική προσβολή γίνεται στον C-2 της

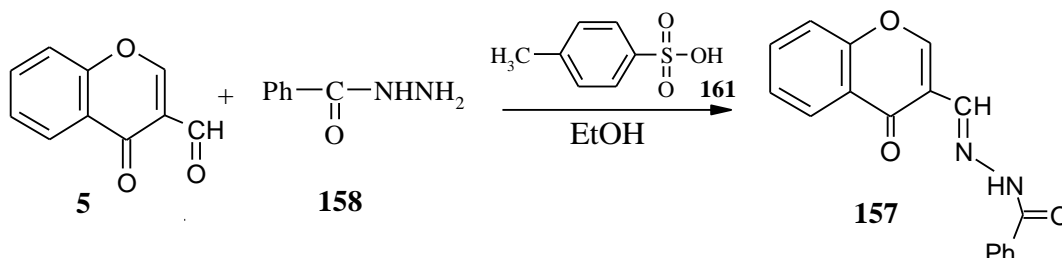


Σχήμα 61

χρωμόνης. Στο τελικό στάδιο, με την απώλεια ενός μορίου νερού, επέρχεται αρωματοποίηση του συστήματος, οπότε και λαμβάνεται το σταθερό πυραζόλιο 159.

Εξαιτίας όλων αυτών των προβλημάτων αναζητήθηκε άλλη μέθοδος παρασκευής της βενζούλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης, και η σύνθεσή της επιτεύχθηκε⁹⁷ κατά την κατεργασία αιθανολικού διαλύματος της χρωμόνης με βενζούλο-υδραζίνη, παρουσία καταλυτικής ποσότητας π-τολουόλιο-σουλφονικού οξέος 161 και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (Σχήμα 62).

Κάτω από τις ήπιες αυτές συνθήκες η μετατροπή της χρωμόνης σε υδραζόνη είναι σχεδόν ποσοτική (90-100%) και ο χρόνος της αντίδρασης περιορίζεται στις δύο **περίπου ώρες**.



Σχήμα 62

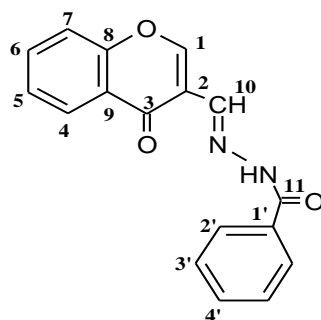
Η επίλυση των δομών τόσο της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**, όσο και των πυραζολίων **159** και **160** έγινε με τη χρησιμοποίηση διδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Χρησιμοποιήθηκαν λοιπόν τα φάσματα COSY H-H, COSY C-H και COLOC.

Στα φάσματα COSY H-H εμφανίζονται κορυφές συσχέτισης των χημικών μετατοπίσεων μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται σε άμεση σύζευξη ανεξάρτητα από τον αριθμό των παρεμβαλλομένων δεσμών.

Στα φάσματα COSY C-H εμφανίζονται κορυφές συσχέτισης των χημικών μετατοπίσεων μεταξύ των πυρήνων ^{13}C και των πυρήνων ^1H , που βρίσκονται ενωμένοι απ' ευθείας με αυτούς τους πυρήνες ^{13}C ($^1\text{J}_{\text{C-H}}$). Στα φάσματα αυτά μπορούν επίσης να επισημανθούν και οι τεταρτοταγείς άνθρακες του μορίου.

Στα φάσματα COLOC εμφανίζονται κορυφές συσχέτισης των χημικών μετατοπίσεων μεταξύ πυρήνων ^{13}C και ^1H , όπου οι παρεμβαλλόμενοι δεσμοί είναι από ένας έως τρεις. Έτσι μπορούν να συσχετιστούν και οι τεταρτοταγείς άνθρακες ενός μορίου. Επίσης με διασταυρούμενες συσχετίσεις από διαφορετικά πρωτόνια μπορούν να προσδιοριστούν οι θέσεις των ανθράκων μέσα στο μόριο. Οι συσχετίσεις μεταξύ ^{13}C και ^1H εξαρτώνται από τις τιμές των αντίστοιχων σταθερών σύζευξης $^2\text{J}_{\text{C-H}}$ και $^3\text{J}_{\text{C-H}}$. Οι τιμές των $^3\text{J}_{\text{C-H}}$ είναι συνήθως μεγαλύτερες από εκείνες των $^2\text{J}_{\text{C-H}}$, γι' αυτό και οι κορυφές συσχέτισης μεταξύ των πρώτων είναι μεγαλύτερες. Επειδή οι τιμές $^2\text{J}_{\text{C-H}}$ είναι συνήθως μικρές, δεν εμφανίζονται πάντα κορυφές συσχέτισης μεταξύ C-C-H. Τα φάσματα COLOC είναι χρήσιμο εργαλείο για την επίλυση μιας δομής και αποτελούν συμπλήρωμα των υπόλοιπων φασματοσκοπικών δεδομένων.

Στον πίνακα 2 καταγράφονται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**.



Πίνακας 2

¹ H-NMR (δ)	11.72s (NH), 8.82s (H1), 8.73s (H10), 8.22d (H4, J=8Hz), 7.74t (H6, J=7.2, 8.4Hz), 7.56d (H7, J=8.4Hz), 7.48t (H5, J=8Hz), 7.99d (H2'), 7.47t (H3'), 7.55m (H4')
¹³ C-NMR (ppm)	175.8 (C-3), 164.4 (C-11), 156.2 (C-8), 154.2 (C-1), 140.8 (C-10), 134.1 (C-6), 125.8 (C-5), 125.7 (C-4), 123.9 (C-9), 118.9 (C-2), 118.5 (C-7), 133.3 (C-1'), 127.9 (C-2'), 128.3 (C-3'), 131.7 (C-4')

Όπως αναφέρθηκε, η επίλυση της δομής της υδραζόνης έγινε με τη χρήση διδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Στον πίνακα 3 καταγράφονται τα αποτελέσματα από τα φάσματα C-H COSY και COLOC. Στην πρώτη στήλη αναγράφονται οι πυρήνες υδρογόνου του μορίου. Στη δεύτερη, ο άνθρακας με τον οποίο κάθε πυρήνας υδρογόνου βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση και σύζευξη, όπως αυτό προκύπτει από το φάσμα C-H COSY. Στην τρίτη στήλη αναγράφονται οι άνθρακες με τους οποίους τυχόν συσχετίζεται κάθε πυρήνας υδρογόνου, εξαιρουμένου του άνθρακα με τον οποίο είναι απ'ευθείας ενωμένο το υδρογόνο. Αυτό προκύπτει από το φάσμα COLOC στο οποίο συνήθως, όπως προαναφέρθηκε, εμφανίζεται συσχέτιση ενός πυρήνα υδρογόνου με κάποιον άνθρακα που βρίσκεται σε απόσταση τριών δεσμών από το υδρογόνο.

Πίνακας 3

Πυρήνας ¹ H δ	C,H-COSY ¹³ C (ppm)	COLOC ¹³ C (ppm)
11.72s (1H)	-	-
8.82s (1H)	154.2	175.8, 156.2, 140.8
8.73s (1H)	140.8	175.8, 154.2
8.22d (1H)	125.7	175.8, 156.2, 134.1
7.74t (1H)	134.1	156.2
7.56d (1H)	118.5	123.9
7.48t (1H)	125.8	118.5
7.99d (2H)	127.9	164.4
7.47t (2H)	128.3	133.3
7.55m (1H)	131.7	127.9

Από το φάσμα C,H-COSY φαίνεται ακόμη ότι υπάρχουν έξι τεταρτοταγείς άνθρακες, οι 2 καρβονυλικοί στα 175.8 και 164.4 και αυτοί στα 156.2, 133.3, 123.9 και 118.9.

Η απόδοση των ατόμων C και H πρέπει να ξεκινήσει με σίγουρα και αδιαμφισβήτητα δεδομένα. Ο άνθρακας στα 175.8 είναι σίγουρα ο κετονικός άνθρακας του πυρονικού δακτυλίου γιατί εκτός του γεγονότος ότι πάντα εμφανίζεται στη περιοχή αυτή,³¹ όταν ο

βενζοπυρονικός δακτύλιος παραμένει ανέπαφος, ο άλλος καρβονυλικός άνθρακας (στα 164.4) συσχετίζεται με υδρογόνα (στο φάσμα COLOC) του φαινυλίου της βενζοϋλο-ομάδας και επιπλέον είναι αμιδικός, δικαιολογώντας τη χαμηλότερη χημική μετατόπιση.

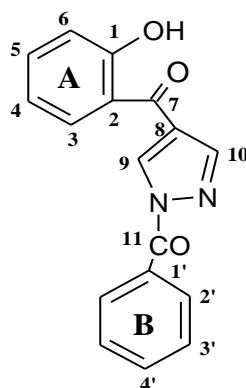
Το υδρογόνο που συντονίζεται στα 8.82δ συσχετίζεται, όπως φαίνεται από τον πίνακα, με τον καρβονυλικό άνθρακα στα 175.8, με τον τεταρτοταγή άνθρακα στα 156.2 και με τον άνθρακα 140.8ppm. Θα είναι λοιπόν το υδρογόνο δίπλα στο οξυγόνο του πυρονικού δακτυλίου και όχι το υδρογόνο του ιμινικού άνθρακα, καθώς σε αυτήν την περίπτωση δεν θα συσχετιζόταν στο φάσμα COLOC και με τρίτο άτομο άνθρακα. Επιπλέον οι χημικές μετατοπίσεις τόσο του ίδιου του πρωτονίου, όσο και του άνθρακα με τον οποίο είναι ενωμένο (στα 154.2) δικαιολογούν τη θέση αυτή. Το υδρογόνο του ιμινικού άνθρακα (στα 140.8ppm) θα είναι λοιπόν αυτό στα 8.73δ, καθώς συσχετίζεται τόσο με τον καρβονυλικό άνθρακα στα 175.8, όσο και με τον άνθρακα στα 156.2. Ο τεταρτοταγής άνθρακας στα 156.2 θα είναι ο C-8, που επίσης αποπροστατεύεται από το οξυγόνο.

Από την εξέταση του φάσματος COSY H-H και της πολλαπλότητας των κορυφών στο φάσμα ^1H φαίνεται, ότι τα πρωτόνια 4-5-6 και 7 του συμπυκνωμένου βενζολικού δακτυλίου βρίσκονται με αυτήν την σειρά και οι πολλαπλότητές τους είναι d-t-t και d, αντίστοιχα. Ο τεταρτοταγής C-8 στα 156.2 συσχετίζεται με τα υδρογόνα στα 7.74 και στα 8.22δ. Επομένως το πρωτόνιο στα 7.74δ αποδίδεται στο H-6 και οι θέσεις των άλλων πρωτονίων του βενζολικού δακτυλίου αποδίδονται εύκολα. Επίσης το υδρογόνο στα 8.22δ (διπλή κορυφή) συσχετίζεται με τους άνθρακες στα 175.8 και 156.2, οπότε θα είναι το υδρογόνο του C-4. Επιπλέον συσχετίζεται με τον άνθρακα στα 134.1, ο οποίος είναι ο C-6. Το υδρογόνο στα 7.56δ συσχετίζεται με τον τεταρτοταγή άνθρακα στα 123.9 ο οποίος είναι ο C-9. Υπάρχουν δύο ακόμη τεταρτοταγείς άνθρακες. Επειδή ο άνθρακας στα 133.3 συσχετίζεται με τα δύο υδρογόνα στα 7.47δ θα είναι ο *ipso*- άνθρακας του φαινυλίου της βενζοϋλο-ομάδας, και ο άνθρακας στα 118.9 θα είναι ο C-2.

Το υδρογόνο στα 11.72δ δεν συνδέεται με κανέναν άνθρακα, οπότε θα είναι ενωμένο με άζωτο. Τα υδρογόνα στα 7.99δ (διπλή κορυφή) θα είναι τα *o*- υδρογόνα της βενζοϋλο-ομάδας, εφόσον συσχετίζονται και με το αμιδικό καρβονύλιο στα 166.4, τα υδρογόνα στα 7.47δ θα είναι τα *μ*- υδρογόνα και το υδρογόνο στα 7.55δ θα είναι το *π*-, καθώς συσχετίζεται και με τους *o*-άνθρακες στα 127.9 ppm.

Στην περίπτωση των πυραζολίων **159** και **160** η διάνοιξη του πυρονικού δακτυλίου είναι εμφανής, κυρίως λόγω της απουσίας σήματος για τον πυρονικό καρβονυλικό άνθρακα (στα 175ppm) και τη εμφάνιση ενός νέου κετονικού άνθρακα στα 192ppm.

Στον πίνακα 4 παρατίθενται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ για το πυραζόλιο **159**:



Πίνακας 4

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	11.89s (OH), 8.92s (H9), 8.24s (H10), 7.87d (H3, J=8Hz), 7.53t (H5, J=7.4Hz), 7.08d (H6, J=8.4 Hz), 6.99t (H4, J=8Hz), 8.18d (H2'), 7.56t (H3'), 7.68t (H4')
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	192.0 (C-7), 166.1 (C-11), 162.9 (C-1), 144.4 (C-10), 136.7 (C-5), 133.4 (C-9), 131.2 (C-3), 123.7 (C-8), 119.8 (C-2), 119.3 (C-4), 118.7 (C-6), 130.3 (C-1'), 131.8 (C-2'), 128.3(C-3'), 133.8 (C-4')

Η επίλυση της δομής, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, έγινε με τη χρησιμοποίηση διδιάστατης φασματοσκοπίας. Στον πίνακα 5 καταγράφονται τα δεδομένα από τα φάσματα C-H COSY και COLOC:

Πίνακας 5

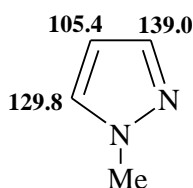
Πυρήνας ^1H δ	C,H-COSY ^{13}C (ppm)	COLOC ^{13}C (ppm)
11.89s (O-H)	-	119.8, 118.7
8.92s (1H)	133.4	144.4, 123.7
8.24s (1H)	144.4	133.4, 123.7
7.87d (1H)	131.2	192.0, 162.9, 136.7
7.53t (1H)	136.7	-
7.08d (1H)	118.7	119.8, 131.2
6.99t (1H)	119.3	118.7
8.18d (2H)	131.8	166.1
7.56t (2H)	128.4	-
7.68t (1H)	133.9	131.8

Από το φάσμα C-H COSY φαίνεται ακόμη ότι υπάρχουν έξι τεταρτοταγείς άνθρακες, αυτοί στα 192.0, 166.1, 162.9, 130.3, 123.7 και 119.8.

Από την εξέταση του φάσματος H-H COSY και της πολλαπλότητας των κορυφών στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ φαίνεται ότι τα πρωτόνια 3-4-5-6 είναι διαδοχικά και ανήκουν στον

αρωματικό δακτύλιο A. Επίπλέον στο φάσμα COLOC φαίνεται πως το υδρογόνο στα 7,87δ (διπλή κορυφή) συσχετίζεται τόσο με τον καρβονυλικό άνθρακα στα 192ppm, όσο και με τον τεταρτοταγή άνθρακα στα 162.9ppm και τον άνθρακα στα 136.7. Άρα θα είναι το H-3 και θα δίνει συσχέτιση με τους άνθρακες C-1, C-5 και C-7. Το υδρογόνο στα 11.9δ, που είναι ενωμένο με ετεροάτομο, σχετίζεται με τον άνθρακα στα 118.7 και αυτόν στα 119.8, ο οποίος είναι τεταρτοταγής. Το υδρογόνο στα 6.99δ συσχετίζεται με τον άνθρακα στα 118.7, ενώ το υδρογόνο στα 7.08 με τον 119.8. Όλες αυτές οι πληροφορίες οδηγούν στην ύπαρξη ενός *ο*-υδροξυ-φαινονικού συστήματος, όπου ο C-1 είναι αυτός στα 162.9 (φέρει το υδροξύλιο), ο C-2 στα 119.8 (που ενώνεται με τον κετονικό άνθρακα 192), ο C-3 στα 131.2, ο C-4 στα 119.3, ο C-5 στα 136.7 και ο C-6 στα 118.7.

Το σήμα συντονισμού στα 166.1ppm αντιστοιχεί στον καρβονυλικό (αμιδικό) άνθρακα της βενζοϋλο-ομάδας. Τα *ο*-υδρογόνα είναι αυτά που συντονίζονται στα 8.18δ (διπλή κορυφή), καθώς συσχετίζονται και με τον καρβονυλικό άνθρακα. Αυτό σημαίνει ότι η τριπλή κορυφή στα 7.55δ που αντιστοιχεί σε 2 υδρογόνα, οφείλεται στα *μ*-υδρογόνα και η τριπλή κορυφή στα 7.68δ στο *π*-υδρογόνο, κάτι που επιβεβαιώνεται και με τη συσχέτιση που εμφανίζει, στο φάσμα COLOC, με τους *ο*-άνθρακες (131.8ppm). Απομένει λοιπόν ο τεταρτοταγής άνθρακας στα 123.7ppm και οι άνθρακες στα 133.4 και 144.4 που φέρουν τα υδρογόνα που συντονίζονται στα 8.92 και 8.24δ αντίστοιχα. Το γεγονός ότι και τα δύο υδρογόνα δίνουν απλές κορυφές σε πολύ χαμηλές τιμές πεδίου, σε συνδυασμό με την ύπαρξη δύο ατόμων άζωτου από την υδραζόνη, μας οδηγεί σε ένα πυραζολικό (αρωματικό) σύστημα. Επικαλούμενοι τη βιβλιογραφία¹⁰⁵ και πιο συγκεκριμένα το παράδειγμα του *N*-μεθυλο-πυραζολίου που απεικονίζεται παρακάτω, όπου ο άνθρακας



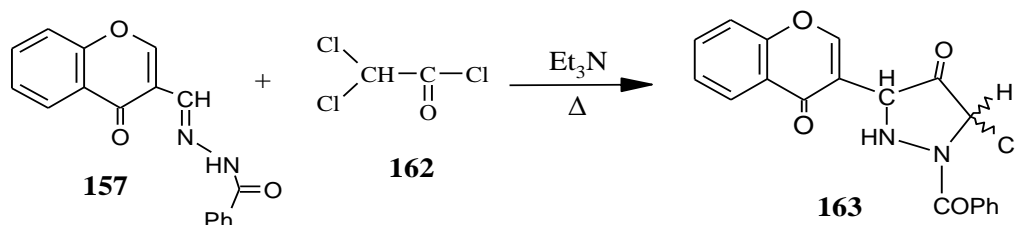
που ενώνεται με διπλό δεσμό με το άζωτο έχει κατά ≈ 10 ppm μεγαλύτερη χημική μετατόπιση από τον άνθρακα που ενώνεται με απλό δεσμό, συμπαιρένουμε ότι ο αντίστοιχος C-10 θα έχει τη μεγαλύτερη χημική μετατόπιση (144.4) από τον C-9 (133.4).

1.3 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης 157 με τη διχλωροκετένη

Η διχλωροκετένη παρασκευάζεται *in situ* από την αφυδραλογόνωση του διχλωροακετυλοχλωριδίου 162 κατά την επίδραση τριαιθυλαμίνης, όπως έχει αναφερθεί και στις γενικές μεθόδους παρασκευής των κετενών (σελ. 31)

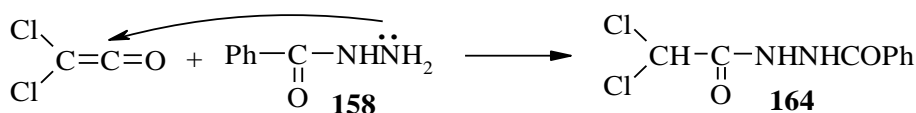
Κατά την επίδραση λοιπόν της σχηματιζόμενης κετένης στη βενζοϋλουδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης (σε διάφορους διαλύτες) δε σχηματίζεται κανένα από τα αναμενόμενα προϊόντα κυκλοπροσθήκης. Σαν κύριο προϊόν απομονώθηκε το πυραζολιδινονικό παράγωγο 163 (Σχήμα 63).

Παράλληλα παραλαμβάνεται 3-φορμυλοχρωμόνη από τη διάσπαση της υδραζόνης, καθώς



Σχήμα 63

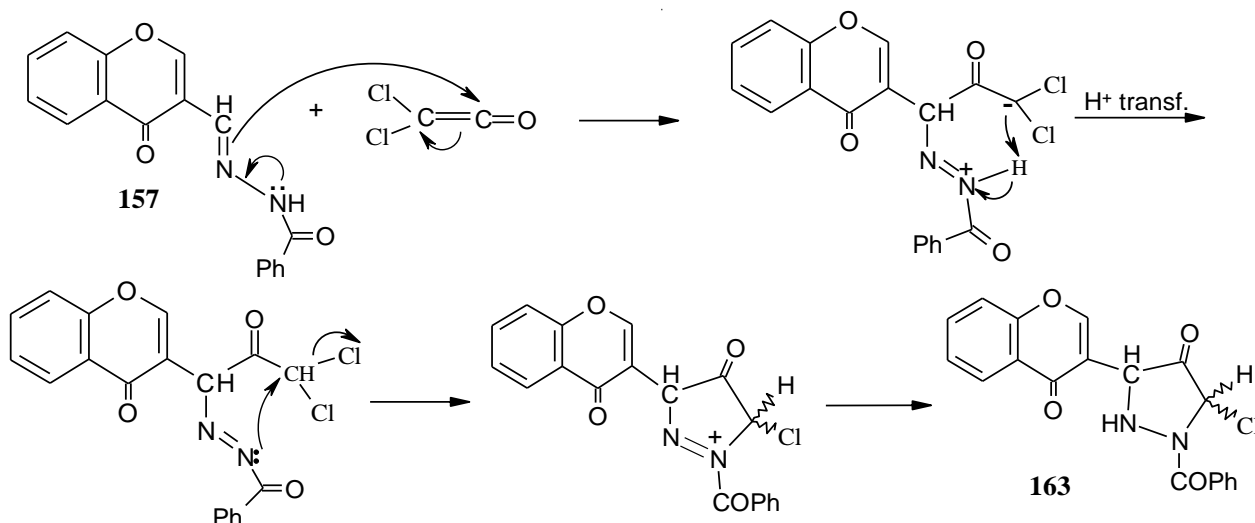
και το προϊόν 164 της πυρηνόφιλης προσβολής της βενζοϋλο-υδραζίνης 158 στον Ca της διχλωρο-κετένης (Σχήμα 64):



Σχήμα 64

Η ένωση 164 στο φάσμα μαζών παρουσίαζε μοριακό ιόν $M^+=246$ m/z, παρέχοντας τις τρεις ισοτοπικές κορυφές (M, M+2, M+4) σε αναλογία 9:6:1, που δηλώνουν την παρουσία δύο ατόμων χλωρίου.

Για τον σχηματισμό του 163 προτάθηκε το παρακάτω πιθανό μηχανιστικό σχήμα (Σχήμα 65), το οποίο περιλαμβάνει αρχικά την πυρηνόφιλη προσθήκη της υδραζόνης στη κετένη:

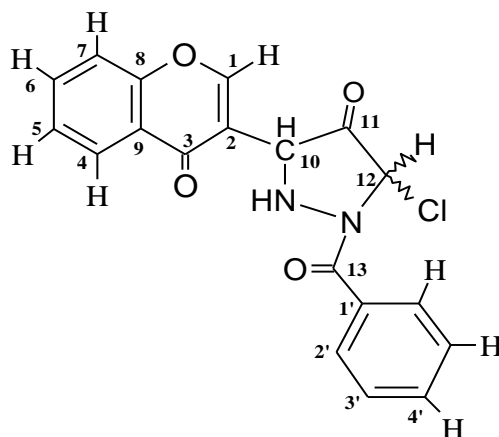


Σχήμα 65

Η πυρηνόφιλη προσθήκη στην κετένη γίνεται από τον ιμινικό άνθρακα της υδραζόνης. Στη συνέχεια και αφού προηγηθεί μεταφορά πρωτονίου από το άζωτο στον άνθρακα που φέρει

τα δύο χλώρια, αποβάλλεται ένα ανιόν χλωρίου (καλή αποχωρούσα ομάδα) οπότε σχηματίζεται ο πυραζολιδινονικός δακτύλιος.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του **163** παρατίθενται αναλυτικά στον πίνακα 6:



Πίνακας 6

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.18d (H-4, J=7.8 Hz), 8.11s (H-1), 7.91d (H-2', J=8.4 Hz), 7.70 t (H-6, J=6.9Hz), 7.52m (H-4'), 7.47d (H-7), 7.43t (H-3'), 7.41t (H-5), 7.00s (H-10), 6.87s (H-12), 1.57s (N-H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	175.1 (C-3), 159.8 (C-11), 157.9 (C-13), 156.3 (C-8), 156.2 (C-1), 134.3 (C-6), 132.3 (C-4'), 128.8 (C-3'), 127.5 (C-2'), 125.9 (C-5), 125.9 (C-4), 124.4 (C-1'), 123.7 (C-9), 118.3 (C-7), 117.4 (C-2), 88.9 (C-10), 63.8 (C-12)

Η επίλυση της δομής έγινε και στην περίπτωση αυτή με τη χρησιμοποίηση φασματοσκοπίας NMR δύο διαστάσεων. Στον πίνακα 7 απεικονίζονται τα δεδομένα από τα φάσματα C,H-COSY και COLOC:

Πίνακας 7

Πυρήνας ^1H δ	C,H-COSY ^{13}C (ppm)	COLOC ^{13}C (ppm)
8.11s (1H)	156.2	175.1, 117.4, 88.9
8.18d (1H)	125.9	134.3
7.41t (1H)	125.9	-
7.70t (1H)	134.3	-
7.47d (1H)	118.3	125.9, 123.7

7.00s (1H)	88.9	175.1, 156.2
6.87s (1H)	63.8	-
1.57s (1H)	-	-
7.91d (2H)	127.5	157.9, 132.3
7.43t (2H)	128.8	-
7.52m (1H)	132.3	127.5

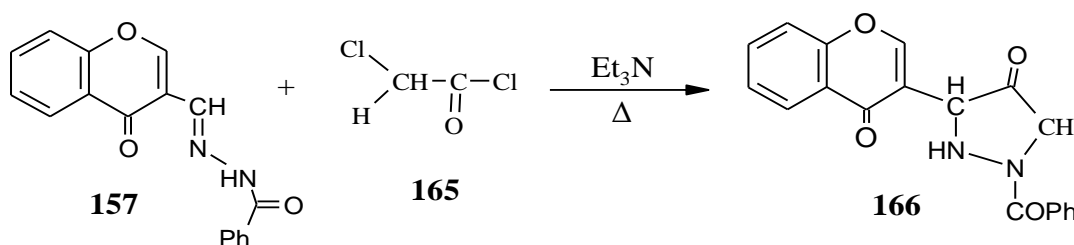
Από το φάσμα C-H COSY φαίνεται ακόμη ότι υπάρχουν επτά τεταρτοταγείς άνθρακες, αυτοί στα 175.1, 159.8, 157.9, 156.3, 124.4, 123.7 και 117.4.

Το σήμα στα 175.1 ppm και ο πρωτονιωμένος άνθρακας στα 156.2 δηλώνουν ότι ο σκελετός της χρωμόνης παραμένει και είναι υποκατεστημένος στη θέση 3. Από το φάσμα H-H COSY αναγνωρίζουμε την αλληλουχία των αρωματικών υδρογόνων 4-5-6 και 7 και εκείνα του αρωματικού δακτυλίου της βενζοϋλο-ομάδας, στον οποίο τα *o*-πρωτόνια συντονίζονται στα 7.91δ και στο φάσμα COLOC εμφανίζουν συσχέτιση με τον αμιδικό άνθρακα στα 157.9 ppm. Τα δεδομένα για το βενζοπυρονικό δακτύλιο προκύπτουν με το ίδιο σκεπτικό της επίλυσης της δομής για τη βενζοϋλο-υδραζόνη **157** (σελ. 51). Όπως φαίνεται από τον πίνακα, το υδρογόνο που συντονίζεται στα 7.00δ συσχετίζεται τόσο με τον καρβονυλικό C-3 (175.1) του πυρονικού δακτυλίου, όσο και με τον C-1 (στα 156.2), οπότε ο άνθρακας στα 88.9ppm είναι αυτός που συνδέεται με τον βενζοπυρονικό δακτύλιο στη θέση 3. Το υδρογόνο στα 1.57δ δεν συσχετίζεται με κανέναν άνθρακα, οπότε είναι ενωμένο με άζωτο. Η δομή της βενζοϋλο-ομάδας διατηρείται ακέραια. Απομένουν λοιπόν ο άνθρακας στα 63.8 και ο καρβονυλικός άνθρακας στα 159.8, οι οποίοι σαφώς προέρχονται από την κετένη. Δεδομένου του γεγονότος ότι οι κορυφές στα 6.87δ και στα 7.00δ είναι απλές, η δομή που προκύπτει είναι αυτή του πυραζολιδινονικού παραγώγου **163**.

Στο φάσμα μαζών το μοριακό ιόν ($M^+ = 368$ m/z) με την 3:1 αναλογία ισοτοπικών κορυφών, δηλώνει την παρουσία ενός μόνο χλωρίου. Τέλος, στο φάσμα I.R παρατηρούνται τρία διαφορετικά καρβονύλια (1660cm^{-1} της βενζοϋλοομάδας, 1635cm^{-1} του πυραζολιδινονικού δακτυλίου και 1620cm^{-1} του πυρονικού).

1.4 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης 157 με τη γλωροκετένη

Η αντίδραση αυτή οδηγεί στο πυραζολιδινονικό παράγωγο 166, ανάλογο του παραγώγου 163, ακολουθώντας το μηχανιστικό σχήμα που περιγράφηκε πιο πάνω. Ο **σχηματισμός της γλωροκετένης γίνεται *in situ* από το γλωρο-ακετυλο-χλωρίδιο 165 με την επίδραση τριαιθυλαμίνης (Σχήμα 66):**



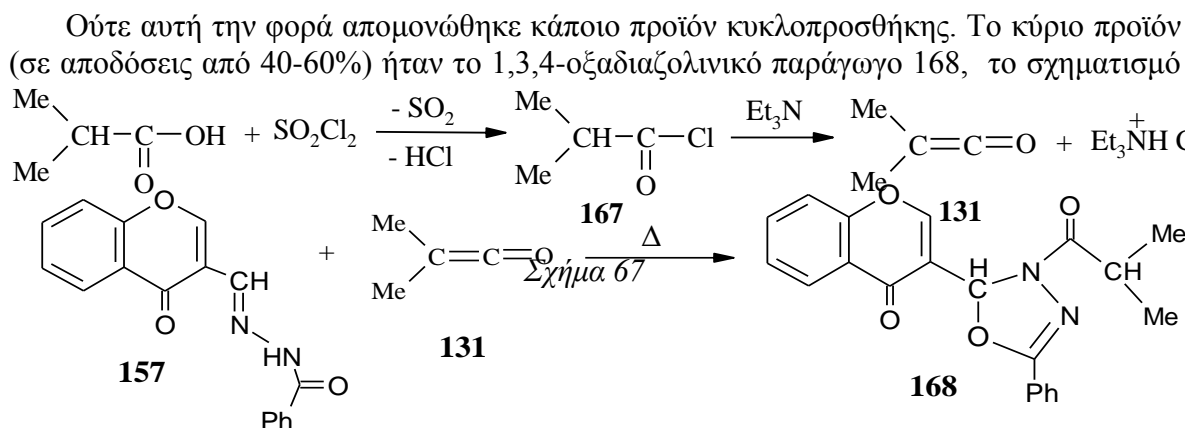
Σχήμα 66

Το χλωρο-ακετυλο-χλωρίδιο **165** παρασκευάστηκε από χλωρο-οξικό οξύ με την επίδραση θειονυλο-χλωριδίου.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του **166** ταιριάζουν απόλυτα με αυτά του **163**. Διαφορά παρουσιάζεται στα υδρογόνα της μεθυλενικής ομάδας του πυραζολιδινονικού δακτυλίου, τα οποία συντονίζονται σε υψηλότερες τιμές πεδίου (4.53δ), εξαιτίας της απουσίας του χλωρίου. Το ίδιο φυσικά ισχύει και για τον αντίστοιχο άνθρακα (41.6 ppm). Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του **166** παρουσιάζονται αναλυτικά στην ενότητα του 'Πειραματικού μέρους' (σελ. 93)

1.5 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157** με τη διμεθυλοκετένη **131**

Και στην περίπτωση αυτή η διμεθυλοκετένη παρασκευάζεται *in situ*, με επίδραση τριαιθυλαμίνης στο χλωρίδιο του ισοβουτυρικού οξέος **167**, το οποίο παρασκευάστηκε από το ισοβουτυρικό οξύ με την επίδραση θειονυλοχλωριδίου (Σχήμα 67):

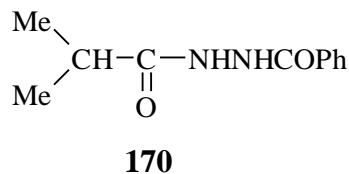
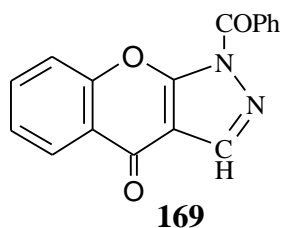


Σχήμα 68

του οποίου και πάλι δεν αναμέναμε (Σχήμα 68).

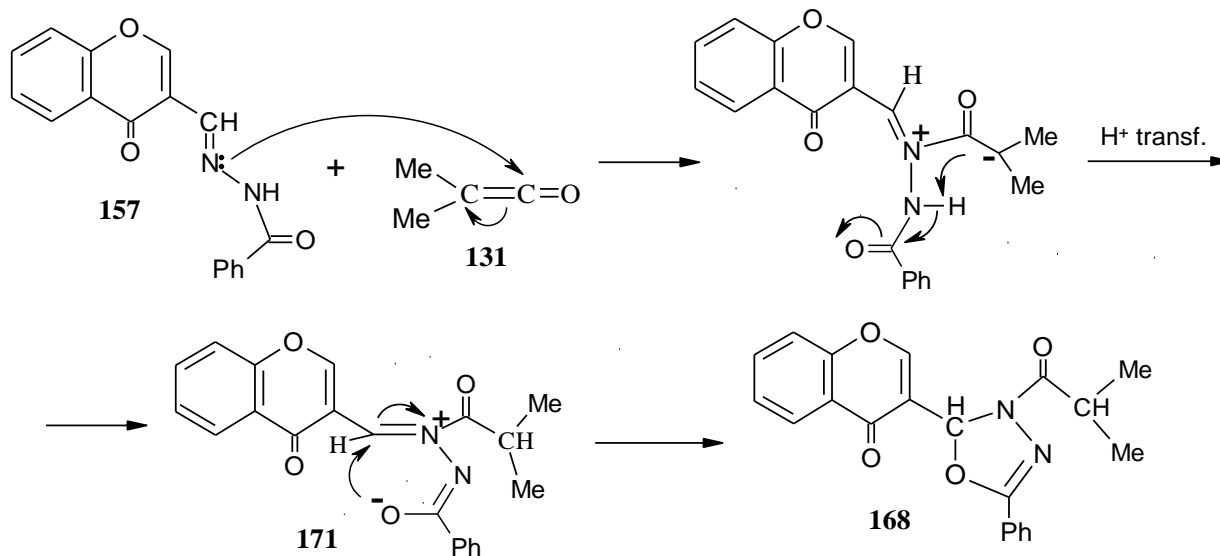
Σε μία περίπτωση λάβαμε, σε μικρή ποσότητα, το προϊόν **169** κυκλοποίησης της υδραζόνης **157**. Την ίδια ένωση παίρνουμε, όπως θα αναφερθεί σε επόμενο κεφάλαιο, και κατά την οξείδωση της υδραζόνης **157** με τετραοξικό μόλυβδο.

Σε υψηλότερες θερμοκρασίες διεξαγωγής της αντίδρασης (π.χ. σε τολουόλιο) λαμβάνεται 3-φορμυλοχρωμόνη **5** από την αποσύνθεση της υδραζόνης **157** και το προϊόν **170**, της πυρηνόφιλης προσθήκης της βενζοϋλο-υδραζίνης **158** στην κετένη **131**.



Ο μηχανισμός που προτείνεται για το σχηματισμό του 1,3,4-οξαδιαζολινικού παραγώγου 168 περιγράφεται στο σχήμα 69:

Η πυρηνόφιλη προσβολή αρχίζει αυτή τη φορά από από το μινικό άζωτο. **Ακολουθεί**



Σχήμα 69

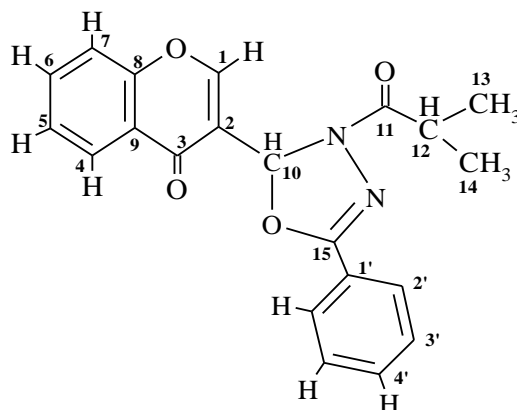
μεταφορά πρωτονίου από το άζωτο στον άνθρακα που φέρει τα μεθύλια. Τέλος, κυκλοποιείται προς το 1,3,4-οξαδιαζολινικό παράγωγο 168, με την πυρηνόφιλη προσβολή της ενολικής μορφής 171 στον μινικό άνθρακα. Ο μηχανισμός διαφοροποιείται από αυτόν του σχηματισμού των πυραζολιδινονικών παραγώγων 163 και 166, πιθανότατα επειδή δεν ευνοείται η απόσπαση κάποιας ομάδας (η μεθυλομάδα δεν είναι καλή αποχωρούσα ομάδα, σε αντίθεση με το χλώριο).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του παραγώγου 168 δε διαφέρουν σημαντικά από αυτά του παραγώγου 163 από την αντίδραση με τη διγλωροκετένη. Η κυριότερη διαφορά είναι η απουσία του δεσμού N-H και συνεπώς του σήματος που εμφανιζόταν στα 1.6δ.

Επιπλέον, ο άνθρακας του καρβονυλίου της κετένης που δε συμμετέχει τώρα στο σχηματισμό του δακτυλίου, εμφανίζεται περισσότερο αποπροστατευμένος (174.6ppm), λόγω της παρουσίας του αζώτου δίπλα του, ενώ στο φάσμα υπερύθρου εξαφανίζεται το σήμα για το καρβονύλιο της βενζουλο-ομάδας (1660 cm^{-1}).

Στον πίνακα 8 καταγράφονται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ για την ένωση 168:

Πίνακας 8



¹ H-NMR (δ)	8.19d (H-4 , J=8.2 Hz), 8.03s (H-1),7.90d (H-2', J=8.3Hz), 7.67t (H-6, J=7.8Hz), 7.48m (H-4'), 7.46d (H-7), 7.42t (H-3'), 7.40t (H-5), 7.02s (H-10), 3.39m (H-12, J=6.2 & 7.3Hz), 1.23d (H-14, J=7.3Hz), 1.19d (H-13, J=6.2Hz)
¹³ C-NMR (ppm)	175.4 (C-3), 174.6 (C-11), 156.3 (C-8), 156.2 (C-15), 155.8 (C-1), 134.1 (C-6), 131.5 (C-4'), 128.6 (C-3'), 127.1 (C-2'), 125.9 (C-4), 125.7 (C-5), 124.7 (C-1'), 124.6 (C-9), 118.8 (C-2), 118.2 (C-7), 88.3 (C-10), 31.9 (C-12), 18.9 (C-14), 18.2 (C-13)

Η επίλυση της δομής έγινε και στην περίπτωση αυτή με τη χρησιμοποίηση διδιάστατης φασματοσκοπίας NMR. Στον πίνακα 9 απεικονίζονται τα δεδομένα από τα φάσματα - COSY C-H και COLOC.

Πίνακας 9

Πυρήνας ¹ H δ (ppm)	C,H-COSY ¹³ C (ppm)	COLOC ¹³ C (ppm)
8.03s (1H)	155.8	175.4, 156.3, 118.8
8.19d (1H)	125.9	-
7.41m (1H)	125.7	-
7.68t (1H)	134.1	-
7.46d (1H)	118.2	-
7.02s (1H)	88.3	175.4, 156.2, 155.8
3.39m (1H)	31.9	-
1.19d (3H)	18.2	174.6
1.23d (3H)	18.9	174.6
7.90d (2H)	127.1	156.2, 131.5
7.42m (2H)	128.6	-
7.48m (1H)	131.5	-

Τα δεδομένα για τον βενζοπυρονικό δακτύλιο παραμένουν σχεδόν ίδια, σε σχέση τόσο με τη βενζοϋλο-υδραζόνη **157**, όσο και με το πυραζολιδινονικό παράγωγο **163**.

Από το φάσμα COSY H-H αναγνωρίζουμε την αλληλουχία των υδρογόνων του βενζοπυρονικού δακτυλίου καθώς και του βενζολικού δακτυλίου της βενζοϋλο-ομάδας.

Και σε αυτήν την περίπτωση το υδρογόνο που συντονίζεται στα 7.02δ συσχετίζεται με τον καρβονυλικό άνθρακα του πυρονικού δακτυλίου (στα 175.4ppm) και με τον C-1 (στα 155.8ppm), οπότε ο άνθρακας 88.3 είναι αυτός που συνδέεται με τον πυρονικό δακτύλιο στη θέση 3. Η χημική του μετατόπιση δικαιολογείται από την παρουσία του οξυγόνου και

του αζώτου στις γειτονικές θέσεις. Επιπλέον το υδρογόνο στα 7.02δ συσχετίζεται με τον τεταρτοταγή άνθρακα 156.2. Με τον άνθρακα αυτό συσχετίζονται και τα δύο υδρογόνα που συντονίζονται στα 7.90δ δίνοντας μια διπλή κορυφή. Τα υδρογόνα αυτά αποτελούν τα ο- υδρογόνα ενός φαινυλίου που συνδέεται με τον άνθρακα στα 156.2. Τα δύο υδρογόνα στα 7.42δ είναι τα μ- υδρογόνα του φαινυλίου και το υδρογόνο στα 7.48δ είναι το π- καθώς ο άνθρακας στα 131.5, με τον οποίο είναι ενωμένο, συσχετίζεται με τα ο- υδρογόνα στο φάσμα COLOC.

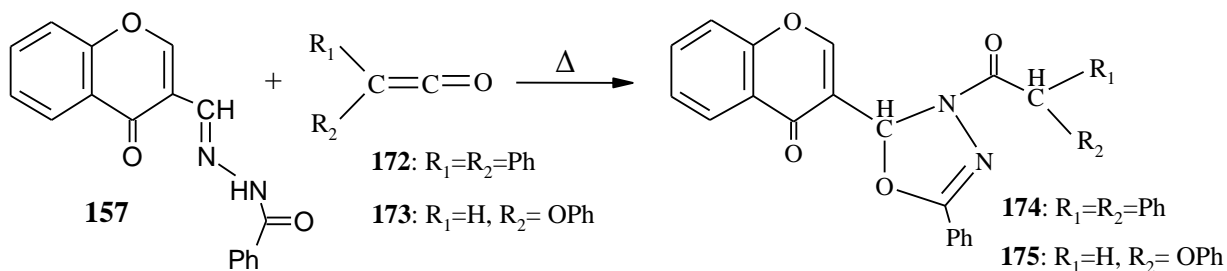
Οι δύο διπλές κορυφές στα 1.19δ και 1.23δ σε συνδυασμό με την επταπλή κορυφή στα 3.39δ επιβεβαιώνουν την ύπαρξη ισοπροπυλο-ομάδας που προέρχεται από την κετένη. Τα μεθυλικά υδρογόνα συσχετίζονται στο φάσμα COLOC με τον καρβονυλικό άνθρακα στα 174.6ppm, ο οποίος προέρχεται κι αυτός από την κετένη.

Από τις παραπάνω χημικές μετατοπίσεις των υδρογόνων και τον ανθράκων, και καθώς δεν υπάρχουν άλλοι άνθρακες για αντιστοίχιση, καταλήγουμε στη δομή του 1,3,4-οξαδιαζολινικού παραγώγου **168**.

1.6 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης 157 με τη διφαινυλο- 172 και τη φαινοξυκετένη 173

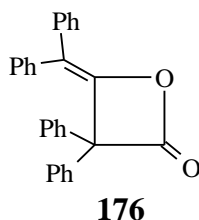
Οι αντιδράσεις της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης με τη διφαινυλο-κετένη 172 και με τη φαινοξυ-κετένη 173 οδηγούν στα 1,3,4-οξαδιαζολινικά παράγωγα 174 και 175 αντίστοιχα (Σχήμα 70), τα οποία είναι ανάλογα του 168 και προκύπτουν με τον ίδιο μηχανισμό.

Η κετένη 172 παρασκευάστηκε κατά τον ίδιο τρόπο *in situ*, από διφαινυλο-ακετυλο-



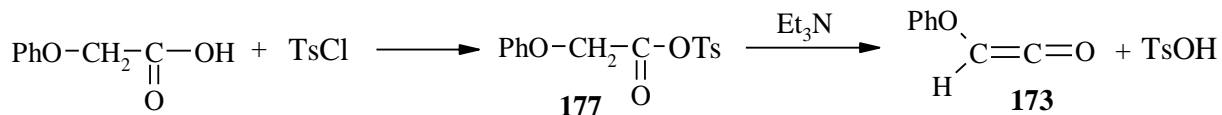
Σχήμα 70

χλωρίδιο και επίδραση τριαιθυλαμίνης. Το 174 απομονώθηκε σε απόδοση μεγαλύτερη του 70%, ενώ σε μικρότερες ποσότητες απομονώθηκαν κι άλλες δύο ενώσεις που δεν κατέστη δυνατόν να ταυτοποιηθούν. Πάντως, η μία απ' αυτές προέρχεται μόνο από την κετένη και εικάζεται ότι πρόκειται για το προϊόν διμερισμού της κετένης 176.



Η δομή αυτή δικαιολογεί το πολύ υψηλό καρβονύλιο που παρουσιάζεται στο φάσμα υπε-ρύθρου, στα 1735 cm^{-1} (λακτονικό).

Η φαινοξυ-κετένη 173 παρασκευάζεται κι αυτή *in situ*, αλλά από τον τοζυλεστέρα του φαινοξυ-οξικού οξέος 177, με την επίδραση και πάλι τριαιθυλαμίνης⁹⁸ (Σχήμα 71):



Σχήμα 71

Το κύριο προϊόν που απομονώνεται, όπως αναφέρθηκε, είναι το 175. Τα μεθυλενικά υδρογόνα του 175 είναι αρκετά αποπροστατευμένα λόγω του οξυγόνου της φαινοξυ-ομάδας και αποτελούν ένα AB σύστημα που εμφανίζεται στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σαν δύο διπλές κορυφές (5.15δ και 5.06δ με $J=16\text{Hz}$). Πιο αποπροστατευμένος εμφανίζεται για τον ίδιο λόγο και ο αντίστοιχος άνθρακας (65.5ppm). Σαν παραπροϊόντα λαμβάνονται επίσης η 3-φορμυλοχρωμόνη, καθώς και διμερισμένη φαινοξυ-κετένη.

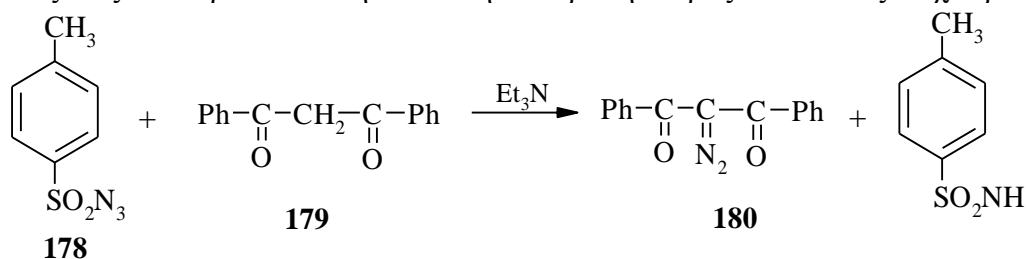
Η πλήρης φασματοσκοπική ανάλυση των 174 και 175 παρατίθεται στο 'Πειραματικό μέρος' της εργασίας αυτής (σελ. 96-97)

1.7 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης 157 με τη φαινολοβενζοϋλο-κετένη 181

Η αντίδραση αυτή έγινε καθώς η εν λόγω κετένη έχει σαν υποκαταστάτη τη βενζοϋλο-ομάδα, μια καλή αποχωρούσα ομάδα, και είχε ενδιαφέρον να δούμε αν θα προχωρούσε όπως οι αντιδράσεις με τη μονοχλωρο- και τη διχλωρο-κετένη, παρέχοντας ένα προϊόν ανάλογο των 163 και 166. Επιπλέον, η κετένη αυτή παρασκευάζεται με μια μετάθεση Wolf,⁵⁹ που αποτελεί επίσης γενική μέθοδο παρασκευής κετενών (σελ. 32), μέθοδος διαφορετική από αυτή που παρασκευάστηκαν οι υπόλοιπες κετένες.

Αρχικά λοιπόν παρασκευάστηκε⁹⁹ το διβενζοϋλο-διαζω-μεθάνιο 180, με την επίδραση τοζυλαζιδίου 178 σε αιθερικό διάλυμα διβενζοϋλο-μεθανίου 179, σε μια ποσοτική αντίδραση (Σχήμα 72):

Το τοζυλαζίδιο παρασκευάστηκε από την επίδραση νατραζιδίου σε τοζυλοχλωρίδιο.



Σχήμα 72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

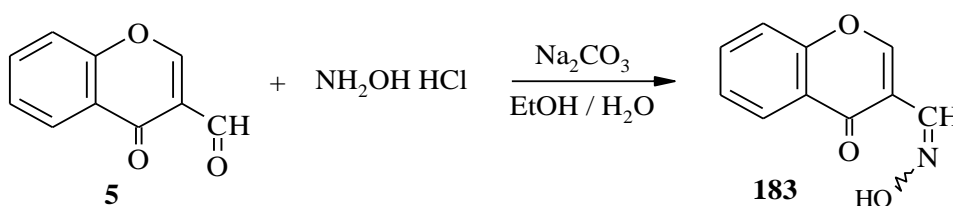
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ 1,3-ΔΙΠΟΛΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΠΡΟΣΘΗΚΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ 3-ΦΟΡΜΥΛΟΧΡΩΜΟΝΗΣ

2.1 Εισαγωγικά

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται οι αντιδράσεις διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης 187 με ορισμένα διπολόφιλα. Το νιτριλοξείδιο της 3-φορμυλοχρωμόνης παρασκευάζεται κάθε φορά *in situ*, σύμφωνα με τις γενικές μεθόδους παρασκευής των νιτριλοξειδίων (σελ.24), από την οξείδωση της αντίστοιχης αλδοξίμης. Σαν διπολόφιλα χρησιμοποιήθηκαν ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας 188, ο μηλεϊνικός διαιθυλεστέρας 189, το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο 192 και ο ακρυλικός μεθυλεστέρας 194,. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης ο προπινικός μεθυλεστέρας 197, ο βουτανοδικός διμεθυλεστέρας 198, ο διαζα-δικαρβοξυλικός διμεθυλεστέρας 199 και ο μηλεϊνικός ανυδρίτης, χωρίς όμως τα διπολόφιλα αυτά να επιφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Περιγράφονται επίσης οι προσπάθειες 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης ορισμένων διπολόφιλων στη νιτριλιμίνη 202, που παρασκευάζεται *in situ* από τη βενζούλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης 157.

2.2 Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με διάφορα διπολόφιλα

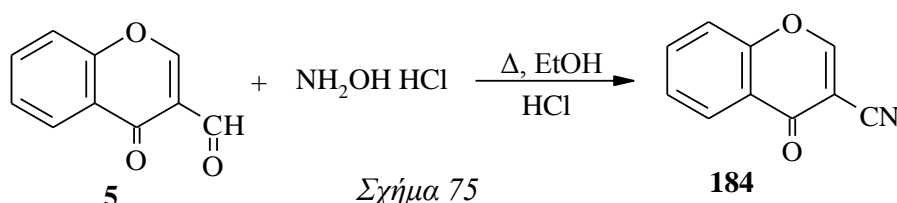


Σχήμα 74

2.2.1 Παρασκευή του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης

Το νιτριλοξείδιο της 3-φορμυλοχρωμόνης προκύπτει όπως αναφέρθηκε από την οξείδωση της αντίστοιχης οξίμης. Αρχικά λοιπόν παρασκευάζεται η οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης 183, με την επίδραση υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης και ανθρακικού νατρίου σε υδατοαιθανολικό διάλυμα της χρωμόνης σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 74).

Η οξίμη 183 παραλαμβάνεται σε αποδόσεις από 60-75% και έχει μάλλον την *Z*-διαμόρφωση. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει, καθώς θέρμανση της 3-φορμυλοχρωμόνης σε αιθανόλη με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, παρουσία υδροχλωρικού οξέος παρέχει την



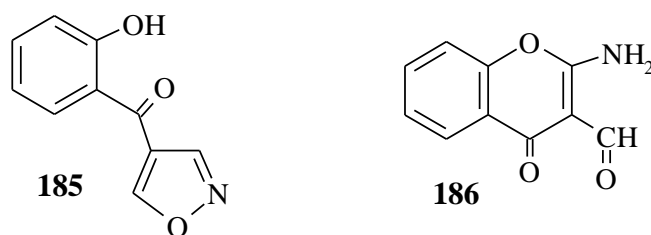
Σχήμα 75

3-κυανοχρωμόνη 184 (Σχήμα 75) σε απόδοση 75%.¹⁵

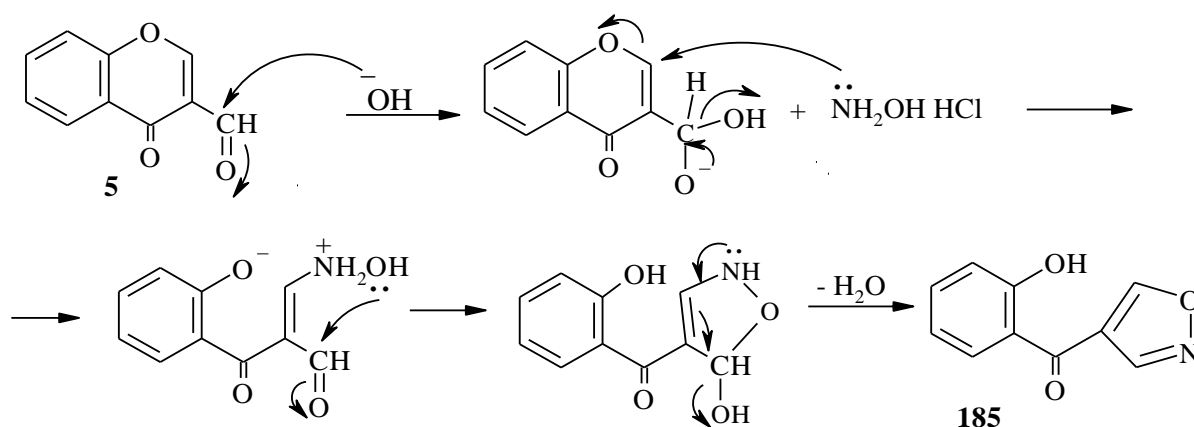
Το νιτρίλιο 184 σχηματίζεται από την αφυδάτωση της οξίμης 183 που σχηματίζεται ενδιάμεσα, γεγονός που μας οδηγεί στην πρόταση Z- διαμόρφωσης για την οξίμη. Στη διαμόρφωση αυτή συνηγορεί και η χημική μετατόπιση του υδρογόνου του υδροξυλίου, το οποίο συντονίζεται στα 11,2δ. Εμφανίζεται δηλαδή πολύ αποπροστατευμένο, πιθανότατα λόγω του δεσμού υδρογόνου που αναπτύσσεται με το οξυγόνο του καρβονυλίου του πυρονικού δακτυλίου. Εξάλλου και στο φάσμα υπερύθρου η απορρόφηση του υδροξυλίου εμφανίζεται σε σχετικά χαμηλές τιμές ($\approx 3300\text{cm}^{-1}$), κάτι που συνηγορεί στην ύπαρξη σύζευξης.

Μαζί με την οξίμη απομονώθηκε, σε αποδόσεις που διαφέρουν ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης, και το γνωστό από τη βιβλιογραφία¹⁵ ισοξαζόλιο 185, το οποίο προκύπτει από την πυρηνόφιλη προσβολή της υδροξυλαμίνης στον ηλεκτρονιόφιλο C-2 του πυρονικού δακτυλίου, που οδηγεί και στη διάνοιξη του δακτυλίου. Μετά από δοκιμές που έγιναν, πιθανολογείται ο σχηματισμός του να ευνοείται από το αλκαλικό περιβάλλον του διαλύματος.

Αυτό συμβαίνει γιατί στο αλκαλικό περιβάλλον του διαλύματος απενεργοποιείται προσωρινά το καρβονύλιο της φορμυλο-ομάδας, όπως φαίνεται και στο σχήμα 76. Αυτό



έχει ως αποτέλεσμα η πυρηνόφιλη προσβολή της υδροξυλαμίνης να γίνεται ευκολότερα



Σχήμα 76

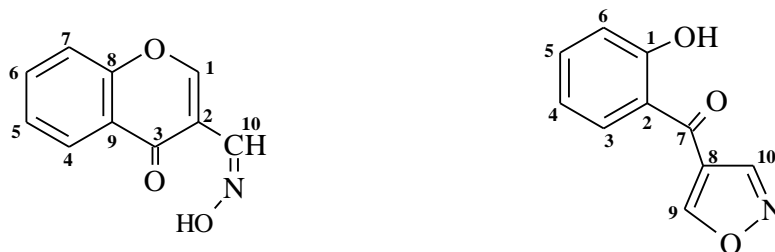
στον ηλεκτρονιόφιλο C-2 του πυρονικού δακτυλίου, κάτι που οδηγεί στη διάνοιξή του. Ακολουθεί έπειτα η πυρηνόφιλη προσβολή του υδροξυλίου της υδροξυλαμίνης στο αλδεϋδικό καρβονύλιο, και με την απώλεια ενός μορίου νερού η αρωματοποίηση του συστήματος προς το ισοξαζόλιο 185.

Και στην ένωση αυτή πιθανό να υπάρχει δεσμός υδρογόνου, καθώς το υδρογόνο του υδροξυλίου συντονίζεται σε πολύ χαμηλά πεδία (11.68 δ) και το υδροξύλιο απορροφά, στο φάσμα υπερέθρου σε πολύ μικρή τιμή κυματαρίθμων (3100cm^{-1} .)

Σε ορισμένες περιπτώσεις απομονώθηκε ένα ακόμη προϊόν, στο οποίο αποδίδεται η γνωστή από τη βιβλιογραφία¹³ δομή 186, το οποίο αναφέρεται πως προκύπτει από την οξίμη κατά την επεξεργασία της με βάση. Στη δομή αυτή συνηγορεί το γεγονός της απουσίας, στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$, σήματος συντονισμού για το υδρογόνο του C-2, δίπλα στο πυρανικό οξυγόνο. Επιπλέον υπάρχει το υδρογόνο της φορμυλομάδας το οποίο συντονίζεται στα 10.2δ (σε DMSO), ενώ τα υδρογόνα της αμινομάδας φαίνεται να συντονίζονται στα 9.7δ. Στο φάσμα μαζών το μοριακό ιόν εμφανίζεται στα 189 m/z.

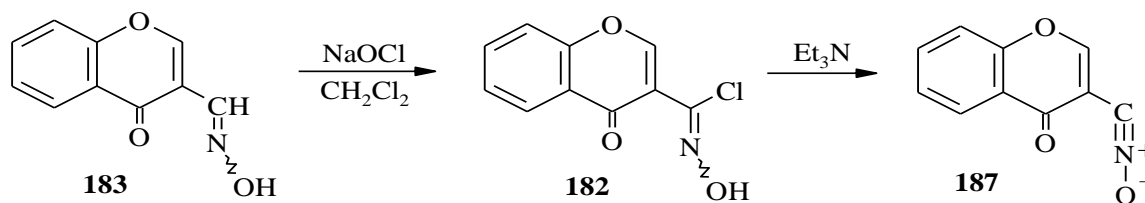
Αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ της οξίμης 183 (σε DMSO) και του ισοξαζολίου 185 παρέχονται στον πίνακα 10 που ακολουθεί:

Πίνακας 10



Φάσμα	183	185
$^1\text{H-NMR}$ (δ)	11.22s (OH), 8.51s (H-1), 8.17s (H-10), 8.14d (H-4), 7.76t (H-6, J=7.6Hz), 7.57d (H-7, J=8 Hz), 7.48t (H-5, J=7.6Hz)	11.68s (OH), 8.99s (H-9), 8.73s (H-10), 7.73d (H-3, J=8.9 Hz), 7.57t (H-5, J=7.7Hz), 7.10d (H-6, J=8.4Hz), 6.99t (H-4, J=7.7 Hz)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	175.2 (C-3), 155.9 (C-8), 152.7 (C-1), 140.4 (C-10), 134.0 (C-6), 125.6 (C-5), 125.4 (C-4), 123.6 (C-9), 118.3 (C-7), 117.5 (C-2)	189.9 (C-7), 162.8 (C-1), 160.5 (C-9), 149.1 (C-10), 137.1 (C-5), 130.5 (C-3), 120.3 (C-8), 119.5 (C-4), 119.6 (C-2), 118.9 (C-6)

Η οξίμη 183 που απομονώθηκε, χρησιμοποιήθηκε σε αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης για τον *in situ* σχηματισμό του νιτριλοξειδίου 187 (Σχήμα 77):



Σχήμα 77

Το νιτριλοξείδιο στη συνέχεια παγιδεύεται από το διπολόφιλο που βρίσκεται στο διάλυμα.

Σαν χλωριωτικό μέσο επιλέχθηκε το υδατικό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (5%), το οποίο έχει ήπια οξειδωτική δράση. Επιπλέον, σχηματίζει με τον οργανικό διαλύτη (CH_2Cl_2) σύστημα δύο φάσεων, για τα πλεονεκτήματα του οποίου έγινε

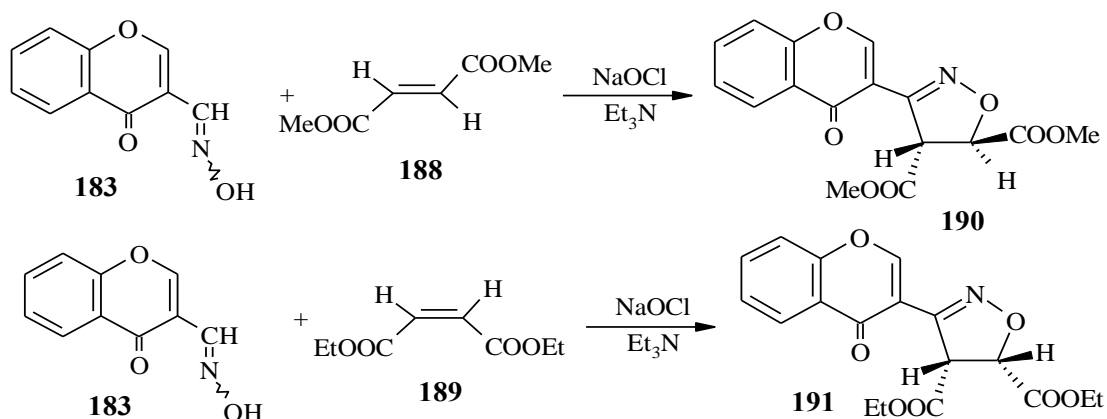
λόγος στην εισαγωγή (σελ26). Η προσθήκη τόσο του υποχλωριώδους νατρίου, όσο και της τριαιθυλαμίνης έγινε στους 0°C.

Δοκιμάστηκε επίσης να απομονωθεί το νιτριλοξείδιο 187. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε σαν χλωριωτικό μέσο και το *N*-χλωροσουκινιμίδιο, ενώ δε προστέθηκε το διπολόφιλο. Το νιτριλοξείδιο που παρασκευάστηκε όμως αποδείχθηκε πολύ ασταθές, ακόμη και σε χαμηλές θερμοκρασίες, οπότε προτιμήθηκε η *in situ* παρασκευή του.

Αξίζει να αναφερθεί η προσπάθεια που έγινε για να οξειδωθεί απευθείας η οξίμη προς νιτριλοξείδιο χωρίς την επίδραση χλωριωτικού μέσου, σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη μέθοδο⁵⁰ που εφαρμόστηκε με επιτυχία και με πολύ καλές αποδόσεις σε αλδοξίμες (βλ. και σελ. 27). Έτσι, η οξίμη 183 κατεργάστηκε με διοξείδιο του μαγγανίου σε διχλωρομεθάνιο, ενώ προστέθηκε και *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο για τη παγίδευση του παραγόμενου νιτριλοξειδίου. Το μοναδικό προϊόν όμως που απομονώθηκε από τη χρωματογραφία στήλης ήταν το ισοξαζόλιο 185. Υπάρχει πάντως η πιθανότητα να ευθύνεται η ποιότητα του διοξειδίου του μαγγανίου που χρησιμοποιήθηκε για την οξείδωση.

2.2.2 Αντιδράσεις του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης 187 με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα και τον μηλεϊνικό διαιθυλεστέρα

Το νιτριλοξείδιο 187 παρασκευάζεται, όπως αναφέρθηκε, *in situ* και σαν διπολόφιλα χρησιμοποιούνται ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας 188 και ο μηλεϊνικός διαιθυλεστέρας 189. Τα κύρια προϊόντα που λαμβάνονται είναι το 190 και το 191 αντίστοιχα, δηλαδή τα προϊόντα της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 78):



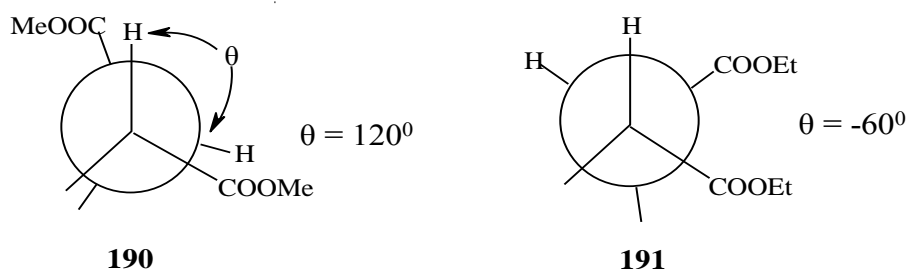
Σχήμα 78

Η γεωμετρία του αλκενίου διατηρείται και στα τελικά προϊόντα, όπως είχε τονιστεί και στην εισαγωγή.

Οι τιμές τις σταθεράς σύζευξης ³J μεταξύ των πρωτονίων στον ισοξαζολινικό πλέον δακτύλιο, η οποία κυμαίνεται στα 5-6 Hz, μας βοηθά στη κατανόηση της διαμόρφωσης των υποκαταστατών στον χώρο.

Σύμφωνα με την εξίσωση του Karplus ($^3J_{\text{HH}} = A + B \cos \theta + C \cos 2\theta$, όπου θ η diedρη γωνία μεταξύ των δύο υδρογόνων) η σταθερά σύζευξης 3J , για $\theta=0^\circ$ (συν-διαμόρφωση των δύο υδρογόνων) και $\theta=180^\circ$ (αντι- ή *trans*- διαμόρφωση) παίρνει τη μεγαλύτερη τιμή της, η οποία κυμαίνεται από 10-15 Hz.

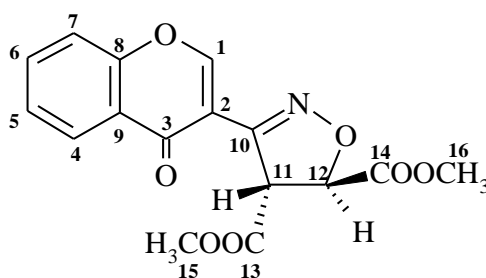
Στο σχήμα 79 απεικονίζονται οι προβολές κατά Newman και για τα δύο προϊόντα, όπως αυτές προκύπτουν από τις τιμές της σταθεράς σύζευξης :



Σχήμα 79

Βλέπουμε λοιπόν ότι στην περίπτωση του 190, η diedρη γωνία θ , μεταξύ των δύο υδρογόνων, είναι περίπου 120° . Ανάλογα για το 191 η γωνία αυτή είναι περίπου -60° . Οι γωνίες αυτές ανταποκρίνονται (σύμφωνα με την εξίσωση Karplus) τόσο στις τιμές των σταθερών σύζευξης 3J που μετρήθηκαν, όσο και στην αρχική γεωμετρία του εκάστοτε αλκενίου, η οποία και διατηρείται.

Στον πίνακα 11 παρατίθενται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ για το 190:



Πίνακας 11

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.57s (H-1), 8.22d (H-4, J=8Hz), 7.74t (H-6, J=7.2, 8.5Hz), 7.52d (H-7, J=8.2Hz), 7.47t (H-5, J=8Hz), 5.42d (H-11, J=5.5Hz), 5.39d (H-12, J=5.5Hz), 3.86s (H-15), 3.74s (H-16)
----------------------------------	--

^{13}C -NMR (ppm)	174.9 (C-3), 169.1 (C-13), 168.4 (C-14), 156.1 (C-8), 155.4 (C-1), 149.9 (C-10), 134.4 (C-6), 126.2 (C-5), 126.1 (C-4), 124.0 (C-9), 118.4 (C-7), 114.0 (C-2), 81.2 (C-12), 57.3 (C-11), 53.2 (C-15), 53.2 (C-16)
-------------------------------	--

Η επίλυση των δομών και για τα ισοξαζολινικά παράγωγα, που προκύπτουν από τις αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με διπολόφιλα, έγινε με τη χρησιμοποίηση φασματοσκοπίας NMR δύο διαστάσεων.

Στον πίνακα 12 καταγράφονται τα δεδομένα από τα φάσματα C,H-COSY και COLOC για το παράγωγο **190**:

Πίνακας 12

Πυρήνας ^1H δ (ppm)	C,H-COSY ^{13}C (ppm)	COLOC ^{13}C (ppm)
8.57s (1H)	155.4	174.9, 156.1, 149.9
8.22d (1H)	126.1	174.9, 156.1, 134.4
7.47t (1H)	126.2	124.0, 134.4
7.74t (1H)	134.4	156.1, 126.1, 118.4
7.52d (1H)	118.4	-
5.42d (1H)	57.3	168.4
5.39d (1H)	81.2	169.1, 149.9
3.86s (3H)	53.2	169.1
3.74s (3H)	53.2	168.4

Από το φάσμα C,H-COSY φαίνεται ακόμη να υπάρχουν επτά τεταρτοταγείς άνθρακες: τρεις καρβονυλικοί στα 174.9, 169.1, 168.4 και τέσσερις ακόμη στα 156.1, 149.9, 124.0 και 114.0.

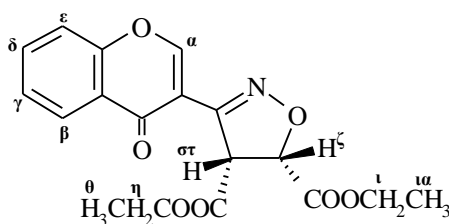
Η αντιστοίχιση των υδρογόνων και των ανθράκων στον βενζοπυρανικό δακτύλιο γίνεται με τον ίδιο τρόπο που έχει αναλυθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο (σελ. 50)

Το υδρογόνο που συντονίζεται στα 8.57δ συσχετίζεται με τον άνθρακα στα 149.9, ο οποίος είναι τεταρτοταγής και πρέπει να είναι ο μινικός άνθρακας με τον οποίο συνδέεται ο βενζοπυρανικός δακτύλιος στη θέση 3.

Με μια πρώτη ματιά ο άνθρακας που συντονίζεται στα 81.2ppm θα είναι αυτός που θα βρίσκεται δίπλα στο οξυγόνο λόγω της αποπροστασίας που θα δέχεται από αυτό. Στο φάσμα COSY C-H όμως, ο άνθρακας αυτός αντιστοιχίζεται στο λιγότερο αποπροστατευμένο υδρογόνο 5.39δ, ενώ το πιο αποπροστατευμένο υδρογόνο στα 5.42δ αντιστοιχίζεται στον άνθρακα στα 57.3, γεγονός που δημιουργεί κάποια ερωτηματικά. Η απάντηση δίνεται από το φάσμα COLOC. Φαίνεται λοιπόν πως το υδρογόνο στα 5.39δ είναι αυτό που συσχετίζεται με τον ιμινικό άνθρακα στα 149.9 και όντως είναι αυτό που βρίσκεται γειτονικά στο οξυγόνο.

Όσον αφορά τέλος τις δύο καρβομεθοξυ ομάδες υπάρχει συσχέτιση στο φάσμα COLOC του υδρογόνου στα 5.39δ με τον άνθρακα στα 169.1 και του υδρογόνου στα 5.42δ με αυτόν στα 168.4. Επιπλέον, τα υδρογόνα της μεθοξυ-ομάδας που συντονίζονται στα 3.86δ συσχετίζονται με τον εστερικό άνθρακα στα 169.1ppm και επομένως ανήκουν στην ίδια καρβομεθοξυ-ομάδα. Το ίδιο ισχύει και για τα υδρογόνα στα 3.74δ που ανήκουν στη καρβομεθοξυ-ομάδα, της οποίας ο καρβονυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 168.4 ppm. Με αυτόν τον τρόπο καταλήγουμε στη δομή του ισοξαζολινικού παραγώγου **190**.

Με ανάλογο τρόπο προκύπτει και η δομή για το προϊόν 191. Στον πίνακα 13 που ακολουθεί καταγράφονται τα δεδομένα από το φάσμα $^1\text{H-NMR}$:



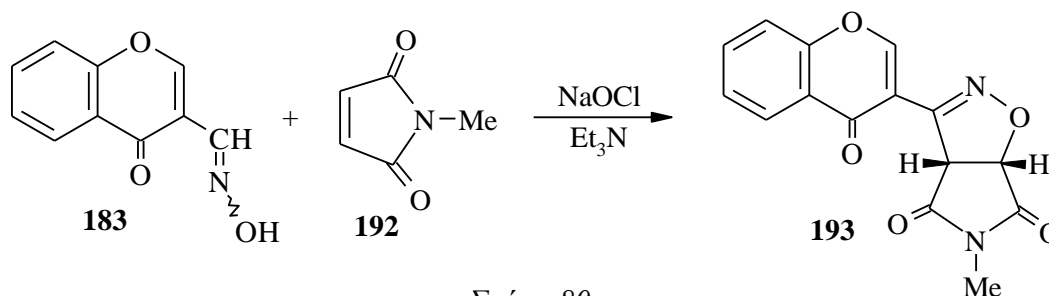
Πίνακας 13

Χημική μετατόπιση δ (Πυρήνας ^1H)
8.54s (αH), 8.22d (βH, J=7.9Hz), 7.73t (δH, J=7.8Hz), 7.52d (εH, J=8.2Hz), 7.48t (γH, J=7.4Hz), 5.40d (στH, J=5.7Hz), 5.37d (ζH, J=5.7Hz), 4.31q (ηH, J=7Hz), 4.20q (ιH), 1.34t (θH), 1.16t (ιαH)

2.2.3 Αντίδραση του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με το N-μεθυλομαλεϊμίδιο

Κατά τον ίδιο τρόπο γίνεται και η αντίδραση του νιτριλοξειδίου της χρωμόνης με το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο 192, το οποίο χρησιμοποιείται σαν διπολόφιλο. Το κύριο προϊόν που απομονώνεται (σε απόδοση 40-50%) είναι το αναμενόμενο προϊόν της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, δηλαδή το ισοξαζολινικό παράγωγο 193 (Σχήμα 80).

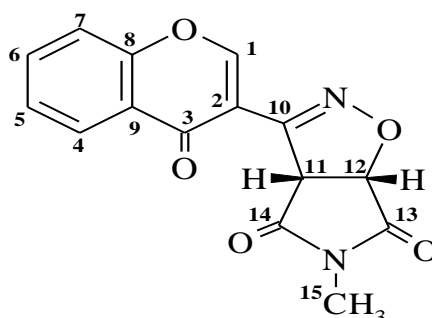
Όπως φαίνεται και απ' το σχήμα 80, τα υδρογόνα του διπλού δεσμού διατηρούν την



Σχήμα 80

αρχική τους *cis*-διαμόρφωση στο τελικό προϊόν 193. Στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ τα υδρογόνα αυτά σχηματίζουν ένα AB σύστημα, που απεικονίζεται με δυο διπλές κορυφές στα 5.51 και 5.62δ με σταθερά σύζευξης $J = 9.74 \text{ Hz}$. Από τη τιμή αυτή και έχοντας υπ' όψη την εξίσωση Karplus, συμπεραίνουμε ότι η diedρη γωνία μεταξύ των δύο πρωτονίων έχει μικρή τιμή ($<30^\circ$), τιμή που δικαιολογεί και τη διατήρηση της γεωμετρίας του αλκενίου.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του 193, παρέχονται στον πίνακα 14.

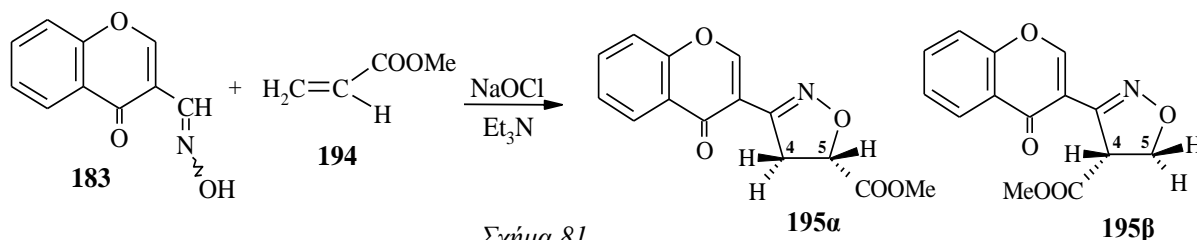


Πίνακας 14

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)
8.37s (H1), 8.28d (H4, $J=7\text{Hz}$), 7.72t (H6, $J=7\text{Hz}$), 7.53d (H7), 7.50t (H5), 5.62d (H12, $J=9.7\text{Hz}$), 5.51d (H11, $J=9.7\text{Hz}$), 3.01s (H15)	174.9 (C-3), 172.1 (C-13), 170.8 (C-14), 156.1 (C-8), 155.6 (C-1), 148.8 (C-10), 134.6 (C-6), 126.3 (C-5), 126.2 (C-4), 124.1 (C-9), 118.3 (C-7), 113.0 (C-2), 80.1 (C-12), 55.1 (C-11), 25.5 (C-15)

2.2.4 Αντιδράσεις του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα

Το νιτριλοξείδιο παρασκευάστηκε και στη περίπτωση αυτή *in situ* και αντέδρασε με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα 194, παρέχοντας το προϊόν της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης 195 (Σχήμα 81)



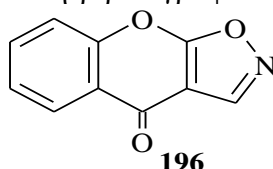
Σχήμα 81

Όπως φαίνεται, υπάρχει η δυνατότητα σχηματισμού και των δύο *regio*-ισομερών, του 195α και του 195β. Όμως, όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, οι αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης χαρακτηρίζονται από υψηλή *regio*-εκλεκτικότητα με αποτέλεσμα να λαμβάνεται μόνο το 195α, σαν ρακεμικό μίγμα των δύο δυνατών εναντιομερών του (λόγω του ασύμμετρου C-5).

Το υδρογόνο του C-5, που φέρει και την καρβομεθοξυ- ομάδα, συντονίζεται στα 5.1δ περίπου, τιμή αρκετά υψηλή που οφείλεται στην αποπροστασία που δέχεται από το οξυγόνο του ισοξαζολινικού δακτυλίου. Εμφανίζεται με τη μορφή δύο διπλών κορυφών (στα 5.16 και 5.20δ) με σταθερά σύζευξης 7Hz.. Το υδρογόνο αυτό στην περίπτωση του 195β, θα συντονιζόταν περίπου στα 3.9δ. Τα μεθυλικά υδρογόνα του C-4 εμφανίζονται στα 3.8-4δ σαν μια πολλαπλή κορυφή (αποτελούν το AB κομμάτι ενός ABX συστήματος), που όμως μπορεί να αναλυθεί σε τέσσερις διπλές κορυφές με σταθερά σύζευξης περίπου 18 Hz. Ο μεθυλικός άνθρακας συντονίζεται στα 41ppm.

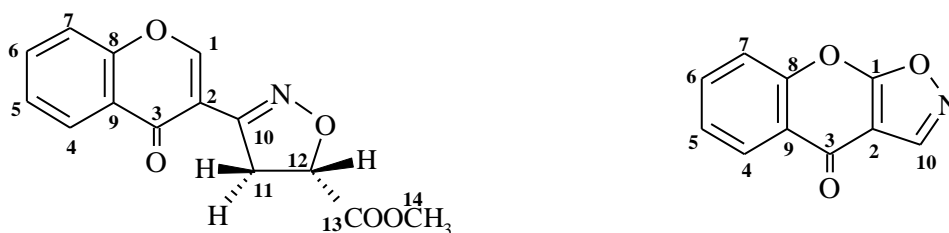
Σαν παραπροϊόν σχηματίζεται και το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο 196, το οποίο λαμβάνεται και σε κάποιες άλλες αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης που αναλύονται παρακάτω.

Το ισοξαζόλιο αυτό είναι γνωστό στη βιβλιογραφία και προέρχεται από την πυρηνόφιλη



προσβολή του υδροξυλίου της οξίμης στον ηλεκτρονιόφιλο C-2 του πυρονικού δακτυλίου, και σαν αρωματικό σύστημα είναι θερμοδυναμικά σταθερότερο από την οξίμη. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι απομονώθηκε και σε αντιδράσεις της οξίμης με διενόφια (σε αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης, βλ. σελ. 82).

Στον πίνακα 16 καταγράφονται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ τόσο του προϊόντος 195, όσο και του ισοξαζολίου 196.



Πίνακας 16

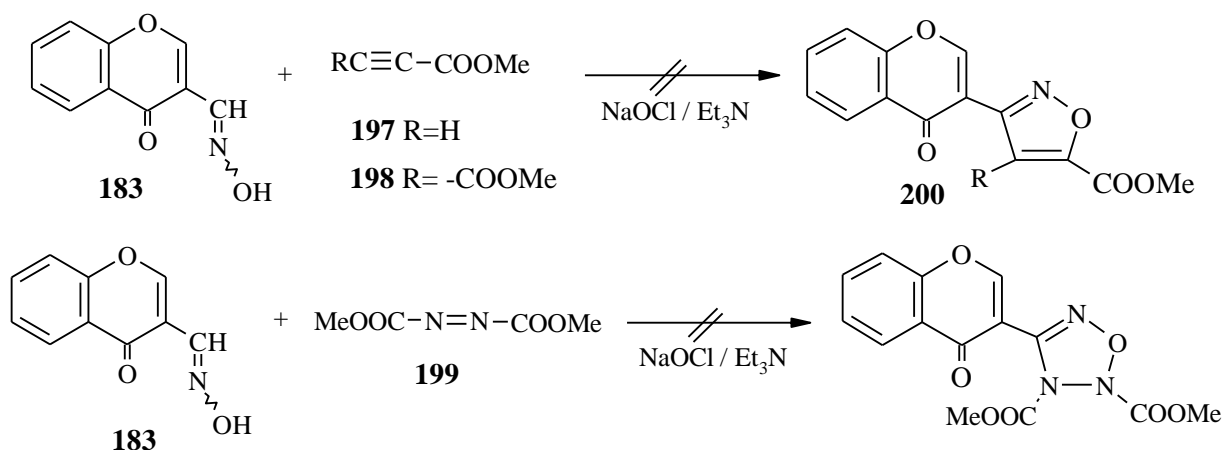
Φάσμα	195	196
$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.52s (H1), 8.23d (H4, J=8Hz), 7.73t (H6, J=8Hz), 7.51d (H7, J=9Hz), 7.47t (H5, J=8Hz), 5.15-5.21dd (H12, J=7 Hz), 3.79-4.02m (H11), 3.82s (H14)	8.43s (H10), 8.27d (H4, J=7.3Hz), 7.80t (H6, J=7.3Hz), 7.56d (H7, J=8.5Hz), 7.53t (H5, J=8.5Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	175.2 (C-3), 170.6 (C-13), 156.0 (C-8), 155.1 (C-1), 152.0 (C-10), 134.3 (C-6), 126.1 (C-5), 126.0 (C-4), 124.1 (C-9), 118.3 (C-7), 114.6 (C-2), 78.0 (C-12), 52.7 (C-14), 40.6 (C-11)	172.3 (C-3), 162.1 (C-10), 155.7 (C-8), 155.0 (C-1), 135.3 (C-6), 127.1 (C-5), 126.2 (C-4), 123.3 (C-9), 118.5 (C-7), 112.1 (C-2)
------------------------------	--	--

2.2.5 Αντιδράσεις του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης με άλλα διπολόφιλα

Κατά τον ίδιο τρόπο επιχειρήθηκε να σχηματιστούν προϊόντα διπολικής κυκλοπροσθήκης χρησιμοποιώντας σαν διπολόφιλα τον προπινικό μεθυλεστέρα 197, τον βουτινοδικό-διμεθυλεστέρα (DMAD) 198, τον διαζο-δικαβοξυλικό διμεθυλεστέρα 199 και τον μηλεϊνικό ανυδρίτη.

Σε καμία από τις περιπτώσεις αυτές δεν απομονώθηκε το προϊόν της 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης (Σχήμα 82), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις απομονώθηκε το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο 196.



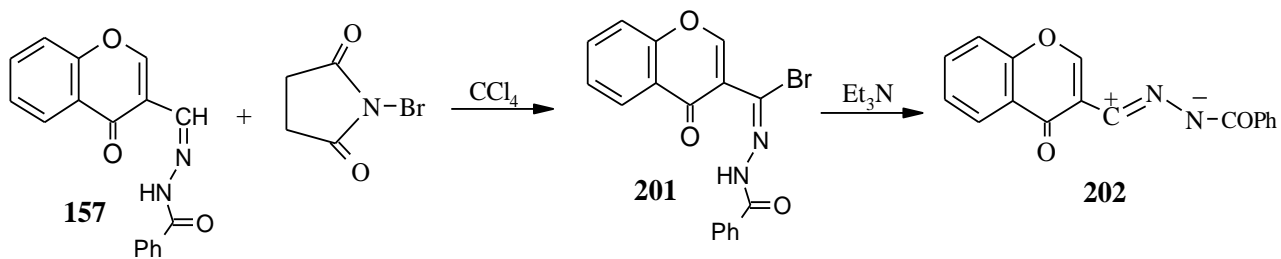
Σχήμα 82

Φαίνεται πως για κάποιο λόγο δεν ευνοείται ο σχηματισμός των ισοξαζολίων 200. Και στις δύο περιπτώσεις το μίγμα της αντίδρασης ήταν πολύπλοκο και δύσκολο να διαχωριστεί. Σε μικρές ποσότητες πάντως απομονώθηκαν τα ισοξαζόλια, 185 και 196 που προέρχονται μόνο από την οξίμη.

2.3 Αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης της νιτριλιμίνης της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης με διάφορα διπολόφιλα

Η νιτριλιμίνη 202 παρασκευάζεται κι αυτή *in situ*, σύμφωνα με τις γενικές μεθόδους παρασκευής των νιτριλιμιμών (σελ. 27), από την αφυδραλογόνωση με τριαιθυλαμίνη του

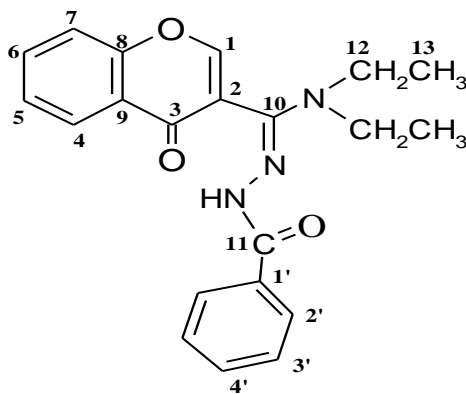
υδραζιδούλο-βρωμιδίου 201, το οποίο προκύπτει από τη βενζούλο-υδραζόνη 157 της χρωμόνης, με την επίδραση *N*-βρωμο-σουκινιμιδίου^{25,26α} (σχήμα 83).



Σχήμα 83

Η αντίδραση της υδραζόνης με το *N*-βρωμοσουκινιμίδιο γίνεται σε τετραχλωράνθρακα και απομονώνεται η βρωμοϋδραζόνη 201 η οποία χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο ως έχει. Στη συνέχεια προστίθεται το διπολόφιλο (συνήθως μεθυλο-βινυλο κετόνη) στο βενζολικό διάλυμα της βρωμοϋδραζόνης και ακολουθεί στάγδην προσθήκη της τριαιθυλαμίνης.²⁵ Η αντίδραση δυστυχώς δεν προχώρησε κατά τα αναμενόμενα και μάλιστα δεν ήταν καθόλου επαναλήψιμη, ενώ κάθε φορά λαμβάνονταν πολύπλοκα μίγματα δύσκολα να διαχωριστούν.

Ένα από τα κύρια προϊόντα που απομονώθηκε ήταν το 203 το οποίο αποτελεί προϊόν πυρηνόφιλης υποκατάστασης της τριαιθυλαμίνης στην υδραζόνη. Στον πίνακα 17 παρατίθενται τα φασματοσκοπικά της δεδομένα:

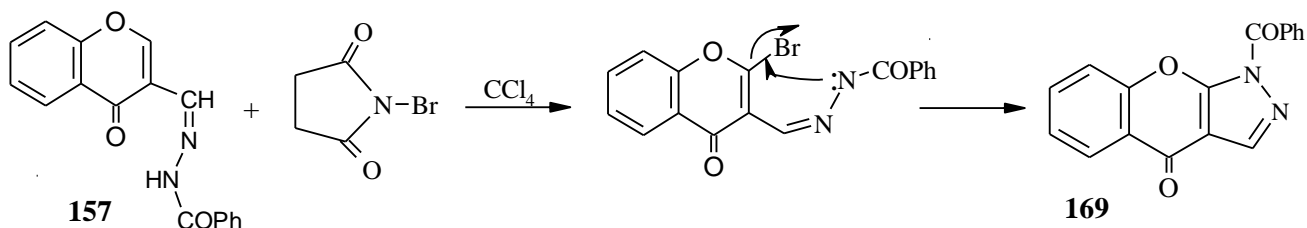


Πίνακας 17

¹ H-NMR (δ)	8.84s (H-1), 8.35d (H-4, J=8Hz), 8.17d (H-2', J=7.3Hz), 7.78t (H-6, J=7.3Hz), 7.59d (H-7), 7.56m (H4'), 7.55 (H3'), 7.53t (H-5), 10.9s (NH), 3.15q (H-12), 1.45t (H-13)
¹³ C-NMR (ppm)	172.9 (C-3), 165.7 (C-11), 159.8 (C-10), 157.7 (C-1), 155.9 (C-8), 134.7 (C-6), 131.9 (C-4'), 129.1 (C-3'), 127.9 (C-2'), 126.5 (C-5), 126.4 (C-4), 124.4 (C-1'), 123.7 (C-9), 118.4 (C-7), 111.6 (C-2), 46.1 (C-12), 8.7 (C-13)

Για να ευνοηθεί η αντίδραση απόσπασης υδροβρωμίου, έναντι της πυρηνόφιλης υποκατάστασης, αυξήθηκε η θερμοκρασία κατά την προσθήκη της τριαιθυλαμίνης αλλά και πάλι χωρίς αποτέλεσμα.

Μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η βρωμίωση δε γίνεται στην επιθυμητή θέση αλλά στον C-2, καθώς κατά την επίδραση DMAD στη βρωμουδραζόνη σχηματίζεται το 169, πιθανότατα με τον τρόπο που απεικονίζεται στο σχήμα 84:



Σχήμα 84

Το πρόβλημα λοιπόν είναι η εκλεκτική βρωμίωση της υδραζόνης στον ιμινικό άνθρακα της βενζουλο-υδραζόνης. Αναζητήθηκε βιβλιογραφικά κάποιο αντιδραστήριο που να επιτελεί αυτή τη βρωμίωση, αλλά δε βρέθηκε κάτι τέτοιο. Για την εκλεκτική βρωμίωση υδραζονών, στον α όμως άνθρακα (ως προς τον ιμινικό άνθρακα) όταν αυτός διαθέτει υδρογόνα, υπάρχει το φαινυλο-τριμεθυλο-αμμωνιο-υπερβρωμίδιο [PTAB, $\text{Ph}(\text{Me})_3\text{N}^+\text{Br}_3^-$]. Στην περίπτωσή μας δεν υπάρχουν α -H, οπότε θεωρητικά υπάρχει η πιθανότητα να επιτελέσει τη βρωμίωση στον ιμινικό άνθρακα. Ωστόσο, δε δοκιμάστηκε η αντίδραση αυτή, κυρίως λόγω έλλειψης χρόνου και αμφιβολίας ως προς την αποτελεσματικότητά της.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΆΛΛΕΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

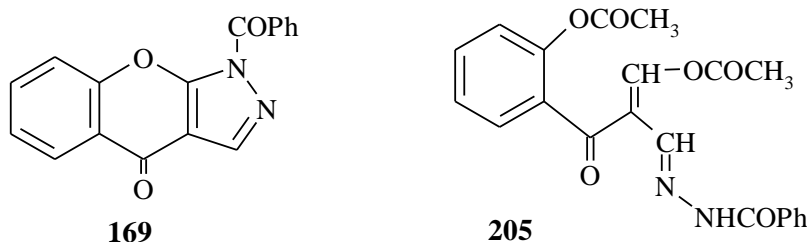
3.1 Επίδραση τετραοξικού μολύβδου (LTA) στα αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης

Ο τετραοξικός μόλυβδος είναι ισχυρό οξειδωτικό και η δράση του είναι ισχυρή σε πολλές τάξεις των οργανικών ενώσεων. Επιδράσαμε λοιπόν με τετραοξικό μόλυβδο στα αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης, έχοντας σαν στόχο την οξειδωτική κυκλοποίηση και το σχηματισμό συμπυκνωμένων ετεροκυκλικών παραγώγων της χρωμόνης. Όλες οι αντιδράσεις έγιναν σε διχλωρομεθάνιο.

- Επίδραση L.T.A στη βενζουλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης 157

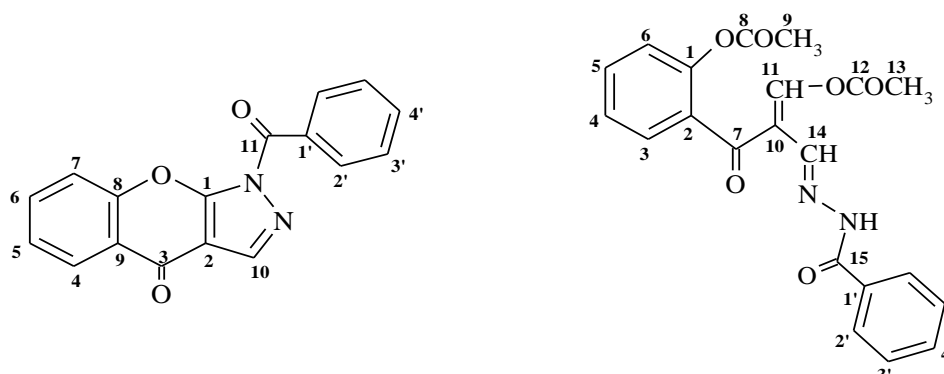
Κατά την επίδραση τετραοξικού μολύβδου $[Pb(CH_3COO)_4]$ στην υδραζόνη 157, σε αναλογία 1:1 και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, παραλάβαμε από τη χρωματογραφία στήλης δύο προϊόντα. Το ένα ήταν το συμπυκνωμένο πυραζολικό παράγωγο 169, ο σχηματισμός του οποίου αναφέρθηκε και σε άλλες περιπτώσεις (σελ. 58), ενώ για το δεύτερο προτείνεται η δομή 205.

Στο φάσμα ^1H-NMR της ένωσης **205** υπάρχουν δύο οξικές ομάδες, ενώ στο I.R υπάρχει



απορρόφηση N-H, καθώς και τέσσερα καρβονύλια (2 εστερικά, ένα κετονικό και ένα αμιδικό). Πιστεύεται λοιπόν ότι επήλθε διάνοιξη του πυρονικού δακτυλίου και ακολούθησε ακετυλίωση του πυρανικού οξυγόνου. Στο φάσμα μαζών δεν παρατηρείται μοριακό ιόν στα 394 m/z, αλλά στα 292 m/z το οποίο προκύπτει πιθανόν μετά την απομάκρυνση ολόκληρης της μίας οξικής ομάδας (59m/z) και του ακετυλίου (43m/z) από την άλλη οξική ομάδα.

Στον πίνακα 19 παρατίθενται τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ των ενώσεων **169** και **205**.



Πίνακας 19

Φάσμα	169	205
$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.84s (H-10), 8.35d (H-4, J=7.3Hz), 7.78t (H-6, J=7.3Hz), 7.57d (H-7), 7.54t(H-5), 8.16d (H-2', J=7.4Hz), 7.55t (H-3'), 7.56m (H-4')	11.75s (NH), 8.54s (H-14), 7.91d (H-2'), 7.87d (H-3), 7.59t (H-5), 7.52m (H-4'), 7.44t (H-3'), 7.16t (H-4), 7.05d (H-6), 7.11s (H-11), 2.15s (H-9), 2.11s (H-13)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	172.9 (C-3), 165.7 (C-11), 157.7 (C-10), 156.9 (C-8), 156.0 (C-1), 134.6 (C-6), 126.5 (C-5), 126.4 (C-4), 123.7 (C-9), 118.4 (C-7), 111.8 (C-2), 131.9 (C-4'), 129.1 (C-3'), 127.2 (C-2'), 124.6 (C-1')	185.6 (C-7), 168.9 (C-8), 168.0 (C-12), 164.2 (C-15), 156.4 (C-1), 142.9 (C-14), 136.7 (C-5), 132.9 (C-4'), 131.9 (C-1'), 128.3 (C-3'), 127.8 (C-2'), 127.5 (C-3), 123.0 (C-4), 120.0 (C-2), 117.9 (C-6), 92.8 (C-11), 78.0 (C-10), 20.8 (C-9), 20.6 (C-13)

Βλέπουμε ότι ο C-2 στο συμπτυκνωμένο πυραζολικό παράγωγο **169** εμφανίζεται αισθητά πιο προστατευμένος σε σύγκριση με αυτόν στην υδραζόνη **157** (119ppm), καθώς συμμετέχει και στον καθαρά αρωματικό πυραζολικό δακτύλιο.

- Επίδραση L.T.A στην οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης **183**

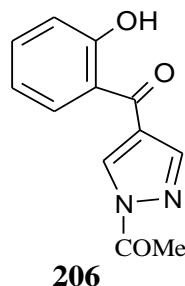
Η επίδραση LTA στην οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης έγινε με την ίδια ακριβώς μεθοδολογία που έγινε και στην υδραζόνη **157**. Είχαμε ξανά τη διάνοιξη του πυρονικού δακτυλίου, με το σχηματισμό όμως του ισοξαζολίου **185** που λαμβάνονταν σαν παραπροϊόν και στη παρασκευή της οξίμης (σελ. 65). Από τη χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε

και 3-φορμυλοχρωμόνη που προήλθε από τη διάσπαση της οξίμης, καθώς και ένα ακόμη προϊόν σε πολύ μικρή ποσότητα για το οποίο δεν καταλήξαμε σε κάποια δομή.

- Επίδραση L.T.A στο πυραζόλιο **159**

Το πυραζόλιο **159** που αναφέραμε στη σύνθεση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης (σελ. 47). αποτελεί ένα θερμοδυναμικά σταθερό σύστημα προς το οποίο μετατρέπεται η υδραζόνη κάτω από δραστικές συνθήκες.

Η επίδραση του τετραοξικού μολύβδου σε στοιχειομετρική αναλογία και σε θερμοκρασία δωματίου, δεν επέφερε καμιά μεταβολή. Το ίδιο αποτέλεσμα είχε και η επίδραση περίσσειας LTA. Το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε και έπειτα από πολλές ώρες καταναλώθηκε όλη η ποσότητα του πυραζολίου.



Από τη χρωματογραφία στήλης απομονώθηκαν δύο προϊόντα σε πολύ μικρές ποσότητες και με μεγάλη διάχυση. Υπάρχει η πιθανότητα να διασπώνται μέσα στη στήλη. Για το προϊόν που βγαίνει πρώτο από τη στήλη προτάθηκε η δομή του πυραζολικού παραγώγου **206**.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ του πυραζολίου **206** συμφωνούν πλήρως με τη δομή αυτή, καθώς λείπει η βενζοϋλο-ομάδα του αρχικού πυραζολίου και υπάρχει μια μεθυλομάδα στα 2.8δ. Όλα τα υπόλοιπα δεδομένα παραμένουν ίδια. Το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ παρ'όλα αυτά δεν είναι διαφωτιστικό, ιδιαίτερα για τα καρβονύλια. Έτσι, κι ενώ θα έπρεπε να υπήρχε σήμα περίπου στα 190ppm για το καρβονύλιο που συνδέει τους δύο δακτυλίους, κάτι τέτοιο δε φαίνεται, πιθανότατα λόγω της μικρής ποσότητας του δείγματος και της εξασθένισης των σημάτων για τους τεταρτοταγείς άνθρακες.

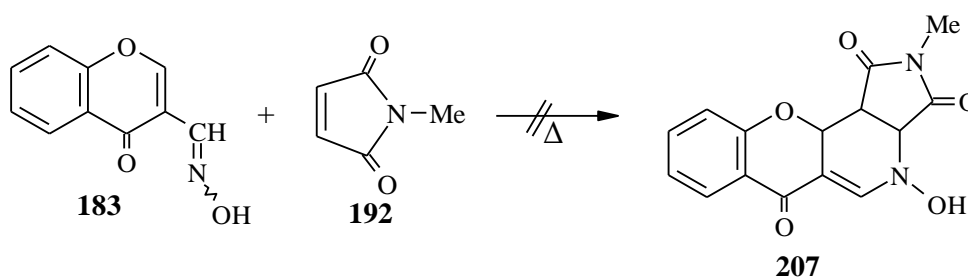
3.2 Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης στα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή η ίδια η 3-φορμυλοχρωμόνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης, αντιδρώντας τόσο σαν ετεροδιένιο,^{93,94,101} όσο και σαν διενόφιλο^{18,38} με διένια πλούσια σε ηλεκτρόνια.

Παρακάτω περιγράφονται οι προσπάθειες που έγιναν για [4+2] κυκλοπροσθήκες με παράγωγα που παρασκευάσαμε, με σκοπό να παρασκευαστούν συμπυκνωμένα πολυκυκλικά συστήματα.

- Δράση της οξίμης της 3-φορμυλοχρωμόνης **183** σαν ετεροδιένιο

Δοκιμάστηκε η πιθανή δράση της οξίμης **183** σαν ετεροδιένιο (Σχήμα 85). Σαν διενόφιλο χρησιμοποιήθηκε το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο **192** (σε αναλογία 2.2:1 με την οξίμη) και η αντίδραση έγινε σε διάφορους διαλύτες (βενζόλιο, τολουόλιο), ενώ η θέρμανση διαρκούσε τουλάχιστον 5 ημέρες.

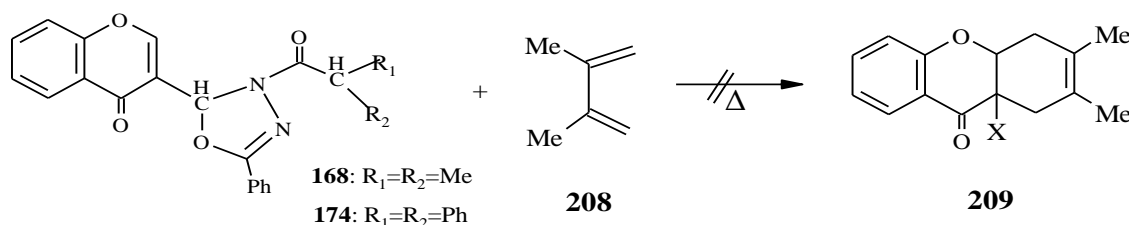


Σε καμία περίπτωση δεν απομονώθηκε το επιθυμητό προϊόν της [4+2] κυκλοπροσθήκης **207**. Από τη χρωματογραφία στήλης απομονώθηκε το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο **196**, ενώ από την αντίδραση σε τολουόλιο απομονώθηκε ένα προϊόν που είχε το βενζολικό πυρήνα και τα καρβονύλια του μαλεϊμιδίου, καθώς και μεθυλικά υδρογόνα (η ολοκλήρωση αντιστοιχούσε σε 18 υδρογόνα !), όμως δεν κατέστη δυνατό να προταθεί κάποια δομή.

- Δοκιμή της διενόφιλης δράσης των **168** και **174**

Τα προϊόντα από την επίδραση διμεθυλο- και διφαινυλο-κετένης στη βενζουλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης, **168** και **174** αντίστοιχα, θα μπορούσαν να δράσουν σαν διενόφιλα, καθώς ο 1,3,4-οξαδιαζολινικός δακτύλιος που διαθέτουν μπορεί να θεωρηθεί σαν μια ομάδα ηλεκτρονιοδέκτης. Σε αυτήν την περίπτωση ο διπλός δεσμός του πυρηνικού δακτυλίου ενεργοποιείται και θα μπορούσαν να δράσουν σαν διενόφιλα.³⁸

Χρησιμοποιήθηκαν λοιπόν διένια που έχουν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, όπως είναι το 2,3-διμεθυλο-βουταδιένιο **208** (Σχήμα 86). Οι αντιδράσεις έγιναν σε



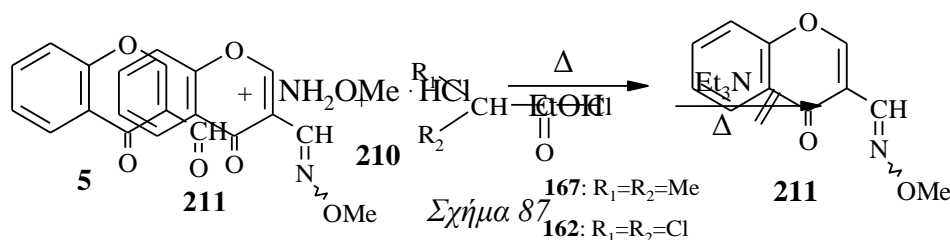
διαλύτες με υψηλά σημεία βρασμού (κουμόλιο 153°C και μ-διχλωροβενζόλιο 173°C) με θέρμανση για πολλές ημέρες, ενώ σε μερικές περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε σαν καταλύτης τετραχλωριούχο τιτάνιο,¹⁸ το οποίο μείωσε σημαντικά τους χρόνους των αντιδράσεων.

Σε καμία περίπτωση δεν απομονώθηκαν τα ξανθονικά παράγωγα **209** (όπου X όλη η ομάδα του οξαδιαζολινικού δακτύλιου). Τα μίγματα των αντιδράσεων ήταν ιδιαίτερα πολύπλοκα, δύσκολο να διαχωριστούν και τα φάσματά τους δε μας οδήγησαν σε συμπεράσματα για τη δομή τους.

3.3 Επίδραση κετενών στην Ο-μεθυλο-οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης

Γνωρίζοντας ότι οι κετένες προστίθενται σε ιμινικούς δεσμούς παρέχοντας αντιδράσεις [2+2] κυκλοπροσθήκης, παρασκευάστηκε η Ο-μεθυλο-οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης **211**. Η παρασκευή της έγινε με την επίδραση υδροχλωρικής Ο-μεθυλο-υδροξυλαμίνης **210** σε αιθανολικό διάλυμα της 3-φορμυλοχρωμόνης (Σχήμα 87).

Στο **211** επιδράσαμε κατά τα γνωστά, τόσο με διχλωρο- όσο και με διμεθυλο-κετένη



Σχήμα 88

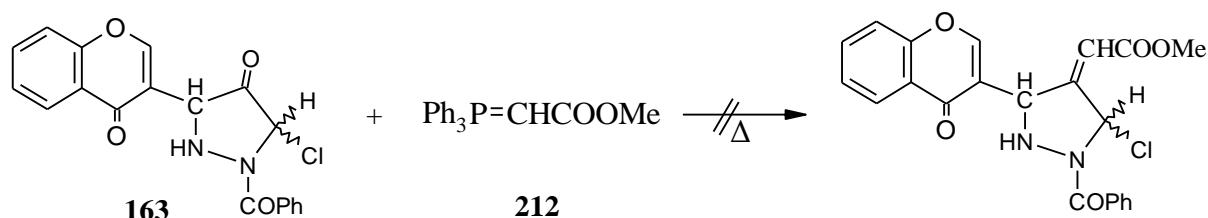
(*in situ* σχηματισμός) σε διαλύτη τολουόλιο (Σχήμα 88):

Παρά την επίμονη θέρμανση και την προσθήκη νέων ποσοτήτων χλωριδίου και τριαμιθλαμίνης, δεν παρατηρήθηκε καμιά μετατροπή. Σε μία περίπτωση προστέθηκε σαν καταλύτης οξικό παλλάδιο, αλλά και πάλι η Ο-μεθυλο-οξίμη επέδειξε εξαιρετική σταθερότητα.

3.4 Αντίδραση Wittig στο παράγωγο 163

Το πυραζολιδινονικό παράγωγο **163**, που παρασκευάστηκε από την επίδραση της διχλωρο-κετένης στη βενζουλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**, διαθέτει ένα κετονικό καρβονύλιο (του πυραζολιδινονικού δακτύλιου) το οποίο θα μπορούσε να πάρει μέρος σε μια αντίδραση ολεφίνοποίησης Wittig.

Χρησιμοποιήθηκε λοιπόν το σταθερό υλίδιο 212 (καρβομεθοξυ-μεθυλιδενοτριφαινυλοφωσφοράνιο), το οποίο βάλουμε να αντιδράσει με στο παράγωγο 163 σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, αρχικά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και έπειτα με θέρμανση (Σχήμα 89).



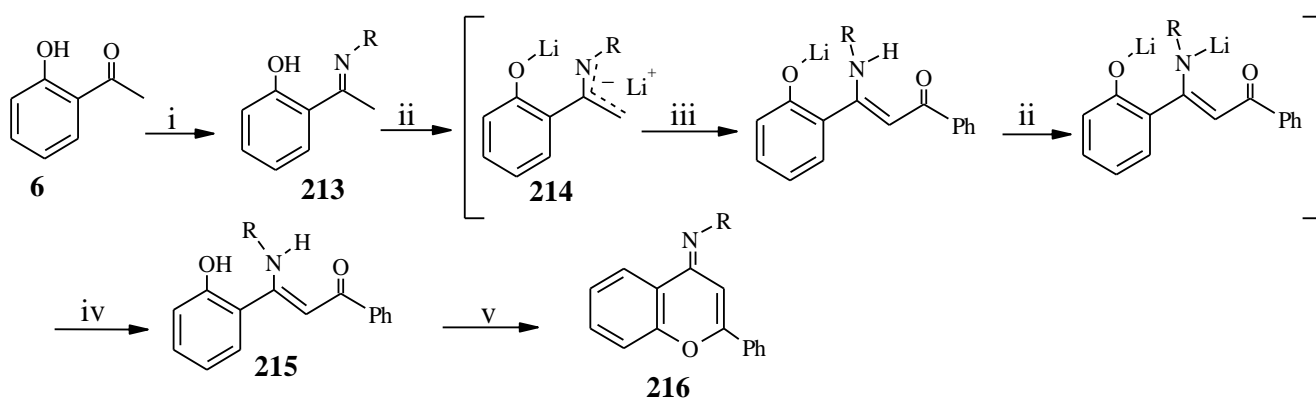
Σχήμα 89

Επειδή δεν υπήρχε καμιά μεταβολή, δοκιμάστηκε η ίδια αντίδραση σε τολουόλιο με μεγάλη περίσσεια υλιδίου, οπότε η πρώτη ύλη άρχισε να καταναλώνεται. Μετά από χρωματογραφία στήλης δεν προέκυψε κάποιο σημαντικό κλάσμα. Το μεγαλύτερο μέρος ήταν φωσφινοξείδιο.

3.5 Διαδικασία παρασκευής της 4H-χρωμυλο-4-ιμίνης 216

Στη βιβλιογραφία γενικά δεν υπάρχουν πολλά παραδείγματα παρόμοιων ενώσεων. Η χημεία των ενώσεων αυτών δεν έχει μελετηθεί, ενώ αναφέρεται η πιθανή βιολογική τους δράση.¹⁰²

Έγινε λοιπόν η προσπάθεια να παρασκευαστεί η 2-φαινυλο-4H-χρωμυλο-4-ιμίνη 216 σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφεται παρακάτω¹⁰² (Σχήμα 90), καθώς η απ' ευθείας συμπύκνωση της χρωμόνης με κάποια πρωτοταγή αμίνη δεν είναι εφικτή.



(i) RNH_2 , Δ (βενζόλιο) (ii) LDA, 0 °C (iii) PhCOOMe, -80 °C (iv) H_3O^+ , CH_2Cl_2 (v) $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{AcOH} = 2/2/1$, 40 °C

Σχήμα 90

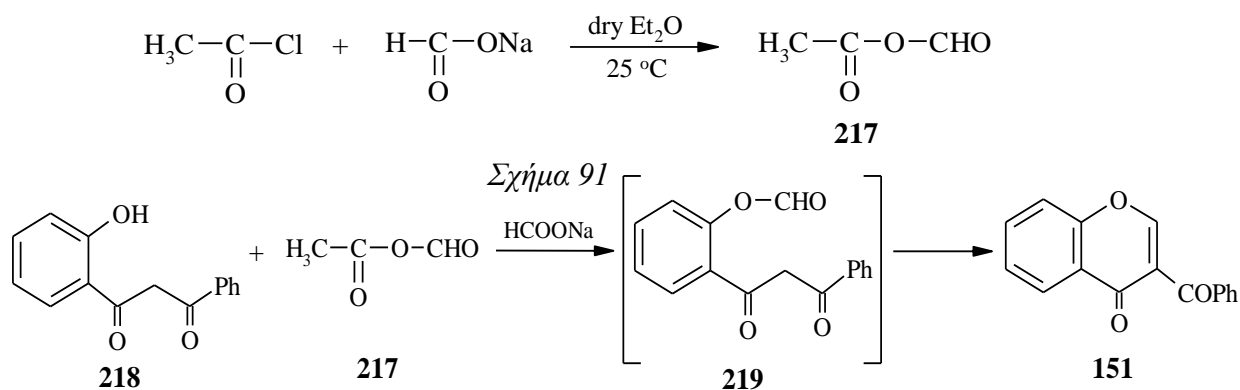
Αρχικά σχηματίζεται η ιμίνη 213 με την επίδραση ανιλίνης στην *o*-υδροξυ-ακετοφαινόνη 6. Έπειτα, με την επίδραση μιας ισχυρής βάσης (λίθιο δι-ισοπροπυλο-αμίδιο, L.D.A) σχηματίζεται το λίθιο-διανιόν 214 στο οποίο επιδρά ένας αρωματικός εστέρας (βενζοϊκός

μεθυλεστέρας) στους $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Το **215** για κάποιον λόγο δε σχηματίστηκε οπότε δε συνεχίστηκε η διαδικασία. Είναι πιθανό, η βάση που χρησιμοποιήθηκε για την απόσπαση των υδρογόνων (LDA, από την επίδραση *n*-βουτυλολιθίου σε διάλυμα δι-ισοπροπυλαμίνης σε διαλύτη ξηρό τετραϋδροφουράνιο) να μη σχηματίστηκε ή να μην επέδρασε επαρκώς.

3.6 Παρασκευή της 3-βενζοϋλο-χρωμόνης

Η παρασκευή της 3-βενζοϋλο-χρωμόνης **151** έγινε με σκοπό να συμμετάσχει στις ίδιες αντιδράσεις με την 3-φορμυλο-χρωμόνη, αντιδράσεις που περιγράφηκαν στα δύο προηγούμενα κεφάλαια, έτσι ώστε να διαπιστωθεί αν τα δύο μόρια έχουν την ίδια χημική συμπεριφορά.

Η παρασκευή της έγινε με τη μέθοδο του μικτού οξικού-φορμικού ανυδρίτη⁴ **217** (βλ. σελ. 7), ο οποίος παρασκευάζεται από την επίδραση ακετυλοχλωριδίου σε αιθερικό διάλυμα φορμικού νατρίου¹⁰³ (Σχήμα 91):



Στη συνέχεια, σε μια σχεδόν ποσοτική αντίδραση, παρασκευάζεται η 3-βενζοϋλο-χρωμόνη **151** από την 1-(2'-υδροξυφαινυλο)-3-φαινυλο-1,3-προπανοδιόνη (**218**) με την επίδραση του μικτού ανυδρίτη, παρουσία φορμικού νατρίου (Σχήμα 92):

Η αντίδραση χρησιμοποιεί σαν διαλύτη τον ίδιο το μικτό ανυδρίτη. Ενδιάμεσα σχηματίζεται η ένωση **219**, από τη φορμύλιωση που επιτελεί ο ανυδρίτης στο υδροξύλιο της ένωσης **218**. Το ενδιάμεσο **219** δεν απομονώνεται, καθώς επακολουθεί συμπύκνωση του καρβονυλίου της φορμυλομάδας με την ενεργή μεθυλενική ομάδα της διόνης, οπότε και σχηματίζεται η 3-βενζοϋλο-χρωμόνη. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της 3-βενζοϋλο-χρωμόνης παρατίθενται στο 'Πειραματικό μέρος' (σελ. 109).

Δυστυχώς δεν υπήρχε το απαραίτητο χρονικό περιθώριο για να πραγματοποιηθεί η σειρά των αντιδράσεων που περιγράψαμε στο μόριο της 3-βενζοϋλοχρωμόνης, ώστε να

οδηγηθούμε σε κάποια γενικότερα συμπεράσματα για τη χημική συμπεριφορά των 3-ακυλο-υποκατεστημένων χρωμονών.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ

Τα σημεία τήξης προσδιορίστηκαν σε συσκευή θερμαινόμενης τράπεζας τύπου Kofler και παρέχονται χωρίς διόρθωση.

Τα φάσματα υπερύθρου (IR) καταγράφηκαν με φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης, τύπου Perkin-Elmer 297.

Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ ελήφθησαν σε όργανο τύπου Bruker AM 300 σε συχνότητα 300MHz και οι χημικές μετατοπίσεις παρέχονται σε μονάδες δ με εσωτερικό πρότυπο τετραμεθυλοσιλάνιο ($\delta_{\text{TMS}}=0$). Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ καταγράφηκαν επίσης σε φασματόμετρο τύπου AM 300 της Perkin-Elmer σε συχνότητα 75 MHz . Στο όργανο αυτό καταγράφηκαν επίσης και όλα τα φάσματα NMR δύο διαστάσεων .

Η λήψη των φασμάτων μαζών έγινε σε φασματόμετρο τύπου VG TS-250, με ενέργεια δέσμης ηλεκτρονίων 70eV.

Οι στοιχειακές αναλύσεις έγιναν με αυτόματο αναλυτή τύπου 2400II της Perkin-Elmer.

2. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ 1⁰ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

2.1 Παρασκευή της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157 (σελ. 46)

Μέθοδος Α

Η 3-φορμυλο-χρωμόνη **5** (0.52gr, 3mmol) και η βενζοϋλο-υδραζίνη **158** (0.49gr, 3.6mmol) θερμαίνονται με επαναροή σε διαλύτη τολουόλιο (25ml). Χρησιμοποιείται συσκευή Dean-Stark για την απομάκρυνση του σχηματιζόμενου νερού. Η θέρμανση διαρκεί 6-8 ώρες και έπειτα το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Κατόπιν διηθείται και από το διήθημα λαμβάνεται (με ανακρυστάλλωση από αιθανόλη) το πυραζόλιο **159** (απόδοση $\approx 30\%$, κίτρινο χρώμα) που έχει σ.τ. 96-98 °C. Από το αρχικό ίζημα απομονώνε-

ται το διμερές της βενζοϋλουδραζίνης **158a** (λευκό, με σ.τ. 240-244 °C) και η ζητούμενη βενζοϋλο-υδραζόνη **157** (λευκό στερεό με σ.τ. 195-197°C), η οποία απομονώθηκε σε απόδοση ≈30%.

Η ίδια αντίδραση σε διαλύτη ξυλόλιο διαφοροποιείται αισθητά. Η κυριότερη διαφορά είναι ότι δεν σχηματίζεται καθόλου η επιθυμητή βενζοϋλο-υδραζόνη **157**. Το ίζημα της αντίδρασης αποτελείται κυρίως από το διμερές της βενζοϋλο-υδραζίνης **158a** (160mg). Το διήθημα συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης: πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας = 10:1-5:1). Πρώτα εκλούεται το πυραζόλιο **159** (290mg, απόδοση 35%) και έπειτα λαμβάνεται το πυραζόλιο **160** (250mg, απόδοση ≈45%, υποκίτρινο στερεό) το οποίο έχει σ.τ. 121-123°C. Στο τέλος απομονώνεται ένα προϊόν (120mg) το οποίο δεν ήταν δυνατόν να ταυτοποιηθεί, καθώς διασπώταν εύκολα. Ανάλογα προϊόντα λαμβάνονται και κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης σε βενζόλιο.

Μέθοδος Β

Στο αιώρημα της 3-φορμυλοχρωμόνης (870mg, 5mmol) σε 25ml αιθανόλη προστίθεται η βενζοϋλο-υδραζίνη (680mg, 5.1mmol), καθώς και μικρή ποσότητα π-τολουολο-σουλφονικού οξέος (80mg, 0.5mmol) το οποίο δρα καταλυτικά για την απόσπαση του νερού. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για δύο περίπου ώρες. Κατόπιν διηθείται και το ίζημα πλένεται με αιθέρα και ξηραίνεται. Λαμβάνονται 1.45g της υδραζόνης (απόδοση ≈100%) με σ.τ. 195-197 °C. Με τη μέθοδο αυτή παρασκευάζεται μόνο η επιθυμητή βενζοϋλο-υδραζόνη **157**, και μάλιστα σχεδόν ποσοτικά, γι' αυτό και επιλέχθηκε για τη συνέχεια των πειραμάτων.

Αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H-NMR και ¹³C-NMR των ενώσεων **157** και **159** επεξηγήθηκαν στην ενότητα 'Αποτελέσματα και συζήτηση'.

Στον πίνακα 20 παρατίθενται όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα τόσο της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**, όσο και των πυραζολίων **159** και **160**:

Πίνακας 20

Φάσμα	157	159	160
¹ H-NMR (δ)	11.72s (NH), 8.82s (1H), 8.73s (1H), 8.22d (1Hz), 7.74t (1H), 7.56d (1H), 7.48t (1H), 7.99d (2H), 7.47t (2H), 7.55m (1H)	11.89s (OH), 8.92s (1H), 8.24s (1H), 7.87d (1H), 7.54t (1H), 7.08d (1H), 6.99t (1H), 8.18d (2H), 7.55t (2H), 7.68t (1H)	12.03s (OH), 8.18s (1H), 8.18s (1H), 7.87d (1H, J=8Hz), 7.52t (1H, J=7.9Hz), 7.06d (1H, J=8.3 Hz), 6.96t (1H, J=7.9Hz)
¹³ C-NMR (ppm)	175.8, 164.4, 156.2, 154.2, 140.8, 134.1, 125.8, 125.7, 123.9, 118.9, 118.5, 133.3, 127.9, 128.3, 131.7	192.0, 166.1, 162.9, 144.4, 136.7, 133.4, 131.2, 123.7, 119.8, 119.3, 118.7, 130.3, 131.8, 128.3, 133.8	192.6, 162.6, 136.9, 136.9, 136.1, 131.3, 121.7, 120.1, 119.1, 118.6
IR (cm ⁻¹)	3260 (NH), 1670, 1620, 1580, 1520, 1310, 1265	3080 (-OH συζευγ.), 1685, 1620, 1580, 1280, 1240, 1150	3150(NH), 2680 (-OH συζευγ) 1620, 1580, 1230, 1150
MS m/z (Σ.Ε %)	292(M ⁺ , 16), 172(8), 121(11), 105(100), 91(16), 77(56), 51(14)	293(M ⁺ , 87), 188(78), 120(100), 105(98), 95(82), 77(99), 65(63)	188(M ⁺ , 90), 131(40), 121(96), 105(96), 92(95), 77(97), 63(100)
ΜΤ (ΜΒ) Στοιχειακή Ανάλυση	C₁₇H₁₂N₂O₃ (292) Υπολ(%) C: 69.85 H: 4.14 N:9.59 Βρέθ(%) C: 69.80 H: 3.88 N: 9.52	C₁₇H₁₂N₂O₃ (292) C: 69.85 H: 4.14 N:9.59 C: 70.00 H: 3.89 N: 9.49	C₁₀H₈N₂O₂ (188) C: 63.82 H: 4.29 N:14.89 C: 64.05 H: 4.16 N:15.10

2.2 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157, με τη διχλωροκετένη²¹ (σελ. 53).

Ο σχηματισμός της διχλωρο-κετένης γίνεται *in situ*, από την επίδραση τριαιθυλαμίνης στο διχλωροακετυλοχλωρίδιο. Σε δύλαμη φιάλη τοποθετείται η βενζοϋλο-υδραζόνη **157** (876mg, 3mmol) σε 80ml ξηρό βενζόλιο μαζί με την τριαιθυλαμίνη (1.25ml, 9mmol, d=0.726g/ml), ενώ στη φιάλη προσαρμόζεται και κατακόρυφος ψυκτήρας για επαναροή. Το μίγμα αναδεύεται και αρχίζει να θερμαίνεται. Στη φιάλη προσαρμόζεται προσθετικό χωνί, στο οποίο τοποθετείται το διχλωροακετυλοχλωρίδιο **162** (0.58ml, 6mmol, d=1.53g/ml) σε 10ml ξηρό βενζόλιο. Μόλις βράσει το μίγμα, αρχίζει η προσθήκη του χλωριδίου στάγδην και σε διάστημα 20min (λεπτών). Τόσο η τοποθέτηση, όσο και η προσθήκη γίνονται σε ξηρές συνθήκες, γιατί το χλωρίδιο υδρολύεται προς το αντίστοιχο οξύ. Αν

μετά από 6-8 ώρες θέρμανση παραμένει αναλλοίωτη ποσότητα υδραζόνης, προστίθενται εκ νέου οι ίδιες ποσότητες της τριαιθυλαμίνης και του χλωριδίου.

Μόλις τελειώσει η αντίδραση, το μίγμα διηθείται και στο διήθημα προστίθεται νερό (150ml). Η βενζολική στοιβάδα αποχωρίζεται σε διαχωριστικό χωνί, ξηραίνεται με άνυδρο θειϊκό νάτριο και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το αρχικό ίζημα πλένεται με διχλωρομεθάνιο και το διήθημα πλένεται με νερό σε διαχωριστικό χωνί. Η στοιβάδα του διχλωρομεθανίου επίσης ξηραίνεται και συμπυκνώνεται.

Τα δύο υπολείμματα (συνολικά $\approx 2.5\text{g}$) περιέχουν τις ίδιες ενώσεις, οπότε ενώνονται και διαχωρίζονται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός μεθυλεστέρας =7:1-4:1). Δεν τοποθετήθηκε από την αρχή όλο το μίγμα μαζί με τα στερεά, στο διαχωριστικό χωνί για να αποφευχθεί ο σχηματισμός γαλακτωμάτων. Πρώτα εκλούεται το προϊόν **163** ($\approx 420\text{mg}$, απόδοση 40%, λευκό, χαρτώδες στερεό) το οποίο έχει σ.τ. 231-233°C (ανακρ. από αιθανόλη). Στη συνέχεια λαμβάνονται διάφορα παραπροϊόντα, όπως 3-φορμυλοχρωμόνη από τη διάσπαση της υδραζόνης και μια ένωση με φθορίζον πορτοκαλί χρώμα για την οποία δεν καταλήξαμε σε κάποια δομή.

Στο τέλος παραλαμβάνεται η ένωση **164** (150mg, λευκό στερεό) με σ.τ. 186-188°C, προϊόν της πυρηνόφιλης προσθήκης της βενζοϋλο-υδραζίνης **158** (που προέρχεται από τη διάσπαση της υδραζόνης) στον Ca της διχλωροκετένης.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του προϊόντος **163** (συστηματική ονομασία: 1-βενζοϋλο-5-χλωρο-3-(4'-οξο-4'-H-3'-χρωμυλο)-4-πυραζολιδινόνη) παρουσιάστηκαν στην ενότητα 'Αποτελέσματα και συζήτηση' (σελ. 55). Όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος **163**, αλλά και της ένωσης **164** συνοψίζονται στον πίνακα 21 και είναι τα εξής:

Πίνακας 21

Φάσμα	163	164
-------	-----	-----

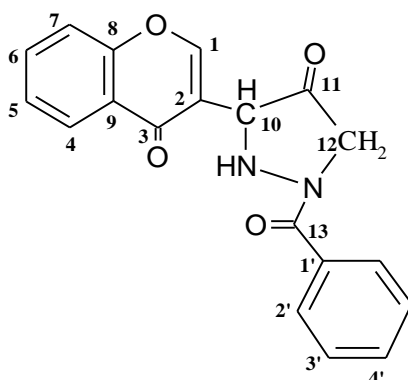
¹ H-NMR (δ)	8.18d (1H, J=7.8 Hz), 8.11s (1H), 7.91d (2H, J=8.4 Hz), 7.70 t (1H, J=6.9Hz), 7.52m (1H), 7.47d (1H), 7.43t (2H), 7.41t(1H), 7.00 s(1H), 6.87s (1H), 1.57s(1H)	10.84s (NH), 10.54s (NH), 7.93d (2H, J=7.2Hz), 7.53t (1H, J=7.3Hz), 7.44t (2H, J=7.2Hz), 6.40s (1H)
¹³ C-NMR (ppm)	175.1, 159.8, 157.9, 156.3, 156.2, 134.3, 132.3, 128.8, 127.5, 125.9, 125.9, 124.4, 123.7, 118.3, 117.4, 88.9, 63.8	165.7, 162.7, 132.0, 131.9, 128.3, 127.7, 64.9
IR (cm ⁻¹)	1660, 1635, 1620, 1560, 1310, 1170, 1140	3210(NH),1720,1650,1310
MS m/z (Σ.E %)	367(M ⁺ , 12) / 369([M+2], 4) = 3/1, 291(97), 216(52), 188(23), 173(80), 105(100), 77(80)	246(M ⁺ ,35): 248(23): 250(4) = 9:6:1, 163(14), 141(10), 105(100), 77(42)
MT (MB) Στοιχειακή Ανάλυση	C₁₉H₁₃ClN₂O₄ (368) Υπολ. (%) C: 61.88 H: 3.55 N: 7.59 Βρέθ. (%) C: 62.18 H: 3.30 N: 7.52	-----

2.3 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157 με τη χλωροκετένη (σελ. 57)

Η αντίδραση ακολουθεί την ίδια ακριβώς πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε στη προηγούμενη αντίδραση. Το χλωρο-ακετυλοχλωρίδιο **165** (0.35ml, 4mmol, d=1.42g/ml, σ.ζ 102-105°C) προστίθεται στάγδην στο βενζολικό διάλυμα της υδραζόνης **157** (584mg, 2mmol) και της τριαιθυλαμίνης (1ml, 7mmol, d=0.726g/ml) το οποίο βράζει. Η θέρμανση διαρκεί τέσσερις ώρες και έπειτα ακολουθείται η ίδια κατεργασία που περιγράφηκε στην αντίδραση 2.2 (σελ 91).

Από τη χρωματογραφία στήλης (P.S / EtOAc = 5:1) απομονώνεται σαν κύριο προϊόν η ένωση **166** (250mg, απόδοση 38%, λευκό στερεό), η οποία είναι ανάλογη με το πυραζολιδινικό παράγωγο **163** και έχει σ.τ. 195-197°C (ανακρ. από αιθανόλη). Από τη στήλη απομονώνεται επίσης και 3-φορμυλοχρωμόνη (100mg).

Στον πίνακα 22 παρατίθενται αναλυτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **166** (συστηματική ονομασία: 1-βενζοϋλο-3-(4'-οξο-4'-H-3-χρωμυλο)-4'-πυραζολιδινόνη).



Πίνακας 22

¹ H-NMR (δ)	8.18d (H4 , J=8.2 Hz), 8.12s (H1), 7.89d (H2', J=7.2 Hz), 7.70 t (H6, J=7.4Hz), 7.52m (H4'), 7.47d (H7), 7.43t (H3'), 7.41t (H5), 6.98s (H10), 4.53s (H12), 1.68s (NH)
¹³ C-NMR (ppm)	175.3 (C3), 163.1 (C13), 157.3 (C11), 156.3 (C8), 156.2 (C1), 134.3 (C6), 132.0 (C4'), 128.8 (C3'), 127.3 (C2'), 125.9 (C5), 125.9 (C4), 124.5 (C1'), 124.0 (C9), 118.3 (C8), 117.9 (C2), 88.9 (C10), 41.6 (C12)
IR (cm ⁻¹)	1660, 1635, 1620, 1310, 1235, 1170, 1140

2.4 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157, με τη διμεθυλοκετένη (σελ. 57)

- Παρασκευή του ισοβουτυρο-χλωριδίου **167**

Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη τοποθετείται το θειονυλοχλωρίδιο (32ml, 0.45mol, d=1.63 g/ml) και θερμαίνεται (με κατακόρυφο ψυκτήρα επαναροής). Το ισοβουτυρικό οξύ (28ml, 0.3mol, d=0.95g/ml) προστίθεται στάγδην στο θειονυλοχλωρίδιο που βράζει και το μίγμα θερμαίνεται για άλλη μία ώρα. Στη συνέχεια το μίγμα αποστάζεται κλασματικά με επίθεμα Vigreux). Πρώτα αποστάζει αναλλοίωτο θειονυλοχλωρίδιο (σ.ζ. 77°C) και μετά το ισοβουτυροχλωρίδιο **167** (σ.ζ. 91-93 °C, d=1.02g/ml), το οποίο τοποθετείται σε ξηραντήρα.

- Αντίδραση της διμεθυλοκετένης με την βενζοϋλο-υδραζόνη **157**

Η πειραματική διαδικασία που ακολουθείται είναι και στην περίπτωση αυτή παρόμοια. Αυτή τη φορά η βενζοϋλο-υδραζόνη **157** (584mg, 2mmol), η τριαιθυλαμίνη (0.9ml, 6mmol) και το χλωρίδιο **167** (0.45ml, 4mmol), που προστίθεται στάγδην, βράζονται σε τολουόλιο (80ml), ενώ δε χρειάστηκαν συμπληρωματικές ποσότητες χλωριδίου και τριαιθυλαμίνης.

Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάζεται κατά τα γνωστά και η βενζολική στοιβάδα, αφού ξηρανθεί και συμπυκνωθεί, ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη, οπότε και λαμβάνεται η μεγαλύτερη ποσότητα του οξαδιαζολινικού παραγώγου **168** (430mg, συνολική απόδοση 60%, λευκό χαρτώδες στερεό), που είναι το κύριο προϊόν της αντίδρασης και έχει σ.τ. 180-183°C.

Από τη χρωματογραφία στήλης που ακολουθεί (διαλύτης έκλουσης Πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας =5:1-3:1) απομονώνεται, εκτός από το κύριο προϊόν, η 3-φορμυλοχρωμόνη και η ένωση **170** (80mg, απόδοση ≈18%) με σ.τ. 139-142°C το οποίο, όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’, προέρχεται από την πυρηνόφιλη προσβολή της βενζουλούδραζίνης στην κετένη. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H-NMR και MS της ένωσης **170** είναι τα ακόλουθα:

¹H-NMR: 9.95s (NH), 9.58s (NH), 7.82d (2H, J=7.3Hz), 7.50t (1H, J=7.3Hz), 7.38t (2H, J=7.3Hz), 2.60m (1H), 1.20s (3H), 1.18s (3H)

MS: 206(M⁺, 97), 163(16), 136(95), 105(95), 77(97), 71(100)

Σε μία περίπτωση απομονώθηκε και το συμπυκνωμένο πυραζόλιο **169** (για φασματοσκοπικά δεδομένα βλ. σελ. 80) από την κυκλοποίηση της βενζουλούδραζόνης.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H-NMR και ¹³C-NMR της ένωσης **168** (συστηματική ονομασία: 2-(4'-οξο-4'H-3'-χρωμυλο)-3-(ισοπροπυλο-ακετυλο)-5-φαινυλο-2,3-διύδρο-1,3,4-οξαδιαζολιο παρουσιάστηκαν αναλυτικά στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’ (σελ. 59). Όλα τα φασματοσκοπικά του δεδομένα συνοψίζονται στον πίνακα 23 και είναι τα εξής:

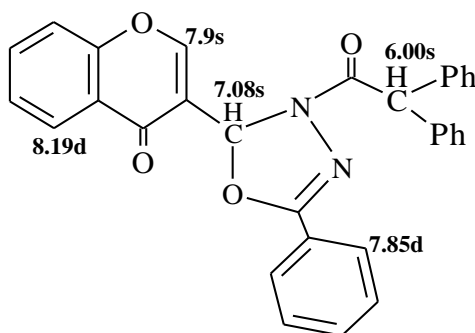
Πίνακας 23

¹ H-NMR (δ)	8.19d (1H, J=8.2 Hz), 8.03s (1H), 7.90d (2H, J=8.3 Hz), 7.67t (1H, J=7.8Hz), 7.48m (1H), 7.46d (1H), 7.42t (2H), 7.40t (1H), 7.02s (1H), 3.39m (1H), 1.23d (3H), 1.19d (3H)
¹³ C-NMR (ppm)	175.4, 174.6, 156.3, 156.2, 155.8, 134.1, 131.5, 128.6, 127.1, 125.9, 125.7, 124.7, 124.6, 118.8, 118.2, 88.3, 31.9, 18.9, 18.2
IR (cm ⁻¹)	1615-1625 (2 καρβ.), 1570, 1310, 1240, 1140, 1090
MS m/z (Σ.Ε %)	362(M⁺, 15), 291(100), 188(10), 173(33), 121(33) 105(84), 77(55), 71(48), 43(99)
MT (MB) Στοιχειακή Ανάλυση	C₂₁H₁₈N₂O₄ (362) Υπολ. (%) C: 69.60 H: 5.00 N: 7.73 Βρέθ. (%) C: 69.90 H: 4.87 N: 7.80

2.5 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**, με τη διφαινυλοκετένη (σελ. 61)

Η αντίδραση της υδραζόνης **157** με τη διφαινυλοκετένη **172** γίνεται κατά τον ίδιο τρόπο. Η βενζοϋλο-υδραζόνη (876mg, 3mmol) και η τριαιθυλαμίνη (1.25ml, 9mmol) βράζονται σε τολουόλιο (80ml) και το διφαινυλο-ακετυλοχλωρίδιο (1.39g, 6mmol), διαλυμένο σε 20ml τολουόλιο, προστίθεται στάγδην. Η επεξεργασία με νερό γίνεται κατά τα γνωστά και το υπόλειμμα (1.8g), μετά τη συμπύκνωση των οργανικών στοιβάδων, χρωματογραφείται για το διαχωρισμό του (διαλύτης έκλουσης PS /EtOAc = 6:1). Πρώτα εκλύεται το διμερισμένο παράγωγο **176** (200mg) που προέρχεται μόνο από την κετένη και έπειτα το κύριο προϊόν **174** (1.15g απόδοση $\approx 80\%$, λευκό χαρτώδες στερεό) το οποίο έχει σ.τ. 175-178 °C (ανακρ. από αιθανόλη).

Στον πίνακα 24 παρατίθενται τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος **174** (συστηματική ονομασία: 2-(4'-οξο-4H-3'-χρωμυλο)-3-(2',2'-διφαινυλο-ακετυλο)-5-φαινυλο-2,3-διϋδρο-1,3,4-οξαδιαζόλιο



Πίνακας 24

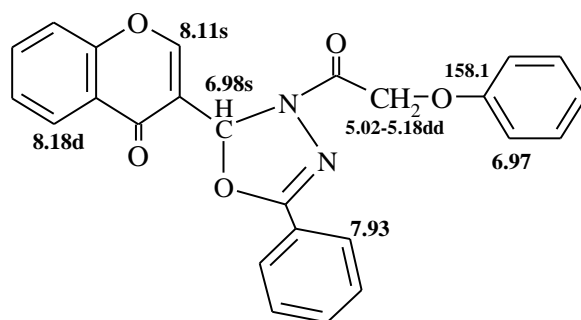
$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.18d (1H, J=8Hz), 7.90s (1H), 7.85d (2H, J=8.2Hz), 7.65t (1H, J=8Hz), 7.20-7.48m (15H), 7.08s (1H), 6.00s (1H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	175.3, 169.9, 156.3, 156.2, 155.8, 139.1, 138.6, 134.0, 131.6, 127-129 (9C), 125.6, 125.8, 124.4, 118.5, 118.1, 88.1, 54.1
IR (cm^{-1})	1635-1620 (2 καρβ. επικαλυπτ), 1335, 1230, 1145, 1060

2.6 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**, με τη φαινοξυκετένη (σελ. 62)

Η αντίδραση της υδραζόνης με τη φαινοξυκετένη **173** διαφέρει στον τρόπο σχηματισμού της κετένης⁹⁸, η οποία παρασκευάζεται και πάλι *in situ* αλλά από τον τοξυλεστέρα του φαινοξυ-οξικού οξέος **177**. Επιπλέον η κατεργασία του μίγματος διαφέρει.

Πιο συγκεκριμένα, η υδραζόνη **157** (292mg, 1mmol) προστίθεται σε ένα διάλυμα το οποίο περιέχει φαινοξυ-οξικό οξύ (460mg, 3mmol), *π*-τολουόλιο-σουλφονυλο-χλωρίδιο (570mg, 3mmol) και τριαιθυλαμίνη (0.9ml, 6mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (20ml). Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 περίπου ώρες. Αν χρειαστεί προστίθενται εκ νέου οξύ, τριαιθυλαμίνη και χλωρίδιο. Το μίγμα της αντίδρασης έπειτα τοποθετείται σε διαχωριστικό χωνί και πλένεται διαδοχικά με 30ml διαλύματος 5% όξινου ανθρακικού νατρίου και 30ml νερού. Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή. Το υπόλειμμα (λάδι 1.1g) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός μεθυλεστέρας = 6:1). Αρχικά εκλούεται διμερισμένη φαινοξυ-κετένη, έπειτα 3-φορμυλοχρωμόνη **5** (50mg) από τη διάσπαση της υδραζόνης και στο τέλος το προϊόν **175** (210mg, απόδοση 50%, κίτρινο στερεό), το οποίο έχει σ.τ. 188-190°C (από αιθανόλη) και είναι κι αυτό 1,3,4-οξαδιαζολινικό παράγωγο, ανάλογο με τις άλλες περιπτώσεις.

Στον πίνακα 25 παρατίθενται τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **175** (συστηματική ονομασία: 2-(4'-οξο-4H-3'-χρωμυλο)-3-(2'-φαινοξυ-ακετυλο)-5-φαινυλο-2,3-διϋδρο-1,3,4-οξαδιαζόλιο).



Πίνακας 25

¹ H-NMR (δ)	8.18d (1H, J=7.3Hz), 8.11s (1H), 7.93d (2H, J=7.3Hz), 7.69t (1H, J=7.3Hz), 7.39-7.56m (5H), 7.26t (2H), 6.98s (1H), 6.95-6.97 (3H), 5.02-5.18 dd (2H, J=18Hz)
---------------------------	---

¹³ C-NMR (ppm)	175.3, 165.2, 159.2, 157.2, 156.4, 156.3, 134.2, 131.9, 129.5, 128.7, 127.3, 125.9, 125.8, 124.5, 124.2, 121.5, 118.2, 118.0, 114.8, 89.0, 65.5
I.R (cm ⁻¹)	1685, 1625, 1230, 1160, 1130, 1055

2.7 Αντίδραση της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης 157, με τη φαίνυλοβενζοϋλοκετένη (σελ. 62)

- Παρασκευή π-τολουολο-σουλφονυλο-αζιδίου **178**

Το νατραζίδιο (NaN₃, 4.5g, 70mmol) διαλυμένο σε 50ml νερό προστίθεται σε διάλυμα π-τολουολο-σουλφονυλο-χλωριδίου (11.2g, 60mmol) σε 100ml αιθανόλης. Το μίγμα μετά την πάροδο μισής ώρας αποχύνεται σε 400ml νερό. Το τοζυλαζίδιο **178** που σχηματίζεται αποχωρίζεται από την υδατική στοιβάδα σαν λάδι (9.5g απόδοση 80%), λαμβάνεται και τοποθετείται στο ψυγείο.

- Παρασκευή διβενζοϋλο-διαζωμεθανίου⁹⁹ **180**

Το διβενζοϋλομεθάνιο **179** (1.12g, 5mmol) διαλύεται σε 15 ml αιθέρα. Προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.76ml, 5.5mmol) και το μίγμα αναδεύεται για μερικά λεπτά σε υδρόλουτρο 20°C. Έπειτα προστίθεται στάγδην το τοζυλαζίδιο **178** (1.1g, 5.5mmol) και μετά από μισή ώρα τρίβονται με μια σπάτουλα τα τοιχώματα της φιάλης. Το μίγμα αφήνεται για άλλη μια ώρα στους 20 °C και κατόπιν μεταφέρεται σε διαχωριστικό χωνί και εκχυλίζεται με 30ml αιθέρα. Το ίζημα που σχηματίζεται (προϊόν) λαμβάνεται με διήθηση, ενώ το αιθερικό διάλυμα πλένεται με 20 ml υδατικού διαλύματος KOH 3%w/v για την απομάκρυνση του σχηματιζόμενου τοζυλαμιδίου. Η αιθερική στοιβάδα έπειτα ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή, οπότε και λαμβάνεται η υπόλοιπη ποσότητα του προϊόντος. Συνολικά απομονώθηκαν 1.4g διβενζοϋλο-διαζωμεθανίου **180** (απόδοση ≈100%) με σ.τ. 107-108°C.

- Αντίδραση του διβενζοϋλο-διαζωμεθανίου¹⁰⁰ με την βενζοϋλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’ η φαινυλοβενζοϋλοκετένη **181** σχηματίζεται *in situ* από το διβενζοϋλο-διαζωμεθάνιο **180** τόσο φωτοχημικά, όσο και θερμικά με μια μετάθεση Wolf.

Τοποθετούνται λοιπόν σε μια φιάλη η υδραζόνη (584mg, 2mmol) και το διβενζοϋλο-διαζωμεθάνιο **180** (750mg, 3mmol) σε 20ml ξυλόλιο και εφαρμόζεται με ελαιόλουτρο σταθερή θέρμανση στους 100°C για 2-3 ώρες. Το μίγμα στο τέλος διηθείται και το διήθημα συμπυκνώνεται και χρωματογραφείται. Παρά τη μεταβολή των συνθηκών της αντίδρασης, το μεγαλύτερο ποσοστό της υδραζόνης παρέμεινε αναλλοίωτο, ενώ από κάποια κλάσματα που απομονώθηκαν δεν προέκυψε τίποτα το αξιόλογο.

Σε μία περίπτωση ακτινοβολήθηκε το μίγμα χρησιμοποιώντας κοινές λάμπες πυρακτώσεως, ώστε να διαπιστωθεί η πορεία της αντίδρασης φωτοχημικά, εφ’όσον η μετάθεση Wolf γίνεται και φωτοχημικά. Και πάλι όμως η αντίδραση δεν προχώρησε κατά τα αναμενόμενα, εξαιτίας ίσως και του είδους της φωτοβολήσης.

3. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ 2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

3.1 Παρασκευή της οξίμης της 3-φορμυλοχρωμόνης **183** (σελ. 65)

Η φορμυλοχρωμόνη **5** (1.04g, 6mmol) τοποθετείται σε σφαιρική φιάλη σαν αιώρημα σε 10ml νερό και 10ml αιθανόλη. Στο αιώρημα αυτό προστίθεται η υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (0.46g, 6.5mmol). Το ανθρακικό νάτριο (0.45g, 4mmol) διαλύεται σε 5ml νερό και 5ml αιθανόλης και προστίθεται σταδιακά στο διάλυμα. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για δύο περίπου ώρες. Κατόπιν διηθείται και το ίζημα πλένεται με αιθέρα. Παραλαμβάνονται 680mg οξίμης (λευκό δυσδιάλυτο στερεό σε απόδοση 60%) με σημείο τήξης 189-192°C (ανακρ. από αιθανόλη).

Από το υδατοαιθανολικό διήθημα, εκτός από οξίμη, λαβάνεται σαν παραπροϊόν το 4-(2-υδροξυβενζοϋλο)-ισοξαζόλιο **185** (κίτρινο στερεό διαλυτό σε αιθέρα, απόδοση ≈10%) που έχει σ.τ. 111-115 °C. Το ισοξαζόλιο **185** λαμβάνεται σε αποδόσεις που κυμαίνονται ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης. Στον πίνακα 26 παρέχονται συνοπτικά όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα της οξίμης **183** και του ισοξαζολίου **185**:

Πίνακας 26

Φάσμα	183	185
¹ H-NMR (δ)	11.22s (-OH), 8.52s (1H), 8.17s (1H), 8.14d (1H), 7.76t (1H, J=7.6 Hz), 7.57d (1H, J=8 Hz), 7.48t (1H, J=7.6Hz)	11.68s (OH), 8.99s (1H), 8.73s (1H), 7.73d (1H, J=8.9 Hz), 7.56t (1H, J=7.7 Hz), 7.09d (1H, J=8.4Hz), 6.99t (1H, J=7.7 Hz)
¹³ C-NMR (ppm)	175.2, 155.9, 152.7, 140.4, 134.0, 125.6, 125.4, 123.6, 118.3, 117.5	189.9, 162.8, 160.5, 149.1, 137.1, 130.5, 120.3, 119.5, 119.6, 118.9,
IR (cm ⁻¹)	3300 (OH), 1640, 1625, 1605,	3100, 1610, 1580, 1560, 1255
MS m/z (Σ.E %)	189(M ⁺ , 98), 172(79), 159(12), 121(100), 105(14), 52(15)	189(M ⁺ , 48), 172(15), 121(99), 105(17), 92(72), 77(38), 65(100)
MT (MB) Στοιχειακή Ανάλυση	C ₁₀ H ₇ NO ₃ (189) Υπολ. (%) C: 63.49 H: 3.73 N: 7.41 Βρέθ. (%) C: 63.53 H: 3.65 N: 7.30	-----

3.2 Προσπάθεια απ' έυθείας οξειδωσης της οξίμης της 3-φορμυλοχρωμόνης 183 προς το αντίστοιχο νιτριλοξείδιο 187 χρησιμοποιώντας MnO₂⁵⁰ (σελ. 68)

Όπως αναφέρθηκε και στο δεύτερο κεφάλαιο, των αντιδράσεων 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, δοκιμάστηκε να παρασκευαστεί *in situ* το νιτριλοξείδιο **187** από την οξείδωση της αντίστοιχης αλδοξίμης **183**, χωρίς όμως να παρασκευάζεται ενδιάμεσα το υδροξαμουλοχλωρίδιο **182**, δηλαδή χωρίς τη χρήση κάποιου χλωριωτικού μέσου.

Σε αιώρημα της οξίμης (190mg, 1mmol) σε ξηρό CH₂Cl₂ (7ml), προστίθεται σαν διπολόφιλο το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο **192** (330mg, 3mmol). Το μίγμα αναδεύεται και σταδιακά γίνεται η προσθήκη του διοξειδίου του μαγγανίου (1.6g, 18mmol). Η προσθήκη γίνεται σε έξι ισόποσες δόσεις ανά δύο περίπου ώρες. Μόλις τελειώσει η αντίδραση το μίγμα διηθείται μέσω celite για την κατακράτηση του MnO₂. Το διήθημα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα (320mg) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (δ/της έκλουσης P.S / EtOAc= 7:1-3:1). Αρχικά εκλούεται το ισοξαζόλιο **185**, που προέρχεται μόνο από την οξίμη, και έπειτα αναλλοίωτο *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο.

3.3 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης 187 με τον φουμαρικό διμεθυλεστέρα 188 και τον ημελινικό διαιθυλεστέρα 189 (σελ. 68)

Η οξίμη **183** (760mg, 4mmol) και ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας **188** (860mg, 6mmol) τοποθετούνται σε φιάλη σαν αιώρημα σε 20 ml διχλωρομεθάνιο. Το μίγμα αναδεύεται σε παγόλουτρο για λίγο και έπειτα προστίθεται το υδατικό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 5% (\approx 12ml) και η τριαιθυλαμίνη (\approx 20 σταγόνες). Η ανάδευση συνεχίζεται για 3 περίπου ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και η αντίδραση παρακολουθείται με χρωματογραφία TLC μέχρι να καταναλωθεί όλη η οξίμη. Σε περίπτωση που υπάρχει αναλλοίωτη οξίμη, προστίθενται νέες ποσότητες υποχλωριώδους νατρίου και τριαιθυλαμίνης. Όταν τελειώσει η αντίδραση προστίθεται νερό (40ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3x30ml). Οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται με θειικό νάτριο, συμπυκνώνονται σε περιστροφικό εξάτμιστή και το υπόλειμμα (λάδι) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλυσης πετρελαϊκός αιθέρας:οξικός αιθυλεστέρας = 4:1). Αρχικά εκλύεται αναλλοίωτος εστέρας **188** (280mg, 2mmol), έπειτα σαν παραπροϊόν το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο **196** (80mg, απόδοση 10%) που προέρχεται μόνο από την οξίμη και μετά το προϊόν **190** με τη μορφή λαδιού. Το προϊόν τελικά κρυσταλλώθηκε σε διαλύτη εξάνιο / αιθέρα (260mg πορτοκαλόχρωου στερεού, απόδοση \approx 25%) και είχε σ.τ. 91-93°C. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του **190** παρατίθενται συνοπτικά στον πίνακα 27 και είναι τα ακόλουθα:

Πίνακας 27

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.57s (1H), 8.22d (1H, J=8Hz), 7.73t (1H, J= 7.2, 8.5Hz), 7.52d (1H, J= 8.2Hz), 7.47t (1H, J= 8Hz), 5.42d (1H, J= 5.5Hz), 5.39d (1H, J= 5.5Hz), 3.86s (3H), 3.78 (3H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	174.9, 169.1, 168.4, 156.1, 155.4, 149.9, 134.4, 126.2, 126.1, 124.0, 118.4, 114.0, 81.2, 57.3, 53.1, 53.1
I.R (cm $^{-1}$)	1710 (2 εστερ.), 1625, 1605, 1280, 1210

Η ίδια διαδικασία και οι ίδιες ποσότητες αντιδραστηρίων (4mmol οξίμης και 6 mmol μηλεϊνικού διαιθυλεστέρα) ακολουθήθηκε και για την αντίδραση κυκλοπροσθήκης του μηλεϊνικού διαιθυλεστέρα στο *in situ* σχηματιζόμενο νιτριλοξείδιο της χρωμόνης **187**. Μετα από χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλυσης πετρελαϊκός-οξικός 5:1) και αφού εκλούστηκαν περίπου 2mmol αναλλοίωτου εστέρα, απομονώθηκε το προϊόν **191** (300mg, απόδοση \approx 20%), το οποίο κρυσταλλώθηκε από αιθανόλη και είχε σ.τ. 171-176°C. Τα

φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης παρατέθηκαν στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’ (σελ. 72)

3.4 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης **187** με το N-μεθυλομαλεϊμίδιο **192** (σελ. 72)

Η αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης **187** με το N-μεθυλομαλεϊμίδιο **192** γίνεται με την ίδια διαδικασία. Η οξύμη **183** (302mg, 1.6mmol) και το N-μεθυλομαλεϊμίδιο (195mg, 1.8mmol) σε 20 ml διχλωρομεθάνιο αναδεύονται σε παγόλουτρο. Έπειτα προστίθεται το υδατικό διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου 5% (\approx 8ml) και η τριαιθυλαμίνη (\approx 15 σταγόνες). Η ανάδευση συνεχίζεται για 3 περίπου ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Όταν τελειώσει η αντίδραση προστίθεται νερό (40ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2x30ml). Οι οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται, συμπυκνώνονται και το στερεό υπόλειμμα (\approx 350mg) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (πετρελαϊκός αιθέρας /οξικός αιθυλεστέρας = 5:1). Το προϊόν **193** που απομονώνεται (210mg, απόδοση \approx 45%) ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη κι έχει σ.τ. 216-218°C. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα $^1\text{H-NMR}$ και $^{13}\text{C-NMR}$ του **193** παρουσιάστηκαν αναλυτικά στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’. Όλα τα φασματοσκοπικά δεδομένα συνοψίζονται στον πίνακα 28 και είναι τα εξής:

Πίνακας 28

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.37s (1H), 8.28d (1H, J=7Hz), 7.72t (1H, J=7Hz), 7.53d (1H), 7.50m (1H), 5.62d (1H, J=9.7Hz), 5.51d (1H, J=9.7Hz), 3.01s (3H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	174.9, 172.1, 170.8, 156.1, 155.6, 148.8, 134.6, 126.3, 126.2, 124.1, 118.3, 113.0, 80.1, 55.1, 25.5
IR (cm^{-1})	1705, 1625, 1605, 1280, 1180
MS m/z (Σ .E %)	298(M^+ ,48), 270(100), 240(58), 212(12), 185(25), 120(36), 105(15), 92(61), 77(22), 65(19), 63(61),

3.5 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης του νιτριλοξειδίου της 3-φορμυλοχρωμόνης **187** με τον ακρυλικό μεθυλεστέρα **194** (σελ. 73)

Η διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω επαναλαμβάνεται και στην περίπτωση του ακρυλικού μεθυλεστέρα. Η οξίμη **183** (0.756g, 4mmol) και ο εστέρας **194** (0.45ml, 5.5mmol) αναδεύονται ολονύκτια σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αφού έχει προστεθεί το υποχλωριώδες νάτριο και η τριαιθυλαμίνη στους 0°C. Μετά την κατεργασία το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης: CH₂Cl₂ /EtOAc = 5:1-3:1). Πρώτα εκλύεται το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο **196** (50mg, απόδοση 7%) και έπειτα το προϊόν **195** (270mg, απόδοση ≈25%) που έχει σ.τ. 110-112°C.

Στον πίνακα 29 παρατίθενται συνοπτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα τόσο του **195** [συστηματική ονομασία: 3-(4'-οξο-4'H-χρωμονυλο)- 4-καρβομεθοξυ-4,5-διϋδρο-ισοξαζόλιο], όσο και του ισοξαζολίου **196**

Πίνακας 29

Φάσμα	195	196
¹ H-NMR (δ)	8.52s (1H), 8.23d (1H, J=8Hz), 7.73t (1H, J=8Hz), 7.51d (1H, J=9Hz), 7.47t (1H, J=8Hz), 5.15-5.21dd (1H, J ₁ =11.6Hz & J ₂ =6.9Hz), 3.79-4.02m (2H), 3.82s (3H)	8.43s (1H), 8.27d (1H, J=7.3Hz), 7.80t (1H, J=7.3Hz), 7.56d (1H, J=8.5Hz), 7.53t (1H, J=8.5Hz)
¹³ C-NMR (ppm)	175.2, 170.6, 156.0, 155.1, 152.0, 134.3, 126.1, 126.0, 124.1, 118.3, 114.6, 78.0, 52.7, 40.6	172.3, 162.1, 155.7, 155.0, 135.3, 127.1, 126.2, 123.3, 118.5, 112.1
I.R (cm ⁻¹)	1685, 1625, 1600, 1320	-----

3.6 Αντίδραση 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης της νιτριλιμίνης της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλοχρωμόνης **202** με τη μεθυλοβινυλοκετόνη και τον βουτινοδιικό-διμεθυλεστέρα²⁵ (σελ. 76)

Αιώρημα της βενζοϋλο-υδραζόνης της 3-φορμυλο-χρωμόνης **157** (584mg 2mmol) και του *N*-βρωμο-σουκινιμιδίου (355mg 2mmol) σε τετραχλωράνθρακα (25ml) θερμαίνεται στους 50 °C για δύο ώρες. Το μίγμα έπειτα διηθείται. Το ίζημα είναι κυρίως σουκινιμίδιο, ενώ το διήθημα που περιέχει τη βρωμο-υδραζόνη **201** συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή και χρησιμοποιείται για το επόμενο στάδιο.

Η βρωμο-υδραζόνη (340mg 0.9mmol) μαζί με τη μεθυλοβινυλοκετόνη (0.08ml, 1mmol, $d=0.85\text{gr/ml}$) τοποθετούνται σε φιάλη μαζί με ξηρό βενζόλιο (15ml) και προστίθεται στάγδην η τριαιθυλαμίνη σε διάστημα μισής ώρας. Το θόλωμα που παρατηρείται οφείλεται στο σχηματισμό του βρωμιούχου άλατος $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Br}^-$. Το μίγμα αναδεύεται περαιτέρω για μία ώρα και στο τέλος διηθείται. Από το συμπυκνωμένο διήθημα παραλάβαμε το **203** (240mg, στερεό πορτοκαλί χρώματος, απόδοση $\approx 35\%$) με σ.τ. 159-164°C. Παρακάτω, στον πίνακα 30, δίνονται συνοπτικά τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **203**:

Πίνακας 30

$^1\text{H-NMR}$ (δ)	8.84s (1H), 8.35d (1H, J=8Hz), 8.17d (2H, J=7.3Hz), 7.78t (1H, J=7.3Hz), 7.59d (1H), 7.56m (1H), 7.55m (2H), 7.53t (1H), 3.15q (4H), 1.45t (6H)
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)	172.9, 165.7, 159.8, 157.7, 155.9, 134.7, 131.9, 129.1, 127.9, 126.5, 126.4, 124.4, 123.7, 118.4, 111.6, 46.1, 8.7
I.R (cm^{-1})	1685, 1635, 1605, 1305, 1210, 1070

Η αντίδραση με το DMAD **198** έγινε με θέρμανση κατά τη διάρκεια της προσθήκης της τριαιθυλαμίνης και για μία επιπλέον ώρα, χωρίς όμως και πάλι τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Απομονώθηκε μόνο το συμπυκνωμένο πυραζόλιο **196**.

4. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ 3⁰ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

4.1 Επίδραση τετραοξικού μολύβδου (LTA) στα αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης (σελ. 79)

- *Επίδραση LTA στη βενζοϋλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης 157(σελ. 79)*

Στο αιώρημα της υδραζόνης **157** (292mg, 1mmol) σε 10ml ξηρό διχλωρομεθάνιο προστίθεται ο τετραοξικός μολύβδος (0.45g, 1mmol) ο οποίος είναι κι αυτός διαλυμένος σε 10ml ξηρό διχλωρομεθάνιο. Εφαρμόζεται σωλήνας χλωριούχου ασβεστίου και το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 3 ώρες. Η αντίδραση παρακολουθείται με TLC και μετά το τέλος της, προστίθεται νερό (30ml).

Ακολουθεί διήθηση και η οργανική στοιβάδα πλένεται διαδοχικά με διάλυμα θειοθειικού νατρίου 10% για την απομάκρυνση της περίσσειας του τετραοξικού μολύβδου, διάλυμα ανθρακικού νατρίου 10% και τέλος νερό. Κατόπιν ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή.

Το υπόλειμμα (λάδι 290mg) χρωματογραφείται (διαλύτης έκλουσης πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός μεθυλεστέρας = 4:1). Πρώτα λαμβάνεται το συμπυκνωμένο πυραζόλιο **169** (100mg, απόδοση 35%) που έχει σ.τ. 169-172°C. Έπειτα λαμβάνεται το παράγωγο **205** (110mg, απόδοση 30%) με σ.τ. 187-190 °C.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H-NMR και ¹³C-NMR του **169** και του **205** αναλύθηκαν στην ενότητα ‘Αποτελέσματα και συζήτηση’ (σελ. 80). Όλα τα φασματοσκοπικά τους δεδομένα συνοψίζονται στον πίνακα 31 και είναι τα εξής:

Πίνακας 31

Φάσμα	169	205
¹ H-NMR (δ)	8.84s (1H), 8.35d (1H, J= 7.3Hz), 8.16d (2H, J=7.4Hz), 7.78t (1H, J=7.3Hz), 7.57d (1H), 7.54t (1H), 7.55t (2H), 7.56m (1H)	11.75s (NH), 8.54s (1H), 7.91d (2H), 7.87d (1H), 7.59t (1H), 7.52m (1H), 7.44t (2H), 7.16t (1H), 7.05d (1H), 7.11s (1H), 2.15s (3H), 2.11s (3H)
¹³ C-NMR (ppm)	172.9, 165.7, 157.7, 156.9, 156.0, 134.6, 126.5, 126.4, 123.7, 118.4, 111.8, 131.9, 129.1, 127.2, 124.6	185.6 (κετον), 168.9 & 168.0 (εστερ.), 164.2 (αμιδ.), 156.4, 142.9, 136.7, 132.9, 131.9, 128.3, 127.8, 127.5, 123.0, 120.0, 117.9, 92.8, 78.0, 20.8, 20.6
IR (cm ⁻¹)	1645, 1625, 1605, 1340, 1310, 1210, 1110, 1070	3180(NH), 3040(C-H), 1770 & 1750(εστερ), 1700(κετ), 1640(αμιδ), 1600, 1545, 1285, 1225, 1190, 1130
MS m/z (Σ.Ε %)	290(M⁺, 100), 262(23), 233(11), 205(65), 173(65), 121(9), 105(93), 77(27)	292(11), 290(28), 262(15), 205(36), 173(14), 147(12), 121(13), 105(100), 77(16), 60(14), 43(22)
MT (MB) Στοιχειακή Ανάλυση	C₁₇H₁₀N₂O₃ (290) Υπολ(%) C: 70.34 H: 3.47 N: 9.65 Βρέθ(%) C: 70.59 H: 3.36 N: 9.51	-----

- Επίδραση LTA στην οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης **183** (σελ. 81)

Η αντίδραση γίνεται με τον ίδιο τρόπο. Η οξίμη **183** (340mg, 1.8mmol) και ο τετραοξικός μόλυβδος (886mg, 2mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο αναδεύονται ολονύκτια σε θερμοκρασία δωματίου και την επόμενη μέρα γίνεται η κατεργασία που αναφέρθηκε και στη προηγούμενη αντίδραση. Το υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διάλυτης έκλυσης P.S / EtOAc = 4:1-2:1). Πρώτα εκλύεται το ισοξαζόλιο **185** (60mg απόδοση 20%, φασματοσκοπικά δεδομένα σελ. 99). Έπειτα εκλύεται η 3-φορμυλοχρωμόνη από τη διάσπαση της οξίμης, ενώ τέλος λαμβάνεται σε μικρή ποσότητα (20mg) μια ένωση για την οποία δεν προτάθηκε κάποια δομή και έχει σ.τ. >240 °C.

- *Επίδραση LTA στο πυραζόλιο 159* (σελ. 81)

Η επίδραση τετραοξικού μολύβδου (1.1g, 2.5mmol) στο πυραζόλιο **159** (584mg, 2mmol) κάτω από τις ίδιες συνθήκες δεν επιφέρει καμιά μεταβολή στο σύστημα. Για το λόγο αυτό εφαρμόζεται θέρμανση (με επαναροή) και η αντίδραση παρατηρείται με χρωματογραφία TLC. Μετά από 20 ώρες περίπου καταναλώνεται όλη η ποσότητα του πυραζολίου. Η επεξεργασία του μίγματος γίνεται με τον ίδιο τρόπο και το υπόλειμμα (λάδι 250mg) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης: PS / EtOAc:7:1-5:1). Απομονώνονται δύο ενώσεις σε πολύ μικρή ποσότητα και με μεγάλη διάχυση. Για την μία προτάθηκε η δομή του πυραζολικού παραγώγου **206** σύμφωνα με τα παρακάτω φασματοσκοπικά δεδομένα ¹H-NMR:

¹H-NMR: 11.86s (1H,-OH), 8.73s (1H), 8.16s (1H), 7.80d (1H), 7.54t (1H),
7.08d (1H), 6.97t (1H) , 2.79s (3H)

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του ¹³C-NMR συμφωνούν κατά το μεγαλύτερο ποσοστό τους με τη δομή αυτή, όμως δεν εμφανίζονται σήματα για τους περισσότερους από τους τεταρτοταγείς άνθρακες, λόγω της μικρής ποσότητας του δείγματος.

4.2 Αντιδράσεις [4+2] κυκλοπροσθήκης στα αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης (σελ. 82).

- *Δράση της οξίμης της 3-φορμυλοχρωμόνης 183, σαν ετεροδιένιο* (σελ. 82)

Η οξίμη **183** (378mg, 2mmol) και το *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο **192** (490mg, 4.4mmol) υποβάλλονται σε εξαντλητική θέρμανση (4-7 ημέρες) τόσο σε βενζόλιο, όσο και σε τολουόλιο μέχρι να καταναλωθεί ολόκληρη η ποσότητα της οξίμης. Κατόπιν το μίγμα διηθείται και το ίζημα πλένεται με αιθέρα και διχλωρομεθάνιο. Το διήθημα συμπυκνώνεται και το υπόλειμμα (≈0.8g) διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης (διαλύτης έκλουσης: P.S / EtOAc = 4:1-2:1). Σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από αναλλοίωτο *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο (≈30%), λαμβάνεται το συμπυκνωμένο ισοξαζόλιο **196** (φασματοσκοπικά δεδομένα σελ. 75). Από τα υπόλοιπα κλάσματα δεν μπόρεσε να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα.

- *Δοκιμή της διενόφιλης δράσης των 168 και 174* (σελ. 83)

Τα 1,3,4-οξαδιαζολινικά παράγωγα **168** και **174** δοκιμάστηκαν σαν διενόφιλα. Για το λόγο αυτό μίγμα τους με 2,3-διμεθυλο-βουταδιένιο **208** (σε δεκαπλάσια αναλογία, $d=0.726\text{g/ml}$) βράζεται σε διαλύτες με υψηλά σημεία βρασμού (κουμόλιο και m-διχλωροβενζόλιο). Μετά από 2-3 ημέρες θέρμανσης καταναλώνεται η πρώτη ύλη, χωρίς όμως να προκύψει κάτι σημαντικό από τη χρωματογραφία στήλης που ακολουθεί (διαλύτης έκλουσης P.S / EtOAc= 10:1). Η παρουσία τετραχλωριούχου τιτανίου σαν καταλύτη μείωσε κατά πολύ το χρόνο της αντίδρασης αλλά και πάλι χωρίς τα επιθυμητά αποτελέσματα.

4.3 Παρασκευή της O-μεθυλο-οξίμης της 3-φορμυλοχρωμόνης³⁸ **211** και επίδραση κετενών σε αυτή (σελ. 83)

Η 3-φορμυλοχρωμόνη **5** (870mg, 5mmol) και η υδροχλωρική O-μεθυλο-υδροξυλαμίνη **210** (520mg, 6.25mmol) θερμαίνονται (με επαναρροή) σε αιθανόλη (25ml) για 3 ώρες. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα συμπυκνώνεται και το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε διαλύτη 3% αιθέρα σε διχλωρομεθάνιο, και διαβιβάζεται μέσα από στρώμα silica gel. Το προϊόν **211** λαμβάνεται ύστερα από συμπύκνωση (0.85g απόδοση 85%) και χωρίς προσμίξεις.

Η ένωση **211**, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία που έχει ήδη περιγραφεί, δεν αντέδρασε ούτε με τη διχλωρο- αλλά ούτε και με τη διμεθυλοκετένη **131**, που παρασκευάζονται και πάλι *in situ*. Σε μια περίπτωση χρησιμοποιήθηκε σαν καταλύτης οξικό παλλάδιο, χωρίς όμως και πάλι αποτελέσματα παρά την παρατεταμένη θέρμανση σε τολουόλιο.

4.4 Παρασκευή της 3-βενζούλο-χρωμόνης^{4,5} **151** (σελ. 85)

- Παρασκευή του μικτού οξικού-φορμικού ανυδρίτη¹⁰³ **217**

Σε μια τρίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με ψυκτήρα επαναρροής και με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου, θερμομέτρο και προσθετικό χωνί τοποθετείται φορμικό νάτριο (75g, 1.1mol) σε 80ml άνυδρου αιθέρα. Το μίγμα αναδεύεται και έπειτα προστίθεται στάγδην το ακετυλο-χλωρίδιο (66ml, 0.94mol). Η προσθήκη γίνεται αρκετά γρήγορα ($\approx 5\text{min}$)

και σε υδρόλουτρο, ώστε να διατηρείται η θερμοκρασία στους 23-27°C. Κατόπιν το σύστημα αναδεύεται για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα μετά το τέλος της αντίδρασης διηθείται υπό κενό (όσο πιο γρήγορα γίνεται) και το ίζημα πλένεται με 40ml αιθέρα. Το διήθημα αποστάζεται υπό κενό, οπότε και απομακρύνεται ο αιθέρας. Το υπόλειμμα θερμαίνεται και αποστάζεται πάλι υπό κενό, οπότε και λαμβάνεται ο ανυδρίτης **217**.

- *Παρασκευή της 3-βενζοϋλο-χρωμόνης*

Η 1-(2'-υδροξυφαινυλο)-3-φαινυλο-1,3-προπανοδιόνη **218** (960mg, 4mmol) και το φορμικό νάτριο (2.05g, 30mmol) τοποθετούνται σε μια φιάλη. Στο τέλος προστίθεται και ο μικτός ανυδρίτης **217** (3.25g, 40mmol, d=1.388g/ml), που χρησιμεύει και σαν διαλύτης. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες και έπειτα θερμαίνεται στους 80°C για άλλες δύο ώρες. Κατόπιν αφήνεται με ανάδευση όλο το βράδυ. Την άλλη μέρα προστίθεται νερό (20ml) και το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3x25ml). Η οργανική στοιβάδα πλένεται με υδατικό διάλυμα ανθρακικού νατρίου 10% και με νερό. Έπειτα ξηραίνεται με θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστή, οπότε και λαμβάνεται καθαρή η 3-βενζοϋλοχρωμόνη **151** (≈1g, απόδοση ≈100%, λευκό στερεό) η οποία έχει σ.τ. 132-134°C.

Τα φασματοσκοπικά της δεδομένα, ¹H-NMR και ¹³C-NMR, παρουσιάζονται στον πίνακα 32:

Πίνακας 32

¹ H-NMR (δ)	8.29s (1H), 8.24d (1H, J=8 Hz), 7.86d (2H, J=8.3 Hz), 7.74t (1H, J=7.9Hz), 7.43-7.61m (5H)
¹³ C-NMR (ppm)	191.8, 174.7, 158.6, 156.1, 137.2, 134.4, 133.5, 129.6, 128.5, 126.5, 126.1, 125.2, 125.0, 118.3

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ξεκινώντας από αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης προέκυψαν νέα χρωμονικά παράγωγα με ετεροκυκλικούς δακτυλίους είτε από αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης, είτε από αντιδράσεις με κετένες.

Από τη βιβλιογραφία είναι γνωστά πολλά παραδείγματα [2+2] κυκλοπροσθήκης κετενών σε εξωκυκλικούς ιμινικούς δεσμούς χρωμονικών παραγώγων, παρέχοντας 2-αζετιδινονικά παράγωγα. Αρχικά συντέθηκε η βενζοϋλο-υδραζόνη της 3-φορμυλοχρωμόνης **157**, για να διαπιστωθεί αν και ο υδραζονικός δεσμός C=N θα παρουσίαζε την ίδια συμπεριφορά. Η υδραζόνη **157** αντέδρασε με κετένες και σε καμία περίπτωση δεν προέκυψε κάποιο προϊόν κυκλοπροσθήκης. Ανάλογα με τους υποκαταστάτες της κετένης απομονώθηκαν είτε τα πυραζολιδινονικά παράγωγα **163** και **166** (στην περίπτωση της διχλωρο- και της χλωροκετένης), είτε τα 1,3,4-οξαδιαζολινικά παράγωγα **168**, **174**, και **175** (στην περίπτωση της διμεθυλο-, της διφαινυλο- και της φαινοξυ-κετένης).

Στη συνέχεια συντέθηκε η οξίμη της 3-φορμυλοχρωμόνης **183**, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την *in situ* παρασκευή του αντίστοιχου νιτριλοξειδίου **187**. Το νιτριλοξείδιο της 3-φορμυλοχρωμόνης χρησιμοποιήθηκε για αντιδράσεις 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης με διάφορα διπολόφιλα, απ' τις οποίες απομονώθηκαν τα 3-χρωμυλο-ισοξαζολινικά παράγωγα **190**, **191**, **193** και **195**.

Έχοντας σαν στόχο την οξειδωτική κυκλοποίηση και το σχηματισμό συμπυκνωμένων ετεροκυκλικών παραγώγων της χρωμόνης, επιδράσαμε με τετραοξικό μόλυβδο στα αζωτούχα παράγωγα της 3-φορμυλοχρωμόνης. Παρ' όλα αυτά το αποτέλεσμα δεν ήταν το αναμενόμενο. Εξάιρεση αποτελεί η απομόνωση του συμπυκνωμένου πυραζολικού παραγώγου **169** από την οξείδωση της βενζοϋλο-υδραζόνης **157**.

Όλα τα ετεροκυκλικά παράγωγα που συντέθηκαν είναι νέες ενώσεις και προσφέρουν δυνατότητες για περαιτέρω μελέτη της χημείας τους. Έτσι οι 2-ισοξαζολίνες ανάγονται εύκολα προς διανοιγμένα παράγωγα του τύπου **106** και **107**, οξειδώνονται προς τα αντίστοιχα ισοξαζόλια, ενώ ο δεσμός N-O διανοίγεται με σχετική ευκολία. Από την άλλη μεριά τα 1,3,4-οξαδιαζολινικά παράγωγα, που απομονώθηκαν σε πολύ καλές αποδόσεις, μπορούν να δώσουν κυρίως αντιδράσεις διάνοιξης του δακτυλίου (είτε θερμικά, είτε κατά την επίδραση πυρηνόφιλων), οπότε θεωρητικά προκύπτουν υδραζόνες και διάφορα καρβονυλικά παράγωγα.

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή (παράγραφος 1.5), πολλά χρωμονικά παράγωγα παρουσιάζουν βιολογική δράση και μερικά από αυτά χρησιμοποιούνται ήδη σαν θεραπευτικά μέσα σε διάφορες ασθένειες. Βιολογική δράση φαίνεται να παρουσιάζουν και κάποια 1,3,4-οξαδιαζολινικά αλλά και ισοξαζολινικά παράγωγα. Η εμφάνιση βιολογικής δράσης για το παράγωγο **168**, δίνει τη δυνατότητα για περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C.K Ghosh, *J. Heterocyclic Chem.*, **1983**, 20, 1437
2. A.Nohara, T. Umetani, Y.Sanno, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3553
3. R.Bernini, E.Minicione, A.Sanetti, M.Mezzeti, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1087
4. G.J.P.Becket, G.P.Ellis, M.I.U.Trindade, *J.Chem.Res. (M)*, **1978**, 865
5. G.J.P.Becket, G.P.Ellis, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 719
6. K.C.Santosh, K.K. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7727
7. W.V.Curran, F.M.Lovel, N.A.Perkinson, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 2221
8. A.Nohara, K.Ukawa, Y.Sanno, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3563
9. C.K.Ghosh, S.Khan, *Synthesis*, **1980**, 701
10. A.O.Fitton, J.R.Frost, H.Suschitsky, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 2099
11. A.O.Fitton, J.R.Frost, P.G.Houghton, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 1691
12. C.K.Ghosh, S.Khan, *Synthesis*, **1981**, 719
13. H.Harnish, *Ann. Chem.*, **1972**, 8, 765
14. C.K.Ghosh, K.K.Mukhopadyay, *J.Indian Chem. Soc.*, **1978**, 55, 386
15. A.Nohara, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 1187
16. Z.Jerzmanowska, W.Basinski, *Pol. J. Chem*, **1980**, 54, 383
17. W.Loewe, *Synthesis*, **1976**, 274
18. P.J.Cremens, T.W.Wallace, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3075
19. R.M.Letcher, T.Y.Yue, *J.Chem.Res. (M)*, **1992**, 2078
20. F.Eiden, M.Peglow, *Arch.Pharm.*, **1970**, 303, 825
21. F.Eiden, J.Schuemann, *Arch.Pharm.*, **1984**, 317, 970
22. α) T.W.Wallace, I.Wardell, *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1995**, 2293, β) S.J.Coutts, T.W.Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5195, γ) S.J.Coutts, T.W.Wallace, *Tetrahedron*, **1994**, 40, 11755
23. α) A.O.Fitton, J.R.Frost, P.G.Houghton, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1977**, 1450, β) C.K.Ghosh, K.Bhattacharyya, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4905
24. C.K.Ghosh, C.Ghosh, *Indian J. Chem (Sec.B)*, **1997**, 36, 968
25. A.K.Baruah, D.Prajapati, J.S.Sandhu, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1241
26. α) A.K.Baruah, D.Prajapati, J.S.Sandhu, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 1995, β) K.Kumar, R.Kapoor, A.Kapur, M.P.S.Ishar, *Org. Lett.*, **2000**, 14, 2023 ,

27. T.S.Saengchantara, T.W.Wallace, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3029
28. P.J.Cremins, R.Hayes, T.W.Wallace, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9431
29. S.C.Cupta, S.Sharma, A.Saini, S.Dhawan, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2391
30. A.Nohara, T. Umetani, Y.Sanno, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 1995
31. G.P.Ellis, J.M.Williams, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 2557
32. J.S.G.Cox, *Nature*, **1967**, *216*, 1328
33. H.Wang, J.B.Gloer, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5847
34. J.A.Hutter, M.Salman, W.B.Stavinoha, N.Satsangi, R.Williams, R.T.Streeper, S.T.Weintraub, *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 541
35. C.R.McIntyre, T.J.Simpson, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 704
36. R.G. Solomon, S.M.Mazza, K.Lal, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1562
37. C.Pouget, C.Fagnere, J.-P.Basly, H.Leveque, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6047
38. R.P.Hsung, C.A.Zificsak, L.-L.Wei, L.R.Zehnder, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8736
39. D.Chen, J. Wang, N.I.Total, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1776
40. **α)** K.B.G.Torssell, “*Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*”, VCH: Weinheim, **1988**, **β)** R.Huisgen, In “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*”, A.Padwa, Ed; Wiley: New York, **1984**; Vol. 1, p1, **γ)** K.N.Houk, K.Yamaguchi, In “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*”, A.Padwa, Ed; Wiley: New York, **1984**; Vol.2, p 407 **δ)** W.Carruthers, “*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*”, Ed: J.E.Baldwin, P.D.Magnus, Pergamon Press, **1990**, p269, **ε)** R.Huigsen, “*Advances In Cycloaddition*”, Ed: D.P.Curran, JAI Press Inc, **1988**, Vol. 1, p1
41. K.N.Houk, J.Gonzales, Y.Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 81
42. K.V.Gothelf, K.A.Jorgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 863
43. D.F.Corbett, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1986**, 421
44. J.Lee, Y.J.Chung, Y.S.Bae, B.H.Kim, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 359
45. H.-J.Gi, Y.Xiang, R.F.Shinazi, K.J.Zhao, *J. Org. Chem.*, **1998**, *62*, 1562
46. S.K.Armstrong, E.W.Collington, J.Knight, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 1433
47. J.N.Kim, E.K.Ryu, *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 1373
48. A.Hassner, K.M.L.Rai, *Synthesis*, **1989**, 57
49. S.Kanemasa, H.Matsuda, A.Kamimura, T.Kakinami, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1057
50. J.Kiegiel, M.Poplawska, M.Kosior, J.Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5605
51. W.A.F.Gladstone, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 179
52. W.Fleige, R.Huisgen, J.S.Clovis, H.Knupfer, *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 3039

53. P.Caramella, P.Grunanger, In “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*”, A.Padwa, Ed; Wiley: New York, **1984**; Vol. 1, p177
54. M.A.Arai, T.Arai, H.Sasai, *Org. Lett.*, **1999**, Vol. 1, 1795
55. A.S.Shawali, C.Parkanyi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 833
56. A.S.Shawali, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2731
57. **α**) R.Giger, M.Ray, A.S.Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **1968**, 51, 1466, **β**) M.Lavanish, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 9, 6003, **γ**) W.T.Brady, F.H.Parry, R.Roe, E.F.Hoff, L.Smith, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 1515
58. W.T.Brady, D.A.Bak, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 107
59. H.Meier, K.-P.Zeller, *Angew. Chem*, **1975**, 14, 32
60. R.S.Ward, In “*The chemistry of ketenes, allenes and related compounds*”Part 1, Ed: Saul Patai, J.Wiley and sons, New York **1980**, p.223
61. B.B.Snider, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 793
62. K.N.Houk, R.W.Strozier, J.A.Hall, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 897
63. W.J.Bouma, R.H.Nobes, L.Radom, C.E.Woodward, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1869
64. H.R.Seikaly, T.T.Tidwell, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2587
65. W.T.Brady, In “*The chemistry of ketenes, allenes and related compounds*”Part 1, Ed: Saul Patai, J.Wiley and sons, New York **1980**, p. 279
66. N.L.Poon, D.P.N.Satchell, *J. Chem. Res. (S)*, 182 (1983)
67. **α**) C.D.Hurd, R.D.Kimbrough, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 236, **β**) A.T.Blomquist, R.W.Holley, O.J.Sweeting, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2356
68. **α**) V.L.Foss, E.A.Besolova, I.F.Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **1965**, 35, 759
β) C.Blandy, M.Hliwa, *Acad. Sci. Paris*, **1983**, 296, 51, **γ**) C.Blandy, D.Gervais, *Inorg. Chim. Acta*, **1981**, 47, 197
69. **α**) V.M.Micovic, M.M.Rogic, M.L.Mihailovic, *Tetrahedron*, **1957**, 1, 340,
β) S.E.Biali, Z.Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5641
70. **α**) W.T.Brady, W.L.Vaughn, E.F. Hoff, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 843), **β**) A.Tille, H.Pracejus, *Chem. Ber.*, **1967**, 100, 196
71. J.Jahme, C.Ruchardt, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4011
72. L.A.Feiler, R.Huisgen, P.Kopitz, *J.Chem.Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 405
73. J.M.Briody, D.P.N.Satchell, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2649
74. R.E.Dunbar, G.C.White, *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 915
75. R.N.Patt, G.A.Taylor, S.A.Proctor, *J.Chem.Soc. C*, **1967**, 1569

76. L.M.Baigrie, D.Lenoir, T.T.Tidwell, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2105
77. **α)** C.D.Hurd, J.W.Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 962, **β)** D.O.Dean, W.B.Dickinson, C.T.Lester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1740
78. W.T.Brady, O.H.Waters, , *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3703
79. **α)** H.Knoche, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, 722, 232, **β)** A.Hassner, J.Dillion, *Synthesis*, **1979**, 9, 689
80. M.Conia, J.R.Salaun, *Accts. Chem. Res.*, **1972**, 5, 33
81. **α)** W.T.Brady, J.P.Hieble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4278, **β)** V.R.Fletcher, A.Hassner, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 11, 1071
82. P.R.Brook, J.G.Griffiths, *J.Chem.Soc.(D) Chem. Comm.*, **1970**, 1344
83. **α)** J.Tsunetsugu, M.Sato, M.Kanda, M.Takahashi, S.Ebine, *Chem. Letters*, **1977**, 885, **β)** G.Ashworth, D.Berry, D.C.Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1979**, 2995, **γ)** W.T.Brady, J.P.Hieble, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 11, 3205
84. **α)** W.Durckheimer, J.Blumbach, R.Lattrell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, 24, 180, **β)** R.B.Morin, M.Gorman, *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics*, New York **1982**, Vol. 1 and 2
85. **α)** M.S.Manhas, S.G.Amin, *Heterocycles*, **1976**, 5, 699, **β)** M.S.Mahnas, D.R.Wagle, J.Chiang, A.Bose, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1755
86. D.A.Evans, E.B.Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3783
87. F.P.Cossio, A.Arrieta, B.Lecea, J.M.Ugalde, , *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2085
88. B.Lecea, I.Arrastia, A.Arrieta, G.Roa, X.Lopez, M.Iarriortua, M.Ugalde, F.P.Cossio, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3070
89. B.B.Snider, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 793
90. S.N.Mazumdar, M.P.Mahajan, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 1473
91. S.Yamabe, D.Tatsuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6518
92. V.K.Aggarwal, A.Ali, M.P.Koogan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 293
93. F.Eiden, I.Breugst, *Chem. Ber.*, **1979**, 112, 1791
94. F.Eiden, J.Schunemann, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1984**, 317, 970
95. F.M.Dean, R.S.Johnson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1981**, 224
96. D.Pinto, A.Silva, J.Cavaleiro, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10187
97. H.M.El-Shaar, M.Lacova, Z.Odlerova, M.Furdik, *Chem. Pap.*, **1994**, 48, 344
98. S.Mitkidou, J.Stephanidou-Stephanatou, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 1025
99. M.Regitz, *Chem. Ber.*, **1966**, 3128

100. L.Capuano, K.Gaertner, *J. Het. Chem.*, **1981**, *18*, 1341
101. S.T. Saengchantara, T.W.Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1986**, 789
102. C.Cimarelli, G.Palmieri, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 475
103. L.I.Crimen, *Org. Synthesis*, **1970**, *50*, 1
104. **α)** G.Stork, S.Danishefsky, M.Ohasi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5459,
β) M.Ohasi, H.Kamachi, H.Kakasiwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5460,
γ) G.Stork, J.E. McMurry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5461
105. E.Breitmaier, W.Voelter, in “*Carbon 13 NMR Spectroscopy*”, 3rd edition, Verlag Chemie, Weinheim, **1987**, p.282