



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Σύνθεση και μελέτη φωτοενεργών οργανικών  
ενώσεων με πιθανές βιολογικές εφαρμογές**

**ΠΑΝΤΕΛΙΑ ANNA  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΜΑΡΤΙΟΣ 2020**

«Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)»



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα  
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,  
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης







**Σημ.: 1<sup>ο</sup> Εσώφυλλο  
Τόμου**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Σύνθεση και μελέτη φωτοενεργών οργανικών  
ενώσεων με πιθανές βιολογικές εφαρμογές**

**ΠΑΝΤΕΛΙΑ ANNA  
ΧΗΜΙΚΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΜΑΡΤΙΟΣ 2020**



## **ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Σημ.: 2<sup>ο</sup> Εσώφυλλο/  
Σελίδα Έγκρισης**

Σύνθεση και μελέτη φωτοενεργών οργανικών ενώσεων με πιθανές βιολογικές εφαρμογές.

**ΠΑΝΤΕΛΙΑ ANNA**

**A.M.: 001526**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΒΟΥΓΙΟΥΚΑΛΑΚΗΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΒΟΥΓΙΟΥΚΑΛΑΚΗΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

**ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**, Επίκουρη Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΒΟΥΓΙΟΥΚΑΛΑΚΗΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΒΙΚΤΩΡΙΑ ΜΑΓΚΡΙΩΤΗ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

**ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ**, Επίκουρη Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α.

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ**, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΓΚΙΜΗΣΗΣ**, Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΖΩΙΔΗΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α.

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ**

**19/03/2020**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι στερεοί και μη προσβάσιμοι καρκινικοί όγκοι, μεταξύ των οποίων και αυτοί του εγκεφάλου, είναι πρακτικά μη θεραπεύσιμοι. Η χρήση θεραπειών που στηρίζονται στην ακτινοβόληση των εν λόγω όγκων μέσω της ενεργοποίησης φωτοενεργών μορίων που εντοπίζονται στον όγκο, όπως γίνεται στη φωτοδυναμική θεραπεία, έχουν αξιολογηθεί κλινικά, ωστόσο με περιορισμένη επιτυχία. Αυτό οφείλεται κυρίως στην περιορισμένη διείσδυση του φωτός στον ιστό, την εκτεταμένη διάχυση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και στο ότι οι μέθοδοι αυτές είναι πολύ επεμβατικές απαιτώντας ανοικτή χειρουργική επέμβαση.

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, περιγράφονται ο σχεδιασμός και η σύνθεση χημειοφωταύγων, φωτοενεργών, μιτοτροπικών οργανικών ενώσεων με βάση τη λουμινόλη. Συντέθηκαν και μελετήθηκαν *N*-ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης και ισολουμινόλης. Η σύνθεση τους στηρίχθηκε στην ακυλίωση της ελεύθερης αμινομάδας της λουμινόλης και της ισολουμινόλης, με κατάλληλα παράγωγα ανθρακικής αλυσίδας, τα οποία φέρουν φωσφονιακά κατιόντα. Επιπλέον, σχεδιάστηκε και συντέθηκε ένα άρυλο άλκυλο διυποκατεστημένο, μιτοτροπικό παράγωγο της λουμινόλης.

Εν συνεχεία, περιγράφεται η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός *N*-ακυλιωμένων και *N*-ακυλιωμένων παραγώγων του 3-αμινοφθαλικού οξέος για τη μελέτη του μηχανισμού της χημειοφωταύγειας της λουμινόλης.

Τέλος, σχεδιάστηκε και συντέθηκε ένα παράγωγο του φουλερενίου  $C_{60}$ , με σκοπό να μελετηθεί και να αξιολογηθεί ο εγκλεισμός του σε ειδικά σχεδιασμένους νανοκλωβούς και επιπλέον να μελετηθεί η χημική συμπεριφορά – δραστηριότητά του, όντας εγκλεισμένο καθώς και οι πιθανές εφαρμογές του.

**ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ:** Οργανική Σύνθεση

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Λουμινόλη, χημειοφωταύγεια, φωτοδυναμική θεραπεία, μιτοχόνδριο, καρκινικοί όγκοι, φουλερένιο.

## ABSTRACT

Brain cancers, like glioblastoma multiforme (GBM), are practically incurable due to their location and their highly-aggressive nature. The current conventional radiation therapies, such as photodynamic therapy (PDT), which targets the photoactive molecules inside the tumors, have been clinically evaluated, but with non-satisfactory success. This is mainly due to the limited penetration of light into the tissue, the widespread proliferation of cancer cells and the fact that these methods are highly invasive, requiring open surgery.

In this work, the design and synthesis of chemiluminescent-photoactive organic compounds based on luminol are described. *N*-acyl derivatives of luminol and isoluminol were synthesized and studied. Synthetic routes are based on the acylation of the free amino group of luminol and isoluminol, with chains (of various lengths) bearing phosphonium cations. In addition, an aryl alkyl substituted, mitotropic derivative of luminol was designed and synthesized.

Subsequently, the synthesis and characterization of *N*-alkylated and *N*-acylated derivatives of 3-aminophthalic acid is being described, in order to study the mechanism of luminol's chemiluminescence.

Finally, a fullerene C<sub>60</sub> derivative was designed and synthesized to study and evaluate its encapsulation in specially designed nanocages and moreover to study its chemical behavior - activity, being encapsulated, as well as its possible applications.

**SUBJECT AREA:** Organic Synthesis

**KEYWORDS:** Luminol, chemiluminescence, photodynamic therapy, mitochondria, tumors, fullerene.





**Στην οικογένειά μου**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Χ. Βουγιουκαλάκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για τις πολύτιμες συμβουλές και τις κατευθύνσεις που μου έδινε, αλλά και για την άριστη συνεργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Βικτωρία Μαγκριώτη και την Επίκουρη Καθηγήτρια κα. Σταματία Βασιλείου, για τις συμβουλές, τις εύστοχες υποδείξεις τους και τις παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση και τη βελτίωση της εργασίας. Επίσης, ευχαριστώ τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Κόκοτο, τον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Γκιμήση, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Δημήτριο Γεωργιάδη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γρηγόριο Ζωΐδη.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της Ερευνητικής Ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή κ. Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη, για τη συνεργασία, την παρέα και το υπέροχο κλίμα εντός του εργαστηρίου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Γεώργιο Ρώτα για την άψογη συνεργασία και τη βοήθειά του όλα αυτά τα χρόνια. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα παλαιά και νέα μέλη εργαστηρίου, τη Δρ. Αργυρώ Παπασταύρου, τον υποψήφιο διδάκτορα Θοδωρή Μικρούλη, τον μεταπτυχιακό φοιτητή Ανδρέα Γρηγόρη, την κα. Έλενα Κοτρώνη και ιδιαίτερα την κα. Δανάη Ανδρονίκη Ζησημοπούλου για τη συνεργασία, την παρέα και τη βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και τους φίλους μου ως ελάχιστο δείγμα της ευγνωμοσύνης μου για την αμέριστη στήριξη και συμπαράσταση κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....	xvii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	xxii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xxv
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	xxvi
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	27
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ .....	27
1.1 Εισαγωγή .....	27
1.2 Παθογένεια .....	27
1.2.1 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του ΠΓΒ.....	27
1.2.2 Γενετική και μοριακή παθογένεια.....	28
1.3 Θεραπεία.....	29
1.3.1 Εγχειρητική αντιμετώπιση .....	29
1.3.2 Ακτινοθεραπεία .....	29
1.3.3 Χημειοθεραπεία.....	30
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	32
ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	32
2.1 Εισαγωγή.....	32
2.2 Μηχανισμοί δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας.....	32
2.3 Φωτοευαισθητοποιητές.....	34
2.3.1 Πορφυρίνες .....	36
2.3.2 5-Αμινολεβουλινικό οξύ (ALA).....	37
2.3.3 Μονοπάτια κυτταρικού θανάτου μετά τη φωτοδυναμική δράση .	39
2.4 Φως.....	40
2.5 Οξυγόνο - παραγωγή ROS.....	42
2.6 Θέση δράσης της PDT.....	44

2.6.1	Γενικά για το μιτοχόνδριο .....	44
2.6.2	Παραγωγή ενέργειας και μεταβολισμός στο μιτοχόνδριο .....	45
2.6.3	Στόχευση μιτοχονδρίου .....	46
2.6.4	Τριφαινυλοφωσφωνιακά κατιόντα (TPP) .....	47
3.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	50
	ΛΟΥΜΙΝΟΛΗ .....	50
3.1.1	Εισαγωγή - χημειοφωταύγεια .....	50
3.1.2	Προϋποθέσεις εκπομπής χημειοφωταύγειας.....	51
3.2	Λουμινόλη.....	52
3.2.1	Χημειοφωταύγεια λουμινόλης.....	53
3.2.2	Μηχανισμός χημειοφωταύγειας .....	54
3.3	Αντιδράσεις λουμινόλης.....	56
3.3.1	Γενικά.....	56
3.3.2	Αντιδράσεις ακυλίωσης .....	57
3.3.3	Αντιδράσεις υποκατάστασης .....	60
4.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	64
	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΡΩΜΙΩΣΗΣ .....	64
4.1	Εισαγωγή.....	64
4.2	Βρωμίωση με <i>N</i> -βρωμοσουκινιμίδιο (NBS) .....	65
4.2.1	Αλλυλική και βενζυλική βρωμίωση .....	66
4.2.2	Αρωματική βρωμίωση .....	66
4.2.3	Βρωμίωση ολεφινών .....	67
4.3	Άλλοι βρωμιωτικοί παράγοντες.....	68
4.3.1	Τριβρωμιούχο βρώμιο (BBr <sub>3</sub> ) .....	68
4.3.2	Τετραβρωμάνθρακας (CBr <sub>4</sub> ).....	69
4.3.3	Τριβρωμιούχος φωσφόρος (PBr <sub>3</sub> ) .....	70

4.3.4	Υδροβρωμικό οξύ.....	70
5.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	72
	ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΑ.....	72
5.1	Εισαγωγή.....	72
5.2	Ιδιότητες .....	72
5.2.1	Φυσικοχημικές Ιδιότητες.....	72
5.2.2	Διαλυτότητα.....	74
5.3	Αντιδράσεις του C <sub>60</sub> .....	74
5.3.1	Αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης.....	75
5.3.2	Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης.....	77
5.3.3	Υδρογόνωση.....	80
5.4	Καθαρισμός φουλερενίων.....	81
5.5	Βιολογικές εφαρμογές των φουλερενίων.....	82
5.5.1	Νευροπροστατευτική δράση.....	82
5.5.2	Αντιοξειδωτικά.....	83
5.5.3	Αντικαρκινική δράση.....	84
6.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	86
	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ .....	86
7.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.....	88
	ΑΚΥΛΙΩΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ-ΙΣΟΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ.....	88
7.1	Σχεδιασμός ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης-ισολουμινόλης .	88
7.2	Αντίστροφη συνθετική ανάλυση .....	89
7.3	Σύνθεση των αμινοφθαλιμιδίων <b>100a</b> , <b>100b</b> .....	90
7.4	Σύνθεση ακυλιωμένων παραγώγων .....	92
7.4.1	Χρήση καρβοδιιμιδίων ως ακυλιωτικά μέσα.....	93
7.4.2	Συνθετική προσέγγιση με χρήση ακυλοχλωριδίου .....	94

7.5	Σύνθεση των φωσφονιακών ακυλο-φθαλιμιδίων.....	99
7.6	Υδραζινόλυση.....	103
7.7	Συνθετική προσέγγιση με χρήση φωσφονιακών αλκυλο-καρβοξυλικών οξέων ως ακυλιωτικά μέσα.....	107
7.8	Αξιολόγηση της χημειοφωταύγειας των συντιθέμενων παραγώγων <sup>171</sup> 109	
8.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8.....	111
	ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ .....	111
8.1	Σχεδιασμός παραγώγων του 3-αμινοφθαλικού οξέος ως μόρια αναφοράς.....	111
8.2	Σύνθεση του 3-(εξυλαμινο)-φθαλικού οξέος <b>122</b> .....	112
8.2.1	Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του διεστέρα <b>125</b> .....	112
8.2.2	Συνθετική προσέγγιση μέσω του ενδιάμεσου φθαλιμιδίου 100a <b>115</b>	
8.3	Σύνθεση του 3-επταναμιδοφθαλικού οξέος <b>121</b> .....	119
8.3.1	Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του διεστέρα <b>128</b> .....	119
8.3.2	Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του ανυδρίτη <b>136</b> .....	121
8.4	Συμπεράσματα για τη σύνθεση των παραγώγων <b>133</b> και <b>122</b> .....	126
8.5	Αξιολόγηση της χημειοφωταύγειας των παραγώγων <b>95</b> με αναφορά το οξύ <b>121</b> .....	126
9.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.....	128
	ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΣΤΟΝ ΔΑΚΤΥΛΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ.....	128
9.1	Σχεδιασμός διαλκυλιωμένου μιτοτροπικού παραγώγου λουμινολης <b>128</b>	
9.2	Προσπάθεια σύνθεσης μέσω αντιδράσεων πολλών συστατικών ...	128
9.2.1	Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου <b>140</b>	128
9.2.2	Προσπάθεια σύνθεσης του παραγώγου <b>143</b> .....	129

9.3	Προσπάθεια σύνθεσης διαλκυλιωμένου παραγώγου μέσω εκλεκτικής αντίδρασης Suzuki .....	134
9.3.1	Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου 140 μέσω εκλεκτικής μεθυλίωσης.....	134
9.3.2	Προσπάθεια εκλεκτικής αλκυλίωσης Suzuki του διβρωμοφθαλιμιδίου .....	134
9.4	Προσπάθεια σύνθεσης διαλκυλιωμένου παραγώγου 140 μέσω σταδιακής βρωμίωσης.....	141
9.4.1	Σύζευξη Suzuki με <i>in situ</i> παραγόμενο αλκυλοβοράνιο. ....	142
9.4.2	Σύζευξη Sonogashira με προπαραγωγική αλκοόλη .....	144
9.5	Σχεδιασμός και σύνθεση αρυλο αλκυλο διυποκατεστημένου μιτοτροπικού παραγώγου της λουμινόλης.....	147
9.5.1	Σχεδιασμός και ρετροσυνθετική ανάλυση του νέου παραγώγου 165	147
9.5.2	Σύνθεση του νέου παραγώγου 165 .....	148
9.6	Ταυτοποίηση προϊόντων βρωμίωσης του φθαλιμιδίου 100a .....	151
9.7	Γενικά Συμπεράσματα .....	155
10.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 .....	156
	ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΟ .....	156
10.1	Σχεδιασμός παραγώγου Φουλερενίου .....	156
10.2	Πρώτη συνθετική προσέγγιση του 176 .....	157
10.2.1	Ρετροσυνθετική ανάλυση .....	157
10.2.2	Σύνθεση του 177 .....	158
10.3	Δεύτερη συνθετική προσέγγιση του 176 .....	159
10.3.1	Ρετροσυνθετική ανάλυση .....	159
10.3.2	Σύνθεση του παραγώγου C <sub>60</sub> -διοξίνης 176 .....	159
11.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 .....	166

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	166
12. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12.....	169
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	169
12.1 Γενικό πειραματικό μέρος.....	169
12.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες.....	169
12.1.2 Όργανα και διατάξεις.....	170
12.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων.....	171
Συντμήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια.....	223
13. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	226



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Χαρακτηριστικές ομάδες φωτοευαίσθητοποιητών. ....	36
Σχήμα 2: Οι τρεις μορφές της λουμινόλης (1).....	52
Σχήμα 3: Η πρωτονίωση της λουμινόλης (1) σε όξινο, ουδέτερο και βασικό διάλυμα ( $LH_2$ , $LH^+$ , $L^{2-}$ αντιπροσωπεύουν την ουδέτερη λουμινόλη, το μονοανιόν και το διανιόν αντίστοιχα).....	53
Σχήμα 4: Αντίδραση χημειοφωταύγειας λουμινόλης.....	53
Σχήμα 5: Προτεινόμενος μηχανισμός χημειοφωταύγειας της λουμινόλης.....	55
Σχήμα 6: Πιθανές θέσεις αντίδρασης της λουμινόλης με ένα ηλεκτρονιόφιλο E παρουσία βάσης B. ....	56
Σχήμα 7: Χλωροακετυλίωση της λουμινόλης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) 2-χλωροακετυλοχλωρίδιο, πυριδίνη, AcOH, Δ, 30 min. ....	57
Σχήμα 8: Ακετυλίωση της λουμινόλης.....	58
Σχήμα 9: Σύνθεση του συμπλόκου $Ru[(bpy)_2luminoI-bpy](PF_6)_2$ .....	60
Σχήμα 10: Σύνθεση μονο-υποκατεστημένων παραγώγων λουμινόλης (22)..	60
Σχήμα 11: Σύνθεση <i>N</i> -μεθυλονιτροφθαλιδίου <b>20a</b> . ....	61
Σχήμα 12: Εναλλακτική πορεία σύνθεσης νιτρο-φθαλιμιδίων.....	61
Σχήμα 13: Πορεία σύνθεσης παραγώγων υποκατεστημένα σε μετα θέση..	62
Σχήμα 14: Πορεία σύνθεσης διυποκατεστημένων στο δακτύλιο παραγώγων λουμινόλης .....	63
Σχήμα 15: Παραδείγματα αντιδράσεων βρωμίωσης με στοιχειακό $Br_2$ .....	64
Σχήμα 16: Προτεινόμενοι μηχανισμοί αντίδρασης NBS από τους Bloomfield και Goldfinger.....	65
Σχήμα 17: Αντίδραση αλλυλικής βρωμίωσης του ( <i>E</i> )-εππ-2-ενίου <b>47</b> ..	66
Σχήμα 18: Παράδειγμα αρωματικής βρωμίωσης του <i>p</i> -υδροξυβενζοϊκού οξέος <b>49</b> σε διάλυμα ιοντικών υγρών.....	67
Σχήμα 19: Ηλεκτρονιόφιλη αρωματική βρωμίωση.....	67
Σχήμα 20: Παραδείγματα αντιδράσεων βρωμίωσης. ....	68

Σχήμα 21: Παράδειγμα βενζυλικής βρωμίωσης με $\text{BBr}_3$ .....	68
Σχήμα 22: Παράδειγμα αντίδρασης Appel. ....	69
Σχήμα 23: Παράδειγμα αντίδρασης αλκανίων.....	69
Σχήμα 24: Παράδειγμα αντίδρασης μετατροπής αλκοολών στα αντίστοιχα βρωμίδια.....	70
Σχήμα 25: Παράδειγμα αντίδρασης βρωμομεθυλίωσης βενζολίου.....	70
Σχήμα 26: Αντίδραση βρωμομεθυλίωσης του μεσιτυλένιου <b>65</b> ..	71
Σχήμα 27: Αντίδραση προσθήκης $\text{C}_{60}$ ( <b>69</b> ) με διαιθυλο-βρωμο-μηλονικό εστέρα <b>70</b> .....	76
Σχήμα 28: Προτεινόμενος μηχανισμός προσθήκης φωσφονιακών υλιδίων... 76	76
Σχήμα 29: Προτεινόμενος μηχανισμός προσθήκης αλκυλο αμινών.....	77
Σχήμα 30: Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης στο $\text{C}_{60}$ .....	78
Σχήμα 31: Αντίδραση $\text{C}_{60}$ με κυκλοπενταδιένιο <b>83</b> και ανθρακένιο <b>85</b> .....	79
Σχήμα 32: Αντίδραση του $\text{C}_{60}$ μέσω Diels Alder προσθήκης.....	79
Σχήμα 33: [3+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης του $\text{C}_{60}$ .....	80
Σχήμα 34: Ενώσεις-στόχοι: λουμινόλη-γέφυρα-φωσφονιακό κατιόν και ισολουμινόλη-γέφυρα-φωσφονιακό κατιόν, αντίστοιχα.....	89
Σχήμα 35: Προσπάθειες απευθείας ακυλίωσης της <b>1</b> . ....	89
Σχήμα 36: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση των ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης <b>95a</b> , <b>95b</b> . ....	90
Σχήμα 37: Σύνθεση των αμινοφθαλιμιδίων <b>100a</b> , <b>100b</b> . ....	91
Σχήμα 38: Προσπάθεια σύνθεσης του ακυλιωμένου παραγώγου <b>99a</b> ..	93
Σχήμα 39: Προσπάθεια σύνθεσης του ακυλιωμένου παραγώγου <b>99a</b> με χρήση θειονυλοχλωριδίου.....	95
Σχήμα 40: Προτεινόμενος μηχανισμός για τον σχηματισμό των προϊόντων ακυλίωσης του φθαλιμιδίου <b>100a</b> από 6-βρωμοεξανοϊκό οξύ ( <b>104</b> ) με χρήση θειονυλοχλωριδίου.....	96
Σχήμα 41: Σύνθεση ακυλιωμένων παραγώγων φθαλιμιδίου. ....	98

Σχήμα 42: Αντίδραση πυρηνόφιλης προσθήκης της TPP στο <b>99a</b> .....	99
Σχήμα 43: Σύνθεση ακυλιωμένων μιτοτροπικών παραγώγων λουμινόλης <b>95</b> και ισολουμινόλης <b>96</b> .....	104
Σχήμα 44: Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης των ακυλιωμένων παραγώγων της λουμινόλης <b>95</b> μέσω φωσφορο-ακυλοκαρβοξυλικών οξέων <b>97</b> . ....	107
Σχήμα 45: Σύνθεση των οξέων <b>117, 97a, 118</b> .. ....	107
Σχήμα 46: Προσπάθειες σύνθεσης του παραγώγου <b>120</b> .....	108
Σχήμα 47: Αντίδραση του φθαλιμιδίου <b>100a</b> με το οξύ <b>97a</b> .. ....	109
Σχήμα 48: Παράγωγα άκυλο- και άκυλο- αμινοφθαλικού οξέος, <b>122</b> και <b>121</b> αντίστοιχα.....	112
Σχήμα 49: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος <b>123</b> . ....	112
Σχήμα 50: Σύνθεση του παραγώγου <b>128a, 128b</b> .....	113
Σχήμα 51 :Προσπάθεια σύνθεση του οξέος <b>123</b> . ....	115
Σχήμα 52: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος της λουμινόλης <b>122</b> μέσω 3-αμινοφθαλιμιδίου <b>100a</b> . ....	116
Σχήμα 53: Σύνθεση των παραγώγου <b>131</b> . ....	116
Σχήμα 54: Προσπάθειες σύνθεσης του προϊόντος <b>122</b> . ....	117
Σχήμα 55: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος της λουμινόλης <b>121</b> .....	119
Σχήμα 56: Σύνθεση του ακυλιωμένου διστέρα <b>134a, 134b</b> .....	120
Σχήμα 57: Υδρόλυση του <b>134a, 134b</b> . ....	120
Σχήμα 58: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος της λουμινόλης <b>121</b> μέσω του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη <b>136</b> . ....	121
Σχήμα 59: Σύνθεση του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη <b>136</b> . ....	122
Σχήμα 60: Σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος <b>121</b> . ....	123
Σχήμα 61: Προτεινόμενος μηχανισμός για τη σύνθεση της βενζοξαζίνης <b>138</b> . ....	124

Σχήμα 62: Ένωση – στόχος παράγωγου της λουμινόλης <b>140</b> .....	128
Σχήμα 63: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης <b>140</b> .....	129
Σχήμα 64: Σύνθεση της α,β-ακόρεστης αλδεΐδης <b>145</b> .....	130
Σχήμα 65: Αντίδραση ΑΑΔ για τη σύνθεση σε ένα στάδιο του <b>144</b> .....	130
Σχήμα 66: Αντίδραση αρωματοποίησης του <b>144</b> .....	132
Σχήμα 67: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης <b>140</b> μέσω εκλεκτικής αλκυλίωσης.....	134
Σχήμα 68: Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση 9-BBN.....	135
Σχήμα 69: Παραπροϊόντα της αντίδρασης Suzuki με χρήση 9-BBN.....	135
Σχήμα 70: Αντίδραση εκλεκτικής μεθυλίωσης.....	136
Σχήμα 71: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης <b>140</b> μέσω εκλεκτικής βρωμίωσης.....	142
Σχήμα 72: Βρωμίωση του <b>100a</b> .....	142
Σχήμα 73: Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση <b>148</b> / 9-BBN στο βρωμιωμένο φθαλιμίδιο <b>154a</b> .....	143
Σχήμα 74: Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση βένζυλο προστατευμένης εξεόλης <b>146</b> / 9-BBN στο βρωμιωμένο φθαλιμίδιο <b>154a</b> .....	143
Σχήμα 75: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης για την ανοικοδόμηση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης <b>140</b> μέσω αντίδρασης Sonogashira.....	144
Σχήμα 76: Αντίδραση σύζευξης Sonogashira του <b>154a</b> με προπαργυλική αλκοόλη <b>158</b> .....	144
Σχήμα 77: Πρότυπες αντιδράσεις Suzuki και Sonogashira.....	147
Σχήμα 78: Νέο μόριο-στόχος.....	148
Σχήμα 79: Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης για την ανοικοδόμηση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης <b>165</b> μέσω εμπορικά διαθέσιμων βορονικών οξέων.....	148

Σχήμα 80: Πορεία σύνθεσης του <b>168</b> .....	149
Σχήμα 81: Υδραζινόλυση του <b>168</b> .....	149
Σχήμα 82: Προσπάθειες σύνθεσης του βρωμιδίου <b>166</b> .....	150
Σχήμα 83: Σύνθεση του μιτοτροπικού παραγώγου <b>165</b> . ....	150
Σχήμα 84: Μόριο-αναφοράς <b>172</b> της υποκατάστασης πάνω στον αρωματικό δακτύλιο του φθαλιμιδίου. ....	153
Σχήμα 85: Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του <b>172</b> από την α,β-ακόρεστη αλδεΐδη <b>175</b> . ....	153
Σχήμα 86: Πορεία σύνθεσης του <b>172</b> .....	154
Σχήμα 87: Παράγωγο φουλερενίου <b>176</b> που φέρει μια άκαμπτη ομάδα.....	157
Σχήμα 88: Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου <b>176</b> . ....	157
Σχήμα 89: Σύνθεση της διοξίνης <b>178</b> . ....	158
Σχήμα 90: Αντίδραση βρωμομεθυλίωσης στη διοξίνη <b>178</b> . ....	158
Σχήμα 91: Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου <b>176</b> ..	159
Σχήμα 92: Σύνθεση της διοξίνης <b>182</b> .. ....	160
Σχήμα 93: Βρωμίωση του <b>182</b> . ....	161
Σχήμα 94: Σύνθεση του τελικού παραγώγου C <sub>60</sub> -διοξίνης <b>176</b> .....	164

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Μηχανισμός της Φωτοδυναμικής Θεραπείας. ....	33
Εικόνα 2: Τυπικό φάσμα απορρόφησης πορφυρίνης.....	37
Εικόνα 3: Βιοσύνθεση της αίμης και εισαγωγή εξωγενούς ALA.....	38
Εικόνα 4: Αλληλεπίδραση του φωτός με τους βιολογικούς ιστούς.....	41
Εικόνα 5: Οπτικό παράθυρο ιστού. Παρουσιάζονται τα φάσματα απορρόφησης σημαντικών χρωμοφόρων (νερό, οξυ-, δεοξυ-αιμοσφαιρίνη και μελανίνη) σε λογαριθμική κλίμακα. ....	42
Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski. Απεικονίζεται η διεγερμένη κατάσταση του PS (απλή και τριπλή) και ο φωτοχημικός μηχανισμός Τύπου II. ....	43
Εικόνα 7: Σχηματική απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski. Απεικονίζεται ο φωτοχημικός μηχανισμός Τύπου I.....	44
Εικόνα 8: Πρόσληψη των συζευγμάτων της TPP στο κυτταρόπλασμα από το εξωτερικό περιβάλλον οδηγούμενο από το δυναμικό μεμβράνης και περαιτέρω συσσώρευση στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου. ....	48
Εικόνα 9: Διαδικασίες αποδιέγερσης του C <sub>60</sub> . ....	73
Εικόνα 10: Διάγραμμα Jablonski για το C <sub>60</sub> .....	84
Εικόνα 11: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) του 3-αμινοφθαλιμιδίου <b>100a</b> . ....	91
Εικόνα 12: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) του 3-αμινοφθαλιμιδίου <b>100b</b> . ....	92
Εικόνα 13: Φάσματα <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) του παραγώγου <b>99b</b> .....	98
Εικόνα 14: Φάσματα <sup>1</sup> H NMR (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) και <sup>31</sup> P NMR (81 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) της ένωσης <b>98a</b> . ....	103
Εικόνα 15: Φάσμα <sup>1</sup> HNMR (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) των ενώσεων (a) <b>95e</b> , (b) <b>96c</b> , (c) ισολουμινόλης <b>3</b> και (d) λουμινόλης <b>1</b> (αρωματική περιοχή). Αναδεικνύονται τα σήματα που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του 5-N-αμιδίου (a,b) και της αμίνης (c,d). ....	105

Εικόνα 16: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, επάνω), $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, κάτω) σε $\text{DMSO-}d_6$ και $^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) του παραγώγου <b>95b</b> . .....	106
Εικόνα 17: Γραφήματα της έντασης της χημειοφωταύγειας στα 425 nm ως προς το χρόνο, των αμινο-ακυλιωμένων παραγώγων <b>95a</b> (μπλε), <b>95b</b> (κόκκινο), <b>95c</b> (πράσινο), <b>95d</b> (μωβ), <b>95e</b> (σκούρο πράσινο) και της λουμινόλης <b>1</b> (μαύρο) σε βασικό υδατικό διάλυμα.....	109
Εικόνα 18: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) του μίγματος <b>128a</b> , <b>128b</b> σε $\text{CDCl}_3$ . .....	114
Εικόνα 19: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, επάνω), $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, κάτω) σε $\text{CDCl}_3$ του παραγώγου <b>133</b> .....	118
Εικόνα 20: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, επάνω), $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, μέση) σε $\text{DMSO-}d_6$ του παραγώγου <b>121</b> . .....	125
Εικόνα 21: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) και ES-MS (αρνητικού ιονισμού, ένθετο), του μίγματος των <b>121</b> και <b>138</b> , όπως απομονώθηκε από τη χρωματογραφία στήλης. ....	126
Εικόνα 22: (a) Φάσματα φθορισμού του <b>2</b> (μαύρο) και <b>121</b> (κόκκινο) ( $\lambda_{\text{exc}} = 303$ nm, ίδιες απορροφήσεις) σε υδατικά αλκαλικά διαλύματα. (b) UV-Vis φάσματα της λουμινόλης <b>1</b> (μαύρο), <b>95a</b> (μπλε) και <b>96b</b> (μωβ) σε υδατικά αλκαλικά διαλύματα. ....	127
Εικόνα 23: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) σε $\text{CDCl}_3$ του παραγώγου <b>144</b> .....	131
Εικόνα 24: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) σε $\text{CDCl}_3$ του παραγώγου <b>155a</b> (πάνω) και <b>156</b> (κάτω). ....	137
Εικόνα 25: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (επάνω), $^{31}\text{P-NMR}$ (400 MHz, ένθετο), $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, κάτω) σε $\text{CD}_3\text{OD-}d_4$ του παραγώγου <b>165</b> . ....	151
Εικόνα 26: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ , επάνω) των βρωμιωμένων παραγώγων <b>154a</b> και <b>154b</b> , και $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , κάτω) του μεθυλιωμένου παραγώγου <b>169</b> .....	153
Εικόνα 27: Συγκριτικά φάσματα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης <b>172</b> (μπλε) και της ένωσης <b>155a</b> (κόκκινο). ....	155

Εικόνα 28: Παράδειγμα οργανικού τετραεδρικού νανοκλωβού. a) Δομικά συστατικά, b) αντίδραση σχηματισμού του υπερμοριακού νανοκλωβού, c) στρατηγική καθαρισμού C <sub>60</sub> μέσω υπερμοριακού εγκλωβισμού.....	156
Εικόνα 29: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) του μίγματος αντίδρασης βρωμίωσης με ηλιακή ακτινοβολία (Καταχώρηση 2, Πίνακας 10). Παρατίθενται οι δομές στις οποίες αποδίδονται οι αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις σε ppm (μπλέ) στα φάσματα <sup>1</sup> H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων.....	164
Εικόνα 30: Φάσμα <sup>1</sup> H-NMR (200 MHz) του παραγώγου C <sub>60</sub> -διοξίνης <b>176</b> σε CDCl <sub>3</sub> / CS <sub>2</sub> . .....	165
Εικόνα 31: Ακυλιωμένα μιτοτροπικά παράγωγα λουμινόλης <b>95</b> και ισολουμινόλης <b>96</b> που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. .	166
Εικόνα 32: Παράγωγα <i>N</i> -ακυλο- και αλκυλο- αμινοφθαλικού οξέος, <b>121</b> και <b>122</b> αντίστοιχα, καθώς και ο <i>N</i> -ακυλιωμένος αμινοφθαλικός ανυδρίτης <b>133</b> , που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. ....	167
Εικόνα 33: Αλκυλο αρυλο διυποκατεστημένο παράγωγο λουμινόλης <b>165</b> που συντέθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. ....	167
Εικόνα 34: Παράγωγο του φουλερενίου C <sub>60</sub> ( <b>176</b> ) που συντέθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής. ....	168



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης. Παρουσιάζονται οι εμπειρικές ονομασίες τους και οι αντίστοιχες δομές τους. ....	58
Πίνακας 2: Μελέτη των συνθηκών στην αντίδραση σύζευξης του φθαλιμιδίου <b>100a</b> με το οξύ <b>104</b> . ....	97
Πίνακας 3: Παρουσιάζονται τα παράγωγα <b>98</b> , <b>115</b> που συντέθηκαν, οι αποδόσεις τους (υπολογισμένες έπειτα από χρωματογραφία στήλης), καθώς και οι σχετικές μετατοπίσεις (σε ppm) των φασμάτων <sup>31</sup> P-NMR. Ακόμα, αναφέρονται οι μετατοπίσεις των αρχικών φωσφινών που χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά και των παραγόμενων φωσφινοξειδίων. ....	100
Πίνακας 4: Κβαντική απόδοση χημειοφωταύγειας των φθαλυδραζιδίων <b>95</b> , <b>96</b> και της λουμινόλης <b>1</b> . ....	110
Πίνακας 5: Μελέτη των παραμέτρων της αρωματοποίησης. ....	132
Πίνακας 6: Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό συμβατική θέρμανση. Αναφέρονται όλα τα πιθανά προϊόντα της αντίδρασης. ....	137
Πίνακας 7: Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό μικροκυματική ακτινοβολήση. Αναφέρονται όλα τα πιθανά προϊόντα και παραπροϊόντα της αντίδρασης. .	139
Πίνακας 8: Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό μικροκυματική ακτινοβολήση. ....	140
Πίνακας 9: Μελέτη των παραμέτρων της αντίδρασης Sonogashira του Σχήματος 76. ....	145
Πίνακας 10: Μελέτη παραμέτρων της βρωμίωσης του <b>182</b> (Σχήμα 92) υπό συμβατική θέρμανση. ....	161
Πίνακας 11: Μελέτη παραμέτρων της βρωμίωσης του <b>182</b> (Σχήμα 92) με φωτοβολήση. ....	162

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε από τον Ιούνιο του 2016 έως τον Μάρτιο του 2020 στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κ. Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη.

**«Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)»**



Ευρωπαϊκή Ένωση  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

Επιχειρησιακό Πρόγραμμα  
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,  
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ανάπτυξη - εργασία - αλληλεγγύη

Η παρούσα εργασία έλαβε χρηματοδότηση από το πρόγραμμα έρευνας και καινοτομίας Horizon 2020 της Ευρωπαϊκής Ένωσης με αριθμό συμβολαίου 712921.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΠΟΛΥΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ

### 1.1 Εισαγωγή

Ο όρος γλοιώμα αναφέρεται σε μια ομάδα όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) που διαφοροποιούνται ανάλογα με τα κύτταρα από τα οποία προέρχονται (αστροκύτταρα ή ολιγοδενδροκύτταρα) καθώς και το βαθμό επιθετικότητάς τους.<sup>1</sup>

Η ταξινόμηση των γλοιωμάτων ακολουθεί μια κλίμακα από το I έως το IV, που αντικατοπτρίζει την ταχύτητα ανάπτυξης του όγκου, καθώς και τον βαθμό επιθετικότητάς του σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO). Οι όγκοι Βαθμού I εμφανίζονται κυρίως σε παιδική ηλικία, ενώ οι όγκοι Βαθμού II (χαμηλού βαθμού γλοιώματα) περιλαμβάνουν διηθητικούς όγκους με βραδεία ανάπτυξη. Αντίθετα, οι όγκοι Βαθμού III (αναπλαστικοί) και Βαθμού IV (γλοιοβλαστώματα) θεωρούνται γλοιώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας και πολύ επιθετικά. Στην τελευταία κατηγορία ανήκει και το Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα (ΠΓΒ).<sup>2</sup>

Το Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα αποτελεί τον συχνότερο και πλέον επιθετικό πρωτοπαθή όγκο του εγκεφάλου. Αντιπροσωπεύει το 25 - 30% όλων των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου και το 60% περίπου των γλοιωμάτων. Εκδηλώνεται σε ανθρώπους ηλικίας 45 - 70 ετών, ενώ παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες. Στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής διαγιγνώσκονται 3 - 4 περιπτώσεις ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού. Στις ΗΠΑ, στις Σκανδιναβικές χώρες και στο Ισραήλ η συχνότητα εμφάνισης είναι μεγαλύτερη απ' ότι στην Ασία, καθώς και στη λευκή περισσότερο απ' ότι στη μαύρη φυλή, χωρίς να είναι γνωστά τα αίτια εμφάνισης του.<sup>3</sup>

### 1.2 Παθογένεια

#### 1.2.1 Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του ΠΓΒ

Το ΠΓΒ εμφανίζεται κυρίως στο κεντρικό ημισφαίριο του εγκεφάλου, με το 95 % των όγκων να βρίσκονται στον κροταφικό, τον βρεγματικό και τον μετωπιαίο

λοβό, ενώ μικρότερο ποσοστό εμφανίζεται στην παρεγκεφαλίδα, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό. Μακροσκοπικά, το ΠΓΒ, όπως φανερώνει και το όνομα του, παρουσιάζει σημαντική ποικιλομορφία. Εμφανίζει μεγάλη κυτταροβρίθεια και αποτελείται από χαμηλής διαφοροποίησης νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία έχουν σημαντική κυτταρική ατυπία και μεγάλη μιτωτική δραστηριότητα. Ο αριθμός των μιτώσεων διαφέρει τόσο από όγκο σε όγκο, όσο και κατά περιοχή μέσα στον ίδιο όγκο. Άλλα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά τους αποτελούν οι αγγειακές αλλοιώσεις και οι νεκρώσεις, με χαρακτηριστική διάταξη κυττάρων γύρω από αυτές και μέγεθος που ποικίλλει. Συχνά εμφανίζεται και υπερπλασία των τριχοειδών αγγείων, καθώς και υπερπλασία - υπερτροφία των ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>4</sup>

### **1.2.2 Γενετική και μοριακή παθογένεια**

Το ΠΓΒ μπορεί να χωριστεί με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του σε πρωτογενές και δευτερογενές. Το πρωτογενές ΠΓΒ εκδηλώνεται *de novo* χωρίς να έχουν προηγηθεί ιστορικές ή ιστολογικές ενδείξεις μιας λιγότερο κακοήθους βλάβης. Αντιθέτως, το δευτερογενές ΠΓΒ εξελίσσεται σταδιακά από χαμηλότερου βαθμού διάχυτα ή αναπλαστικά αστροκυττώματα.<sup>5</sup>

Χάρη στην πρόοδο της μοριακής βιοτεχνολογίας, υπάρχει πλέον καλύτερη κατανόηση των χαρακτηριστικών του ΠΓΒ, με ένα πληθος γενετικών διαφοροποιήσεων να έχει συσχετιστεί μαζί του. Στο πρωτογενές ΠΓΒ παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές, όπως τροποποίηση του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), υπερέκφραση της ογκοπρωτεΐνης MDM2 (Murine Double Minute-2), καταστολή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p16 (ανασταλτική κίνηση) και διαγραφή του PTEN (δρα ως καταστολέας όγκων). Στον αντίποδα, στο δευτερογενές ΠΓΒ παρατηρείται υπερέκφραση του αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων και του υποδοχέα του (PDGFA και PDGFRa αντίστοιχα), ρετινοβλάστωμα, απώλεια της ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 19q και μετάλλαξη των ογκοκατασταλτικών γονιδίων IDH1/2, TP53, ATRX.

Παρόλο που το πρωτογενές και το δευτερογενές ΠΓΒ εμφανίζουν μοριακές διαφορές, δρουν επηρεάζοντας τα ίδια μονοπάτια σηματοδότησης. Ως αποτέλεσμα, και στις δυο περιπτώσεις προκύπτει ασυνήθιστη λειτουργία του

μονοπατιού σηματοδότησης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα και του κυτταρικού κύκλου, οδηγώντας στην αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αναστολή της απόπτωσης, διήθηση και αγγειογένεση.<sup>6</sup>

### **1.3 Θεραπεία**

Το ΠΓΒ αποτελεί έναν από τους πιο ανθεκτικούς στη θεραπεία καρκίνους και σχετίζεται με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών. Η κλασική αντιμετώπιση περιλαμβάνει εγχείρηση, ακολουθούμενη από μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και επιπρόσθετα χημειοθεραπεία στην πλειονότητα των ασθενών.

#### **1.3.1 Εγχειρητική αντιμετώπιση**

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την πρώτη θεραπευτική επιλογή για την πλειονότητα των πρόσφατα διαγνωσθέντων γλοιωμάτων. Στόχος είναι η εκτομή ή η ογκομείωση και η αποσυμπίεση του εγκεφάλου, όμως λόγω του διηθητικού χαρακτήρα των όγκων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η πλήρης αφαίρεσή του. Γενικά, η ιδανική χειρουργική επιλογή είναι αυτή με τη μέγιστη ασφαλή εξαίρεση του όγκου, αυτή δηλαδή που δεν θα αφήσει βαριά νευρολογικά ελλείμματα στον ασθενή.<sup>7</sup>

#### **1.3.2 Ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοβολία αποτελεί απαραίτητη μετεγχειρητική τακτική σε ασθενείς με ΠΓΒ, καθώς αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, ανεξάρτητα από την έκταση της εγχείρησης (βιοψία, μερική ή ολική εξαίρεση).

Παλαιότερα, χρησιμοποιούνταν η ολοκρανιακή ακτινοβολήση, ενώ πλέον χρησιμοποιείται η μερική ακτινοβολήση του εγκεφάλου. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι τέτοιου είδους όγκοι υποτροπιάζουν τοπικά εντός 2 cm από την αρχική τους θέση, ανεξαρτήτως από το εάν η ακτινοβολία είναι ολοκρανιακή ή τοπική. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρείται διαφορά στον χρόνο εξέλιξης της νόσου ή στην επιβίωση των ασθενών. Συνεπώς, προτιμάται η εντοπισμένη ακτινοβολήση, καθώς εμφανίζει λιγότερες παρενέργειες και δυνατότητα αύξησης της δόσης.<sup>8</sup>

Μια άλλη προσέγγιση αποτελεί η θεραπεία μέσω δέσμευσης νετρονίων βορίου (Boron Neutron Capture Therapy - BNCT). Αυτή η τεχνική εμφανίζει μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς τα καρκινικά κύτταρα, ακόμα και εάν αυτά περιβάλλονται από υγιή κύτταρα. Το βόριο-10 ( $^{10}\text{B}$ ) είναι ένα μη ραδιενεργό ισότοπο, δρα αιχμαλωτίζοντας ένα θερμικό νετρόνιο και το διασπά σε ιονισμένα σωματίδια, τα οποία μπορούν να καταστρέψουν τα γύρω κύτταρα. Αυτή η τεχνική βασίζεται στην εκλεκτική μεταφορά μιας μη τοξικής ένωσης του βορίου στα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, οι ως τώρα μελέτες δείχνουν ότι υστερεί έναντι της συμβατικής ακτινοβολήσης.<sup>9</sup>

### 1.3.3 Χημειοθεραπεία

Όπως αναφέρθηκε, η χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία (είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά), αποτελεί την κλασική θεραπεία σε ασθενείς με ΠΓΒ μετά το χειρουργείο. Προϋπόθεση, βέβαια, για τη χημειοθεραπεία είναι ο όγκος να φέρει ένα συγκεκριμένο μοριακό χαρακτηριστικό: να είναι θετικός ως προς την υπερμεθυλίωση του υποκινητή του MGMT γονιδίου.

Η χημειοθεραπεία περιλαμβάνει την από του στόματος χορήγηση των αλκυλιωτικών παραγόντων Τεμοζολομίδη (Temozolimide - TMZ), Καρμουστίνη (BCNU) και Λομουστίνη (CCNU). Τόσο το BCNU, όσο και το CCNU, είναι ισχυρά κυτταροτοξικά και εμφανίζουν αρκετές παρενέργειες, ενώ το TMZ είναι η συνηθέστερη προτεινόμενη αγωγή εξαιτίας της ανεκτικότητας και της ευκολίας χορήγησής της. Η κυτταροτοξικότητά του οφείλεται κυρίως στη μεθυλίωση του DNA στη θέση  $\text{O}^6$  και  $\text{N}^7$  της γουανίνης, που οδηγεί σταδιακά σε αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης και τελικά στην απόπτωση των κυττάρων, με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η ανάπτυξη του όγκου.<sup>10</sup>

Επιπρόσθετα, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην παραπάνω αγωγή, χορηγούνται φάρμακα όπως η καρβοπλατίνη, η οξαλιπλατίνη, η ετοποσίδη και η ιριντεκάνη, τα οποία κατατάσσονται στα δεύτερης γραμμής φάρμακα. Άλλες χημειοθεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν αντινεοπλασματικούς και ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες όπως η Μπεβασιζουμάμπη (αναστέλλει τη σύνδεση του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF με τους υποδοχείς του), μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τους υποδοχείς του

επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR (Ερλοτινίμπη) και αναστολείς του υποδοχέα της κινάσης της Τυροσίνης (Γεφιτινίμπη).<sup>11</sup>

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**

### **ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **2.1 Εισαγωγή**

Η Φωτοδυναμική Θεραπεία (PhotoDynamic Therapy, PDT) είναι ένα σχετικά μη επεμβατικό θεραπευτικό σχήμα, που δρα αποτελεσματικά κατά καρκινικών και μη αλλοιώσεων. Η δράση της βασίζεται στη συνέργεια τριών διαφορετικών στοιχείων: α) του φωτοευαισθητοποιητή (photosensitizer), ο οποίος ενεργοποιείται παρουσία φωτός, β) του φωτός κατάλληλου μήκους κύματος για την ενεργοποίηση του φωτοευαισθητοποιητή, και γ) του οξυγόνου, το οποίο μετατρέπεται σε δραστικές μορφές του, από τον ενεργοποιημένο φωτοευαισθητοποιητή, εμφανίζοντας κυτταροτοξική δράση.

Η διαδικασία ξεκινάει με χορήγηση, συστηματική ή τοπική, του φωτοευαισθητοποιητή. Έπειτα από κάποιον χρόνο επώασης, ο φωτοευαισθητοποιητής ακτινοβολείται από φως κατάλληλου μήκους κύματος (συνήθως στην περιοχή 600 - 900 nm), διεγείρεται και μεταφέρει την ενέργειά του στα μόρια του οξυγόνου ή σε άλλα γειτονικά μόρια, δημιουργώντας δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS), που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο και στην καταστροφή των ιστών.<sup>12</sup>

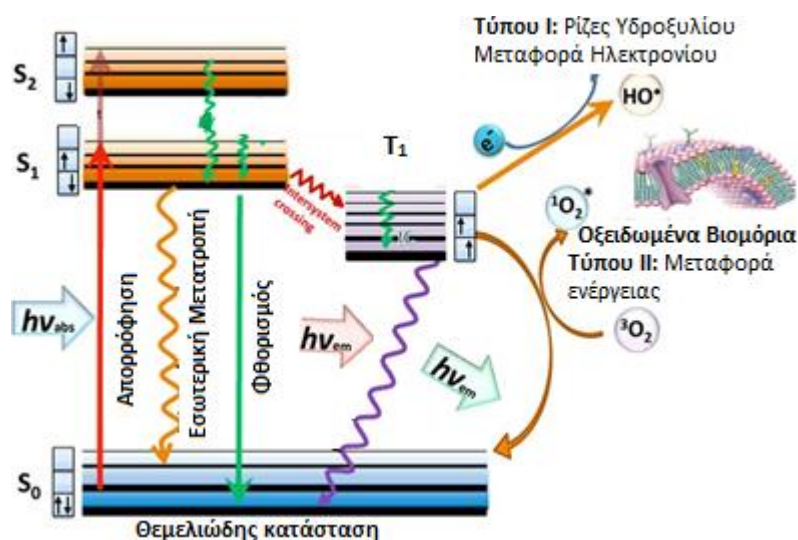
Η Φωτοδυναμική Θεραπεία βρίσκεται μεταξύ άλλων εφαρμογή εξαιτίας της δυνατότητας μεγάλης εξειδίκευσης και εκλεκτικότητας ως προς τα καρκινικά κύτταρα. Οι κατάλληλα σχεδιασμένοι φωτοευαισθητοποιητές συγκεντρώνονται εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα, ενώ απουσία φωτός δεν είναι τοξικοί. Η θεραπεία λαμβάνει χώρα μόνο υπό την ύπαρξη φωτός, ενώ η τοπική χορήγηση συμβάλλει στη μείωση των παρενεργειών στους ασθενείς. Επιπλέον, χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να εφαρμοστεί χειρουργική επέμβαση, εξαιτίας της διεισδυτικότητας του όγκου και είναι χαμηλού κόστους. Τέλος, η χορήγηση της μπορεί να είναι επαναλαμβανομένη, σε αντίθεση με άλλες θεραπείες (ραδιοθεραπεία).<sup>12</sup>

#### **2.2 Μηχανισμοί δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας**

Όλες οι φωτοφυσικές και φωτοχημικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στη Φωτοδυναμική θεραπεία έχουν ως απαρχή την απορρόφηση



ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας κατάλληλου μήκους κύματος από τα μόρια του φωτοευαισθητοποιητή (PS). Συγκεκριμένα, ο φωτοευαισθητοποιητής, αφού εισέλθει στο κύτταρο, ακτινοβολείται από φως κατάλληλου μήκους κύματος (στο φάσμα απορρόφησής του), οπότε διεγείρεται από τη θεμελιώδη κατάσταση  $S_0$  στην πρώτη διεγερμένη στάθμη  $S_1$  (Εικόνα 1).<sup>13</sup> Η αποδιέγερση του φωτοευαισθητοποιητή από την  $S_1$  στη  $S_0$  μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε μέσω εκπομπής φθορισμού είτε με εσωτερική μετατροπή και αποβολή θερμότητας. Επιπρόσθετα, η διεγερμένη κατάσταση  $S_1$  μπορεί να μεταβεί στην πρώτη τριπλή διεγερμένη ηλεκτρονική κατάσταση  $T_1$ , μέσω διασυστημικής διασταύρωσης, που οφείλεται στην αλλαγή του spin των ηλεκτρονίων.<sup>14</sup> Η μετάβαση από τη στάθμη  $T_1$  στη  $S_0$  είναι απαγορευμένη, με αποτέλεσμα η τριπλή στάθμη να έχει μεγάλη διάρκεια ζωής (έως 1 msec). Ο μεγάλος χρόνος παραμονής στην  $T_1$  ευνοεί τα διεγερμένα μόρια του φωτοευαισθητοποιητή να αντιδράσουν με τα συστατικά του ιστού και να παράξουν τα διάφορα κυτταροτοξικά είδη. Η αλληλεπίδραση αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την παρατήρηση δυο τύπων φωτοχημικών αντιδράσεων, τις αντιδράσεις Τύπου I και II.



**Εικόνα 1:** Μηχανισμός της Φωτοδυναμικής Θεραπείας.

Στον Τύπο I μηχανισμό δράσης, ο φωτοευαισθητοποιητής από την  $T_1$  κατάσταση μπορεί να αλληλοεπιδρά με τα γειτονικά του μόρια. Ένα άτομο υδρογόνου ή ένα ηλεκτρόνιο αποσπάται και μεταφέρεται από / σε γειτονικά μόρια (υπόστρωμα), με αποτέλεσμα την παραγωγή ελευθέρων ριζών και ελευθέρων ριζικών ιόντων. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με το μοριακό

οξυγόνο, δημιουργώντας ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS) υπό τη μορφή ιόντων υπεροξειδίου ή ριζών υδροξυλίου, προκαλώντας οξειδωτικό στρες στα καρκινικά κύτταρα. Εναλλακτικά, στον Τύπο II μηχανισμό, η τριπλή T<sub>1</sub> κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή μπορεί να μεταφέρει την ενέργειά της απευθείας στο μοριακό οξυγόνο (το οποίο διαθέτει δυο ασύζευκτα ηλεκτρόνια σε αντιδραστικά π τροχιακά), διεγείροντάς το σε οξυγόνο απλής κατάστασης (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>, singlet oxygen), ενώ ο φωτοευαισθητοποιητής επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση. Το <sup>1</sup>O<sub>2</sub> είναι πολύ δραστικό και προκαλεί καταστροφή των πρωτεϊνών και των λιπιδίων στη φωτοευαισθητοποιημένη περιοχή, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο από απόπτωση ή/και νέκρωση. Ωστόσο, το είδος του κυτταρικού θανάτου εξαρτάται και από την περιοχή δράσης του. Για παράδειγμα, η καταστροφή των μιτοχονδρίων προκαλεί απόπτωση και καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης. Εφόσον το κύτταρο δεν λειτουργεί σωστά προκαλείται νέκρωση, ενώ η βλάβη στα λυσοσώματα και στο ενδοπλασματικό δίκτυο προκαλεί αυτοφαγία.<sup>15</sup>

Τέλος, ανάλογα και με τον χρησιμοποιούμενο φωτοευαισθητοποιητή οι φωτοχημικές αντιδράσεις Τύπου I και II μπορούν να λαμβάνουν χώρα παράλληλα, εάν και συνήθως θεωρείται ότι ο Τύπου II μηχανισμός είναι κυρίαρχος. Εντούτοις, η συνεισφορά των δυο μηχανισμών εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως: η συγκέντρωση του οξυγόνου, η διηλεκτρική σταθερά του ιστού, το pH, και φυσικά η μοριακή δομή του φωτοευαισθητοποιητή. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί πως όταν η συγκέντρωση του οξυγόνου μειώνεται, ενισχύεται η δράση του Τύπου I μηχανισμού έναντι του II.<sup>16</sup>

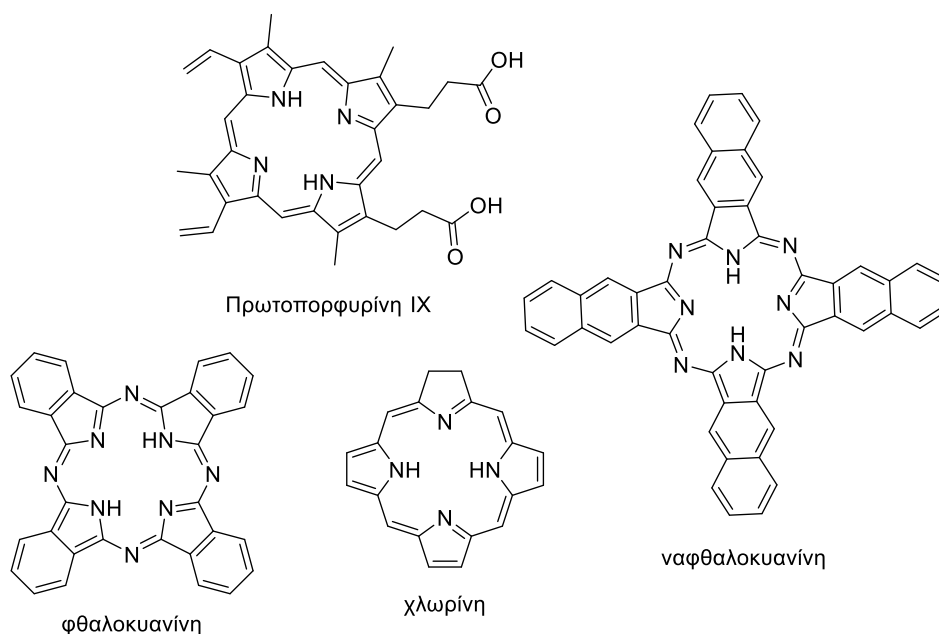
### **2.3 Φωτοευαισθητοποιητές**

Οι φωτοευαισθητοποιητές στην PDT έχουν το ρόλο του μέσου που θα μεταφέρει την ενέργεια της φωτεινής ακτινοβολίας στο οξυγόνο ή στα κυτταρικά συστατικά για να ξεκινήσουν οι πορείες των φωτοτοξικών αντιδράσεων. Υπάρχουν εκατοντάδες φυσικές και συνθετικές χρωστικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φωτοευαισθητοποιητές στην PDT, από φυσικά προϊόντα έως περίπλοκα συνθετικά μακρομόρια. Ωστόσο, καμία από τις ουσίες αυτές δεν

συγκεντρώνει όλα τα απαραίτητα χαρακτηριστικά που θα την καταστήσουν ιδανικό φωτοευαισθητοποιήτη γενικής χρήσης.

Ο ιδανικός φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει να έχει αυξημένη χημική καθαρότητα, εκλεκτικότητα ως προς τα καρκινικά κύτταρα, φυσική και χημική σταθερότητα και να συσσωρεύεται κατά προτίμηση εντός του ιστού-στόχου. Επιπλέον, πρέπει να απορροφά ισχυρά φως μεγάλου μήκους κύματος (για βαθιά διείσδυση στον ιστό) και να μπορεί να διασπαστεί εύκολα μετά τη χρήση του στους φυσιολογικούς ιστούς.

Οι φωτοευαισθητοποιητές της PDT κατηγοριοποιούνται με βάση τη χημική τους σύσταση, την καθαρότητα, τη «γενιά» τους και την περιοχή δράσης τους (Σχήμα 1). Η 1<sup>η</sup> γενιά φωτοευαισθητοποιητών περιλαμβάνει τις πορφυρίνες και συγκεκριμένα την αιματοπορφυρίνη και τα παράγωγά της. Η 2<sup>η</sup> γενιά περιλαμβάνει παράγωγα πορφυρινών, χλωροφυλλών, φθαλοκυανίνες και ναθφαλοκυανίνες (χρωστικές) και αναπτύχθηκε με στόχο να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα της 1<sup>ης</sup> γενιάς (χαμηλή κβαντική απόδοση και μεγάλη χρονική περίοδο φωτοευαισθησίας), ενώ εμφανίζουν και αυξημένη καθαρότητα. Στην 3<sup>η</sup> γενιά, περιλαμβάνονται οι 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γενιάς φωτοευαισθητοποιητές, οι οποίοι προσδένονται ή εγκλίνονται σε συστήματα μεταφοράς όπως νανοσωματίδια ή αντισώματα. Μια άλλη ευρέως διαδεδομένη κατηγοριοποίηση βασίζεται στη χημική δομή. Οι περισσότεροι φωτοευαισθητοποιητές είναι κυκλικά τετραπυρρόλια, παράγωγα πορφυρινών, χλωρινών (μερικώς υδρογονωμένες πορφυρίνες) και βακτηριοχλωρινών.<sup>16</sup>



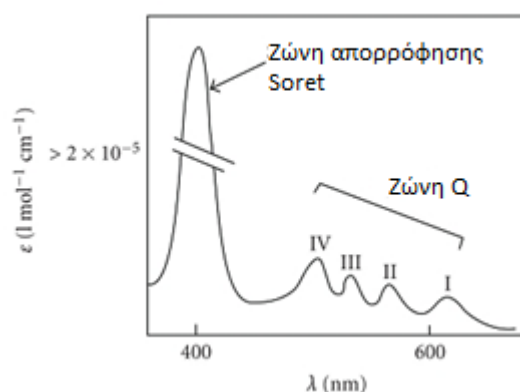
**Σχήμα 1:** Χαρακτηριστικές ομάδες φωτοευαισθητοποιητών.

### 2.3.1 Πορφυρίνες

Οι πορφυρίνες και τα παράγωγα τους αποτέλεσαν την 1<sup>η</sup> γενιά φωτοευαισθητοποιητών στην PDT. Οι πορφυρίνες είναι μια ομάδα χρωστικών, ετεροκυκλικών ενώσεων με μεγάλη βιολογική δράση, στην οποία περιλαμβάνεται η συμμετοχή τους στη μεταφορά οξυγόνου, στη φωτοσύνθεση στα βιολογικά συστήματα κ.α. Ο βασικός σκελετός τους αποτελείται από ένα ετεροκυκλικό μακρομόριο, γνωστό ως πορφίνη και περιλαμβάνει τέσσερις υπομονάδες πυρόλης ενωμένες κυκλικά με τέσσερις γέφυρες μεθινίου (=C-).

Εξαιτίας της εκτεταμένης συζυγίας του σκελετού τους, οι πορφυρίνες εμφανίζουν ένα χαρακτηριστικό φάσμα απορρόφησης στην περιοχή υπεριώδους-ορατού (UV - Vis spectrum). Το φάσμα περιλαμβάνει μια έντονη στενή ζώνη απορρόφησης στα 400 nm (ζώνη απορρόφησης Soret ή ζώνη B), ακολουθούμενη από τέσσερις ασθενέστερες απορροφήσεις στην περιοχή 450 – 700 nm (ζώνη Q) (Εικόνα 2).<sup>17</sup> Η ζώνη Soret προκύπτει από την ισχυρή ηλεκτρονιακή μετάβαση της πορφυρίνης από τη θεμελιώδη ( $S_0$ ) στη δεύτερη διεγερμένη ( $S_2$ ), ενώ η μπάντα Q είναι αποτέλεσμα της ασθενούς μετάβασης από τη  $S_0$  στην  $S_1$ . Η διάχυση της ενέργειας μέσω της εσωτερικής μετατροπής είναι τόσο γρήγορη, που ο φθορισμός παρατηρείται μόνο κατά την αποδιέγερση από την  $S_1$  στην  $S_0$ .<sup>18</sup> Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι

συγκεκριμένες μεταβάσεις είναι οι βέλτιστες για να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο σε συγκεκριμένο βάθος από την επιφάνεια του ιστού.<sup>19</sup>



**Εικόνα 2:** Τυπικό φάσμα απορρόφησης πορφυρίνης.

Στα καρκινικά κύτταρα, έχει παρατηρηθεί επίσης αυθόρμητη συσσώρευση πορφυρίνης εξαιτίας των διαφόρων βιολογικών μεταλλάξεων που υφίστανται. Οι μεταβολές αυτές συνδέονται με αλλαγές στη φύση του καρκινικού κυττάρου όπως διαρροή αιμοφόρων αγγείων, μείωση του pH, ή αύξηση της δράση της ενδοκύττωσης.<sup>20</sup>

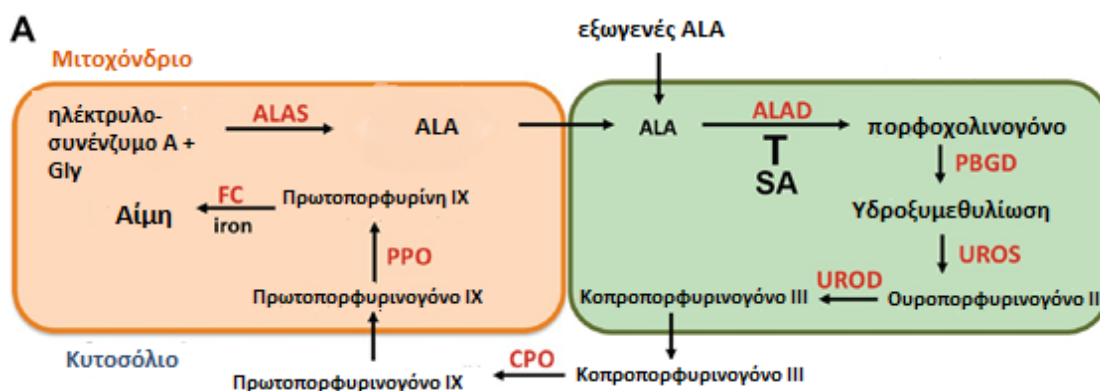
Ο πρώτος φωτοευαισθητοποιητής που δοκιμάστηκε κλινικά είναι η Πορφιμέρη (Photofrin). Η Πορφιμέρη είναι ένα μίγμα 60 περίπου μονομερών, διμερών και ολιγομερών της αιματοπορφυρίνης.<sup>21</sup> Το φάσμα απορρόφησης της εμφανίζει έξι κορυφές απορρόφησης, με την ισχυρότερη στα 400 nm και την ασθενέστερη στα 630 nm. Παρόλο που στα 630 nm η απορρόφηση είναι σχετικά μικρή, αυτό το μήκος κύματος επιλέγεται γιατί η διεισδυτικότητα της ακτινοβολίας στον ιστό είναι υψηλότερη. Εντούτοις, η Πορφιμέρη, όπως και οι υπόλοιποι φωτοευαισθητοποιητές 1<sup>ης</sup> γενιάς, εμφανίζει μειονεκτήματα. Έχει ασθενή απορρόφηση στα 630 nm, ενώ κατά τη χορήγησή της εμφανίζει παρατεταμένη φωτοευαισθησία, που οφείλεται στον συνδυασμό του υψηλού συντελεστή απορρόφησης σε μήκος κύματος μικρότερο των 600 nm, με την υψηλή κατακράτηση από τους υγιείς ιστούς (4 - 6 εβδομάδες μετά τη χορήγηση).<sup>22</sup>

### 2.3.2 5-Αμινολεβουλινικό οξύ (ALA)

Το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-ALA) είναι ένα προφάρμακο, το οποίο ενδείκνυται για την απεικόνιση και τη θεραπεία διαφόρων επιφανειακών όγκων.<sup>23</sup> Το ALA από μόνο του δεν είναι φωτοευαισθητοποιητής, αλλά αποτελεί βασικό

πρόδρομο του φωτοευαισθητοποιητή Πρωτοπορφυρίνη IX (PrlX) στο μονοπάτι σύνθεσης της αίμης.<sup>24</sup>

Η αίμη συντίθεται σε όλα τα κύτταρα που παράγουν ενέργεια και αποτελεί βασικό δομικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης, της μυοσφαιρίνης και άλλων αιμοπρωτεϊνών (Εικόνα 3).<sup>25</sup> Στο πρώτο βήμα σύνθεσης, το ALA συντίθεται από Gly και ηλεκτρυλο-συνένζυμο A (CoA) από τη συνθάση του ALA (ALAS). Στα σπονδυλωτά, υπάρχουν δυο ισοένζυμα ALAS τοποθετημένα στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης του μιτοχονδρίου. Στη συνέχεια, το ένζυμο αφυδρογονάση του ALA, το οποίο βρίσκεται στο κυττόςόλιο, καταλύει τη συμπίκνωση δυο μορίων ALA για τον σχηματισμό πορφοχολινογόνου (PBG). Ακολουθούν μια σειρά αντιδράσεων αποκαρβοξυλίωσης και οξειδωσης πριν την προσθήκη του σιδήρου στον τετραπυρολικό δακτύλιο. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την σιδηροχηλατάση που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου.



**Εικόνα 3:** Βιοσύνθεση της αίμης και εισαγωγή εξωγενούς ALA.

Στα καρκινικά κύτταρα, διάφοροι μηχανισμοί, όπως η χαμηλή έκφραση της σιδηροχηλατάσης οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης της PrlX στο μιτοχόνδριο. Η χορήγηση εξωγενούς ALA οδηγεί στη σύνθεση ακόμα μεγαλύτερης ποσότητας PrlX. Αυτό το φαινόμενο αξιοποιείται στην PDT για τη συσσώρευση μεγάλης ποσότητας PrlX (PS) στα καρκινικά κύτταρα έναντι των φυσιολογικών κυττάρων.

Το ALA, ως Levulan (εμπορική ονομασία), χρησιμοποιείται ως φάρμακο στην PDT μέσω ενδοφλέβιας, στοματικής, ή τοπικής χορήγησης για τη θεραπεία κακοθών και μη-δερματολογικών παθήσεων, όπως η ψωρίαση, η νόσος Bowen κ.α.<sup>23</sup>

### 2.3.3 Μονοπάτια κυτταρικού θανάτου μετά τη φωτοδυναμική δράση

Οι τρεις βασικοί μηχανισμοί της PDT για την καταστροφή των όγκων περιλαμβάνουν: 1) την απευθείας κυτταροτοξική δράση, που οδηγεί σε απόπτωση, νέκρωση, ή αυτοφαγία 2) την καταστροφική δράση της PDT στο υποστηρικτικό δίκτυο αγγείωσης του όγκου, και 3) την επαγωγή μιας φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συστημικής ανοσολογίας, ως αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την PDT.<sup>26, 27</sup> Η απόπτωση χαρακτηρίζεται από συμπύκνωση της χρωματίνης, κατακερματισμό του DNA, σχηματισμό αποπτωτικών σωματιδίων και αποτελεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο Τύπου I.<sup>28</sup> Στην αυτοφαγία, η οποία συνιστά κυτταρικό θάνατο Τύπου II, πραγματοποιείται εξάλειψη των μη φυσιολογικών, κατεστραμμένων κυττάρων.<sup>29</sup> Τέλος, στη νέκρωση (μη προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) προκαλούνται αντιδράσεις φλεγμονής στα κύτταρα μέσω ανοσολογικής απόκρισης και έπειτα τα γειτονικά κύτταρα οδηγούνται σε θάνατο.

Η απευθείας κυτταροτοξική δράση της PDT εξαρτάται από τη διάρκεια της φωταύγειας. Η οξεία χορήγηση του ALA προκαλεί νέκρωση, ενώ η εκτεταμένη ευνοεί την απόπτωση. Οι κυτταροτοξικές βλάβες υποκινούν την ανοσολογική απόκριση, που σχετίζεται άμεσα με την αναγνώριση των αντιγόνων του όγκου και οδηγεί στην καταστροφή του ιστού.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τον στοχευμένο κυτταρικό θάνατο των γλοιωμάτων ως αποτέλεσμα της δράσης του ALA. Φωτοδυναμικές βλάβες έχουν παρατηρηθεί σε όγκους των οποίων η θέση είχε προσδιοριστεί πρώτα με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), χωρίς να προκληθεί βλάβη στα υγιή κύτταρα. Ως εκ τούτου, η δράση ALA - PDT έχει βρεθεί ότι μειώνει το μέγεθος του όγκου μετά από χειρουργική επέμβαση, καθυστερεί την επανεμφάνιση όγκων, και αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης σε κουνέλια με γλοιώματα.<sup>30</sup> Ωστόσο, το ALA, ως πολικό μόριο δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ). Αυτό οδηγεί σε περιορισμό της χρήσης της ALA-PDT θεραπείας μόνο σε καρκινικά κύτταρα που εμφανίζουν κάποια διαταραχή στον ΑΕΦ.

Η καταστροφική δράση της PDT στο υποστηρικτικό δίκτυο αγγείωσης του όγκου εξαρτάται από το είδος του φωτοευαισθητοποιητή. Ως παράδειγμα, η Πορφιμέρη προκαλεί στένωση των αγγείων και δημιουργεί θρόμβους, μέσω της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και της απελευθέρωσης θρομβοξάνης, οδηγώντας στην καταστροφή του αγγειακού ενδοθηλίου. Η χορήγηση ALA προκαλεί στένωση, μειώνοντας τη συγκέντρωση των οξειδίων του αζώτου χωρίς ενδοθηλιακή βλάβη. Αυτή η μικροαγγειακή κατάρρευση θα μπορούσε να οδηγήσει σε μόνιμη υποξία και σε καταστολή της ανάπτυξης του όγκου. Επιπλέον, αυτές οι φωτοξειδωτικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από τη PDT ενεργοποιούν και το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή (ασθενή).

Τέλος, η ALA - PDT μπορεί να επηρεάσει την επιθετικότητα του ΠΓΒ. Αν και *in vitro*, ο μηχανισμός δράσης του ALA φαίνεται να είναι ανεξάρτητος από την απευθείας φωτοτοξικότητα λόγω της υψηλής βιωσιμότητας των κυττάρων, οι μεταβολές που επάγονται στον κυτταρικό σκελετό και στην κυτταρική μεμβράνη προκαλούν καταστολή της διεισδυτικής και μεταναστευτικής ικανότητας των καρκινικών κυττάρων. Οι παραπάνω μηχανισμοί φαίνεται ότι επηρεάζονται από τη συνολική δόση της ακτινοβολίας, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.<sup>31, 32</sup>

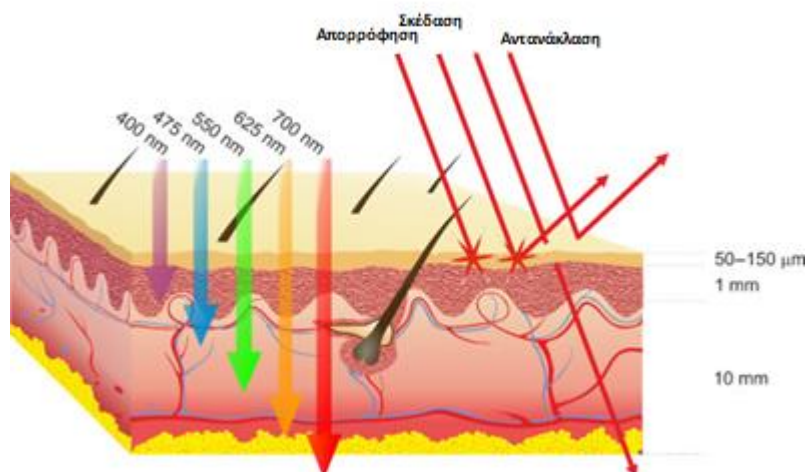
## 2.4 Φως

Η επιλογή της κατάλληλης πηγής φωτός στην PDT είναι εξίσου σημαντική με την επιλογή του φωτοευαισθητοποιητή και του τρόπου χορήγησης του. Αρχικά, ως πηγές φωτός χρησιμοποιούνταν οι λυχνίες, ενώ πλέον χρησιμοποιούνται κυρίως τα lasers. Το πιο ευρέως διαδεδομένο είναι το laser ιόντων αργού, που εκπέμπει στα 488 και 514,5 nm. Άλλα laser είναι: τα laser ατμών μετάλλου (το μήκος κύματος εκπομπής εξαρτάται από το μέταλλο, π.χ. για τον χρυσό είναι στα 628 nm), τα laser στέρεας κατάστασης (για το Nd:YAG 1064, 532, 355, 266 nm), τα laser χρωστικών αντλούμενα από laser αργού ή ατμών μετάλλου ή στερεάς κατάστασης (το μήκος κύματος εξαρτάται από τη χρωστική και κυμαίνεται στην περιοχή 600 - 650 nm), τα διοδικά laser κ.α.

Για να εφαρμοστεί με επιτυχία η PDT *in vivo*, είναι απαραίτητο να διασφαλιστεί ότι αρκετό φως φτάνει στον ιστό-στόχο (Εικόνα 4).<sup>33</sup> Όταν το φως εισέλθει στον ιστό, είτε σκεδάζεται είτε απορροφάται, ανάλογα με το είδος του ιστού και το



μήκος κύματος. Η οπτική των ιστών περιλαμβάνει τη μέτρηση της χωρικής/ χρονικής κατανομής και το μέγεθος της κατανομής στα διάφορα «σωματίδια» του ιστού, καθώς και τις δικές τους ιδιότητες απορρόφησης και σκέδασης.



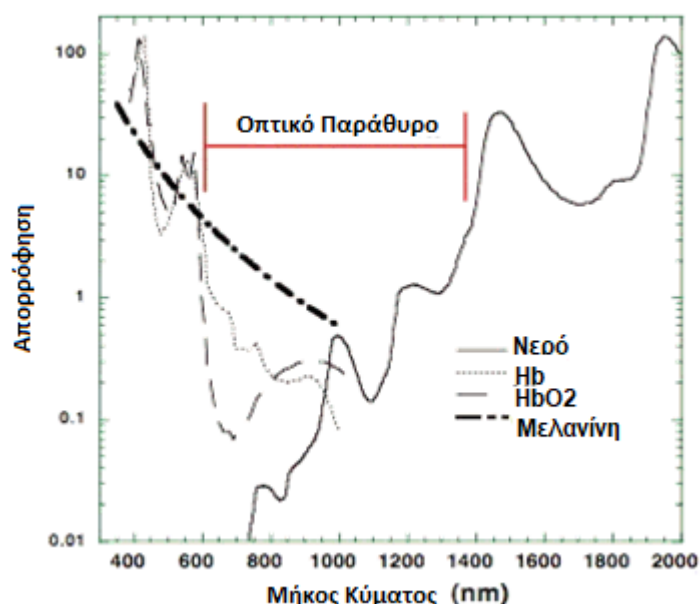
**Εικόνα 4:** Αλληλεπίδραση του φωτός με τους βιολογικούς ιστούς.

Μέσα στους βιολογικούς ιστούς προκαλείται τύρβη λόγω των διαφόρων κυτταρικών οργανιδίων. Κατά την πολλαπλή σκέδαση δεν υπάρχει καθαρή ανάλυση της εικόνας του ιστού, γεγονός που οφείλεται στην τυχαιότητα των διαδρομών που ακολουθούν τα φωτόνια αφού σκεδαστούν. Αυτό αποτελεί και το μεγαλύτερο πρόβλημα στην απεικόνιση των ιστών. Επιπρόσθετα, η απορρόφηση είναι πολύ μεγάλη, εξαιτίας των βιολογικών χρωμοφόρων (βιολογικοί ιστοί που απορροφούν φως) όπως η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη και το κυτόχρωμα.

Η σκέδαση αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για τη διείδυση του φωτός μέσα στον ιστό, ορίζεται από το συντελεστή σκέδασης  $\mu_s$ , και έχει μονάδα μέτρησης  $\text{cm}^{-1}$ . Για τους μαλακούς ιστούς, το  $\mu_s$  κυμαίνεται από 100 - 1000  $\text{cm}^{-1}$ . Η απορρόφηση είναι συνήθως λιγότερο σημαντική και ορίζεται ως συντελεστής απορρόφησης  $\mu_a$  και έχει μονάδα μέτρησης  $\text{cm}^{-1}$  και εύρος από 0,1 - 5  $\text{cm}^{-1}$  για τους περισσότερους ιστούς στην πράσινη περιοχή απορρόφησης.<sup>34</sup>

Μια τρίτη παράμετρος για τον προσδιορισμό των οπτικών ιδιοτήτων του ιστού είναι η ανισοτροπία και ισούται με το ποσοστό ακτινοβολίας που μετά τη σκέδαση συνεχίζει στην ίδια κατεύθυνση. Συνδυάζοντας την απορρόφηση των χρωμοφόρων από την ακτινοβολία χαμηλού μήκους κύματος μαζί με τη

μειωμένη σκέδαση σε μεγάλα μήκη κύματος και την εμφάνιση απορρόφησης του νερού σε μήκη κύματος μεγαλύτερα των 1300 nm προκύπτει ένα βέλτιστο “οπτικό παράθυρο” για τους ιστούς (Εικόνα 5).<sup>35</sup> Για την Πορφιμέρη, το βάθος διείσδυσης είναι στα 1 - 3 mm, στα 630 nm. Το αυξημένο βάθος διείσδυσης σε μεγαλύτερα μήκη κύματος είναι σημαντικό κίνητρο για την ανάπτυξη φωτοευαίσθητοποιητών που φέρουν αυτή την ιδιότητα. Η πηγή φωτός θα πρέπει να συμπίπτει με το μέγιστο απορρόφησης του φωτοευαίσθητοποιητή, ώστε να παράγονται όσο το δυνατόν περισσότερες ROS.



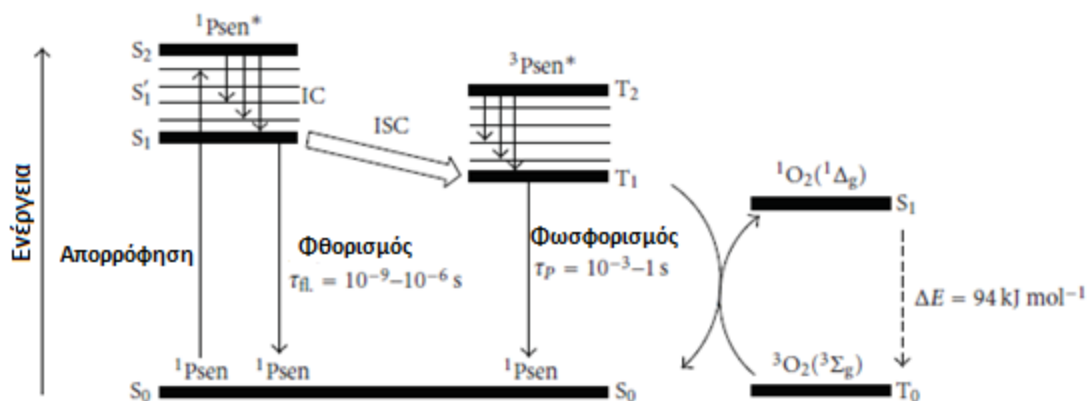
**Εικόνα 5:** Οπτικό παράθυρο ιστού. Παρουσιάζονται τα φάσματα απορρόφησης σημαντικών χρωμοφόρων (νερό, οξυ-, δεοξυ-αιμοσφαιρίνη και μελανίνη) σε λογαριθμική κλίμακα.

## 2.5 Οξυγόνο - παραγωγή ROS

Το μοριακό οξυγόνο ( $^3\text{O}_2$ ) κατέχει σημαντικό ρόλο στη δράση της PDT και για τον λόγο αυτό καθίσταται απαραίτητη η εύρεση της μορφής, που είναι υπεύθυνη για την αντιμικροβιακή και η αντιβακτηριακή δράση αυτού. Η πρώτη ανακάλυψη πραγματοποιήθηκε από τον Weishaupf και τους συνεργάτες του, οι οποίοι ανέφεραν ότι το  $^1\text{O}_2$  εμφανίζει κυτταροτοξικότητα και ευθύνεται για τον θάνατο σε μια σειρά καρκινικών κυττάρων μαστού TA-3 σε ποντίκια.<sup>36</sup>

Εκτός από τον σχηματισμό  $^1\text{O}_2$  έχει αναφερθεί και ο σχηματισμός άλλων πρωτοταγών ROS στην PDT, ανάλογα με το είδος της φωτοχημικής αντίδρασης (Τύπος I ή II).<sup>37</sup>

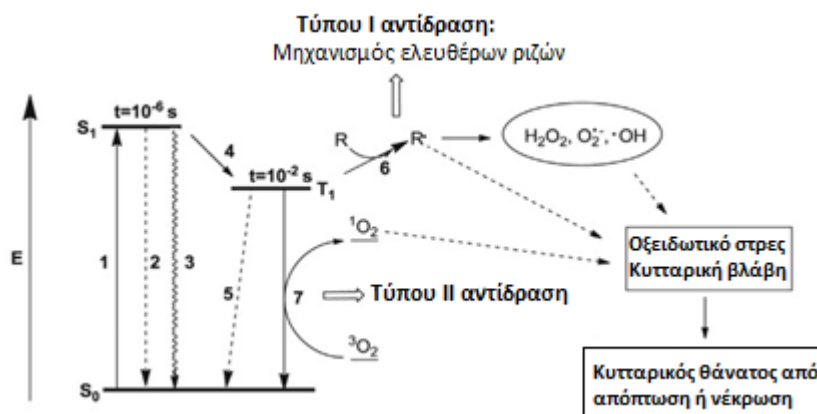
Στην Τύπου II φωτοχημική αντίδραση (Εικόνα 6),<sup>17</sup> η διεγερμένη τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή ( $^3\text{Psen}^*$ ) μεταφέρει την ενέργεια του απευθείας σε ένα μόριο  $^3\text{O}_2$ , ενώ ο φωτοευαισθητοποιητής επιστρέφει στη θεμελιώδη του κατάσταση. Η μεταφορά της ενέργειας αυτή είναι επιτρεπόμενη, καθώς στη βασική κατάσταση το  $^3\text{O}_2$  βρίσκεται στην τριπλή κατάσταση  $^3\Sigma_g^-$ .



**Εικόνα 6:** Σχηματική απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski. Απεικονίζεται η διεγερμένη κατάσταση του PS (απλή και τριπλή) και ο φωτοχημικός μηχανισμός Τύπου II.

Από την άλλη μεριά, η Τύπου I μπορεί να διακριθεί περαιτέρω σε Τύπου I(i) και Τύπου I(ii) (Εικόνα 7).<sup>38</sup> Η Τύπου I αντίδραση περιλαμβάνει τον σχηματισμό ριζών σουπεροξειδίου ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $\text{HO}_2^{\cdot}$ ) και υδροξυλίου ( $\text{HO}^{\cdot}$ ). Το σημείο κλειδί σε αυτόν τον μηχανισμό είναι ο σχηματισμός της ρίζας του PS ( $\text{PS}^{\cdot-}$ ). Στην Τύπου I(i), ένα ηλεκτρόνιο μεταφέρεται από ένα υπόστρωμα στον  $^3\text{PS}^*$  (οξειδωση), σχηματίζοντας την ανιονική ρίζα  $\text{PS}^{\cdot-}$  και τη θετική ρίζα του υποστρώματος ( $\text{Subs}^{\cdot+}$ ). Στη συνέχεια, το ανιόν της ρίζας  $\text{PS}^{\cdot-}$  αντιδρά με  $^3\text{O}_2$ , σχηματίζοντας τις ρίζες σουπεροξειδίου ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), που με τη σειρά τους δίνουν τις πολύ δραστικές ρίζες  $\text{HO}^{\cdot}$ . Η διαδικασία αυτή συναντάται συνήθως στην οξειδωτική βλάβη των λιπαρών οξέων και άλλων λιπιδίων.

Στην Τύπου I(ii) αντίδραση, πραγματοποιείται μεταφορά υδρογόνου στο  $^3\text{PS}^*$  (αναγωγή), δημιουργώντας ρίζες ( $\text{PS-H}^{\cdot}$ ). Οι ρίζες αυτές αντιδρούν με το  $^3\text{O}_2$  παράγοντας ρίζες υπεροξειδίου ( $\text{ROO}^{\cdot}$ ). Αυτές οι αντιδράσεις πυροδοτούν με τη σειρά τους μια ακολουθία άλλων κυτταροτοξικών αντιδράσεων, που καταλήγουν στον κυτταρικό θάνατο.



**Εικόνα 7:** Σχηματική απεικόνιση του διαγράμματος Jablonski. Απεικονίζεται ο φωτοχημικός μηχανισμός Τύπου I.

## 2.6 Θέση δράσης της PDT

Η κατανομή των φωτοευαισθητοποιητών στο εσωτερικό ενός κυττάρου έχει καθοριστικό ρόλο στη δράση της PDT. Η κατανομή αυτή εξαρτάται από τον τρόπο εισόδου του φωτοευαισθητοποιητή εντός του κυττάρου, αλλά και από τις φυσικοχημικές ιδιότητές του (βαθμός υδροφοβικότητας, ιοντικό φορτίο, αριθμός δακτυλίων του μορίου κ.α.). Ως πιθανοί στόχοι της PDT έχουν αξιολογηθεί τα μιτοχόνδρια, τα λυσοσώματα, η κυτταρική μεμβράνη και ο κυτταρικός σκελετός.<sup>39</sup> Ο εντοπισμός του φωτοευαισθητοποιητή εντός του κυττάρου πραγματοποιείται με χρήση συμβατικών μικροσκοπίων επιφθορισμού, με μικροσκοπία ομοεστιακής σάρωσης με laser (confocal) κ.α.,<sup>40, 41</sup> με πολλούς φωτοευαισθητοποιητές, συμπεριλαμβανομένης και της Πορφιμέρης, να εντοπίζονται κυρίως στα μιτοχόνδρια.<sup>42</sup>

### 2.6.1 Γενικά για το μιτοχόνδριο

Τα μιτοχόνδρια είναι πολύπλοκα, ημιαυτόνομα οργανίδια που συνθέτουν το δικό τους DNA. Βρίσκονται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα, αλλά ο αριθμός τους ανά κύτταρο ποικίλλει ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κάθε κυττάρου. Σε διάφορα μεταβολικά όργανα όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος, οι καρδιακοί και σκελετικοί μύες εμπεριέχονται αρκετές χιλιάδες μιτοχόνδρια ανά κύτταρο, ενώ, αντίθετα, στο στομάχι λίγες δεκάδες.

Επιπλέον, εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία στο μέγεθος, στο μήκος και στο σχήμα τους. Έχουν επίμηκες, σφαιρικό ή ωσειδές σχήμα και περιβάλλονται από μια διπλή στοιβάδα με μεγάλη διαφορά δυναμικού (150 - 180 mV). Η εξωτερική

μεμβράνη είναι λεία με κυλινδρικό σχήμα ενώ η εσωτερική είναι αναδιπλωμένη, σχηματίζοντας δισκοειδείς ή δακτυλοειδείς πτυχώσεις. Ο ενδιάμεσος χώρος μεταξύ των δυο μεμβρανών ονομάζεται διαμεμβρανικός ή μεσομεμβρανικός χώρος και χρησιμοποιείται για τη μεταξύ τους επικοινωνία.<sup>43</sup>

Μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) συνδέονται με πολλαπλές διαταραχές, από νευροεκφυλιστικές ασθένειες έως καρκίνο. Τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, γενετικές αλλοιώσεις (π.χ. μεταλλάξεις) και έντονη γλυκολυτική δραστηριότητα. Δεδομένου ότι τα μιτοχόνδρια είναι τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας, μια δυσλειτουργία τους μπορεί να επηρεάσει άμεσα διάφορα όργανα του ανθρώπινου σώματος (καρδιά, εγκέφαλο, μύες), τα οποία απαιτούν μεγάλες ποσότητες ενέργειας για την ορθή λειτουργία τους.<sup>44</sup>

### **2.6.2 Παραγωγή ενέργειας και μεταβολισμός στο μιτοχόνδριο**

Τα μιτοχόνδρια διαθέτουν το δικό τους γενετικό υλικό, γνωστό ως μιτοχονδριακό DNA (mtDNA). Στις λειτουργίες του μιτοχονδρίου περιλαμβάνονται η παραγωγή ενέργειας, η ομοιόσταση του ασβεστίου, καθώς και η ρύθμιση των διαδικασιών της οξειδωσης και της απόπτωσης.<sup>45</sup>

Ως τα εργοστάσια παραγωγής ενέργειας, τα μιτοχόνδρια χρησιμοποιούν τη γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα και τα αμινοξέα για να παράγουν ATP μέσω μιας σειράς βιοχημικών μονοπατιών, όπως η οξειδωτική φωσφορυλίωση, ο κύκλος του Krebs και η β-οξειδωση. Η σύνθεση του ATP είναι κομβική για την επιβίωση του οργανισμού. Τα τρία κυριότερα μονοπάτια στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς περιλαμβάνουν: 1) τη γλυκόλυση (μονοπάτι 1), 2) τον κύκλο του Krebs/ οξειδωτική φωσφορυλίωση (μονοπάτι 2) και 3) τη β-οξειδωση (μονοπάτι 3). Σε ένα αερόβιο περιβάλλον, η συνολική διαδικασία για τη μετατροπή της γλυκόζης σε CO<sub>2</sub> από τα μονοπάτια 1 και 2 (γνωστή ως κυτταρική αναπνοή) οδηγεί στην παραγωγή 38 ισοδύναμων ATP από κάθε μόριο γλυκόζης. Σε αναερόβιες συνθήκες, η γλυκόζη μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό οξύ από το μονοπάτι 1 και στη συνέχεια μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ. Από αυτό το μονοπάτι παράγονται δυο ισοδύναμα ATP. Αντίθετα από τη γλυκόζη, τα λιπαρά οξέα παράγουν ATP μέσω β-οξειδωσης (μονοπάτι 3). Ο αριθμός των ATP που παράγονται, εξαρτάται από τον αριθμό

ανθράκων της ανθρακικής αλυσίδας των λιπαρών οξέων. Κατά συνέπεια, το μονοπάτι 3 φαίνεται να παράγει μεγαλύτερες ποσότητες ATP από τα άλλα δυο.

Η μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η διαδικασία αυτή συνδέεται άμεσα και με την παραγωγή ROS. Συγκεκριμένα, όταν ηλεκτρόνια διαρρέουν από την αναπνευστική αλυσίδα, αντιδρούν με το O<sub>2</sub> και παράγουν υπεροξειδία. Δεδομένου ότι πρέπει να υπάρχει ισορροπία μεταξύ της σύνθεσης ATP και της κυτταρικής οξειδωσης για τη σωστή λειτουργία του κυττάρου, μια μόνο αλλαγή στη λειτουργία του μιτοχονδρίου οδηγεί σε σημαντικές αλλαγές στον μεταβολισμό της ενέργειας του κυττάρου και στην παραγωγή ROS.

Η εκτενής παραγωγή ROS προκαλεί μια αλυσίδα φαινομένων καταστροφικών για το κύτταρο. Αναλυτικότερα, προκαλείται οξειδωση των λιπιδίων, καταστροφή του mtDNA/ RNA, οξειδωση των πρωτεϊνών και απελευθέρωση του κυτοχρώματος c, που οδηγεί στην απελευθέρωση αποπτωτικών παραγόντων. Οι μιτοχονδριακές μεταλλάξεις, σε συνδυασμό με το οξειδωτικό στρες, ενεργοποιούν τη διαδικασία της απόπτωσης.<sup>46</sup>

Στα καρκινικά κύτταρα, τα αυξημένα επίπεδα ROS προκαλούν πληθώρα αλλαγών στον πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση και στην απόπτωση των κυττάρων. Η αύξηση των ROS, μαζί με τη δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, κάνει τα καρκινικά κύτταρα πιο ευάλωτα σε περαιτέρω οξειδωτικό στρες, σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, που εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ROS.

### **2.6.3 Στόχευση μιτοχονδρίου**

Οι αρχές με βάση τις οποίες κατανέμονται τα διάφορα είδη φωτοευαίσθητοποιητών στα μιτοχόνδρια έχουν εν μέρει αποσαφηνιστεί. Τα λειτουργικά μιτοχόνδρια είναι πολωμένα κατά μήκος της μεμβράνης τους, με το εσωτερικό ελαφρώς πιο αρνητικό από το εξωτερικό. Η πόλωση αυτή οφείλεται στη διαφορά δυναμικού της μεμβράνης και της διαβάθμισης του pH, που προκαλείται από την άντληση πρωτονίων από τη μιτοχονδριακή μήτρα προς τον διαμεμβρανικό χώρο. Η πόλωση αυτή και η παρουσία συγκεκριμένων λιπιδίων και πρωτεϊνών στο εσωτερικό και εξωτερικό της μεμβράνης επηρεάζουν την κατανομή των φωτοευαίσθητοποιητών.

Αρκετοί φωτοευαισθητοποιητές συσσωρεύονται στα μιτοχόνδρια είτε ως αποτέλεσμα του φορτίου τους (θετικά φορτισμένοι), είτε εξαιτίας της υδροφοβικότητάς τους (αρνητικά φορτισμένοι). Παραδείγματος χάριν, το συνολικό φορτίο που φέρουν οι πλευρικές ομάδες της πορφυρίνης καθορίζει την κατανομή της μέσα στο κύτταρο. Οι θετικά φορτισμένες πορφυρίνες κατανέμονται στα μιτοχόνδρια, ενώ οι αρνητικά φορτισμένες στα λυσοσώματα.<sup>40</sup> Ωστόσο, για τη συσσώρευση των φωτοευαισθητοποιητών στα μιτοχόνδρια δεν αρκεί μόνο να είναι θετικά φορτισμένοι, πρέπει επίσης να είναι και λιπόφιλοι. Καθώς τα θετικά φορτισμένα μόρια συσσωρεύονται, το αρνητικό δυναμικό κατά μήκος της μεμβράνης θα τείνει να εξουδετερωθεί. Σταδιακά, η υψηλή συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή θα οδηγήσει σε απώλεια του δυναμικού της μεμβράνης, προκαλώντας βλάβη στο μιτοχόνδριο.<sup>47</sup> Αυτή η ικανότητα των μιτοχονδρίων να συσσωρεύουν λιπόφιλα κατιόντα έχει μελετηθεί ως πιθανή θεραπεία, ιδιαίτερα στη στόχευση καρκινικών κυττάρων. Στα καρκινικά κύτταρα εμφανίζεται αύξηση της διαφοράς δυναμικού της μεμβράνης των μιτοχονδρίων σε σχέση με τα υγιή, οδηγώντας σε ακόμα μεγαλύτερη συγκέντρωση κατιόντων στο εσωτερικό τους.

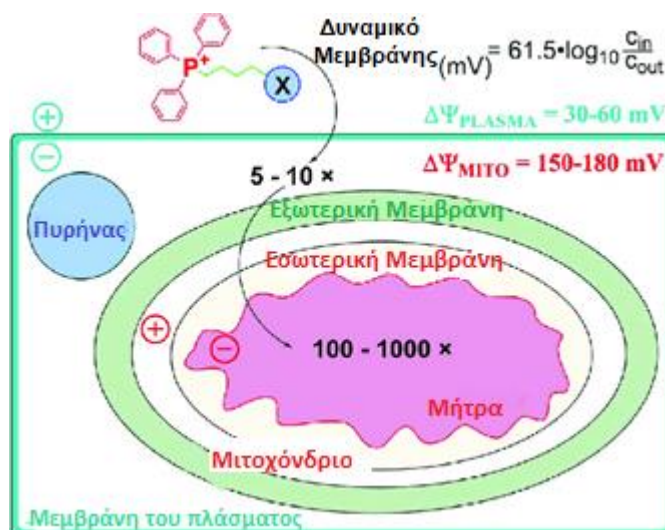
Συνεπώς, έχουν σχεδιαστεί κατιοντικά μόρια που δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές σε θεραπείες όπως η φωτοδυναμική ή η ραδιοθεραπεία. Εναλλακτικά, έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με αντικαρκινικές δραστικές ουσίες ή πρωτεΐνες για αύξηση της τοξικότητάς τους. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί αρκετοί μιτοχονδριακοί στοχευτές όπως τα τριφαινυλοφωσφονιακά κατιόντα, συζευγμένα με αντικαρκινικά φάρμακα (δοξορουβικίνη, χλωραμβουκίλη, πορφυρίνη, κουμαρίνη), το δεκαλίνιο (DQA), διάφορα πεπτιδία συζευγμένα με αντικαρκινικά φάρμακα, ροδαμίνες και γουανιδίνη.<sup>48, 49</sup> Αυτά τα κατιοντικά λιπόφιλα μόρια συσσωρεύονται στο μιτοχόνδριο των καρκινικών κυττάρων εκμεταλλευόμενα το αρνητικά φορτισμένο μικρο-περιβάλλον της μιτοχονδριακής μήτρας.

#### **2.6.4 Τριφαινυλοφωσφονιακά κατιόντα (TPP)**

Τα τριφαινυλοφωσφονιακά κατιόντα αποτελούν τον πιο γνωστό μιτοχονδριακό στοχευτή. Αποτελούνται από ένα θετικά φορτισμένο άτομο φωσφόρου, το οποίο συνδέεται με τρεις βενζολικούς δακτυλίους (υδρόφοβο τμήμα). Η μεγάλη

υδρόφοβη επιφάνειά του, του επιτρέπει την αλληλεπίδραση με τη διπλοστιβάδα της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, οδηγώντας σε πρόσληψή του από το μιτοχονδριακό πλέγμα.

Αλκυλιωμένα φωσφονιακά κατιόντα έχουν χρησιμοποιηθεί ως ανιχνευτές για τη μελέτη του μηχανισμού της διαφοράς δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης (Εικόνα 8).<sup>50</sup> Τα μόρια αυτά περνούν ευκολά στη μιτοχονδριακή μήτρα μέσω της διπλοστιβάδας, με τη σχετική συγκέντρωση των TPP στο εσωτερικό τμήμα της αρνητικά φορτισμένης μεμβράνης να αυξάνεται κατά μια τάξη μεγέθους για κάθε 60 mV αρνητικού δυναμικού μεμβράνης. Αυτό προκύπτει καθώς κατιοντικά άλατα μεταφέρονται από τις αντλίες μεμβράνης. Η διαφορά δυναμικού της πλασματικής μεμβράνης κυμαίνεται από -30 mV έως -60 mV, το οποίο επαρκεί για να προωθήσει ως και δέκα φορές τη συσσώρευση των TPP στο εσωτερικό του κυττάρου. Επιπλέον, η μιτοχονδριακή μεμβράνη εμφανίζει διαφορά δυναμικού -180 mV, ευνοώντας τη συσσώρευση των TPP κατά εκατό φορές εντός της μήτρας.



**Εικόνα 8:** Πρόσληψη των συζευγμάτων της TPP στο κυτταρόπλασμα από το εξωτερικό περιβάλλον οδηγούμενο από το δυναμικό μεμβράνης και περαιτέρω συσσώρευση στο εσωτερικό του μιτοχονδρίου.

Στη βιβλιογραφία, έχουν αναφερθεί αρκετές εφαρμογές των TPP ως μιτοχονδριακοί στοχευτές. Σύζευγμα TPP με χλωροαμβουκίλη (αντικαρκινικός παράγοντας που στοχεύει στο DNA) μείωσε την τιμή του IC<sub>50</sub> κατά δώδεκα φορές, σε σχέση με την απλή δραστική ουσία, σε καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων του μαστού.<sup>49</sup> Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι



παρατηρήθηκε μεγάλη συγκέντρωση του συζεύγματος στα μιτοχόνδρια. Ακόμα ένα παράδειγμα αποτελεί η σύνθεση διάφορων αναλόγων της Βιταμίνης Ε συζευγμένων με TPP. Από αυτά, η TPP-ηλεκτρολο-βιταμίνη Ε (VES) εμφάνισε ιδιαίτερα αυξημένη μιτοχονδριακή συσσώρευση.<sup>51</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΛΟΥΜΙΝΟΛΗ

#### 3.1.1 Εισαγωγή - χημειοφωταύγεια

Ο όρος φωταύγεια περιγράφει την εκπομπή ακτινοβολίας η οποία λαμβάνει χώρα όταν ένα μόριο μεταπίπτει από μια διεγερμένη κατάσταση στη θεμελιώδη. Το φαινόμενο της φωταύγειας διακρίνεται με βάση τον τρόπο διέγερσης των μορίων και μπορεί να προέρχεται από ακτινοβόληση, χημικές αντιδράσεις, θέρμανση και διάφορα άλλα φαινόμενα. Αναλυτικότερα, όταν η εκπομπή φωτός προέλθει από προηγούμενη απευθείας ακτινοβόληση του μορίου, χαρακτηρίζεται ως φωτοφωταύγεια. Η φωτοφωταύγεια διακρίνεται σε φθορισμό, όταν το μόριο από την  $S_1$  επιστρέψει στη  $S_0$  με μια μικρής διάρκειας εκπομπή, και ως φωσφορισμό, όταν παρατηρείται παρατεταμένη εκπομπή ακτινοβολίας από την  $T_1$  στη  $S_0$ .<sup>52</sup>

Η χημειοφωταύγεια είναι το φαινόμενο που παρατηρείται όταν το διεγερμένο προϊόν μιας χημικής αντίδρασης εκπέμπει φωτόνια κατά την επιστροφή του στη  $S_0$ . Κατά τη χημική αντίδραση παράγεται αρκετή ποσότητα ενέργειας, ώστε ένα ηλεκτρόνιο να διεγερθεί από τη  $S_0$  σε μια υψηλότερη ενεργειακά στάθμη. Η επιστροφή του ηλεκτρονίου πίσω στη θεμελιώδη κατάσταση, με ταυτόχρονη εκπομπή ενός φωτονίου, καλείται χημειοφωταύγεια. Υπάρχουν δυο τύποι χημειοφωταύγειας: η άμεση και η έμμεση.

Στην άμεση χημειοφωταύγεια, δυο αντιδραστήρια (το υπόστρωμα και ένα οξειδωτικό), παρουσία ενός καταλυτή και κάποιων συμπαραγόντων σχηματίζουν μια ενδιάμεση διεγερμένη κατάσταση. Το ενδιάμεσο αυτό μεταπίπτει στην  $S_0$ , εκπέμποντας ένα φωτόνιο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα άμεσης χημειοφωταύγειας αποτελεί η οξειδωση της λουμινόλης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ενέργεια της διεγερμένης κατάστασης δεν επαρκεί για την εκπομπή φωτός, αλλά μεταφέρεται σε ένα άλλο μόριο (έναν φωτοευαίσθητοποιητή), ο οποίος με τη σειρά του εκπέμπει φως. Αυτό το φαινόμενο αποτελεί την έμμεση χημειοφωταύγεια. Απαραίτητη προϋπόθεση συνιστά το φάσμα εκπομπής του δότη να συμπίπτει με το φάσμα απορρόφησης του δέκτη.<sup>53</sup>

### 3.1.2 Προϋποθέσεις εκπομπής χημειοφωταύγειας

Το φως που εκπέμπεται από τις αντιδράσεις χημειοφωταύγειας καλύπτει την περιοχή από το υπεριώδες έως το εγγύς υπέρυθρο. Για να μπορέσει μια χημική αντίδραση να οδηγήσει στην εκπομπή φωτός, θα πρέπει να πληρούνται τρεις βασικές προϋποθέσεις: <sup>53</sup>

1. Η πορεία της αντίδρασης θα πρέπει να ευνοεί τον σχηματισμό ενδιάμεσων στη διεγερμένη τους κατάσταση.
2. Η αντίδραση πρέπει να είναι εξώθερμη, με τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας να κυμαίνεται στην περιοχή των 170 - 300 kJ mol<sup>-1</sup>.
3. Θα πρέπει να υπάρχει ένα ευνοϊκό μονοπάτι αποδιέγερσης μέσω εκπομπής φωτονίου, με τις άλλες διεργασίες, όπως τα φαινόμενα της ενδο- ή δια-μοριακής μεταφοράς ενέργειας, της διάσπασης των μορίων και της απόσβεσης, να περιορίζονται στο ελάχιστο.

Επιπλέον, η ένταση της εκπομπής της χημειοφωταύγειας από μια αντίδραση εξαρτάται από την ταχύτητα της αντίδρασης και την αποτελεσματικότητά της στη δημιουργία διεγερμένων μορίων. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται από τον συντελεστή κβαντικής απόδοσης χημειοφωταύγειας ( $\Phi_{CL}$ ):

$$\Phi_{CL} = \frac{\text{συνολικός αριθμός φωτονίων που εκπέμπονται}}{\text{αριθμός μορίων που αντιδρούν}} \quad (1)$$

Η  $\Phi_{CL}$  είναι προϊόν τριών παραγόντων: του κλάσματος των αρχικών μορίων που αντιδρούν προς την παραγωγή διεγερμένων μορίων ( $\Phi_c$ ), του κλάσματος των διεγερμένων μορίων παράγονται από την παραπάνω πορεία ( $\Phi_e$ ) και της κβαντικής απόδοσης φθορισμού των παραπάνω διεγερμένων μορίων ( $\Phi_f$ ): <sup>54</sup>

$$\Phi_{CL} = \Phi_c \Phi_e \Phi_f \quad (2)$$

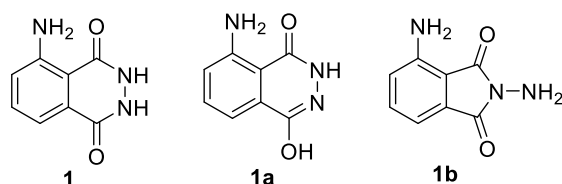
Πολλά οργανικά μόρια χημειοφωταυγούν, ωστόσο ο συντελεστής κβαντικής απόδοσής τους είναι αρκετά χαμηλός (μικρότερος του 1 %), γεγονός που οφείλεται τις περισσότερες φορές στις χαμηλές αποδόσεις των αντιδράσεων, στη χαμηλή μεταφορά ενέργειας αλλά ακόμα και στη μη επαρκή εκπομπή ακτινοβολίας από το διεγερμένο μόριο. Τέλος, η κβαντική απόδοση της χημειοφωταύγειας και το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το περιβάλλον στο οποίο η αντίδραση

λαμβάνει χώρα. Για παράδειγμα, η κβαντική απόδοση και το μήκος κύματος εκπομπής της λουμινόλης σε διάλυμα διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) είναι 0,05 και κυανοπράσινο ( $\lambda_{\max} = 480 - 502 \text{ nm}$ ), αντίστοιχα σε νερό 0,01 και κυανό-ιώδες ( $\lambda_{\max} = 425 \text{ nm}$ ).<sup>55</sup>

### 3.2 Λουμινόλη

Τα τελευταία 50 χρόνια, η λουμινόλη αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα χημειοφωταυγή αντιδραστήρια στην αναλυτική χημεία και τη βιολογία. Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση βαρέων μετάλλων, υπεροξειδίων και διαφόρων άλλων οργανικών ενώσεων, στην εγκληματολογία για την ανίχνευση αίματος, στη φαρμακοβιομηχανία κ.α.

Η 5-αμινο-2,3-διυδροφθαλαζιν-1,4-διόνη (**1**) ή 3-αμινοφθαλυδραζίδιο ή λουμινόλη είναι ένα κυκλικό ακυλο-υδραζίδιο, το οποίο στην κρυσταλλική δομή του μπορεί να βρίσκεται και στη μορφή 8-αμινο-4-υδροξυφθαλαζιν-1(2<sup>H</sup>)-όνη (**1a**) (ταυτομερές) (Σχήμα 2). Ωστόσο, η ακριβής μορφή της σε υδατικό διάλυμα δεν έχει αποσαφηνιστεί.

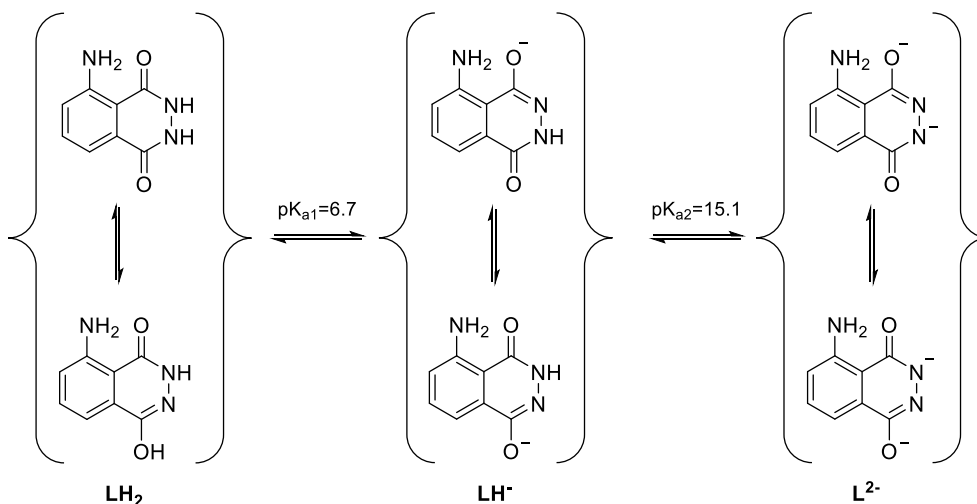


**Σχήμα 2:** Οι τρεις μορφές της λουμινόλης (**1**).

Επίσης, έχει προταθεί ότι, ανάλογα με τις συνθήκες σύνθεσης, η λουμινόλη υπάρχει ως μίγμα δυο ισομερών του **1a** και του **1b** (Σχήμα 2). Ως σήμερα, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι φυσικές και χημικές ιδιότητες των δυο ισομερών, ούτε και η αναλογία τους σε υδατικό διάλυμα έχει μελετηθεί εκτενώς, με τη μορφή **1b** να στερείται σημαντικές ιδιότητες όπως ο φθορισμός και η χημειοφωταύγεια.<sup>56</sup>

Η λουμινόλη (**1**) είναι ένα υποκίτρινο κρυσταλλικό στερεό, μέτρια ή λίγο διαλυτό στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες και αδιάλυτο στο νερό. Θεωρείται διπρωτικό ασθενές οξύ (LH<sub>2</sub>) με τιμές pK<sub>a</sub> 6,74 και 15,1. Αυτές οι δυο τιμές του pK<sub>a</sub> αντιστοιχούν σε απώλεια δυο πρωτονίων του ακυλο-υδραζιδίου (Σχήμα 3). Η **1** βρίσκεται κυρίως στην LH μορφή, αλλά σε όξινα διαλύματα πρωτονιώνεται πλήρως (LH<sub>2</sub>), ενώ σε βασικά διαλύματα βρίσκεται υπό τη μορφή

μονοαντιόντος (LH)<sup>-</sup> και διανιόντος (L)<sup>2-</sup>, με όλες τις μορφές της να υφίστανται κετο-ενολική ταυτομέρεια.<sup>57</sup>

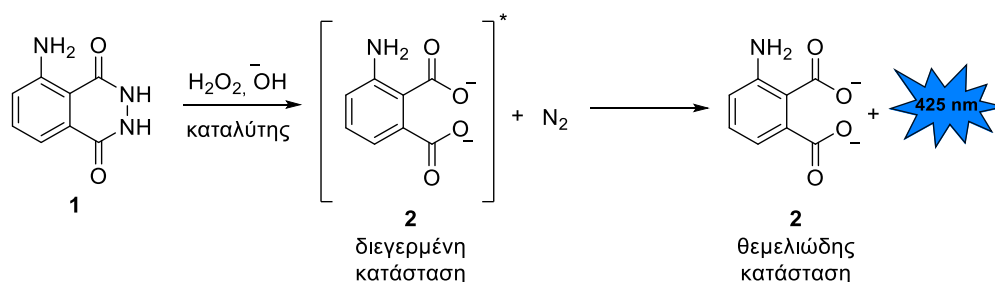


**Σχήμα 3:** Η πρωτονίωση της λουμινόλης (1) σε όξινο, ουδέτερο και βασικό διάλυμα (LH<sub>2</sub>, LH<sup>-</sup>, L<sup>2-</sup> αντιπροσωπεύουν την ουδέτερη λουμινόλη, το μονοανιόν και το διανιόν αντίστοιχα).

Επιπρόσθετα, τα διαλύματα της λουμινόλης είναι ευαίσθητα στο φως, σε διάφορους οξειδωτικούς παράγοντες, σε ισχυρές βάσεις και οξέα, ενώ είναι και θερμικά ασταθή και πρέπει να προστατεύονται από υψηλές θερμοκρασίες.

### 3.2.1 Χημειοφωταύγεια λουμινόλης

Οι περισσότερες αντιδράσεις χημειοφωταύγειας είναι αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, ενώ το διεγερμένο μόριο που παράγεται, δηλαδή το προϊόν της αντίδρασης, έχει διαφορετική χημική δομή από τα αντιδρώντα. Κατά την οξείδωση της λουμινόλης (1) παράγεται το 3-αμινοφθαλικό οξύ (3-APA, 2), το οποίο εκπέμπει φως κατά την επιστροφή του από τη διεγερμένη στη θεμελιώδη κατάσταση. Η κβαντική απόδοση αυτής της αντίδρασης είναι αρκετά χαμηλή ( $\Phi_{CL} = 0,01$ ) και το φάσμα εκπομπής εμφανίζει ένα μέγιστο στα 425 nm<sup>58</sup> (Σχήμα 4).



**Σχήμα 4:** Αντίδραση χημειοφωταύγειας λουμινόλης.

Η αντίδραση μπορεί να λάβει χώρα υπό διάφορες συνθήκες, είτε σε πρωτικούς είτε σε πολικούς απρωτικούς διαλύτες όπως DMSO, εξαμεθυλοφωσφοραμίδιο (HMPT) ή διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF). Σε πολικά απρωτικά μέσα, μόνο το O<sub>2</sub> και η παρουσία μιας βάσης είναι απαραίτητα για την αντίδραση χημειοφωταύγειας. Επιπρόσθετα, το νερό αποτελεί τον πιο κοινό πρωτικό διαλύτη για τις εν λόγω αντιδράσεις, εάν και η αντίδραση έχει μελετηθεί και σε χαμηλού μοριακού βάρους αλκοόλες. Σε αυτούς τους διαλύτες, η αντίδραση απαιτεί την παρουσία μιας βάσης, ενός οξειδωτικού παράγοντα, και είτε οξυγόνου, είτε υπεροξειδίου, ανάλογα με το σύστημα. Τα ένζυμα της υπεροξειδάσης, και ειδικότερα αυτά που προέρχονται από την υπεροξειδάση του χρένου (horseradish peroxidase, HRP), θεωρούνται ως οι πιο αποτελεσματικοί καταλύτες, καθώς δρουν σε pH = 8- 10 και εμφανίζουν μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

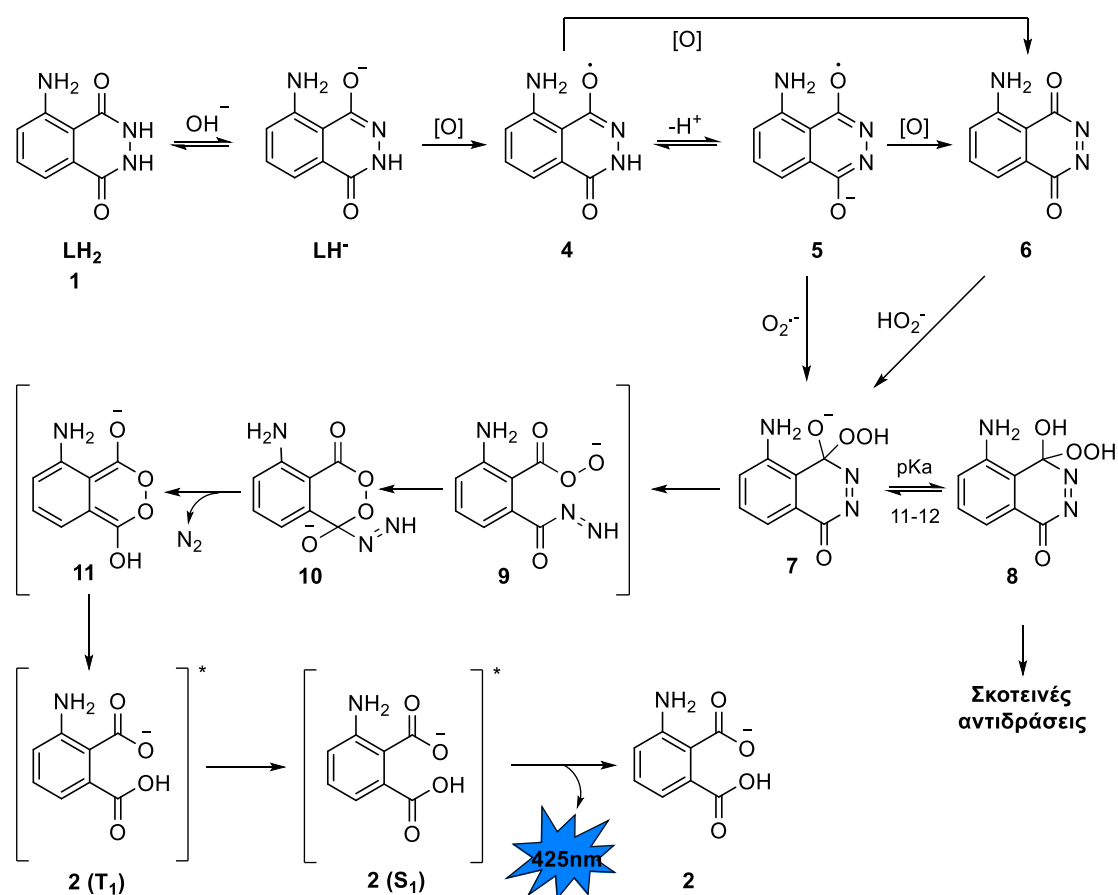
Τέλος, αρκετά μέταλλα μετάπτωσης [Co(II), Cu(II), Cr(II), Fe(II), Fe(III), Hg(II), Mn(IV), Ni(II)] και τα σύμπλοκα τους (φεροκένιο, σιδηροκυανιούχα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καταλύτες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που δίνουν δεν είναι ικανοποιητικά, γεγονός που συνδέεται με τη σχετικά χαμηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο και την απαιτούμενη αύξηση στο pH της αντίδρασης.

### 3.2.2 Μηχανισμός χημειοφωταύγειας

Παρόλο που το **2** είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνο για την εκπομπή της ακτινοβολίας, εντούτοις ο ακριβής μηχανισμός της αντίδρασης δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Σύμφωνα με τον ευρύτερα αποδεκτό προτεινόμενο μηχανισμό, η λουμινόλη (**1**) σε αλκαλικό περιβάλλον αποπρωτονιώνεται αρχικά στο μονοανιόν **LH<sup>-</sup>**, το οποίο έπειτα οξειδώνεται ώστε να δώσει την ενδιάμεση ρίζα **4** (Σχήμα 5).<sup>59</sup> Αυτή με τη σειρά της μπορεί να βρίσκεται σε ισορροπία με την αποπρωτονιωμένη μορφή της **5**. Οι δύο αυτές μορφές μπορούν να οξειδωθούν προς την ουδέτερη διαζοκινόνη **6**. Στη συνέχεια, προσθήκη είτε ιόντος υδροϋπεροξειδίου (προερχόμενο από την αποπρωτονίωση του H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pK<sub>a</sub> = 11,7) στην **6**, είτε ρίζας O<sub>2</sub><sup>-</sup> στην **5**, δίνει το υπεροξείδιο **7**.<sup>60</sup>

Ο προτεινόμενος μηχανισμός, μετά την προσθήκη του υπεροξειδίου στη διαζοκινόνη **6** (ή του σουπεροξειδίου στη ρίζα **5**) περιλαμβάνει: α) τη διάνοιξη του δακτυλίου της διαζοκινόνης (**9**), β) την ενδομοριακή προσθήκη του ανιόντος

του υπεροξειδίου στον άλλον καρβονυλικό άνθρακα (**10**) και γ) την απόσπαση στοιχειακού αζώτου, δημιουργώντας ένα κυκλικό αντι-αρωματικό ενδοϋπεροξειδίο **11** με πολύ ασθενείς δεσμούς. Αυτό υφίσταται διάσπαση και αναδιοργάνωση των δεσμών του, απελευθερώνοντας ενέργεια. Ως εκ τούτου, το **2(T<sub>1</sub>)** που σχηματίζεται βρίσκεται ηλεκτρονικά στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση (δυο ασύζευκτα ηλεκτρόνια ίδιου spin). Αυτό, στη συνέχεια, υφίσταται μια αργή αλλαγή του spin στην πρώτη διεγερμένη **2(S<sub>1</sub>)** (δυο ασύζευκτα ηλεκτρόνια διαφορετικού spin) και επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση με εκπομπή φωτός. Αποδείξεις για αυτό το μονοπάτι έχουν βρεθεί από μελέτες σε διαζοκινόνες που δείχνουν ότι αυτά τα μόρια παράγουν χημειοφωταύγεια σε αντιδράσεις με H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> χωρίς την ύπαρξη κάποιου καταλύτη, με προϊόν της αντίδρασης το **2** στην ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση.<sup>61</sup>

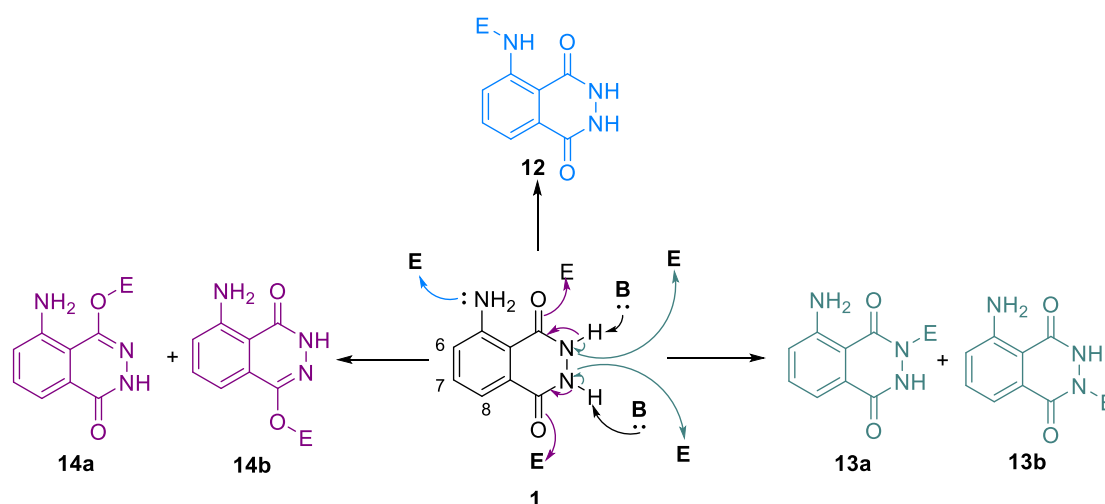


**Σχήμα 5:** Προτεινόμενος μηχανισμός χημειοφωταύγειας της λουμινόλης.

### 3.3 Αντιδράσεις λουμινόλης

#### 3.3.1 Γενικά

Η ευρεία χρήση της λουμινόλης (**1**), σε συνδυασμό με τον χαμηλό συντελεστή κβαντικής απόδοσής της, έχει οδηγήσει στη σύνθεση παράγωγων λουμινόλης (**1**) και ισολουμινόλης (**3**) με σκοπό τη βελτίωση της χημειοφωταύγειας. Η **1** φαίνεται ότι έχει πέντε πυρηνόφιλα κέντρα (Σχήμα 6). Το πρώτο πυρηνόφιλο κέντρο βρίσκεται στην 5-αμινομάδα (προϊόν **12**). Σε βασικό περιβάλλον τα πρωτόνια της υδραζίνης (που είναι όξινα) αποσπώνται, οδηγώντας στο μονοανιόν  $\text{LH}^-$ , στο οποίο το αρνητικό φορτίο εντοπίζεται στη 2-N ή 3-N θέση. Το μονοανιόν  $\text{LH}^-$  στις δυο αυτές θέσεις μπορεί είτε να αντιδράσει με ένα ηλεκτρονιόφιλο κέντρο (προϊόντα **13a**, **13b**), είτε να δώσει την ενολική του μορφή, όπου το αρνητικό φορτίο εντοπίζεται στη 1-O ή 4-O θέση (προϊόντα **14a**, **14b**). Συνεπώς, από την αντίδραση της λουμινόλης με ένα ηλεκτρονιόφιλο (E) παρουσία βάσης (B) μπορούν θεωρητικά να προκύψουν πέντε ισομερή προϊόντα.



**Σχήμα 6:** Πιθανές θέσεις αντίδρασης της λουμινόλης με ένα ηλεκτρονιόφιλο E παρουσία βάσης B.

Η τροποποίηση της **1** για τη σύνθεση ισχυρότερα χημειοφωταυγών παραγώγων πραγματοποιείται με υποκατάσταση, είτε στην 5-αμινομάδα, είτε στον αρωματικό δακτύλιο από άλλους υποκαταστάτες. Γενικά, η εισαγωγή μιας ομάδας - δότη ηλεκτρονίων (αρυλο- ή ακυλο-) στην αμινομάδα της **1** οδηγεί σε μείωση της χημειοφωταύγειας, ενώ, αντίθετα, υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο προκαλεί αύξηση. Η υποκατάσταση από αμινο- ή μεθοξυ- ομάδες



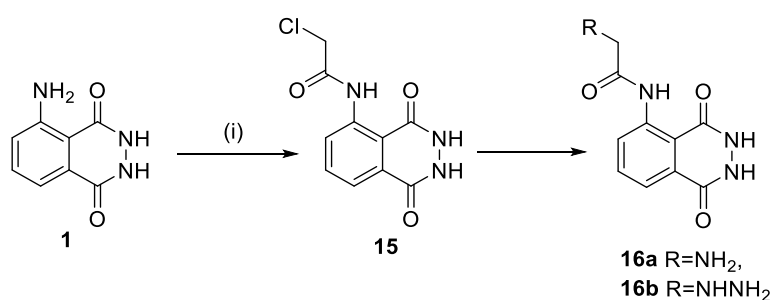
αυξάνει την ένταση της χημειοφωταύγειας, ενώ η εισαγωγή ηλεκτραρνητικών ομάδων, όπως η νιτρο- και η χλωρο- ομάδα, οδηγεί σε αδρανοποίηση του μηχανισμού της χημειοφωταύγειας. Η υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο από δυο μεθοξυ-ομάδες κάνει τα παράγωγα της λουμινόλης αρκετά πιο χημειοφωταυγή, ωστόσο σημαντικό κριτήριο αποτελεί και η θέση υποκατάστασης. Με ταυτόχρονη υποκατάσταση στις θέσεις 6 και 8 (Σχήμα 6) φαίνεται ότι επιτυγχάνονται τα καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τις άλλες θέσεις (θέσεις 6 και 7 ή 7 και 8).<sup>62, 63</sup>

Στην ισολουμινόλη (**3**) (η 6-άμινο ισομερής μορφή της λουμινόλης), η *N*-(4-υποκατεστημένη-βενζυλο)-ισολουμινόλη με υποκαταστάτη 4-βρωμο, 4-νιτρο ή 4-μεθοξυ-ομάδα έδωσε 0,03 - 4,7 φορές τη χημειοφωταύγεια της μη υποκατεστημένης λουμινόλης. Τα 6-*N*-διαλκυλιωμένα παράγωγα της ισολουμινόλης εμφανίζουν έως και διπλάσια Φ<sub>CL</sub> σε σχέση με τη λουμινόλη.<sup>64, 65</sup>

### 3.3.2 Αντιδράσεις ακυλίωσης

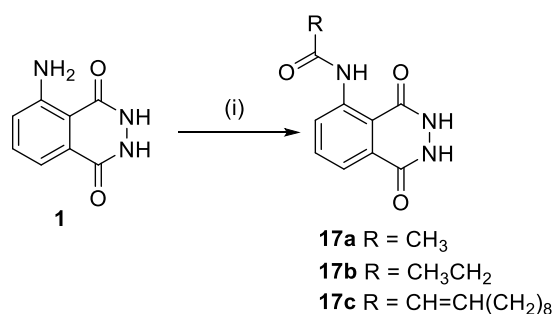
Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολύ λίγες αναφορές για την ακυλίωση της λουμινόλης και μια μόνο για την ισολουμινόλη. Η σύνθεση των παραγώγων λουμινόλης αποσκοπεί στη μελέτη του μηχανισμού χημειοφωταύγειας, αλλά και τη μεταβολή αυτής, ανάλογα με τον υποκαταστάτη, ή σε εφαρμογές.

Η πρώτη ακυλίωση λουμινόλης αναφέρθηκε το 1949 από τους Cross και Drew, οι οποίοι συνέθεσαν τέσσερα ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης με χρήση χλωροακετυλοχλωριδίου σε διάλυμα οξικού οξέος και πυριδίνης (Σχήμα 7). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό αναρροή για 30 λεπτά.<sup>66</sup>



**Σχήμα 7:** Χλωροακετυλίωση της λουμινόλης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) 2-χλωροακετυλοχλωρίδιο, πυριδίνη, AcOH, Δ, 30 min.

Το 1966 ο Omote και η ομάδα του παρουσιάζουν μια βελτιστοποιημένη μέθοδο ακυλίωσης, η οποία περιλαμβάνει τη χρήση ακετυλοχλωριδίου, αλλά με διαλύτη DMF, υπό την παρουσία πυριδίνης. Η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Το DMF αποτελεί ιδανικό διαλύτη για την ακυλίωση της λουμινόλης, καθώς εμφανίζει μεγάλη διαλυτότητα σε αυτόν, σε αντίθεση με τους περισσότερους οργανικούς διαλύτες (Σχήμα 8).<sup>67</sup> Υπό την παρουσία μεγάλης περισσειας ακετυλοχλωριδίου παρατηρήθηκαν τα διακυλιωμένα παράγωγα. Τα ακυλιωμένα παράγωγα εμφανίζουν μέγιστο απορρόφησης στα 300 nm, ενώ εμφανίζουν μέγιστο εκπομπής στα 480 nm, με χρώμα χημειοφωταύγειας έντονο μπλε.<sup>67, 68</sup>



**Σχήμα 8:** Ακετυλίωση της λουμινόλης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) Πυριδίνη, AcOH, Δ, 30 min.

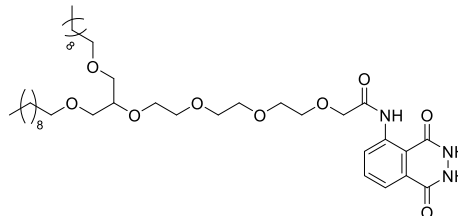
Ακολουθώντας τις παραπάνω συνθετικές πορείες, συντέθηκαν αρκετά παράγωγα λουμινόλης και ισολουμινόλης, κάποια εκ των οποίων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.<sup>69-72</sup>

**Πίνακας 1:** Ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης. Παρουσιάζονται οι εμπειρικές ονομασίες τους και οι αντίστοιχες δομές τους.

Όνομα Παραγώγου	Δομή
LC11	

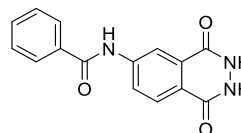
---

**TF46**



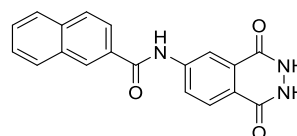
---

**Lu-Ben**



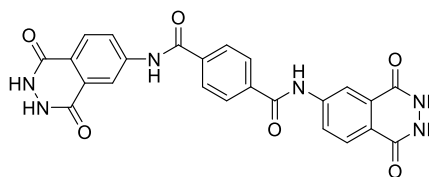
---

**Lu-Np**



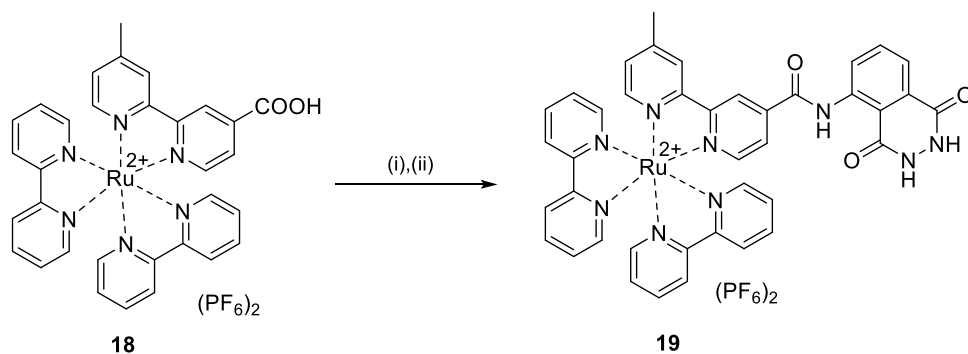
---

**Lu-p-Ben**



---

Το 2015 αναφέρεται η σύζευξη της λουμινόλης με ένα σύμπλοκο του ρουθηνίου **18**, με σκοπό την ανίχνευση H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> σε υδατικά διαλύματα (Σχήμα 9).<sup>69</sup> Το σύμπλοκο **18**, που φέρει οξύ στον έναν υποκαταστάτη του, ενεργοποιήθηκε μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωρίδιο (SOCl<sub>2</sub>), ώστε να δώσει το αντίστοιχο χλωρίδιο οξέος, και στη συνέχεια προστέθηκε σε ένα διάλυμα της **1** σε ακετονιτρίλιο και τριαιθυλαμίνη, σχηματίζοντας το **19**. Όταν η ανθρακική αλυσίδα του οξέος αυξήθηκε κατά τρεις άνθρακες, η ακυλίωση πραγματοποιήθηκε με χρήση συζευκτικών αντιδραστηρίων HATU σε DMF και βάση DIEA.<sup>73</sup>



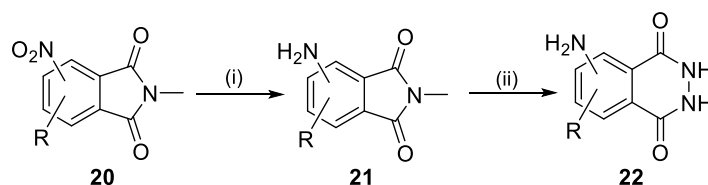
**Σχήμα 9:** Σύνθεση του συμπλόκου  $\text{Ru}[(\text{bpy})_2\text{luminol-bpy}](\text{PF}_6)_2$ . Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $\text{SOCl}_2$ , DCM,  $\Delta$ , (ii) **1**, ACN,  $\Delta$ .

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ακυλίωση της **1** και της **3** με χρήση σουκινικού ανυδρίτη σε χαμηλή θερμοκρασία για να δώσει το αντίστοιχο άκυλο παράγωγο με καρβόξυ τελικό άκρο.<sup>74</sup>

### 3.3.3 Αντιδράσεις υποκατάστασης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η μονο- ή δι-υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο της **1** αυξάνει τον συντελεστή χημειοφωταύγειας σε σχέση με εκείνον της αρχικής λουμινόλης **1**. Εντούτοις, δεν υπάρχουν αρκετές αναφορές για τη σύνθεση μονο- και δι-υποκατεστημένων παραγώγων της λουμινόλης στη διεθνή βιβλιογραφία.

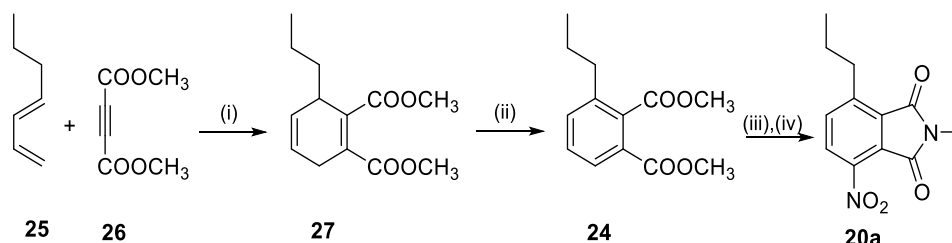
Η σύνθεση των μονο-υποκατεστημένων παραγώγων πραγματοποιείται σύμφωνα με την γενική μέθοδο που περιγράφεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 10).<sup>64</sup> Ξεκινώντας από τα πρόδρομα *N*-μεθυλονιτροφθαλιμίδια (**20**) με καταλυτική αναγωγή προκύπτουν τα αντίστοιχα *N*-μεθυλο-φθαλιμίδια (**21**) και αυτά μέσω μιας αντίδρασης υδραζίνολυσης δίνουν τα τελικά υποκατεστημένα παράγωγα της λουμινόλης **22**.<sup>75</sup>



**Σχήμα 10:** Σύνθεση μονο-υποκατεστημένων παραγώγων λουμινόλης (**22**). Αντιδραστήρια: (i)  $\text{H}_2$ , καταλύτης, (ii) υδραζίνη.

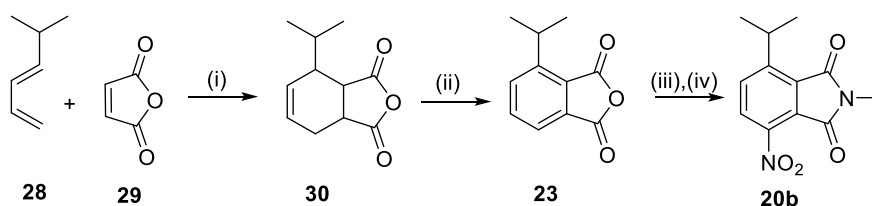
Τα *N*-μεθυλονιτροφθαλιμίδια **20** συντίθενται από τους αντίστοιχους ανυδρίτες **23** ή διεστέρες **24** μέσω θέρμανσης με 1,3 διμεθυλο ουρία (DMU).

Αναλυτικότερα, το παράγωγο **20a** (Σχήμα 11) παρασκευάζεται μέσω μιας Diels-Alder αντίδρασης του 1,3-επταδιενίου **25** με τον ακετυλενοδικαρβοξυλικο διμεθυλεστέρα **26**, αρωματοποίηση του **27** μέσω αφυδρογόνωσης με Pd/C, νίτρωση του **24** με χρήση μίγματος νιτρικού-θειικού οξέος και θέρμανση με DMU για να παραληφθεί το **20a**.



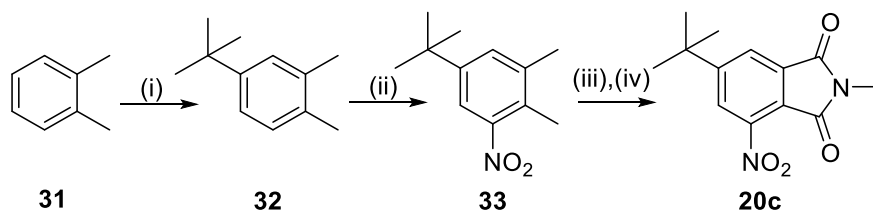
**Σχήμα 11:** Σύνθεση *N*-μεθυλονιτροφθαλιδίου **20a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) Δ, (ii) Pd/C, Δ, (iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, (iv) DMU

Εναλλακτικά, το παράγωγο **20b** (Σχήμα 12) συντίθεται με αντίδραση του 5-μεθυλο-1,3-εξαδιενίου **28** με μηλεϊνικό ανυδρίτη **29** μέσω μιας Diels Alder αντίδρασης, αρωματοποίηση του **30** μέσω βρωμίωσης και αποβρωμίωσης (προϊόν **23**), ακολουθούμενη από νίτρωση και θέρμανση με DMU, ώστε να παραχθεί το επιθυμητό προϊόν **20b**. Από τις δυο αυτές μεθόδους αρωματοποίησης προτιμάται η αφυδρογόνωση μέσω Pd/C (Σχήμα 11).



**Σχήμα 12:** Εναλλακτική πορεία σύνθεσης νιτρο-φθαλιμιδίων. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) Δ, (ii) Br<sub>2</sub>, AcOH, (iii) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, (iv) DMU.

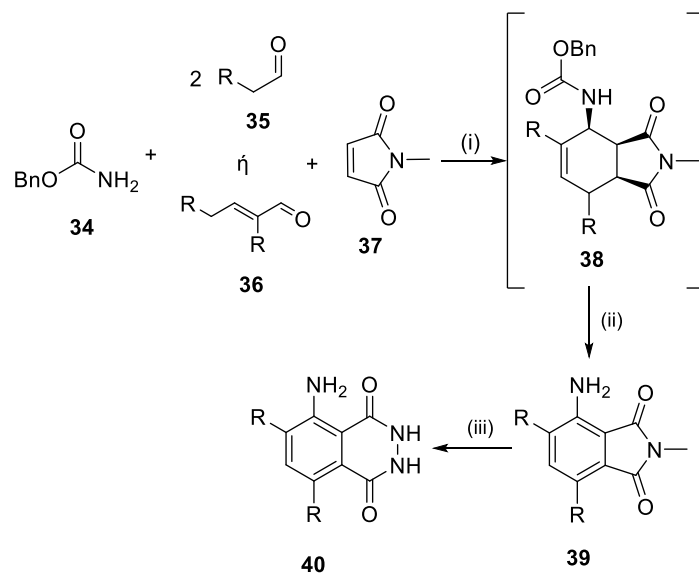
Για υποκατάσταση του δακτυλίου σε μετα θέση ακολουθείται μια ελαφρώς διαφορετική πορεία (Σχήμα 13). Ξεκινώντας από *o*-ξυλόλιο **31** και μέσω Friedel Crafts αλκυλίωσης ακολουθούμενης από νίτρωση, προκύπτει το 3-νιτρο-5-τερτ-βουτυλ-*o*-ξυλόλιο **33**. Ακολουθεί οξείδωση με νιτρικό οξύ και τέλος συμπύκνωση με DMU για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος **20c**.<sup>76</sup>



**Σχήμα 13:** Πορεία σύνθεσης παραγώγων υποκατεστημένα σε μετα θέση. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $(\text{CH}_3)_3\text{CCl}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , (ii)  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , (iii)  $\text{HNO}_3$ ,  $\Delta$ , (iv) DMU.

Το 2004 η ομάδα του Newmann ανέπτυξε μια μέθοδο για τη σύνθεση δι-υποκατεστημένων παραγώγων λουμινόλης μέσω αντιδράσεων τριών συστατικών (ΑΔΔ αντίδραση - αμίδιο, αλδεΐδη και διενόφιλο). Οι λουμινόλες αυτές συντέθηκαν σε 3 βήματα (Σχήμα 14). Ανάλογα με το είδος της αλδεΐδης (αλκυλο- ή αρυλο-) μπορεί να επιτευχθεί και η αντίστοιχη υποκατάσταση του αρωματικού δακτυλίου στις θέσεις C-6, C-7 και C-8. Με προσθήκη δυο ισοδύναμων αλειφατικής αλδεΐδης **35** επιτυγχάνεται υποκατάσταση στις θέσεις C-6 και C-8 από την ίδια ομάδα. Αντίθετα, η εισαγωγή α,β-ακόρεστων αλδεϊδών **36** παράγει *in situ* το 1-ακυλαμινο-1,3-βουταδιένιο, το οποίο έχει τέσσερα κέντρα υποκατάστασης.

Ακολουθεί αρωματοποίηση του **38** για να προκύψουν τα υποκατεστημένα 3-αμινοφθαλιμίδια **39** μέσω θέρμανσης σε διαλύτη τριγλύμη υπό την παρουσία 10% Pd/C. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η χρήση του καταλύτη οξειδώνει τον κυκλοεξενικό δακτύλιο για να σχηματιστεί το αντίστοιχο αρένιο με ταυτόχρονη αποπροστασία της αμινομάδας. Τέλος, τα 3-αμινοφθαλιμίδια **39** που προκύπτουν αντιδρούν με περίσσεια υδραζίνης για να προκύψουν τα υποκατεστημένα παράγωγα λουμινόλης **40**.<sup>77</sup>



**Σχήμα 14:** Πορεία σύνθεσης διυποκατεστημένων στο δακτύλιο παραγώγων λουμινόλης.  
Αντιδραστήρια και συνθήκες : (i)  $[H^+]$ , (ii) Pd/C, (iii) υδραζίνη.

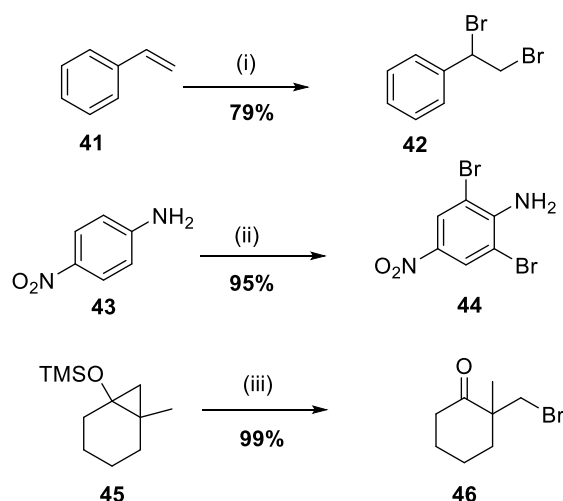
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΒΡΩΜΙΩΣΗΣ

#### 4.1 Εισαγωγή

Η αντίδραση βρωμίωσης είναι μια από τις πιο σημαντικές αντιδράσεις μετατροπής στην Οργανική Σύνθεση, με τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων να βρίσκουν πληθώρα εφαρμογών. Για παράδειγμα, χρησιμοποιούνται ως ενδιάμεσα μόρια για τη σύνθεση φαρμακευτικών και άλλων προϊόντων, ως πιθανοί αντιμικροβιακοί, αντιβακτηριακοί αντινεοπλασματικοί, ή αντιικοί παράγοντες, ακόμα και στη βιομηχανία ως επιβραδυντικά φλόγας.

Η κλασική αντίδραση βρωμίωσης πραγματοποιείται με στοιχειακό βρώμιο ( $\text{Br}_2$ ). Άλλες αντιδράσεις στις οποίες το βρώμιο χρησιμοποιείται ως βρωμιωτικός παράγοντας, είναι οι βρωμιώσεις ολεφινών, μετατροπές καρβονυλο- και αρωματικών ενώσεων, κ.α.(Σχήμα 15).<sup>78</sup>



**Σχήμα 15:** Παραδείγματα αντιδράσεων βρωμίωσης με στοιχειακό  $\text{Br}_2$ . Αντιδραστήρια και συνθήκες : (i)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , (ii)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $65^\circ\text{C}$ , (iii)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{DCM}$ ,  $-70^\circ\text{C}$ .

Το  $\text{Br}_2$  αποτελεί ένα μη φιλικό αντιδραστήριο, καθώς είναι τοξικό, διαβρωτικό υγρό με χαμηλό σημείο ζέσεως ( $58,8^\circ\text{C}$ ) και επικίνδυνους ατμούς. Ως αντιδραστήριο δεν είναι εκλεκτικό, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ένας καταλυτής απαιτείται για να υποκινήσει την αντίδραση. Ως εκ τούτου, αποτελεί επιτακτική ανάγκη η αντικατάστασή του με άλλους βρωμιωτικούς παράγοντες που θα αποφέρουν τόσο μεγαλύτερη εκλεκτικότητα, όσο και πιο φιλικά

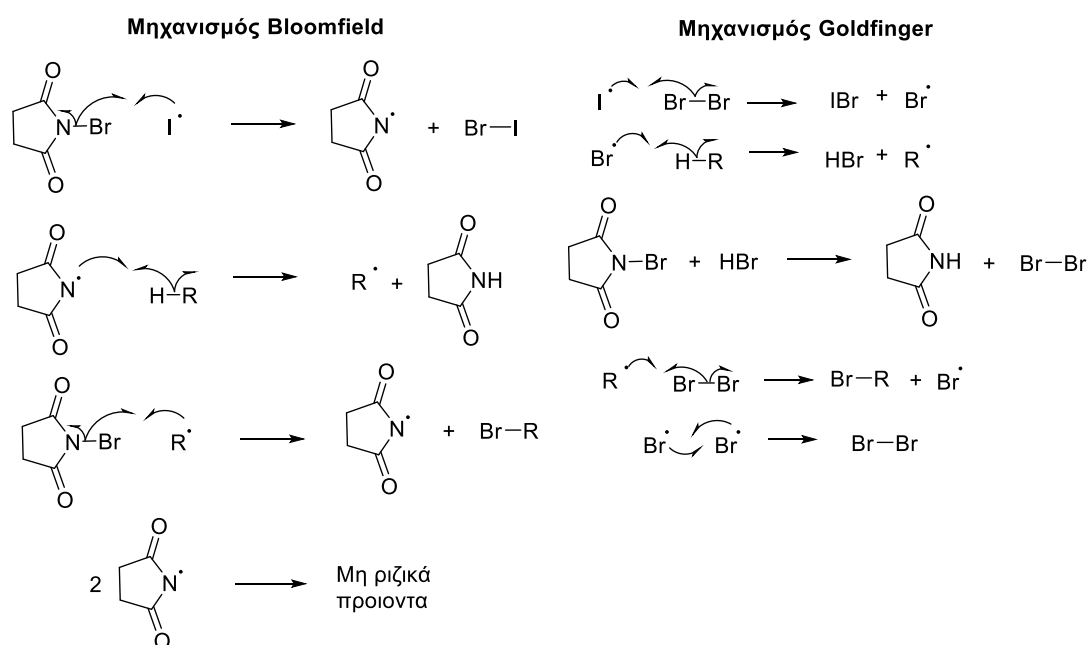


πρωτόκολλα χρήσης. Ορισμένα από αυτά τα αντιδραστήρια θα αναφερθούν αναλυτικά παρακάτω.

## 4.2 Βρωμίωση με *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (NBS)

Το *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (NBS) ανακαλύφθηκε από το Ziegler και συντίθεται μέσω αντίδρασης βρωμίωσης του σουκινιμιδίου με Br<sub>2</sub> σε αλκαλικό περιβάλλον.<sup>79</sup> Το NBS χρησιμοποιείται για βρωμίωση ακόρεστων δεσμών, αρωματικών ενώσεων ή βρωμίωση σε αλλυλική και βενζυλική θέση.

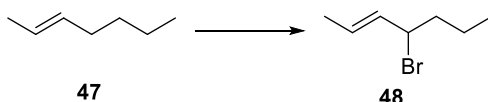
Οι αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχει το NBS πραγματοποιούνται μέσω δυο προτεινόμενων μηχανισμών (ελευθέρων ριζών ή ιοντικός μηχανισμός) (Σχήμα 16). Το 1944 ο Bloomfield πρότεινε τον μηχανισμό μέσω ελευθέρων ριζών, στον οποίο περιλαμβάνονται τρία στάδια: έναρξη, διάδοση και τερματισμός της αντίδρασης. Σε αυτόν τον μηχανισμό, η ρίζα σουκινιμιδίου είναι ο φορέας διάδοσης της βρωμίωσης (Σχήμα 16).<sup>80</sup> Αργότερα, ο Goldfinger πρότεινε ότι τα ενεργά είδη στη βρωμίωση με NBS είναι τα άτομα βρωμίου, που σχηματίζονται και αυτά μέσω του μηχανισμού του Bloomfield. Έως σήμερα, και οι δυο μηχανισμοί θεωρούνται εξίσου πιθανοί.



**Σχήμα 16:** Προτεινόμενοι μηχανισμοί αντίδρασης NBS από τους Bloomfield και Goldfinger.

### 4.2.1 Αλλυλική και βενζυλική βρωμίωση

Για τις αντιδράσεις αλλυλικής και βενζυλικής βρωμίωσης, ένα διάλυμα NBS σε άνυδρο τετραχλωράνθρακα (CCl<sub>4</sub>) θερμαίνεται υπό αναρροή ή ακτινοβολείται. Ως εκκινητής ριζών χρησιμοποιείται το αζω-ισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN) ή το βενζοϋλοϋπεροξειδίο (BPO) και η αντίδραση πραγματοποιείται μέσω μηχανισμού ελευθέρων ριζών.<sup>81, 82</sup> Μια τυπική αλλυλική βρωμίωση παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 17).<sup>83</sup>

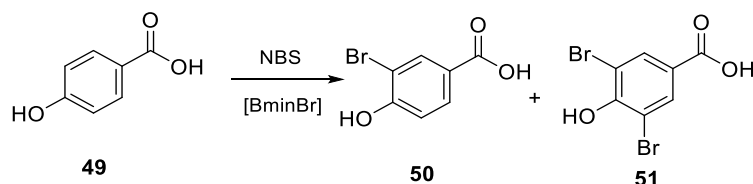


**Σχήμα 17:** Αντίδραση αλλυλικής βρωμίωσης του (*E*)-εππ-2-ενίου **47**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) NBS, BPO, CCl<sub>4</sub>, Δ.

Η αλλυλική ή βενζυλική ρίζα που σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης είναι πιο σταθερή σε σχέση με τις ρίζες στις ακραίες θέσεις, με αποτέλεσμα τα κυριότερα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων να είναι τα αλλυλικά και βενζυλικά βρωμίδια αντίστοιχα. Η αντίδραση αυτή είναι γνωστή ως Wolf-Ziegler.<sup>79</sup> Γενικά, το NBS είναι πολύ δραστικό, διασπάται σταδιακά σε θερμοκρασία δωματίου, και χρησιμοποιείται σε μεγάλη περίσσεια σε αρκετές αντιδράσεις.<sup>78</sup>

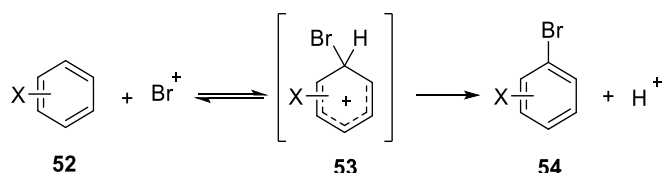
### 4.2.2 Αρωματική βρωμίωση

Η αντίδραση βρωμίωσης αρωματικών δακτυλίων πραγματοποιείται συνήθως σε διάλυμα CCl<sub>4</sub>.<sup>84</sup> Σε ενεργοποιημένους αρωματικούς δακτυλίους, η αντίδραση πραγματοποιείται με πολικούς διαλύτες όπως DMF, THF και ιοντικά υγρά, στους οποίους εμφανίζει και μεγάλη τοποεκλεκτικότητα κατά την ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση<sup>85</sup> (Σχήμα 18).<sup>86</sup> Σε λιγότερα δραστικά υποστρώματα, η αντίδραση πραγματοποιείται μόνο υπό την ύπαρξη ενός ισχυρού οξέος κατά Lewis ή ενός πρωτικού οξέος. Εκτός από την επίδραση του διαλύτη, καθοριστικό ρόλο έχει και η επίδραση του υποκαταστάτη στην αντίδραση. Στις αρωματικές ενώσεις που φέρουν ομάδες δότες ηλεκτρονίων, η αντίδραση ολοκληρώνεται γρήγορα και με μεγάλη εκλεκτικότητα ως προς το μονο-βρωμιωμένο προϊόν. Αντίθετα, με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, η αντίδραση είναι αργή και με χαμηλότερα ποσοστά μετατροπής.



**Σχήμα 18:** Παράδειγμα αρωματικής βρωμίωσης του *p*-υδροξυβενζοϊκού οξέος **49** σε διάλυμα ιοντικών υγρών. Αντιδραστήρια και συνθήκες : (i) NBS, [BminBr].

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης περιλαμβάνει δυο στάδια (Σχήμα 19). Αρχικά, πραγματοποιείται ετερολυτική διάσπαση του NBS/Br<sub>2</sub> για να δημιουργηθεί το ηλεκτρονιόφιλο Br<sup>+</sup>. Το Br<sup>+</sup> προσβάλλεται από το ηλεκτρονιακό σύστημα π του πυρινόφιλου βενζολικού δακτυλίου **52** σε ένα αργό στάδιο, καθοριστικό της ταχύτητας της αντίδρασης, και σχηματίζει ένα μη αρωματικό ενδιάμεσο καρβοκατιόν **53** γνωστό ως ιόν αρενίου ή ενδιάμεσο Wheland. Παρόλο που το καρβοκατιόν αυτό είναι σταθεροποιημένο, λόγω απεντοπισμού, σε σύγκριση με τα τυπικά άλκυλο καρβοκατιόντα, το ενδιάμεσο της ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης είναι λιγότερο σταθερό από τον αρχικό βενζολικό δακτύλιο. Κατά συνέπεια, η ηλεκτρονιόφιλη αρωματική προσβολή στον βενζολικό δακτύλιο είναι ενδόθερμη, απαιτεί σημαντική ενέργεια ενεργοποίησης και είναι μια αρκετά αργή αντίδραση. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο καρβοκατιόν χάνει ένα πρωτόνιο και σχηματίζεται το ουδέτερο προϊόν υποκατάστασης **54**, καθώς δυο ηλεκτρόνια από τον δεσμό C-H μεταφέρονται προς τον νέο αρωματικό δακτύλιο.<sup>88</sup> Υποκατάστατες δότες π-ηλεκτρονίων σταθεροποιούν αυτό το θετικό φορτίο, άρα και το ενδιάμεσο του, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης, ευνοώντας την ηλεκτρονιόφιλη αρωματική βρωμίωση.



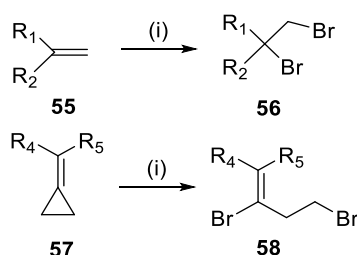
**Σχήμα 19:** Ηλεκτρονιόφιλη αρωματική βρωμίωση.

### 4.2.3 Βρωμίωση ολεφινών

Η βρωμίωση ολεφινών πραγματοποιείται μέσω του μηχανισμού ηλεκτρονιόφιλης προσθήκης. Υπό συνήθεις συνθήκες, δηλαδή τη θέρμανση διαλύματος NBS σε CCl<sub>4</sub>, η προσθήκη στον διπλό ή τριπλό δεσμό δεν ευνοείται

κινητικά έναντί της υποκατάστασης. Εντούτοις, η αντίδραση πραγματοποιείται βιβλιογραφικά με πολύ υψηλές αποδόσεις, με την προσθήκη να είναι συνήθως anti.<sup>89</sup>

Ο ανταγωνισμός των δυο αντιδράσεων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η δομή του υποστρώματος (ολεφίνης), η φύση του διαλύτη, οι συνθήκες της αντίδρασης και η παρουσία καταλύτη. Οι αντιδράσεις προσθήκης ευνοούνται από πολικούς διαλύτες και την παρουσία οξέων κατά Lewis ή τεταρτοταγών αμμωνιακών αλάτων.<sup>81</sup> Επίσης, ευνοούνται όταν το αιθυλενικό σύστημα του μορίου είναι θερμοδυναμικά ασταθές (κυκλοβουτένιο) ή έχει μεγάλη πολικότητα (Σχήμα 20).<sup>90</sup>

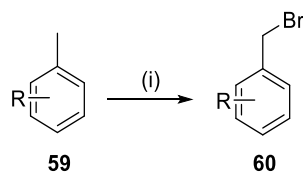


**Σχήμα 20:** Παραδείγματα αντιδράσεων βρωμίωσης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) NBS, LiBr, THF, rt.

### 4.3 Άλλοι βρωμιωτικοί παράγοντες

#### 4.3.1 Τριβρωμιούχο βρώμιο (BBr<sub>3</sub>)

Το BBr<sub>3</sub> είναι ένα ισχυρό οξύ κατά Lewis, με κυριότερη εφαρμογή του τη διάσπαση αιθέρων προς τις αντίστοιχες αλκοόλες. Εντούτοις, στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται η χρήση του και ως βρωμιωτικού παράγοντα σε αντιδράσεις βενζυλικής βρωμίωσης διαφόρων παραγώγων τολουολίου. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε διάλυμα CCl<sub>4</sub> υπό ήπιες συνθήκες, δίνοντας τα αντίστοιχα βενζυλικά βρωμίδια σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 21).<sup>91</sup>



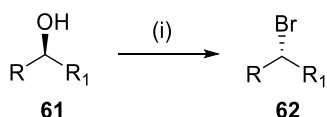
**Σχήμα 21:** Παράδειγμα βενζυλικής βρωμίωσης με BBr<sub>3</sub>. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) BBr<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, rt.

Μια εναλλακτική μέθοδος βρωμίωσης μεθυλοαρενίων αναπτύχθηκε πρόσφατα από την ερευνητική ομάδα του Shen, με χρήση  $BBr_3$  υπό ήπιες συνθήκες, οι οποίες διαφέρουν από αυτές της συμβατικής μεθόδου αντίδρασης μέσω ελευθέρων ριζών.<sup>92</sup> Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η μεγάλη εκλεκτικότητα που παρατηρείται, σε συνδυασμό με υψηλές αποδόσεις. Όταν μελετήθηκε η επίδραση διάφορων ηλεκτρονιακών και στερεικών παραγόντων, βρέθηκε ότι υποστρώματα που έφεραν πολλούς διαφορετικούς υποκαταστάτες, έδιναν τα επιθυμητά προϊόντα σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Οι υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων φάνηκε να ευνοούν τη βρωμίωση. Αντίθετα, οι δέκτες ηλεκτρονίων μείωναν την απόδοση.

#### 4.3.2 Τετραβρωμάνθρακας ( $CBr_4$ )

Το 1932 οι Hunter και Edgar εισήγαγαν τη χρήση  $CBr_4$  ως βρωμιωτικού παράγοντα, με το παραπροϊόν της αντίδρασης να είναι το βρωμοφόρμιο. Ο  $CBr_4$  αντιδρά με τις περισσότερες οργανικές ενώσεις μέσω ανταλλαγής του Br με H, ενώ εμφανίζει και εκλεκτικότητα στη βρωμίωση αλειφατικών αλυσίδων έναντι του βενζολικού δακτυλίου.<sup>93</sup>

Κυριότερη εφαρμογή του αποτελεί η μετατροπή αλκοολών (**61**) στα αντίστοιχα βρωμίδια (**62**), υπό την παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης (Σχήμα 22). Η αντίδραση αυτή είναι γνωστή ως αντίδραση Appel<sup>94</sup> και πραγματοποιείται μέσω  $SN_2$  μηχανισμού με αναστροφή της στερεοχημείας του προϊόντος.



**Σχήμα 22:** Παράδειγμα αντίδρασης Appel. Αντιδραστήρια: (i)  $CBr_4$ ,  $P(Ph)_3$

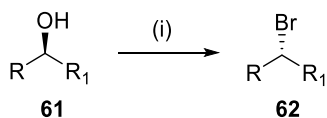
Ο  $CBr_4$  θεωρείται καλός βρωμιωτικός παράγοντας και στις αντιδράσεις αλκανίων (**63**), υπό την παρουσία συμπλοκών Ni και Cu ως καταλύτες (Σχήμα 23).<sup>95</sup> Ο μηχανισμός προχωράει μέσω ριζών και η αντίδραση μπορεί να θεωρηθεί ως μετάθεση μεταξύ των δεσμών C-H και C-Br σε κορεσμένες ενώσεις.



**Σχήμα 23:** Παράδειγμα αντίδρασης αλκανίων. Αντιδραστήρια:  $CBr_4$ , σύμπλοκα Ni και Cu.

### 4.3.3 Τριβρωμιούχος φωσφόρος (PBr<sub>3</sub>)

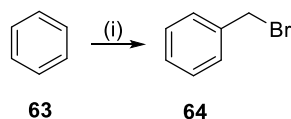
Ο PBr<sub>3</sub> αποτελεί ίσως το πιο κοινό αντιδραστήριο για τη μετατροπή αλκοολών (61) σε βρωμίδια (62) (Σχήμα 24). Η αντίδραση πραγματοποιείται με S<sub>N</sub>2 μηχανισμό, προκαλώντας αναστροφή στη στεreoχημεία του μορίου.



**Σχήμα 24:** Παράδειγμα αντίδρασης μετατροπής αλκοολών στα αντίστοιχα βρωμίδια. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) PBr<sub>3</sub>, αιθέρας, rt.

### 4.3.4 Υδροβρωμικό οξύ

Το HBr χρησιμοποιείται ως βρωμιωτικός παράγοντας στη βρωμίωση αρωματικών υποστρωμάτων (ArH), είτε μέσω του σχηματισμού HBr<sub>3</sub> είτε ArH\* HBr.<sup>96</sup> Επιπλέον, το HBr σε συνδυασμό με φορμαλδεΰδη χρησιμοποιείται για αντιδράσεις βρωμομεθυλίωσης σε αρωματικές ενώσεις (Σχήμα 25).<sup>97</sup>

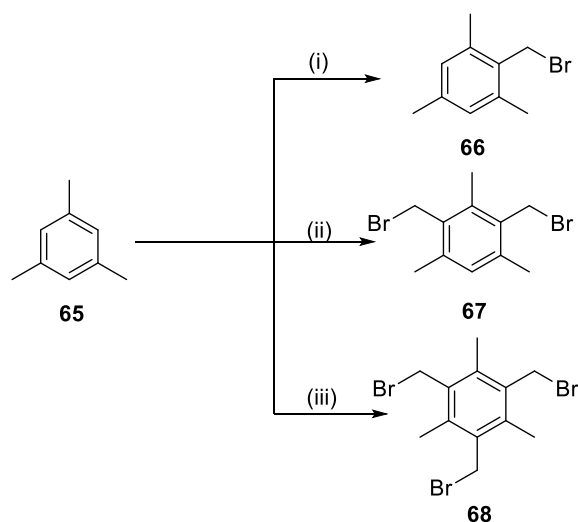


**Σχήμα 25:** Παράδειγμα αντίδρασης βρωμομεθυλίωσης βενζολίου. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) HBr, H<sub>2</sub>CO.

Για τη διεξαγωγή της αντίδρασης, ως πηγή φορμαλδεΰδης χρησιμοποιείται κυρίως η παραφορμαλδεΰδη, ενώ το HBr προστίθεται στην αντίδραση ως αέριο, σε υδατικό διάλυμα ή σε διάλυμα οξικού οξέος. Ως διαλύτης συνήθως χρησιμοποιείται νερό, αιθέρας, χλωροφόρμιο ή οξικό οξύ. Απαραίτητη είναι επίσης και η παρουσία καταλυτή, είτε κάποιου ασθενούς οξέος Lewis (ZnCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>) είτε κάποιου πρωτικού οξέος (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>COOH).<sup>98</sup>

Η αντίδραση της βρωμομεθυλίωσης πραγματοποιείται κυρίως σε αρωματικά υποστρώματα όπως το βενζόλιο, ναφθαλένιο (1-θέση) ή ανθρακένιο (9,10-θέση). Σε ενεργοποιημένα υποστρώματα όπως αλκυλοβενζόλια, φαινόλες, αλκοξυ-βενζόλια, η αντίδραση πραγματοποιείται πολύ γρήγορα. Αντίθετα, σε απενεργοποιημένα υποστρώματα (που φέρουν υποκατάστατες F, Cl, Br, CH<sub>2</sub>Br) η αντίδραση επιβραδύνεται ή καταστέλλεται εντελώς. Στην περίπτωση των φαινολών (ενεργοποιημένο υπόστρωμα) η αντίδραση είναι δύσκολο να

σταματήσει στη μονο-υποκατάσταση και συνήθως παρατηρείται δι-υποκατάσταση.<sup>99, 100</sup> Από την άλλη μεριά, στα μεθυλοβενζόλια ο βαθμός βρωμομεθυλίωσης μπορεί να ελεγχθεί, ρυθμίζοντας τη θερμοκρασία της αντίδρασης ή/και τα ισοδύναμα των αντιδραστηρίων (π.χ. εκλεκτική μόνο-(**66**), δι-(**67**), τρι-βρωμομεθυλίωση (**68**) του μεσιτυλένιου **65**) (Σχήμα 26).<sup>97</sup>



**Σχήμα 26:** Αντίδραση βρωμομεθυλίωσης του μεσιτυλένιου **65**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) CH<sub>2</sub>O-HBr, AcOH, 50°C, 2 ώρες, (ii) CH<sub>2</sub>O-HBr, AcOH, 80°C, 8 ώρες, (i) CH<sub>2</sub>O-HBr, AcOH, 95°C, 12 ώρες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΑ

#### 5.1 Εισαγωγή

Τα φουλερένια αποτελούν μια από τις αλλοτροπικές μορφές του άνθρακα, μαζί με το διαμάντι και τον γραφίτη. Χαρακτηριστικότερος αντιπρόσωπος των φουλερενίων είναι το φουλερένιο  $C_{60}$ , το οποίο αποτελείται από 60 άτομα άνθρακα και έχει σχήμα μπάλας ποδοσφαίρου. Πήρε το όνομα του από τον αρχιτέκτονα Richard Buckminster Fuller, ο οποίος είχε κατασκευάσει μια σειρά από γεωδαιτικές δομές. Τα φουλερένια ανακαλυφθήκαν το 1985 από τον Kroto, τον Smalley, τον Curl και τις ομάδες τους<sup>101</sup>, οι οποίοι βραβευτήκαν με το βραβείο Νόμπελ Χημείας για την ανακάλυψη τους αυτή το 1996.

Γενικά, τα φουλερένια χαρακτηρίζονται ως τρισδιάστατοι πολυεδρικοί κλωβοί, που αποτελούνται από  $n$  ( $n \geq 20$ ) άτομα άνθρακα με  $sp^2$  υβριδισμό, τα οποία ενώνονται μεταξύ τους με τέτοιο τρόπο ώστε να σχηματίζονται 12 πεντάγωνα και  $(n/2 - 10)$  εξάγωνα. Το φουλερένιο  $C_{60}$  αποτελείται από 12 πεντάγωνα και 20 εξάγωνα.<sup>102</sup> Αυτή η αρχή δόμησης υπακούει στο θεώρημα του Euler, σύμφωνα με το οποίο απαιτούνται ακριβώς 12 πεντάγωνα για το κλείσιμο ενός δικτύου σημείων σε σφαίρα. Τα πεντάγωνα μέσα στα φουλερένια χρειάζονται για να εισάγουν την καμπυλότητα, αφού μια δομή αποτελούμενη μόνο από εξάγωνα θα ήταν επίπεδη. Σύμφωνα με τον κανόνα των απομονωμένων πενταγώνων ('Isolated Pentagon Rule', IPR), οι ισομερείς δομές στις οποίες κάθε πεντάγωνο περιβάλλεται αποκλειστικά από εξάγωνα σταθεροποιούνται, έναντι των δομών όπου απαντώνται γειτονικά πεντάγωνα, τόσο για ηλεκτρονιακούς λόγους, όσο και για τον περιορισμό των τάσεων. Το  $C_{60}$  είναι το μικρότερο σταθερό φουλερένιο που υπακούει στον κανόνα αυτό.<sup>103</sup>

#### 5.2 Ιδιότητες

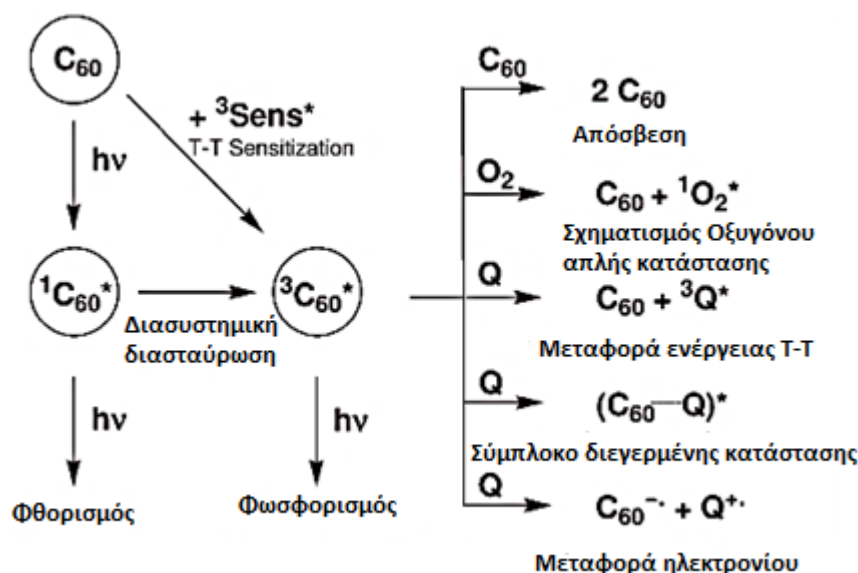
##### 5.2.1 Φυσικοχημικές Ιδιότητες

Ένα πολύ χαρακτηριστικό στοιχείο των φουλερενίων είναι το έντονο χρώμα τους, μωβ για το  $C_{60}$  και κόκκινο για το  $C_{70}$ . Τα φάσματα απορρόφησης τους εμφανίζουν ισχυρές κορυφές στην περιοχή 190 – 410 nm, καθώς και κάποιες



πιο ασθενείς στην περιοχή 410 – 620 nm. Αναλυτικότερα, οι απορροφήσεις από 190 – 410 nm οφείλονται σε επιτρεπόμενες μεταπτώσεις  $^1T_{1u} - ^1A_g$  και στην περιοχή 410 – 620 nm οφείλονται σε απαγορευμένη μετάπτωση απλών καταστάσεων (singlet - singlet), η οποία τους προσδίδει το χαρακτηριστικό πορφυρό χρώμα στα διαλύματα.<sup>104</sup>

Η αλληλεπίδραση του  $C_{60}$  με ορατή ή υπεριώδη ακτινοβολία οδηγεί στη διέγερση του μορίου στην  $S^1$  (Εικόνα 9). Από εκεί, μεταπίπτει στην ενεργειακά χαμηλότερη διεγερμένη τριπλή κατάσταση μέσω διασυστημικής διασταύρωσης. Οι κβαντικές αποδόσεις της εν λόγω διεργασίας είναι αρκετά υψηλές. Η τριπλή αυτή κατάσταση υφίσταται διάφορες διαδικασίες αποδιέγερσης, όπως μεταφορά ηλεκτρονίων σε μόρια δέκτες,<sup>105</sup> αλληλεπίδραση με το  $O_2$  για την παραγωγή  $^1O_2$ , απόσβεση κ.α.<sup>106, 107</sup>



**Εικόνα 9:** Διαδικασίες αποδιέγερσης του  $C_{60}$ .

Περαιτέρω ανάλυση του φάσματος φθορισμού του φουλερενίου σε διάφορους οργανικούς διαλύτες αποδεικνύει ότι η μπάντα φθορισμού εξαρτάται άμεσα από την αλληλεπίδραση του διαλυτή με το φουλερένιο. Σε θερμοκρασία δωματίου, διαλύματα φουλερενίου σε τολουόλιο, βενζόλιο, ή τετραχλωράνθρακα εμφανίζουν ασθενείς μπάντες φθορισμού, καθώς τείνουν να διατηρούν την εικοσαεδρική μοριακή συμμετρία τους. Αντίθετα, σε διαλύματα πυριδίνης, διθειάνθρακα και DMSO η ένταση του φθορισμού αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Αυτό αποδεικνύει ότι διαλύτες δότες ηλεκτρονίων αλληλοεπιδρούν με

το φουλερένιο, το οποίο στρεβλώνει σε μεγάλο βαθμό τη συμμετρία του, οδηγώντας σε ισχυρές μπάντες φθορισμού.<sup>108</sup>

### 5.2.2 Διαλυτότητα

Το C<sub>60</sub> είναι ιδιαίτερωσ αδιάλυτο σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες, όπως η ακετόνη, το THF, η μεθανόλη, η αιθανόλη. Εμφανίζει ελάχιστη διαλυτότητα στα αλκάνια (πεντάνιο, εξάνιο, δεκάνιο), με τη διαλυτότητα να αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού ανθράκων. Στο κυκλοπεντάνιο και το κυκλοεξάνιο εμφανίζει επίσης χαμηλή διαλυτότητα, κάτι που αυξάνεται ελάχιστα σε χλωριωμένα αλκάνια (χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο).

Σε αρωματικούς διαλύτες είναι σημαντικά πιο διαλυτό. Υποκατάσταση του βενζολίου με ομάδες δότες ηλεκτρονίων (μεθυλο-, μεθοξυ-) αυξάνουν τη διαλυτότητα, ενώ αντίθετα εισαγωγή ηλεκτραρνητικών ομάδων (νιτρο-) τη μειώνουν. Επιπρόσθετα, αύξηση του μεγέθους του αρωματικού συστήματος (από βενζόλιο σε ναφθαλένιο) οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της διαλυτότητας.<sup>109, 110</sup>

Τέλος, η διαλυτότητα των φουλερενίων στο νερό είναι μηδενική. Καθώς όμως το νερό αποτελεί διαλύτη για έναν μεγάλο αριθμό συστημάτων στη φύση, πλήθος ερευνητικών προσπαθειών έγιναν προς την κατεύθυνση της διαλυτοποίησης του C<sub>60</sub> σε υδατικά συστήματα, με σκοπό να διερευνηθούν οι εφαρμογές του σε βιολογικές διεργασίες. Ενδεικτικά κάποιες μέθοδοι περιλαμβάνουν: α) μοριακό εγκλεισμό σε γ-κυκλοδεξτρινή,<sup>111</sup> β) χρήση επιφανειοδραστικών ενώσεων (συν-διαλυτών), και γ) χημική τροποποίηση με εισαγωγή πολικών ομάδων.<sup>112</sup>

### 5.3 Αντιδράσεις του C<sub>60</sub>

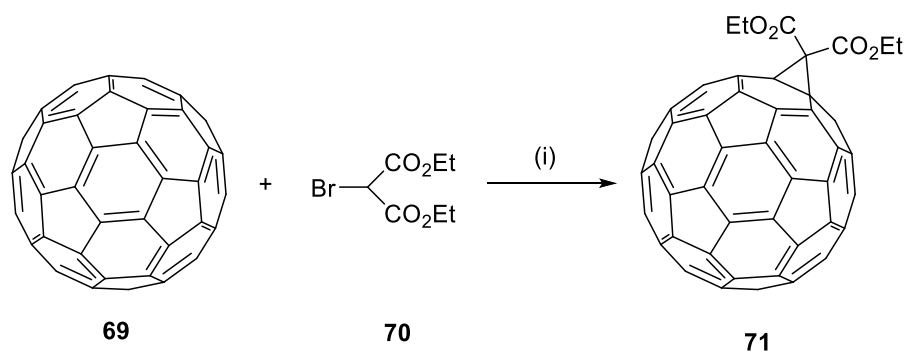
Τα φουλερένια συμμετέχουν σε πληθώρα αντιδράσεων για τη σύνθεση νέων ενώσεων. Μερικές αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν είναι: αντιδράσεις προσθήκης (κυκλοπροσθήκης), υδρογόνωσης, οξειδοαναγωγής, αλογόνωσης, τοποεκλεκτικής προσθήκης, συμπλοκοποίησης με μέταλλα μεταπτώσεως κ.ο.κ. Παρακάτω θα αναλυθούν ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις.

### 5.3.1 Αντιδράσεις πυρηνόφιλης προσθήκης

Τα φουλερένια αντιδρούν με διάφορα πυρηνόφιλα, δίνοντας αλκυλ-, αμινο-, αρυλ-, σιλυλ-, υδρογονο- και φωσφορυλο- προϊόντα προσθήκης. Η αντίδραση προχωράει με τον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου  $[\text{Nu}_n\text{C}_{60}]^{n-}$  από την προσβολή του πυρηνόφιλου στο  $\text{C}_{60}$ . Το ενδιάμεσο αυτό μπορεί να σταθεροποιηθεί- παραγωγοποιηθεί με τους ακόλουθους τρόπους: α) προσθήκη ενός ηλεκτρονιόφιλου  $\text{E}^+$ , β) προσθήκη ενός ουδέτερου ηλεκτρονιόφιλου  $\text{EX}$ , όπως αλκυλαλογονίδιο,<sup>113</sup> γ) αντίδραση εσωτερικής προσθήκης<sup>114</sup> για σύνθεση μεθανοφουλερενίων και κυκλοεξενοφουλερενίων και δ) οξειδωση από τον ατμοσφαιρικό αέρα.<sup>107</sup>

#### 5.3.1.1 Προσθήκη πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων άνθρακα

- I. Οργανολιθιακές ενώσεις και αντιδραστήρια Grignard: Το  $\text{C}_{60}$  αντιδρά με οργανολιθιακές ενώσεις και αντιδραστήρια Grignard ( $\text{RMgX}$ ), με το R να αντιστοιχεί σε αλκυλο-, φαινυλο-, ή αλκενυλο-ενώσεις προς σχηματισμό του ενδιάμεσου  $\text{RC}_{60}^-$ , το οποίο αντιδρά με κάποιο ηλεκτρονιόφιλο δίνοντας παράγωγα  $\text{C}_{60}\text{RR}_1$ . Τα αντιδραστήρια Grignard δίνουν 1,2-προϊόντα προσθήκης. Εξαιρέσεις προκύπτουν όταν οι υποκατάστατες στις θέσεις 1,2 εμφανίζουν έντονες στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις, οπότε σχηματίζονται τα προϊόντα 1,4-προσθήκης.
- II. Αντίδραση Bingel: αποτελεί κλασικό παράδειγμα πυρηνόφιλης προσθήκης, η οποία ανακαλύφθηκε το 1993 από τον Bingel (Σχήμα 27).<sup>115</sup> Πρόκειται για μια αντίδραση κυκλοπροπανίωσης πάνω στον φουλερενικό κλωβό και πραγματοποιείται αποκλειστικά στους διπλούς δεσμούς που βρίσκονται ανάμεσα στους δυο εξαμελείς δακτυλίους του  $\text{C}_{60}$  (**69**). Τα προϊόντα της αντίδρασης είναι τα μεθανοφουλερένια **71**. Η αντίδραση πραγματοποιείται με χρήση διαιθυλο-βρωμο-μηλονικού εστέρα **70**, υπό την παρουσία  $\text{NaH}$  ως βάση.

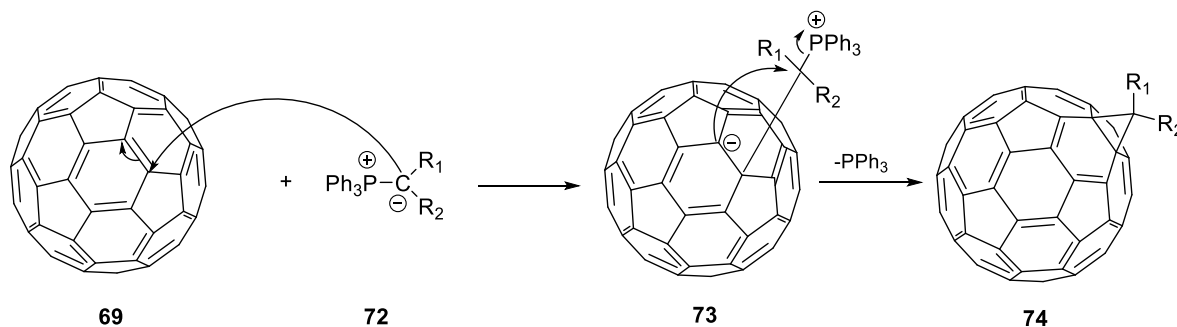


**Σχήμα 27:** Αντίδραση προσθήκης C<sub>60</sub> (69) με διαιθυλο-βρωμο-μηλονικό εστέρα 70. Αντιδραστήρια: (i) NaH, τολουόλιο.

Η αντίδραση του Σχήματος 27 πραγματοποιείται σε δυο στάδια. Αρχικά, λαμβάνει χώρα απόσπαση πρωτονίου και δημιουργία καρβανιόντων α-αλογονοεστέρων ή α-αλογονοκετονών, ακολουθεί πυρηνόφιλη προσθήκη πάνω στο C<sub>60</sub> και τέλος ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση (S<sub>N</sub>i) του αλογόνου, με δημιουργία κυκλοπροπανικού δακτυλίου προς σχηματισμό του τελικού 71.<sup>116</sup>

Η αντίδραση Bingel βρίσκει μεγάλη εφαρμογή, καθώς πραγματοποιείται κάτω από ήπιες συνθήκες αντίδρασης, σε θερμοκρασία δωματίου και παράγει αποκλειστικά μεθανοφουλερένια από προσθήκη σε [6,6] δεσμούς.<sup>117</sup>

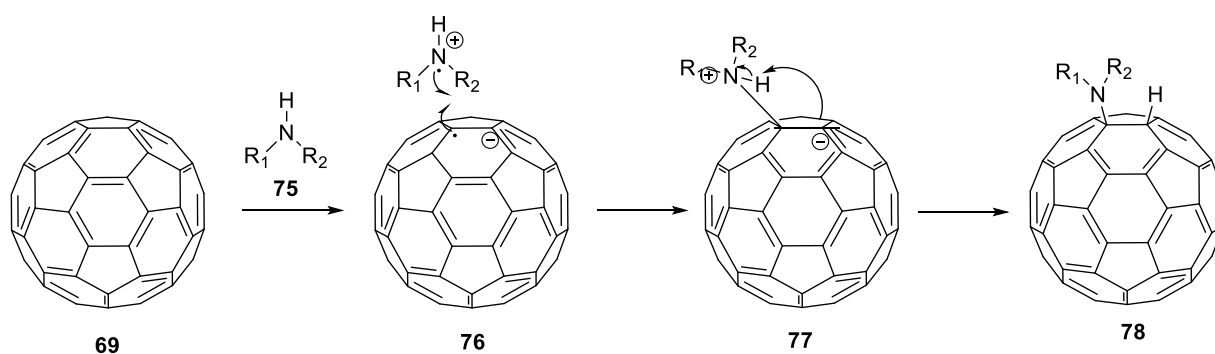
Με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιούνται και οι αντιδράσεις του C<sub>60</sub> με υλίδια του φωσφόρου 72 (Σχήμα 28). Στο πρώτο στάδιο, το καρβανιόν πραγματοποιεί πυρηνόφιλη προσθήκη σε έναν [6,6]-δεσμό του C<sub>60</sub>, ενώ στο δεύτερο στάδιο, λαμβάνει χώρα ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση (ενδιάμεσο 73), S<sub>N</sub>i, σχηματίζοντας τον κυκλοπροπανικό δακτύλιο 74.<sup>118</sup>



**Σχήμα 28:** Προτεινόμενος μηχανισμός προσθήκης φωσφονιακών υλιδίων.

### 5.3.1.2 Προσθήκη αμινών

Οι πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμίνες προστίθενται στο φουλερένιο μέσω πυρηνόφιλης προσθήκης στο ηλεκτρονικά φτωχό C<sub>60</sub>. Η προσθήκη αμινών, όπως η προπυλαμίνη ή αιθυλενοδιαμίνη, προσδίδει αρχικά στο διάλυμα ένα πράσινο χρώμα (γρήγορο βήμα της αντίδρασης) που σταδιακά μετατρέπεται σε καφέ (αργό στάδιο). Τα καφέ προϊόντα της αντίδρασης είναι διαμαγνητικά και το πράσινο χρώμα, που αντιστοιχεί στο ενδιάμεσο, είναι χαρακτηριστικό των συμπλόκων ανιόντων του C<sub>60</sub>. Αυτές οι παρατηρήσεις αποδεικνύουν ένα σταδιακό μηχανισμό προσθήκης της αμίνης (Σχήμα 29).

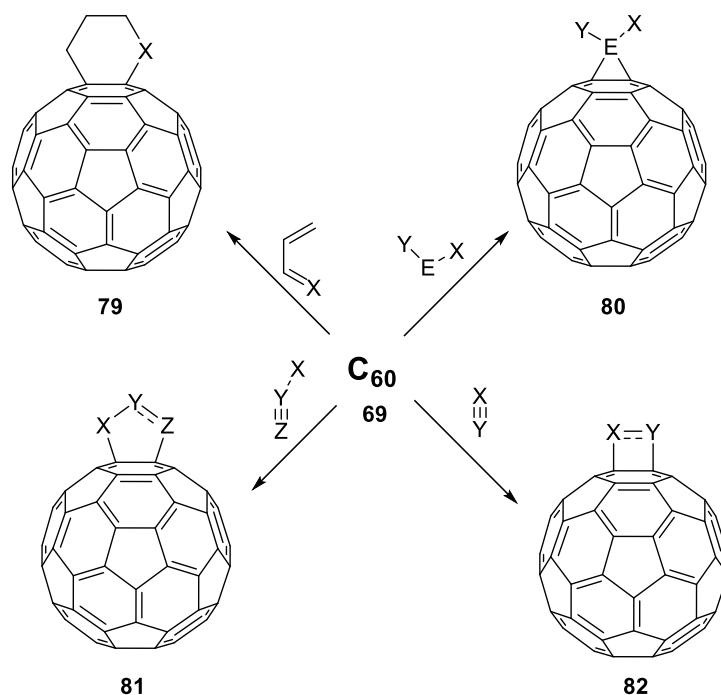


**Σχήμα 29:** Προτεινόμενος μηχανισμός προσθήκης αλκυλο αμινών.

Ο μηχανισμός ξεκινάει με τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από την αμίνη **75** στο C<sub>60</sub>. Ακολουθεί αναδιάταξη των ριζών και σύζευξη τους (**76**), για τον σχηματισμό των πράσινων ενδιάμεσων **77**. Ενδομοριακή μεταφορά ενός πρωτονίου από την αμίνη στο φουλερενικό σκελετό δίνει το τελικό προϊόν **78**.<sup>106</sup> Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τη σύνθεση πολυμερών προσδεδμένων στο C<sub>60</sub>,<sup>119</sup> αυτο-συναρμολογούμενων μονοστιβάδων (SAMS) ομοιοπολικά συνδεδμένων με το C<sub>60</sub>, που συντίθενται από επεξεργασία του C<sub>60</sub> με τροποποιημένες επιφάνειες χρυσού<sup>120</sup> ή οξειδίου κασσιτέρου-ινδίου.<sup>121</sup>

### 5.3.2 Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης

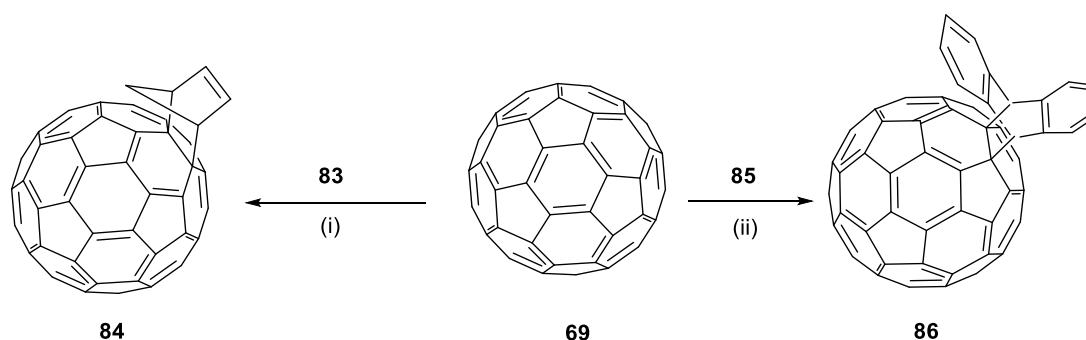
Στις αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης οι διπλοί δεσμοί [6,6] δρουν ως διενόφιλα. Σχεδόν κάθε χαρακτηριστική ομάδα μπορεί να συνδεθεί ομοιοπολικά στο C<sub>60</sub> μέσω αυτών των αντιδράσεων. Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης είναι οι [4+2] αντιδράσεις που είναι παρόμοιες με τις Diels-Alder αντιδράσεις, οι [3+2] κυκλοπροσθήκες με 1,3-δίπολα, οι φωτοχημικές ή θερμικές [2+2] κυκλοπροσθήκες, οι [2+1], [8+2] κ.α (Σχήμα 30).<sup>122</sup>



**Σχήμα 30:** Αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης στο C<sub>60</sub>.

### 5.3.2.1 [4+2] κυκλοπροσθήκη

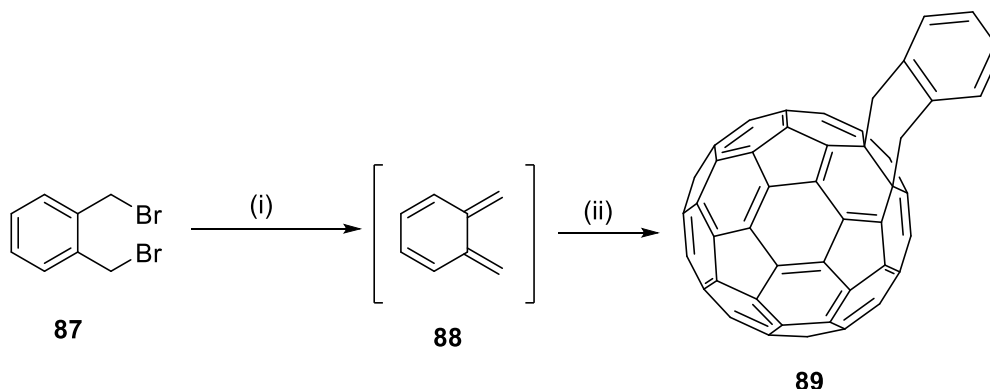
Η [4+2] κυκλοπροσθήκη συζυγιακών διενίων είναι από τις πιο διαδεδομένες αντιδράσεις του C<sub>60</sub>. Τα διένια αντιδρούν είτε απευθείας με το C<sub>60</sub>, είτε έπειτα από *in situ* παρασκευή τους. Ως διενόφιλο, το C<sub>60</sub> δρα παρόμοια με διάφορα υποστρώματα,<sup>123,124</sup> ενώ οι συνθήκες της αντίδρασης εξαρτώνται αποκλειστικά από τη δραστικότητα του διενίου (Σχήμα 31).<sup>125, 126</sup> Πιο συγκεκριμένα, η αντίδραση του κυκλοπενταδιενίου **83** με το C<sub>60</sub> πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου, σε αντίθεση με τον σχηματισμό του παραγώγου κυκλοπροσθήκης **86**, που απαιτεί περίσσεια ανθρακενίου **85** και θέρμανση με αναρροή σε διαλύτη τολουόλιο.



**Σχήμα 31:** Αντίδραση C<sub>60</sub> με κυκλοπενταδιέριο **83** και ανθρακένιο **85**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) **83**, τολουόλιο, rt, (ii) **85**, τολουόλιο, Δ.

Οι περισσότερες αντιδράσεις αυτής της κατηγορίας πραγματοποιούνται θερμικά, αλλά έχουν αναφερθεί αρκετές φωτοχημικές αντιδράσεις και με ακτινοβολήση με μικροκύματα.

Εναλλακτική μέθοδος σύνθεσης σταθερών παραγώγων C<sub>60</sub> μέσω αντιστρεπτών αντιδράσεων Diels Alder προτάθηκε από την ομάδα του Muller (Σχήμα 32).<sup>127</sup> Ως διένια, χρησιμοποιούνται παράγωγα των ο-κινوديμεθανίων **87**, τα οποία παρασκευάζονται *in situ*. Σε αυτή την περίπτωση, η retro-Diels-Alder αντίδραση δεν ευνοείται, καθώς θα προκαλούσε καταστροφή του αρωματικού δακτυλίου του προϊόντος προς σχηματισμό του ασταθούς ενδιάμεσου.



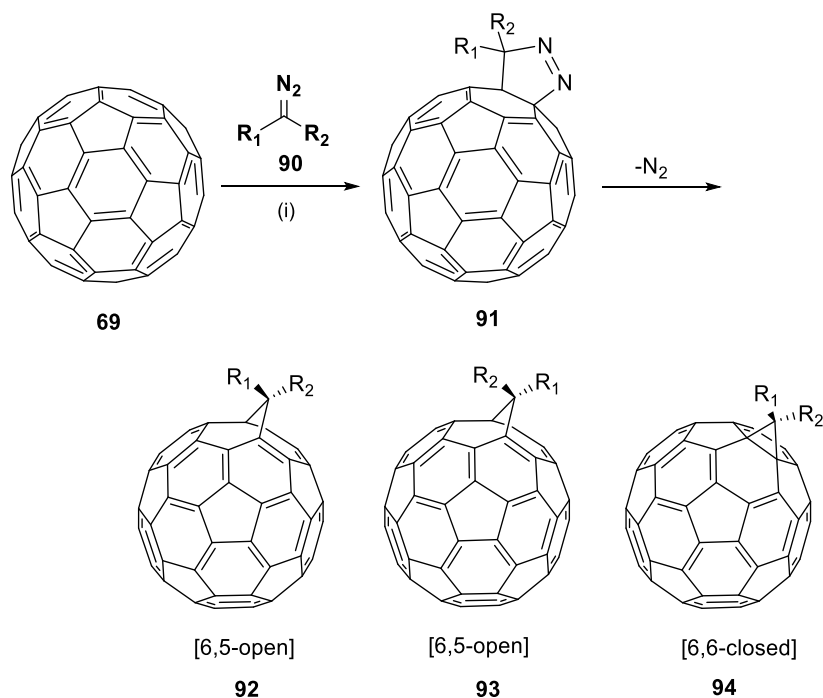
**Σχήμα 32:** Αντίδραση του C<sub>60</sub> μέσω Diels Alder προσθήκης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) KI, 18-crown-6, τολουόλιο, Δ, (ii) C<sub>60</sub>.

Διάφορες μηχανιστικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την [4+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης του C<sub>60</sub> με γεωμετρικά ισομερή του 2,4-εξαδιενίου. Με βάση τη στερεοχημεία των προϊόντων των αντιδράσεων, προτάθηκε ότι η αντίδραση κυκλοπροσθήκης λαμβάνει χώρα με σύγχρονο μηχανισμό.<sup>128, 129</sup>

### 5.3.2.2 [3+2] κυκλοπροσθήκη: διαζωαλκάνια, διαζωαμίδια και διαζωεστέρες

Μια ευρεία οικογένεια παραγώγων μεθανογεφυρωμένων φουλερενίων συντίθενται από αντίδραση του C<sub>60</sub> με διάφορες διαζω-ενώσεις (**90**). Το 1991, οι Suzuki και Wudl<sup>130</sup> αναφέρουν την πρώτη θερμική προσθήκη διφαινυλοδιαζωμεθανίου στο C<sub>60</sub> για την παραγωγή ενός μίγματος τριών

προϊόντων, δυο ανοικτών 1,6-γεφυρωμένων δομών **92**, **93** και μιας κλειστής 1,2-γεφυρωμένης δομής **94** (Σχήμα 33).



**Σχήμα 33:** [3+2] αντίδραση κυκλοπροσθήκης του C<sub>60</sub>. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) **90**, Δ.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης περιγράφεται ως μια [3+2] κυκλοπροσθήκη μέσω ενός πυραζολικού ενδιάμεσου **91**. Ακολουθεί απόσπαση του N<sub>2</sub>, είτε φωτοχημικά είτε θερμικά. Η φωτόλυση οδηγεί σε ένα μίγμα προϊόντων της 1,2-γεφυρωμένης δομής **94** και δυο ανοικτών 1,6-γεφυρωμένων δομών **92**, **93**, ενώ η θερμική διάσπαση οδηγεί αποκλειστικά στη σύνθεση των δυο ανοικτών 1,6-γεφυρωμένων δομών **92**, **93**.<sup>131, 132</sup>

### 5.3.3 Υδρογόνωση

Οι αντιδράσεις υδρογόνωσης είναι από τις πρώτες αντιδράσεις φουλερενίων που επιχειρήθηκαν. Τα υδρογονωμένα φουλερένια είναι ενώσεις που έχουν υποστεί υδρογόνωση σε τουλάχιστον ένα διπλό δεσμό. Ως σήμερα, έχει πραγματοποιηθεί ο σχηματισμός υδρογονωμένων φουλερενίων κατώτερου βαθμού υδρογόνωσης (όπως τα C<sub>60</sub>H<sub>2</sub> έως C<sub>60</sub>H<sub>36</sub>), ενώ ανώτερα φουλερένια έχουν συντεθεί μέχρι προσθήκης 44 ατόμων υδρογόνου, παραμένοντας αδύνατος ο σχηματισμός πλήρως υδρογονωμένων προϊόντων C<sub>60</sub>H<sub>60</sub>.

Τα αίτια της αστάθειας των πολυ-υδρογονωμένων φουλερενίων φαίνεται να είναι η αυξημένη τάση που εισάγεται και είναι ανάλογη της προσθήκης



υδρογόνων στο μόριο του C<sub>60</sub>. Σε αντιδράσεις προσθήκης πολλών ατόμων υδρογόνου προκαλείται διάσπαση του φουλερενικού κλωβού και το μόριο χάνει τη δομική του ακεραιότητα<sup>133</sup>.

Εφαρμογές των υδρογονωμένων φουλερενίων περιλαμβάνουν την αποθήκευση υδρογόνου καθώς το αρκετά σταθερό C<sub>60</sub>H<sub>36</sub> έχει χωρητικότητα αποθήκευσης υδρογόνου της τάξεως του 4,8 %. Επίσης χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα σε κελιά ιόντων λιθίου, όπου έχει παρατηρηθεί και αύξηση του χρόνου ζωής τους με την προσθήκη μικρού ποσοστού υδροφουλερενίων.<sup>107</sup>

#### 5.4 Καθαρισμός φουλερενίων

Ο καθαρισμός των φουλερενίων αποτελεί μια ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία. Μεταξύ άλλων, τα φουλερένια μπορούν να απομονωθούν με εξάχνωση ή με εκχύλιση. Η πρώτη απομόνωση, επιτεύχθηκε μέσω εξάχνωσης με χρήση ενός απλού λύχνου Bunsen, ενώ αργότερα, σε μια περισσότερο ελεγχόμενη διαδικασία, πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή εξάχνωση. Με την τελευταία μέθοδο, πραγματοποιείται ένας μερικός καθαρισμός του φουλερενίου, εντούτοις η μέθοδος θέτει θερμική πίεση στο σύστημα, προκαλώντας την αποσύνθεση του.

Η πιο κοινή μέθοδος απομόνωσης φουλερενίου αποτελεί η εκχύλιση με οργανικούς διαλύτες.<sup>134</sup> Ο διαλύτης που προτιμάται είναι το τολουόλιο εξαιτίας της διαλυτότητας του φουλερενίου σε αυτό, αλλά και της μειωμένης τοξικότητας του έναντι άλλων αποτελεσματικών διαλυτών όπως ο διθειάνθρακας ή το βενζόλιο. Η διαδικασία περιλαμβάνει θερμή εκχύλιση, ακολουθούμενη από διήθηση, ή εναλλακτικά εκχυλίσεις Soxhlet.<sup>135</sup> Έχει αποδειχθεί ότι ο μεγαλύτερος χρόνος εκχυλίσεων, αυξάνει και την απόδοση. Εναλλακτικά, χρησιμοποιείται ως διαλύτης το εξάνιο ή το επτάνιο, ενώ η χρήση διαλυτών όπως η πυριδίνη ή το 1,2,3,5-τετραμεθυλοβενζόλιο σε αυτές τις υψηλές θερμοκρασίες οδηγεί σε αντίδραση του φουλερενίου με τους διαλύτες. Συμπερασματικά, ο καλύτερος διαλύτης για τη μέθοδο αυτή είναι το τολουόλιο.

Μια ακόμα προσέγγιση αποτελεί ο καθαρισμός των φουλερενίων με χρωματογραφικές μεθόδους. Η στήλη χρωματογραφίας πραγματοποιείται με υλικό πλήρωσης αλούμινα για στατική φάση και διαλύτη έκλουσης το εξάνιο ή συνδυασμό εξανίου – τολουολίου.<sup>136</sup> Εντούτοις, η χαμηλή διαλυτότητα του

φουλερενίου στο διαλύτη έκλυσης, απαιτεί μεγάλες ποσότητες από τον διαλύτη, καθιστώντας τη μέθοδο ανεπαρκή, εξαιτίας του υψηλού κόστους. Επιπλέον, τα μεγαλύτερα σε μέγεθος φουλερένια δημιουργούν ουρές κατά τη μετακίνησή τους μέσα στη στήλη, καθιστώντας τον διαχωρισμό δύσκολο. Η χρήση άλλων διαλυτών, όπως το τολουόλιο, οδηγεί σε ταυτόχρονη έκλυση των φουλερενίων, χωρίς να κατακρατούνται από την αλούμινα.

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί και μια ακόμα μέθοδος, που περιλαμβάνει τον εκλεκτικό μοριακό εγκλωβισμό των φουλερενίων σε μόρια υποδοχείς. Οι υποδοχείς έχουν σχεδιαστεί ώστε να περιέχουν εκτεταμένα π-συστήματα για να εμφανίζουν συγγένεια με τις ακόρεστες σφαιρικές δομές των φουλερενίων.<sup>137</sup> Οι δομές που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνουν: μακροκυκλικούς υποδοχείς αρενίων (καλιξαρένια),<sup>138</sup> μακροκυκλικές αρωματικές ετεροκυκλικές δομές,<sup>139</sup> π-υποδοχείς του τετραθειαφουλβαλενίου (TFF receptors),<sup>140</sup> διάφορα παράγωγα πορφυρινών,<sup>141, 142</sup> μέταλλο-οργανικές κατασκευές (MOFs),<sup>143</sup> κ.α.

## **5.5 Βιολογικές εφαρμογές των φουλερενίων**

Τα φουλερένια συνδυάζουν μοναδικές δομικές και φωτοχημικές ιδιότητες, ενώ η χημική τους τροποποίηση μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων υλικών με εντυπωσιακές βιολογικές και τεχνολογικές εφαρμογές. Η πιο σημαντική εφαρμογή των φουλερενίων είναι στα οργανικά φωτοβολταϊκά συστήματα (OPV).<sup>144</sup> Η εισαγωγή των φουλερενίων στα OPV συνέβαλε στην εύρεση και τη βελτιστοποίηση διαφόρων παραμέτρων, που επηρέαζαν την απόδοση των συσκευών OPV (π.χ. η διαλυτότητα). Επιπρόσθετα, έχουν συντεθεί πλήθος οργανοφουλερενικών ενώσεων με προοπτικές για εφαρμογή στη φωτοδιάσπαση του DNA, στη PDT, για ενζυμική αναστολή, αλλά και ως LEDs, σε βιοαισθητήρες και αισθητήρες κ.α. Στη συνέχεια, θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα κάποια παραδείγματα βιολογικών εφαρμογών τους.

### **5.5.1 Νευροπροστατευτική δράση**

Πολλές νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως το Πάρκισον, η νόσος Αλτσχάιμερ, η ετερόπλευρη μυατροφική σκλήρυνση (ALS, νόσος του Lou Gehing's) οφείλονται σε υπερπαραγωγή ROS και NO<sub>x</sub>, πιθανώς από την υπερβολική διέγερση των υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος.<sup>145</sup>

Η δράση των φουλερενίων στο εν λόγω πεδίο βασίζεται στην ικανότητα τους να αντιδρούν με τις ROS, όπως το  $O_2^{\cdot-}$  και το  $OH^{\cdot}$ . Οι ρίζες αυτές έχει βρεθεί ότι καταστρέφουν τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες, το DNA κ.α. Ως παράδειγμα, τα πολυυδροξυλιωμένα φουλερένια (φουλερενόλες),  $[C_{60}(OH)_n]$  έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την απόπτωση σε καλλιέργεια νευρώνων. Η δράση τους βασίζεται στην υψηλή τους διαλυτότητα και την ικανότητα να διαπερνούν τον ΑΕΦ. Επιπρόσθετα, οι φουλερένες έχει αποδειχθεί ότι προσροφούν μεγάλη ποσότητα ROS ανά μόριο φουλερενίου γεγονός που συμβάλλει στη μείωση της βλάβης που προκαλούν οι ρίζες αυτές στους νευρώνες.<sup>146</sup>

Ακόμα, παράγωγα του μηλεϊνικού οξέος συζευγμένα με φουλερένια καταστρέφουν τις ρίζες υπεροξειδίου, ενώ είναι και αποτελεσματικοί αναστολείς της υπεροξειδάσης των λιπιδίων (LPO) του νευρικού συστήματος.<sup>145</sup> Τα καρβοξυ-φουλερένια εμφανίζουν ισχυρή νευροπροστασία έναντι κυτοτοξικών, αποπτοτικών και μεταβολικών προσβολών σε διάφορες κυτταρικές καλλιέργειες.<sup>147</sup> Τέλος, το 1,2-διμεθοξυμεθανο-φουλερένιο αναστέλλει τη συσσωμάτωση του αμυλοειδούς πεπτιδίου, έπειτα από πρόσδεση του στο κεντρικό υδρόφοβο τμήμα του πεπτιδίου. Η ιδιότητα αυτή καθιστά τα φουλερένια δυνητικούς θεραπευτικούς παράγοντες για τη νόσο του Αλτσχάιμερ.<sup>148</sup>

### 5.5.2 Αντιοξειδωτικά

Τα φουλερένια ως αντιοξειδωτικά συνδέονται και αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες και σταματούν τις κυτταρικές βλάβες. Ως ανιχνευτές ελευθέρων ριζών δρουν ενάντια όλων των ROS:  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$  και  $ROO^{\cdot}$ .<sup>149</sup> Το  $C_{60}$  περιέχει 30 διπλούς δεσμούς C-C που μπορούν να αντιδράσουν με τις ROS. Η αντίδραση πραγματοποιείται με πολύ γρήγορο ρυθμό και χαρακτηρίζεται ως ελεγχόμενη από τη διάχυση αντίδραση (diffusion controlled).

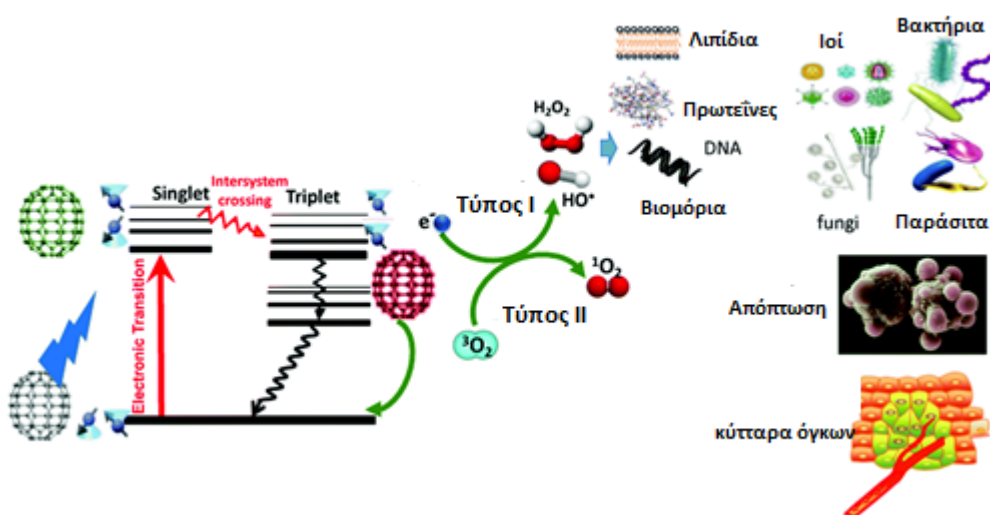
Το  $C_{60}$  διαθέτει έξι ελεύθερα ηλεκτρονιακά τροχιακά χαμηλής ενέργειας, τα οποία μπορούν να δεχτούν επιπλέον ηλεκτρόνια. Επίσης, διαθέτει τέσσερις σημαντικούς λόγους που οδηγούν στην αντιοξειδωτική του δράση: 1) σχηματισμός μιας πολύ σταθερής και σχετικά αδρανούς ρίζας φουλερενίου έπειτα από αντίδραση του με μια δραστική ελεύθερη ρίζα, 2) το ενεργειακό επίπεδο του πρώτου ελευθέρου τροχιακού του  $C_{60}$  διαθέτει την ίδια ενέργεια με

εκείνη του τροχιακού του υπεροξειδίου. Ως εκ τούτου, το ηλεκτρόνιο μπορεί εύκολα να μεταπηδήσει από το ένα τροχιακό στο άλλο, 3) αντιδρά ταυτόχρονα με πολλές ROS, χωρίς να καταναλώνεται άμεσα, και 4) τα αντιοξειδωτικά C<sub>60</sub> εντοπίζονται μέσα στο κύτταρο και ειδικότερα στα μιτοχόνδρια, όπου παράγονται οι περισσότερες ROS<sup>150</sup>.

### 5.5.3 Αντικαρκινική δράση

Μια άλλη πιθανή βιολογική εφαρμογή του C<sub>60</sub> σχετίζεται με τη χρήση των παραγώγων του στην PDT για τη θεραπεία του καρκίνου.<sup>151</sup> Ένα υδατοδιαλυτό παράγωγο καρβοξυλικού οξέος συζευγμένο με C<sub>60</sub> βρέθηκε να εμφανίζει κυτταροτοξική δράση, έπειτα από έκθεση του σε φως ορατής ακτινοβολίας. Η κυτταροτοξικότητα αυτή προκύπτει από την ικανότητα του να προκαλεί βλάβες στο DNA.<sup>152</sup>

Όπως είδαμε και προηγουμένως, το C<sub>60</sub> διεγείρεται από τη θεμελιώδη του κατάσταση στη <sup>1</sup>C<sub>60</sub> (1<sup>η</sup> διεγερμένη) με ακτινοβολία (Εικόνα 10).<sup>153</sup> Από αυτήν την ασταθή κατάσταση, μεταπίπτει μέσω διασυστημικής διασταύρωσης στην τριπλή διεγερμένη, <sup>3</sup>C<sub>60</sub>. Υπό την παρουσία O<sub>2</sub>, το <sup>3</sup>C<sub>60</sub> επιστρέφει στη θεμελιώδη του κατάσταση, μεταφέροντας την ενέργεια του στο O<sub>2</sub>, δημιουργώντας <sup>1</sup>O<sub>2</sub> (Εικόνα 9). Επιπρόσθετα, τα υψηλής ενεργειακής κατάστασης <sup>1</sup>C<sub>60</sub> και <sup>3</sup>C<sub>60</sub> δρουν ως δέκτες ηλεκτρονίων και υπό την παρουσία ενός δότη ανάγονται εύκολα σε C<sub>60</sub><sup>-</sup> μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίων.<sup>154</sup>



Εικόνα 10: Διάγραμμα Jablonski για το C<sub>60</sub> .

Υπό την παρουσία DNA, το διεγερμένο φουλερένιο μπορεί να αναχθεί από το κατάλοιπο γουανίνης (G) του DNA. Η υδρόλυση της οξειδωμένης G, ακολουθείται από διάσπαση του DNA, που προκύπτει από τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από τη G στο C<sub>60</sub>. Η ικανότητα αυτή του C<sub>60</sub> το καθιστά κατάλληλο για χρήση στην PDT. Γενικά, το <sup>1</sup>O<sub>2</sub> προστίθεται στη G του DNA μέσω [4+2] ή [2+2] αντίδρασης κυκλοπροσθήκης, καθιστώντας τον φωσφοδιεστερικό δεσμό ευαίσθητο στην αλκαλική υδρόλυση. Διάφορα φουλερένια έχουν συντεθεί και μελετηθεί για τη δράση τους στη διάσπαση του DNA μέσω της παραγωγής <sup>1</sup>O<sub>2</sub> εντός των καρκινικών κυττάρων. <sup>155, 156</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Οι στερεοί και μη προσβάσιμοι καρκινικοί όγκοι είναι πρακτικά μη θεραπεύσιμοι, λόγω της θέσης, της διηθητικότητας και της πολύ επιθετικής τους φύσης, με τις υπάρχουσες θεραπείες να είναι ιδιαίτερα επεμβατικές. Ένας τέτοιου είδους όγκος είναι και το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (glioblastoma multiforme), ο πιο κοινός τύπος πρωτογενούς εγκεφαλικού όγκου στους ανθρώπους.

Κεντρικό σκοπό της παρούσας διατριβής αποτέλεσε η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και η μελέτη ειδικά σχεδιασμένων φωτοενεργών οργανικών ενώσεων, οι οποίες στοχεύουν τα μιτοχόνδρια καρκινικών κυττάρων του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. Τα εν λόγω μόρια καθίστανται εκλεκτικά ως προς τα μιτοχόνδρια από τα συνδεδεμένα σε αυτά στερεοχημικά ογκώδη, λιπόφιλα φωσφονιακά κατιόντα, τα οποία είναι γνωστά για τη μιτοχονδριακή τους στόχευση. Ιδανικά, το ειδικά σχεδιασμένο μόριο εισέρχεται εντός του μιτοχονδρίου (καρκινικό ή υγιές). Εκεί, η ικανή συγκέντρωση των ιόντων του σιδήρου (καταλύτης της αντίδρασης χημειοφωταύγειας) από τη μιτοχονδριακή αίμη, σε συνδυασμό με τις δραστικές μορφές του οξυγόνου (το υπεροξειδίο του υδρογόνου και τα ιόντα του υπεροξειδίου) που παράγονται στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων, θα πυροδοτήσουν την αντίδραση χημειοφωταύγειας, δίνοντας τη χαρακτηριστική μπλε ακτινοβολία ( $\lambda_{\max} = 420 \text{ nm}$ ). Σημειώνεται, ότι το μήκος κύματος του μεγίστου της απορρόφησης της πρωτοπορφυρίνης IX ( της οποίας η συγκέντρωση είναι ιδιαίτερα αυξημένη στα καρκινικά μιτοχόνδρια) βρίσκεται στα 405nm (σχεδόν ιδανική σύμπτωση εκπομπής-απορρόφησης) κάτι που αναμένεται να οδηγεί στον αποτελεσματικό σχηματισμό του εξαιρετικά κυτταροτοξικού οξυγόνου απλής κατάστασης, οδηγώντας σε κυτταρική απόπτωση εκλεκτικά για τα καρκινικά κύτταρα.

Με βάση τα παραπάνω, σχεδιάστηκε και συντέθηκε μια σειρά *N*-ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης και ισολουμινόλης. Η σύνθεση τους στηρίζεται στην ακυλίωση της ελεύθερης αμινομάδας της λουμινόλης και της ισολουμινόλης, με κατάλληλα παράγωγα ανθρακικής αλυσίδας, τα οποία φέρουν φωσφονιακά κατιόντα.

Επιπλέον, σε γνωστές από τη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες, έχει αναφερθεί ότι η υποκατάσταση πάνω στον αρωματικό δακτύλιο της λουμινόλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης χημειοφωταύγειας του συγκεκριμένου μορίου. Σε αυτά τα πλαίσια πρόσθετος στόχος της εργασίας αποτέλεσε ο σχεδιασμός και η σύνθεση υποκατεστημένων στον αρωματικό δακτύλιο μιτοτροπικών παραγώγων λουμινόλης. Το μιτοτροπικό τμήμα προσδένεται στη λουμινόλη (φωτοενεργό τμήμα) σε παρα ή ορθο θέση ενώ η αμινομάδα παραμένει ελεύθερη.

Αντικείμενο μελέτης αποτέλεσε επίσης η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός αλκυλιωμένων και ακυλιωμένων παραγώγων του 3-αμινοφθαλικού οξέος. Τα μόρια αυτά θα χρησιμοποιηθούν ως μόρια αναφοράς στις ενδεδειγμένες φωτοφυσικές μελέτες χημειοφωταύγειας των ως ανω άλκυλο- και άκυλο παραγώγων λουμινόλης. Αν και ο ακριβής μηχανισμός χημειοφωταύγειας της λουμινόλης δεν είναι γνωστός, από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι το προϊόν αυτής της αντίδρασης είναι το 3-αμινοφθαλικό οξύ. Συνεπώς, τα παράγωγα αυτά μπορούν να οδηγήσουν στην καλύτερη κατανόηση της δράσης της λουμινόλης.

Τέλος, στόχος της παρούσας διατριβής αποτέλεσε η σύνθεση ενός νέου παραγώγου του φουλερενίου C<sub>60</sub>, με σκοπό να μελετηθεί και να αξιολογηθεί ο εγκλεισμός του σε ειδικά σχεδιασμένους νανοκλωβούς, και επιπλέον να μελετηθεί η χημική συμπεριφορά – δραστηριότητά του, όντας εγκλεισμένο. Το παράγωγο αυτό του φουλερενίου φέρει έναν σχετικά μακρύ, άκαμπτο βραχίονα με σκοπό την παρεμπόδιση της περιστροφής του μέσα στον κλωβό. Με αυτό τον τρόπο θα διερευνηθεί η τοποεκλεκτική χημική τροποποίηση του ακινητοποιημένου φουλερενικού παραγώγου, οδηγώντας στη σύνθεση νέων φωτοενεργών τρισδιάστατων φουλερενικών δομών προκαθορισμένης γεωμετρίας με πιθανές τεχνολογικές και βιολογικές εφαρμογές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### ΑΚΥΛΙΩΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ-ΙΣΟΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ

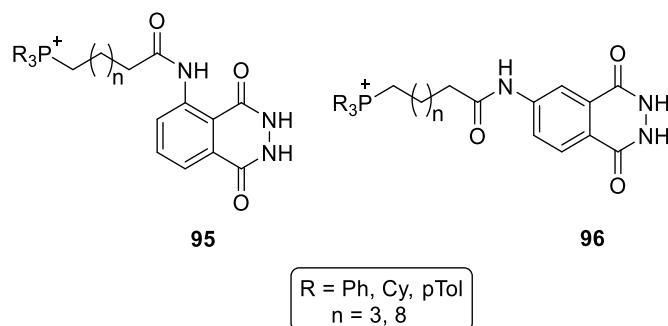
#### 7.1 Σχεδιασμός ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης-ισολουμινόλης

Αρχικό στόχο της παρούσας διατριβής αποτέλεσε ο σχεδιασμός και η σύνθεση μιας σειράς αμινο-ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης και ισολουμινόλης. Σε αυτό το κεφάλαιο, θα αναφερθούν τόσο η σύνθεση, όσο και οι χημειοφωταυγείς ιδιότητες των συντιθέμενων ακυλιωμένων παραγώγων του τύπου **95** και **96**, που συνδυάζουν δυο τουλάχιστον διαφορετικές αλυσίδες (εξυλο-, ενδεκυλο-) καθώς και τρεις διαφορετικές φωσφίνες (τριφαινυλοφωσφίνη, τρικυκλοεξυλοφωσφίνη και τρις-(*p*-τολυλο)φωσφίνη (Σχήμα 34).<sup>157, 158</sup> Τα παράγωγα που συντέθηκαν, στάλθηκαν σε συνεργαζόμενες ερευνητικές ομάδες της Νορβηγίας, του Ηνωμένου Βασιλείου και της Ισπανίας, για περαιτέρω μελέτη όσον αφορά τις φωτοφυσικές ιδιότητες τους και τη βιολογική τους δράση.

Τα τρία διαφορετικά φωσφονιακά κατιόντα χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της επίδρασης της λιποφιλικότητας των μορίων και της ενδεχόμενης στερεοχημικής παρεμπόδισης στη βιολογική δράση και τις φωτοφυσικές ιδιότητες των παραγώγων. Η ανθρακική αλυσίδα προσδένεται μέσω ενός αμιδικού δεσμού στην 5- ή την 6-αμινομάδα της λουμινόλης (**95**) ή της ισολουμινόλης (**96**) αντίστοιχα. Η ακυλίωση στην αμινομάδα επιλέχθηκε ώστε να μην παρεμποδίζεται η αντίδραση της χημειοφωταύγειας, να προσδίδει στο μόριο την απαραίτητη ευκαμψία για χρήση σε βιολογικά συστήματα, αλλά και να έχει μια αποτελεσματική σύνθεση.

Παρά την ευρεία χρήση της λουμινόλης, οι αναφορές στη βιβλιογραφία για τα χημικά τροποποιημένα παράγωγά της είναι λίγες. Απλά ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης έχουν συντεθεί και αξιολογηθεί ως προς τη χημειοφωταύγεια τους τα τελευταία 50 χρόνια. Η σύνθεση τους έχει πραγματοποιηθεί με απευθείας ακυλίωση στο μόριο της λουμινόλης με ακυλοχλωρίδιο (κεφ.3, υποενότητα 3.3.2, Σχήμα 7-8) και έχει παρατηρηθεί μείωση της χημειοφωταύγειας σε σχέση με την αρχική λουμινόλη.<sup>67, 68</sup>

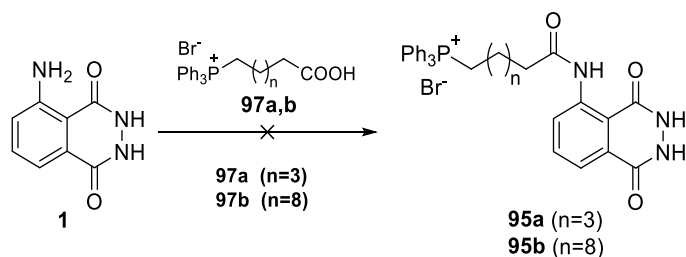




**Σχήμα 34:** Ενώσεις-στόχοι: λουμινόλη-γέφυρα-φωσφονιακό κατιόν και ισολουμινόλη-γέφυρα-φωσφονιακό κατιόν, αντίστοιχα.

## 7.2 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση

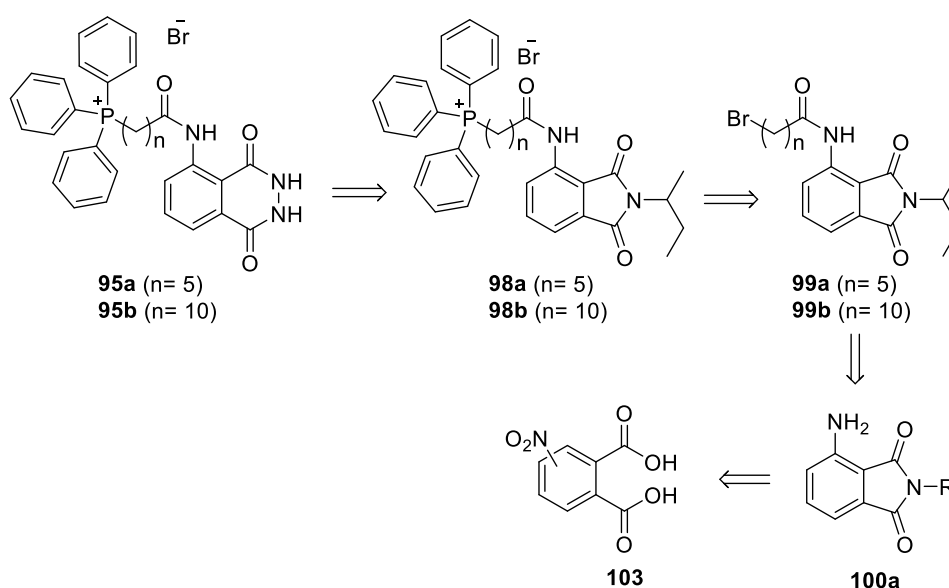
Βασιζόμενοι στις βιβλιογραφικές αναφορές, η αρχική σύνθεση παραγώγων του τύπου **95** προσεγγίστηκε με απευθείας ακυλίωση της **1** με ένα φωσφονιακό παράγωγο καρβοξυλικού οξέος **97a,b** (Σχήμα 35). Στα πλαίσια παλαιότερης μεταπτυχιακής εργασίας,<sup>159</sup> που έλαβε χώρα στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας από την Ερευνητική Ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Γ. Χ. Βουγιουκαλάκη, δοκιμάστηκε μια σειρά από συνθετικές προσεγγίσεις για την απευθείας ακυλίωση της **1**, χωρίς όμως να παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.



**Σχήμα 35:** Προσπάθειες απευθείας ακυλίωσης της **1**.

Η ασθενής πυρηνοφιλία της 5-αμινομάδας της **1** σε συνδυασμό με την αυξημένη οξύτητα των υδραζιδικών πρωτονίων, αναγνωρίστηκαν ως δυνητική πηγή των παραπροϊόντων (μέσω της 2-*N*, 3-*N*, ή *O*-ακυλίωσης) που παρελήφθησαν. Επιπλέον, στην ίδια προηγούμενη εργασία η ακυλίωση πραγματοποιήθηκε σε μία προστατευμένη πρόδρομη ένωση της **1**, το φθαλιμίδιο.<sup>159</sup> Γενικά, τα φθαλιμίδια έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομες ενώσεις των φθαλυδραζιδίων για τη σύνθεση αμινο-αλκυλιωμένων παραγώγων της ισολουμινόλης.<sup>160, 161</sup> Τα τελικά παράγωγα **95a**, **95b** συντέθηκαν με επιτυχία, ωστόσο με αρκετά χαμηλή απόδοση.

Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν στον σχεδιασμό μιας βελτιστοποιημένης σύνθεσης των παραγώγων **95** και **96** στα πλαίσια της παρούσας διατριβής και η οποία παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 36).



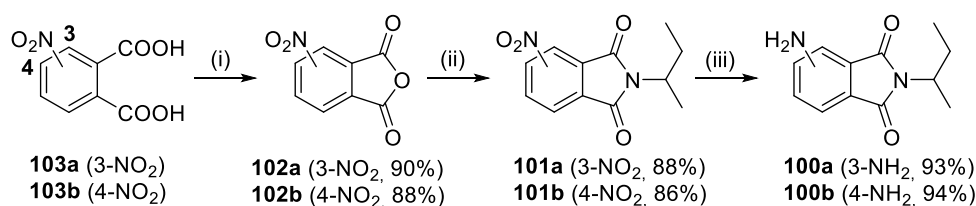
**Σχήμα 36:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση των ακυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης **95a**, **95b**.

Συγκεκριμένα, το **95** προκύπτει από την ένωση **98** έπειτα από υδραζινόλυση, σύμφωνα με τη σύνθεση Gabriel.<sup>162</sup> Η **98** με τη σειρά της προκύπτει από πυρηνόφιλη υποκατάσταση της φωσφίνης στο **99**. Η σύνθεση του ακυλιωμένου παραγωγού **99** μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω ακυλίωσης του φθαλιμιδίου **100a**. Το **100a** προκύπτει από το 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a**, που είναι εμπορικά διαθέσιμο. Το ρετροσυνθετικό Σχήμα 36 εφαρμόζεται κατά αντιστοιχία για τη σύνθεση και των παραγώγων της ισολουμινόλης **96**.

### 7.3 Σύνθεση των αμινοφθαλιμιδίων **100a**, **100b**

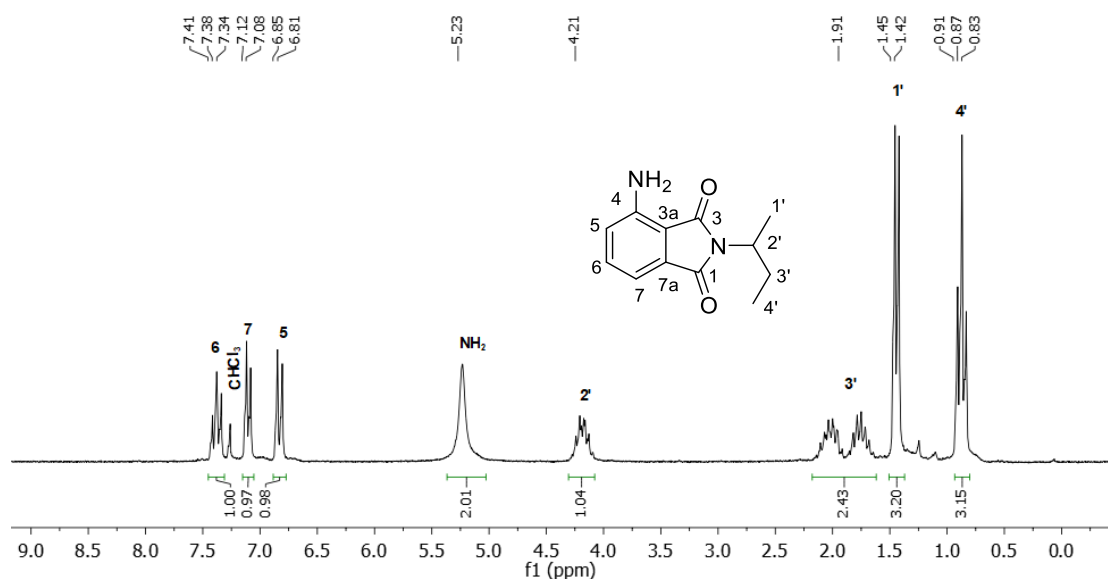
Αρχικά πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των πρόδρομων **100a**, **100b** ακολουθώντας γνωστή βιβλιογραφικά συνθετική πορεία (Σχήμα 37).<sup>160, 163</sup> Ξεκινώντας με πρώτη ύλη το 3- και 4-νιτροφθαλικό οξύ (**103a** και **103b** αντίστοιχα) πραγματοποιήθηκε αντίδραση συμπύκνωσης με οξικό ανυδρίτη υπό αναρροή, οπότε παραλαμβάνονται οι νιτροφθαλικοί ανυδρίτες **102a** και **102b**. Στη συνέχεια, οι ανυδρίτες **102a**, **102b** αντιδρούν με τη *sec*-βουτυλαμίνη σε οξικό οξύ υπό αναρροή (**101a**, **101b**) και ακολουθεί αναγωγή της νιτρομάδας

τους, σε ειδικό δοχείο υψηλής πίεσης με παροχή H<sub>2</sub>, και καταλύτη 10% Pd/C σε μεθανόλη. Τα φθαλιμίδια **100a**, **100b** παραλαμβάνονται σε πολύ καλή απόδοση.



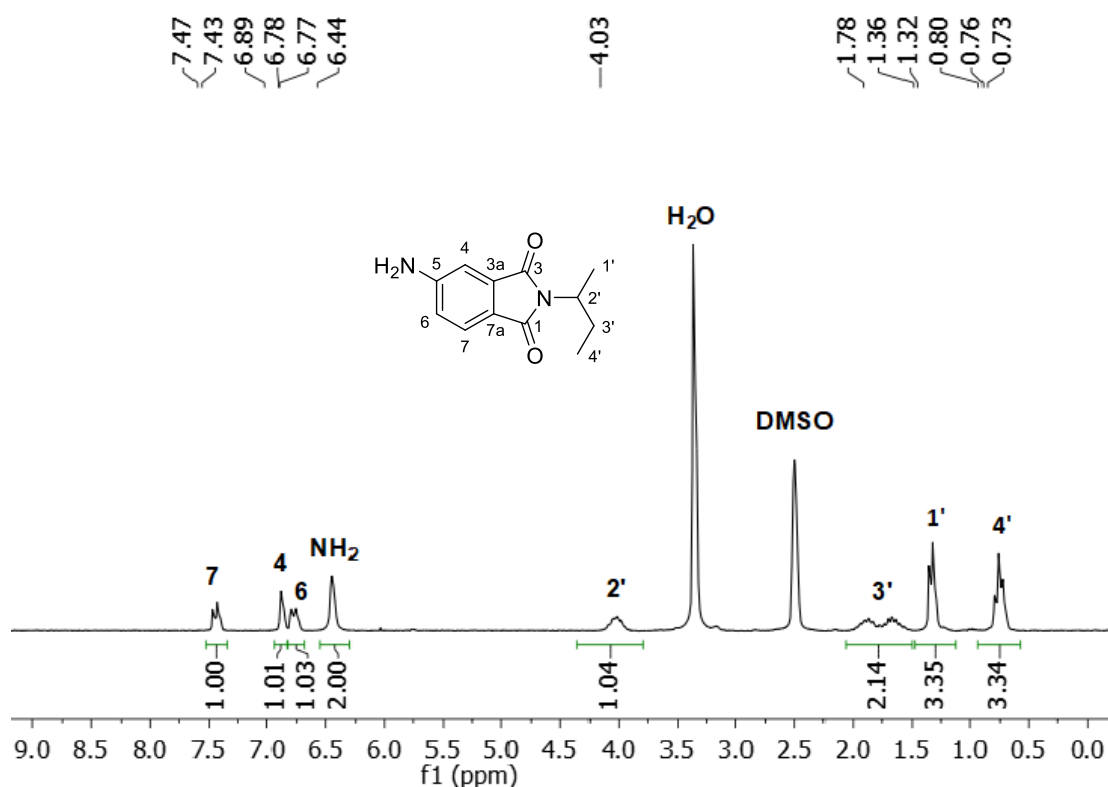
**Σχήμα 37:** Σύνθεση των αμινοφθαλιμιδίων **100a**, **100b**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) Ac<sub>2</sub>O, Δ, (ii) *sec*-BuNH<sub>2</sub>, AcOH, Δ, (iii) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH.

Τα προϊόντα **100a** και **100b** ταυτοποιήθηκαν με χρήση φασματοσκοπίας NMR. Πιο αναλυτικά, για την περίπτωση του **100a**, εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή στα 7,38 ppm ( $J = 7,7$  Hz), όπου συντονίζεται το H-6 και δυο διπλές κορυφές στην περιοχή 7,10 ppm ( $J = 7,1$  Hz) και 6,83 ppm ( $J = 8,3$  Hz), όπου συντονίζονται τα πρωτόνια H-7 και H-5 αντίστοιχα (Εικόνα 11). Τα πρωτόνια της αμινομάδας εμφανίζονται ως ευρεία κορυφή στην περιοχή των 5,23 ppm. Το πρωτόνιο του τριτοταγούς ατόμου άνθρακα της *sec*-βουτυλομάδας (H-2'), εμφανίζεται ως πολλαπλή στην περιοχή 4,28 – 4,01 ppm, όπως και τα μεθυλικά πρωτόνια (H-3') στην περιοχή 2,17 – 1,64 ppm. Τέλος, τα μεθυλικά πρωτόνια (H-1', H-4') εμφανίζονται ως μια διπλή κορυφή στα 1,44 ppm ( $J = 6,9$  Hz) και ως τριπλή στα 0,87 ppm ( $J = 7,4$  Hz) αντίστοιχα.



**Εικόνα 11:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) του 3-αμινοφθαλιμιδίου **100a**.

Κατά αντιστοιχία, το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του **100b** (Εικόνα 12) εμφανίζει μια διπλή κορυφή στα 7,45 ppm ( $J = 8,1$  Hz) που αντιστοιχεί στο H-7, στα 6,89 ppm συντονίζεται το H-4 του αρωματικού δακτυλίου ως μια απλή κορυφή και στα 6,78 ppm συντονίζεται το H-6 ως διπλή κορυφή ( $J = 7,9$  Hz). Τα πρωτόνια της αμινομάδας συντονίζονται στην περιοχή των 6,44 ppm ως ευρεία κορυφή. Τα πρωτόνια της *sec*-βουτυλομάδας εμφανίζουν παρόμοιες μετατοπίσεις με το **100a**.



**Εικόνα 12:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) του 3-αμινοφθαλιμιδίου **100b**.

Τα φθαλιμίδια **100a**, **100b** εμφανίζουν αυξημένη διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν εύκολα, σε σχέση με τα αντίστοιχα φθαλυδραζίδια. Αποτελούν ιδανικά ενδιάμεσα για τη σύνθεση παραγώγων φθαλυδραζιδίων καθώς η σύνθεσή τους είναι αρκετά απλή και αποτελεσματική, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μεγάλη κλίμακα και δεν απαιτείται σε κανένα βήμα χρωματογραφία στήλης για τον καθαρισμό τους.

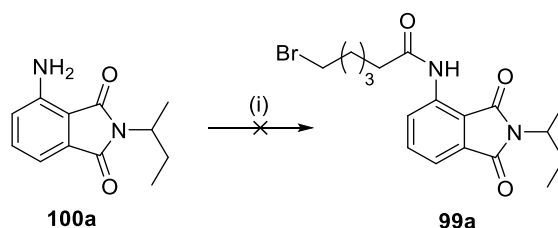
#### 7.4 Σύνθεση ακυλιωμένων παραγώγων

Έπειτα από τη σύνθεση των πρόδρομων **100a**, **100b** σε μεγάλη κλίμακα, επόμενο συνθετικό στόχο αποτέλεσε η διερεύνηση των συνθηκών ακυλίωσης

της αμινομάδας, για τη σύνθεση των παραγώγων **99a**, **99b** (σύμφωνα με το ρετροσυνθετικό Σχήμα 36, ενότητα 7.2). Ως ενώσεις αναφοράς για την πραγματοποίηση των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν το **100a** και το 6-βρωμοεξανοϊκό οξύ (**104**). Η σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος είχε πραγματοποιηθεί παλιότερα στην Ερευνητική Ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Γ.Χ. Βουγιουκαλάκη<sup>159</sup> μέσω χλωριδίου οξέος με τη χρήση θειόνυλο χλωριδίου, σε πολύ χαμηλή όμως απόδοση και έπειτα από επίπονη διαδικασία καθαρισμού. Έτσι, η βελτίωση της μεθόδου κρίθηκε απαραίτητη, προκειμένου να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη σύνθεση των επιθυμητών μιτοτροπικών παραγώγων.

#### 7.4.1 Χρήση καρβοδιιμιδίων ως ακυλιωτικά μέσα

Μια κοινή μέθοδος για τη δημιουργία αμιδικού δεσμού αποτελεί η χρήση εμπορικά διαθέσιμων συζευκτικών αντιδραστηρίων όπως το δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο (DCC), το διισοπροπυλοκαρβοδιιμίδιο (DIC) και το υδροχλωρικό άλας του 1-αιθυλο-3-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)καρβοδιιμιδίου (EDC\*HCl). Στην παρούσα εργασία, ως συζευκτικά χρησιμοποιήθηκαν το EDC\*HCl, σε συνδυασμό με το υδροξυβενζοτριάζολιο (HOBT) (Σχήμα 38).



**Σχήμα 38:** Προσπάθεια σύνθεσης του ακυλιωμένου παραγώγου **99a**. Αντιδραστήρια: 6-βρωμοεξανοϊκό οξύ (**104**), EDC\*HCl, HOBT, DCM ή DMF.

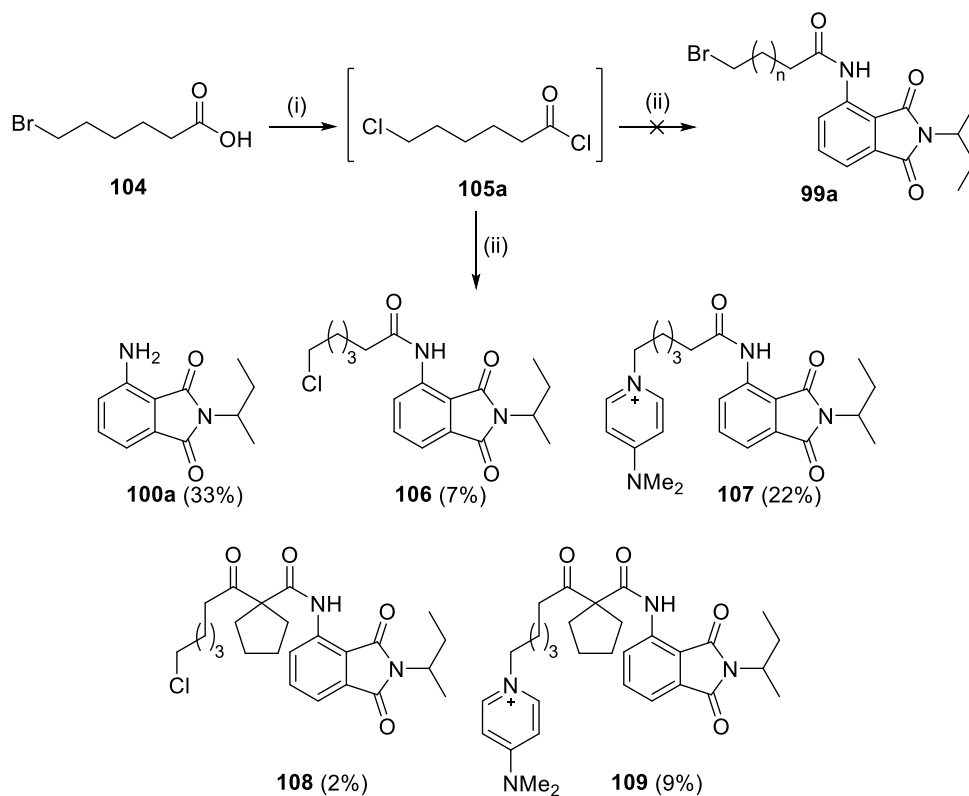
Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε δυο διαφορετικούς διαλυτές (DCM, DMF), σε θερμοκρασία δωματίου και παρακολούθηθηκε με TLC. Υστέρα, από 18 ώρες η αντίδραση δεν προχώρησε προς σχηματισμό του προϊόντος **99a**, ενώ τα αρχικά αντιδραστήρια παρέμειναν αναλλοίωτα. Στη συνέχεια, οι δυο αντιδράσεις θερμάνθηκαν για 5 ημέρες. Ωστόσο, παρά την αύξηση της θερμοκρασίας και τον μεγάλο χρόνο αντίδρασης, δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός κάποιου προϊόντος.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι όταν οι ίδιες συνθήκες αντίδρασης εφαρμοστήκαν στη λουμινόλη (**1**) παραλήφθηκε μίγμα προϊόντων, το οποίο δεν μπορούσε να διαχωριστεί και να ταυτοποιηθεί.<sup>159</sup> Αυτό αποτελεί σαφή ένδειξη ότι τα υδραζιδικά πρωτόνια ευθύνονται για τον σχηματισμό των εν λόγω παραπροϊόντων.

#### 7.4.2 Συνθετική προσέγγιση με χρήση ακυλοχλωριδίου

Με βάση τις παρατηρήσεις της προηγούμενης παραγράφου, η μειωμένη πυρηνοφιλικότητα της αμινομάδας του **100a** απαιτεί δραστικότερες συνθήκες ακυλίωσης, με χρήση χλωριδίων οξέων (Σχήμα 39). Η αντίδραση πραγματοποιείται σε δυο στάδια. Το πρώτο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του οξέος **104** σε θειονυλοχλωρίδιο υπό βρασμό για 4 ώρες, για τον σχηματισμό του ενδιάμεσου ακυλοχλωριδίου **105**, ενώ στο δεύτερο βήμα προστίθεται DMAP και το **100a** σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο, είτε σε θερμοκρασία δωματίου, είτε υπό αναρροή.

Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο μίγμα προστίθεται νερό και εκχυλίζεται πρώτα με οξικό αιθυλεστέρα και έπειτα με διχλωρομεθάνιο. Οι δυο οργανικές στιβάδες επεξεργάζονται ξεχωριστά. Η οργανική στιβάδα του διχλωρομεθανίου περιλαμβάνει ένα μίγμα των δυο αλάτων **107** και **109**, τα οποία δεν είναι δυνατόν να διαχωριστούν (Σχήμα 39). Στην οργανική στιβάδα του οξικού αιθυλεστέρα πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης, από την οποία απομονώνεται το αρχικό φθαλιμίδιο **100a**, μίγμα του **106** με το αρχικό **100a** σε αναλογία 1:6 (από το φάσμα <sup>1</sup>HNMR), καθώς και το παραπροϊόν **108**, το οποίο απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε πλήρως.

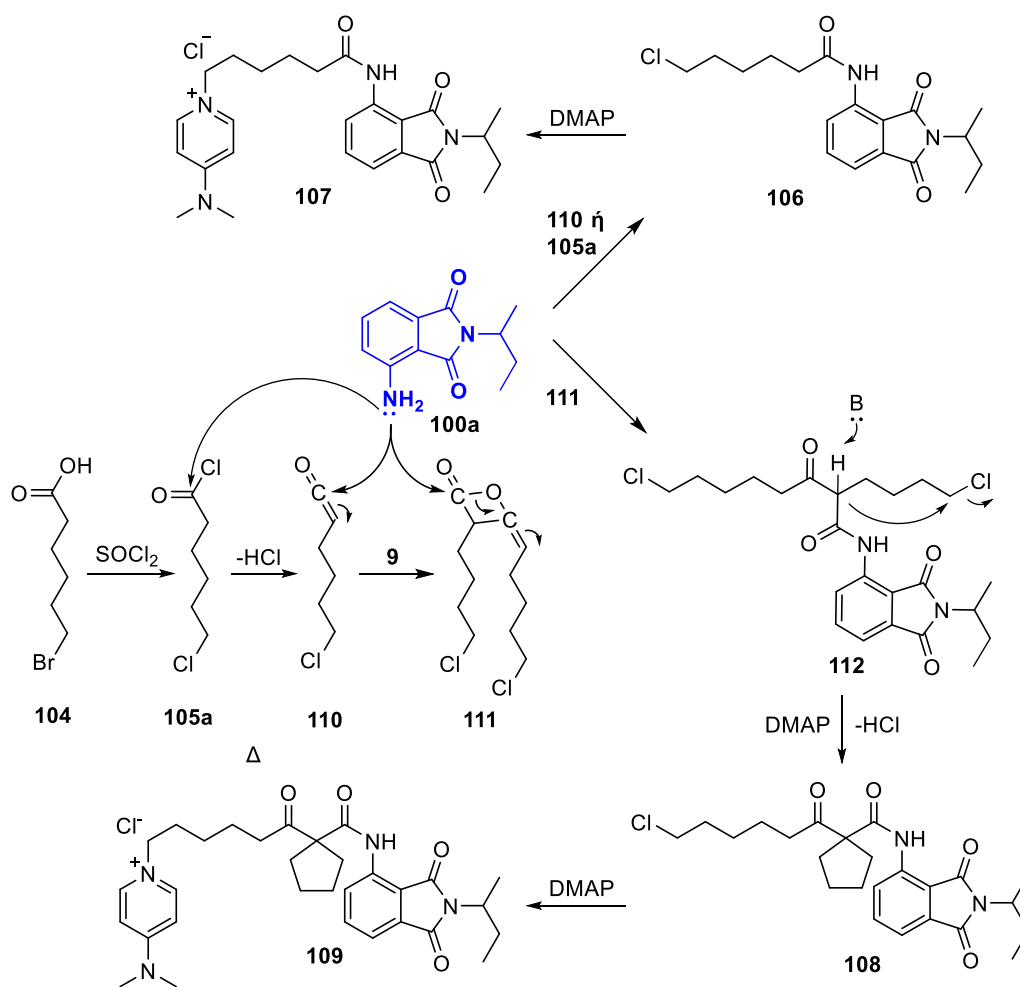


**Σχήμα 39:** Προσπάθεια σύνθεσης του ακυλιωμένου παραγώγου **99a** με χρήση θειονυλοχλωριδίου. Αντιδραστήρια και συνθήκες αντίδρασης: (i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\Delta$ , (ii) 3-αμινοφθαλιμίδιο **100a**, DMAP, άνυδρο DCM, αναρροή, 18 ώρες. Οι αποδόσεις βασίζονται εν μέρει σε φασματοσκοπικά δεδομένα.

Όπως παρατηρείται από το Σχήμα 39, είναι αξιοσημείωτο ότι κατά την αντίδραση αυτή δεν διαπιστώθηκε ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος **99a**. Αντίθετα, πραγματοποιούνται διάφορες αντιδράσεις όπως: υποκατάσταση του βρωμίου από χλώριο (**106**, **108**), ή DMAP (**107**, **109**) και κυκλοποίηση (**108**, **109**). Στα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  εμφανίζονται κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές των προϊόντων. Κατά την υποκατάσταση του βρωμίου από το χλώριο παρατηρείται μετατόπιση των μεθυλενικών πρωτονίων (σε άλφα θέση ως προς το χλώριο) από τα 3,40 ppm στα 3,44 ppm ενώ για τα προϊόντα **107** και **109** τα μεθυλενικά πρωτόνια συντονίζονται στα 4,38 ppm. Επιπρόσθετα, το αμιδικό πρωτόνιο των προϊόντων **108**, **109** είναι πιο αποπροστατευμένο και συντονίζεται στα 9,77 ppm ως απλή κορυφή.

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός για τον σχηματισμό τους φαίνεται στο Σχήμα 40. Τα πυριδινικά άλατα **107** και **109** πιθανότατα προέρχονται από υποκατάσταση στα χλωρίδια **106** και **108**. Ο σχηματισμός των άλκυλο χλωριδίων **106** και **108** υποδεικνύει υποκατάσταση του ατόμου βρωμίου από

χλωρίο, πιθανότατα κατά τον σχηματισμό του χλωριδίου οξέος **105a**. Ακόμη, η ένωση **108** μπορεί να προέρχεται από ενδομοριακή πυρηνόφιλη υποκατάσταση κάποιου ενδιάμεσου όπως το **112**. Η βάση (DMAP) μπορεί να αποπρωτονιώσει το μεταξύ των καρβονυλίων όξινο πρωτόνιο, και ακολούθως το καρβανιόν να προσβάλει ενδομοριακά το χλωρίδιο, προς σχηματισμό σταθερού 5-μελούς δακτυλίου. Η **112** με τη σειρά της μπορεί να προέρχεται από πυρηνόφιλη προσβολή του φθαλιμιδίου **100a** στην οξετανόνη **111**, η οποία είναι το διμερές του κετενίου **110**. Το τελευταίο φαίνεται να προέρχεται από αφυδραλογόνωση του χλωριδίου οξέος **105a**.<sup>164</sup>



**Σχήμα 40:** Προτεινόμενος μηχανισμός για τον σχηματισμό των προϊόντων ακυλίωσης του φθαλιμιδίου **100a** από 6-βρωμοεξανικό οξύ (**104**) με χρήση θειονυλοχλωριδίου.

Από αυτή την ανάλυση, είναι προφανές ότι το πρόβλημα της μη απομόνωσης του επιθυμητού προϊόντος **99a** βρίσκεται στο στάδιο παρασκευής του χλωριδίου οξέος **105**, και όχι στο στάδιο της ακυλίωσης, η οποία φαίνεται ότι πραγματοποιείται. Αναζητήθηκαν επομένως ηπιότερες συνθήκες σχηματισμού



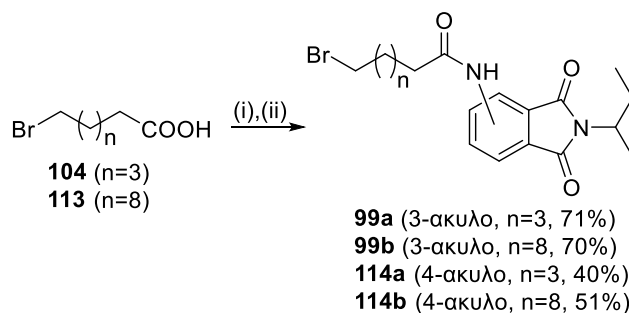
του χλωριδίου οξέος. Διαπιστώθηκε ότι η θέρμανση έπρεπε να αποφεύγεται σε όλη τη διάρκεια παρασκευής/απομόνωσης του χλωριδίου οξέος (ακόμη και κατά την απόσταξη του διαλύτη). Έτσι, επιλέχθηκε το οξαλυλοχλωρίδιο για την ενεργοποίηση του οξέος, καθώς θεωρείται ηπιότερο και εκλεκτικότερο από το θειονυλοχλωρίδιο και επίσης έχει χαμηλότερο σημείο ζέσεως, καθιστώντας ευκολότερη την απόσταξή του, σε θερμοκρασία δωματίου μετά το πέρας της αντίδρασης. Επίσης, η ύπαρξη βάσης είναι απαραίτητη για να διατηρηθεί το pH βασικό, αφού παράγεται από την αντίδραση υδροχλώριο. Το DMAP ως βάση οδήγησε στη δημιουργία αρκετών παραπροϊόντων και για το λόγο αυτό αντικαταστάθηκε από τριαιθυλαμίνη ή πυριδίνη. Επίσης, η θερμοκρασία δωματίου διατηρήθηκε και κατά την αντίδραση ακυλίωσης (Πίνακας 2). Διαπιστώθηκε, τελικά, ότι πραγματοποιώντας την αντίδραση με χρήση οξαλυλοχλωριδίου (ως χλωριωτικού παράγοντα) και πυριδίνης (ως βάση κατά την ακυλίωση) σε θερμοκρασία δωματίου καθ'όλη τη διαδικασία, το επιθυμητό προϊόν απομονώνεται σε 68% απόδοση.

**Πίνακας 2:** Μελέτη των συνθηκών στην αντίδραση σύζευξης του φθαλιμιδίου **100a** με το οξύ **104**.<sup>1</sup>

A/A	Φθαλιμίδιο <b>100a</b> /Οξύ <b>104</b> (eq)	Βάση (eq)	Διαλύτης	Συνθήκες αντίδρασης	Απόδοση αντίδρασης %
<b>1</b>	1/1,1	ξηρή πυριδίνη (2eq)	άνυδρο DCM	rt, 18 ώρες	68%
<b>2</b>	1/1,1	Et <sub>3</sub> N (2eq)	άνυδρο DCM	rt, 18 ώρες	50%

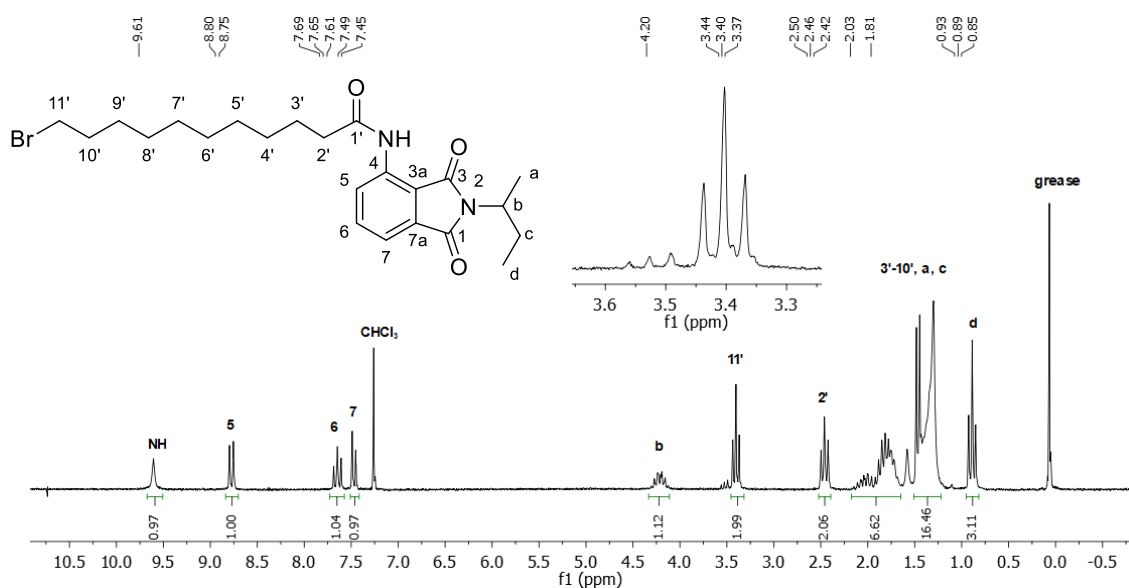
<sup>1</sup> οι αποδόσεις υπολογίστηκαν ύστερα από χρωματογραφία στήλης

Στη συνέχεια, οι βέλτιστες συνθήκες του Πίνακα 2 (καταχώρηση 1) εφαρμόστηκαν στα υποστρώματα **100a**, **100b**, τα οποία αντέδρασαν με τα οξέα **104**, **113** ώστε να προκύψουν τα προϊόντα **99** και **114** σε καλές αποδόσεις (40-71%). Πρέπει να τονιστεί ξανά, ότι σε όλες τις περιπτώσεις, κατά τη διάρκεια της απόσταξης της περίσσειας του οξαλυλοχλωριδίου πρέπει η θερμοκρασία να διατηρείται χαμηλή, καθώς παρατηρείται ανταλλαγή αλογόνων (παραπροϊόν **106**).



**Σχήμα 41:** Σύνθεση ακυλιωμένων παραγώγων φθαλιμιδίου. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $(\text{COCl})_2, \text{rt}$  (ii) Φθαλιμιδίο **100a** ή **100b**, ξηρή πυριδίνη, άνυδρο DCM.

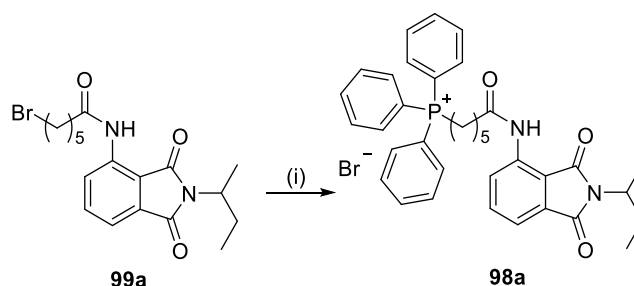
Ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  αυτών των ενώσεων απεικονίζεται στην Εικόνα 13. Συγκεκριμένα η επίτευξη ακυλίωσης υποδεικνύεται τόσο από την ευρεία κορυφή στα 9,61 ppm, που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του αμιδίου όσο και από την αποπροστασία των αρωματικών πρωτονίων, σε σχέση με αυτά του 3-αμινοφθαλιμιδίου **100a** (Εικόνα 11, ενότητα 7.3). Επίσης, τα γειτονικά στο άτομο βρωμίου μεθυλενικά πρωτόνια συντονίζονται ως τριπλή στα 3,37 ppm. Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται επιπλέον μια πολύ ασθενής τριπλή κορυφή στην περιοχή των 3,5 ppm που αντιστοιχεί στα μεθυλενικά πρωτόνια του χλωριωμένου παραπροϊόντος **106**. Τα δυο αυτά μόρια (**99b** και **106**) έχουν τον ίδιο χρόνο έκλουσης και ο διαχωρισμός τους καθίσταται αδύνατος.



**Εικόνα 13:** Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) του παραγώγου **99b**.

## 7.5 Σύνθεση των φωσφονιακών ακυλο-φθαλιμιδίων

Επόμενος στόχος ήταν η μετατροπή των ακυλιωμένων μορίων **99**, **114** σε μιτοτροπικά με την εισαγωγή των τεταρτοταγών φωσφονιακών κατιόντων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ως μιτοτροπικούς φορείς θέλαμε να χρησιμοποιήσουμε τρία είδη φωσφινών: την τριφαινυλοφωσφίνη (TPP), την τρικυκλοεξυλοφωσφίνη (PCy<sub>3</sub>) και την τρις(πενταφθοροφαινυλο)φωσφίνη ((C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P) για τη μελέτη της επίδρασης του υποκαταστάτη του μιτοτροπικού τμήματος (φωσφονιακού άλατος) στη βιολογική δράση και φυσικοχημική συμπεριφορά των μορίων. Η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών πραγματοποιήθηκε με χρήση του ακυλιωμένου παραγώγου **99a** και την εμπορικά διαθέσιμη TPP (Σχήμα 42).



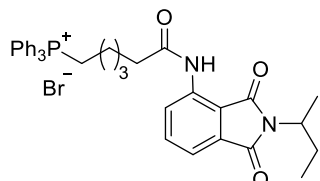
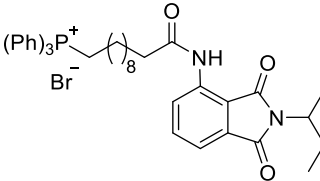
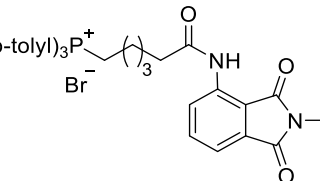
**Σχήμα 42:** Αντίδραση πυρηνόφιλης προσθήκης της TPP στο **99a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) TPP, άνυδρο ACN, Δ, 3 ημέρες.

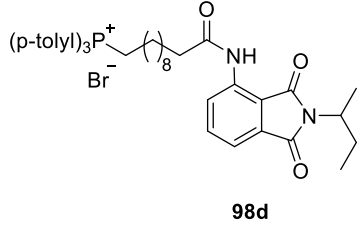
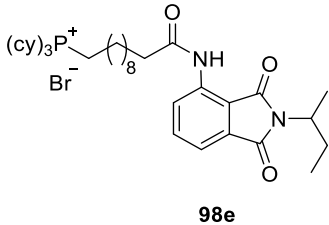
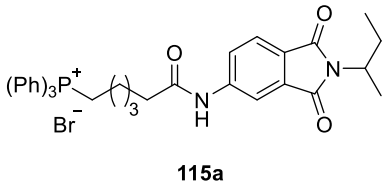
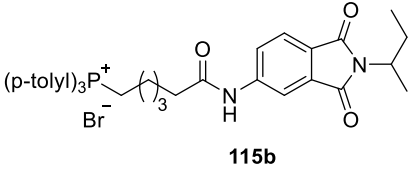
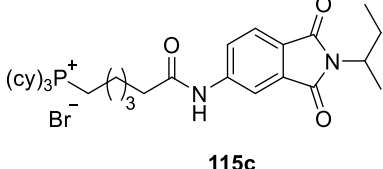
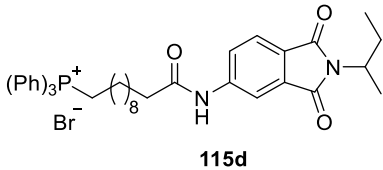
Για τη διεξαγωγή της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν 3 ισοδύναμα φωσφίνης, ενώ η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό αναρροή σε άνυδρο ACN. Δοκιμάστηκαν και άλλοι διαλύτες (ακετόνη<sup>165</sup> ή τολουόλιο<sup>166</sup> σε αναρροή) με την καλύτερη απόδοση να προκύπτει από το ACN. Πρέπει να σημειωθεί ότι η αντίδραση απαιτεί υψηλή θερμοκρασία και μεγάλο χρόνο αντίδρασης (3 ημέρες) για να πραγματοποιηθεί ικανοποιητικά η πυρηνόφιλη υποκατάσταση.<sup>167</sup>

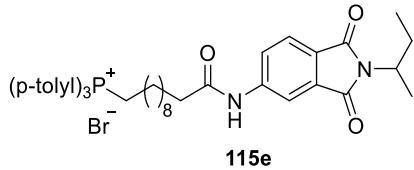
Ακολουθώντας την πορεία του Σχήματος 42, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση με την PCy<sub>3</sub> και την (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P, με την τελευταία φωσφίνη να μη δίνει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Περαιτέρω διερεύνηση της αντίδρασης με τη συγκεκριμένη φωσφίνη [(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P] και το φθαλιμίδιο **99a** πραγματοποιήθηκε με χρήση υψηλότερης θερμοκρασίας και αλλαγή του διαλύτη (NMP, 150°C), ωστόσο από τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR και <sup>31</sup>P-NMR διαπιστώθηκε η ύπαρξη μόνο των αντιδρώντων. Η (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P περιέχει 15 άτομα φθορίου, τα οποία την

καθιστούν πολύ ασθενές πυρηνόφιλο. Για τον λόγο αυτό, αντικαταστάθηκε με την τρις(*p*-τολυλο)φωσφίνη (TPTP). Η πορεία υλοποίησης των αντιδράσεων προσδιορίστηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) αλλά και από τα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  και  $^{31}\text{P-NMR}$ . Η περίσσεια της φωσφίνης απομακρύνεται με εκπλύσεις του μίγματος της αντίδρασης με διαιθυλαιθέρα, ενώ το παραπροϊόν της αντίδρασης (φωσφινοξείδιο) απομακρύνεται με χρωματογραφία στήλης. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται οι χημικές μετατοπίσεις των φωσφινών, των παραγώγων τους και των φωσφινοξειδίων.

**Πίνακας 3:** Παρουσιάζονται τα παράγωγα **98**, **115** που συντέθηκαν, οι αποδόσεις τους (υπολογισμένες έπειτα από χρωματογραφία στήλης), καθώς και οι σχετικές μετατοπίσεις (σε ppm) των φασμάτων  $^{31}\text{P-NMR}$ . Ακόμα, αναφέρονται οι μετατοπίσεις των αρχικών φωσφινών που χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά και των παραγόμενων φωσφινοξειδίων.<sup>168, 169</sup>

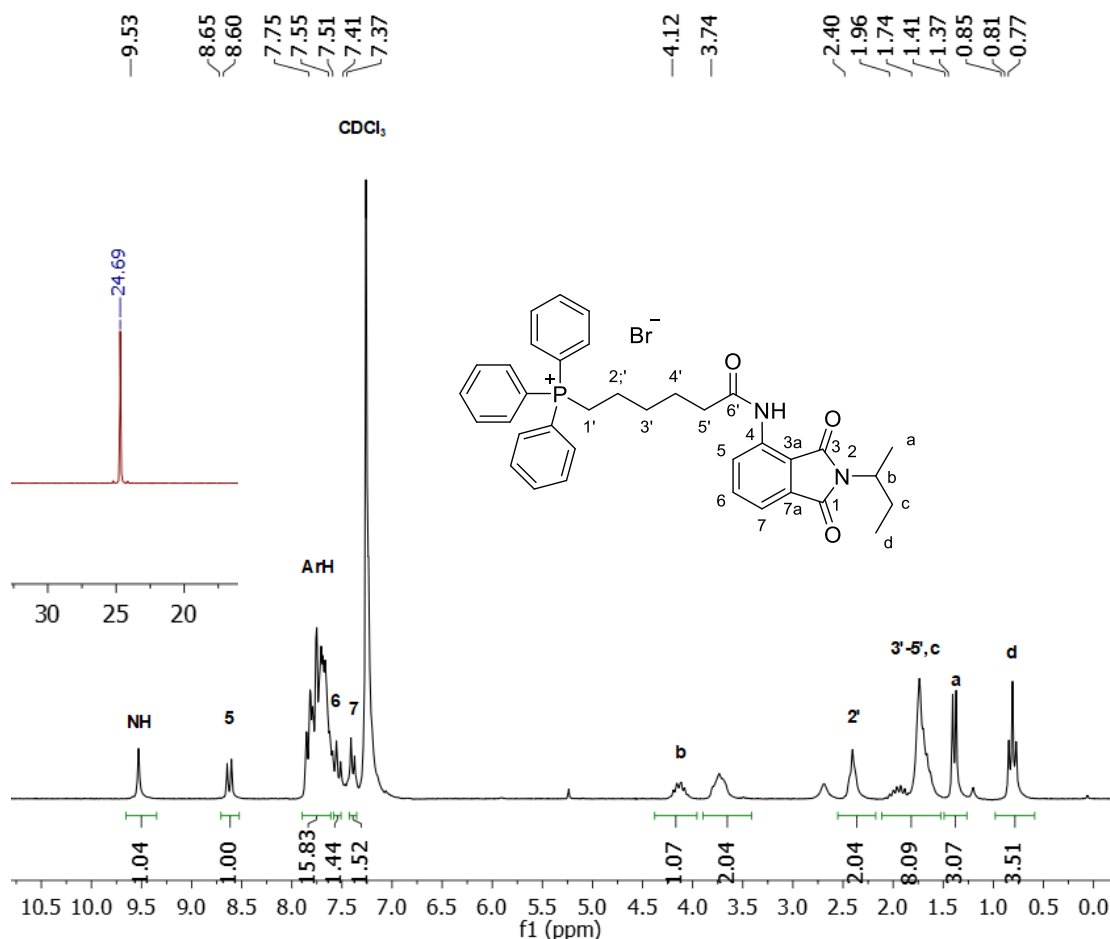
A/A	Ένωση	$^{31}\text{P-NMR}$ (ppm)	Απόδοση(%)
1	 <p style="text-align: center;"><b>98a</b></p>	24,89	51
2	 <p style="text-align: center;"><b>98b</b></p>	25,31	46
3	 <p style="text-align: center;"><b>98c</b></p>	23,97	53

4	 <p style="text-align: center;"><b>98d</b></p>	24,13	63
5	 <p style="text-align: center;"><b>98e</b></p>	32,62	97
6	 <p style="text-align: center;"><b>115a</b></p>	25,33	77
7	 <p style="text-align: center;"><b>115b</b></p>	22,24	72
8	 <p style="text-align: center;"><b>115c</b></p>	23,64	88
9	 <p style="text-align: center;"><b>115d</b></p>	24,90	43

10	 115e	22,81	68
11	P(Ph) <sub>3</sub>	-4 έως -6	
12	P(p-tolyl) <sub>3</sub>	-7 έως -8	
13	P(cy) <sub>3</sub>	52	
14	(Ph) <sub>3</sub> P=O	29,3	
15	(p-tolyl) <sub>3</sub> P=O	30-31	
16	(cy) <sub>3</sub> P=O	59	

Από τον Πίνακα 3 προκύπτει ότι οι καλύτερες αποδόσεις παρατηρούνται όταν η υποκατάσταση πραγματοποιείται στο **99b**. Εξάιρεση αποτελεί το παράγωγο **98e** που παραλαμβάνεται σε απόδοση 97%.

Στην Εικόνα 14 παρουσιάζονται τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR και <sup>31</sup>P-NMR της ένωσης **98a**. Στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR, στα 9,53 ppm παρατηρείται μια ευρεία κορυφή που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του αμιδικού ατόμου αζώτου, στην περιοχή 7,85 – 7,60 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια της φωσφίνης, ενώ στα 3,80-3,65 ppm και 2,40 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια σε άλφα θέση ως προς την τριφαινυλοφωσφίνη και το αμίδιο αντίστοιχα. Επίσης, στο φάσμα <sup>31</sup>P-NMR, παρατηρείται μια κορυφή στα 24,69 ppm, η οποία υποδηλώνει την ύπαρξη ακυλιωμένης τριφαινυλοφωσφίνης.

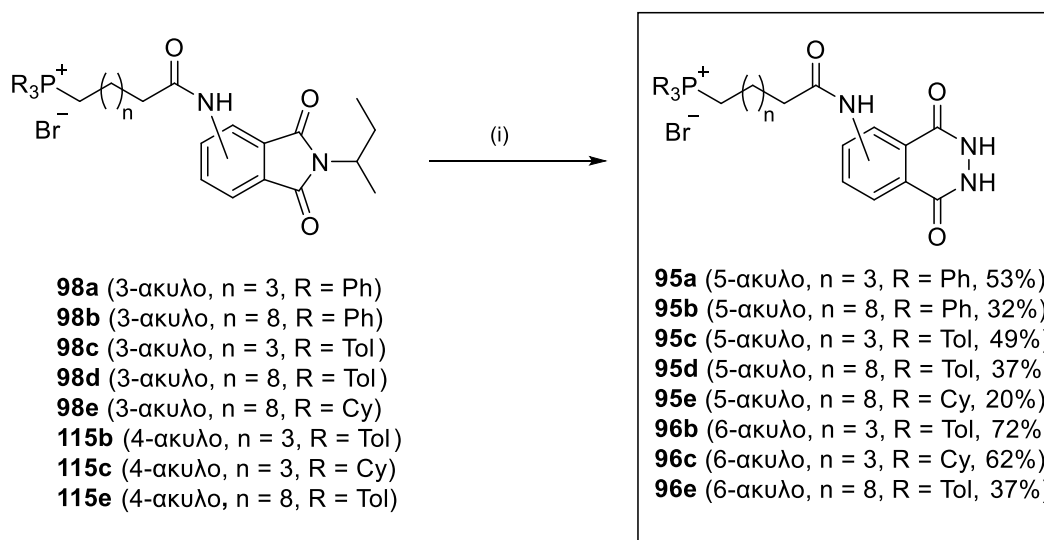


**Εικόνα 14:** Φάσματα  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) και  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) της ένωσης **98a**.

Τέλος, το παράγωγο **115c** της κυκλοεξυλοφωσφίνης απομονώθηκε ως μίγμα με το τρικυκλοεξυλοφωσφινόξειδιο και χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω κατεργασία.

## 7.6 Υδραζινόλυση

Στο τελευταίο στάδιο της σύνθεσης πραγματοποιήθηκε υδραζινόλυση των παραγώγων **98**, **115** σύμφωνα με τη βιβλιογραφική διεργασία,<sup>162</sup> για την παραλαβή των τελικών προϊόντων (Σχήμα 43) σε μέτριες αποδόσεις. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με υδατικό διάλυμα υδραζίνης σε απόλυτη αιθανόλη υπό αναρροή. Ωστόσο, παρατεταμένοι χρόνοι αντίδρασης, σε συνδυασμό με τις υψηλές θερμοκρασίες κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, πρέπει να αποφεύγονται, ώστε να μην υδρολυθεί ο αμιδικός δεσμός.

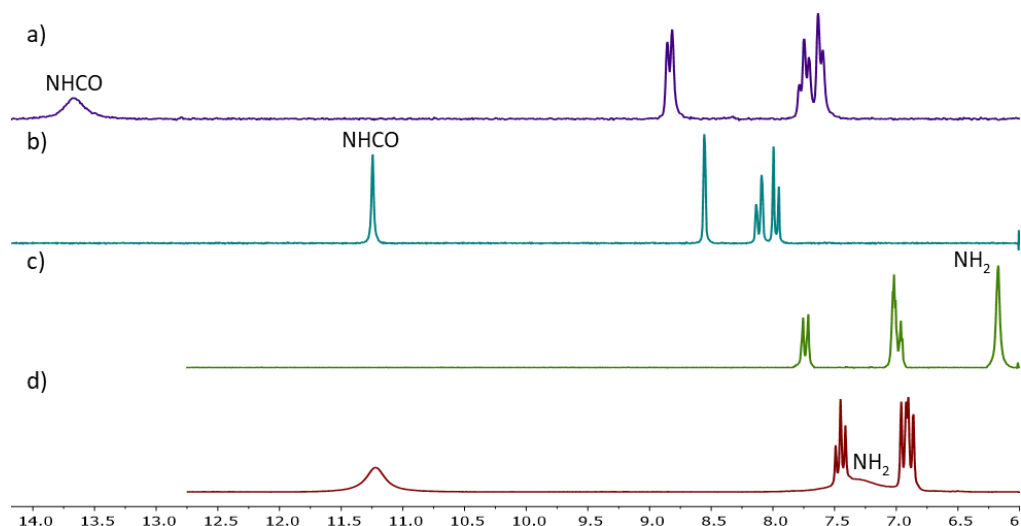


**Σχήμα 43:** Σύνθεση ακυλιωμένων μιτοτροπικών παραγώγων λουμινόλης **95** και ισολουμινόλης **96**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) υδατικό διάλυμα  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , απόλυτη  $\text{EtOH}$ , αναρροή, 1-3 ώρες.

Τα τελικά προϊόντα απομονώνονται με χρωματογραφία στήλης (5 % έως 20 %, σύστημα  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ). Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά την υδρόλυση των παραγώγων **115a**, **115d** δεν παραλήφθηκε προϊόν, ενώ πιθανώς να υδρολύθηκε και το αμίδιο.

Η ακυλίωση της λουμινόλης και της ισολουμινόλης είναι εμφανής στα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  των παραγώγων, όπου εμφανίζονται συγκεκριμένα μοτίβα (Εικόνα 15). Όλα τα σήματα μετατοπίζονται σε χαμηλότερα πεδία σε σύγκριση με τις πρώτες ύλες, ενώ τα αμιδικά πρωτόνια εμφανίζονται αρκετά αποπροστατευμένα. Τα υδραζιδικά πρωτόνια δεν αποτελούν πάντοτε ένδειξη για τον σχηματισμό του προϊόντος, καθώς εμφανίζονται ως (πολύ) ευρείες κορυφές μεταβλητής χημικής μετατόπισης (12 - 8 ppm) και είναι ευμετάβλητα στην υγρασία, σε τυχόν ίχνη διαλύτη, ακόμα και στη συγκέντρωση του δείγματος.





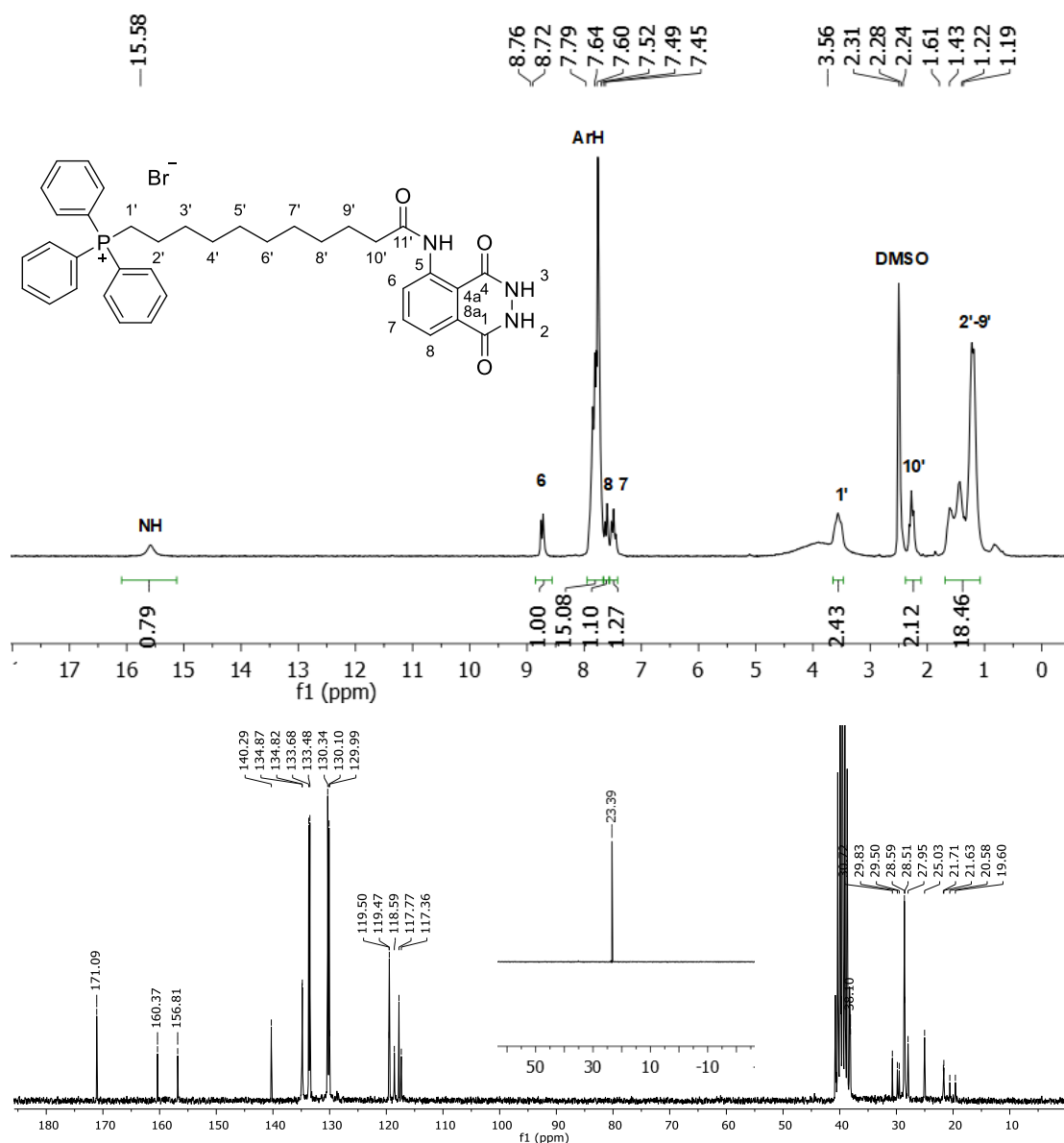
**Εικόνα 15:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) των ενώσεων (a) **95e**, (b) **96c**, (c) ισολουμινόλης **3** και (d) λουμινόλης **1** (αρωματική περιοχή). Αναδεικνύονται τα σήματα που αντιστοιχούν στα πρωτόνια του 5-*N*-αμιδίου (a,b) και της αμίνης (c,d).

Ακολουθώς παρατίθενται αντιπροσωπευτικά φάσματα  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  και  $^{31}\text{P-NMR}$  για το παράγωγο **95b**. Όπως παρουσιάζεται στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (Εικόνα 16), το πρωτόνιο του αμιδίου συντονίζεται στα 15,58 ppm ως ευρεία κορυφή. Ακολουθούν τα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου της λουμινόλης, το H-6 ως διπλή κορυφή στα 8,74 ppm ( $J = 7,7$  Hz), το H-8 στα 7,62 ppm ως διπλή ( $J = 7,7$  Hz) και μια τριπλή στα 7,49 ppm ( $J = 7,7$  Hz) που αντιστοιχεί στο H-7. Τα αρωματικά πρωτόνια της  $\text{P(Ph)}_3$  εμφανίζονται στην περιοχή 7,90-7,70 ppm ως πολλαπλή κορυφή. Τα μεθυλενικά πρωτόνια σε άλφα θέση ως προς τον φωσφόρο (H - 1') εμφανίζονται στην περιοχή 3,60 - 3,45 ppm ως πολλαπλή, ενώ τα μεθυλενικά πρωτόνια σε άλφα θέση ως προς το αμίδιο (H - 10') εμφανίζονται στα 2,28 ppm ως τριπλή κορυφή. Τέλος, στην περιοχή 1,65-1,10 ppm εμφανίζονται τα μεθυλενικά πρωτόνια της αλειφατικής αλυσίδας, ενώ τα όξινα υδραζιδικά πρωτόνια δεν είναι πάντα εμφανή.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  (Εικόνα 16) της ίδιας ένωσης, ο άνθρακας του αμιδικού δεσμού συντονίζεται στα 171,09 ppm και οι χημικές μετατοπίσεις των καρβονυλικών ατόμων άνθρακα του φθαλυδραζιδίου (C-1, C-4) στα 160,37 και 156,81 ppm. Τα σήματα που εμφανίζονται ως διπλές κορυφές στα 134,84, 133,58, 130,22 και 118,62 ppm οφείλονται στους αρωματικούς άνθρακες της  $\text{P(Ph)}_3$  σε παρα, ορθο, μετα και ipso θέση ως προς τον φωσφόρο αντιστοίχως. Στην αλειφατική περιοχή, εμφανίζονται ως διπλές οι κορυφές των  $\alpha$  -  $\gamma$  ως προς το φωσφόρο ατόμων άνθρακα της αλυσίδας: η κορυφή στα 29,67 ppm

αντιστοιχεί στον C-3', στα 21,67 ppm αντιστοιχεί στον C-2' και στα 20,09 ppm στον C-1'. Οι υπόλοιποι άνθρακες της αλειφατικής αλυσίδας συντονίζονται στην περιοχή 38,10 - 25,03 ppm.

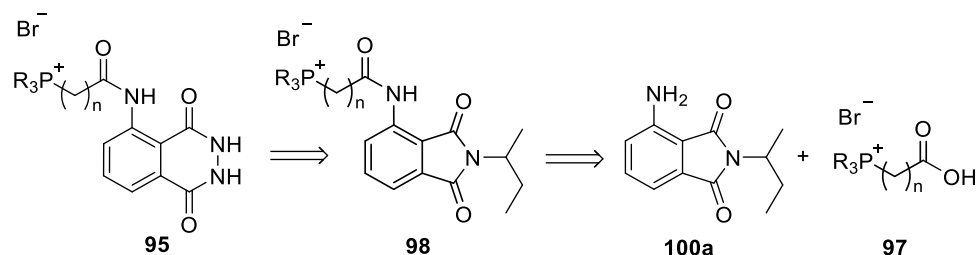
Στο φάσμα  $^{31}\text{P}$  NMR παρουσιάζεται μια κορυφή στα 23,39 ppm, που αντιστοιχεί στο προϊόν.



**Εικόνα 16:** Φάσμα  $^1\text{H}$ NMR (200 MHz, επάνω),  $^{13}\text{C}$ NMR (50 MHz, κάτω) σε DMSO- $d_6$  και  $^{31}\text{P}$ NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) του παραγώγου **95b**.

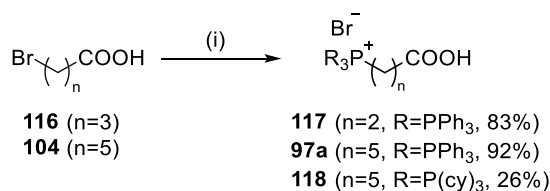
## 7.7 Συνθετική προσέγγιση με χρήση φωσφωνιακών αλκυλοκαρβοξυλικών οξέων ως ακυλιωτικά μέσα

Μια εναλλακτική συνθετική πορεία για τη σύνθεση των ακυλο-παραγώγων της λουμινόλης **95** περιγράφεται από το ρετροσυνθετικό Σχήμα 44. Συγκεκριμένα, οι τελικές ενώσεις **95** θα μπορούσαν να προκύψουν από τις ενώσεις **98** μέσω υδραζινόλυσης (όπως περιγράφεται και στην υποενότητα 7.6). Τα παράγωγα **98** μπορούν να συντεθούν μέσω αντιδράσεων του κατάλληλου φωσφοροακυλο-οξέος **97** με το 3-αμινοφθαλιμίδιο **100a**. Στόχος ήταν η εύρεση εναλλακτικής πορείας για το παράγωγο **98e**, το οποίο παραλαμβάνεται ως μίγμα με τρικυκλοεξυλοφωσφινόξεδιο. Επίσης, με τη μεθοδολογία αυτή δοκιμάστηκε να συντεθεί και ένα παράγωγο (**120**), που θα φέρει μικρότερη ανθρακική αλυσίδα (n=2).



**Σχήμα 44:** Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης των ακυλιωμένων παραγώγων της λουμινόλης **95** μέσω φωσφορο-ακυλοκαρβοξυλικών οξέων **97**.

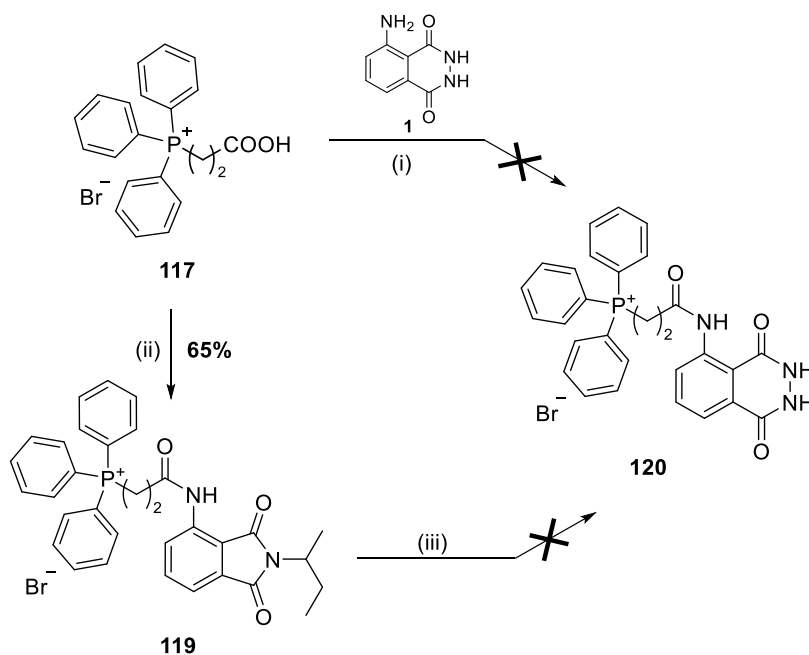
Ξεκινώντας με πρώτη ύλη τα εμπορικά διαθέσιμα βρωμο-αλκυλο οξέα **104** και **116** πραγματοποιήθηκε αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης με χρήση  $P(Ph)_3$  και  $P(cy)_3$  σε άνυδρο ACN.<sup>170</sup>



**Σχήμα 45:** Σύνθεση των οξέων **117**, **97a**, **118**. Αντιδραστήρια και συνθήκες:  $P(Ph)_3$  ή  $P(cy)_3$ , άνυδρο ACN, Δ, 48 ώρες.

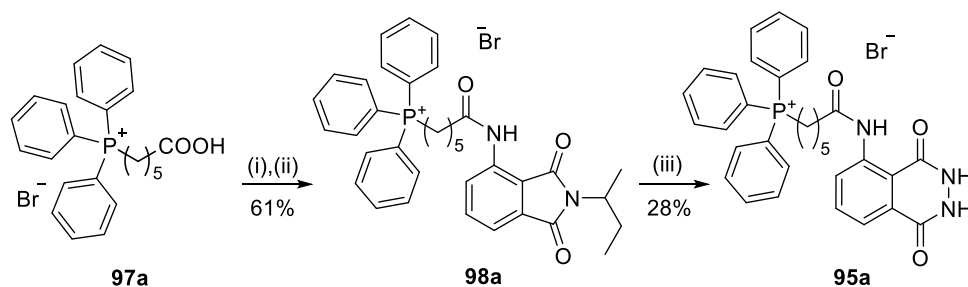
Ο καθαρισμός του οξέος **118** ήταν δύσκολος (εκπλύσεις με εξάνιο, διαιθυλαιθέρα, πετρελαϊκό αιθέρα) και η απόδοση αρκετά χαμηλή, οπότε δεν χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα.

Στη συνέχεια, έλαβε χώρα αντίδραση ακυλίωσης του **117** με το **100a** υπό την παρουσία οξαλοχλωριδίου, με χρήση πυριδίνης σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (Σχήμα 46), ακολουθώντας τη συνθετική πορεία για την ακυλίωση των φθαλιμιδίων (ενότητα 7.4), από την οποία παραλήφθηκε το προϊόν **119** σε ικανοποιητική απόδοση. Τέλος, πραγματοποιήθηκε υδραζινόλυση του **119** με υδατικό διάλυμα υδραζίνης σε απόλυτη αιθανόλη. Παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες, το παράγωγο **120** δεν παραλήφθηκε, ενώ πραγματοποιήθηκε και αντίδραση απευθείας ακυλίωσης του οξέος **117** με λουμινόλη από την οποία ελήφθη ένα πολύπλοκο μίγμα προϊόντων, που δεν μπορούσε να διαχωριστεί.



**Σχήμα 46:** Προσπάθειες σύνθεσης του παραγώγου **120**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) α)  $(\text{COCl})_2$ , β) λουμινόλη **1**, άνυδρο  $\text{DCM}$ , άνυδρη πυριδίνη, (ii) α)  $(\text{COCl})_2$ , β) 3-αμινοφθαλιμίδιο **100a**, άνυδρο  $\text{DCM}$ , άνυδρη πυριδίνη, (iii)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ , 1 ώρα.

Το παράγωγο **95a** παραλήφθηκε σε απόδοση 53% (Σχήμα 47), καθιστώντας τη μέθοδο αυτή καλή εναλλακτική για τη σύνθεση μόνο του συγκεκριμένου παραγώγου.

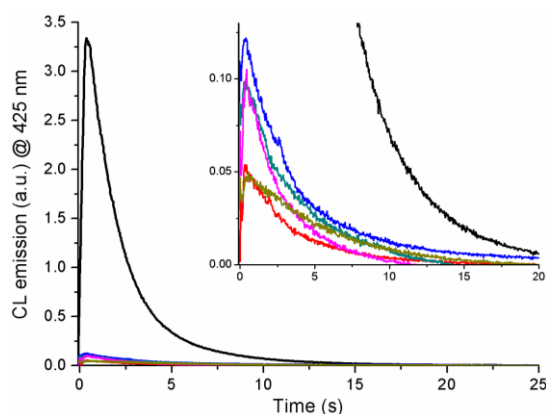


**Σχήμα 47:** Αντίδραση του φθαλιμιδίου **100a** με το οξύ **97a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $(\text{COCl})_2$ , rt, 3 ώρες, (ii) φθαλιμιδίο **100a**, άνυδρη πυριδίνη, DCM, rt, ο/n, (iii)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , Δ, 1 ώρα.

## 7.8 Αξιολόγηση της χημειοφωταύγειας των συντιθέμενων παραγώγων<sup>171</sup>

Τα ακυλιωμένα παράγωγα λουμινόλης και ισολουμινόλης που συντέθηκαν στην παρούσα διατριβή αξιολογήθηκαν ως προς τη χημειοφωταύγεια τους. Τα πειράματα αυτά διεξήχθησαν στο Ινστιτούτο Χημικής Τεχνολογίας, του Πολυτεχνείου της Βαλένθια, από τη Δρ. M. Consuelo Cuquerella υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Miguel A. Miranda.

Αρχικά αναπτύχθηκε ένα πρωτόκολλο για τη μελέτη των ιδιοτήτων χημειοφωταύγειας των παραγώγων. Συνοπτικά, τα παράγωγα λουμινόλης και ισολουμινόλης διαλυθήκαν σε βασικό υδατικό διάλυμα, τελικής συγκέντρωσης 7,5  $\mu\text{M}$ . Στη συνέχεια, κάθε δείγμα τοποθετήθηκε σε κυψελίδα χαλαζία και η αντίδραση χημειοφωταύγειας πυροδοτήθηκε, έπειτα από προσθήκη  $\text{H}_2\text{O}_2$  και  $\text{K}_3\text{FeCN}_6$ , ενώ τα δείγματα αναδεύονταν έντονα. Η διαδικασία αυτή παρακολουθήθηκε με χρήση ενός φθορισμόμετρου, στο οποίο είχε απενεργοποιηθεί η λάμπα, και βρισκόταν σε λειτουργία βασιζόμενη στον χρόνο (time-based mode). Η χημειοφωταύγεια των παραγώγων υπό αυτές τις πειραματικές συνθήκες, μαζί με εκείνες της μητρικής λουμινόλης, παρατίθενται στην Εικόνα 17 και στον Πίνακα 4.<sup>171</sup>



**Εικόνα 17:** Γραφήματα της έντασης της χημειοφωταύγειας στα 425 nm ως προς το χρόνο, των αμινο-ακυλιωμένων παραγώγων **95a** (μπλε), **95b** (κόκκινο), **95c** (πράσινο), **95d** (μωβ), **95e** (σκούρο πράσινο) και της λουμινόλης **1** (μαύρο) σε βασικό υδατικό διάλυμα.

**Πίνακας 4:** Κβαντική απόδοση χημειοφωταύγειας των φθαλυδραζιδίων **95**, **96** και της λουμινόλης **1**.

<b>Ενώσεις</b>	<b><math>\Phi_{CL}</math></b>
<b>Λουμινόλη</b>	0.012 <sup>172</sup>
<b>95a</b>	0.001
<b>95b</b>	0.001
<b>95c</b>	0.001
<b>95d</b>	0.001
<b>95e</b>	0.001
<b>96b</b>	< 0.001
<b>96c</b>	< 0.001
<b>96e</b>	< 0.001

Οι κβαντικές αποδόσεις της χημειοφωταύγειας ( $\Phi_{CL}$ ) των παραγώγων προσδιορίστηκαν συγκριτικά με εκείνη της λουμινόλης, λαμβάνοντας υπόψιν ότι η κβαντική απόδοσή της έχει προσδιοριστεί στα 0,012.<sup>172</sup> Η συνολική επιφάνεια κάτω από την καμπύλη μετρήθηκε δέκα φορές για κάθε ένωση σε ξεχωριστά πειράματα και η μέση τιμή χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της σχετικής  $\Phi_{CL}$ , σύμφωνα με τον τύπο:

$$\Phi_{CL} = A/A_L * \Phi_{CL}$$

Όπου, A= η μέση τιμή της περιοχής για κάθε ένωση και  $A_L$ = η τιμή που προκύπτει από την ένωση αναφοράς (λουμινόλη). Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον Πίνακα 4.

Ως γενικό συμπέρασμα, η ακυλίωση μειώνει σε μεγάλο βαθμό τη χημειοφωταύγεια της λουμινόλης, ανεξαρτήτως του μιτοτροπικού τμήματος (φωσφίνης) που φέρουν ή το μήκος της αλυσίδας που συνδέει τη φωσφίνη με τη λουμινόλη. Οι αμινο-ακυλιωμένες ισολουμινόλες (ενώσεις **96**) έδειξαν ακόμα πιο δραματικά αποτελέσματα, καθώς η χημειοφωταύγειά τους ήταν πρακτικά μη ανιχνεύσιμη.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

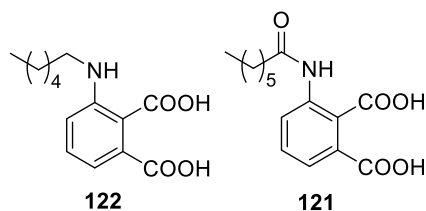
### ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ

#### 8.1 Σχεδιασμός παραγώγων του 3-αμινοφθαλικού οξέος ως μόρια αναφοράς

Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της χημειοφωταύγειας της λουμινόλης δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, γενικά είναι αποδεκτό ότι η αντίδραση οξειδωσής της οδηγεί στον σχηματισμό του 3-αμινοφθαλικού οξέος **2** στην πρώτη διεγερμένη του κατάσταση (3-APA)\*. Ένα μέρος αυτών των διεγερμένων μορίων επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση (3-APA) μέσω εκπομπής φωτός στα 425 nm, παράγοντας έτσι την παρατηρούμενη χημειοφωταύγεια (Σχήμα 4, κεφ.3, υποενότητα 3.2.1).

Με βάση τα παραπάνω, η δραματική μείωση της χημειοφωταύγειας των ακυλιωμένων παραγώγων **95** που παρατηρήθηκε (κεφ.7, ενότητα 7.8) μπορεί να προέρχεται από μείωση της απόδοσης στα στάδια οξειδωσης ή/και εκπομπής. Για να διευκρινιστεί ποιο είναι το βασικό βήμα που επηρεάζεται αρνητικά από την ακυλίωση της λουμινόλης, σχεδιάστηκε, συντέθηκε και μελετήθηκε ένα παράγωγο του **2**, το 3-επταναμιδοφθαλικό οξύ **121**, ως μόριο αναφοράς (Σχήμα 48).

Επιπλέον, σχεδιάστηκε και συντέθηκε και ένα αλκυλιωμένο παράγωγο **122** (το 3-(εξυλαμινο)-φθαλικό οξύ), το οποίο θα αποτελέσει επίσης μόριο αναφοράς (Σχήμα 48) μια οικογένειας αλκυλιωμένων παραγώγων λουμινόλης, που συντέθηκε στα πλαίσια ερευνητικής εργασίας για απόκτηση μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης,<sup>173</sup> που έλαβε χωρά στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας από την Ερευνητική Ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Γ. Χ. Βουγιουκαλάκη. Τα *N*-ακυλιωμένα αυτά παράγωγα της λουμινόλης φαίνεται να εμφανίζουν χημειοφωταύγεια παρόμοια με εκείνης της λουμινόλης.



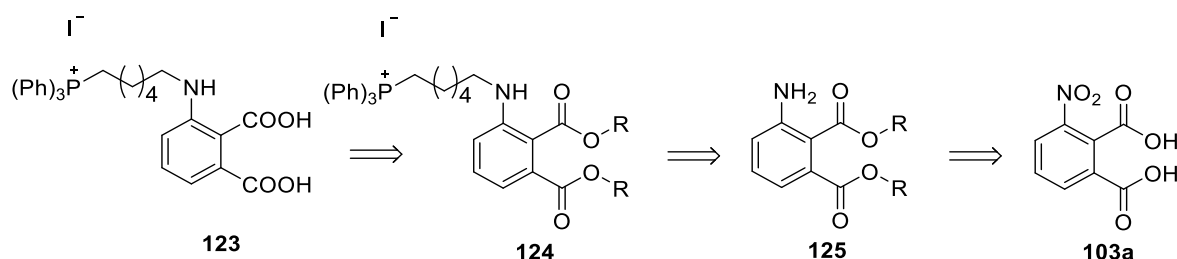
**Σχήμα 48:** Παράγωγα άλκυλο- και άκυλο- αμινοφθαλικού οξέος, **122** και **121** αντίστοιχα.

## 8.2 Σύνθεση του 3-(εξυλαμινο)-φθαλικού οξέος **122**

### 8.2.1 Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του διεστέρα **125**

#### 8.2.1.1 Αντίστροφη συνθετική ανάλυση

Η αρχική προσέγγιση για τη σύνθεση του αλκυλιωμένου οξέος **122** περιελάμβανε και το μιτοτροπικό τμήμα (τριφαινυλοφωσφίνη), δηλαδή αρχικά στοχεύθηκε το παράγωγο **123**. Η προσέγγιση που χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεσή του περιγράφεται από το παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα (Σχήμα 49).



**Σχήμα 49:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του αλκυλιωμένου οξέος **123**.

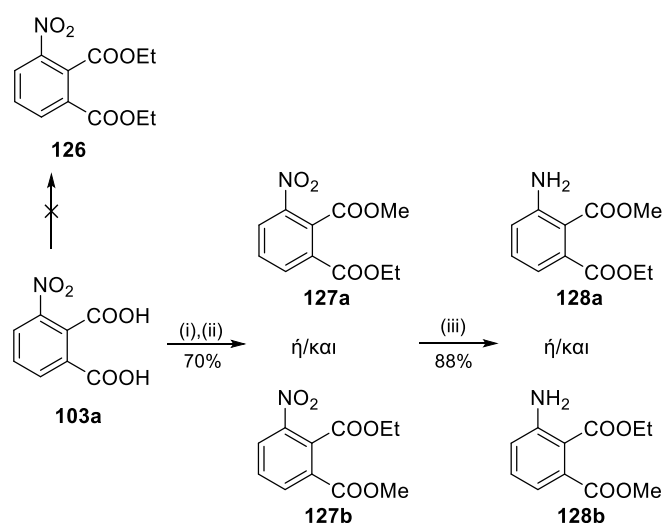
Όπως φαίνεται από την αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης (Σχήμα 49), η ένωση στόχος **123** προέρχεται από την υδρόλυση του αλκυλιωμένου διεστέρα **124**, ο οποίος θα συντεθεί μέσω αντίδρασης αλκυλίωσης από τον διεστέρα **125**. Ο διεστέρας **125** θα προκύψει μέσω αντιδράσεων εστεροποίησης του 3-νιτροφθαλικού οξέος **103a**.

#### 8.2.1.2 Σύνθεση του φωσφονιακού διεστέρα **124**

Ξεκινώντας από το 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a**, πραγματοποιείται εστεροποίηση, σε δυο στάδια, για να παραληφθεί ο διεστέρας **126** (Σχήμα 50). Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει όξινη εστεροποίηση με πυκνό θειικό οξύ σε αιθανόλη και βρασμό για 24 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης κατεργάζεται και ακολουθεί βασική εστεροποίηση με ιωδομεθάνιο έναντι ιωδοαιθανίου<sup>174</sup> σε διαλύτη DMF, με

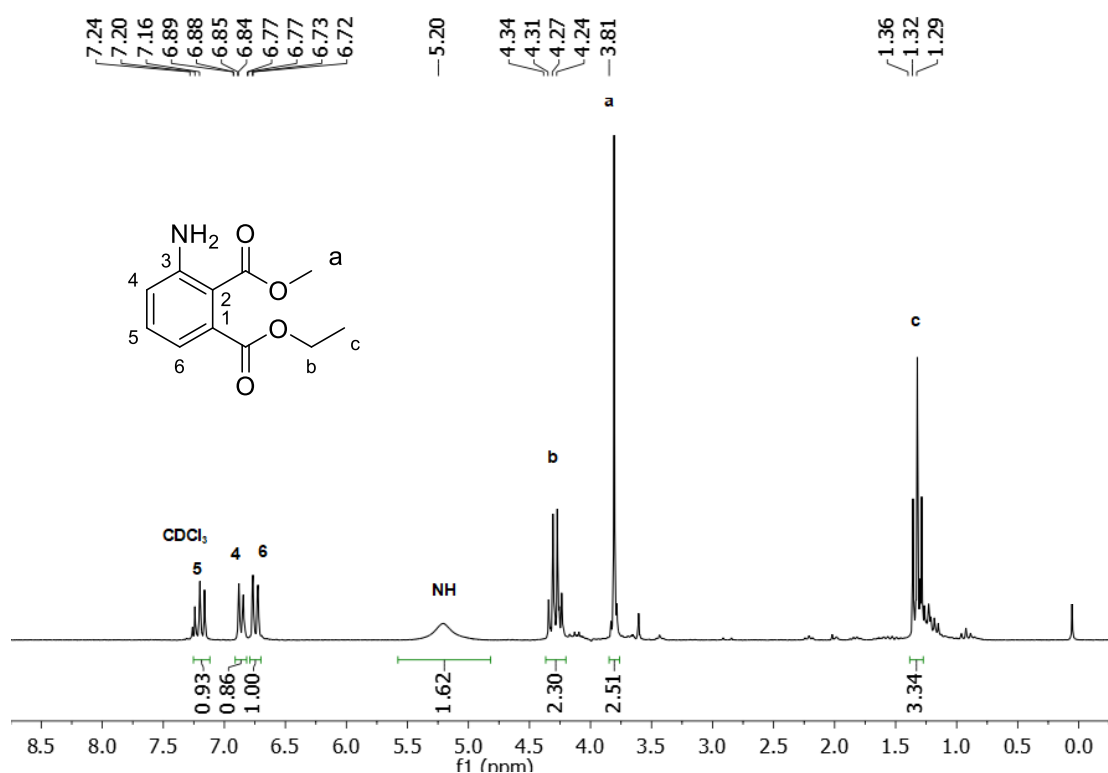


K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ως βάση. Με αυτόν τον τρόπο, δεν παραλαμβάνεται ο αναμενόμενος διεστέρας **126**, αλλά μάλλον παραλαμβάνεται μίγμα των φθαλικών εστέρων 1-αιθυλο, 2-μεθυλο **127a** και 1-μεθυλο, 2-αιθυλο **127b** (Σχήμα 50). Στα πλαίσια της εν λόγω συνθετικής πορείας, εφόσον η εστεροποίηση γίνεται για την προστασία των καρβοξυλικών ομάδων κατά την αλκυλίωση της αμινομάδας και ο τελικός στόχος είναι η υδρόλυση των εστερικών αυτών ομάδων, το ακριβές αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής δεν διερευνήθηκε περαιτέρω. Πρώτος ο Miller παρατήρησε ότι η όξινη εστεροποίηση του **103a** δεν οδηγεί στον σχηματισμό του αναμενόμενου διεστέρα αλλά στο μονο-εστέρα.<sup>175</sup> Από τις δύο καρβοξυλικές ομάδες του **123a**, έχει προταθεί ότι το καρβοξύλιο σε μετα θέση ευνοείται για αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης, εξαιτίας στερικών και ηλεκτρονιακών αλληλεπιδράσεων, ωστόσο περαιτέρω μελέτη δείχνει ότι η εστεροποίηση είναι εξίσου πιθανή και στις δυο θέσεις.<sup>176, 177</sup> Δεδομένου ότι τα δύο ισομερή (**127a**, **127b**) αναμένεται να εμφανίζουν παρόμοια φασματοσκοπικά δεδομένα και συμπεριφορά, καθιστώντας δύσκολη την ταυτοποίησή τους καθώς και το διαχωρισμό τους στην περίπτωση μίγματος, απλά θεωρήθηκε ότι παραλήφθηκε μίγμα των δυο ισομερών διεστέρων και η σύνθεση συνεχίστηκε (Σχήμα 50). Ακολούθησε αναγωγή του μίγματος σε αυτόκλειστο με διαλύτη μεθανόλη και χρήση H<sub>2</sub> υπό πίεση σε 20 bar, για να παραληφθεί το μίγμα προϊόντων **128a**, **128b**, σε απόδοση 88%.



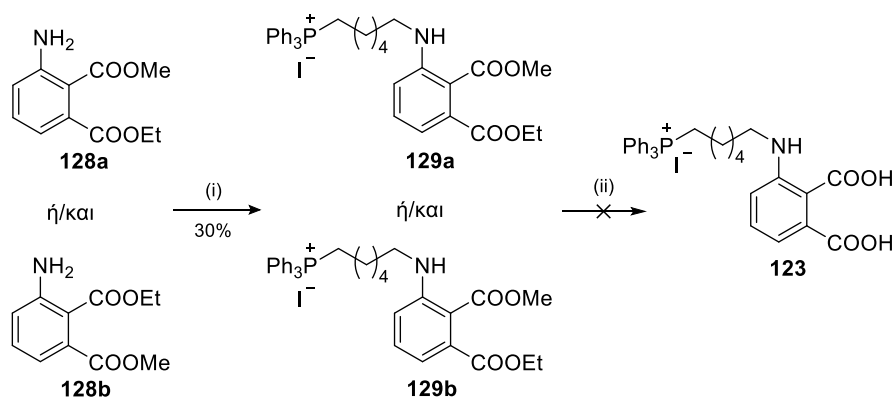
**Σχήμα 50:** Σύνθεση του παραγώγου **128a**, **128b**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) υδ. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOH, 80°C; (ii) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt, (iii) H<sub>2</sub>/Pd-C, EtOH, rt.

Στη συνέχεια, παρατίθεται το φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του μίγματος **128a**, **128b** (Εικόνα 18). Όπως φαίνεται από το φάσμα, στην αρωματική περιοχή στα 7,20 ppm συντονίζεται το H-5 και στα 6,87 και 6,75 ppm τα αρωματικά πρωτόνια H-4 και H-6. Τα πρωτόνια της αμινομάδας συντονίζονται στα 5,20 ppm ως ευρεία κορυφή. Τέλος, τα πρωτόνια του μεθυλενίου συντονίζονται στα 4,29 ppm ως τετραπλή, ενώ το μεθύλιο του μεθυλεστέρα ως απλή στα 3,81 ppm και του αιθυλεστέρα στα 1,32 ppm ως τριπλή.



**Εικόνα 18:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) του μίγματος **128a**, **128b** σε  $\text{CDCl}_3$ .

Για τη σύνθεση του αλκυλιωμένου διεστέρα **129a**, **129b**, (Σχήμα 51), αρχικά πραγματοποιήθηκε η αντίδραση αλειφατικής υποκατάστασης της  $\text{P}(\text{Ph})_3$  με το εμπορικά διαθέσιμο διωδοεξάνιο, απουσία διαλύτη, σε αναλογία με την πειραματική πορεία που έχει αναπτυχθεί για την αλκυλίωση παραγώγων της λουμινόλης κατά τη διάρκεια προηγούμενων ερευνητικών εργασιών της Ερευνητικής Ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γ. Χ. Βουγιουκαλάκη.<sup>173</sup> Συγκεκριμένα, το **130** αντέδρασε με το μίγμα εστέρων **128a**, **128b** σε διαλύτη NMP στους  $120^\circ\text{C}$ , για 18 ώρες, οπότε και παραλήφθηκε το μίγμα προϊόντων **129a**, **129b**, έπειτα από χρωματογραφία στήλης (σε μίγμα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/πετρελαϊκού αιθέρα) σε απόδοση 30%.



**Σχήμα 51** :Προσπάθεια σύνθεση του οξέος **123**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) (6-ιωδοεξυλο)τριφαινυλοφωσφονιακό ιωδίδιο **130**, NMP, 120°C; (ii) 5M υδ. NaOH, 1,4-διοξάνη.

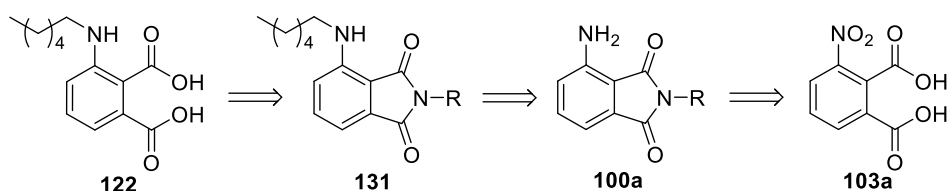
Η αντίδραση υδρόλυσης των **129a**, **129b** με υδατικό διάλυμα 5 N NaOH σε 1,4-διοξάνη και θέρμανση στους 80°C δεν απέδωσε το επιθυμητό προϊόν. Αντί αυτού, στο φάσμα του  $^{31}\text{P}$ -NMR παρατηρείται μετατόπιση της κορυφής από τα 25 ppm στα 38 ppm, γεγονός που δείχνει τη διάσπαση της φωσφίνης.

Εφόσον η φωσφίνη είναι ευαίσθητη στην υδρόλυση και θεωρώντας ότι η χημειοφωταύγεια των παραγώγων **95** δεν επηρεάζεται από το μιτοτροπικό τμήμα που φέρει (κεφ.7, υποενότητα 7.8), αποφασίστηκε η σύνθεση απλών, μη φωσφονιακά υποκατεστημένων, *N*-αλκυλιωμένων και *N*-ακυλιωμένων παραγώγων του αμινοφθαλικού οξέος (**122** και **121**).

## 8.2.2 Συνθετική προσέγγιση μέσω του ενδιαμέσου φθαλιμιδίου **100a**

### 8.2.2.1 Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης

Όπως προαναφέρθηκε, αποφασίστηκε η σύνθεση του απλού αλκυλιωμένου παραγώγου **122**. Το προϊόν δεν θα φέρει το μιτοτροπικό τμήμα, ενώ η αλειφατική αλυσίδα θα περιέχει 6 άτομα άνθρακα. Ως ενδιάμεσο χρησιμοποιήθηκε το φθαλιμίδιο **100a**, καθώς παρασκευάζεται εύκολα. Επιπλέον, οι έντονα αλκαλικές συνθήκες που πιθανώς να απαιτούνται για την υδρόλυσή του **100a** δε θα αποτελέσουν πρόβλημα, από τη στιγμή που δε θα υπάρχει το φωσφονιακό κατιόν. Η ρετροσυνθετική πορεία για το 3-(εξυλαμινο)-φθαλικό οξύ **122**, παρουσιάζεται στο Σχήμα 52.

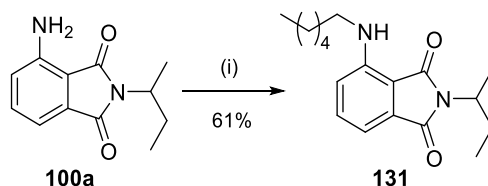


**Σχήμα 52:** Πετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του αλκυλιωμένου οξέος της λουμινόλης 122 μέσω 3-αμινοφθαλιμιδίου **100a**.

Συγκεκριμένα, το 3-(εξυλαμινο)-φθαλικό οξύ **122** θα προέλθει από το αλκυλιωμένο φθαλιμίδιο **131**. Το **131** μπορεί να προέλθει από αντίδραση αλκυλίωσης του φθαλιμιδίου **100a**. Τέλος, το φθαλιμίδιο **100a** μπορεί να παρασκευαστεί από το εμπορικά διαθέσιμο 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a**.

### 8.2.2.2 Σύνθεση του 3-εξυλαμινοφθαλικού οξέος 122

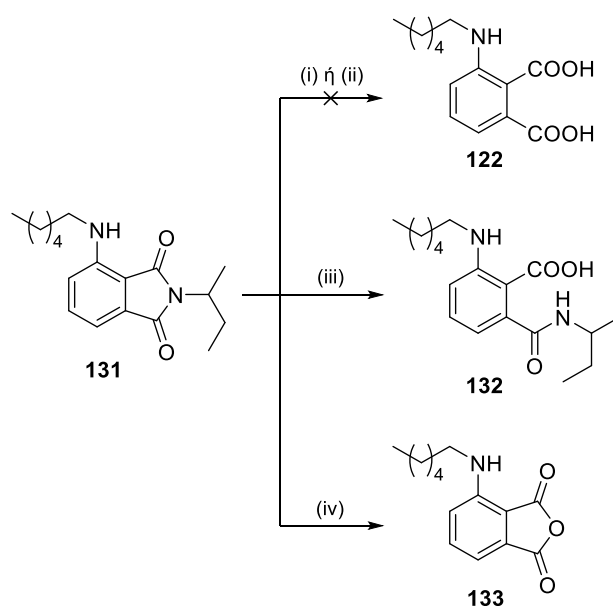
Το 3-αμινοφθαλιμίδιο **100a** προκύπτει από το 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a** σε τρία βήματα όπως έχει ήδη περιγραφεί (κεφάλαιο 7.3). Αλκυλίωση του **100a** με ιωδοεξάνιο σε διαλύτη NMP στους 120°C για 18 ώρες<sup>173</sup> δίνει το *N*-εξυλο παράγωγο **131** (Σχήμα 53). Στην αντίδραση προστέθηκε ένα ισοδύναμο ιωδοεξανίου, προς αποφυγή διυποκατάστασης του φθαλιμιδίου **131**. Το προϊόν απομονώθηκε έπειτα από χρωματογραφία στήλης και παραλήφθηκε σε απόδοση 61%.



**Σχήμα 53:** Σύνθεση των παραγώγου **131**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) ιωδοεξάνιο, NMP, 120°C, *o/n*.

Το τελευταίο βήμα περιλαμβάνει την υδρόλυση του παραγώγου **131**. Οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν, αναφέρονται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 54). Αρχικά, πραγματοποιήθηκε βασική υδρόλυση για 90 λεπτά, με υδατικό διάλυμα 0,1 N NaOH υπό αναρροή, ακολούθησε οξίνιση με πυκνό HCl, και το μίγμα θερμάνθηκε για 18 ώρες.<sup>178</sup> Εντούτοις, παραλήφθηκε η αρχική ένωση **131** αναλλοίωτη. Υπό δραστικότερες συνθήκες, το **131** διαλύθηκε σε μίγμα αιθανόλης και υδατικού διαλύματος 4,5 N KOH και το προκύπτον μίγμα θερμάνθηκε υπό αναρροή για 18 ώρες,<sup>179</sup> χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί ο σχηματισμός κάποιου προϊόντος. Στη συνέχεια, δοκιμάστηκε υδρόλυση με

υδατικό διάλυμα 10 N KOH και αιθανόλης για 24 ώρες και παραλήφθηκε ένα μίγμα αρχικού **131** και του μονο-οξέος **132**. Παρατηρώντας ότι στα 10 N KOH προκαλείται μερική διάσπαση του φθαλιμιδίου, αυξήθηκε η συγκέντρωση της βάσης (15 N KOH) και ο χρόνος αντίδρασης (72 ώρες).

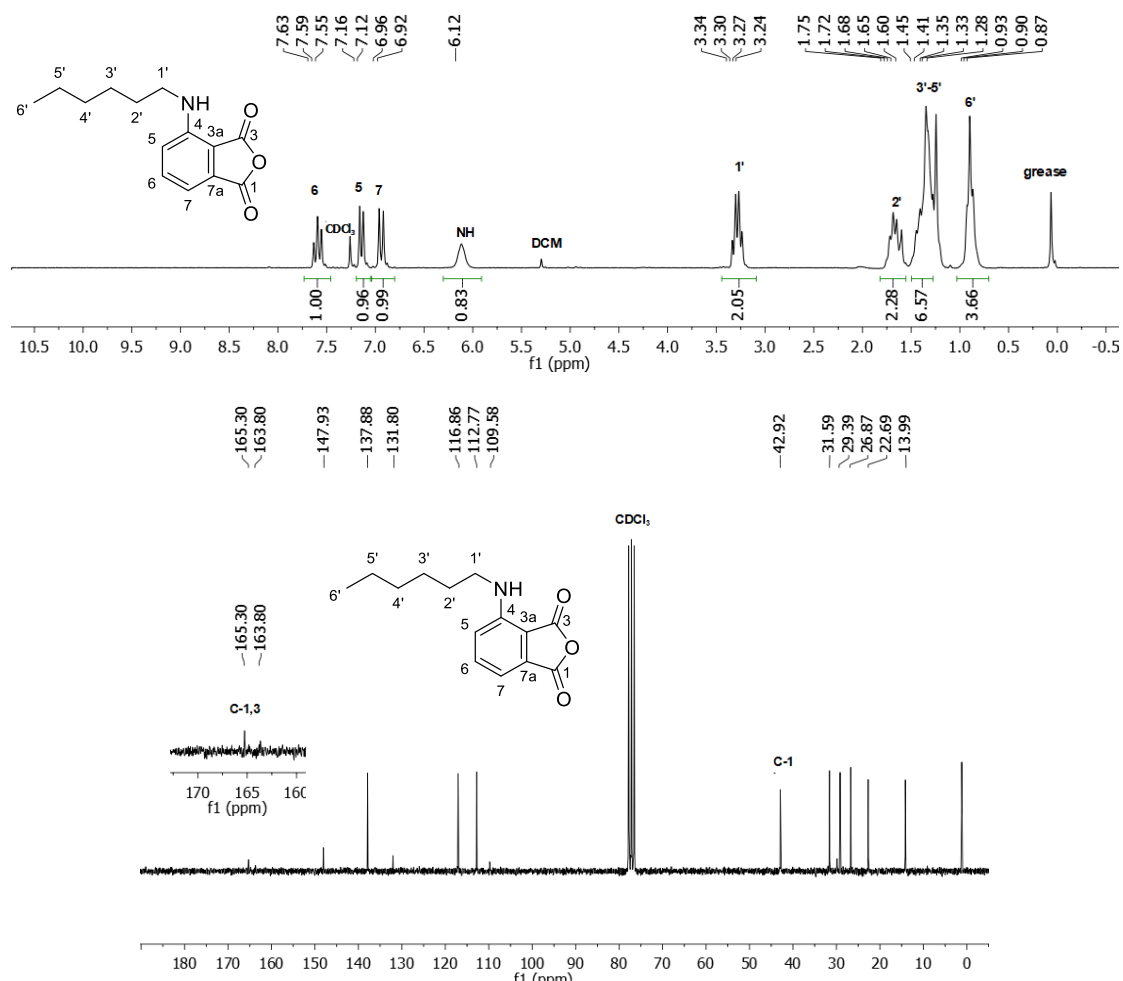


**Σχήμα 54:** Προσπάθειες σύνθεσης του προϊόντος **122**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) 0,1 N NaOH (aq), EtOH, 18 ώρες, (ii) 4,5N KOH (aq), EtOH, 24 ώρες, (iii) 10N KOH (aq), EtOH, 24 ώρες, (iv) 15N KOH (aq), EtOH, 72 ώρες.

Υπό αυτές τις συνθήκες, φάνηκε να παραλαμβάνεται το προϊόν **133**, σε απόδοση 70%. Η μικρή πολικότητα ( $R_f = 0,2$  σε πετρελαϊκό αιθέρα), η ικανοποιητική διαλυτότητα σε μη πολικούς οργανικούς διαλύτες, καθώς και τα φασματοσκοπικά δεδομένα, υπέδειξαν ότι το προϊόν που παραλήφθηκε ήταν ο ανυδρίτης **133** και όχι το αναμενόμενο οξύ **122**.

Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **133** (Εικόνα 19) στα 7,59 ppm συντονίζεται ως τριπλή κορυφή το πρωτόνιο σε μετα θέση ως προς την αμινομάδα, ενώ στα 7,14 ppm και 6,94 ppm ως δίδυμες κορυφές συντονίζονται τα πρωτόνια σε ορθο και παρα- θέση αντίστοιχα. Στα 6,12 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια της αμινομάδας, ενώ τα μεθυλενικά πρωτόνια σε  $\alpha$ -θεση ως προς την αμινομάδα εμφανίζονται στα 3,29 ppm ως τετραπλή, και ως πολλαπλή στην περιοχή 1,75 - 1,60 ppm τα πρωτόνια σε  $\gamma$ -θεση, ενώ στην περιοχή 1,45 - 1,28 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα μεθυλενικά πρωτόνια. Τέλος, τα πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0,90 ppm ως τριπλή.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$ -NMR (Εικόνα 19), τα δυο καρβονύλια συντονίζονται στα 165,26 και 163,66 ppm. Οι 6 αρωματικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 148,04-109,78 ppm. Στην περιοχή των αλειφατικών, η κορυφή στα 42,92 ppm αποδίδεται στον άνθρακα της αλυσίδας σε α-θέση ως προς το άζωτο, ενώ οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 31,59 - 14,16 ppm. Τέλος, το φάσμα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας δίνει το μοριακό ιόν του ανυδρίτη (278,1368 amu).



**Εικόνα 19:** Φάσμα  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, επάνω),  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz, κάτω) σε  $\text{CDCl}_3$  του παραγώγου **133**.

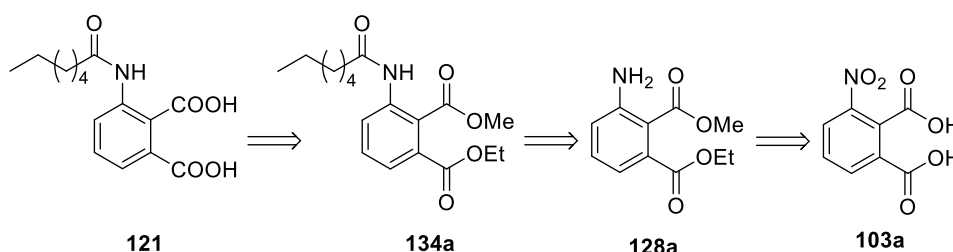
Το απροσδόκητο γεγονός της απομόνωσης του ανυδρίτη **133** κατά την αντίδραση υδρόλυσης σε εξαιρετικά δραστικές συνθήκες του φθαλιμιδίου **131**, υπέδειξε ότι παραγόμενο από την υδρόλυση διοξυ **122** δεν είναι σταθερό, με αποτέλεσμα να αφυδατώνεται προς τον ανυδρίτη. Παρόμοιες συμπεριφορές 1,2 δικαρβοξυλικών οξέων έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.<sup>180</sup> Τέλος, κατά

τη φυσικοχημική μελέτη του ανυδρίτη **133** (από τη συνεργαζόμενη Ερευνητική Ομάδα στην Ισπανία), φάνηκε ότι σε αλκαλικό υδατικό περιβάλλον, το κίτρινο χρώμα του διαλύματος (χαρακτηριστική απορρόφηση του ανυδρίτη στα 420 nm) εξαφανίζεται εντός λίγων λεπτών, υποδεικνύοντας γρήγορη υδρόλυση προς το ανιόν του φθαλικού οξέος **122**. Η αντίδραση και η φυσικοχημική αυτή συμπεριφορά βρίσκονται υπό διερεύνηση.

### 8.3 Σύνθεση του 3-επταναμιδοφθαλικού οξέος **121**

#### 8.3.1 Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του διεστέρα **128**

Η σύνθεση του **121** προσεγγίστηκε αρχικά όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα (Σχήμα 55). Για την απλοποίηση του σχήματος, χρησιμοποιείται αυθαίρετα μόνο το ενδιάμεσο **128a**.

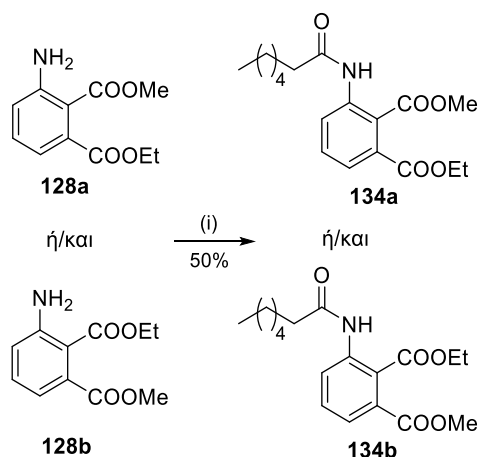


**Σχήμα 55:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος της λουμινόλης **121**.

Όπως φαίνεται από τη ρετροσυνθετική ανάλυση (Σχήμα 55), προκειμένου να συντεθεί η ένωση στόχος **121** απαιτείται η σύνθεση του ακυλιωμένου αναλόγου **134a**, το οποίο θα συντεθεί μέσω αντίδρασης ακυλίωσης από τον διεστέρα **128a**. Τέλος, ο εστέρας **128a** θα προκύψει μέσω αντιδράσεων εστεροποίησης του 3-νιτροφθαλικού οξέος **103a**. Εδώ, επιλέχθηκε πάλι η σύνθεση μέσω του διεστέρα **128a**, **128b** αντί του φθαλιμιδίου **100a**, που είχε χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση του ακυλιωμένου παραγώγου **122** (κεφ.8, υποενότητα 8.2.2.2, Σχήμα 54), καθώς οι ισχυρά αλκαλικές συνθήκες που απαιτούνται για την υδρόλυση του φθαλιμιδίου θα προκαλούσαν και την υδρόλυση του αμιδίου.

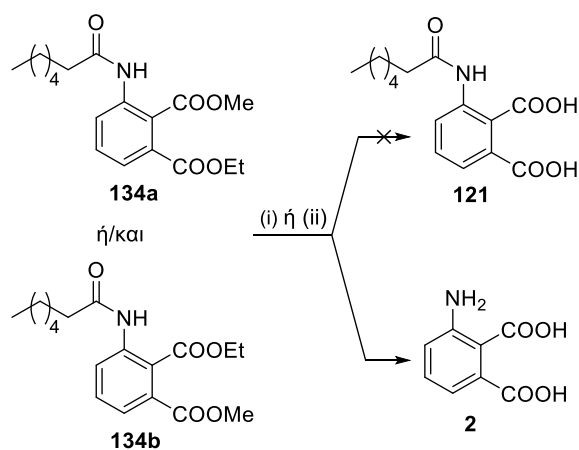
Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η εστεροποίηση του 3-νιτροφθαλικού οξέος **103a** σε δυο βήματα δίνει το μίγμα προϊόντων **127a**, **127b**, το οποίο ανάγεται για να παραληφθούν τα αμινο παράγωγα **128a**, **128b**, (υποενότητα 8.2.1.2, Σχήμα 50). Ακολουθεί ακυλίωση του μίγματος **128a**, **128b** με επτανοϊκό οξύ μέσω

χλωριδίου οξέος σε διαλυτή DCM και χρήση πυριδίνης ως βάση (Σχήμα 56). Έπειτα από χρωματογραφία στήλης παραλαμβάνεται το **134a**, **134b** σε απόδοση 50%.



**Σχήμα 56:** Σύνθεση του ακυλιωμένου διεστέρα **134a**, **134b**. Αντιδραστήρια και συνθήκες : (i) επτανοϊκό οξύ,  $(\text{COCl})_2$ , άνυδρη πυριδίνη, άνυδρο DCM.

Κατά την υδρόλυση του μίγματος **134a**, **134b** με υδατικό διάλυμα 5 N NaOH σε διαλύτη 1,4-διοξάνη υπό βρασμό,<sup>181</sup> παρατηρήθηκε η υδρόλυση όχι μόνο των εστέρων αλλά και του αμιδικού δεσμού (Σχήμα 57). Σε πιο ήπιες συνθήκες, δηλαδή 10% υδατικό διάλυμα NaOH σε THF,<sup>182</sup> αρχικά σε θερμοκρασία δωματίου δεν παρατηρήθηκε καμία αντίδραση, ύστερα από 24 ώρες, ενώ στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε στους 80°C για 24 ώρες, όπου παραλήφθηκε ξανά το πλήρως υδρολυμένο προϊόν **2**.



**Σχήμα 57:** Υδρόλυση του **134a**, **134b**. Συνθήκες και αντιδραστήρια: (i) 5N NaOH (aq), 1,4-διοξάνη, 80°C; (ii) 10% NaOH (aq), THF, rt, 24 ώρες και 80°C, 24 ώρες.



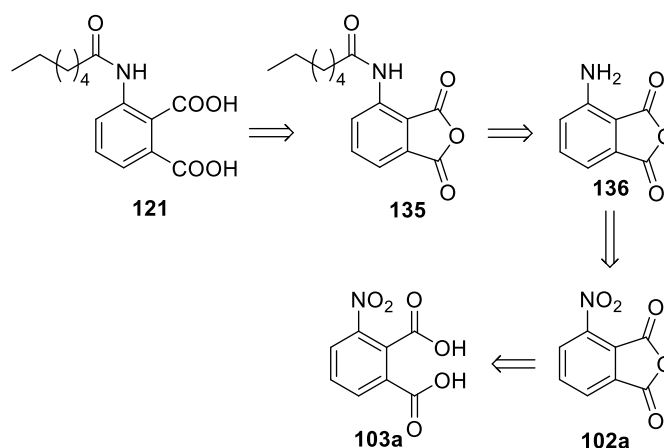
Δεδομένου ότι δεν μπορούσε να επιτευχθεί εκλεκτικότητα ως προς την υδρόλυση του εστέρα έναντι του αμιδικού δεσμού, ως εναλλακτική πορεία, δοκιμάστηκε και η ακυλίωση του αμινοφθαλικού οξέος **2**, που παραλήφθηκε από την παραπάνω αντίδραση (Σχήμα 57). Επιχειρήθηκε η σύζευξη τόσο μέσω χλωριδίου οξέος, όσο και με χρήση καρβοδιιμιδίων. Ωστόσο, και στις δυο περιπτώσεις δεν φάνηκε να σχηματίζεται κάποιο προϊόν.

Συμπερασματικά, η πορεία σύνθεσης του προϊόντος **121** μέσω του διεστέρα δεν απέδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Θα πρέπει να σχεδιαστεί μια συνθετική πορεία που να εξασφαλίζει την εκλεκτική υδρόλυση του ενδιάμεσου.

### 8.3.2 Προσπάθεια σύνθεσης μέσω του ανυδρίτη **136**

#### 8.3.2.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Στη δεύτερη συνθετική προσέγγιση, ως ενδιάμεσο για τη σύνθεση του προϊόντος **121** θα χρησιμοποιηθεί ένα παράγωγο του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη (Σχήμα 58).



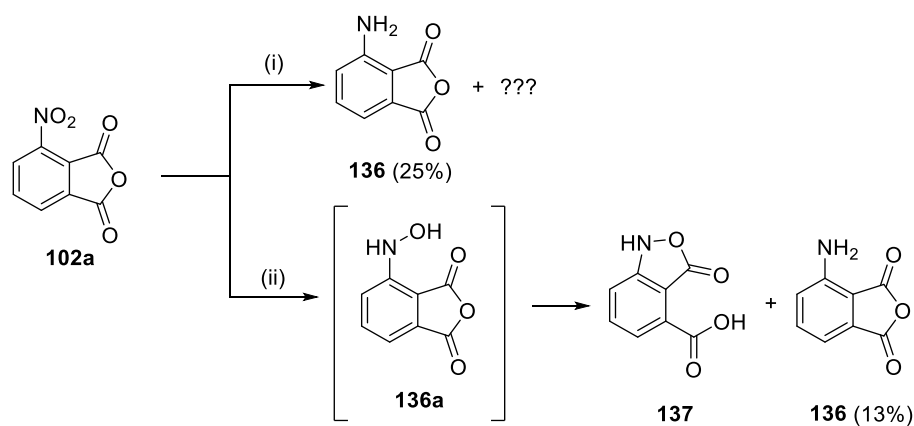
**Σχήμα 58:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος της λουμινόλης **121** μέσω του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη **136**.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 58, το προϊόν **121** μπορεί να προέλθει από τον ακυλιωμένο ανυδρίτη **135**, ο οποίος θα προκύψει από αντίδραση ακυλίωσης του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη **136**. Ο ανυδρίτης **136** θα προέλθει από αναγωγή του 3-νιτροφθαλικού ανυδρίτη **102a**, που με τη σειρά του θα προέλθει από το εμπορικά διαθέσιμο 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a**.

### 8.3.2.2 Σύνθεση του 121

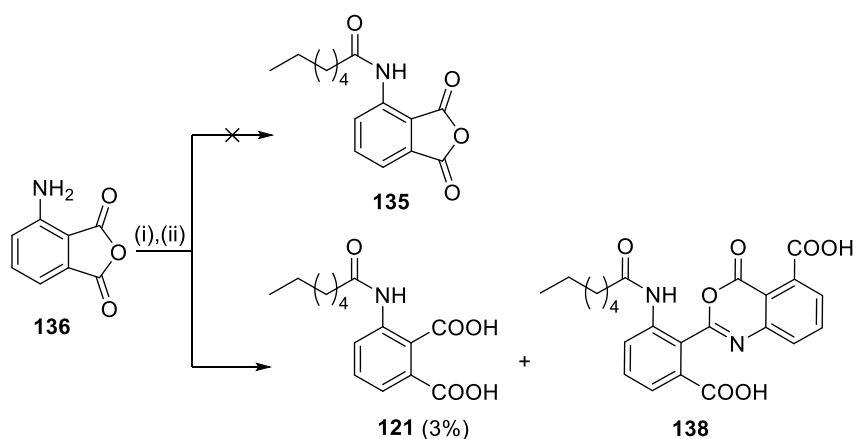
Αρχικά, συντέθηκε ο 3-νιτροφθαλικός ανυδρίτης **102a** σε πολύ καλή απόδοση (ενότητα 7.3, Σχήμα 37). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε η αναγωγή του ανυδρίτη **102a** (Σχήμα 59), η οποία, σε αντίθεση με την αναγωγή του 3-νιτροφθαλιμιδίου **101a**, έδωσε αρκετά παραπροϊόντα και πολύ χαμηλή απόδοση. Το υπόστρωμα **102a** διαλύθηκε σε οξικό αιθυλεστέρα, προστέθηκε θειικό μαγνήσιο, το μίγμα απαερώθηκε και έπειτα προστέθηκε ο καταλύτης.<sup>183</sup> Η αντίδραση τοποθετήθηκε σε ειδικό δοχείο υψηλών πιέσεων και πραγματοποιήθηκε υπό ατμόσφαιρα H<sub>2</sub> σε πίεση 10 bar (Σχήμα 59). Ως κύριο προϊόν της αντίδρασης παραλήφθηκε ένα αδιάλυτο κίτρινο στερεό, από το οποίο, έπειτα από διαδοχικές εκπλύσεις με διάφορους οργανικούς διαλύτες (DCM, MeOH, EtOAc, εξάνιο κ.α.), απομονώθηκε ένα μίγμα δυο ενώσεων σύμφωνα με το <sup>1</sup>H-NMR, το οποίο αντιστοιχούσε στο επιθυμητό προϊόν **136** και ένα επιπλέον προϊόν, το οποίο δεν ταυτοποιήθηκε. Ακολούθησε χρωματογραφία στήλης στο μίγμα, οπότε το **136** παραλήφθηκε σε απόδοση 25%.

Η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε και σε διαλύτη THF υπό τις ίδιες συνθήκες,<sup>184</sup> δίνοντας ένα κίτρινο αδιάλυτο στερεό, από το οποίο, έπειτα από χρωματογραφία στήλης με οξικό αιθυλεστέρα, απομονώθηκε το προϊόν **136** (απόδοση 13%) και μίγμα του προϊόντος **136** με το **137**. Τέτοιου είδους ισομερείωσης έχει αναφερθεί κατά την αναγωγή παραγώγων φθαλικού ανυδρίτη με SnCl<sub>2</sub> μέσω του ενδιάμεσου **136a**.<sup>185, 186</sup>



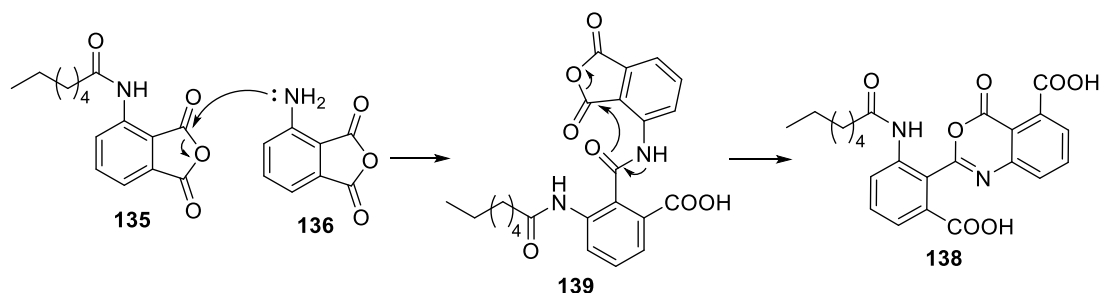
**Σχήμα 59:** Σύνθεση του 3-αμινοφθαλικού ανυδρίτη **136**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MgSO<sub>4</sub>, EtOAc (ii) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MgSO<sub>4</sub>, THF.

Ακολούθησε η αντίδραση ακυλίωσης του ανυδρίτη **136** με επτανοϊκό οξύ, μέσω χλωριδίου οξέος, με σκοπό τη σύνθεση του ακυλιωμένου ανυδρίτη **135** (Σχήμα 60). Αντί αυτού, η αντίδραση οδήγησε στον σχηματισμό ενός πολύπλοκου μίγματος προϊόντων, από το οποίο κατέστη εφικτό να απομονωθούν, μετά από επίπονο διαδοχικό χρωματογραφικό καθαρισμό, το επιθυμητό προϊόν **121**, σε χαμηλή απόδοση, καθώς και μίγμα του προϊόντος με ένα παραπροϊόν, στο οποίο αποδίδεται η δομή της βενζοξαζίνης **138**, ενώ παραλήφθηκε και αρχικό **136**. Έτσι, καταλήγουμε στο ότι η υδρόλυση του *N*-ακυλιωμένου-ανυδρίτη **135** δεν ήταν απαραίτητη, καθώς αυτός κατά τα φαινόμενα υδρολύθηκε στο αντίστοιχο οξύ κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας του μίγματος της αντίδρασης.



**Σχήμα 60:** Σύνθεση του ακυλιωμένου οξέος **121**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) επτανοϊκό οξύ,  $(\text{COCl})_2$ , (ii) άνυδρη πυριδίνη, άνυδρο DCM.

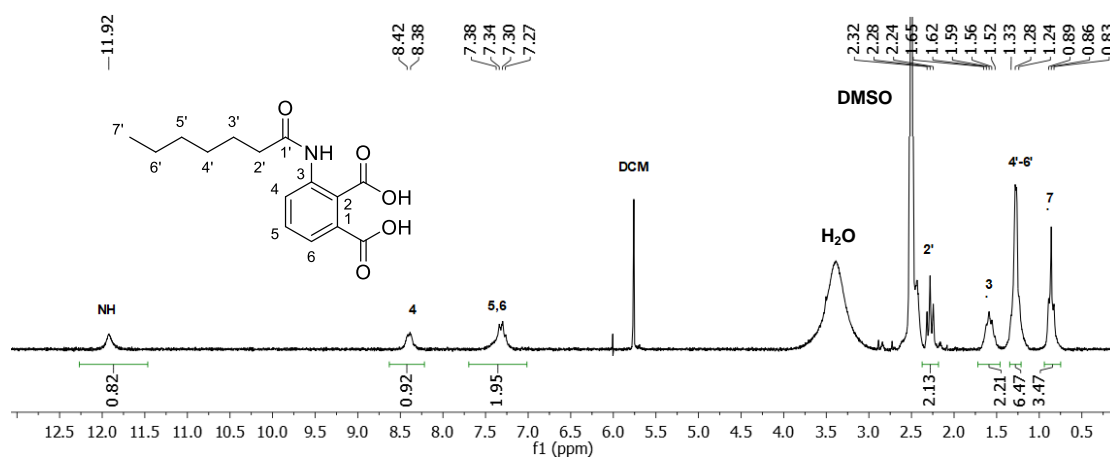
Η βενζοξαζίνη **138** πιθανότατα συντέθηκε σύμφωνα με το μηχανισμό του Σχήματος 61. Αρχικά σχηματίζεται το αναμενόμενο ακυλιωμένο παράγωγο **135**. Η ακυλίωση καθιστά τον ανυδρίτη πιο δραστικό σε πυρηνόφιλη προσβολή, με αποτέλεσμα η αμινομάδα ενός μη ακυλιωμένου μορίου **136** να τον προσβάλει, δίνοντας το ενδιάμεσο **139**. Μετά όμως από αυτήν την (δεύτερη) ακυλίωση, έχει καταστεί δραστικός προς πυρηνόφιλη προσβολή και ο δεύτερος ανυδρίτης, με αποτέλεσμα μια ενδομοριακή αλληλουχία αντιδράσεων να δημιουργηθεί τη θερμοδυναμικά σταθερή βενζοξαζίνη **138**. Σε αυτή την αύξηση της δραστικότητας του ανυδρίτη μετά την ακυλίωση οφείλεται πιθανότατα ο μεγάλος αριθμός των παραπροϊόντων της αντίδρασης.

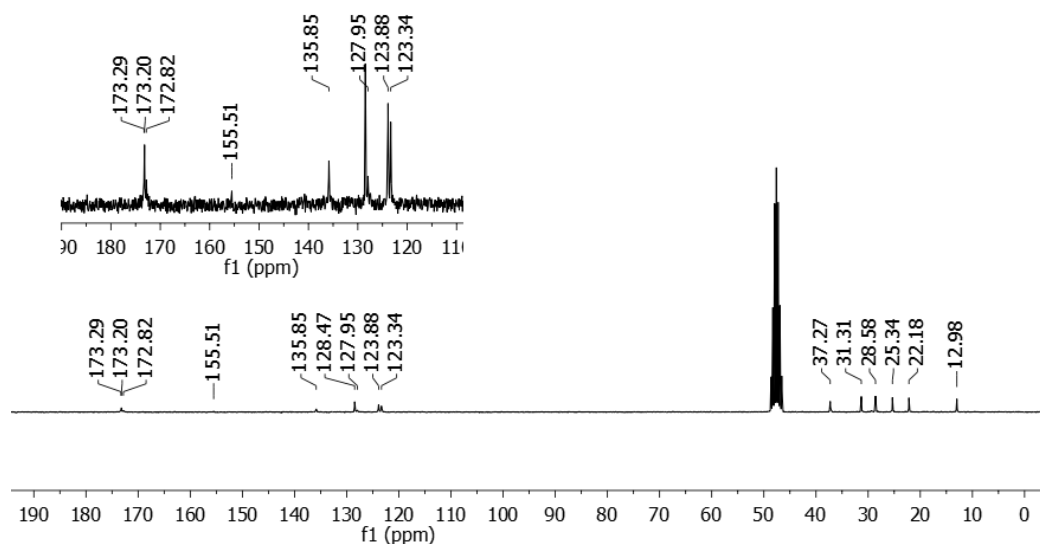


**Σχήμα 61:** Προτεινόμενος μηχανισμός για τη σύνθεση της βενζοξαζίνης **138**.

Παρακάτω, παρατίθενται τα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  και  $^{13}\text{C-NMR}$  του ακυλιωμένου φθαλικού οξέος **121** (Εικόνα 20). Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  της ένωσης **121** (Εικόνα 20) στα 11,92 ppm εμφανίζεται μια ευρεία κορυφή που αντιστοιχεί στο αμιδικό πρωτόνιο. Στα 8,40 ppm συντονίζεται το H-4 ως διπλή κορυφή ( $J = 8,2$  Hz), ενώ στην περιοχή 7,38 – 7,27 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια H-5 και H-6 ως πολλαπλή κορυφή. Τα μεθυlenικά πρωτόνια (H-2') εμφανίζονται στα 2,28 ppm ως τριπλή, και ως πολλαπλή, στην περιοχή 1,64 - 1,52 ppm τα πρωτόνια H-3', ενώ στην περιοχή 1,33 - 1,24 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα μεθυlenικά πρωτόνια. Τέλος, τα πρωτόνια του μεθυλίου συντονίζονται στα 0,86 ppm ως τριπλή.

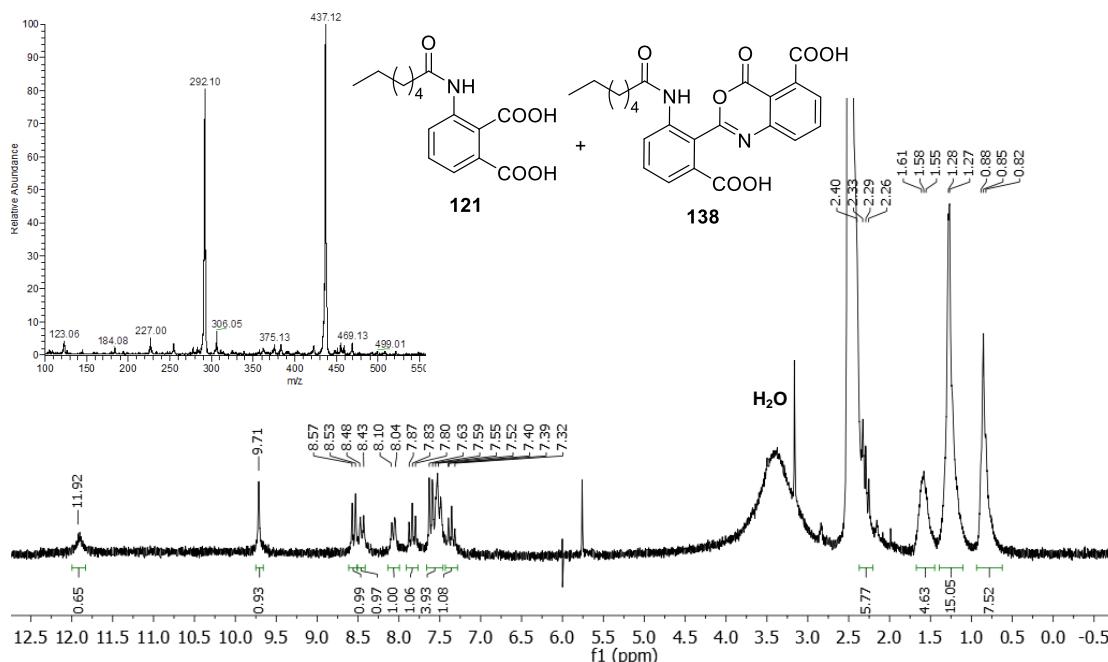
Στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  (Εικόνα 20), τα δυο καρβονύλια και ο αμιδικός άνθρακας συντονίζονται στα 173,29, 173,20 και 172,82 ppm. Οι 6 αρωματικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 155,51 – 123,34 ppm. Οι υπόλοιποι αλειφατικοί άνθρακες συντονίζονται στην περιοχή 37,27 - 12,98 ppm.





**Εικόνα 20:** Φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, επάνω),  $^{13}\text{CNMR}$  (50 MHz, μέση) σε  $\text{DMSO-d}_6$  του παραγώγου **121**.

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, η βενζοξαζίνη **138** δεν απομονώθηκε καθαρή, αλλά ως μίγμα με το οξύ **121** (με αναλογία περίπου 1:1) έπειτα από χρωματογραφία στήλης, και η δομή της προτάθηκε σύμφωνα με τα παρακάτω δεδομένα (Εικόνα 21). Αρχικά, η μεγάλη πολικότητα της ένωσης (παρόμοιο  $R_f$  με αυτό του οξέος **121**) υποδεικνύει την ύπαρξη καρβοξυλικών ομάδων. Στο φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  του παραπάνω μίγματος (Εικόνα 21) διακρίνονται 9 αρωματικά πρωτόνια που αντιστοιχούν σε 3 σείτ των τριών αρωματικών κορυφών φθαλικού παραγώγου στην αρωματική περιοχή (1 σείτ αντιστοιχεί στο οξύ **121**, 2 στο **138**). Επίσης διακρίνεται, εκτός από το αμιδικό NH του οξέος (11,9 ppm), ακόμα ένα πιο προστατευμένο NH (9,7 ppm). Επιπλέον, υπάρχουν δύο επτανουλομάδες (η μία του οξέος **121**). Τέλος, το φάσμα μαζών (ESI) του μίγματος δίνει δύο ισχυρές κορυφές στον αρνητικό ιονισμό: μία στα 292 m/z (ανιόν του οξέος **121**), και μια στα 437 m/z (ανιόν της βενζοξαζίνης **138**).



**Εικόνα 21:** Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) και ES-MS (αρνητικού ιονισμού, ένθετο), του μίγματος των **121** και **138**, όπως απομονώθηκε από τη χρωματογραφία στήλης.

#### 8.4 Συμπεράσματα για τη σύνθεση των παραγώγων **133** και **122**

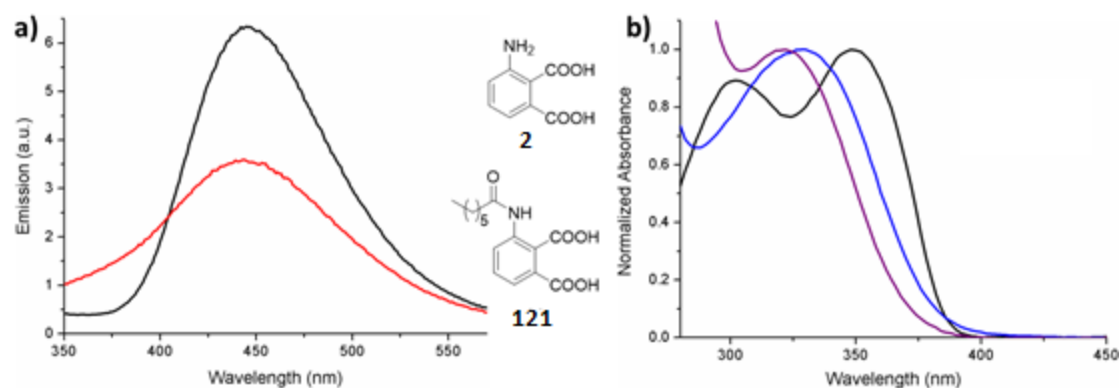
Παρατηρώντας τη συμπεριφορά των ανυδριτών **136**, **135** και **133**, αρχικά είναι εμφανές ότι ο ανυδρίτης **136** είναι πολύ σταθερός και δεν διασπάται εύκολα καθώς: 1) απομονώθηκε αναλλοίωτος έπειτα από την αντίδραση ακυλίωσης (Σχήμα 60) και 2) κατά τη σύνθεση του καθαρίστηκε και απομονώθηκε έπειτα από χρωματογραφία στήλης. Με εισαγωγή μιας ομάδας δέκτη ηλεκτρονίων (αντίδραση ακυλίωσης) ο ανυδρίτης καθίσταται δραστικός έναντι πυρηνόφιλης προσβολής, οπότε δεν παραλαμβάνεται ο αντίστοιχος ανυδρίτης **135**, αλλά κατευθείαν το υδρολυμένο προϊόν **121** και πληθώρα άλλων παραπροϊόντων. Αντίθετα, η εισαγωγή μιας ομάδας δότη ηλεκτρονίων (αντίδραση αλκυλίωσης) υπέδειξε ότι το παραγόμενο από την υδρόλυση διοξύ **122** δεν είναι σταθερό, με αποτέλεσμα να αφυδατώνεται προς τον σταθερό ανυδρίτη **133**.

#### 8.5 Αξιολόγηση της χημειοφωταύγειας των παραγώγων **95** με αναφορά το οξύ **121**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η δραματική μείωση της χημειοφωταύγειας των ακυλιωμένων παραγώγων της λουμινόλης **95** μπορεί να προέρχεται από μείωση της απόδοσης στα στάδια οξειδωσης ή/και εκπομπής. Για να διευκρινιστεί ποιο είναι το βασικό βήμα που επηρεάζεται, ο φθορισμός του **121**

μετρήθηκε ως ένωση αναφοράς, από τη συνεργαζόμενη Ερευνητική Ομάδα του Καθηγητή M. Miranda, και συγκρίθηκε με το 3-αμινοφθαλικό οξύ **2** (Εικόνα 22).

Για τον σκοπό αυτό, δυο αλκαλικά ισοαπορροφητικά διαλύματα του **2** και του **121** διεγέρθηκαν στο ίδιο μήκος κύματος ( $\lambda_{exc}=303$  nm), ώστε να διασφαλιστεί ότι απορροφούν τον ίδιο αριθμό φωτονίων. Τα φάσματα φθορισμού τους έδειξαν ότι η κβαντική απόδοση εκπομπής είναι της ίδιας τάξης μεγέθους, εάν και οι τιμές τους διαφέρουν αρκετά ( $\Phi_F=0,17$  για την ένωση **121**,  $\Phi_F=0,3$  για το **2**).<sup>187</sup> Άρα, η παράμετρος της εκπομπής δε φαίνεται από μόνη της να προκαλεί αυτές τις αξιοσημείωτες διαφοροποιήσεις στη χημειοφωταύγεια (κεφ.7, ενότητα 7.8). Οπότε, θα πρέπει να αποδοθούν στη χαμηλή απόδοση σχηματισμού του **2** στο στάδιο της οξειδωσης, πιθανότατα εξαιτίας της χαμηλής ηλεκτρονιακής ικανότητας του αρωματικού δακτυλίου ως δότη ηλεκτρονίων. Κατά συνέπεια, η διαταραχή αυτής της ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο αρωματικό χρωμοφόρο αντανακλάται στις σημαντικές μεταβολές που παρατηρούνται στα φάσματα UV-Vis (Εικόνα 22).



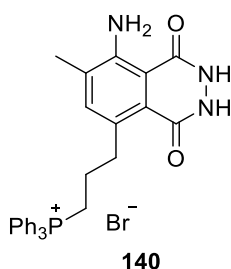
**Εικόνα 22:** (a) Φάσματα φθορισμού του **2** (μαύρο) και **121** (κόκκινο) ( $\lambda_{exc} = 303$  nm, ίδιες απορροφήσεις) σε υδατικά αλκαλικά διαλύματα. (b) UV-Vis φάσματα της λουμινόλης **1** (μαύρο), **95a** (μπλε) και **96b** (μωβ) σε υδατικά αλκαλικά διαλύματα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΣΤΟΝ ΔΑΚΤΥΛΙΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΛΟΥΜΙΝΟΛΗΣ

#### 9.1 Σχεδιασμός διαλκυλιωμένου μιτοτροπικού παραγώγου λουμινολης

Από προγενέστερες μελέτες,<sup>188</sup> έχει αποδειχθεί ότι αλκυλο-υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο της λουμινόλης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της χημειοφωταύγειας του συγκεκριμένου μορίου. Έτσι, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, σχεδιάστηκε ένα παράγωγο της λουμινόλης (Σχήμα 62) το οποίο αναμένεται να εμφανίζει μέγιστο εκπομπής  $\lambda_{\max}$  περίπου στα 420 nm και πιο ισχυρή χημειοφωταύγεια σε σχέση με τη μητρική ένωση. Το παράγωγο αυτό θα φέρει στον C-6 του αρωματικού δακτυλίου ένα μεθύλιο και στον C-8 ένα τριφαινυλοφωσφονιακό κατιόν. Τα δυο λειτουργικά τμήματα της ένωσης στόχου αυτής (φωτοενεργό και μιτοτροπικό) συνδέονται μεταξύ τους μέσω ενός βραχίονα (spacer) που αποτελείται από μια απλή υδρογονανθρακική αλυσίδα, ενώ η αμινομάδα της λουμινόλης θα είναι ελεύθερη.



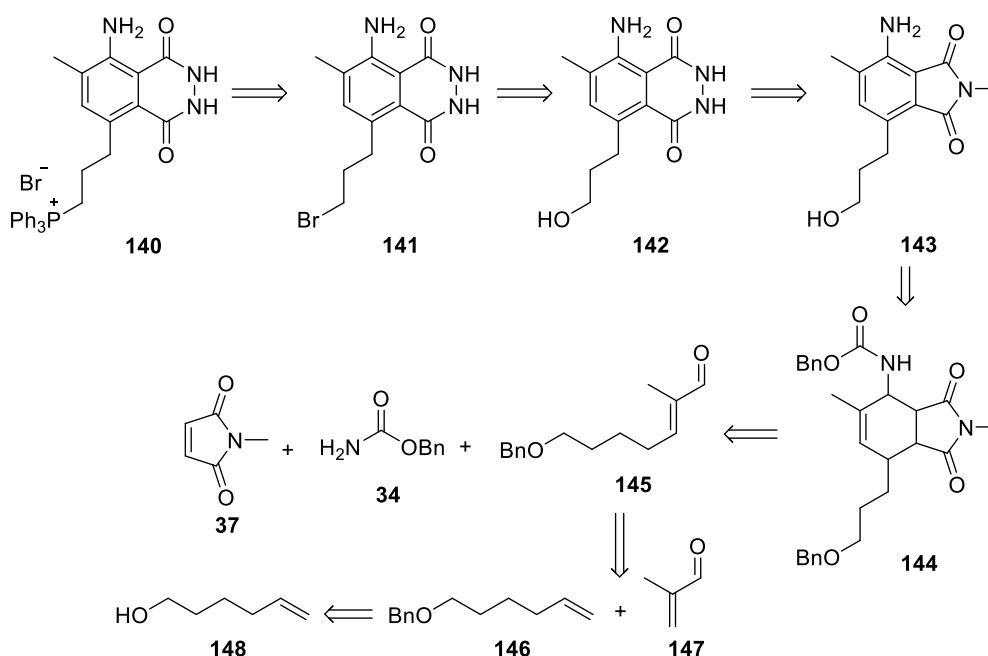
Σχήμα 62: Ένωση – στόχος παράγωγου της λουμινόλης 140.

#### 9.2 Προσπάθεια σύνθεσης μέσω αντιδράσεων πολλών συστατικών

##### 9.2.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου 140

Η πρώτη προσπάθεια σύνθεσης περιγράφεται από το παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα (Σχήμα 63) και βασίστηκε στη σύνθεση γνωστών αναλόγων αλλά αρκετά απλούστερων αναλόγων λουμινόλης, που φέρουν υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιό της. Ο σκελετός της λουμινόλης οικοδομείται σταδιακά, αρχικά μέσω μιας αντίδρασης πολλών συστατικών.<sup>77</sup>





**Σχήμα 63:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης **140**.

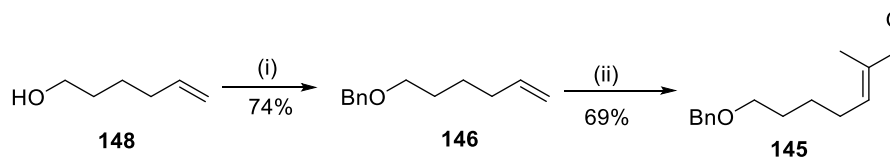
Σύμφωνα με το ρετροσυνθετικό Σχήμα 63, το τελικό παράγωγο **140** μπορεί να προέλθει από υποκατάσταση του βρωμιδίου **141**, το οποίο προέρχεται από την αλκοόλη **142**. Αυτή είναι προϊόν υδραζινόλυσης του φθαλιμιδίου **143**, το οποίο προέρχεται από την σε ένα βήμα, αρωματοποίηση και αποπροστασία της αμινομάδας και της αλκοόλης του **144**. Η αντίδραση αυτή αποτελεί το βήμα κλειδί της σύνθεσης. Το πρόδρομο δικυκλικό παράγωγο **144** θα προκύψει από μια αντίδραση τριών συστατικών, ένα εκ των οποίων είναι η α,β-ακόρεστη αλδεΐδη **145**, η οποία μπορεί να συντεθεί σε δυο βήματα από την εμπορικά διαθέσιμη 5-εξεν-1-όλη **148**.

### 9.2.2 Προσπάθεια σύνθεσης του παραγώγου **143**

Ξεκινώντας από την 5-εξεν-1-όλη **148** πραγματοποιήθηκε προστασία με βενζυλοβρωμίδιο (Σχήμα 64). Η αλκοόλη **148** αποπρωτονιώθηκε σε διάλυμα NaH σε άνυδρο THF και έπειτα προστέθηκε βενζυλοβρωμίδιο. Η προστατευμένη αλκοόλη **146** παραλήφθηκε ως άχρωμο λαδί, έπειτα από χρωματογραφία στήλης, με απόδοση 74%.<sup>189</sup>

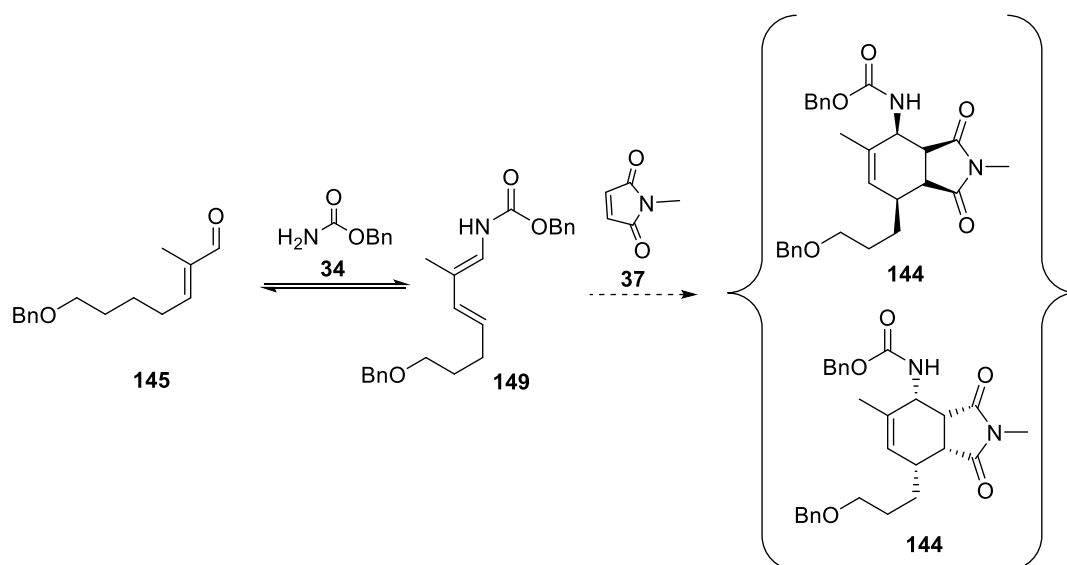
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ολεφινική μετάθεση μεταξύ του **146** και της εμπορικά διαθέσιμης μεθακρολεΐνης **147**, με χρήση καταλύτη Grubbs 2<sup>ης</sup> γενιάς

(C627) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο, οπότε παραλήφθηκε η α,β-ακόρεστη αλδεΐδη **145** έπειτα από χρωματογραφία στήλης, με απόδοση 69%.<sup>190</sup>



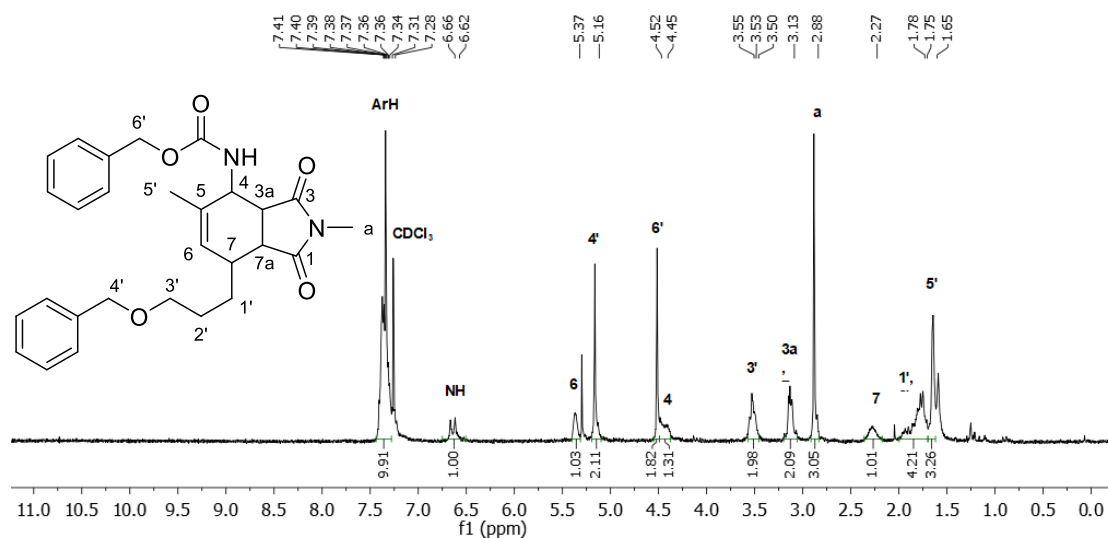
**Σχήμα 64:** Σύνθεση της α,β-ακόρεστης αλδεΐδης **145**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) βενζυβρωμίδιο, NaH, άνυδρο THF, (ii) Grubbs C627, μεθακρολεΐνη **147**, άνυδρο DCM.

Το *N*-προστατευμένο πρόδρομο του φθαλιμιδίου **144** συντέθηκε μέσω σχηματισμού εναμίνης, ακολουθούμενης από μια αντίδραση κυκλοπροσθήκης Diels-Alder (Σχήμα 65). Η αντίδραση αυτή είναι μια αντίδραση τριών συστατικών (αντίδραση αμιδίου, αλδεΐδης, διενόφιλου - ΑΑΔ αντίδραση) μεταξύ ενός αμιδίου (καρβαμικός βενζυλεστέρας **34**), μιας αλδεΐδης (α,β-ακόρεστη **145**) και ενός διενόφιλου (*N*-μεθυλομαλεϊμίδιο **37**). Ο μηχανισμός της ΑΑΔ έχει προταθεί ότι περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου, του 1-(*N*-ακυλαμινο)-1,3-βουταδιενίου **149**, το οποίο εύκολα υπόκειται σε αντίδραση Diels-Alder με ένα ηλεκτρονικά φτωχό διενόφιλο οδηγώντας στο θερμοδυναμικά σταθερότερο ενδο-προϊόν. Η υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο στις θέσεις C-6, C-7, C-8 της λουμινόλης καθορίζεται από το είδος της αλδεΐδης.<sup>77, 191</sup>



**Σχήμα 65:** Αντίδραση ΑΑΔ για τη σύνθεση σε ένα στάδιο του **144**.

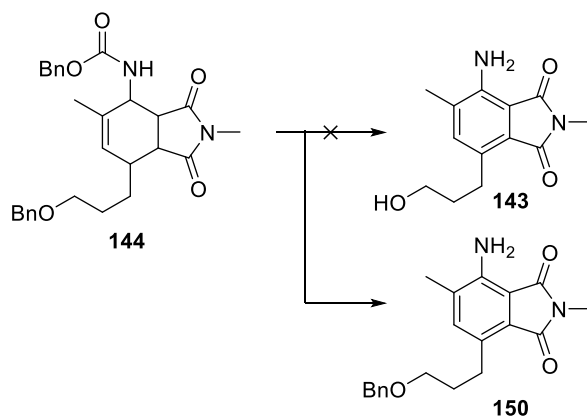
Η αντίδραση του Σχήματος 65 πραγματοποιείται σε ειδικό δοχείο υψηλής πίεσης στους 120°C με διαλύτη NMP και με τη χρήση *p*.TSA\*H<sub>2</sub>O ως οξύ. Το προϊόν παραλαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 52%. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι παραλαμβάνεται το ενδο προϊόν **144** έναντι του εξω.<sup>77, 191, 192</sup> Ωστόσο, η στερεοχημεία του μορίου δεν διερευνήθηκε περαιτέρω. Ακολούθως παρατίθεται το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της ένωσης **144** (Εικόνα 23).



**Εικόνα 23:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) σε CDCl<sub>3</sub> του παραγώγου **144**.

Όπως φαίνεται στο φάσμα <sup>1</sup>H-NMR, τα αρωματικά πρωτόνια συντονίζονται στην περιοχή 7,42 - 7,24 ppm. Χαρακτηριστική είναι η κορυφή του NH όπου συντονίζεται ως διπλή στα 6,64 ppm, ενώ στα 5,37 ppm ως ευρεία κορυφή εμφανίζεται το πρωτόνιο του διπλού δεσμού (H-6). Ακολούθως, συντονίζονται τα βενζυλικά μεθυλενικά πρωτόνια H-4', H-6' στα 5,16 και 4,51 ppm αντίστοιχα. Στην περιοχή 4,48-4,38 ppm συντονίζεται το H-4 του άνθρακα που βρίσκεται δίπλα στο αμίδιο, στα 3,53 ppm συντονίζονται τα μεθυλενικά πρωτόνια δίπλα στο οξυγόνο (H-4').

Το στάδιο κλειδί της συγκεκριμένης σύνθεσης αποτελεί η αρωματοποίηση του πρόδρομου **144** για την παραλαβή του φθαλιμιδίου **143** (Σχήμα 66). Κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης πραγματοποιείται αρωματοποίηση του δακτυλίου με ταυτόχρονη απομάκρυνση των προστατευτικών ομάδων της αμινομάδας και της υδροξυλομάδας.



**Σχήμα 66:** Αντίδραση αρωματοποίησης του **144**.

Για τη μετατροπή αυτή, διερευνήθηκαν αρκετές διαφορετικές συνθήκες, οι οποίες παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5), σε καμία όμως περίπτωση δεν παρατηρήθηκε το επιθυμητό προϊόν.

**Πίνακας 5:** Μελέτη των παραμέτρων της αρωματοποίησης.<sup>1</sup>

A/A	Καταλυτικό Φορτίο	Διαλύτης	Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος (ώρες)	Παρατηρήσεις
1	8mol%	Τριγλύμη	140	48	Καμία αντίδραση
2	8mol%	Τριγλύμη	140	72	Καμία αντίδραση
3	10mol%	Τριγλύμη	140	48	Καμία αντίδραση
4	15mol%	Τριγλύμη	140	48	Καμία αντίδραση
5	10mol%	Τριγλύμη	140	48	Σωλήνας CaCl <sub>2</sub> , προστατευμένο προϊόν <b>150</b>
6	10mol%+ 10% Et <sub>3</sub> SiH	Τριγλύμη	140	48	Σωλήνας CaCl <sub>2</sub> , προϊόν <b>150</b>
7	10mol%	NMP	120	48	Καμία αντίδραση

<sup>1</sup> Σε όλες τις αντιδράσεις ο καταλύτης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 10% Pd/C. Όπου, αναφέρεται παρατήρηση προϊόντος πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0,1 mmol.

Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με καταλύτη 10% Pd/C (8 mol%) σε διαλύτη τριγλύμη για 48 ώρες (Πίνακας 5, καταχώρηση 1),<sup>32</sup> χωρίς να

παρατηρείται ο σχηματισμός κάποιου προϊόντος. Αύξηση του καταλυτικού φορτίου σε 10% και 15% (καταχώρηση 2, 3), ή της θερμοκρασίας και του χρόνου αντίδρασης, δεν επέφερε κάποια μεταβολή. Η χρήση σωλήνα CaCl<sub>2</sub> (καταχώρηση 5) οδήγησε στον σχηματισμό ενός πολύπλοκου μίγματος, χρωματογραφία στήλης του οποίου επέτρεψε την απομόνωση του προστατευμένου προϊόντος **150**, το οποίο περιείχε και άλλες προσμίξεις. Αφού φάνηκε ότι παραλαμβάνεται το προϊόν, εν μέρει προστατευμένο, δοκιμάστηκε, επίσης, η προσθήκη καταλυτικής ποσότητας Et<sub>3</sub>SiH (καταχώρηση 6), το οποίο σε συνδυασμό με το Pd/C χρησιμοποιείται για την αποπροστασία βενζυλομάδων.<sup>193</sup> Και πάλι απομονώθηκε σε μικρή ποσότητα και χαμηλή καθαρότητα το προϊόν **150**. Τέλος, αλλαγή στο διαλύτη της αντίδρασης (NMP, καταχώρηση 7) δεν οδήγησε στον σχηματισμό κάποιου προϊόντος.

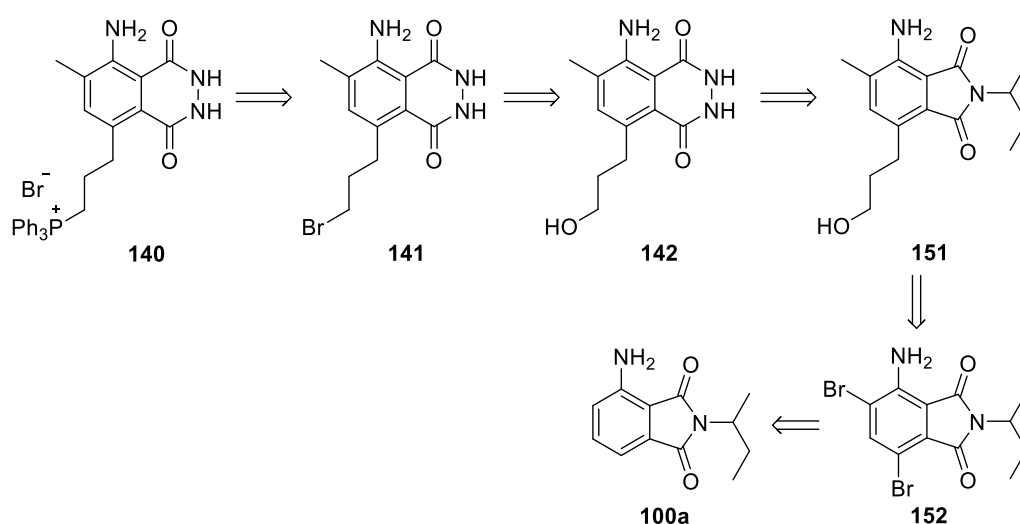
Καθώς η κλίμακα των αντιδράσεων που είχαν αρχικά πραγματοποιηθεί ήταν αρκετά μικρή (0,1 mmol) και τα παραπροϊόντα της αντίδρασης πολλά και σε μικρές ποσότητες (1 – 3 mg), οι καλύτερες συνθήκες του πίνακα (καταχώρηση 5) εφαρμόστηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα αντίδρασης (0,2 mmol). Ωστόσο, η επιθυμητή αντίδραση εντούτοις δεν παρατηρήθηκε, ενώ παραλήφθηκε το αρχικό υπόστρωμα **144** αναλλοίωτο. Μείωση του όγκου της αντίδρασης δεν απέφερε καλύτερα αποτελέσματα.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, είναι εμφανές ότι η αντίδραση αρωματοποίησης για το υπόστρωμα **144**, το οποίο δεν έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, παρουσιάζει πολλά προβλήματα. Σε μικρή κλίμακα παραλαμβάνεται μίγμα πολλών προϊόντων, ενώ σε μεγάλη κλίμακα δεν πραγματοποιείται η αντίδραση. Δεδομένου ότι η σύνθεση που προτάθηκε (Σχήμα 63) έχει αρκετά επιπλέον βήματα για την παραλαβή του τελικού προϊόντος **140** και η αντίδραση κλειδί είναι η αρωματοποίηση, αποφασίστηκε να ακολουθηθεί διαφορετική συνθετική πορεία.

### 9.3 Προσπάθεια σύνθεσης διαλκυλιωμένου παραγώγου μέσω εκλεκτικής αντίδρασης Suzuki

#### 9.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου 140 μέσω εκλεκτικής μεθυλίωσης

Όπως αναφέρθηκε, το βασικό πρόβλημα στην αντίδραση πολλών συστατικών ήταν η διεξαγωγή της αρωματοποίησης. Έτσι, αποφασίστηκε η αντίδραση αυτή να εγκαταλειφθεί, και να διερευνηθεί η εισαγωγή των αλκυλο υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο, χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση το φθαλιμίδιο **100a** (Σχήμα 67).



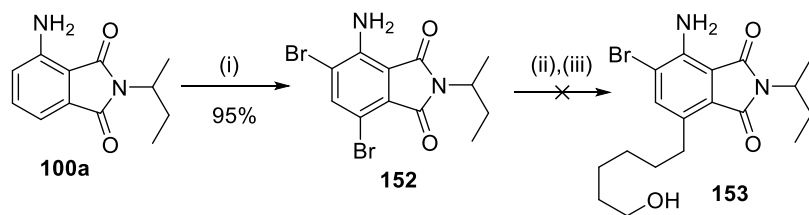
**Σχήμα 67:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης **140** μέσω εκλεκτικής αλκυλίωσης.

Σύμφωνα με το ρετροσυνθετικό Σχήμα 67, το επιθυμητό παράγωγο **140** θα προκύψει σε τρία βήματα από την αλκοόλη **151**, όπως έχει προαναφερθεί (υποενότητα 9.2.1, Σχήμα 63). Η εισαγωγή της αλειφατικής αλκοόλης, καθώς και του μεθυλίου, θα προκύψει από δυο διαδοχικές αντιδράσεις σύζευξης Suzuki από το διβρωμοφθαλιμίδιο **152**. Το διβρωμοφθαλιμίδιο **152** θα μπορούσε να προκύψει από το φθαλιμίδιο **100a**.

#### 9.3.2 Προσπάθεια εκλεκτικής αλκυλίωσης Suzuki του διβρωμοφθαλιμιδίου

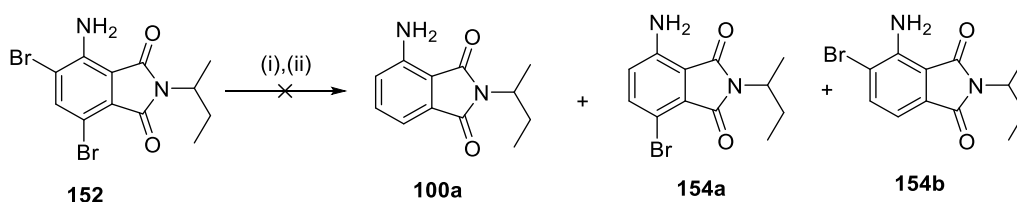
Το φθαλιμίδιο **100a** αντέδρασε με στοιχειακό  $\text{Br}_2$  σε διαλύτη οξικό οξύ, οπότε παραλήφθηκε το διβρωμο-φθαλιμίδιο **152** (Σχήμα 68),<sup>194</sup> σε απόδοση 95%.

Αφού συντέθηκε το **152**, πραγματοποιήθηκε δοκιμαστική αντίδραση για την εισαγωγή της αλειφατικής αλκοόλης **148** στον αρωματικό δακτύλιο μέσω αντίδρασης Suzuki (Σχήμα 68).



**Σχήμα 68:** Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση 9-BBN. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) Br<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>COOH, CH<sub>3</sub>COONa, 18 ώρες, rt, (ii) 5-εξεν-1-όλη **148**, 9-BBN, άνυδρο THF, (iii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη.

Αρχικός στόχος ήταν η δημιουργία του αλκυλοβορονικού αντιδραστήριου *in situ* από την **148** με το 9-BBN σε άνυδρο THF, ενώ στη συνέχεια προστίθεται σε διάλυμα του υποστρώματος **152**, σε μίγμα διαλυτών 1,4-διοξάνης και νερού, με καταλύτη Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> και βάση K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ιδιαίτερη προσοχή έπρεπε να δοθεί κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης, καθώς η σύζευξη είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στο οξυγόνο. Το διάλυμα της αντίδρασης απαερώθηκε με τη μέθοδο ψύξη-άντληση-απόψυξη (freeze-rump-thaw), η οποία πραγματοποιήθηκε τρεις φορές μετά την προσθήκη όλων των αντιδρώντων και του καταλύτη, ενώ οι διαλύτες της αντίδρασης ήταν ήδη απαερωμένοι. Μετά το πέρας της αντίδρασης παραλήφθηκε μίγμα προϊόντων, κάποια εκ των οποίων ταυτοποιήθηκαν, έπειτα από χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 69) και αντιστοιχούν στο φθαλιμίδιο **100a** και στα μονοβρωμιωμένα φθαλιμίδια **154a** και **154b**.

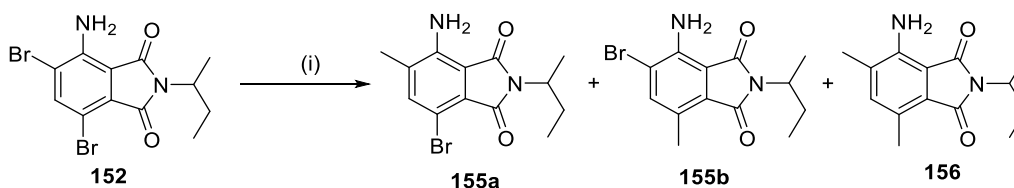


**Σχήμα 69:** Παραπροϊόντα της αντίδρασης Suzuki με χρήση 9-BBN. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) **148**, 9-BBN, άνυδρο THF, (ii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη.

Όπως παρατηρείται, στην παραπάνω αντίδραση (Σχήμα 69) τα κυρία προϊόντα είναι εκείνα της αντίδρασης απολογόνωσης. Η αντικατάσταση του αλογόνου από ένα υδρίδιο αποτελεί ανταγωνιστική αντίδραση των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης (cross-coupling reactions).<sup>195</sup> Για περαιτέρω

διερεύνηση της αντίδρασης, πραγματοποιήθηκε ακόμα μια αντίδραση σύζευξης Suzuki, όπως στο Σχήμα 69 αλλά μειώνοντας το καταλυτικό φορτίο (5%), ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Επιπλέον, ένα ακόμα πρόβλημα ήταν η *in situ* παρασκευή του αλκυλοβορονικού αντιδραστήριου.

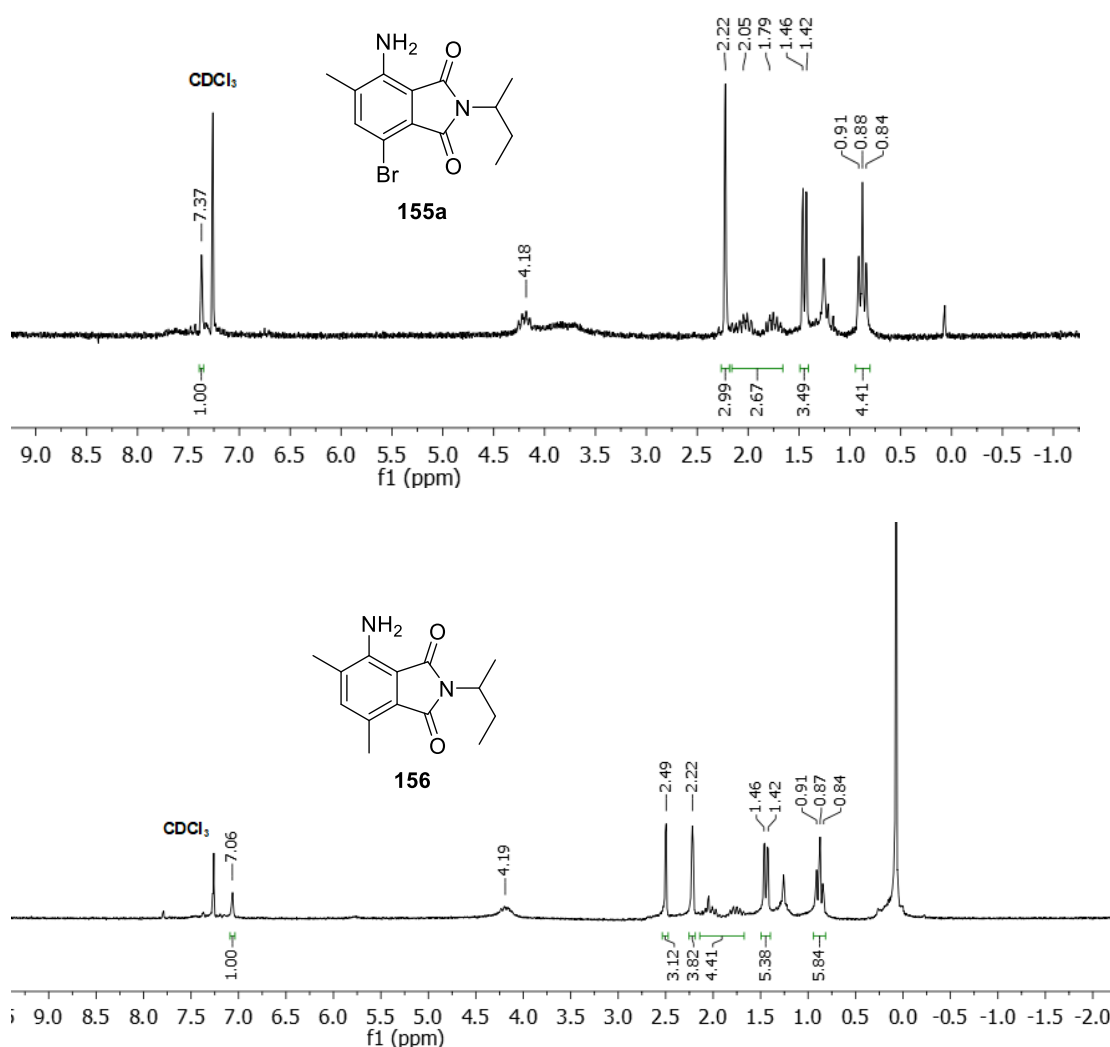
Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα, αποφασίστηκε η εκλεκτική αλκυλίωση του διβρωμοφθαλιμιδίου **152** να διερευνηθεί με χρήση της τριμεθυλοβοροξίνης, με σκοπό να βρεθούν οι ιδανικές συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης (Σχήμα 70), και στη συνέχεια αυτές να χρησιμοποιηθούν για να εισαχθεί η αλυσίδα της αλκυλοαλκοόλης **148** με χρήση αλκενίου – 9-BBN. Να προηγηθεί δηλαδή η εκλεκτική μεθυλίωση του **152**, και να ακολουθήσει η εισαγωγή της αλειφατικής αλυσίδας.



**Σχήμα 70:** Αντίδραση εκλεκτικής μεθυλίωσης. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) τριμεθυλοβοροξίνη, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη.

Η πρώτη δοκιμαστική αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό τις συνθήκες του Πίνακα 6 (καταχώρηση 1).<sup>196</sup> Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας και ακολούθησε χρωματογραφία στήλης, από την οποία συλλέχθηκαν το προϊόν **155a** (ορθο υποκατάσταση), μίγμα του **155a** και του διμεθυλιωμένου φθαλιμιδίου **156**, καθώς και καθαρό διμεθυλιωμένο **156**. Όπως διαπιστώθηκε, το **155a** και το **156** εμφανίζουν παραπλήσιους χρόνους έκλουσης και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη διεξαγωγή της στήλης. Επίσης, σε κανένα κλάσμα δεν απομονώθηκε το παρα-υποκατεστημένο προϊόν **155b**, υποδεικνύοντας την προτίμηση υποκατάστασης στην ορθο θέση έναντι της παρα υποκατάστασης (κεφ.9, υποενότητα 9.6). Παρακάτω παρουσιάζονται τα φάσματα <sup>1</sup>HNMR της ένωσης **155a** και **156** (Εικόνα 24). Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές στα 7,37 ppm για το μονο-υποκατεστημένο, ενώ, όταν επιτυγχάνεται δι-υποκατάσταση, η κορυφή μετατοπίζεται στα 7,06 ppm. Τα δυο μεθύλια συντονίζονται στα 2,49 ppm και 2,22 ppm ως απλές κορυφές.

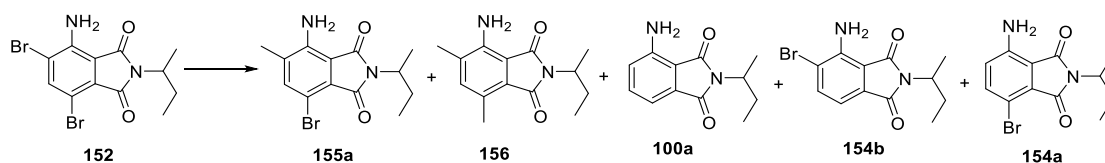




**Εικόνα 24:** Φάσμα <sup>1</sup>H NMR (200 MHz) σε CDCl<sub>3</sub> του παραγώγου **155a** (πάνω) και **156** (κάτω).

Είναι σαφές, από τα παραπάνω, ότι προς αποφυγή παρασκευής του διμεθυλιωμένου **156** πρέπει να βρεθούν οι κατάλληλες συνθήκες αντίδρασης για την εκλεκτική σύνθεση του μονομεθυλιωμένου **155a** (Πίνακας 6). Η αντίδραση μελετήθηκε ως προς τα ισοδύναμα της τριμεθυλοβοροξίνης, της βάσης, το καταλυτικό φορτίο, τον διαλύτη και διάφορες άλλες παραμέτρους (θερμοκρασία, χρόνος αντίδρασης). Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 6) αναφέρονται οι δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν υπό συμβατική θερμοκρασία.

**Πίνακας 6:** Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό συμβατική θέρμανση. Αναφέρονται όλα τα πιθανά προϊόντα της αντίδρασης.



A/A	Αντιδραστήρια 152/βοροξίνη (eq)	Βάση (eq)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (καταλυτικό φορτίο)	Διαλύτης	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν <sup>1</sup>
1	1/0,5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	10%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	110-120°C, 18 ώρες	<b>155a</b> <b>156*</b>
2	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	110-120°C, 18 ώρες	<b>155a</b> (17%) <sup>2</sup> <b>156</b>
3	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	110-120°C, 5 ώρες	<b>152</b>
4	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	80°C, 18 ώρες	<b>155a</b> (17%) <sup>2</sup>
5	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	2%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	80°C, 18 ώρες	<b>152</b> <b>100a</b>
6	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	80°C, 18 ώρες	<b>152</b>
7	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	5%	EtOH/H <sub>2</sub> O	80°C, 18 ώρες	<b>152</b> <b>154a</b> <b>156</b>
8	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	5%	DMF/H <sub>2</sub> O	120°C, 18 ώρες	Κυρίως <b>100a</b>

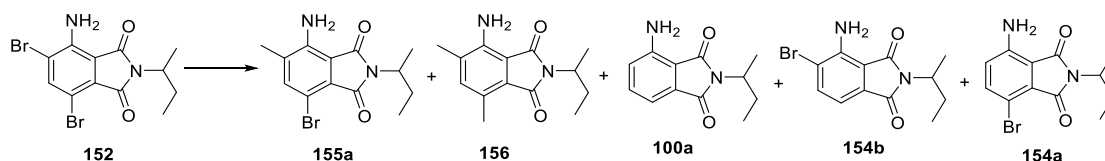
<sup>1</sup>Οι ταυτοποιήσεις των προϊόντων βασίζονται στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων. <sup>2</sup>Απομονώθηκε έπειτα από χρωματογραφία στήλης.

Συγκρίνοντας τις αντιδράσεις του Πίνακα 6, οι βέλτιστες συνθήκες βρέθηκε ότι είναι αυτές με 0,3 ισοδύναμα τριμεθυλοβοροξίνης, με βάση το K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 ισοδύναμα) σε μίγμα διαλυτών 1,4-διοξάνης/ νερού και καταλυτικό φορτίο 5% (καταχώρηση 2, 4). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ότι η μείωση της θερμοκρασίας

δεν επιδρά στην απόδοση της αντίδρασης (καταχώρηση 4), σε αντίθεση με τον χρόνο (καταχώρηση 3), μείωση του οποίου οδηγεί κυρίως στο αρχικό **152**. Επιπλέον, μείωση του καταλυτικού φορτίου σε 2% (καταχώρηση 5) ή των ισοδύναμων της βάσης (καταχώρηση 6) ή αλλαγή στον διαλύτη (καταχώρηση 7, 8) δεν επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Εφόσον η αντίδραση απαιτούσε 18 ώρες για την ολοκλήρωση της και οι έως τώρα βέλτιστες συνθήκες έδιναν πολύ χαμηλή μετατροπή, τα επόμενα πειράματα πραγματοποιήθηκαν υπό μικροκυματική ακτινοβολή.<sup>197, 198</sup> Η μικροκυματική ακτινοβολή αναμένεται να αυξήσει την ταχύτητα της αντίδρασης, μειώνοντας τον απαραίτητο χρόνο (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7:** Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό μικροκυματική ακτινοβολή. Αναφέρονται όλα τα πιθανά προϊόντα και παραπροϊόντα της αντίδρασης.



A/A	Φθαλιμίδιο 152/ βοροξίνη (eq)	Βάση (eq)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (καταλυτικό φορτίο)	Διαλύτης	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν <sup>1</sup>
1	1/0,6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 20λεπτά	<b>155a</b> <b>156</b>
2	1/0,6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	<b>156</b>
3	1/0,6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	1,4-διοξάνη	135°C, 300W, 20λεπτά	<b>155a</b> <b>100a</b>
4	1/0,6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	EtOH/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 20λεπτά	<b>100a</b>

5	1/0,3	CsF (2)	5%	EtOH/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 20λεπτά	<b>152</b> <b>156</b> <b>100a</b>
6	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	5%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	<b>155a</b> <b>156</b>
7	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	1%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	<b>155a</b> <b>156</b>

<sup>1</sup>Οι ταυτοποιήσεις των προϊόντων βασίζονται στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων.

Μεταξύ των διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν, τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με το μίγμα 1,4-διοξάνης/ νερού (καταχώρηση 1). Η αλλαγή σε μίγμα αιθανόλης/ νερού έδωσε ως κύριο προϊόν το φθαλιμίδιο **100a**,<sup>39,199</sup> ενώ η χρήση 1,4-διοξάνης (καταχώρηση 3) απέδειξε ότι και απουσία νερού λαμβάνει χώρα η αντίδραση απολογόνωσης. Επιπλέον, η αντίδραση φαίνεται να πραγματοποιείται και σε 0,3 ισοδύναμα σε χρόνο 10 λεπτών με καταλυτικό φορτίο 1% (καταχώρηση 7). Μείωση του καταλυτικού φορτίου από το 5% σε 1% έδωσε ακριβώς τα ίδια αποτελέσματα υπό μικροκυματική ακτινοβολή, σε αντίθεση με τη συμβατική θέρμανση, όπου με τη μείωση του καταλυτικού φορτίου δεν πραγματοποιήθηκε αντίδραση. Οπότε, οι ακόλουθες αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με 1% καταλυτικό φορτίο (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8:** Μελέτη παραμέτρων αντίδρασης υπό μικροκυματική ακτινοβολή.

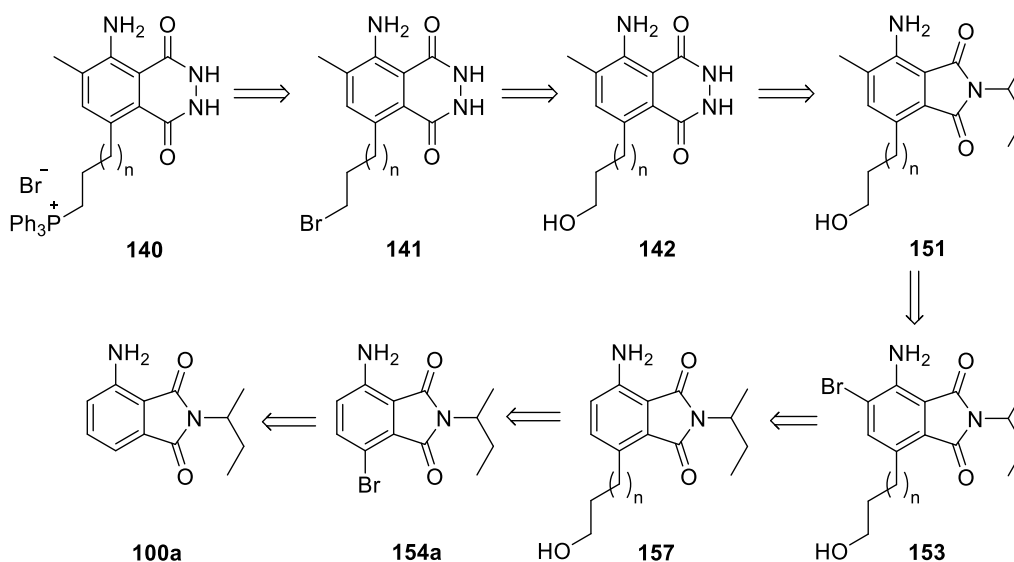
A/A	Φθαλιμίδιο 152/ βοροξίνη (eq)	Βάση (eq)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (καταλυτικό φορτίο)	Διαλύτης	Συνθήκες Αντίδρασης	Προϊόν
1	1/0,15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	1%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	Καμία αντίδραση

<b>2</b>	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	1%	τολουόλιο/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	Καμία αντίδραση
<b>3</b>	1/0,3	Et <sub>3</sub> N (2)	1%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 10λεπτά	Καμία αντίδραση
<b>4</b>	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	1%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	100°C, 300W, 20λεπτά	<b>155a</b> <b>156</b>
<b>5</b>	1/0,3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	1%	1,4- διοξάνη/H <sub>2</sub> O	135°C, 300W, 40λεπτά	<b>155a</b> <b>156</b> <b>100a</b>

Συμπερασματικά, από τους παραπάνω πίνακες (Πίνακες 6, 7, 8 ) φαίνεται ότι η αντίδραση μεθυλίωσης μπορεί να πραγματοποιηθεί ακόμα και σε 1% καταλυτικό φορτίο για 10 λεπτά χρησιμοποιώντας ακτινοβόληση μικροκυμάτων. Ωστόσο, κανένα πείραμα που διεξήχθη δεν απεδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα, δηλαδή εκλεκτική μεθυλίωση σε ικανοποιητική απόδοση. Επιπρόσθετα, η δεύτερη αντίδραση σύζευξης Suzuki (δημιουργία του αλκυλοβορανίου με χρήση 9-BBN) απαιτούσε, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, περαιτέρω διερεύνηση, οπότε σε συνδυασμό με τη χαμηλή απόδοση της εκλεκτικής μεθυλίωσης, αποφασίστηκε να τροποποιηθεί η παραπάνω πορεία και να πραγματοποιηθεί εκλεκτική βρωμίωση αντί για μεθυλίωση.

#### **9.4 Προσπάθεια σύνθεσης διαλκυλιωμένου παραγώγου 140 μέσω σταδιακής βρωμίωσης**

Στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα παρουσιάζεται η νέα πορεία σύνθεσης του παραγώγου **140**. Η νέα προσέγγιση βασίζεται στη σταδιακή βρωμίωση του αρωματικού δακτυλίου του φθαλιμιδίου **100a**, με σκοπό οι δυο αντιδράσεις Suzuki να πραγματοποιηθούν σε μονοβρωμιωμένα φθαλιμίδια **154a**, **154b**.

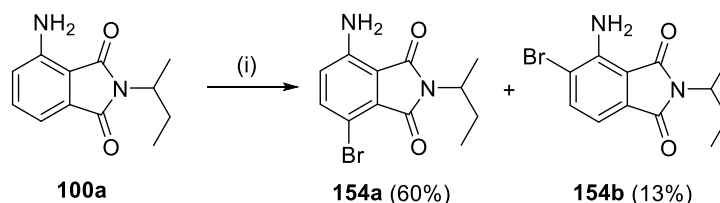


**Σχήμα 71:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης **140** μέσω εκλεκτικής βρωμίωσης.

Όπως και στα προηγούμενα ρετροσυνθετικά σχήματα (Σχήματα 63, 67), το παράγωγο **140** θα προέλθει σε 3 βήματα από την αλκοόλη **151**. Η εισαγωγή της μεθυλομάδας θα πραγματοποιηθεί μέσω αντίδρασης σύζευξης Suzuki στο **153**, το οποίο προκύπτει από βρωμίωση του μονοαλκυλιωμένου παραγώγου **157**. Η μονοαλκυλίωση του **157** προκύπτει από αντίδραση σύζευξης Suzuki στο μονοβρωμιωμένο φθαλιμίδιο **154a**, το οποίο προέρχεται από το φθαλιμίδιο **100a**.

#### 9.4.1 Σύζευξη Suzuki με *in situ* παραγόμενο αλκυλοβοράνιο.

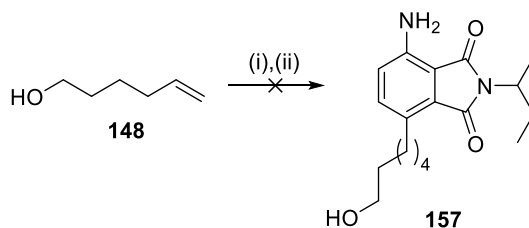
Η βρωμίωση του φθαλιμιδίου **100a** (Σχήμα 72) με 1 ισοδύναμο NBS σε σκοτεινό περιβάλλον έδωσε μίγμα των ορθο- (**154b**) και παρα- (**154a**) ως προς την αμινομάδα προϊόντων, με το παρα-παράγωγο **154a** να απομονώνεται σε ποσοστό 60% και το ορθο-παράγωγο **154b** σε 13%.



**Σχήμα 72:** Βρωμίωση του **100a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) NBS, DCM, 30 λεπτά, rt.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες για τη σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος **157** μέσω αντίδρασης σύζευξης Suzuki στο παρα-

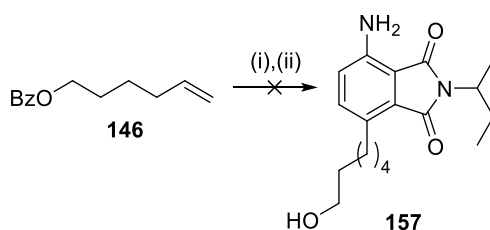
βρωμιωμένο φθαλιμίδιο **154a** (Σχήμα 73), χρησιμοποιώντας το προερχόμενο από την υδροβορίωση της **148** με 9-BBN αλκυλοβοράνιο. Οι προσπάθειες αυτές όμως δεν απέφεραν το επιθυμητό αποτέλεσμα.



**Σχήμα 73:** Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση **148**/9-BBN στο βρωμιωμένο φθαλιμίδιο **154a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες; (i) 9-BBN, άνυδρο THF, (ii) **154a**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη.

Από το <sup>1</sup>H-NMR φαίνεται να σχηματίζεται ένα μόνο προϊόν, σε χαμηλή απόδοση, που δεν αντιστοιχεί στο επιθυμητό προϊόν, αλλά πιθανώς είναι αποτέλεσμα αντίδρασης της υδροξυομάδας του **148**.

Για να εξακριβωθεί αυτή η πιθανότητα, χρησιμοποιήθηκε η βενζυλοπροστατευμένη εξεόλη **146** στην ίδια αντίδραση Suzuki (Σχήμα 74). Ωστόσο, πάλι δεν παράχθηκε το επιθυμητό προϊόν **157**, ενώ σχηματίστηκε ξανά ένα παρόμοιο προϊόν με το προηγούμενο (Σχήμα 73), το οποίο δεν ταυτοποιήθηκε.

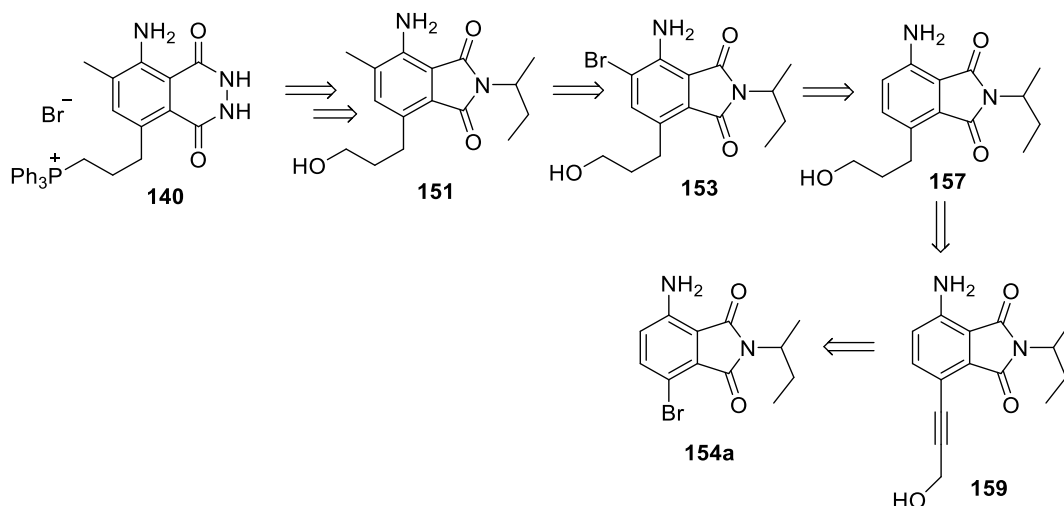


**Σχήμα 74:** Προσπάθεια αντίδρασης Suzuki με χρήση βένζυλο προστατευμένης εξεόλης **146**/9-BBN στο βρωμιωμένο φθαλιμίδιο **154a**. Αντιδραστήρια και συνθήκες; (i) 9-BBN, άνυδρο THF, (ii) **154a**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη.

Ενα ακόμα πιθανό αίτιο για την αποτυχία της αντίδρασης θα μπορούσε να είναι η απαίτηση για *in situ* παρασκευή του βορονικού αντιδραστηρίου σύζευξης, μέσω χρήσης 9-BBN. Το αλκυλοβοράνιο που σχηματίζεται είναι αρκετά ευαίσθητο και πιθανώς να διασπάται πριν αντιδράσει. Αποφασίστηκε, συνεπώς, να διερευνηθεί η εισαγωγή της αλκυλομάδας με διαφορετικό τρόπο.

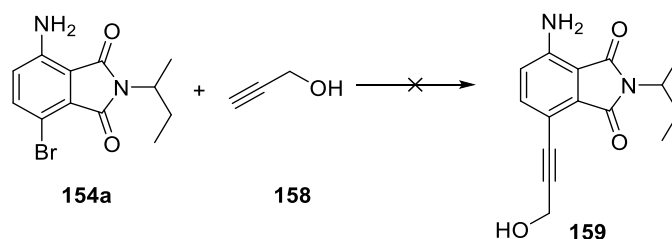
### 9.4.2 Σύζευξη Sonogashira με προπαργυλική αλκοόλη

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 75, το βήμα κλειδί της εναλλακτικής συνθετικής πορείας αποτελεί η αντίδραση εισαγωγής της προπαργυλικής αλκοόλης **158**. Η βασική ιδέα ανοικοδόμησης είναι παρόμοια με τα προηγούμενα προτεινόμενα ρετροσυνθετικά σχήματα (Σχήμα 63, 67, 71). Η αλλαγή αφορά στο βήμα σύνθεσης του **157**, το οποίο θα προκύψει από αναγωγή του τριπλού δεσμού του **159**. Το **159** θα προκύψει από αντίδραση Sonogashira στο παραυποκατεστημένο βρωμοφθαλιμίδιο **154a**.



**Σχήμα 75:** Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης για την ανοικοδόμηση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης **140** μέσω αντίδρασης Sonogashira.

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την εκλεκτική βρωμίωση του φθαλιμιδίου, οπότε παραλαμβάνεται το **154a** σε σχετικά καλή απόδοση (υποενότητα 9.4.1, Σχήμα 72). Στη συνέχεια, ακολουθεί η αντίδραση Sonogashira (Σχήμα 76), η οποία μελετήθηκε εκτενώς χωρίς ωστόσο να παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν (Πίνακας 9).<sup>200, 201</sup>



**Σχήμα 76:** Αντίδραση σύζευξης Sonogashira του **154a** με προπαργυλική αλκοόλη **158**.



**Πίνακας 9:** Μελέτη των παραμέτρων της αντίδρασης Sonogashira του Σχήματος 76.<sup>1</sup>

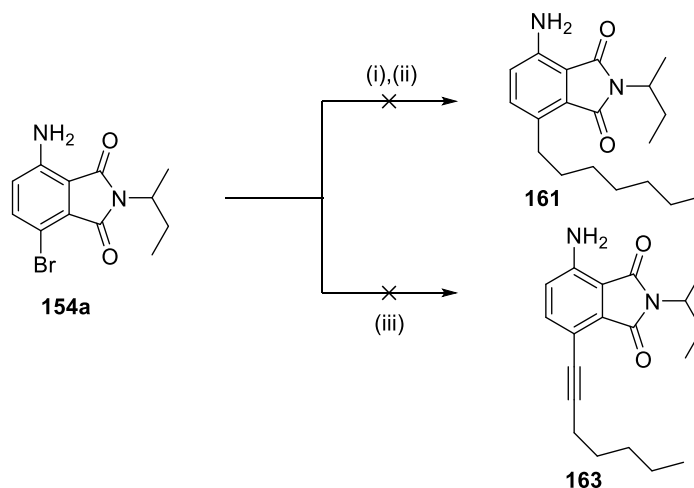
A/A	Βάση	Κατάλυτης	Διαλύτης	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόν
1	Et <sub>3</sub> N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%)	ξηρό THF	100°C, 300W, 15 λεπτά	-
2	Et <sub>3</sub> N	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρό THF	100°C, 300W, 15 λεπτά	-
3	Et <sub>3</sub> N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρό DMF	100°C, 1ο/η	-
4	Et <sub>3</sub> N	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	Et <sub>3</sub> N	αναροή, 1ο/η	-
5	δισοπροπυλαμίνη	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	δισοπροπυλαμίνη	110°C, 1ο/η	-
6	DIPEA	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρό DMF	110°C, 1ο/η αυτόκλειστο	φορμυλίωση
7	DIPEA	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (10%), CuI (10%)	DIPEA	110°C, 1ο/η αυτόκλειστο	-
8	DIPEA	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	DIPEA	110°C, 2ο/η αυτόκλειστο	-

<b>9</b>	Et <sub>3</sub> N	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρό THF	110°C, 1ο/η αυτόκλειστο	-
<b>10</b>	DIPEA	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρή 1,4-διοξάνη	110°C, 1ο/η αυτόκλειστο	Μίγμα προϊόντων
<b>11</b>	DIPEA	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10%), CuI (10%)	ξηρή 1,4-διοξάνη	110°C, 1ο/η αυτόκλειστο	-

<sup>1</sup> Χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα προπαργυλικής αλκοόλης **158**.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω Πίνακα 9, διεξήχθησαν αρκετά διαφορετικά πειράματα, είτε υπό μικροκυματική ακτινοβολή, είτε υπό συμβατική θέρμανση σε ειδικό δοχείο υψηλών πιέσεων. Η αντίδραση διερευνήθηκε ως προς το είδος της βάσης, του καταλύτη, το καταλυτικό φορτίο, τον διαλύτη, τη θερμοκρασία και τον χρόνο αντίδρασης. Σε καμία όμως αντίδραση δε σχηματίστηκε το επιθυμητό προϊόν **159**.

Επιπλέον, για να διευκρινιστεί εάν αίτιο των αποτυχημένων αντιδράσεων αποτελεί η ελεύθερη αλκοόλη, πραγματοποιήθηκαν οι αντιδράσεις σύζευξης Suzuki και Sonogashira με το 1-επτένιο **160** και το 1-οκτύνιο **162** αντίστοιχα, ως αντιδράσεις μοντέλα. Σε καμία όμως αντίδραση δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος (Σχήμα 77).



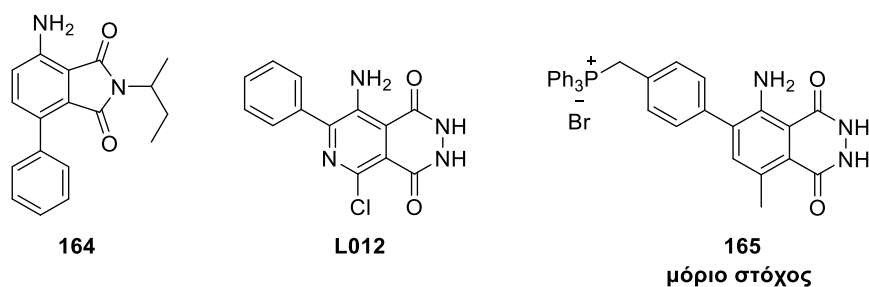
**Σχήμα 77:** Πρότυπες αντιδράσεις Suzuki και Sonogashira. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) **160**, 9-BBN, άνυδρο THF, (ii) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη, (iii) ξηρό DMF, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, φαίνεται ότι το φθαλιμίδιο είναι αρκετά απαιτητικό υπόστρωμα. Η μοναδική σύζευξη αλκυλίωσης που επιτεύχθηκε ήταν με την τριμεθυλοβοροξίνη. Έτσι, αποφασίστηκε να εγκαταλειφθεί η πορεία της αλκυλίωσης.

## 9.5 Σχεδιασμός και σύνθεση αρυλο αλκυλο διυποκατεστημένου μιτοτροπικού παραγώγου της λουμινόλης

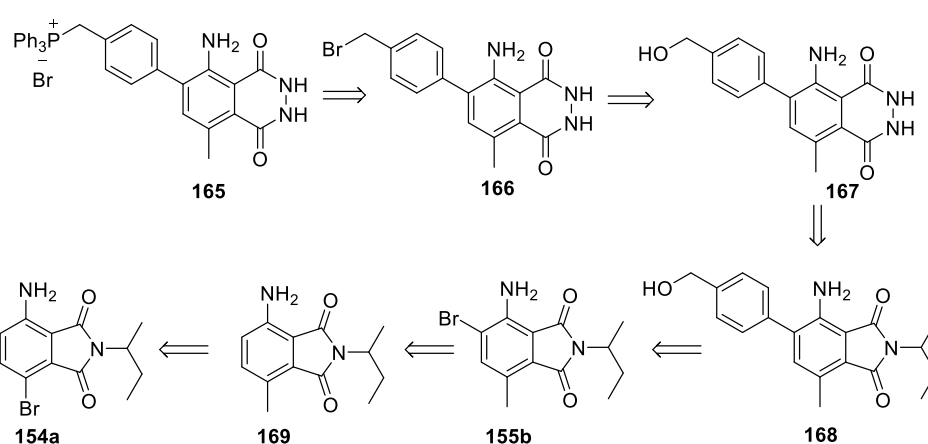
### 9.5.1 Σχεδιασμός και ρετροσυνθετική ανάλυση του νέου παραγώγου **165**

Αφού φάνηκε ότι δεν ήταν εφικτή η εισαγωγή μιας αλκυλο αλυσίδας πάνω στο φθαλιμίδιο με τις αντιδράσεις σύζευξης που προαναφέρθηκαν, αποφασίστηκε ο σχεδιασμός ενός νέου παραγώγου. Για το σκοπό αυτό, λήφθηκαν υπόψιν δύο δεδομένα. Πρώτον, είχε βρεθεί, στην Ερευνητική Ομάδα του Επίκουρου Καθηγητή Γ.Χ. Βουγιουκαλάκη, στα πλαίσια παλαιότερης διπλωματικής εργασίας,<sup>202</sup> ότι το φαινυλο υποκατεστημένο παράγωγο **164** (Σχήμα 78) μπορούσε εύκολα να συντεθεί από αντίδραση σύζευξης Suzuki του βρωμοφθαλιμιδίου **154a** και του φαινυλοβορονικού οξέος, υποδεικνύοντας ότι η αρυλίωση με χρήση βορονικών οξέων είναι εφικτή. Δεύτερον, η ένωση **L012**,<sup>203-206</sup> ένα ισχυρά χημειοφωταυγές υδραζιδικό παράγωγο της πυριδοπυραζίνης, με δομή παρόμοια με αυτής της λουμινόλης, περιλαμβάνει ένα φαινύλιο σε ορθο θέση ως προς την αμινομάδα. Έτσι, αποφασίστηκε η σύνθεση του **165**, το οποίο περιλαμβάνει συνδυασμό δομικών χαρακτηριστικών του διαλκυλιωμένου παραγώγου (8-μεθυλομάδα) και του **L012** (6-αρυλο). Το φωσφονιακό κατιόν, το οποίο θα προσδίδει την απαραίτητη μιτοτροπικότητα, θα βρίσκεται στον 6-φαινυλικό δακτύλιο. Αυτό μπορεί να γίνει ξεκινώντας από τη σύζευξη του βρωμιωμένου φθαλιμιδίου με το 4-υδροξυμεθυλο-φαινυλοβορονικό οξύ, το οποίο είναι εμπορικά διαθέσιμο.



**Σχήμα 78:** Νέο μόριο-στόχος.

Παρακάτω (Σχήμα 79) παρουσιάζεται το ρετροσυνθετικό σχήμα για τη σύνθεση του παραγώγου **165**. Το μιτοτροπικό παράγωγο της λουμινόλης **165** θα προέλθει από το βρωμίδιο **166**. Το **166** θα προέλθει από την αλκοόλη **167**, η οποία θα προέλθει από υδραζίνολυση του διυποκατεστημένου φθαλιμιδίου **168**. Το **168** θα προέλθει από αντίδραση σύζευξης Suzuki του 4-υδροξυμεθυλοφαινοξυβορονικού οξέος **170** με το **155b**. Το **155b** θα προκύψει από βρωμίωση στην ορθο θέση του **169**, το οποίο έχει προκύψει από αντίδραση Suzuki του μονοβρωμιωμένου φθαλιμιδίου **154a**. Τέλος, το **154a** προκύπτει από την εκλεκτική βρωμίωση του **100a** σε παρα θέση.

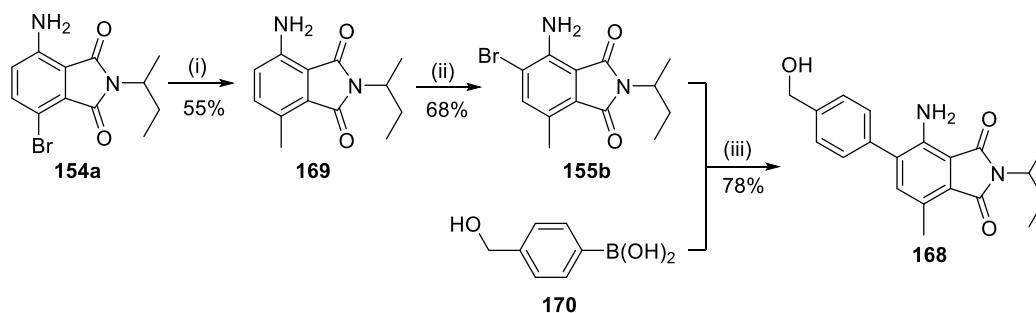


**Σχήμα 79:** Αντίστροφη ανάλυση σύνθεσης για την ανοικοδόμηση του τροποποιημένου παραγώγου λουμινόλης **165** μέσω εμπορικά διαθέσιμων βορονικών οξέων.

### 9.5.2 Σύνθεση του νέου παραγώγου **165**

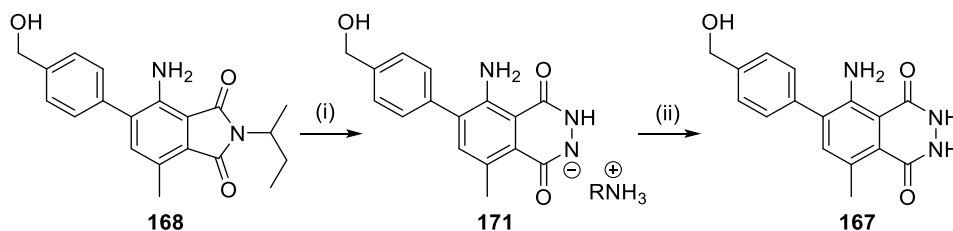
Ξεκινώντας από το μονοβρωμιωμένο φθαλιμιδίο **154a**, υποκατεστημένο στην παρα- θέση του δακτυλίου, πραγματοποιείται μεθυλίωση, με χρήση τριμεθυλοβοροξίνης ως μεθυλιωτικού υπό μικροκυματική ακτινοβολία (προϊόν **169**), (Σχήμα 80), ακολουθούμενη από μια δεύτερη βρωμίωση, σε ορθο θέση για να παραληφθεί το προϊόν **155b**, έπειτα από χρωματογραφία

στήλης σε απόδοση 68%. Έπειτα, μια δεύτερη αντίδραση σύζευξης Suzuki με το 4-υδροξυμεθυλο-φαινυλοβορονικό οξύ, δίνει την επιθυμητή αλκοόλη **168** σε πολύ καλή απόδοση.



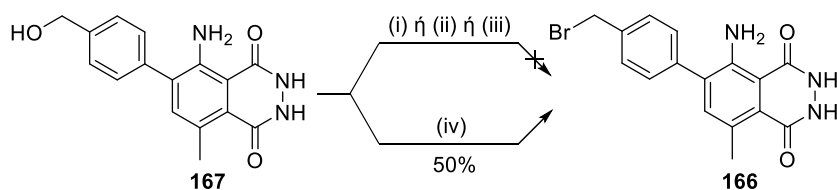
**Σχήμα 80:** Πορεία σύνθεσης του **168**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) τριμεθυλοβοροξίνη, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη, (ii) NBS, DCM, 30 λεπτά, rt, (iii) Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 1,4-διοξάνη

Ακολουθώς, πραγματοποιείται η υδραζινόλυση του **168** σε υδατικό διάλυμα υδραζίνης (Σχήμα 81). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί κατά την κατεργασία, καθώς σε pH= 5 - 6 παραλαμβάνονταν το αντίστοιχο άλας του φθαλυδραζιδίου **171**.<sup>162</sup> Το στερεό **171**, εκπλένεται με μεθανόλη, διηθείται και έπειτα θερμαίνεται στους 50°C σε μίγμα αιθανόλης/ υδατικού διαλύματος 1 M HCl (αναλογία 1:1).



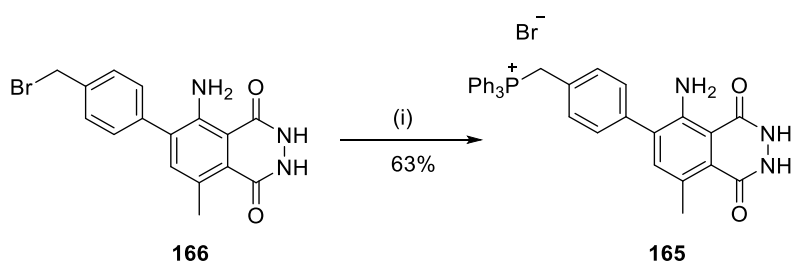
**Σχήμα 81:** Υδραζινόλυση του **168**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) υδατικό διάλυμα NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, αυτόκλειστο, Δ (ii) EtOH, 1M HCl (aq), 50°C , 15 λεπτά.

Για τη σύνθεση του αρυλοβρωμιδίου **166** (Σχήμα 82), επιχειρήθηκε αρχικά βρωμίωση με PBr<sub>3</sub> σε άνυδρο THF στους 0°C για 18 ώρες,<sup>207</sup> ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε η επιθυμητή αντίδραση. Εναλλακτικά, χρησιμοποιήθηκε CBr<sub>4</sub> με τριφαινυλοφωσφίνη σε άνυδρο DCM<sup>208</sup> και άνυδρο DMF<sup>209</sup>, εντούτοις και πάλι δεν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Τέλος, η αντίδραση διεξήχθη σε μίγμα HBr σε οξικό οξύ, όπου σχηματίζεται το επιθυμητό προϊόν **166** σε απόδοση 50 %.



**Σχήμα 82:** Προσπάθειες σύνθεσης του βρωμιδίου **166**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $\text{PBr}_3$ , άνυδρο THF, (ii)  $\text{PBr}_3$ , άνυδρο DMF, (iii)  $\text{CBr}_4$ , άνυδρο DMF, (iv)  $\text{HBr}/\text{AcOH}$ .

Το τελευταίο βήμα περιλαμβάνει την προσθήκη της τριφαινυλοφωσφίνης σε άνυδρο ACN, υπό αναρροή για 2 ημέρες. Το τελικό προϊόν **165** παραλήφθηκε, έπειτα από χρωματογραφία στήλης σε απόδοση 63%.



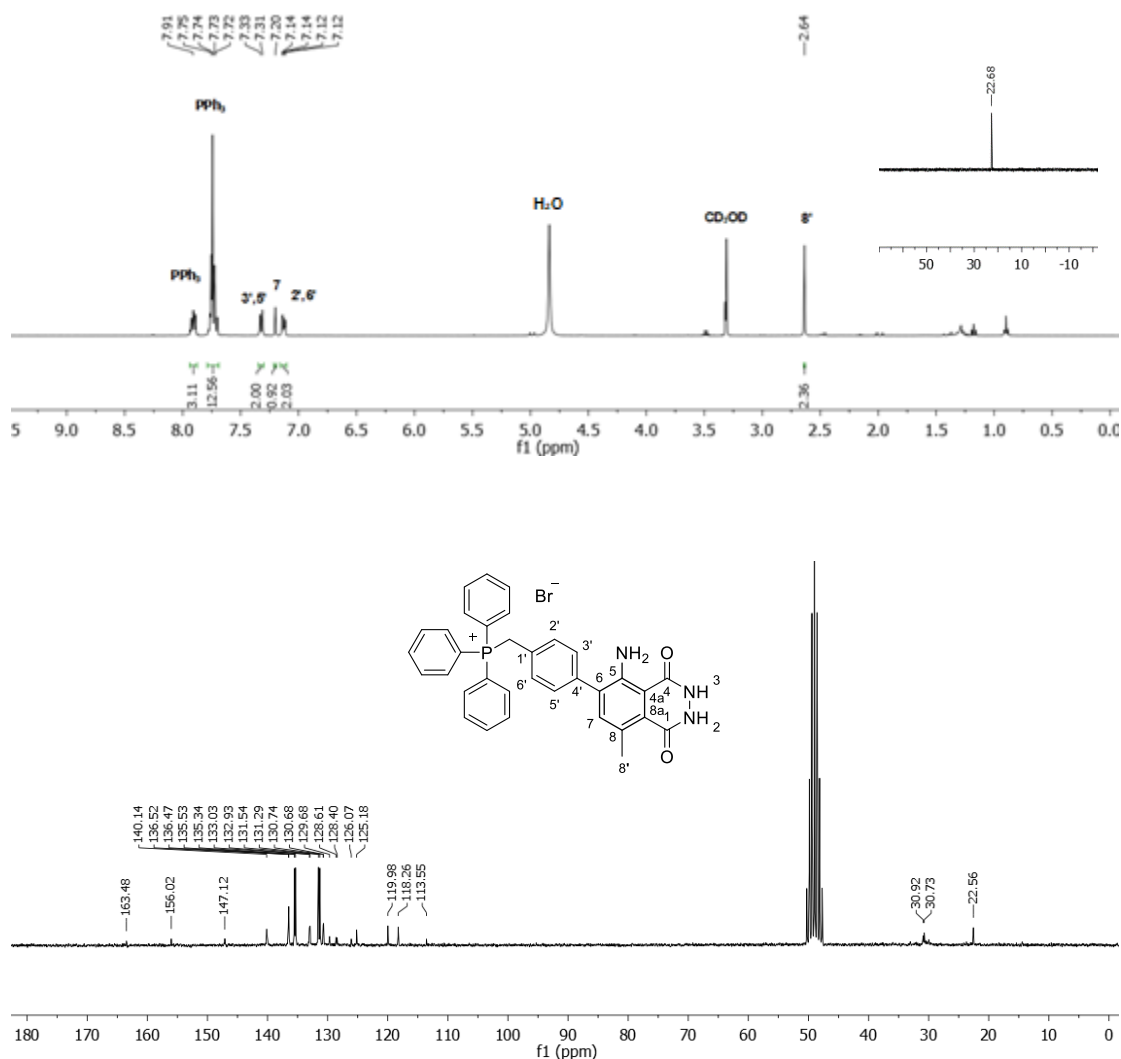
**Σχήμα 83:** Σύνθεση του μιτοτροπικού παραγώγου **165**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $\text{P}(\text{Ph})_3$ , άνυδρο ACN,  $\Delta$ .

Παρακάτω παρουσιάζονται τα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  και  $^{31}\text{P-NMR}$  της ένωσης **165**. Στο φάσμα πρωτονίου (Εικόνα 25) τα αρωματικά πρωτόνια της  $\text{P}(\text{Ph})_3$  εμφανίζονται στα 7,92 ppm και στην περιοχή 7,79 - 7,69 ppm. Τα πρωτόνια του παρα υποκατεστημένου βενζολικού δακτυλίου εμφανίζουν δύο σήματα, μια φαινομενικά διπλή κορυφή στα 7,30 ppm ( $J = 7,8 \text{ Hz}$ , H-3', H-5') και μια διπλή διπλών (λόγω σύζευξης και με το άτομο του φωσφόρου) στα 7,07 ppm ( $J = 8,3, 2,3 \text{ Hz}$ , H-2', H-6'), ενώ H-7 εμφανίζεται ως απλή στα 7,16 ppm. Τέλος, τα μεθυλικά πρωτόνια σε α-θέση ως προς τον φωσφόρο δεν είναι εμφανή, καθώς συμπίπτουν με την κορυφή του  $\text{H}_2\text{O}$  του διαλύτη, ενώ το μεθύλιο συντονίζεται στα 2,64 ppm.

Στο φάσμα  $^{31}\text{P-NMR}$  (Εικόνα 25) παρουσιάζεται μια κορυφή στα 22,68 ppm.

Στο φάσμα  $^{13}\text{C-NMR}$  (Εικόνα 25) οι χημικές μετατοπίσεις στα 163,47 και 156,01 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες των καρβονυλικών ατόμων του φθαλυδραζιδίου C-1,4 και τα σήματα τους είναι αρκετά ασθενή. Άλλες χαρακτηριστικές κορυφές είναι οι διπλές κορυφές στα 140,05 ppm ( $J = 3,8 \text{ Hz}$ , C-4'), στα 136,49 ppm ( $J = 2,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{P}(\text{Ph})_3$  C-παρα), 135,43 ppm ( $J = 9,8 \text{ Hz}$ ,

P(Ph)<sub>3</sub> C-ορθο), 132,97 (*J* = 5,4 Hz, C-2'), 131,41 (d, *J* = 12,6 Hz, P(Ph)<sub>3</sub>-μετα), 130,70 (*J* = 3,3 Hz, C-3'), 128,52 (*J* = 8,7 Hz, C-1'), 119,12 (d, *J* = 86,2 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 30,45 (d, *J* = 47,7 Hz, PCH<sub>2</sub>).



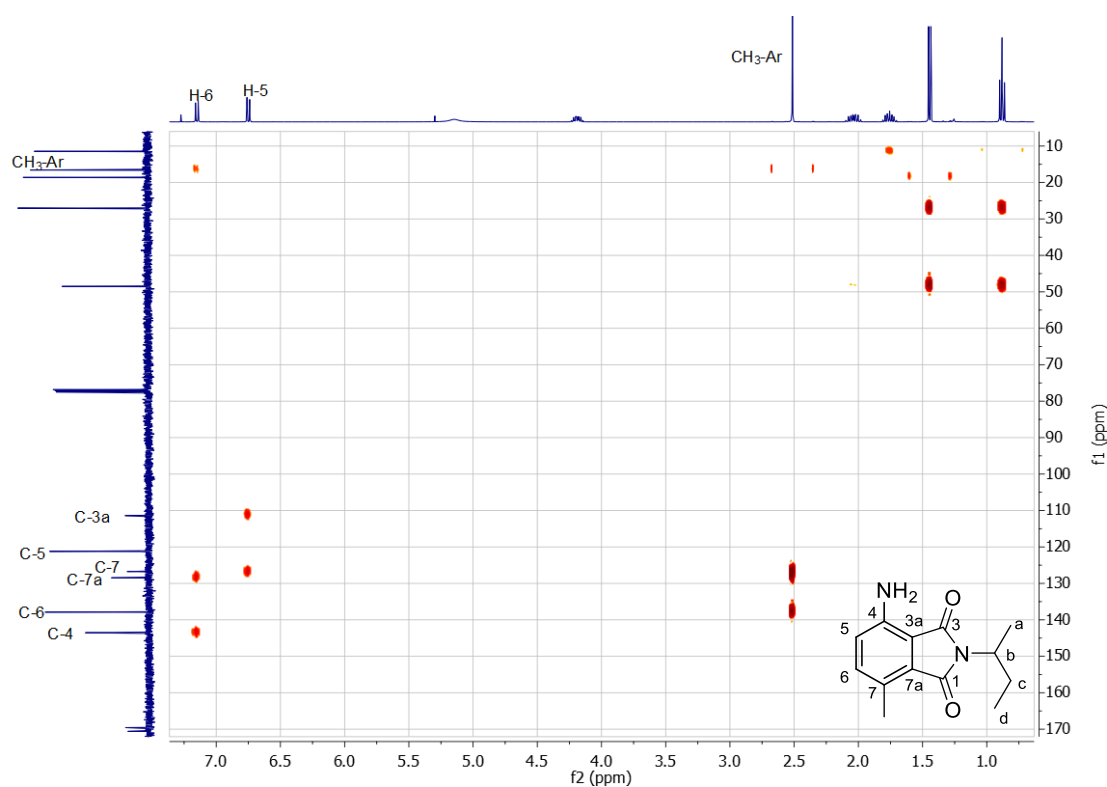
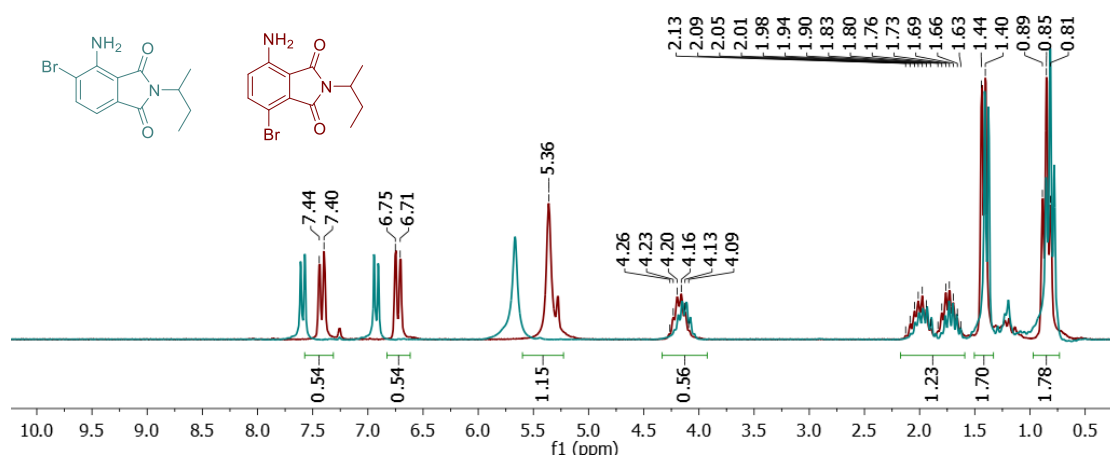
**Εικόνα 25:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (επάνω), <sup>31</sup>P-NMR (400 MHz, ένθετο), <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, κάτω) σε CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub> του παραγώγου **165**.

## 9.6 Ταυτοποίηση προϊόντων βρωμίωσης του φθαλιμιδίου **100a**

Ένα σημαντικό βήμα των παραπάνω συνθέσεων αποτέλεσε η εκλεκτική βρωμίωση, είτε σε ορθο είτε σε παρα θέση ως προς την αμινομάδα του φθαλιμιδίου **100a**. Η θέση της βρωμίωσης επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπικές, αλλά και με συνθετικές μεθόδους. Όπως είδαμε πιο πάνω, η βρωμίωση του φθαλιμιδίου **100a** δίνει κυρίως το παρα παράγωγο σε ποσοστό 60% και λιγότερο το ορθο (13%). Κατ' αρχήν, τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των δύο παραγώγων (Εικόνα 26), διαφέρουν ως προς τα δύο σεί διπλών

κορυφών των αρωματικών πρωτονίων, καθώς και ως προς τη μετατόπιση της αμινομάδας. Στο παρα παράγωγο **154a**, οι κορυφές αυτές βρίσκονται σε υψηλότερα πεδία (7,42 και 6,73 ppm οι διπλές, με σταθερά σύζευξης  $J = 8,7$  Hz και 5,36 ppm τα NH<sub>2</sub>), από το ορθο παράγωγο (7,59 και 6,93 ppm οι διπλές, με σταθερά σύζευξης  $J = 7,6$  Hz και 5,67 ppm τα NH<sub>2</sub>), όπως αναμένεται από την αποπροστασία που ασκεί το άτομο του βρωμίου.

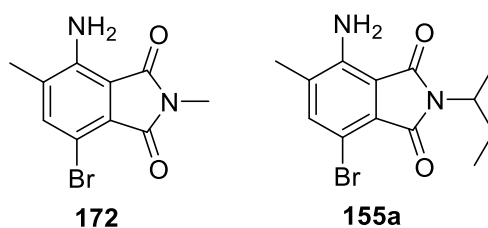
Επίσης, στο ετεροπυρηνικό φάσμα συσχέτισης δύο διαστάσεων <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC του παρα μεθυλιωμένου παραγώγου **169**, διακρίνονται οι τρεις συζεύξεις <sup>3</sup>J<sub>H,C</sub> του H-6 με τους C-7a και C-4 και τον άνθρακα του αρωματικού μεθυλίου και, οι δύο συζεύξεις <sup>3</sup>J<sub>H,C</sub> του H-5 με τους C-3a και C-7.





**Εικόνα 26:** Φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , επάνω) των βρωμιωμένων παραγώγων **154a** και **154b**, και  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$  HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , κάτω) του μεθυλιωμένου παραγώγου **169**.

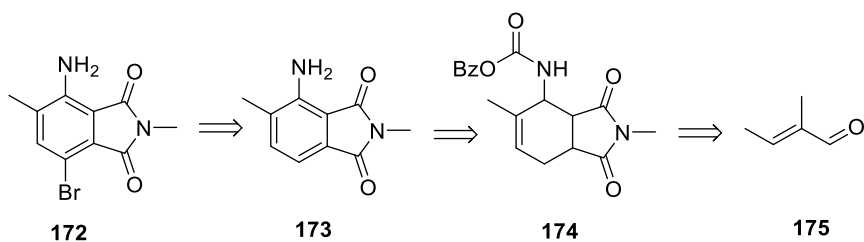
Τέλος, για να διαπιστωθεί πέραν πάσης αμφιβολίας ότι η θεώρηση για την ορθο ή παρα βρωμίωση του φθαλιμιδίου είναι σωστή, σχεδιάστηκε και συντέθηκε το παράγωγο **172** (Σχήμα 84) χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία, με σκοπό τη σύγκριση των φασματοσκοπικών δεδομένων του με αυτών του **155a** που συντέθηκε μέσω βρωμίωσης του δακτυλίου. Η διαφορετική υποκατάσταση του ιμιδικού αζώτου αναμένεται να μην επηρεάζει τη χημική μετατόπιση του αρωματικού πρωτονίου, καθώς και του μεθυλίου του αρωματικού δακτυλίου.



**Σχήμα 84:** Μόριο-αναφοράς **172** της υποκατάστασης πάνω στον αρωματικό δακτύλιο του φθαλιμιδίου.

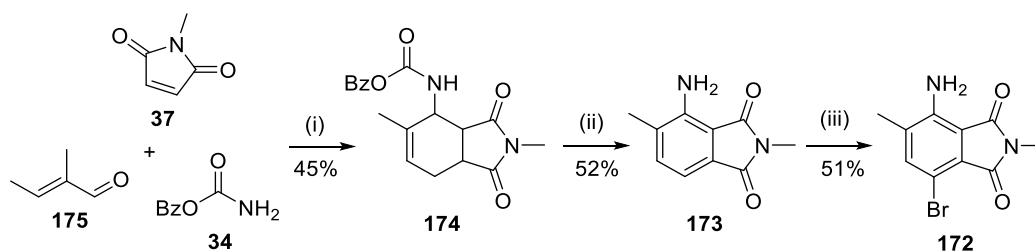
Η σύνθεση του μορίου βασίζεται στις αντιδράσεις πολλών συστατικών (βλέπε ενότητα 9.1), που έχουν ήδη αναφερθεί<sup>77</sup> και παρουσιάζεται στο ρετροσυνθετικό Σχήμα 85.

Το **172** θα προκύψει από τη βρωμίωση του **173**, το οποίο θα προκύψει μέσω μιας αντίδρασης αρωματοποίησης με ταυτόχρονη αποπροστασία της αμινομάδας. Το πρόδρομο **174** θα προκύψει από την αντίδραση τριών συστατικών, ένα εκ των οποίων η  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη αλδεΐδη **175** ((*E*)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλη)), η οποία είναι εμπορικά διαθέσιμη. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η μεθυλομάδα εισάγεται στον αρωματικό δακτύλιο κατά την «κατασκευή» του δακτυλίου.



**Σχήμα 85:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του **172** από την  $\alpha,\beta$ -ακόρεστη αλδεΐδη **175**.

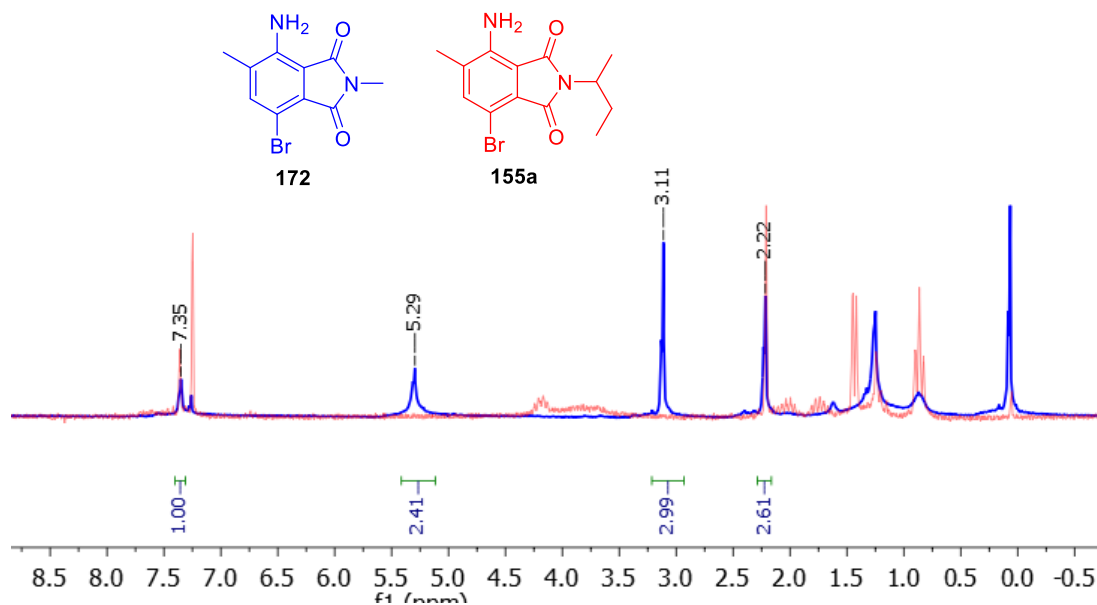
Το *N*-προστατευμένο πρόδρομο του φθαλιμιδίου **174** συντέθηκε μέσω της αντίδρασης τριών συστατικών, του αμιδίου *O*-βενζυλο-καρβαμιδίου **34**, της αλδεΐδης (*E*)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλης **175** και του διενόφιλου *N*-μεθυλομαλειμιδίου **37** (Σχήμα 86). Έπειτα, ακολούθησε αρωματοποίηση του **174** σε διαλύτη τριγλύμη με 10% Pd/C, όπου παραλήφθηκε το αρωματικό παράγωγο **173**, έπειτα από χρωματογραφία στήλης.<sup>77</sup> Η τριγλύμη δεν ήταν δυνατόν να απομακρυνθεί πλήρως από το παράγωγο, ωστόσο το **173** χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς περαιτέρω καθαρισμό (Σχήμα 86). Ακολούθησε βρωμίωση με τον συνήθη τρόπο, δίνοντας το τελικό παράγωγο **172**.



**Σχήμα 86:** Πορεία σύνθεσης του **172**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) NMP, 120°C, 1ο/η, (ii) 10% Pd/C, τριγλύμη, 120°C, 1ο/η (iii) NBS, DCM, 30 λεπτά, rt,

Η μέθοδος αυτή, εάν και περιλαμβάνει λιγότερα βήματα, εμφανίζει δυσκολία στον καθαρισμό των προϊόντων σε κάθε βήμα, κάτι που, σε συνδυασμό με τις σχετικά μέτριες αποδόσεις, δεν την καθιστά καλή εναλλακτική μέθοδο σύνθεσης του προϊόντος **140** (Σχήμα 86).

Παρακάτω παρατίθενται τα συγκριτικά φάσματα <sup>1</sup>H-NMR για την ένωση **172** και την ένωση **155a**. Σε αυτά τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR (Εικόνα 27) παρατηρείται ότι τόσο το αρωματικό πρωτόνιο στα 7,35 ppm, όσο και το μεθύλιο του αρωματικού δακτυλίου στα 2,22 ppm ταυτίζονται με εκείνα του παραγώγου **155a**, γεγονός που αποδεικνύει την αρχική θεώρηση για την ορθο και παρα υποκατάσταση κατά την αντίδραση της βρωμίωσης.



**Εικόνα 27:** Συγκριτικά φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz) της ένωσης **172** (μπλε) και της ένωσης **155a** (κόκκινο).

## 9.7 Γενικά Συμπεράσματα

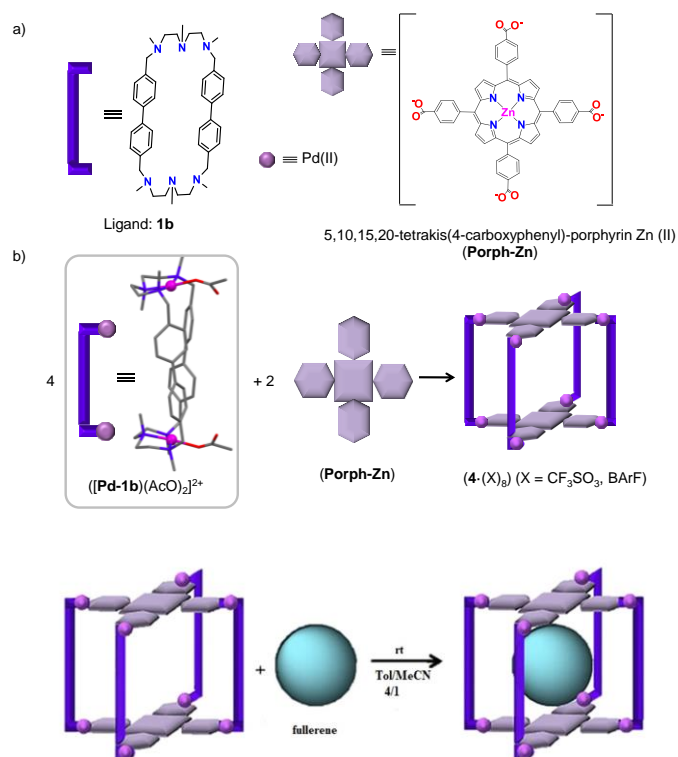
Η σύνθεση του αρχικά σχεδιασμένου διαλκυλιωμένου στο δακτύλιο μορίου λουμινόλης δεν επιτεύχθηκε, παρά τις διαφορετικές προσεγγίσεις που επιχειρήθηκαν. Τελικά, ωστόσο, συντέθηκε ένα αλκυλο αρυλο διυποκατεστημένο παράγωγο λουμινόλης, μέσω διαδοχικών αντιδράσεων βρωμίωσης και συζεύξεων Suzuki, χρησιμοποιώντας δυο διαφορετικά βορονικά οξέα. Με τη μέθοδο που αναπτύχθηκε, το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται σε καλή απόδοση, με επαναλήψιμα αποτελέσματα. Τα πρώτα βιολογικά και φωτοχημικά αποτελέσματα του **165** επιβεβαιώνουν την αρχική μας υπόθεση για αυξημένη χημειοφωταύγεια, η οποία ωστόσο δεν υπερβαίνει εκείνη της αρχικής λουμινόλης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

### ΦΟΥΛΕΡΕΝΙΟ

#### 10.1 Σχεδιασμός παραγωγού Φουλερενίου

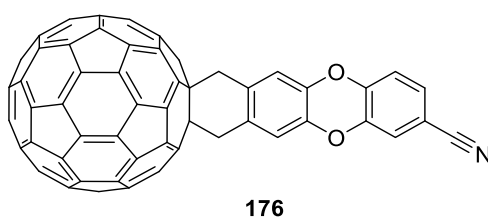
Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει ο υπερμοριακός εγκλωβισμός (supermolecular encapsulation) των φουλερενίων, ιδιαίτερα του C<sub>60</sub>, μέσα σε οργανικούς νανοκλωβούς, μέσω υπερμοριακών αλληλεπιδράσεων (Εικόνα 28).<sup>137</sup> Αυτά τα υπερμοριακά συστήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδοι καθαρισμού του C<sub>60</sub>,<sup>137</sup> για τη σύνθετη φουλερενικών παραγώγων με προ-αποφασισμένη γεωμετρία και πιθανές τεχνολογικές και βιολογικές εφαρμογές αλλά και για τη σύνθεση νανοκατασκευών με ιδιαίτερες οπτικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες.<sup>210</sup> Επιπρόσθετα τα φουλερένια, εξαιτίας των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους, αποτελούν ιδανικούς φωτοεαυστητοποιητές για τη PDT.<sup>153</sup>



**Εικόνα 28:** Παράδειγμα οργανικού τετραεδρικού νανοκλωβού. **a)** Δομικά συστατικά, **b)** αντίδραση σχηματισμού του υπερμοριακού νανοκλωβού, **c)** στρατηγική καθαρισμού C<sub>60</sub> μέσω υπερμοριακού εγκλωβισμού.

Στόχο της παρούσας διατριβής μεταξύ άλλων, αποτέλεσε η σύνθεση ενός ειδικά σχεδιασμένου παραγωγού C<sub>60</sub>, με σκοπό να μελετηθεί και να αξιολογηθεί

ο εγκλεισμός του σε ειδικά σχεδιασμένους νανοκλωβούς, και επιπλέον να μελετηθεί η χημική συμπεριφορά – δραστηριότητά του, όντας εγκλεισμένο. Οι μελέτες του μοριακού εγκλωβισμού θα πραγματοποιηθούν στο πανεπιστήμιο της Ζιρόνας από την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Xavis Ribas. Το παράγωγο του φουλερενίου  $C_{60}$  **176** που είχαμε θέσει ως στόχο έπρεπε να φέρει έναν σχετικά μακρύ, άκαμπτο βραχίονα, με σκοπό την παρεμπόδιση της περιστροφής του μέσα στον κλωβό (Σχήμα 87). Με αυτό τον τρόπο, θα διερευνηθεί η τοποεκλεκτική χημική τροποποίηση του ακινητοποιημένου φουλερενικού παραγώγου, αποτελώντας μια στρατηγική για τη σύνθεση νέων τρισδιάστατων φουλερενικών φωτοενεργών δομών με τεχνολογικές και βιολογικές εφαρμογές.

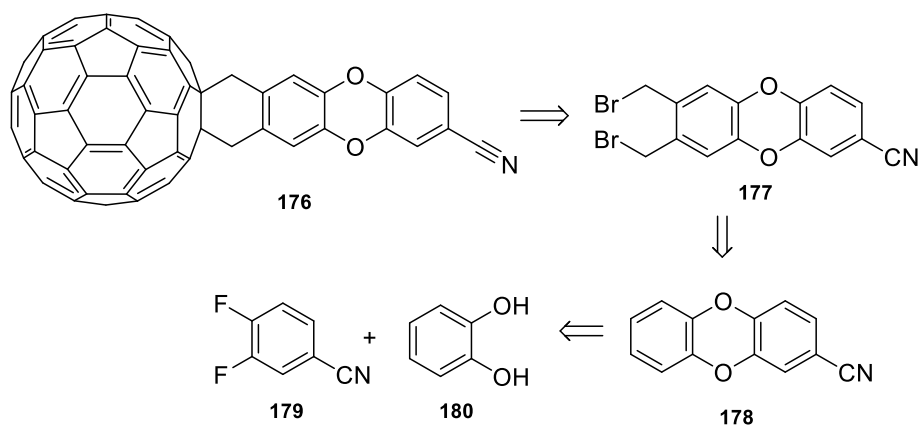


**Σχήμα 87:** Παράγωγο φουλερενίου **176** που φέρει μια άκαμπτη ομάδα.

## 10.2 Πρώτη συνθετική προσέγγιση του **176**

### 10.2.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η αρχική προσέγγιση σύνθεσης του παραγώγου  $C_{60}$  – διοξίνης **176** περιγράφεται στο παρακάτω ρετροσυνθετικό σχήμα (Σχήμα 88).



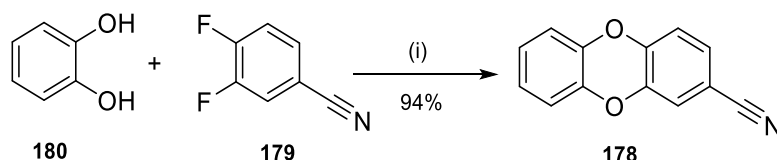
**Σχήμα 88:** Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου **176**.

Το παράγωγο  $C_{60}$  – διοξίνης **176** θα προέλθει από αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του  $C_{60}$  και του **177**. Το **177** μπορεί να προέλθει μέσω αντίδρασης

βρωμομεθυλίωσης της διοξίνης **178**. Τέλος, η διοξίνη **178** θα προέλθει από τις εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις, 3,4-διφθοροβενζονιτρίλιο **179** και κατεχόλη **180**.

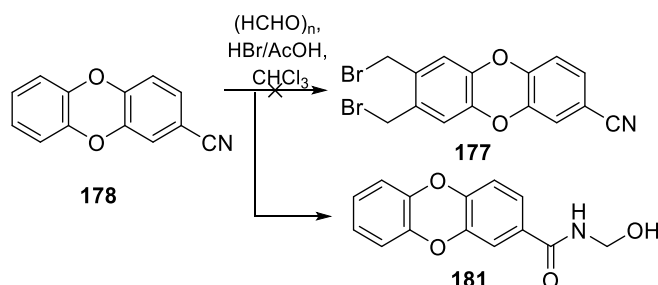
### 10.2.2 Σύνθεση του **177**

Το πρώτο βήμα της σύνθεσης περιελάμβανε την αντίδραση διπλής υποκατάστασης μεταξύ της κατεχόλης **180** και του 3,4-διφθοροβενζονιτρίλιου **179**, προς σχηματισμό της γνωστής διοξίνης **178**, σε απόδοση 94% (Σχήμα 89).<sup>211</sup>



**Σχήμα 89:** Σύνθεση της διοξίνης **178**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i)  $K_2CO_3$ , DMF, άνυδρο τολουόλιο,  $\Delta$ .

Στη συνέχεια, η αντίδραση βρωμομεθυλίωσης πραγματοποιήθηκε με χρήση φορμαλδεΐδης και διαλύματος HBr σε οξικό οξύ σε διαλύτη χλωροφόρμιο,<sup>212</sup> χωρίς ωστόσο να απομονωθεί το επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 90). Περαιτέρω διερεύνηση της αντίδρασης με διαλύτη 1,4-διοξανα,<sup>213</sup> απουσία διαλύτη,<sup>214</sup> καθώς και με διάφορες τροποποιήσεις στη θερμοκρασία και τον χρόνο αντίδρασης, οδήγησαν στον σχηματισμό του μη επιθυμητού προϊόντος **181** (Σχήμα 90).



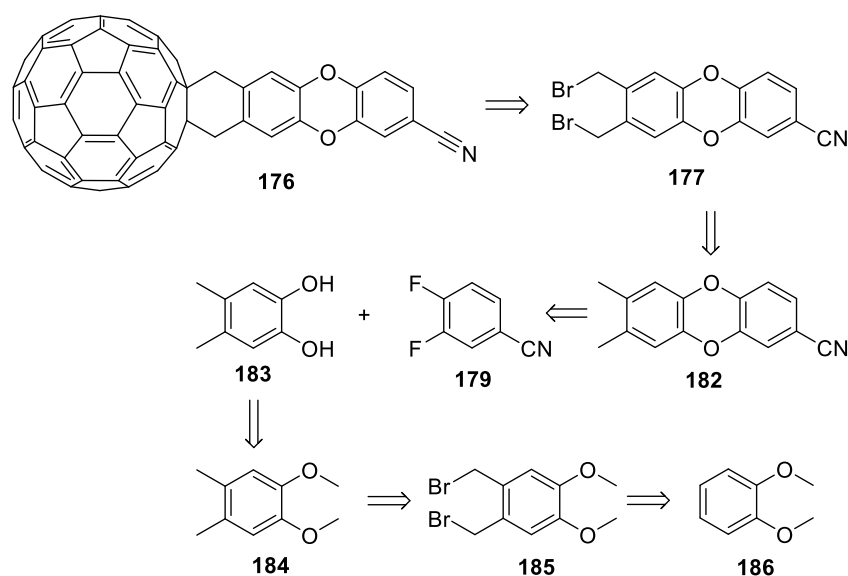
**Σχήμα 90:** Αντίδραση βρωμομεθυλίωσης στη διοξίνη **178**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) (HCHO)<sub>n</sub>, HBr/AcOH, CHCl<sub>3</sub>,  $\Delta$ .

Δεδομένου ότι το μόνο προϊόν που παρατηρήθηκε ήταν το **181**, η διοξίνη **178** φαίνεται να είναι αδρανής ως προς την ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση, ενώ σε δραστικότερες συνθήκες, αντιδρά η κυανομάδα. Έτσι, αποφασίστηκε να ακολουθηθεί διαφορετική πορεία, η οποία να μην περιλαμβάνει ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στο δακτύλιο της διοξίνης.

## 10.3 Δεύτερη συνθετική προσέγγιση του 176

### 10.3.1 Ρετροσυνθετική ανάλυση

Η νέα συνθετική πορεία σχεδιάστηκε ώστε να αποφευχθεί η απαίτηση για ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση ( $S_EAr$ ) στη διοξίνη και παρουσιάζεται στο επόμενο σχήμα (Σχήμα 91).

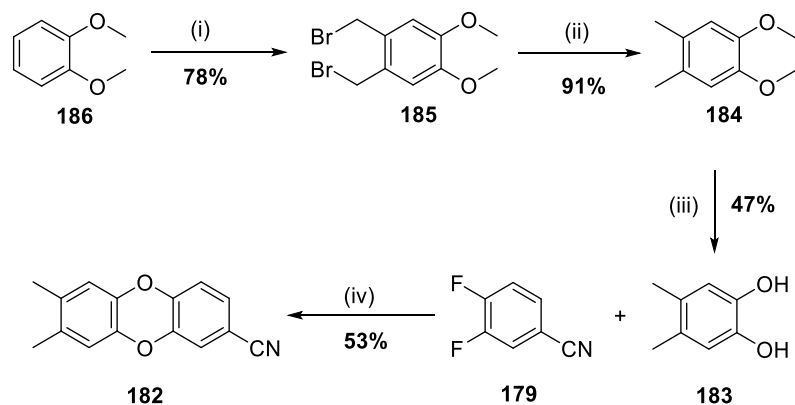


Σχήμα 91: Ρετροσυνθετική ανάλυση για τη σύνθεση του παραγώγου 176.

Σύμφωνα με την πορεία αυτήν, το παράγωγο C<sub>60</sub>-διοξίνη 176 θα προέλθει και πάλι από το βρωμομέθυλο παράγωγο 177. Το 177 θα προέλθει από βρωμίωση του διμεθυλοπαραγώγου διοξίνης 182, το οποίο θα προκύψει από τη συμπύκνωση του 179 με τη διμεθυλοκατεχόλη 183. Η 183 θα προκύψει από απομεθυλίωση του 184, το οποίο προκύπτει από αναγωγική απολογόνωση του 185. Τέλος, το 185 θα προέλθει από το 186 μέσω αντίδρασης βρωμομεθυλίωσης.

### 10.3.2 Σύνθεση του παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνης 176

Αρχικά, έπρεπε να συντεθεί η 4,5-διμεθυλοβενζυλο-1,2-διόλη 183, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 92 με γνωστή βιβλιογραφική πορεία, και στη συνέχεια να συντεθεί η διοξίνη 182.



**Σχήμα 92:** Σύνθεση της διοξίνης **182**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) φορμαλδεΰδη, HBr σε οξικό οξύ,  $\text{CHCl}_3$ , (ii)  $\text{LiAlH}_4$ , άνυδρο THF, (iii)  $\text{BBr}_3$  1M σε DCM, (iv)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , άνυδρο DMF, άνυδρο τολουόλιο, Dean Stark.

Η αντίδραση βρωμομεθυλίωσης στο 1,2-διμεθοξυβενζόλιο (**186**) πραγματοποιείται με χρήση φορμαλδεΰδης σε διαλύτη χλωροφόρμιο, με διάλυμα HBr σε οξικό οξύ.<sup>215</sup> Η διαλυτοποίηση της φορμαλδεΰδης σε χλωροφόρμιο ή διχλωρομεθάνιο είναι απαραίτητη, καθώς απουσία διαλύτη δεν διεξάγεται η αντίδραση.

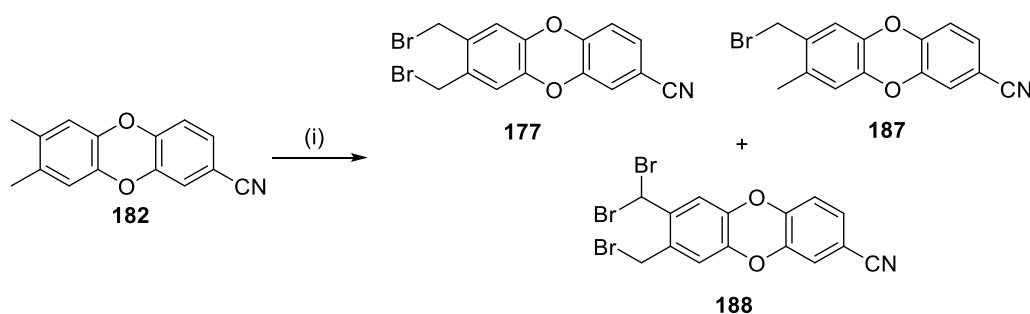
Ακολούθησε αναγωγική απολογόνωση του **185** με  $\text{LiAlH}_4$  σε άνυδρο THF<sup>216</sup> προς το διμεθοξυβενζόλιο **184**. Και σε αυτό το βήμα, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή κατά την κατεργασία του  $\text{LiAlH}_4$ , καθώς προσθήκη περισσότερης ποσότητας νερού οδηγούσε στον σχηματισμό αδιάλυτων αλάτων, από τα οποία δεν μπορούσε να απομονωθεί το προϊόν **184**.

Η αποπροστασία του διμεθοξυβενζολίου **184** πραγματοποιήθηκε στους  $-78^\circ\text{C}$ , σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο με προσθήκη διαλύματος  $\text{BBr}_3$  σε διχλωρομεθάνιο ( $\text{BBr}_3$  1M σε DCM)<sup>217</sup> και παραλήφθηκε η διόλη **183** σε μέτρια απόδοση. Ακολούθησε σύζευξη της **183** με το διφθοροβενζονιτρίλιο **179** υπό Dean-Stark συνθήκες,<sup>211</sup> οπότε παραλήφθηκε η διοξίνη **182** σε μέτρια απόδοση.

Η βενζυλική διβρωμίωση της διοξίνης **182**, εάν και φαινομενικά αποτελούσε ένα βατό βήμα, αποδείχτηκε αρκετά επίπονο. Ως βρωμιωτικός παράγοντας χρησιμοποιήθηκε το *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (NBS) και ως εκκινητής ριζών το υπεροξειδίο του βενζολίου (BPO) (Πίνακας 10).



Οι πρώτες δοκιμαστικές αντιδράσεις διεξήχθησαν υπό συμβατική θέρμανση και αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 10). Η αντίδραση μελετήθηκε ως προς τον διαλύτη, τα ισοδύναμα των αντιδρώντων και τον χρόνο διεξαγωγής της. Από τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων, φάνηκε να παραλαμβάνεται μίγμα προϊόντων, αποτελούμενο κυρίως από το επιθυμητό διβρωμιωμένο παράγωγο **177**, το μονοβρωμιωμένο **187**, το τριβρωμιωμένο **188**, και μη αντιδρών **182** (Σχήμα 93). Η δομή του τριβρωμιωμένου **188** είναι ενδεικτική, καθώς η τρίτη βρωμίωση θα μπορούσε να γίνει και στις δύο βρωμομεθυλενικές ομάδες της **182**, δίνοντας μίγμα ισομερών.



**Σχήμα 93:** Βρωμίωση του **182**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) NBS, BPO, διάφορες συνθήκες.

**Πίνακας 10:** Μελέτη παραμέτρων της βρωμίωσης του **182** (Σχήμα 92) υπό συμβατική θέρμανση.<sup>1</sup>

A/A	NBS (eq)	BPO	Διαλύτης	Συνθήκες αντίδρασης	Προϊόντα 177/187/182/188
1	2,1	1%	CHCl <sub>3</sub>	5 ώρες, αναρροή	0,15/1/0,15/0
2	2,1	1%	CCl <sub>4</sub>	18 ώρες, αναρροή	6,25/1/0/0
3	2,1	1%	ξηρός CCl <sub>4</sub>	48 ώρες, αναρροή	1/1/0,05/0
4	3	1%	ξηρός CCl <sub>4</sub>	48 ώρες, αναρροή	κυρίως 188
5	3	1%	ξηρός CCl <sub>4</sub>	2 ώρες	1,5/1/0,07/0
6	3	1%	ξηρός CCl <sub>4</sub>	1 ώρα	0,18/1/0,26/0

<b>7</b>	3	1%	ξηρός DCE	18 ώρες	κυρίως 188
<b>8</b>	1,05	1%	ξηρός CCl <sub>4</sub>	3 ώρες	187

<sup>1</sup> Οι αναλογίες των προϊόντων προκύπτουν από τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων.

Από τον Πίνακα 10, ο εμπορικός CCl<sub>4</sub> ως διαλύτης φαίνεται να αποδίδει ικανοποιητικά αποτελέσματα (καταχώρηση 2). Η αλλαγή του διαλύτη σε CHCl<sub>3</sub>, ή σε άνυδρο CCl<sub>4</sub>, ή άνυδρο διχλωαιθάνιο (καταχώρηση 1, 3, 7) είτε δεν απέδωσε το επιθυμητό προϊόν **177**, είτε αυτό σχηματίστηκε σε χαμηλή αναλογία. Επιπλέον, αυξημένοι χρόνοι αντίδρασης σε συνδυασμό με αύξηση των ισοδύναμων του NBS (καταχώρηση 4), ευνοεί τον σχηματισμό επιπλέον παραπροϊόντων. Ως αντίδραση αναφοράς (καταχώρηση 8), η προσθήκη ενός ισοδύναμου NBS οδηγεί στον σχηματισμό μόνο του προϊόντος **187**.

Στις επόμενες δοκιμαστικές αντιδράσεις, το NBS ενεργοποιήθηκε με φωτοβόληση. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το άνυδρο ACN.

**Πίνακας 11:** Μελέτη παραμέτρων της βρωμίωσης του **182** (Σχήμα 92) με φωτοβόληση.<sup>1</sup>

<b>A/A</b>	<b>NBS(eq)</b>	<b>BPO</b>	<b>Λαμπτήρας</b>	<b>Συνθήκες αντίδρασης</b>	<b>Προϊόντα 177/187/182/188</b>
<b>1</b>	2,1	2%	Ηλιακή ακτινοβολία	5 ώρες, rt	0,88/1/0/0
<b>2</b>	3	2%	Ηλιακή ακτινοβολία	3 ώρες, rt	8/1/0,6/0
<b>3</b>	3	1%	UV 254nm, Ηλιακή ακτινοβολία	1,5 ώρα, (254nm), 48 ώρες (ηλιακή ακτινοβόληση), rt	Παραπροϊόντα <b>188</b>
<b>4</b>	3	1%	2x 85W	24 ώρες, rt	1,1/1/0/0
<b>5</b>	3	1%	2x 85W	48 ώρες, rt	Παραπροϊόντα 188
<b>6</b>	3	1%	300W (λευκό φως)	4 ώρες, rt	0/0/0
<b>7</b>	3	1%	300W (λευκό φως)	18 ώρες, rt	0/0/0
<b>8</b>	3	1%	blacklight 368nm, 9W	5 ώρες, rt	2,9/1/0,4

<b>9</b>	3	1%	blacklight 368nm, 9W	20 ώρες, rt	Παραπροϊόντα 188
<b>10</b>	1	1%	blacklight 368nm, 9W	10 ώρες, rt	0,16/1/0,14, παραπροϊόντα 188

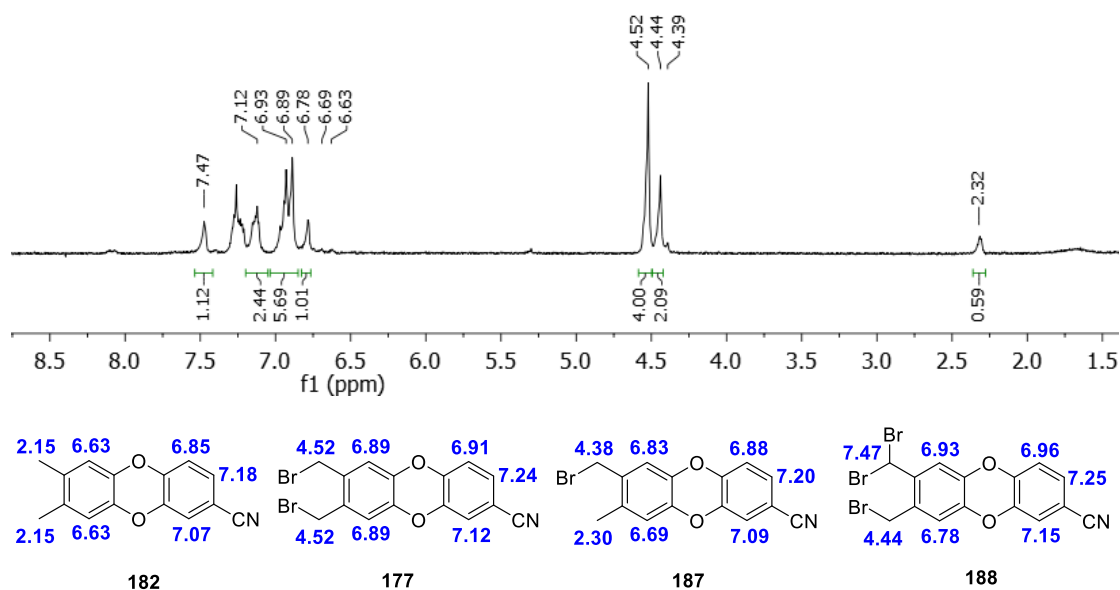
<sup>1</sup> Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε άνυδρο ACN. Οι αναλογίες των προϊόντων προκύπτουν από τα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 11, τα καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν είτε από την ακτινοβολία του δείγματος με ηλιακή ακτινοβολία (καταχώρηση 2) είτε με τον λαμπτήρα black light (καταχώρηση 8). Η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε μεγαλύτερη κλίμακα (200 mg) με χρήση black light οδήγησε σε σχηματισμό παραπροϊόντων.

Συγκρίνοντας τους δυο Πίνακες (10 και 11) τα καλύτερα αποτελέσματα προέκυψαν με διαλύτη CCl<sub>4</sub> υπό αναρροή (Πίνακας 10, καταχώρηση 2) και με ακτινοβολία του δείγματος από ηλιακή ακτινοβολία (Πίνακας 11, καταχώρηση 2). Εντούτοις, η αντίδραση επιλέχθηκε να διεξαχθεί σε CCl<sub>4</sub> υπό αναρροή, καθώς στη δεύτερη περίπτωση η ακτινοβολία του δείγματος προέρχονταν από το ηλιακό φως (αστάθμητος παράγοντας). Το προϊόν παρελήφθη σε απόδοση 15% έπειτα από χρωματογραφία στήλης, αλλά ήταν αρκετά ασταθές, οπότε χρησιμοποιήθηκε στην τελική αντίδραση χωρίς να χαρακτηριστεί πλήρως.

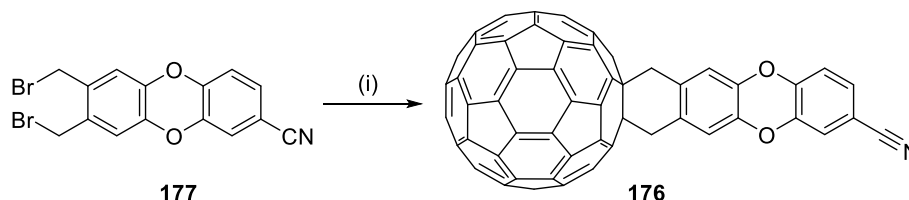
Οι σχετικές αναλογίες των προϊόντων που παρατίθενται στους παραπάνω Πίνακες 10 και 11 προέκυψαν από ανάλυση των φασμάτων <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων (ως αντιπροσωπευτικό παρατίθεται το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR της καταχώρησης 2 του πίνακα 10 στην Εικόνα 28). Αυτή η ανάλυση ήταν απαραίτητη και εξαιρετικά βοηθητική για την εκτίμηση της έκβασης της κάθε αντίδρασης, αφού τα βρωμιωμένα παράγωγα ήταν σχετικά ασταθή, δεν έδιναν τα μοριακά ιόντα τους στη φασματοσκοπία μαζών (ESI) και διαχωρίζονταν δύσκολα με χρωματογραφία. Από τη συνδυαστική εξέταση των παραπάνω φασμάτων, και συγκρίνοντας τις αναμενόμενες μετατοπίσεις και τις σχετικές ολοκληρώσεις των κορυφών με τα φάσματα των καθαρών προϊόντων **177**, **187**, **182** (τα οποία απομονώθηκαν από χρωματογραφία στήλης), αποδόθηκαν τα σήματα στις δομές που φαίνονται στην Εικόνα 28. Χαρακτηριστική είναι η

περιοχή των βρωμομεθυλενικών πρωτονίων (4,6 - 4,3 ppm) όπου κάθε βρωμιωμένο παράγωγο εμφανίζει μια ξεχωριστή απλή κορυφή.



**Εικόνα 29:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) του μίγματος αντίδρασης βρωμίωσης με ηλιακή ακτινοβολία (Καταχώρηση 2, Πίνακας 10). Παρατίθενται οι δομές στις οποίες αποδίδονται οι αντίστοιχες χημικές μετατοπίσεις σε ppm (μπλέ) στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR των μιγμάτων των αντιδράσεων.

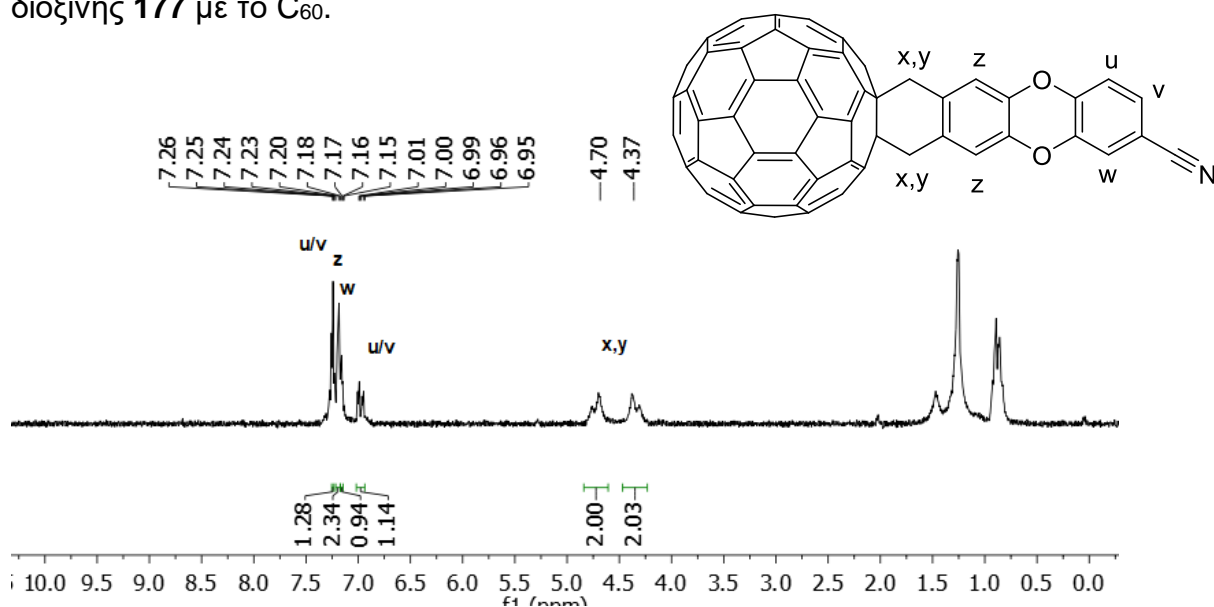
Στο τελευταίο βήμα της σύνθεσης, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση Diels-Alder μεταξύ του C<sub>60</sub> και της διβρωμιωμένης διοξίνης **177**, σε άνυδρο τολουόλιο με χρήση Bu<sub>4</sub>Ni (Σχήμα 94). Το μίγμα της αντίδρασης απαερώνεται προσεκτικά και στη συνέχεια αφήνεται υπό αναρροή για 18 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν απομονώνεται με χρωματογραφία στήλης, εκπλένεται με εξάνιο και παραλαμβάνεται σε απόδοση 10%.



**Σχήμα 94:** Σύνθεση του τελικού παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνης **176**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) C<sub>60</sub>, Bu<sub>4</sub>Ni, τολουόλιο, Δ.

Στην Εικόνα 30 παρουσιάζεται το φάσμα <sup>1</sup>H-NMR του παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνης **176**. Χαρακτηριστικές είναι οι κορυφές στα 4,70 ppm και 4,37 ppm που

αντιστοιχούν στα μεθυλениκά πρωτόνια και αποδεικνύουν τη σύζευξη της διοξίνης **177** με το C<sub>60</sub>.



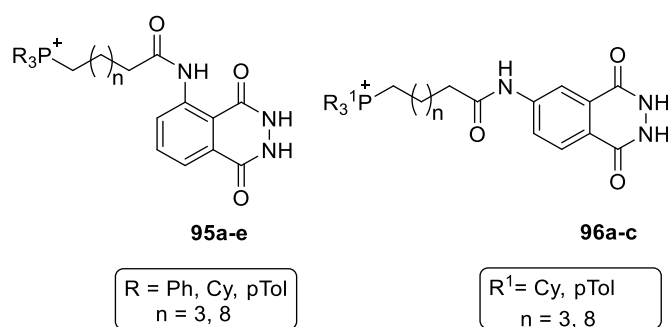
**Εικόνα 30:** Φάσμα <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz) του παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνης 176 σε CDCl<sub>3</sub>/CS<sub>2</sub>.

Το παράγωγο **176** είναι αδιάλυτο στους περισσότερους κοινούς διαλύτες. Η λήψη του φάσματος <sup>1</sup>H-NMR έγινε σε μίγμα διαλυτών CDCl<sub>3</sub>/CS<sub>2</sub>. Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR δεν μπορούσε να ληφθεί ούτε σε C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. Η δομή επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία MALDI-HRMS. Το παράγωγο έχει αποσταλεί στη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Πανεπιστημίου της Ζιρόνα για μελέτες υπερμοριακού εγκλωβισμού και τοποεκλεκτικής παραγωγοποίησης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

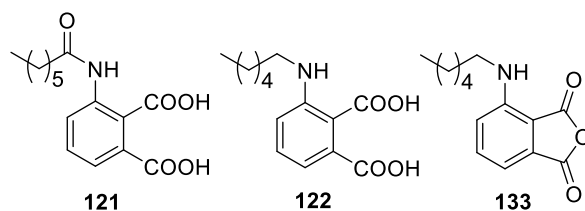
### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια της έρευνας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, συντέθηκαν ακυλιώμενα μιτοτροπικά παράγωγα λουμινόλης και ισολουμινόλης που έφεραν ποικίλα δομικά χαρακτηριστικά. (Εικόνα 31). Αναλυτικότερα συντέθηκαν 5 μόρια ακυλιωμένης λουμινόλης και 3 μόρια ακυλιωμένης ισολουμινόλης σε καλές αποδόσεις. Η ακυλίωση φάνηκε να μειώνει πολύ σημαντικά τη χημειοφωταύγεια της λουμινόλης, ενώ οι αμινοακυλιωμένες ισολουμινόλες έδειξαν πρακτικά μη ανιχνεύσιμη χημειοφωταύγεια.



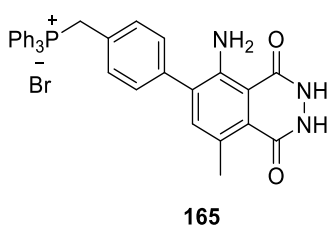
**Εικόνα 31:** Ακυλιωμένα μιτοτροπικά παράγωγα λουμινόλης **95** και ισολουμινόλης **96** που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση ενός *N*-ακυλιωμένου παραγώγου του 3-αμινοφθαλικού οξέος (**121**) με στόχο τη μελέτη του μηχανισμού χημειοφωταύγειας των παραγώγων **95**. Από τις σχετικές φωτοφυσικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η χαμηλή κβαντική απόδοση των παραγώγων **95** συνδέεται με τη χαμηλή απόδοση σχηματισμού του οξέος στο στάδιο της οξειδωσης, πιθανότατα εξαιτίας της χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας του αρωματικού δακτυλίου. Η σύνθεση του *N*-ακυλιωμένου 3-αμινοφθαλικού οξέος **122** δεν επιτεύχθηκε, καθώς όπως φαίνεται δεν είναι σταθερό, με αποτέλεσμα να αφυδατώνεται προς τον αντίστοιχο ανυδρίτη **133** (Εικόνα 32). Η αντίδραση αυτή βρίσκεται υπό διερεύνηση.



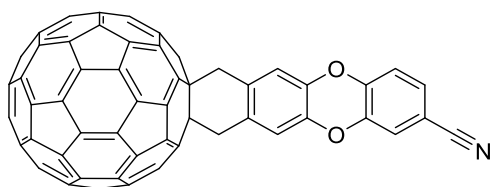
**Εικόνα 32:** Παράγωγα *N*-ακυλο- και αλκυλο- αμινοφθαλικού οξέος, **121** και **122** αντίστοιχα, καθώς και ο *N*-αλκυλιωμενος αμινοφθαλικός ανυδρίτης **133**, που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.

Ακολούθησε η προσπάθεια σύνθεσης ειδικά σχεδιασμένων, βελτιστοποιημένων χημειοφωταύγων μορίων λουμινόλης. Το διαλκυλιωμένο μιτοτροπικό παράγωγο λουμινόλης **140** δεν συντέθηκε παρά τις διαφορετικές προσεγγίσεις που επιχειρήθηκαν. Εντούτοις, συντέθηκε το αλκυλο αρυλο διυποκατεστημένο παράγωγο λουμινόλης **165** σε καλή απόδοση, το οποίο φαίνεται να εμφανίζει αυξημένη χημειοφωταύγεια και έχει δώσει κάποια πρώτα ιδιαίτερα ενθαρρυντικά βιολογικά σχετιζόμενα αποτελέσματα (Εικόνα 33).



**Εικόνα 33:** Αλκυλο αρυλο διυποκατεστημένο παράγωγο λουμινόλης **165** που συντέθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.

Τέλος, συντέθηκε ένα νέο, ειδικά σχεδιασμένο παράγωγο του φουλερενίου C<sub>60</sub> (**176**), με έναν σχετικά μακρύ άκαμπτο βραχίονα, με σκοπό την παρεμπόδιση της περιστροφής του μέσα σε υπερμοριακούς κλωβούς. Το παράγωγο αυτό στάλθηκε στη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα, με σκοπό να μελετηθεί και να αξιολογηθεί ο εγκλεισμός του σε ειδικά σχεδιασμένους νανοκλωβούς, και να μελετηθεί η χημική συμπεριφορά – δραστηκότητά του, όντας εγκλεισμένο, δίνοντας τοποεκλεκτικά φωτοενεργά παράγωγα του φουλερενίου C<sub>60</sub> με προαποφασισμένη γεωμετρία και πιθανές τεχνολογικές και βιολογικές εφαρμογές.



176

**Εικόνα 34:** Παράγωγο του φουλερενίου C<sub>60</sub> (**176**) που συντέθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

#### 12.1 Γενικό πειραματικό μέρος

##### 12.1.1 Αντιδραστήρια και διαλύτες

Όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα από τις εταιρείες Alfa Aesar, Fluka, Fluorochem, Merck, Sigma-Aldrich και TCI. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 97%, ενώ πραγματοποιήθηκε και περαιτέρω καθαρισμός τους, όπου κρίθηκε απαραίτητο. Ενδεικτικά θα αναφερθούν ορισμένες τεχνικές, που χρησιμοποιήθηκαν για τον καθαρισμό και την ξήρανση αντιδραστηρίων και διαλυτών.

Ο καθαρισμός της τριφαινυλοφωσφίνης και του χλωροπροπιονικού οξέος πραγματοποιήθηκε μέσω ανακρυστάλλωσης από πετρελαϊκό αιθέρα.

Η ξήρανση των διαλυτών ακετονιτριλίου (ACN) και διχλωρομεθανίου (DCM) πραγματοποιήθηκε με χρήση πεντοξειδίου του φωσφόρου (5% w/v) υπό αργό και αποθήκευση σε φιάλη τύπου Schleck υπό αργό πάνω από ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4Å και 3Å αντίστοιχα. Οι διαλύτες 1,4-διοξάνη, τετραϋδροφουράνιο (THF), διαιθυλαιθέρας (Et<sub>2</sub>O) και τολουόλιο αποστάχθηκαν υπό την παρουσία μεταλλικού νατρίου με τη χρήση βενζοφαινόνης ως δείκτη. Τα αποστάγματα αποθηκεύτηκαν υπό ατμόσφαιρα αργού και παρουσία μοριακών κοσκίνων διαμέτρου 4 Å. Το *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) παραλήφθηκε έπειτα από ξήρανση του σε οξειδίο του βαρίου και απόσταξη του υπό κενό.

Ο προσδιορισμός της υγρασίας στους διαλύτες έγινε με τη μέθοδο Karl Fischer, σε όργανο 756/831 KF Coulometer της εταιρείας Metrohm. Οι συμπυκνώσεις των διαλυμάτων έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση σε περιστροφικό εξατμιστήρα.

## 12.1.2 Όργανα και διατάξεις

### Διεξαγωγή αντιδράσεων

Οι περισσότερες αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε δίλαιμες σφαιρικές φιάλες (τύπου Schleck) υπό ροή αργού, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Στις αντιδράσεις υπό υψηλή πίεση χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί αυτόκλειστοι σωλήνες, οι οποίοι έφεραν βιδωτό καπάκι Teflon (Teflon seal screw-cap pressure tubes) ή για μεγαλύτερης κλίμακας αντιδράσεις, ειδικό χαλύβδινο αυτόκλειστο δοχείο της εταιρείας Panv. Στις φωτοχημικές αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν οι λαμπτήρες: Lynx-s 9W BL368 της εταιρείας Sylvania (blacklight 368nm, 9W) και CorePro LEDbulb της εταιρείας Phillips (σχετική θερμοκρασία χρώματος 6500K λευκού φωτός, “ψυχρό φως ημέρας”, 17,5 (150) W, 2500 lm).

### Καθαρισμός και απομόνωση προϊόντων

Όλες οι ενώσεις που συντέθηκαν, καθαρίστηκαν και απομονώθηκαν με κάποια από τις ακόλουθες τεχνικές ή συνδυασμό αυτών: εκχύλιση, απόσταξη, χρωματογραφία στήλης, καταβύθιση και ανακρυστάλλωση.

### Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC)

Ο έλεγχος της πορείας των αντιδράσεων, καθώς και η καθαρότητα των προϊόντων που συντέθηκαν, πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0,2mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη, που απορροφά στα 254nm των εταιρειών Merck ή Fluorochem (silica gel 60 F<sub>254</sub>).

Για τον χρωματογραφικό χαρακτηρισμό των ενώσεων υπολογίστηκε και ο συντελεστής κατακράτησης ( $R_f$ ), σε σύστημα ανάπτυξης διαφορετικής αναλογίας διαλυτών, βασισμένο στην πολικότητα της κάθε ένωσης. Για την εμφάνιση των χρωματογραφικών πλακιδίων χρησιμοποιήθηκε λυχνία UV (254 και 365nm), ενώ η χρώση τους πραγματοποιήθηκε σε αιθανολικό διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7,5%.

### Χρωματογραφία στήλης (Column Chromatography)

Ο καθαρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης. Το υλικό πλήρωσης της στήλης ήταν το οξείδιο του πυριτίου, silica gel 60 (230-

400mesh) των εταιρειών Merck ή Fluorochem. Η έκλουση των ενώσεων έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα (Flash column chromatography). Το σύστημα έκλουσης αναφέρεται ξεχωριστά για κάθε προϊόν.

### **Χαρακτηρισμός των προϊόντων**

Η ταυτοποίηση των συντιθέμενων ενώσεων έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), φασματομετρία μάζας (Mass spectrometry, MS), και φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτής ικανότητας (HRMS).

Τα φάσματα NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  NMR) ελήφθησαν σε όργανο Bruker Avance 400MHz ή Varian Mercury 200MHz και ως δευτεριωμένοι διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{benzene-d}_6$  από την εταιρεία Sigma - Aldrich. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm, με σημείο αναφοράς την υπολειμματική κορυφή του εκάστοτε διαλύτη και οι σταθερές σύζευξης  $J$  εκφράζονται σε Hz. Η σειρά παρουσίασης στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR είναι: χημική μετατόπιση, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης  $J$ , αριθμός πρωτονίων και ταυτοποίηση κορυφών. Η ταυτοποίηση κορυφών έγινε με βάση βιβλιογραφικές αναφορές, σύγκριση με πρόδρομες ενώσεις και μέσω προγραμμάτων υπολογισμού (ChemDraw).

Τα φάσματα μάζας ESI-MS (Electron Spray Ionization-Mass Spectrometry) ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών Thermo Finnigan Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω ηλεκτροψεκασμού. Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μεθανόλη και ακετονιτρίλιο, καθαρότητας HPLC.

Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu<sup>R</sup> GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA<sup>R</sup> (MEGA-5, F.T: 0,25 $\mu\text{m}$ , I.D.: 0,25mm, L:30m,  $T_{\text{max}}$ : 350 °C, Column ID# 11475).

Τα φάσματα HRMS (High Resolution Mass Spectrometry) ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF maxis Impact (Bruker), όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization).

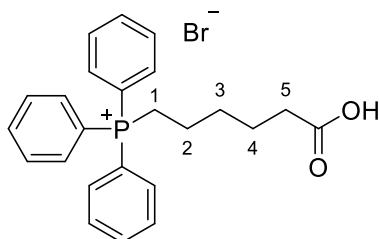
## **12.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων**

### ***N*-ακυλο-υποκατεστημένα παράγωγα λουμινόλης**

#### **Γενική μέθοδος σύνθεσης τριφαινυλοφωσφονιακών κατιόντων**

Σε προξηραμένη δίλαιομη σφαιρική φιάλη, υπό ατμόσφαιρα αργού, διαλύεται βρωμοάλλυλο καρβοξυλικό οξύ (12 mmol) σε 20ml άνυδρου ακετονιτριλίου. Στο διάλυμα προστίθεται τριφαινυλοφωσφίνη (11,5 mmol) και το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό αναρροή (reflux) για 48 ώρες. Μετά το πέρας των 48 ωρών, το σύστημα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και συμπυκνώνεται μερικώς υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν καταβυθίζεται από οξικό αιθυλεστέρα ή διαιθυλαιθέρα. Ακολουθούν διήθηση και εκπλύσεις για να παραληφθεί καθαρό το επιθυμητό προϊόν.

**(5-καρβοξυεξυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο (97)<sup>218</sup>**



Λευκό στερεό, **απόδοση**: 92% (4,83 g).

**Μοριακός Τύπος**: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>BrO<sub>2</sub>P

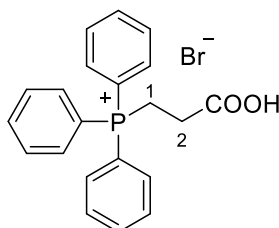
**Μοριακό Βάρος**: 457,35

**MS (ESI) m/z**: 377,22 ([M]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης**: MeOH/DCM, 1/9, R<sub>f</sub> = 0,17

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,46 (bs, 1H, COOH), 7,91 – 7,57 (m, 15H, ArH), 3,73 – 3,56 (m, 2H, H-1), 2,41 – 2,33 (m, 2H, H-5), 1,67 – 1,55 (m, 6H, H-2,H-3,H-4). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176,09, 135,21 (d, J = 2,8 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> παρα), 133,66 (d, J = 10,0 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ορθο), 130,65 (d, J = 12,5 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> μετα), 118,11 (d, J = 86,0 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 34,25, 29,58 (d, J = 16,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 24,06, 22,56 (d, J = 51,0 Hz, CH<sub>2</sub>P), 21,99 (d, J = 4,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P). <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25,23.

**(2-καρβοξυαιθυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο(117)<sup>170</sup>**



Λευκό στερεό (καταβύθιση από διαιθυλαιθέρα), **απόδοση** 88% (4,38 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrO<sub>2</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 415,27

**MS (ESI) m/z:** 335,13 ([M]<sup>+</sup>)

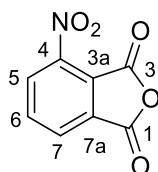
**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87, R<sub>f</sub> = 0,19

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,52 (bs, 1H, COOH), 7,92 – 7,44 (m, 15H, ArH), 3,83 – 3,51 (m, 2H, H-1), 3,07 – 2,74 (m, 2H, H-2). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,16 (d, J = 13,6 Hz, COOH), 135,34 (d, J = 2,6 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> παρα), 133,58 (d, J = 10,1 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ορθο), 130,62 (d, J = 12,7 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> μετα), 117,29 (d, J = 86,6 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 27,94 (d, J = 2,0 Hz, CH<sub>2</sub>COOH), 18,75 (d, J = 54,8 Hz, CH<sub>2</sub>P). **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25,69.

### Γενική μέθοδος σύνθεσης νιτροφθαλικού ανυδρίτη

Σε προξηραμένη δίλαιομη φιάλη υπό ροή αργού, τοποθετείται το 3- ή 4-νιτροφθαλικό οξύ και οξικός ανυδρίτης. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό αναρροή για 1 ώρα. Έπειτα, αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και ακολουθεί απόσταξη υπό κενό για την απομάκρυνση του σχηματιζόμενου οξικού οξέος (συναπόσταξη με χρήση τολουολίου). Το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από καταβύθιση με διαιθυλαιθέρα.

### 4-νιτροϊσοβενζοφουραν-1,3-διόνη (102a)<sup>219</sup>



Υποκίτρινο στερεό, **απόδοση:** 83% (7,53 g).

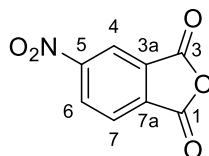
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 193,11

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 4/6, R<sub>f</sub> = 0,12

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H, H-5), 8,32 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H, H-7), 8,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-6). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,14, 166,97, 147,91, 136,51, 132,23, 131,83, 131,33, 128,86.

### 5-νιτροϊσοβενζοφουραν-1,3-διόνη (102b)<sup>220</sup>



Υποκίτρινο στερεό, **απόδοση** 88% (8 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 193,11

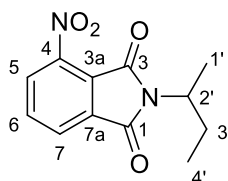
**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 40/60, **R<sub>f</sub>** = 0,11

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ) 8,84 (s, 1H, H-4), 8,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-6) 8,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-7).

### Γενική μέθοδος σύνθεσης νιτροφθαλιμιδίων

Μίγμα 3- ή 4-νιτροφθαλικού ανυδρίτη **102a**, **102b** (7 g, 36 mmol), *sec*-βουτυλαμίνης (5,3 g, 72 mmol) και οξικού οξέος (60 ml) θερμαίνεται υπό αναρροή για 18 ώρες. Οι διαλύτης της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται διχλωρομεθάνιο (200 ml) και η οργανική φάση εκπλένεται με υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (2 x 60 ml) και H<sub>2</sub>O (2 x 60 ml). Ακολουθεί ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, διήθηση και συμπύκνωση υπό κενό για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος.

### 2-(*sec*-βουτυλο)-4-νιτροϊσοϊνδολινο-1,3-διόνη (101a)



Υποκίτρινο στερεό, **απόδοση** 88% (7,92 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 248,24

**MS (ESI) m/z:** 249,21 (**[M+H]<sup>+</sup>**)

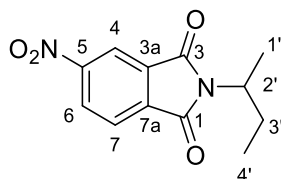
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 248.0797, βρέθηκε: m/z 248.0801

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, **R<sub>f</sub>** = 0,73

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10 – 8,03 (m, 2H, H-5, H-7), 7,94 – 7,85 (m, 1H, H-6), 4,35 – 4,17 (m, 1H, H-2'), 2,13 – 1,67 (m, 2H, H-3'), 1,45 (d, *J* = 7,0

Hz, 3H, H-1'), 0,86 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,98, 163,08, 144,91, 135,34, 133,85, 128,86, 126,82, 123,33, 49,91, 26,58, 18,10, 11,20.

### 2-(sec-βουτυλο)-5-νιτροϊσοϊνδολινο-1,3-διόνη (101b)



Υποκίτρινο στερεό, απόδοση 86% (7,74 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 248,24

**MS (ESI) m/z:** 249,22 ([M+H]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 248.0797, βρέθηκε: m/z 248.0803

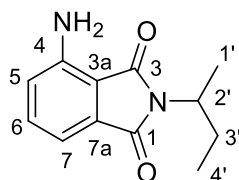
**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub> = 0,69

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,59 (s, 1H, H-4), 8,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6), 8,00 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-7), 4,38 – 4,14 (m, 1H, NCH), 2,15 – 1,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, H-1'), 0,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, H-4'). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,38, 166,07, 151,62, 136,35, 133,28, 129,14, 124,28, 118,43, 49,92, 26,69, 18,19, 11,20.

### Γενική μέθοδος σύνθεσης αμινοφθαλιμιδίων

Σε ένα ξηρό δοχείο εφοδιασμένο με μαγνητικό αναδευτήρα, προστίθεται διάλυμα 3-ή 4-νιτροφθαλιμιδίου **101a**, **101b** (1,83g, 7,4 mmol) σε μεθανόλη (30 ml) και το μίγμα της αντίδρασης απαρώνεται υπό ατμόσφαιρα αργού για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται 10% Pd σε ενεργό άνθρακα και το σύστημα τοποθετείται σε δοχείο υψηλών πιέσεων με παροχή H<sub>2</sub>. Η πίεση προσαρμόζεται στα 20 bar και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου, για 18 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, η περίσσεια H<sub>2</sub> εκτονώνεται αργά, το μίγμα της αντίδρασης διηθείται από celite, εκπλένεται με μεθανόλη και το διήθημα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση.

### 4-αμινο-2-(sec-βουτυλο)ισοϊνδολιν-1,3-διόνη (100a)



Κίτρινο στερεό, απόδοση 93% (1,50 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 218,26

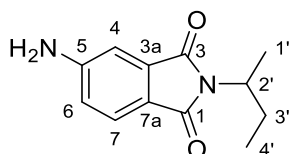
**MS (ESI) m/z:** 217,20 ([M-H]<sup>-</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 241,0947, βρέθηκε: m/z 241,0948.

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub> = 0,75

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (dd, J = 8,3, 7,1 Hz, 1H, H-6), 7,08 (d, J = 7,1 Hz, 1H, H-5), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H-7), 5,41 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,28 – 4,01 (m, 1H, H-2'), 2,17 – 1,64 (m, 2H, H-3'), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H-1'), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H-4'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,51, 168,84, 145,27, 134,82, 132,52, 120,88, 112,10, 110,92, 48,48, 26,81, 18,40, 11,23.

#### 5-αμινο-2-(sec-βουτυλο)ισοϊνδολιν-1,3-διόνη (100b)



Κίτρινο στερεό, απόδοση 94% (1,51 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 218,26

**MS (ESI) m/z:** 217,20 ([M-H]<sup>-</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 241,0947, βρέθηκε: m/z 241,0948.

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub> = 0,57

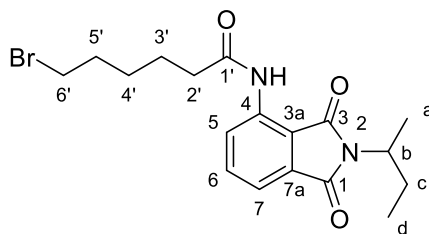
**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-7), 6,89 (s, 1H, H-4), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H-6), 6,45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,09 – 3,95 (m, 1H, H-2'), 1,98 – 1,58 (m, 2H, H-3'), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-1'), 0,76 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H-4'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 168,55, 168,27, 155,02, 134,29, 124,81, 116,65, 116,49, 106,83, 47,77, 26,45, 18,45, 11,22.



## Γενική μέθοδος ακυλίωσης φθαλιμιδίων

Σε προξηραμένη υπό ροή αργού σφαιρική φιάλη, προστίθεται διάλυμα καρβοξυλικού οξέος (11 mmol) σε οξάλυλο χλωρίδιο (10 ml) και αναδεύεται για 5 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί απόσταξη υπό κενό (χωρίς εφαρμογή θέρμανσης) και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (8 ml). Το διάλυμα αυτό προστίθεται στάγδην στους 0 °C, σε διάλυμα του αμινοφθαλιμιδίου **100a**, **100b** (2,18 g, 10 mmol), ξηρής πυριδίνης (1,61 ml, 20 mmol) και άνυδρου διχλωρομεθανίου (24 ml). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, προστίθεται νερό (100 ml) και οι δυο φάσεις διαχωρίζονται. Η υδατική στιβάδα εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2x40ml). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού. Το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης (EtOAc /P.E: 1/8 έως 1/4).

### 6-βρωμο-N-(2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοίνδολιν-4-υλο)εξαναμίδιο (**99a**)



Καφέ ελαιώδες στερεό, **απόδοση** 71% (2,80 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 395,30

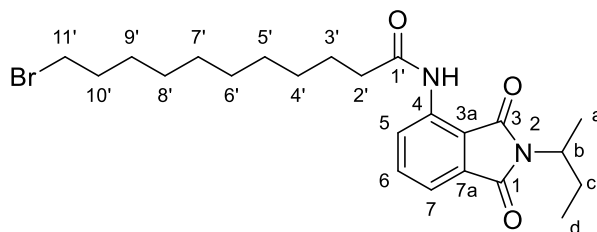
**MS (ESI) m/z:** 394,35 ([M+H]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z 395,0965, βρέθηκε: m/z 395,0962.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/P.E 1/8, R<sub>f</sub> = 0,41

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,60 (bs, 1H, NH), 8,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-5), 7,63 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-6), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-7), 4,28 – 4,09 (m, 1H, H-b), 3,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H, H-6'), 2,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 2,12 – 1,65 (m, 6H), 1,60 – 1,42 (m, 5H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3HH-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,01, 170,71, 168,05, 137,24, 135,78, 131,37, 124,61, 117,83, 115,55, 49,19, 37,71, 33,63, 32,45, 27,72, 26,90, 24,40, 18,54, 11,39.

**11-βρωμο-N-(2-(sec-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)ενδεκαναμίδιο (99b)**



Καφέ ελαιώδες στερεό, **απόδοση 70%** (3,30 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 465,43

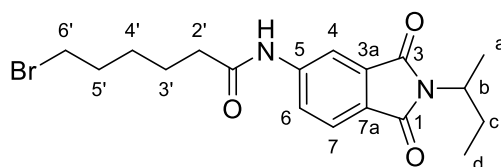
**MS (ESI) m/z:** 465,20 ([M+H]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: m/z 465,1747 βρέθηκε: m/z 465,1743.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/P.E, 1/9, R<sub>f</sub>=0,23

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,58 (bs, 1H, NH), 8,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H-5), 7,62 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H-6), 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H, H-7), 4,27 – 4,10 (m, 1H, CH), 3,37 (t, J = 6,8 Hz, 2H, H-11'), 2,44 (t, J = 7,5 Hz, 2H, H-2'), 2,08 – 1,65 (m, 6H), 1,45 – 1,19 (m, 15H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,49, 170,69, 167,93, 137,40, 135,71, 131,43, 124,64, 117,70, 115,57, 77,16, 49,20, 38,06, 34,08, 32,87, 29,41, 29,38, 29,29, 29,19, 28,78, 28,20, 26,93, 25,33, 18,50, 11,36.

**6-βρωμο-N-(2-(sec-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-5-υλο)εξαναμίδιο (114a)**



Καφέ ελαιώδες στερεό, **απόδοση 40%** (2,70 g, μίγμα 10%mol το αντίστοιχο χλωρίδιο ), Χρωματογραφία σήλης MeOH/DCM 0/100 έως 5/95.

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 395,30

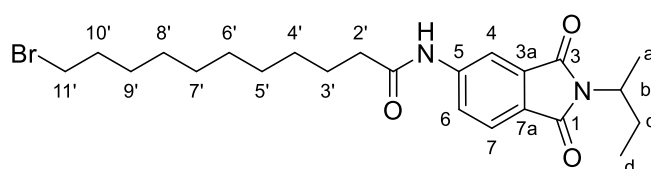
**MS (ESI) m/z:** 394,09 ([M+H]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup>: m/z 393,0819, βρέθηκε: m/z 393,0811.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 1/99,  $R_f = 0,5$

**$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01 (dd,  $J = 8,1, 1,8$  Hz, 1H, H-6), 7,96 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-4), 7,94 (bs, 1H, NH), 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-7), 4,32 – 4,14 (m, 1H, H-b), 3,42 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H, H-6'), 2,47 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H-2'), 2,15 – 1,71 (m, 6H), 1,61 – 1,44 (m, 5H), 0,86 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, H-d).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,38, 168,10, 168,02, 143,71, 132,97, 126,00, 123,82, 123,75, 113,82, 48,85, 37,00, 33,33, 32,06, 27,39, 26,57, 24,29, 18,11, 11,04.

**11-βρωμο-*N*-(2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξισοϊνδολιν-5-υλο)ενδεκαναμίδιο (114b)**



Καφέ ελαιώδες στερεό, **απόδοση 58%** (2,70 g).

**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_3$

**Μοριακό Βάρος:** 465,43

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ :  $m/z$  463,1602, βρέθηκε:  $m/z$  463,1610.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 2/98, ,  $R_f = 0,57$

**$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,25 (bs, 1H, NH), 8,09 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-6), 7,97 (s, 1H, H-4), 7,74 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-7), 4,32 – 4,13 (m, 1H, H-b), 3,38 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H, H-11'), 2,45 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H, H-2'), 2,08 – 1,65 (m, 6H), 1,47 – 1,19 (m, 15H), 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H-d).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,16, 168,60, 168,29, 143,79, 133,45, 126,43, 124,46, 123,84, 113,86, 49,25, 37,91, 34,25, 32,86, 29,45, 29,42 (2C), 29,32, 28,80, 28,21, 26,96, 25,49, 18,54, 11,43.

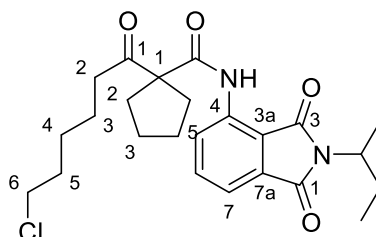
**Αντίδραση ακυλίωσης του φθαλιμιδίου με χρήση θειονυλοχλωρίδιου**

Σε προξηραμένη υπό ροή αργού σφαιρική φιάλη, προστέθηκε το καρβοξυλικό οξύ **104** (2,95 g, 15 mmol) και θειονυλοχλωρίδιο (7 mL). Το μίγμα έβρασε υπό αναρροή για 3 ώρες υπό ατμόσφαιρα αργού και στη συνέχεια αποστάχθηκε υπό κενό σε θερμοκρασία δωματίου. Στο υπόλειμμα προστέθηκε στάγδην στους 0 °C, διάλυμα του αμινοφθαλιμιδίου **100a** (3 g, 14 mmol), DMAP (3,4 g, 28 mmol) και άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (20 mL) και το μίγμα αφέθηκε

να αναδεύεται για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και για 1 ώρα στους 50°C. Το ίζημα που καταβυθίστηκε, διηθήθηκε και τα διηθήματα συμπυκνώθηκαν μέχρι ξηρού. Στο στερεό προστέθηκε υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl (60 ml) και οξικού αιθυλεστέρα (100 ml) και οι δυο φάσεις διαχωρίστηκαν. Η οργανική στιβάδα του οξικού αιθυλεστέρα ξηράνθηκε με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώθηκε υπό κενό, δίνοντας 2,1g στερεού. Η υδατική φάση εκχυλίστηκε με διχλωρομεθάνιο (2 x 40 ml), οι οργανικές στιβάδες ενώθηκαν, ξηράνθηκαν με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και συμπυκνώθηκαν υπό κενό, δίνοντας ακόμα 2,1g στερεού.

Το στερεό, που προέκυψε από την οργανική φάση του οξικού αιθυλεστέρα, υπόκειται σε χρωματογραφία στήλης (EtOAc /P.E.: 1/8 έως 1/1), δίνοντας το χλωρίδιο **108** (λευκό στερεό, 107mg, 2%), το χλωρίδιο **106** (λευκό στερεό, 313 mg, 7%) και αρχικό φθαλιμίδιο **100a** (1g, 33%). Η οργανική στιβάδα του διχλωρομεθανίου δεν μπορούσε να διαχωριστεί περαιτέρω, ωστόσο από τα φασματοσκοπικά δεδομένα προκύπτει ένα μίγμα αλάτων του DMAP **107** και **109** σε αναλογία moles 2,5:1.

***N*-(2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξισοινδολιν-4-υλο)-1-(6-χλωροεξανούλο) κυκλοπεντεν-1-καρβοξαμίδιο (**108**)**



Λευκό στερεό

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 446,97

**MS (ESI) m/z:** 447,27 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης** EtOAc/P.E, 1/8, R<sub>f</sub>=0,34

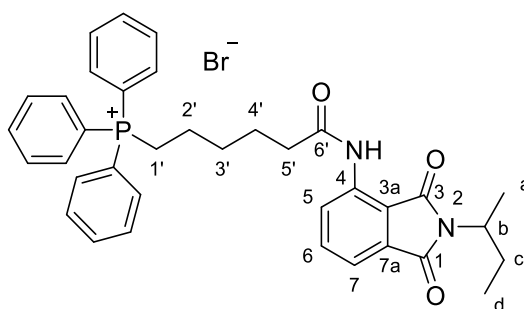
**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,77 (bs, 1H, NH), 8,69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5), 7,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-6), 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-7), 4,29 – 4,11 (m, 1H, CH), 3,44 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 2,57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 2,34 – 2,24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-κυκλοπέντυλο), 2,12 – 1,53 (m, 10H), 1,45 – 1,30 (m, 5H), 0,86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 207,29, 171,29, 170,37, 168,06, 136,96, 135,75, 131,60, 124,50, 118,14, 116,27, 69,98, 49,29,

44,89, 38,40, 32,84, 32,79, 32,37, 26,88, 26,33, 25,34 (2C), 23,30, 18,44, 11,42.

### Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφονιακών φθαλιμιδίων

Σε διάλυμα του βρωμιδίου (1 mmol) σε άνυδρο ακετρονιτρίλιο (5 mL), προστίθεται φωσφίνη (2 mmol) και ακολουθεί ανάδευση υπό αναρροή για 3 ημέρες. Ακολούθως, η αντίδραση αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου, ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το φωσφονιακό κατιόν παραλαμβάνεται από χρωματογραφία στήλης.

### (6-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξισοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο (98a)



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **99a** και τριφαινυλοφωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 51% (335 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 657,59

**MS (ESI) m/z:** 577,30 ([M]<sup>+</sup>)

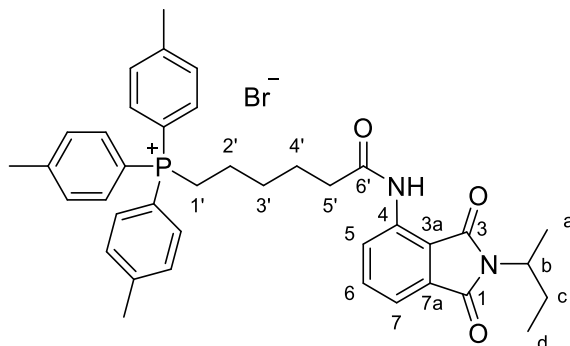
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 577,2615, βρέθηκε: m/z 577,2608.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 10/90 R<sub>f</sub>=0,4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,53 (bs, 1H, NH), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, H-5), 7,85 – 7,60 (m, 15H, ArH), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-6), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-7), 4,23 – 4,05 (m, 1H, H-b), 3,80 – 3,65 (m, 2H, H-2'), 2,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H, H-6'), 2,07 – 1,60 (m, 8H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H-a), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,16, 169,35, 167,10, 136,11, 134,80, 134,34 (d, J = 2,7 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> παρα), 132,74 (d, J = 10,0 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ορθο), 130,45, 129,76 (d, J = 12,5 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> μετα), 123,89, 117,21 (d, J = 86,0

Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 116,90, 114,88, 48,90, 36,26, 28,82 (d,  $J = 16,0$  Hz, C-3'), 25,94, 23,52, 21,44 (d,  $J = 50,0$  Hz, C-1'), 21,40 (d,  $J = 4,0$  Hz, C-2'), 17,60, 10,49. <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,69.

**(6-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τρι-*p*-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (98c)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **99a** και τρι(*p*-τολυλο)φωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 53% (371 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 699,67

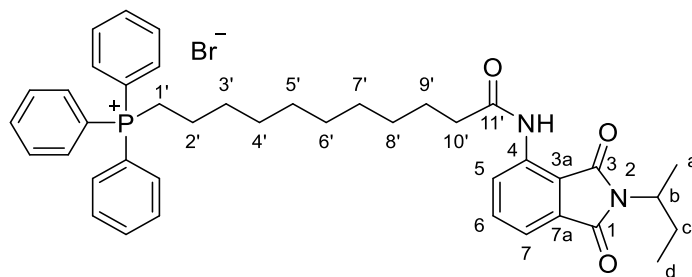
**MS (ESI) m/z:** 619,31 ([M]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 619,3084, βρέθηκε: m/z 619,3080.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,55

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,56 (bs, 1H, NH), 8,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, H-5), 7,70 – 7,57 (m, 7H, ArH), 7,50 – 7,43 (m, 7H, ArH, H-6, H-7), 4,26 – 4,08 (m, 1H, H-b), 3,64 – 3,50 (m, 2H, H-1'), 2,46 – 2,34 (m, 11H, ArCH<sub>3</sub>, H-5'), 2,07 – 1,60 (m, 8H), 1,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, H-a), 0,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, H-b). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,88, 170,24, 167,92, 146,15 (d,  $J = 3,0$  Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 136,94, 135,47, 133,34 (d,  $J = 10,3$  Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 131,26, 131,09 (d,  $J = 12,9$  Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 124,57, 117,64, 115,59, 114,83 (d,  $J = 88,7$  Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 48,98, 37,03, 29,63 (d,  $J = 16,6$  Hz, C-3'), 26,70, 24,35, 22,66 (d,  $J = 53,0$  Hz, C-2'), 22,18 (d,  $J = 4,5$  Hz, C-3'), 21,79 (d,  $J = 1,2$  Hz, ArCH<sub>3</sub>), 18,36, 11,23. <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23,97.

**(11-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμιδίου (98b)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **99b** και τριφαινυλοφωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 0/100 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 46% (335 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 727,72

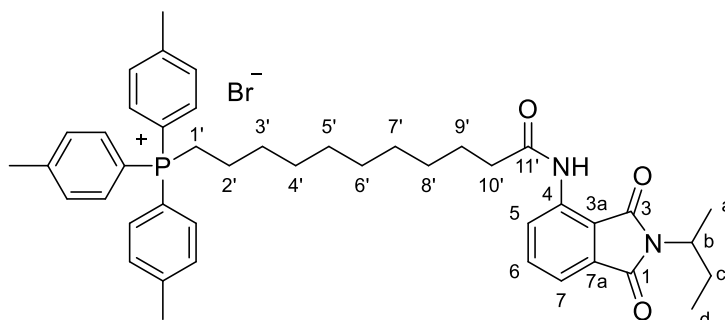
**MS (ESI) m/z:** 647,3 ([M+]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 647,3397, βρέθηκε: m/z 647,3397.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,23

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,55 (bs, 1H, NH), 8,71 (d, *J* = 8,4 Hz, H-5), 7,84 – 7,55 (m, 16H, ArH, H-6), 7,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-7), 4,24 – 4,07 (m, 1H, H-b), 3,77 – 3,61 (m, 2H, H-1'), 2,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-10'), 2,09 – 1,58 (m, 6H), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-a), 1,34 – 1,10 (m, 12H), 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,34, 170,47, 167,91, 137,20, 135,54, 135,00 (d, *J* = 1,8 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> παρα), 133,53 (d, *J* = 9,8 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ορθο), 131,26, 130,46 (d, *J* = 12,6 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> μετα), 124,47, 118,15 (d, *J* = 85,3 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 117,51, 115,41, 49,02, 37,85, 30,30 (d, *J* = 12,5 Hz, C-3'), 29,19, 29,09, 29,05, 28,99, 26,75, 25,13, 24,62, 22,57 (d, *J* = 50,1 Hz, C-1'), 22,51 (d, *J* = 4,0 Hz, C-2'), 18,34, 11,21. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,31.

**(11-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξισοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τρι-*p*-τολυφώσφινο βρωμίδιο (98d)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **99b** και τρι(*p*-τολυλο)φωσφίνη.  
Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 0/100 έως 5/95.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 63% (485 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 769,80

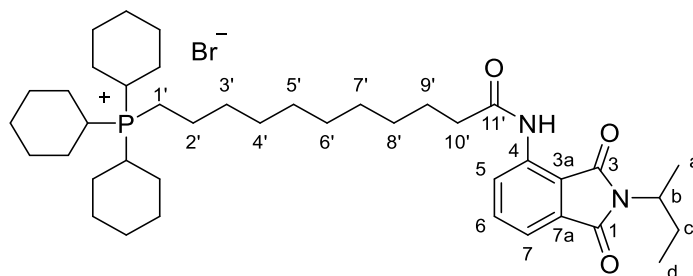
**MS (ESI) m/z:** 689,4 ([M]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 689,3867, βρέθηκε: m/z 647,3869.

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub>=0,17

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,57 (bs, 1H, NH), 8,73 (d, *J* = 8,4 Hz, H-5), 7,68 – 7,42 (m, 14H, ArH, H-6, H-7), 4,26 – 4,09 (m, 1H, H-b), 3,57 – 3,42 (m, 2H, H-1'), 2,44 (s, 9H, ArCH<sub>3</sub>), 2,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, H-10'), 2,07 – 1,57 (m, 6H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H-a), 1,36 – 1,13 (m, 12H), 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,55, 170,67, 168,10, 146,25 (d, *J* = 3,0 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 137,36, 135,70, 133,53 (d, *J* = 10,3 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 131,41, 131,21 (d, *J* = 12,9 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 124,64, 117,71, 115,56, 115,19 (d, *J* = 88,6 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 49,20, 38,04, 30,55 (d, *J* = 15,6 Hz, C-3'), 29,76, 29,38, 29,27, 29,22, 29,17, 26,91, 25,30, 23,06 (d, *J* = 51,1 Hz, C-1'), 22,67 (d, *J* = 4,3 Hz, C-2'), 21,94 (d, *J* = 1,2 Hz, ArCH<sub>3</sub>) 18,52, 11,37. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,13.

**(11-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τρικυκλοεξυλφώσφινο βρωμίδιο (98e)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **99b** και τρικυκλοεξυλοφωσφίνη.  
Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 97% (723 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 745,87



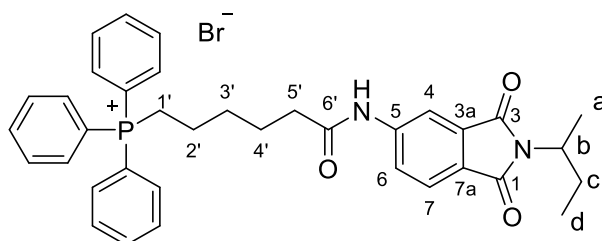
**MS (ESI) m/z:** 665,32 ( $[M+]^+$ )

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $C_{41}H_{66}N_2O_3P$   $[M]^+$ : m/z 665,4806, βρέθηκε: m/z 665,4804.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 7/93,  $R_f=0,27$

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,51 (bs, 1H, NH), 8,65 (d,  $J = 8,3$  Hz, H-5), 7,55 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-6), 7,36 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-7), 4,20 – 4,02 (m, 1H, H-b), 2,67 – 2,22 (m, 7H, PCH, C-2'), 1,96 – 1,15 (m, 51H), 0,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H-d).  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  172,07, 170,18, 167,63, 136,92, 135,27, 130,98, 124,19, 117,24, 115,14, 48,73, 37,59, 30,91 (d,  $J = 13,6$  Hz, C-9'), 29,46 (d,  $J = 40,3$  Hz,  $PCy_3$ -C1), 28,91, 28,88, 28,86, 28,73, 28,61, 26,87 (d,  $J = 3,5$  Hz,  $PCy_3$ -C2), 26,46, 26,08 (d,  $J = 11,8$  Hz,  $PCy_3$ -C3), 25,08, 24,86, 22,44 (d,  $J = 5,2$  Hz,  $CH_2CH_2P$ ), 18,08, 15,45 (d,  $J = 43,0$  Hz, C-11'), 10,94.  **$^{31}P$  NMR** (81 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  32,62.

**(6-((2-(sec-βουτυλο)-1,3-διοξισοϊνδολιν-5-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο (115a)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **114a** και τριφαινυλοφωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 77% (506 mg).

**Μοριακός Τύπος:**  $C_{36}H_{38}BrN_2O_3P$

**Μοριακό Βάρος:** 657,59

**MS (ESI) m/z:** 577,70 ( $[M+]^+$ )

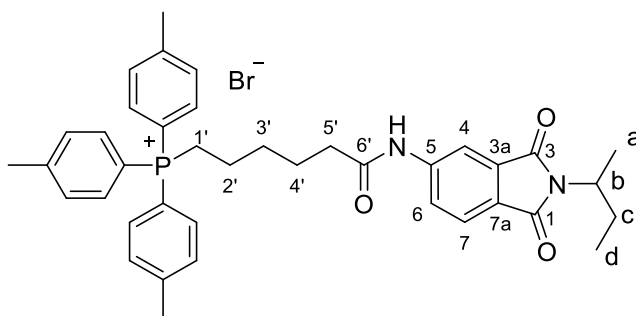
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $C_{36}H_{38}N_2O_3P$   $[M]^+$ : m/z 577,2615, βρέθηκε: m/z 577,2608.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95,  $R_f=0,25$

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,82 (bs, 1H, NH), 8,51 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, H-4), 8,11 (dd,  $J = 8,1, 1,9$  Hz, 1H, H-6), 7,85-7,66 (m, 15H, ArH), 7,56 (d,  $J = 8,1, 1H, H-7$ ), 4,25-4,03 (m, 1H, H-b), 3,59-3,41 (m, 2H, H-1'), 2,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H-5'), 2,07-1,59 (m, 8H), 1,37 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, H-a), 0,82 (t,  $J = 7,2$  Hz,

3H, H-d).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,27, 168,69, 168,56, 145,13, 135,24 (d,  $J = 2,9$  Hz,  $\text{PAr}_3$  παρα), 133,56 (d,  $J = 10$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ορθο), 132,96, 130,61 (d,  $J = 12,5$  Hz,  $\text{PAr}_3$  μετα), 125,60, 124,36, 123,48, 118,02 d, ( $J = 86,1$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ipso), 114,14, 48,77, 37,03, 29,84 (d,  $J = 15,9$  Hz, C-3'), 26,87, 24,52, 22,84 (d,  $J = 50,8$  Hz, C-1'), 21,58 (d,  $J = 4,4$  Hz, C-2'), 14,09, 11,27.  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  25,33.

**(6-((2-(sec-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-5-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τρι-ρ-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (115b)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **114a** και τρι(ρ-τολυλο)φωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90.

Λευκό στερεό, απόδοση 72% (504 mg).

**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{P}$

**Μοριακό Βάρος:** 699,67

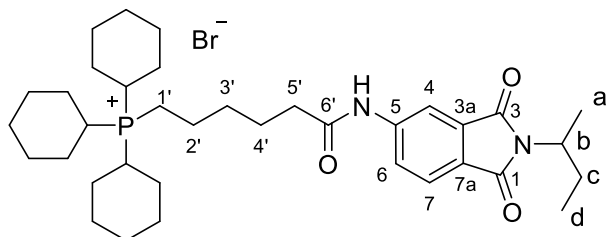
**MS (ESI) m/z:** 619,31 ( $[\text{M}^+]$ )

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : m/z 619,3084, βρέθηκε: m/z 619,3094.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95  $R_f=0,3$

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,98 (bs, 1H, NH), 8,59 (s, 1H, H-4), 8,13 (d,  $J = 7,9$  Hz, H-6), 7,67 – 7,43 (m, 13H, ArH, H-7), 4,29 – 4,10 (m, 1H, H-b), 3,45 – 3,26 (m, 2H, H-1'), 2,65 (t,  $J = 7,2$  Hz, H-5'), 2,46 (s, 9H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2,06 – 1,70 (m, 8H), 1,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, H-a), 0,84 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H, H-d).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,10, 168,45, 168,28, 146,26 (d,  $J = 3,0$  Hz,  $\text{PAr}_3$  παρα), 145,00, 133,09 (d,  $J = 10,3$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ορθο), 132,66, 131,03 (d,  $J = 12,9$  Hz,  $\text{PAr}_3$  μετα), 125,20, 124,14, 123,14, 114,49 (d,  $J = 88,9$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ipso), 113,83, 48,47, 36,72, 29,70 (d,  $J = 15,9$  Hz, C-3'), 26,61, 24,32, 22,87 (d,  $J = 52,5$  Hz, C-1'), 21,64 (d,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{ArCH}_3$ ), 21,39 (d,  $J = 4,0$  Hz, C-2') 18,22, 11,07.  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,24.

**(6-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-5-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τρικυκλοεξυλοφώσφινο βρωμίδιο (115c)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **144a** και τρικυκλοεξυλοφωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90. Απομονώθηκε ως μίγμα με τρικυκλοεξυλοφωσφινολίτιο.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 88% (595 mg+ 25% mol τρικυκλοεξυλοφωσφινολίτιο).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

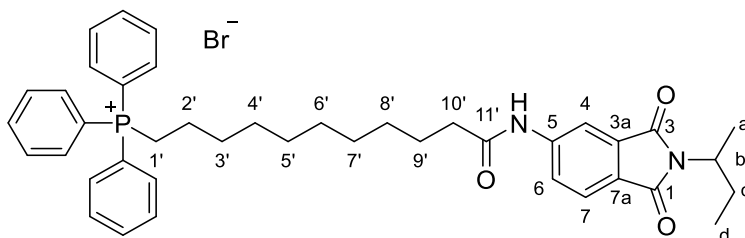
**Μοριακό Βάρος:** 675,73

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 595,4023, βρέθηκε: m/z 595,4031

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,23

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,87 (bs, 1H, NH), 8,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-4), 8,04 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H, H-6), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-7), 4,06 – 3,97 (m, 1H, H-b), 2,57 (t, *J* = 7,3 Hz, H-5'), 2,48 – 2,39 (m, 3H, PCH), 2,18 – 2,11 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>), 1,97 – 1,05 (m, 41H, CH, O=CCy<sub>3</sub>\*), 0,67 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,85, 168,33, 168,20, 144,95, 132,66, 125,25, 123,98, 123,09, 113,64, 48,45, 36,11, 35,02\* (d, *J* = 60,8 Hz, O=PCy<sub>3</sub>-C1), 30,00 (d, *J* = 14,1 Hz, C-4'), 29,64 (d, *J* = 40,4 Hz, PCy<sub>3</sub>-C1), 26,90 (d, *J* = 3,8 Hz, PCy<sub>3</sub>-C2), 26,59\* (d, *J* = 11,6 Hz, O=PCy<sub>3</sub>-C3), 26,55, 26,12 (d, *J* = 11,9 Hz, PCy<sub>3</sub>-C3), 26,02\* (d, *J* = 3,0 Hz, O=PCy<sub>3</sub>-C2), 25,82\* (d, *J* = 1,3 Hz, O=PCy<sub>3</sub>-C4), 25,07 (d, *J* = 1,2 Hz, PCy<sub>3</sub>-C4), 24,20 (d, *J* = 1,0 Hz, C-3'), 21,43 (d, *J* = 4,7 Hz, C-2'), 18,13, 15,48 (d, *J* = 42,8 Hz, C-1'), 10,96. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 33,64.

**(11-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιου (115d)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **114b** και τριφαινυλοφωσφίνη. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 43% (313 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 727,72

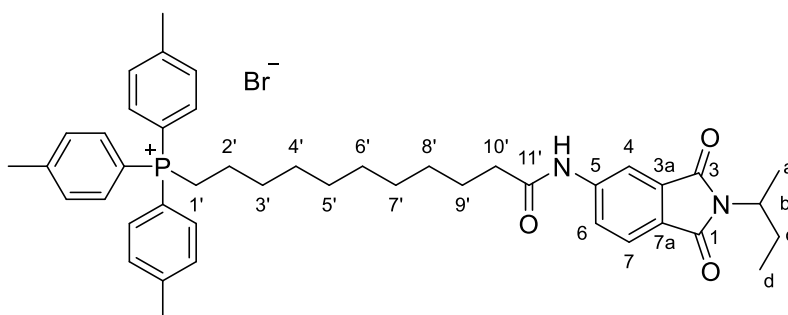
**MS (ESI) m/z:** 647,3 ([M+]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 647,3397, βρέθηκε: m/z 647,3398.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,31

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,85 (bs, 1H, NH), 8,57 (s, 1H, H-4), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, H-6), 7,85 – 7,65 (m, 15H, ArH), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, H-7), 4,23 – 4,06 (m, 1H, H-b), 3,56 – 3,45 (m, 2H, H-1'), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-10'), 2,07 – 1,60 (m, 6H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H, H-a), 1,34 – 1,10 (m, 12H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,53, 168,40, 168,28, 145,12, 135,04 (d, J = 2,9 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 133,20 (d, J = 9,9 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 132,59, 130,33 (d, J = 12,5 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 124,96, 123,93, 123,10, 117,70 (d, J = 86,0 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 113,79, 48,41, 36,89, 30,08 (d, J = 15,6 Hz, C-3'), 29,39, 28,66, 28,58, 28,55, 28,30, 26,56, 25,13, 22,42 (d, J = 50,5 Hz, C-1'), 22,17 (d, J = 4,3 Hz, C-2'), 18,20, 11,04. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,90.

**(11-((2-(sec-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-5-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τρι-ρ-τολυφώσφινο βρωμίδιο (115e)**



Παραλήφθηκε από το βρωμίδιο **114b** και τρι(*p*-τολυλο)φωσφίνη.  
Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 3/97 έως 10/90.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 68% (523 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 769,80

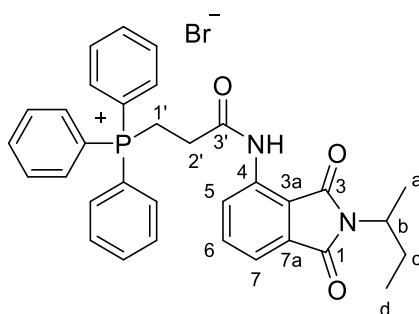
**MS (ESI) m/z:** 689,39 ([M]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>44</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 689,3867, βρέθηκε: m/z 689,3886.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,29

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,74 (bs, 1H, NH), 8,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-4), 8,14 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, H-6), 7,51 (dd, *J* = 12,4, 8,1 Hz, Ptol-H<sub>ορθο</sub>), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-7), 7,41 (dd, *J* = 8,3, 3,2 Hz, Ptol-H<sub>μετα</sub>), 4,13 – 4,04 (m, 1H, H-b), 3,29 – 3,22 (m, 1H, PCH), 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, H-10'), 2,39 (s, Ptol-CH<sub>3</sub>), 1,97 – 1,85 (m, 1H, H-b), 1,70 – 1,43 (m, 7H), 1,32 (t, *J* = 7,0, H-a), 1,27 – 1,10 (m, 10H), 0,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-c). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,82, 168,69, 168,51, 146,48 (d, *J* = 2,9 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 145,42, 133,26 (d, *J* = 10,4 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 132,85, 131,20 (d, *J* = 12,8 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 125,24, 124,28, 123,29, 114,84 (d, *J* = 88,7 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 114,14, 48,64, 37,10, 30,28 (d, *J* = 15,5 Hz, C-3'), 28,75, 28,71, 28,70, 28,65, 28,39, 26,82, 25,29, 23,07 (d, *J* = 51,9 Hz, C-1'), 22,39 (d, *J* = 4,4 Hz, C-2'), 21,79 (d, *J* = 1,5 Hz, ArCH<sub>3</sub>), 18,37, 11,21. **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22,81.

**Σύνθεση του (4-((2-(*sec*-βουτυλο)-1,3-διοξοϊσοϊνδολιν-4-υλο)αμινο)-4-οξοβουτυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο (119)**



Σε προξηραμένη υπό ροή αργού σφαιρική φιάλη, προστίθεται το φωσφινοκαρβοξυλικό οξύ **117** (570 mg, 1,33 mmol) και οξάλυλο χλωρίδιο (10 ml) και αναδεύεται για 5 ώρες. Ακολουθεί απόσταξη υπό κενό και το υπόλειμμα

διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο ( 8 ml). Στο διάλυμα αυτό, προστίθεται στάγδην στους 0°C σε διάλυμα του αμινοφθαλιμιδίου(400 mg, 1,21 mmol), ξηρής πυριδίνης (195,7 μl, 2,42 mmol) και άνυδρου διχλωρομεθανίου (12 ml) υπό ατμόσφαιρα αργού και το μίγμα αφήνεται να αναδεύεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, προστίθεται νερό (30 ml), οι δυο φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 30ml). Οι οργανικές φάσεις ενώνονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνονται μέχρι ξηρού. Το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης (MeOH/ DCM: 1/99 έως 30/70).

Λευκό στερεό, **απόδοση** 65% (450 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 571,05

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 535,2145 βρέθηκε: m/z 535,2215.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,48

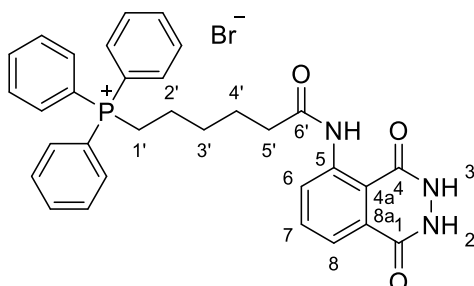
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31 (bs, 1H, NH), 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-5), 7.91 – 7.64 (m, 15H, ArH), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,49 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, 7), 4,32 – 4,10 (m, 3H, H-1', H-b), 3,19 (dt, *J* = 14,6, 7,1 Hz, 2H, H-2'), 2,03 – 1,66 (m, 2H, H-c), 1,41 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, H-a), 0,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>2</sub> H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,01, 168,70 (d, *J* = 12,0 Hz, C-3'), 168,17, 135,62, 135,29 (d, *J* = 3,0 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 135,31, 133,94 (d, *J* = 10,1 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 132,17, 130,68 (d, *J* = 12,6 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα, 127,28, 119,21, 118,97, 118,18 (d, *J* = 86,5 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 49,19, 30,15 (d, *J* = 3,3 Hz, C-1'), 26,97, 18,97 (d, *J* = 54,2 Hz, C-2'), 18,45, 11,39. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 26,17.

### Γενική μέθοδος σύνθεσης φωσφονιακών φθαλυδραζιδίων

Σε διάλυμα φωσφονιακού φθαλιμιδίου **98** ή **115** (0,40 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (15 mL), προστίθεται στάγδην 35% υδατικό διάλυμα υδραζίνης (6 mmol) και το μίγμα βράζει για 3 ώρες υπό ροή αργού. Ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό, το υπόλειμμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο (50 mL) και εκχυλίζεται με νερό (3 x 20 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται με MgSO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το

τελικό προϊόν παραλαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης MeOH/DCM σε διάφορες αναλογίες.

**(6-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραυδροφθαλαζιν-5-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τριφαινυλοφώσφιο βρωμίδιο (95a)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **98a**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 28% (70 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 616,50

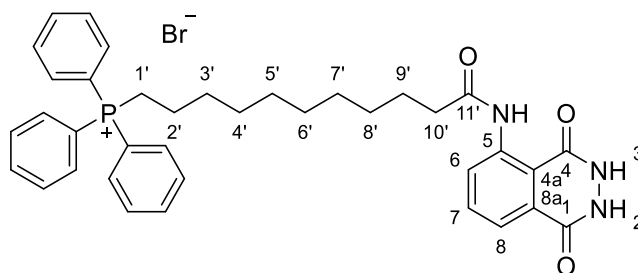
**MS (ESI) m/z:** 536,18 ([M]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 536,2098, βρέθηκε: m/z 536,2097.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,67

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,53 (bs, 1H, NH), 12,06 (bs, 2H, NH), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H-6), 7,80 – 7,45 (m, 17H, Ar-H, H-7, H-8), 3,71 – 3,50 (m, 2H, H-1'), 2,39 – 2,22 (m, 2H, H-5'), 1,78 – 1,54 (m, 6H, H-2', H-3', H-4'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,02, 159,90, 154,47, 140,90, 135,13 (d, J = 1,8 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 134,21, 133,52 (d, J = 9,9 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 130,54 (d, J = 12,5 Hz, PAr<sub>3</sub> μετά), 127,91, 122,22, 119,59, 118,03 (d, J = 85,9 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 114,80, 37,95, 29,71 (d, J = 17,4 Hz, C-3'), 24,40, 22,25 (d, J = 49,6 Hz, C-1'), 22,23 (d, J = 3,2 Hz, C-2'). **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24,33.

**(11-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραυδροφθαλαζιν-5-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τριφαινυλοφώσφιο βρωμίδιο (95b)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **98b**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 49% (135 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

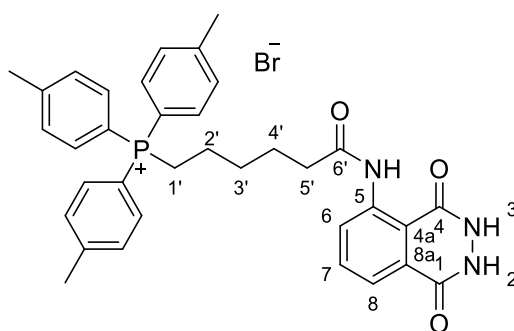
**Μοριακό Βάρος:** 685,21

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 606,2880, βρέθηκε: m/z 606,2888.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,51

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 15,58 (bs, 1H, NH), 8,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-6), 7,90 – 7,70 (m, 15H, ArH), 7,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-8), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-7), 3,60 – 3,45 (m, 2H, H-1'), 2,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-10'), 1,65 – 1,10 (m, 16H, H-2'-H-9'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 171,09, 160,37, 156,81, 140,29, 134,84 (d, *J* = 2,6 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 133,58 (d, *J* = 10,1 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 130,34, 130,22 (d, *J* = 12,4 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 129,99, 119,50, 118,62 (d, *J* = 85,6 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 118,59, 117,36, 38,10, 30,72, 29,67 (d, *J* = 16,5 Hz, C-3'), 28,59 (2C), 28,51, 27,95, 25,03, 21,67 (d, *J* = 4,2 Hz, C-2'), 20,09 (d, *J* = 49,4 Hz, C-1'). **<sup>31</sup>P NMR** (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23,39.

**(6-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραυδροφθαλαζιν-5-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τρι-*p*-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (95c)**





Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **98c**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 32% (84 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

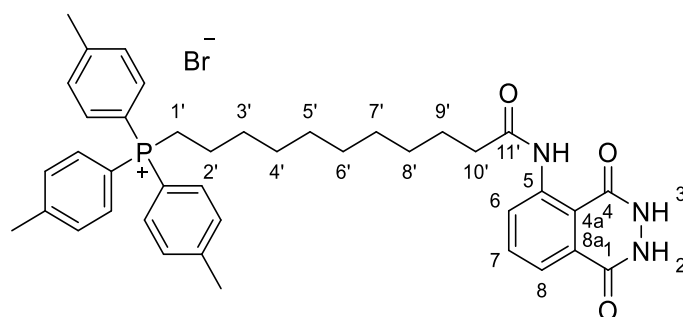
**Μοριακό Βάρος:** 658,58

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 578,2657, βρέθηκε: m/z 578,2619.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,53 (bs, 1H, NH), 12,66 (bs, 2H, NH), 8,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H-6), 7,70 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-8), 7,57 – 7,30 (m, 13H, Ar-H, H-7), 3,46 – 3,25 (m, 2H, H-1'), 2,41 – 2,18 (m, 11H, ArCH<sub>3</sub>, H-5'), 1,78 – 1,52 (m, 6H, H-2', H-3', H-4'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172,34, 160,21, 155,19, 146,48 (d, J = 1,6 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 140,93, 134,08, 133,44 (d, J = 10,4 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 131,30 (d, J = 12,9 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 128,51, 122,31, 119,94, 114,98 (d, J = 88,8 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 115,25, 38,29, 29,93 (d, J = 16,0 Hz, C-3'), 24,58, 22,74 (d, J = 49,2 Hz, C-1'), 22,30 (d, J = 4,8 Hz, C-2'), 21,97. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,23.

**(11-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροφθαλαζιν-5-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τρι-ρ-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (95d)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **98d**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 37% (108 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

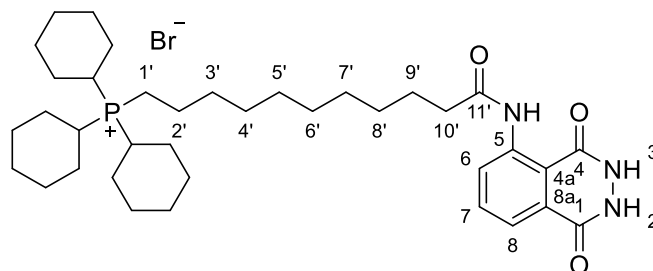
**Μοριακό Βάρος:** 728,71

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 648,3350, βρέθηκε: m/z 648,3437.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 10/87  $R_f=0,6$

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,74 (bs, 1H, NH), 8,95 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, H-6), 7,77 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, H-8), 7,62 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-7), 7,55 – 7,36 (m, 15H, ArH), 3,36 – 3,22 (m, 2H, H-1'), 2,42 – 2,27 (m, 11H,  $\text{ArCH}_3$ , H-10'), 1,72 – 1,04 (m, 16H, H-2'-H-9').  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,80, 159,66, 154,97, 146,34 (d,  $J = 3,0$  Hz,  $\text{PAR}_3$  παρα), 141,21, 134,06, 133,24 (d,  $J = 10,3$  Hz,  $\text{PAR}_3$  ορθο), 131,15 (d,  $J = 12,9$  Hz,  $\text{PAR}_3$  μετα), 128,28, 122,41, 119,66, 115,12, 114,86 (d,  $J = 88,7$  Hz,  $\text{PAR}_3$  ipso), 38,62, 30,38 (d,  $J = 15,7$  Hz, C-3'), 28,91 (2C), 28,87, 28,83, 28,77, 25,31, 22,82 (d,  $J = 51,6$  Hz, C-1'), 22,49 (d,  $J = 4,2$  Hz, C-2'), 21,81 (d,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{ArCH}_3$ ).  $^{31}\text{P NMR}$  (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23,82.

**Τρικυκλοεξυλο(11-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροφθαλαζιν-5-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)φώσφινο βρωμίδιο (95e)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **98e**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 20% (56 mg).

**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{P}$

**Μοριακό Βάρος:** 704,77

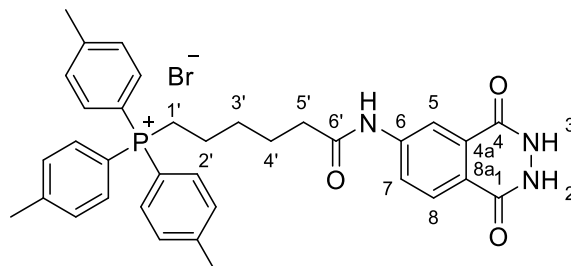
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}]^+$ : m/z 624,4289, βρέθηκε: m/z 624,4288.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87  $R_f=0,47$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,67 (bs, 1H, NH), 8,98 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H-6), 7,81 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-8), 7,69 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H, H-7), 2,53 (q,  $J = 11,5$  Hz, 3H,  $\text{PCyCH}$ ), 2,40 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-10'), 2,38 – 2,30 (m, 2H, H-1'), 2,01 – 1,19 (m, 46H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,81, 159,82, 154,77, 141,40, 134,35, 128,09, 122,63, 119,67, 115,09, 38,73, 31,18 (d,  $J = 13,6$  Hz, C-3'), 30,02 (d,  $J = 40,3$  Hz,  $\text{PCy}_3\text{-C1}$ ), 29,15, 28,98, 28,94, 28,86, 28,82, 27,25 (d,  $J = 3,9$  Hz,  $\text{PCy}_3\text{-C2}$ ), 26,53 (d,  $J = 11,7$  Hz,  $\text{PCy}_3\text{-C3}$ ), 25,47, 25,35, 22,79

(d,  $J = 5,2$  Hz, C-2'), 15,82 (d,  $J = 42,5$  Hz, C-1').  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,71.

**(6-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροφθαλαζιν-6-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)τρι-ρ-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (96b)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **115b**. Χρωματογραφία στήλης  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, απόδοση 72% (190 mg).

**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{P}$

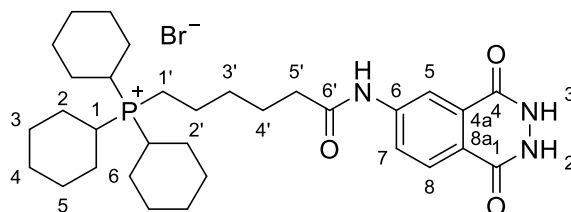
**Μοριακό Βάρος:** 658,58

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$   $[\text{M}]^+$ :  $m/z$  578,2567, βρέθηκε:  $m/z$  578,2627.

**Σύστημα έκλουσης:**  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , 10/90  $R_f=0,43$

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,46 (bs, 2H,  $\text{NHNH}$ ), 10,63 (bs, 1H,  $\text{NHCO}$ ), 8,42 (s, 1H, H-5), 8,03 – 7,94 (m, 2H, H-7, H-8), 7,68 – 7,55 (m, 12H, ArH), 3,56 – 3,45 (m, 2H, H-1'), 2,46 – 2,30 (m, 11H,  $\text{ArCH}_3$ , H-5'), 1,60 – 1,45 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  172,13, 155,00, 154,50, 145,53 (d,  $J = 2,8$  Hz,  $\text{PAr}_3$  παρα), 143,10, 133,46 (d,  $J = 10,4$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ορθο), 130,80 (d,  $J = 12,8$  Hz,  $\text{PAr}_3$  μετα), 128,18, 126,24, 123,29, 122,33, 115,51 (d,  $J = 88,2$  Hz,  $\text{PAr}_3$  ipso), 113,28, 36,08, 29,51 (d,  $J = 17,5$  Hz, C-3'), 24,30, 21,67 (d,  $J = 5,0$  Hz, C-2'), 21,28 (d,  $J = 1,4$  Hz,  $\text{ArCH}_3$ ), 20,52 (d,  $J = 52,0$  Hz, C-1').  $^{31}\text{P}$  NMR (81 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  24,04.

**Τρικυκλοεξυλο(6-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροφθαλαζιν-6-υλο)αμινο)-6-οξοεξυλο)φώσφινο βρωμίδιο (96c)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **115c**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 62% (157 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

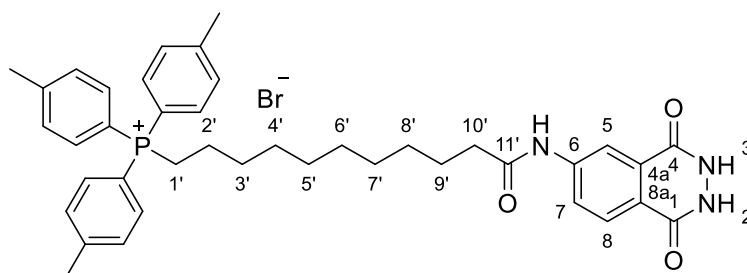
**Μοριακό Βάρος:** 634,64

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 554,3506, βρέθηκε: m/z 554,3556.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,63

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (bs, 1H, NHCO), 8,56 (s, 1H, H-5), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H-7), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H, H-8), 2,59 – 2,43 (m, 5H, PCH), 2,32 – 2,15 (m, 2H, H-5'), 2,03 – 1,26 (m, 36H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172,31, 155,00, 154,39, 143,20, 128,18, 126,15, 123,34, 122,35, 113,32, 36,03, 30,11 (d, J = 13,3 Hz, C-3'), 28,54 (d, J = 41,2 Hz, CH<sub>2</sub>P-κύκλο), 26,11 (d, J = 4,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P-κύκλο), 25,94 (d, J = 12,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P- κύκλο), 25,02, 24,26, 21,44 (d, J = 2,8 Hz, C-2'), 14,28 (d, J = 44,0 Hz, C-1'). **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 32,47.

**(11-((1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραϋδροφθαλαζιν-6-υλο)αμινο)-11-οξοενδεκυλο)τρι-ρ-τολυλοφώσφινο βρωμίδιο (96e)**



Παραλήφθηκε από το φθαλιμίδιο **115e**. Χρωματογραφία στήλης MeOH/DCM 5/95 έως 20/80.

Λευκό στερεό, **απόδοση** 37% (108 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 728,71

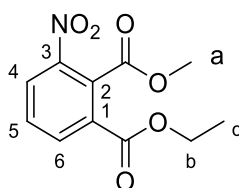
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>40</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 648,3350, βρέθηκε: m/z 648,3401.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 13/87 R<sub>f</sub>=0,65

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,44 (bs, 2H, NHNH), 10,47 (bs, 1H, NHCO), 8,40 (s, 1H, H-5), 8,03 – 7,94 (m, 2H, H-7, H-8), 7,68 – 7,53 (m, 12H, ArH), 3,52 – 3,43 (m, 2H, H-1'), 2,44 – 2,33 (m, 11H, ArCH<sub>3</sub>, H-10'), 1,65 – 1,16 (m, 16H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 172,32, 154,93, 154,38, 145,55 (d, *J* = 3,0 Hz, PAr<sub>3</sub> παρα), 143,17, 133,44 (d, *J* = 10,4 Hz, PAr<sub>3</sub> ορθο), 130,80 (d, *J* = 12,8 Hz, PAr<sub>3</sub> μετα), 128,15, 126,24, 123,31, 122,23, 115,54 (d, *J* = 88,2 Hz, PAr<sub>3</sub> ipso), 113,26, 36,45, 29,79 (d, *J* = 16,6 Hz, C-3'), 28,75, 28,68, 28,63, 28,13, 25,02, 21,76 (d, *J* = 3,5 Hz, C-2'), 21,28 (d, *J* = 1,5 Hz, ArCH<sub>3</sub>), 20,46 (d, *J* = 50,4 Hz, C-1'). **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 24,13.

### ***N*-υποκατεστημένα παράγωγα αμινοφθαλικού οξέος**

#### **Σύνθεση του 1-αιθυλο-2-μεθυλο-3-νιτροφθαλικού εστέρα (127a, 127b)<sup>174</sup>**



Σε δίλαιομη σφαιρική εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, τοποθετούνται το 3-νιτροφθαλικό οξύ **103a** (1 g, 4,7 mmol) και αιθανόλη (20 ml). Στο μίγμα προστίθεται στάγδην πυκνό θειικό οξύ (2 ml) και θερμαίνεται υπό αναρροή για 6 ώρες. Με το πέρας των 6 ωρών, αφήνεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί προσθήκη νερού (50 ml) και εκχυλίσεις της υδατικής στιβάδας με οξικό αιθυλεστέρα (4 x 30 ml). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται, ξηραίνονται με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση.

Το προκύπτον ενδιάμεσο προϊόν διαλύεται σε *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (40 ml) και στη συνέχεια προστίθεται K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 g, 14,2 mmol) και ιωδομεθάνιο (0,44ml, 7 mmol). Το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη νερού (90 ml) και η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 40 ml). Οι οργανικές φάσεις συλλέγονται και εκπλένονται περαιτέρω με νερό (3 x 30 ml), ξηραίνονται με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, ως λευκό στερεό (1,17g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>

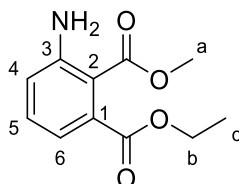
**Μοριακό Βάρος:** 253,21

**MS (ESI) m/z:** 270,88 ( $[M+NH_4]^+$ )

**Σύστημα έκλουσης:** P.E,  $R_f=0,13$

Το προϊόν χρησιμοποιήθηκε στο επόμενο βήμα χωρίς να χαρακτηριστεί.

**Σύνθεση του 1-αιθυλο-2-μεθυλο-3-αμινοφθαλικού εστέρα (128a, 128b)** <sup>174</sup>



Σε ένα ξηρό δοχείο εφοδιασμένο με μαγνητικό αναδευτήρα, προστίθεται διάλυμα του νιτροφθαλικού εστέρα **127a**, **127b** (1,21g, 4,78 mmol) σε αιθανόλη (30 ml). Το μίγμα της αντίδρασης απαερώνεται υπό ατμόσφαιρα αργού για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται 10% Pd σε ενεργό άνθρακα και το σύστημα τοποθετείται σε δοχείο υψηλών πιέσεων με παροχή H<sub>2</sub>. Η πίεση προσαρμόζεται στα 20 bar και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση, σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, η περίσσεια H<sub>2</sub> εκτονώνεται, το μίγμα της αντίδρασης διηθείται από celite, εκπλένεται με μεθανόλη και συμπυκνώνεται υπό κενό, δίνοντας ένα υποκίτρινο στερεό (1,07 g, 88%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 223,23

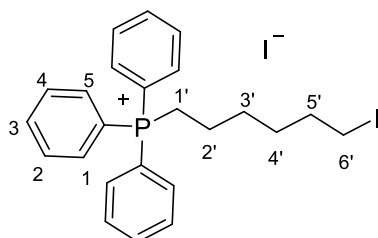
**MS (ESI) m/z:** 246,10 ( $[M+NH_4]^+$ )

**Σύστημα έκλουσης:** DCM,  $R_f=0,3$

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (dd,  $J = 8,1, 7,6$  Hz, 1H, H-5), 6,87 (dd,  $J = 7,4, 1,0$  Hz, 1H, H-4), 6,75 (dd,  $J = 8,3, 1,0$  Hz, 1H, H-6), 5,20 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,29 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-b), 3,81 (s, 3H, H-a), 1,32 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, H-c).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,14, 168,19, 148,44, 135,05, 132,17, 119,16, 117,42, 111,50, 61,52, 52,12, 14,27.

**Σύνθεση του (6-ιωδοεξυλο)τριφαινυλοφωσφονιακού ιωδιδίου (130)**



Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη, προστίθεται υπό αργό διιωδοεξάνιο (5,5 g, 16,3 mmol) και τριφαινυλοφωσφίνη (0,85 g, 3,25 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται για 3 ώρες στους 100°C, απουσία φωτός. Έπειτα, αφήνεται να επαναέλθει σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται διαιθυλαιθέρας. Το προκύπτον ίζημα διηθείται και εκπλένεται περαιτέρω με διαιθυλαιθέρα. Ακολουθεί επαναδιαλυτοποίηση του στερεού με διχλωρομεθάνιο και το προϊόν καταβυθίζεται με προσθήκη δεκαπλάσιου όγκου διαιθυλαιθέρα, έπειτα από δύο ημέρες ψύξης. Λαμβανεται ένα καφε κολλώδες στερεό (1,69 g, 87%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>I<sub>2</sub>P

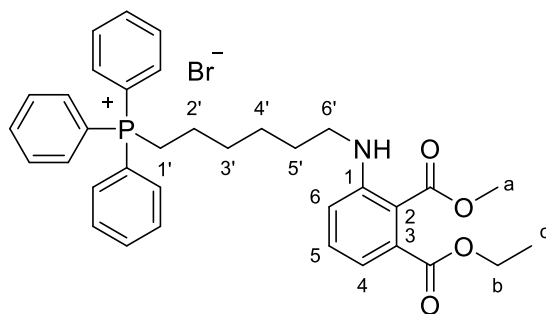
**Μοριακό Βάρος:** 600,26

**MS (ESI) m/z:** 473,10 ([M]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,45

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,91 – 7,65 (m, 15H, ArH), 3,78 – 3,56 (m, 2H, H-1'), 3,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-6'), 1,95 – 1,38 (m, 8H). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 136,28 (d, *J* = 2,7 Hz, C-4), 134,81 (d, *J* = 10,0 Hz, C-2), 131,52 (d, *J* = 12,6 Hz, C-3), 119,82 (d, *J* = 85,6 Hz, C-1), 34,29 (C-5'), 30,65 (C-4'), 30,35 (d, *J* = 23,9 Hz, C-3'), 23,35 (d, *J* = 4,0 Hz, C-2'), 22,60 (d, *J* = 53,2 Hz, C-1'), 6,55 (C-6'). <sup>31</sup>P NMR (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,33.

**Σύνθεση του (6-((3-(αιθοξυκαρβονυλο)-2-(μεθοξυκαρβονυλο)φαινυλο)αμινο)εξυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμίδιο (129a, 129b)**



Σε διάλυμα του ιωδοάλκυλο φωσφονιακού άλατος **130** (405 mg, 0,7 mmol) σε *N*-μεθυλοπυρρολιδόνη (0,5 ml), προστίθεται ο εστέρας **128a**, **128b** (166 mg, 0,698 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 110°C για 18 ώρες. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται νερό (5 ml) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 10 ml). Οι οργανικές στοιβάδες ενώνονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών (MeOH / DCM: 0/100 έως 7/93), και παραλαμβάνεται ένα μίγμα προϊόντος με NMP (150 mg, 32%)

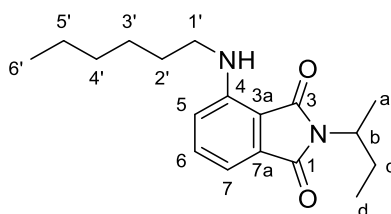
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>BrNO<sub>4</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 648,58

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 5/95 R<sub>f</sub>=0,21

**<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25,33.

**Σύνθεση του 2-(*sec*-βουτυλο)-4-(εξυλαμινο)ισοϊνδολινο-1,3-διόνη (131)**



Σε διάλυμα του φθαλιμιδίου **100a** (300 mg, 1,36 mmol) σε *N*-μεθυλοπυρρολιδόνη (0,3 ml), προστίθεται ιωδοεξάνιο (350 mg, 1,65 mmol) και το μίγμα αναδεύεται στους 120°C για 24 ώρες. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται νερό (200 ml) και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 70 ml). Οι οργανικές στοιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml), νερό (3 x 50ml), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας μίγμα διαλυτών (EtOAc / P.E.: 0/100 έως 30/70), (250 mg, 61%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 302,4180

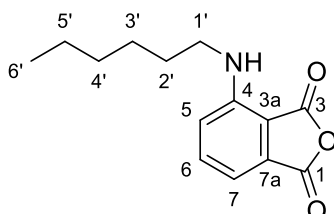
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: m/z 303,2067 βρέθηκε: m/z 303,2078.

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub>=0,67



**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H-6), 6,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H-5), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-7), 6,26 (bs, 1H, NH), 4,23 – 4,02 (m, 1H, H-b), 3,25 – 3,15 (m, 2H, H-1'), 2,10 – 1,22 (m, 12H, CH<sub>2</sub>, H-d), 0,87 – 0,80 (m, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171,21, 168,90, 146,53, 135,38, 132,86, 115,90, 110,47, 110,36, 48,51, 42,69, 31,58, 29,31, 26,98, 26,72, 22,60, 18,55, 14,05, 11,35.

### Σύνθεση της 4-(εξυλαμινο)ισοβενζοφουρανο-1,3-διόνης (133)



Σε μίγμα διαλυτών αιθανόλης (6 ml) και υδατικού διαλύματος 15 N KOH (6 ml) προστίθεται το φθαλιμίδιο **131** (169 mg, 0,56 mmol) και θερμαίνεται υπό αναρροή για 3 ημέρες. Στη συνέχεια, αφήνεται να ψυχθεί και προστίθεται νερό (50 ml), το μίγμα οξυνίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N έως pH = 2 και εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 20 ml). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται, ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό. Το υπόλειμμα καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης (EtOAc / P.E.: 0/100 έως 50/50), για να προκύψει το τελικό προϊόν ως λευκό στερεό (96 mg, 70 %).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

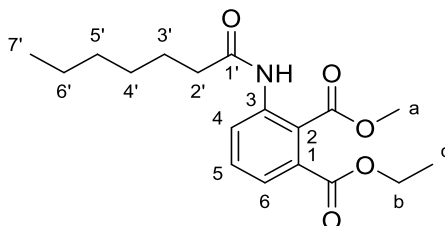
**Μοριακό Βάρος:** 247,29

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M+MeOH+H]<sup>+</sup>: m/z 280,1543 βρέθηκε: m/z 280,1551.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 10/90 R<sub>f</sub>=0,19

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-6), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, H-5), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-7), 6,12 (bs, 1H, NH), 3,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-1'), 1,75 – 1,60 (m, 2H, H-2') 1,45 – 1,28 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-6'). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,26, 163,66, 148,04, 137,87, 132,03, 117,06, 112,77, 109,78, 42,92, 31,59, 29,15, 26,72, 22,69, 14,16.

## Σύνθεση του 1-αιθυλο-2-μεθυλο-3-επταναμιδοφθαλικού εστέρα (134a, 134b)



Σε προξηραμένη υπό ροή αργού σφαιρική φιάλη, προστίθεται επτανοϊκό οξύ (64 mg, 0,49 mmol) και οξάλυλο χλωρίδιο (0,5 ml) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται για 5 ώρες. Ακολουθεί απόσταξη υπό κενό και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1 ml). Το διάλυμα προστίθεται στάγδην στους 0 °C, σε διάλυμα του εστέρα **128a**, **128b** (100 mg, 0,448 mmol), ξηρής πυριδίνης (73 μl, 0,9 mmol) και άνυδρου διχλωρομεθανίου (4 ml) υπό ατμόσφαιρα αργού. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται νερό (20 ml) και διχλωρομεθάνιο (60 ml). Οι δυο φάσεις διαχωρίζονται, η υδατική φάση οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl έως pH= 1 - 2 και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (2x20 ml). Οι οργανικές στιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με υδατικό διάλυμα 1N HCl (20 ml) και νερό (2x20 ml). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται μέχρι ξηρού. Το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης (MeOH / DCM: 0/100 έως 5/95), (83 mg, 50%).

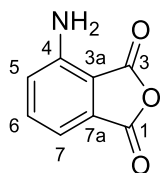
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 335,40

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 2/98 R<sub>f</sub>=0,15

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,35 (bs, 1H, NH), 8,56 (d, *J* = 8,2, Hz, 1H, H-4), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H-5), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-6), 4,33 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-b), 3,87 (s, 3H, H-a), 2,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-2'), 1,78 – 1,63 (m, 2H, H-3'), 1,39 – 1,25 (m, 9H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H, H-7').

**Σύνθεση του 4-αμινοισοβενζοφουρανο-1,3-διόνης (136)** <sup>183</sup>



Σε ένα ξηρό δοχείο εφοδιασμένο με μαγνητικό αναδευτήρα, προστίθεται διάλυμα 3-νιτροφθαλικού ανυδρίτη **102a** (4,5 g, 23 mmol) σε οξικό αιθυλεστέρα (40ml) και το μίγμα της αντίδρασης απαερώνεται υπό ατμόσφαιρα αργού για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται 10% Pd σε ενεργό άνθρακα και MgSO<sub>4</sub> (0,5 g, 4,2 mmol ) και το σύστημα τοποθετείται σε δοχείο υψηλών πιέσεων με παροχή H<sub>2</sub>. Η πίεση προσαρμόζεται στα 20 bar και αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Μετά το πέρας των 18 ωρών, η περίσσεια H<sub>2</sub> εκτονώνεται, το μίγμα της αντίδρασης διηθείται από celite, εκπλένεται με οξικό αιθυλεστέρα και συμπυκνώνεται υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (συλλέγεται 1 g στερεού, που περιείχε και προϊόν). Στο διάλυμα του διχλωρομεθανίου από τις εκπλύσεις, προστίθεται σίλικα, ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό και το στερεό καθαρίζεται περαιτέρω με χρωματογραφία στήλης με διαλύτη διχλωρομεθάνιο, οπότε παραλαμβάνεται ο 3-αμινοφθαλικός ανυδρίτης **136** ως κίτρινο στερεό (488 mg, 13%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>

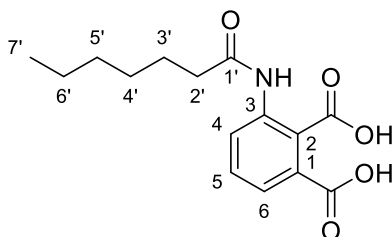
**Μοριακό Βάρος:** 163,13

**MS (ESI) m/z:** 164,06 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub>=0,63

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-6), 7,11 (d, J = 7,0 Hz, 1H, H-5), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-4), 6,83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164,00, 163,92, 148,33, 137,21, 131,47, 122,25, 112,68, 108,01.

**Σύνθεση του 3-επταναμιδοφθαλικού οξέος (121)**



Σε προξηραμένη υπό ροή αργού σφαιρική φιάλη, προστίθεται επτανοϊκό οξύ (263 mg, 2,02 mmol), οξάλυλο χλωρίδιο (1 ml) και το προκύπτον διάλυμα αναδεύεται για 5 ώρες. Ακολουθεί απόσταξη υπό κενό σε θερμοκρασία δωματίου και το υπόλειμμα διαλύεται σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (1 ml). Το διάλυμα αυτό προστίθεται στάγδην στους 0 °C σε διάλυμα του ανυδρίτη **136** (300 mg, 1,84 mmol), ξηρής πυριδίνης (474 μl, 5,52 mmol) και άνυδρου διχλωρομεθανίου (5 ml) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα αφήνεται υπό αναδέυση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Στο μίγμα προστίθεται νερό (40 ml), οι δυο φάσεις διαχωρίζονται και η υδατική εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (2 x 20ml) και οξικό αιθυλεστέρα (2 x 20ml). Οι οργανικές φάσεις ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπύκνωνονται μέχρι ξηρού ξεχωριστά. Το προϊόν της αντίδρασης παραλαμβάνεται έπειτα από χρωματογραφία στήλης της οργανικής στιβάδας του οξικού αιθυλεστέρα (MeOH / DCM 0/100 έως 20/80) ως λευκό στερεό (17 mg, 3%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 232,32

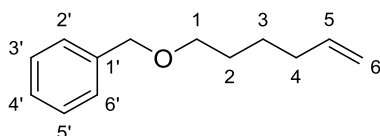
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub> [M-H]<sup>-</sup>: m/z 292,1185 βρέθηκε: m/z 292,1188.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 1/99 R<sub>f</sub>=0,19

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (bs, 1H, NH), 8,40 (d, J = 8,2, Hz, 1H, H-4), 7,38 – 7,27 (m, 2H, H-5, H-6), 2,28 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H-2'), 1,64 – 1,52 (m, 2H, H-3'), 1,33 – 1,24 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,3 Hz, 3H, έξυλο-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173,29, 173,20, 172,82, 155,51, 135,85, 128,47, 127,95, 123,88, 123,34, 37,27, 31,31, 28,58, 25,34, 22,18, 12,98.

### Σύνθεση ασύμμετρης λουμινόλης

**Σύνθεση του ((εξεν-5-εν-1-υλοξυ)μεθυλο)βενζολίου (146)** <sup>189</sup>



Σε προξηραμένη σφαιρική διαλύεται 5-εξεν-1-όλη **148** (3 g, 30 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο. Το διάλυμα ψύχεται στους 0°C και προστίθεται σταδιακά, υπό ατμόσφαιρα αργού, NaH (60% σε ορυκτέλαιο, 1,5 g, 36 mmol). Το μίγμα

αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά και προστίθεται στάγδην βενζυλοβρωμίδιο (4,28 ml, 36 mmol). Το διάλυμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση για 3 ώρες και αποχύνεται σε πάγο (200 ml). Η υδατική στιβάδα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 100 ml) και οι οργανικές στιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (brine, 100 ml), ξηραίνονται με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 0/100 έως 30/70) και προκύπτει το **146** (7,71 g, 74%) ως άχρωμο λάδι.

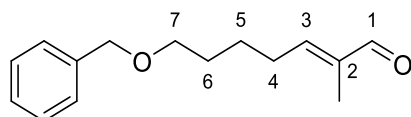
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

**Μοριακό Βάρος:** 190,286

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 1/9, R<sub>f</sub>=0,5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 – 7,19 (m, 5H, ArH), 5,81 (ddt, *J* = 16,9, 10,1, 6,6 Hz, 1H, H-5), 5,07 – 4,91 (m, 2H, H-6), 4,50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3,47 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-1'), 2,07 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-4'), 1,72 – 1,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138,78, 138,71, 128,40, 127,65, 127,53, 114,59, 72,91, 70,27, 33,64, 29,29, 25,57.

**Σύνθεση της (*E*)-7-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλεπτ-2-ενάλης (**145**)** <sup>221, 222</sup>



Σε ξηρή δίλαιομη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προστίθεται το αλκένιο **146** (1,3 g, 6,83 mmol), μεθακρολεΐνη **147** (1,24 g, 17,76 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (12 ml). Υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται καταλύτης Grubbs C627 (213 mg, 3,41 mmol) και το μίγμα θερμαίνεται υπό αναρροή για 18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης σε μίγμα διαλυτών (EtOAc/ P.E.: 0/100 έως 30/70), και παραλαμβάνεται το **145** ως άχρωμο λάδι (1,1 g, 69%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>

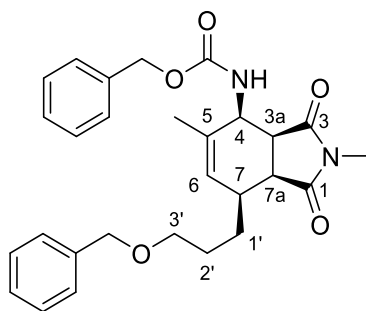
**Μοριακό Βάρος:** 232,32

**MS (ESI) m/z:** 232,15 ([M]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 10/90 R<sub>f</sub>=0,31

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H, H-1), 7,34 – 7,22 (m, 5H, ArH), 6,44 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, H-3), 4,48 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3,47 (dd,  $J = 6,0, 5,2$  Hz, 2H, H-7), 2,33 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H, H-4), 1,70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,68 – 1,55 (m, 4H, H-5, H-6).  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,89, 154,26, 139,19, 138,32, 128,14, 127,37, 127,32, 72,70, 69,61, 29,21, 28,51, 24,94, 8,98.

**Σύνθεση του βενζυλο((3a*S*,4*S*,7a*S*)-7-(3-(βενζυλοξυ)προπυλ)-2,5-διμεθυλο-1,3-διοξο-2,3,3a,4,7,7a-εξαυδρο-1*H*-ισοινδολ-4-υλο)καρβαμικού εστέρα (144)**



Σε ειδικό δοχείο υψηλών πιέσεων, προστίθεται *o*-βενζυλοκαρβαμίδιο **34** (693 mg, 4,58 mmol), *N*-μεθυλομαλεϊμίδιο **37** (382 mg, 3,44 mmol), η αλδεΐδη **145** (500 mg, 2,29 mmol), ένυδρο *p*-τολουολοσουλφονικό οξύ (19 mg, 0.10 mmol) και *N*-μεθυλοπυρρολιδίνη (5 ml) και θερμαίνονται για 48 ώρες στους 120°C. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα αποχύνεται σε πάγο (70 ml) και το προκύπτον διάλυμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 70 ml). Οι οργανικές στιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με νερό (4 x 80 ml), ξηραίνονται με  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης ( $\text{EtOAc}/ \text{P.E.}$ : 30/70 έως 40/60) και προκύπτει το **144** ως καφέ κολλώδες στέρεο (567 mg, 52%).

**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$

**Μοριακό Βάρος:** 476,57

**MS (ESI)  $m/z$ :** 494,33 ( $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ )

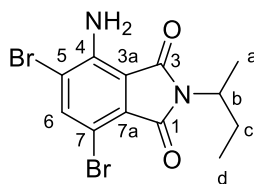
**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :  $m/z$  499,2203 βρέθηκε:  $m/z$  499,2128.

**Σύστημα έκλουσης:**  $\text{EtOAc}/ \text{P.E.}$ , 1/9,  $R_f=0,61$

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42–7,24 (m, 10H, PhH), 6,64 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H, NH), 5,37 (bs, 1H, H-6), 5,16 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{OCO}$ ), 4,51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,48

– 4,38 (m, 1H, NCH), 3,53 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H, H-3'), 3,17 – 3,05 (m, 2H, NCHCHCH), 2,87 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2,35 – 2,21 (m, 1H, C=CHCH), 1,96 – 1,68 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179,00, 176,84, 156,34, 138,53, 138,41, 136,48, 128,54, 128,40, 128,17, 128,09, 127,72, 127,57, 125,68, 72,96, 70,07, 66,94, 50,15, 44,37, 42,72, 35,98, 28,26, 27,77, 24,73, 18,43.

#### 4-αμινο-5,7-διβρωμο-2-(sec-βουτυλο)ισοϊνδολινο-1,3-διόνη (152)



**Μέθοδος A:** Σε σφαιρική φιάλη μίγμα του φθαλιμιδίου **100a** (1,5 g, 6,88 mmol), οξικού νατρίου (1,13 g, 13,76 mmol) και οξικού οξέος αναδεύονται για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται στάγδην διάλυμα Br<sub>2</sub> (0,71 ml, 13,76 mmol) σε οξικό οξύ (6 ml) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 18 ώρες. Ακολουθεί απόχυση του μίγματος σε πάγο/νερό (100 ml) και το υποκίτρινο ίζημα που καταβυθίζεται, διηθείται και εκπλένεται περαιτέρω με νερό, ξηραίνεται υπό κενό και παραλαμβάνεται το **152** ως κίτρινο στερεό (2,39 g, 92%).

**Μέθοδος B:** Φθαλιμίδιο **100a** (300 mg, 1,38 mmol) προστίθεται σε διάλυμα N-βρωμοσουλφουραμίδιο (510 mg, 2,89 mmol) σε N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (4 ml) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, απουσία φωτός για 24 ώρες. Ακολουθεί προσθήκη νερού (80 ml) και το μίγμα αναδεύεται για επιπλέον μια ώρα ώστε να καταβυθιστεί ίζημα. Το κολλώδες στερεό που σχηματίζεται διηθείται και εκπλένεται με νερό. Το προϊόν παραλαμβάνεται, υστέρα από ανακρυστάλλωση σε μίγμα μεθανόλης/ νερού (30ml /30ml) ως κίτρινο στερεό (430 mg, 83%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

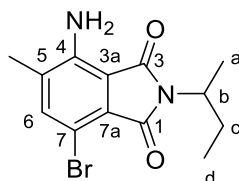
**Μοριακό Βάρος:** 376,93

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 30/70, R<sub>f</sub>=0,7

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H, ArH), 5,76 (bs, 1H, NH), 4,28 – 4,10 (m, 1H, H-b), 2,17 – 1,64 (m, 2H, H-c), 1,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, H-a), 0,86 (t,  $J$

= 7,4 Hz, 3H, H-d). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,63, 166,20, 142,43, 141,30, 128,61, 115,85, 113,27, 104,15, 49,41, 26,89, 18,51, 11,44.

### Σύνθεση της 4-αμινο-7-βρωμο-2-(sec-βουτυλο)-5-μεθυλοισοϊνδολινο-1,3-διόνης (155a)



Σε ξηρή δίλιαιμη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προστίθεται το φθαλιμίδιο **155a** (100 mg, 0,26 mmol), τριμεθυλοβοξίνη (38 ml, 0,13 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0,13 mmol) και μίγμα απαερωμένων διαλυτών 1,4-διοξάνης (3 ml) και νερού (3 ml). Το προκύπτον μίγμα απαερώνεται, προστίθεται ο καταλύτης Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (31 mg, 0,03 mmol), απαερώνεται ξανά για 30 λεπτά και θερμαίνεται υπό αναρροή με έντονη ανάδευση για 18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται νερό (10 ml) στη σφαιρική και το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 ml). Οι οργανικές στιβάδες συλλέγονται και εκπλένονται με υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10ml), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 ml). Ακολουθεί ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό, έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 10/90) σε πολύ χαμηλή απόδοση (8,2 mg, 10%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 311,18

**MS (ESI) m/z:** 311,10 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 30/70, R<sub>f</sub>=0,7

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (s, 1H, H-6), 4,27 – 4,08 (m, 1H, H-b), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2,17 – 1,65 (m, 2H, H-c), 1,44 (d, J = 5,9 Hz, 3H, H-a), 0,87 (t, J =, 7.3 Hz, 3H, H-d).

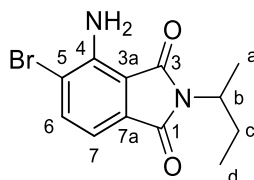
### Μονοβρωμίωση του φθαλιμιδίου **100a**

Φθαλιμίδιο **100a** (5,33 g, 24,43 mmol) προστίθεται σε διάλυμα *N*-βρωμοσουλφοκινιμιδίου (3,9 g, 21,91 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (20 ml) και το



μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, απουσία φωτός για 30 λεπτά. Έπειτα, ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και το στερεό υπόκειται σε χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 10/90), όπου και λαμβάνονται τα δυο ισομερή **154a** και **154b**.

#### 4-αμινο-5-βρωμο-2-(sec-βουτυλο)ισοϊνδολινο-1,3-διόνη (**154b**)



Κίτρινο στερεό, **απόδοση 13%** (841 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 297,152

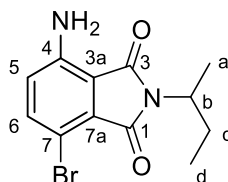
**MS (ESI) m/z:** 297,11 (**[M+H]<sup>+</sup>**)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 319,0052, βρέθηκε: m/z 319,0051.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/P.E., 1/9., **R<sub>f</sub>**=0,5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-6), 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H-7), 5,67 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,23 – 4,03 (m, 1H, H-b), 2,08 – 1,59 (m, 2H, H-c), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-a), 0,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,83, 168,03, 142,68, 137,64, 131,73, 115,03, 112,65, 112,01, 48,90, 26,88, 18,44, 11,32.

#### 4-αμινο-7-βρωμο-2-(sec-βουτυλο)ισοϊνδολινο-1,3-διόνη (**154a**)



Κίτρινο στερεό, **απόδοση 60%** (3,9 g).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 297,15

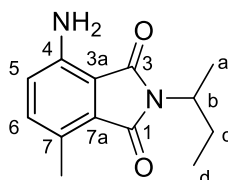
**MS (ESI) m/z:** 297,11 (**[M+H]<sup>+</sup>**)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 319,0052, βρέθηκε: m/z 319,0051.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 1/9  $R_f=0,41$

**$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-6), 6,73 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, H-5), 5,36 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,29 – 4,08 (m, 1H, H-b), 2,14 – 1,62 (m, 2H, H-c), 1,42 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H, H-a), 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H-d).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,20, 166,81, 144,72, 139,51, 129,27, 122,53, 112,92, 104,57, 49,05, 26,89, 18,51, 11,42.

**Σύνθεση της 4-αμινο-2-(sec-βουτυλο)-7-μεθυλοισοϊνδολιν-1,3-διόνης (169)**



**Μέθοδος A:** Σε ξηρή δίλαιομη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προστίθεται το βρωμοφθαλιμίδιο **154a** (3 g, 10,10 mmol), τριμεθυλοβοξίνη (8 ml, 28 mmol, 3,5 M σε τετραϋδροφουράνιο),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,53 g, 40 mmol) και μίγμα απαερωμένων διαλυτών 1,4-διοξάνης (5 ml) και νερού (5 ml). Το μίγμα απαερώνεται για 30 λεπτά, ακολουθεί προσθήκη του καταλύτη  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$  (1,15 g, 1 mmol), απαέρωση ξανά για 30 λεπτά και θέρμανση υπό αναρροή με έντονη ανάδευση για 18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, ένα μέρος του διαλύτη συμπυκνώνεται υπό κενό, προστίθεται νερό (80ml) και οξικός αιθυλεστέρας (200 ml). Οι δυο φάσεις διαχωρίζονται και η οργανική στιβάδα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα  $\text{HCl}$  1 N (60 ml), κορεσμένο υδατικό διάλυμα  $\text{NaCl}$ , ξηραίνεται με  $\text{MgSO}_4$  και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 10/90), και το προϊόν παραλαμβάνεται ως κίτρινο στερεό σε απόδοση 55% (1,29 g).

**Μέθοδος B:** Σε ειδικό φιαλίδιο που χρησιμοποιείται για αντιδράσεις με μικροκυματική ακτινοβολήση, τοποθετούνται το βρωμοφθαλιμίδιο **154a** (250 mg, 0,84 mmol), τριμεθυλοβοξίνη (0,66 ml, 2,3 mmol, 3,5 M σε τετραϋδροφουράνιο),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (460 mg, 3,33 mmol), με διαλύτη 1,4-διοξάνη (2 ml) και νερό (2 ml) και το μίγμα απαερώνεται για 30 λεπτά. Ακολουθεί προσθήκη του καταλύτη  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ph})_3)_4$  (96 mg, 0,084 mmol) και απαέρωση ξανά

για 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης τοποθετείται σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων και το δείγμα ακτινοβολείται για 20 λεπτά στους 135°C, 300W. Ακολουθεί η κατεργασία που περιγράφεται στη μέθοδο Α. Το προϊόν παραλαμβάνεται με χρωματογραφία στήλης, ως κίτρινο στερεό (113 mg, 58%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

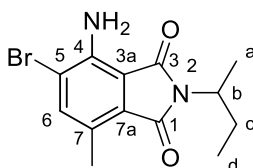
**Μοριακό Βάρος:** 232,283

**MS (EI) m/z:** 232 ([M]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης** EtOAc/ P.E., 1/9, R<sub>f</sub>=0,47

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (dd, *J* = 8,4, 0,6 Hz, 1H, H-6), 6,73 (d, *J* = 8,4, 0,3 Hz, 1H, H-5), 5,13 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,22 – 4,13 (m, 1H, H-b), 2,50 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,02 (ddq, *J* = 7,4, 9,3, 13,8 Hz, 1H, H-c), 1,74 (ddq, *J* = 6,1, 7,4, 13,5 Hz, 1H, H-c), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H-a), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,60 (C-3), 169,57 (C-1), 143,54 (C-4), 137,88 (C-6), 128,47 (C-7a), 126,75 (C-7), 121,21 (C-5), 111,40 (C-3a), 48,51 (C-b), 27,03 (C-c), 18,61 (C-a), 16,58 (ArCH<sub>3</sub>), 11,45 (C-d).

**Σύνθεση της 4-αμινο-5-βρωμο-2-(sec-βουτυλο)-7-μεθυλοισοϊνδολινο-1,3-διόνης (155b)**



Το φθαλιμίδιο **169** (1,30 g, 5,6 mmol) προστίθεται σε διάλυμα *N*-βρωμοσουλφοκινιμιδίου (997 mg, 5,6 mmol), σε διχλωρομεθάνιο (6 ml) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, απουσία φωτός για μια ώρα. Έπειτα, ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και το στερεό υπόκειται σε χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 0/100, 10/90) και λαμβάνεται το προϊόν **155b** ως κίτρινο στερεό (1,15 g, 68%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

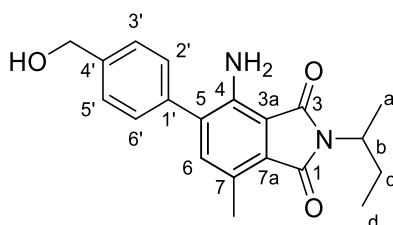
**Μοριακό Βάρος:** 311,179

**MS (EI) m/z:** 310-312 ([M]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 1/9, R<sub>f</sub>=0,7

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (s, 1H, H-6), 5,56 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,27 – 4,09 (m, 1H, H-b), 2,50 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,14 – 1,64 (m, 2H, H-c), 1,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, H-a), 0,87 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,98, 168,92, 141,24, 140,16, 127,96, 127,25, 115,28, 112,22, 48,87, 27,05, 18,61, 16,38, 11,45.

**Σύνθεση της 4-αμινο-2-(sec-βουτυλο)-5-(4-(υδροξυμεθυλο)φαινυλο)-7-μεθυλοισοϊνδολινό-1,3-διόνης (168)**



Μίγμα του βρωμοφθαλιμιδίου **155b** (250 mg, 0,80 mmol), 4-μεθοξυφαινυλοβορονικού οξέος **170** (183 mg, 1,20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (443 mg, 3,20 mmol), 1,4-διοξάνης (0,5 ml), νερού (0,5 ml) τοποθετείται σε ειδικό δοχείο για μικροκύματα και απαερώνεται για 30 λεπτά. Ακολουθεί προσθήκη του καταλύτη Pd(P(Ph)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg, 0,04 mmol), απαέρωση για 30 λεπτά και το δοχείο τοποθετείται σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων (300W, 135°C, 20 λεπτά). Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται 4 φορές (συνολική ποσότητα του αρχικού **155b** 1g). Αφού το μίγμα ψυχθεί, ένα μέρος του διαλύτη συμπυκνώνεται υπό κενό, προστίθεται νερό (60ml) και διχλωρομεθάνιο (180 ml), οι δυο φάσεις διαχωρίζονται και η οργανική στιβάδα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα HCl 1N (30 ml), κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (30 ml), ξηραίνεται με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 10/90), και προκύπτει το προϊόν ως κίτρινο στερεό σε απόδοση 78% (843 mg).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 338,407

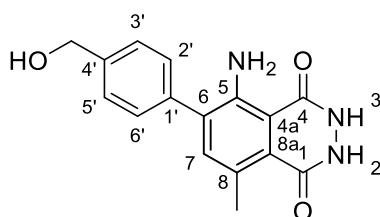
**MS (EI) m/z:** 339,21 ([M+H]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: m/z 361,1522, βρέθηκε: m/z 361,1520.

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 1/9, R<sub>f</sub>=0,57

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (app d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-3'), 7,43 (app d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H-2'), 7,12 (s, 1H, H-6), 5,30 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,77 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,27 – 4,16 (m, 1H, H-b), 2,55 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,14 – 1,99 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1,84 – 1,69 (m, 2H, OH, CHCH<sub>2</sub>), 1,46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-a), 0,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H-d). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,81, 169,40, 141,34, 141,17, 138,50, 136,27, 133,76, 128,99, 127,82, 127,71, 126,53, 111,60, 64,94, 48,62, 27,05, 18,68, 16,61, 11,49.

**Σύνθεση της 5-αμινο-6-(4-(υδροξυμεθυλο)φαινυλο-8-μεθυλο-2,3-διυδροφθαλαζιν-1,4-διόνης (167)**



Σε ειδικό δοχείο υψηλών πιέσεων, εναιώρημα του φθαλιμιδίου **168** (336 mg, 0,99 mmol) σε υδατικό διάλυμα υδραζίνης (50% - 60%, 1 ml) θερμαίνεται στους 120°C για 18 ώρες. Το διάλυμα αφήνεται να ψυχθεί και οι πτητικές ουσίες απομακρύνονται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε υδατικό διάλυμα HCl 10N (1 ml) και αιθανόλης (1 ml) και θερμαίνεται στους 50°C για 15 λεπτά. Στη συνέχεια, ο διαλύτης συμπυκνώνεται και το στερεό εκπλένεται με διαιθυλαιθέρα και παραλαμβάνεται το προϊόν ως κίτρινο στερεό (294 mg, 100%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

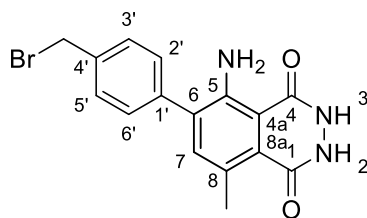
**Μοριακό Βάρος:** 297,314

**MS (EI) m/z:** 298,21 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/ DCM, 1/9, R<sub>f</sub>=0,4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43 (app s, 4H, H-2',3'), 7,28 (s, 1H, H-7), 4,55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,59 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 161,65, 153,06, 148,52, 145,30, 142,09, 138,65, 136,01, 128,50, 127,05, 124,05, 122,23, 112,31, 62,62, 22,02.

**Σύνθεση της 5-αμινο-6-(4-(βρωμομεθυλο)φαινυλο-8-μεθυλο-2,3-διυδροφθαλαζιν-1,4-διόνης (166)**



Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει την αλκοόλη **167** (197 mg, 0,66 mmol), προστίθεται στους 0°C υπό ατμόσφαιρα αργού, διάλυμα HBr σε οξικό οξύ (6 ml). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 30 λεπτά στους 0°C και έπειτα για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε πάγο, το προκύπτον ίζημα διηθείται, εκπλένεται περαιτέρω με παγωμένο νερό και παραλαμβάνεται το προϊόν ως υποκίτρινο στερεό (120 mg, 50%).

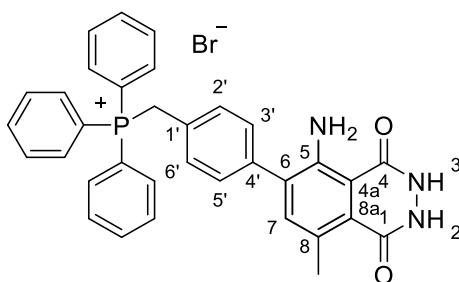
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>BrO<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 360,211

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/ DCM, 1/9, R<sub>f</sub>=0,4

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,57 (app d, J = 7,5 Hz, 2H, H-3'), 7,45 (app d, J = 7,4 Hz, 2H, H-2'), 7,23 (s, 1H, H-7), 4,77 (s, 2H, BrCH<sub>2</sub>), 2,56 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>).

**Σύνθεση του (4-(5-αμινο-8-μεθυλο-1,4-διοξο-1,2,3,4-τετραυδροφθαλαζιν-6-υλο)βενζυλο)τριφαινυλοφώσφινο βρωμιδίου (165)**



Σε διάλυμα του βρωμιδίου **166** (50 mg, 0,14 mmol) σε άνυδρο ακετρονιτρίλιο (3 mL), προστίθεται τριφαινυλοφωσφίνη (109 mg, 0,42 mmol) και το μίγμα αφήνεται να θερμανθεί υπό αναρροή (reflux) για 18 ώρες υπό ροή αργού. Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το φωσφονιακό κατιόν παραλαμβάνεται ως κίτρινο στερεό από χρωματογραφία στήλης (MeOH/DCM: 2/98 έως 10/90), (54,9 mg, 63%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P

**Μοριακό Βάρος:** 622,503

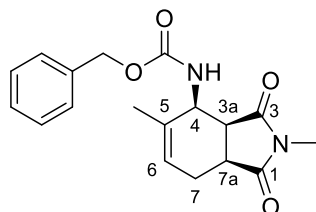
**MS (EI) m/z:** 542,22 ([M]<sup>+</sup>)

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P [M]<sup>+</sup>: m/z 542,1992, βρέθηκε: m/z 542,1992.

**Σύστημα έκλουσης:** MeOH/DCM, 10/90 R<sub>f</sub>=0,57

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,23 (bs, 2H, CONH), 7,92 (td, J = 7,1, 1,8 Hz, 3H, P(Ph)<sub>3</sub>), 7,79 – 7,69 (m, 12H, P(Ph)<sub>3</sub>), 7,30 (app d, J = 7,8 Hz, 2H, H-3'), 7,16 (s, 1H, H-7), 7,07 (app dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 2H, H-2'), 6,98 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5,20 (d, J = 15,7 Hz, 2H, PCH<sub>2</sub>), 2,55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 163,47, 156,01, 147,10, 140,13, 140,05 (d, J = 3,8 Hz, C-4'), 136,49 (d, J = 2,9 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> παρα), 135,43 (d, J = 9,8 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ορθο), 132,97 (d, J = 5,4 Hz, C-2'), 131,41 (d, J = 12,6 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> μετα), 130,70 (d, J = 3,3 Hz, C-3'), 129,67, 128,52 (d, J = 8,7 Hz, C-1'), 126,07, 125,17, 119,12 (d, J = 86,2 Hz, P(Ph)<sub>3</sub> ipso), 113,55, 30,45 (d, J = 47,7 Hz, PCH<sub>2</sub>), 22,56. **<sup>31</sup>P NMR** (81 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 23,91.

**Σύνθεση του βενζυλο((3aS,4S,7aS)- 2,5-διμεθυλο-1,3-διοξο-2,3,3a,4,7,7a-εξαυδρο-1H-ισοινδολο-4-υλ)καρβαμικού εστέρα (174)** <sup>77</sup>



Σε ειδικό δοχείο υψηλών πιέσεων, προστίθεται ο-βενζυλοκαρβαμίδιο **34** (720 mg, 4,76 mmol), N-μεθυλο-μαλεϊμίδιο **37** (397 mg, 3,3 mmol), (E)-2-μεθυλοβουτ-2-ενάλη **175** (200 mg, 2,38 mmol), ένυδρο p-τολουολισουλφονικό οξύ (2% mol) και N-μεθυλοπυρρολιδόνη (1 ml) και θερμαίνονται για 48 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα αποχύνεται σε πάγο (40 ml) και το προκύπτον διάλυμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 40 ml). Οι οργανικές στιβάδες ενώνονται, εκπλένονται με νερό (4 x 20 ml), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.: 30/70 έως 40/60) και προκύπτει το **174** ως καφέ κολλώδες στέρεο (567 mg, 45%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

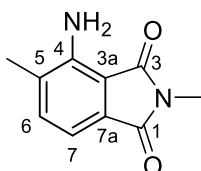
**Μοριακό Βάρος:** 328,368

**MS (ESI) m/z:** 346,11 ( $[M+NH_4]^+$ )

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 2/8,  $R_f=0,3$

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 – 7,27 (m, 5H, ArH), 6,57 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H, NH), 5,46 (m, 1H, H-6), 5,09 (s, 2H,  $CH_2O$ ), 4,37 (m, 1H, H-4), 3,04 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, H-3a), 2,82 (s, 3H, N- $CH_3$ ), 2,50 (m, 1H, H-7a), 2,1 (m, 2H, H-7), 1,59 (s, 3H,  $CH_3C=$ ).

**Σύνθεση της 4-αμινο-2,5-διμεθυλοισοϊνδολινο-1,3-διόνης (173)** <sup>77, 223</sup>



Σε σφαιρική φιάλη, στην οποία έχει προσαρμοστεί σωλήνας  $CaCl_2$ , προστίθεται μίγμα του φθαλιμιδίου **174** (600 mg, 0,31 mmol), τριγλύμης (3 ml) και 10% Pd σε ενεργό άνθρακα και θερμαίνονται στους  $140^\circ C$  για 48 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης διηθείται από celite, το διήθημα συμπυκνώνεται και το προϊόν παραλαμβάνεται έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/ P.E.:0/100 έως 40/60), ως κίτρινο στερεό (180 mg, 52%).

**Μοριακός Τύπος:**  $C_{10}H_{10}N_2O_2$

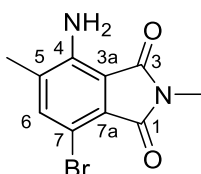
**Μοριακό Βάρος:** 190,202

**MS (ESI) m/z:** 191,08 ( $[M+H]^+$ )

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 1/9,  $R_f=0,47$

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,24 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H, H-6), 7,04 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-7), 5,22 (bs, 2H,  $NH_2$ ), 2,21 (s, 3H,  $CH_3C=$ ).  **$^{13}C$  NMR** (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,61, 168,76, 143,88, 135,16, 130,68, 129,38, 112,40, 111,09, 29,69, 23,45. Τριγλύμη (25% mol)  **$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,66 (s,  $CH_3O$ ), 3,36 (s,  $CH_2CH_2O$ ).  **$^{13}C$  NMR**  $\delta$  71,90, 70,57, 70,49, 59,00.

**Σύνθεση της 4-αμινο-7-βρωμο-2,5-διμεθυλοισοϊνδολινο-1,3-διόνης (172)**





Φθαλιμίδιο **173** (85 mg, 0,37 mmol) προστίθεται σε διάλυμα *N*-βρωμοσουκινιμιδίου (65 mg, 0,37 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (2 ml) και το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου, απουσία φωτός για 15 λεπτά. Έπειτα, ο διαλύτης συμπυκνώνεται υπό κενό και το στερεό υπόκειται σε χρωματογραφία στήλης (EtOAc/P.E.: 0/100 έως 10/90), όπου παραλαμβάνεται ως κίτρινο στερεό (50 mg, 51%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

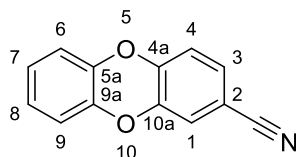
**Μοριακό Βάρος:** 269,098

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 10/90 R<sub>f</sub>=0,7

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (s, 1H, H-6), 5,29 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,11 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

### Σύνθεση του παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνης

**Σύνθεση του διβενζο[*b,e*][1,4]διοξιν-2-καρβονιτριλίου (**178**)**<sup>211</sup>



Σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με συσκευή Dean-Stark, προστίθεται υπό αργό κατεχόλη **180** (500 mg, 4,54 mmol), 3,4-διφθοροβενζυλονιτρίλιο **179** (632 mg, 4,54 mmol), άνυδρο *N,N*-διμεθυλοφορμαμίδιο (14 ml), άνυδρο τολουόλιο (5 ml) και K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 g, 13 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται υπό αναρροή για 5 ώρες και έπειτα η θερμοκρασία προσαρμόζεται στους 50-70°C. Το μίγμα αποχύνεται σε 120ml νερού/πάγου, αναδεύεται, διηθείται και εκπλένεται με νερό. Το προϊόν αφήνεται υπό κενό για 3 ημέρες και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό (892 mg, 94%).

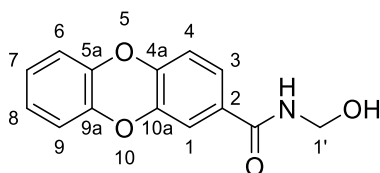
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 209,204

**Σύστημα έκλουσης:** DCM/p.E., 40/60 R<sub>f</sub>=0,43

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 – 6.75 (m, 7H). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,05, 142,49, 141,16, 141,02, 128,63, 124,88, 124,61, 119,91, 118,07, 117,30, 116,61, 107,19.

## Σύνθεση του *N*-(υδροξυμεθυλο)διβενζο[*b,e*][1,4]διοξιν-2-καρβοξαμίδιο **181** (παραπροϊόν)<sup>214</sup>



Σε αναδευόμενο διάλυμα παραφορμαλδεΐδης (30 mg, 1,004 mmol) σε οξικό οξύ (2 ml), που βρίσκεται σε παγόλουτρο, προστίθεται η διοξίνη **178** (100 mg, 0,48 mmol). Ακολουθεί η προσθήκη διαλύματος HBr σε οξικό οξύ (30% w/v, 7,2 ml). Με το πέρας της προσθήκης, το παγόλουτρο αφαιρείται, και η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου, υπό ανάδευση για 24 ώρες. Το μίγμα αραιώνεται με νερό (10 ml) και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (20 ml) και οξικό αιθυλεστέρα (20 ml). Οι οργανικές στιβάδες εκπλένονται ξεχωριστά με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 ml), ξηραίνονται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ενώνονται και συμπυκνώνονται υπό κενό. Το στερεό που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (MeOH/DCM: 5/95) και παραλαμβάνεται η διοξίνη **181** (17mg).

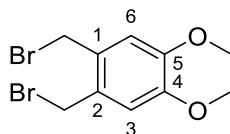
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 257,245

**Σύστημα έκλουσης:** DCM/MeOH, 97/3 R<sub>f</sub>=0,13

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,11 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 3H), 5,71 (t, *J* = 6,7, 1H), 4,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 164,62, 143,83, 142,63, 141,07, 140,95, 130,38, 124,82, 124,63, 123,84, 116,58 (2C), 116,30, 115,47, 62,97.

**Σύνθεση του 1,2-bis-(βρωμομεθυλο)-4,5-διμεθοξυβενζόλιο (185)** <sup>214, 224</sup>



Σε σφαιρική φιάλη υπό αργό, που περιέχει διάλυμα 1,2-διμεθοξυβενζολίου **186** (2 g, 1,4 mmol) σε διχλωρομεθάνιο (7,5 ml), προστίθεται παραφορμαλδεΐδη (1,08 g, 3,6 mmol). Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος HBr σε οξικό οξύ (30%

w/v, 7,35 ml, 4,2 mmol) και οξικού οξέος (17,4 ml). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες και έπειτα θερμαίνεται στους 65°C για μια ώρα. Το μίγμα αποχύνεται σε 200 ml πάγου. Το λευκό στερεό διηθείται, εκπλένεται με παγωμένο νερό, εξάνιο και διαιθυλεθέρα (3,5 g, 78%).

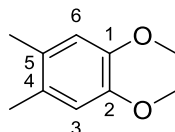
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NBr<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 324,012

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub>=0,8

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,81 (s, 2H, ArH), 4,60 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Br), 3,84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,49, 129,09, 113,65, 56,12, 30,73.

**Σύνθεση του 4,5-διμεθοξυ-ο-ξυλολίου (184)** <sup>216</sup>



Σε αναδευόμενο διάλυμα του διβρωμιδίου **185** (3,5 g, 1,1 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (20 ml), προστίθεται σταδιακά υπό αργό LiAlH<sub>4</sub> (0,9 g, 2,3 mmol). Το εναιώρημα που σχηματίζεται, θερμαίνεται υπό αναρροή για 2 ώρες και στη συνέχεια επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, προστίθεται υπό ανάδευση νερό (0,9 ml), 15% υδατικό διάλυμα NaOH (0,9 ml) και νερό (2,7 ml). Σταδιακά σχηματίζεται μια στερεή, λευκή μάζα. Η οργανική στιβάδα διαχωρίζεται με διήθηση και το στερεό εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 25 ml). Οι οργανικές στιβάδες ενώνονται, ξηραίνονται με MgSO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται με συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν παραλαμβάνεται, υστέρη από ανακρυστάλλωση σε μίγμα διαλυτών διχλωρομεθανίου/ εξανίου, ως λευκό στερεό (1,67 g, 91%).

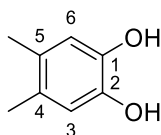
**Μοριακός Τύπος:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

**Μοριακό Βάρος:** 166,22

**Σύστημα έκλουσης:** DCM, R<sub>f</sub>=0,56

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,67 (s, 2H, ArH), 3,84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2,20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,71, 128,17, 113,40, 55,97, 19,22.

**Σύνθεση της 4,5-διμεθυλοβενζεν-1,2-διόλης (183)** <sup>217</sup>



Υπό ατμόσφαιρα αργού, διάλυμα  $\text{BBr}_3$  (1,0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10,1 ml, 10,1 mmol) προστίθεται σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη, που περιέχει διάλυμα του **184** (1,5 g, 9,6 mmol) σε άνυδρο διχλωρομεθάνιο (13 ml) στους  $-78^\circ\text{C}$ . Μετά το πέρας της προσθήκης, η θερμοκρασία της αντίδρασης επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνεται να αναδεύεται για 30 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται σταδιακά νερό (20 ml) και το μίγμα αφήνεται υπό ανάδευση, μέχρι να διαλυθούν όλα τα στερεά υπολείμματα. Το εναιώρημα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 10ml), οι οργανικές φάσεις ενώνονται και ακολουθεί ξήρανση με  $\text{MgSO}_4$  και συμπύκνωση υπό κενό. Το προϊόν παραλαμβάνεται, έπειτα από ανακρυστάλλωση σε μίγμα διαλυτών διχλωρομεθανίου/εξανίου, ως λευκό στερεό (622 mg, 47%).

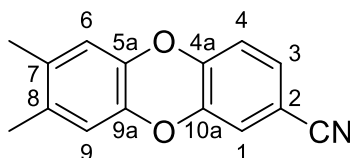
**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$

**Μοριακό Βάρος:** 138,166

**Σύστημα έκλουσης:** DCM,  $R_f=0,1$

**$^1\text{H}$  NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,66 (s, 2H, ArH), 4,89 (brs, 2H, OH), 2,14 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141,11, 129,14, 116,68, 19,14.

**Σύνθεση του 7,8-διμεθυλοδιβενζο[b,e][1,4]διοξιν-2-καρβονιτριλίου (182)<sup>211</sup>**



Σε δίλαιμη προξηραμένη σφαιρική φιάλη, συνδεδεμένη με μια Dean-Stark παγίδα, τοποθετείται η διόλη **183** (622 mg, 4,5 mmol), το διφθορονιτριλίο **179** (626 mg, 4,5 mmol), άνυδρο N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο (13,5 ml) και άνυδρο τολουόλιο (4,5 ml). Ακολουθεί προσθήκη άνυδρου  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,87 g, 13,5 mmol) και η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 5 ώρες. Έπειτα, η θερμοκρασία προσαρμόζεται στους 50 -  $70^\circ\text{C}$ , το μίγμα αποχύνεται σε 120ml νερού/πάγου,

αναδεύεται, διηθείται και εκπλένεται με νερό. Το προϊόν αφήνεται υπό κενό για 3 ημέρες και παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό (569 mg, 53%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

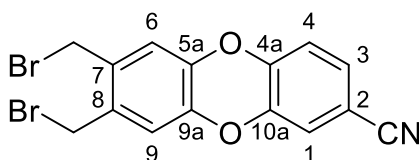
**Μοριακό Βάρος:** 237,258

**MS (ESI) m/z:** 255,00 ([M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>)

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/ P.E., 3/7, R<sub>f</sub>=0,82

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H, H-3), 7,06 (d, *J* = 1,9Hz, 1H, H-1), 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H-4), 6,62 (s, 2H, H-6, H-9), 2,10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,49, 142,88,138,71, 138,58, 133,11, 132,82, 128,47, 120,02, 118,33 , 117,44, 117,37, 106,94, 19,21.

**Σύνθεση του 7,8-bis(βρωμομεθυλο)διβενζο[b,e][1,4]διοξιν-2-καρβονιτριλίου (177)**



Σε σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προστίθενται η διοξίνη **182** (100mg, 0,42mmol), τετραχλωράνθρακας (2 ml), *N*-βρωμοσουκινιμίδιο (157mg, 0,88 mmol) και βενζόυλο υπεροξειδίο (1 mg, 0,0041 mmol). Το μίγμα βράζει με αναρροή για 24 ώρες. Ο διαλύτης συμπυκνώνεται, το στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (EtOAc/P.E.: 0/100 έως 50/50) και το προϊόν παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό (17 mg, 15%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>2</sub>

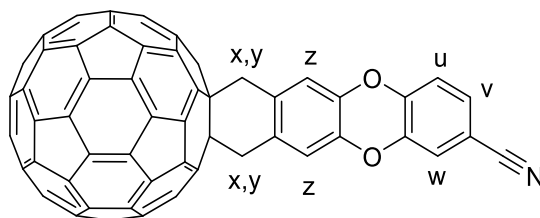
**Μοριακό Βάρος:** 395,05

**MS (ESI) m/z:** ασταθές, μη ανιχνεύσιμο

**Σύστημα έκλουσης:** EtOAc/p.E., 30/70 R<sub>f</sub>=0,82

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (m, 1H, H-3), 7,12 (m, 1H, H-1), 6,93 (s, 1H, H-4), 6,89 (s, 2H, H-6, H-9), 4,52 (s, 4H). **<sup>13</sup>C NMR:** ασταθές στο διαλύτη.

**Σύνθεση του παραγώγου C<sub>60</sub>-διοξίνη (176)**



Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, προστίθεται το C<sub>60</sub> **69** (49 mg, 0,07 mmol), ιωδίδιο του τετραβουτυλαμμωνίου (75 mg, 0,20 mmol) και διαλύονται σε 30 ml άνυδρου τολουολίου. Το σύστημα τοποθετείται σε υπερήχους και απαερώνεται. Ακολουθεί προσθήκη διαλύματος του **177** (40 mg, 0,10 mmol) σε άνυδρο τολουόλιο (3 ml) και το σύστημα απαερώνεται ξανά. Η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 18 ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επανέρχεται σε θερμοκρασία δωματίου, αραιώνεται με πετρελαϊκό αιθέρα (50 ml) και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, (τολουόλιο/P.E., 2/1). Το προϊόν συλλέγεται και εκπλένεται με εξάνιο και παραλαμβάνεται ως καφέ στερεό (15 mg, 23%).

**Μοριακός Τύπος:** C<sub>60</sub>(C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>)

**Μοριακό Βάρος:** 955,063

**HRMS (ESI)** υπολογίστηκε για τον μοριακό τύπο C<sub>60</sub>(C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>)(C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>)<sub>3</sub> M+nNa, [M+nNa]<sup>+</sup>: m/z 1452,230, βρέθηκε: m/z 1452,226.

**Σύστημα έκλουσης:** τολουόλιο/p.E., 1/1,) R<sub>f</sub>=0,5

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (m, 1H, H-u ή H-v), 7,19 (d, J = 3,0 Hz, 2H, H-z), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H, H-w), 7,05 – 6,90 (m, 1H, H-u ή H-v), 4,70 (d, J = 22,5 Hz, 2H, H-x ή H-y), 4,37 (d, J = 25,6 Hz, 1H, H-x ή H-y).

### Συντμήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια

3-APA	3-αμινοφθαλικό οξύ
ALA	5-αμινολεβουλινικό οξύ
atm	Ατμόσφαιρες, μονάδα πίεσης
ATP	Τριφωσφορική Αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate)
BCMU	Καρμουσίνη
BNCT	Θεραπεία μέσω δέσμευσης νετρονίων Βορίου (Boron Neutron Capture Therapy)
BPO	Βενζοϋλοϋπεροξειδίο
CCNU	Λομουσίνη
DIEA	<i>N,N</i> -Δισοπροπυλαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	<i>N,N</i> -διμεθυλοφορμαμίδιο ( <i>N,N</i> -Dimethyl Formamide)
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξειδίο (Dimethyl Sulfoxide)
DMU	1,3-διμεθυλουρία
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic Acid)
EGFR	Υποδοχέας του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor)
HRP	Υπεροξειδάση του χρένου
IC <sub>50</sub>	Η μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση κατά το ήμισυ
IPR	Κανόνας απομονωμένων παντεγώνων
LEDs	Δίοδοι Εκπομπής Φωτός

MDM2	Murine Double Minute-2
MGMT	O-6-μεθυλογουανίνη-DNA-μεθυλοτρανσφεράση
MRI	Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
mtDNA	Μιτοχονδριακό DNA
NBS	<i>N</i> -Βρωμοσουκινιμίδιο
OPV	Οργανικά Φωτοβολταϊκά Συστήματα
p16	Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
PBG	Πορφοχολινογόνο
PDFA	Αυξητικός Παράγοντας Αιμομεταλίων
PDT	Φωτοδυναμική Θεραπεία
PpIX	Πρωτοπορφυρίνη IX
ppm	Μέρη ανά εκατομμύριο (parts per million)
PS	Φωτοευαισθητοποιητής
PTEN	Ομόλογο της Φωσφατάσης και Τενσίνης
RNA	Ριβονουκλεϊκό οξύ
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
rt	Θερμοκρασία δωματίου
THF	Τετραϋδροφουράνιο (tetrahydrofuran)
TLC	Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας
TPP	Τριφαινυλοφωσφονιακά κατιόντα
TMZ	Τεμοζολομίδη



VEGF	Αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΑΕΦ	Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός
ΑΙΒΝ	Αζω-ισοβουτυρονιτρίλιο
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΠΓΒ	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα

## BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Stetson, L.; Virk, S.; Barnholtz-Sloan, J. S., Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog. Neurol. Surg.* **2018**, *30*, 1-11.
2. Kleihues, P.; Louis, D. N.; Scheithauer, B. W.; Rorke, L. B.; Reifenberger, G.; Burger, P. C.; Cavenee, W. K., The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2002**, *61* (3), 215-25; discussion 226-9.
3. Tetard, M. C.; Vermandel, M.; Mordon, S.; Lejeune, J. P.; Reyns, N., Experimental use of photodynamic therapy in high grade gliomas: a review focused on 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis. Photodyn. Ther.* **2014**, *11* (3), 319-30.
4. Nelson, S. J.; Cha, S., Imaging Glioblastoma Multiforme. *Cancer. J.* **2003**, *9*, 135-146.
5. Kleihues, P.; Ohgaki, H., Primary and secondary glioblastomas: From concept to clinical diagnosis. *Neuro. Oncol.* **1999**, *1*, 44-51.
6. Louis, D. N., Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu. Rev. Pathol.* **2006**, *1*, 97-117.
7. Corso, C. D.; Bindra, R. S., Success and Failures of Combined Modalities in Glioblastoma Multiforme: Old Problems and New Directions. *Semin. Radiat. Oncol.* **2016**, *26* (4), 281-98.
8. Hochberg, F. H.; Pruitt, A., Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* **1980**, *30* (9), 907-11.
9. Norden, A. D.; Wen, P. Y., Glioma therapy in adults. *Neurologist.* **2006**, *12* (6), 279-92.
10. Esteller, M.; Garcia-Foncillas, G.; Andion, E.; Goodman, S. N.; Hidalgo, O. F.; Vanaclocha, V.; Baylin, S. B.; Herman, J. G., Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New. Eng. J. Med.* **2000**, *343*, 1350-1354.
11. Iacob, G.; Dinca, E. B., Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J. Med. Life.* **2009**, *2* (4), 386-393.
12. Abdel-Kader, H. M., *Photodynamic Therapy- From Theory to Application*. 1 ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2014; p 312.
13. Hamblin, M. R.; Abrahamse, H., Inorganic Salts and Antimicrobial Photodynamic Therapy: Mechanistic Conundrums? *Molecules* **2018**, *23* (12).
14. Kwiatkowski, S.; Knap, B.; Przystupski, D.; Saczko, J.; Kedzierska, E.; Knap-Czop, K.; Kotlinska, J.; Michel, O.; Kotowski, K.; Kulbacka, J., Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *106*, 1098-1107.
15. Baptista, M. S.; Cadet, J.; Di Mascio, P.; Ghogare, A. A.; Greer, A.; Hamblin, M. R.; Lorente, C.; Nunez, S. C.; Ribeiro, M. S.; Thomas, A. H.; Vignoni, M.; Yoshimura, T. M., Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93* (4), 912-919.

16. Fitzgerald, F., *Photodynamic Therapy (PDT): Principles, Mechanisms and Applications*. Nova Science Publishers: 2017; p 145
17. Josefsen, L. B.; Boyle, R. W., Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met. Based. Drugs*. **2008**, *2008*, 276109.
18. Rimington, C., Spectral-Absorption Coefficients of some Porphyrins in the Soret-Band Region. *Biochem. J.* **1960**, *75* (3), 620-623.
19. Gandini, S. C. M.; Yushmanov, V. E.; Borissevitch, I. E.; Tabak.M., Interaction of the Tetra(4-sulfonatophenyl)porphyrin with Ionic Surfactants: Aggregation and Location in Micelles. *Langmuir*. **1999**, *15*, 6233-6243.
20. Kim, J.; Santos, O. A.; Park, J. H., Selective photosensitizer delivery into plasma membrane for effective photodynamic therapy. *J. Control. Release*. **2014**, *191*, 98-104.
21. Kessel, D., Probing the structure of HPD by fluorescence spectroscopy. *Photochem. Photobiol.* **1989**, *50* (3), 345-350.
22. Pandey, R. K.; Bellnier, D. A.; Smith, K. M.; Dougher, T. J., Chlorin and porphyrin derivatives as potential photosensitizers in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53* (1), 65-72.
23. Detty, M. R.; Gibson, S. L.; Wagner, S. J., Current Clinical and Preclinical Photosensitizers for Use in Photodynamic Therapy. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (16), 3897-3915.
24. Schoenfeld, N.; Epstein, O.; Lahav, M.; Mamet, R.; Shaklai, M.; Atsmon, A., The heme biosynthetic pathway in lymphocytes of patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Cancer. Lett.* **1988**, *43*, 43-48.
25. Ke, H.; Sigala, P. A.; Miura, K.; Morrissey, J. M.; Mather, M. W.; Crowley, J. R.; Henderson, J. P.; Goldberg, D. E.; Long, C. A.; Vaidya, A. B., The heme biosynthesis pathway is essential for Plasmodium falciparum development in mosquito stage but not in blood stages. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289* (50), 34827-37.
26. Etminan, N.; Peters, C.; Ficnar, J.; Anlasik, S.; Bunemann, E.; Sloty, P. J.; Hanggi, D.; Steiger, H. J.; Sorg, R. V.; Stummer, W., Modulation of migratory activity and invasiveness of human glioma spheroids following 5-aminolevulinic acid-based photodynamic treatment. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* **2011**, *115* (2), 281-8.
27. Coupienne, I.; Fettweis, G.; Rubio, N.; Agostinis, P.; Piette, J., 5-ALA-PDT induces RIP3-dependent necrosis in glioblastoma. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10* (12), 1868-78.
28. Kim, H. C.; Luo, Y.; Li, G.; Kessel, D., Enhanced Apoptotic Response to Photodynamic Therapy after bcl-2 Transfection. *J. Cancer. Res.* **1999**, *59*, 3429-3432.
29. Mazure, N. M.; Pouyssegur, J., Hypoxia-induced autophagy: cell death or cell survival? *Curr. Opin. Cell. Biol.* **2010**, *22* (2), 177-80.
30. Hebeda, K. M.; Saarnak, A. E.; Olivo, M.; Sterenborg, H. J. C. M.; Wolbers, J. G., 5-Aminolevulinic Acid Induced Endogenous Porphyrin

Fluorescence in 9L and C6 Brain Tumours and in the Normal Rat Brain. *Acta Neurochir.* **1998**, *140*, 503-513.

31. Hirschberg, H.; Sun, C. H.; Krasieva, T.; Madsen, S. J., Effects of ALA-mediated photodynamic therapy on the invasiveness of human glioma cells. *Lasers. Surg. Med.* **2006**, *38* (10), 939-45.

32. Ji, Y.; Walstad, D.; Brown, J. T.; Powers, S. K., Interstitial Photoradiation Injury of Normal Brain. *Laser. Surg. Med.* **1992**, *12*, 425-431.

33. Dąbrowski, J. M., Reactive Oxygen Species in Photodynamic Therapy: Mechanisms of Their Generation and Potentiation. In *Inorganic Reaction Mechanisms*, 2017; pp 343-394.

34. Wilson, B. C.; Jeeves, W. P.; Lowe, D. M., In vivo and post mortem measurements of the attenuation spectra of light in mammalian tissues. *Photochem. Photobiol.* **1985**, *42* (2), 153 - 162.

35. Plaetzer, K.; Krammer, B.; Berlanda, J.; Berr, F.; Kiesslich, T., Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers. Med. Sci.* **2009**, *24* (2), 259-68.

36. Weishaupt, K. R.; Gomer, C. J.; Dougherty, T. J., Identification of Singlet Oxygen as the Cytotoxic Agent in Photo-inactivation of a Murine Tumor. *J. Cancer Res* **1976**, *36*, 2326-2329.

37. Foote, C. S., Definition of Type I and Type II photosensitized oxidation. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54* (5), 659.

38. Yoon, I.; Li, J. Z.; Shim, Y. K., Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clin. Endosc.* **2013**, *46* (1), 7-23.

39. Akhlynina, T. V.; Jans, D. A.; Rosenkranz, A. A.; Statsyuk, N. V.; Balashova, I. Y.; Toth, G.; Pavo, I.; Rubin, A. B.; Sobolev, A. S., Nuclear Targeting of Chlorin e6 Enhances Its Photosensitizing Activity. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272* (33), 20328–20331.

40. Woodburn, K. W.; Vardaxis, N. J.; Hill, J. S.; Kaye, A. H.; Phillips, D. R., Subcellular localization of porphyrins using confocal laser scanning microscopy. *J. Photochem. Photobiol.* **1991**, *54* (5), 725-732.

41. Lottner, C.; Knuechel, R.; Bernhardt, G.; Brunner, H., Distribution and subcellular localization of a water-soluble hematoporphyrin-platinum(II) complex in human bladder cancer cells. *Cancer. Lett.* **2004**, *215* (2), 167-77.

42. Murant, R. S.; Gibson, S. L.; Hilf, R., Photosensitizing Effects of Photofrin II on the Site-selected Mitochondria! Enzymes Adenylate Kinase and Monoamine Oxidase. *Cancer. Res.* **1987**, *47*, 4323-4328.

43. Hardwick, J. M.; Gribkoff, V. K.; Jonas, E. A., *The Functions, Disease-Related Dysfunctions, and Therapeutic Targeting of Neuronal Mitochondria*. Wiley: 2016; Vol. 1, p 526.

44. Pieczenik, S. R.; Neustadt, J., Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp. Mol. Pathol.* **2007**, *83* (1), 84-92.

45. Tornroth-Horsefield, S.; Neutze, R., Opening and closing the metabolite gate. *PNAS.* **2008**, *105* (50), 19565–19566.

46. Rich, P. R.; Bonner, W. D., The sites of superoxide anion generation in Higher Plant Mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* **1978**, *188* (1), 206-213.
47. Morgan, J.; Potter, W. R.; Oseroff, A. R., Comparison of Photodynamic Targets in a Carcinoma Cell Line and Its Mitochondrial DNA-Deficient Derivative. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *71* (6), 747–757.
48. Lei, W.; Xie, J.; Hou, Y.; Jiang, G.; Zhang, H.; Wang, P.; Wang, X.; Zhang, B., Mitochondria-targeting properties and photodynamic activities of porphyrin derivatives bearing cationic pendant. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2010**, *98* (2), 167-71.
49. Millard, M.; Gallagher, J. D.; Olenyuk, B. Z.; Neamati, N., A selective mitochondrial-targeted chlorambucil with remarkable cytotoxicity in breast and pancreatic cancers. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (22), 9170-9.
50. Smith, R. A.; Porteous, C. M.; Gane, A. M.; Murphy, M. P., Delivery of bioactive molecules to mitochondria in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **2003**, *100* (9), 5407-12.
51. Dong, L. F.; Jameson, V. J.; Tilly, D.; Prochazka, L.; Rohlena, J.; Valis, K.; Truksa, J.; Zabalova, R.; Mahdavian, E.; Kluckova, K.; Stantic, M.; Stursa, J.; Freeman, R.; Witting, P. K.; Norberg, E.; Goodwin, J.; Salvatore, B. A.; Novotna, J.; Turanek, J.; Ledvina, M.; Hozak, P.; Zhivotovsky, B.; Coster, M. J.; Ralph, S. J.; Smith, R. A.; Neuzil, J., Mitochondrial targeting of alpha-tocopheryl succinate enhances its pro-apoptotic efficacy: a new paradigm for effective cancer therapy. *Free. Radic. Biol. Med.* **2011**, *50* (11), 1546-55.
52. Weeks, I., Chemiluminescence: the phenomenon. In *Chemiluminescence Immunoassay*, 1 ed.; Elsevier Science: 1992; Vol. 29, pp 1-293.
53. Barni, F.; Lewis, S. W.; Berti, A.; Miskelly, G. M.; Lago, G., Forensic application of the luminol reaction as a presumptive test for latent blood detection. *Talanta.* **2007**, *72* (3), 896-913.
54. Dodeigne, C.; Thunus, L.; Lejeune, R., Chemiluminescence as diagnostic tool. A review. *Talanta.* **2000**, *51* (3), 415-39.
55. Lind, J.; Merenyi, G., Determination of the chemiluminescence quantum yield of luminol in rapid chemical reactions. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *82* (2), 331-334.
56. Skripnikova, T. A.; Lysova, S. S.; Zevatskii, Y. E.; Myznikov, L. V.; Vorona, S. V.; Artamonova, T. V., Physico-chemical properties of isomeric forms of luminol in aqueous solutions. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1154*, 59-63.
57. Merinyi, G.; Lind, J.; Shen, X.; Eriksen, T. E., Oxidation Potential of Luminol. Is the Autoxidation of Singlet Organic Molecules an Outer-Sphere Electron Transfer? *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 748-752.
58. Roswell, D. F.; White, E. M., The Chemiluminescence of Luminol and Related Hydrazides. *Meth. Enzym.* **1978**, *LVII*, 409-423.
59. Merenyi, G.; Lind, J.; Eriksen, T. E., Luminol Chemiluminescence: Chemistry, Excitation, Emitter. *J. Biolumin. Chemilumin.* **1990**, *5*, 53-56.

60. Yuan, J.; Shiller, A. M., Determination of Subnanomolar Levels of Hydrogen Peroxide in Seawater by Reagent-Injection Chemiluminescence Detection. *Anal. Chem.* **1999**, *71* (10), 1975-1980.
61. White.E.H.;; Zafiriou.O.;; Kagi.H.H.;; Hill.J.H.M., Chemilunimescence of Luminol: The Chemical Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (5), 940-941.
62. Sulaiman, K. O.; Onawole, A. T.; Shuaib, D. T.; Saleh, T. A., Quantum chemical approach for chemiluminescence characteristics of di-substituted luminol derivatives in polar solvents. *J. Mol. Liq.* **2019**, *279*, 146-153.
63. Drew, H. D. K.; Pearman, F. H., 132. Chemiluminescent organic compounds. Part IV. Amino- and hydrazino-cyclophthalhydrazides and their relative luminescent power. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1937**, 586-591.
64. Brundrett, R. B.; White, E. H., Synthesis and Chemiluminescence of Derivatives of Luminol and Isoluminol. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (24), 7497-7502.
65. Deepa, S.; Rajasekhara Reddy, S.; Rajendrakumar, K., Green Chemiluminescence of Highly Fluorescent Symmetrical Azo-Based Luminol Derivative. *Orient. J. Chem.* **2018**, *34* (2), 894-905.
66. Cross, B. E.; Drew, H. D. K., Chemiluminescent Organic Compounds. Part VIII. Substitution in the Amino-group of " Luminol " and its Effect on the Luminescence. *J. Chem. Soc.* **1949**, (0), 638-641.
67. Omote, Y.; Miyake, T.; Ohmori, S.; Sugiyama, N., The Chemiluminescence of acyl luminols. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, *39*, 932-935.
68. Omote, Y.; Miyake, T.; Ohmori, Y.; Sugiyama, N., The Chemiluminescence of Luminol and Acetyl-luminol. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 899-903.
69. Zhang, W.-Z.; Du, Z.-B.; Song, B.; Ye, Z.-Q.; Yuan, J.-L., Development of a triple channel detection probe for hydrogen peroxide. *Chinese. Chem. Lett.* **2015**, *26* (12), 1465-1469.
70. Jiao, T. F.; Xing, Y. Y.; Zhou, J. X.; Wang, W., Synthesis and Characterization of Some Functional Luminol Derivatives with Aromatic Substituted Groups. *Adv. Mat. Res.* **2011**, *197-198*, 606-609.
71. Jiao, T.; Huang, Q.; Xiao, Y.; Shen, X.; Zhou, J.; Gao, F., Electrochemiluminescent Detection of Hydrogen Peroxide via Some Luminol Imide Derivatives with Different Substituent Groups. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1-6.
72. Jiao, T.; Huang, Q.; Zhang, Q.; Xiao, D.; Zhou, J.; Gao, F., Self-assembly of organogels via new luminol imide derivatives: diverse nanostructures and substituent chain effect. *Nanoscale. Res. Lett.* **2013**, *8* (1), 1-8.
73. Liu, J. L.; Zhao, M.; Zhuo, Y.; Chai, Y. Q.; Yuan, R., Highly Efficient Intramolecular Electrochemiluminescence Energy Transfer for Ultrasensitive Bioanalysis of Aflatoxin M1. *Chem.: Eur. J* **2017**, *23* (8), 1853-1859.
74. Shibata, T.; Yoshimura, H.; Yamayoshi, A.; Tsuda, N.; Dragusha, S., Hydrazide Derivatives of Luminol for Chemiluminescence-Labeling of Macromolecules. *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, *67* (8), 772-774.

75. White, E. H.; Roswell, D. F., The Chemiluminescence of Organic Hydrazides. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3 (2), 54-62.
76. Brundrett, R. B.; White, E. H., Synthesis and Chemiluminescence of Derivatives of Luminol and Isoluminol. *J Am Chem Soc* **1974**, 96 (24), 7497-7502.
77. Neumann, H.; Klaus, S.; Klawonn, M.; Strubing, D.; Hubner, S.; Gordes, D.; Jacobi von Wangelin, A.; Lalk, M.; Beller, M., A New Efficient Synthesis of Substituted Luminols Using Multicomponent Reactions. *Znb.* **2004**, 59 (4), 431-438.
78. Nishio, Y.; Yubata, K.; Wakai, Y.; Notsu, K.; Yamamoto, K.; Fujiwara, H.; Matsubara, H., Preparation of a novel bromine complex and its application in organic synthesis. *Tetrahedron* **2019**, 75 (10), 1398-1405.
79. Ziegler, K.; Spath, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E., Die Halogenierung ungesättigter Substanzen in der Allylstellung *Liebigs. Annalen.* **1942**, 80-119.
80. Bloomfield, G. F., Rubber, polyisoprenes, and allied compounds. Part VI. The mechanism of halogen-substitution reactions, and the additive halogenation of rubber and of dihydromyrcene. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, (0), 114-120.
81. Dauben, H. J. J.; McCoy, L. L., N-Bromosuccinimide. I. Allylic Bromination, a General Survey of Reaction Variable. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (18), 4863-4873.
82. Djerassi, C., Brominations with N-bromosuccinimide and related compounds; the Wohl-Ziegler reaction. *Chem. Rev.* **1948**, 43 (2), 271-317.
83. Greenwood, F. L.; Kellert, M. D.; Sedlak, J., *Org. Synth. Col.* **1963**, 4, 108-109.
84. Buu-Hoi, N. P., Zur Halogenierung aromatischer und heterozyklischer Verbindungen. *Annalen. Der Chemie.* **1944**, 556, 1-9.
85. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, P. S. R.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V., Efficient Halogenation of Aromatic Systems Using N-Halosuccinimides in Ionic Liquids. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346 (1), 77-82.
86. Pingali, S. R. K.; Madhav, M.; Jursic, B. S., An efficient regioselective NBS aromatic bromination in the presence of an ionic liquid. *Tetrahedron. Lett.* **2010**, 51 (10), 1383-1385.
87. Chhattise, P. K.; Ramaswamy, A. V.; Waghmode, S. B., Regioselective, photochemical bromination of aromatic compounds using N-bromosuccinimide. *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49 (1), 189-194.
88. Li, H. J.; Wu, Y. C.; Dai, J. H.; Song, Y.; Cheng, R.; Qiao, Y., Regioselective electrophilic aromatic bromination: theoretical analysis and experimental verification. *Molecules* **2014**, 19 (3), 3401-16.
89. Wamser, C. C.; Scott, L. T., The NBS Reaction A Simple Explanation for the Predominance of Allylic Substitution over Olefin Addition by Bromine at Low Concentrations. *J. Chem. Educ.* **1985**, 62 (8), 650.

90. Shi, M.; Shao, L.-X., N-Bromosuccinimide and Lithium Bromide: An Efficient Combination for the Dibromination of Carbon-Carbon Unsaturated Bonds. *Synlett*. **2006**, 2006 (08), 1269-1271.
91. Chen, H.; Shen, L.; Lin, Y., Benzylic Bromination of Toluene Derivatives with Boron Tribromide. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (7), 998-1003.
92. Shen, L.; Chen, H.; Lin, Y.A., A new method for A-Bromination of Methylarene. *Chinese. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 272-275.
93. Hunter, W. H.; Edgar, D. E., Carbon Tetrabromide as a brominating agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54 (5), 2025-2028.
94. Appel, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14 (12), 801-811.
95. Smirnov, V. V.; Zelikman, V. M.; Beletskaya, I. P.; Golubeva, E. N.; Tsvetkov, D. S.; Levitskii, M. M.; Kazankova, M. A., Carbon Tetrabromide-A New Brominating Agent for Alkanes and Arylalkanes. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38 (7), 962-966.
96. Yesodharan, E. P.; Rajaram, J.; Kuriacose, J. C., Catalysis by HBr in the Bromination of o-Xylene in Acetic Acid. *Int.J.Chem.Kinet.* **1976**, VIII (277-283).
97. van der Made, A. W.; van der Made, R. H., A Convenient Procedure for Bromomethylation of Aromatic Compounds. Selective Mono-, Bis-, or Trisbromomethylation. *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (5), 1262-1263.
98. van der Made, A. W., Formaldehyde-Hydrogen Bromide. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed. John Wiley & Sons: New York, United States, 2001.
99. Bright, W. M.; Cammarata, W., Bromomethylation ; Preparation of 2,6-Bis(bromomethyl)-4-alkyl Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3690.
100. Bohmer, V.; Marschollek, F.; Zetta, L., Calix[4]arenes with Four Differently Substituted Phenolic Units. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (3200-3205).
101. Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E., C60: Buckminsterfullerene. *Nature* **1965**, 318, 162-163.
102. Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R., Solid C60: a new form of carbon. *Nature* **1990**, 347, 354-358.
103. Hirsch, A.; Brettreich, M.; Wudl, F., *Fullerenes-Chemistry and Reactions*
104. Leach, S.; Vervloet, M.; Despres, A.; Breheret, E.; Hare, J. P.; Dennis, J.; Kroto, H. W.; Taylor, R.; Walton, D. R. M., Electronic spectra and transitions of the fullerene C60. *Chem. Phys.* **1992**, 160, 451-466.
105. Imahori, H.; Sakata, Y., Donor-Linked Fullerenes: Photoinduced Electron Transfer and Its Potential Application. *Adv. Mater.* **1997**, 9 (7), 537-546.
106. Hirsch, A., *The Chemistry of the Fullerenes* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 1994; Vol. 1, p 213.



107. Hirsch, A.; Brettreich, M., *Fullerenes- Chemistry and Reactions* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; p 446.
108. Zhao, Y.; Fang, Y.; Jiang, Y., Fluorescence study of fullerene in organic solvents at room temperature. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2006**, *64* (3), 564-7.
109. Ruoff, S. R.; Tse, D. S.; Malhotra, R.; Lorents, D. C., Solubility of C<sub>60</sub> in a Variety of Solvents. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97* (13), 3379-3383.
110. Sivaraman, N.; Dhamodaran, R.; Kaliappan, I.; Srinivasan, T. G.; Vasudeva Rao, P. R.; Mathews, C. K., Solubility of C<sub>60</sub> in Organic Solvents. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (22), 6077-6079.
111. Andersson, T.; Nilsson, K.; Sundahl, M.; Westman, G.; Wennerström, O., C<sub>60</sub> embedded in  $\gamma$ -cyclodextrin: a water-soluble fullerene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, (8), 604-606.
112. Chiang, L. Y.; Wang, L. Y.; Swirczewski, J. W.; Soled, S.; Cameron, S., Efficient Synthesis of Polyhydroxylated Fullerene Derivatives via Hydrolysis of Polycyclosulfated Precursors. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (14), 3960-3968.
113. Okamura, H.; Murata, Y.; Minoda, M.; Komatsu, K.; Miyamoto, T.; Wan, T. S. M., Synthesis of Disubstituted 1,2-Dihydro[60]fullerenes with Well-Defined Structure by Addition of 1-Alkoxy-1-chloroethanes to 2-(1-Octynyl)-1,2-dihydro[60]fulleren-1-ide Ion. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (24), 8500-8502.
114. Ganapathi, P. S.; Friedman, S. H.; Kenyon, G. L.; Rubin, Y., Sequential "Double-Michael" Additions of Dienolates with C<sub>60</sub>: Rapid Access to Sterically Congested Buckminsterfullerene Derivatives with Defined Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (10), 2954-2955.
115. Bingel, C., Cyclopropanierung von Fullerenen. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1957-1959.
116. Gunther, H.; Schmickler, H.; Bremser, W.; Straube, F. A.; Vogel, E., An Aromatic-Olefin Equilibrium: 1,6-Methano[10]annulene-Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undeca-2,4,7,9-Tetraene Valence Tautomerism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12* (7), 570-572.
117. Nakamura, Y.; Suzuki, M.; Imai, Y.; Nishimura, J., Synthesis of [60]Fullerene Adducts Bearing Carbazole Moieties by Bingel Reaction and Their Properties. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2797-2799.
118. Bestmann, H. J.; Hadawi, D.; Roder, T.; Moll, C., 6,6 überbrückte geschlossene methanofullerene aus C<sub>60</sub> und phosphoniumyliden. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35* (48), 9017-9020.
119. Geckeler, K. E.; Hirsch, A., Polymer-Bound C<sub>60</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (9), 3850-3851.
120. Caldwell, W. B.; Chen, K.; Mirkin, C. A.; Babinec, S. J., Self-Assembled Monolayer Films of C<sub>60</sub> on Cysteamine-Modified Gold. *Langmuir.* **1993**, *9* (8), 1945-1947.
121. Chen, K.; Caldwell, W. B.; Mirkin, C. A., Fullerene Self-Assembly onto (MeO)Si(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>-Modified Oxide Surfaces. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1193-1194.

122. Hirsch, A., Principles of Fullerene Reactivity. In *Fullerenes and Related Structures*, Springer Verlag Berlin Heidelberg 1999; Vol. 199.
123. Krautler, B.; Maynollo, J., Diels-Alder Reactions of the [60]Fullerene Functionalizing A Carbon Sphere With Flexibly and With Rigidly Bound Addends. *Tetrahedron*. **52** (14), 5033-5042.
124. Wilson, B. C.; Lu, Q., Electrospray MS Studies of C60 Diels-Alder Chemistry: Characterization of a C60 Adduct with the Danisbefsky Diene. *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34* (50), 8043-8046.
125. Tsuda, M.; Ishida, T.; Nogami, T.; Kurono, S.; Ohashi, M., Isolation and characterization of Diels–Alder adducts of C60 with anthracene and cyclopentadiene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, (16), 1296-1298.
126. Schlueter, J. A.; Seaman, J. M.; Taha, S.; Cohen, H.; Lykke, K. R.; Wang, H. H.; Williams, J. M., Synthesis, purification, and characterization of the 1 : 1 addition product of C60 and anthracene. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, (11).
127. Belik, V. P.; Gugel, A.; Spickermann, J.; Mullen, K., Umsetzung von Buckminsterfulleren C60 mit ortho-Chinodimethan : ein neuer Zugang zu stabilen C60-Derivaten. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *105* (1), 95-97.
128. Chronakis, N.; Orfanopoulos, M., [4 + 2] Cycloadditions of Rigid s-cis Dienes to C60. A Synchronous Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.* **2001**, *3* (4), 545-548.
129. Chronakis, N.; Froudakis, G.; Orfanopoulos, M., Stereochemistry of the [4 + 2] Cycloadditions of trans,trans- and cis,trans-2,4-Hexadiene to C60. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (10), 3284-3289.
130. Suzuki, T.; Li, Q.; Khemani, K. C.; Wudl, F.; Almarsson, O., Systematic Inflation of Buckminsterfullerene C60: Synthesis of Diphenyl Fullerooids C61 to C66. *Science* **1991**, *254*, 1186-1188.
131. Suzuki, T.; Li, Q.; Khemani, K. C.; Wudl, F., Dihydrofulleroid H2C61: Synthesis and Properties of the Parent Fullerooid. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7301-7302.
132. Isaacs, L.; Wehrsig, A.; Diederich, F., Improved Purification of C60 and Formation of  $\sigma$ - and  $\pi$ -Homoaromatic methano-bridged fullerenes by reaction with alkyl diazoacetates. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76* (3), 1231-1250.
133. Avent, A. G.; Darwish, A. D.; Heimbach, D. K.; Kroto, H. W.; Meidine, M. F.; Parsons, J. P.; Remars, C.; Roers, R.; Ohashi, O.; Taylor, R., Formation of Hydrides of Fullerene-C60 and Fullerene-C70. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1994**, (1), 15-22.
134. Ajie, H.; Alvarez, M. M.; Anz, S. J.; Beck, R. D.; Diederich, F.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R.; Kratschmer, W. R.; Rubin, Y.; Schriver, K. E.; Sensharma, D.; Whetten, R. L., Characterization of the Soluble All-Carbon Molecules C60 and C70. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94* (24), 8630-8633.
135. Parker, D. H.; Charttejee, K.; Wurz, P.; Lykke, K. R.; Pellin, M. J.; Stock, L. M., Fullerenes and giant fullerenes: Synthesis, separation, and mass spectrometric characterization. *Carbon.* **1992**, *30* (8), 1167-1182.

136. Taylor, R.; Hare, J. P.; Abdul-Sada, A. a. K.; Kroto, H. W., Isolation, separation and characterisation of the fullerenes C60 and C70: the third form of carbon. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, (20).
137. Garcia-Simon, C.; Garcia-Borras, M.; Gomez, L.; Parella, T.; Osuna, S.; Juanhuix, J.; Imaz, I.; MasPOCH, D.; Costas, M.; Ribas, X., Sponge-like molecular cage for purification of fullerenes. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5557.
138. Atwood, J. L.; Koutsantonis, G. A.; Raston, C. L., Purification of C60 and C70 by selective complexation with calixarenes. *Nature.* **1994**, 368, 229-231.
139. Wang, M. X.; Zhang, X. H.; Zheng, Q. Y., Synthesis, structure, and [60]fullerene complexation properties of azacalix[m]arene[n]pyridines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43 (7), 838-42.
140. Canevet, D.; Gallego, M.; Isla, H.; de Juan, A.; Perez, E. M.; Martin, N., Macrocyclic hosts for fullerenes: extreme changes in binding abilities with small structural variations. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (9), 3184-90.
141. Gil-Ramirez, G.; Karlen, S. D.; Shundo, A.; Porfyrakis, K.; Ito, Y.; Briggs, A. D.; Morton, J. J. L.; Anderson, H. L., A Cyclic Porphyrin Trimer as a Receptor for Fullerenes. *Org. Lett.* **2010**, 12 (15), 3544-3547.
142. Giguere, J. B.; Morin, J. F., New strapped porphyrins as hosts for fullerenes: synthesis and complexation study. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (5), 1047-51.
143. Inokuma, Y.; Arai, T.; Fujita, M., Networked molecular cages as crystalline sponges for fullerenes and other guests. *Nat. Chem.* **2010**, 2 (9), 780-3.
144. Collavini, S.; Delgado, J. L., Fullerenes: the stars of photovoltaics. *Sustain. Energy. Fuels.* **2018**, 2 (11), 2480-2493.
145. Dugan, L. L.; Lovett, E. G.; Quick, K. L.; Lotharius, J.; Lin, T. T.; O'Malley, K. L., Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders. *Parkinsonism. Relat. Disord.* **2001**, 7, 243-246.
146. Dugan, L. L.; Gabrielsen, J. K.; Yu, S. P.; Lin, T. S.; Choi, D. W., Buckminsterfullerenol Free Radical Scavengers Reduce Excitotoxic and Apoptotic Death of Cultured Cortical Neurons. *Neurobiol. Dis.* **1996**, 3, 129-135.
147. Huang, Y. L.; Shen, C. K. F.; Luh, T. Y.; Yang, H. C.; Hwang, K. C.; Chou, C. K., Blockage of apoptotic signaling of transforming growth factor- $\beta$  in human hepatoma cells by carboxyfullerene. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 254, 38-43.
148. Kim, J. E.; Lee, M., Fullerene inhibits  $\beta$ -amyloid peptide aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, 303 (2), 576-579.
149. Chueh, S. C.; Lai, K. M.; Lee, M. S.; Chiang, L. Y.; Ho, T. I.; Chen, S. C., Decrease of Free Radical Level in Organ Perfusate by a Novel Water-Soluble Carbon-Sixty, Hexa(sulfobutyl)fullerenes. *Transplant. Proc.* **1999**, 31 (1976-1977).
150. Wang, I. C.; Tai, L. A.; Lee, D. D.; Kanakamma, P. P.; Shen, C. K. F.; Luh, T. Y.; Cheng, C. H.; Hwang, K. C., C60 and Water-Soluble Fullerene

Derivatives as Antioxidants Against Radical-Initiated Lipid Peroxidation. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (22), 4614-4620.

151. An, Y. Z.; Chen, C. H. B.; Anderson, J. L.; Sigman, D. S.; Foote, C. S.; Rubin, Y., Sequence-Specific Modification of Guanosine in DNA by a C60-Linked Deoxyoligonucleotide: Evidence for a Non-Singlet Oxygen Mechanism. *Tetrahedron.* **1996**, *52* (14), 5179-5189.

152. Friedman, S. H.; Ganapathi, P. S.; Rubin, Y.; Kenyon, G. L., Optimizing the Binding of Fullerene Inhibitors of the HIV-1 Protease through Predicted Increases in Hydrophobic Desolvation. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (13), 2424-2429.

153. Hamblin, M. R., Fullerenes as photosensitizers in photodynamic therapy: pros and cons. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17* (11), 1515-1533.

154. Yamakoshi, Y.; Umezawa, N.; Ryu, A.; Arakane, K.; Miyata, N.; Goda, Y.; Masumizu, T.; Nagano, T., Active Oxygen Species Generated from Photoexcited Fullerene (C60) as Potential Medicines: O<sub>2</sub>-versus 1O<sub>2</sub>. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12803-12809.

155. Illescas, B.; Martínez-Grau, M. A.; Torres, M. L.; Fernández-Gadea, J.; Martín, N., Synthesis of new C60 derivatives containing biologically active 4-aryl-1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 4133–4136.

156. Liu, J.; Ohta, S.; Sonoda, A.; Yamada, M.; Yamamoto, M.; Nitta, N.; Murata, K.; Tabata, Y., Preparation of PEG-conjugated fullerene containing Gd<sup>3+</sup> ions for photodynamic therapy. *J. Control. Release.* **2007**, *117* (1), 104-10.

157. Kalyanaraman, B.; Cheng, G.; Hardy, M.; Ouari, O.; Lopez, M.; Joseph, J.; Zielonka, J.; Dwinell, M. B., A review of the basics of mitochondrial bioenergetics, metabolism, and related signaling pathways in cancer cells: Therapeutic targeting of tumor mitochondria with lipophilic cationic compounds. *Redox. Biol.* **2018**, *14*, 316-327.

158. Murphy, M. P.; Smith, R. A., Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *47*, 629-56.

159. Δασκαλάκη, Η. Σύνθεση ακυλιωμένων παραγώγων του 3-αμινοφθαλδραζιδίου ως ενώσεις με πιθανές βιολογικές εφαρμογές. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2017.

160. Karatani, H., Microenvironmental effects of water-soluble polymers on the chemiluminescence of luminol and its analogs. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2023-2029.

161. Neelakantan, S.; Surjawan, I.; Karacelik, H.; Hicks, C. L.; Crooks, P. A., Synthesis of novel isoluminol probes and their use in rapid bacterial assays. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (19), 5722-5726.

162. Curley, O. M.; McCormick, J. E.; McElhinney, R. S.; McMurry, T. B. H., Intermediates in the Ing-Manske reaction. *Arkivoc.* **2003**, *2003* (7), 180-189.

163. Yang, L.; Liu, X.; Gao, L.; Qi, F.; Tian, H.; Song, X., A selective and sensitive phthalimide-based fluorescent probe for hydrogen sulfide with a large Stokes shift. *RSC. Adv.* **2015**, *5* (119), 98154-98159.
164. Tidwell, T. T., *Ketenes II*. Second ed.; Wiley-Blackwell: United States of America, 2005; p 648.
165. Lee, C.; Park, H. K.; Jeong, H.; Lim, J.; Lee, A. J.; Cheon, K. Y.; Kim, C. S.; Thomas, A. P.; Bae, B.; Kim, N. D.; Kim, S. H.; Suh, P. G.; Ryu, J. H.; Kang, B. H., Development of a mitochondria-targeted Hsp90 inhibitor based on the crystal structures of human TRAP1. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (13), 4358-67.
166. Meyer, K.; Voss, E.; Neidleinb, R.; Kiihnle, H.-F.; Pill, J., o-Substituted alkyl carboxylic acids as antidiabetic and lipid-lowering agents. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 775-787.
167. Buttner, H.; Steinbauer, J.; Werner, T., Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and Carbon Dioxide by Using Bifunctional One-Component Phosphorus-Based Organocatalysts. *ChemSusChem.* **2015**, *8* (16), 2655-69.
168. Nielsen, M. L.; Pustinger, J. V.; Strobel, J., Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Phosphorus Compounds. *J. Chem. Eng. Data* **1964**, *9* (2), 167-170.
169. Albright, T. A.; Freeman, W. J.; Schweizer, E. E., Nuclear Magnetic Resonance Studies. 1V.I The Carbon and Phosphorus Nuclear Magnetic Resonance of Phosphine Oxides and Related Compounds. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (23), 3437-3441.
170. Ahmed, R.; Altieri, A.; D'Souza, D. M.; Leigh, D. A.; Mullen, K. M.; Pappmeyer, M.; Slawin, A. M.; Wong, J. K.; Woollins, J. D., Phosphorus-based functional groups as hydrogen bonding templates for rotaxane formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (31), 12304-10.
171. Pantelia, A.; Daskalaki, I.; Cuquerella, M. C.; Rotas, G.; Miranda, M. A.; Vougioukalakis, G. C., Synthesis and Chemiluminescent Properties of Amino-Acylated luminol Derivatives Bearing Phosphonium Cations. *Molecules* **2019**, *24* (21).
172. Ando, Y.; Niwa, K.; Yamada, N.; Irie, T.; Enomoto, T.; Ohmiya, Y.; Akiyama, H., Development of a Quantitative Bio/Chemiluminescence Spectrometer Determining Quantum Yields: Re-examination of the Aqueous Luminol Chemiluminescence Standard. *Photochem. Photobiol.* **2007**, *83*, 1205-1210.
173. Ζησιμοπούλου, Α. Δ. Σύνθεση αλκυλιωμένων παραγώγων του 3-αμινοφθαλδυραζιδίου ως ενώσεων με πιθανές βιολογικές εφαρμογές. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018.
174. Hiraiwa, Y.; Morinaka, A.; Fukushima, T.; Kudo, T., Metallo-beta-lactamase inhibitory activity of phthalic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19* (17), 5162-5.
175. McKenzie, A., CXXI.—The esterification of 3-nitrophthalic acid. *J. Chem. Soc. Trans.* **1901**, *91*, 1135-1141.

176. Breau, L.; Kayser, M. M., On the regioselectivity of the condensation of stabilized phosphoylids with 3-substituted phthalic anhydrides. *Can.J.Chem.* **1989**, *67*, 569-573.
177. Kayser, M. M.; Breau, L., Neighbouring group effects on regioselectivity of Wittig reactions with maleic anhydrides. *Tetrahedron. Lett.* **1988**, *29* (48), 6203-6206.
178. Fischer, W., Preparation of Novel 9-Oxo-9H-thioxanthene- and 9-Oxo-9H-xanthenedicarboximides and -dicarboxylates. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 1119-1126.
179. Inoue, S.; Shiota, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N., Ruthenium-Catalyzed Carbonylation at Ortho C-H Bonds in Aromatic Amides Leading to Phthalimides: C-H Bond Activation Utilizing a Bidentate System. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6898–6899.
180. Paine, J. B., Esters of Pyromellitic Acid. Part I. Esters of Achiral Alcohols: Regioselective Synthesis of Partial and Mixed Pyromellitate Esters, Mechanism of Transesterification in the Quantitative Esterification of the Pyromellitate System Using Orthoformate Esters, and a Facile Synthesis of the Ortho Pyromellitate Diester Substitution Pattern. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4929–4938.
181. Hiraiwa, Y.; Morinaka, A.; Fukushima, T.; Kudo, T., Metallo-beta-lactamase inhibitory activity of 3-alkoxy and 3-amino phthalic acid derivatives and their combination effect with carbapenem. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (18), 5841-50.
182. Petersson, M. J.; Marchal, C.; Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Healy, P. C.; Almesåker, A., Unexpected regiospecific reactivity of a substituted phthalic anhydride. *Tetrahedron.* **2007**, *63* (6), 1395-1401.
183. Lohbeck, J.; Miller, A. K., Practical synthesis of a phthalimide-based Cereblon ligand to enable PROTAC development. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (21), 5260-5262.
184. Theis, J.; Ritter, H., Microwave-assisted synthesis and bulk polymerization of 3-aminophthalic anhydride as an AB-type monomer for the formation of linear and cyclic polyimides. *Polym. Int.* **2012**, *61* (8), 1238-1244.
185. Chicha, H.; Abbassi, N.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; El Ammari, L.; Spinelli, D., Reduction of 3-nitrophthalic anhydride by SnCl<sub>2</sub> in different alcohols: a simple synthesis of alkyl 1,3-dihydro-3-oxo-2,1-benzisoxazole-4-carboxylates. *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54* (12), 1569-1571.
186. Gleu, K.; Pfannstiel, K., Benzisoxazolone-4-carbonsäure und Indazolone-4-carbonsäure. *Journal. f. prakt. Chemie.* **1936**, *146* (5-7), 129-136.
187. Lee, J.; Seliger, H. H., Quantum yields of the luminol chemiluminescence reaction in aqueous and aprotic solvents. *Photochem. Photobiol.* **1972**, *15*, 227-237.
188. Perez-Ruiz, R.; Fichtler, R.; Diaz Miara, Y.; Nicoul, M.; Schaniel, D.; Neumann, H.; Beller, M.; Blunk, D.; Griesbeck, A. G.; Jacobi von Wangelin, A., On the photophysical properties of new luminol derivatives and their synthetic phthalimide precursors. *J. Fluoresc.* **2010**, *20* (3), 657-64.

189. Florence, G. J.; Fraser, A. L.; Gould, E. R.; King, E. F.; Menzies, S. K.; Morris, J. C.; Tulloch, L. B.; Smith, T. K., Non-natural acetogenin analogues as potent Trypanosoma brucei inhibitors. *ChemMedChem*. **2014**, *9* (11), 2548-56.
190. Rountree, S. M.; Taylor, S. F. R.; Hardacre, C.; Lagunas, M. C.; Davey, P. N., Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes and nitriles via cross-metathesis reactions using Grubbs' catalysts. *Appl. Catal., A*. **2014**, *486*, 94-104.
191. von Wangelin, A. J.; Neumann, H.; Gordes, D.; Klaus, S.; Strubing, D.; Beller, M., Multicomponent coupling reactions for organic synthesis: chemoselective reactions with amide-aldehyde mixtures. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9* (18), 4286-94.
192. Neumann, H.; Jacobi von Wangelin, A.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M., A New Multicomponent Coupling of Aldehydes, Amides, and Dienophiles: Atom-Efficient One-Pot Synthesis of Highly Substituted Cyclohexenes and Cyclohexadienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398-8399.
193. Mandal, P. K.; McMurray, J. S., Pd-C-Induced Catalytic Transfer Hydrogenation with Triethylsilane. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599-6601.
194. Fritzsche, K.; Fischer, W.; Frey, M.; Braig, A. Long wavelegth shifted benzotriazole UV-absorbers and their use. 2006.
195. Ahmadi, Z.; McIndoe, J. S., A mechanistic investigation of hydrodehalogenation using ESI-MS. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (98), 11488-90.
196. Gray, M.; Andrews, I. P.; Hook, D. F.; Kitteringham, J.; Voyle, M., Practical methylation of aryl halides by Suzuki±Miyaura coupling. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 6237-6240.
197. Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S., Microwave-Assisted Suzuki Cross-Coupling Reaction, a Key Step in the Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Metabolites. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8987-8989.
198. Jedinak, L.; Zatopkova, R.; Zemankova, H.; Sustkova, A.; Cankar, P., The Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction of Halogenated Aminopyrazoles: Method Development, Scope, and Mechanism of Dehalogenation Side Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (1), 157-169.
199. Handy, S. T.; Bregman, H.; Lewis, J.; Zhang, X.; Zhang, Y., An unusual dehalogenation in the Suzuki coupling of 4-bromopyrrole-2-carboxylates. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 427-430.
200. Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Jackson, P. F., Microwave-assisted Sonogashira-type cross couplings of various heterocyclic methylthioethers. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50* (9), 1013-1015.
201. Tour, J. M.; Rawlett, A. M.; Kozaki, M.; Yao, Y.; Jagessar, R. C.; Dirk, S. M.; Price, D. W.; Reed, M. A.; Zhou, C. W.; Chen, J.; Wang, W.; Campbell, I., Synthesis and Preliminary Testing of Molecular Wires and Devices. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (23), 5118-5134.

202. Βρεττού, Χ. Ι.; Μπουγά, Α. Μελέτη της αντίδρασης βρωμίωσης της λουμινόλης με αλκυλοβρωμίδια και χρήση των βρωμιωμένων παραγώγων σε αντιδράσεις σύζευξης Suzuki. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2018.
203. Nishinaka, Y.; Aramaki, Y.; Yoshida, H.; Masuya, H.; Sugawara, T.; Ichimori, Y., A New Sensitive Chemiluminescence Probe, L-012, for Measuring the Production of Superoxide Anion by Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, 193 (2), 554-559.
204. Imada, I.; Sato, E. F.; Miyamoto, M.; Ichimori, Y.; Minamiyama, Y.; Konaka, R.; Inoue, M., Analysis of Reactive Oxygen Species Generated by Neutrophils Using a Chemiluminescence Probe L-012. *Anal. Biochem.* **1999**, 271 (53–58).
205. Ichibangase, T.; Ohba, Y.; Kishikawa, N.; Nakashima, K.; Kuroda, N., Evaluation of Iophine derivatives as L-012 (luminol analog)-dependent chemiluminescence enhancers for measuring horseradish peroxidase and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Luminescence.* **2014**, 29 (2), 118-21.
206. Zielonka, J.; Lambeth, J. D.; Kalyanaraman, B., On the use of L-012, a luminol-based chemiluminescent probe, for detecting superoxide and identifying inhibitors of NADPH oxidase: a reevaluation. *Free. Radic. Biol. Med.* **2013**, 65, 1310-1314.
207. Yu, W.-Y.; Tsoi, Y.-T.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C., Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reaction of Benzyl Bromides with Diazoesters for Stereoselective Synthesis of (E)- $\alpha$ -Diarylacrylates. *Org. Lett.* **2009**, 11 (2), 469-472.
208. Matikonda, S. S.; Fairhall, J. M.; Tyndall, J. D.; Hook, S.; Gamble, A. B., Stability, Kinetic, and Mechanistic Investigation of 1,8-Self-Immolative Cinnamyl Ether Spacers for Controlled Release of Phenols and Generation of Resonance and Inductively Stabilized Methides. *Org. Lett.* **2017**, 19 (3), 528-531.
209. Murugaiah, A. M.; Wu, X.; Wallinder, C.; Mahalingam, A. K.; Wan, Y.; Skold, C.; Botros, M.; Guimond, M. O.; Joshi, A.; Nyberg, F.; Gallo-Payet, N.; Hallberg, A.; Alterman, M., From the first selective non-peptide AT<sub>2</sub>(2) receptor agonist to structurally related antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (5), 2265-78.
210. Garcia-Simon, C.; Costas, M.; Ribas, X., Metallosupramolecular receptors for fullerene binding and release. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45 (1), 40-62.
211. Eastmond, G. C.; Paprotny, J.; Steiner, A.; Swanson, L., Synthesis of cyanodibenzo[1,4]dioxines and their derivatives by cyano-activated fluoro displacement reactions. *New. J. Chem.* **2001**, 25 (3), 379-384.
212. Pefkianakis, E. K.; Manthou, V. S.; Paraskevopoulou, P.; Sakellariou, G.; Vougioukalakis, G. C., A New Family of Fullerene Derivatives Bearing Long Alkyl and Triethyleneglycol Moieties. *ChemistrySelect.* **2016**, 1 (6), 1232-1238.



213. Sasaki, S.; Mizuno, M.; Naemura, K.; Tobe, Y., Synthesis and Anion-Selective Complexation of Cyclophane-Based Cyclic Thioureas. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (2), 275-283.
214. Stubba, D.; Lahm, G.; Geffe, M.; Runyon, J. W.; Arduengo, A. J., 3rd; Opatz, T., Xylochemistry--Making Natural Products Entirely from Wood. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 14187-9.
215. Diederich, F.; Jonas, U.; Gramlich, V.; Herrmann, A.; Ringsdorf, H.; Thilgen, C., 175. Synthesis of a Fullerene Derivative of Benzo(18)crown-6 by Diels-Alder Reaction: Complexation Ability, Amphiphilic Properties, and X-Ray Crystal Structure of a Dimethoxy-I,P(methano[1,2]benzenomethano)fullerene~60] Benzene Clathrate. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2445-2453.
216. Chebny, V. J.; Shukla, R.; Lindeman, S. V.; Rathore, R., Molecular Actuator: Redox-Controlled Clam-Like Motion in a Bichromophoric Electron Donor. *Org. Lett.* **2009**, *11* (9), 1939-1942.
217. Nemoto, H.; Nishiyama, T.; Akai, S., Nucleophilic Deoxyfluorination of Catechols. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2714-2717.
218. Moman, E.; Nicoletti, D.; Mourin, A., Synthesis of Novel Analogues of 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with Side Chains at C-18. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4615-4625.
219. Nandhikonda, P.; Heagy, M. D., Dual Fluorescent N-Aryl-2,3-naphthalimides: Applications in Ratiometric DNA Detection and White Organic Light-Emitting Devices. *Org. Lett.* **2010**, *12* (21).
220. Corrie, J. E. T.; Craik, J. S., Synthesis and characterisation of pure isomers of iodoacetamidotetramethylrhodamine. *J. Chem. Soc.* **1994**, (20).
221. Murelli, R. P.; Snapper, M. L., Ruthenium-Catalyzed Tandem Cross-Metathesis/Wittig Olefination: Generation of Conjugated Dienoic Esters from Terminal Olefins. *Org. Lett.* **2007**, *9* (9), 1749-1752.
222. Chatterjee, A. K.; Morgan, J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H., Synthesis of Functionalized Olefins by Cross and Ring-Closing Metatheses. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (15), 3783-3784.
223. Fichtler, R.; Neudörfl, J. M.; Jacobi von Wangelin, A., Practical Three-Component Synthesis of Crowded Arenes with Donor-Acceptor Substitution. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7224-7236.
224. Diederich, F.; Jonas, U.; Gramlich, V.; Herrmann, A.; Ringsdorf, H.; Thilgen, C., Synthesis of a Fullerene Derivative of Benzo(18)crown-6 by Diels-Alder Reaction: Complexation Ability, Amphiphilic Properties, and X-Ray Crystal Structure of a Dimethoxy-I,P(methano[1,2]benzenomethano)fullerene~60] Benzene Clathrate. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2445-2453.

