



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
« ΚΑΤΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ »**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ενζυμικά κέντρα βασισμένα σε παράγωγα κινολινονών-
κουμαρινών.**

**Μοντέλα ενώσεων συναρμογής κινολινονών με
Zn(II), Cu(II) και Co(II)**

**ΚΙΟΥΣΗ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΜΑΡΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΣΙΕΝΑ (ΙΤΑΛΙΑ)**

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΛΙΟΣ 2012

**Στην οικογένεια μου,
πάντα**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Ενζυμικά κέντρα βασισμένα σε παράγωγα κινολινονών-κουμαρινών. Μοντέλα ενώσεων συναρμογής τους με $Zn(II)$, $Cu(II)$ και $Co(II)$.

ΚΙΟΥΣΗ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΜΑΡΙΑ

A.M.: 291606

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Ιωάννης Μ. Μαρκόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Μ. Μαρκόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Σπύρος Κοΐνης, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Χημείας ΕΚΠΑ

Στυλιανός Χαμηλάκης, Επίκουρος Καθηγητής Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

06/07/2012

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά στις υδρόξυκινολινόνες και στις κουμαρίνες, τόσο για τις μεθόδους παρασκευής τους όσο και για τις χημικές- βιολογικές τους ιδιότητες.

Η παρουσία του δικαρβόνυλο συστήματος είναι σημαντική για τις βιολογικές τους ιδιότητες, ενώ η ισχυρή αντιμικροβιακή δράση των κινολινονών και οι σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες των κουμαρινών ενισχύονται από την παρουσία των μεταλλικών ιόντων Cu(II), Co(II) και Zn(II).

Η δομή των απομονωμένων ενώσεων συναρμογής των προϊόντων από την αντίδραση αυτής προσδιορίζονται με τη βοήθεια στοιχειακών αναλύσεων, φασμάτων UV-Vis, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR καθώς και μετρήσεις μαγνητικής επιδεκτικότητας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: κουμαρίνες, κινολινόνες, σύμπλοκα, μεταλλικά ιόντα

ABSTRACT

In this thesis the synthesis and biological properties of cinolinones and coumarin analogues is presented..

The reactivity of these compounds due to the presence of bicarbonyl functional group, plus the mighty antimicrobial properties of cinolinones and antioxidant properties of coumarins are being empowered by the presence of the metal ions Zn(II), Cu(II) and Co(II) and consequently examined via their complexation with those.

The structures of these compounds have been elucidated using elemental analyses, magnetic susceptibility measurements with IR, and ^1H NMR, ^{13}C NMR spectroscopic data.

KEYWORDS: coumarins, cinolinones, coordination compounds, metals ions.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία δεν θα ήταν δυνατό να έρθει εις πέρας χωρίς τη συμβολή ορισμένων ανθρώπων στους οποίους και θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κύριο Ιωάννη Μαρκόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Χημείας ΕΚΠΑ, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με την ανάθεση αυτής της διατριβής αλλά και την αμέριστη βοήθειά του σε κάθε βήμα μου ενώ γνώριζε τις αντικειμενικές δυσκολίες της εκπόνησης της εξαιτίας της παράλληλης εργασιακής μου απασχόλησής. Η σταθερή παρουσία του αλλά και η συνεχής καθοδήγησή του σταθηκε καταλυτικός παράγοντας στη διεκπαιραίωση του ερευνητικού μου έργου.

Ευχαριστώ από καρδιάς την καθηγήτρια του Τμήματος Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ κυρία Όλγα Μαρκοπούλου για την εξαιρετική συνεργασία μας, την αμέριστη κατανόηση που έδειξε όπως και την συμπαράστασή της τόσο σε επαγγελματικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο.

Θα ήταν παράληψη μου όμως να μην ευχαριστήσω την συνεργάτιδα μου στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας και υποψήφια διδάκτωρ Βαλεντίνα Στεφάνου για τη βοήθεια και την προθυμία της κάθε φορά που την χρειαζόμουν.

Πάνω απ'όλους όμως πρέπει να ευχαριστήσω για μία ακόμη φορά την οικογένεια μου γιατί μου έδωσαν τα εφόδια, με προέτρεψαν, ήταν και είναι πάντα δίπλα μου να με στηρίζουν αγόγγυστα σε κάθε βήμα μου. Ευχαριστώ, χωρίς εσάς δεν θα ήμουν εδώ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 [ΕΙΣΑΓΩΓΗ]	10
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 [ΦΥΣΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ]	15
2.1 Φυσικά παράγωγα 4-υδροξυκινολιν-2-όνης	16
2.2 Συνθετικά παράγωγα 4-υδροξυκινολιν-2-όνης με βιολογική δράση.....	23
2.3 Παράγωγα κινολιν-4-όνης με φυσική προέλευση.....	27
Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.	
2.4 Συνθετικές κινολιν-4-όνες με βιολογική δράση	30
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 [ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥΚΙΝΟΛΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΚΑΙ 4-ΟΞΟΚΙΝΟΛΙΝΩΝ]	32
3.1 Μέθοδοι σύνθεσης 4-υδροξυκινολιν-2-ονών	32
3.2 Μέθοδοι σύνθεσης 4-οξοκινολινών.....	37
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 [ΚΟΥΜΑΡΙΝΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΙΝΤΑ]	44
4.1 3,4 διυποκατεστημένες κουμαρίνες	45
4.2 4-υδροξυκουμαρίνες.....	49
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 [ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ]	52
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 [ΑΜΙΔΙΑ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ ΚΑΙ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ]	59
6.1 Σύνθεση και μελέτη αμιδίων	59
7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 [Ο ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ Zn]	63
8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 [Ο ΧΑΛΚΟΣ Cu]	71
9. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 [ΤΟ ΚΟΒΑΛΤΙΟ Co]	76
10. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 [ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΑΛΑΤΑ]	82
11. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11 [ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ]	85
11.1.1 Οργανολογία.....	85
11.1.2 Αντιδραστήρια-Διαλύτες.....	86
11.2 Πειραματικές Διαδικασίες και Δεδομένα.....	87

11.2.1	Σύνθεση παραγώγων κινολινονών	87
11.2.2	Σύνθεση παραγώγων κουμαρινών	91
11.2.3	Σύνθεση πρωτοταγών αμινοαμιδίων κουμαρινών ή κινολινονών.....	93
11.2.4	Σύνθεση N-N διμέθυλο αμινοαμιδίων κουμαρινών ή κινολινονών.....	94
11.3	Χαρακτηρισμός Ενώσεων	94
11.4	Σύνθεση συμπλόκων ενώσεων της AcQOH με οξικά άλατα Cu(II),Co(II),Zn(II)	99
11.4.1	Σύνθεση Cu(AcQO)(CH ₃ COO)	99
11.4.2	Σύνθεση Cu(AcQO) ₂ (CH ₃ OH).....	99
11.4.3	Σύνθεση Co(AcQO) ₂ (CH ₃ OH).....	100
11.4.4	Σύνθεση Zn(AcQO) ₂ (CH ₃ OH) ₂	100
11.5	Μελέτη Δομής των Προϊόντων σύμπλεξης κουμαρινών	101
11.6	Σχολιασμός Αποτελεσμάτων	104
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		111
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....		114
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		115

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από το 1929 που ο Αλεξάντερ Φλέμινγκ ανακάλυψε την πενικιλίνη θεωρήθηκε ότι ανακάλυψε και τη σωτηρία της ανθρωπότητας, καθώς αναμφισβήτητα τα αντιβιοτικά έσωσαν εκατομμύρια ανθρώπους τον περασμένο αιώνα και συνεχίζουν να το κάνουν μέχρι και σήμερα. Η υπερβολική κατανάλωση αντιβιοτικών οδήγησε στη δημιουργία ανθεκτικών μικροβίων και η επιστημονική κοινότητα ανησυχεί για τα χειρότερα. Τα αντιβιοτικά καταπολεμούν τα μικρόβια, αλλά εκδικούνται κιόλας. Ο ίδιος ο Φλέμινγκ παρατήρησε ότι η χορήγηση πενικιλίνης, ακόμη και σε μικρές δόσεις, οδηγούσε σε ανάπτυξη ανθεκτικότητας στους μικροοργανισμούς. Σήμερα, στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες τα αντιβιοτικά αποτελούν τη δεύτερη ευρύτερα χρησιμοποιούμενη κατηγορία φαρμάκων μετά τα απλά αναλγητικά.

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι κινολιόνες.

ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ

Οι κινολιόνες χρησιμοποιούνται ως αντιμικροβιακά φάρμακα και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στην αντιμετώπιση διαφόρων λοιμώξεων, όπως του

ουροποιητικού συστήματος, των μαλακών ιστών, του αναπνευστικού συστήματος, διαφόρων αρθριτικών λοιμώξεων, του τυφοειδούς πυρετού, διαφόρων σεξουαλικά μεταδιδόμενων ασθενειών, προστάτη, πνευμονίας, οξείας βρογχίτιδας και ιγμορίτιδας

Βιολογική δράση κινολινονών

Χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια σε κλινικές θεραπείες ως αντιμικροβιακά φάρμακα. Αυτά τα συνθετικά αντιβιοτικά έχουν ως στόχο τις γυράσες (τοποϊσομεράσες II) και παρεμποδίζουν την αντιγραφή του DNA.

Οι τοποϊσομεράσες είναι πολύ σημαντικά ένζυμα διότι ελέγχουν την υπερελίκωση του DNA, τροποποιούν δηλαδή την τοπολογική κατάσταση του

DNA χωρίς να επηρεάζουν την ομοιοπολική δομή του. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις τοποϊσομεράσες τύπου I οι οποίες δημιουργούν παροδικά κοψίματα στον έναν κλώνο του DNA και τις τοποϊσομεράσες τύπου II οι οποίες δημιουργούν παροδικά κοψίματα στους δύο κλώνους του DNA με ταυτόχρονη υδρόλυση ενός μορίου ATP. Οι τοποϊσομεράσες τύπου I αλλιώς ονομάζονται ένζυμα κοπής–ραφής, ενώ οι προκαρυωτικές τοποϊσομεράσες τύπου II ονομάζονται επίσης και γυράσες. Οι γυράσες αποτελούνται από δύο υπομονάδες που καταλύουν την αρνητική στροφή του υπερελικωμένου DNA με ταυτόχρονο κόψιμο των δύο αλυσίδων του DNA και υδρόλυση ενός μορίου ATP σε ADP και P_i .

ΚΟΥΜΑΡΙΝΕΣ

Οι κουμαρίνες από την άλλη, (ανήκουν στην κατηγορία των φλαβονοειδών) καταπολεμούν τις επικίνδυνες ελεύθερες ρίζες και δρουν προστατευτικά έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου. Παράλληλα, σημαντική είναι η αντιοξειδωτική δράση τους, καθώς εμποδίζει τη διαδικασία οξείδωσης της χοληστερόλης και συνεπώς τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, συντελώντας έτσι στην καλή λειτουργία της καρδιάς

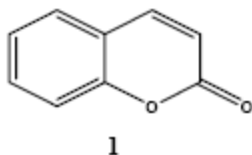
Βιολογικές ιδιότητες, εφαρμογές και χρήσεις κουμαρινών

Τα κουμαρινικά παράγωγα έχουν πολλές και αξιοσημείωτες βιολογικές ιδιότητες, γεγονός που έχει οδηγήσει στην εκτεταμένη χρήση τους ως φάρμακα για διάφορες ασθένειες όπως ο καρκίνος, η βρουκέλωση και οι ρευματικές παθήσεις. Επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντισπασμολυτικά και στη θεραπεία εγκαυμάτων.

Το μεγάλο ενδιαφέρον των κουμαρινικών παραγώγων προκύπτει και από τις εκτεταμένες μελέτες για τη βιοσύνθεσή τους, το μεταβολισμό τους, τη σύνθεση φυσικών παραγώγων, αλλά και νέων ενώσεων με στόχο την περαιτέρω μελέτη της βιολογικής τους δράσης.

Η απλούστερη κουμαρίνη **1** (σχήμα 1), χρησιμοποιείται συχνότατα στη βιομηχανία λόγω της έντονης και ευχάριστης οσμής της.

Κάποιες από τις ποικίλες βιομηχανικές της χρήσεις είναι ως σταθεροποιητής αρωμάτων, γλυκαντική ουσία, ενισχυτικό φυσικών ελαίων, πρόσθετο τροφίμων σε συνδυασμό με την βανιλίνη, και σταθεροποιητής αρώματος-οσμής στον καπνό.



Σχήμα 1

Ανάλογες χρήσεις με την κουμαρίνη **1** έχουν και ορισμένες απλές κουμαρινικές ενώσεις, π.χ. η 3,4-διϋδροκουμαρίνη χρησιμοποιείται στην βιομηχανία αρωμάτων, η 6-μεθυλο-κουμαρίνη ως ενισχυτής αρωμάτων, ενώ η 7-υδροξυ-κουμαρίνη ως προστατευτικό από τον ήλιο και ως λευκαντικό. Επίσης, διάφορα παράγωγα της κουμαρίνης χρησιμοποιούνται ως επισημαντές ενζύμων.

Άλλα κουμαρινικά παράγωγα έχουν αντιμυκητιακή και αντιπηκτική δράση, ενώ αποδεδειγμένη βιολογική δράση έχουν διάφορες 3-υποκατεστημένες κουμαρίνες και παράγωγά τους με υποκαταστάτες ετεροκυκλικούς δακτυλίους σε διάφορες θέσεις.

Επιπλέον, οι πολυκυκλικές κουμαρίνες που είναι ανάλογα του φαινανθρενίου, του βενζο[α]ανθρακενίου και του βενζο[α]πυρενίου, καθώς και τα μεθυλο-υποκατεστημένα παράγωγά τους χρησιμοποιούνται στη χημική παρεμπόδιση του καρκίνου.

Ειδικότερα, οι θεραπευτικές ιδιότητες των ψωραλενίων, είναι γνωστές για πάνω από 3000 χρόνια. Τα ψωραλένια σήμερα χρησιμοποιούνται για τη φωτοχημειοθεραπεία της λεύκης και της ψωρίασης και ως αντιδραστήρια για τη βιοφυσική μελέτη των νουκλεϊνικών οξέων. Επιπλέον, λόγω των πολύ ισχυρών ιοκτόνων ιδιοτήτων τους κατά του ιού του έρπητα και του ιού του AIDS, HIV-1, τα παράγωγα του ψωραλενίου αναγνωρίζονται σήμερα ως αποτελεσματικοί παράγοντες καθαρισμού των προϊόντων του αίματος.

Για την καλύτερη απόδοση λοιπόν αυτών των ιδιοτήτων, στον ερευνητικό τομέα εντάχθηκε και η παρουσία των ιχνοστοιχείων σε συνάρτηση με τις κινολινόνες και τις κουμαρίνες.

ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Ένα χημικό στοιχείο χαρακτηρίζεται ως ιχνοστοιχείο όταν οι ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού σε αυτό είναι σε χιλιοστά (mg) ή εκατομμυριοστά (μg) του γραμμαρίου ημερησίως, δηλαδή σε ίχνη. Αυθαίρετα θεωρούμε ιχνοστοιχείο κάθε στοιχείο που οι καθημερινές απαιτήσεις του ανθρώπινου οργανισμού είναι μικρότερες από 25 mg.

Στα κυριότερα ιχνοστοιχεία ανήκουν ο ψευδάργυρος (Zn), ο χαλκός (Cu), το μαγγάνιο (Mn), το ιώδιο (I), ο σίδηρος (Fe), το νικέλιο (Ni), το πυρίτιο Si κ.ά. Τα ιχνοστοιχεία, όπως και οι βιταμίνες, δεν παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά εξασφαλίζονται από εξωτερικές πηγές. Τα στοιχεία αυτά είναι γνωστά και ως απαραίτητα ιχνοστοιχεία, διότι η έλλειψη ή η ανεπάρκεια πολλών από αυτά προκαλεί σοβαρότατες ανωμαλίες στον ανθρώπινο οργανισμό που μπορούν να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο.

Ένα χημικό στοιχείο κρίνεται ως απαραίτητο όταν η έλλειψή του προκαλεί ανωμαλίες, οι οποίες προλαμβάνονται ή/και θεραπεύονται με τη χορήγηση αποκλειστικά και μόνο του στοιχείου αυτού

Τις περισσότερες φορές ένα ιχνοστοιχείο βρίσκεται στην ενεργή περιοχή ουσιών με σημαντική βιολογική αποστολή. Το ιχνοστοιχείο από τη θέση αυτή καταλύει χημικές αντιδράσεις, που ασφαλώς δε θα είχαν πραγματοποιηθεί με τις ήπιες συνθήκες (pH, θερμοκρασία) που επικρατούν στους διάφορους ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Ο ρόλος των ιχνοστοιχείων δεν είναι μόνο καταλυτικός, όπως συμβαίνει στα πλαίσια κάποιας ενζυμικής δράσης, αλλά μπορεί να είναι και δομικός, δηλαδή να σταθεροποιεί ορισμένες ζωτικής σημασίας ουσίες. Κάποια ιχνοστοιχεία παίζουν ενδιαφέροντα ρόλο στο ανοσολογικό σύστημα και άλλα συνδέονται με τη δράση των νουκλεϊνικών οξέων, βιταμινών και ορμονών. Ακόμη, τα ιχνοστοιχεία μπορούν να εμποδίζουν τη διεξαγωγή ορισμένων επιβλαβών αντιδράσεων

Ετσι λοιπόν σε αυτή την εργασία μελετήθηκαν και χαρακτηρήστηκαν σύμπλοκες ενώσεις κινολινονών με τα ιχνοστοιχεία Zn, Co και Cu .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΦΥΣΙΚΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Τα αλκαλοειδή (alkaloids) κινολινονών συνιστούν μια ομάδα χημικών ενώσεων που απαντώνται στα φυτά και έχουν κοινό χαρακτηριστικό ότι τα περισσότερα περιέχουν αζωτούχες ετεροκυκλικές ενώσεις με αλκαλική αντίδραση και έντονες φυσιολογικές δράσεις. Τα αλκαλοειδή ταξινομούνται ανάλογα με τη χημική τους προέλευση ή τη χημική τους σύνθεση. Σήμερα είναι γνωστά πάνω από 3000 αλκαλοειδή. Οι κινολιόνες και τα συγγενή ετεροκυκλικά συστήματα της 2,4-κινολινιδόνης και κινολιν-4-όνης πιο συγκεκριμένα, αντιπροσωπεύουν μια χημικά καθορισμένη ομάδα ουσιών που ανήκουν στα αλκαλοειδή.

Τόσο τα παράγωγα φυτικής προέλευσης, όσο και τα συνθετικά παράγωγα παρουσιάζουν ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον εξαιτίας της βιολογικής τους δράσης αλλά και της φαρμακευτικής τους αξίας ως αντιβιοτικά.

Πιο αναλυτικά μπορούμε να τα κατατάξουμε σε τέσσερις κατηγορίες”

- Φυσικά παράγωγα 4-υδροξυκινολιν-2-όνης
- Συνθετικά παράγωγα 4-υδροξυκινολιν-2-όνης με βιολογική δράση
- Παράγωγα κινολιν-4-όνης με φυσική προέλευση
- Συνθετικές κινολιν-4-ονες με βιολογική δράση

2.1 Φυσικά παράγωγα 4-υδροξύκινολιν-2-όνης

Τα αλκαλοειδή κινολίνης[1] αυτής της κατηγορίας, προέρχονται από φυτά της οικογένειας Rutaceae. Σε αυτήν ανήκουν φυτά ευρέως γνωστά όπως το λεμόνι και το ξανθόξυλο, και άλλα λιγότερο όπως το μπιούκχου (*Barosma betulina*) (παραδοσιακό γιατρικό της νότιας αφρικής).

Είναι φυτά με ισχυρή αντιμικροβιακή, αντισηπτική, αντιρευματική δράση. Αυτή λοιπόν η αντιοξειδωτική τους ιδιότητα έχει προκαλέσει το ερευνητικό ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας όσων αφορά τη σύνθεση τους[2,3,4,5] .

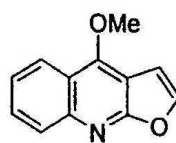
Περιλαμβάνει άλλωστε έναν αρκετά μεγάλο αριθμό ενώσεων τις οποίες μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε σύμφωνα με τα δομικά τους χαρακτηριστικά σε “

- α) απλά παράγωγα, υποκατεστημένα ή μη στη θέση 3, στα οποία η ενολική υδροξυλομάδα είναι συνήθως αιθεροποιημένη, κυρίως με μέθυλο, αλλά και με άλλες αλκυλομάδες
- β) παράγωγα φουροκινολίνης και διυδροφουροκινολίνης
- γ) παράγωγα πυρανοκινολίνης

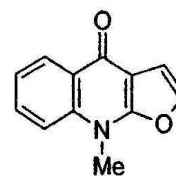
οι δομές των οποίων παρατιθενται στο σχήμα (2.1)



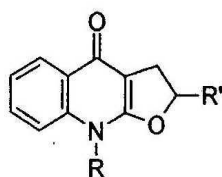
2.1.1



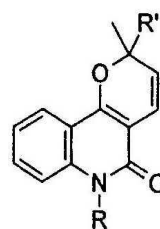
2.1.2



2.1.3



2.1.4



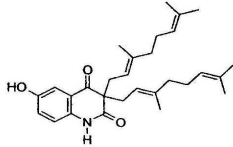
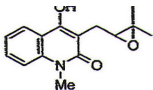
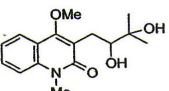
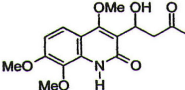
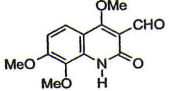
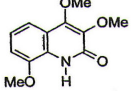
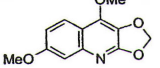
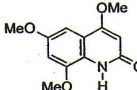
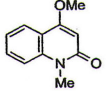
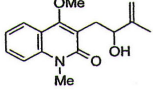
2.1.5

Σχήμα 2.1

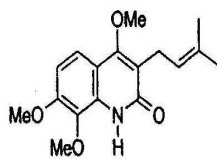
Σχήμα 2.1 Παράγωγα κινολινονών

Οι ενώσεις (2.1.2), (2.1.3) και (2.1.4) αποτελούν κυκλικούς ενολαιθέρες των ταυτομερών δομών της 2,4-διυδροξυκινολίνης και της 2-υδροξυκινολιν-4-όνης. Στον πίνακα (2.1) που ακολουθεί, συνοψίζονται τα παράγωγα της πρώτης κατηγορίας και τα είδη από όπου απομονώθηκαν .

Πίνακας 2.1 Παραδείγματα αλκαλοειδών κινολίνης από φυτά του γένους Rutaceae

Φυσικό προϊόν	Δομή	Προέλευση	Παραπομπή
Severibuxine		<i>Severinia buxifolia</i>	6
(2',3'-Εποξυϊσοβουτυλο)- 1-μεθυλο-4- υδροξυκινολιν-2-όνη		<i>Gallipea officinalis</i>	7
(2',3'- Δωδροξυϊσοβουτυλο)-4- μεθοξυ-1-μεθυλοκινολιν- 2-όνη		<i>Eriostemon trachyphillus</i>	8
Evomeliaefolin		<i>Tetradium glabrifolium</i>	9
Glycocitridine		<i>Glycosmis citrifolia</i>	10
3,4,8-Τριμεθοξυκινολιν- 2-όνη		<i>Boronia gardneri</i>	11
4,7-Διμεθοξυ-2,3- μεθυλενοδιοξυκινολίνη		<i>Acronychia laurifolia</i>	12
Halfordamine		<i>Halfordia scleroxyla</i>	13, 14
4-Μεθοξυ-1- μεθυλοκινολιν-2-όνη		<i>Ticorea longiflora</i>	15, 16
Ptelefoline		<i>Ptelea trifoliata</i>	5

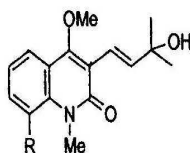
3-Πρενυλο-4,7,8-
τριμεθοξυκινολιν-2-όνη



Boronia bowmanii

17

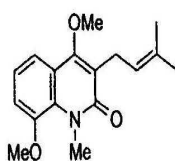
Glycocitlones A, B and C
(R = H, OH, OMe)



Glycosmis citrifolia

18

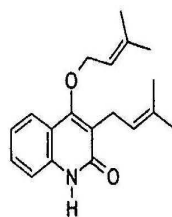
4,8-Διμεθοξυ-1-μεθυλο-3-
πρενυλοκινολιν-2-όνη



Glycosmis arborea

19

3-Πρενυλο-4-
πρενυλοξυκινολιν-2-όνη



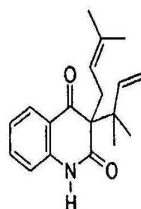
Haplophylum

tuberculatum

20, 21

Euodia roxburghiana

Buchapine



Haplophylum

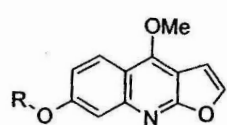
tuberculatum

21, 22

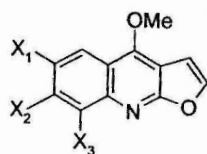
Euodia roxburghiana

Από όλα τα παραπάνω καποια εχουν μελετηθεί περισσότερο από άλλα όπως για παράδειγμα τα παράγωγα 3-prenyl 4-prenyl οξυκινολιν-2-όνη (όπου πρένυλο η 3-μεθυλο-2-βουτένυλο ομάδα) και η bucharine καθώς εμφανίζουν δράση εναντίον του ιού HIV -1.[12]

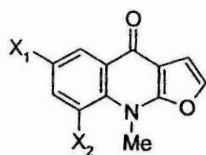
Πέρα όμως από αυτά αξίζει να σταθούμε και στις φουροκινολίνες που απομονώθηκαν, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. (σχήμα 2.2)



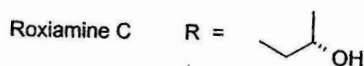
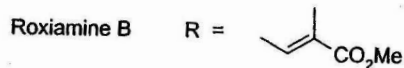
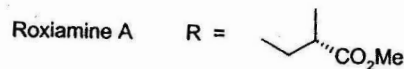
2.2.1



2.2.2



2.2.3



Dictamnine ($X_1 = X_2 = X_3 = H$)

Evolitrine ($X_1 = X_3 = H, X_2 = OMe$)

γ -Fagarine ($X_1 = X_2 = H, X_3 = OMe$)

Kokusaginine ($X_1 = X_2 = OMe, X_3 = H$)

Maculosidine ($X_1 = X_3 = OMe, X_2 = H$)

Skimmianine ($X_2 = X_3 = OMe, X_1 = H$)

Evomerrine ($X_1 = H, X_2 = OH, X_3 = CHO$)

Dictangustine ($X_1 = OH, X_2 = H$)

Iso- γ -fagarine ($X_1 = H, X_2 = OMe$)

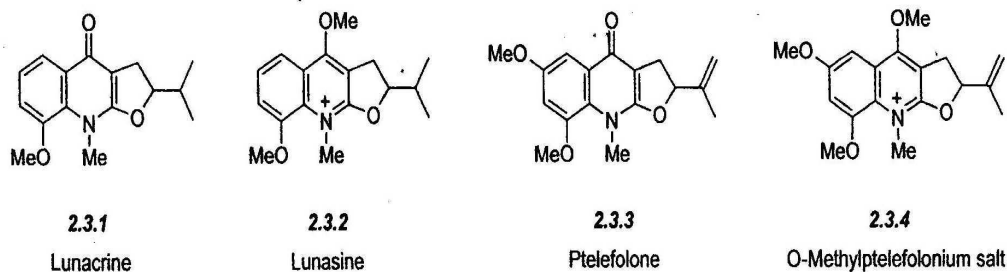
Σχήμα 2.2

Σχήμα 2.2 Παράγωγα φουροκινολινονών

Οι πρώτες φουροκινολίνες (2.2.1) , ονομάστηκαν roxiamines A, B και C και παρουσιάζουν ασυνήθιστη υποκατάσταση, με πολύπλοκες ομάδες στη θέση 7 του αρωματικού δακτυλίου.

Στην επόμενη ομάδα των φουροκινολών οι υποκαταστάτες είναι κυρίως απλές μεθόξυ ομάδες σε διάφορες θέσεις του δακτυλίου, ενώ στην τελευταία κατηγορία, αυτή δηλαδή της της N-μεθυλοφουροκινολινόνης (2.2.3) τα αλκαλοειδή είναι μόνο δύο, τα dictangustine-A και iso-γ-fagarine.

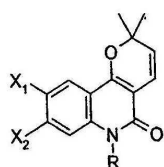
Όσων αφορά τις διυδροφουροκινολίνες που έχουν απομονωθεί επίσης από είδη της Rutaceae, οι πλέον γνωστές από αυτές είναι η lunacrine (2.3.1, σχήμα 2.3) και η lunasine (2.3.2), που έχουν βρεθεί σε διάφορα είδη του γένους *Lunasia*, και οι ptelefolone (2.3.3) και O-methylptelefolonium salt από την *Ptelea trifoliata*.



Σχήμα 2.3

Σχήμα 2.3 Ομάδα φουροκινολινονών

Τέλος, στα αλκαλοειδή κινολίνης από την οικογένεια Rutaceae ανήκουν παράγωγα πυρανοκινολίνης που απομονώθηκαν από το φυτό *Vepris bilocularis*[23] και από το κινέζικο φυτό *Zanthoxylum simulans* και έχουν ονομαστεί zanthosimuline [24] (2.4.2), huajiaosimuline[25] (2.4.3), simulansine[26] (2.4.4), simulenoline[27] (2.4.5), peroxy simulenoline[23] (2.4.6), benzosimuline[23] (2.4.7) και zanthodioline[23] (2.4.8).



2.4.1

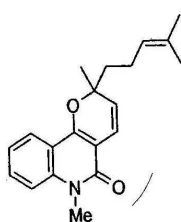
Flindersine ($R = X_1 = X_2 = H$)

6-Methoxyflindersine (haplamine) ($R = X_2 = H, X_1 = OMe$)

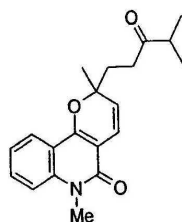
7-Methoxyflindersine ($R = X_1 = H, X_2 = OMe$)

7-Prenyloxyflindersine ($R = X_1 = H, X_2 = 3\text{-methybut-2-enyloxy}$)

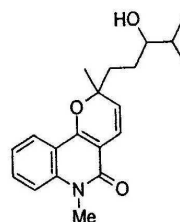
1-Methyl-7-prenyloxyflindersine ($R = Me, X_1 = H, X_2 = 3\text{-methybut-2-enyloxy}$)



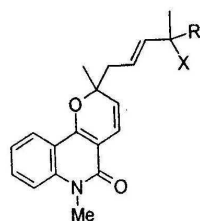
2.4.2



2.4.3

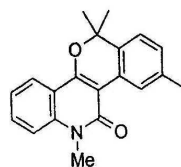


2.4.4

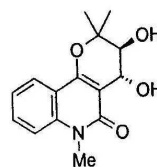


2.4.5 $X = OH$

2.4.6 $X = OOH$



2.4.7



2.4.8

Σχήμα 2.4

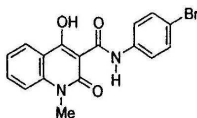
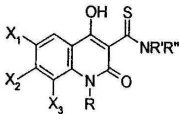
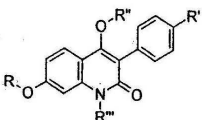
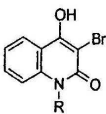
Σχήμα 2.4 Αλκαλοειδή κινολίνης

2.2 Συνθετικά παράγωγα 4-υδροξυκινολιν-2-όνης με βιολογική δράση

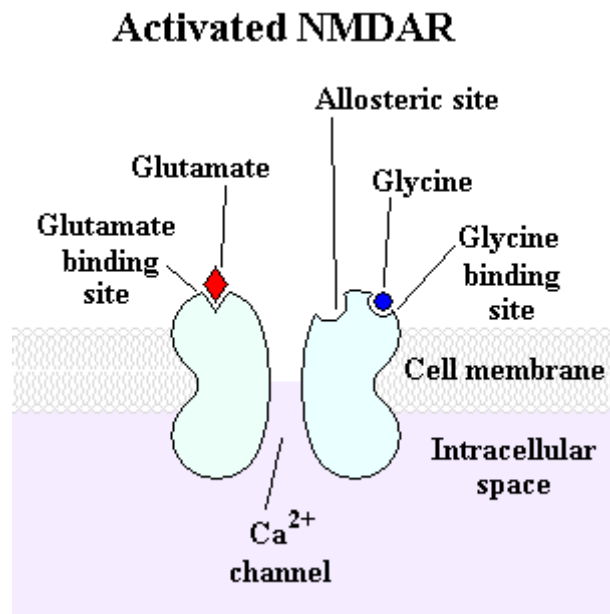
Η βιολογική δράση των υποκατεστημένων 4-υδροξυκινολιν-2-ονων ποικίλλει ανάλογα με τους υποκαταστάτες και τη θέση τους στο μόριο.

Μπορούν να δράσουν σαν αντιπαρασιτικά, ανοσορρυθμιστικά και αντικαρκινικά αλλά και με αντιβακτηριακές ιδιότητες. Στην περίπτωση που οι υποκαταστάτες είναι ακύλια, αλκύλια, μεθόξυομαδες και οξέα, τότε αυτά τα μόρια μπορούν να συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του σχηματισμού των οστών. (πίνακας 2.2)

Πίνακας 2.2 Βιολογικές δράσεις υποκατεστημένων 4-υδροξυκινολιν-2-ονών

Παράγωγο 4-υδροξυκινολιν-2-όνης	Βιολογική δράση	Παραπομπή	
	Αντιπαρασιτική	42	
	$X_1 = \text{H}$, αλογόνο, άλκυλο ή αλκόξυ, $X_2 = \text{H}$, αλογόνο, $X_3 = \text{H}$, άλκυλο	Ανοσορρυθμιστική Αντικαρκινική	43
	$R = \text{Me}$, <i>i</i> -Pr, $R' = \text{Me}$, MeO, $R'' = \text{άλκυλο ή άκυλο}$, $R''' = \text{H}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Ενεργοποίηση σχηματισμού οστών	44,45
	$R = \text{Me}$, Et, <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Αντιβακτηριακή	46

Η σημαντικότερη ίσως βιολογική ιδιότητα των 4-υδροξυκινολιν-2-ονων είναι η ανταγωνιστική δράση επί της γλυκίνης στους υποδοχείς NMDA (N-μεθυλο-D-ασπαρτικού οξέος).



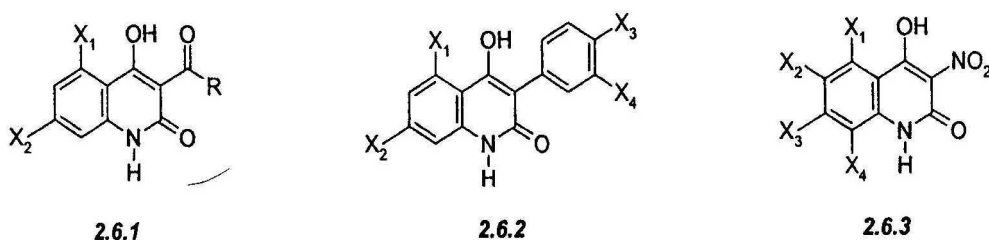
Σχήμα 2.5 Υποδοχείς NMDAR

Ο υποδοχέας του γλουταμινικού οξέος NMDA (N-methyl-D-aspartate), αποτελεί μόριο-κλειδί που διαμεσολαβεί σε πολλούς τύπους συνάψεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κύριο νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος ενώ η γλυκίνη είναι απαραίτητη για το ανοιγμά των καναλιών του γλουταμινικού οξέος. Είναι κλασικός ανταγωνιστής. Συνεπώς η ανταγωνιστική δράση των υδροξυκινολινών σε αυτή τη κατηγορία υποδοχέων (NMDA) μειώνει την παροχή του γλουταμινικού. Η υπερβολική διέγερση παρουσία του έχει ως συνέπεια την καταστροφή των νευρικών κυττάρων και συνδέεται με αρκετές παθολογικές καταστάσεις όπως είναι τα ισχαιμικά επεισόδια, η επιληψία και η νόσος του Parkinson.

Κατά συνέπεια, έμμεσα, οι υδροξυκινολινόνες συμβάλλουν στην αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων.

Στο σχήμα(2.6) παρατηρούνται τα πρώτα παράγωγα 4υδροξυκινολιν-2-όνης που διαπιστώθηκε ότι ανταγωνίζονται τη γλυκίνη στους υποδοχείς NMDA.



Σχήμα 2.6

Είναι οι :

3-ακυλο-4-υδροξυκινολιν-2-όνες (2.6.1)

3-φαίνυλο και 3-άρυλο παράγωγα (2.6.2)

3-νίτρο παράγωγα (2.6.3)

Η ανταγωνιστική δράση στους υποδοχείς NMDA αποδίδεται στην ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου μέσω του NH και του ενολικού υδροξυλίου της 4-υδροξυκινολιν-2-όνης, ενώ μελέτες συσχέτισης δομής-δραστικότητας (SAR και QSAR) έδειξαν ότι η παρουσία λιπόφιλων ομάδων στις θέσεις 5 και 7[28] αυξάνει τη βιολογική δραστηριότητα ευνοώντας τις υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις σε αυτό το τμήμα του μορίου. Η δέσμευση της θέσης πρόσδεσης της γλυκίνης στον υποδοχέα θεωρείται ότι γίνεται μέσω του τμήματος N(1)-C(2)-C(3) του μορίου (δηλαδή του α-υποκατεστημένου λακταμικού

Μία ακόμη ανταγωνιστική δράση των 4-υδροξυκινολιν-2-ονών είναι εκείνη ως προς τους υποδοχείς σεροτονίνης, τους 5-HT₃ υποδοχείς. Σ' αυτήν την περίπτωση παρουσιάζεται ένα καρβονύλιο στη θέση 3 του μορίου. Το γεγονός ότι βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με το δακτύλιο της κινολιν-2-ονης ευνοεί τη διαμόρφωση παραγώγων του τυπου του σχήματος (2.7.1)



Σχήμα 2.7

Σχήμα 2.7 Παράγωγα με καρβονύλιο στη θέση 3

Αυτού του είδους τα παράγωγα εμφανίζουν υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς 5-HT₃. [29]

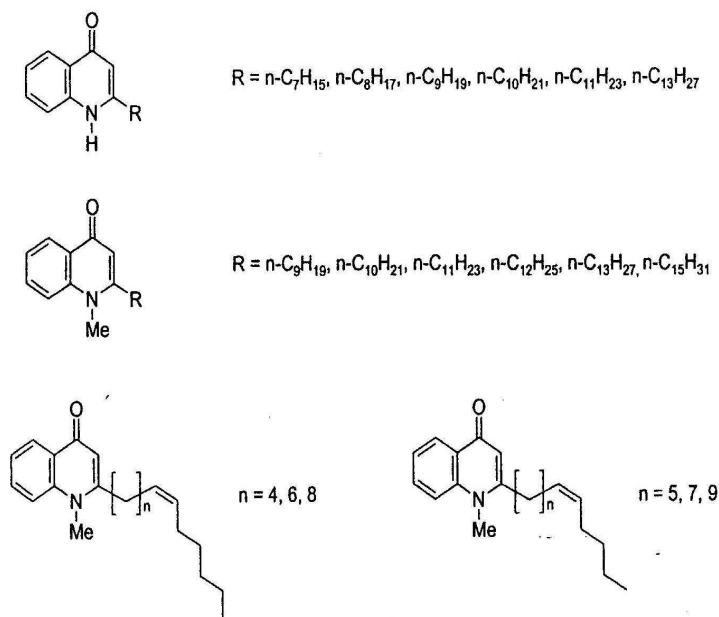
2.3 Παράγωγα κινολιν-4-όνης με φυσική προέλευση

Σε αυτήν την κατηγορία παραγώγων μπορούν εύκολα να παρατηρηθούν κάποια κοινά στοιχεία οσών αφορά τη δομή τους.

Εντάσσονται λοιπόν μόρια τα οποία :"

- α) Δεν παρουσιάζουν υποκαταστάτες στις θέσεις 5 έως 8 του δακτυλίου. Επίσης ο αριθμός των υποκαταστατών στη θέση 2 είναι περιορισμένος.
- β) Ο υποκαταστάτης στη θέση N-1 είναι είτε η μεθυλο είτε η ακετοξυμέθυλο ομάδα αν και υπερισχύει η μέθυλο ομάδα.
- γ) Στη θέση 2 οι υποκαταστάτες είναι συνήθως άλκυλο και αλκένυλο ομάδες με μακριά αλυσίδα ή η φαίνυλο ομάδα (υποκατέστημενη και μη).

Τα προϊόντα αυτά ,κατά κύριο λόγο φυτικής προέλευσης, προέρχονται από πρωτογενή ή δευτερογενή μεταβολισμό των ειδών της οικογενείας Rutaceae. Στο σχήμα (2.8) παρουσιάζονται τα παράγωγα που προαναφέρθηκαν σύμφωνα με τις κατηγορίες α), β) και γ).

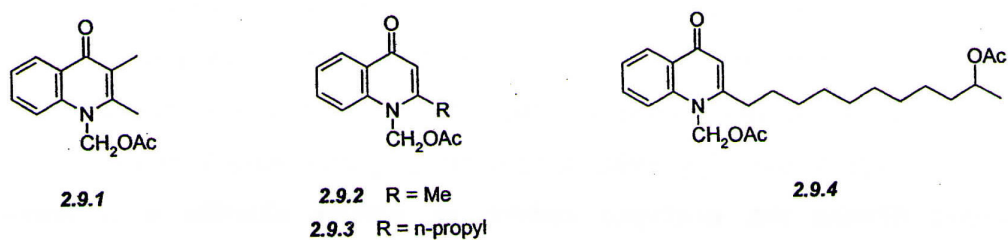


Σχήμα 2.8

Σχήμα 2.8 Παράγωγα της οικογενείας Rutaceae

Τα παραπάνω παράγωγα έχουν βρεθεί στα είδη *Ruta graveolens*[30], *Evodia rutaecapra*[31], *Boronia bowmanii* και *Boronia algida*[32].

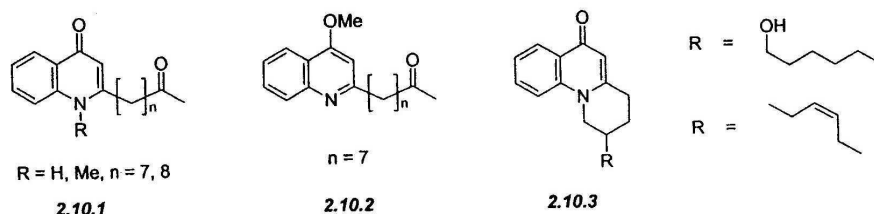
Στο σχήμα (2.9.1 και 2.9.2) παρατηρούνται τα παράγωγα 2,3-διμέθυλο και το 2-μέθυλο από το φυτό *Boronia lanceolata*[33], ενώ αντίστοιχα η 2-προπυλοκινολιν-4-όνη (2.9.3) από το *Boronia ternata*[34]. Όπως προαναφέρθηκε, είναι παράγωγα αρκετά σπάνια αλλά όχι τόσο όσο η δομή ενός δευτερογενούς μεταβολίτη που βρέθηκε στο είδος SAC-2825 της οικογένειας Simaroubaceae[35].



Σχήμα 2.9

Σχήμα 2.9 Παράγωγα από τα φυτά *Boronia*

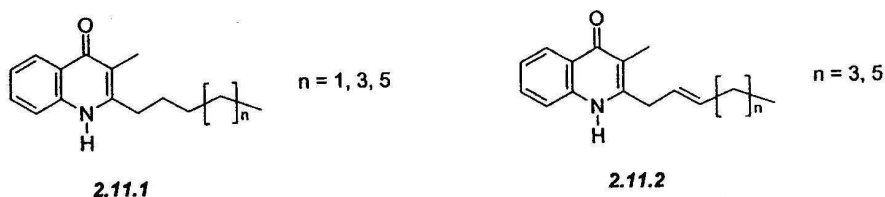
Αλλά σημαντικά παράγωγα είναι εκείνα που απομονώθηκαν από τα φυτά *Ruta montana*[36] και *Dictyoloma peruviana*[37] αλλά και από καλλιέργεια βακτηρίων του γένους *Pseudomonas* όπως προκύπτει από τα σχήματα (2.10.1 και 2.10.2, σχήμα 2.10) και (2.11.1 και 2.11.2, σχήμα 2.11)



Σχήμα 2.10

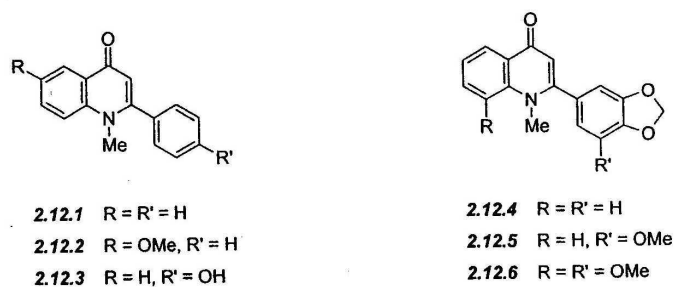
Τα δύο τελευταία προκύπτει ότι έχουν αντιμυκητιακή δράση και παράλληλα αποτελούν αυξητικό παράγοντα στα φυτά.[38]

Τέλος, όταν στη θέση 2 των κινολιν-4-ονών υπάρχει μια αρωματική ομάδα καθώς και ένα μεθύλιο στο N-1 προκ'υπτουν παράγωγα του τύπου (2.12.1),



Σχήμα 2.11

(2.12.2),(2.12.3) τα οποία και απομονώθηκαν αντίστοιχα από τα *Balfourodendron riedelianum*[39], *Skimmia reevesiana*[40] και *Skimmia japonica*[41]. Επίσης τα παράγωγα (2.12.4), (2.12.5), (2.12.6) προέρχονται από τα *Ruta graveolens*[47], *Esenbeckia almawilla*[48].



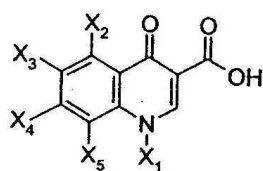
Σχήμα 2.12

2.4 Συνθετικές κινολιν-4-ονες με βιολογική δράση

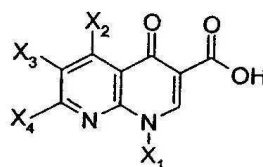
Στις συνθετικές κινολιν-4-ονες με βιολογική δράση το μεγαλύτερο ενδιαφέρον στο πεδίο της έρευνας παρουσιάζουν οι «κινολόνες» - μια ομάδα αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Οι **κινολόνες** είναι μια χημικώς συγγενική ομάδα ουσιών από αντιβιοτικά, που δρουν με την μέθοδο της αναστολής του ενζύμου της γυράσης (λεγόμενοι αναστολείς γυράσης). Δομικά επάγονται από την κινολίνη, που περιέχει μία καρβονυλική και μία καρβοξυλική ομάδα στο σύστημα αζωτούχου δακτυλίου. Ένα άτομο φθορίου στον βενζολικό δακτύλιο χαρακτηρίζει τις φθοριοκινολόνες. Πολύ συχνά οι κινολόνες εμπεριέχουν και έναν υποκαταστάτη πιπεραζίνης.

Η θέση 2 είναι συνήθως μη υποκατεστημένη, ενώ υπάρχουν διάφοροι υποκαταστάτες στο N-1 και στις θέσεις 5 έως 8 (2.13.1, σχήμα 2.13), ενώ στην ίδια κατηγορία εντάσσονται και τα συγγενούς δομής παράγωγα της 1,8-ναφθυριδιν-4-όνης (2.13.2) που εμφανίζουν αντιβακτηριακές ιδιότητες.



2.13.1



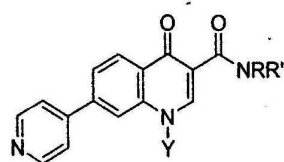
2.13.2

Σχήμα 2.13

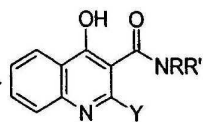
Σχήμα 2.13 Κινολόνες υποκατεστημένες στη θέση N-1

Η βιολογική δράση τους δεν περιορίζεται μόνο στον αντιβακτηριακό τους ρόλο. Παράγωγα του τυπου (2.14.1) όπως το 7-(4-πυριδίνιλο) παρουσιάζουν αντιερπητική δράση[49] ενώ άλλα σαν τα (2.14.2) αντιαρθριτικές και αναλγητικές ιδιότητες.[50]

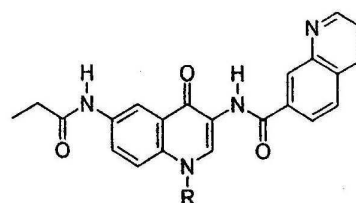
Κάποια 3-κινολινοκαρβοξαμίδια δε, έχουν το ρόλο υποδοχέων μικρών πεπτιδίων.(2.14.3)



2.14.1



2.14.2



2.14.3

Σχήμα 2.14

Σχήμα 2.14 Άλλα είδη παραγώγων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

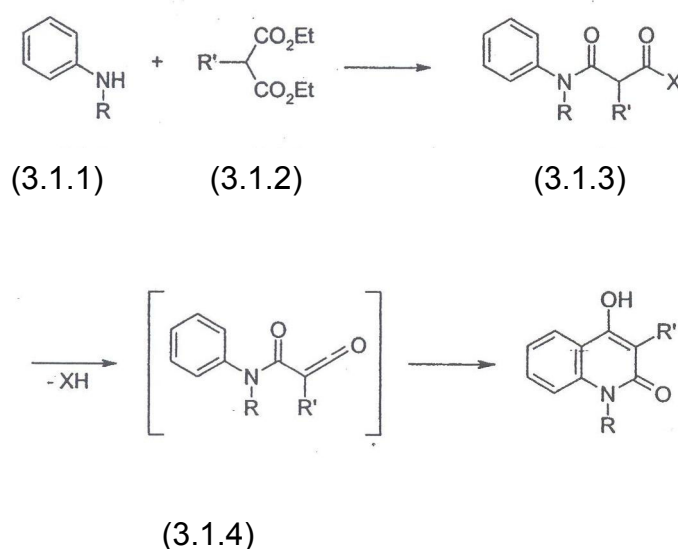
ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥΚΙΝΟΛΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΚΑΙ 4-ΟΞΟΚΙΝΟΛΙΝΩΝ

3.1 Μέθοδοι σύνθεσης 4-υδρόξυκινολιν-2-ονών

Συμπυκνώνοντας ανιλίνες με υποκατεστημένους μηλονικούς εστέρες πραγματοποιείται ίσως η σημαντικότερη μέθοδος σύνθεσης των 4-υδρόξυκινολιν-2-ονών.

Πιο αναλυτικά, η αντίδραση επιτυγχάνεται με θέρμανση μίγματος ανιλίνης (3.1.1) και του μηλονικού εστέρα (3.1.2) σε υψηλή θερμοκρασία (220-260 °C) άλλοτε με απουσία διαλύτη[51],[52],[53], και άλλοτε σε διαλύτες υψηλού σημείου ζέσεως (π.χ νιτροβενζόλιο[54] ή διφαινυλαιθέρας[55]).

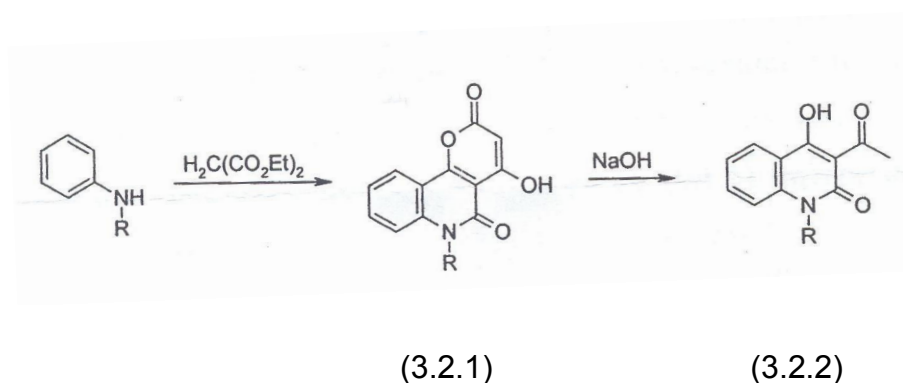
Όπως αντιλαμβανόμαστε από το κάτωθι σχήμα, πραγματοποιείται μια κυκλοποίηση είτε του μονοανιλιδίου (3.1.3) είτε του διανιλιδίου του μηλονικού οξέος, μέσω μιας ακυλίωσης Friedel-Crafts, προς τις 3-υποκατεστημένες 4-υδροξυκινολιν-2-όνες. Πιθανότατα δημιουργείται και μια κετένη[56] ως ενδιάμεσο (3.1.4)



Σχημα 3.1 Κυκλοποίηση μονο ή διανιλιδίου

Πολλές φορές η κυκλοποίηση πραγματοποιείται με την επίδραση οξέων όπως το πολυφωσφορικό οξύ[57] και το τριχλωρίδιο του αργιλίου[58] με επίδραση μεθανοσουλφονικού οξέος παρουσία πεντοξειδίου του φωσφόρου.[59]

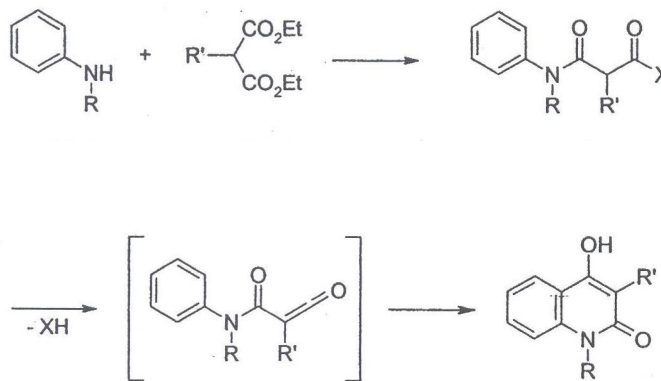
Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συμπύκνωση ανιλινών με μη υποκατεστημένους μηλονικούς εστέρες. Σύμφωνα με το σχήμα (3.2) , παράγονται πυρονοκινολινόνες (3.2.1) και με την επίδραση υδροξειδίου του νατρίου δίνουν 3-ακέτυλο-4-υδρόξυκινολιν-2-όνες (3.2.2).[60],[61]



Σχήμα 3.2 Συμπύκνωση ανιλινών

Η μέθοδος αυτή μειονεκτεί αφενώς από το γεγονός ότι απαιτούνται υψηλές θερμοκρασίες για τη διεξαγωγή της, και αφετέρου από το ότι η κυκλοποίηση των ενδιαμέσων μαλονοανιλιδίων δεν είναι απόλυτα τοποεκλεκτική.

Μια 'αλλη, εξίσου σημαντική μέθοδος σύνθεσης των 4-υδρόξυκινολιν-2-ονών είναι η κυκλοποίηση κατά Dieckman N-ακυλιωμένων εστέρων ανθρανιλικών οξέων του τύπου 3.3.1 (σχήμα 3.3)



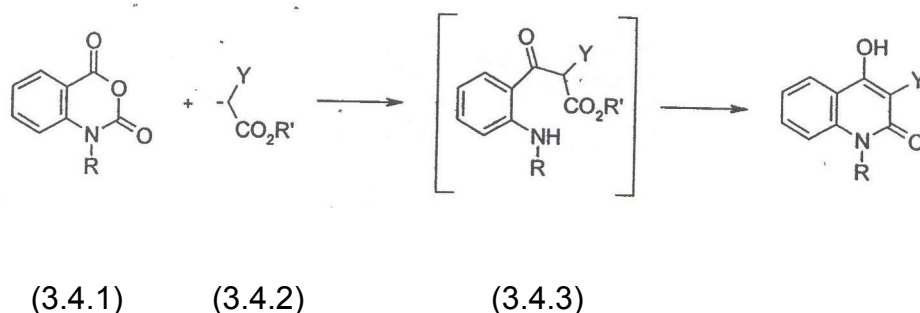
Σχήμα 3.3 Κυκλοποίηση κατά Dieckman

Για την κυκλοποίηση είναι απαραίτητη η χρήση βάσης.

Βάσεις όπως το μεθοξείδιο[62] ή το υδροξείδιο του νατρίου[63] δίνουν μια γρήγορη και εύκολη κυκλοποίηση στην περίπτωση μόνο που η ομάδα R' είναι ηλεκτρονιοελκτική. Στην περίπτωση που η ομάδα R είναι αλκύλιο ή αρύλιο, τότε απαιτούνται βάσεις πιο ισχυρές όπως το KHMDS [δι(τριμεθυλοσιλυλο)αμιδίο του καλίου]

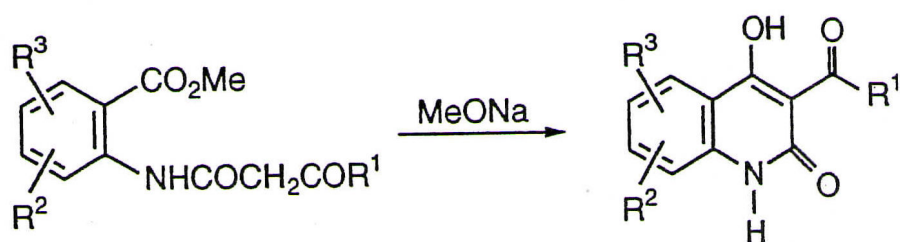
Η πιο πρόσφατη γενική μεθοδολογία σύνθεσης 4-υδροξυκινολιν-2-ονών

είναι εκείνη που μελετά τις αντιδράσεις ισαιτικών ανυδριτών με ανιόντα ενώσεων ενεργού μεθυλενίου που αναπτύχθηκε από τον Corrola. Αυτοί οι ανυδρίτες αποτελούν ενεργοποιημένα παράγωγα των ανθρανιλικών οξέων. Ο Corrola διαπίστωσε ότι η αντίδραση ισαιτικών ανυδριτών (3.4.1) με ανιόντα ενώσεων ενεργού μεθυλενίου που έχουν μια εστερική ομάδα (3.4.2 Y= ηλεκτρονιοελκτική ομάδα) παράγει 3-υποκατεστημένες 4-υδροξυκινολιν-2-ονες. Αρχικά παρατηρείται η ακυλιωμένη ένωση ενεργού μεθυλενίου (3.4.3) όπου και κυκλοποιείται όπως φαίνεται στο σχήμα 3.4



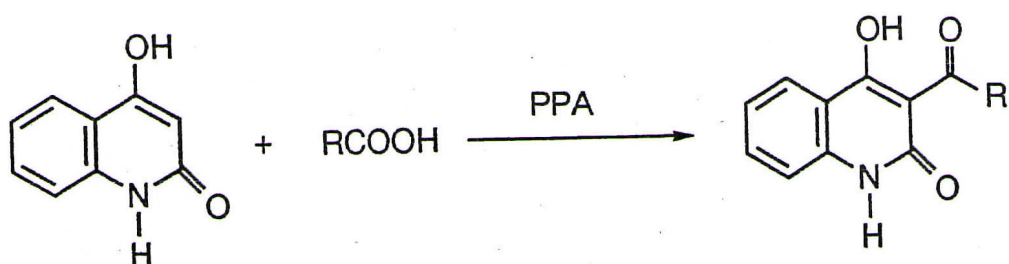
Σχήμα 3.4 Μέθοδος Corrola

Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη σύνθεση 3-άκυλο παραγώγων της 4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης περιλαμβάνει την κυκλοποίηση σε αλκαλικό περιβάλλον κατάλληλων παραγώγων του ανθρανιλικού οξέος, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα:



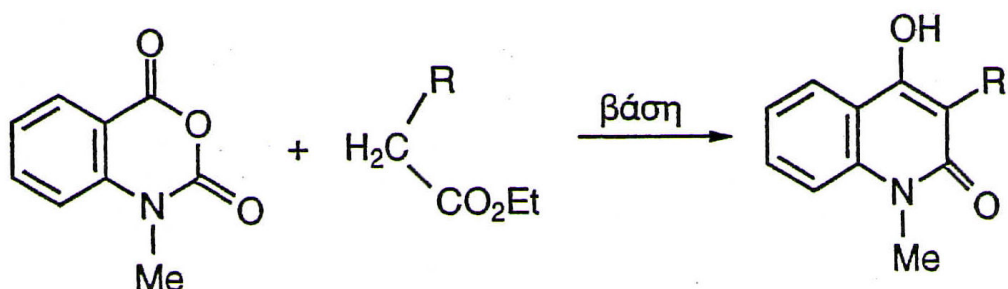
Σχήμα 3.5 Κυκλοποίηση σε αλκαλικό περιβάλλον παραγώγων ανθρανιλικού οξέος

Οι Vulfson και Zhurin ανέπτυξαν μια μέθοδο ακυλίωσης στη θέση 3 της 4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης που συνίσταται στην αντίδραση της με το κατάλληλο αλειφατικό οξύ παρουσία πολυφωσφορικού οξέος:



Σχήμα 3.6 Ακυλίωση της θέσης 3 κατά Vulfson και Zhurin

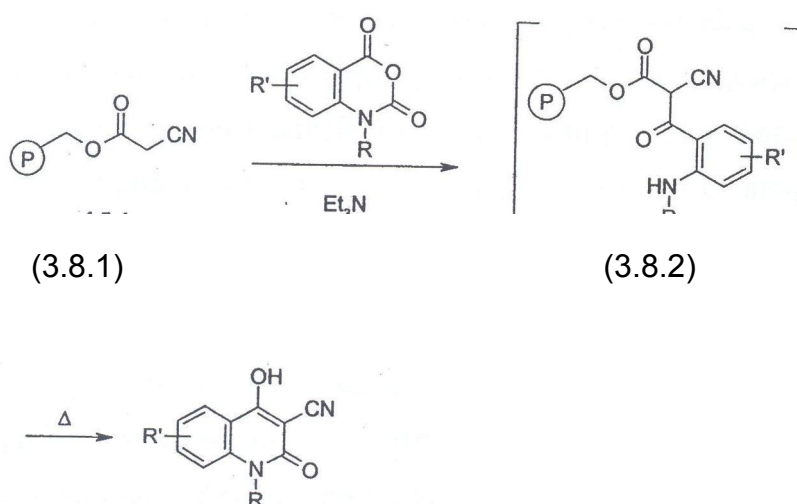
Μία γενικότερη μέθοδος για τη σύνθεση 3 υποκατεστημένων 4-υδροξυ-κινολιν-2-ονών αναφέρεται από τον Corroia και περιλαμβάνει την αντίδραση του N-μεθυλο-ισατοϊκού ανυδρίτη με ενώσεις ενεργού μεθυλενίου παρουσία κατάλληλης βάσης:



Σχήμα 3.7 Αντίδραση μεθυλο-ισατοϊκού ανυδρίτη παρουσία βάσης

Αυτή η μέθοδος είναι πολύ χρήσιμη γιατί εισάγονται έτσι στη θέση 3 των 4-υδρόξυκινολιν-2-ονών ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες. Το ίδιο μπορεί να επιτευχθεί και με τους κατάλληλους εστέρες με τη βοήθεια ισχυρών βάσεων.

Όπως μπορεί να παρατηρηθεί από το σχήμα (3.8), ισατοϊκοί ανυδρίτες αντιδρούν με κυανοξικό εστέρα (3.8.1) παρουσία τριαιθυλαμίνης και οι κυανοξικοί εστέρες (3.8.2) μετά από θέρμανση δίνουν 3-κυανο-4-υδρόξυκινολιν-2-ονες.[64]

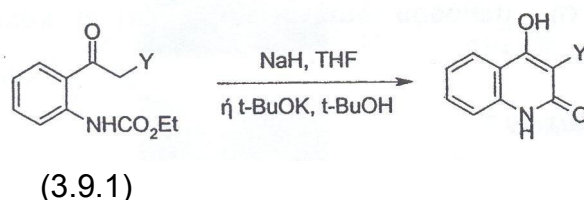


Σχήμα 3.8 Αντίδραση ισατοϊκών ανυδριτών με κυανοξικό εστέρα

Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η σχετικά χαμηλή δραστηκότητα των ισατοϊκών ανυδριτών ως προς τα ανιόντα των περισσοτέρων ενώσεων ενεργού μεθυλενίου.[65] Οι αντιδράσεις έχουν συχνά χαμηλές αποδόσεις όπως επίσης είναι αναγκαία η χρήση πολικών διαλυτών υψηλού σημείου ζέσεως καθώς και θέρμανση σε υψηλές θερμοκρασίες. Είναι εμφανές λοιπόν ότι πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ομαλή διεξαγωγή και την επιτυχία τέτοιων αντιδράσεων.

Τέλος, μια ακόμη μέθοδος που προβλέπει την εισαγωγή ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων στη θέση 3 του δακτυλίου της 4-υδρόξυκινολιν-2-ονης περιγράφεται από το σχήμα 3.9. Εδώ, μη υδατικές βάσεις επιδρούν σε κατάλληλα

υποκατεστημένες ακετοφαινόνες[66] (3.9.1). Αυτή η μέθοδος αποτελεί και το μοναδικό παράδειγμα σύνθεσης 4-υδροξύκινολιν-2-ονών μέσω σχηματισμού του δεσμού C(2)-C(3).

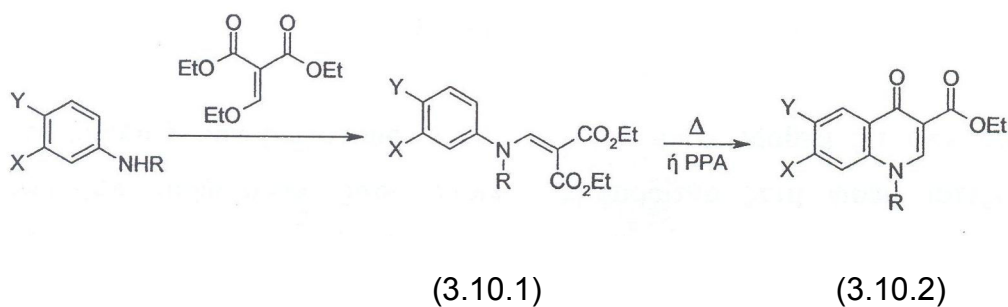


Σχήμα 3.9 Σύνθεση μέσω δεσμού C(2)-C(3).

3.2 Μέθοδοι σύνθεσης 4-οξοκινολινών

Σε αυτή την κατηγορία ενώσεων υπάγονται τα αντιβιοτικά που είναι γνωστά ως 'κινολόνες'. Θα μελετηθούν δηλαδή οι κυριότερες μέθοδοι σύνθεσης παραγώγων 3-αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολινών.

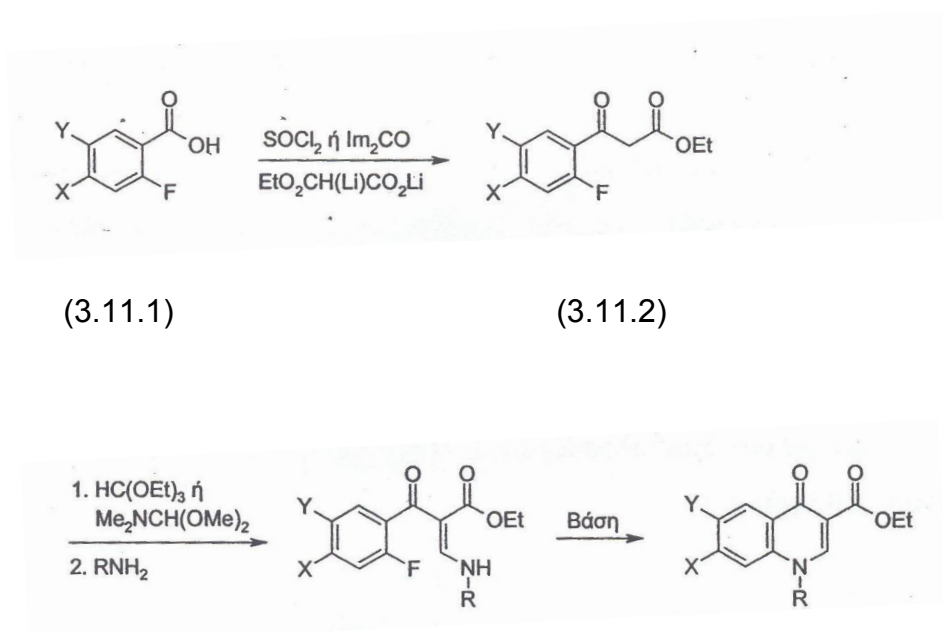
Η γνωστότερη των συνθέσεων είναι εκείνη των Gould-Jacobs[67] σύμφωνα με την οποία η συμπύκνωση μιας υποκατεστημένης ανιλίνης με αιθοξυμεθυλενομηλονικό διαιθυλεστέρα δίνει ενδιάμεσα του τύπου 3.10.1, τα οποία κυκλοποιούνται προς 3-αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολίνες (3.10.2), είτε με θέρμανση σε υψηλή θερμοκρασία ή με επίδραση πολυφωσφορικού οξέος(PPA) [68],[69],[70],[71].



Σχήμα 3.10 Σύθεση Gould-Jacobs

Η παραπάνω διεργασία αποτελεί μια απλή αντίδραση με το πλεονέκτημα ότι δίνει τη δυνατότητα εισαγωγής διαφόρων υποκατάστατων στις θέσεις 5-8 του δακτυλίου της κινολόνης χάρις στη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων ανιλινών. Αντιθέτως είναι λιγότερο εύκολη η υποκατάσταση στη θέση 2

Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος σύνθεσης παραγώγων τύπου 3-αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολινών η οποία βρίσκει εφαρμογές στη βιομηχανία στην παρασκευή αντιβιοτικών περιγράφεται από το σχήμα (3.11)

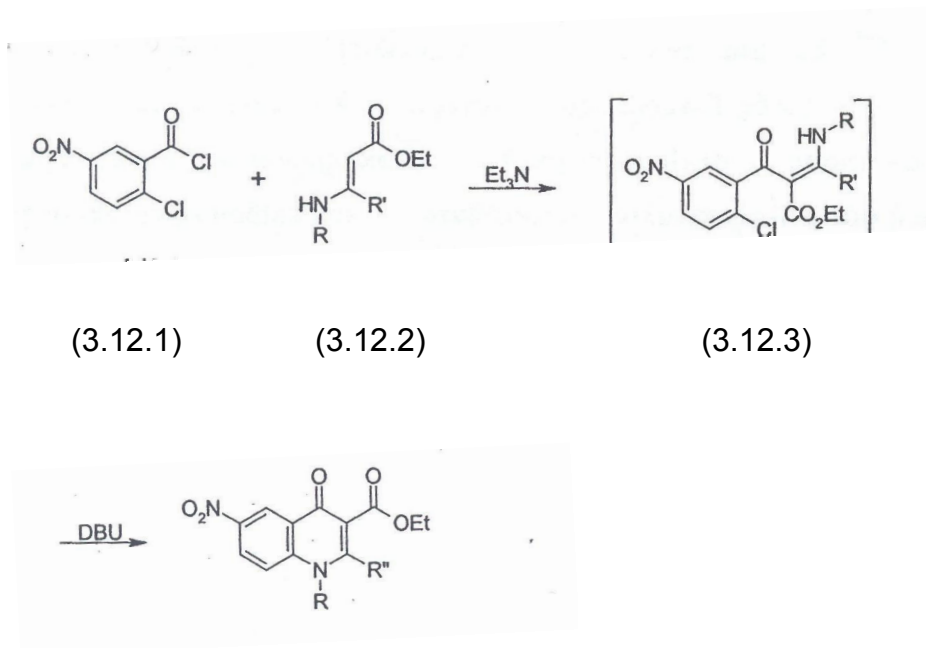


Σχήμα 3.11 Σύνθεση παραγώγων τύπου 3-αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολινών

Σε αυτή τη μέθοδο, οι ο-φθοροβενζοϋλοξικοί εστέρες (3.11.1, σχήμα 3.11) με διαδοχική επίδραση ορθοφορμικού εστέρα ή διμεθυλακετάλης διμεθυλοφορμαμιδίου και μιας πρωτοταγούς αμίνης αποφέρουν τα παράγωγα του τύπου 3.11.2. Αυτά τα παράγωγα κυκλοποιούνται προς 3_αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολίνες με επίδραση διαφόρων βάσεων όπως το υδρίδιο νατρίου,[72] το tert-βουτοξείδιο του καλίου[73] και το ανθρακικό κάλιο.[74],[75]

Η μέθοδος πλεονεκτεί ως προς την ευελιξία στην εισαγωγή υποκαταστατών στο N-I και στον αρωματικό δακτύλιο αλλά μειονεκτεί στο γεγονός ότι μπορεί να συνθέσει 4-οξοκινολινόνες μη υποκατεστημένες στη θέση 2.

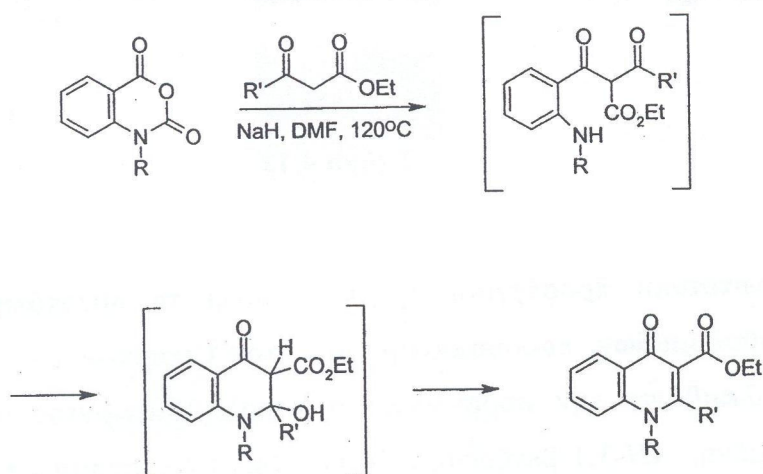
Μια ακόμη μέθοδος σχετικά απλή μια που εισάγει υποκαταστάτες κυρίως στις θέσεις N-1 και C-2, περιγράφεται από την ακυλίωση ενός εναμινοεστέρα του τύπου 3.12.2 με το χλωρίδιο ενός ο-χλωροβενζοϊκού (3.12.1) οξέος παρέχοντας τα ενδιάμεσα 3.12.3, τα οποία με την επίδραση βάσης υφίστανται ενδομοριακή πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση για να αποφέρουν 3-αλκοξυκαρβονυλο-4-οξοκινολίνες.[76],[77],[78]



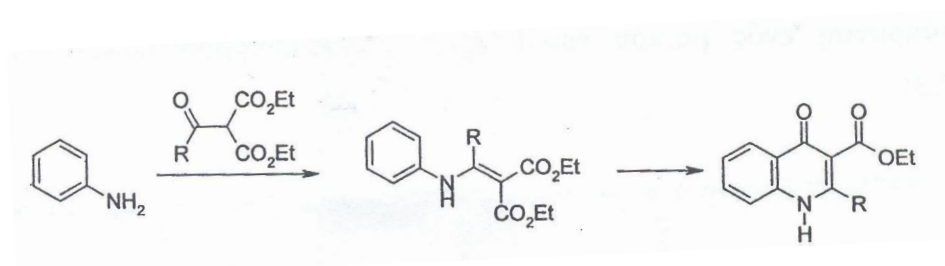
Σχήμα 3.12 Ακυλίωση ενός εναμινοεστέρα

Οι δύο επόμενες μέθοδοι οδηγούν σε μείγματα 4-υδροξυκινολιν-2-ονών και 4-οξοκινολινών με τη δυνατότητα εισαγωγής ποικίλων αλκυλο και αρυλο ομάδων στη θέση 2,[79] σχήμα (3.10) και σχήμα (3.11) στην περίπτωση συμπύκνωσης μιας ανιλίνης με ακετυλομηλονικό εστέρα η οποία και κυκλοποιείται προς τη 3-αιθοξυκαρβονυλο-2-μεθυλο-4-οξοκινολίνη.

Η τελευταία όμως δεν φαίνεται να έχει βρεί μέχρι τώρα μεγάλη εφαρμογή.

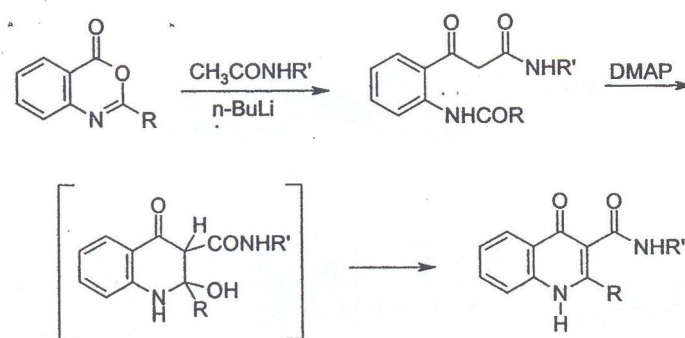


Σχήμα 3.13 Μέθοδος με παραγωγή μιγμάτων



Σχήμα 3.14 Συμπύκνωσης ανιλίνης με ακετυλομηλονικό εστέρα

Στην επόμενη αντίδραση προτείνεται η πορεία σύνθεσης 4-οξο-3-κινολινοκαρβοξαμιδίων. Εδώ απαιτείται η χρήση ισχυρών βάσεων για το σχηματισμό του διανιόντος του ακεταμιδίου και περιορίζεται η σύνθεση μη υποκατεστημένων στο N-I παραγώγων. Το κύριο πλεονέκτημα της είναι η δυνατότητα εισαγωγής ποικιλίας υποκατάστατων στη θέση 2 του δακτυλίου.

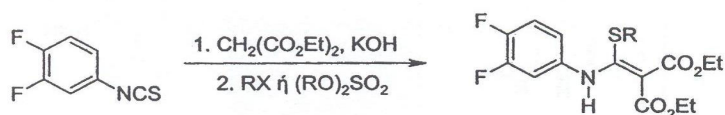


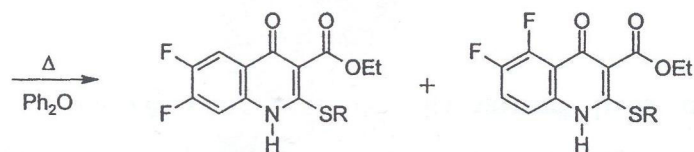
Σχήμα 3.15 Σύνθεση 4-οξο-3κινολινοκαρβοξαμιδίων

Όλες οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα, έχουν εφαρμογή κυρίως στη σύνθεση 4-οξοκινολινών που είτε δεν φέρουν υποκαταστάτη στη θέση 2 ή είναι υποκατεστημένες με αλκυλο- ή αρυλο- ομάδες. Όμως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι 2-υποκατεστημένες με αλκυλθειο- ομάδες 4-οξοκινολίνες. Εκτός από την αντιβακτηριακή τους δράση, τα παράγωγα αυτά αποτελούν χρήσιμα ενδιάμεσα για τη σύνθεση 2-αμινο-4-οξοκινολινών μέσω αντιδράσεων υποκατάστασης της αλκυλθειο- ομάδας.

Οι κυριότερες μέθοδοι σύνθεσης 2-αλκυλθειο-4-οξοκινολινών απεικονίζονται στα σχήματα 3.16 και 3.17.

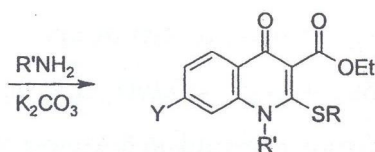
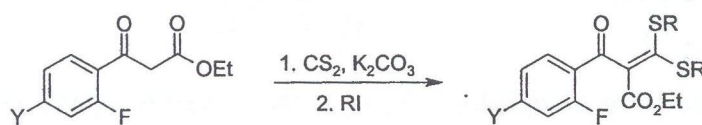
Η πρώτη μέθοδος χρησιμοποιεί ως πρώτη ύλη αρυλοϊσοθειοκυανίδια, τα οποία με διαδοχική επίδραση μελονικού εστέρα παρουσία βάσης και ενός αλκυλιωτικού μέσου παρέχουν τα παράγωγα του τύπου 3.16.1 (σχήμα 3.16)





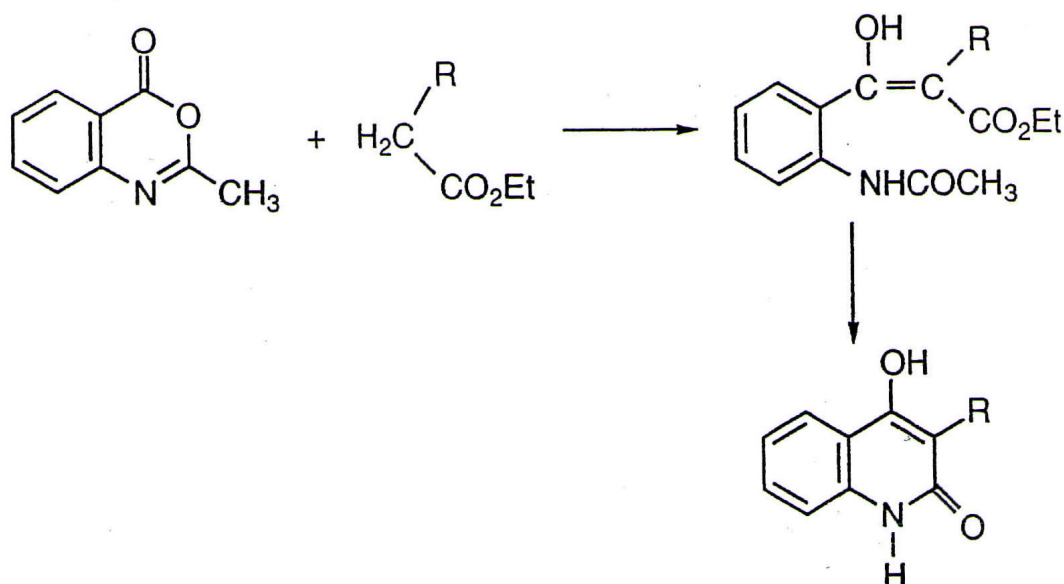
Σχήμα 3.16 Μέθοδος σύνθεσης 2-αλκυλθιο-4-οξοκινολινών

Η δεύτερη μέθοδος χρησιμοποιεί ο-φθοροβενζοϋλοξικούς εστέρες, οι οποίοι με διαδοχική επίδραση διθειάνθρακα παρουσία βάσης και αλκυλιωτικού μέσου μετατρέπονται στα παράγωγα του τύπου 3.17.1 (σχήμα 3.17). Οι ενώσεις 3.17.1 με επίδραση αμίνης και θέρμανση παρουσία ανθρακικού καλίου δίνουν 2-αλκυλθιο-4-οξοκινολίνες.[80]



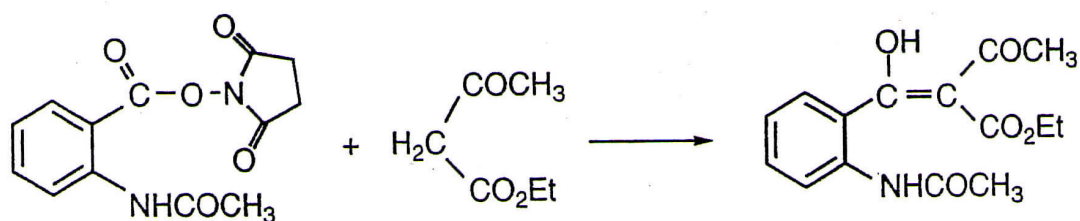
Σχήμα 3.17 Μέθοδος σύνθεσης 2-αλκυλθιο-4-οξοκινολινών

Μια ακόμη μέθοδος αναπτύχθηκε πρόσφατα από την ερευνητική μας ομάδα η οποία περιλαμβάνει τη C-ακυλίωση ενώσεων ενεργού μεθυλενίου με ένα κατάλληλο ακυλιωτικό μέσο, τη 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη και στη συνέχεια κυκλοποίηση του προϊόντος της C-ακυλίωσης:



Σχήμα 3.18 C-ακυλίωση ενώσεων ενεργού μεθυλενίου με ακυλιωτικό μέσο

Επειδή το χρησιμοποιούμενο ακυλιωτικό μέσο είναι σχετικά ασταθές, στα πλαίσια αυτής της εργασίας έγιναν αρκετές προσπάθειες για τη σύνθεση του N-υδροξυηλεκτριμιδοεστέρα του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος που φαινόταν κατάλληλο μέσο για τη C-ακυλίωση ενώσεων ενεργού μεθυλενίου, όπως είναι ο ακετοξικός αιθυλεστέρας:

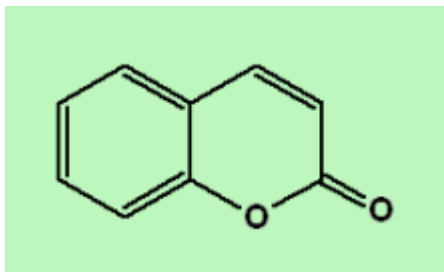


Σχήμα 3.19 C-ακυλίωση ενώσεων ενεργού μεθυλενίου με ακετοξικό αιθυλεστέρα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Κουμαρίνες και Φυσικά Προϊόντα

Οι Κουμαρίνες είναι αρωματικές ενώσεις και βρίσκονται σε πολλά είδη φυτών. Το όνομα προέρχεται από μια γαλλική λέξη, *coumarou*, για τα φασόλια tonka . Έχει μια γλυκιά μυρωδιά, που εύκολα αναγνωρίζεται ως η μυρωδιά του πρόσφατα κουρεμένου σανό , και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρώματα από το 1882. Έχει χρησιμοποιηθεί ως άρωμα ενισχυτή στο σωλήνα καπνών και ορισμένα αλκοολούχα ποτά, παρά το γεγονός ότι απαγορεύεται γενικά ως αρωματικό πρόσθετο τροφίμων, λόγω ανησυχιών σχετικά με τις αιτίες ηπατοτοξικότητας σε ζωικούς ελέγχους. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στα τρόφιμα, η κουμαρίνη έχει μια κάπως πικρή γεύση, κατασταλτικό της όρεξης, και είναι πιθανόν να παράγεται από τα φυτά ως χημικό άμυνας για να αποθαρρύνουν τη θήρευση..



Εικόνα 1. Γενική δομή κουμαρινών

Συναντώνται σε ευρύ αριθμό φυτών όπως στο alfalfa (*Medicago sativa* L), *Angelica* (αγγελική), *Aniseed* (γλυκάνισος), *arnica* (*Arnica montana* L) και άλλα, προσδίδοντας τους ιδιότητες αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές, αντιπηκτικές και αντιφλεγμονώδεις.

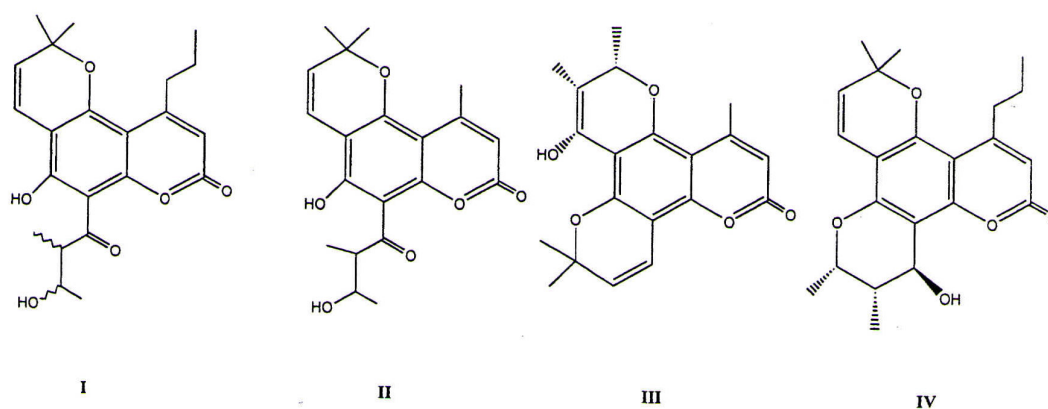
Σε αυτό το κεφάλαιο θα μελετηθούν δύο κατηγορίες κουμαρίνης:

- ❖ 3,4-διυποκατεστημένες κουμαρίνες
- ❖ 3-υποκατεστημένες-4-υδρόξυ κουμαρίνες

4.1 3,4-διυποκατεστημένες κουμαρίνες

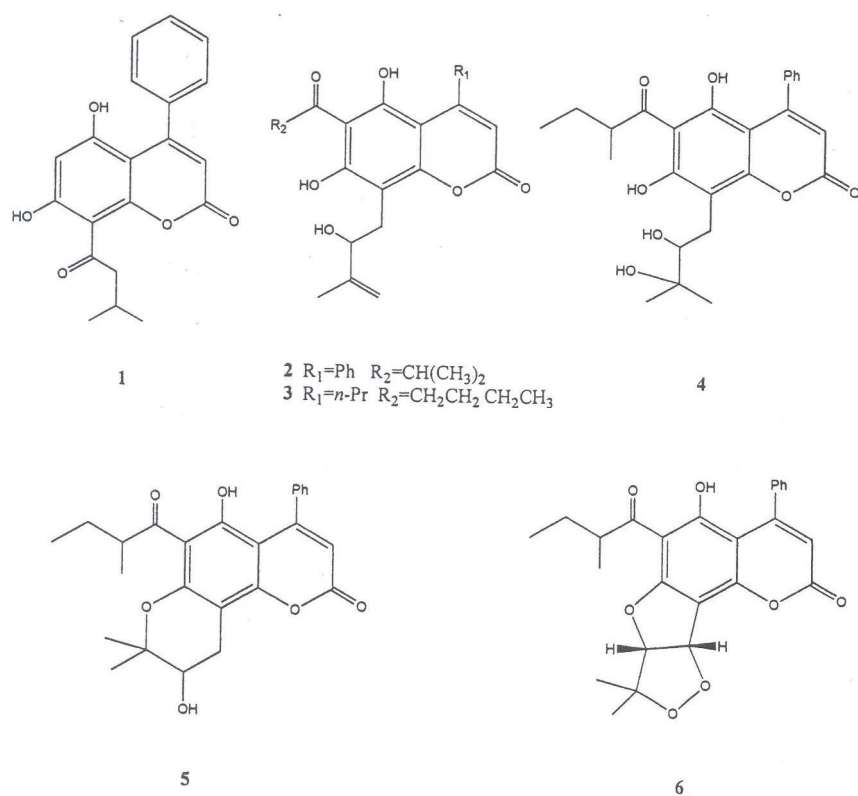
Τα πρώτα παράγωγα που απομονώθηκαν ανήκουν στην οικογένεια των καλανολιδών και φαίνεται να έχουν δράση κατά του ιού HIV-1.

Είναι πυρανοκουμαρίνες με ονόματα calanolide E2, cordatolide E, pseudocordatolide C και calanolide F και τις αντίστοιχες δόμες στο κάτωθι σχήμα (4.1).



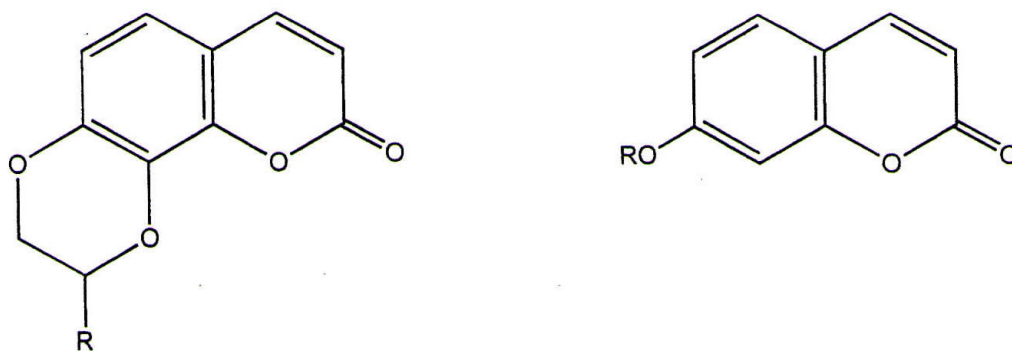
Σχήμα 4.1 Παράγωγα της οικογένειας των καλανολιδών

Άλλα παράγωγα της κουμαρίνης που επέδειξαν σημαντική κυτοτοξική δράση έναντι καρκινικών κυττάρων, απομονώθηκαν από την ίδια οικογένεια και παρουσιάζονται στο επόμενο (σχήμα 4.2).[81]



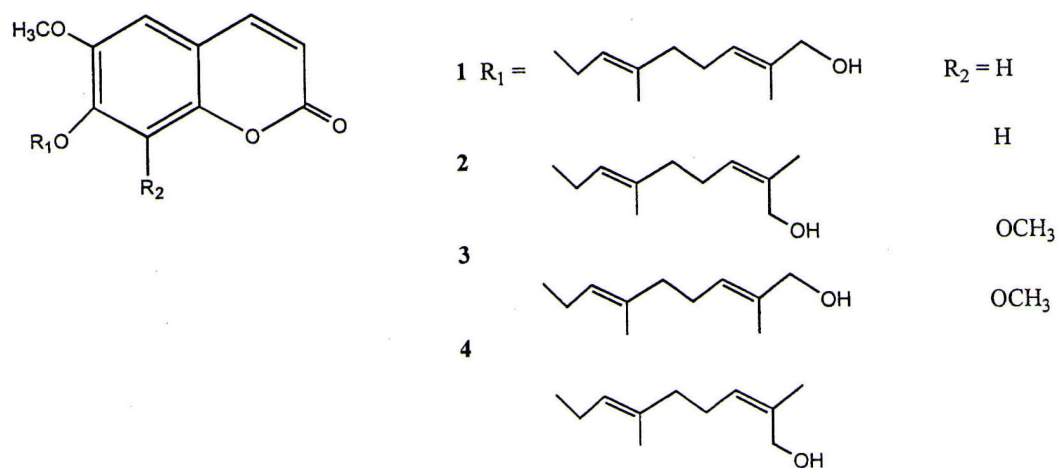
Σχήμα 4.2 Παράγωγα κουμαρινών με κυτοτοξική δράση

Η αντιική δράση[82] των κουμαρινών εντοπίστηκε στις φουρανοκουμαρίνες. Τα παράγωγα αυτά που προέρχονται από το φυτό *Clausena excavate* πήραν το όνομα clauslactones (σχήμα 4.3).



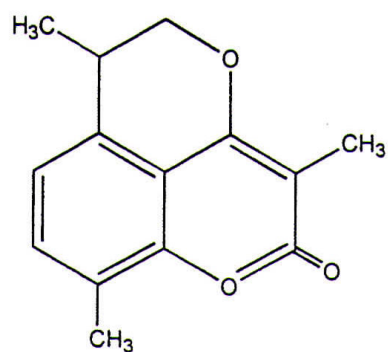
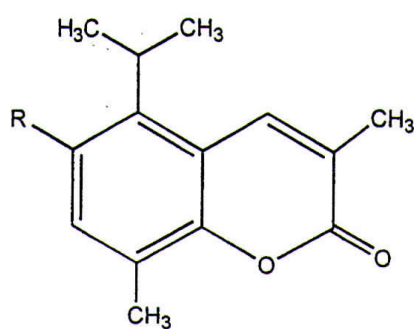
Σχήμα 4.3 Παράγωγα του τύπου clauslactones

Επιπλέον από το φυτό *Artemisia keiskeana*[83] απομονώθηκαν τεσσέρις μονοτερπενικοί αιθέρες κουμαρινών όπως μπορούμε να δούμε και τη δομή αυτών. (σχήμα 4.4).



Σχήμα 4.4 Μονοτερπενικοί αιθέρες κουμαρινών

Από το φυτό *Mansonia gagei*[84] απομονώθηκαν οι ενώσεις των mansorins A-C (σχήμα 4.5) που φαίνεται να έχουν κυτοτοξική δράση για ορισμένες οικογένειες θαλασσιων ειδών.



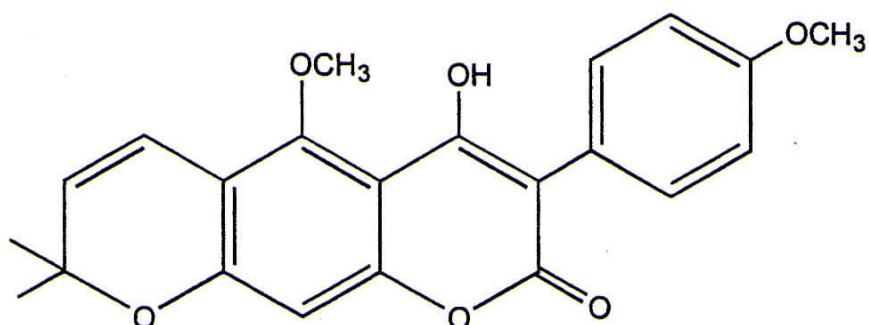
R = OCH₃, OH

Σχήμα 4.5 Ενώσεις mansorins A-C

4.2 4-υδρόξυ κουμαρίνες

Και σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται πολλά παράγωγα μια που οι 4-υδρόξυ κουμαρίνες έχουν απομονωθεί από πολλά φυτά χάρις στις σημαντικές βιολογικές τους ιδιότητες.

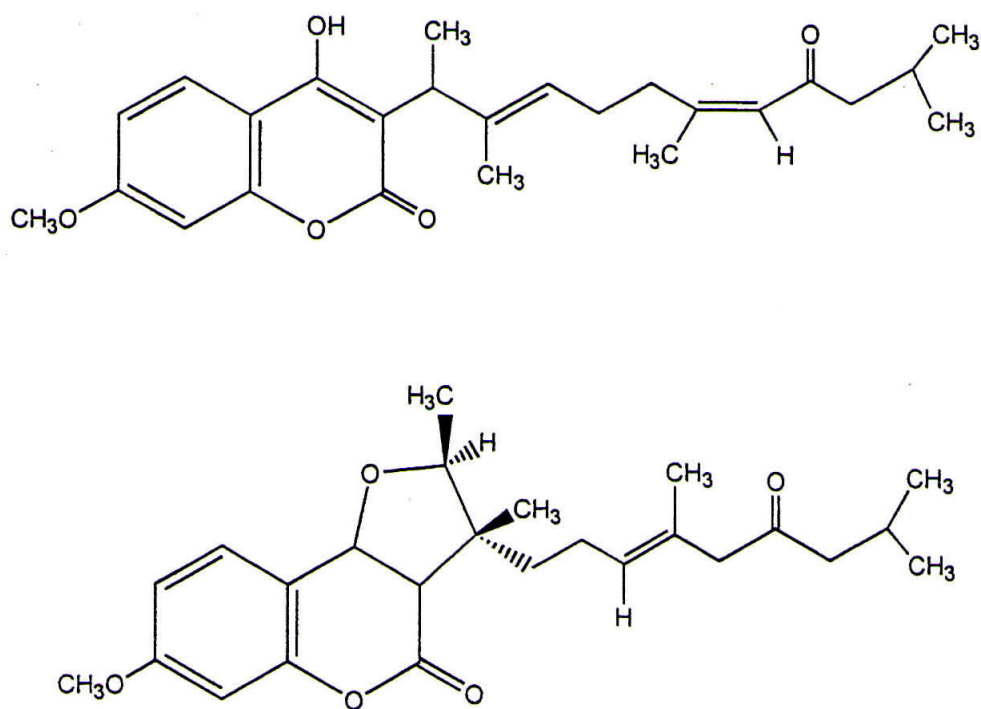
Το robustic acid (σχήμα 4.6) προήλθε από τις ρίζες του φυτού *Derris robusta*[85] και είναι ίσως ένα από τα πρώτα παράγωγα αυτής της κατηγορίας.



Σχήμα 4.6 Ένωση robustic acid

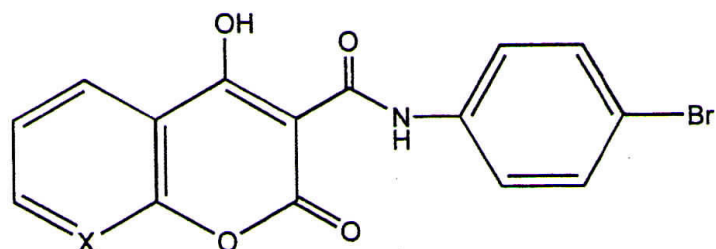
Ενδεικτικά θα αναφερθούν εκείνα που προέρχονται από την οικογένεια των *Ferula* όπως η τοξική 3-fernesyl coumarin[86] και η ferulenol[87] όπως και παράγωγα αυτής, ε-hydroxyferulenol και ferulenoloxoferulenol.[88]

Ενώ από την ίδια οικογένεια φυτών προέρχονται και τα παρακάτω παράγωγα (σχήμα 4.7) τα οποία και αποτελούν μια σειρά σεσκιτερπενοκουμαρινών.[89]



Σχήμα 4.7 Σεσκιτερπενοκουμαρίνες

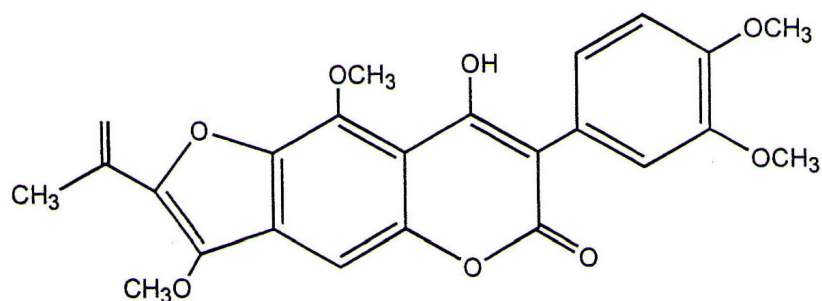
Το ενδιαφέρον όμως των ερευνητών προσύλκισε ένα παράγωγο το οποίο φέρει στη θέση 3 του κουμαρινικού δακτυλίου μια ομάδα αμιδίου (σχήμα 4.8), γιατί πέρα από την αντιβακτηριδιακή[90] του δράση παρουσιάζει και ισχυρή εντομοκτόνο δράση. [91]



X = C, N

Σχήμα 4.8 Παράγωγο με ομάδα αμιδίου στη θέση 3

Από το *Milettia thonningi*[92] απομονώθηκε η *thonningine C* που φαίνεται στο σχήμα 4.9 .



Σχήμα 4.9 Thonningine C

Τέλος, ίσως η πιο ενδιαφέρουσα βιολογική δράση των 4-υδροξυκουμαρινών και παραγώγων τους είναι εκείνη κατά της HIV-1 πρωτεάσης.[93]

Συμπεραίνεται ότι η δραστηριότητα τους έχει να κάνει σε μεγάλο βαθμό από την ομάδα που φέρει ο κουμαρινικός δακτύλιος στη θέση 3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Μέθοδοι Σύνθεσης Κουμαρινών

Έχοντας ήδη αναφέρει σε προηγούμενο κεφάλαιο τις ιδιαίτερες ιδιότητες των φυσικών προϊόντων που περιέχουν μόρια κουμαρίνης, τόσο στον βιολογικό όσο και στον φαρμακευτικό τομέα, αξίζει να αναφερθούν σ' αυτό το κεφάλαιο και οι αντίστοιχες μέθοδοι σύνθεσης που έχουν απασχολήσει κατά καιρούς πολλές ερευνητικές ομάδες.

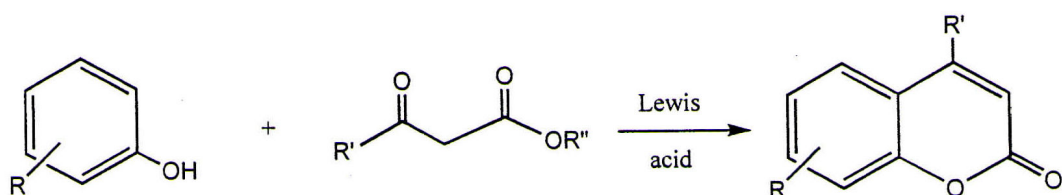
Για τη σύνθεση λοιπόν του δακτυλίου της κουμαρίνης έχουν σημειωθεί οι ακόλουθες μέθοδοι:

- Απευθείας εισαγωγή υποκαταστάτη στη θέση 3 του κουμαρινικού δακτυλίου.
- Μέθοδος Pechmann όπου η φαινόλη και τα παράγωγά της χρησιμοποιούνται στην πρώτη ύλη
- Συμπύκνωση Knoevenagel, στην οποία η σαλικυλική αλδεύδη αποτελεί την πρώτη ύλη.
- Μέσω εποξειδίων
- Χρήση συμπλόκων Pd ως καταλύτες

Στην συνέχεια αναφέρονται πιο αναλυτικά οι μέθοδοι Pechmann και Knoevenagel.

I. Μέθοδος Pechmann

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, κατά τη μέθοδο αυτή πραγματοποιείται η συμπύκνωση μιας φαινόλης ή παραγώγων της με ένα β-κετοεστέρα παρουσία ένωσης που δρα ως οξύ κατά Lewis. (σχήμα 5.1) [94]



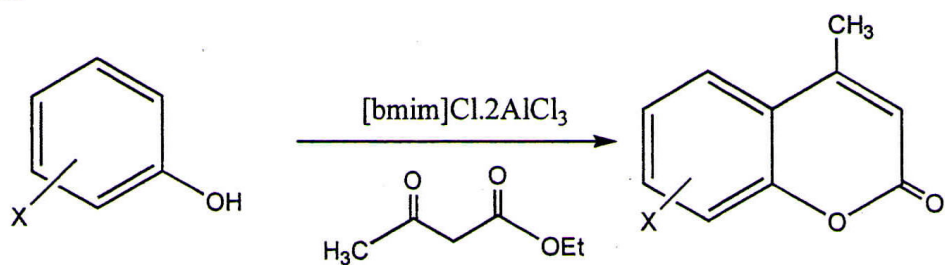
Σχήμα 5.1 Συμπύκνωση φαινόλης

Αποτελεί μια απλή μέθοδο η οποία παρέχει 4-υποκατεστημένες κουμαρίνες σε υψηλές αποδόσεις.

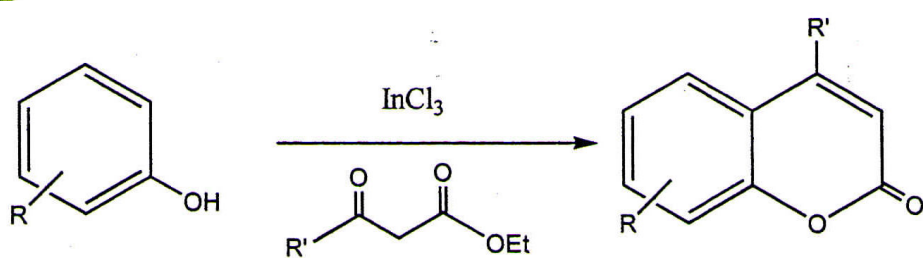
Σαν καταλύτες της αντίδρασης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα οξέα: H₂SO₄, [94] AlCl₃, [95] P₂O₅, [96] [97] TFA [98] άλλα. [99]-[102]

Κάποιες αρνητικές συνέπειες όμως, όπως η μεγάλη περίσσεια των οξέων, ο σχηματισμός παραπροϊόντων από την μεγάλη περίσσεια των οξέων και οι υψηλές θερμοκρασίες διεξαγωγής της αντίδρασης προέτρεψαν τους ερευνητές να χρησιμοποιήσουν μια νέα γενιά καταλυτών σε ηπιότερες συνθήκες. Παράδειγμα αυτών είναι τα ιονικά υγρά [103] και το InCl₃ [104] (σχήματα 5.2 A και 5.2 B).

A



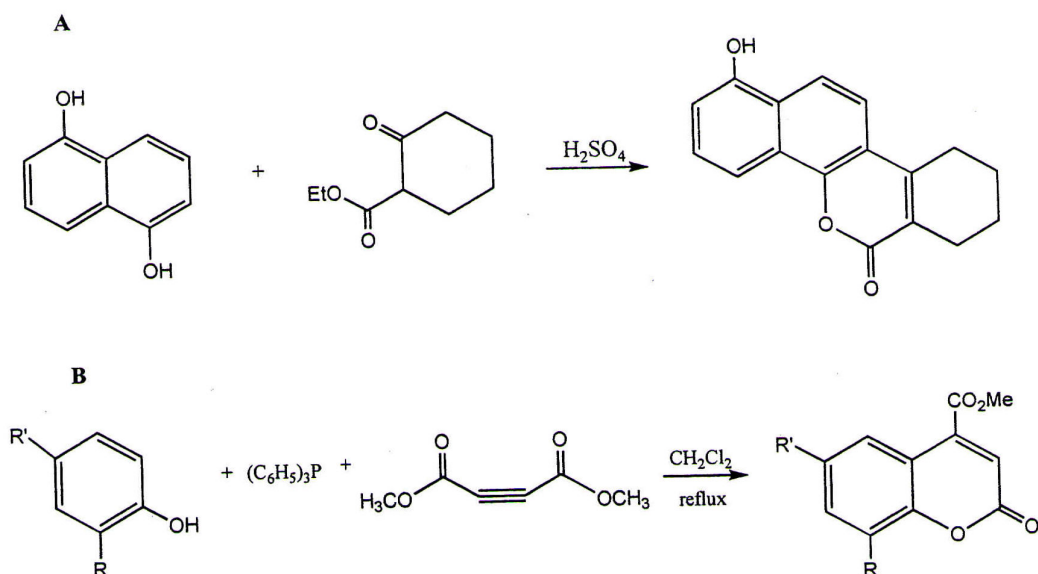
B



Σχήμα 5.2 A και B

Στη μέθοδο βασίζονται και οι αντιδράσεις Suzuki ή Witting για το σχηματισμό του δεσμού άνθρακα άνθρακα .

Στην πρώτη, μια διφαινόλη αντιδρά με κατάλληλο β-κετοεστέρα[105] ενώ στη δεύτερη επιτυγχάνεται η σύνθεση 4-μεθοξυκαρβόνυλο κουμαρίνης μέσω αντίδρασης υποκατεστημένης φαινόλης με κετοεστέρα που φέρει τριπλό δεσμό άνθρακα άνθρακα (σχήμα 5.3) [106]

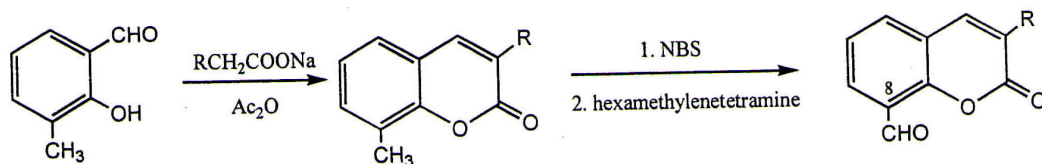


Σχήμα 5.3 Αντιδράσεις με φαινόλες

II. Συμπύκνωση Knoevenagel

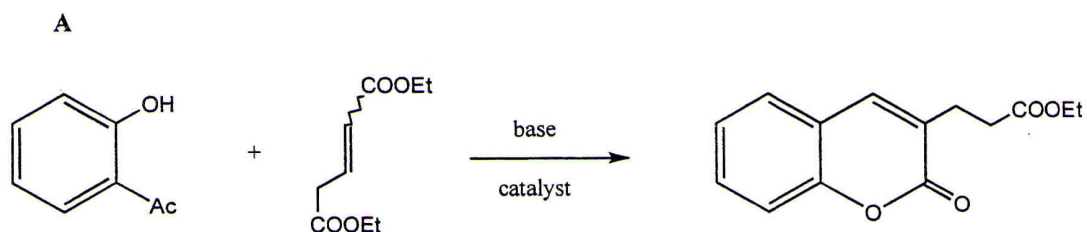
Είναι εφικτό να συντεθούν είτε μη υποκατεστημένες κουμαρίνες στη θέση 4 αλλά και 4-υδροξυκουμαρίνες.

Σε αυτή τη μέθοδο στηρίζεται και η σύνθεση παραγώγων που φέρουν μια αλδευδομάδα στη θέση 8. (σχήμα 5.4)



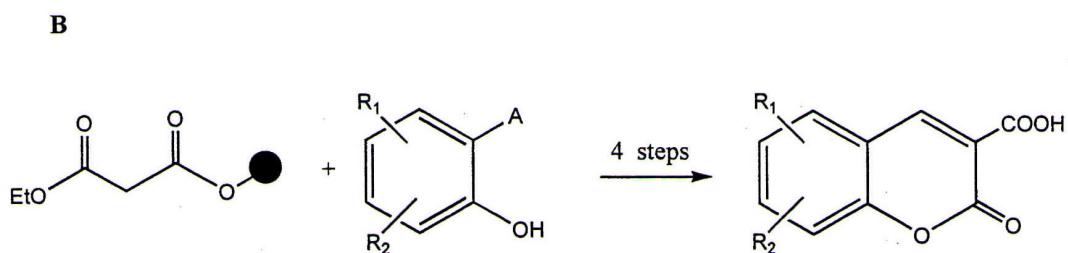
Σχήμα 5.4

Για την παρασκευή, αντιθέτως, 3-υποκατεστημένων κουμαρινών[107] χρησιμοποιείται καταλύτης σε στερεή φάση . (σχήμα 5.5) [108]



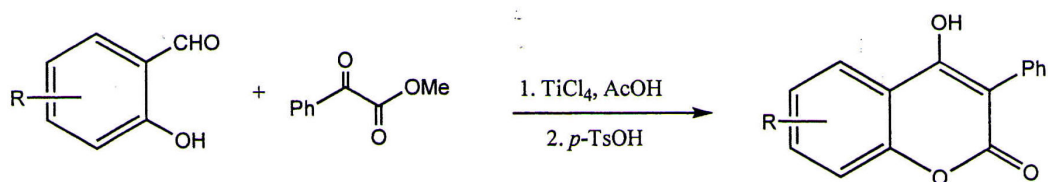
Σχήμα 5.5 Παρασκευή κουμαρινών με καταλύτες

Αλλά και με αντίδραση σε στερεή φάση . (σχήμα 5.6)



Σχήμα 5.6

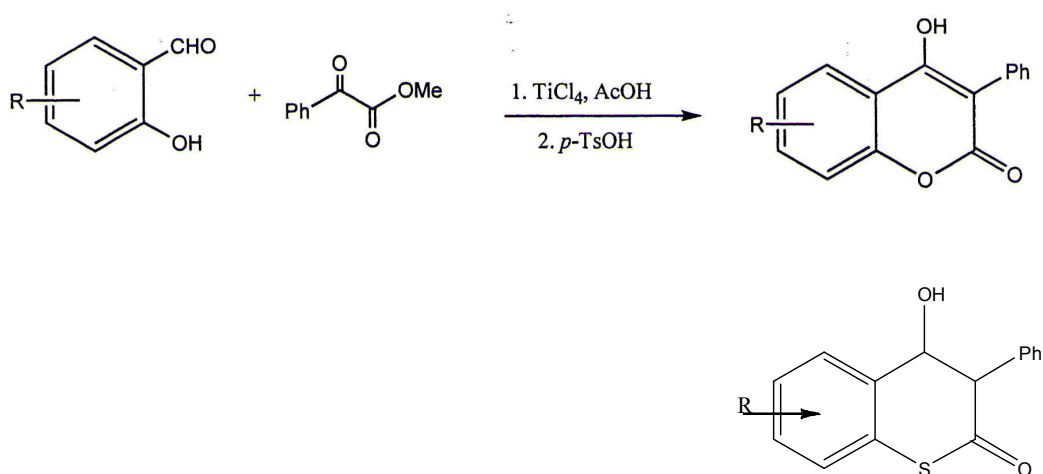
Επιπλέον, με τη χρήση TiCl_4 ως καταλύτη[109] επιτυγχάνεται η σύνθεση των 4-υδροξύ-3-φαινυλο κουμαρινών . (σχήμα 5.7)



Σχήμα 5.7

Τέλος η πιο ενδιαφέρουσα σύνθεση καθώς μπορεί να βρεί εφαρμογή στη βιομηχανία, είναι η σύνθεση 4-υδρόξυ κουμαρινών από 2-υδρόξυ ακετοφαινόνη παρουσία βάσης.[110]

Χρησιμοποιείται κυρίως για τη σύνθεση θειοκουμαρινών και κινολινοών ανάλογα με το ετεροάτομο X. (σχήμα 5.8)



X= O, S

Σχήμα 5.8 Σύνθεση κουμαρινών παρουσία βάσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Σύνθεση και μελέτη αμιδίων κουμαρινών και κινολινονών

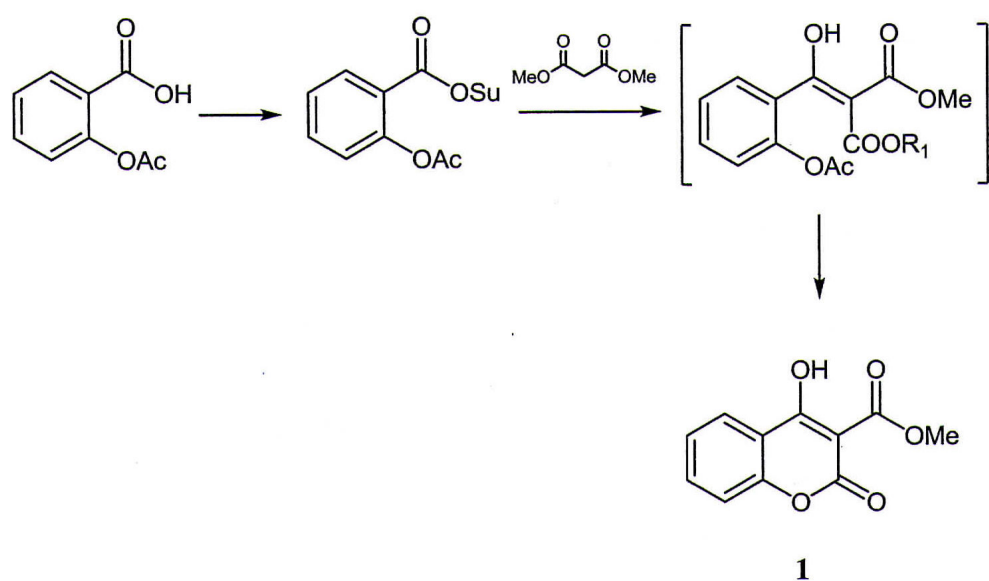
Έχει ήδη γίνει αναφορά ότι οι κουμαρίνες και οι κινολινόνες είναι ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν στον ετεροκυκλικό τους δακτύλιο ένα άτομο οξυγόνου ή ένα άτομο αζώτου αντίστοιχα.

Σε αυτό το κεφάλαιο όμως θα γίνει αναφορά και στα αμιδικά τους παράγωγα, στις ιδιότητες και στις δράσεις αυτών.

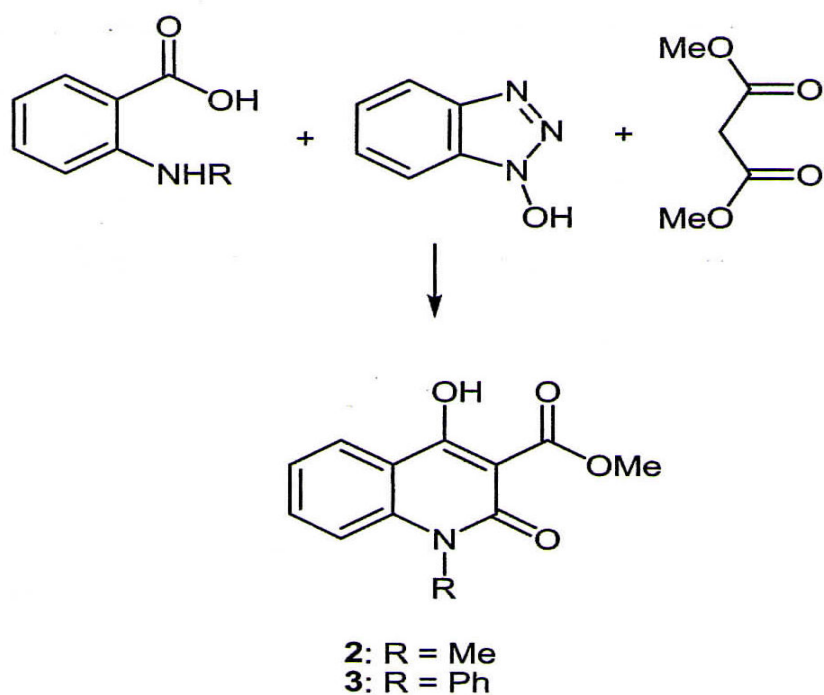
Ως προς το ετεροκυκλικό δακτύλιο, επιλέχθηκαν 4-υδροξικουμαρίνες, N-μεθυλο-4-υδροξικινολινόνες και N-φαινυλο-4-υδροξικινολινόνες. Όσον αφορά στην πλευρική αλυσίδα, χρησιμοποιήθηκαν διαμίνες με ελεύθερες τις δύο αμινομάδες, όπως η αιθυλενοδιαμίνη και η 1,2-φαινυλενοδιαμίνη, καθώς και διαμίνες με διϋποκατεστημένη τη μία αμίνη, όπως η N,N-διμεθυλοαιθυλενοδιαμίνη και η 1-(2-αμινοαιθυλο)πιπεριδίνη.

6.1 Σύνθεση

Για τη σύνθεση των ετεροκυκλικών δακτυλίων εφαρμόστηκαν κλασικές μέθοδοι σύνθεσης. Συγκεκριμένα, λόγω αποδοτικότητας και ευκολίας παραγωγής, οι κουμαρίνες παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο των N-υδροξυηλεκτριμιδοεστέρων [55] ενώ οι κινολινόνες με τη μέθοδο του HOBt[56]

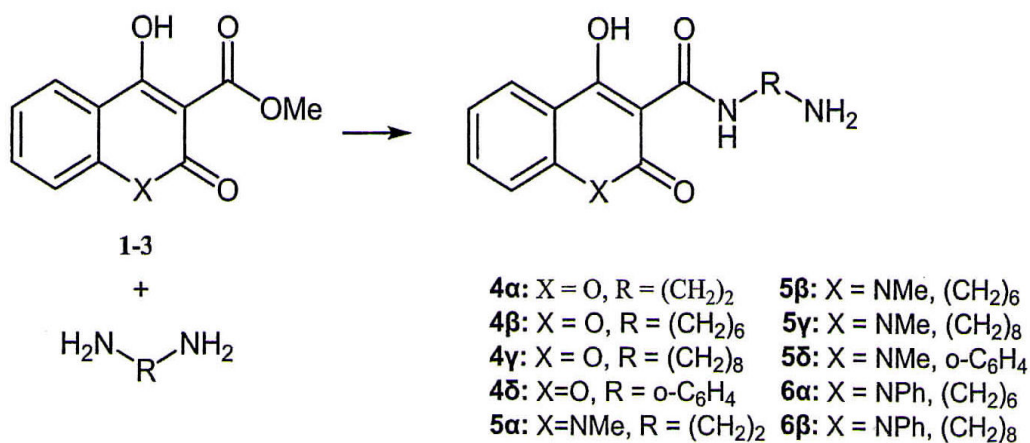


Σχήμα 6.1 Σύνθεση 3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυκουμαρινών



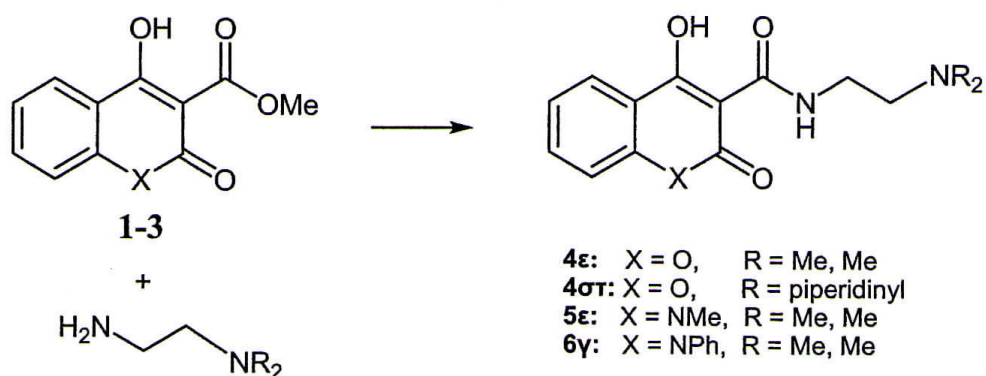
Σχήμα 6.2 Σύνθεση N-μεθυλο και N-φαινυλο 3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυκινολινονών

Η διαδικασία σύνθεσης των αμινοαμιδίων είναι ιδιαίτερα απλή. Ειδικά στην περίπτωση των ελεύθερων διαμινών, τα αμίδια σχηματίζονται μετά από θέρμανση των αντιδρώντων σε τολουόλιο ως διαλύτη και καταβυθίζονται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Ακολουθούν διήθηση και προσεκτικές εκπλύσεις με τολουόλιο και διαιθυλαιθέρα, ώστε να παραληφθούν τα προϊόντα σε πολύ καλή καθαρότητα. Μόνο σημείο προσοχής, η ανάγκη χρήσης περίσσειας διαμίνης, ώστε να εξασφαλιστεί ότι δε θα σχηματιστούν τα διαμίδια.



Σχήμα 6.3 Σύνθεση πρωτοταγών αμινοαμιδίων κουμαρινών και κινολινονών

Όσον αφορά τις υποκατεστημένες διαμίνες, δεν είναι δυνατό να ακολουθήσουμε την ίδια πορεία. Μετά από δοκιμές, καταλήξαμε σε μία διαφοροποιημένη μέθοδο, της οποίας κύρια διαφορά από την προηγούμενη είναι η αντίδραση σε πολικό πρωτικό διαλύτη (μεθανόλη) ή χωρίς διαλύτη (solvent free), ανάλογα τους υποκαταστάτες. Ακολουθεί επεξεργασία με τους κατάλληλους διαλύτες, οπότε και παραλαμβάνουμε τα καθαρά παράγωγα.



Σχήμα 6.4 Σύνθεση τριτοταγών αμινοαμιδίων κουμαρινών και κινολινονών

Τα πρωτοταγή αμινοαμίδια δεν είναι αρκετά διαλυτά για φασματοσκοπικές αναλύσεις. Η αναμενόμενη διαλυτότητα μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την προσθήκη μιας ελάχιστης ποσότητας τριφθοροξικού οξέος, οπότε προφανώς σχηματίζεται το άλας της αμίνης, το οποίο και είναι διαλυτό. Αντίθετα, τα τριτοταγή αμινοαμίδια έχουν ικανοποιητική διαλυτότητα σε κοινούς διαλύτες, όπως το χλωροφόρμιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ Zn

Ο Ψευδάργυρος [$Z=30$] παρουσιάζεται πάντα στα βιολογικά συστήματα και είναι ένα από τα κυριότερα ιχνοστοιχεία που υπάρχουν στον άνθρωπο. Μάλιστα μετά τον σίδηρο (Fe), είναι το δεύτερο πιο άφθονο μέταλλο. Το ανθρώπινο σώμα ενώ ενήλικα για παράδειγμα, περιέχει ποσότητα ψευδαργύρου που κυμαίνεται από 2 – 3gr. όταν η περιεκτικότητά του σε χαλκό αγγίζει μόλις τα 250mg.

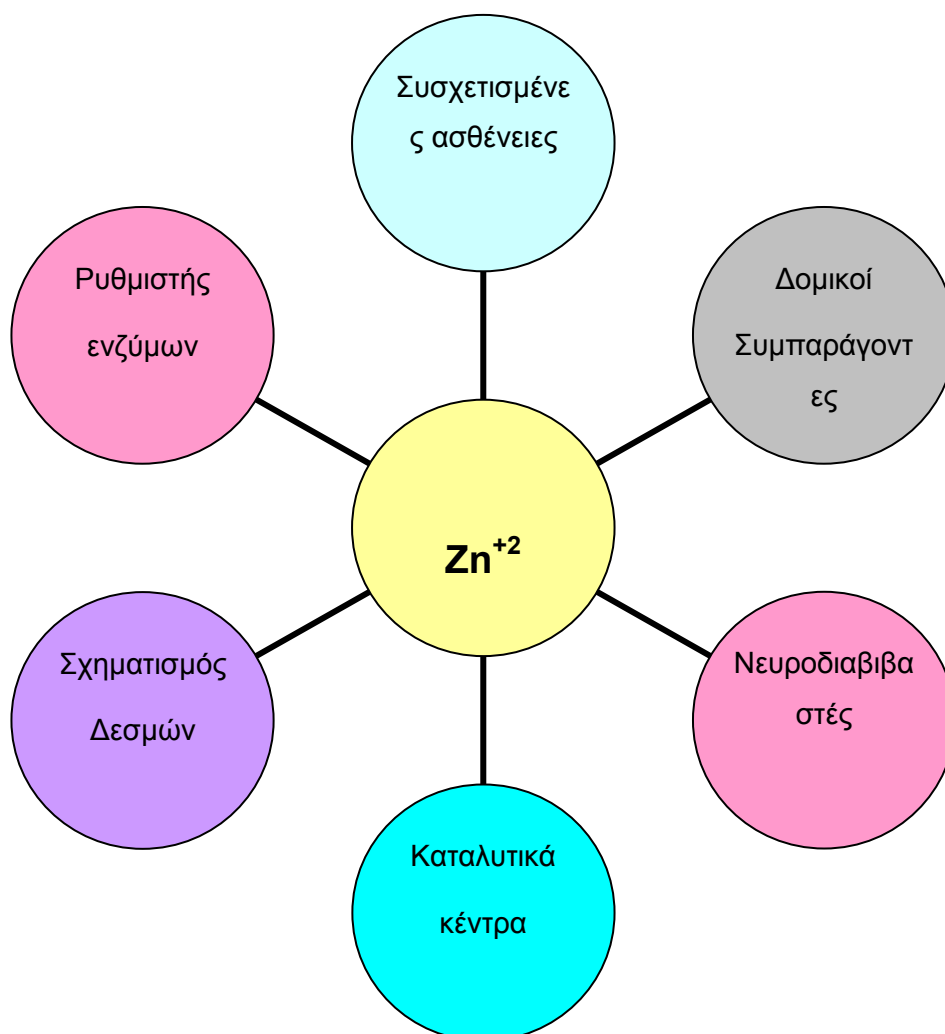
Η ηλεκτρονική του δομή είναι : $[Ar] 3d^{10} 4s^2$ καθώς και ο αριθμός οξείδωσης του είναι πάντοτε + 2.

Λόγω της d^{10} ηλεκτρονικής διαμόρφωσης του ατόμου του Zn, τα σύμπλοκα του δεν έχουν οξειδοαναγωγικές ιδιότητες και δρουν σαν οξέα κατά Lewis. Τα d τροχιακά του ψευδαργύρου είναι συμπληρωμένα και δεν παρατηρούνται ανακατανομές των d ηλεκτρονίων, αν και υπάρχει διαφοροποίηση των d τροχιακών λόγω του πεδίου των υποκαταστατών.

Ο ψευδάργυρος δεν υδρολύεται σε χαμηλές τιμές pH και δεν σχηματίζει υδρόξυσύμπλοκα. Η τιμή της pK_a του εφυδατωμένου ιόντος Zn^{+2} είναι περίπου 8,8 που σημαίνει ότι τα εφυδατωμένα μεικτά σύμπλοκα του ψευδαργύρου μπορούν να δράσουν σε πολλά βιολογικά υγρά, όπου αυτά έχουν παρόμοια τιμή pH.

Είναι πια γνωστό ότι τα μεταλλικά ιόντα παρουσιάζουν πολλαπλούς ρόλους στις βιολογικές διεργασίες καθώς πολλά ένζυμα και πρωτεΐνες βασίζουν τη δομή και τις λειτουργίες τους σε αυτά τα ιόντα.

Στην εικόνα 1 συνοψίζονται οι διάφοροι ρόλοι που μπορεί να έχει ο ψευδάργυρος στο ανθρώπινο σώμα.



Εικόνα 1. Ο ρόλος του Zn^{+2} στο ανθρώπινο σώμα.

Η δράση περισσότερων των διακοσίων μεταλλοενζύμων εξαρτάται από την παρουσία του ψευδαργύρου. Ο ψευδάργυρος επίσης λαμβάνει μέρος στη σύνθεση των πρωτεϊνών και των νουκλεικών οξέων.

Πιο αναλυτικά λοιπόν με βάση τα παραπάνω:

➤ **Δομικός ρόλος του Zn**

Όταν απαιτείται μόνο για τη δομική σταθερότητα της πρωτεΐνης και είναι απαραίτητος για τη δραστηριότητα του ενζύμου.

Ο ψευδάργυρος έχει την ικανότητα να δημιουργεί σύμπλοκα συνδεδεμένα με άτομα O, N και S που ανήκουν σε ομάδες διαφόρων αμινοξέων σχηματίζοντας δεσμούς-γέφυρες και με τον τρόπο αυτό σταθεροποιεί τη δομή των πρωτεϊνών. Τέτοιοι δεσμοί είναι σταθεροί σε αναγωγικές συνθήκες.

Ο δομικός ρόλος του παρατηρείται σε ορισμένα ένζυμα, στην κυτταρική μεμβράνη, στη χοριοειδή περιοχή του ματιού και στα β-κύτταρα.

➤ **Καταλυτικός ρόλος του Zn**

Λέγοντας καταλυτική δράση αναφερόμαστε στα ένζυμα. Οι αντιδράσεις που καταλύουν τα ένζυμα είναι πολλές και με μεγάλη ζωτική σημασία.

Τα μεταλλοένζυμα του ψευδαργύρου είναι περίπου εκατό, ενώ τα ένζυμα των οποίων η δράση εξαρτάται από την παρουσία του ψευδαργύρου (μεταλλοεξαρτώμενα) είναι περισσότερα.

Όταν αφαιρείται το άτομο του Zn από το μόριο του ενζύμου, αυτό που απομένει, το αποένζυμο δηλαδή, γίνεται ανενεργό. Με τη νέα προσθήκη του Zn ξαναποκτά όμως την καταλυτική δράση του.

➤ **Ρυθμιστικός ρόλος του Zn**

Όταν ρυθμίζει μόνο, χωρίς να είναι απαραίτητος, την ενζυμική δραστηριότητα ή τη σταθερότητα της πρωτεΐνης.

Τέτοιος είναι ο ρόλος του στις αμινοπεπτιδάσες.

➤ **Μη καταλυτικός ρόλος του Zn**

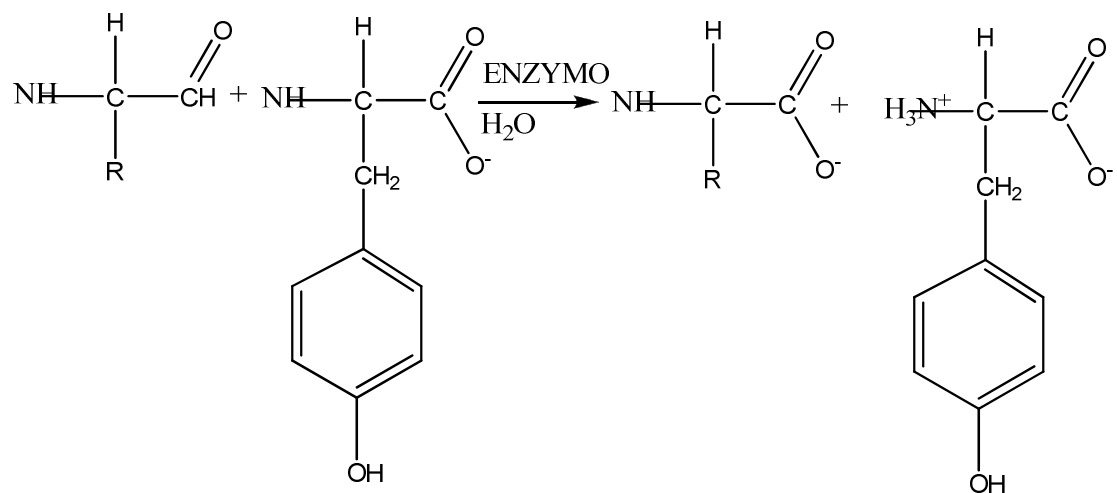
Όταν η δράση του δεν είναι γνωστή.

Έτσι φαίνεται να λειτουργεί στις αλκολικές αφυδρογονάσες. Είναι ένζυμα που περιέχουν δύο άτομα ψευδαργύρου, ένα εκ των οποίων απαραίτητο για τη δραστηριότητα του ενζύμου, ενώ για το άλλο η δράση του είναι ακόμα αγνωστή, γι' αυτό και έχει χαρακτηριστεί ως μη καταλυτικό.

Τα δύο ένζυμα του ψευδαργύρου που συγκέντρωσαν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον είναι η καρβόξυπεπτιδάση Α και η καρβονική ανυδράση.

(Α) Καρβόξυπεπτιδάση Α

Καταλύει την υδρόλυση του τελευταίου πεπτιδικού δεσμού στις πρωτεΐνες[111] κατά τη διάρκεια της πέψης:



Σχήμα 1. Σύνθεση καρβοξυπεπτιδάσης Α

Έχει μοριακό βάρος περίπου 30.000 – 35.000 και περιέχει ένα άτομο ψευδαργύρου τετραεδρικό συνδεδεμένο με δύο άτομα αζώτου ιστιδίνης, ένα καρβονυλικό οξυγόνο του τμήματος που περιέχει τον εστέρα του γλουταμινικού οξέος, και ένα μόριο νερού.

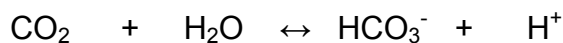
Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της δεν έχει πλήρως εξεταστεί, αλλά αποδεχόμαστε ότι το πρώτο βήμα είναι η αντικατάσταση του μορίου του νερού που είναι συνδεδεμένο με τον ψευδάργυρο, από την ομάδα –CO- του τελικού πεπτιδίου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πόλωση της ομάδας –CO-, δίνοντας στον άνθρακα θετικό φορτίο και κάνοντας τον ευαίσθητο στην πυρηνόφιλη προσβολή. Αυτή η προσβολή προέρχεται πιθανώς από το –OH του νερού, ακολουθούμενη από ανακατανομή του πρωτονίου και σπάσιμο του πεπτιδικού δεσμού C – N. Εξετάζονται όμως και άλλες πιθανές διεργασίες, όπως η προσβολή από την καρβονυλική ομάδα ενός δευτέρου τμήματος που περιέχει τον εστέρα του γλουταμινικού οξέος.

Σε κάθε λειτουργία είναι προφανές ότι η διαμόρφωση του ενζύμου παρέχει μια υδρόφοβη 'κρύπτη', κοντά στον ψευδάργυρο, η οποία 'στεγάζει' τη μη πολική πλευρική αλυσίδα της πρωτεΐνης που πρέπει να υδρολυθεί. Σε αυτή την 'κρύπτη' η πρωτεΐνη, καθόλο το μήκος της, συγκρατείται στη σωστή θέση με δεσμούς υδρογόνου, από τις κατάλληλες ομάδες του ενζύμου.

(B) Καρβονική

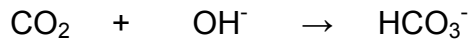
Είναι το πρώτο μεταλλοένζυμο του ψευδαργύρου που ανακαλύφθηκε το 1940 και με διάφορες μορφές υπάρχει άφθονο στα φυτά και στα ζώα.

Τρεις στενά συσχετιζόμενες μορφές (A, B, C) βρέθηκαν στα ερυθρά αιμοσφαίρια των θηλαστικών, οι οποίες καταλύουν την αντίδραση:



Η προς τα δεξιά αντίδραση (ενυδάτωση) λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της προσλήψεως του CO_2 από το αίμα στην περιοχή των ιστών, ενώ η από τα δεξιά προς τα αριστερά (αφυδάτωση), λαμβάνει χώρα όταν ελευθερώνεται το CO_2 στους πνεύμονες. Το ένζυμο αυξάνει τις ταχύτητες των αντιδράσεων αυτών περίπου 1.000.000.

Το μοριακό βάρος του ενζύμου είναι της τάξεως 28.000-30.000 και το περίπου σφαιρικό μόριο περιλαμβάνει ένα άτομο ψευδαργύρου που βρίσκεται σε μια βαθιά πρωτεϊνική κρύπτη. Η κρύπτη περιλαμβάνει ακόμα ένα αριθμό μορίων νερού και έχει διάταξη όμοια με τη διάταξη του πάγου. Ο ψευδάργυρος αυτός συνδέεται με τρία ιμιδαζολικά άτομα αζώτου ιστιδίνης και ένα άτομο νερού. Πρέπει να τονισθεί ότι λεπτομέρειες για τη δράση του ενζύμου δεν είναι γνωστές, αλλά φαίνεται πιθανό ότι το συνδεδεμένο με τον ψευδάργυρο νερό ιονίζεται και μας δίνει $\text{Zn} - \text{OH}^-$. Το πυρηνόφιλο OH^- αντιδρά τότε με τον ανθρακα του CO_2 (που πιθανώς να συγκροτείται στη σωστή θέση με δεσμούς υδρογόνου από τα δύο άτομα του οξυγόνου), για να μας δώσει το HCO_3^- . Αυτό το φαινόμενο, με άλλα λογία, ισοδυναμεί με την αντικατάσταση της αργής ενυδάτωσης από τη γρήγορη αντίδραση:



Η προηγούμενη αντίδραση φυσιολογικά απαιτεί υψηλό pH. Η συμβολή του ενζύμου υποτίθεται ότι δεν είναι η παροχή καταλλήλου περιβάλλοντος μέσα στην 'κρύπτη' της πρωτεΐνης που επιτρέπει τη διάσπαση του συνδεδεμένου H₂O να γίνεται σε περιβάλλον με pH = 7. Διαφορετικά η αντίδραση ενυδάτωσης του CO₂ θα είχε υπερβολικά μικρή ταχύτητα.

Ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητος στον ανθρώπινο οργανισμό τόσο για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του νευρικού συστήματος, όσο και για τον εγκέφαλο, γεγονός που αποδίδεται στο ρόλο που παίζει στο μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων και των πρωτεϊνών, στη διαίρεση των κυττάρων και την ανάπτυξη τους, αφού ο Zn αποτελεί το δομικό στοιχείο του παράγοντα ανάπτυξης των νεύρων και συμβάλλει στη μεταβίβαση μηνυμάτων.

Ανεπάρκεια σε Zn έχει ως συνέπεια την αναστολή της ανάπτυξης, προβλήματα δερματικά, ανωμαλία στη σύνθεση του DNA/RNA, ψυχικές διαταραχές, κακή διάθεση, ανωμαλίες στη γεύση και την όσφρηση

Όμως εξίσου σημαντικές είναι και οι ανωμαλίες που οφείλονται στην υπερεπάρκεια ψευδαργύρου. Η υπερβολική αύξηση της συγκέντρωσής του στα εγκεφαλικά κύτταρα προκαλεί νευροτοξικότητα.

ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ ΚΑΙ ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Υπολογίζεται 'οτι ο εγκέφαλος παράγει πάνω από 100 εκατομμύρια ελεύθερες ρίζες τη μέρα. Οι πιο επικίνδυνες από αυτές είναι εκείνες που προέρχονται σύμφωνα με την αναγωγή του μοριακού οξυγόνου. Μπορούν όμως να παραχθούν και με την παρέμβαση μεταλλικών ιόντων σύμφωνα με την αντίδραση **Fenton** :



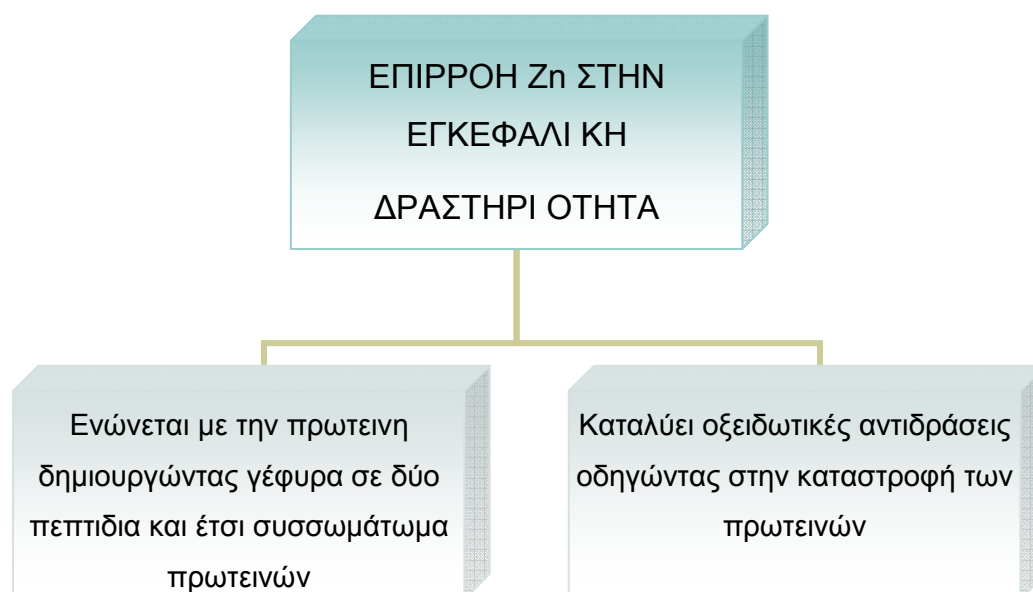
Αλλά πέρα από αυτήν ο ρόλος των μετάλλων μπορεί να είναι και άμεσος.

Αρχικά οι νευροχημικές μελέτες ήταν επικεντρωμένες στο ρόλο που είχαν για τον εγκέφαλο μέταλλα σε υψηλές συγκεντρώσεις όπως τα Ca, K, Na, Mg. Αργότερα όμως, με το πέρασμα του χρόνου, αποδείχθηκε η συμμετοχή στις εκφυλιστικές ασθένειες των ιόντων μετάπτωσης όπως τα Fe, Cu, Zn, Mn.

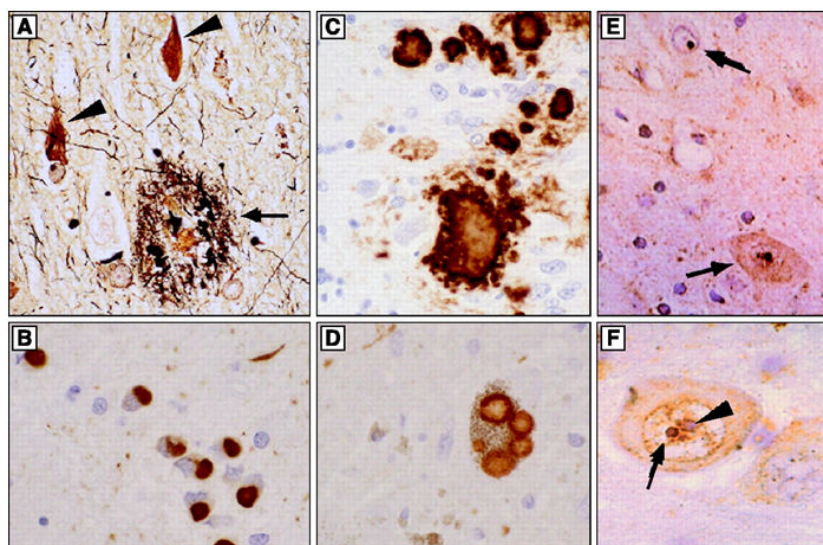
Ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο εξιδεικευμένο, ικανό να συγκεντρώσει μεταλλικά ιόντα, και πολλές μελέτες απέδειξαν ότι μια από τις αιτίες της γήρανσης έχει προκληθεί από την αύξηση αυτών των μετάλλων μετάπτωσης στον εγκεφαλικό φλοιό.

Για πολλά χρόνια εθεωρείτο ότι η συγκέντρωση ελεύθερων ιόντων όπως Fe, Cu, Zn, και Mn στον εγκέφαλο ήταν πολύ χαμηλή για να μπορεί να έχει κάποιο σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία και ότι μια ασθένεια θα μπορούσε να εξελιχθεί μόνο εξαιτίας της κατάποσης ή της έκθεσης του ατόμου σε εστίες που περιέχουν τέτοια ιόντα. Αργότερα αποδείχθηκε ότι ο εγκέφαλος περιέχει μέταλλα Fe, Cu, Zn, Mn σε συγκεντρώσεις υπέραρκετες ώστε να αλλοιώσουν ή και να καταστρέψουν μια πρωτεΐνη. Αρκεί να σκεφθεί κανείς ότι η συγκέντρωση του Zn^{+2} που ελευθερώνεται κατά τη διάρκεια μιας νευροδιαβίβασης είναι 300μM, ποσό περισσότερο από ικανοποιητικό να προκαλέσει νευροτοξικότητα.

Φαίνεται ότι ο Zn είναι δραστικότερος άλλων μετάλλων και αυτό γίνεται με δύο τρόπους.



Εικόνα 2. Γενική δράση Ψευδαργύρου



Εικόνα 3. Απεικόνιση “πλακών” πρωτεϊνών εκφυλιστικών ασθενειών.

Από τις πιο διαδεδομένες εκφυλιστικές ασθένειες είναι και η νόσος Alzheimer.

Ο εκφυλισμός ξεκινάει από μια ανώμαλη πορεία σύνδεσης της πρωτεΐνης και τελειώνει με την παραγωγή ολιγομερών πεπτιδίων Αβ που συνενώνονται προκαλώντας τη δημιουργία “πλακών” στον εγκέφαλο. Σε αυτές τις “πλάκες” έχουν βρεθεί ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα ιόντων Zn^{+2} .

Στην ελάττωση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου προσανατολίζονται οι επιστήμονες για να βρουν τη λύση στην καταπολέμηση της νόσου Alzheimer.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΧΑΛΚΟΣ Cu

Το σύμβολο *Cu* [*Z*=29] για το στοιχείο του χαλκού δώθηκε από τους Ιταλούς. Οι αρχαίοι Ρωμαίοι εξωρύγνυν το χαλκό από την Κύπρο, *aes cyprum* (μέταλλο από την Κύπρο στα λατινικά) το οποίο και μετατράπηκε στην συνέχεια σε *cuprum*, απ' όπου και τελικά παρέμεινε το *Cu*. [111]

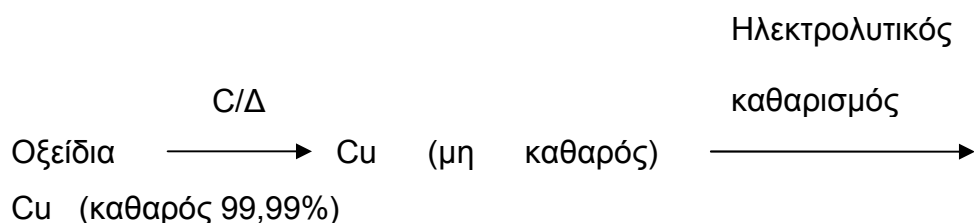
Η ηλεκτρονική του δομή είναι : $3d^{10} 4s^1$

Έχει κανονικά δυναμικού $E^\circ_{Cu^{+2}/Cu} = + 0,34V$ που σημαίνει ότι πιο εύκολα ανάγεται με υδρογόνο, οπότε και δεν διαλύεται σε όλα τα οξέα αλλά κατά βάση σε HNO_3 .

Επειδή τα κανονικά δυναμικά του δεν είναι τόσο υψηλά διευκολύνεται η ύπαρξη ενώσεων *Cu(II)* και *Cu(III)* οι οποίες είναι παραμαγνητικές και χρωματιστές. Παρ'όλα αυτά ο χαλκός συναντάται πιο συχνά με αριθμό οξείδωσης +2 και +1.

Στη φύση απάντάται κυρίως σε θειουχες ενώσεις ή σαν οξείδιο, και σε καρβονυλικές ενώσεις ή σε κράματα με αρσενικό κ.α. [112]

Καθαρός χαλκός μπορεί να αποκτηθεί με την παρακάτω διαδικασία :



Ο χαλκός είναι ένα στοιχείο πολύ σημαντικό τόσο για τα ζώα όσο και για τα φυτά. Πολλά ένζυμα περιέχουν ιόντα Cu^{II} / Cu^I τα οποία και παίζουν σημαντικό ρόλο σε οξειδοαναγωγικές διεργασίες. Όμως και το σώμα ενώ

μέσου ενήλικου ανθρώπου περιέχει περίπου 100 – 150 mg Cu κατανεμημένο στους μύες, στα κόκκαλα, στο συκώτι και φυσικά στον εγκέφαλο.

Οι πρωτείνες του χαλκού παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μεταφορά του οξυγόνου και στην κατάλυση αντιδράσεων. (Το ζεύγος $\text{Cu}^{\text{II}} / \text{Cu}^{\text{I}}$ συνδέεται κατά κύριο λόγο σε άτομα N, O, S .)

Οι πρωτείνες που συνδέεται ο χαλκός διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τα μεταλλικά τους κέντρα.

➤ ΧΑΛΚΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΥΠΟΥ I

Το χρώμα αυτών των πρωτεινών είναι βαθύ κυανό και οφείλεται στο κέντρο του χαλκού. Σε ετούτη την κατηγορία μπορούμε να διακρίνουμε :

- a. Μικρές μπλε πρωτείνες
- b. Μπλε οξειδάσες
- c. Ρεκτουδάση των νιτρωδών

a. Οι πιο αντιπροσωπευτικές από τις μπλε πρωτείνες είναι οι αζουρίνες και οι πλαστοκυανίνες

Οι αζουρίνες είναι πρωτείνες μεταφοράς ηλεκτρονίων σε αναπνευστικές αλυσίδες ορισμένων βακτηρίων και περιέχουν χαλκό τύπου I που είναι δεσμευμένος σε μια αλυσίδα πολυπετιδίου μοριακού βάρους 16.000. Το μεταλλικό κέντρο εδώ συνδέεται με δύο ιμιδαζόλια και δύο άτομα S.

Οι πλαστοκυανίνες βρίσκονται στους χλωροπλάστες των φυτών. Αποτελούνται από μια απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα, μοριακού βάρους 10.500 και από ένα άτομο Cu. Η δομή τους είναι κυλινδρική και το μεταλλικό ιόν τοποθετημένο εσωτερικά.

Η στερεοχημεία του μεταλλικού κέντρου αποτελεί το ενδιαμέσο των προτιμήσεων του Cu(I) (μαλακά ligands και τετραγωνική γεωμετρία) και του Cu(II) (σκληρά ligands επίπεδη τετραγωνική γεωμετρία).

b. Στις μπλε οξειδάσες συμπεριλαμβάνεται η σερουλοπλασμίνη και η λακκάση.

Είναι υπεύθυνη για το 95% του χαλκού που κυκλοφορεί σε ένα θηλαστικό, βρίσκεται στο πλάσμα των σπονδυλωτών, ενώ η συγκέντρωση του χαλκού σε αυτήν υφίσταται διακυμανσεις κυρίως σε καταστάσεις ασθενειών.

Υπάρχει αβεβαιότητα για το μοριακό βάρος και την περιεκτικότητα της σε χαλκό. Περιλαμβάνει μια μόνο πολυπεπτιδική αλυσίδα με μοριακό βάρος 130.000 με έξι ή επτά ιόντα χαλκού και δύο κέντρα Cu σε ισορροπία.

Παρατηρείται μια ποικιλία δράσεων η οποία σχετίζεται με την παρουσία διαφορετικών κέντρων χαλκού. Το ένα μεταλλικό κέντρο περιέχει τύπου I και II χαλκό ενώ το δεύτερο τύπου II και III. Οι διπυρηνικές θέσεις τύπου III βοηθούν στη συναρμογή και την αναγωγή του οξυγόνου, ενώ το μεταλλικό κέντρο τύπου II δρα ως σύνδεσμος υποστρωμάτων.

c. Η ρεκτουδάση των νιτρωδών θα μελετηθεί αναλυτικά στην κατηγορία των μικτών κέντρων μια που παρατηρείται και στις χαλκοπρωτείνες τύπου II

➤ ΧΑΛΚΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΥΠΟΥ II

Σε αυτές τις πρωτείνες δεύτερου τύπου το μεταλλικό κέντρο του χαλκού έχει γεωμετρία παρόμοια με αυτή των απλών συμπλόκων Cu με τετραγωνική συμμετρία.

Ο τύπος II βρέθηκε στις ακόλουθες πρωτείνες :

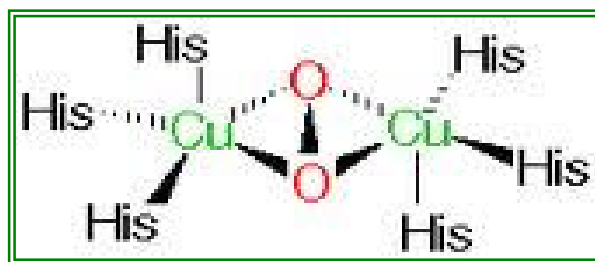
Σουπεροξειδική δισμουτάση Cu-Zn, διοξυγενάσες, μονοξυγενάσες, ρεκτουδάση των νιτρωδών στις μη μπλε οξειδάσες.

Από αυτές η πλέον σημαντική είναι η σουπεροξειδική δισμουτάση Cu-Zn η οποία και προστατεύει το DNA από τις ελεύθερες ρίζες καθώς επίσης αποτρέπει τη συγκεντρωση μεγάλης ποσότητας ιόντων χαλκού που τείνουν να συναρμोजονται με τις ιστιδίνες της CuZnSOD.

➤ ΧΑΛΚΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΥΠΟΥ III

Εδώ το μεταλλικό κέντρο αποτελείται από ένα ζεύγος ατόμων Cu (II) το οποίο και είναι διαμαγνητικό. Οι χαλκοπρωτείνες τύπου III σχετίζονται με οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις του οξυγόνου. Παρουσιάζονται δε στην οξειδάση της κατεχόλης, στις αιμοκυανίνες και στην τυροσινάση.

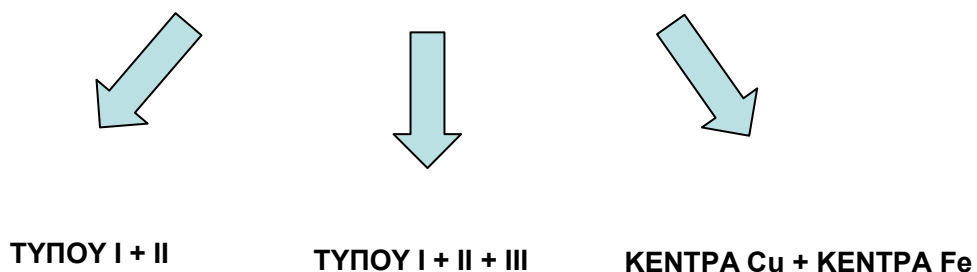
Μεγάλη σημασία για τον άνθρωπο έχουν οι αιμοκυανίνες γιατί μεταφέρουν το O₂ στο αίμα. Το μεταλλικό τους κέντρο έχει σε κοντινή απόσταση δύο ιόντα Cu(I) που δεσμεύουν αντιστρεπτά το O₂ ώστε να σχηματίσουν το σύμπλοκο [Cu(II)]₂ · O₂⁻². Το σθένος του χαλκού μεταβάλλεται αντιστρεπτά μεταξύ +1 και +2.



Σχήμα 1.Κέντρο αιμοκυανίνης

Υπάρχουν όμως και οι χαλκοπρωτείνες με μικτά μεταλλικά κεντρα.

ΜΙΚΤΑ ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ



Σχήμα 2. Τύποι χαλκοπρωτεινών

Στην ομάδα I + II η ρεκτουδάση παίζει το μεγαλύτερο ρόλο. Αυτή η χαλκοπρωτεΐνη συμμετέχει στη διαδικασία μετατροπής των νιτρικών προς άζωτο σύμφωνα με την αντίδραση



Στην ομάδα I + II + III η πιο χαρακτηριστική χαλκοπρωτεΐνη είναι η λακκάση η οποία καταλύει την οξείδωση των φαινολών σε αρκετά στάδια.

Τέλος, εκτός των χαλκοπρωτεϊνών με αμιγώς μεταλλικά κέντρα υπάρχουν και εκείνες που αλληλεπιδρούν με άλλα μεταλλικά κέντρα. Παράδειγμα η οξειδάση του κυτοχρώματος c.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΚΟΒΑΛΤΙΟ Co

Το κοβάλτιο Co [$Z=27$], γνωστό από το 1500 π.Χ. όταν οι Αιγύπτιοι έβαφαν την ύαλο με ορυκτό του κοβαλτίου. Ουσιαστικά απομονώθηκε από τον Σουηδό *Brandt* το 1735 και αποτελεί το 0,001% σε βάρος, του φλοιού της γης.

Στη φύση, αν και είναι ένα αρκετά σπάνιο μέταλλο, απαντάται σχεδόν πάντα σε συνδυασμό με το νικέλιο και το αρσενικό.

Κάποια από τα πιο συνήθη ορυκτά του κοβαλτίου είναι τα εξής :"

✚ Σμαλτίνης CoAs_2

✚ Κοβαλτίτης CoAsS

✚ Ασμπολάνης $\text{BaO} + \text{CaO} + \text{NiO}$

✚ Καρολλίτης Co_2CuS_4

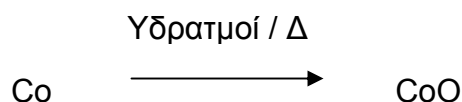
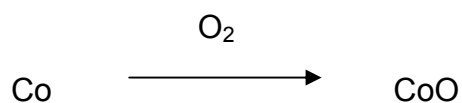
Το όνομά του φαίνεται ότι προέρχεται από τη γερμανική (μεσαιωνική) λέξη *Kobald*[111] που σημαίνει μικρά ανθρωπόμορφα όντα.

Η ηλεκτρονική του δομή είναι : $[\text{Ar}] 3d^7 4s^2$

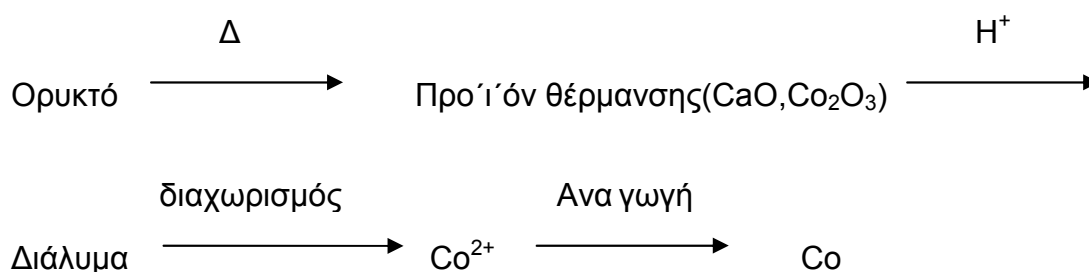
Είναι ένα μέταλλο σκληρό, ανθεκτικό με σημείο τήξης 1493° το οποίο δεν αντιδρά ιδιαίτερα, αν και διαλύεται αργά σε αραιά οξέα.[112]



Παρουσία οξυγόνου ή παρουσία υδρατμών σε υψηλές Τ οξειδώνεται σε CoO.



Ενώ για την παρασκευή του εξηγείται από το ακόλουθο σχήμα :



Το κοβάλτιο συναντάται πιά συχνά με αριθμό οξείδωσης +2, +3 και λιγότερο με +1, 0, -1. Η οξειδωτική κατάσταση +2 έχει επαμφοτερίζοντα χαρακτήρα ενώ η +3 είναι καθαρά βασική. Και η +1 όμως δίνει ένα σημαντικό αριθμό ενώσεων. Το Co(II) δίνει άλατα απλά και ενυδατωμένα χρώματος ροζ ή κόκκινα τα οποία περιέχουν το ιόν $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$ ή άλλα ιόντα με γεωμετρία οκταεδρική. Από το Co(III) είναι γνωστά λίγα απλά άλατα. Το $\text{CoF}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (πράσινο) και το $\text{Co}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 18\text{H}_2\text{O}$ (μπλε) που παράγονται με οξείδωση του Co^{+2} με διάλυμα HF 40%. Τα παράγωγα του Co(III) ανάγονται γρήγορα σε Co(II) όταν διαλυθούν σε H_2O .

Γενικά τα βασικά στερεοχημικά χαρακτηριστικά των ενώσεων του κοβαλτίου συνοψίζονται ως εξής:

- Co(II) Τετράεδρο όπως στο $[(\text{CoCl}_4)]^{2-}$
Οκτάεδρο όπως στο $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$
- Co(III) Οκτάεδρο όπως στο $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$

Το κοβάλτιο λοιπόν σχηματίζει πολυάριθμες σύμπλοκες ενώσεις.

Στην κατάσταση +3 δίνει τα περισσότερα σύμπλοκα απ'όλα τα στοιχεία μετάπτωσης. Έτσι πολλές αντιδράσεις αντικαταστάσεως των περιφερειακών υποκαταστατών είναι εξαιρετικά βραδείς σε διαλύματα και τα σύμπλοκα του Co(III) εφ'όσον παρασκευασθούν είναι πολύ σταθερά.

Σχεδόν όλα είναι χαμηλού spin και οκταεδρικά λόγω της $d^2 sp^3$ υβριδοποίησης. Έχει μεγάλη τάση για ένωση με περιφερειακούς υποκαταστάτες που περιέχουν το N ως άτομο δότου (π.χ NH_3 , NO_2^- , NCS^- ..) αλλά και με άτομα δότου οξυγόνο (π.χ. H_2O , CO_3^- , OH^- ..) όπως αλλωστε και με αλογόνα.

Τα σύμπλοκα του μπορούν να είναι και διπυρηνικά και να περιέχουν χηλικούς δαχτυλίους.

Στην οξειδωτική κατάσταση +2 το Co όπως προαναφέρθηκε μπορεί να δώσει είτε σύμπλοκα μπλε είτε ροζ οκταεδρικής συμμετρίας.

Το Co^{+2} σχηματίζει ευκολότερα απ' όλα τα άλλα στοιχεία μετάπτωσης τετραεδρικά σύμπλοκα.

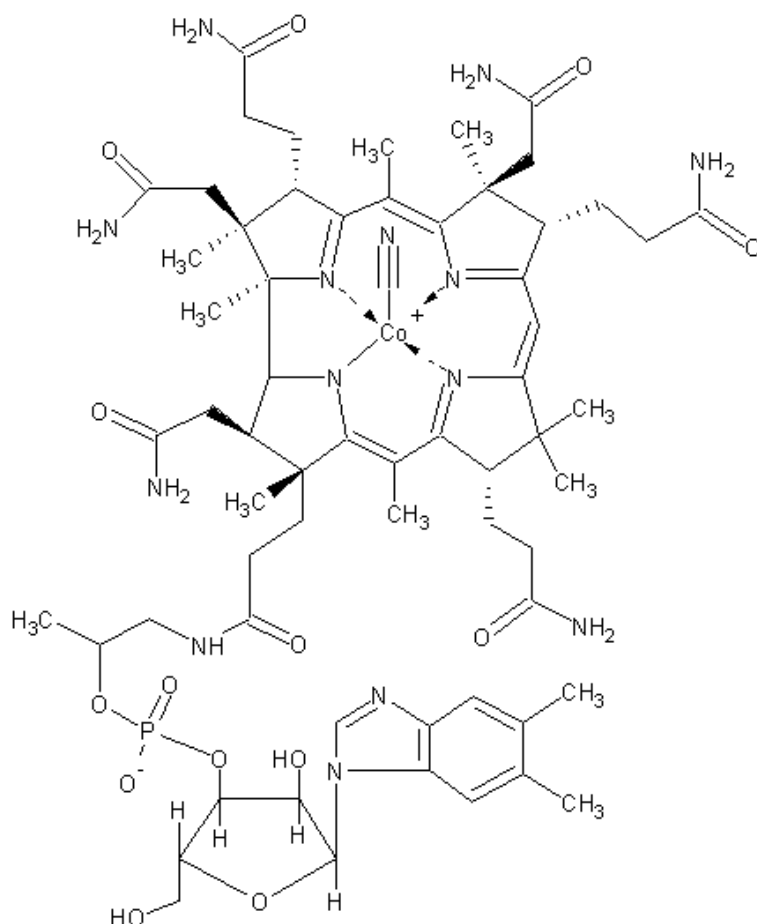
Παραδείγματα συμπλόκων είναι τα $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{+3}$ σύμπλοκα με την πυριδίνη $\text{CoBr}_2 \cdot 2\text{py}$ και $\text{CoI}_2 \cdot 2\text{py}$ αλλά και σύμπλοκα με (NCS^-) της μορφής $\text{M}_2[\text{Co}(\text{SCN})_4]^{2-}$ με την πολύ ενδιαφέρουσα γεωμετρική διάταξη. Τα περισσότερα οκταεδρικά σύμπλοκα Co(II) είναι υψηλού spin όπως επίσης και τετράεδρα

Για τις λοιπές οξειδωτικές μορφές +1,0,-1 οι ενώσεις με το Co είναι πολύ πιο περιορισμένες. Συνοψίζονται σε ιόντα του τύπου $[\text{Co}(\text{CNR})_5]^-$ $[\text{Co}(\text{dipy})_3]^+$ για το +1, στο δικοβαλτοοκτακαρβονύλιο $\text{Co}(\text{CO})_8$ για την οξειδωτική κατάσταση 0 και στα καρβόνυλονιτροξύλια $\text{Co}(\text{CO})_3(\text{NO})$ για το -1.

Σύμφωνα με τις μέχρι τώρα γνώσεις μας το κοβάλτιο συμμετέχει σε πολλά βιολογικά συστήματα. Παρ'όλα αυτά είναι αξιοσημείωτος ο ρόλος του στη βιταμίνη B_{12}

Η B_{12} είναι το συνένζυμο σε μια σειρά από βιοχημικές πορείες, η πιο σημαντική από τις οποίες είναι ο σχηματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Είναι πολύ δραστική ουσία. Το ανθρώπινο σώμα περιέχει 2-5mg συγκεντρωμένα στο συκώτι.

Η δομή της διαμαγνητικής κιτρινο-πορτοκαλόχρωμης B_{12} δίνεται από το παρακάτω σχήμα:



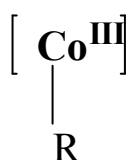
Σχήμα 1. Χημική δομή B_{12}

Από το σχήμα φαίνεται ότι η σφαίρα σύνταξης του κοβαλτίου έχει πολλές ομοιότητες με εκείνη του σιδήρου στην αιμίνη. Και στις δύο περιπτώσεις το μέταλλο είναι συμπλεγμένο προς τέσσερα ομοεπίπεδα άζωτα (στην προκειμένη περίπτωση αποτελούν μέρος του δακτυλίου της κορρίνης η οποία είναι λιγότερο συμμετρική, αλλά περισσότερο κορεσμένη από την πορφυρίνη στην αίμη) με ένα ιμιδαζολικό άτομο στην πέμπτη θέση.

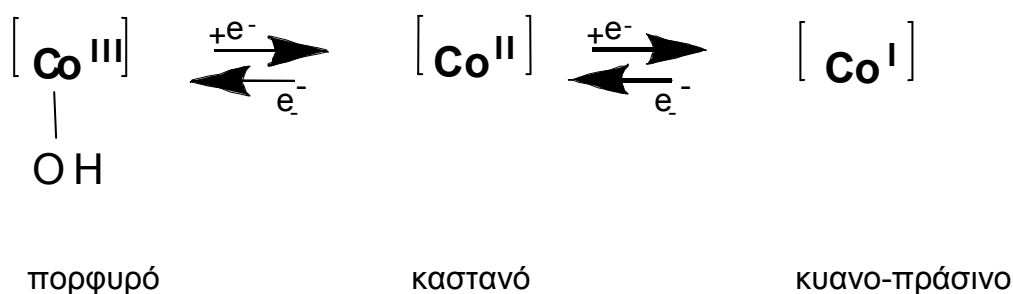
Μια σημαντική διαφορά υπάρχει στην έκτη θέση, η οποία στην αιμοσφαιρίνη είτε είναι κενή, είτε καταλαμβάνεται από το O₂. Στη βιταμίνη B₁₂ η έκτη θέση συμπληρώνεται με ένα συνδεδεμένο άνθρακα στη θέση 6, για να είναι η πρώτη και η μόνη μέχρι στιγμής οργανομεταλλική ένωση που απαντάται στη φύση.

Οι συνηθισμένες μέθοδοι απομονώσεως της βιταμίνης B₁₂ οδηγούν σε ένα προϊόν που είναι γνωστό σαν κυανοκοβαλαμίνη, που είναι ίδια με τη βιταμίνη B₁₂ αλλά με ένα ιόν CN⁻ αντί της δεόξυ-αδενοσίνης στην έκτη θέση σύμπλεξης. Αυτή είναι μια ενκινήση θέση και μπορούν να παραχθούν και άλλα παράγωγα όπως η υδάτοκοβαλαμίνη.

Ο αριθμός οξειδωσης του κοβαλτίου στη βιταμίνη B₁₂ είναι +3. Ο συγκεκριμένος τρόπος παραστάσεως του μορίου είναι:

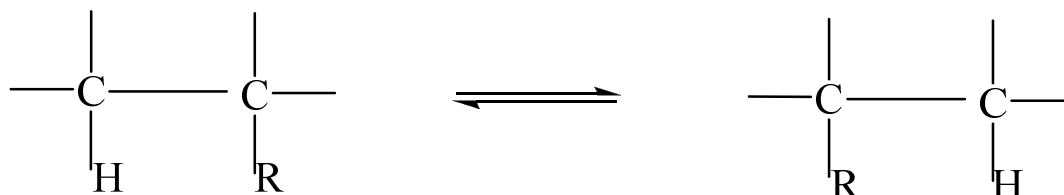


Η εισαγωγή του κοβαλτίου στο σύστημα του δακτυλίου της κορρίνης τροποποιεί τα δυναμικά αναγωγής του, δίνοντας του τρεις δυνατές καταστάσεις οξειδώσεως:



Οι αναγωγές γίνονται στη φάση από τη φερρεδολίνη.

Όλες σχεδόν οι βιοχημικές πορείες στις οποίες λαμβάνει μέρος η βιταμίνη B₁₂ περιλαμβάνουν εναλλαγή υποκαταστατών του τύπου :



η οποία δεν περιλαμβάνει πρωτόνια του διαλύτη.

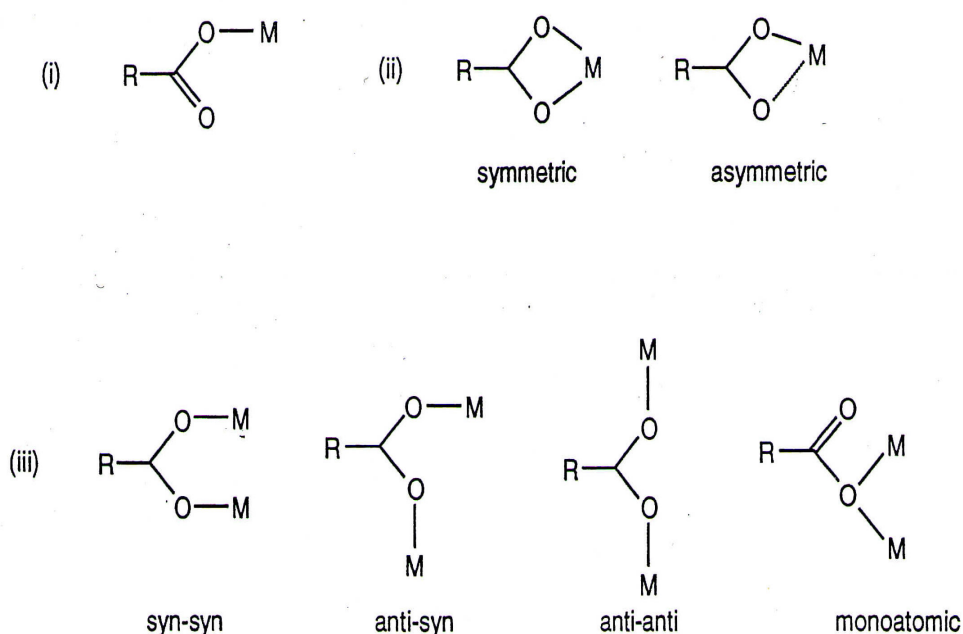
Ο ακριβής μηχανισμός των αντιδράσεων αυτών καθώς και των οξειδοαναγωγικών πορειών που λαμβάνει μέρος δεν είναι γνωστός. Είναι όμως φανερό ότι η βιταμίνη B₁₂ δρα σαν μεταφορέας υδρογόνου και η ευκινησία της έκτης θέσεως είναι σημαντική για την επίτευξη της όλης πορείας.

Δεν είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στη φύση και οι πηγές της είναι το συκώτι διαφόρων ζώων και οι καλλιέργειες διαφόρων μικροοργανισμών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

Γενικά για τα Καρβοξυλικά Άλατα

Αν και τα καρβοξυλικά άλατα είναι γνωστά επί μακρόν (οι σάπωνες π.χ. είναι γνωστοί από την αρχαιότητα) η χημεία τους εξακολουθεί να παρουσιάζει ενδιαφέρον. Η πλέον αξιοσημείωτη ιδιότητα των καρβοξυλικών ανιόντων (γενικός τύπος RCOO^-) είναι η ικανότητά τους να συμπλέκονται με μεταλλικά ιόντα κατά πολλούς διαφορετικούς τρόπους. Έτσι μπορούν να συμπλεχθούν ως (i) μονοσχιδείς ή (ii) ή δισχιδείς υποκαταστάτες ή (iii) σχηματίζοντας γέφυρες μεταξύ μεταλλικών ιόντων (βλ. σχήμα 10.1). Όπως φαίνεται στο σχήμα, η υποκατάσταση τύπου γέφυρας (iii) περιλαμβάνει διάφορους τρόπους σύνδεσης με τα μεταλλικά ιόντα.



Σχήμα 10.1 Τρόποι σύμπλεξης καρβοξυλικών ιόντων

Η ποικιλία των τρόπων σύμπλεξης δίνει στα καρβοξυλικά ιόντα τη δυνατότητα σχηματισμού «πολυμερών» με ιόντα στοιχείων μεταπτώσεως. Σε αυτές τις δομές τα μεταλλικά ιόντα συνδέονται μέσω καρβοξυλικών ομάδων που δρουν σαν γέφυρες.

Η σημαντικότερη κατηγορία των πολυμερών αυτών είναι τα διπυρηνικά καρβοξυλικά σύμπλοκα των στοιχείων μεταπτώσεως, η δομή των οποίων δίνει τη δυνατότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεταλλικών κέντρων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το διαμαγνητικό $\text{Mo}_2 (\text{O}_2 \text{CCH}_3)_4$ και το σχεδόν διαμαγνητικό $(\text{Cr}_2 (\text{O}_2 \text{CCH}_3 \cdot 2\text{H}_2 \text{O}))$, στα οποία σχηματίζονται ισχυροί δεσμοί μετάλλου- μετάλλου.

Όμως η πλέον διερευνημένη περίπτωση είναι αυτή των διπυρηνικών καρβοξυλικών συμπλόκων του Cu^{II} τα οποία παρουσιάζουν ενδιαφέρουσα μαγνητική συμπεριφορά οφειλόμενη σε αλληλεπιδράσεις μετάλλου- μετάλλου. Ο $(\text{Cr}_2 (\text{O}_2 \text{CCH}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2 \text{O})$, ήταν το πρώτο καρβοξυλικό σύμπλοκο αυτής της ομάδας για το οποίο αναφέρθηκαν τετοιες αλληλεπιδράσεις επειδή η μαγνητική ροπή (1.4 BM) ήταν αξιοσημείωτα χαμηλή στη θερμοκρασία δωματίου.

Οι μελέτες σε αυτό το πεδίο έχουν προσανατολιστεί στη διερεύνηση της σχέσεως μεταξύ της δομής και των μαγνητικών ιδιοτήτων των διπυρηνικών καρβοξυλικών συμπλόκων τόσο του Cu^{II} όσο και άλλων ιόντων στοιχείων μεταπτώσεως. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα προϊόντα προσθήκης των καρβοξυλικών αλάτων με υποκαταστάτες N- ή O- δότες, τα οποία παρουσιάζουν ποικίλη μαγνητική συμπεριφορά εξαρτώμενη από τη σομή τους.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

11.1.1 ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑ

Τα φάσματα υπερύθρου (IR) καταγράφηκαν σε φασματοφωτόμετρο FTIR Jasco 4200.

Τα σημεία τήξης σημειώθηκαν σε συσκευή Gallenkamp MFB – 595.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν σε φασματογράφο Varian Gemini – 2000 300MHz. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων εκφράζονται σε ppm ενώ οι τιμές των σταθερών σύζευξης δίνονται σε Hz. Η πολλαπλότητα των σημάτων των πρωτονίων αναφέρεται ως s : απλό, d : διπλό, t : τριπλό, q : τετραπλό, m : πολλαπλό και br : ευρύ.

Οι στοιχειακές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε στοιχειακό αναλυτή Eurovector EA 3000.

Τα ηλεκτρονικά φάσματα διαχυτικής ανακλάσεως έχουν καταγραφεί σε φασματοφωτόμετρο Perkin – Elmer model 330 στην περιοχή 33333 cm^{-1} – 11765 (300nm – 850nm) στο τμήμα χημείας του πανεπιστημίου του Liverpool.

Οι μαγνητικές επιδεκτικότητες μετρήθηκαν με τη μέθοδο Gouy σε θερμοκρασία δωματίου στο εργαστήριο της Ανόργανης Χημείας του ΕΚΠΑ.

11.1.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ – ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν πολλές φορές άνυδροι διαλύτες και χημικώς καθαρές πρώτες ύλες ώστε να βελτιστοποιηθούν οι αποδόσεις.

Η ξήρανση των διαλυτών έγινε ως εξής :

Άνυδρο Τετραυδροφουράνιο :

Η ξήρανση τετραυδροφουρανίου γίνεται με θέρμανση υπό βρασμό και κατόπιν απόσταξη παρουσία φύλλων νατρίου. Με τη χρήση βενζοφαινόνης τεκμηριώνεται η καταλληλότητα του διαλύτη. Το απεσταγμένο τετραυδροφουράνιο διατηρείται σε molecular sieves 4A υπό ατμόσφαιρα αργού.

Άνυδρη αιθανόλη : εμπορικώς διαθέσιμη.

Άνυδρο διοξάνιο : εμπορικώς διαθέσιμη.

Οι υπόλοιποι διαλύτες και πρώτες ύλες, που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εμπορικώς διαθέσιμα από τις εταιρίες Sigma-Aldrich, Acros, Labscan, Panreac, Fluca Riedel-Haen, Merck και Chromasolv.

11.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

11.2.1 Σύνθεση Παραγώγων Κινολινονών

11.2.1.1 Σύνθεση της 3-ακετυλο-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης (AcQOH)

Η σύνθεση των παραγώγων αυτής της κινολινόνης πραγματοποιήθηκε μέσω μιας πορείας η οποία περιλαμβάνει: α) τη σύνθεση της 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης από N-ακετυλο- ανθρανιλικό οξύ, β) τη C- ακυλίωση του ακετοξικού αιθυλεστέρα παρουσία βάσης tert-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη tert- βουτυλική αλκοόλη και γ) την κυκλοποίηση του προϊόντος της C-ακυλίωσης σε αλκαλικό υδατικό διάλυμα.

α) Σύνθεση της 2-μεθυλο- 3,1-βενζοξαζιν- 4-όνης

Σε σφαιρική φιάλη των 100ml συνδεδεμένη με κάθετο ψυκτήρα και σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου τίθενται 42 mmol (7,5 g) N – ακετυλοανθρανιλικού οξέος και 40 ml οξικού ανυδρίτη και το μίγμα σε λουτρό σιλικόνης θερμοκρασίας 120-130° C. Το σκουροκίτρινο διάλυμα που προκύπτει συμπυκνώνεται σε rotary evaporator και το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε 30ml μεθυλενοχλωριδίου. Το διάλυμα αυτό εκπλένεται με διάλυμα καυστικού νατρίου 1N (3x20ml) και με νερό (3x20ml) και εν συνεχεία ξηραίνεται με θειικό νάτριο. Το ξηρανθέν διάλυμα συμπυκνώνεται σε rotary evaporator, το στερεό υπόλειμμα παραλαμβάνεται με προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα και διήθηση υπό κενό και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα.

Λαμβάνονται 5.8 g (απόδοση 86%) λευκού στερεού προϊόντος σημείου τήξεως 77-79°C (σ.τ. βιβλιογραφίας ⁴⁹ 79-80°C).

β) Αντίδραση C-ακυλίωσης του ακετοξικού αιθυλεστέρα.

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με γραμμομοριακή αναλογία 2-μεθυλο-3, 1-βενζοξαζιν-4-όνης: t-BuOK: ακετοξικού αιθυλεστέρα 1:2:2, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και με χρόνο αντίδρασης δύο ώρες.

Σε κωνική φιάλη των 250ml συνδεδεμένη με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου τίθενται 60ml t-BuOH και 5.4 mmol (6.1 g) t-BuOK και το μείγμα αναδεύεται μέχρι την πλήρη διάλυση του άλατος. Στο διάλυμα προστίθενται τμηματικά 54 mmol (7.0 g) ακετοξικού αιθυλεστέρα, το ανοικτοκίτρινο διάλυμα που

προκύπτει αναδεύεται για μία ώρα και ακολούθως προστίθενται 27 mmol (4.4 g) 2-μεθυλο-3, 1-βενζοξαζιν-4-όνης. Μετά από ανάδευση του μείγματος για δύο ώρες προκύπτει σκουροκίτρινο διάλυμα στο οποίο προστίθεται μικρή ποσότητα νερού (~15 ml). Στη συνέχεια το διάλυμα εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα και παραλαμβάνεται η υδατική στοιβάδα η οποία αφού ψυχθεί σε παγόλουτρο οξυνίζεται με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 10%. Μετά από λίγη ώρα αρχίζει να καταβυθίζεται το λευκό στερεό προϊόν το οποίο παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλένεται αρκετές φορές με νερό.

Μετά από αποκρυστάλλωση από μείγμα διχλωρομεθανίου – πετρελαϊκού αιθέρα λαμβάνονται 3.9 g (απόδοση 49%) λευκού στερεού προϊόντος σημείου τήξεως 98-101°C.

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ :	61.85	5.88	4.81
% Ευρ. :	61.88	5.64	4.82

γ) Αντίδραση κυκλοποίησης του 2-ακετυλο-3-υδροξυ-3-(2-ακετυλαμινο-φαινυλο)-προπENOϊκού αιθυλεστέρα

Σε κωνική φιάλη των 250ml τίθενται διάλυμα 10.4 g ανθρακικού νατρίου σε 100ml νερό και προστίθενται 13mmol (3.9 g) προϊόντος. Το μίγμα αναδεύεται μέχρι την πλήρη διάλυση του και στο κίτρινο διάλυμα που προκύπτει προστίθεται διάλυμα 15.6 g καυστικού νατρίου σε 30 ml νερό. Το μείγμα αυτό αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 40 ώρες. Το λευκό ίζημα που σχηματίζεται παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και κατόπιν διαλύεται στη μικρότερη δυνατή ποσότητα νερού. Το διάλυμα αυτό ψύχεται σε παγόλουτρο και οξινίζεται με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 10% οπότε καταπίπτει λευκό ίζημα που παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλένεται με νερό.

Λαμβάνονται 1.74 g (απόδοση 66%) λευκού στερεού προϊόντος το οποίο τήκεται στους 262-264°C με αποσύνθεση (σ.τ. βιβλιογραφίας)

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για C ₁₁ H ₉ NO ₃ :	65.02	4.46	6.89
% Ευρ. :	65.05	4.53	6.73

Προσπάθεια σύνθεσης του N-υδροξυ-ηλεκτριμιδοεστέρα του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος

Σε κωνική φιάλη των 100 ml που συνδέεται με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου τίθενται 8 mmol (1.44 g) N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος (**1**), 8 mmol (0.92 g) N-υδροξυ-ηλεκτριμιδίου (**2**) και 25 ml διμεθοξυαιθάνιο. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και αφού διαλυθεί σε στερεό μείγμα προστίθεται στάγδην διάλυμα 8 mmol (1.65 g) DCC σε 10 ml διμεθοξυαιθάνιο. Το μίγμα αυτό αναδεύεται για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και κατόπιν αφήνεται σε ηρεμία στο ψυγείο για μία νύχτα. Το λευκό στερεό που καταβυθίζεται είναι η δικυκλοεξυλουρία η οποία απομακρύνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλένεται με διμεθοξυαιθάνιο. Το διήθημα συμπυκνώνεται σε rotary evaporator οπότε προκύπτει ελαιώδες υπόλειμμα. Η σύσταση του ελαιώδους προϊόντος ελέγχθηκε με φασματοσκοπία ¹H-NMR και διαπιστώθηκε ότι αποτελεί μείγμα του **1**, του **2**, του επιθυμητού προϊόντος **3** και της 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης .

Στη συνέχεια το ελαιώδες προϊόν διαλύεται σε χλωροφόρμιο και το διάλυμα εκπλένεται με διάλυμα καυστικού νατρίου 1N (3x10 ml) και με νερό (3x10 ml) και ακολούθως ξηραίνεται με MgSO₄. Το ξηρανθέν διάλυμα συμπυκνώνεται σε rotary evaporator και το λευκό υπόλειμμα παραλαμβάνεται με προσθήκη διαιθυλαιθέρα και διήθηση υπό κενό.

Με την παραπάνω κατεργασία λαμβάνεται μικρή ποσότητα της 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης , σημείου τήξεως 77-79° C (σ.τ. βιβλιογραφίας⁴⁹ 79-80° C).

Σύνθεση του N-υδροξυ-ηλεκτριμιδοεστέρα του ανθρανιλικού οξέος

Η σύνθεση του εστέρα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο του Vaughan³⁶.

Σε κωνική φιάλη των 250 ml που συνδέεται με σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου τίθενται 10 mmol (1.37 g) ανθρανιλικού οξέος, 20 mmol (2.3 g) N-υδροξυ-ηλεκτριμιδίου, 10 mmol (2.1 g) DCC και 1.6 mmol (0.2 g) 4 διμεθυλαμινο-πυριδίνης (DMAP) και το μείγμα διαλύεται με ελάχιστη ποσότητα 1,4-διοξανίου (~100 ml). Το διάλυμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 48 ώρες και η καταβυθισθείσα δικυκλοεξυλουρία απομακρύνεται με διήθηση υπό κενό. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπό κενό και το ελαιώδες υπόλειμμα διαλύεται σε ~30 ml χλωροφόρμιο. Το διάλυμα αυτό εκπλένεται με κανονικό υδατικό διάλυμα καυστικού νατρίου (3x20 ml) και με νερό (3x20 ml) και αφού ξηρανθεί με θειικό μαγνήσιο συμπυκνώνεται σε rotary evaporator. Το στερεό υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από προπυλική αλκοόλη.

Λαμβάνονται 1.0 g (43%) κίτρινου στερεού προϊόντος, σημείου τήξεως 159-161° C (σ.τ. βιβλιογραφίας³⁶ 161.5-163° C).

Αντίδραση C-ακυλίωσης του ακετοξικού αιθυλεστέρα με ενεργό εστέρα

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε παρουσία υδριδίου του νατρίου, με γραμμομοριακή αναλογία ενεργού εστέρα: NaH: ακετοξικού αιθυλεστέρα 1:3:3, σε θερμοκρασία δωματίου και με χρόνο αντίδρασης 24 ώρες.

Σε κωνική φιάλη των 250 ml, που συνδέεται με κάθετο ψυκτήρα και σωλήνα χλωριούχου ασβεστίου, τίθενται 11 mmol (0.5 g) NaH 55% και 35 ml άνυδρου βενζολίου. Το μείγμα ψύχεται με παγόνερο, προστίθενται τμηματικά 11 mmol (1.5 g) ακετοξικού αιθυλεστέρα και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα. Στη συνέχεια προστίθενται 3.8 mmol (0.9 g) ενεργού εστέρα 5 και το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες.

Η απομόνωση του προϊόντος γίνεται ως εξής: Στο μείγμα της αντίδρασης προστίθενται νερό και διαιθυλαιθέρας, παραλαμβάνεται η υδατική στοιβάδα και οξυνίζεται με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 10%. Το υδατικό διάλυμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο ή οξικό αιθυλεστέρα, η οργανική φάση

ξηραίνεται με θειϊκό νάτριο και ακολούθως συμπυκνώνεται σε rotary evaporator. Στο ελαιώδες υπόλειμμα προστίθενται αιθέρας και πετρελαϊκός αιθέρας υπό έντονη ανακίνηση οπότε καταβυθίζεται το στερεό προϊόν, το οποίο παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα.

Λαμβάνονται 0.13 g (απόδοση 15%) ροδόχρωμου προϊόντος, σημείου τήξεως 229-232° C (σ.τ. βιβλιογραφίας 231-232°C^{37,38}, 229-230°C³⁹, 232°C⁴⁰).

11.2.2 Σύνθεση Παραγώγων Κουμαρινών

11.2.2.1 Παρασκευή N-υδροξυηλεκτρίμιδο εστέρων

Σε σφαιρική φιάλη υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού προστίθενται 10 mmol (1.8g) O-ακετυλοσαλικυλικού οξέος και 10mmol N-υδροξυηλεκτρίμιδίου (1.16g) σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο (11.5mL). Το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο και ακολουθεί στάγδην προσθήκη διαλύματος 12mmol (2.47g) δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου σε 8.5mL διχλωρομεθανίου. Το διάλυμα που προκύπτει αφήνεται υπό αναδευση τους 0°C για 2 ώρες και κατόπιν τοποθετείται στο ψυγείο στους 3-5°C για 24 ώρες. Το παραγόμενο στερεό (δικυκλοεξυλουρία) διηθείται υπό κενό, το διήθημα συμπυκνείται υπό ελαττωμένη πίεση και ξηραίνεται υπό κενό, οπότε και απομονώνεται ο παραγόμενος N-υδροξυηλεκτρίμιδο εστέρας Του O-ακετυλοσαλικυλικού οξέος υπό μορφή λευκού στερεού. Απόδοση 2.4g, 87%, σ.τ.80°C (βιβλ. Σ.τ. 87-89° C[58]

¹ H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.28(s,3H, COCH₃), 2.88 (s,4H, COCH₂CH₂CO), 7.39-7.42 (d, 1H, aromatic protons), 7.54 (pt, 1H, aromatic protons), 7.85 (pt, 1H, aromatic protons), 8.07-8.11 (d, 1H, aromatic protons).

11.2.2.2 Παρασκευή 3-υποκατεστημένων 4-υδροξυκουμαρινών

Παρασκευάζουμε διάλυμα ανθρανιλικού οξέος (10mmol) και διάλυμα 1-υδρόξυβενζοτρίαζόλης ίδιας συγκέντρωσης σε 40 ml άνυδρου τετραυδροφουρανίου.

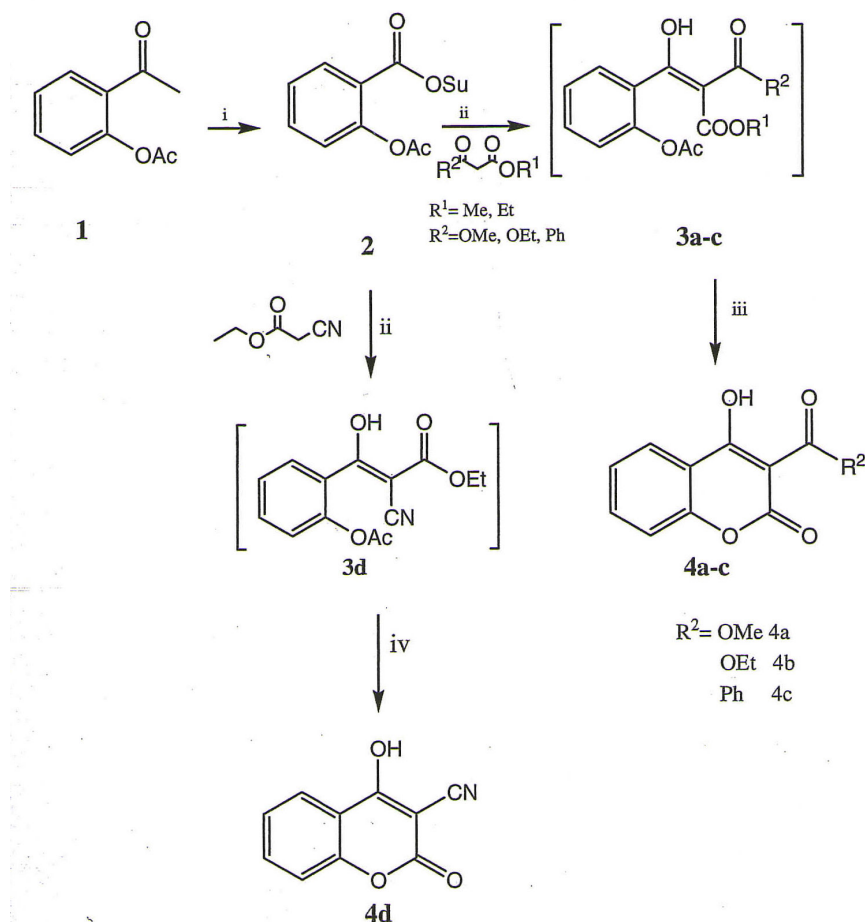
Σε αυτό προστίθεται σταγόνα σταγόνα, διάλυμα δικυκλοεξύλκαρβοδιιμιδίου (DCC) 10mmol σε THF άνυδρο (5-10 ml) στους 0°C και στη διάρκεια μιας ώρας. Το αφήνουμε για μία νύχτα σε θερμοκρασία 3-5 °C.

Το στερεό ίζημα (DCU) φιλτράρεται και προστίθεται σε διάλυμα ανιόντος του κατάλληλα ενεργού συστήματος μεθυλενίου. (Αυτό παρασκευάσθηκε από υδρίδιο νατρίου 20mmol σε άνυδρο THF 60 ml). Το μίγμα αναδεύεται για 2,5h και συμπυκνώνεται στο κενό.

Το “μαστιχοειδές” στερεό διαλύεται σε νερό και ξεπλένεται με διεθυλ αιθέρα. Η υδατική στιβάδα οξινίζεται με 10% HCL σε λουτρό πάγου.

Το λευκό ίζημα (1-υδρόξυβενζοτρίαζόλη) φιλτράρεται, ξεπλένεται με διχλωρομεθάνιο, και το συνδιασμένο υδατικό και οργανικό ίζημα παραλαμβάνεται με DCM (3[^]15 ml).

Ακολουθεί ξήρανση με Na₂SO₄ , φιλτράρεται και συμπυκνώνεται υπό ώστε να αποκτηθεί είτε το 3-υποκατεστημένο 4-υδρόξυ-1-μεθύλ και 1-φενύλ-2-κινολόνες σαν λευκά στερεά ή τα C-ακυλιωμένα παράγωγα 9 και 10 σαν ελαιώδη προϊόντα.



Σχήμα 11.1 Γενικό σχήμα σύνθεσης

11.2.3 Σύνθεση πρωτοταγών αμινοαμιδίων κουμαρινών ή κινολινονών

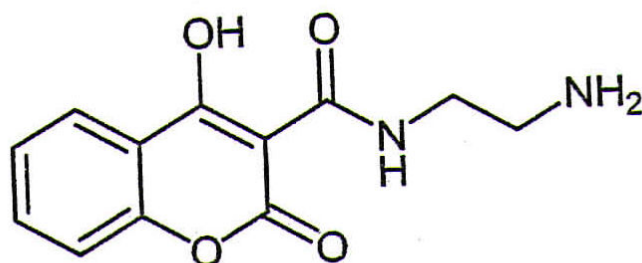
0.5.mmol της κατάλληλης κουμαρίνης ή κινολινόνης αναμιγνόνται με 2 mL άνυδρου τολουολίου σε σφαιρική φιάλη των 10mL. Το μίγμα θερμάνθηκε μέχρι πλήρους διάλυσης της πρώτης ύλης. Στη συνέχεια, προστίθενται στάγδην 1.50 mmol της κατάλληλης αμίνης και το μίγμα θερμαίνεται στους 160°C για 3-4 h με χρήση κάθετου ψυκτήρα. Κατόπιν, το διάλυμα ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και το καταβυθισμένο στερεό διηθείται και εκπλυνεται με τολουόλιο (χ3) και διαιθυλαιθέρα (χ3) και ξηραίνεται υπό κενό παρουσία P_2O_5 . Σε ορισμένα παράγωγα κινολινόνης, το μίγμα πρέπει να ψυχθεί στο ψυγείο, ώστε να ολοκληρωθεί η καταβύθιση.

11.2.4 Σύνθεση N,N-διμεθυλοαμινοαμιδίων κουμαρινών ή κινολινονών

0.40 mmol της κατάλληλης κουμαρίνης ή κινολινόνης διαλύονται στην ελάχιστη ποσότητα N,N-διμεθυλοαιθυλενοδιαμίνης υπό θέρμανση στους 130°C (0.48 – 1.20mmol) σε σφαιρική φιάλη των 10 mL. Το σκούρο καφέ διάλυμα αναδεύεται ήπια και αφήνεται να αντιδράσει υπό βρασμό με κάθετο ψυκτήρα για 20 λεπτά. Στη συνέχεια η αμίνη αφήνεται να αποσταχθεί (σζ 104-106°C) για περίπου 40 λεπτά. Το πυκνό ελαιώδες υγρό αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου. Στη συνέχεια, εκπλύνεται με τον κατάλληλο διαλύτη (αιθανόλη ή διαιθυλαιθέρα) και αφήνεται στο ψυγείο 24 ώρες, ώστε να ολοκληρωθεί ο σχηματισμός ή η καταβύθιση του στερεού ως άμορφο στερό ή ως κρύσταλλοι. Το στερεό διηθείται υπό κενό και εκπλύνεται με μικρή ποσότητα ψυχρής αιθανόλης ή διαιθυλαιθέρα (χ2)

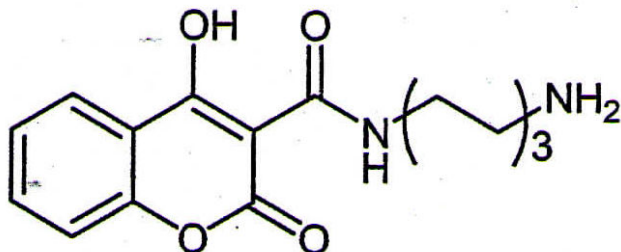
11.3 Χαρακτηρισμός ενώσεων

N-(2-αμινοαιθυλο)-4-υδροξυ-2-οξο-2H-χρωμενο-3-καρβοξαμίδιο (4α)



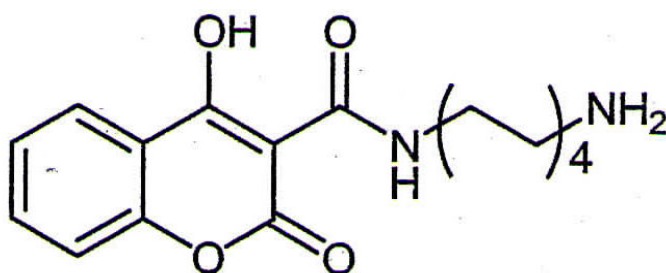
Λευκό στερεό, απόδοση=95%, στ=245-246 °C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / στ. CF_3COOD): 3.47 (br. s, 2H, CH CH NH), 3.84 (br. s, 2H, CH CH NH), 7.41 (d, $j=8.4\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.47 (t, $j=7.5\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.80 (t, $j=7.5\text{ Hz}$, 1H, Ar), 8.08 (d, $j=8.4\text{ Hz}$, 1H, Ar), 9.64 (br, 1H, CONH), 10.42 (br, 2H, NH).

***N*-(6-αμινοεξυλο)-4-υδροξυ-2-οξο-2H-χρωμενο-3-καρβοξαμίδιο (4β)**



Λευκό στερεό, απόδοση = 86%, στ = 212-214 °C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 /στ. CF_3 COOD): 1.47 (br. s, 4 H, H – 5' – 6'), 1.70-1.77 (m., 4H, H – 4', H -7'), 3.16 (br. s, 2 H, H-3'), 3.48 (br. s, 2H, H-8'), 6.92 (br, 0.75 H, CONH), 7.39 (d, $j=8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.45 (t, $J=7.5\text{Hz}$, Ar), 8.08 (d, $J=8.4$, Ar), 9.36 (br, 0.25 H, CONH), 10.60 (br, 2H, NH).

***N*-(8-αμινοεξυλο)-4-υδροξυ-2-οξο-2H-χρωμενο-3-καρβοξαμίδιο (4γ)**



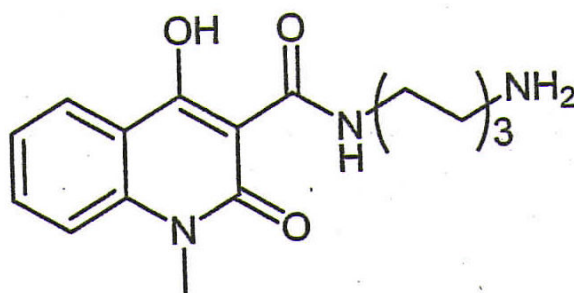
Λευκό στερεό, απόδοση = 88%, στ = 220-222 °C, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 /στ. CF_3 COOD): 1.39 (br. s, 8 H, H – 5', H – 6' H – 7', H – 8'), 1.67-1.74 (m, 4H, H – 4', H -9'), 3.14 (br. s, 2 H, H-3'), 3.46 (br. s, 2H, H-10'), 7.07 (br, 1 H, CONH), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar), 7.73 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, Ar), 9.30 (br, 2H, NH_2).

***N*-(2-αμινοαιθυλο)-4-υδροξυ-1-μεθυλο-2-οξο-1,2-διυδροκινολινο-3-καρβοξαμίδιο**



Λευκό στερεό, απόδοση = 84 %, στ = 188-190 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ /dr.CF₃ COOD): 3.44 (br. s, 2 H, CH₂CH₂NH₂), 3.68 (s, 3 H, NMe), 3.82 (br. s, CH₂CH₂NH₂), 7.38-7.46 (m, 2 H, Ar), 7.58 (br, 1 H, NH₂), 7.79 (t, J = 8.4 Hz, Ar), 8.21 (d, J = 8.1 Hz, Ar), 10.62 (br, 1 H, CONH), 15.64 (br, 1 H, OH).

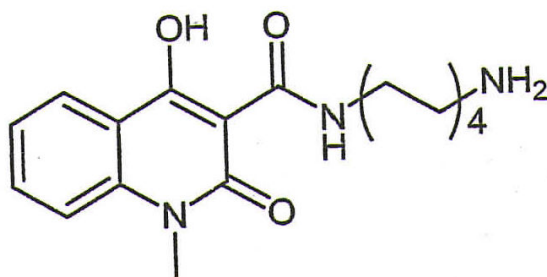
***N*-(2-αμινοεξυλο)-4-υδροξυ-1-μεθυλο-2-οξο-1,2-διυδροκινολινο-3-καρβοξαμίδιο**



Λευκό στερεό, απόδοση = 85 %, στ = 166-168 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ /dr.CF₃ COOD): 1.47 (br. s, 4 H, H – 5' – 6'), 1.69-1.76 (m, 4 H, H – 4' – 7'), 3.15 (br. s, 2 H, h – 3'), 3.47 (br. s, 2 H, H – 8'), 3.73 (s, 3 H, NCH₃), 6.97 (br,

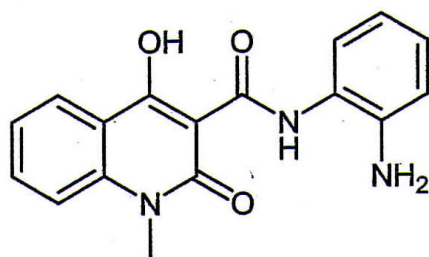
1 H, CONH), 7.40-7.49 (m, 2 H, Ar), 7.79(t, J = 7.2 Hz, Ar), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, Ar), 10.22 (br, 2 H, NH₂).

***N*-(2-αμινοοκτυλο)-4-υδροξυ-1-μεθυλο-2-οξο-1,2-διυδροκινολινο-3-καρβοξαμίδιο**



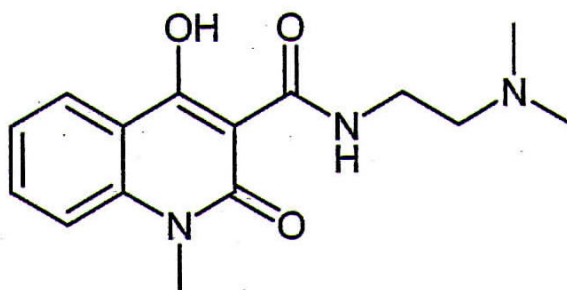
Λευκό στερεό, απόδοση = 80 %, στ = 152-153 °C, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ /dr.CF₃ COOD): 1.37 (br. s, 8 H, H – 5' – 8'), 1.64-1.73 (m, 4 H, H – 4' – 9'), 3.14 (br. s, 2 H, H – 3'), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, H – 10'), 3.75 (s, 3 H, NCH₃), 6.92 (br, 1 H, CONH), 7.44-7.50 (m, 2 H, Ar), 7.81(t, 1 H, J = 7.4 Hz, Ar), 8.29 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, Ar), 10.43 (br, 2 H, NH₂).

***N*-(2-αμινοφαινυλο)-4-υδροξυ-1-μεθυλο-2-οξο-1,2-διυδροκινολινο-3-καρβοξαμίδιο**



Πράσινο στερεό, απόδοση = 58 %, $\sigma\tau$ = 230-232 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 /dr. CF_3 COOD): 3.79 (s, 3 H, NCH_3), 7.44-7.59 (m, 6 H, Ar), 7.65 (br, 1 H, CONH), 7.85 (t, 1 H ,J = 6.9 Hz, Ar), 3.32 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, Ar), 9.58 (br, 2 H, NH_2), ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 /dr. CF_3 COOD):30.5(NCH_3), 96,9(C-3), 113.6,114.4,115.5,124.2,125.4,126.5,127.0,127.3,129.0,131.2,135.9,137.1,140.5,154.3 (Ar), 160.6, (CONH),170.4 (C-2),186.7(C-4).

***N*-[2-(διμεθυλαμινο)αιθυλο]-4-υδροξυ-1-μεθυλο-2-οξο-1-φαινυλο-1,2-διυδροκινολινο-3-καρβοξαμίδιο**



Υποκίτρινο στερεό, απόδοση = 61 %, $\sigma\tau$ = 192-193 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.40 (s, 6 H, NMe_2), 2.68 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 3.61 (q, 2 H, J = 6.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 6.63 (d, 1 H ,J = 7.2 Hz, Ar), 7.27 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, Ar), 7.45 (t, 1 H ,J = 8.1 Hz, Ar), 7.52-7.64 (m, 3 H, Ar), 8.24 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, Ar),10.23 (br, 1 H, CONH),17.15(br, 1 H, OH), ^{13}C (75 MHz, CDCl_3):36.3($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$),44.8(NMe_2), 57.6($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$), 96,3(C-3), 116.0,122.5,125.1,128.9,129.0,130.2,133.2,137.1,140.8,162.9 (Ar), 162.9, (CONH),171.4 (C-2),172.7(C-4).

11.4 Σύνθεση συμπλόκων ενώσεων της AcQOH με οξικά άλατα Cu(II), Co(II) και Zn(II).

Οι αντιδράσεις της AcQOH με οξικά άλατα του τύπου $M(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, όπου $M = \text{Cu}, \text{Co}, \text{Zn}$ και $x = 1, 2, 4$, πραγματοποιήθηκαν με γραμμομοριακές αναλογίες οξικού άλατος: AcQOH 2:1, 1:1 και 1:2.

Η γενική πειραματική πορεία περιλαμβάνει προσθήκη μεθανολικού διαλύματος του οξικού άλατος σε θερμό μείγμα ($\sim 45^\circ\text{C}$) 1.5 mmol (0.30 g) AcQOH με 30 ml μεθανόλη και θέρμανση του μείγματος με κάθετο ψυκτήρα.

11.4.1 Σύνθεση του $\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$

Το μπλε προϊόν ελήφθη σε απόδοση 86% (0,42 g) χρησιμοποιώντας γραμμομοριακή αναλογία $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: AcQOH 2:1 ή 1:1.

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Cu}$:	48.07	3.39	4.31
% Ευρ. :	48.48	3.52	4.58

11.4.2 Σύνθεση του $\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$

Το προϊόν λαμβάνεται από την αντίδραση του $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ με την AcQOH σε γραμμομοριακή αναλογία 1:2. Απόδοση 89% (0,33 g).

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{Cu}$:	55.25	4.00	5.61
% Ευρ. :	55.49	3.83	5.78

11.4.3 Σύνθεση του $\text{Co}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$

Το προϊόν αυτό ελήφθη με τη γραμμομοριακή αναλογία $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: AcQOH 1:2 σε απόδοση 25%. Τα προϊόντα που προέκυψαν από τις αντιδράσεις σε γραμμομοριακές αναλογίες 2:1 και 1:1 δεν έδωσαν επαναλήψιμα αποτελέσματα.

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{Co}$:	55.75	4.04	5.66
% Ευρ. :	55.53	4.17	5.49

11.4.4 Σύνθεση του $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$

Λαμβάνονται 0,22 g (απόδοση 84%) λευκού στερεού προϊόντος χρησιμοποιώντας γραμμομοριακές αναλογίες $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: AcQOH 2:1, 1:1 και 1:2

	C	H	N
Στοιχ.αναλ. % Υπολ.για $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{Zn}$:	53.99	4.50	5.25
% Ευρ. :	54.10	4.38	5.47

11.5 Μελέτη δομής των προϊόντων σύμπλεξης κουμαρινών

Η μελέτη δομής περιλαμβάνει φασματοσκοπία IR, λήψη ηλεκτρονικών φασμάτων διαχυτικής ανακλάσεως και προσδιορισμό των ενεργών μαγνητικών ροπών (μ_{eff}) στη θερμοκρασία περιβαλλοντος.

Η μελέτη της δομής του διαμαγνητικού προϊόντος $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$ έγινε με φασματοσκοπία IR και NMR ^1H και ^{13}C .

Φασματοσκοπική μελέτη IR

Τα φάσματα IR των προϊόντων I-II κατεγράφησαν στην περιοχή $4000\text{ cm}^{-1} - 250\text{ cm}^{-1}$, σε δισκία βρωμιούχου καλίου.

Στον πίνακα 1 αναγράφονται οι συχνότητες των χαρακτηριστικότερων δονήσεων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

α/α	Προϊόν	$\nu(\text{NH})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=O})$ (cm^{-1})	ν_{as} (CO_2)	ν_{s} (CO_2)	$\nu(\text{M-N})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{M-O})$ (cm^{-1})
	AcQOH	3300 3160	1670				
I	$\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$	3165 3111		1660	1460	350	450
II	$\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	3165 3100				370	460
III	$\text{Co}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	3344				380	490
IV	$\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$	3270 3120				380	440

Προσδιορισμός ενεργών μαγνητικών ροπών

Οι μοριακές επιδεκτικότητες των προϊόντων I-II προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο του Gouy σε θερμοκρασία δωματίου (21°C). Οι ενεργές μαγνητικές ροπές υπολογίσθηκαν βάσει της σχέσεως:

$$\mu_{\text{eff}} = 798 (\chi'_M T)^{1/2}$$

μετά τις διορθώσεις στις τιμές των χ_M ως προς το διαμαγνητικό περιβάλλον των ιόντων.

Τα αποτελέσματα αναγράφονται στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

	Προϊόν	$\mu_{\text{eff}}(\text{BM})$	$M_{\text{spin-only}}(\text{BM})$
I	$\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$	1.20	1.73
II	$\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	1.30	1.73
III	$\text{Co}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	4.87	3.87

Ηλεκτρονικά φάσματα διαχυτικής ανακλάσεως

Τα κατεγράφησαν στην περιοχή $33333 \text{ cm}^{-1} - 11765 \text{ cm}^{-1}$ (300 nm- 850 nm). Οι συχνότητες των παρατηρούμενων ταινιών και οι αποτιμήσεις τους παρατίθενται στον πίνακα 3.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

	Προϊόν	$\nu(\text{cm}^{-1})$	Αποτίμηση
I	$\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$	15870(br)	${}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_{2g}$
II	$\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	14930(br)	${}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_{2g}$
III	$\text{Co}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$	18180 20410	${}^4\text{T}_{1g} \rightarrow {}^4\text{T}_{2g}$ ${}^4\text{T}_{1g} \rightarrow {}^4\text{T}_{1g}(\text{P})$

Φασματοσκοπική μελέτη ${}^1\text{H}$ και ${}^{13}\text{C}$ -NMR του προϊόντος $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$ (II).

Φάσμα ${}^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) του προϊόντος II DMSO- d_6 .

Το φάσμα ${}^1\text{H}$ -NMR (300 MHz) του προϊόντος II DMSO- d_6 παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δ δίδονται σε ppm ως προς το TMS.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

COCH_3	CH_3OH	CH_3OH	Αρωμ.Η	NH
2.59	3.19	4.13	7.0-8.0	10.69
Singlet	Doublet	Quartet		Singlet
3H	3H	1H	4H	1H

Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz) του προϊόντος II

Στον πίνακα 5 αναγράφονται οι τιμές δ του φάσματος $^{13}\text{C-NMR}$ του προϊόντος II σε διαλύτη DMSO-d₆ και οι αντίστοιχες τιμές δ του φάσματος της AcQOH (επίσης σε DMSO-d₆).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Οι χημικές μετατοπίσεις δ δίδονται σε ppm ως προς το TMS.

	$\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$	AcQOH	$\Delta\delta$
C-2	166.56	161.07	5.49
C-3	107.63	105.68	1.95
C-4	179.43	174.72	4.71
C-4a	121.90	113.32	8.6
C-5	126.48	124.75	1.73
C-6	121.23	122.00	(-0.77)
C-7	132.63	134.84	(-2.21)
C-8	115.40	115.51	(-0.11)
C-8a	139.66	140.51	(-0.85)
C-9	201.11	205.66	(-4.55)
C-10	33.21	30.47	2.74
CH ₃ OH	49.07	(-)	(-)

11.6 Σχολιασμός αποτελεσμάτων

11.6.1. $\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$ (I)

Στο φάσμα IR του προϊόντος I παρουσιάζεται μετατόπιση σε χαμηλότερη συχνότητα της δόνησης τάσεως $\nu(\text{N-H})$ και απουσία της $\nu(\text{C=O})$ του αμιδικού καρβονυλίου, κάτι που αποτελεί ένδειξη σύμπλεξης του υποκατάστατη μέσω του N της θέσης 1 και του O του καρβονυλίου της θέσης 2. Οι δονήσεις τάσεως των δεσμών Cu-N και Cu-O εμφανίζονται στα 350cm^{-1} και 450cm^{-1} αντίστοιχα. Η διαφορά συχνοτήτων μεταξύ της ασύμμετρης $\nu_{\text{as}}(\text{CO}_2^-)$ και της συμμετρικής $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)$ δόνησης της καρβοξυλομάδας είναι 200 cm^{-1} , τιμή χαρακτηριστική για τις μονοσχιδώς συμπλεγμένες καρβοξυλομάδες.

Η ενεργός μαγνητική ροπή του προϊόντος **I** είναι 1.20 BM, τιμή που είναι σημαντικά χαμηλότερη από την spin-only ($\mu_s = 1.73$ BM) και αποτελεί ένδειξη αντισιδηρομαγνητικής συμπεριφοράς.

Το ηλεκτρονικό φάσμα διαχυτικής ανακλάσεως του προϊόντος εμφανίζει μια ευρεία ταινία στα 15870 cm^{-1} η οποία αποδίδεται στη μετάπτωση $^2E_g \rightarrow ^2T_{2g}$. Η ευρύτητα της ταινίας δείχνει ότι αυτή οφείλεται σε μεγαλύτερο αριθμό μεταπτώσεων καθώς υπάρχει απόκλιση από την οκταεδρική συμμετρία. Ο ακριβής καθορισμός των μεταπτώσεων και του είδους της παραμορφώσεως δεν είναι δυνατός.

11.6.2 Cu(AcQO)₂(CH₃OH) (II)

Στο φάσμα IR του προϊόντος **II** παρατηρείται: μετατόπιση της δονήσεως τάσης ν(N-H) σε σχέση με το φάσμα της AcQOH, απουσία της δόνησης ν(C=O) και εμφάνιση δύο ταινιών στα 370cm^{-1} και 460cm^{-1} που αποδίδονται σε δονήσεις τάσεως δεσμών Cu-N και Cu-O αντίστοιχα.

Η μ_{eff} του προϊόντος **II** είναι 1.30 BM, δηλαδή αρκετά χαμηλότερη από την τιμή spin-only και δείχνει και σε αυτή την περίπτωση αντισιδηρομαγνητική συμπεριφορά.

Το φάσμα διαχυτικής ανάκλασης εμφανίζει μια ευρεία ταινία στα 14930 cm^{-1} και δίνει τις ίδιες ενδείξεις με την περίπτωση του προϊόντος **I**.

11.6.3 Co(AcQO)₂(CH₃OH) (III)

Στο φάσμα IR του προϊόντος **III** η ν(N-H) εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με το φάσμα IR της (AcQOH), ενώ η ν(C=O) του αμιδικού καρβονυλίου απουσιάζει. Η εμφάνιση των δύο νέων ταινιών στα 380cm^{-1} και 490cm^{-1} που αποδίδονται στις δονήσεις τάσεως ν(Co-N) και ν(Co-O) αντίστοιχα, επιβεβαιώνει τη σύνδεση του υποκαταστάτη μέσω του N και του O του αμιδικού καρβονυλίου.

Η ενεργός μαγνητική ροπή του προϊόντος **III** είναι 4.87 BM, τιμή σημαντικά μεγαλύτερη από την spin-only (3.87 BM), και αποτελεί ένδειξη οκταεδρικής συμμετρίας, καθώς στα οκταεδρικά σύμπλοκα του Co^{II} αναμένεται σημαντική τροχιακή συνεισφορά στην μαγνητική ροπή.

Το φάσμα διαχυτικής ανάκλασης επιβεβαιώνει την οκταεδρική συμμετρία του προϊόντος **III**. Εμφανίζονται δύο ταινίες στα 18180 cm^{-1} και 20410 cm^{-1} που αποδίδονται στις spin επιτρεπόμενες μεταπτώσεις ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$ και ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$. Η ταινία στα 18180 cm^{-1} είναι ασθενής, όπως αναμένεται άλλωστε για την ${}^4T_{1g}(F) \rightarrow {}^4A_{2g}(F)$ που είναι μετάπτωση «δύο ηλεκτρονίων». Η τρίτη spin-επιτρεπόμενη μετάπτωση ${}^4T_{2g}(F) \rightarrow {}^4T_{2g}(F)$ αναμένεται στην εγγύς υπέρυθο περιοχή δηλαδή εκτός της περιοχής λήψης του φάσματος.

11.6.4 $Zn(AcQO)_2(CH_3OH)_2$ (IV)

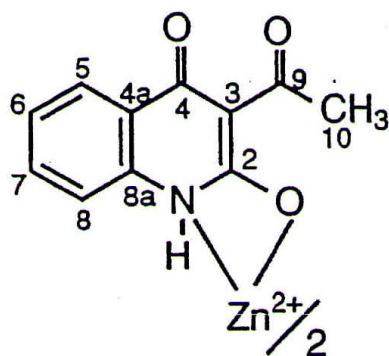
Η συχνότητα δόνησης $\nu(NH)$ εμφανίζεται στο φάσμα IR του προϊόντος **IV** σε συχνότητα 3270 cm^{-1} , δηλαδή μετατοπισμένη κατά 30 cm^{-1} σε σχέση με το φάσμα IR της AcQOH. Η ταινία δόνησης τάσεως του αμιδικού καρβονυλίου απουσιάζει. Εμφανίζονται δύο νέες ταινίες στα 380 cm^{-1} και 440 cm^{-1} που αποδίδονται στις δονήσεις τάσεως των δεσμών Zn-N και Zn-O αντίστοιχα.

Στο φάσμα 1H -NMR (300 MHz) του προϊόντος **IV** σε DMSO- d_6 παρατηρείται η απουσία του σήματος ενολικού OH που εμφανίζεται στο φάσμα της AcQOH σε τιμή δ 17.04 ppm. Το σήμα που αντιστοιχεί στο NH εμφανίζεται σε δ 10.69 ppm δηλαδή σε υψηλότερο πεδίο σε σχέση με το φάσμα της AcQOH όπου εμφανίζεται στα 11.53 ppm. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του φάσματος είναι η εμφάνιση ενός διπλού σήματος με $J = 5\text{ Hz}$ στα 3.19 ppm κι ενός τετραπλού με $J = 5\text{ Hz}$ στα 4.13 ppm, τα οποία αποδίδονται στο μεθύλιο και το υδροξύλιο της μεθανόλης αντίστοιχα. Η ολοκλήρωση των σημάτων δείχνει ότι η αναλογία (AcQO):(CH_3OH) στο διάλυμα του **IV** είναι 1:1. Στις αλκοόλες τα σήματα OH εμφανίζονται συνήθως απλά λόγω ταχείας ανταλλαγής, όμως σε διαλύτες όπως DMSO και ακετόνη αυτή η ανταλλαγή είναι βραδύτερη με συνέπεια την εμφάνιση πολλαπλών σημάτων.

Στο φάσμα ${}^{13}C$ -NMR (75.4 MHz) του προϊόντος **IV** σε DMSO- d_6 εμφανίζονται τα σήματα των C της $AcQO^-$ και ένα σήμα σε τιμή δ 49.07 ppm που αποδίδεται στον C της μεθανόλης. Σε σύγκριση με το φάσμα ${}^{13}C$ -NMR της AcQOH (επίσης σε DMSO- d_6) εμφανίζονται οι εξής διαφοροποιήσεις: i) Τα σήματα των C-4 και C-4a μετατοπίζονται σε χαμηλότερο πεδίο κατά 4.71 και 8.6 ppm αντίστοιχα. Οι μετατοπίσεις αυτές υποδεικνύουν αλλαγή της δομής του υποκαταστάτη από τη μορφή της 2-κινολόνης στη μορφή της 4-κινολόνης.

Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται από τις μελέτες ^{13}C -NMR παραγώγων της 4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης και της 2-υδροξυ-κινολιν-4-όνης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. ii) Εμφανίζεται μετατόπιση του σήματος του C-2 προς χαμηλότερο πεδίο κατά 59 ppm η οποία αποδίδεται στη σύμπλεξη του Zn^{II} με το O της θέσης 2 αλλά και στην αλλαγή της δομής του υποκαταστάτη. iii) Το σήμα του C-9 μετατοπίζεται κατά 4.55 ppm προς ισχυρότερο πεδίο ενώ το σήμα του C-10 μετατοπίζεται κατά 2.74 ppm σε χαμηλότερο πεδίο. Οι μετατοπίσεις αυτές μπορούν να αποδοθούν είτε σε ενδεχόμενη σύμπλεξη του O της θέσης 9, είτε στην απουσία του ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου στο συμπλεγμένο υποκαταστάτη (βλέπε Σχήμα 11.2).

Το συμπέρασμα από τη μελέτη δομής του **IV** είναι η αλλαγή της δομής του υποκαταστάτη με τη σύμπλεξη του μέσω του O και της θέσης 2 και πιθανόν του N:

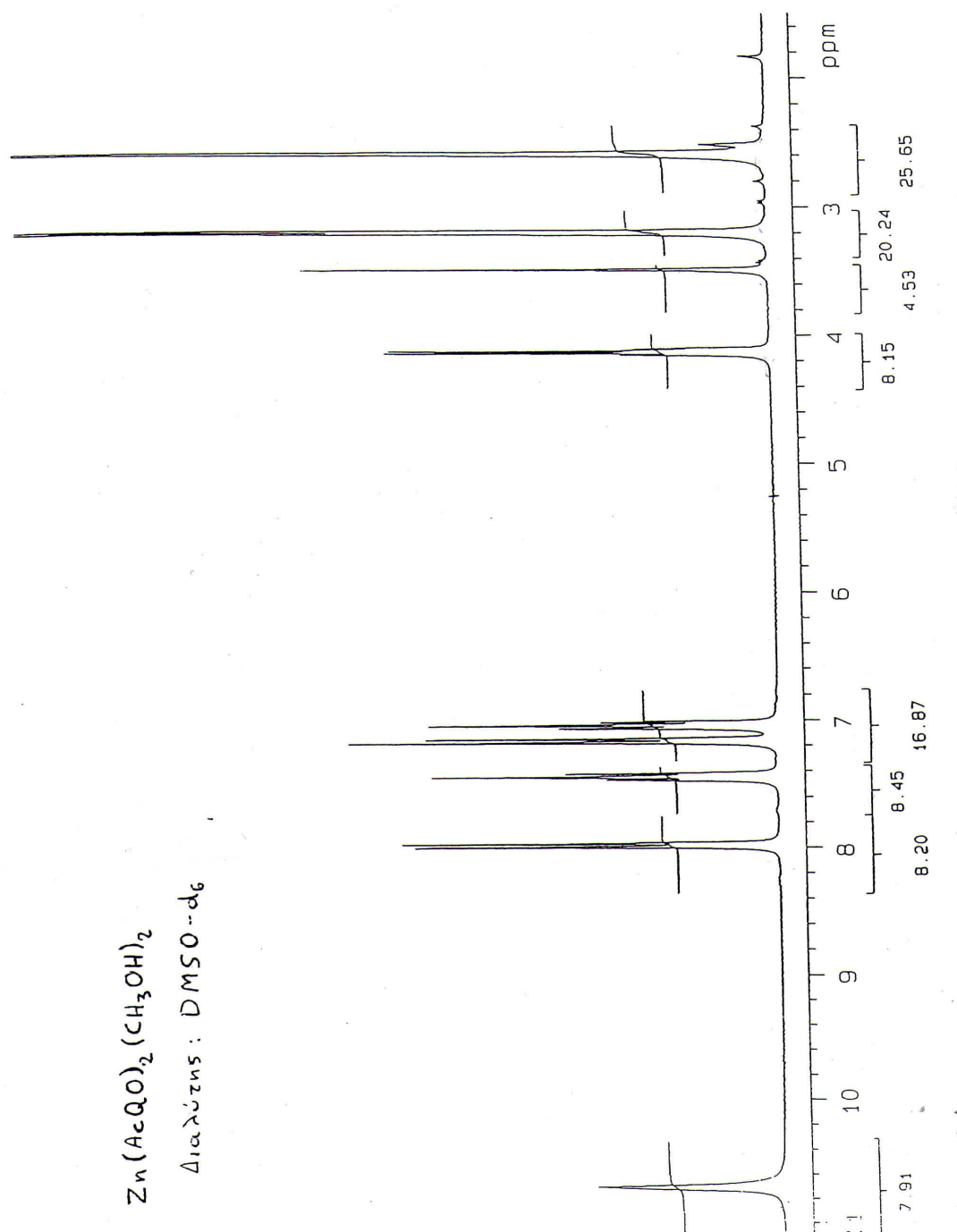


Σχήμα 11.2 Δομή $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$

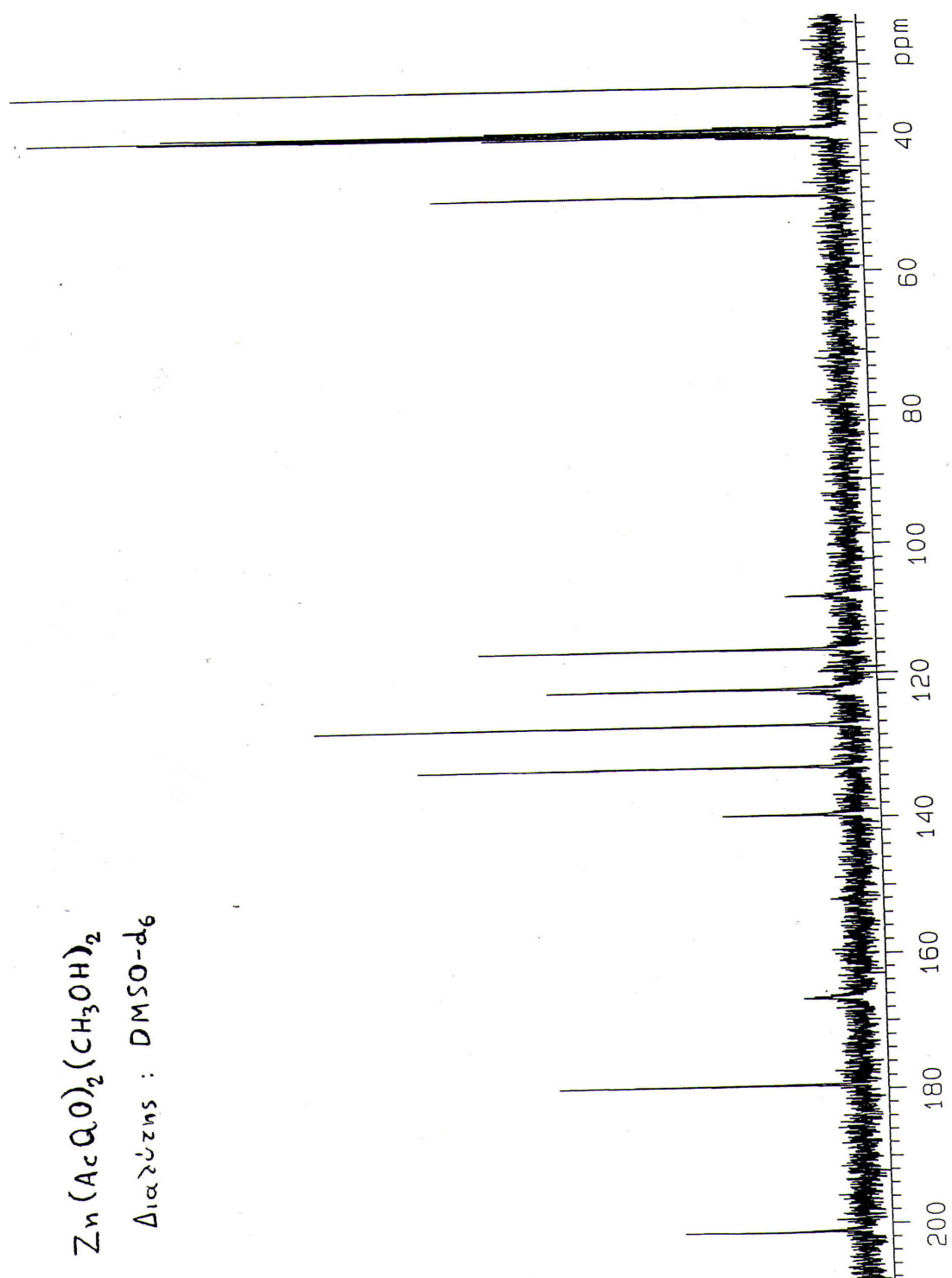
Πρέπει να σημειωθεί ότι στο φάσμα ^{13}C -NMR το σήμα του C-8a δεν παρουσιάζει σημαντική μετατόπιση σε σχέση με το φάσμα της AcQOH.

ΦΑΣΜΑ $^1\text{H-NMR}$ (300MHz) του συμπλόκου
 $\text{Zn}(\text{AcQO})_2 (\text{CH}_3\text{OH})_2$ σε DMSO-d_6

$\text{Zn}(\text{AcQO})_2 (\text{CH}_3\text{OH})_2$
 Διαλύτης: DMSO-d_6



ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz) του συμπλόκου
 $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$ σε DMSO-d_6



$\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$
 Διαλύτης : DMSO-d_6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

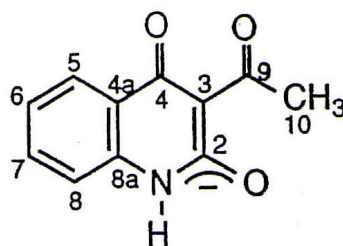
Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, από τη φασματοσκοπική μελέτη ^1H και ^{13}C -NMR αποδεικνύεται ότι σε διάλυμα DMSO-d_6 η AcQOH βρίσκεται στη μορφή της 3-ακετυλο-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης.



Σχήμα 11.3 3-ακετυλο-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνη

Κατά τις αντιδράσεις της AcQOH με διάφορα οξικά άλατα δισθενών ιόντων της πρώτης σειράς στοιχείων μεταπτώσεως με γενικό τύπο $\text{M}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ πραγματοποιείται αντικατάσταση ενός ή δύο οξικών ανιόντων από ένα ή δύο μονοανιόντα της AcQOH αντίστοιχα.

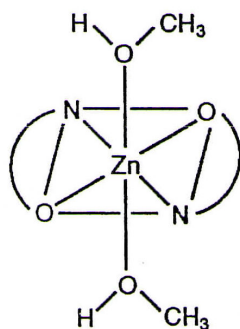
Στα φάσματα IR των προϊόντων που ελήφθησαν παρατηρείται η απουσία της χαρακτηριστικής ταινίας δόνησης τάσης του αμιδικού καρβονυλίου, γεγονός που δείχνει ότι το συμπλεγμένο μονοανιόν βρίσκεται στη μορφή της 4-κινολινόνης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 11.4. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώνεται στην περίπτωση του διαμαγνητικού προϊόντος $\text{Zn}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2$ (**IV**) από τα φάσματα ^1H και ^{13}C NMR.



Σχήμα 11.4 Δομή 4-κινολινόνης

Η σύμπλεξη του μονοανιόντος της AcQOH με τα μεταλλικά ιόντα M^{2+} γίνεται μέσω του οξυγόνου της θέσης 2, ενώ η δεύτερη θέση σύνδεσης πιθανό να είναι το γειτονικό άζωτο όπως υποδεικνύεται από τη μετατόπιση της ταινίας ν(N-H) στα φάσματα IR των προϊόντων **I-IV**. Με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι δυνατό να καθοριστούν με βεβαιότητα οι δομές των παρασκευασθέντων συμπλόκων ενώσεων, αλλά μπορούν να γίνουν μερικές γενικές εκτιμήσεις.

Το προϊόν **IV** με τον εμπειρικό τύπο $Zn(AcQO)_2(CH_3OH)_2$ είναι το μοναδικό που διαλύεται σε DMSO- d_6 και βάσει της στοιχειομετρίας του μπορεί να του αποδοθεί η μονομερής οκταεδρική δομή που παρουσιάζεται στο Σχήμα 11.5, στην οποία τα άτομα δότες των ανιόντων $AcQO^-$ καταλαμβάνουν τις ισημερινές θέσεις σύμπλεξης ενώ στις αξονικές θέσεις συμπλέκονται δύο μόρια μεθανόλης.

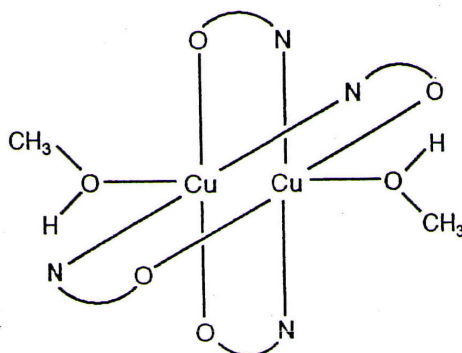


Σχήμα 11.5 (τα άτομα H παραλείπονται)

Όλα τα υπόλοιπα προϊόντα είναι εξαιρετικά δυσδιάλυτα στο νερό στους συνήθεις οργανικούς διαλύτες, κάτι που μπορεί να οφείλεται στην πιθανή πολυμερή φύση τους.

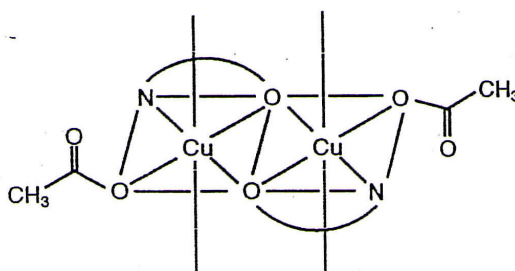
Τα φάσματα διαχυτικής ανακλάσεως των δύο συμπλόκων ενώσεων του Cu^{II} είναι ενδεικτικά παραμορφωμένης οκταεδρικής συμμετρίας αλλά δεν παρέχουν πληροφορίες για το είδος της παραμόρφωσης. Η ενεργός μαγνητική ροπή των προϊόντων αυτών στη θερμοκρασία δωματίου είναι αρκετά χαμηλότερη από την τιμή spin-only γεγονός που αποτελεί ένδειξη αντισιδηρομαγνητικής συμπεριφοράς.

Για το προϊόν II με εμπειρικό τύπο $\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$ μια πιθανή δομή είναι η διπυρινική του Σχήματος 11.6, όπου τέσσερα ανιόντα AcQO^- δρουν ως υποκαταστάτες τύπου γέφυρας μεταξύ δύο ιόντων χαλκού. Η δομή αυτή είναι παρόμοια με τη δομή του μονοϋδρίτη του οξικού χαλκού ($\text{Cu}_2(\text{OOCCH}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).



Σχήμα 11.6 Πιθανή δομή του $\text{Cu}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$

Για το προϊόν I με τον εμπειρικό τύπο $\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$ προτείνεται η διμερής δομή του Σχήματος 11.7 στην οποία η καρβοξυλική ομάδα συνδέεται ως μονοσχιδής υποκαταστάτης, σε συμφωνία με τα δεδομένα του φάσματος IR. Στις αξονικές θέσεις υποκατάστασης είναι δυνατό να συνδέονται άτομα οξυγόνου γειτονικών διμερών υπομονάδων, οπότε θα σχηματίζονται πολυμερείς αλυσίδες.



Σχήμα 11.7 Πιθανή δομή $\text{Cu}(\text{AcQO})(\text{CH}_3\text{COO})$

Τέλος τα φάσματα διαχυτικής ανακλάσεως και οι τιμές των ενεργών μαγνητικών ροπών του $\text{Co}(\text{AcQO})_2(\text{CH}_3\text{OH})$ είναι χαρακτηριστικά της οκταεδρικής συμμετρίας η οποία μπορεί να επιτευχθεί και μέσω πολυπυρηνικών δομών.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Οι κινολινόνες και τα παραγωγά τους παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον στο φαρμακοιατρικό τομέα καθώς η δραστικότητα τους οξύνεται σε συνάρτηση με τα μεταλλικά ιόντα.

Σύντομα θα γίνουν νέες προσπάθειες σύνθεσης καινούργιων παραγώγων κινολινονών αλλά και σύμπλεξης τους με τα ίδια αλλά και με διαφορετικά μεταλλικά ιόντα όπως το Ni^{+2} .

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] M.Rideau, C.Verchere, P.Hibon, J.-C. Chenieux, P. Maupas, Alcaloïdes dihydrofuroquinoleiques de quelques rutaceae: Isolement, structure, proprietes biologiques, *Phytochemistry* **1979**, 18, 155
- [2] J.L Gaston, M. F. Grundon, K. J. James, Quinoline Alkaloids. Part 19 Synthesis of o-methyltelefolonium iodine and L-dubinidine, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1980**, 1136
- [3] J.L Gaston, M. F. Grundon, Quinoline alkaloids. Part 20. Synthesis of ptelefolone and O-methylribaline. Ring closure of epoxides of 3-prenylquinolones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1980**, 2294
- [4] M. F. Grundon, D. F. Harrison, S. A. Surgenor, The synthesis of ptelefoline and ptelefoline methyl ether, *Pages Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1713
- [5] C. F. Neville, M. F. Grundon, V. N. Ramachandran, G. Reisch, Quinoline Alkaloids. Part 28. The Biosynthesis of Furoquinolines and Other Hemiterpenoids in *Ptelea trifoliata*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 2261
- [6] T. S. Wu, Y. L. Leu, Y. Y. Shan, F. W. Lin, C. Y. Li, L. S. Shi, S. C. Kuo, C. F. Chen, Y. C. Wu, Severibuxine, a new quinolin-2,4-dione and other constituents from *Severinia buxifolia*, *Phytochemistry* **1998**, 49, 1467.
- [7] I. Jecquemond-Collet, S. Hannedouche, I. Fouraste, C. Moulis, Novel quinoline alkaloid from trunk bark of *Galipea officinalis*, *Fitoterapia* **2000**, 71, 605.
- [8] E. L. Ghisalberti, "PHYTOCHEMISTRY OF THE AUSTRALIAN RUTACEAE - BORONIA, ERIOSTEMON AND PHEBALIUM SPECIES", *Phytochemistry* **1998**, 47, 63.
- [9] T. S. Wu, J. H. Yeh, P. L. Wu, The heartwood constituents of *Tetradium glabrifolium*, *Phytochemistry* **1995**, 40, 121.
- [10] T. S. Wu, F.S. Chang, P. L. Wu, Flavonoids, amidosulfoxides and an alkaloid from the leaves of *Glycosmis Citrifolia*, *Phytochemistry* **1995**, 39,1453.

- [11] S. D. Sarker, P. G. Waterman, J. A. Armstrong, 3,4,8-Trimethoxy-2-quinolone: A new Alkaloid from *Eriostemon gardneri*, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 574.
- [12] B. Cui, H. Chai, Y. Dong, F. D. Horgen, B. Hansen, D. A. Madulid, D. D. Soejarto, N. R., Farnsworth, G. A Cordelli, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, Quinoline alkaloids from *Acronychia laurifolia*, *Phytochemistry* **1999**, 52, 95.
- [13] W. D. Crow, J. H. Hodgkin, *Australian Rutaceae: Halfordia selexoxyla and Harfordia*. Alkaloids of Kendack. IV cooccurrence of oxazolequinoline alkaloids, *J. Chem.* **1968**, 21, 3075.
- [14] P. Venturella, A. Bellino, F. Piozzi, The Alkaloids: Chemistry and Physiology, *Gazz. Chim. Ital.* **1974**, 104, 297.
- [15] D. I. Dreyer, Alkaloids, limonoids and furocoumarins from three Mexican *Esenbeckia* species, *Phytochemistry* **1980**, 19, 941.
- [16] M. J. U. Toro, A. H. Muller, M. S. P. Arruda, A. C. Arruda, Alkaloids and Coumarins from *Ticorea longiflora*, *Phytochemistry* **1997**, 45, 851.
- [17] M. Ahsan, A. I. Gray, P. G. Waterman, J. A. Armstrong, 2-Quinolinone, 9-Acridanone and Furoquinoline alkaloids from the aerial parts of *Borinia bowmanii*, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 670.
- [18] C. Ito, Y. Kondo, T. S. Wu, H. Furukawa, Chemical constituents of *Glycosmis citrifolia* (Willd.) Lindl. Structures of four new acridones and three new quinolone alkaloids, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 65.
- [19] A. K. Chakravarty, T. Sarkar, K. Masuda, K. Shiojima, Carbazole alkaloids from roots of *Glycosmis arborea*, *Phytochemistry* **1999**, 50, 1263.
- [20] D. Lavie, N. Danieli, R. Weitman, E. Gletier, Quinoline alkaloids and cytotoxic lignans from *haplophyllum tuberculatum*, *Tetrahedron* **1968**, 24, 3011.
- [21] J. L. McCormick, T. C. McKee, J. H. Gardellina II, M. R. Boyd, HIV inhibitory natural products. 26. Quinoline alkaloids from *Euodia roxburghiana*, *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 469.

- [22] G. M. Sheriha, K. Abouamer, B.Z. Elshaiwi, A. S.Ashour, F. A. Abed, H. H. Alhallaq, Quinoline, quinazoline, and acridone alkaloids, *Phytochemistry* **1987**, 26,3339.
- [23] G. Brader, M.Bacher, H.Greger, O. Hofer,Pyranoquinolones and acridones from *Vepris bilocularis*, *Phytochemistry* **1996** 42, 881.
- [24] S.J. Wu, I. S. Chen, Alkaloids from *Zanthoxylum simulans*, *Phytochemistry* **1993** 34, 1659.
- [25] I. S. Chen, S.J. Wu, I. L. Tsai, T. S. Wu, J. M. Pezzuto, M. C. Lu, H. Chai, N. Sub, C. M. Teng, Chemical and bioactive constituents from *zanthoxylum simulans*, *J. Nat. Prod.* **1994** 57, 1206.
- [26] I. S. Chen, S.J. Wu, Y. L. Leu, I. L. Tsai, T. S. Wu, Alkaloids from root bark of *Zanthoxylum simulans*, *Phytochemistry* **1996** 42, 217.
- [27] I. S. Chen, I. W. Tsai, C. M. Teng, H. J. Chen, Y. L. Chang, F. N. Ko, M. C. Lu, J. M. Pezzuto, Pyranoquinoline alkaloids from *Zanthoxylum simulans* *Phytochemistry* **1997** 46, 525.
- [28] M. Rowley, P. L. Lesson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kremb, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, K. L. Saywell, 3-Acyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones. Systemically active anticonvulsants acting by antagonism at the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor complex, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3386.
- [29] H. Hayashaki, Y. Miwa, S. Ichykawa, N. Yoda, I. Miki, A. Ishii, M. Kono, T. Yasuzawa, F. Suzuki, 5-HT₃ Receptor antagonists. 2. 4-Hydroxy-4-quinolinecarboxylic acid derivatives, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 617.
- [30] I. Kostova, A. Ivanova, B. Mikhova, I. Klaiber, Alkaloids and coumarins from *Ruta graveolens*, *Monatsh.Chem.* **1999** 130, 703.
- [31] Y. Q. Tang., X. Z. Feng, L. Huang, Quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa*, *Phytochemistry* **1996** 43, 719.
- [32] S. D. Sarker, J. A. Armstrong, P. G. Waterman, An alkaloid, coumarins and a triterpene from *Boronia alvida*, *Phytochemistry* **1995** 39, 801.

- [33] M. Ahsan, A. I. Gray, G. Leach, P. G. Waterman, Quinolone and acridone alkaloids from *Boronia lanceolata*, *Phytochemistry* **1993** 33, 1507.
- [34] A. M. Duffield, P. R. Jefferies, The chemistry of the Western *Australian Rutaceae. III* The alkaloids of *Boronia ternate* Endl.. **1963**, 16, 292.
- [35] S. Gibbons, L. Craven, C. Dunlop, A. I. Gray, T. H. Hartley, P. G. Waterman, The secondary metabolites of aff. *Samadera* SAC-2825: An australian simaroubaceae with unusual chemistry, *Phytochemistry* **1997**, 44, 1109.
- [36] D. Touati, A. Rahman, A. Ulibelen, Alkaloids from *Ruta Montana*, *Phytochemistry* **2000**, 53, 277.
- [37] C. Lavaud, G. Massiot, C. Vasquez, C. Moretti, M. Sauvain, L. Balderamma, 4-Quinolinone alkaloids from *Dictyoloma peruviana*, *Phytochemistry* **1995**, 40, 317.
- [38] S. S. Moon, P. M. Kang, K. S. Park, C. H. Kim, Plant growth promoting and fungicidal 4-quinolinones from *Pseudomonas cepacia*, *Phytochemistry* **1996**, 42, 365.
- [39] H. Rapaport, V. I. Holden, Alkaloids of *Balfourodendron riedelianum*. Balfourodine and Isobalfourodine, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4395.
- [40] T. S. Wu, Alkaloids and coumarins of *Skimmia reevesiana*, *Phytochemistry* **1987**, 26, 873.
- [41] D. R. Boyd, M. F. Grundon, The Alkaloids: Chemistry and Physiology, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 556.
- [42] B. H. Lee, M. F. Clothier, F. E. Dutton, G. A. Gonder, S. S. Johnson, Anthelmintic β -hydroxyketoamides (BKAs), *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3317.
- [43] M. Matsuo, K. Tsuji, G. W. Spears, T. Ogino, H. Nishimura, T. Tojo, Quinoline-3-carbothioamides and related compounds as novel immunomodulating agents, PCT Int. Appl. 1995, WO 9524395 A1 (*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 117102).

- [44] M. X. Xu, W. H. Duan, H. Zheng, Yaoxue Xuebao 1995, 30, 792, (*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 201978).
- [45] W. H. Duan, M. X. Xu, H. Zheng, Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi 1995, 5, 122 (*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 289213).
- [46] I. V. Ukrainets, S. G. Taran, O. A. Eftifeeva, O. V. Gorokhova, N. I. Filimonova, A. V. Turov, 4-hydroxyquinolones-2. part 26. Bromination of 3-substituted 2-oxo-4-hydroxyquinolines, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **1995**, 204-207.
- [47] H. R. Arthur, H. T. Cheung, The Alkaloids: Chemistry and Physiology, *Aust. J. Chem.* **1960**, 13, 510.
- [48] F. M. Oliveira, A. E. G. Sant'ana, L. M. Conserva, J. G. S. Maia, G. M. P. Guilhon, Furocoumarins, terpenes and sterols from *Esenbeckia ovata* Kunth (Rutaceae), *Phytochemistry* 1996, 41, 697.
- [49] M. P. Wentland, R. B. Perni, P. H. Dorff, R. P. Brundage, M. J. Castaldi, T. R. Bailey, P. M. Carabatsos, E. R. Bacon, D. C. Young, M. G. Woods, D. Rosi, M. L. Drozd, R. K. Kullnig, F. J. Dutko, 3-Quinolinecarboxamides. A Series of Novel Orally-Active Antiherpetic Agents, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1580.
- [50] F. Clemence', O. Le Martret, F. Delevallee, J. Benzoni, A. Jouanen, S. Jouquey, M. Mouren, R. Deradt, 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgeatic activities, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1453.
- [51] E. Ziegler, H. Junek, Synthesis of Benzo-halogenated 4'-Hydroxy-2(1H)-quinolones, *Monats. Chem.* **1959**, 90, 762.
- [52] W. Stadlbauer, O. Scmut, T. Kappe, *Monatsh. Chem.* **1980**, 111(5), 1005.
- [53] R. Lschober, W. Stadlbauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 11, 1083.
- [54] W. R. Vaughan, 2,4-Dihydroxy-3-quinolyl methyl ketones, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 324.
- [55] R. T. Coutts, W. N. Pitkethly, D. G. Wibberley, • 
- Antibacterial activity of some quinolines containing a cyclic hydroxamic acid group, *J. Pharm. Sci.* **1965**.

- [56] E. Ziegler, H. Junek, A. Metallidis, Syntheses of heterocycles, (XXXIX: Thermolysis of derivatives of methanetricarboxylic acid *Monatsh. Chem.* **1970**, 101, 92-96.
- [57] C. M. Mehta, G. H. Patel, Synthesis of Benzo-halogenated 4'-Hydroxy-2(1H)-quinolones, *J. Ind. Res. (India)* **1959**, 18b, 391.
- [58] E. Ziegler, R. Wolf, T. Kappe, Synthesen von Heterocyclen, 66. Mitt: Eine einfache synthese des 4-hydroxycarbostyrils und seiner derivative *Monatsh. Chem.* **1965**, 96, 418-422.
- [59] T. Kappe, A. S. Karem, W. Stadlbauer, Rapid microwave-enhanced synthesis of 4-hydroxyquinolinones, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 857.
- [60] R. E. Bowman, A. Campbell, E. M. Tanner, Synthetical applications of activated metal catalysts. Part VI. Desulphurisations with Raney cobalt, *J. Chem. Soc.* **1959**, 444.
- [61] P. Roschger, W. Stadlbauer, Organic azides in heterocyclic synthesis, 11. Ring closure of 3-acetyl-4-azido-2-quinolones to isoxazolo[4,3-c]quinolones, *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 821.
- [62] R. N. Lacey, Derivatives of acetoacetic acid. Part VII. α -Acetyltetramic acids, *J. Chem. Soc.* **1954**, 852.
- [63] I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, S. G. Taran, P. A. Benzuglyi, A. V. Turov, N. A. Marusenko, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1994**, 7, 958.
- [64] M. M. Sim, C. L. Lee, A. Canesan, Solid phase combinatorial synthesis 7-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6399.
- [65] G. M. Coppola, G. E. Hardtmann, The chemistry of 2H-3,1-benzoxazine-2,4-(1H)dione (isatoic anhydride) 5, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 1605.
- [66] J. L. G. Ruano, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, Synthesis and Tautomerism of 2,4-Dihydroxyquinolines, *Heterocycles* **1991**, 32, 2151.
- [67] R. G. Gould, W. A. Jacobs, The synthesis of certain substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinoline, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2890.

- [68] E. A. Coats, K. J. Shah, S. R. Milstein, C. S. Genther, D. M. Nene, J. Roesener, J. Schmidt, M. Pleiss, E. Wagner, 4-hydroxyquinoline-3-carboxylic acids as inhibitors of cell respiration, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 57.
- [69] R. H. Missoni, F. Goble, J. Szanto, D. C. Marlesden, J. E. Brown, J. Boxer, G. De Stevens, Ethyl 6,7-bis(cyclopropylmethoxy)-4-hydroxy-3-quinolinecarboxylate a potent anticoccidial agent, *Experientia* **1968**, 24, 1188-1189.
- [70] K. Roy, R. P. Srivastana, B. L. Tekwani, V. C. Pandley, A. P. Vhaduri, Syntheses and experiments of new biological activities in ethyl 6/7-substituted and -disubstituted quinolin-4-one-3-carboxylates *Bloorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 121.
- [71] D. E. Zembower, S. A. Aytes, Synthesis of 5,8-Dimethoxy-3-hydroxy-4-quinolone, a Reported Inhibitor of HIV RT, and Evidence the Original Proposed Structure was Incorrect, *Bloorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 543.
- [72] C. Y. Hong., S. H. Kim, Novel 5-amino-6-methylquinolone antibacterials: A new class of non -6-fluoroquinolones *Bloorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1875-1878.
- [73] M. S. Schroeder, J. S. Kiely, Synthesis of a novel tricyclic 4-quinolone. Incorporation of a spiro-cyclopropyl group at N1 by bridging to C2, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 1769.
- [74] Y. Todo, J. Nitta, M. Miyajima, Y. Fukuoka, Y. Yamashiro, N. Nishida, I. Saikawa, H. Narita, Pyridonecarboxylic acids as ace (structure-activity relationship of 7-(1-aminocyclopropyl)-4-oxo-1,8-naphthypiridine-3 carboxylic acids)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2063-2070.
- [75] C. Clemencin-Le guillou, P. Re'muzon, D. Bouzard, J.-C. Quirion, S. Giorgi- Renault, H.-P. Husson, Synthesis and reactivity of a H-azyl-2-vinyltetrahydro-4-oxoquinoline, *Tetrahedron* **1998**, 54, 83.
- [76] K. Grohe, H. Heitzer, Cycloazacylierung von Enaminens I. Synthese von 4-chinolon-3-carbonsauron, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 29.

- [77] S. Radl. K.-K. Chan, Synthesis of 1-substituted 3-nitroquinolin-4(1H)-ones, *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 437.
- [78] W. S. Weiner, A. D. Hamilton, Synthesis and binding studies of a 1-alkyl-3,6-diamino-4-quinolone based receptor for N-acylated dipeptides, *Bloorg. Med. Chem. Lett* **1998**, 8, 681.
- [79] G. M. Coppola, G. E. Hardtmann The synthesis of some 2, 4 - disubstituted derivatives of quinolone - 3 - carboxylic acids and carbonitriles, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 1605.
- [80] M. Matsuoka, J. Segawa, Y. Makita, S. Ohmachi, T. Kashima, K. Nakamura, M. Hattori, M. Kitano, M. Kise, Studies on Pyridonecarboxylic Acids., *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 1773.
- [81] D. Guilet, D. Seraphin, D. Rondeau, D. Richomme, Cytotoxic coumarins from *Calophyllum dispar*, *J. Phytochemistry* **2001**, 58, 571.
- [82] C. Ito, M. Itogawa, M. Katsuno, M. Omura, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, A Novel Dimeric Coumarin from *Clausena lenis*, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1218.
- [83] J. Kwak, K. B. Lee, F. J. Schmitz, Four new coumarin derivatives from *Artemisia keiskeana*, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1081.
- [84] P. Tiew, A. Puntumchai, U. Kokpol, W. Chavasiri, Coumarins from the heartwoods of *Mansonia gagei* Drumm, *Phytochemistry* **2002**, 60, 773.
- [85] S. Harper, *J. Chem. Soc.* **1942**, 181 Rao Subba, N. V. Seshadri, *Pro. Ind. Acad. Sci.* **1946**, 24, 465.
- [86] S. Carboni, V. Malaguzzi, A. Marzilli, Ferulenol, a new coumarin derivative from *Ferula communis*, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 2783.
- [87] D. Lamnaouer, M. Omari, A. Mounir, M. El Alouani, Anticoagulant activity of *Ferula communis* L. in sheep, *Maghreb Veterinaire* **1990**, 5, 5.
- [88] D. Lamnaouer, M. T. Martin, O. Fraigui, B. Bodo, Structure of ferulenol derivatives from *F. communis*, *Phytochemistry* **1991**, 30, 2383.

- [89] A. I. Saidkhodzhaev, A. Y. Kushmuradov, V. M. Malikov, Ferula jaeschkeana, *Khim. Prir. Soedin.* **1980**, 6,716.
- [90] C. J. Dutton, J. Sutcliffe, B. PCT int. Appl. Yang, WO 9405649, 1994, *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 57334h.
- [91] E. Beriger, U.S. Pat. Appl. US 4, 078,075, 1978, *Chem. Abstr.* **1978**, 89, 43114v.
- [92] W. A. Asomaning, E. Otoo, O. Akoto, I. V. Oppong, I. Addae-Mensah, R. Waibel, H. Achenbach, Isoflavones and coumarins from *Milletia thonningii*, *Phytochemistry* **1999**, 51, 937.
- [93] R. Carg, S. P. Gupta, H. Gao, M. S. Babu, A. K. Debnath, C. Hansch, Comparative Quantitative Structureminus signActivity Relationship Studies on Anti-HIV Drugs, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3578-3582.
- [94] H. von Pechmann, C. Duisberg, Neue Bildungsweise der Cumarine, Synthese des Daphnetins. I, *Chem. Ber.* **1884**, 17,929.
- [95] S. M. Sethna, N. M. Shah, R. C. Shah, Aluminium chloride, a new reagent for the condensation of β -ketonic esters with phenols. Part I. The condensations of methyl β -resorcylate, β -resorcylic acid, and resacetophenone with ethyl acetoacetate, *J. Chem Soc.* **1938**, 228.
- [96] H. Simonis, P. Remmert, New flavone synthesis, *Chem. Ber.* 1914, 47, 2229.
- [97] A. Robertson, W. F. Sandrock, C. B. Henry, Acidic catalysts for Pechmann Condensation, *J. Chem. Soc.* **1931**, 2426.
- [98] L. L. Woods, J. Sapp, A new one step synthesis of substituted coumarins, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3703.
- [99] D. A. Chaudhari, *Chem. Ind.* **1983**, 568.
- [100] A. J. Hoefnagel, E. A. Gunnewegh, R. S. Downing, H. van Bekkum, *J. Chem Soc. Chem. Commun.* **1995**, 225.
- [101] A. de la Hoz, A. Moreno, E. Vasquez, ChemInform Abstract: Use of Microwave Irradiation and Solid Acid Catalysts in an Enhanced and

Environmentally Friendly Synthesis of Coumarin Derivatives, *Synlett* **1999**, 608.

[102] S. Frere, V. Thiery, T. Besson, Microwave acceleration of the Pechmann reaction: application to the preparation of 4-substitute 7-amminocoumarins, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2791.

[103] M. K. Potdar, S. S. Mohile, M. M. Salunkhe, Coumarin syntheses via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9285.

[104] D. S. Bose, A. P. Rudradas, M. H. Babu, The indium(III) chloride-catalyzed von Pechmann reaction: a simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9195.

[105] S. Hesse, G. Hirsch, A rapid access to coumarin derivatives using Vilsmeier-Haack and Suzuki cross-coupling reactions, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1213.

[106] I. Yavari, R. Hekmat-Shoar, A. Zonouzi, A new and efficient route to 4-carboxymethylcoumarins mediated by vinyltriphenylphosphonium salt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2391.

[107] I. Rodriguez, S. Iborra, F. Rey, A. Corma, Heterogeneized Brønsted base catalysts for fine chemicals production: grafted quaternary organic ammonium hydroxides as catalyst for the production of chromenes and coumarins, *Applied Catalysis A: General* **2000**, 194-195, 241.

[108] B. T. Watson, G. E. Christiansen, Solid phase synthesis of 7 substituted coumarin-3- carboxylic acids via the Knoevenagel condensation, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6087.

[109] A. Clerici, O. Porta, *ChemInform Abstract*: A Novel Synthesis of 4-Hydroxy-3-phenylcoumarins by Titanium(III)- Mediated Reductive C-C Bond Formation., *Synthesis* **1993**, 99.

[110] J-C Jung, Y-J Jung, O-S Park, Effects of titanium sputtering schemes and preamorphization on the junction characteristics of Ti salicide, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1195.

[111] Ιωάννης Μ. Τσαγκάρης, *Ανόργανος Χημεία των Στοιχείων Μεταπτώσεως* **1980**, τόμος Α.

[112] Renzo Cini, *Chimica Inorganica I* **1993** , parte II e III, ed.Cantagalli.