

ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΤΟΜΕΑΣ Ι: ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Ν,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο Σύνθεση τετραμικού του οξέους Ενώσεων Στοιχεία Συναρμογής και του με Μετάπτωσης. Φασματοσκοπική Μελέτη Δομής και Κρυσταλλογραφική Ανάλυση.



Διπλωματική Εργασία Γεωργιάδης Χρήστος

> Επιβλέπων Καθηγητής ΕΜΠ Σ. Χαμιλάκης

> > Αθήνα 2013

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διεξαγωγή των πειραμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσοβίου Πολυτεχνείου.

Θέλω να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Όλγα Ιγγλέση - Μαρκοπούλου που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στην οργανική σύνθεση, για την εξαιρετική συνεργασία της και την βοήθεια της για την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον κ. Ι. Μαρκόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή ΕΚΠΑ, για τις υποδείξεις και τις επιστημονικές συζητήσεις κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, κ. Σ. Χαμιλάκης, Επίκουρο Καθηγητή ΕΜΠ, κ. Ζ. Λοΐζο, Αναπληρωτή Καθηγητή ΕΜΠ και κ. Κ. Κορδάτο, Επίκουρο Καθηγητή ΕΜΠ, για την τιμή που μου έκαναν να συμμετάσχουν στην εξεταστική επιτροπή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διδάκτορα Δημήτρη Ματιάδη για την συνεχή του καθοδήγηση και την βοήθεια του στις αναλύσεις.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στην κα. Ζαμπία Κατσανεβάκη για την υποστήριξη της σε θέματα εργαστηρίου.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα Β. Στεφάνου και τον υποψήφιο διδάκτορα Δ. Τσιρώνη, οι οποίοι μου προσέφεραν τη βοήθειά τους, όποτε τη χρειάστηκα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την συμπαράσταση και την βοήθεια που μου έδειξαν στα χρόνια της πανεπιστημιακής μου πορεία.

Γεωργιάδης Χρήστος

Αθήνα, 2013

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας αποτελεί ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η μελέτη της δομής τετραμικών οξέων και των συμπλόκων τους με στοιχεία μεταπτώσεως.

Ο τετραμικός δακτύλιος αποτελεί δομική μονάδα κλειδί για πολλά φυσικά προϊόντα. Το φάσμα της βιολογικής δραστηριότητας που εμφανίζουν τα φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον τετραμικό δακτύλιο είναι αξιοσημείωτο ως προς την ποικιλία του. Περιλαμβάνει ισχυρές αντιβιοτικές, αντιιικές και αντιελκωτικές ιδιότητες, κυτοτοξικότητα και μυκοτοξικότητα και την αναστολή καρκινικών όγκων.

Στα πλαίσια του πειραματικού μέρους της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε αρχικά η σύνθεση της 4-βενζυλιδενοαζλακτόνης από τη Ν-ακετυλογλυκίνη. Η Νακετυλογλυκίνη παρουσία του οξικού ανυδρίτη κυκλοποιείται προς τη 5μεθυλοξαζολόνη αποβάλλοντας ένα μόριο νερού. Η αντίδραση κλειδί, είναι η Cακυλίωση της βενζαλδεύδης από την 5-μεθυλοξαζολόνη που συμπεριφέρεται ως πυρηνόφιλο και προσβάλει τον άνθρακα του καρβονυλίου, της βενζαλδεύδης, σχηματίζοντας το 4-βενζυλίδενο παράγωγο. Η δομή του της 4-βενζυλιδενο αζλακτόνης μελετήθηκε με φασματοσκοπία ¹Η NMR

Ν.3-διακέτυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικό οξύ παρασκευάστηκε από τη 4-То βενζυλιδενοαζλακτόνη με πυρηνόφιλη προσθήκη ενεργού μεθυλενίου. Το ενεργό μεθυλένιο παρουσία βάσης αποπρωτονίονεται και φορτίζεται αρνητικά προσβάλωντας τον άνθρακα-5 στο δακτύλιο της αζλακτόνης, που έχει ως αποτέλεσμα το ανοιγμα του δακτυλίου. Το ενδιάμεσο που σχηματίζεται δεν είναι σταθερό και η αντίδραση συνεχίζεται με την αποπρωτονίωση του αζώτου. Το άζωτο φορτίζεται αρνητικά, δρα ως πυρηνόφιλο προσβάλλωντας τον απέναντι άνθρακα και σγηματίζεται το Ν.3-διακέτυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξύ. Το παράγωγο αυτό που φέρει την ακέτυλο ομάδα στο άζωτο του δακτυλίου είναι ιδιαίτερο σημαντικό διότι μοιάζει με φυσικά προϊόντα της κατηγορίας αυτής. Η δομή του Ν,3-διακέτυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος μελετήθηκε με φασματοσκοπία ¹H NMR και 13 C NMR, IR και κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες Χ.

Το N,3-διακέτυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικό οξύ χρησιμοποιήθηκε ακολούθως ως υποκαταστάτης για τη σύνθεση ενώσεων συναρμογής του χαλκού, του κοβαλτίου, του νικελίου και του ψευδαργύρου με αναλογία υποκαταστάτη:μεταλλικό ιόν 2:1. Το σύμπλοκο του ψευδαργύρου απομονώθηκε σε μορφή κρυστάλλων και η δομή του ταυτοποιήθηκεμε κρυσταλλογραφική ανάλυση ακτίνων X. Τα σύμπλοκα του χαλκού, του κοβαλτίου και του νικελίου μελετήθηκαν με IR. Οι τέσσερις αυτές ενώσεις εντάξεως αποτελούν καινούργια μόρια.

ABSTRACT

The theme of the present diploma thesis is the design, synthesis, as well as the structural elucidation of tetramic acids derivatives and their complexes compound with transition metals, with potent biological activity.

The tetramic ring system is a key structural unit in many natural products. The spectrum of biological activity displayed by tetramic acid- containing natural products is remarkable in its diversity. It includes antibiotic, antiviral and antiulcerative properties, cytotoxicity and mycotoxicity and the inhibition of tumors.

The initial part of the experimental process of the present thesis was the synthesis of 4-benzylazlactone from N-acetyl glycine. The N-acetyl glycine in the presence of acetic anhydride cyclizes to 5-methyl oxazolone. The key reaction is the C-acylation of benzaldehyde with 5-methyl oxazolone. The 5-methyl oxazolone acts as a nucleophile and attacks the carbonyl of benzaldehyde, forming the 5-benzyl derivative. The structure of 4-benzyl azlactone was studied by means of ¹H NMR.

The N,3-diacetyl-5-benzylidene tetramic acid was synthesized from 4-beznzyl azlactone with the nucleophilic attack of the active methylene. The active methylene in the presence of a base is deprotonated and attacks C-5 of the 4-benzyl azlactone, which causes the ring to open. The intermediate is not stable and the reaction goes further with the deprotonation of nitrogen which then act as a nucleophile causing the intermediate to cyclized. This derivative possessing the acetyl group on ring-nitrogen is very important because it resembles natural products of this class. The structure of N,3-diacetyl-5-benzyl tetramic acid was studied by means of ¹H NMR and ¹³C NMR, IR and X-ray crystallographic analysis.

In addition, N,3-diacetyl-5-benzyl tetramic acid was used as a ligand for the synthesis of complexes with Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) with a ratio ligand:metal 2:1. The structure of the complex with Zn (II) was identified by X-ray crystallographic analysis. The structure of the complex with Cu (II),Ni(II) and Co(II) was studied by means of IR spectrometry. These four complexes are novel compounds.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	 2
ПЕРІЛНҰН	
Abstract	 4

Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2. Φυσικά Προϊόντα που Περιέχουν τον Τετραμικό Δακτύλιο

2.1. 3-Ακυλο τετραμικά οξέα	9
2.2. Διενόυλο τετραμικά οξέα	13
2.3. Πολυενόυλα τετραμικά οξέα	16
2.4. Ν-Άκυλο-4-μεθόξυ-3-πυρολιν-2-όνες	
2.5. Άλλα φυσικά προϊόντα τετραμικών οξέων	22

Κεφάλαιο 3. Σύνθεση Τετραμικών Οξέων

3.1.	Σύνθεση 3	-άκυλο τετρα	μικών ο	ξέων					.28
3.2.	Σύνθεση σ	στερεά φάσ	η						30
3.3	Σύνθεση	τετραμικών	οξέων	που	χρησιμεύουν	ως	ενδιάμεσα	για	τη
σύνθεσ	η στατίνης	; και αμιδίων		 .					32

Κεφάλαιο 4. Σύμπλοκα Στοιχείων Μετάπτωσης

4.1 Εισαγωγή	
4.2 Κοβάλτιο (Co)	
4.3 Νικέλιο (Ni)	
4.4 Χαλκός (Cu)	
4.5 Ψευδάργυρος (Zn)	

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5. Φασματοσκοπική Μελέτη	
5.1 Φασματοσκοπική μελέτη NMR	45
5.2. Φασματοσκοπική ανάλυση υπέρυθρων των συμπλόκω	$v [Cu(TA^{-})_2(MeOH)]$
[CoTA ⁻) ₂ (EtOH)] και [Ni(TA ⁻) ₂ (EtOH)]	50

Κεφάλαιο 6. Κρυσταλλογραφική Ανάλυση

6.1 Κρυσταλλική δομή του Ν,3-διακέτυλο-5-βενζυλίδενο τετραμικού οξέο	ς με
περίθλαση ακτίνων Χ	53
6.2 Προσδιορισμός κρυσταλλικής δομής της ένωσης (L-H ⁺) ₂ Zn(CH ₃ OH) ₂	2 με
περίθλαση ακτίνων Χ	60

Κεφάλαιο 7. Πειραματική Διαδικασία Σύνθεσης

7.1 1	Γενικα	•			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	.68
7.2M	Ιέθοδος παρα	σκευής του Ν-ακετυλο-γλυ	κίνη-υδροδ	ξυ-ηλεκτριμιδ	δο εστέρα	.68
7.3 N	Ιέθοδος παρα	ασκευής του Ν-ακετυλο-3-	βουτανουλ	ο τετραμικού	οξέος	.69
7.4 N	Ιέθοδος παρα	ισκευής της 4-βενζυλιδενο-	2-μεθυλοξ	αζολ-5-όνης		.70
7.5.1	Μέθοδος σύνθ	θεσης του Ν,3-διακετυλο 5	- βενζυλιδε	ενοτετραμικο	ύ οξέος	71
7.6. 1	Μέθοδος σύνθ	θεσης του [Zn(TA ⁻) ₂ (EtOH)]			.72
7.7. <i>A</i> Cu(CH ₃ C	αντίδραση 200)2.2H2O	Ν,3-διακετυλο5-βενζυλιδ	ενο τε1 	τραμικού	οξέος	με .73
7.8.A Ni(CH ₃ C	αντίδραση ΟΟ)2.4H2Ο	Ν,3-διακετυλο5-βενζυλιδ	evo tei	τραμικού	οξέος	με .74

7.9Αντίδραση	Ν,3-διακετυλο5-βενζυλιδενο	τετραμικού	οξέος	με
Co(CH ₃ COO) ₂ .4H ₂ C)			75
Κεφάλαιο 8. Συμπ	εράσματα-Μελλοντικές Προοπτ	ικές		
8.1 Συμπεράσμα	τα			76
8.2 Μελλοντικές	Προοπτικές			76
Βιβλιογραφία	••••••			77
Παράρτημα				81

Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΤΕΤΡΑΜΙΚΑ ΟΞΕΑ

1.1Εισαγωγή

Το σύστημα δακτυλίου των τετραμικών οξέων (2,4-πυρολυνεδιόνες) είναι γνωστό από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα όταν και τα πρώτα απλά παράγωγα παρασκευάστηκαν. Ωστόσο, τη δεκαετία του 1960 συνειδητοποιήθηκε η πραγματική σημασία του τετραμικού δακτυλίου, όταν βρέθηκε ότι αποτελεί δομική μονάδα κλειδί για πολλά φυσικά προϊόντα [1].

Τα τετραμικά οξέα είναι ελαφρά όξινα (pK_a=6.4). Ανάλογα με το διαλύτη, τη συγκέντρωση και τη θερμοκρασία τα τετραμικά οξέα μπορεί να υπάρξουν και ως ενολικό ταυτομερές και ως κέτο ταυτομερές [2].



Σχήμα 1.1.: Ταυτομέρεια του τετραμικού οξέος.

Το φάσμα της βιολογικής δραστηκότητας που εμφανίζουν τα φυσικά προϊόντα που περιέχουν τον τετραμικό δακτύλιο είναι αξιοσημείωτο ως προς την ποικιλία του [1]. Περιλαμβάνει ισχυρές αντιβιοτικές, αντιικές και αντιελκωτικές ιδιότητες, κυτοτοξικότητα και μυκοτοξικότητα, την αναστολή όγκων (σε ανθρώπους και ποντίκια) καθώς και μυκητοκτόνο δράση. Άλλα μέλη αυτής της κατηγορίας είναι υπεύθυνα για τον χρωματισμό ορισμένων ειδών μούχλας και σφουγγαριών. Ακόμα κάποια συνθετικά ανάλογα ορισμένων τετραμικών οξέων έχουν αποτελέσει αντικείμενα κλινικής έρευνας ειδικά για τις αντιβιοτικές τους ιδιότητες.

Επίσης τα τετραμικά οξέα είναι σημαντικά ενδιάμεσα για την σύνθεση στατίνων, β-υδροξυ-γ-αμινοξέων και λακταμών, τα οποία είναι αναστολείς του ενζύμου αγγειοτενσιγενάση, γνωστού ως renin [2]. Το renin εμπλέκεται στη πίεση του αίματος και στη ρύθμιση των υγρών του σώματος, στην υπέρταση, στην συμφορητική αποτυχία της καρδιάς και στη ανάπτυξη του ΗΙV. Επιπλέον παράγωγα τετραμικών οξέων έχουν αναφερθεί ως ενδιάμεσα κλειδιά για τη σύνθεση αναλόγων της πενικιλίνης, των κεφαλοσπορινών, και παραγώγων 4-υποκατεστήμενων-3-υδροξυ-1H-πυρολο-2,5-διονών που είναι αναστολείς της οξειδάσης του γλυκολικού οξέος και έτσι δυνητικά χρήσιμα φάρμακα για τη θεραπεία της πέτρας των νεφρών

και της πρωτοβάθμιας υπεροξαλουρίας. Ακόμα τα παράγωγα των 2-αιθυλο-4,6διμεθυλο-φαινυλο-υποκαταστημένων τετραμικών οξέων έχουν περιγραφεί ως φυτοφάρμακα και ζιζανιοκτόνα.

Όπως έχουμε αναφερθεί πιο πάνω για την ποικιλία που εμφανίζουν τα τετραμικά οξέα όσον αφορά τις βιολογικές τους ιδιότητες, είναι πρέπον να αναφερθούμε και στη μεγάλη δυσκολία σύνθεσης ορισμένων προϊόντων αυτής της τάξης [3]. Η δυσκολία της σύνθεσης τους οφείλεται στο γεγονός ότι τα στοχευμένα μόρια αποτελούνται από πολύπλοκα αρχιτεκτονικά πλαίσια και περιλαμβάνουν διάφορα στερεογονικά κέντρα.

1.2 Τετραμικός Δακτυλίος

Οι αντιδράσεις του τετραμικού δακτυλίου από, παρουσιάζονται συνοπτικά ως εξής:

A) Αντίδραση με ηλεκτρονιόφιλες ενώσεις, όπως αλδεύδες, βρώμιο και παράγοντες νίτρωσης στον άνθρακα-3.

Β) Αντίδραση με νουκλεόφιλες ενώσεις όπως υδραζίνες, στον άνθρακα-4.

Γ) Ακυλίωση στο οξυγόνο στη θέση 4, ή στον άνθρακα-3 υπό ορισμένες προϋποθέσεις.

Δ) Αντίδραση μεταλοποίησης στον άνθρακα-3 με οργανομεταλλικές βάσεις όπως το n-βουτυλο-λίθιο.



Σχήμα1.2: Αντιδράσεις του τετραμικού δακτυλίου.

2. ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΤΟΝ ΤΕΤΡΑΜΙΚΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟ

Όπως αναφέρεται στην εισαγωγή, τα φυσικά προϊόντα που φέρουν τον τετραμικό δακτύλιο παρουσιάζουν σημαντικές βιολογικές ιδιότητες. Σε αυτή την ενότητα θα ασχοληθούμε με αυτά τα φυσικά προϊόντα και σε ποια κατηγορία ανήκουν. Ο διαχωρισμός τους σε κατηγορίες γίνεται ανάλογα με τη δομή και τη μορφή του τετραμικού δακτυλίου που εμπεριέχουν. Οι κατηγορίες αυτές είναι:

Α) Τα 3-ακυλο τετραμικά οξέα.

Β) Τα διενόυλο τετραμικά οξέα.

Γ) Τα πολυενόυλο τετραμικά οξεα.

Δ) Οι Ν-ακυλο-4-μεθοξυ-3-πυρολιν-2-όνες ή αλλιώς 4-Ο-μεθυλο αιθέρας των Νακυλο τετραμικών οξέων.

Ε) Άλλα φυσικά προϊόντα τετραμικών οξέων.

2.1. 3-Ακυλο τετραμικά οξέα

Τα 3-ακυλο τετραμικά οξέα, είναι οι πυρρολιδίνο-2,4-διόνες που φέρουν στο άνθρακα-3 άκυλο υποκαταστάτη. Τα 3-ακυλο τετραμικά οξέα είναι τα πιο διαδεδομένα παράγωγα τετραμικών οξέων στη φύση.

Το τενουαζονικό οξύ, η πιο απλή ένωση που ανήκει σε αυτήν την κατηγορία, αρχικά απομονώθηκε από την ομάδα του Stickings από καλλιέργεια του Alternaria tenuis. Η ένωση αυτή βρέθηκε ότι παράγεται και από άλλα είδη. Το τενουαζονικό οξύ διαθέτει χαμηλού επιπέδου αντιβακτηριδιακή δράση και έχει ανασταλτική επίδραση σε διάφορους ιούς (σε μεγάλες δόσεις) συμπεριλαμβανομένων των parainfluenza-3, vaccinia,και herpes simplex (HF). Επίσης έχει δείξει την ικανότητα να αναστέλλει το ανθρώπινο αδενοκαρκίνωμα που αναπτύσσεται σε εμβρυοποιημένα αυγά [3]. Το τενουαζονικο οξύ μπορεί να έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον για τις πολλές του βιολογικές δράσεις, αλλά έχει περιορισμένη αξία λόγω της ακραίας τοξικότητας του.



Σχήμα 2.1: Το τενουαζονικό οξύ.

Μια οικογένεια παραγώγων που ανήκει σε αυτή την κατηγορία τετραμικών οξέων είναι οι Ancorinosides B-D 1-3 [4]. Οι Ancorinosides B-D απομονώθηκαν από τον θαλάσσιο σπόγγο Penares sollasi Thiele ως αναστολείς της μεμβράνης τύπου 1 της μήτρας των μεταλλοπρωτεινασών (MT1-MMP), με αποτελέσματα στο IC₅₀, 180-500 μg/ml. Οι μεταλλοπρωτεινάσες (MMPs) αποτελούν μέλη μιας υποοικογένειας πρωτεασών οι οποίες περιέχουν ένα καταλυτικό δεσμό ψευδαργύρου. Παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση και την υποβάθμιση της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) και συνδέονται με ένα εύρος φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της επούλωσης πληγών, της αναδιάρθρωσης οστών, της αγγειογένεσις, των φλεγμονών, την εξέλιξη και τη μετάσταση όγκων. Συγκεκριμένα η γελατινάση A(MMP-2), η οποία προέρχεται από την προγελατινάση Α (η προγελατινάση Α επεξεργάζεται από τις MT-MMPs) θεωρείται ένοχη για τη εξέλιξη των όγκων. Επίσης η Ancorinoside B, ανέστειλε με IC_{50} 33μg/ml τη MMP2 και έδειξε κυτοτοξικότητα IC₅₀ 22µg/ml σε λευχαιμικά κύτταρα ποντικού. Ακόμη η Ancorinoside A 4, η οποία απομονώθηκε από το σπόγγο Ancorina, δρα ως αναστολέας της εμβρυακής ανάπτυξης του θαλάσσιου Αστερία.



Σχήμα 2.2: Δομές των Ancorinosides A(4), B(1), C(2), D(3) και της reutericyclin.

 $\sim 10 \sim$

Μια άλλη ένωση της κατηγορίας αυτής, η οποία δρα εναντίον ενός ευρέους φάσματος θετικών βακτηρίων κατά Gram, είναι η reutericyclin [5]. Η reutericyclin απομονώθηκε από τον Lactobacillus reuteri. Ο αμφίφιλος αυτός μεταβολίτης, ήταν το πρώτο αντιβιοτικό χαμηλού μοριακού βάρους που απομονώθηκε από ένα βακτήριο του λακτικού οξέος. Η reutericyclin παράγεται κατά την βιομηχανική ζύμωση των τροφίμων με μαγιά, από τον Lactobacillus reuteri, και συνεισφέρει στη αντοχή του στελέχους παραγωγής του.

Ο Pseudomonas magnesiorubra, παράγει αντιβιοτικό που περιέχει μαγνήσιο, το οποίο ονομάζεται μαγνησιδίνη **6** [6]. Η μαγνησιδίνη είναι μίγμα δυο τετραμικών οξέων αλάτων του μαγνησίου. Παρουσιάζει εκπληκτική in vitro δραστηριότητα εναντίον διαφόρων ειδών των Bacillus και Staphylococcus και των μικροαλγών Prorocentrum micans, αλλά δεν είναι ενεργή in vivo [7]. Η μαγνησιδίνη μεταγενέστερα απομονώθηκε ξανά από το Vibrio gazogenes ένα θαλάσσιο βακτήριο λάσπης.

Ένα καινούργιο αντιβιοτικό που απομονώθηκε από τον ακτινομύκητα Amycolatopsis sp. ST101170 είναι το vancoresmycin. To vancoresmycin, είναι ένα παράγωγο τετραμικού οξέος με πολυοξυγονομένη και μακριά άλκυλο αλυσίδα. Το vancoresmycin παρουσιάζει αντιβακτηριδιακή δράστηριότητα εναντίον θετικών κατά Gram βακτηρίων, όπως ο Staphylococcus aureus και ο Enterococcus faecalis [8]. Η αντιβιοτική ιδιότητα του vancoresmycin παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, αφού πολλά στελέχοι βακτηρίων παρουσιάζουν όλο και μεγαλύτερη αντίσταση κατά των γνωστών αντιβιοτικών vancomycin και teicoplanin δημιουργώντας σοβαρά προβλήματα.

Τρεις ενώσεις που εκτός του ότι έχουν κοινό τους χαρακτηριστικό τον τετραμικό δακτύλιο αλλά διαθέτουν και ένα σύστημα δίκυκλου υδρογονάνθρακα είναι η equisetin 8, η trichosetin 9 και η phomasetin 10. Η trichosetin $\alpha \pi \sigma \mu \sigma \nu \phi \theta \eta \kappa \epsilon$ από τη κοινή καλλιέργεια των Trichoderma harzianim H14 και Catharanthus roseus και επιδεικνύει εξαιρετική αντιμικροβιακή δράση εναντίον Gram-θετικών βακτηρίων, ιδιαίτερα εναντίον του Staphylococcus aureus και του Bacillus subtilis [9]. Η equisetin απομονώθηκε από το στέλεχος NRRL 5537 του Fusarium equiseti από τον Burnmeister. Είναι ενεργή εναντίον διαφόρων στελεγών θετικών κατά Gram βακτηρίων όπως ο Bacillus subtilis, o Staphylococcus aureus και o Mycobacterium phlei. Ακόμη είναι ενεργή εναντίον μόνο του Neisseria perflava από τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια που έχουν εξεταστεί [10]. Η phomasetin και η equisetin είναι αναστολείς του ενζύμου ιντεγκράση του ΗΙV που καταλύει τη διαδικασία της ολοκλήρωσης του ΗΙV που είναι απαραίτητη για τη αντιγραφή του [11]. Επίσης σε αντίθεση με άλλους γνωστούς αναστολείς αυτές οι ουσίες αναστέλλουν τις ολοκληρωτικές αντιδράσεις που καταλύονται από πριολοκληρωτικά σύμπλοκα. Τα πριολοκληρωτικά σύμπλοκα απομονώθηκαν από κύτταρα μολυσμένα με το ιό HIV-1.

Δυο νέα 3-ακυλο τετραμικά οξέα τα οποία απομονώθηκαν από το θαλάσσιο σπόγγο Melophlus sarassinorum είναι τα melophlins A και B. Τα melophlins A και B

προκαλούν τη αντιστροφή του φαινότυπου όγκου των κυττάρων ras-NIH3HT3 στη φυσιολογική τους κατάσταση. Αυτό το χαρακτηριστικό τους κρύβει πιθανές δυνατότητες για τη ανάπτυξη ενός νέου τύπου αντικαρκινικού παράγοντα, για το λόγω ότι οι περισσότεροι αντικαρκινικοί παράγοντες επιτίθενται όχι μόνο στα καρκινικά κύτταρα αλλά και στα φυσιολογικά [12].



Σχήμα 2.3

2.2 Διενουλο τετραμικά οξέα

Η στρεπτολυδιγίνη 1 είναι ένα διενουλο τετραμικό οξύ που παράγεται από τον Streptomyces lydicus μέσω του πολυκετιδικού μονοπατιού. Φαρμακολογικές μελέτες έδειξαν ότι η στρεπτολυδιγίνη αναστέλλει εκλεκτικά τη δεοξυριβονουκλεοτυλο τρανσφεράση των λευχαιμικών κυττάρων [13]. Επίσης είναι δυνητικός αναστολέας της RNA πολυμεράσης των βακτηρίων και δείχνει μειωμένη αντίσταση – διασταύρωσης, με άλλους αναστολείς του ενζύμου. Αυτό το χαρακτηριστικό καθιστά τη στρεπτολυδιγίνη ένα καλό υποψήφιο για τη ανάπτυξη νέων παραγώγων με βελτιωμένη αντιβιοτική δράση, εξαιτίας της εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων στα συνηθισμένα αντιβιοτικά. Επιπλέον, εξαιτίας του ότι η στρεπτολυδιγίνη δεν έχει κανένα αποτέλεσμα πάνω στη RNA πολυμεράση των ευκαριωτικών και στο ότι είναι δυνητικός αντικαρκινικός παράγοντας, η ευκαιρία για τη ανάπτυξη παραγώγων με ενισχυμένη αντικαρκινική δράση φαίνεται υποσχόμενη [14].

Οι τιρανταμυκίνες χαρακτηρίζονται από ένα συζευγμένο διενουλο τετραμικό οξύ και μια ενδιαφέρουσα δικυκλική κετάλη. Είναι στενά δομικά συνδεδεμένες με τη στρεπτολυδιγίνη, καθώς επίσης και με άλλα διενόυλο τετραμικά οξέα όπως η τιρανταλιδιγίνη, το Bu-2313A, το Bu-2313B (Nocamycin I) και Nocamycin II, στα οποία σε κάποια από αυτά θα αναφερθούμε στη συνέχεια. Αυτή η ομάδα αντιβιοτικών επιδεικνύει αντιμικροβιακή δράση με το να στογεύει τις RNA πολυμεράσες (RNAPs) και να μπλοκάρει τη μεταγραφική διαδικασία και τη διαδικασία επιμήκυνσης. Η τιρανταμυκίνη Α 2 αρχικά απομονώθηκε το 1971 από το Streptomyces tirandis και απομονώθηκε ξανά από το Streptomyces flaveolus το 1976 μαζί με τη τιρανταμυκίνη Β 3. Πρόσφατα η τιρανταμυκίνη Α και Β απομονώθηκαν ξανά από δύο θαλάσσιους ακτινομύκητες τους Streptomyces sp. 307-9 και Streptomyces sp. SCSIO1666. Η τιρανταμυκίνες C 4 και D 5 καθαρίστηκαν ως ιγνοστοιχεία χρησιμοποιώντας τη μέθοδο παγίδευσης με ρητίνη. Οι τιρανταμυκίνες κατέχουν μεγάλες δυνατότητες ως προς το σχεδιασμό νέων αντιβακτηριδιακών παραγώγων τους, γι'αυτό γίνεται προσπάθεια για τη κλωνοποίηση και γαρακτηρισμό του βιοσυνθετικού συμπλέγματος γονιδίων τους [15].

Τα αντιβιοτικά Bu-2313 A **6** και B **7** παράγονται από ένα άγνωστο ολιγοσπορικό ακτινομύκητα, το στέλεχος No. E864-61. Τα Bu-2313 A και B παρουσίασαν ένα ευρύ αντιβιοτικό φάσμα εναντίον θετικά κατά Gram και αρνητικών κατά Gram αναε-ρόβιων βακτηριδίων και έδειξαν in vitro δραστηριότητα εναντίον πειραματικών μολύνσεων που προκλήθηκαν από τους C. Perfringens και B. Fragilis. Ακόμα ανέστειλαν τη δράση κάποιων αερόβιων βακτηρίων όπως οι streptococci. Η ανακάλυψη των συγκεκριμένων ενώσεων αλλά και η ανάγκη για ανακάλυψη κι άλλων νέων αντιβιοτικών που να είναι αποτελεσματικά και μη τοξικά εναντίον αναερόβιων οργανισμών κρίνεται μεγάλη με τη όλο και αυξανόμενη ευαισθητοποίηση του ρόλου των αναερόβιων λοιμώξεων στη κλινική ιατρική [16]. Η τιρανταλιδιγίνη **8**, είναι δομικά ένα υβρίδιο της τιρανταμυκίνης και της στρεπτολιδιγίνης, γι'αυτό και η ονομασία της είναι ο συνδυασμός των ονομάτων των άλλων δυο. Απομονώθηκε από το ζωμό ζύμωσης του Streptomyces tirandis subsp. umidus στέλεχος AB 1006A-9. Η τιρανταλιδιγίνη παρουσιάζει παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα με αυτό της στρεπτολυδιγίνης και της τιρανταμυκίνης Α. Έχει δυνητική δραστηριότητα εναντίων διάφορων αναερόβιων οργανισμών, ενώ από τους αέροβιους που εξετάστηκαν οι streptococci είναι ευαίσθητοι σε αυτήν. Επίσης, η τιρανταλιδιγίνη έχει μέτρια δράση εναντίον των εντερόκοκκων και εναντίον της λεγεονέλλας [17].



Σχήμα 2.4

Ακόμη ένα διενουλο τετραμικό οξύ το οποίο είναι στενά συνδεδεμένο με τη στρεπτολυδιγίνη είναι η afragilimycin A η οποία απομονώθηκε από ένα είδος του Streptomyces. Η afragilimycin A αναστέλλει την ανάπτυξη τόσο των θετικών κατά

Gram όσο και των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και έχει ενδιάμεση τοξικότητα [18].



Σχήμα 2.5: Η ένωση afragilimycin A.

Ένα άλλο διενουλο τετραμικό είναι το αντιμικροβιακό αντιβιοτικό Harzianic Acid, το οποίο απομονώθηκε από το στέλεχος SY-307 του Trichoderma harzianum. Το Harzianic Acid έδειξε αντιμικροβιακή δράση εναντίον του Pastaeurella piscicida sp. 6395 [19].



Σχήμα 2.6:To Harzionic acid

2.3.Πολυενόυλα τετραμικά οξέα

Η ολεφικίνη βρέθηκε ότι επηρεάζει τη ροή δισθενών κατιόντων κατά μήκος της εσωτερικής μεμβράνης μιτοχονδρίων, τα οποία είχαν απομονωθεί από συκώτι αρουραίων. Προκαλεί τη ταχεία απελευθέρωση κατιόντων Mg^{2+} και Ca^{2+} στα μιτοχόνδρια. Τα κατιόντα Mg^{2+} και Ca^{2+} είναι πρωτεύουσας σημασίας για τη ρύθμιση των διάφορων κυτταρικών διεργασιών. Ακόμη καθιστά τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων διαπερατή στα κατιόντα tou Mg^{2+} , αλλά και στα ιόντα K^+ , Na^+ , $C\Gamma$ που πιστεύεται ότι είναι δευτερεύουσα συνέπεια της εξάντλησης των κατιόντων Mg^{2+} . Επίσης μεταφέρει τα κατιόντα Mg^{2+} και Ca^{2+} από τη φάση του νερού στη οργανική φάση στη μορφή ενός ηλεκτροουδέτερου συμπλόκου του αντιβιοτικού με τα δυο δισθενή κατιόντα. Ενδιαφέρον είναι ότι η ολεφικίνη δεν επηρέασε τη ροή ιόντων κατά μήκος της πλασματικής μεμβράνης των ανθρώπινων ερυθρό-κυττάρων, που ίσως αποδεικνύει την εκλεκτικότητα της [20].



Σχήμα 2.7: Η ολεφικίνη.

Η α-λιπομυκίνη απομονώθηκε από τον Strepotmyces aureofaciens Tu117. Είναι μια πορτοκαλο-κόκκινη ένωση, που πήρε το όνομα της από το γεγονός ότι η αντιβιοτική της δραστηριότητα ανταγωνίζεται από διάφορα λιπίδια, συμπεριλαμβανομένων της λεκιθίνης και μερικών στερολών. Ενώ πολυενόυλο αντιβιοτικά όπως η νυκοστατίνη και η αμφωτερικίνη αλληλεπιδρούν με μεμβράνες στερολών και ως εκ τούτου έχουν δράση εναντίον μυκήτων και όχι βακτηρίων, το άκυκλο, πολυένιο α-λιπομυκίνη είναι ενεργή εναντίον θετικών κατά Gram βακτηρίων, αλλά δεν έχει κανένα αποτέλεσμα πάνω στη ανάπτυξη μυκήτων, ζυμών και αρνητικών βακτηρίων Gram [21].



Σχήμα 2.8: Η α-λιπομυκίνη.

Από το θαλάσσιο σπόγγο Theonella, απόμονώθηκαν οι πορτοκαλί κυτοτοξικές ουσίες Aurantosides A και B. Τα Aurantosides A και B αποτελούνται από μια χλωριομένη πολυενυλική αλυσίδα ενωμένη με τετραμικό δακτύλιο που φέρει ένα τρισακγαρίτη [22]. Από το θαλάσσιο σπόγγο Homophylia conferta απομονώθηκε το γλυκοσιδικό τετραμικό οξύ Aurantoside C. Το Aurantoside C διαφέρει από τα Aurantosides A και B στο μήκος της πολυενυλικής αλυσίδας και στη δομή του τρισακχαρίτη. Η δομή του καθορίστηκε από λεπτομερή 1D και 2D πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR) [23]. Το νέο τετραμκό οξύ Aurantoside K απομονώθηκε από ένα θαλάσσιο σπόγγο του γένους Melophlus, ενώ συνήθως τα Aurantosides συναντώνται στο γένος Theonella. Η δομή του καθορίστηκε στηριζόμενη στις βασικές φασματοσκοπικές αναλύσεις (H¹-NMR, H¹-¹H COSY HSQC και HMBC, υψηλής ευκρίνειας ESILCMS). Παρουσιάζει ευρύ, αντιμυκητικό φάσμα εναντίον του άγριου είδους Candida albican, εναντίων των ειδών Candida albicans που παρουσιάζουν αντίσταση στη αμφοτερικίνη, των Cryptococcus neoformans, των Aspergillus niger, των Penicillium sp., των Rhizopus sporangia και των Sordaria sp.. Όμως δεν εμφανίζει καμία σημαντική δράση εναντίον ανθρώπινων, καρκινικών κυττάρων και στο παράσιτο της μαλάριας P. Falciparum [24].



Σχήμα 2.9: Δομές των Aurantoside A και B



Σχήμα 2.10: Δομές των Aurantoside C και K.

Από την κίτρινη μούχλα Fuligo septica απομονώθηκε η χρωστική ουσία fuligorubin A. Η ένωση αυτή θεωρείται ότι εμπλέκεται στη φωτοδεκτική διεργασία και στη διεργασία μετατροπής ενέργειας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του είδους αυτού [25].



Σχήμα 2.11: Η χρωστική ουσία fuligorubin A.

Το ασυνήθιστο τετραμικό οξύ polycephalin C απομονώθηκε από το πλασμώδια Physarum polycephalum, και θεωρείται ότι είναι ένας από τους

δευτερεύοντες μεταβολίτες υπεύθυνος για το κίτρινο χρώμα του πλασμώδια. Είναι ένα δι-τριενουλο τετραμικό οξυ συνδεδεμένο με ένα ασυνήθιστο, ασύμμετρο δακτύλιο κυκλοεξανίου. Η τετραμική μονάδα στο κάθε άκρο προέρχεται από τη (S)-Ν-μεθυλο σερίνη που συνδέεται με μια πλήρως συζευγμένη αλυσίδα τριενίου στο δακτύλιο του κυκλοεξανίου [26].



Σχήμα 2.12: Δομή και ρετροσυνθετική ανάλυση του τετραμικού οξέος polycephalin C.

2.4. Ν-Ακυλο-4-μεθόξυ-3-πυρολιν-2-όνες

Ο Η. Umezawa και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν το 4-μεθοξυ τετραμικό οξύ, αλθιομυκίνη το 1957 από τον Streptomyces althioticus. Το αντιβιοτικό αυτό παρουσιάζει ένα ευρύ αντιβακτηριακό φάσμα, όχι μόνο για τους Gram- θετικούς μικροοργανισμούς αλλά και για τους Gram-αρνηττικούς [27]. Ο μηχανισμός δράσης της, αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών στο στάδιο της πεπτιδυλοτρανσεράσης. Ακόμη είναι εκλεκτική για τους προκαρυωτικούς οργανισμούς. Η δομή της αποφασίστηκε μέσω χημικής ανάλυσης, ολοκληρωτικών μελετών και κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ. Βιοσυνθετικά, η αλθιομυκίνη φαίνεται να προέρχεται από το πενταπεπτίδιο H₂N-gly-cys-ser-cys-gly-OH [28].



Σχήμα 2.13: Το μόριο της αλθιομυκίνης.

Ο θαλάσσιος μεταβολίτης dysidin **1** απομονώθηκε από τον σπόγγο Dysidea herbacea του Ινδό-ειρηνικού ωκεανού. Το dysidin ανήκει σε μια μοναδική ομάδα πολυχλωριομένων μεταβολιτών. Αποτελεί μια πρόκληση ως προς την σύνθεση του εξαιτίας της εισαγωγής της τριχλωρομέθυλο ομάδας στο σκελετό του. Πρέπει να αναφέρουμε ότι δεν υπάρχουν πολλά φυσικά προϊόντα που περιέχουν τη τριχλωρομέθυλο ομάδα. Η ολική του σύνθεση έδωσε ρακεμικό μίγμα [29].



Σχήμα 2.14: To dysidin 1 και το διαστερεομές του 2.

Τα συγγενικά μόρια pukeleimides A(2), B(3), C(1), D(4), E (5), F(6) και G(7) ανήκουν στη κατηγορία των N-ακυλο-Ο-μεθυλο τετραμικών οξέων. Αρχικά απομονώθηκε το Pukeleimide C από την θαλάσσια, τοξική, γαλαζό-πράσινη άλγη Lyngbya majuscule το 1975. Η δομή της αποτιμήθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Το 1977, όταν συλλέκτηκε άλλο δείγμα του ίδιου κυανόφυτου το pukeleimide C δεν βρέθηκε, αλλά βρέθηκαν σε μικρές ποσότητες τα υπόλοιπα pukeleimides A, B, C, D, E, F και G [30].





Σχήμα 2.15: Τα pukeleimides A(2), B(3), C(1), D(4), E (5), F(6) και G(7).

2.5. ΑΛΛΑ ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΕΤΡΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Σε αυτή τη ενότητα θα αναφερθούμε στα φυσικά τετραμικά οξέα που δεν ανήκουν στις κατηγορίες που προαναφερθήκαμε. Μια αυξανόμενη τάξη τετραμικών οξέων που ανήκει σε αυτή τη κατηγορία είναι τα τετραμικά οξέα που περιέχουν μακρολακτάμες [31]. Αυτά τα πολυκέτιδο αμινοξέα έχουν απομονωθεί από πολυάριθμες πηγές συμπεριλαμβανομένων αυτών σπόγγοι, θαλάσσια βακτήρια και επίγεια βακτήρια. Τα μακροκυκλικά αυτά μόρια επιδεικνύουν ποικίλη βιολογική δραστηριότητα, όπως κυτοτοξικότητα, αντιμικροβιακή δράση και αναστολή της παραγωγής υπεροξειδίου. Κάποια από αυτά τα μόρια στα οποία και θα αναφερθούμε στη συνέχεια είναι η ξανθοβακίνη A , το κυλινδραμίδιο A, το geodin A, η ikarugamycin, το discodermide και τα alteramides. Θα αναφερθούμε επίσης σε αλκαλοειδή και πεμπτιδικά τετραμικά οξέα.

To HSAF (heat stable anti-fungal) που ονομάζεται και didydromaltophilin είναι ένα αντιμυκητιακός μεταβολίτης που παράγεται από το παράγοντα βιολογικού ελέγχου Lysobacter enzymogenes C-3 [32]. Το HSAF επιδεικνύει ισχυρή δράση εναντίων πολλών μυκήτων με ένα νέο τρόπο δράσης. Διακρίνεται από τα υπάρχοντα μυκητοκτόνα εξαιτίας του ότι είναι μια πολυκυκλική τετραμική μακρολακτάμη. Ένα από τα ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά του που το κάνει να ξεχωρίζει από άλλα τετραμικά οξέα που περιέχουν πολυκετίδια, όπως η equisetin, η fusarin C και η tenellin, είναι ότι έγει δυο αμιδικούς δεσμούς που σγηματίζονται ανάμεσα σε δυο ξεχωριστές πολυκετιδικές αλυσίδες και στις δυο αμινομάδες της ορνιθίνης. Ο μηγανισμός με τον οποίο ο HSAF αναστέλλει την ανάπτυξη του Aspergillus nidulans έχει μελετηθεί και έδειξε ότι το HSAF στοχεύει τη βιοσύνθεση σφιγγολιπιδίων (sphingolipids). Τα σφιγολιπίδια είναι στοιχεία που απαντώνται στις μεμβράνες των ευκαρυοτικών κυττάρων. Έχει φανεί ότι το HSAF στοχεύει μια ξεχωριστεί ομάδα σφιγγολιπιδίων που απαιτούνται για τη πολωμένη ανάπτυξη νηματοειδών μυκήτων και τα οποία φαίνεται να μην υπάρχουν στα θηλαστικά και στα φυτά. Ως εκ τούτου, ο αντιμυκητιακός μηχανισμός του HSAF εκπροσωπεί ένα πρωτοφανή τρόπο δράσης, γι' αυτό και η μελέτη του HSAF μπορεί να οδηγήσει στη ανάπτυξη νέων μυκητοκτόνων και αντιμυκητιακών φαρμάκων.

Το κυτοτοξικό τετραμικό οξύ, κυλινδραμίδιο, απομονώθηκε από το θαλάσσιο σπόγγο Halichondria cylindrata [33]. Το κυλινδραμίδιο παρουσίασε κυτοτοξικότητα εναντίον των κυττάρων B16 του μελανώματος με IC₅₀=0.8 μg/ml. Συνδέεται στενά με το Alteramide A το οποίο απομονώθηκε από το βακτήριο Alteromonas sp. που σχετίζεται με το σπόγγο Halichondria okadai στη περιοχή Kanagawa, της Ιαπωνίας. Το Alteramide A είναι ένα αλκαλοειδές, μακροκυκλική λακτάμη- τετραμικό οξύ που παρουσιάζει κυτοτοξικότητα εναντίον των λευχαιμικών κυττάρων P388 σε ποντικούς, εναντίον των κυττάρων L1210 λυμφώματος σε ποντικούς και εναντίον των κυττάρων KB του ανθρώπινου επιδερμοειδούς καρκινώματος [34]. Ακόμη το κυλινδραμίδιο είναι συγγενής μεταβολίτης του discodermide που απομονώθηκε από το θαλάσσιο σπόγγο Discodermia dissoluta και ανακαλύφθηκε ότι προκαλεί τη in vitro αναστολή του πολλαπλασιασμού των λευχαιμικών κυττάρων P388 σε ποντικούς, ότι αναστέλλει τη ανάπτυξη του μύκητα Candida Albicans και ότι είναι ενεργό σε καλλιέργεια των λεμφοκυττάρων [35]. Από το γεγονός ότι το κυλινδραμίδιο και το Alteramide A ανήκουν στο γένος Halichondria ενώ το discodermide ανήκει στο γένος Discodermia, αλλά συνδέονται στενά και τα τρία μόρια, το πιο πιθανό είναι, να είναι μεταβολίτες συμβιωτικών ή συναφών βακτηρίων.



Σχήμα 2.16: (A) Δομές των HSAF(1), Discodermide (2), Alteramide A(3). (B) Ρετροσυνθετική προσέγγιση του Κυλινδραμιδίου (4).

Το μείζων αντιβιοτικό συστατικό ξανθοβακίνη Α, απομονώθηκε από καλλιέργεια του στελέχους SB-K88 του Stenotrophomonas sp. ως αντιμυκητιασική ουσία [36]. Το στέλεχος SB-K88 του Stenotrophomonas sp αρχικά απομονώθηκε από τη επιφάνεια της ινώδους ρίζας των ζαχαρότευτλων όπου ανέστελε τη δράση άλλων μύκητων. Η ξανθοβακίνη Α ανήκει στη κατηγορία των μακρολακταμων-τετραμικών οξέων όπως το alteramide A και το discodermide. Γι'αυτό και η ανακάλυψη της ξανθοβακίνης Α στα βακτήρια που ζουν στις ρίζες των φυτών, κεντρίζει το ενδιαφέρον στη οικολογία και στη βιοχημεία. Ακόμη ενδιαφέρον συγκεντρώνει η γενετική πτυχή της συμβίωσης ανάμεσα στα φυτά ξενιστές και τα βακτήρια της ριζόσφαιρας στο επίγειο οικοσύστημα, αφού η συμβιωτική τους σχέση μέσω της μακροκυκλικής λακτάμης είναι παρόμοια με αυτή μεταξύ των σπόγγων και των συμβιωτικών βακτηρίων στο θαλάσσιο οικοσύστημα.





Το πιο πρόσφατα ανακαλυμμένο τετραμικό οξύ που περιέχει μακρολακτάμη είναι το Geodin A [37]. Απομονώθηκε από το σπόγγο Geodia sp. και η δομή του περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Capon et al. το 1999. Το Geodin A έχει απομονωθεί από διάφορες πηγές μεταξύ αυτών σπόγγοι, θαλάσσια βακτήρια και επίγεια βακτήρια και παρουσιάζει ποικίλες βιολογικές δραστηριότητες.



Σχήμα 2.18: Η δομή του Geodin A 1 και του ikarugamycin 2.

Ένα από τα πιο σημαντικά μόρια της κατηγορίας αυτής είναι η ikarugamycin. Η ikarugamycin απομονώθηκε για πρώτη φορά από το υποείδος ikaruganensis του Streptomyces phaeochromogenes ως αντιβιοτικό με ισχυρή αντιπρωτοζωική δράση [38]. Όπως και τα άλλα μέλη της κατηγορίας των τετραμικών οξέων μακρολακτάμων έτσι και το ikarugamycin παρουσιάζει σημαντική κυτοτοξικότητα σε διάφορα είδη κυττάρων. Συγκεκριμένα αναφερθεί καρκινικών έχει ότι προκαλεί κυτταροτοξικότητα στο καρκίνωμα στήθους MCF-7, στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα HMO2 και στο ηπαροκυτταρικό καρκίνωμα Hep G2. Πρόσφατα ερευνήθηκε ο μηχανισμός της κυτταροτοξικής του δράσης και της δυναμικής του ως αντινεοπλαστικός παράγοντας. Το ikarugamycin παρουσίασε ένα γενικό τοξικό αποτέλεσμα και διήγηρε απόπτωση στα κύτταρα HL-60 της προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας με το να προκαλέσει ζημιά στο DNA και να δραστηριοποιήσει τις κασπάσες-9, -8 και -3. Η διάσπαση των κασπάσων συνδεόταν και μερικώς με τη ενδοκυτταρική αύξηση του ασβεστίου και ενεργοποίηση της p38 MAP κινάσης.



Σχήμα 2.19: Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του Ikarugamycin στα κύτταρα HL-60.

Η αλκαλοειδής ινδόλη κυκλοπιαζονικό οξύ, μολύνει επεξεργασμένα φαγητά, σιτηρά, τυριά, κ.α και απομονώθηκε για πρώτη φορά από το Penicillium cyclopium 39]. Επίσης παράγεται και από άλλα είδη του Penicillium, όπως ο Aspergillus flavus και ο Α. Versicolor. Υπάρχει πολύ ενδιαφέρον για το κυκλοπιαζονικό οξύ αφού εγείρει πιθανούς κινδύνους για τον άνθρωπο, μιας και συναντάται σε πολλά τρόφιμα. Η τοξικότητα του έχει μελετηθεί και αλλάζει από είδος σε είδος. Η πιο σημαντική ιδιότητα του είναι ότι αναστέλει τις Ca²⁺-ATPase (SERCA) του σαρκοπλασματικού δικτύου, που είναι απαραίτητες για τη επαναπρόσληψη του ασβσεστίου στους μυς. Το SERCA είναι μια πρωτεινική μεμβράνη που αποτελείται από 995 αμινοξέα, τοποθετημένα σε τρεις κυτοπλασμικές περιοχές που περιέχουν θέση πρόσδεσης του ATP και δέκα διαμεμβρανικές έλικες με δυο δεσμούς ασβεστίου [40].

Η δολαστατίνη 15 είναι δεψιπεπτίδιο που περιέχει το τετραμικό δακτύλιο και απομονώθηκε από το θαλάσσιο σαλιγγκάρι Dolabella auricularia. Έχει την ικανότητα να αναστέλλει το πολυμερισμό της τουμπουλίνης και προκαλεί τα κύτταρα να συσσωρεύονται στη μίτωσι [41]. Επίσης παρουσιάζει αντιαγγειακές ιδιότητες ένα κοινό χαρακτηριστικό των παραγόντων που δεσμεύουν τη τουμπουλίνη [42]. Επίσης να αναφέρουμε ότι μερικά συνθετικά ανάλογα της δολαστατίνης 15 έχουν περάσει από κλινικές μελέτες ως πιθανά αντικαρκινικά φάρμακα, όπως το cemadotin [43].

3.ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΕΤΡΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Σε αυτή την ενότητα θα ασχοληθούμε με τους διάφορους τρόπους σύνθεσης των τετραμικών οξέων και των παραγώγων τους, καθώς επίσης και στα πλεονεκτήματα και στα μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου σύνθεσης. Ακόμα θα ασχοληθούμε με τετραμικά οξέα που χρησιμεύουν ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση αμιδίων και της στατίνης.

Στη εικόνα που ακολουθεί διακρίνουμε τους συνθετικούς δρόμους των 3ακυλο τετραμικών οξέων και των παραγώγων τους [44]. Οι μέθοδοι είναι η εξής:

A) Κυκλοποίηση Dieckmann

B) Ακυλίωση του άνθρακα-3

Γ) Ακυλίωση του οξυγόνου-4 και μετέπειτα μετανάστευση της ακυλομάδας στο άνθρακα-3.

Δ) Προσθήκη αλδεύδης στον άνθρακα-3 και στη συνέχεια οξείδωση και απομεθυλίωση.

Ε) Προσθήκη β-κετο εστέρα που ακολουθείται από ενδομοριακή συμπυκνωση.



Σχήμα 3.1:Συνθετικές προσεγγίσεις των 3-ακυλο τετραμικών οξέων.

~ 27 ~

3.1. Σύνθεση 3-άκυλο τετραμικών οξέων

Οι Yong-Chul Jeong και Mark G. Moloney μελέτησαν τη σύνθεση 3-ακυλο τετραμικών οξέων μέσω της Ο-ακυλίωσης με καρβοξυλικά οξέα, που ακολουθείται από τη μετάθεση της ακυλομάδας. Η ακολουθία της ακυλίωσης αυτής μεσολαβείται από DCC και DMAP, και είναι πολύ ευαίσθητη στη φύση του υποκαταστάτη του αζώτου (R¹), στη φύση του καρβοξυλικού οξέος (R²CO₂H) και στη ποσότητα του DMAP. Η ακυλίωση των N-ακυλο τετραμικών οξέων με αλκυλο καρβοξυλικό οξύ χρησιμοποιώντας 1.3eq DMAP και 1.1eq DCC είχε ως αποτέλεσμα την απευθείας μετανάστευση της ακυλομάδας. Αυτό οφείλεται στη υπερβολική ποσότητα DMAP. Ενώ τα N-αλκυλιωμένα τετραμικά οξέα και τα N-ακυλιωμένα τετραμικά οξέα, χρησιμοποιώντας 0.1eq DMAP και 1.1eq DCC έδωσαν τα Ο-ακυλιωμένα τετραμικά οξέα. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι η ταυτομερής ισορροπία αυτών των 3-ακυλο τετραμικών οξώνου (R¹) και όχι από την 3-ακυλομάδα.

Ο Jones και οι συνεργάτες του [45] πέτυχαν τη 3-ακυλίωση της πυρολιδινο-2,4-διόνης χρησιμοποιώντας ως καταλύτη οξέα κατά Lewis που είχε σαν αποτέλεσμα τη εισδοχή των επιθυμητών ακυλομάδων στον άνθρακα-3.



Σχήμα 3.2:Σύνθεση του 3-ακυλο τετραμικού οξέος με τη προσέγγιση του Jones.

Μια άλλη μέθοδος για τη σύνθεση Ν-ακετυλο-3-ακυλο τετραμικών οξέων, είναι η C-ακυλίωση ενός ενεργού μεθυλενίου με τον Ν-υδροξυηλεκτρίμιδο εστέρα [46]. Ο Ν-υδροξυηλεκτριμιδο εστέρα μπορεί να ετοιμαστεί εύκολα από το κατάλληλο αμινοξύ με το Ν-υδροηλεκτριμίδιο και το DCC σε άνυδρο τετραυδροφουράνιο στους 60 °C. Ακόμη, με υποκατεστημένες βενζαλδεύδες και κατάλληλες συνθήκες, μπορεί να επιτευχθεί συμπύκνωση των 3-ακυλο τετραμικών και να σχηματιστούν τα 5αρυλιδενο-3-ακυλο-τετραμικά οξέα.





Μια άλλη μέθοδος για τη σύνθεση 3-ακυλο τετραμικών οξέων είναι η κυκλοποίηση των α-ακυλο ακετάμιδο εστέρων [47]. Αρχικά γίνεται συμπύκνωση των β-κετο εστέρων με N-benzylglycinate, και ακολουθεί μια κυκλοποίηση Claisen, δίνοντας το επιθυμητό 3-ακυλο τετραμικό οξύ. Η συγκεκριμένη μέθοδος φαίνεται σχήμα 4, για συγκεκριμένους β-κετο εστέρες που οδηγούν στη σύνθεση 3-διενόυλο τετραμικών οξέων.





Η πιο διαδεδομένη μέθοδος για τη σύνθεση των 3-ακυλο τετραμικών οξέων είναι η κυκλοποίηση Dieckmann των N-(β-κετοακυλο)-αμινο εστέρων, αφού παράγει άμεσα τα 3-ακυλο τετραμικά [48]. Ένα δυνητικό μειονέκτημα της μεθόδου αυτής, το οποίο παρατηρείται συχνά είναι η ρακεμοποίηση στο άνθρακα-5 του πυρήνα. Μια εναλλακτική προσέγγιση δυο βημάτων, πρώτα παράγει το τετραμικό με τη συμπύκνωση του α-αμινοξέος ή του α-αμινο εστέρα με ένα διπολικό C-2 building block, όπως το οξύ Meldrum ή το σταθερό υλίδιο Ph₃PCCO.



Σχέδιο 3.5: Εκλεκτική 3-ακυλίωση των τετραμικών οξέων.

Στη συνέχεια τα τετραμικά οξέα που σχηματίζονται ακυλιώνονται στο άνθρακα-3 όπως καταδεικνύει ο Jones, δηλαδή με ακυλολοχλωρίδιο και οξύ κατά Lewis ή με καρβοξυλικά οξέα και N,N-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο/4-διμεθυλοαμινοπυριδίνη όπως επιδεικνύει ο Yoshi. Οι δυο αυτές τεχνικές κρύβουν δυσκολίες. Η πρώτη δεν είναι συμβατή με όξινες ευαίσθητες λειτουργίες και παραλείπει τους διπλούς δεσμούς C-C, ενώ η δεύτερη τείνει να αποτυγχάνει ασταθώς ή να αποδίδει 4-Ο-ακυλιωμένα προϊόντα. Με βάση τα πιο πάνω ο Schobert και η ομάδα του, ανέπτυξαν μια μέθοδο, για τη σύνθεση 3-ακυλο τετραμικών οξέων βασισμένη στη εκλεκτική ακυλίωση του άνθρακα-3 με το υλίδιο του φωσφόρου Ph₃PCCO. Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά ήπια ώστε να αποφευχθεί η ρακεμοποίηση των ευαίσθητων στερεοκέντρων και να επιτραπεί η εισαγωγή των υψηλά ακόρεστων πλευρικών αλυσίδων στο άνθρακα-3, οι οποίες είναι επιρρεπείς σε αναδιατάξεις και πολυμερισμό υπό τις όξινες συνθήκες της ακυλίωσης κατά Jones. Ακόμη αν κριθεί ανεπιθύμητος ο διπλός δεσμός C=C, μπορεί να αφαιρεθεί εκλεκτικά με καταλυτική υδρογόνωση.

3.2. Σύνθεση σε στερεά φάση

Μια σχετικά καινούργια μέθοδος σύνθεσης τετραμικών οξέων, που έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια είναι η μέθοδος της στερεάς φάσης. Η κατάλληλη ένωση συνδέεται με μια ρητίνη Η μέθοδος που περιγράφεται στη συνέχεια είναι κατάλληλη για τη σύνθεση 5-υποκατεστημένων τετραμικών από α-αμμωνιακό εστέρα, όπου το πρόβλημα της ρακεμοποίησης που προκαλείται από τις βασικές συνθήκες στο άνθρακα-5 ξεπερνιέται από το Ph₃PCCO δεσμευμένο σε ρητίνη [49]. Η παρασκευή του ρητινο- Ph₃PCCO (**3**) φαίνεται στο σχήμα 3.6.



Σχήμα 3.6:Σύνθεση του ρητινο-Ph3PCCO

Στη συνέχεια το ακινητοποιημένο υλίδιο (3) αντιδρά με το αμμωνιακό άλας (4) και δίνει το φωσφορικό άλας (5). Μετά ακολουθεί η αποπρωτονίωση του φωσφορικού άλατος με DBU σε θερμοκρασία δωματίου, που δίνει το αμιδουλίδιο (6), το οποίο με θέρμανση υπόκειται σε ενδομοριακή αλκενίωση Wittig για να δώσει τα τετραμικά οξέα (σχήμα 3.7). Το ακινητοποιημένο υλίδιο μπορεί να αντιδράσει τόσο με πρωτεύοντες όσο και με δευτερεύοντες α-αμινο εστέρες καθώς επίσης και με τα αμμωνιακά τους άλατα για να δώσουν τα τετραμικά. Ακόμη τα τετραμικά οξέα που συνθέτονται με αυτή τη μέθοδο είναι απαλλαγμένα από το οξείδιο του φωσφόρου το οποίο απομακρύνεται δύσκολα. Η μέθοδος της στερεάς φάση υπερτερεί εκείνης που το Ph₃PCCO βρίσκεται σε διάλυμα αφού η τελευταία συχνά δίνει ρακεμικά προιόντα.



Σχήμα 3.7: Σύνθεση τετραμικών οξέων με την μέθοδο της στερεάς φάσης.

Η πιο πάνω διαδικασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη σύνθεση 3-ακυλο τετραμικών οξέων τα οποία είναι φυσικά τετραμικά. Αυτό γίνεται εφικτό με ακυλίωση των τετραμικών οξέων με το κατάλληλο ακυλοχλωρίδιο στη παρουσία BF₃.OET₂. Στο σχήμα7 δείχνεται η σύνθεση του τενζουανικού οξέος με τη μέθοδο της στερεάς φάσης και με χρήση της 3-ακυλίωσης.



Σχήμα 3.8:Σύνθεση του τενζουανικού οξέος.

 $\sim 31 \sim$

3.3 Τα τετραμικά οξεα ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση στατίνης και αμιδίων

Τα τετραμικά οξέα είναι σημαντικά ενδιάμεσα για την σύνθεση αναλόγων της στατίνης, που λειτουργούν ως αναστολείς του ενζύμου αγγειοτενσιγενάση (renin) και σημαντικά ενδιάμεσα για τη σύνθεση οπτικώς ενεργών παραγώγων β-υδροξυ-γαμινοξέων. Ακόμη, χρησιμεύουν ως ενδιάμεσα πεπτιδίων και πεπτιδομιμιτικών.

Ακολούθως θα δούμε πως μπορεί να επιτευχθεί η σύνθεση της στατίνης **5** (σχέδιο3.9) χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση Ν-υποκατεστημένο τετραμικό οξύ που προήλθε από το Ν-καρβοξυανυδρίτη της ουρεθάνης [50]. Η στατίνη(3S,4S-4αμινο-3-υδροξυ-6-μεθυλοεπτανοικό οξύ) είναι ένα ασυνήθιστο β-υδροξυ-γ-αμινοξύ το οποίο ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στη ουσία pepstatin. Το pepstatin, είναι ένα φυσικό, αντιβιοτικό πεμπτίδιο το οποίο λειτουργεί σαν μη εκλεκτικός αναστολέας των πρωτεασών.

Το βήμα κλειδί σε αυτή τη σύνθεση είναι η στερεοεκλεκτική αφαίρεση του Ναλκυλο καρβονυλίου του τετραμικού οξέος **3**. Η στερεοεκλεκτικότητα αυτή εξαρτάται πάρα πολύ από τη υποκατάσταση πάνω στο άζωτο.

Ο Ν-καρβοξυανυδρίτης 1 αντιδρά με οξύ του Meldrum στη παρουσία τριαιθυλαμίνης (TEA), δίνοντας την ένωση 2 σε λίγα μόνο λεπτά. Στη συνέχεια η ένωση 2 κυκλοποιείται, σχηματίζοντας το εναντιομερές παράγωγο τετραμικού οξέος 3. Όπως προαναφέρθηκε νωρίτερα με στερεκλεκτική αφαίρεση του Ν-αλκυλοκαρβο-νυλίου της ένωσης 3, παράγεται η (4S,5S)-Ν-αλκοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-5αλκυλοπυρολιδιν-2-όνη, η οποία μετά από υδρόλυση δίνει τη στατίνη.



Σχέδιο 3.9: Σύνθεση της στατίνης, από το ενδιάμεσο τετραμικό οξύ.

Τα τετραμικά οξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ενδιάμεσα για τη σύνθεση αμιδίων, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να δοκιμαστούν ως αναστολείς του ενζύμου UPPS(undecaprenyl pyrophosphate synthase) που είναι απαραίτητο για την επιβίωση του βακτηρίου [51]. Το ένζυμο UPPS καταλύει το σχηματισμό του διπλού δεσμού cis- κατά τη διάρκεια της διαδοχικής συμπύκνωσης των μορίων IPP(eight isopentenyl pyrophosphate) για να σχηματίσουν το C₅₀ undecaprenyl pyrophosphate, που είναι ο φορέας λιπιδίων για τις πρόδρομες δομές του κυτταρικού τοιχώματος. Στη συνέχεια παραθέτουμε τη διαδικασία σύνθεσης αμιδίων, από υποκατεστημένα τετραμικά οξέα στη θέση-3.

Ξεκινάμε με πρώτη ύλη το ρακεμικό μεθυλεστέρα του α-αμινοξέος 1, ο οποίος διατίθεται στο εμπόριο, και κάνουμε ακυλίωση με μέθυλο μαλονυλοχλωρίδιο και έτσι καταλήγουμε στο ενδιάμεσο 2. Το ενδιάμεσο 2 υπόκειται σε κυκλοποίηση με συνθήκες των Lacey-Dieckman, και σχηματίζεται το 3-μεθοξυκαρβονυλο τετραμικό οξύ 3. Στη συνέχεια προσθέτουμε τη επιθυμητή αμίνη για να σχηματιστεί το 3-καρβοξιαμίδιο 4.



Σχέδιο3.10: Σύνθεση του αμιδίου **4**. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (α)μεθυλο μαλονυλοχλωρίδιο, CH₂Cl2, Et₃N, θ .δ, 2 h, (b) NaOMe, MeOH, reflux, 2h, (γ) THF or EtOH, 100-120°C, 5-8 min.

4. ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ

Τα μέταλλα μετάπτωσης αντιπροσωπεύουν τα στοιχεία του d μπλοκ, το περιλαμβάνει τις ομάδες 3-12 του περιοδικού πίνακα. Τα d τροχιακά τους είναι ασυμπλήρωτα. Αυτή τους η ιδιότητα αποτέλεσε την αρχή των συμπλόκων ή ενώσεις εντάξεως. Η δομή του μεταλλικού συμπλόκου αποτελείται από ένα κεντρικό, μεταλλικό άτομο, δεσμευμένο με μια σειρά από μόρια ή ανιόντα που το περιβάλλουν. Στα μέσα του 1870's o Sophus Jorgensen στη Δανία, σύνθεσε για πρώτη φορά ενώσεις με συζευμένο μέταλλο. Το 1893 έγινε η μεγάλη ανακάλυψη σε αυτό τον τομέα όταν ο Alfred Werner ερεύνησε μια σειρά από ενώσεις, οι οποίες περιείχαν κοβάλτιο, χλώριο και αμμωνία. Για τη δουλειά του, του απονεμήθηκε το βραβείο Νόμπελ το 1913.

Τα μέταλλα μετάπτωσης σημαντικό μέρος στη ιατρική βιοχημεία. Η έρευνα όσον αφορά την αξιοποίηση των συμπλόκων των μετάλλων μετάπτωσης ως φάρμακα για την θεραπεία διαφόρων ανθρώπινων ασθενειών, όπως καρκινώματα, περιορισμός των μολύνσεων, διαβήτης, φλεγμονές, και νευρολογικές παθήσεις, έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο. Τα μέταλλα μετάπτωσης επιδεικνύουν διαφορετικές οξειδωτικές καταστάσεις και μπορούν αλληλεπιδράσουν με ένα αριθμό από αρνητικά φορτισμένα μόρια. Αυτή η ιδιότητα τους, ξεκίνησε τη ανάπτυξη φαρμάκων με βάση τα μέταλλα, με υποσχόμενες φαρμακολογικές εφαρμογές και η οποία μπορεί να προσφέρει μοναδικές θεραπευτικές ευκαιρίες.

21	22	23	24	25	²⁶	27	28	29	30
Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
	72	73	74	⁷⁵	76	77	78	79	80
	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg
	104	105	106	107	108	109	110	111	112
	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn

Σχήμα 4.1: Τα 38 στοιχεία μετάπτωσης.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στα εξής μέταλλα μετάπτωσης:

- Α) Κοβάλτιο
- B) Νικέλιο
- Γ) Χαλκός
- Δ) Ψευδάργυρος

4.1 Κοβάλτιο (Co)

Το κοβάλτιο ήταν γνωστό από το 1500 π.Χ, όπου χρησιμοποιήτο από τους Αιγύπτιους και τους Βαβυλώνιους. Το όνομα του προέρχεται από τη μεσαιωνική λέξη Kobold, η οποία συνδέεται με τη γερμανική μυθολογία. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Σουηδό Brandt το 1753, από το ορυκτό σμαλτίνη [52α]. Οι κυριότερες ενώσεις του κοβαλτίου βρίσκονται στις οξειδωτικές καταστάσεις +2 και +3. Σπανιότερα απαντώνται ενώσεις του κοβαλτίου στις καταστάσεις -1, 0, και +1.

To Co(II) αντιστοιχεί σε ηλεκτρονιακή απεικόνιση $4s^0 3d^7$:

ToCo(III)
$$\uparrow$$
 \uparrow \uparrow <



Οι σύμπλοκες ενώσεις του Co(III) είναι πολυάριθμες. Όλα τα σύμπλοκα του Co(III) είναι οκταεδρικά, όπως τα σύμπλοκα ανιόντα: $[Co(NO_2)_6]^{3-}$, $[Co(CN)_6]^{3-}$ ή σύμπλοκα κατιόντα $[Co(NO_3)_6]^{3+}$. Σχεδόν όλα τα σύμπλοκα του είναι χαμηλού spin, όπως αυτά που αναφέρθηκαν πιο πάνω και τα οποία είναι οκταεδρικά λόγω της d^2sp^3 υβριδοποιήσεως.





Το Co(III) έχει μεγάλη τάση για ένωση με περιφερειακούς υποκαταστάτες που περιέχουν ως άτομο δότη αζώτου. Τέτοιοι υποκαταστάτες είναι οι NH₃, NO₂⁻, NCS⁻ κ.α. Υπάρχουν όμως και σύμπλοκα με άτομα δότη οξυγόνο, όπως εκείνα που έχουν περιφερειακούς υποκαταστάτες H₂0, CO₃⁻, OH⁻ κ.α.

Στην οξειδωτική κατάσταση +2 το κοβάλτιο δίνει αρκετά σύμπλοκα εκ των οποίων κάποια είναι οκταεδρικά και κάποια τετραεδρικά. Το Co²⁺ έχει το

χαρακτηριστικό γνώρισμα ότι σχηματίζει ευκολότερα από τα άλλα στοιχεία μεταπτώσεως, τετραεδρικά σύμπλοκα. Επίσης τόσο τα υδατο-σύμπλοκα του όσο και τα χλώροσύμπλοκα του είναι ανθεκτικά στην οξείδωση.

Το πιο αντιπροσωπευτικό φυσικό σύμπλοκο του κοβαλτίου είναι η βιταμίνη B12 ή αλλιώς κοβαλαμίνη. Η βιταμίνη B12 είναι ένας γενικός όρος για όλες τις βιολογικά ενεργές κοβαλαμίνες στον άνθρωπο. Το λειτουργικό κομμάτι της βιταμίνης B12 είναι το κεντρικό άτομο κοβαλτίου.

Στο σχήμα παρουσιάζονται και δυο άλλα σύμπλοκα του κοβαλτίου με υποκαταστάτες δυο φάρμακα, το naproxen και το tolfenamic acid, τα οποία δεν είναι φυσικά προϊόντα. Η σύνθεση των συμπλόκων αυτών έγινε με σκοπό να εξεταστεί η βιολογική τους δραστηριότητα σε σχέση με τους υποκαστάτες τους.



Σχημα 4.2: Η βιταμίνη Β12
4.2 Νικέλιο (Ni)

Το νικέλιο θεωρείται ότι χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην Κίνα περίπου το 1000 π.χ με την μορφή ενός αρκετά σύνθετου κράματος για την εποχή εκείνη. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Σουηδό Cronstedt [52β].

Το νικέλιο είναι λαμπρό αργυρόλευκο μέταλλο, αρκετά σκληρό και ασθενώς σιδηρομαγνητικά. Έχει σ.τ 1453 ⁰C και σ.ζ 2750 ⁰C. Διακρίνεται για την ελαττωμένη χημική του δραστικότητα. Το οξυγόνο δεν το προσβάλει στη συνηθισμένη θερμοκρασία.

Η οξειδωτική κατάσταση στην οποία απαντώνται οι διάφορες ενώσεις του νικελίου είναι η +2. Πολύ σπάνια ανευρίσκονται ενώσεις με οξειδωτικές καταστάσεις +3 και +4 ενώ από τις χαμηλές περισσότερο κοινές είναι η +1 και 0.

Η οξειδωτική κατάσταση +1 έχει ηλεκτρονιακή απεικόνιση $4s^1 3d^8$, η +2 $3d^8$, η +3 $3d^7$ και η +4 $3d^6$.

Το νικέλιο στην οξειδωτική κατάσταση +2 δίνει την μεγαλύτερη σταθερότητα στις απλές ενώσεις. Η κατανομή των ηλεκτρονίων στα d τροχιακά είναι η ακόλουθη

$$\uparrow \downarrow \ \uparrow \downarrow \ \uparrow \downarrow \ \uparrow \ \uparrow$$

Το Ni(II) σχηματίζει μεγάλο αριθμό συμπλόκων, τα οποία διακρίνονται σε κατιοντικά, ανιοντικά και ουδέτερα. Τα σύμπλοκα αυτά έχουν τριών ειδών γεωμετρίες την οκταεδρική, την τετραεδρική και την επίπεδη τετραγωνική.

Τα σύμπλοκα Ni(II) είναι κυρίως εξαεντεταγμένα , τετραεντεταγμένα και πολύ σπάνια πενταεντεταγμένα.



Σχήμα 4.3 : Το ουδέτερο, επιπεδο, τετραγωνικό σύμπλοκο νικελοδιμεθυλογλυοξύμη.

4.3 Χαλκός

Ο χαλκός είναι γνωστός από το 6000 π.χ. Το λατινικό του όνομα Cuprum το έλκει από την Κύπρο όπου τόσο οι Έλληνες όσο και οι Ρωμαίοι προμηθεύοντο τον χαλκό. Ο χαλκός είναι μέταλλο με ερυθρωπή χροιά, σ.τ 1083 ⁰C και σ.ζ 2595 ⁰C. Είναι αρκετά μαλακό και έλατο μέταλλο, με ηλεκτρική αγωγιμότητα εξαιρετικά μεγάλη ώστε μόνο ο άργυρος να υπερτερεί του χαλκού ως προς αυτήν απ'όλα τα άλλα μέταλλα [52γ].

Η ηλεκτρονιακή απεικόνιση του χαλκού είναι $3d^{10} 4s^1$. Παρ'όλο που έχει ένα μόνο ηλεκτρόνιο στο 4s τροχιακό, αυτό δύσκολα ιονίζεται για αυτό ο χαλκός δεν είναι και τόσο δραστικό στοιχείο.

Ο χαλκός παρουσιάζει οξειδωτικές καταστάσεις +1, +2 και +3. Η σπουδαιότερη οξειδωτική κατάσταση για τον χαλκό είναι η +2 που αντιστοιχεί σε ηλεκτρονιακή της εξώτερης στοιβάδας του ιόντος $3d^9$.





Σχήμα 4.4: Οκταεδρικά σύμπλοκα του χαλκού

4.4 Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος ήταν γνωστός από την εποχή του ορείχαλκου. Οι αρχαίοι λαοί παρασκευάζαν τον ορείχαλκο από το ορυκτό του ψευδαργύρου σμισθονίτη (ZnCO₃) με θέρμανση μαζί με άνθρακα και χαλκό. Ο ψευδάργυρος είναι αρκετά σπάνιο μέταλλο και η διάδοση του στη γη συμβαδίζει με το νικέλιο. Το σημείο τήξεως του είναι 420 ⁰C και το σημείο ζέσεως του 907 ⁰C. Ο ψευδάργυρος είναι ένα από τα δραστικότερα μέταλλα και διαλύεται εύκολα σε πυκνά και αραιά οξέα με έκλυση υδρογόνου. Επίσης διαλύεται στις βάσεις και σχηματίζει ευδιάλυτα υδροξυσύμπλοκα [52δ].

Όλες οι σταθερές και γνωστές ενώσεις του ψευδαργύρου είναι της οξειδωτικής καταστάσεως +2.

Η βασικότητα στον ψευδάργυρο είναι αρκετά θεμελιωμένη διότι το οξείδιο του είναι βασικό, αυτό όμως δεν απκλείει την ύπαρξη λιγοστού επαμφοτερίζοντα χαρακτήρα.

Ο ψευδάργυρος έχει ηλεκτρονιακή απεικόνιση στην εξώτατη στοιβάδα $3d^{10}$ $4s^2$ και το ιόν του Zn^{+2} έχει ηλεκτρονιακή απεικόνιση $3d^{10}$. Με τον σχηματισμό τετραεδρικών ή οκταεδρικών συμπλόκων το ιόν Zn^{+2} χρησιμοποιεί τα τροχιακά 4s, 4p και 4d τα οποία είναι κενά. Όλα τα σύμπλοκα που σχηματίζει ο ψευδάργυρος είναι εξωτερικών τροχιακών και κυρίως με sp^3 και sp^3d^2 υβριδοποίηση.Ο ψευδάργυρος σχηματίζει ανιοντικά, κατιοντικά και ουδέτερα σύμπλοκα.

Ανιοντικά σύμπλοκα είναι: $K_2[Zn(CN)_4]$, $K_4[ZnCl_4]$, $Na_2[Zn(OH)_{4]}]$ κ.α.

Κατιοντικά σύμπλοκα είναι τα εξής: $[Zn(NH_3)_4]Cl_2$, $[Zn(NH_3)_6]Cl_2$, $[Zn(H_2O)_6](ClO_4)_2$.

Τα ουδέτερα σύμπλοκα του ψευδαργύρου δυνατόν να είναι χηλικά ή μη. Χαρακτηριστικά μη χηλικά σύμπλοκα είναι αυτά που σχηματίζει ο ψευδάργυρος με αμίνες και σουλφίδια (σχήμα 4.5 α, β). Ενδιαφέροντα χηλικά σύμπλοκα του ψευδαργύρου, τα οποία είναι ουδέτερα, είναι ο διθειοκαρβαμιδικός ψευδάργυρος (R₂NCS₂)₂Zn και ο ακετυλακετονικός ψευδάργυρος.



Σχήμα 4.5

~ 39 ~

Επίσης υπάρχουν ανιοντικά και κατιοντικά χηλικά σύμπλοκα του ψευδαργύρου. Χαρακτηριστικό χηλικό ανιόν είναι το οξαλατοψευδαργυρικό (σχήμα 4.6), χηλικό κατιόν αρκετά ενδιαφέρον είναι το τριαιθυλενοδιαμινάτο ψευδαργυρικό.Τα περισσότερα σύμπλοκα του ψευδαργύρου είναι τετραεδρικά.



Σχήμα 4.6

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε είναι ιδιαίτερα σύντομη, αφού σε μόλις δυο στάδια λαμβάνονται τα τελικά προιόντα. Χρησιμοποιείται ως ακυλιωτικό μέσο η αρυλίδενοοξαζολόνη η οποία προστατεύει και την αμινομάδα. Σε περίπτωση που η αρυλιδενοξαζολόνη είναι εμπορικά διαθέσιμη τότε το τελικό προιόν λαμβάνεται σε ένα στάδιο. Η σύνθεση της αζλακτόνης πραγματοποιείται με αντίδραση ενός σταδίου από τη Ν-ακετυλογλυκίνη . Η Ν-ακετυλογλυκίνη παρουσία του οξικού ανυδρίτη κυκλοποιείται προς 5-μεθυλοξαζολόνη αποβάλλοντας ένα μόριο νερού.



Σχήμα 1: Σύνθεση της 4-βενζυλυδενοαζλακτόνης.

Η βάση που χρησιμοποιήθηκε για το σχηματισμό του ανιόντος της ένωσης ενεργού μεθυλενίου ήταν το NaH. Η αναλογίες των αντιδρώντων ήταν 1 ισοδύναμο αζλακτόνης προς 2 ισοδύναμα ενεργού μεθυλενίου προς 2 ισοδύναμα υδριδίου του νατρίου. Στην μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε δεν απομονώνεται η ενδιάμεση ένωση C-ακυλιώσης.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 2: Μηχανισμός σύνθεσης του Ν,3-διακετυλο 5-βεζυλιδενο τετραμικού οξέος από την 4-βενζυλιδενοαζλακτόνη.

Οι ενώσεις επιβεβαιώθηκαν από τις μετρήσεις ¹Η και ¹³C NMR και IR. Τα φάσματα του NMR σε διαλύτη CDCL₃ έδειξαν μίγμα ταυτομερών (όλες οι κορυφές εμφανίστηκαν σε ζεύγη). Στο σχήμα 5 παρουσιάζονται οι ταυτομερείς δομές του N,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος.Το κυρίαρχο ταυτομερές είναι το **a**.



Σχήμα 3: Οι ταυτομερείς μορφές του Ν,3-διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικού οξέος.

Για την παρασκευή των συμπλόκων χρησιμοποιήσαμε το **N,3-διακετυλο 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος** με μέταλλα μετάπτωσης. Τα μέταλλα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν δισθενής ψευδάργυρος, χαλκός, νικέλιο και κοβάλτιο.

5.ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στις σελίδες που ακολουθούν παραθέτονται τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (¹H- NMR και ¹³C-NMR) των ενώσεων Ν-ακετυλο-γλυκινη-υδροξυ-ηλεκτριμιδο εστέρα, Ν-ακετυλο-3-βουτανουλο τετραμικό οξύ, 4-βενζυλιδενο-2-μεθυλοξαζολ-5-όνης, Ν,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενοτετραμικού οξέος και τα φάσματα IR των ενώσεων Ν,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος, [Zn(TA⁻)₂(EtOH)], [Cu(TA⁻)₂(EtOH)], [CoTA⁻)₂(EtOH)] και [Ni(TA⁻)₂(EtOH)], μαζί με την ανάλυση τους.

Τα φάσματα του ¹H- NMR έχουν παρθεί όλα με διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο. Στο φάσμα ¹³C-NMR του N,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος, επίσης χρησιμοποίηθηκε διαλύτης δευτεριωμένο χλωροφόρμιο. Το δευτεριομένο χλωροφόρμιο εμφανίζεται στα φάσματα με μία μονή κορυφή με δ 7.26. Ο σχολιασμός της θα παραλείπεται στην ανάλυση των φασμάτων.

Η καταγραφή των φασμάτων ¹H- NMR και ¹³C-NMR έγινε με τη χρήση ενός φασματογράφου Varian Gemini-2000 300 MHz που λειτουργεί στα 300 MHz (¹H) και 75 MHz (¹³C). Τα φάσματα υπέρυθρου καταγράφηκαν σε φασματοφωτόμετρο της εταιρείας Perkin Elmer, μοντέλο 267.

5.1 Φασματοσκοπική μελέτη NMR

Υδροξυ-ηλεκτριμιδο εστέρας της Ν-ακετυλο-γλυκίνης



Η πρώτη κορυφή που εμφανίζεται στα δεξιά είναι μια μονή με δ 2.07. Η κορυφή αυτή ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια και αντιστοιχεί στα 3 πρωτόνια της ακέτυλο ομάδας(N-COCH₃). Στη συνέχεια εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με δ 2.82 που ολοκληρώνεται για 4 πρωτόνια. Τα πρωτόνια αυτά αντιστοιχούν στα 4 πρωτόνια του $(CH_2)_2$ και εμφανίζονται μαζί διότι είναι συμμετρικά και μαγνητικά ισοδύναμα. Η επόμενη διπλή κορυφή με δ 4.4 ολοκληρώνεται για 2 πρωτόνια. Τα 2 πρωτόνια αντιστοιχούν στα NH<u>CH₂</u>. Το αμιδικό πρωτόνιο (NH) εμφανίζεται στο φάσμα ως μια απλή κορυφή με δ 6.23. Οι κορυφές του φάσματος είναι οι αναμενόμενες. Οι μονές κορυφές με δ 1.20, 1.85 και 3.75 οφείλονται σε ακαθαρσίες.

Ν-ακέτυλο-3-βουτανόυλο τετραμικό οξύ



Η πρώτη κορυφή από τα δεξιά είναι μια τριπλή κορυφή με δ 1.02. Η κορυφή αυτή ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια τα οποία αντιστοιχούν στα 3 πρωτόνια του CH₂ CH₃. Η επόμενη κορυφή είναι μια τετραπλή με δ 1.75 η οποία ολοκληρώνεται 2 πρωτόνια τα οποία αντιστοιχούν στα CH₂CH₂CH₃. Εδώ αναμέναμε μια εξαπλή κορυφή αφού έχουμε πολλαπλότητα έξι. Ακολουθεί μια διπλή κορυφή με δ 2.6 που ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια τα οποία αντιστοιχούν στην ακετυλο ομάδα . Στη συνέχεια έχουμε μια τριπλή κορυφή με δ 2.92 η οποία ολοκληρώνεται για 2 πρωτόνια για τα 2 ίδια πρωτόνια του πενταμελούς δακτυλίου, αφού αντιστοιχούν σε ταυτομερής μορφές



Στο φάσμα αυτό διακρίνουμε μια μονή κορυφή με δ 2.41 η οποία ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια. Τα 3 πρωτόνια αντιστοιχούν στα πρωτόνια της μεθυλο ομάδας (N=CCH₃). Ακολουθεί ακόμα μία μονή κορυφή με δ 7.15 που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο το οποίο αντιστοιχεί στο βινυλικό πρωτόνιο. Η επόμενη κορυφή είναι μια τριπλή με δ 7.44 και ολοκληρώνεται για 3 πρωτόνια, τα οποία αντιστοιχούν στο 1 παρα- και στα 2 μετα- πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου. Τέλος διακρίνουμε μια τριπλή κορυφή με δ 8.07 η οποία ολοκληρώνεται για τα 2 πρωτόνια στη θέση όρθοτου αρωματικού δακτυλίου.

Ν,3-διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικό οξύ



Η πρώτη κορυφή που βρίσκουμε από τα δεξιά είναι μια διπλή με δ 2.61 η οποία ολοκληρώνεται για 6 πρωτόνια, τα οποία αντιστοιχούν στις N,3-ακετυλο ομάδες. Η δ 2.60 αντιστοιχεί στη COCH₃ στη θέση 3 του δακτυλίου ενώ η N-COCH₃ εμφανίζεται μετατοπισμένη στα αριστερά με δ 2.62. Αυτό οφείλεται στο ότι το CH₃ της N-ακετυλο ομάδας είναι περισσότερο αποπροστατευμένο από το CH₃ της 3-ακετυλο ομάδας λόγω της μεγαλύτερης ηλεκτραρνητικότητας του αζώτου έναντι του άνθρακα. Τα 5 πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου μαζί με το βινυλικό πρωτόνιο εμφανίζονται μαζί με δ 7.22-7.36. Το πρωτόνιο του υδροξυλίου δεν το παρατηρήσαμε.



Το πιο πάνω φάσμα, είναι το φάσμα άνθρακα-13 του Ν,3-διακετυλο-5βενζυλίδενο τετραμικού οξέος σε διαλύτη χλωροφόρμιο. Η κορυφή με δ 24.6 αναφέρεται στο μεθύλιο της ακέτυλο ομάδας του άνθρακα-3 (CH₃COC-3), ενώ η κορυφή με δ 26.6 ανήκει στο μεθύλιο της ακέτυλο ομάδα που είναι προσκολημμένη στο άζωτο (CH₃CON). Η κορυφή με δ 102.9 αναφέρεται στον άνθρακα-3 του τετραμικού δακτυλίου και η επόμενη κορυφή με δ 122.9 αναφέρεται στον άνθρακα που είναι ενωμένος με το φαινύλιο. Οι τέσσερεις κορυφές με δ 126.9, 128.2, 129.9 και 130.6 αναφέρονται στους άνθρακες του φαινυλίου. Η επόμενη κορυφή που βλέπουμε αναφέρεται στον άνθρακα-5 και έχει δ 134.1. Η κορυφή με δ 166.3 είναι του άνθρακα-2. Στον άνθρακα της ακετυλο ομάδας του αζώτου και του άνθρακα-3 του δακτυλίου αντιστοιχούν οι κορυφές με δ 168.5 και 182.9 αντίστοιχα. Τέλος η κορυφή με δ 196.6 αντιστοιχεί στον άνθρακα-4.

Το σχήμα που ακολουθεί αντιστοιχεί στο φάσμα IR του N,3-διακετυλο-5βενζυλιδενο τετραμικού οξέος. Η κορυφή 1654 cm⁻¹ αντιστοιχεί στη ταλάντωση (ν) του δεσμού C=O της ενολικής μορφής του τετραμικού οξέος. Οι διπλοί δεσμοί C=C και αρωματικοί δεσμοί αντιστοιχούν στη κορυφή 1621 cm⁻¹.



Σχήμα 5.1: Φάσμα IR του Ν,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος

5.2. Φασματοσκοπική ανάλυση υπέρυθρων των συμπλόκων [Cu(TA⁻)₂(EtOH)], [CoTA⁻)₂(EtOH)] και [Ni(TA⁻)₂(EtOH)].

Κάποιες ενδεικτικές τιμές για φάσματα IR για τα στοιχεία μεταπτώσεως του χαλκού, του κοβαλτίου και του νικελίου είναι [53]:

 Cu^{2+} , ν C=O 1720 cm⁻¹, 1672 cm⁻¹, ν Μέταλλου- Οξυγόνου + ν (CC) 541 cm⁻¹ και ν (MO) 360 cm⁻¹.

 Co^{2+} , v (C=O) 1707 cm⁻¹.

 Ni^{2+} , v (C=O) 1589 cm⁻¹, δ (C=O) 737 cm⁻¹ και v (MO) 290 cm⁻¹.

Στο σχήμα που ακολουθεί φαίνεται το φάσμα υπέρυθρων του συμπλόκου [Cu(TA⁻)₂(MeOH)]. Η κορυφή 1733 cm⁻¹ οφείλεται στις ταλαντώσεις του δεσμού C=O. Το N,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικό οξύ βρίσκεται στην κέτο μορφή όταν σχηματίζει το σύμπλοκο του χαλκού γι'αυτό το λόγο υπάρχει μετατόπιση της κορυφής σε πιο μεγάλα μήκη σε σχέση με την αντίστοιχη κορυφή στο φάσμα του τετραμικού οξέος. Η κορυφή με μήκος 1587 cm⁻¹ οφείλεται στου διπλούς δεσμούς C=C και στους αρωματικούς δεσμούς.



Σχήμα 5.2: Το φάσμα υπέρυθρων του $[Cu(TA^{-})_2(MeOH)]$

Το φάσμα υπέρυθρων του συμπλόκου του κοβαλτίου φαίνεται στο σχήμα . Η ταλάντωση του δεσμού C=O εμφανίζεται με την κορυφή με μήκος 1737 cm⁻¹ ενώ οι αρωματικοί δεσμοί και οι διπλοί δεσμοί εμφανίζονται με την κορυφή 1602 cm⁻¹.

Το φάσμα υπέρυθρων του συμπλόκου του νικελίου φαίνεται στο σχήμα . Η ταλάντωση του δεσμού C=O εμφανίζεται με την κορυφή με μήκος 1733 cm⁻¹ ενώ οι αρωματικοί δεσμοί και οι διπλοί δεσμοί εμφανίζονται με την κορυφή 1604 cm⁻¹.







Σχήμα 5.3: Το φάσμα υπέρυθρων του [Ni(TA⁻)₂(EtOH)]

6. ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΚΥΣΗ ΔΟΜΗΣ ΜΕ ΑΚΤΙΝΕΣ Χ

Η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά εργαλεία μαζί με το NMR για την οργανική σύνθεση. Από τη κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες, τόσο για τη διάταξη των ατόμων στα μόρια, αλλά και για τις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις στο κρυσταλλικό πλέγμα των μορίων.

Στη κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ, μια δέσμη ακτίνων Χ προσκρούει έναν κρύσταλλο και σκεδάζεται σε πολλές καθορισμένες κατευθύνσεις. Από τις εντάσεις και τις γωνίες αυτών των ακτινών, ο κρυσταλλογράφος με τη βοήθεια ειδικών υπολογιστικών εφαρμογών παράγει μια εικόνα τριών διαστάσεων της ηλεκτρονιακής πυκνότητας εντός του κρυστάλλου. Από αυτήν, μπορούν να καθοριστούν οι ακριβείς θέσεις των ατόμων και μορίων σε ένα κρύσταλλο καθώς και τα μήκη και οι γωνίες των δεσμών. Έτσι λαμβάνεται μια τρισδιάστατη απεικόνιση ενός μεμονωμένου μορίου, καθώς και την αλληλεπίδραση του με τα γειτονικά μόρια.

Στη συνέχεια αναλύονται τα κρυσταλλογραφικά δεδομένα του N,3-διακετυλο-5 βενζυλυδενο τετραμικού οξέος και του συμπλόκου του με τον ψευδάργυρο (Zn II).

6.1Ν,3-διακετυλο-5 βενζυλυδενο τετραμικό οξύ

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε θερμοκρασία 150(2)Κ σε ένα Bruker apex II CCD diffractometer $\chi \rho \eta \sigma \mu \rho \sigma \omega \sigma \omega \tau \alpha \zeta$ MOK α radiation (λ =0.71073 Å). H δομή αναλύθηκε με άμεσες μεθόδους και καθορίστηκε με βάση F2 χρησιμοποιώντας όλες τις αντανακλάσεις. Όλα τα άτομα εκτός από το υδρογόνο καθορίστηκαν γρησιμοποιώντας ανισοτροπικές παραμέτρους αντικατάστασης και τα άτομα υδρογόνου που είναι συνδεδεμένα με άνθρακα εισήχθησαν στις υπολογισμένες θέσεις με βάση υπολογιστικό μοντέλο. Το άτομο υδρογόνου που είναι συνδεδεμένο με το οξυγόνο εντοπίστηκε μέσω χαρτών διαφοράς και 01 συντεταγμένες βελτιστοποιήθηκαν. Οι παράμετροι της συλλογής δεδομένων και βελτιστοποίησης παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί.

Οι παράμετροι της συλλογής δεδομένων και βελτιστοποίησης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Empirical formula	C15 H13 N O4
Formula weight	271,26
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a=3.9451(9) Å α =113.488(3)°
	b=12.195(3) Å β=91,711(3)°
	c=14.380(3) Å γ=90.875(3)°
Volume	633.9(2) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.421 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.104 mm ⁻¹
F(000)	284
Crystal size	0.45 x 0.22 x 0.07 mm ³
Crystal description	colourless latn
Theta range for data collection	1.55 to 26.37°
Index ranges	-4<=h<=4,-15<=k<=15,-17<=I<=17
Reflections collected	7256
Completeness to theta = 26.37°	99.7%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9927 and 0.9546
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2564 / 0 / 1
Goodness-of-fit on F ²	1.024
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1=0.0394, wR2=0.0929
R indices (all data)	R1=0.0608, wR2=0.1031
Largest diff. peak and hole	0.203 and -0.226 e. Å $^{-3}$

Πίνακας 1: Κρυσταλλικά δεδομένα βελτιστοποίησης δομής

Η κρυσταλλική δομή απεικονίζεται στο σχήμα



Σχήμα 6.1: Μοριακή δομή του Ν-ακετυλο-3 ακετυλο-5-βενζυλιδενοτετραμικού οξέος. Η διακεκομμένη γραμμή αναπαριστά δεσμό υδρογόνου. Τα θερμικά ελλειψοειδή είναι σχεδιασμένα στο 50% του επιπέδου πιθανότητας.

Από τις 4 διαμορφώσεις ισομερών που αναφέρθηκαν προηγουμένα, αποδεικνύεται από την κρυσταλλογραφική ανάλυση ότι σε στερεά φάση κυρίαρχη είναι η πρώτη. Ο δεσμός μεταξύ C(6)-O(8) έχει μήκος 1.26 Å, επομένως είναι διπλός (καρβονύλιο, C=O: 1.23 Å), όπως και ο C(2)-O(20) (1.22 Å) σε αντίθεση με τον C(4)-O(9), που έχει μήκος 1.31 Å και έχει μερικώς χαρακτήρα διπλού δεσμού. Ο δεσμός C(3)-C(4) είναι διπλός (C=C 1.34 Å) αφού έχει μήκος 1.38 Å. Καθοριστικής σημασίας για τον προσδιορισμό του κυρίαρχου ταυτομερούς είναι η θέση του ατόμου υδρογόνου στον ενδομοριακό δεσμό υδρογόνου O(9)-H(9)-O(8). Η απόσταση του δεσμού O(9)-H(9) υπολογίστηκε 1.08 Å, ενώ του δεσμού O(8)-H(9) 1.62 Å, απ'όπου συμπεραίνουμε ότι όσον αφορά την ταυτομέρεια, η δομή αντιστοιχεί στο ταυτομερές α. Ακόμη, από το X-ray διαπιστώνουμε πως το μόριο κατέχει τη z διαμόρφωση στον εξωκυκλικό διπλο δεσμό σε στερεά φάση.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται συνολικά όλα τα μήκη δεσμών του μορίου.

Πίνακας 2: Μήκη δεσμών (Å) του μορίου

Δεσμός	Μήκος Å Δεσμός		Μήκος Â
N(1)-C(17)	C(17) 1.419(2) C(6)-C(7)		1.491(3)
N(1)-C(5)	1.433(2)	C(10)-C(11)	1.456(2)
N(1)-C(2)	1.435(2)	C(11)-C(16)	1.403(2)
C(2)-O(20)	1.218(2)	C(11)-C(12)	1.404(2)
C(2)-C(3)	1.453(2)	C(12)-C(13)	1.384(3)
C(3)-C(4)	1.383(2)	C(13)-C(14)	1.382(3)
C(3)-C(6)	1.442(3)	C(13)-C(15)	1.389(3)
C(4)-O(9)	1.314(2)	C(15)-C(16)	1.383(3)
C(4)-C(5)	1.455(2)	C(17)-O(18)	1.212(2)
C(5)-C(10)	1.353(2)	C(17)-C(19)	1.496(2)
C(6)-O(8)	1.259(2)	C(6)-C(7)	1.491(3)

Όπως φαίνεται στα σχήματα 3-... που ακολουθούν το μόριο είναι στραμμένο. Η γωνιά μεταξύ των δακτυλίων είναι 27.42(8)°, και η γεωμετρία στο άζωτο δεν είναι επίπεδη.



Σχήμα 6.2: Μοριακή δομή του Ν-ακετυλο-3-ακετυλο-5-βενζυλιδενοτετραμικού οξέος. Υπό αυτή την γωνία παρατήρησης φαίνεται καθαρά η γωνία μεταξύ των δακτυλίων.

Πίνακας 3: Γωνίες δεσμών του μορίου.

Δεσμός	Γωνία (°)	Δεσμός	Γωνία (°)
C(17)-N(1)-C(5)	122.39(13)	22.39(13) O(8)-C(6)-C(3)	
C(17)-N(1)-C(2)	124.62(14)	O(8)-C(6)-C(7)	120.19(17)
C(5)-N(1)-C(2)	109.64(13)	C(3)-C(6)-C(7)	121.52(17)
O(20)-C(2)-N(1)	124.82(16)	C(5)-C(10)-C(11)	135.20(17)
O(20)-C(2)-C(3)	128.69(16)	C(16)-C(11)-C(10)	118.28(16)
N(1)-C(2)-C(3)	106.48(14)	C(12)-C(11)-C(10)	124.22(15)
C(4)-C(3)-C(6)	121.84(16)	C(13)-C(12)-C(11)	117.19(16)
C(4)-C(3)-C(2)	107.96(15)	C(14)-C(13)-C(12)	121.13(17)
C(6)-C(3)-C(2)	130.17(16)	C(13)-C(14)-C(15)	119.81(17)
O(9)-C(4)-C(3)	125.96(16)	C(16)-C(15)-C(14)	119.98(18)
O(9)-C(4)-C(5)	123.37(16)	C(15)-C(16)-C(11)	120.66(18)
C(3)-C(4)-C(5)	110.57(15)	C(4)-C(3)-C(6)	120.11(16)
C(10)-C(5)-N(1)	133.38(16)	O(18)-C(17)-N(1)	118.62(15)
C(10)-C(5)-C(4)	120.91(16)	O(18)-C(17)-C(19)	123.10(16)
N(1)-C(5)-C(4)	104.80(14)	N(1)-C(17)-C(19)	118.27(14)

Στα σχήματα που ακολουθούν φαίνονται οι διαμοριακές αλληλεπιδράσεις. Σε αυτό το σύστημα παρατηρούνται ορισμένες π-αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων. Αυτές οι μη δεσμικές αλληλεπιδράσεις συντελούν στο φαινόμενο που καλείται πstacking. Το π-stacking αναφέρεται στο στοίβαγμα των μορίων σαν νομίσματα και προκαλείται από τη διαμοριακή αλληλεπικάλυψη p-τροχιακών σε π-συζευγμένα συστήματα, όπως οι αρωματικοί δακτύλιοι. Οι π-π αλληλεπιδράσεις είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην οργάνωση μορίων σε υπερμοριακές δομές (Self Assembly Structures).





Σχήμα 6.3: Διαμοριακές π-π αλληλεπιδράσεις στην κρυσταλλική δομή του N,3-διακετυλο-5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος

Οι κρύσταλλοι είναι τρικλινικοί και κρυσταλλώνουν στην P-1 ομάδα του χώρου. Σε κάθε μοναδιαία κυψελίδα περιέχονται δύο μόρια.



Σχήμα 6.4: Κρυσταλλική δομή κατά τον α΄ξονα b και c

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν στους δεσμούς υδρογόνου.

Πίνακας 4: Γωνίες (°) και μήκη δεσμών υδρογόνου (Å)

Δεσμός D-HΑ	Μήκος D-H	Μήκος ΗΑ	Μήκος D…A	Γωνία (°)
	(Å)	(Å)	(Å)	DHA
O(9)-H(9)O(8)	1.08(2)	1.62(2)	2.6085(19)	149.1(19)

6.2. $[Zn(L^{-})_{2}(EtOH)_{2}], L=N-\alpha\kappa\epsilon\tau\upsilon\lambda o-3-\alpha\kappa\epsilon\tau\upsilon\lambda o-5-\beta\epsilon\nu\zeta\upsilon\lambda i\delta\epsilonvotetra-mikó ozú$

Το μίγμα της αντίδρασης καταβυθίστηκε ως κρυσταλλικό στερεό. Οι κρύσταλλοι είχαν μέγεθος 1-2 mm, σχήμα κυβοειδές και χρώμα ανοικτό κίτρινοδιάφανο.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σε θερμοκρασία 150(2)Κ σε ένα Bruker apex II CCD diffractometer $\chi \rho \eta \sigma \mu \rho \sigma \omega \sigma \omega \tau \alpha \zeta$ MOK α radiation (λ =0.71073 Å). H δομή αναλύθηκε με άμεσες μεθόδους και καθορίστηκε με βάση F2 χρησιμοποιώντας όλες τις αντανακλάσεις[]. Όλα τα άτομα εκτός από το υδρογόνο καθορίστηκαν γρησιμοποιώντας ανισοτροπικές παραμέτρους αντικατάστασης και τα άτομα υδρογόνου που είναι συνδεδεμένα με άνθρακα εισήχθησαν στις υπολογισμένες θέσεις με βάση υπολογιστικό μοντέλο. Το άτομο υδρογόνου που είναι συνδεδεμένο με το οξυγόνο εντοπίστηκε μέσω γαρτών διαφοράς και οι συντεταγμένες βελτιστοποιήθηκαν.

Οι παράμετροι της συλλογής δεδομένων και βελτιστοποίησης παρατίθενται στον πίνακα που ακολουθεί.

Empirical formula	C34 H36 N2 O10 Zn
Formula weight	698.02
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)/c
Unit cell dimensions	a=10.5260(9) Å α=90°
	b=8.2462(7) Å β=01.0150(10)°
	c=19.2086(16) Å γ=90°
Volume	1636.6(2) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.416 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.811 mm ⁻¹
F(000)	728
Crystal size	0.46 x 0.30 x 0.07 mm ³
Crystal description	yellow plate
Theta range for data collection	1.97 to 28.35°
Index ranges	-13<=h<=14,-10<=k<=11,-25<=l<=25
Reflections collected	16162
Completeness to theta = 26.00°	100%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9454 and 0.7066
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4068 / 0 / 216
Goodness-of-fit on F ²	1.028
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1=0.0321, wR2=0.0817
R indices (all data)	R1=0.0407, wR2=0.0860
Largest diff. peak and hole	0.568 and -0.381 e. Å ⁻³

Πίνακας 5: Κρυσταλλικά δεδομένα και βελτιστοποίηση δομής

Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου φαίνεται στο σχήμα



Σχήμα 6.5: Μοριακή δομή του συμπλόκου του Ν-ακετυλο-3-ακετυλο-5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος με ψευδάργυρο. Τα θερμικά ελλειψοειδή είναι σχεδιασμένα στο 50% του επιπέδου πιθανότητας.

Παρατηρούμε ότι το μόριο είναι κεντροσυμμετρικό. Το μόριο διατηρεί τη Z διαμόρφωση του εξωκυκλικού διπλού δεσμού. Οι αποστάσεις μεταξύ του μετάλλου και των οξυγόνων ακολουθούν τη σειρά: Zn-O(9)<Zn-O(7)<Zn-O(30) (2.05-2.13 Å). Οι μεταβολές που παρατηρούνται στο υποκαταστάτη είναι το μήκος του δεσμού μεταξύ C(3)-C(4) ο οποίος είναι ελαφρά αυξημένος και το μήκος του δεσμού C(4)-O(9) (1.25 Å) που αντιστοιχεί σε διπλό δεσμό.

Στο πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται όλα τα μήκη δεσμών του μορίου.

Πίνακας 6: Μήκη δεσμών του μορίου.

Δεσμός	Μήκος Å	Δεσμός	Μήκος Å
Zn(1)-O(9)#1	1)-O(9)#1 2.0544(11) C(5)-C(10)		1.337(2)
Zn(1)-O(9)	2.0544(11)	C(6)-O(7)	1.253(2)
Zn(1)-O(7)#1	2.0743(12)	C(6)-C(8)	1.500(2)
Zn(1)-O(7) #1	2.0744(12)	C(10)-C(11)	1.466(2)
Zn(1)-O(30)	2.1353(11)	C(11)-C(16)	1.397(2)
Zn(1)-O(30) #1	Zn(1)-O(30) #1 2.1353(11)		1.398(2)
N(1)-C(17)	1.395(2)	C(12)-C(13)	1.390(2)
N(1)-C(5)	1.4261(19)	C(13)-C(14)	1.386(3)
N(1)-C(2)	1.452(2)	C(14)-C(15)	1.381(3)
C(2)-O(20)	1.211(2)	C(15)-C(16)	1.388(2)
C(2)-C(3)	1.453(2)	C(17)-O(18)	1.222(2)
C(3)-C(4)	1.412(2)	C(17)-C(19)	1.497(2)
C(3)-C(6)	1.430(2)	O(30)-C(31)	1.454(2)
C(4)-O(9)	1.2529(19)	C(31)-C(32)	1.482(3)
C(4)-C(5)	1.490(2)	C(5)-C(10)	1.337(2)

Τα μόρια είναι συνδεδεμένα ως κορδέλες-ribbons, οι οποίες έχουν παράλληλο προσανατολισμό στον άξονα a, μέσω δεσμών υδρογόνου μεταξύ του υδρογόνου του οξυγόνου(30), της αιθανόλης και του οξυγόνου(18) του γειτονικού μορίου.

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερα ισχυρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κορδελών-ribbons, όπως οι ισχυρές π-π αλληλεπιδράσεις που συναντούμε στο μόριο του υποκαταστάτη.

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται οι γωνίες των δεσμών του μορίου.

Πίνακας 7: Γωνίες δεσμών του μορίου

Δεσμός	Γωνία Δεσμός		Γωνία (°)
	()		
O(9)#1-Zn(1)-O(9)	180.0	N(1)-C(2)-C(3)	106.70(13)
O(9)#1-Zn(1)-O(7) #1	89.83(4)	C(4)-C(3)-C(6)	124.89(14)
O(9)-Zn(1)-O(7) #1	90.17(4)	C(4)-C(3)-C(2)	108.99(13)
O(9) #1-Zn(1)-O(7)	90.17(4)	C(6)-C(3)-C(2)	125.79(15)
O(9)-Zn(1)-O(7)	89.83(4)	O(9)-C(4)-C(3)	129.90(14)
O(7)#1-Zn(1)-O(7)	180.0	O(9)-C(4)-C(5)	122.50(14)
O(9)#1-Zn(1)-O(30)	90.72(4)	C(3)-C(4)-C(5)	107.47(13)
O(9)-Zn(1)-O(30)	89.29(4)	C(10)-C(5)-N(1)	131.96(14)
O(7)#1-Zn(1)-O(30)	89.56(5)	C(10)-C(5)-C(4)	121.24(14)
O(7)-Zn(1)-O(30)	90.44(5)	N(1)-C(5)-C(4)	106.16(12)
O(9)#1-Zn(1)-O(30)#1	89.28(4)	O(7)-C(6)-C(3)	121.95(15)
O(9)-Zn(1)-O(30) #1	90.71(4)	O(7)-C(6)-C(8)	117.61(15)
O(7)#1-Zn(1)-O(30)#1	90.44(5)	O(3)-C(6)-C(8)	120.37(15)
O(7)-Zn(1)-O(30)#1	89.56(5)	C(6)-O(7)-Zn(1)	124.94 (10)
O(30)-Zn(1)-O(30)#1	180.0	C(4)-O(9)-Zn(1)	118.39(10)
C(17)-N(1)-C(5)	121.95(13)	C(5)-C(10)-C(11)	132.18(15)
C(17)-N(1)-C(2)	124.89(13)	C(16)-C(11)-C(12)	118.65(15)
C(5)-N(1)-C(2)	109.14(12)	C(16)-C(11)-C(10)	121.98(15)
O(20)-C(2)-N(1)	122.92(15)	C(12)-C(11)-C(10)	118.99(15)
O(20)-C(2)-C(3)	130.38(15)	C(13)-C(12)-C(11)	120.60(17)
C(14)-C(13)-C(12)	120.04(18)	O(18)-C(17)-C(19)	121.95(15)
C(15)-C(14)-C(13)	119.83(16)	N(1-C(17)-C(19)	119.34(15)
C(14)-N(15)-C(16)	120.55(17)	C(31)-O(30)-Zn(1)	124.62(11)
C(15)-C(16)-C(11)	120.29(16)	O(30)-C(31)-C(32)	111.27(17)
O(18)-C(17)-N(1)	118.69(14)		



Σχήμα 6.6: Διαμμοριακές αλληλεπιδράσεις.

Οι κρύσταλλοι είναι μονοκλινικοί κα κρυσταλλώνουν στην P2(1)/c ομάδα χώρου. Σε κάθε μοναδαία κυψελίδα περιέχονται δύο μόρια.



Σχήμα 6.7:Κρυσταλλική δομή κατά μήκος του άξονα a.



Σχήμα 6.8:Κρυσταλλική δομή του μορίου κατά τον άξονα b.



Σχήμα 6.9: Διαμόρφωση μορίου και δεσμοί υδρογόνου.

Στον πίνακα 6.16 παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν στους (διαμοριακούς) δεσμούς υδρογόνου.

Δεσμός D-HΑ	Μήκος D-H (Å)	Μήκος ΗΑ (Å)	Μήκος D…A (Å)	Γωνία (°) DHA
O(30)-(30)O(18)#2	0.84	1.87	2.7070(16)	172.6

Πίνακας 8: Γωνίες (°) και μήκη δεσμών υδρογόνου (Å)

7.ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΉ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

7.1.Γενικά

Οι πειραματικές πορείες πραγματοποιήθηκαν σε άνυδρες συνθήκες. Τα γυαλικά που χρησιμοποιήθηκαν είχαν ξηραθεί σε φούρνο στους 100 0 C επί τουλάχιστον 30 λεπτά. Η ανάδευση πραγματοποιήθηκε με συνδυασμένη χρήση μαγνητικού αναδευτήρα και μαγνήτη κατάλληλου μεγέθους. Η ψύξη στους 0 0 C πραγματοποιήθηκε σε λουτρό πάγου- νερού. Τα αντιδραστήρια είναι όλα εμπορικά διαθέσιμα και αγοράστηκαν από την Aldrich, Fluka και Acros και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Το THF που χρησιμοποιήθηκε ήταν άνυδρο και αφυγράνθηκε σύμφωνα με δημοσιευμένη μέθοδο.

Οι δομές των συμπλόκων [Cu(TA⁻)₂(EtOH)], [CoTA⁻)₂(EtOH)] και [Ni(TA⁻)₂(EtOH)] δεν έγινε κατορθωτό να εξακριβωθούν. Οι απεικονίσεις που παρουσιάζονται είναι υποθετικές με βάση τη δομή του συμπλόκου [Zn(TA⁻)₂(EtOH)] που εξακριβώθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ.

7.2. Μέθοδος παρασκευής του υδροξυ-ηλεκτριμιδο εστέρα της Ν-ακετυλογλυκίνης



Σε σφαιρική φιάλη των 100ml υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου προστίθενται 17mmol (2g) N-ακετυλογλυκίνης και 17mmol (1.96g) N-υδροξυηλεκτριμίδιο σε 51ml άνυδρο διαλύτη τετραυδροφουράνιο και αναδεύονται για 0.5 h. Μετά τη 0.5 h προστίθενται 17mmol (3.5 g) δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου διαλυμένα σε 6.7 ml τετραυδρογουρανίου και το αντιδρών μίγμα ζεσταίνεται σε θερμοκρασία 60 °C για 1 ώρα. Μετά το πέρας της 1 ώρας το αντιδρών μίγμα αφήνεται να κρυώσει και τοποθετείται στο ψυγείο για 24 ώρες. Μετά από 24 ώρες σχηματίζεται λευκό στερεό κολλημένο στα τοιχώματα της σφαιρικής φιάλης, το οποίο αποκολλούμαι με τη βοήθεια λαβίδας, το επεξεργαζόμαστε με διαιθυλαιθέρα και στη συνέχεια το ξηραίνουμε [54].

Χημική απόδοση: 1.17 g (58.5%)

Μοριακό Βάρος: 214

Χρώμα: Λευκή σκόνη

¹H NMR (300 MHz, CDCL₃): δ =2.07 (s, 3 H, CH₃CON), 2.81-2.84 (d, 4 H, CO(CH₂)CO), 4.4 (d, 2 H, CH₂COON), 6.23 (s, 1 H, NH)

7.3. Μέθοδος παρασκευής του Ν-ακετυλο-3- βουτανουλο τετραμικού οξέος.



Σε σφαιρική φιάλη των 50ml προστίθενται 8mmol (0.32g) υδριδίου του Νατρίου σε 20ml άνυδρο διαλύτη τετραυδροφουράνιο παρουσία παγόλουτρου και αφήνεται για 10 λεπτά υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των 10 λεπτών προστίθενται στάγδην 14mmol (2.22g) ενεργού μεθυλενίου και το διάλυμα αφήνεται για μια ώρα υπό ανάδευση. Μετά την 1 ώρα προστίθενται 4.6mmol (0.98g) Ν-ακετυλο-γλυκίνη-υδροξυ-ηλεκτριμιδο εστέρα και αφήνεται για 3 ώρες υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των τριών ωρών, αφαιρείται το τετραυδροφουράνιο σε περιστροφικό εξατμιστήρα και μένει στη σφαιρική φιάλη η ένωση σε μορφή λαδιού [54].

¹H NMR (300 MHz, CDCL₃): δ =1.02 (t, 3 H, CH₃-3), 1.71-1.78(m, 2 H, CH₂Me), 2.61 (s, 3 H, CH₃CON), 4.11 (s, 2 H, CH₂N) – 4.30 (s, 2 H, CH₂N)

7.4. Μέθοδος παρασκευής της 4-βενζυλιδενο-2-μεθυλοξαζολ-5-όνης



Σε σφαιρική φιάλη των 100ml υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου προστίθενται 40.8 mmol (4.77g) N-ακετυλο-γλυκίνης, 61.2mmol (6.48g) βενζαλδεύδης, 29.76 mmol (2.44g) άνυδρου οξικού νατρίου και 102 mmol οξικού ανυδρίτη. Το αντιδρών μίγμα αφήνεται υπό θέρμανση και υπό ανάδευση για 1 ώρα. Η θερμοκρασία ρυθμίζεται έτσι ώστε να γίνεται reflux με τη βοήθεια του κάθετου ψυκτήρα (170 °C). Μετά το πέρας της 1 ώρας κλίνεται η θέρμανση και το αντιδρών μίγμα αφήνεται να κρυώσει και στη συνέχεια τοποθετείται στο ψυγείο για 24 ώρες. Το παραγόμενο στερεό με τους κίτρινους κρυστάλλους αναδεύεται με 10 ml κρύο νερό. Στη συνέχεια διηθείται υπό κενό και ταυτόχρονα ξεπλένεται με κρύο νερό. Ξεπλένεται και με λίγο αιθέρα για να απομακρύνουμε τυχόν υπόλοιπα βενζαλδεύδης. Το στερεό στη συνέχεια αφήνεται να ξηρανθεί [55].

Χημική απόδοση: 4.7g (61.52%)

Μοριακό Βάρος:187

Σημείο τήξης: 146°C-147 °C

Χρώμα: Κίτρινο

¹H NMR (300 MHz, CDCL₃): δ =2,416 (s, 3 H, Me), 7.15 (s, 1 H, CHPh), 7.44 (brm, 3 H, m- p- αρωματικά), 8.07 (d, 2 H, ο-αρωματικά)

7.5. Μέθοδος σύνθεσης του Ν,3-διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικού οξέος.



Σε σφαιρική φιάλη τον 50ml προστίθεντε 30ml διαλύτη THF και 9.6 mmol (0.38g) υδριδίου του νατρίου (NaH) παρουσία παγόλουτρου και αναδεύονται για δέκα λεπτά. Στη συνέχεια προστίθενται 9.62 mmol (1.25g) ενεργού μεθυλενίου (αφού διαλυθεί πρώτα σε μικρή ποσότητα διαλύτη) και αφήνεται για μια ώρα, υπό ανάδευση και παρουσία του παγόλουτρου. Μετά προστίθενται 4.81mmol (0.9g) αζλακτόνης, αφαιρείται το παγόλουτρο και το αντιδρών μίγμα αφήνεται για 24 ώρες υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου και υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των 24 ωρών απομακρύνεται ο διαλύτης. Το αλάτι που παραμένει, διαλύεται σε μικρή ποσότητα νερού και εκπλένεται με διαιθυλαιθέρα μια φορά και παίρνουμε την κάτω στοιβάδα (υδατική). Στη συνέχεια οξινίστηκε με υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 10% μέσα σε παγόλουτρο. Παρατηρείται καταβύθιση στερεού το οποίο διηθείται υπό κενό και εκπλένεται με ψύχρο νερό και στη συνέχεια με πετρελαικό αιθέρα. Το κίτρινο στερεό ξηραίνεται υπό κενό Ρ₂Ο₅.

Χημική απόδοση: 720mg (55.1%)

Μοριακό Βάρος: 271g

Σημείο τήξης: 112°C-114°C

Χρώμα: Κίτρινο

¹H NMR (300 MHz, CDCL₃): δ =2,61 (s, 3 H, CH₃COC-3), 2.62 (s, 3 H, CH₃CON), 7.22-7.36 (m, 6 H, CH=. Ph), 8.67(br, 1 H, OH) ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ =24.6 (CH₃COC-3), 26.6 (CH₃CON), 102.9 (C-3), 122.9 (PhCH=), 126.9, 128.2, 129.9, 130.6 (Ph), 134.1 (C-5), 166.3 (C-2), 168.5 (CH₃CON), 182.9 (CH₃COC-3) 196.6 (C-4)

7.6. Μέθοδος σύνθεσης του [Zn(TA⁻)₂(EtOH)]

Οι ποσότητες των αντιδρώντων υπολογίζονται έτσι ώστε η αναλογία του 5-

Βενζυλιδενο τετραμικού οξέος : $Zn(CH_3COO)_2.2H_2O$ να είναι ίση με 2:1



Διαλύοντε ξεχωριστά 0.74mmol (200mg) N,3-διακετυλο 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος σε 5.5ml ζεστής αιθανόλης και 0.37mmol (80.8mg) οξικού ψευδαργύρου σε 9.25ml αιθανόλης και προστίθενται σε φιάλη των 25ml. Το διάλυμα αφήνεται για 3 ώρες σε συνθήκες reflux και υπό ανάδευση. Μετά το πέρας των 3 ωρών το διάλυμα αφήνετε σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Προκύπτουν λευκοί κρύσταλλοι οι οποίοι διηθούνται και ξεπλένονται με κρύα αιθανόλη [56].

Χημική απόδοση: 140 mg (70%)

Μοριακό Βάρος: 699

Χρώμα: Κίτρινο διάφανο κρυσταλλικό στερεό
7.7. Αντίδραση Ν,3-διακετυλο
5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος με $Cu(CH_3COO)_2.H_2O$



Για την παρασκευή του συμπλόκου χαλκού χρησιμοποιήθηκαν δυο μεθόδοι παρασκευής:

Οι ποσότητες των αντιδρώντων υπολογίζονται έτσι ώστε η αναλογία του 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος : Cu(CH₃COO)₂.2H₂O να είναι ίση με 2:1

A) Διαλύονται ξεχωριστά 0.90 mmol (248mg) N,3-διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικού οξέος σε 6.87ml ζεστής αιθανόλης και 0.45mmol (91.6mg) οξικού χαλκού σε 11.45ml αιθανόλης και προστίθενται σε φιάλη των 25ml. Το διάλυμα αφήνεται για 3 ώρες σε συνθήκες reflux και υπό ανάδευση. Παρατηρείται θόλωμα και καταβύθιση στερεού από την αρχή της πρόσμιξής. Μετά το πέρας των 3 ωρών το στερεό που προκύπτει διηθείται και ξεπλένεται με κρύα αιθανόλη και απομονώνεται [56].

Χημική απόδοση:0,1822 g (73.46%)

Χρώμα: Γαλαζοπράσινο

B) Διαλύοντε 0.27mmol (55.3 mg) Cu(OAc)₂ x H₂O σε 5 ml μεθανόλης. Το διάλυμα αυτό προστίθεται στάγδην σε αναδευόμενο διάλυμα 0.55mmol (150mg) N,3διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικού οξέος και 77 μL Et₃N σε 5 ml μεθανόλης. Μετά από 30 min αφαιρείται ο διαλύτης και το στερεό που προκύπτει απομονώνεται και ξηρένεται [57].

Χημική απόδοση: 76 mg (50.6%)

Χρώμα: Γαλαζοπράσινο

7.8. Αντίδραση Ν,3-διακετυλο
5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος με Ni(CH_3COO)_2.4H_2O

Οι ποσότητες των αντιδρώντων υπολογίζονται έτσι ώστε η αναλογία του 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος : Ni(CH₃COO)₂.4H₂O να είναι ίση με 2:1



Διαλύοντε ξεχωριστά 0.74mmol (200mg) N,3-διακετυλο 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος σε 5.5ml ζεστής αιθανόλης και 0.37mmol (90mg) οξικού νικελίου σε 9.25ml αιθανόλης και προστίθενται σε φιάλη των 25ml. Το διάλυμα αφήνεται για 3 ώρες σε συνθήκες reflux και υπο ανάδευση. Παρατηρείται θόλωμα και καταβύθιση στερεού από την αρχή της πρόσμιξής. Μετά το πέρας των 3 ωρών το στερεό που προκύπτει διηθείται και ξεπλένεται με κρύα αιθανόλη και απομονώνεται [56].

Χημική απόδοση: 96mg (38%) Χρώμα: Πράσινο

7.9. Αντίδραση Ν,3-διακετυλο
5-βενζυλιδενο τετραμικού οξέος με $Co(CH_3COO)_2.4H_2O$

Οι ποσότητες των αντιδρώντων υπολογίζονται έτσι ώστε η αναλογία του 5βενζυλιδενοτετραμικού οξέος : Co(CH₃COO)₂.4H₂O να είναι ίση με 2:1



Διαλύονται ξεχωριστά 0.74mmol (200mg) N,3-διακετυλο 5- βενζυλιδενοτετραμικού οξέος σε 5.5ml ζεστής αιθανόλης και 0.37mmol (92mg) οξικού κοβαλτίου σε 9.25ml αιθανόλης και προστίθενται σε φιάλη των 25ml. Το διάλυμα αφήνεται για 3 ώρες σε συνθήκες reflux και υπο ανάδευση. Παρατηρείται θόλωμα και καταβύθιση στερεού από την αρχή της πρόσμιξής. Μετά το πέρας των 3 ωρών το στερεό που προκύπτει διηθείται και ξεπλένεται με κρύα αιθανόλη, απομονώνεται και ξηρένεται [56].

Χημική απόδοση: 83mg (41.5%)

Χρώμα: Μπεζ

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

8.1. Συμπεράσματα

Η νέα συνθετική μέθοδος του N,3-διακέτυλο-5-αρυλιδενοτετραμικών οξέων είναι γρήγορη, αποδοτική και τα προϊόντα που προκύπτουν έχουν ιδιαίτερη βιολογική και συνθετική αξία. Το σημείο κλειδί της μεθόδου αυτής είναι η χρήση της 4αρυλιδενοξαζονόνης ως ακυλιωτικό μέσο. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται παράλληλα η προστασία της αμινομάδας και η ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδας.

8.2. Μελλοντικές Προοπτικές

τn σύνθεση νέων προϊόντων, αρχικά θα μπορούσαμε Για να χρησιμοποιήσουμε διαφορετικές αλδεύδες στο στάδιο της συμπύκνωσης με τη μη υποκατεστημένη αζλακτόνη. Η χρήση διαφορετικών αλδευδών θα φέρει διαφοροποίηση στην θέση 5 του τετραμικού δακτυλίου. Επίσης θα μπορούσε να επέλθει διαφοροποίηση στη θέση 3 του τετραμικού δακτυλίου. Για να το πετύχουμε αυτό μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε διαφορετικά ενεργά μεθυλένια. Με κατάλληλους υποκαταστάτες στις θέσεις 3 και 5 του τετραμικού δακτυλίου, οι νέες ενώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκαταστάτες με μέταλλα μεταπτώσεως για τη σύνθεση ενώσεων σύμπλεξης.

Χρησιμοποιώντας ως υποκαταστάτη το N,3-διακετυλο-5-βενζυλίδενο τετραμικό οξύ θα μπορούσαμε να συνθέσουμε κι άλλες ενώσεις εντάξεως με δισθενή και άλλα μέταλλα. Οι ενώσεις αυτές είναι υποσχόμενες ως προς το βιολογικό τους ενδιαφέρον. Επομένως σύνθεση των ενώσεων αυτών θα μπορούσε να ακολουθηθεί από τη φυσικοχημική και τη βιολογική μελέτη τους.

Τέλος το N,3-διακετυλο-5-βενζυλίδενο τετραμικό οξύ θα μπορούσε να χρησιμοποιήθεί σε αντιδράσεις με tren με σκοπό το σχηματισμό βάσεων Schiff (Schiff base).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Brodyck J. L. Royles, Chem Rev. 1995, 95, 1981-2001

2. Morten Storgaard, Florencio Zaragoza Do"rwald, Bernd Peschke, and David Tanner, *Technical UniVersity of Denmark, Department of Chemistry, 201 KemitorVet, DK-2800 Kgs. Lyngby, Denmark, and NoVo Nordisk A/S, Biopharm. Chemistry, DK-2760 MåløV, Denmark*

3. The Human Tumor-Egg Host System III, Charles O. Gitterman, Eugene L. Dulaney, Edward A. Kaczka, George W. Campbell, David Hendlin, H. Boyd Woodruff

4. Masaki Fujita, Yoichi Nakao, Shigeki Matsunaga, a Motoharu Seiki, Yoshifumi Itoh, Rob W. M. van Soestcand Nobuhiro Fusetani, Tetrahedron 57 (2001), 1229-1234

5. R. Bohme, G. Jung, E. Breitmaier, Helvetica Chimica Acta- Vol. 88 (2005)

6:H.Kohl, S.V. Bhat; J.R. Pattel; N.M. Gandhi; J. Nazareth; P.V. Divakar; N.J. de Souza; Tetr8hedron Letters go. 12, pp YS3 - 986, 1974

7: WILLIAM H. GERWICK and NAMTHIP SITACHI'ITA; NITROGEN-CONTAINING METABOLITES FROM MARINE BACTERIA

8: Cordula Hopmann,a,* Michael Kurz,a Mark Bro⁻⁻ nstrup,a Joachim Winka and Dominique LeBellerb; Tetrahedron Letters 43 (2002) 435–438

9: E. C. Marfori, T. Bamba, S. I. Kajiyama, E. I. Fukusaki, A. Kobayashi, Tetrahedron 58 (2002) 6655-6658

10: P. Nyren, A. Strid, Archives of biochemistry and biophysics, vol. 268, No. 2, February 1, pp. 659-666, 1989

11: S. B. Singh, D. L. Zink, M. A. Goetz, A. W. Dombrowski, J. D. Polishook, D. J. Hazuda, Tetrahedron Letters 39 (1998) 2243- 2246

12: S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi, Tetrahedron 56 (2000) 1833-1836

13:L. Liangzhi, Z. Hui, Y. Yingjin, Chin. J. Chem. Eng., 15(2) 143-149(2007)

14: C. Olano, C. Gomez, M. Perez, M. Palomino, A. P. Lucena, R. J. Carbajo, A. F. Brana, C. Mendez, J. A. Salas, Chemistry & Biology 16, 1031-1044, 2009

15: X. Mo, Z. Wang, B. Wang, J. Ma, H. Huang, X. Tian, S. Zhang, C. Zhang, J. Ju, Biochemical & Biophysical Reasearch Communications 406 (2011) 341-347

16: H. Tsukiura, K. Tomita, M. Hanada, S. Kobaru, M. Tsunakawa, K. I. Fujisawa, H. Kawaguchi, The journal of antibiotics, VOL. XXXIII NO. 2

17: J. P. Karwowski, M. Jackson, R. J. Theriault, G. J. Barlow, L. Coen, D. M. Hensey, P. E. Humprey, The Journal Of Antibiotics, VOL.45 NO.7

18: M. Bols, N. R. Andersen, J. Hansen, A. Z. Ocaktan, The journals of antibiotics, VOL. 44 NO.6

19: R. Sawa, Y. Mori, H. Iinuma, H. Naganawa, M. Hamada, S. Yoshida, H. Furutani, Y. Kajimura, T. Fuwa, T. Takeuchi, The journals of antibiotics, VOL. 47 NO. 6

20: L.Kovac, V. Poliachova, I. Horvath, Biochimica et Biophysica Acta, 721(1981) 349-356

21: C. Bihlmaier, E. Welle, C. Hofmann, K. Welzel, A. Vente, E.Breitling, M. Muller, S. Glaser, A. Bechthold, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, June 2006, p. 2123-2121

22: S. Matsunaga, N. Fusetani, Y. Kato, H. Hirota, J. Am. Chem. Soc., Vol. 113, No. 25, 1991 9691

23: D. Wolf, F. J. Schmitz, F. Qiu, M. K. Borges, American Chemical Society and American Society of Pharmacognosy

24: R. Kumar, R. Subramani, K. D. Feussner, W. Aalbersberg, Mar. Drugs 2012, 10, 200-208;

25: S. V. Ley, S. C. Smith, P. R. Woodward, Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 45, pp 5829-5832, 1988

26: D. A. Longbottom, A. J. Morrison, D. J. Dixon, S. V. Ley, Tetrahedron 59 (2003) 6955- 6966

27: K. Inami, T. Shiba, Tetrahedron Letters, Vol.25, No.19, pp 2009-2012,1984

28: P. L. Toogood, J. J. Hollenbeck, H. M. Lam, L. Li, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 6, No. 13, pp. 1543-1546, 1996

29: P. G. Williard, S. E. de Laszlo, J. Org. Chem. 1984, 49, 3489-3493

30: J. H. Cardellina, R. E. Moore, Tetrahedron Letters No.22, pp 2007-2010

31: James A. Henderson; Andrew J. Phillips; Angew Chem Int Ed Engl. 2008

32: Lili Lou, Haotong Chen, Ronald L. Cerny, Yaoyao Li, Yuemao Shen, Liangcheng Du, Biochemistry. 2012 January 10; 51(1): 4–6.

33: Fengan Yu, Kathia Zaleta-Rivera, Xiangcheng Zhu, Justin Huffman, Jeffrey C. Millet, Steven D. Harris, Gary Yuen, Xing-Cong Li, Liangcheng Du, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2007, p. 64–72 Vol. 51, No. 1

34: Satoshi Kanaxawa, Nobuhiro Fusetani, Shigeki Matsunaga; Tetrahedron Letters. Vol. 34, No. 6, pp. 1065-1068.1993

35: V. S. BERNAN, M. GREENSTEIN, AND W. M. MAIESE; *Advances in Applied Microbiology Vol.43*, 1997, Pages 57–90

36: S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, and P. McCarthy; *J. Org. Chem.* 1991,56,4830-4833

37:Y. Hashidoko; T. Nakayama;Y. Homma; S. Tahara; Tetrahedron Letters 40 (1999) 2957-2960

38: A. J. Phillips, A. C. Hart, J. A. Henderson; Tetrahedron Letters 47 (2006) 3743– 3745

39: R. Popescua, E. H. Heissa, F. Ferkb, A. Peschelc, S. Knasmuellerb, V. M. Dirscha, G. Krupitzac, B. Koppa, Mutation Research 709–710 (2011) 60–66

40: W.R. C. Beyer , K. Woithe , Bettina L. , M. Schindler , H. Antonicek ,J. Scherkenbeck; Tetrahedron 67 (2011) 3062e3070

41: R. Bai, S. J. Friedman, G. R. Pests, E. Hamel, *Biochemical Pharmacology. Vol. 43,* No. 12. pp. 2637-26-C 1992

42: DJ. Chaplin, GR. Pettit, CS. Parkins and SA Hill, British Journal of Cancer (1996) 74, (Suppl. XXVII) S86-S88

43: P.Kerbrat , V.Dieras , N.Pavlidis , A.Ravaud , J.Wanders , P.Fumoleau , European Journal of Cancer 39 (2003) 317–320

44. Yong-Chul Jeong; Mark G. Moloney; JOC, 2011

45: Jones, R.C.F;Sumaria,S.; TetrahedronL ettersN o. 34, pp 3173 - 3176. 46: G. Athanasellis, E. Gavrielatos and Olga Igglessi-Markopoulou, *J. Heterocyclic Chem.*, 38, 1203 (2001).

47: V. J. Lee, A. R. Branfman, T. R. Herrin, K. L. Rinehart, *Synthesis of 3-Dienoyl Tetramic Acids*

48: A. Schlenk, R. Diestel, F. Sasse, R. Schobert

49: R. Schobert, C. Jagusch, C. Melanophy, Gillian Mullen

50: J. A. Fehrentz, E. Bourdel, J. C. Califano, O. Chaloin, C. Devin, P. Garrouste, A. C. L. Leite, M. Llinares, F. Rieunier, J. Vizavonna, F. Winternitz, A. Loffet, J. Martinez, Tetraedron Letters, Vol.35, No. 10,pp. 1557-1560, 1994

51: S. Peukert, Y. Sun, R. Zhang, B. Hurley, M. Sabio, X. Shen, C. Gray, J. D. Fox, J. Tao, R. Celuba, S. Wattanasin, Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008) 1840-1844

52: Ιωάννου Μ. Τσαγκάρη, Ανόργανος Χημεία Των Στοιχείων Μεταπτώσεως, Τόμος 1^{ος}, α) σελ. 145, β) σελ. 167, γ) 193, δ) σελ.241.

53: Kazuo Nakamoto, Infrared and Raman spectra of Inorganic and Coordination Compounds, 4th Edition

54: M. Petroliagi, O. I. Markopoulou, Perkin 1, 01 January 1997

55: 8.3.3 Oxazolone (and azlactones) from a-amino acids, SELECTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

56: M.N Manjunatha, A. G. Dikundwar, K.R. Nagasundara, Polyhedron 30 (2011) 1299-1304

57: B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert, Journal of Biochemistry 103 (2009) 72-76

ПАРАРТНМА

Ι. Δεδομένα Κρυσταλλογραφικής Ανάλυσης

Ν,3-διακετυλο-5-βενζυλιδενο τετραμικό οξύ

Πινακας Ατομικές συντεταγμένες (*10⁴) και παράμετροι ισοδύναμης ισοτροπικά μετατόπισης (Å² * 10³).

	x	у	Z	U(eq)
N(1)	4306(3)	3598(1)	1624(1)	27(1)
C(2)	5889(4)	2461(2)	1310(1)	28(1)
C(3)	5884(4)	2130(2)	2175(1)	29(1)
C(4)	4458(4)	3048(2)	2971(1)	32(1)
C(5)	3648(4)	4033(2)	2683(1)	28(1)
C(6)	7159(4)	1085(2)	2285(1)	35(1)
C(7)	8653(5)	93(2)	1420(2)	40(1)
O(8)	6904(4)	1010(1)	3129(1)	49(1)
O(9)	4041(4)	3080(1)	3885(1)	44(1)
C(10)	3009(4)	5129(2)	3395(1)	31(1)
C(11)	2987(4)	6337(2)	3426(1)	29(1)
C(12)	1574(5)	7224(2)	4272(1)	33(1)
C(13)	1661(5)	8411(2)	4400(1)	38(1)
C(14)	3158(5)	8735(2)	3687(1)	39(1)
C(15)	4617(5)	7874(2)	2853(1)	37(1)
C(16)	4572(4)	6687(2)	2722(1)	32(1)
C(17)	2595(4)	4025(2)	958(1)	27(1)
O(18)	529(3)	4796(1)	1303(1)	33(1)
C(19)	3385(5)	3485(2)	-142(1)	33(1)
O(20)	6969(3)	1910(1)	471(1)	36(1)

	U^{11}	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
N(1)	29(1)	25(1)	26(1)	9(1)	2(1)	5(1)
C(2)	25(1)	26(1)	30(1)	7(1)	1(1)	0(1)
C(3)	30(1)	27(1)	29(1)	10(1)	-1(1)	1(1)
C(4)	33(1)	34(1)	29(1)	14(1)	1(1)	0(1)
C(5)	26(1)	31(1)	26(1)	10(1)	2(1)	2(1)
C(6)	37(1)	31(1)	34(1)	12(1)	-3(1)	-2(1)
C(7)	38(1)	32(1)	45(1)	10(1)	-3(1)	6(1)
O(8)	72(1)	41(1)	41(1)	22(1)	1(1)	9(1)
O(9)	64(1)	40(1)	32(1)	18(1)	10(1)	12(1)
C(10)	29(1)	36(1)	27(1)	12(1)	2(1)	4(1)
C(11)	27(1)	31(1)	26(1)	8(1)	-1(1)	4(1)
C(12)	34(1)	36(1)	27(1)	10(1)	2(1)	6(1)
C(13)	42(1)	34(1)	33(1)	7(1)	5(1)	12(1)
C(14)	47(1)	29(1)	39(1)	10(1)	1(1)	5(1)
C(15)	42(1)	36(1)	34(1)	15(1)	2(1)	0(1)
C(16)	30(1)	34(1)	26(1)	7(1)	2(1)	3(1)
C(17)	26(1)	27(1)	28(1)	11(1)	-1(1)	-1(1)
O(18)	32(1)	32(1)	32(1)	9(1)	0(1)	7(1)
C(19)	36(1)	36(1)	27(1)	13(1)	2(1)	6(1)
O(20)	43(1)	35(1)	30(1)	10(1)	8(1)	11(1)

Πίνακας 2 Παράμετροι ανισοτροπικής μετατόπισης (Å² * 10³). Ο εκθέτης του συντελεστή ανισοτροπικής μετατόπισης έχει τη μορφή: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + ... + 2hka^* b^* U^{12}]$

	X	у	Z	U(eq)
H(7A)	9991	-402	1680	60
H(7B)	10121	428	1055	60
H(7C	6827	-399	958	60
H(9)	4980(60)	2220(20)	3803(17)	66
H(10)	2439	5104	4023	37
H(12)	542	7007	4764	39
H(13)	693	9001	4976	46
H(14)	3189	9547	3767	47
H(15)	5656	8102	2367	45
H(16)	5617	6107	2156	38
H(19A)	2223	3921	-495	49
H(19B)	2610	2645	-439	49
H(19C)	5839	3536	-212	49

Πίνακας 3: Συντεταγμένες των ατόμων υδρογόνου ($*10^4$) και παράμετροι ισοτροπικής μετατόπισης (Å² * 10^3).

$[Zn(L^{-})_{2}(EtOH)]$ L: N,3-биаакетило-5-веисилибеиотетранико́ ос́и́

Πίνακας 4: Ατομικές συντεταγμένες (*10⁴) και παράμετροι ισοδύναμης ισοτροπικής μετατόπισης ($Å^2 * 10^3$).

	х	\mathbf{y}	Ζ	U(eq)
Zn(1)	5000	5000	5000	21(1)
N(1)	467(1)	7420(2)	4785(1)	23(1)
C(2)	1483(2)	8144(2)	5310(1)	26(1)
C(3)	2700(2)	7489(2)	5184(1)	24(1)
C(4)	2441(1)	6334(2)	4633(1)	32(1)
C(5)	1040(1)	6457(2)	4311(1)	22(1)
C(6)	3963(2)	8045(2)	5507(1)	22(1)
O(7)	4967(1)	7294(2)	5440(1)	26(1)
C(8)	4127(2)	9611(2)	5912(1)	27(1)
O(9)	3197(1)	5404(1)	4395(1)	38(1)
C(10)	581(1)	5907(2)	3656(1)	23(1)
C(11)	-601(1)	6277(2)	3141(1)	24(1)
C(12)	-1037(2)	5172(2)	2596(1)	32(1)
C(13)	2064(2)	5562(3)	2052(1)	39(1)
C(14)	-2650(2)	7070(3)	2039(1)	38(1)
C(15)	-2236(2)	8164(2)	2579(1)	34(1)
C(16)	-1226(2)	7775(2)	3131(1)	27(1)
C(17)	-805(2)	7176(2)	4872(1)	25(1)
O(18)	-1495(1)	6256(2)	4467(1)	30(1)
C(19)	-1273(2)	8005(2)	5469(1)	33(1)
O(20)	1267(1)	9093(2)	5755(1)	36(1)
O(30)	4107(1)	4008(2)	5814(1)	28(1)
C(31)	4449(2)	4436(3)	6561(1)	39(1)
C(32)	5345(2)	3230(3)	6962(1)	48(1)

	U^{11}	U^{22}	U ³³	U ²³	U ¹³	U^{12}
Zn(1	12(1)	27(1)	24(1)	-1(1)	1(1)	1(1)
N(1)	18(1)	26(1)	26(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C(2)	23(1)	26(1)	28(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(3)	19(1)	25(1)	27(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(4)	16(1)	25(1)	23(1)	4(1)	1(1)	0(1)
C(5)	16(1)	23(1)	26(1)	2(1)	3(1)	2(1)
C(6)	23(1)	27(1)	25(1)	1(1)	0(1)	0(1)
O(7)	19(1)	29(1)	31(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(8)	28(1)	34(1)	46(1)	-12(1)	-5(1)	0(1)
O(9)	14(1)	30(1)	24(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
C(10)	17(1)	28(1)	25(1)	0(1)	4(1)	3(1)
C(11)	16(1)	35(1)	21(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(12)	24(1)	43(1)	28(1)	-6(1)	2(1)	4(1)
C(13)	30(1)	61(1)	25(1)	-8(1)	0(1)	-3(1)
C(14)	22(1)	64(1)	24(1)	11(1)	0(1)	3(1)
C(15)	24(1)	43(1)	34(1)	14(1)	7(1)	7(1)
C(16)	22(1)	33(1)	25(1)	3(1)	4(1)	2(1)
C(17)	22(1)	28(1)	26(1)	6(1)	5(1)	4(1)
O(18)	21(1)	42(1)	28(1)	1(1)	5(1)	-4(1)
C(19)	31(1)	35(1)	36(1)	-1(1)	14(1)	3(1)
O(20)	31(1)	37(1)	39(1)	-14(1)	4(1)	4(1)
O(30)	17(1)	40(1)	27(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
C(31)	42(1)	47(1)	29(1)	1(1)	8(1)	-8(1)
C(32)	46(1)	57(1)	37(1)	1(1)	-1(1)	-6(1)

Πίνακας 5: Παράμετροι ανισοτροπικής μετατόπισης (Å² * 10³). Ο εκθέτης του συντελεστή ανισοτροπικής μετατόπισης έχει τη μορφή: $-2\pi^{2*}$ [h²a^{*2}U¹¹+...+2hka*b*U¹²].

	X	У	Z	U(eq)
H(8A)	5011	9682	6186	57
H(8B)	3511	9651	6235	57
H(8C)	3965	10522	5579	57
H(10)	1124	5130	3494	28
H(12)	-627	4146	2596	39
H(13)	-2366	4795	1689	47
H(14)	-3334	7350	1660	45
H(15)	-2645	9193	2572	40
H(16)	-959	8529	3504	32
H(19A)	-2186	7741	5450	50
H(19B)	-1176	9181	5427	50
H(19C)	-761	7635	5922	50
H(30)	3304	3856	5703	42
H(31A)	3653	4497	6763	47
H(31B)	4863	5519	6608	47
H(32A)	5557	3548	7462	72
H(32B)	6140	3184	6767	72
H(32C)	4931	2161	6921	72

Πίνακας 6: Συντεταγμένες των ατόμων υδρογόνου (*10⁴) και παράμετροι ισοροπικής μετατόπισης (Å² * 10³).

Πίνακας 7: Γωνίες στρέψης [°].

C(17)-N(1)-C(2)-O(20)	-26.5(3)	C(3)-C(4)-O(9)-Zn(1)	17.1(2)
C(5)-N(1)-C(2)-O(20)	175.83(16)	C(5)-C(4)-O(9)-Zn(1)	-167.67(11)
C(17)-N(1)-C(2)-C(3)	152.87(15)	O(9)#1-Zn(1)-O(9)-C(4)	-129(5)
C(5)-N(1)-C(2)-C(3)	-4.76(17)	O(7)#1-Zn(1)-O(9)-C(4)	150.60(11)
O(20)-C(2)-C(3)-C(4)	175.83(18)	O(7)-Zn(1)-O(9)-C(4)	-29.40(11)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-3.52 (18)	O(30)1-Zn(1)-O(9)-C(4)	61.04(11)
O(20)-C(2)-C(3)-C(6)	-10.5(3)	O(30)#1-Zn(1)-O(9)-C(4)	-118.96(11)
N(1)-C(2)-C(3)-C(6)	170.10(15)	N(1)-C(5)-C(10)-C(11)	10.5(3)
C(6)-C(3)-C(4)-O(9)	12.2(3)	C(4)-C(5)-C(10)-C(11)	-158.98(16)
C(2)-C(3)-C(4)-O(9)	-174.13(16)	C(5)-C(10)-C(11)-C(16)	27.4(3)
C(6)-C(3)-C(4)-C(5)	-163.64(15)	C(5)-C(10)-C(11)-C(12)	-159.72(18)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	10.05(18)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.5(3)
C(17)-N(1)-C(5)-C(10)	41.7(2)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-172.59(17)
C(2)-N(1)-C(5)-C(10)	-159.93(17)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.4(3)
C(17)-N(1)-C(5)-C(4)	-147.73(14)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-2.0(3)
C(2)-N(1)-C(5)-C(4)	10.68(16)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.7(3)
O(9)-C(4)-C(5)-C(10)	-17.2(2)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	1.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	159.05(15)	C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	-1.7(2)
O(9)-C(4)-C(5)-N(1)	171.01(14)	C(5)-N(1)-C(17)-O(18)	171.12(15)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-12.80(17)	C(2)-N(1)-C(17)-O(18)	-9.5(2)
C(4)-C(3)-C(6)-O(7)	-16.3(3)	C(5)-N(1)-C(17)-C(18)	-164.47(15)
C(2)-C(3)-C(6)-O(7)	171.01(16)	C(5)-N(1)-C(17)-C(19)	168.71(14)
C(4)-C(3)-C(6)-C(8)	160.51(17)	C(2)-N(1)-C(17)-C(19)	13.8(2)
C(2)-C(3)-C(6)-C(8)	-12.1(3)	O(9)#1-Zn(1)-O(30)-C(31)	47.74(14)
C(3)-C(6)-O(7)-Zn(1)	-9.9(2)	O(9)-Zn(1)-O(30)-C(31)	-132.26(14)
C(8)-C(6)-O(7)-Zn(1)	173.17(12)	O(7)#1-Zn(1)-O(30)-C(31)	137.57(14)
O(9)#1-Zn(1)-O(7)-C(6)	-152.37(13)	O(7)-Zn(1)-O(30)-C(31)	-42.43(14)
O(9)-Zn(1)-O(7)-C(6)	27.63(13)	O(30)#1-Zn(1)-O(30)-C(31)	-15(95)
O(7)#1-Zn(1)-O(7)-C(6)	-87(14)	Zn(1)-O(30)-C(31)-C(32)	-97.95(18)
O(30)-Zn(1)-O(7)-C(6)	-61.66(13)	O(30)#1-Zn(1)-O(7)-C(6)	118.34(13