



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Σύνθεση και μελέτη δομής συναρμοτών παραγώγων
φουρανονών. Ενώσεις συναρμογής τους με Ga (III),
Gd (III), Co (II) και Cu (II)**

**ΓΕΩΡΓΙΑ ΔΕΚΑΡΙΣΤΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ , Ε.Κ.Π.Α**

ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2012

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
Σύνθεση και μελέτη δομής συναρμοτών παραγώγων φουρανών.
Ενώσεις συναρμογής τους με Ga (III), Gd (III), Co (II) και Cu (II)

ΓΕΩΡΓΙΑ ΔΕΚΑΡΙΣΤΟΥ

A.M.: 291602

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννης Μ. Μαρκόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Χημείας ΕΚΠΑ

Σπύρος Κοΐνης, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Χημείας ΕΚΠΑ

Πατρίνα Παρασκευοπούλου, Λέκτορας Τμήματος Χημείας ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρούσα εργασία γίνεται μελέτη των συνθετικών μεθόδων παρασκευής μορίων τύπου φουρανονών, τα οποία εμφανίζουν βιολογική δραστικότητα. Η δομή των μορίων αυτών επιβεβαιώνεται με τη βοήθεια στοιχειακών αναλύσεων, φασμάτων UV-Vis, IR και ^1H NMR.

Στη συνέχεια μελετώνται οι ενώσεις συναρμογής των μορίων αυτών με τα ιόντα Ga(III), Gd(III), Co(II) και Cu(II). Οι προτεινόμενες δομές των προϊόντων συναρμογής βασίζονται στη στοιχειακή ανάλυση, φάσματα UV-Vis, IR, ^1H NMR ως και τη μέτρηση μαγνητικής επιδεκτικότητας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ : Φουρανόνες, προϊόντα συναρμογής, βιολογική δραστικότητα

ABSTRACT

In the present essay we study the synthetic methods for the preparation of furanone derivatives, which exhibit biological properties. The structure of these compounds was confirmed using elemental analysis, UV-Vis, IR and ^1H NMR spectra.

We examined the coordination compounds of these molecules with the ions Ga(III), Gd(III), Co(II) and Cu(II). The proposed structures of the products are elucidated through elemental analysis, UV-Vis, IR, ^1H NMR spectra and magnetic susceptibility data.

KEYWORDS: furanones, coordination compounds, biological properties

**Στους φίλους μου και
στον Λέοντα**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Ο ΧΑΛΚΟΣ Cu.....	17
1.1 Γενικά για το χαλκό.....	17
1.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες.....	17
1.3 Οξειδωτικές καταστάσεις.....	18
1.4 Σύμπλοκα του χαλκού (II).....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΤΟ ΚΟΒΑΛΤΙΟ Co	23
2.1 Γενικά για το κοβάλτιο.....	23
2.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες.....	24
2.3 Οξειδωτικές καταστάσεις.....	25
2.4 Σύμπλοκα του κοβαλτίου (II),(III).....	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΤΟ ΓΑΔΟΛΙΝΙΟ Gd	32
3.1 Γενικά για το γαδολίνιο.....	32
3.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες του Gd.....	32
3.3 Οξειδωτικές καταστάσεις του Gd.....	34
3.4 Σύμπλοκα του Gd (III).....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΤΟ ΓΑΛΛΙΟ Ga	39
4.1 Γενικά για το γάλλιο.....	39
4.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες του Ga.....	40
4.3 Οξειδωτικές καταστάσεις του Ga.....	41
4.4 Σύμπλοκα του Ga (III).....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 Ο τετρονικός δακτύλιος στα φυσικά προϊόντα	46
5.1 Κατηγορίες τετρονικών οξέων.....	46
5.2 Τα υλιδενοτετρονικά οξέα.....	46
5.3 Τα σπιροτετρονικά οξέα.....	52

5.4 5- Υποκατεστημένα τετρονικά οξέα	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	62
Μέθοδοι σύνθεσης τετρονικών οξέων.....	62
6.1 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης τετρονικών οξέων.....	62
6.2 Η ρετροσυνθετική ανάλυση υποκατεστημένων τετρονικών οξέων και η δημιουργία συνθετικού μοντέλου	69
6.3 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων τετρονικών οξέων, μέσω 5-μονοϋποκατεστημένων-1,3-διοξολανο-2,4-διονών.....	75
6.3.1 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων-1,3-διοξολανο-2,4-διονών.....	75
6.4 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων 3-αλκόκαρβονυλο και 3-ακυλο τετρονικών οξέων μέσω αντιδράσεων C-ακυλιώσεως ενώσεων ενεργού μεθυλενίου από τις αντίστοιχες διοξολανοδιόνες	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 Συνθετικό μέρος	78
7.1 Οργανολογία.....	78
7.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ – ΔΙΑΛΥΤΕΣ.....	78
7.3 Σύνθεση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος.....	79
7.4 ⁸⁰ Σύνθεση ενώσεων συναρμογής του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Ga(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	84
7.4.1 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	84
7.4.2 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	86
7.4.3 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$	88
Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	93
Συντημήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια.....	97
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	100

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 : Η δομή του $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	20
Σχήμα 2 : Η δομή του $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$	21
Σχήμα 3 : Η δομή του $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2$	22
Σχήμα 4 : Αντίδραση παρασκευής υγρού του Fehling	22
Σχήμα 5 : Η δομή του $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$	25
Σχήμα 6 : Η δομή του $[\text{Co}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$	28
Σχήμα 7 : Η δομή του $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{py}$	28
Σχήμα 8 : Η δομή του $\text{Co}(\text{acac})_3$	30
Σχήμα 9 : Τα γεωμετρικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$	31
Σχήμα 10 : Τα οπτικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$	31
Σχήμα 11 : Τα γεωμετρικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$	31
Σχήμα 12 : Η δομή του $(\text{Gd}(\text{NO}_3)_3)$	35
Σχήμα 13 : Η δομή του $[\text{Gd}(\text{OH}_2)_9]^{3+}$	36
Σχήμα 14 : Η δομή του $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$	37
Σχήμα 15 : Η δομή του Gadodiamide	38
Σχήμα 16 : Σύμπλοκο Ga με β-δικετόνη	44
Σχήμα 17 : Σύμπλοκο Ga με 8-κινολινόνη	44
Σχήμα 18 : Η δομή του ^{67}Ga -citrate	45
Σχήμα 19 : Η δομή του πουλβινικού οξέος	47
Σχήμα 20 : Η δομή του βουλπινικού οξέος	47
Σχήμα 21 : Οι στερεοϊσομέρεις μορφές των πουλβινονών	48
Σχήμα 22 : Η δομή του παραγωγού fasciculatin και άλλων μεταβολιτών με αντιική δράση	49
Σχήμα 23 : Οι δομές των τριών μεταβολιτών του <i>Penicillium multicolour</i>	50

Σχήμα 24 : Οι δομές των Piperolide και epoxypiperolide	50
Σχήμα 25 : Οι δομές των agglomerins A-D.....	51
Σχήμα 26 : Η δομή της τετρονομυκίνης	52
Σχήμα 27 : Η δομή της τετροδεκαμυκίνης.....	52
Σχήμα 28 : Η δομή του Cholothricin	53
Σχήμα 29 : Οι δομές των A88696C και A88696F	54
Σχήμα 30 : Οι δομή του (-)- ircinianin (I) και του σουλφουρικός της εστέρας (II).55	
Σχήμα 31 : Οι δομές των stemonamide και isostemonamide	56
Σχήμα 32 : Η δομή του ασκορβικού οξέος.....	57
Σχήμα 33 : Οι δομές των παραγώγων carolinic carlosic, penicillic carlic, και carolic acid.....	58
Σχήμα 34 : Οι δομές των dactyltronic acids, dysidotronic acid, fissohamione και γλυκοπυρανοζιδίου.....	59
Σχήμα 35 : Η δομή του tetronasin.....	60
Σχήμα 36 : Οι δομές των xanthofusin (I) και άλλων τετρονικών οξέων με ανασταλτική δράση.....	61
Σχήμα 37 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από β-κετοεστέρες ή α-αλογονοξέα	62
Σχήμα 38 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από α,β-ακόρεστα χλωρίδια οξέων.....	63
Σχήμα 39 : Σύνθεση τετρονικών οξέων ύλη από α-υδροξυοξέα	64
Σχήμα 40 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από διοξολανόνες.....	65
Σχήμα 41 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από N-υδροξυηλεκτριμήδιο (E=OSu) και 1-υδροξυβενζοτρίαζώλιο (E=OBt)	66
Σχήμα 42 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από τον O-ακετυλο-ανυδρίτη του S-μηλικού οξέος	66
Σχήμα 43 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από αιθυλεστέρες των α-υδροξυοξέων..	67
Σχήμα 44 : Παραλλαγή της μεθόδου σύνθεσης του Lacey με κυκλοποίηση Grignard ή Reformatsky και Wittig.....	68

Σχήμα 45 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από κυανοϋδρίνες.....	69
Σχήμα 46 : Η πορεία ρετροσυνθετικής ανάλυσης υποκατεστημένων τετρονικών οξέων.....	70
Σχήμα 47 : Η δομή της 1,3-διοξολανο-2,4-διόνης στη ρετροσυνθετική ανάλυση .	71
Σχήμα 48 : Η 1,3-διοξολανο-2,4-διόνη ως ακυλιωτικός παράγοντας	72
Σχήμα 49 : Η αντίδραση 1,3-διοξολανο-2,4-διόνης με πυρηνόφιλο καρβανιόν....	73
Σχήμα 50 : Αντίδραση παρασκευής καρβανιόντος εστέρα από εστέρα	74
Σχήμα 51 : Η αντίδραση παρασκευής 5-υποκατεστημένων-1, 3-διοξολανο-2,4-διονών	75
Σχήμα 52 : Αντίδραση σύνθεσης 5-μονοϋποκατεστημένων 3-αλκόκαρβόνυλο και 3-ακυλο τετρονικών οξέων μέσω αντιδράσεων C-ακυλιώσεως ενώσεων ενεργού μεθυλενίου από αντίστοιχες διοξολανοδιόνες.....	76
Σχήμα 53 : Η δομή του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος.....	80
Σχήμα 54 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	94
Σχήμα 55 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	94
Σχήμα 56 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$	95
Σχήμα 57: Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $Ga(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	96

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Φάσμα ^1H NMR του (S) -3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος.....	83
Εικόνα 2: Φάσμα IR του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος	85
Εικόνα 3: Φάσμα IR του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος(συνέχεια)	85
Εικόνα 4: Φάσμα IR του συμπλόκου του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με Gd(III)	88
Εικόνα 5: Φάσμα IR του συμπλόκου του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με Cu(II).....	91
Εικόνα 6: Φάσμα IR του συμπλόκου του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με Co(II).....	94
Εικόνα 7: Φάσμα ^1H NMR του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικό οξέος με Ga (III).....	96
Εικόνα 8: Φάσμα IR του συμπλόκου του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με Ga(III)	97

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Αναλυτικά δεδομένα για το (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικό οξύ	80
Πίνακας 2: Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόν αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετραονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	84
Πίνακας 3: Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόν αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετραονικού οξέος με $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$	86
Πίνακας 4: Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετραονικού οξέος με $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$	88
Πίνακας 5: Αναλυτικά δεδομένα για προϊόν της αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετραονικού οξέος με $Ga(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$	90

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας ερευνητικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ιωάννη Μαρκόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή ΕΚΠΑ, για την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε κατά την ανάθεση της διπλωματικής εργασίας και τη καθοριστική συμβολή του στην ολοκλήρωση της.

Επίσης, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στη κ. Όλγα Ιγγλέση-Μαρκοπούλου, Ομότιμη Καθηγήτρια ΕΜΠ για τις υποδείξεις, τις εύστοχες παρατηρήσεις της καθώς και για την φιλοξενία που μου προσέφερε κατά την εκπόνηση του εργαστηριακού μέρους της παρούσας εργασίας στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερως την κ. Ζαμπία Κατσανεβάκη, ΕΙΔΙΠ στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας για τις χρήσιμες συμβουλές της ,αλλά και για την αυθόρμητη και αγόγγυστη αυτοδιάθεση της .

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Ο ΧΑΛΚΟΣ Cu

1.1 Γενικά για το χαλκό

Ο χαλκός είναι το πρώτο από τα μέταλλα που χρησιμοποίησε ο άνθρωπος για την κατασκευή σκευών, εργαλείων και όπλων. Εκτιμάται ότι έγινε γνωστός περίπου το 9.000 π.Χ., πιθανόν επειδή απαντά ως αυτοφυής και δεν απαιτεί μεταλλουργική διαδικασία για την παρασκευή του σε καθαρή μορφή. Χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα την Εποχή του Χαλκού, κυρίως ως κράμα με ψευδάργυρο (ορείχαλκος) και με κασσίτερο (μπρούτζος).

Το αγγλικό του όνομα Copper προκύπτει από το λατινικό Cuprum, μια λέξη η οποία με την σειρά της προήλθε από την ονομασία του νησιού Κύπρος, από όπου οι Έλληνες και οι Ρωμαίοι προμηθεύονταν χαλκό, κατά την Ρωμαϊκή εποχή.

Σήμερα τα περισσότερα εκτεταμένα και πλούσια κοιτάσματα χαλκού υπάρχουν στις Ηνωμένες Πολιτείες, στη Χιλή, στη Σιβηρία, στην Κατάγκα και στη Ροδεσία ¹.

Τα κυριότερα υλικά από όπου εξάγεται ο χαλκός είναι χαλκοπυρίτης, CuFeS_2 , και ο χαλκοσίνης, Cu_2S . Άλλα ορυκτά του χαλκού είναι ο βορνίτης, Cu_3FeS_3 , ο κυπρίτης, Cu_2O , ο μαλαχίτης, $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, ο αζουρίτης, $2\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, ο ατακαμίτης, $\text{CuCl}_2 \cdot 3\text{CuO}$, η χρυσόκολλα, $\text{CuSiO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ και ο μελακονίτης, CuO . Αυτοφυής χαλκός υπάρχει στα Ουράλια και τον Καναδά.

1.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες

Ο χαλκός είναι μέταλλο με ατομικό αριθμό 29, ατομικό βάρος 63,546 g/mol, ανήκει στη 11^η ομάδα του περιοδικού συστήματος και έχει ηλεκτρονική απεικόνιση $3d^{10} 4s^1$. Έχει δύο σταθερά ισότοπα το ^{63}Cu και το ^{65}Cu . Επιπρόσθετα, έχει θερμοκρασία τήξης 1084,6°C και θερμοκρασία βρασμού 2567°C. Το χρώμα του είναι κοκκινωπό και είναι όλκιμος και ελατός. Είναι

μέταλλο μαλακό με υψηλή θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα (δεύτερος μετά τον άργυρο).

Όταν ο χαλκός εκτεθεί στον υγρό αέρα καλύπτεται επιφανειακά από το βασικό ανθρακικό χαλκό $\text{CuCO}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ο οποίος έχει πράσινο χρώμα. Εάν η ατμόσφαιρα περιέχει και SO_2 σχηματίζεται επίσης και πράσινο βασικό θειικό άλας του τύπου $\text{CuSO}_4 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$. Τα δύο αυτά άλατα σχηματίζουν επιφανειακό επίστρωμα στο μεταλλικό χαλκό, το οποίο παρεμποδίζει την παραπέρα προσβολή. Τα χάλκινα αγάλματα στις πόλεις καλύπτονται με τα στρώματα αυτά.

Ο χαλκός δεν προσβάλλεται από το αραιό θειικό οξύ και αραιό υδροχλωρικό, ενώ προσβάλλεται από πυκνό υδροχλωρικό οξύ, πυκνό θειικό οξύ, νιτρικό οξύ όλων των αραιώσεων και πυκνά διαλύματα κυανιούχου καλίου.

Αντιδρά με θέρμανση με το θείο δίνοντας θειούχο χαλκό (I) Cu_2S και με το οξυγόνο δίνοντας σε υψηλή θερμοκρασία οξειδίο του χαλκού (II) CuO και λίγο οξειδίο του χαλκού (I) Cu_2O .

Η χημική αδράνεια του χαλκού και η υψηλή του αγωγιμότητα τον κάνει εύχρηστο, έτσι χρησιμοποιείται για την κατασκευή σωληνώσεων και ηλεκτρικών αγωγών. Γνωστά και πολύ χρήσιμα κράματα του χαλκού είναι ο ορείχαλκος και ο μπρούτζος. Οι μπρούτζοι που είναι κράματα Cu , Sn και Zn έχουν μεγάλη αντοχή και χρησιμοποιούνται στην πολεμική βιομηχανία και στη βιομηχανία χυτών αντικειμένων. Ο ορείχαλκος ο οποίος είναι κράμα Cu και Zn είναι μαλακότερος, έχει χαμηλότερη τιμή και χρησιμοποιείται για την κατασκευή οικιακών διακοσμήσεων και στην κατασκευή φυσιγγίων και καλύκων οβίδων. Από κράματα χαλκού κατασκευάζονται πολλά νομίσματα, ενώ τα άλατα του χαλκού χρησιμοποιούνται αντιμυκητικά, εντομοκτόνα και αγροτικά δηλητήρια (π.χ. ο CuSO_4).¹

1.3 Οξειδωτικές καταστάσεις

Γενικά ο χαλκός απαντάται στις οξειδωτικές καταστάσεις +3,+2,+1. Μικρότερες της +1 οξειδωτικές καταστάσεις δεν παρατηρήθηκαν στο χαλκό όπως σε άλλα

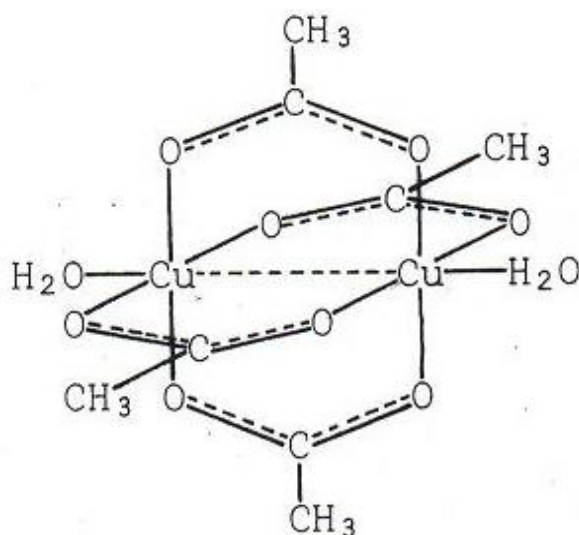
στοιχεία μετάπτωσης. Η σπουδαιότερη οξειδωτική κατάσταση για το χαλκό είναι η +2 που αντιστοιχεί σε ηλεκτρονική απεικόνιση της εξώτατης στιβάδας του ιόντος $3d^9$. Έγχρωμα ιόντα δίνουν μόνο οι οξειδωτικές καταστάσεις +2 και +3 οι οποίες αντιστοιχούν σε χημεία στοιχείων μετάπτωσης με δομή $3d^9$ και $3d^8$ αντίστοιχα. Αυτό συμβαίνει γιατί σε αυτές τις δομές είναι δυνατή d-d ηλεκτρονική μετάπτωση.

Σημαντικές ενώσεις του Cu^{+2} είναι το οξείδιο του χαλκού CuO , το υδροξείδιο του χαλκού $Cu(OH)_2$, ο θειικός χαλκός $CuSO_4$, ο νιτρικός χαλκός ένυδρος και άνυδρος $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$. Από τα αλογονίδια του Cu^{+2} είναι γνωστά τα εξής ο διφθοριούχος χαλκός CuF_2 , ο διχλωριούχος χαλκός $CuCl_2$, ο διβρωμιούχος χαλκός $CuBr_2$. Ο διιωδιούχος χαλκός δεν μπορεί να παρασκευαστεί καθώς ιωδιόντα ανάγονται από τον Cu^{+2} .



Ο οξικός χαλκός είναι χαρακτηριστικό άλας του Cu^{+2} όπου παρατηρείται σχηματισμός διπυρηνικής ένωσης στην οποία παρουσιάζονται μαγνητικές ανωμαλίες.

Το άλας αποδίδεται με τον τύπο $[Cu_2(CH_3COO)_4] \cdot 2H_2O$ και η δομή του φαίνεται στο σχήμα 1. Επειδή υπάρχει αλληλεπίδραση του ενός ατόμου του χαλκού με το άλλο προκαλείται μείωση της μαγνητικής ροπής της ένωσης από αμοιβαία εξουδετέρωση των spin των ατόμων του χαλκού, $\mu=1,4$ BM κατ' άτομο χαλκού στους $25^\circ C$. Οι συνηθισμένες ενώσεις του χαλκού παρουσιάζουν χαρακτηριστική τιμή μαγνητικής ροπής 1,9 BM και οφείλεται στην ύπαρξη ενός ασύζευκτου ηλεκτρονίου.¹



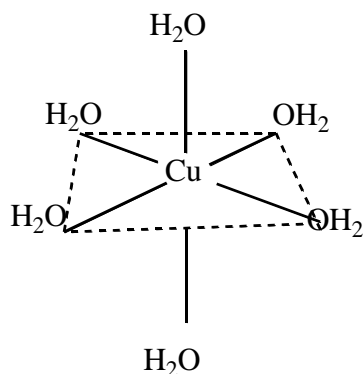
Σχήμα 1 : Η δομή του $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Ο χαλκός +3 θεωρείται γενικά ασυνήθιστος καθώς ανάγεται πολύ εύκολα. Ωστόσο, φαίνεται να εμπλέκεται σε βιολογικές διαδικασίες εξάπτοντας το επιστημονικό ενδιαφέρον γύρω από αυτό. Το πράσινο παραμαγνητικό K_3CuF_6 (2 ασύζευκτα ηλεκτρόνια που λαμβάνονται κατά την επίδραση F_2 σε $3\text{KCl} + \text{CuCl}$ και ανάγεται εύκολα είναι το μόνο υψηλού spin σύμπλοκο του Cu(III) .Τα υπόλοιπα σύμπλοκα του Cu(III) είναι χαμηλού spin για μαγνητικά και τετραγωνικά, συνήθως λόγω της d^8 δομής τους. Παράδειγμα αποτελεί το ιώδες $[\text{CuBr}_2(\text{S}_2\text{CNBut}_2)]$.²

1.4 Σύμπλοκα του χαλκού (II)

Τα διάφορα σύμπλοκα του χαλκού μπορούν να παρασκευαστούν με αντικατάσταση των μορίων νερού του ένυδρου ιόντος $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, από διάφορους περιφερειακούς υποκαταστάτες. Οι κοινοί αριθμοί σύνταξης του Cu(II) είναι 4, 5 και 6 αλλά οι κανονικές γεωμετρίες είναι σπάνιες και η διάκριση μεταξύ τετραγωνικών και τετραγωνικώς παραμορφωμένων οκταεδρικών συμπλόκων γενικά είναι ασαφής.

Η γεωμετρία του $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ είναι οκταεδρική με τα μήκη των τεσσάρων δεσμών Cu-O που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο με τον Cu να είναι ίσα μεταξύ τους, και μικρότερα από τα μήκη Cu-O των δεσμών που είναι κάθετοι σε αυτό το επίπεδο (αξονικοί δεσμοί) και που είναι επίσης ίσοι μεταξύ τους. Έτσι το ιόν έχει γεωμετρία παραμορφωμένου οκταέδρου² όπως φαίνεται στο σχήμα 2.²

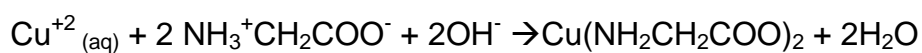


Σχήμα 2 : Η δομή του $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$

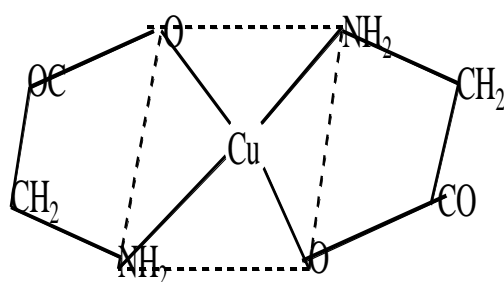
Το γεγονός αυτό οφείλεται στην επίδραση Jahn-Teller², η οποία προκύπτει από την ανομοιόμορφη κατάληψη του ζεύγους e_g τροχιακών από τα τρία ηλεκτρόνια, με αποτέλεσμα άλλοτε την συμπίεση και άλλοτε την επιμήκυνση του οκταέδρου. Το ίδιο φαινόμενο ενίοτε οδηγεί την ακραία περίπτωση της απώλειας των αξονικών υποκαταστατών με αποτέλεσμα το σχηματισμό συμπλόκων με επίπεδη τετραγωνική διάταξη, όπως συμβαίνει στο σύμπλοκο $(\text{NH}_4)_2[\text{CuCl}_4]$. Στο σύμπλοκο αυτό τα τέσσερα άτομα χλωρίου βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο με το άτομο του χαλκού και ισαπέχουν από αυτό.

Εάν διαλύματα CuSO_4 κορεσθούν με αμμωνία καθιζάνει μπλε σύμπλοκο $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4\text{H}_2\text{O}]\text{SO}_4$, το οποίο έχει δομή τετραεδρικής πυραμίδας. Εάν χρησιμοποιηθεί άνυδρος θειικός χαλκός και προσβληθεί από αέρια αμμωνία παρασκευάζεται το σύμπλοκο $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_5]\text{SO}_4$ με παρόμοια γεωμετρία.

Ο χαλκός δίνει με ευκολία μπλε ουδέτερα σύμπλοκα με αμινοξέα, για παράδειγμα με τη γλυκίνη $\text{NH}_3^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ σε ουδέτερο διάλυμα:

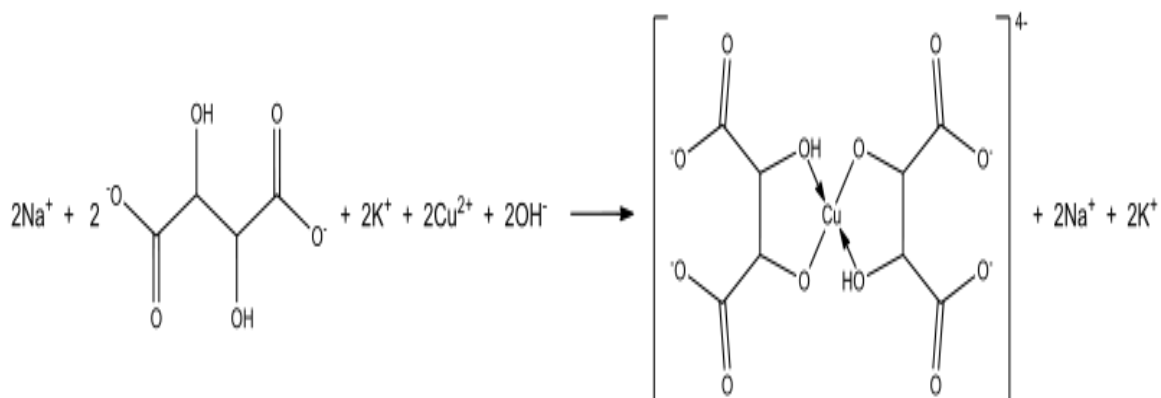


Οι δυσδιάλυτες ενώσεις που σχηματίζονται είναι χηλικές, έχουν δομή επίπεδη τετραγωνική σε στερεά κατάσταση και η συνηθέστερη μορφή τους είναι η trans ως προς τα άτομα του οξυγόνου ή του αζώτου όπως φαίνεται στο σχήμα 3 .



Σχήμα 3 : Η δομή του $\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COO})_2$

Επίπεδη τετ) σε βασικό διάλυμα τρυγικού οξέος το γνωστό ως υγρό του Fehling, το οποίο χρησιμοποιείται για τον ποιοτικό ποσοτικό προσδιορισμό των εξοζών³(σχήμα 4).



Σχήμα 4 : Αντίδραση παρασκευής υγρού του Fehling

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΤΟ ΚΟΒΑΛΤΙΟ Co

2.1 Γενικά για το κοβάλτιο

Το κοβάλτιο ήταν γνωστό από το 1500 π.Χ, όταν οι Βαβυλώνιοι και οι Αιγύπτιοι έβαφαν την ύαλο με το ορυκτό του Κοβαλτίου, σμαλτίνη. Το όνομα του κοβαλτίου προέρχεται από την Μεσαιωνική Γερμανική λέξη, Kobold, που σημαίνει μικρά ανθρωπόμορφα όντα. Κατά την Γερμανική Μυθολογία, τα όντα αυτά ζούσαν κάτω από την επιφάνεια της Γης και είχαν μαγικές ιδιότητες. Οι αλχημιστές απέδωσαν στα όντα αυτά της Γερμανικής μυθολογίας την ιδιότροπη συμπεριφορά του σμαλτίνου που ναι μεν έβαφε την ύαλο, αλλά όταν προσβαλλόταν από οξέα έδινε υποκύανο χρωματισμό, που ήταν χαρακτηριστικό του χαλκού, ενώ ο ίδιος ο χαλκός δεν έβαφε την ύαλο.

Το 1853 πρώτος ο Σουηδός Brandt απομόνωσε το κοβάλτιο από το ορυκτό σμαλτίνη. Το κοβάλτιο είναι αρκετά σπάνιο μέταλλο, γιατί τα ορυκτά του είναι μεν αρκετά διασπασμένα στο στερεό φλοιό της γης, αλλά βρίσκονται σε πολύ μικρές ποσότητες.

Στον έμβιο κόσμο παίζει σημαντικό ρόλο, ως κύριο συστατικό της βιταμίνης B₁₂.

Το κοβάλτιο και το νικέλιο βρίσκονται σχεδόν πάντα μαζί στα περισσότερα από τα ορυκτά τους με την περιεκτικότητα του νικελίου να υπερέχει σε παρα πολλά από αυτά.

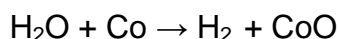
Τα παρακάτω τρία ορυκτά του κοβαλτίου-νικελίου, που περιέχουν περισσότερο κοβάλτιο και χρησιμοποιούνται για την μεταλλουργία του κοβαλτίου. Το ορυκτό ασμπολάνης της νέας Καληδονίας το οποίο είναι μαγγανίτης με πρόσμειξη σε μεγάλη αναλογία : BaO + CoO +NiO. Το ορυκτό σμαλτίνης που ανευρίσκεται στη κεντρική και βόρεια Ευρώπη εξαντλημένο, και σε αρκετές ποσότητες στο Οντάριο του Καναδά: CoAs₂ .Στο ορυκτό υπάρχουν προσμείξεις νικελίου και σιδήρου καθώς και αυτοφυής άργυρος.

Λιγότερα σπουδαία ορυκτά του κοβαλτίου είναι ο κοβαλτίτης, CoAsS , ο ερυθρίτης ή ανθός του κοβαλτίου $\text{Co}(\text{AsO}_4) \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ και ο καρολλίτης Co_2CuS_4 .

2.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες

Το κοβάλτιο είναι λαμπρό αργυρόχρωμο μέταλλο, είναι σιδηρομαγνητικό και αρκετά σκληρό. Έχει ατομικό αριθμό 27, ατομικό βάρος 58,9332 g/mol, ανήκει στην 8^η ομάδα του περιοδικού πίνακα. Η ηλεκτρονική δομή του είναι $3d^7 4s^2$. Έχει θερμοκρασία τήξης 1495 °C και θερμοκρασία βρασμού 2870 °C. Είναι μετρίως ηλεκτροθετικό ($\text{Co}^{2+} + 2e^- \rightarrow \text{Co}$, $E^0 = -0,227\text{V}$). Το μόνο σταθερό ισότοπο κοβαλτίου είναι το ^{59}Co .

Το κοβάλτιο είναι πολύ ανθεκτικό στην οξειδωση. Οξειδώνεται στους 300 °C προς CoO και στη θερμοκρασία ερυθροπυρώσεως προς Co_3O_4 . Αν επιδράσουν υδρατμοί πάνω στο μεταλλικό κοβάλτιο στη θερμοκρασία ερυθροπυρώσεως σχηματίζεται CoO



Με επίδραση χλωρίου στο Co εν θερμώ λαμβάνεται CoCl_2 , ενώ με επίδραση φθορίου CoF_3 . Το Co ύστερα από θέρμανση σε ρεύμα υδρογόνου απορροφά υδρογόνο σε αναλογία 1 προς 17.

Το κοβάλτιο διαλύεται δύσκολα στα αραιά οξέα π.χ το υδροχλωρικό, το θειικό και κα προς $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+2}$. Δεν προσβάλλεται από τα αλκάλια. Από το πυκνό νιτρικό οξύ το μέταλλο μεταπίπτει σε παθητική κατάσταση, δηλαδή επικαλύπτεται γρήγορα από το οξείδιό του, ενώ από αραιό νιτρικό οξύ προσβάλλεται πολύ εύκολα σε σύγκριση με άλλα οξέα.

Το κοβάλτιο χρησιμοποιείται για την κατασκευή ειδικών χαλύβων καθώς και ως καταλύτης στη βιομηχανία χημικών προϊόντων.

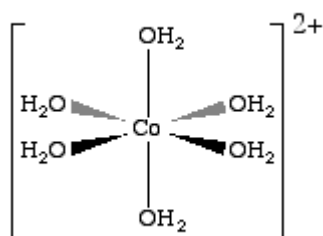
2.3 Οξειδωτικές καταστάσεις

Οι κυριότερες ενώσεις του κοβαλτίου βρίσκονται στις οξειδωτικές καταστάσεις +2,+3. Σπανιότερα απαντώνται ενώσεις του κοβαλτίου στις καταστάσεις +1, 0, -1.

Η χημεία υψηλού σθένους του Co δεν είναι τόσο εκτεταμένη, γιατί το μέταλλο φαίνεται να οξειδώνει τους υποκαταστάτες με τους οποίους συμπλέκεται ή να οξειδώνει τους διαλύτες στους οποίους τα σύμπλοκά του σχηματίζονται. Σήμερα είναι γνωστά παραδείγματα συμπλόκων Co (IV), ενώ η υψηλότερη οξειδωτική κατάσταση Co (V) δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Για την αναγνώριση του Co (IV) που έχει μια d^5 θεμελιώδη κατάσταση χρησιμοποιείται η φασματοσκοπία ηλεκτρονικού παραμαγνητικού συντονισμού. Σήμερα γνωρίζουμε ότι σε σύμπλοκα του με υποκαταστάτες διθειοκαρβαμιδικά, διμεθυλογλυοξιμικά και με βάσεις Schiff το κοβάλτιο εμφανίζεται και με αριθμό οξείδωσης +4.

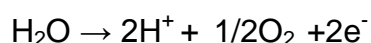
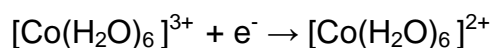
Υπάρχουν αρκετές ενώσεις στην οξειδωτική κατάσταση +1, πράγμα που φέρνει το κοβάλτιο μετά το χαλκό μεταξύ των στοιχείων μετάπτωσης της πρώτης σειράς όπου η οξειδωτική κατάσταση +1 έχει σπουδαιότητα.

Η οξειδωτική κατάσταση +2 χαρακτηρίζεται από το βασικό οξείδιο CoO, το οποίο έχει ελαφρώς επαμφοτερίζοντα χαρακτήρα. Η χημεία των υδατικών διαλυμάτων της κατάστασης αυτής αντιπροσωπεύεται από το ροζ κατιόν $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ του σχήματος 5. Η οξειδωτική αυτή κατάσταση δίνει πολλά ανιοντικά και κατιοντικά σύμπλοκα.



Σχήμα 5 : Η δομή του $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$

Η οξειδωτική κατάσταση +3, είναι καθαρά βασική, πλην όμως δεν μπορεί να υπάρξει σε υδατικό διάλυμα γιατί εύκολα ανάγεται προς $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ προκαλώντας οξείδωση του ύδατος προς διοξυγόνο



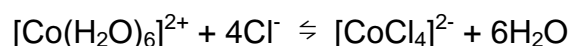
Αυτός είναι ο λόγος που ο αριθμός των απλών αλάτων που σχηματίζει το Co(III) σε σχέση με το Co(II) είναι πολύ μικρός και μπορούν να απομονωθούν μόνο όταν έχουν υποκαταστάτες που οξειδώνονται δύσκολα. Σχεδόν όλες οι ενώσεις του Co(II) διαλύονται στο νερό (εκτός των ανθρακικών αλάτων τους).

2.4 Σύμπλοκα του κοβαλτίου (II),(III)

Γενικά, τα σύμπλοκα των παραμαγνητικών ιόντων του Co(II) χαρακτηρίζονται από ευκολία ανταλλαγής των υποκαταστατών τους. Στην οξειδωτική κατάσταση +2 το κοβάλτιο δίνει αρκετά σύμπλοκα εκ των οποίων άλλα είναι οκταεδρικά με ροζ χρώμα και άλλα τετραεδρικά με μπλε χρώμα. Στο ιόν $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ υπάρχει ισορροπία μεταξύ οκταεδρικών και τετραεδρικών συγκροτημάτων η οποία τείνει κατά προτίμηση στο σχηματισμό της οκταεδρικής δομής.



Ομοίως, παρουσία ιόντων χλωρίου το ρόδινο εφυδατωμένο οκταεδρικό ιόν μετατρέπεται εύκολα στο κυανό τετραεδρικό σύμπλοκο του τύπου $[\text{CoCl}_4]^{2-}$ και αντίστροφα

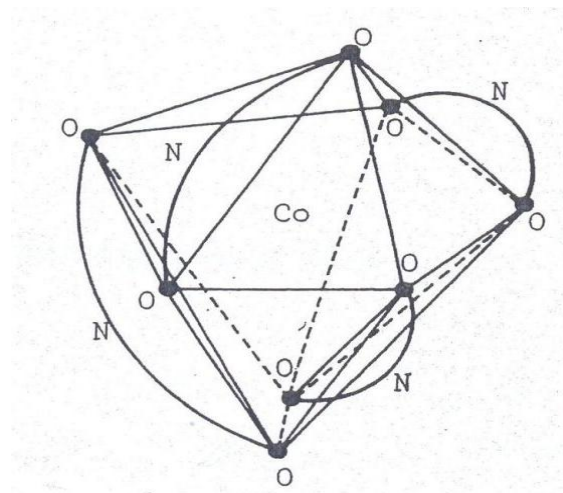


Το ιόν $[\text{Co}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$ έχει τέτοια δομή ώστε οι τέσσερις νιτροομάδες να συνδέονται με το κοβάλτιο έτσι ώστε να σχηματίζεται τριμελής χηλικός δακτύλιος. Οι δακτύλιοι είναι διατεταγμένοι κατά τέτοιο τρόπο ώστε όλα τα οξυγόνα τους να βρίσκονται στις κορυφές δωδεκάεδρου γύρω απ' το κοβάλτιο, τα δε τέσσερα άζωτα στις κορυφές κανονικού τετράεδρου και όλες οι αποστάσεις Co-O στο σύμπλοκο να είναι ίσες.

Τα περισσότερα από τα οκταεδρικά σύμπλοκα του Co(II) εκτός από ελάχιστα, είναι υψηλού spin. Το $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{4-}$ είναι σύμπλοκο χαμηλού spin. Συνεπώς σύμπλοκα του κοβαλτίου (II) με μπλε χρωματισμό και υψηλή μαγνητική ροπή (μ_{eff}) είναι πάντοτε τετραεδρικά.¹

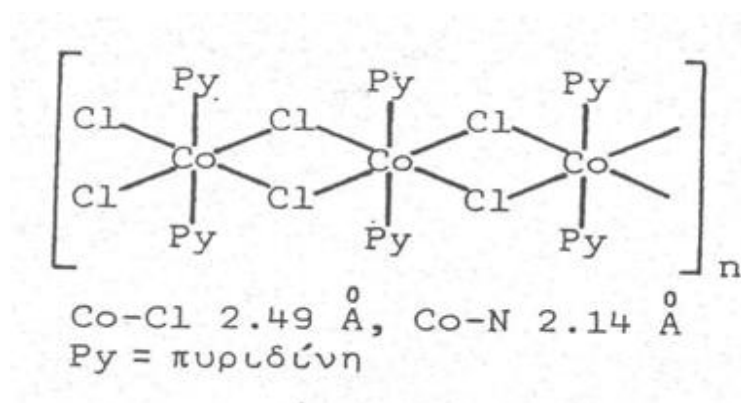
Τετραεδρικά σύμπλοκα του τύπου $[\text{CoX}_4]^{2-}$ γενικά σχηματίζονται με μονοσχιδείς ανιοντικούς υποκαταστάτες, όπως τα Cl^- , Br^- , I^- , SCN^- και OH^- . Αν στο Co(II) συμπλεχτούν δύο τέτοιοι υποκαταστάτες ταυτόχρονα με δύο ουδέτερους υποκαταστάτες δίνουν σύμπλοκα του τύπου $[\text{CoX}_2\text{L}_2]$.

Το ιόν $[\text{Co}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$ έχει τέτοια δομή ώστε οι τέσσερις νιτροομάδες να συνδέονται με το κοβάλτιο έτσι ώστε να σχηματίζεται τριμελής χηλικός δακτύλιος. Οι δακτύλιοι είναι διατεταγμένοι κατά τέτοιο τρόπο ώστε όλα τα οξυγόνα τους να βρίσκονται στις κορυφές δωδεκάεδρου γύρω απ' το κοβάλτιο, τα δε τέσσερα άζωτα στις κορυφές κανονικού τετράεδρου και όλες οι αποστάσεις Co-O στο σύμπλοκο να είναι ίσες. Η δομή του συμπλόκου απεικονίζεται στο σχήμα 6.



Σχήμα 6 : Η δομή του $[\text{Co}(\text{NO}_3)_4]^{2-}$

Αρκετά ενδιαφέροντα σύμπλοκα είναι εκείνα που σχηματίζει η πυριδίνη με το CoCl_2 του τύπου $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{py}$. Στον τύπο αυτό αντιστοιχούν δυο μορφές οι οποίες διαφέρουν στη δομή. Η μια έχει οκταεδρική διάταξη γύρω από το κοβάλτιο και είναι πολυμερής (σχήμα 7). Η μορφή αυτή έχει ιώδες χρώμα και είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου. Η άλλη μορφή είναι μονομοριακή, έχει τετραεδρική μορφή, βαθύ μπλε χρώμα και είναι ασταθής στη θερμοκρασία δωματίου. Τα σύμπλοκα $\text{CoBr}_2 \cdot 2\text{py}$, $\text{CoI}_2 \cdot 2\text{py}$ απαντούν μόνο στην τετραεδρική μορφή ².

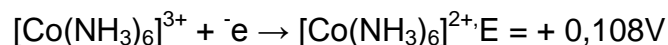
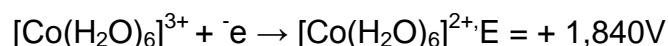


Σχήμα 7 : Η δομή του $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{py}$

Σε σύμπλοκες ενώσεις όμως το Co(II) οξειδώνεται εύκολα στις αντίστοιχες ενώσεις του Co(III) και αυτό αποδίδεται στο ότι η ενέργεια σταθεροποίησης στο Co(III) με διαμόρφωση d^6 είναι μεγαλύτερη του Co(II) που έχει διαμόρφωση d^7 . Με αυτόν το τρόπο η $3d^6$ ηλεκτρονική απεικόνιση είναι κινητικά αδρανής και έτσι πολλές αντιδράσεις αντικατάστασης των περιφερειακών υποκαταστατών είναι εξαιρετικά βραδείες σε διαλύματα. Τα σύμπλοκα του Co(III) εφόσον παρασκευαστούν είναι πολύ σταθερά.

Το Co(III) έχει τη τάση να συναρμόζεται με υποκαταστάτες που έχουν ως δότη άτομα αζώτου, όπως NH_3 , $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, EDTA, NCS , νιτρώδη ιόντα, καθώς και με αλογονούχα ιόντα και ουδέτερα μόρια όπως H_2O .

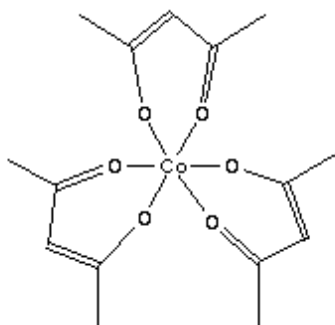
Τα σύμπλοκα του Co(III) με υποκαταστάτες που έχουν δότη άτομα αζώτου είναι σταθερότερα από αυτά που έχουν δότη άτομα οξυγόνου, όπως φαίνεται από τα δυναμικά οξειδοαναγωγής αντιπροσωπευτικών συμπλόκων.



Σχεδόν όλα τα σύμπλοκα του Co(III) είναι οχταεδρικά χαμηλού σπίν και διαμαγνητικά. Σε αυτή την οξειδωτική βαθμίδα υπάρχουν και σύμπλοκα με αριθμό σύνταξης 5 και γεωμετρία τετραγωνικής πυραμίδας⁴ ή τριγωνικής διπυραμίδας.⁵ Επίσης υπάρχουν σύμπλοκα με τετραγωνική γεωμετρία αλλά με τετραεδρική γεωμετρία. Παράδειγμα ενώσεως τετραεδρικής γεωμετρίας αποτελούν τα ετεροπολυβολφραμικά πυριτικά άλατα $[\text{CoW}_{12}\text{O}_{40}]^{5-}$. Τέλος, έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις γραμμικών ή τριγωνικών συμπλόκων καθώς και δωδεκαέδρων με αριθμό συναρμογής 8.

Τα μόνα σύμπλοκα υψηλού spin του Co(III) είναι τα οχταεδρικά φθοριούχα του τύπου M_3CoF_6 τα οποία είναι μπλε στερεά σώματα που παρασκευάζονται με διάλυση CoF_3 σε υδροφθορικό οξύ και κατόπιν με προσθήκη φθοριούχων αλκαλίων.

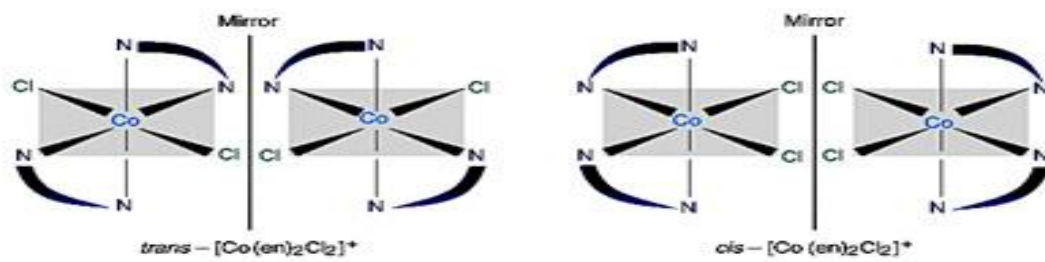
Από τα ουδέτερα σύμπλοκα του κοβαλτίου(III) το πιο σπουδαίο είναι το $\text{Co}(\text{acac})_3$. Η δομή του φαίνεται στο σχήμα 8 (acac= ακετυλακετόνη).



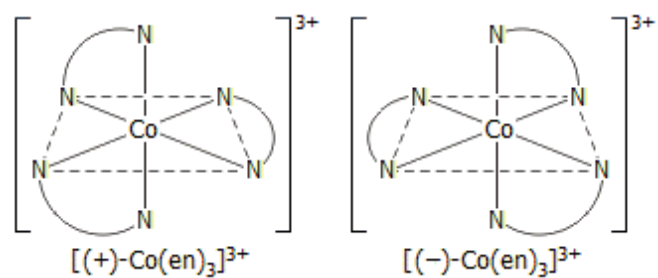
Σχήμα 8 : Η δομή του $\text{Co}(\text{acac})_3$

Το $\text{Co}(\text{III})$ σχηματίζει και διπυρηνικά σύμπλοκα. Τέτοια σύμπλοκα παρασκευάζονται με επίδραση οξυγόνου σε διαλύματα $\text{Co}(\text{II})$ και NH_3 οπότε λαμβάνονται διπυρηνικές κοβαλαμίνες που περιέχουν την υπεροξυ ομάδα – O – O – ως γέφυρα σύνδεσης των δυο ατόμων του κοβαλτίου.¹

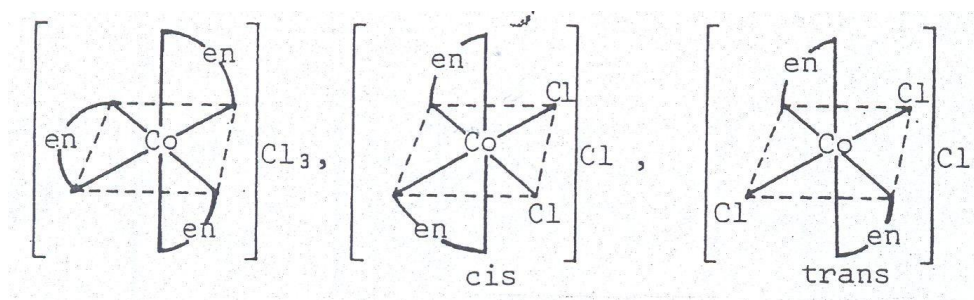
Άλλα ενδιαφέροντα σύμπλοκα του κοβαλτίου είναι επίσης αυτά που περιέχουν χηλικούς δακτυλίους. Χαρακτηριστικά σύμπλοκα της μορφής αυτής είναι τα σύμπλοκα του $\text{Co}(\text{III})$ με αιθυλενοδιαμίνη τα οποία έχουν τους τύπους $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ και $[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$. Τα ισομερή, γεωμετρικά και οπτικά αντιστοίχως του μεν $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$ απεικονίζονται στα σχήματα 9 και 10 ενώ τα γεωμετρικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$ φαίνονται στο σχήμα 11 .



Σχήμα 9 : Τα γεωμετρικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$



Σχήμα 10 : Τα οπτικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_2\text{Cl}_2]\text{Cl}$



Σχήμα 11 : Τα γεωμετρικά ισομερή του $[\text{Co}(\text{en})_3]\text{Cl}_3$

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΤΟ ΓΑΔΟΛΙΝΙΟ Gd

3.1 Γενικά για το γαδολίνιο

Το χημικό στοιχείο γαδολίνιο (Gadolinium) συμβολίζεται ως Gd. Το γαδολίνιο εντοπίστηκε για πρώτη φορά φασματοσκοπικά το 1880 από τον de Marignac, ο οποίος και το διαχώρισε από το οξειδίο του. Πήρε το όνομά του από τον γαδολινίτη, ένα από τα ορυκτά στα οποία βρέθηκε, το οποίο με τη σειρά του πήρε το όνομά του από το χημικό Johan Gadolin. Τελικά το μέταλλο έχει απομονωθεί από τον Πολ- Εμίλ Λεκόκ ντε Μπουαμποντράν το 1886.

Το γαδολίνιο είναι ένα συστατικό σε πολλά μέταλλα, όπως μοναζίτης και μπαστναζίτης, που είναι τα οξειδία του. Το μέταλλο είναι πολύ δραστικό ώστε να υπάρχει στη φύση σε αμιγή μορφή. Όπως προαναφέρθηκε, ο γαδολινίτης στην πραγματικότητα περιέχει μόνο ίχνη του Gd. Η αφθονία στον φλοιό της γης είναι περίπου 6,2 mg / kg.⁶

Οι βασικές περιοχές εξόρυξης είναι η Κίνα, ΗΠΑ, Βραζιλία, Σρι Λάνκα, η Ινδία και η Αυστραλία με τα αποθέματά να αναμένονται να υπερβούν το ένα εκατομμύριο τόνους. Η παγκόσμια παραγωγή καθαρού γαδολινίου είναι περίπου 400 τόνων ανά έτος.

3.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες του Gd

Το γαδολίνιο είναι ένα μέταλλο με ατομικό αριθμό 64. Το στοιχείο αυτό ανήκει στη κατηγορία των λανθανίδων στο περιοδικό πίνακα. Έχει ατομικό βάρος 157,25

g/mol και έχει ηλεκτρονική δομή $4f^7 5d^1 6s^2$. Η θερμοκρασία τήξης του ανέρχεται στους $1311\text{ }^\circ\text{C}$ και θερμοκρασία βρασμού $3233\text{ }^\circ\text{C}$. Το γαδολίνιο στη φύση απαντάται σε έξι σταθερών ισοτόπων, ^{154}Gd , ^{155}Gd , ^{156}Gd , ^{157}Gd , ^{158}Gd και ^{160}Gd , και ένα ραδιοϊσότοπο, ^{152}Gd , με το ^{158}Gd να είναι το πιο άφθονο (24,84% φυσικά αφθονία).

Το γαδολίνιο είναι ένα αργυρόχροο, ελατό και όλκιμο μέταλλο. Κρυσταλλώνεται σε εξαγωνική α-μορφή σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά, όταν θερμανθεί σε θερμοκρασίες άνω των $1235\text{ }^\circ\text{C}$, μετατρέπεται στη β-μορφή του, το οποίο έχει bcc δομή.⁶

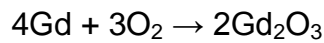
Είναι σιδηρομαγνητικό σε θερμοκρασίες κάτω από $20\text{ }^\circ\text{C}$ ($68\text{ }^\circ\text{F}$)⁸, ενώ είναι έντονα παραμαγνητικό πάνω από τη συγκεκριμένη θερμοκρασία. Το γαδολίνιο καταδεικνύει το μαγνητοθερμικό φαινόμενο σύμφωνα με το οποίο η θερμοκρασία του αυξάνεται όταν εισέρχεται σε ένα μαγνητικό πεδίο και μειώνεται όταν φεύγει από το μαγνητικό πεδίο. Το φαινόμενο αυτό λαμβάνει χώρα σε σημαντικό βαθμό στο κράμα γαδολινίου $\text{Gd}_5(\text{Si}_2\text{Ge}_2)$.⁹

Μεμονωμένα άτομα γαδολινίου έχουν απομονωθεί από ενσωμάτωσή τους σε φουλλερενικά μόρια και έχουν αστικοποιηθεί με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διάδοσης.¹⁰ Μεμονωμένα άτομα Gd και μικρές πλειάδες ατόμων Gd έχουν επίσης ενσωματωθεί σε νανοσωλήνες άνθρακα.¹¹

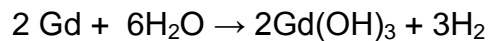
Το μεταλλικό γαδολίνιο έχει ασυνήθιστες μεταλλουργικές ιδιότητες. Για παράδειγμα, πρόσμιξη του σε ποσοστό 1% δύναται να αποφέρει βελτίωση της λειτουργικότητας και της αντοχής του σιδήρου, του χρωμίου, και άλλων συναφών κραμάτων έναντι σε υψηλές θερμοκρασίες και στην οξείδωση. Το γαδολίνιο ως μέταλλο ή άλας επιδεικνύει εξαιρετικά υψηλή απορρόφηση νετρονίων και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται για την θωράκιση των πυρηνικών αντιδραστήρων. Όπως και οι περισσότερες σπάνιες γαίες, το γαδολίνιο σχηματίζει τρισθενή ιόντα, τα οποία έχουν ιδιότητες φθορισμού. Ως εκ τούτου, τα άλατα του Gd(III) χρησιμοποιούνται ως πράσινο φωσφόρο σε διάφορες εφαρμογές.

Το γαδολίνιο συνδυάζεται με περισσότερα στοιχεία ώστε να σχηματίσει παράγωγα του Gd(III). Σε αντίθεση με άλλες σπάνιες γαίες, το μεταλλικό

γαδολίνιο είναι σχετικά σταθερό σε ξηρό αέρα. Ωστόσο, αυτό αμαυρώνεται γρήγορα αν εκτεθεί σε υγρό αέρα, σχηματίζοντας το χαλαρά προσκολλημένο στρώμα οξειδίου του γαδολινίου(III), Gd_2O_3 , η οποία αποκόπτεται, εκθέτοντας μεγαλύτερη επιφάνεια στην οξείδωση⁷:



Το μεταλλικό γαδολίνιο είναι ένας ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας, ο οποίος οξειδώνει τα οξείδια διαφόρων μετάλλων στα στοιχεία τους. Επίσης, είναι αρκετά ηλεκτροθετικό και αντιδρά αργά με κρύο νερό και πολύ γρήγορα με ζεστό νερό για να σχηματίσουν υδροξείδιο του γαδολινίου:



Τα υδατοδιαλυτά άλατα του $Gd(III)$ είναι τοξικά για τα θηλαστικά. Ωστόσο, τα χηλικά σύμπλοκα του $Gd(III)$ είναι πολύ λιγότερο τοξικά, διότι αποβάλλονται μέσω των νεφρών έξω από το σώμα πριν τα ελεύθερα ιόντα κυκλοφορήσουν στους ιστούς.

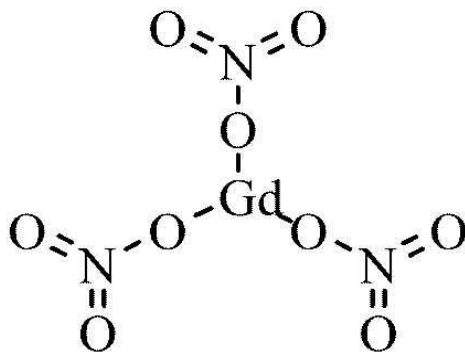
Λόγω των παραμαγνητικών ιδιοτήτων τους, διαλύματα οργανικών χηλικών συμπλόκων γαδολινίου χρησιμοποιούνται ως ενδοφλεβίως χορηγούμενα σκιαγραφικά μαγνητικής τομογραφίας στην ιατρική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.

3.3 Οξειδωτικές καταστάσεις του Gd

Στη μεγάλη πλειοψηφία των ενώσεών του, το Gd υιοθετεί την οξειδωτική κατάσταση +3. Ανηγμένες ενώσεις του γαδολινίου είναι επίσης γνωστές, ειδικά σε στερεά κατάσταση. Τα αλογονίδια του $Gd(II)$ λαμβάνονται μετά από θέρμανση

αλογονιδίων του Gd (III) παρουσία Gd σε μεταλλικά δοχεία τανταλίου. Το γαδολίνιο, εν τέλει, σχηματίζει επίσης τα μεικτού σθένους αλογονίδια Gd_2Cl_3 , τα οποία μπορούν να αναχθούν περαιτέρω σε $GdCl$ από ανόπτηση στους $800^\circ C$. Το προκύπτον χλωριούχο γαδολίνιο (I) απαντάται σε κρυσταλλική μορφή παρόμοια με αυτή του γραφίτη.¹²

Είναι γνωστά και τα τέσσερα αλογονίδια του . Όλα είναι λευκά, εκτός από το ιωδιούχο, το οποίο είναι κίτρινο. Το πιο συνηθισμένο αλογονίδιο του γαδολινίου (III) είναι το χλωριούχο ($GdCl_3$). Το οξείδιο του διαλύεται σε οξέα για να δώσει τα άλατα, όπως το νιτρικό γαδολίνιο ($Gd(NO_3)_3$). Η δομή του άλατος φαίνεται στο σχήμα 12.

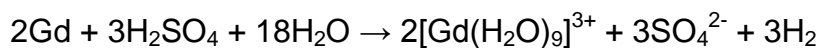


Σχήμα 12 : Η δομή του ($Gd(NO_3)_3$)

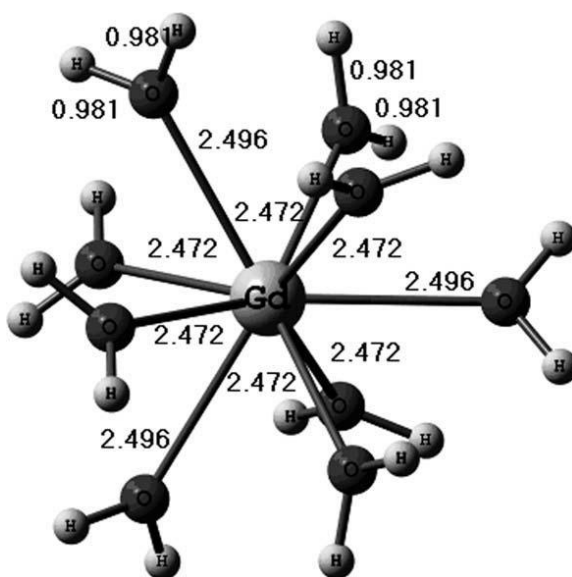
3.4 Σύμπλοκα του Gd (III)

Το γαδολίνιο (III), όπως και οι περισσότερες λανθανίδες, σχηματίζει σύμπλοκα με υψηλούς αριθμούς σύνταξης .Το μεταλλικό γαδολίνιο προσβάλλεται άμεσα από

αραιό θειικό οξύ για να σχηματίσει διαλύματα που περιέχουν τα άχρωμο Gd(III) ιόντα υπό τη μορφή συμπλόκων $[\text{Gd}(\text{OH}_2)_9]^{3+}$

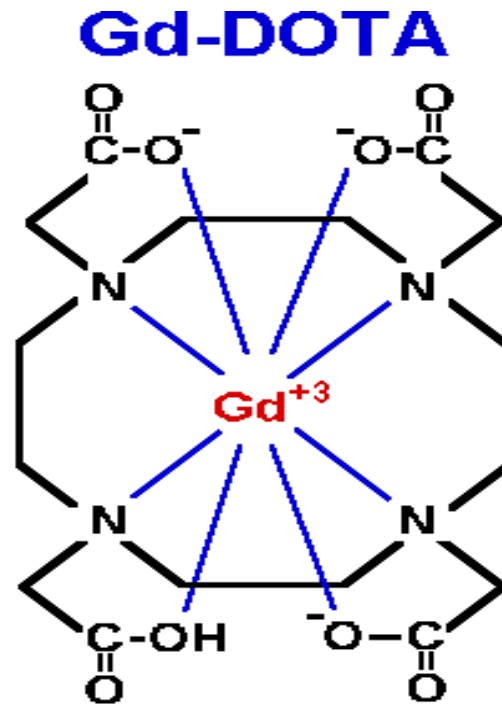


Η γεωμετρία του συμπλόκου $[\text{Gd}(\text{OH}_2)_9]^{3+}$ φαίνεται στο σχήμα 13.



Σχήμα 13 : Η δομή του $[\text{Gd}(\text{OH}_2)_9]^{3+}$

Άλλη μια έκφραση της τάσης του Gd(III) για σχηματισμό συμπλόκων με μεγάλους αριθμούς σύνταξης φαίνεται στη συναρμογή του με χηλικούς υποκαταστάτες, όπως με τον παράγοντα DOTA $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H})_4$, ενός οκτασχιδούς υποκαταστάτη. Άλατα του $[\text{Gd}(\text{DOTA})]^-$ είναι χρήσιμα στη μαγνητική τομογραφία. Η δομή του συμπλόκου απεικονίζεται στο σχήμα 14 .



Σχήμα 14 : Η δομή του $[Gd(DOTA)]^-$

Μια ποικιλία των συναφών χηλικών συμπλόκων έχουν αναπτυχθεί, συμπεριλαμβανομένου και του Gadodiamide, ενός σκιαγραφικού παράγοντα με την εμπορική ονομασία Omniscan. Η δομή του συμπλόκου απεικονίζεται στο σχήμα 15.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΤΟ ΓΑΛΛΙΟ Ga

4.1 Γενικά για το γάλλιο

Το Γάλλιο είναι το χημικό στοιχείο το οποίο συμβολίζεται ως Ga. Ανακαλύφθηκε το 1875 από τον Γάλλο χημικό Πολ-Εμίλ Λεκόκ ντε Μπουαμποντράν και πήρε το όνομά του από την λέξη 'Gallia', παλιά λατινική ονομασία της Γαλλίας. Η περιεκτικότητά του μετάλλου στο στερεό φλοιό της γης κυμαίνεται από 15 ppm έως και 19 ppm.

Το γάλλιο δεν υπάρχει σε ελεύθερη μορφή στη φύση, και τα λίγα ορυκτά με υψηλή περιεκτικότητα σε αυτό, όπως ο γαλλίτης είναι πολύ σπάνια για να χρησιμεύσουν ως βασική πηγή του στοιχείου ή των ενώσεών του. Επίσης, απαντάται σε ελάχιστα ίχνη μαζί με το ορυκτό του ψευδαργύρου, τον σφαλερίτη και σπανιότερα μαζί με το ορυκτό του αργιλίου, τον βωξίτη. Μικρό ποσοστό παράγεται και από την επεξεργασία των καταλοίπων της εξαγωγής των προαναφερθέντων ορυκτών. Σημαντικό ποσοστό του μετάλλου προκύπτει από τη δευτερογενή παραγωγή, κυρίως από ανακύκλωση ηλεκτρονικών συσκευών που περιέχουν ενώσεις όπως το GaAs.¹³ Τα βασικά κέντρα για τη δευτερογενή αυτή παραγωγή είναι ο Καναδάς, η Ιαπωνία, η Γερμανία, η Μεγάλη Βρετανία και οι Η.Π.Α.¹⁴ ενώ οι κυριότερες χώρες παραγωγής καθαρού γαλλίου είναι η Κίνα¹⁵, η Γερμανία, το Καζακστάν, η Ρωσία, και η Ιαπωνία.

Το γάλλιο και οι ενώσεις του βρίσκουν πολλές εφαρμογές ιδιαίτερα σε τεχνολογίες αιχμής. Έτσι, το μεταλλικό γάλλιο χρησιμοποιείται σε θερμομέτρα, σε ανιχνευτές ροής ηλιακών νετρίνων, σε κράματα συγκόλλησης και στη δημιουργία "υγρών" κραμάτων, σε οδοντιατρικά κράματα κ.ά. Οι ενώσεις του, κυρίως με N, As, P όπως GaN, GaAs κλπ. χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία ηλεκτρονικών ως ημιαγωγοί, σε διόδους laser και εκπομπής φωτός (LED), σε στρατιωτικές εφαρμογές, σε φωτοβολταϊκά κ.ά. Πολλά άλατα όπως το γαλλικό νάτριο και σύμπλοκα όπως το μαλτολικό γάλλιο χρησιμοποιούνται στην καταπολέμηση κακοήθων όγκων. Το οξειδίο του γαλλίου χρησιμοποιείται ως ενισχυτικό καταλυτών στην πετροχημική βιομηχανία.

Σχεδόν το 95% του παραγομένου παγκοσμίως γαλλίου διοχετεύεται σε εφαρμογές ημιαγωγών, παρόλο που ανακαλύπτονται συνεχώς καινούργιες χρήσεις του μετάλλου σε νέα κράματα και κυψέλες καυσίμων.

4.2 Φυσικές και χημικές ιδιότητες του Ga

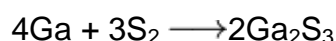
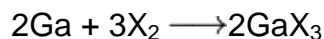
Το γάλλιο έχει ατομικό βάρος 69,72 g/mol και ατομικό αριθμό 31. Ανήκει στην ομάδα 13 του περιοδικού πίνακα, στην περίοδο 4 και στο p-block. Έχει ειδικό βάρος 5.9 σε στερεή κατάσταση, σημείο ζέσης 2070 °C, ατομική ακτίνα 1,245 Å και ενέργεια ιονισμού 6 eV. Ηλεκτρονική δομή του είναι $4s^2 3d^{10} 4p^1$ και έχει δύο σταθερά ισότοπα το ^{69}Ga και το ^{71}Ga .

Το μεταλλικό γάλλιο είναι λευκό υποκυανής λάμψης, σκληρό και εύθραυστο. Είναι διαμαγνητικό με μαγνητική επιδεκτικότητα, $\chi_m = -21,6 \times 10^{-6} \text{ cm}^3/\text{mol}$.¹⁶ Παρά την σχετικά υψηλή ηλεκτρική αγωγιμότητά του, πολλές φορές χαρακτηρίζεται ως ημιμέταλλο λόγω του σημείου τήξης του και της δομής του. Σταθερότερη κρυσταλλική του μορφή είναι η α-μορφή αλλά έχουν αναγνωρισθεί αρκετές ακόμα μετασταθείς κρυσταλλικές δομές σε χαμηλές θερμοκρασίες ή σε υψηλές πιέσεις.¹⁷

Το γάλλιο αναμιγνύεται πλήρως σε υγρή κατάσταση με το αργίλιο, το ίνδιο, τον κασσίτερο και τον ψευδάργυρο και δε σχηματίζονται ενώσεις αλλά τα κράματα αυτά έχουν τη δυαδική μορφή απλών ευτηκτικών συστημάτων που περιέχουν πάνω από 90% Ga (το κράμα με In περιέχει 76% Ga) και λιώνουν σε θερμοκρασίες μικρότερες των 30°C.¹⁸ Αναφέρονται πολλές διμεταλλικές ενώσεις του γαλλίου της μορφής $M_x\text{Ga}_y$ όπου M = σχεδόν όλα τα μεταβατικά μέταλλα αλλά και αλκάλια και αλκαλικές γαίες και x, y = ακέραιοι αριθμοί πχ. AgGa , Au_7Ga_2 , Ir_3Ga_5 , SrGa_4 , Ti_2Ga , Li_3Ga_2 , KGa_4 , Na_5Ga_8 κ.ά. που κρυσταλλώνονται σε διάφορα κρυσταλλικά συστήματα. Επίσης είναι γνωστές ενώσεις με τα στοιχεία των λανθανιδών πχ. DyGa_2 , LaGa_2 , ErGa_3 κ.ά. και των ακτινιδών πχ. UGa_2 , PuGa_6 .¹⁸

Παρουσιάζεται σε μεταλλική κατάσταση κατόπιν ηλεκτρόλυσης αλκαλικών διαλυμάτων του υδροξειδίου του γαλλίου. Το γάλλιο στον αέρα είναι σταθερό.

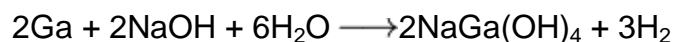
Προσβάλλεται ισχυρά από αλογόνα και συγκεκριμένα αντιδρά εν ψυχρώ με το χλώριο και το βρώμιο και εν θερμώ με το ιώδιο, σχηματίζοντας αλογονίδια του τύπου GaX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Επίσης αντιδρά εν θερμώ με το θείο.¹⁹



Διαλύεται εύκολα σε υδροχλωρικό οξύ με ταυτόχρονη έκλυση υδρογόνου



Αντιδρά αργά σε διαλύματα καυστικών αλκαλίων σχηματίζοντας άλατα γαλλικών ανιόντων $(\text{Ga}(\text{OH})_4)^-$.²⁰

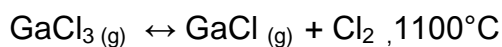
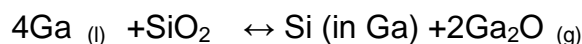
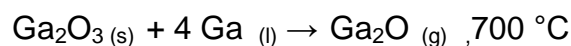


Τα δε άλατά του χρωματίζουν ιώδη την φλόγα του λύχνου Bunsen.

4.3 Οξειδωτικές καταστάσεις του Ga

Το γάλλιο είναι επαμφοτερίζον και στις ενώσεις του, απαντάται ως τρισθενές κυρίως, ενώ είναι γνωστές και ενώσεις στις οποίες εμφανίζεται ως δισθενές αλλά και ως μονοσθενές.

Ενώσεις του $\text{Ga}(\text{I})$ παρασκευάζονται σε υψηλές θερμοκρασίες, όπως για παράδειγμα



Περισσότερο γνωστά είναι τα διαλογόνα με γενικό τύπο GaX_2 και δομές



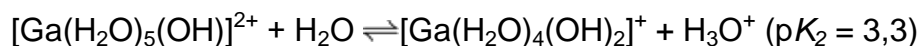
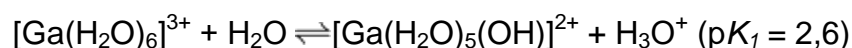
Το δισθενές Ga^{2+} υπάρχει μόνο στα άλατα του ιόντος $\text{Ga}_2\text{X}_6^{2-}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Τα άλατα αυτά είναι σταθερά και διαμαγνητικά.²¹ Σχηματίζονται δε από την ηλεκτρόλυση μεταλλικού γαλλίου σε ισχυρό οξύ. Περιέχουν δεσμό $\text{Ga}-\text{Ga}$ αλλά εύκολα οξειδώνεται, για παράδειγμα από αλογόνα, προς GaX_4^- .²²

Το τρισθενές ιόν γαλλίου είναι το σημαντικότερο για την υδατική του χημεία του. Τα διαλύματα και η χημεία των συμπλόκων του ιόντος Ga(III) μοιάζουν με του Al(III) και In(III) . Επίσης, έχει παραπλήσιες φυσικές και χημικές ιδιότητες με αυτές του κατιόντος Fe(III) (υψηλού spin), όπως για παράδειγμα ίδιο φορτίο και παραπλήσια ιοντική ακτίνα: 0.620 \AA για το ιόν Ga(III) και 0.645 \AA για το ιόν Fe(III) . Επιπλέον η υδρολυτική συμπεριφορά του Ga(III) είναι όμοια με αυτή του Fe(III) . Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη των ^{67}Ga και ^{69}Ga ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων του γαλλίου^{23,24} καθώς μιμούμενο το ιόν Fe(III) έχει την ικανότητα να συνδέεται με ειδικές πρωτεϊνούχες τρανσφερίνες, να ενσωματώνεται στα κύτταρα και ειδικότερα στα νεοπλασματικά, ενώ ταυτόχρονα είναι εξίσου συμβατό.²⁸

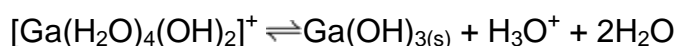
4.4 Σύμπλοκα του Ga (III)

Το GaCl_3 και το GaBr_3 σχηματίζουν σύμπλοκα ιόντα αλλά με αριθμούς συναρμογής 4, 5 ή 6: $[\text{GaCl}_6]^{3-}$, $[\text{GaBr}_6]^{3-}$, $[\text{GaCl}_5]^{2-}$, $[\text{GaCl}_4]^-$ και $[\text{GaBr}_4]^-$ οπότε έτσι δημιουργούνται και ενώσεις της μορφής $\text{L}\cdot\text{GaX}_3$ με $\text{L} =$ ουδέτερη βάση κατά Lewis και $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$.²⁵

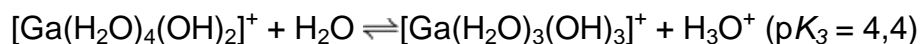
Σε διαλύματα το ιόν Ga(III) βρίσκεται με τη μορφή οκταεδρικού εφυδατωμένου συμπλόκου με έξι μόρια νερού, $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, και συμπεριφέρεται ως "σκληρό οξύ"²⁶. Συνδέεται εύκολα και ισχυρά με ισχυρές βάσεις κατά Lewis, ιδιαίτερως με OH^- . Το $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ υδρολύεται σχεδόν πλήρως, αντικαθιστώντας σταδιακά τα μόρια νερού με OH^- , σε pH κοντά στην ουδέτερη περιοχή σχηματίζοντας εύκολα το δυσδιάλυτο άμορφο $\text{Ga}(\text{OH})_3$ που έχει σταθερά γινομένου διαλυτότητας $K_{\text{sp}} = 7 \times 10^{-36}$.²⁷



Σε συγκεντρώσεις γαλλίου πάνω από 0,01 M και σε pH περίπου 2, καταβυθίζεται ένα μέρος του $[\text{Ga}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2]^+$ ως μια άμορφη φάση που μοιάζει στη δομή με το $\text{Ga}(\text{OH})_3$ ²⁸ :

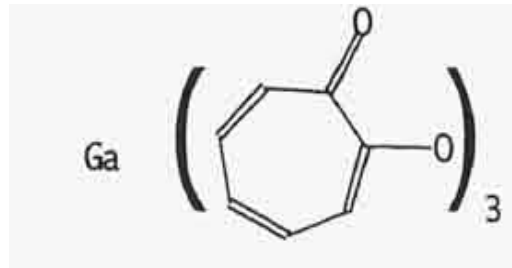


ενώ το υπόλοιπο υδρολύεται :

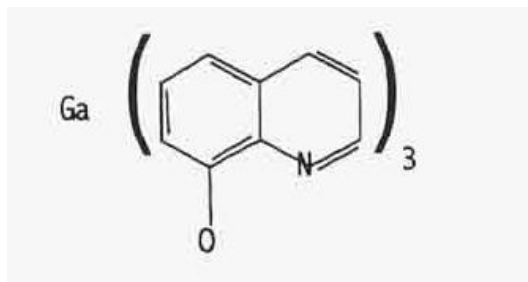


Το ιόν Ga(III) αποτελεί μεταλλικό κέντρο με ισχυρή τάση για δημιουργία χηλικών οκταεδρικών συμπλόκων με υποκαταστάτες O-δότες δηλαδή με υποκαταστάτες οι οποίοι συνδέονται μέσω ατόμων οξυγόνου και, σε μικρότερο βαθμό, N-δότες (μέσω ατόμων αζώτου). Σε αυτούς τους χηλικούς υποκαταστάτες συγκαταλέγονται οι β-δικετόνες (σχήμα 16), τα δικαρβοξυλικά οξέα και 8-

κινολινόνες (σχήμα 17). Τα ουδέτερα σύμπλοκα που προκύπτουν διαλύονται εύκολα σε οργανικούς διαλύτες ενώ είναι αδιάλυτα στο νερό. Τα φορτισμένα σύμπλοκα, από την άλλη απομονώνονται ως μεγάλα μονοσθενή κατιόντα.²¹

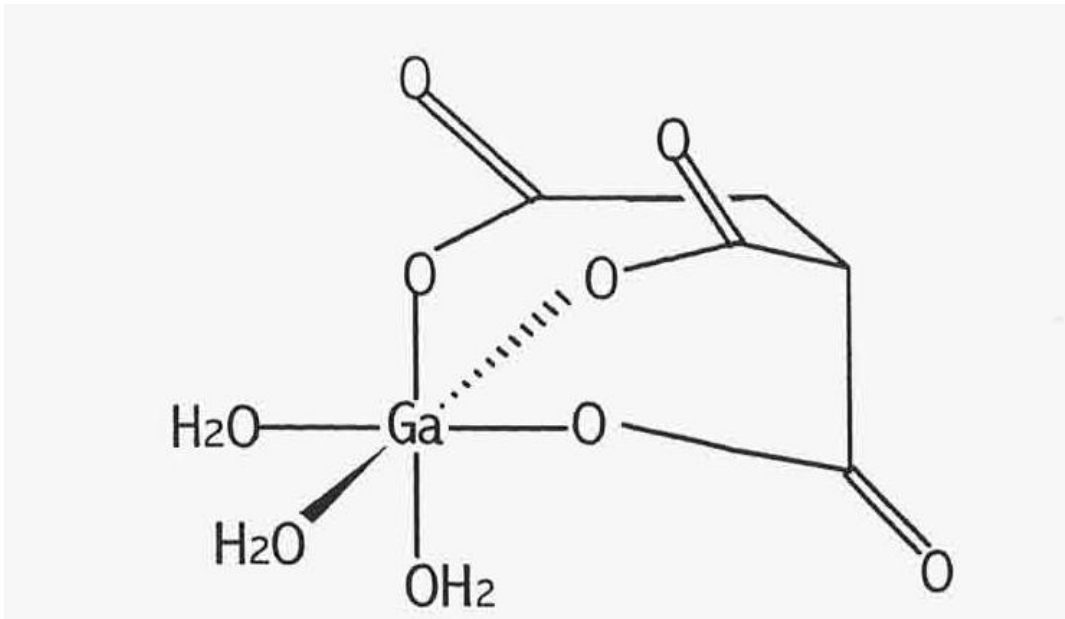


Σχήμα 16 : Σύμπλοκο Ga με β-δικετόνη



Σχήμα 17 : Σύμπλοκο Ga με 8-κινολινόνη

Γνωστά είναι επίσης τα σύμπλοκα του Ga (III), ⁶⁷Ga-citrate και ⁶⁸Ga-EDTA. Η προτεινόμενη δομή του ⁶⁷Ga-citrate απεικονίζεται στο σχήμα 18. Αξίζει ίσως να σημειωθεί ότι τα σύμπλοκα αυτά ήταν οι πρώτες από τις ενώσεις του γαλλίου οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως ραδιοφάρμακα.



Σχήμα 18 : Η δομή του ⁶⁷Ga-citrate

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Ο τετρονικός δακτύλιος στα φυσικά προϊόντα

5.1 Κατηγορίες τετρονικών οξέων

Τα τετρονικά οξέα και τα παράγωγά τους βρίσκονται σε ένα μεγάλο αριθμό φυσικών προϊόντων τα οποία παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων. Λόγω της ύπαρξης αυτού του μεγάλου αριθμού παραγώγων είναι επιτακτική η ανάγκη να κατηγοριοποιηθούν τα τετρονικά οξέα ως προς τα δομικά χαρακτηριστικά, την προέλευση ή τις βιολογικές τους δράσεις. Τα σημαντικότερα τετρονικά οξέα που έχουν ανακαλυφθεί στην φύση κατηγοριοποιούνται με βάση τα δομικά τους χαρακτηριστικά. Κατά αυτόν τον τρόπο, τα τετρονικά οξέα διακρίνονται στις τρεις ακόλουθες κατηγορίες:

α. Τα υλιδενοτετρονικά οξέα ή αλλιώς υλιδενοβουτενολίδια, τα οποία φέρουν διπλό δεσμό στην θέση 5 του τετρονικού δακτυλίου.

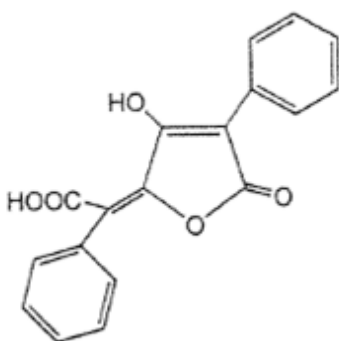
β. Τα σπιροτετρονικά οξέα στα οποία το άτομο άνθρακα της θέσης 5 αποτελεί μέρος δεύτερου δακτυλίου.

γ. Τα υπόλοιπα υποκατεστημένα τετρονικά οξέα, τα οποία φέρουν κάποιο διαφορετικό υποκαταστάτη στη θέση 5 από τις δύο προηγούμενες κατηγορίες.

5.2 Τα υλιδενοτετρονικά οξέα

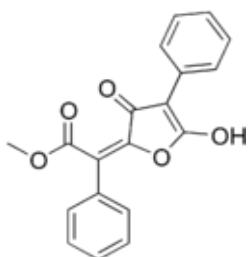
Τα περισσότερα φυσικά προϊόντα αυτής της ομάδας είναι χρωστικές ουσίες λόγω της ύπαρξης του διπλού δεσμού στη θέση 5 του δακτυλίου.

Η πρώτη μεγάλη κατηγορία υλιδενοτετρονικών οξέων περιλαμβάνει τα πουλβινικά οξέα. Τα πουλβινικά οξέα²⁵, τα οποία απαντούν σε λειχήνες και αρκετά είδη μυκήτων έχουν επιδείξει αντιφλεγμονώδη δράση. Ο κυριότερος εκπρόσωπος είναι το πουλβινικό οξύ (pulvinic acid)²⁵ (Σχήμα 19), το οποίο απομονώθηκε από λειχήνες του είδους *sticta coronata*, την ονομασία του οποίου δανείζονται όλα τα μέλη της οικογένειας, ενώσεις δηλαδή με παραπλήσια δομή.



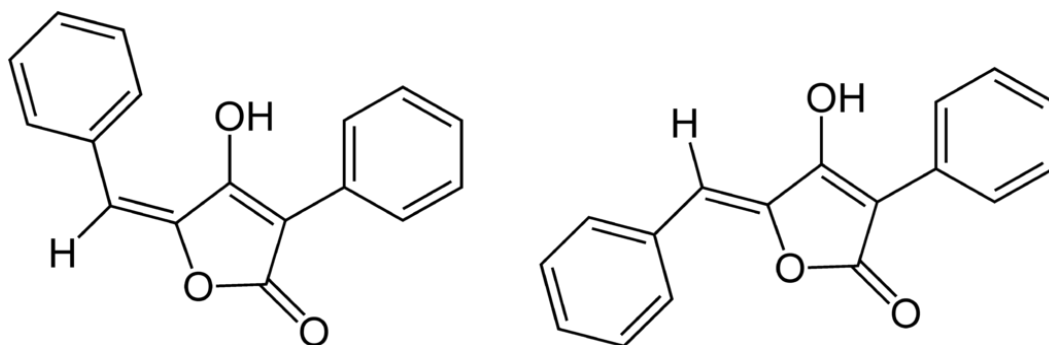
Σχήμα 19 : Η δομή του πουλβινικού οξέος

Το φυσικό παράγωγο με μεθυλεστέρα αντί για καρβοξυλομάδα είναι το βουλπινικό οξύ (vulpinic acid), του οποίου η τοξικότητα ήταν γνωστή στους Εσκιμώους αφού δηλητηρίαζαν τους λύκους μέσω λειχήνων πλούσιων σε περιεκτικότητα βουλπινικού οξέος. Η δομή του παρουσιάζεται στο σχήμα 20. ανάλογων των πουλβινικών οξέων.



Σχήμα 20 : Η δομή του βουλπινικού οξέος

Ακόμα μια ενδιαφέρουσα παραλλαγή των πουλβινικών οξέων είναι οι πουλβινόνες. Τα μόρια αυτά προκύπτουν με απομάκρυνση της καρβοξυλομάδας από τα πουλβινικά οξέα. Οι στερεοϊσομέρεις μορφές Z, E των πουλβινονών, αντιστοίχως, παρουσιάζονται στο σχήμα 21 .



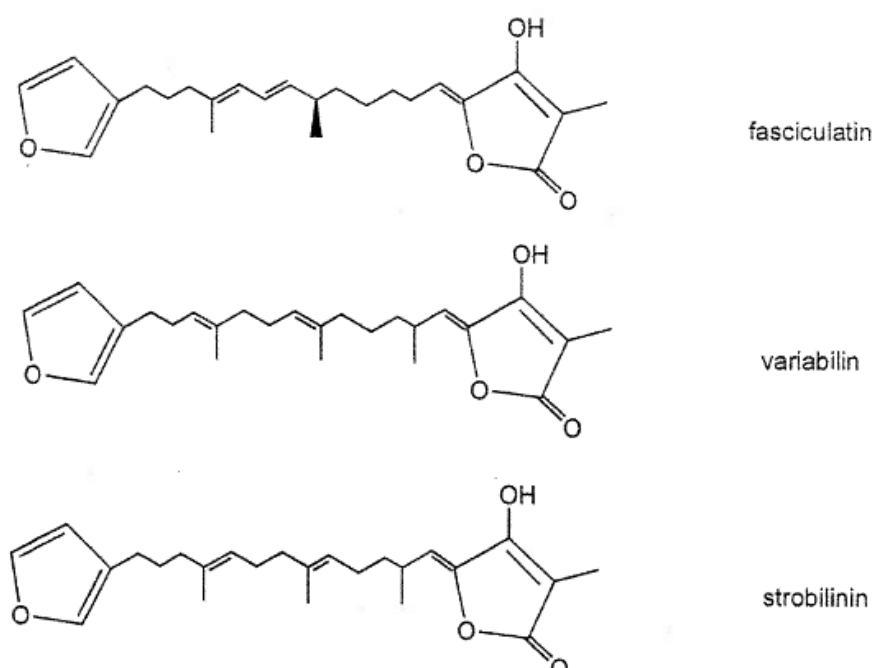
Σχήμα 21 : Οι στερεοϊσομέρεις μορφές των πουλβινονών

Η ύπαρξη των πουλβινών στη φύση διαπιστώθηκε το 1973 με την απομόνωση της πρώτης πουλβινόνης από το μανιτάρι *Suillus grevillei*.³⁰ Ένας σημαντικός αριθμός πουλβινών απομονώθηκε από τις καλλιέργειες *Aspergillus terreus* και χαρακτηρίζονται από την παρουσία υδρόξυ και πρένυλο ομάδων στους αρωματικούς δακτυλίους. Η δομή αυτών των παραγώγων επιβεβαιώθηκε από συνθετικές μελέτες³¹⁻³¹ αλλά και με εφαρμογή κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ.³³

Η βιολογική δράση την οποία παρουσιάζουν εστιάζεται στην αντιβακτηριακή τους δράση και ειδικότερα στην ικανότητά τους να αναστέλλουν την δράση των ενζύμων MurA-MurC, τα οποία εμπλέκονται στην βιοσύνθεση των τοιχωμάτων των βακτηριακών κυττάρων. Ακόμα, δείχνουν αντιβακτηριακή δράση έναντι των κατά Gram θετικών βακτηρίων όπως είναι ο *Enterococcus* και ο *Streptococcus pneumoniae*.

Μια δεύτερη ομάδα υλιδενοτετρονικών οξέων που περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό παραγώγων που έχουν απομονωθεί από σπόγγους είναι γνωστά ως

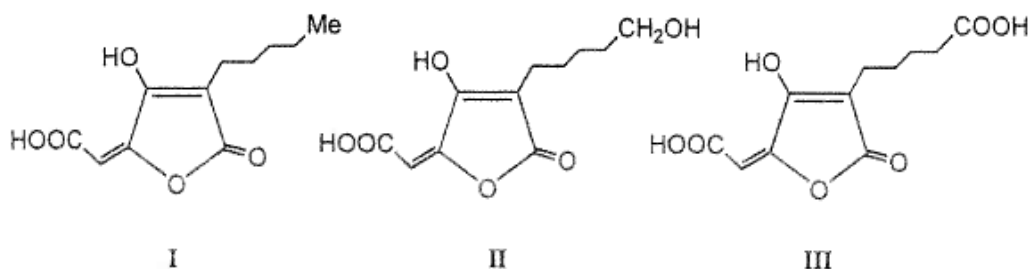
σεσιπτερπενικά τετρονικά οξέα. Τα παράγωγα αυτού του είδους φέρουν δακτύλιο 3-μέθυλο τετρονικού οξέος και ένα δακτύλιο φουρανίου. Το πρώτο παράγωγο που αναφέρθηκε ήταν η fasciculatin από το σπόγγο *Ircinia Fasciculata*.³⁴ Στη συνέχεια ακολούθησαν πλήθος τέτοιων μεταβολικών από τους σπόγγους των γενεών *Ircinia*, *Psammocinia*, και *Sarcotragus*, εμφανίζοντας αντιική και κυτταροτοξική δράση.³⁵⁻³⁶ Στο σχήμα 22 φαίνονται οι δομές των σχετικών παραγώγων.



Σχήμα 22 : Η δομή του παραγωγού fasciculatin και άλλων μεταβολιτών με αντιική δράση

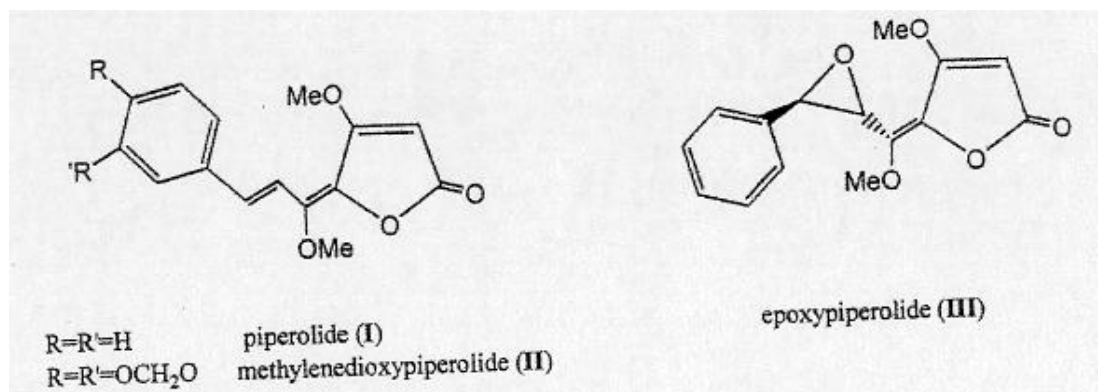
Πρόσφατη εργασία αναφέρει την απομόνωση τέτοιων παραγώγων αλλά και άλλων που φέρουν μακριά ανθρακική αλυσίδα ενωμένη με τον άνθρακα της θέσης 5 με απλό και όχι διπλό δεσμό τα οποία παρουσιάζουν μέτρια ή σημαντική κυτταροτοξική δράση έναντι ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων.³⁷

Μια επόμενη κατηγορία υλιδενοτετρονικών οξέων που έχουν απομονωθεί από μύκητες, κυρίως του γένους *Penicillium*. Τρεις μεταβολίτες που ονομάζονται multicolanic (I), multicolinic (II), και multicolocin acid (III) απομονώθηκαν από το *Penicillium multicolour*.³⁸⁻³⁹ Οι δομές των παραγώγων απεικονίζονται στο σχήμα 23.



Σχήμα 23 : Οι δομές των τριών μεταβολιτών του *Penicillium multicolour*

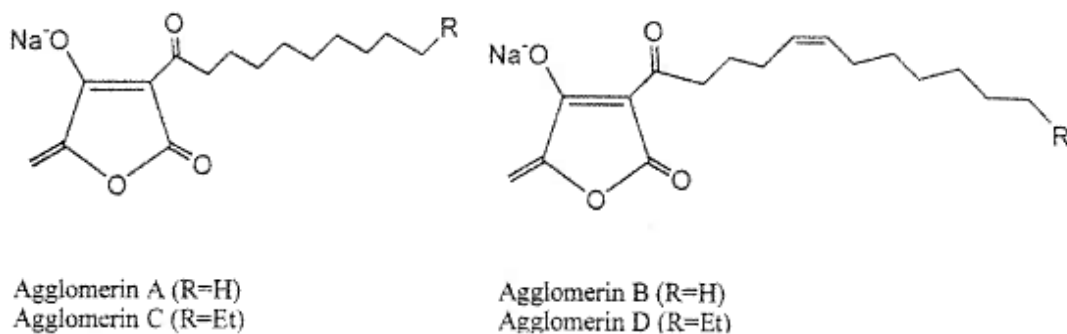
Μέχρι τώρα έχει γίνει αναφορά σε υλιδενοτετρονικά οξέα που έχουν απομονωθεί από μύκητες και άλλους κατώτερους οργανισμούς. Εν τούτοις ένας μικρός αριθμός παραγώγων έχει απομονωθεί και από ανώτερα φυτά. Το πρώτο τέτοιο παράγωγο που αναφέρθηκε ήταν το piperolide (I), το οποίο βρέθηκε στα φύλλα και τους μίσχους του *Piper sanctum*.⁴⁰ Αργότερα από το ίδιο φυτό απομονώθηκαν τα methylenedioxy-piperolide (II) και epoxy-piperolide (III). Στο σχήμα 24 παρουσιάζεται η δομή τους .



Σχήμα 24 : Οι δομές των Piperolide και epoxy-piperolide

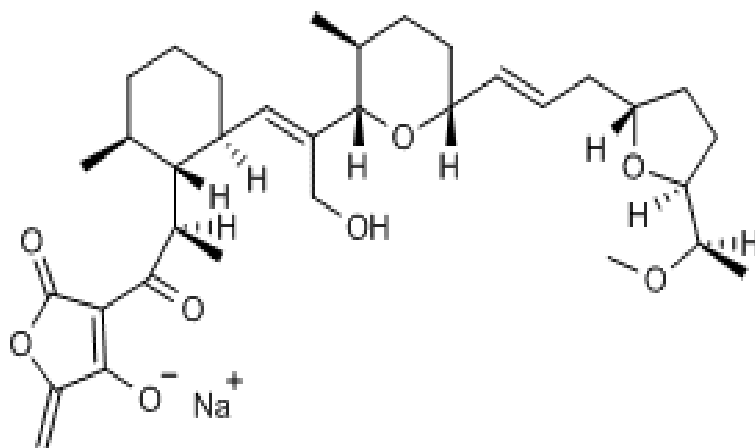
Επιπλέον, ο δομικός σκελετός του υλιδενότετρονικού οξέος εμφανίζεται σε μια σειρά αλκαλοειδών που απομονώθηκαν από το φυτό *Stemona japonica*.

Η τελευταία κατηγορία υλιδενοντετρονικών οξέων περιλαμβάνει τα παράγωγα που φέρουν μια μεθυλίδικο ομάδα στην θέση 5 και παρουσιάζουν αντιβιοτική δράση. Τα πιο γνωστά μόρια του είδους αυτού είναι τα agglomerins A-D (Σχήμα 25). Τα μόρια αυτά φέρουν στην θέση 3 άκυλο ομάδες με κορεσμένες ή ακόρεστες μακριές ανθρακικές αλυσίδες.⁴¹⁻⁴²

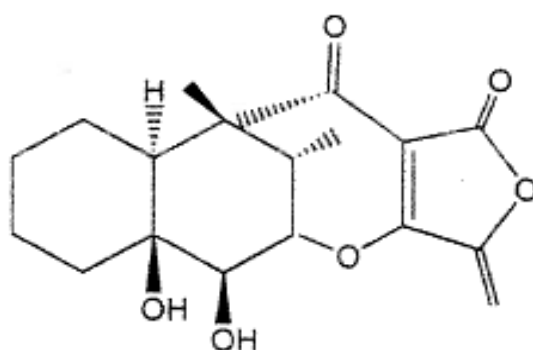


Σχήμα 25 : Οι δομές των agglomerins A-D

Ολοκληρώνοντας την παρουσίαση των διαφόρων τύπων υλιδενοντετρονικών οξέων αξίζει να αναφερθούν επιπροσθέτως τα περισσότερα πολύπλοκα στη δομή πολυαιθερικά αντιβιοτικά tetronomycin και A80577⁴³ καθώς και η τετροδεκαμυκίνη, η οποία παρουσιάζει δράση έναντι των θετικών Gram βακτηρίων. Η ολική σύνθεση της έχει αναφερθεί πρόσφατα.⁴⁴ Η τετροδεκαμυκίνη απομονώθηκε από τον μικροοργανισμό *Streptomyces nashvillensis* MJ885-mF8. Η δομή της τετρονομυκίνης αλλά και της τετροδεκαμυκίνης παρατίθενται στα ακόλουθα σχήματα 26 και 27.



Σχήμα 26 : Η δομή της τετρονομικίνης



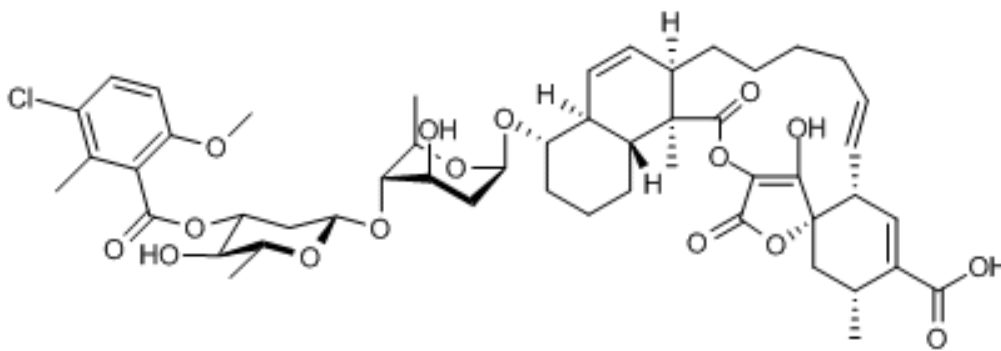
Σχήμα 27 : Η δομή της τετροδεκαμικίνης

5.3 Τα σπιροτετρονικά οξέα

Σε αυτή την κατηγορία τετρονικών οξέων ανήκουν τα παράγωγα στα οποία το άτομο του άνθρακα της θέσης 5 αποτελεί τμήμα και ενός δεύτερου δακτυλίου. Η κατηγορία αυτή δεν περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό παραγώγων, όμως η εξαιρετικά

πολύπλοκη δομή τους και τις εξέχουσες βιολογικές ιδιότητες που παρουσιάζουν, τα καθιστούν πεδίο συνεχούς μελέτης.

Το πρώτο παράγωγο που αναφέρθηκε ήταν το αντιβιοτικό Cholothricin (Σχήμα 28), το οποίο απομονώθηκε από το είδος *Streptomyces antibioticus* και εμφανίζει υψηλή δραστικότητα έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων.⁴⁵ Η δομή του παραγώγου περιλαμβάνει ένα μη σακχαρικό τμήμα που συνδέεται μέσω ενός Ο-γλυκοζιτικού δεσμού με έναν δισακχαρίτη, ο οποίος αποτελείται από δυο δεόξυσακχαρα και το άγλυκο τμήμα που περιλαμβάνει την μονάδα του σπιροτετρονικού οξέος και μια μονάδα οκταϋδروναφθαλενίου, οι οποίες σχηματίζουν ένα δεκατετραμελή δακτύλιο μακρολιδίου.⁴⁶ Για τον λόγο αυτό η Cholothricin θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι ανήκει των μακρολιδιακών αντιβιοτικών. Η δράση της όμως ως ανταγωνιστής του ακέτυλο –συνενζύμου A στην ενεργοποίηση της καρβοξυλάσης του πυροσταφιλικού ανατρέπει τον προηγούμενο συλλογισμό, αφού τα μακρολιδιακά αντιβιοτικά αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση.

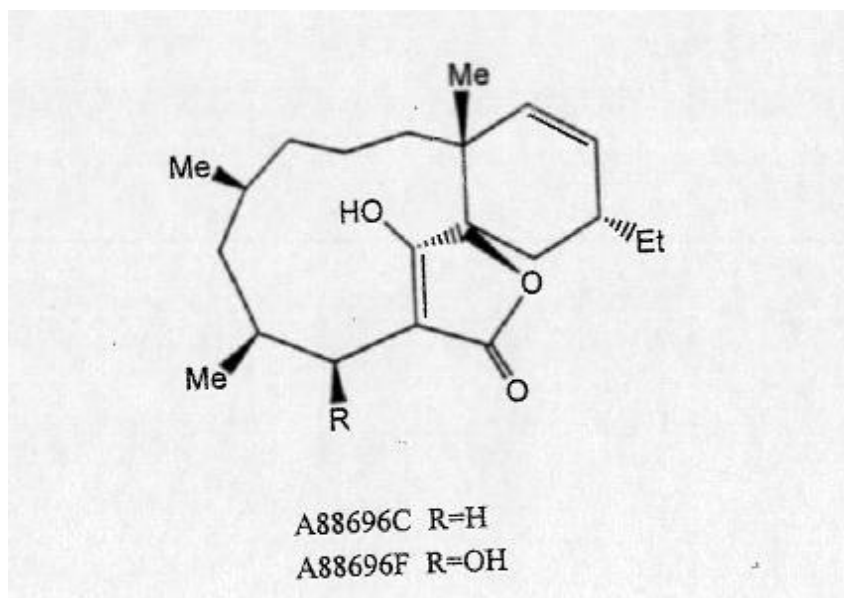


Σχήμα 28 : Η δομή του Cholothricin

Στην κατηγορία μακρολιδιακών αντιβιοτικών ανήκουν τα αντιβιοτικά kijinimicin και tetrocarcin. Το πρώτο αποτελεί κύριο συστατικό ενός συμπλέγματος που παράγεται από τον μικροοργανισμό *Actinomadura kijanata* και εμφανίζει αντιβακτηριακή δράση. Τα αντιβιοτικά tetrocarcins απομονώθηκαν το 1980 από

καλλιέργεια του μικροοργανισμού *Micromonospora chalcea*. Χαρακτηρίζονται από ένα κοινό μη σακχαρικό τμήμα το Tetronolide.⁴⁸⁻⁴⁹ Πιο συγκεκριμένα, η tetrocarcin A, είναι ένα ιδιαίτερα περίπλοκο παράγωγο στο οποίο οι υποκαταστάτες των θέσεων 3 και 5 ενώνονται μεταξύ τους με μακριά ανθρακική αλυσίδα που φέρει κυκλοεξανικούς και σακχαρικούς δακτυλίους. Γενικά ,τα αντιβιοτικά tetrocarcins εμφανίζουν δράση έναντι των θετικών κατά Gramm βακτηρίων, έναντι νεοπλασιών καθώς αναστέλλουν την αντιαποπτωτική δράση της μεμβράνης Bcl-2, γεγονός που συνιστά αντικαρκινική δράση.

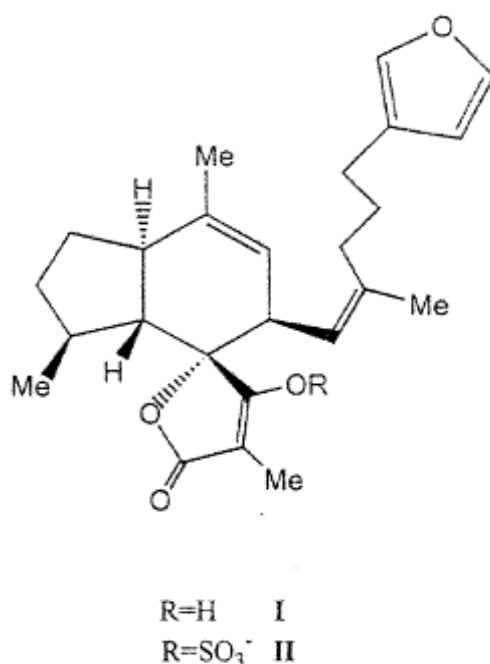
Πιο πρόσφατα, τα φυσικά προϊόντα MM46115, PA46101 A και η pyrolosporin A απομονώθηκαν από φυτά και μπορούν να καταταχθούν στην κατηγορία των μακρολιδιακών αντιβιοτικών αφού ενσωματώνουν ένα σπιροτετρονικό δακτύλιο. Στο σχήμα 29 φαίνονται δυο λιγότερο σύνθετα φυσικά προϊόντα με δομή σπιροτετρονικού οξέος. Αυτά είναι τα A88696C και A88696F, τα οποία λόγω της ιδιότητάς τους να αναστέλλουν την γαστρική ATP-άση αποτελούν υποψήφια φάρμακα για το έλκος.⁵⁰



Σχήμα 29 : Οι δομές των A88696C και A88696F

Ειδική κατηγορία αντιβιοτικών αποτελούν τα quartromicins⁵¹, τα οποία επιδεικνύουν, εξαιρετικά ισχυρή αντιική δράση, όπως για παράδειγμα ενάντια του ιού του τύπου A της γρίπης και του HIV. Η δομή των παραγώγων αυτών περιλαμβάνει τέσσερις υπομονάδες σπιροτερονικών οξέων σε κυκλική διάταξη και έχουν απομονωθεί ως άλατα, νατρίου, καλίου και ασβεστίου. Ωστόσο, η ακριβής στερεοδιάταξη αυτών των σπιροτερονικών υπομονάδων δεν είναι ακόμα γνωστή. Για τον λόγο αυτό, η σύνθεσή τους ακόμα εκκρεμεί.

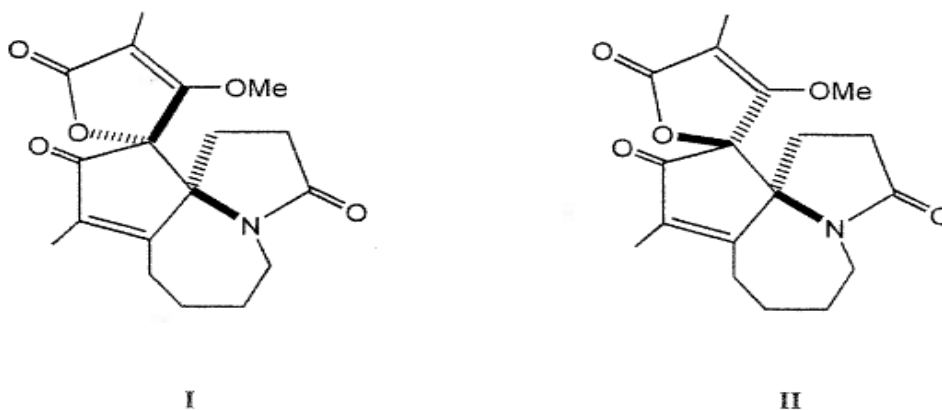
Επιπλέον, άξια αναφοράς είναι ακόμα δυο σεσιτερπενικά σπιροτερονικά οξέα που έχουν απομονωθεί από σπόγγους του είδους *Ircinia wistarii* και εμφανίζουν ενδιαφέρον ως προς την βιοσύνθεσή τους. Από αυτά η (-)-ircinianin (I) απομονώθηκε το 1977, ενώ ο ασταθής σουλφουρικός της εστέρας (II) απομονώθηκε από το ίδιο είδος πιο πρόσφατα.⁵² Οι δομές του φαίνονται στο σχήμα 30.



Σχήμα 30 : Οι δομή του (-)- ircinianin (I) και του σουλφουρικός της εστέρας (II)

Το έτερο σπιροτετρονικό οξύ προερχόμενο από τον σπόγγο *Ircinia wistarii*, *wistarin* αποτελεί το πρώτο σεσιριτερπένιο που απαντά στη φύση και με τα δυο εναντιομερή του. Συγκεκριμένα το (+) εναντιομερές βρέθηκε σε δείγμα σπόγγου προερχόμενο από την Αυστραλία το 1982 ενώ το (-) εναντιομερές έχει βρεθεί σε δείγμα από την Ερυθρά θάλασσα .

Επιπλέον, μπορούν να αναφερθούν κι άλλα δυο παράγωγα, τα *stemonamide* και *isostemonamide* (Σχήμα 31), τα οποία απομονώθηκαν από τον *Xu*⁵³ το 1944 από το φυτό *Stemona Japonica* . Η ολική τους σύνθεση παρουσιάστηκε πρόσφατα.⁵⁴⁻⁵⁵

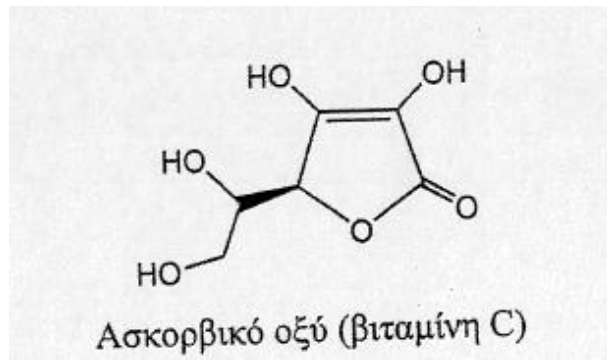


Σχήμα 31 : Οι δομές των *stemonamide* και *isostemonamide*

5.4 5- Υποκατεστημένα τετρονικά οξέα

Στη κατηγορία αυτή κατατάσσονται τα φυσικά προϊόντα τα οποία δεν ανήκουν στις δύο προηγούμενες κατηγορίες. Τα περισσότερα από αυτά τα παράγωγα φέρουν άκυλο υποκαταστάτες στη θέση 3. Το γνωστότερο μέλος αυτής της

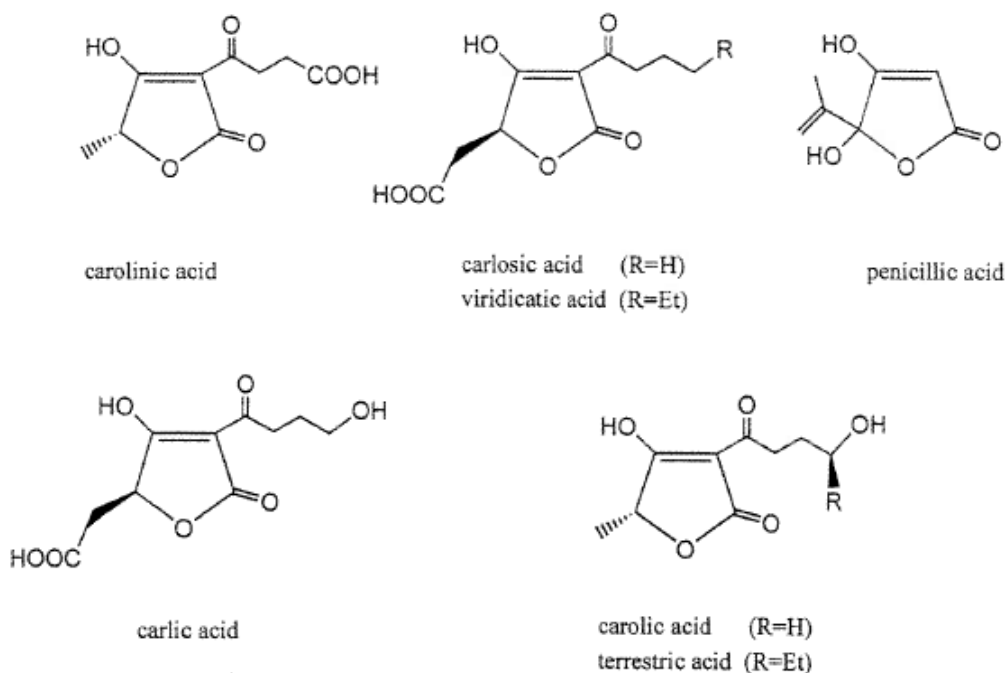
ομάδας και ευρύτερα διαδεδομένο στην φύση είναι το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C). Το ασκορβικό οξύ καταλύει την υδροξυλίωση του κολλαγόνου και παίζει καθοριστικό ρόλο στη επούλωση των πληγών. Η δομή του ασκορβικού οξέος φαίνεται στο σχήμα 32 .



Σχήμα 32 : Η δομή του ασκορβικού οξέος

Σε αυτή τη κατηγορία τετρονικών οξέων συγκαταλέγεται και η ομάδα των προϊόντων μεταβλισμού του μύκητα *Penicillium charlesii* τα: Charlesii carlosic, carolic, carolinic και carlic acid καθώς και το 5-μεθυλοτετρονικό οξύ, ενώ τα συγγενούς δομής viridicatic acid, το οποίο απομονώθηκε από το μύκητα *Penicillium viridicatum* όπως και το penicillic acid από τον *Penicillium ruberulum*. Το penicillic acid παρουσιάζει δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Ολικές συνθέσεις έχουν γίνει για το carolinic, το carolic, το carlosic και για το viridicatic acid.

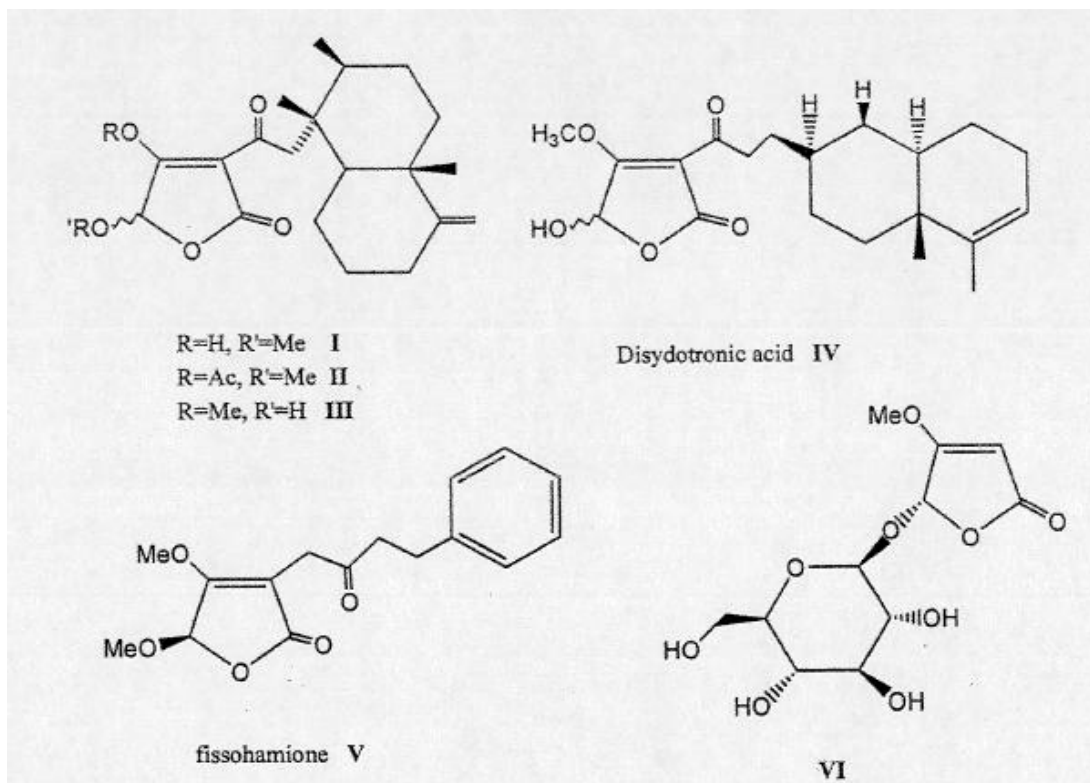
Στο σχήμα 33 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι δομές των παραγώγων αυτών.



Σχήμα 33 : Οι δομές των παραγώγων *carolinic carlosic, penicillic carlic, και carolic acid*

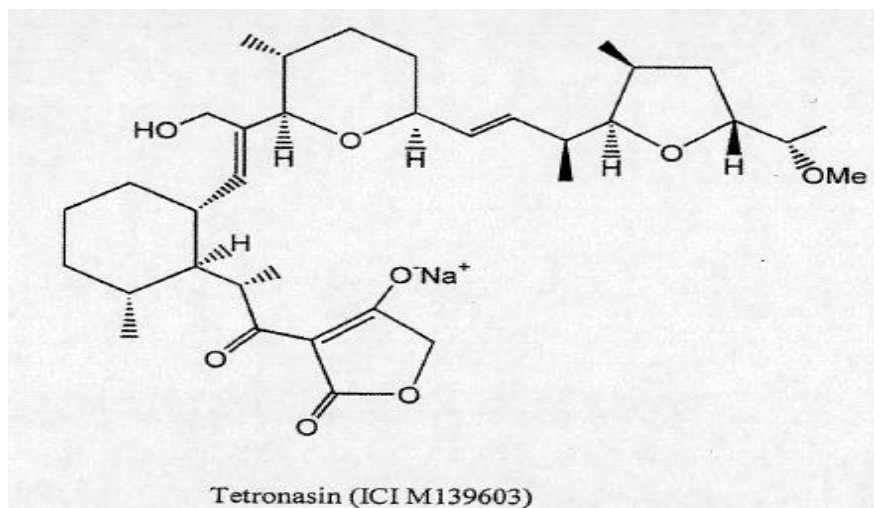
Η δομή του 5-υδρόξυ τετρονικού οξέος, εκτός από το *penicillic acid*, είναι κοινή και σε αρκετά ακόμα παράγωγα τα οποία προέρχονται κυρίως από σπόγγους. Τα σεσκιτερπένια (I) και (II) απομονώθηκαν από τον σπόγγο *Dactylospongia elegans* ονομάζονται *dactyltronic acids*⁵⁶, ενώ το παρόμοιας δομής *smenotronic acid* (III) απομονώθηκε από σπόγγο του γένους *Smenospongia*⁵⁷ (Σχήμα 34).

Πιο πρόσφατα αναφέρθηκε η απομόνωση του *dysidotronic acid* (IV), από τον σπόγγο *Dysidea* sp. Το παράγωγο αυτό δρα ως αναστολέας της φωσφολιπάσης A₂(PLA₂)⁵⁸ και δομή του φαίνεται στο σχήμα 34. Δύο άλλα παράγωγα που φέρουν αλκόξυ ομάδα στη θέση 5 του τετρονικού δακτυλίου είναι το *fissohamione* (V) από το θάμνο *Fissistigma oldhamii* και το γλυκοπυρανοζίδιο (VI) από το *Narthecium asiaticum* (Σχήμα 34).



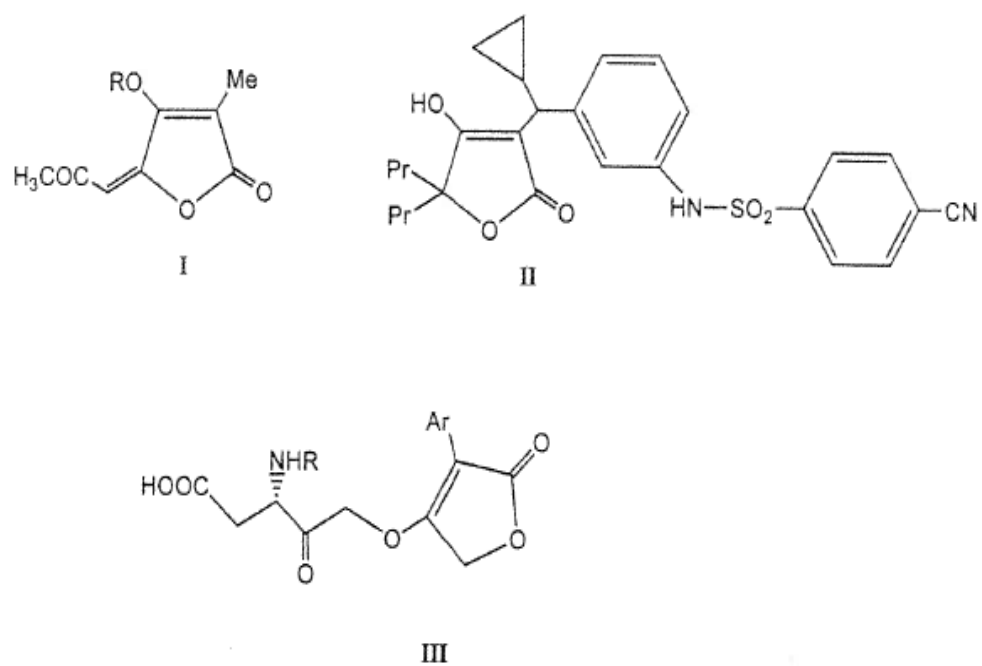
Σχήμα 34 : Οι δομές των dactyltronic acids, dysidotronic acid, fissohamione και γλυκοκυρανοζιδίου

Ένα τελευταίο αξιο αναφοράς φυσικό προϊόν αυτής της κατηγορίας είναι και το ιονοφόρο αντιβιοτικό tetronasin (ICI M139603), το οποίο απομονώθηκε υπό μορφή μετά νατρίου άλατος από καλλιέργειες του *Streptomyces longisporoflavus*. Λόγω των αντιβακτηριδιακών και αντιπαρασιτικών ιδιοτήτων του άλλα και της δράσης του ως αυξητικό παράγοντα στα μηρυκαστικά, έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένων βιοσυνθετικών μελετών και η ολική του σύνθεση έχει απασχολήσει πολλές ερευνητές . Στο σχήμα 35 φαίνεται η δομή του tetronasin.



Σχήμα 35 : Η δομή του tetronasin

Εκτός των φυσικών προϊόντων, υπάρχουν ορισμένα βιολογικά δραστικά συνθετικά τετρονικά οξέα, ανάλογα φυσικών προϊόντων, που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα. Ανάλογα της xanthofusin (I) έχουν παρασκευαστεί ως αγροχημικά μυκητοκτόνα,⁶¹ ενώ συνθετικά τετρονικά οξέα όπως το (II) αναστέλλουν την πρωτέαση του HIV-1 και αποτελούν πιθανά φάρμακα εναντίον ρετροϊών (Σχήμα 36). Πρόσφατα, ανακοινώθηκε η ανασταλτική δράση συνθετικών τετρονικών οξέων του τύπου (III) (Σχήμα 36) επί του ενζύμου ICE, το οποίο συμμετέχει σε διάφορες φλεγμονώδεις παθήσεις και ενδεχόμενα και στην απόπτωση των κυττάρων.



Σχήμα 36 : Οι δομές των xanthofusin (I) και άλλων τετρονικών οξέων με ανασταλτική δράση

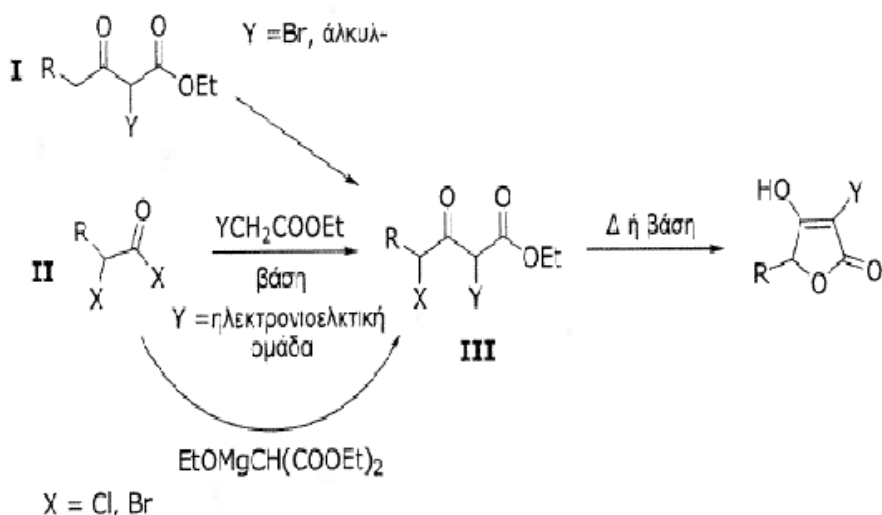
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Μέθοδοι σύνθεσης τετρονικών οξέων

6.1 Γενικές μέθοδοι σύνθεσης τετρονικών οξέων

Μια από τις πρώτες μεθόδους συνθέσεως τετρονικών οξέων παρουσιάζεται στο σχήμα 37 με πρώτη ύλη β-κετοεστέρες (I) οι οποίοι μετατρέπονται στους 4-βρωμο-β-κετοεστέρες (III) με θέρμανση των οποίων καταλήγουμε στα αντίστοιχα τετρονικά οξέα. Τη μέθοδο πρώτος παρουσίασε ο Demarçay⁵⁹ και στην πορεία χρησιμοποιήθηκε τόσο για παρόμοια παράγωγα όσο και για 3-βρώμο παράγωγα.⁶⁰ Κυκλοποίηση των ενδιάμεσων επιτεύχθηκε και με διάλυμα καυστικού καλίου. Όλες αυτές οι προσπάθειες δεν οδηγούν σε οπτικώς ενεργά τελικά προϊόντα.

A) Από β-κετοεστέρες ή α-αλογονοξέα



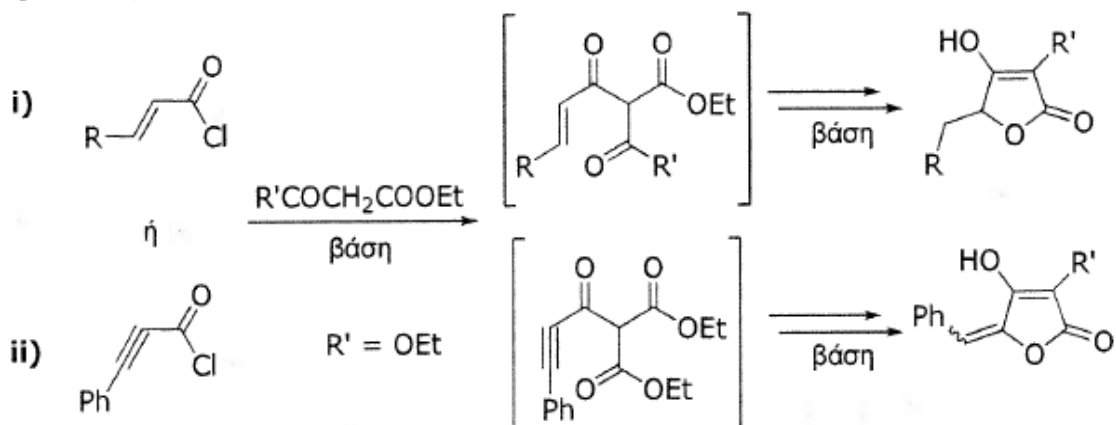
Σχήμα 37 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από β-κετοεστέρες ή α-αλογονοξέα

Μια άλλη προσέγγιση μέσω του ενδιάμεσου (III) αλλά ξεκινώντας με πρώτη ύλη αλογονίδια των α-αλογοουξέων (II) εφαρμόστηκε στο τον ο Benary⁶¹. Οι δύο πορείες των αντιδράσεων φαίνονται στο σχήμα 37.

Η μέθοδος περιελάμβανε τη C-ακυλίωση ενώσεων ενεργού μεθυλενίου (αρχικά χρησιμοποίησε το ανιόν του μηλονικού διαιθυλεστέρα), που εμπεριέχουν μία τουλάχιστον εστερική ομάδα, από τα χλωρίδια των α-χλωροουξέων προς το ενδιάμεσο (III) παρουσία βάσης. Η κυκλοποίηση προς τα 3-αιθοξυκαρβόνυλοτετρονικά οξέα από τα αντίστοιχα ενδιάμεσα C-ακυλιώσεως έγινε παρουσία υδ. καυστικού νατρίου. Στη συνέχεια η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε όπως και οι παραλλαγές της με τη χρήση αντιδραστηρίων Grignard ή ανιόντων β-κετοστέρων έναντι των ανιόντων του μηλονικού διαιθυλεστέρα προς τα 3-αιθοξυκαρβόνυλο και τα 3-ακυλοτετρονικά οξέα αντίστοιχως .

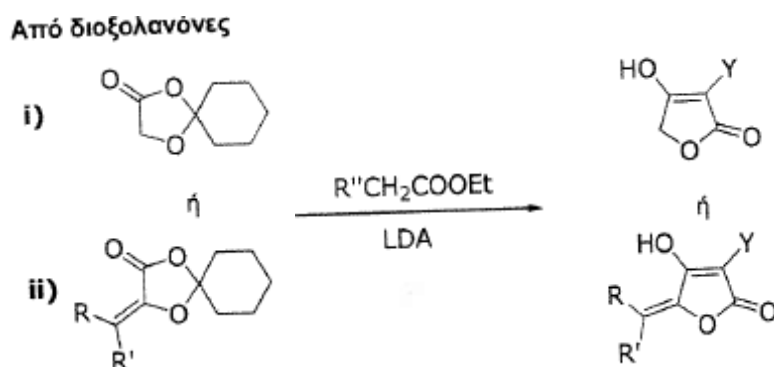
Η σύνθεση (B), η οποία παρουσιάζεται στο σχήμα 38, αποτελεί παραλλαγή της (A) μέσω α-χλωροουξέων. Αξίζει, όμως να αναφερθεί αφού στην περίπτωση ii) δίνει την δυνατότητα συνθέσεως 3-αιθοξυκαρβόνυλο-5-υλιδενοτετρονικών οξέων.⁶²

B) Από α,β-ακόρεστα χλωρίδια οξέων



Σχήμα 38 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από α,β-ακόρεστα χλωρίδια οξέων

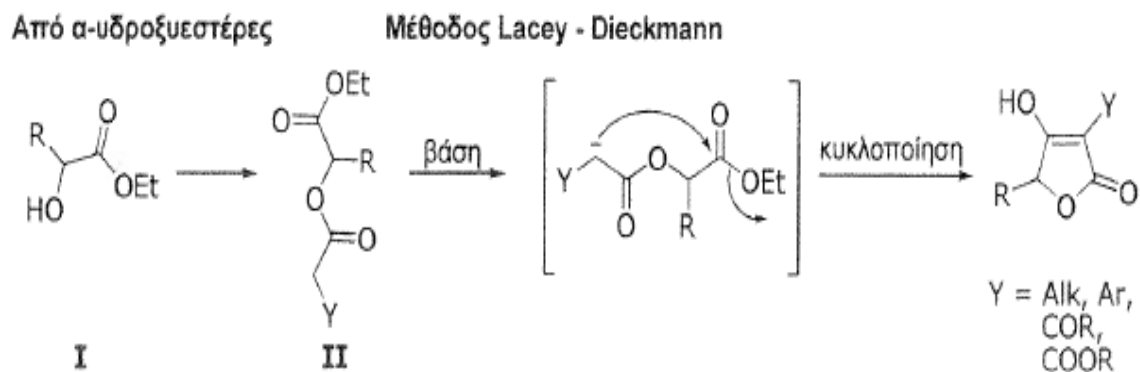
ακολουθώντας την πορεία (i) και τα 3-αλκυλο-5-υλιδενοτετρονικά οξέα μέσω της πορείας (ii).⁶⁴ Επίσης μέσω χρήσης 5-αρυλιδενο-2, 2-διμέθυλο-1, 3-διοξολαν-4-όνων με της πορείας (ii) έχουν συντεθεί 3-αρυλο-5-αρυλιδενοτετρονικά οξέα (πουλβινόνες) (Σχήμα 40).



Σχήμα 40 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από διοξολανόνες

Η σύνθεση των τετρονικών οξέων μέσω αντιδράσεων C-ακυλίωσης με ενεργοποιημένα παράγωγα α-υδροξυοξέων ναι μεν είναι αρκετά ευέλικτη μέθοδος, εντούτοις δεν έχει επιτύχει τα αναμενόμενα ως προς την διατήρηση της οπτικής ενεργότητας στον άνθρακα 5. Η αναποτελεσματικότητα της ως προς την διατήρηση της οπτικής ενεργότητας στον άνθρακα 5 υφίσταται στον τρόπο ενεργοποίησης του καρβοξυλίου των α-υδροξυοξέων. Δεδομένου ότι τα χλωρίδια δύσκολα απομονώνονται σε καθαρή μορφή και λόγω της υψηλής τους δραστηριότητας οδηγούν σε μείωση της οπτικής ενεργότητας. Στο σχήμα 41 απεικονίζονται οι αντιδράσεις σύνθεσης με χρήση αρχικά του N-υδροξυηλεκτριμηδίου (E=OSu)⁶⁵ και στην συνέχεια του 1-υδροξυβενζοτρίαζωλίου (E=OBt)⁶⁶ για την ενεργοποίηση των O-ακετυλο-υδροξυοξέων. Τα τελευταία, ενεργοποιημένα O-ακετυλο-υδροξυοξέα (I), ακυλιώνουν μηλονικούς διαλκυλεστέρες ή β-κετοεστέρες παρουσία υδριδίου του νατρίου και οδηγούν αρχικά στα οπτικώς ενεργά ενδιάμεσα (II) και μετά από αποπροστασία σε όξινο περιβάλλον στα οπτικώς ενεργά 5-υποκατεστημένα 3-αλκοξυκαρβονυλο και 3-αλκυλοτετρονικά οξέα.

Ακολούθως, στο σχήμα 43 παρατηρούμε μια συνθετική προσέγγιση των υποκαταστημένων τετρονικών οξέων μέσω αιθυλεστέρων των α-υδροξυοξέων.



Σχήμα 43 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από αιθυλεστέρες των α-υδροξυοξέων

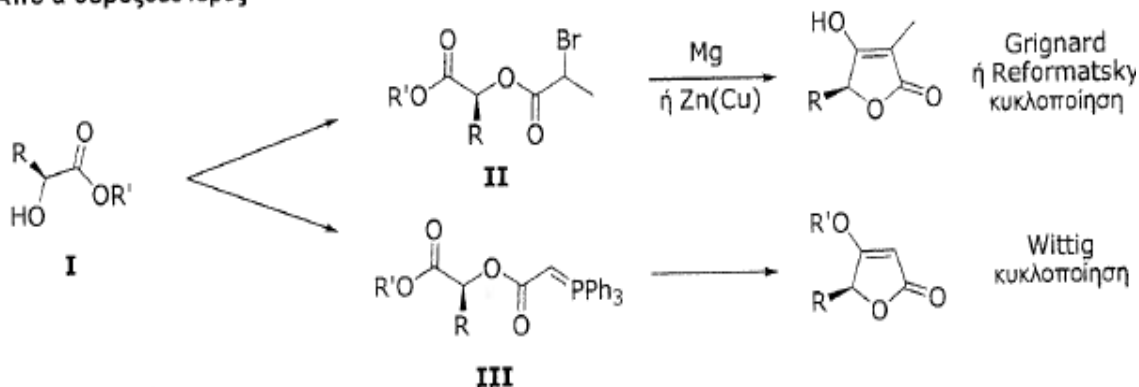
Ο εισηγητής της μεθόδου ήταν ο Lacey. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, το ενδιάμεσο (II) (ακυλιωμένος α-υδροξυεστέρας), προερχόμενο από τον α-υδροξυεστέρα I μπορεί μέσω μιας συμπύκνωσης κατά Dieckman παρουσία νατρίου ως βάση να κυκλοποιείται προς σχηματισμό του τετρονικού δακτυλίου. Μέσω αυτής της πορείας κατέληξε σε μια σειρά 3-ακετυλο, 3-μεθυλο και 3-φαινυλοτετρονικών οξέων. Κατόπιν, η μέθοδος δοκιμάστηκε σε ποικιλία συνθηκών.⁶⁷ Σχετικά προσφάτως η μέθοδος έτυχε εφαρμογής προς 5-αρυλοδενο-3-αρυλοτετρονικά οξέα μέσω κυκλοποίησης των ενδιάμεσων 2-(αρυλοακετοξυ)κιναμμικών τριφθοροαιθυλεστέρων παρουσία t-βουτοξειδίου του καλίου.⁶⁸⁻⁶⁹

Από το σχηματισμό του ενδιάμεσου II μέσω t-βουτυλο-β-κετοθειοεστέρων παρουσία τριφθοροξικού αργύρου ξεκίνησε μια παραλλαγή της μεθόδου προς οπτικώς ενεργά 3-ακυλοτετρονικά οξέα, γεγονός το οποίο με τη σειρά του οδήγησε στη δημιουργία οπτικώς ενεργών ενδιάμεσων. Στη συνέχεια, η κυκλοποίηση πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια της ασθενούς βάσης του t-βουτυλαμμωνιακού φθοριδίου (TBAF).⁷⁰

Στο σχήμα 44 φαίνονται παραδείγματα παραλλαγής της μεθόδου του Lacey με διαφορά στον τρόπο κυκλοποίησης. Πιο συγκεκριμένα στο σχήμα 44 φαίνεται ένα

παράδειγμα κυκλοποίησης του ενδιαμέσου **II** με αντίδραση τύπου Grignard ή Reformatsky και του ενδιαμέσου **III** με κυκλοποίηση του τύπου Wittig. Σε αμφότερες τις περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι η διατήρηση της οπτικής ενεργότητας. Από την πρώτη περίπτωση έχει παρασκευαστεί το S-3,5-διμεθυλοτετρονικό οξύ⁷¹ και στη δεύτερη 4-αλκοξυτετρονικά οξέα.⁷²

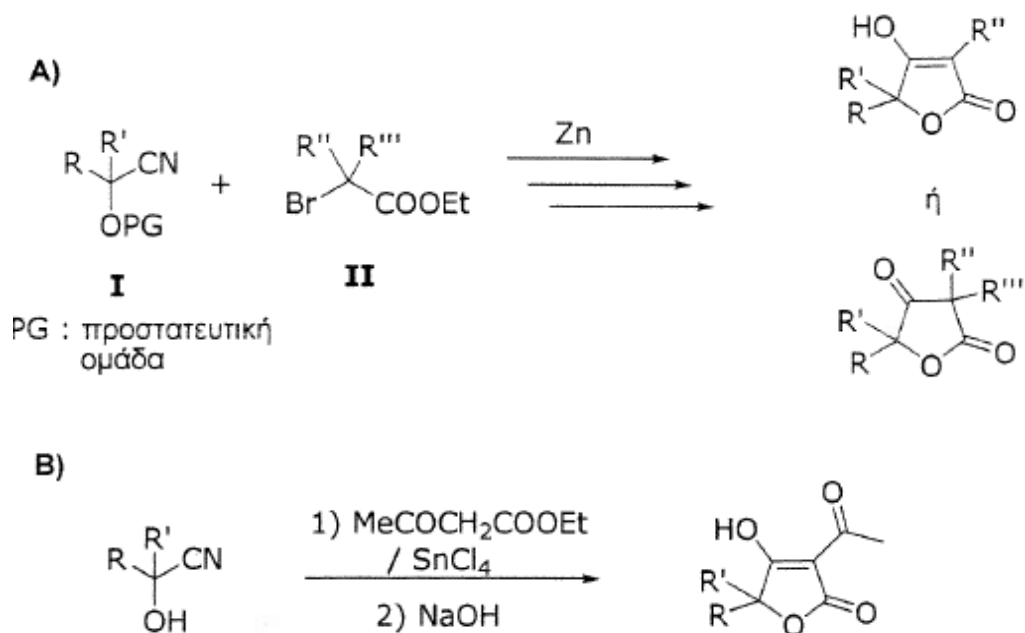
Από α-υδροξυεστέρες



Σχήμα 44 : Παραλλαγή της μεθόδου σύνθεσης του Lacey με κυκλοποίηση Grignard ή Reformatsky και Wittig

Τέλος, έχουν αναφερθεί επίσης δύο συνθετικές πορείες προς τετρονικά οξέα μέσω κυανοϋδρινών. Οι πορείες αυτές παρουσιάζονται στο σχήμα 45. Συγκεκριμένα η μέθοδος A αφορά προστατευμένες κυανοϋδρίνες οι οποίες αντιδρούν με υποκατεστημένους α-βρωμοεστέρες παρουσία μεταλλικού ψευδάργυρου (Zn). Μετά από την υδρόλυση και την αποπροστασία γίνεται κυκλοποίηση προς τετρονικά οξέα⁷³. Όταν γίνεται χρήση μονοϋποκατεστημένων (R=H) καταλήγουμε προς τα αντίστοιχα 3-μονοϋποκατεστημένα τετρονικά οξέα και στην περίπτωση χρήσης διυποκατεστημένων α-βρωμοεστέρων προς τα 3,3-διυποκατεστημένα τετρονικά οξέα⁷⁴. Με χρήση οπτικώς ενεργών κυανοϋδρινών έχουμε διατήρηση της οπτικής ενεργότητας⁷⁵.

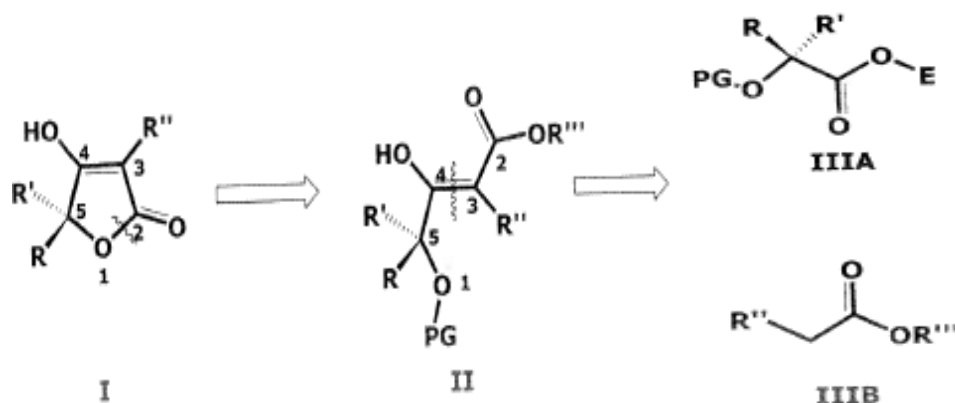
Από κυανοϋδρίνες



Σχήμα 45 : Σύνθεση τετρονικών οξέων από κυανοϋδρίνες

6.2 Η ρετροσυνθετική ανάλυση υποκατεστημένων τετρονικών οξέων και η δημιουργία συνθετικού μοντέλου

Προσεγγίζοντας τον βασικό δομικό πυρήνα των υποκατεστημένων τετρονικών οξέων (**I**) μέσω ρετροσυνθετικής ανάλυσης (Σχήμα 46), καταλήγει κανείς σε πιο απλές ενώσεις. Αυτές οι ενώσεις αποτελούν τους δομικούς λίθους της ρετροσυνθετικής ανάλυσης των τετρονικών οξέων. Με μια πρώτη διάσπαση του δεσμού μεταξύ του O1 και του C2 προκύπτει η δομή του (**II**). Στη συνέχεια με μια δεύτερη διάσπαση του δεσμού μεταξύ του C3 και του C4, προκύπτουν οι δομές (**III A**) και (**III B**). Εξετάζοντας τις δύο δομές που πρόεκυψαν, τέθηκαν κάποιες απαραίτητες προϋποθέσεις, έτσι ώστε να είμαστε συνεπείς στις απαιτήσεις του συνθετικού μοντέλου: α) μια αντίδραση πυρηνόφιλης προσβολής στο καρβονύλιο της δομής (**III A**) από το ανιόν της δομής (**III B**) και β) την δυνατότητα να μπορεί, το ενδιάμεσο προϊόν (**II**), να κυκλοποιηθεί προς το προϊόν (**I**).



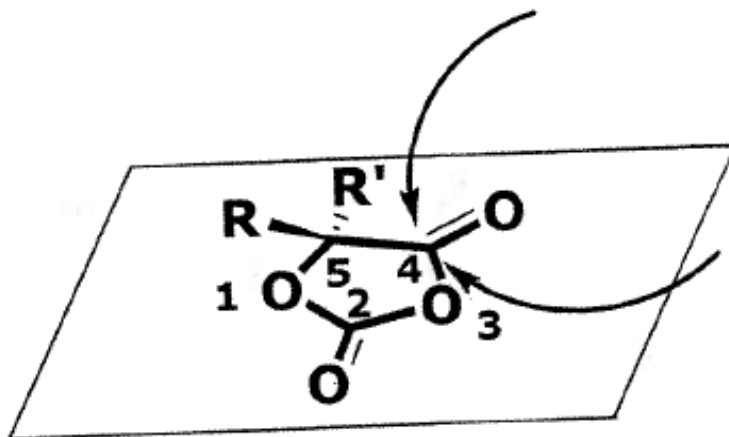
Σχήμα 46 : Η πορεία ρετροσυνθετικής ανάλυσης υποκατεστημένων τετρονικών οξέων

Σε ότι αφορά στη δομή (III A): η δομή αυτή αποτελεί τον σκελετό ενός α-υδροξυοξέος στο οποίο 1) η υδροξυλομάδα της θέσης 1 είναι προστατευμένη με κατάλληλη προστατευτική ομάδα (PG), προς αποφυγήν τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων και β) η καρβοξυλομάδα είναι ενεργοποιημένη κατάλληλα έτσι ώστε να προσβληθεί αποτελεσματικά από το πυρηνόφιλο (IIIB). Τα παραπάνω στοιχεία αποτελούν αναπόφευκτα και απαραίτητα βήματα της συνθετικής πορείας.

Σε μια προσπάθειά επεξήγησης της μεθόδου στην απλούστερη δυνατή μορφή της με σκοπό την πληρέστερη κατανόηση της και συγχρόνως παρουσίασή της ως ελκυστικότερη όσον αφορά στη σύνθεση της, η έρευνα στράφηκε πρωτίστως σε μόρια όπως οι 1,3-διοξολανο-2,4-διόνες⁷⁷ (σχήμα 47) τα οποία σύμφωνα με τις αναφορές στη βιβλιογραφία έχουν δοκιμαστεί σε αντιδράσεις διάνοιξης του ανυδρικού δακτυλίου από πυρηνόφιλα όπως αλκοόλες, αμίνες και επιπλέον μπορούν να δώσουν προϊόντα αντιδράσεων Friedel-Craft .

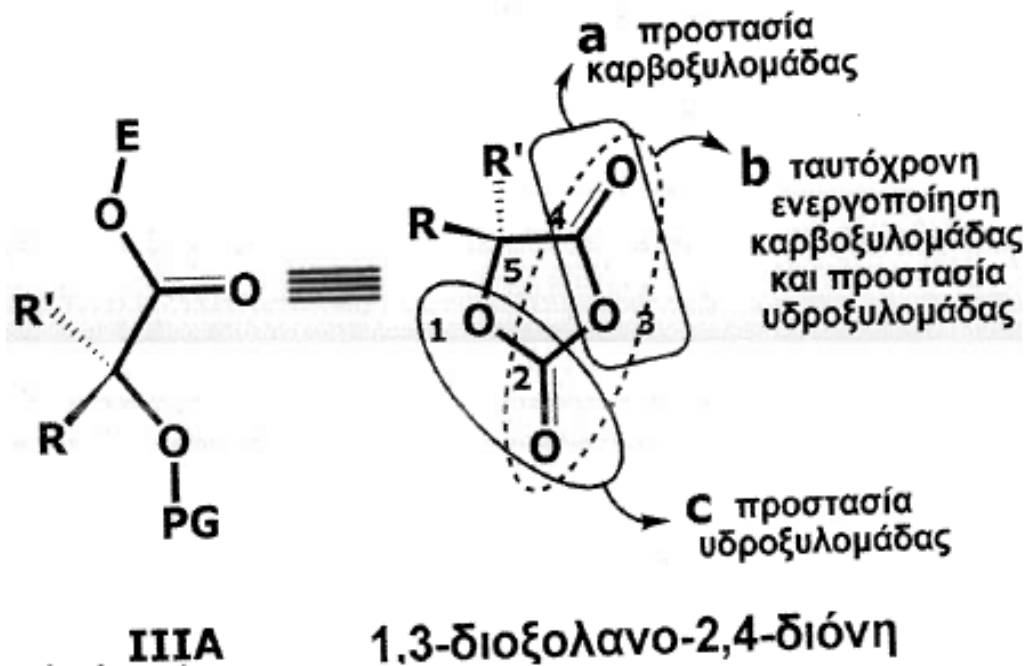
Σε όλες τις αναφορές οι αντιδράσεις αυτές δίνουν προϊόντα προερχόμενα από πυρηνόφιλη προσβολή στον άνθρακα 4 (Σχήμα 47). Αναφορές για αντιδράσεις

1,3-διοξολανο-2,4-διονών με καρβανιόντα δεν υπάρχουν, γεγονός που κάνει πιο σημαντική μια ενδεχόμενη δοκιμή με καρβανιόντα εστέρων της μορφής (III B).



Σχήμα 47 : Η δομή της 1,3-διοξολανο-2,4-διόνης στη ρετροσυνθετική ανάλυση

Η φύση και η χημεία των 1,3-διοξολανο-2,4-διονών (σχήμα 48) καταδεικνύουν ότι πληρούνται τα κριτήρια και οι προϋποθέσεις που υπαγορεύονται από την δομή (III A) , γεγονός που ώθησε τις προσπάθειες στη χρήση τους ως ακυλιωτικούς παράγοντες στο συνθετικό αυτό μοντέλο. Συγκεκριμένα, τα μόρια αυτά παρέχουν ταυτόχρονα προστασία της υδροξυλομάδας (περιοχή c) καθώς και προστασία (περιοχή a) και ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδας (περιοχή b), πολύ απλά, με τη δημιουργία ενός ανυδριτικού δεσμού μεταξύ των δύο αυτών ομάδων ενός άμεσα εμπορικά διαθέσιμου α-υδροξυοξέος.



Σχήμα 48 : Η 1,3-διοξολανο-2,4-διόνη ως ακυλιωτικός παράγοντας

Η ενεργοποίηση της καρβοξυλομάδας στηρίζεται στο γεγονός ότι οι δύο καρβοξυλομάδες έχουν πολύ μεγάλη διαφορά δραστηριότητας και ουσιαστικά σε μια ενδεχόμενη πυρηνόφιλη προσβολή το καρβονύλιο το οποίο θα δεχθεί την προσβολή είναι αυτό της καρβοξυλομάδας (C-4, σχήμα 48). Τα μόρια αυτά (1,3-διοξολανο-2,4-διόνες) πλεονεκτούν σε σχέση με άλλα ενεργά παράγωγα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί σε προγενέστερες συνθετικές πορείες προς τετρονικά οξέα όπως είναι οι Ο-ακετυλο προστατευμένα Ν-υδροξυ-ηλεκτρίμιδο ή Ν-υδροξυ-βενζοτριάζολυλο εστέρες α-υδροξυοξέων για τους εξής λόγους:

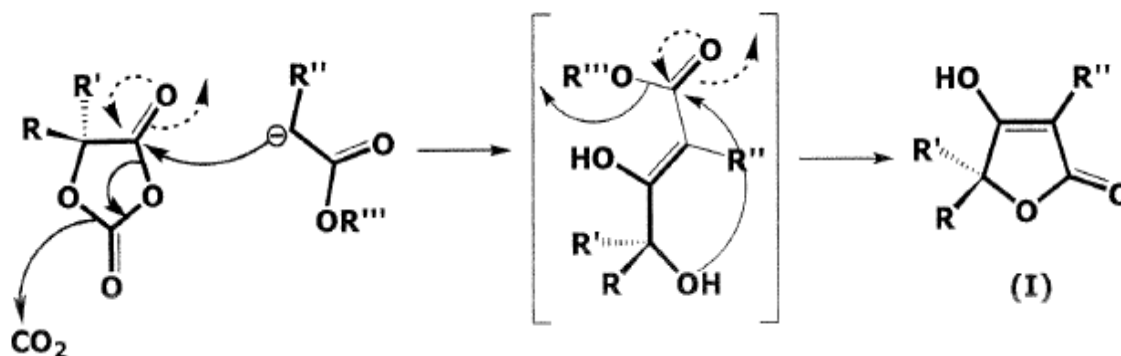
α) η προστασία και η ενεργοποίηση γίνεται σε ένα βήμα με τη δημιουργία του ανυδριτικού δεσμού,

β) η μεγάλη δραστηριότητα των μορίων και η επίπεδη τους δομή επιτρέπει εύκολα την προσβολή και απ' τις δύο πλευρές, με ελάχιστη στερεοχημική παρεμπόδιση

ανάλογη της υποκατάστασης του υδροξυοξέος στην α-θέση, με αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου αντίδρασης (σχήμα 47),

γ) λόγω της ανυδριτικής τους φύσης η διάνοιξη του δακτυλίου αποφέρει εκτός από το προϊόν, ως μοναδικό παραπροϊόν το διοξείδιο του άνθρακα γεγονός που συμβάλλει ουσιαστικά στην καθαρότητα των αντιδράσεων

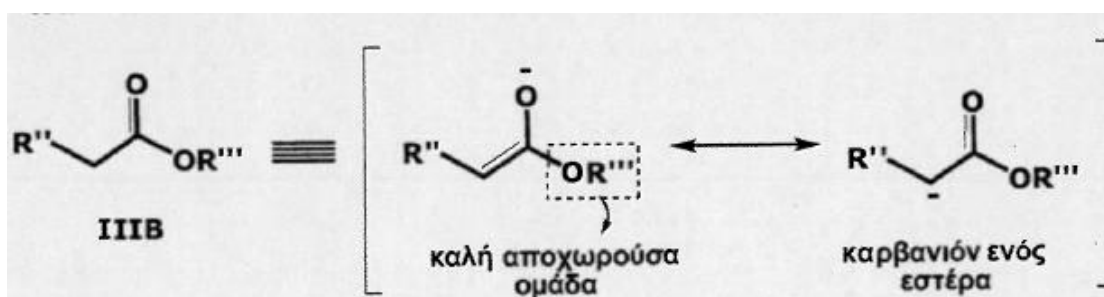
δ) η κυκλοποίηση είναι ταυτόχρονη με την διάνοιξη του δακτυλίου όπως φαίνεται στο σχήμα 49. Έτσι δεν χρειάζεται επιπλέον αντίδραση αποπροστασίας και επιπλέον ταλαιπωρίας των τελικών προϊόντων με βασικές ή όξινες συνθήκες οι οποίες, είναι απλές διαδικασίες, δεν παύουν όμως να συνεπάγονται την ελάττωση της συνολικής απόδοσης των αντιδράσεων και



Σχήμα 49 : Η αντίδραση 1,3-διοξολανο-2,4-διόνης με πυρηνόφιλο καρβανιόν

ε) στις περιπτώσεις στις οποίες γίνεται χρήση είτε πολύ ισχυρών πυρηνόφιλων καρβανιόντων, είτε πολύ ισχυρών βάσεων για την δημιουργία υποκατεστημένων τετρονικών οξέων, η χρήση των 1,3-διοξολανο-2,4-δινών αποτελεί την πιο αξιόπιστη επιλογή δεδομένου ότι είναι μόρια σταθερά σε βασικές συνθήκες και η διάνοιξη του δακτυλίου θα γίνει μόνο από το πυρηνόφιλο και αποκλειστικά στον C4. (π.χ. με ενεργοποίηση μέσω ηλεκτριμιδοεστέρων ένα ισχυρό πυρηνόφιλο θα μπορούσε να προσβάλει και τις καρβονυλομάδες του ηλεκτριμιδικού δακτυλίου

και όχι μόνο αυτό του εστέρα). Σε ότι αφορά την δομή (**III B**) όπως φαίνεται στο σχήμα 47 με επιλογή ενός εστέρα μπορεί άμεσα να μετατραπεί σε ένα πολύ καλό πυρηνόφιλο αντιδραστήριο παρουσία ισχυρής βάσης υπό μορφή καρβανιόντος σε ισορροπία με την ενολική του μορφή (Σχήμα 51). Ο εστέρας αυτός φέρει την ομάδα OR''' της οποίας η επιλογή πρέπει να γίνει λαμβάνοντας υπόψη την στερεοχημική παρεμπόδιση. Υποψήφιες τέτοιες ομάδες θα μπορούσαν να είναι π.χ. η μεθοξυ, η αιθοξυ ομάδα κ.α. Η επιλογή της ομάδας R'' γίνεται με μόνο κριτήριο το είδος της υποκατάστασης που θέλουμε να έχει το τελικό προϊόν (**I**) στη θέση 3 (Σχήμα 46).



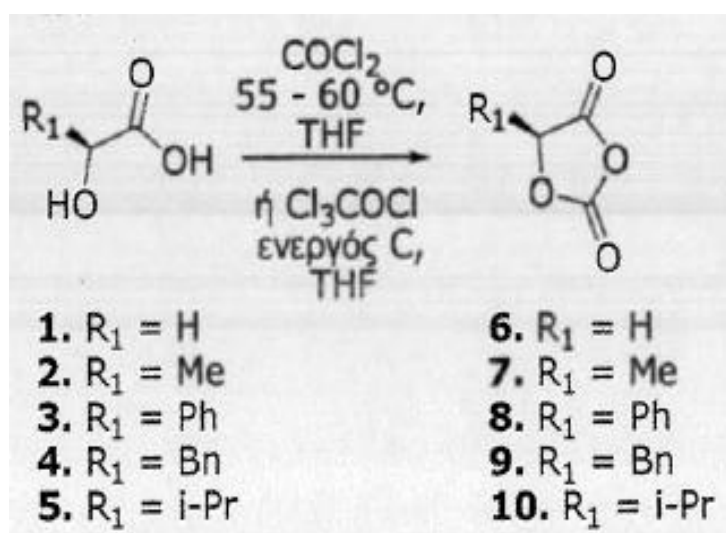
Σχήμα 50 : Αντίδραση παρασκευής καρβανιόντος εστέρα από εστέρα

Τελικά, με κατάλληλη επιλογή συνθηκών και αντιδραστηρίων η μέθοδος τελεσφορεί και αποδίδει τη παρασκευή διάφορες ομάδων τετρονικών οξέων με διαφορετικές υποκαταστάσεις και με ενδεχόμενη διαφορετική ισχύ βιολογικής δραστηριότητας.

6.3 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων τετρονικών οξέων, μέσω 5-μονοϋποκατεστημένων-1,3-διοξολανο-2,4-δινών.

6.3.1 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων-1,3-διοξολανο-2,4-δινών.

Στο πρώτο στάδιο της σύνθεσης γίνεται η παρασκευή των 5-υποκατεστημένων-1,3-διοξολανο-2,4-δινών **6-10**, οι οποίες αποτελούν και τις αρχικές πρώτες ύλες. Στο σχήμα 51 παρουσιάζεται η αντίδραση παρασκευής τους.

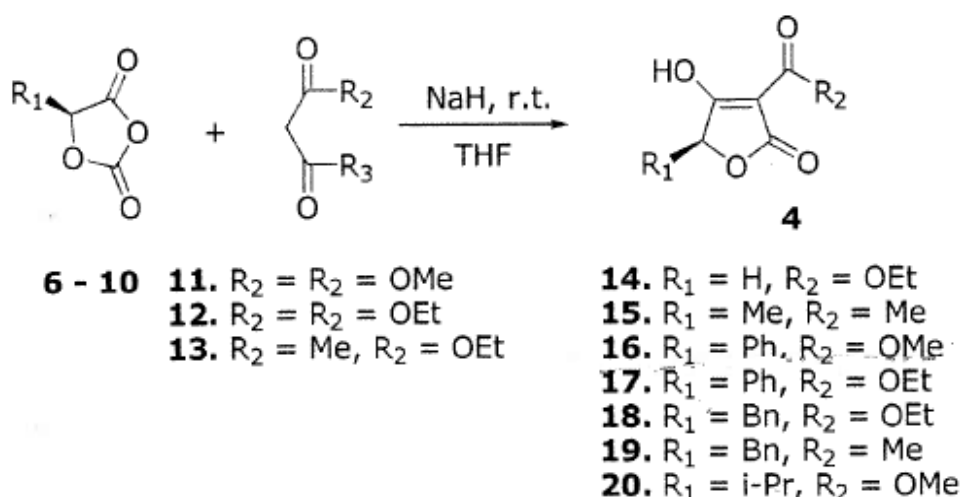


Σχήμα 51 : Η αντίδραση παρασκευής 5-υποκατεστημένων-1, 3-διοξολανο-2,4-δινών

Με απευθείας αντίδραση του γλυκολικού οξέος **1** ή των οπτικώς ενεργών (S)-α-υδροξυοξέων **2-5** με μικρή περίσσεια φωσγενίου και θέρμανση ή διφωσγενίου παρουσία ενεργού άνθρακα σε θερμοκρασία δωματίου (η παρουσία του ενεργού άνθρακα εξασφαλίζει την σταδιακή διάσπαση του διφωσγενίου σε φωσγένιο. Αυτός ο τρόπος σύνθεσης των προστατευμένων-ενεργοποιημένων α-υδροξυοξέων με τη μορφή κυκλικών ανυδριτών έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιήθηκε με μικρές τροποποιήσεις παρέχοντας ενώσεις **6-10** σε άριστες αποδόσεις που σε κάποιες περιπτώσεις είναι σχεδόν ποσοτικές. Τα (S)-α-υδροξυοξέα **4** και **5** παρασκευάστηκαν από τα αντίστοιχα (S)-α-αμινοξέα.

6.4 Σύνθεση 5-μονοϋποκατεστημένων 3-αλκόκαρβόνυλο και 3-ακυλο τετρονικών οξέων μέσω αντιδράσεων C-ακυλίωσης ενώσεων ενεργού μεθυλενίου από τις αντίστοιχες διοξολανοδιόνες

Με τη χρήση καρβανιόντων ενώσεων ενεργού μεθυλενίου όπως είναι οι μηλονικοί εστέρες, οι β-κετοεστέρες παραλαμβάνουμε παράγωγα τετρονικών οξέων ανάλογα φυσικών προϊόντων τα οποία παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικής δραστηριότητας γεγονός που δημιουργεί την ανάγκη νέων συνθετικών προσεγγίσεων για την σύνθεσή τους. Κατά την αντίδραση δύο ισοδυνάμων των εστέρων **11-13**, ισομοριακά με υδρίδιο του νατρίου θα προκύψουν τα αντίστοιχα καρβανιόντα και εν συνεχεία με προσθήκη ενός ισοδύναμου των ενώσεων **6-10** στα αντίστοιχα καρβανιόντα υπό ανάδευση για 2-4 ώρες, προκύπτουν τα αντίστοιχα τετρονικά οξέα **14-20** σε πολύ καλές αποδόσεις (65-80%). (Σχήμα 52)



Σχήμα 52 : Αντίδραση σύνθεσης 5-μονοϋποκατεστημένων 3-αλκόκαρβόνυλο και 3-ακυλο τετρονικών οξέων μέσω αντιδράσεων C-ακυλίωσης ενώσεων ενεργού μεθυλενίου από αντίστοιχες διοξολανοδιόνες

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Συνθετικό μέρος

7.1 Οργανολογία

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

Τα φάσματα UV καταγράφηκαν σε CHCl_3 με τη χρήση φασματογράφου Perkin-Elmer Lambda 25.

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν σε φασματοφωτόμετρο Varian Gemini-2000 300MHz. Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων εκφράζονται σε ppm ενώ οι τιμές των σταθερών σύζευξης δίνονται σε Hz. Η πολλαπλότητα των σημάτων των πρωτονίων αναφέρεται ως s, d, και t.

Η μαγνητική επιδεκτικότητα στη θερμοκρασία περιβάλλοντος ελήφθη στο Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

7.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ – ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Σε μια απόπειρα να βελτιστοποιηθούν οι αποδόσεις χρησιμοποιήθηκαν άνυδροι διαλύτες και χημικώς καθαρές πρώτες ύλες. Στην πλειονότητα όμως των αντιδράσεων που περιγράφονται στο Συνθετικό Μέρος, η χρήση εμπορικώς διαθέσιμων διαλυτών δεν επηρεάζει την παρασκευή επιθυμητών παραγώγων παρότι είναι δυνατό να μειώνει κατά ένα μικρό ποσοστό την απόδοση της αντίδρασης.

Η ξήρανση των διαλυτών έγινε ως εξής:

Άνυδρο Τετραϋδροφουράνιο: Η ξήρανση τετραϋδροφουρανίου γίνεται με θέρμανση υπό βρασμό και απόσταξη του, παρουσία φύλλων νατρίου. Ένδειξη για την καταλληλότητα του διαλύτη δίνει η χρήση βενζοφαινόνης. Το απεσταγμένο τετραϋδροφουράνιο διατηρείται σε molecular sieves 4Å υπό ατμόσφαιρα αργού.

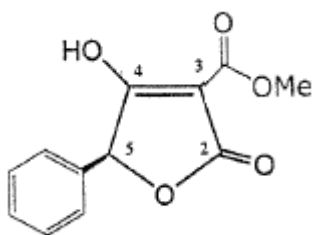
Οι υπόλοιποι διαλύτες και πρώτες ύλες (των οποίων δεν περιγράφεται η σύνθεση), που χρησιμοποιήθηκαν ήταν εμπορικά διαθέσιμα από τις εταιρίες Sigma-Aldrich, Acros, Labscan, Panreac, Fluca Riedel-Haen, Merck και Chromasolv, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

7.3 Σύνθεση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος

Η παρασκευή έγινε σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα της διδακτορικής διατριβής του Κ.Προυσή.⁷⁹

Η ένωση ενεργού μεθυλενίου (4,0 mmol) προστίθεται στάγδην, υπό ανάδευση, σε εναιώρημα υδριδίου νατρίου 60% σε λάδι (0,16 g, 4,0 mmol) σε πρόσφατα απεσταγμένο τετραϋδροφουράνιο (10 mL), το οποίο ψύχεται στους 0 °C και το μίγμα αναδεύεται στην ίδια θερμοκρασία για μισή ώρα. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα της 1,3-διοξολανο-2,4-διόνης (2,0 mmol) σε άνυδρο τετραϋδροφουράνιο (2 mL) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 2 έως 4 ώρες. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη νερού (5 mL), το τετραϋδροφουράνιο απομακρύνεται υπό κενό και το υδατικό υπόλειμμα εκπλένεται μια φορά με διαιθυλαίθερα (15 mL) και στη συνέχεια οξυνίζεται (pH=1-2) υπό ψύξη με 10% υδροχλωρικό οξύ. Σε περίπτωση όπου το προϊόν καταβυθιστεί, διηθείται εκπλένεται με διαιθυλαίθερα και ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού παρουσία πεντοξειδίου το φωσφόρου για 2-3 ώρες. Σε άλλη περίπτωση το οξυνισθέν μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 20 mL) και το σύνολο των εκχυλισμάτων ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται υπό κενό για να αποφέρει λευκό στερεό. (0,37g, 80%)

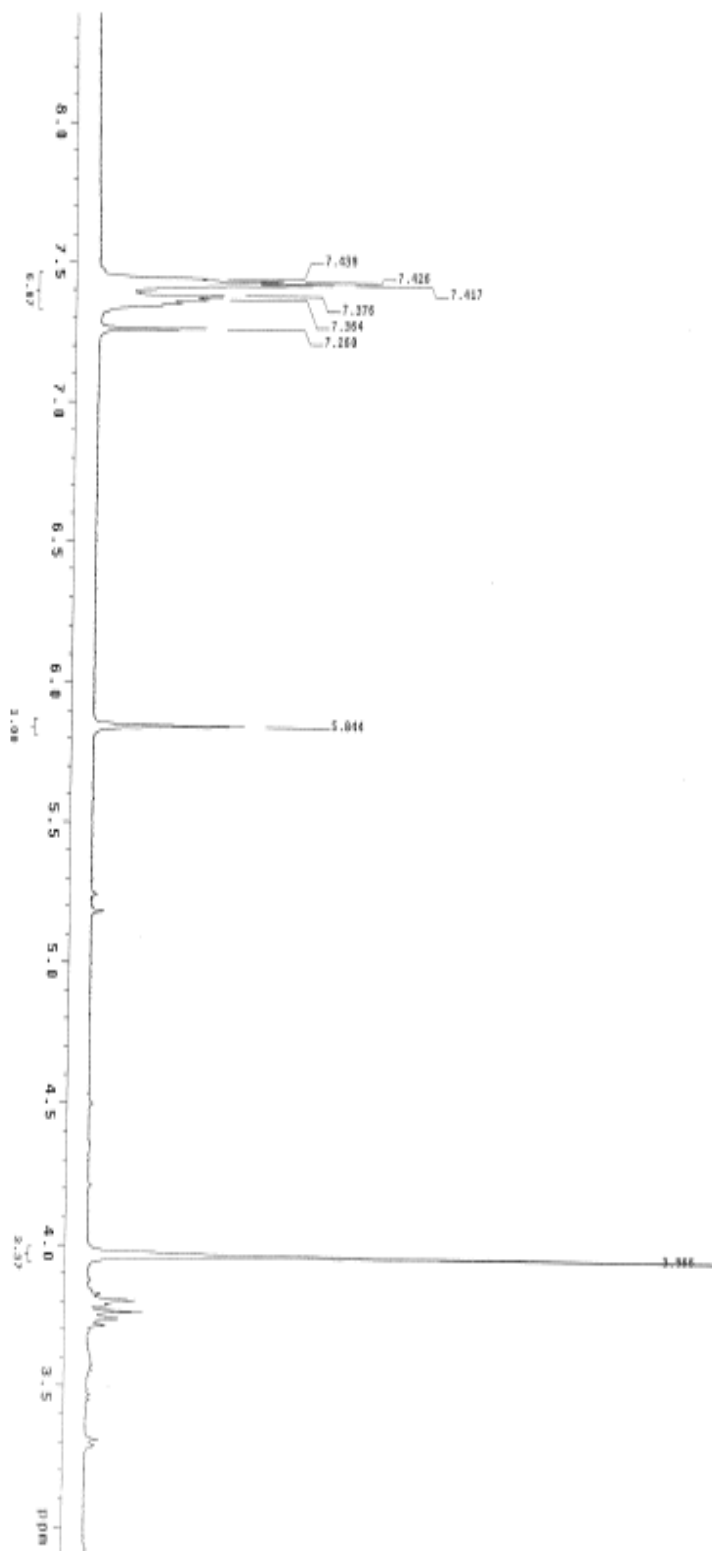
Η δομή της ένωσης φαίνεται στο σχήμα 53. Το φάσμα ¹H NMR παρουσιάζεται στην Εικόνα 1 και το φάσμα IR στις Εικόνες 2-3. Τα αποτελέσματα των αναλυτικών μεθόδων βρίσκονται στον Πίνακα 1.



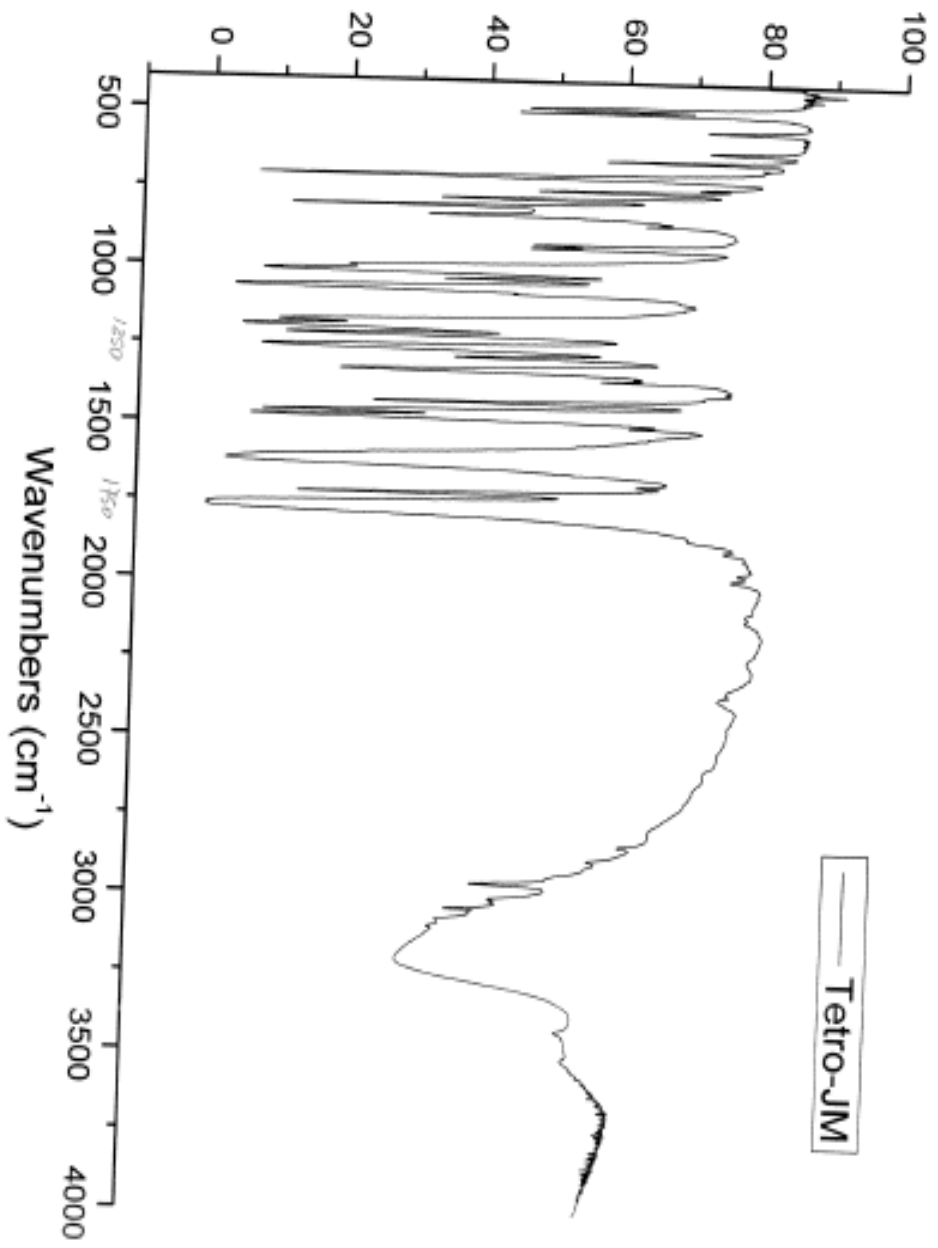
Σχήμα 53 : Η δομή του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικού οξέος

Πίνακας 1 : Αναλυτικά δεδομένα για το (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικό οξύ

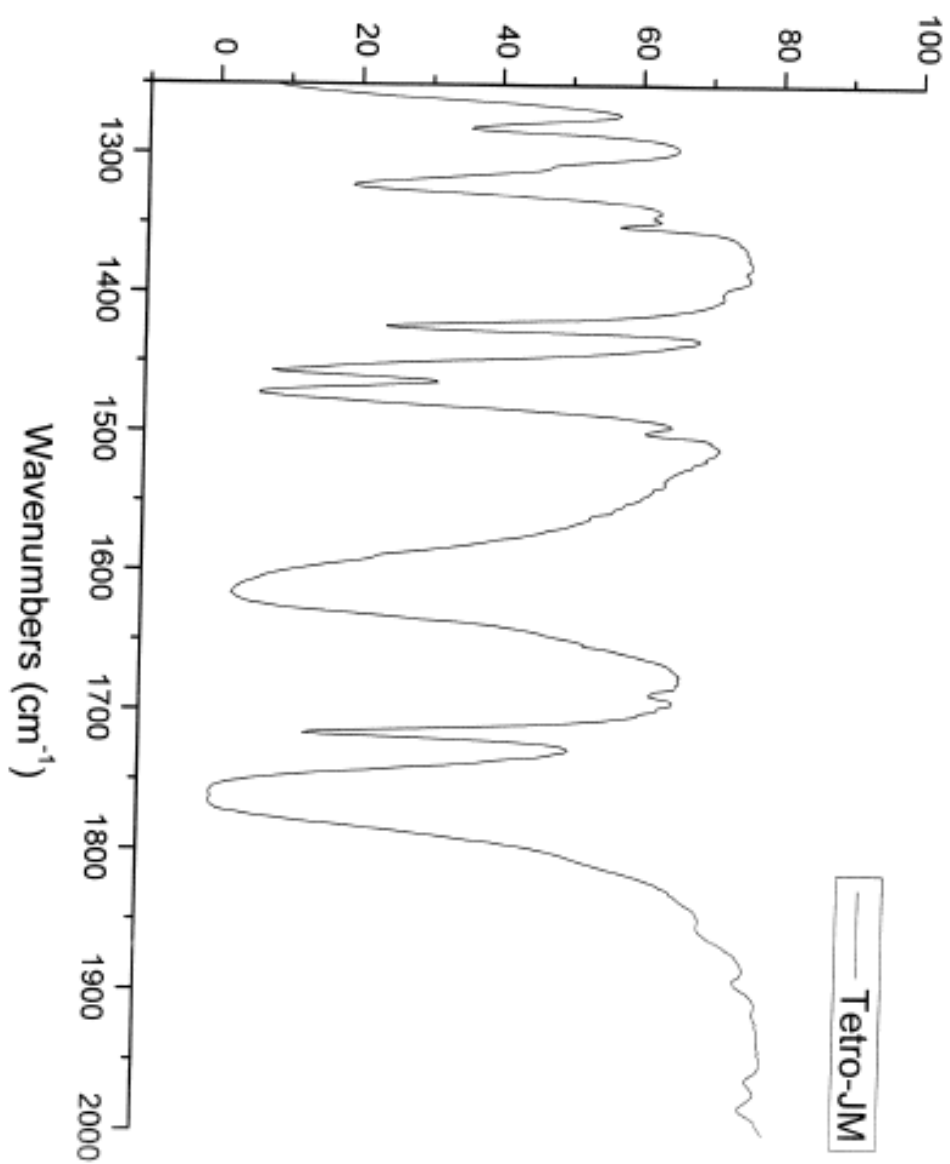
Σημείο τήξης (θεωρητικό/πείραματικό)	188-189 °C / 176-178 °C
Στροφική ικανότητα [α] ²⁰ _D (c 0.5, σε μεθανόλη),	+86,6 ° / +81,0°
¹ H NMR (300MHz,CDCl ₃)	δ 3,37 (3 H, s), 5,84 (1H, s), 7,34- 7,44 (2H, m)
¹ H NMR (300MHz,DMSO-d ₆) ⁷⁸	δ 3,97 (3 H, s), 5,84 (1H, s), 7,29-7,33 (2H, m), 7,38-7,42 (3 H, m), 8.39 (1H, br s)
¹³ C NMR ⁷⁸ (75MHz,DMSO-d ₆)	δ 50,7, 78.8, 90,8, 127,3, 128,8, 129,1, 135,1, 162,1, 169,3, 186,9 .
IR (KBr) ⁸¹	1,750 cm ⁻¹ (C=O), 1,620 cm ⁻¹ (αρωματικά-CH)
%C (θεωρητικό/πείραματικό)	61,54/ 61,20
%H (θεωρητικό/πείραματικό)	4,27/4,32



Εικόνα 1: Φάσμα ^1H NMR του (S) -3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικού οξέος



Εικόνα 2:Φάσμα IR του (S) -3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικού οξέος



Εικόνα 3: Φάσμα IR του (S) -3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικού οξέος (συνέχεια)

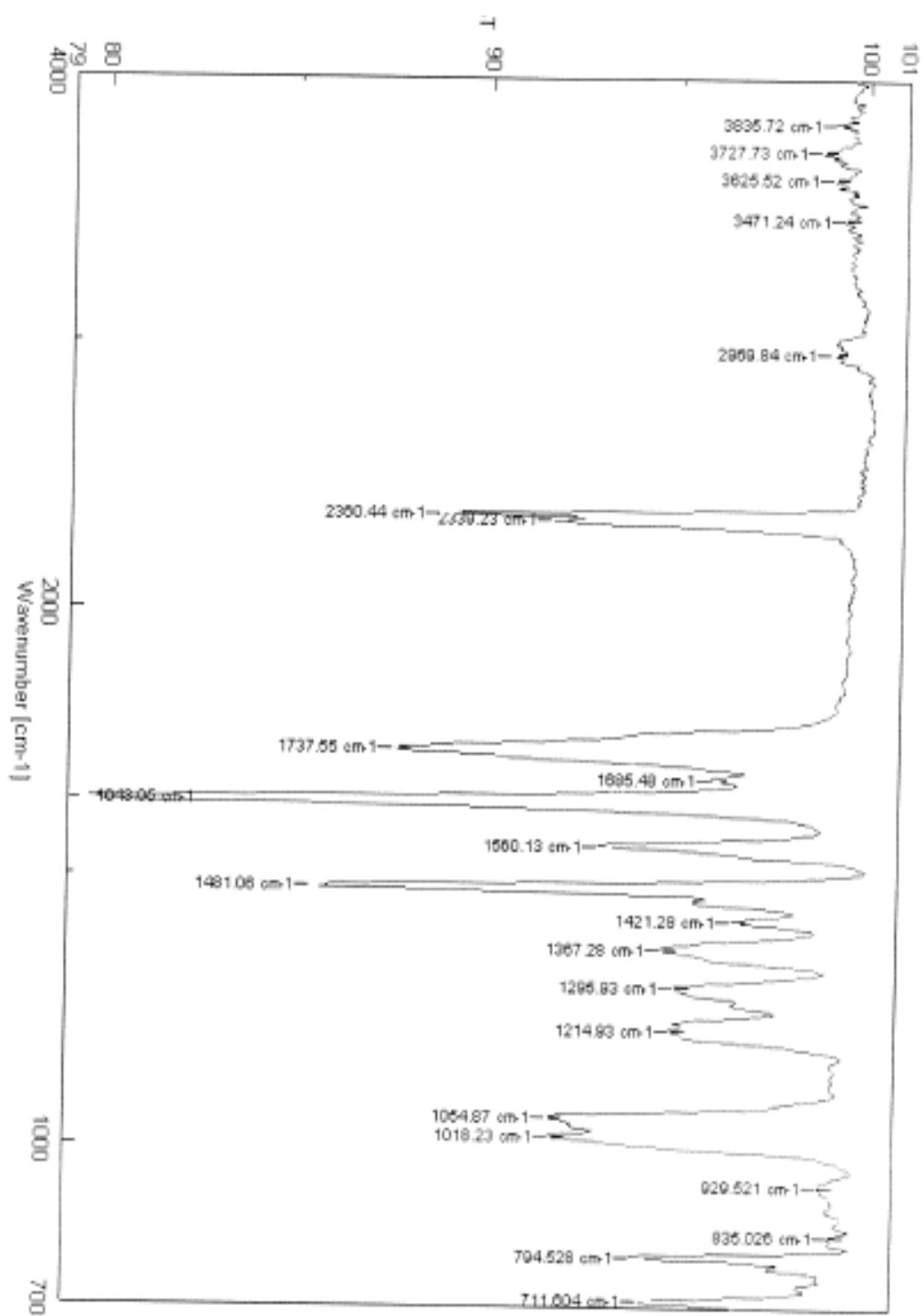
7.4⁸⁰ Σύνθεση ενώσεων συναρμογής του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, $Ga(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

7.4.1 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

Σε διάλυμα 3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος (0,120 g, 0,515 mmol) σε μεθανόλη (15 mL) προστίθεται διάλυμα $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (10 mL, 0,1717 mmol, 0,0775 g). Στο όλο διάλυμα προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0,515 mmol, 0.0724 mL) και αναδευεται για 0,5 ώρα. Ακολουθεί εξάτμιση υπό κενό, στον μισό όγκο, και με προσθήκη διαιθυλαιθέρα και διχλωρομεθανίου σχηματίζεται λευκό στερεό το οποίο διηθείται και εκπλένεται. Το φάσμα IR του προϊόντος παρουσιάζεται στην Εικόνα 4 , ενώ ο Πίνακας 2 δίνει τα αναλυτικά δεδομένα.

Πίνακας 2: Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόν αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

IR (KBr) ⁸¹	1.737 cm^{-1} (C=O), 1.648 cm^{-1} ,1.560 cm^{-1} (αρωματικά-CH και C=O ενολικής μορφής) 794,5 cm^{-1} $\nu_{Gd-O+\delta}$ (O-C=O)	
%C (θεωρητικό/πειραματικό)	49,16/ 49,00	$\mu_{eff} = 8,01$ BM
%H (θεωρητικό/πειραματικό)	4,50/4,37	



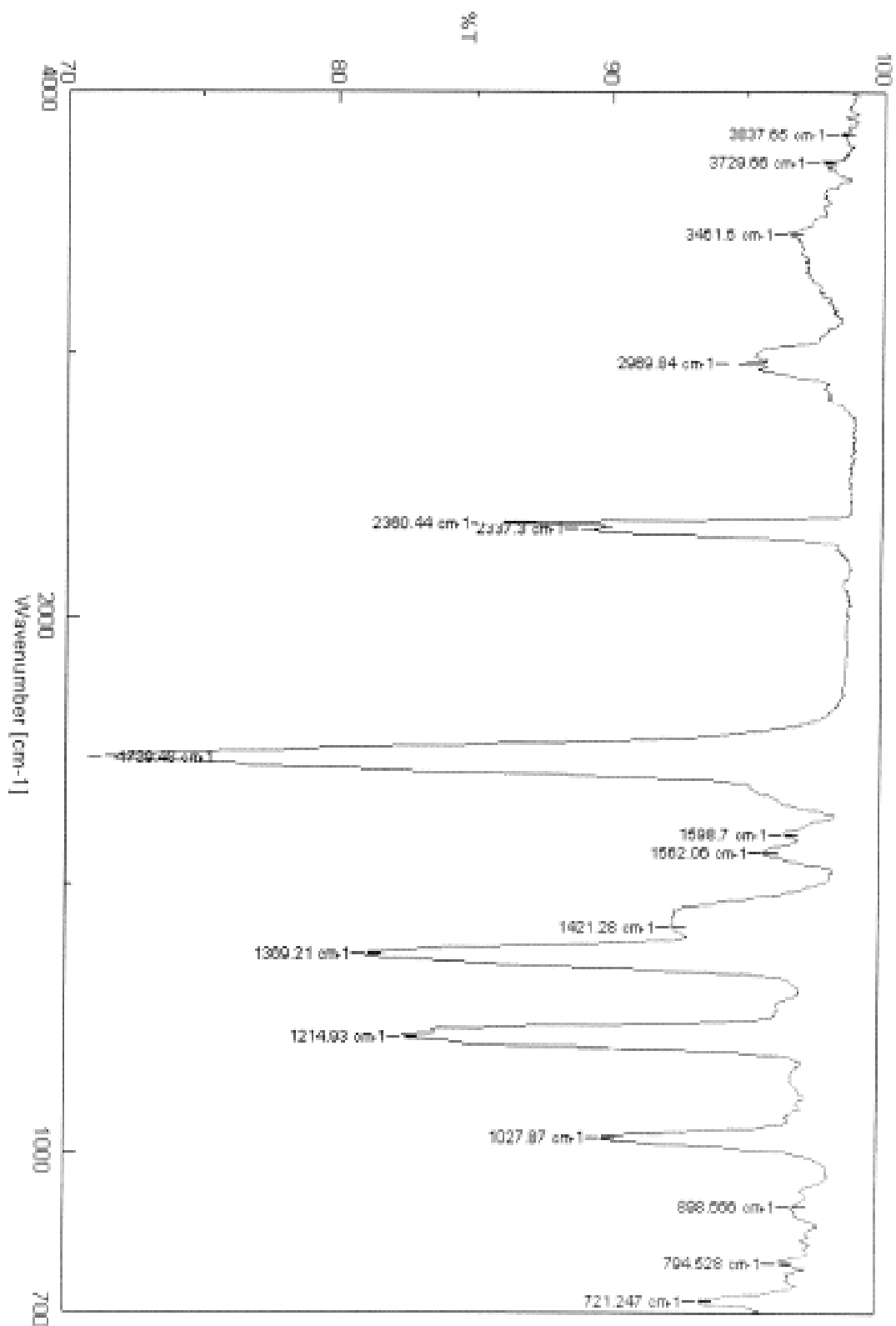
Εικόνα 4: Φάσμα IR του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με Gd(III)

4.2 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Σε διάλυμα 3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος (0.120 g, 0.515 mmol) σε μεθανόλη (15 ml) προστίθεται διάλυμα $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 ml, 0.2575 mmol, 0,05141 g) Στο όλο διάλυμα προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0.515 mmol, 0.0724 mL) και αναδεύεται για 0.5 ώρα. Ακολουθεί εξάτμιση υπό κενό, στον μισό όγκο, και με προσθήκη διαιθυλαιθέρα και διχλωρομεθανίου σχηματίζεται στερεό πράσινης-κυανής απόχρωσης, το οποίο διηθείται και εκπλένεται .Το φάσμα IR του προϊόντος της αντίδρασης φαίνεται στην Εικόνα 5 και Πίνακας 3 δίνει τα αναλυτικά δεδομένα..

Πίνακας 3: Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόν αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

IR (KBr) ⁸¹	1.730 cm^{-1} C=O 1.562 cm^{-1} αρωματικά-CH 794,5 cm^{-1} $\nu_{\text{Cu-O}} + \delta (\text{O-C=O})$	
%C (θεωρητικό/πειραματικό)	52,57/52,63	$\mu_{\text{eff}} = 1,98 \text{ BM}$
%H (θεωρητικό/πειραματικό)	4,38/4,45	
UV-Vis	14920 cm^{-1} ${}^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$	



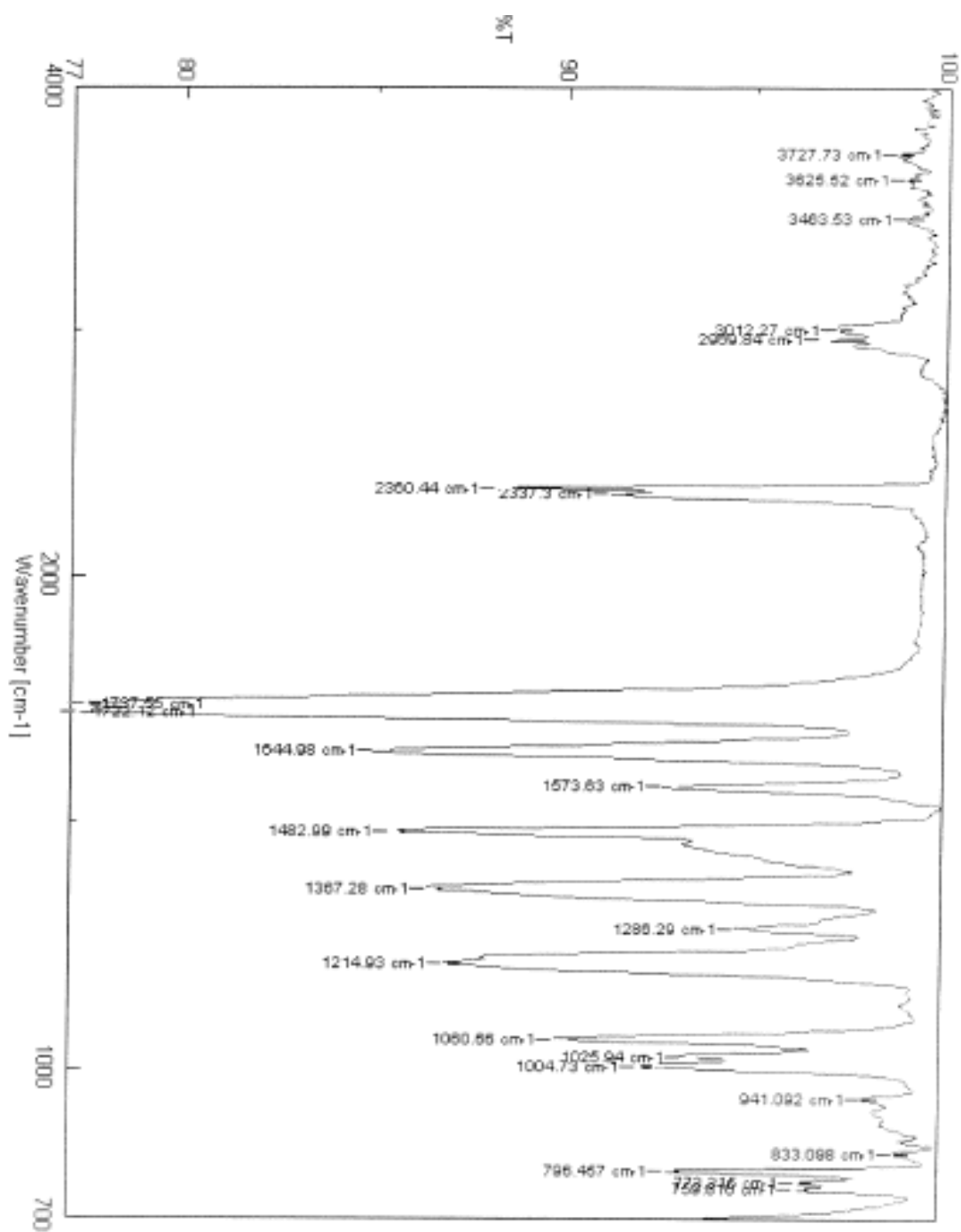
Εικόνα 5: Φάσμα IR του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετραονικού οξέος με Cu(II)

7.4.3 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Σε διάλυμα 3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος (0,120 g, 0,515 mmol) σε μεθανόλη (15 mL) προστίθεται διάλυμα $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (10 mL, 0,2575 mmol, 0,0641 g) Στο όλο διάλυμα προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0,515 mmol, 0,0724 mL) και αναδεύεται για 0,5 ώρα. Ακολουθεί εξάτμιση υπό κενό, στον μισό όγκο, και με προσθήκη διαιθυλαιθέρα και διχλωρομεθανίου σχηματίζεται στερεό ανοιχτού ροζ χρώματος, το οποίο διηθείται και εκπλένεται .Το φάσμα IR του προϊόντος αντίδρασης φαίνεται στην Εικόνα 6 και ο Πίνακας 4 δίνει τα αναλυτικά δεδομένα.

Πίνακας 4 : Αναλυτικά δεδομένα για το προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

IR (KBr) ⁸¹	1.737-1.722 cm^{-1} (C=O), 1.644 cm^{-1} , 1573 cm^{-1} (αρωματικά-CH και C=O ενολικής μορφής) 833,796 cm^{-1} $\nu_{\text{Co-O}} + \delta$ (O-C=O)	
%C (θεωρητικό/πειραματικό)	52,98/52,67	$\mu_{\text{eff}} = 5,02 \text{ BM}$
%H (θεωρητικό/πειραματικό)	4,42/4,38	
UV-Vis	18150 cm^{-1} ${}^2\text{T}_{1g}$ (F) \rightarrow ${}^2\text{A}_{2g}$ (F) 20390 cm^{-1} ${}^4\text{T}_{1g}$ (F) \rightarrow ${}^4\text{T}_{1g}$ (F)	



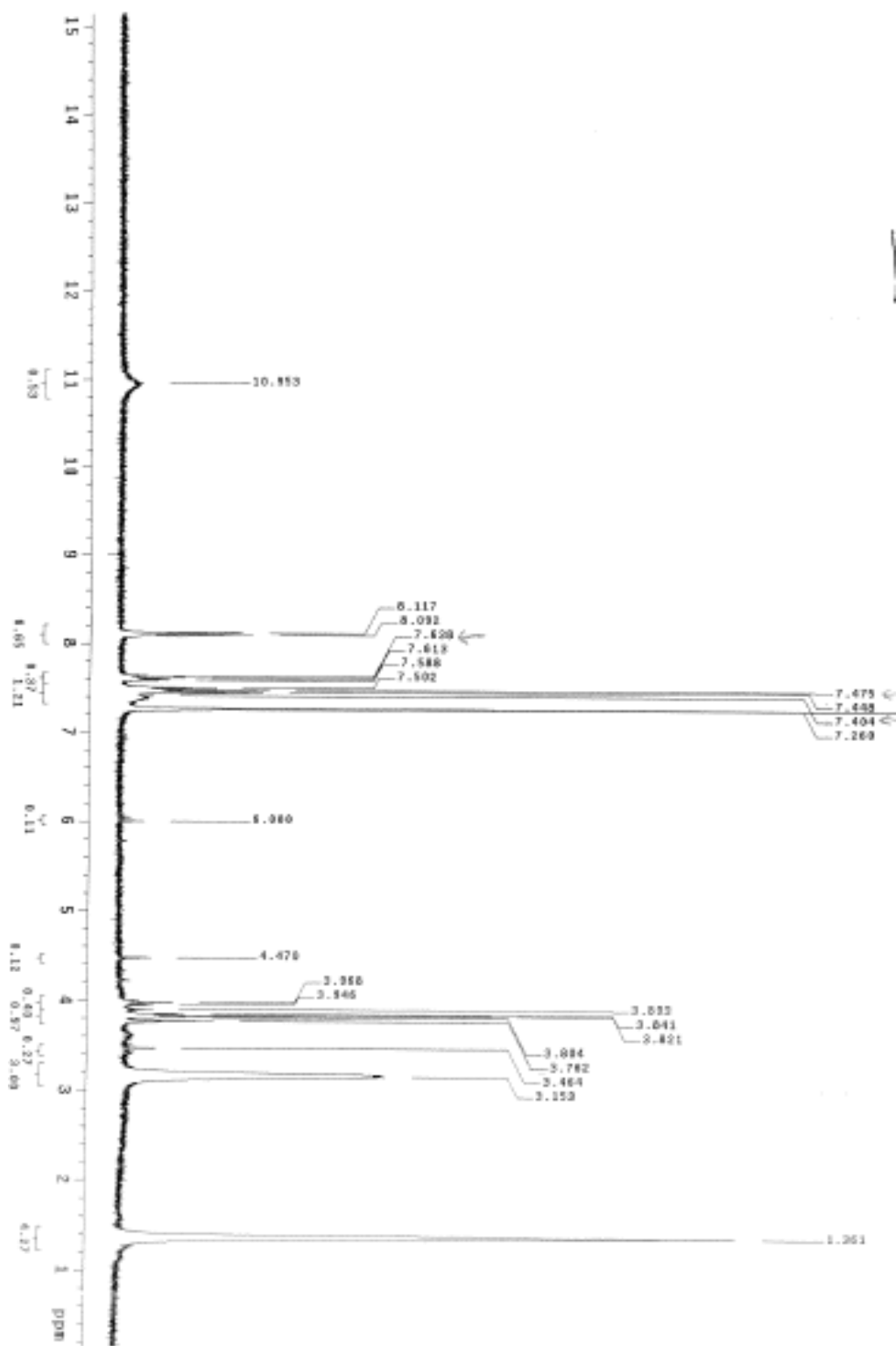
Εικόνα 6: Φάσμα IR του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με Co(II)

7.4.4 Αντίδραση του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

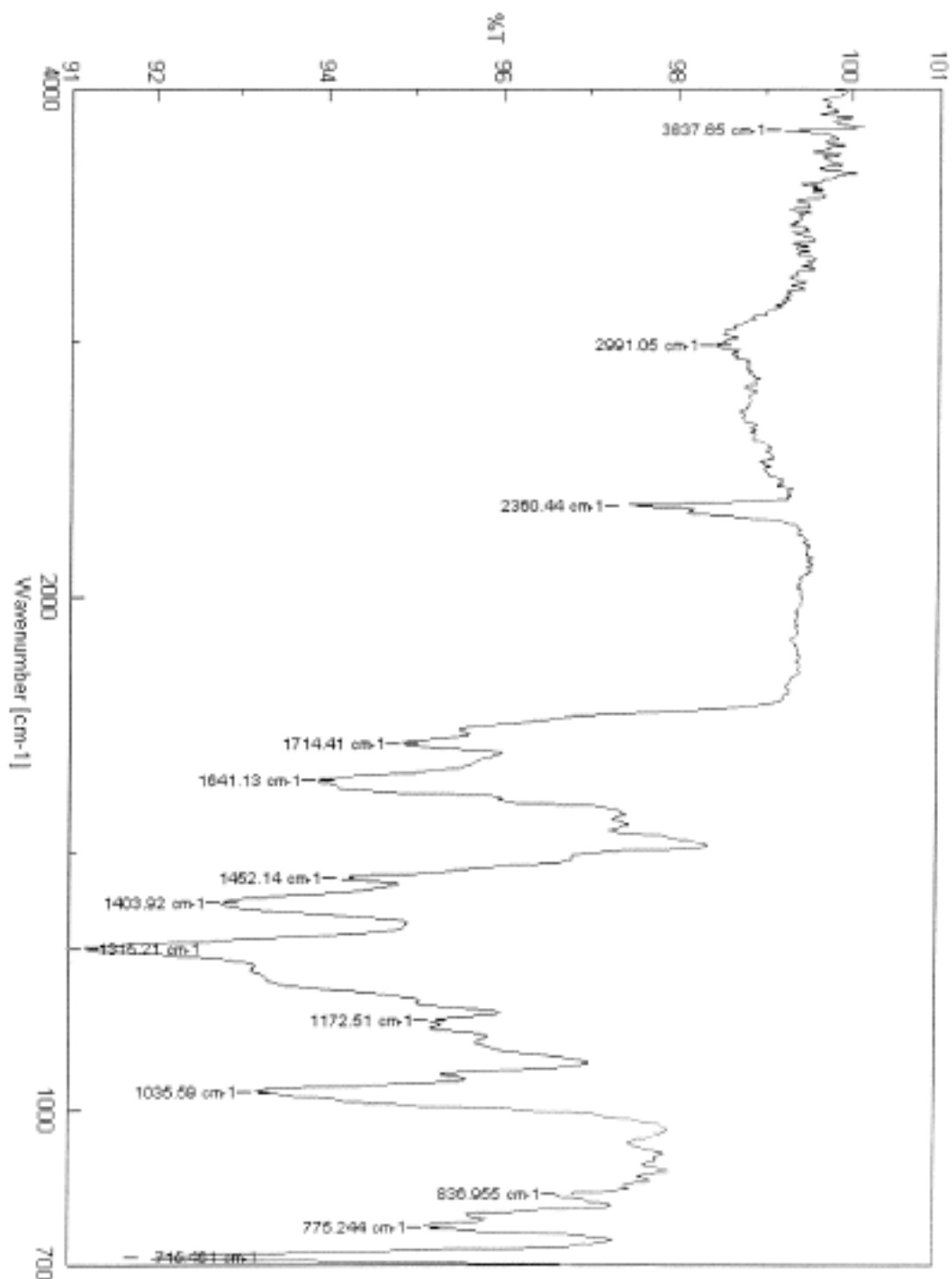
Σε διάλυμα 3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος (0,120 g, 0,515 mmol) σε μεθανόλη (15 mL) προστίθεται διάλυμα, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mL, 0,1718 mmol, 0,06425 g) Στο όλο διάλυμα προστίθεται τριαιθυλαμίνη (0,515 mmol, 0,0724 mL) και αναδεύεται για 0,5 ώρα. Ακολουθεί εξάτμιση υπό κενό, στον μισό όγκο, και με προσθήκη διαιθυλαιθέρα και διχλωρομεθανίου σχηματίζεται λευκό στερεό το οποίο διηθείται και εκπλένεται .Για το προϊόν της αντίδρασης, το φάσμα ^1H NMR παρουσιάζεται στην Εικόνα 7, το φάσμα IR στην Εικόνα 8 και τα αναλυτικά δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 : Αναλυτικά δεδομένα για προϊόν της αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5- φαινυλοτετρονικού οξέος με $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

IR (KBr) ⁸¹	1.714-1.730 cm^{-1} (C=O), 1.640 cm^{-1} (αρωματικά-CH και C=O ενολικής μορφής) 775 cm^{-1} $\nu_{\text{Ga-O}+\delta}$ (O-C=O)
^1H NMR (300MHz, CDCl_3)	δ 3,76-3,97 (3 H, s), 6,00 (1H, d), 7,40- 7,64 (αρωματικά-CH) , 3,15 (3 H,s CH ₃ OH
%C (θεωρητικό/πειραματικό)	54,12/54,05
%H (θεωρητικό/πειραματικό)	4,51/4,38



Εικόνα 7: Φάσμα ^1H NMR του προϊόντος της αντίδρασης (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5 φαινυλοτετραονικού οξέος με Ga (III)



Εικόνα 8: Φάσμα IR του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρανικού οξέος με Ga(III)

Συζήτηση-Συμπεράσματα

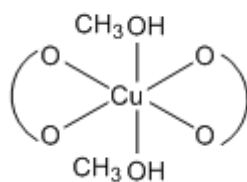
Η μελέτη αυτή αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου ερευνητικού προγράμματος που έχει σκοπό την σύνθεση υποκαταστατών-συναρμοτών με χαρακτηριστικές λειτουργικές ομάδες και την αντίδραση τους με μεταλλικά ιόντα. Τα δυο αυτά 'αντιδραστήρια', που συνθέτουν το τελικό προϊόν, έχουν βιολογικές ιδιότητες. Μπορούμε, λοιπόν, να πούμε ότι η εργασία αυτή εντάσσεται στο γνωστικό αντικείμενο της ιατρικής ανόργανης χημείας, ενός κλάδου με συνεχώς αναπτυσσόμενο πεδίο ερευνητικής δραστηριότητας. Το (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλο τετρονικό οξύ είναι ένα κλασικό βιολογικό μόριο-μοντέλο για αντιδράσεις με τα βιολογικά γνωστά ιόντα Cu(II), Co(II), Gd(III) και Ga(III). Η σύνθεσή του γίνεται μέσω καρβανιοντων, ενώσεων ενεργού μεθυλενίου και των αντιστοιχών διοξολονοδιονών. Τα προϊόντα που προκύπτουν με τα αντίστοιχα μεταλλικά ιόντα Cu(II), Co(II), Gd(III) και Ga(III) απομονώθηκαν και η προτεινόμενη δομή τους προκύπτει από μελέτες φασμάτων UV-Vis, IR, ^1H NMR και δεδομένα μαγνητικής επιδεκτικότητας.

1. Σύμφωνα με τα αναλυτικά δεδομένα και τα φάσματα IR του συναρμοτή (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλο τετρονικό οξύ (L) και του προϊόντος συναρμογής του με Gd (III), προκύπτει ότι υπάρχει μετατόπιση των ταινιών απορρόφησης των καρβονυλικών ομάδων (C=O) κατά 13 cm^{-1} για την αμιγή καρβονυλομάδα του συναρμοτή και κατά 28 cm^{-1} για την ενολική μορφή της. Η τιμή της $\mu_{\text{eff}} = 8,01\text{ BM}$ υποδηλώνει ότι το γαδολίνιο βρίσκεται στην οξειδωτική κατάσταση +3, δηλαδή δεν έχει εμφανίσει οξειδοαναγωγική συμπεριφορά κατά την αντίδραση του με τον συναρμοτή. Η σχετική μετατόπιση των καρβονυλομάδων ενισχύει την ένδειξη ότι το μεταλλικό ιόν συνδέεται με τα οξυγόνα των λειτουργικών ομάδων του συναρμοτή στις θέσεις 2,3 ή 3,4. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές, ο προτεινόμενος τύπος του προϊόντος είναι $\text{Gd}(\text{L}-\text{H}^+)_3 \cdot 3\text{CH}_3\text{OH}$ και παρουσιάζεται στο Σχήμα 54.



Σχήμα 54 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρωνικού οξέος με $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$

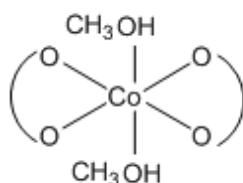
2. Σύμφωνα με τα αναλυτικά δεδομένα και τα φάσματα IR του συναρμοτή (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλο τετρωνικό οξύ (L) και του προϊόντος συναρμογής του με Cu(II), προκύπτει ότι υπάρχει η χαρακτηριστική ταινία συνδυασμού $\nu_{Cu-O+\delta(O-C=O)}$ στο προϊόν της αντίδρασης. Η ταινία αυτή δεν εμφανίζεται στο αντίστοιχο φάσμα του συναρμοτή. Η τιμή της μαγνητικής επιδεκτικότητας $\mu_{eff} = 1,98$ BM σε συνδυασμό με τη ταινία απορρόφησης στο UV-Vis στα 14920 cm^{-1} ($\lambda = 670\text{ nm}$) δίνουν ενδείξεις ότι το προϊόν υιοθετεί την οκταεδρική συμμετρία και τα πιθανά σημεία συναρμογής είναι τα οξυγόνα των λειτουργικών ομάδων του συναρμοτή στις θέσεις 2,3 ή 3,4. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές ο προτεινόμενος τύπος του προϊόντος είναι $Cu(L-H^+)_2 \cdot 2CH_3OH$ και παρουσιάζεται στο σχήμα 55.



Σχήμα 55 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρωνικού οξέος με $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$

3. Σύμφωνα με τα αναλυτικά δεδομένα και τα φάσματα IR του συναρμοτή (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλο τετρωνικό οξύ (L) και του προϊόντος

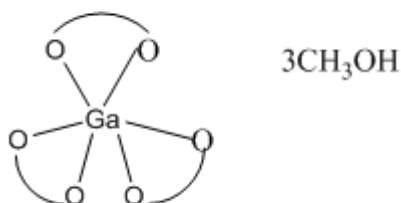
συναρμογής του με Co(II), προκύπτει ότι υπάρχει η χαρακτηριστική ταινία συνδυασμού $\nu_{\text{Co-O}+\delta}(\text{O-C=O})$ στα 833 cm^{-1} στο προϊόν της αντίδρασης, ενώ στο φάσμα IR έχουμε μετατόπιση των ταινιών απορρόφησης των καρβονυλικών ομάδων (C=O) κατά 28 cm^{-1} για την αμιγή καρβονυλομάδα του συναρμοτή και κατά 75 cm^{-1} για την ενολική μορφή της. Η τιμή της μαγνητικής επιδεκτικότητας $\mu_{\text{eff}} = 5,02\text{ BM}$ σε συνδυασμό με τη ταινία απορρόφησης στο UV-Vis στα 18150 cm^{-1} ($\lambda = 550\text{ nm}$) και 20390 cm^{-1} ($\lambda = 490\text{ nm}$) είναι ενδείξεις ότι το προϊόν υιοθέτει την οκταεδρική συμμετρία, ενώ τα πιθανά σημεία συναρμογής είναι τα οξυγόνα των λειτουργικών ομάδων του συναρμοτή στις θέσεις 2,3 ή 3,4. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές ο προτεινόμενος τύπος του προϊόντος είναι $\text{Co}(\text{L-H}^+)_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$ και παρουσιάζεται στο σχήμα 56.



Σχήμα 56 : Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρωνικού οξέος με $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

- Σύμφωνα με τα αναλυτικά δεδομένα και τα φάσματα IR του συναρμοτή (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλο τετρωνικού οξέος (L) και του προϊόντος συναρμογής του με Ga(III), προκύπτει ότι υπάρχει η χαρακτηριστική ταινία συνδυασμού $\nu_{\text{Ga-O}+\delta}(\text{O-C=O})$ στα 775 cm^{-1} στο προϊόν της αντίδρασης, ενώ στο φάσμα IR έχουμε μετατόπιση των ταινιών απορρόφησης των καρβονυλικών ομάδων κατά 36 cm^{-1} για την αμιγή καρβονυλομάδα του συναρμοτή και κατά 20 cm^{-1} για την ενολική μορφή της. Στο φάσμα ^1H NMR η ομάδα $-\text{CH}_3$ εμφανίζεται στα $3,37\text{ ppm}$ και απλή ενώ στο προϊόν εμφανίζεται στην περιοχή $3,76\text{--}3,97\text{ ppm}$. Ομοίως, στα $3,15\text{ ppm}$ εμφανίζεται η ομάδα $-\text{CH}_3$ του διαλυτή CH_3OH . Με τις ενδείξεις αυτές μπορούμε να προτείνουμε οκταεδρική γεωμετρία για το προϊόν, ενώ τα πιθανά σημεία συναρμογής είναι τα οξυγόνα των λειτουργικών ομάδων του

συναρμογή στις θέσεις 2,3 ή 3,4. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές, ο προτεινόμενος τύπος του προϊόντος είναι $\text{Ga}(\text{L}-\text{H}^+)_3 \cdot 3\text{CH}_3\text{OH}$ και παρουσιάζεται στο σχήμα 57.



Σχήμα 57: Η προτεινόμενη δομή του προϊόντος αντίδρασης του (S)-3-μεθοξυκαρβονυλο-5-φαινυλοτετρανικού οξέος με $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Συμπεραίνουμε, τελικά, ότι τα μεταλλικά ιόντα $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Gd}(\text{III})$ και $\text{Ga}(\text{III})$ συνδέονται χηλικά δισχιδώς με τα οξυγόνα των λειτουργικών ομάδων του δομικού σκελετού των θέσεων 2,3 ή 3,4, ενώ η γεωμετρία των απομονωθέντων προϊόντων είναι πιθανώς οκταεδρική.

Συντμήσεις – Αρκτικόλεξα – Ακρωνύμια

Ακρωνύμια και ανάπτυξή τους

Mr	Μοριακό βάρος
PG	Προστατευτική ομάδα
ac	Ακέτυλο
acac	Ακετυλακετόνη
BM	Μαγνητόνη Μπορ
Carlosic	(2S)-4-Butyryl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-acetic acid
Carolic acid	2,4(3H,5H)-Furandione,3-(dihydro-2(3H)-furanylidene)-5-methyl-, (5R)
Carolinic acid	[R,(+)]-2,5-Dihydro-4-hydroxy-5-methyl-γ,2-dioxo-3-furanbutyric acid
CDCl ₃	Δευτερωμένο χλωροφόρμιο
CDI	Καρβονυλοιμιδαζόλιο
Chlorothricin	6C-O-demethyl-2A-hydroxy-;18H-16a,19-Metheno-16aH-benzo[e]naphtho[2,1-m][1,4]dioxacyclopentadecin
Dota	1,4,7,10-τετρααζωκυκλοδωδεκανικό-1,4,7,10-τετραοξικό οξύ
en	Αιθυλενοδιαμίνη
Epoxy Piperolide	4-Methoxy-5-[(Z)-methoxy[(2S,3R)-3-phenyloxiranyl]methylene]-2(5H)-furanone
Fasciculatin	5-[(2S,6S,7E,9E)-13-(3-Furyl)-2,6,10-trimethyl-7,9-tridecadienyldiene]-4-hydroxy-3-methylfuran-2(5H)-one
Fissohamione	(R)-4,5-dimethoxy-3-(4'-phenyl-2'-oxobutyl)-5H-furan-2-one
FT IR	Φασματοσκοπία υπέρυθρου μετασχηματισμού Fourier
Gadodiamide	Γαδοδιαμίδη
H.I.V	Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
I.C.E	Ιντερλευκίνη 1

IR	Φασματοσκοπία υπέρυθρου
Ircinia	3-Methyl-4-hydroxy-5-[(1Z,6E,10E)-2,6,10-trimethyl-13-(3-furyl)-6,10-tridecadiene-1-ylidene]furan-2(5H)-one
Ircinianin	(2R,3'S)-5'α-[(E)-5-(3-Furyl)-2-methyl-1-pentenyl]-1',2',3',3'αα,5',7'αβ-hexahydro-3-hydroxy-3'α,4,7'-trimethylspiro[furan-2(5H),4'-[4H]inden]-5-one
Isostemonamide	Ισοστεμοναμίδη
Led	Φωτοδίοδος
MHz	Μεγάκυκλος
mol	Γραμμομόριο
Multicolanic acid	[(2E)-3-Hydroxy-5-oxo-4-pentyl-2,5-dihydrofuran-2-ylidene]acetic acid)]
Multicolic acid	([(2E)-3-Hydroxy-4-(5-hydroxypentyl)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-ylidene]acetic acid)
λ	Μήκος κύματος
NMR	Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού
oac	Οξικό ιόν
OBt	1-υδροξυβενζοτρίαζόλιο
OSu	N-υδροξυηλεκτριμίδιο
Piperolide	2(5H)-Furanone,4-methoxy-5-[(2E)-1-methoxy-3-phenyl-2-propen-1-ylidene]-, (5Z)
py	Πυριδίνη
Pyrolosporin A	Πυρολοσπορίνη A
Quartromicin	Κουαρτρομυκίνη
s, d, t ,m	Απλή, διπλή, τριπλή, πολλαπλή
Stemonamide	Στεμοναμίδη
TBAF	t-βουτυλαμμωνικό φθορίδιο
Tetrocarcin A	Τετροκαρσίνη A

Tetronasin	4-Hydroxy-3-((2S)-2-((1S,2S,6R)-2-((1E)-3-hydroxy-2-((2R,3R,6S)-tetrahydro-3-methyl-6-((1E,3S)-3-((2R,3S,5R)-tetrahydro-5-((1S)-1-methoxyethyl)-3-methyl-2-furyl)-1-butenyl)-2H-pyran-2-yl)propenyl)-6-methylcyclohexyl)propionyl)-2(5H)-furanone
Tetronolide	10-O-(4-(acetylamino)-2,3,4,6-tetra-deoxy-3-C-methyl-3-nitrohexitopyranosyl)-, 13-acetate
Tetronomycin	Τετρονομυκίνη
UV-VIS	Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού
Variegatic acid	α -[4-(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-oxofuran-2(5H)-ylidene]-3,4-dihydroxybenzeneacetic acid
Vulpinic acid	Βουλπινικό οξύ
Xanthofusin	2(5H)-Furanone,4-hydroxy-3-methyl-5-(2-oxopropylidene)-, (5E)
Agglomerin B	2(5H)-Furanone,4-hydroxy-5-methylene-3-[(5Z)-1-oxo-5-dodecen-1-yl]
μ_{eff}	Μαγνητική επιδεκτικότητα
Σ.Τ	Σημείο τήξης
Viridicatic acid	2-Furanacetic acid,2,5-dihydro-3-hydroxy-5-oxo-4-(1-oxohexyl)-, (2S)
Penicillic acid	Πενικιλλικό οξύ
Dactyltronic acid	5S)-4-Hydroxy-5-methoxy-3-[[[(1R,2S,4aS,8aS)-1,2,4a-trimethyl-5-methylenedecahydro-1-naphthalenyl]acetyl]-2(5H)-furanone

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Τσαγκάρης, Ι., *Ανόργανη Χημεία των Στοιχείων Μεταπτώσεως*, Τόμος Ι, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 1980.
2. Πνευματικάκης, Γ., *Μαθήματα Χημείας Στοιχείων Μετάπτωσης*.
3. Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry*; Wiley & Sons: New York, 1982.
4. Summers, G.S; Petersen, J.L; Stolzenberg, (1994), 'Comparison of the Structures of the Five-Coordinate Cobalt(II)Pyridine, Five-Coordinate Cobalt(III) Methyl, and Six-Coordinate Cobalt(III) Methyl Pyridine Complexes of Octaethylporphyrin', *A.M. J. Am. Chem. Soc.*, 116, 7189-7195.
5. Jaynes, B.S; Ren, T; Liu, S; Lippard, S.J, (1992), 'Tuning the stereochemistry of pentacoordinate cobalt(III) halide complexes: a rare case of trigonal bipyramidal stereochemistry for cobalt(III).', *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 9670-9671.
6. Greenwood, Norman N.; Earnshaw, A., (1997), *Chemistry of the Elements* (2nd ed.) Butterworth-Heinemann. ISBN 0080379419.
7. "Chemical reactions of Gadolinium". Webelements.
8. Lide, D. R., ed. (2005). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (86th ed.). Boca Raton (FL): CRC Press. p. 4.122. ISBN 0-8493-0486-5.
9. Gschneidner, K Jr.; Gibson, K., (2001-12-07). "Magnetic refrigerator successfully tested". Ames Laboratory.
10. Suenaga, K.; Taniguchi, R.; Shimada, T.; Okazaki, T.; Shinohara, H.; Iijima, S., (2003). "Evidence for the Intramolecular Motion of Gd Atoms in a $Gd_2@C_{92}$ Nanopeapod". *Nano Letters* 3 (10): 1395.
11. Hashimoto, A.; Yorimitsu, H.; Ajima, K.; Suenaga, K.; Isobe, H.; Miyawaki, J.; Yudasaka, M.; Iijima, S. et al. (2004). "Selective deposition of a gadolinium(III) cluster in a hole opening of single-wall carbon nanohorn". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101.
12. Cotton (2007), *Advanced inorganic chemistry*, 6th ed. Wiley-India. p. 1128. ISBN 81-265-1338-1.
13. *Gallium: Global Industry Markets and Outlook* (8th Ed). Roskill Information Services, Ltd.. May, (2011).

14. Brian W. Jaskula (**January 2011**) (PDF). *Mineral Commodity Summaries. Gallium*. U.S. Geological Survey.
15. Gallium report - U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, January 2012.
16. *Magnetic susceptibility of the elements and inorganic compounds*, Handbook of Chemistry and Physics 81st edition, CRC press.
17. Driess, M.; Nöth, H., (**2004**), *Molecular clusters of the main group elements*. Wiley-VCH. ISBN 3527306544.
18. Kirk-Othmer (**2005**). *GALLIUM AND GALLIUM COMPOUNDS*. Arza Seidel. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (vol. 12) 5th Ed. Wiley-Interscience. p337-364. ISBN 047148511X
19. Jeanne Mager Stellman (**1998**) . Jeanne Mager Stellman. επιμ. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety: Chemical, industries and occupations* (4). International Labour Organization. ISBN 9221098168.
20. Henderson, W. (**2000**). *Main Group Chemistry*. Cambridge : Royal Society of Chemistry. ISBN 978-0-85404-617-1.
21. Albert Cotton and Geoffrey Wilkinson, *Advanced inorganic Chemistry* 5th edition, p220-230.
22. Henderson, W. (**2000**). *Main Group Chemistry*. Cambridge : Royal Society of Chemistry. ISBN 978-0-85404-617-1.
23. D.C. Bradley , (**1962**), 'The stereochemistry of some elements of group III', *Prog. Stereochem* **3**, I .
24. Reichert , D.E; Lewis, J.S; Anderson, C.J.; (**1999**), 'Metal Complexes as Diagnostic Tools ', *Coord. Chem. Rev.* **184**, 3-66 .
25. Housecroft, Catherine E.; Sharpe A. G., (**2005**). A. G. Sharpe. επιμ. *Inorganic chemistry* (2nd Ed.). Pearson Education. ISBN 0130399132.
26. Bernstein, L., (**1998**). "Mechanisms of Therapeutic Activity for Gallium" (PDF), *Pharmacological reviews*, **50** (4): 665-682.
27. Pradyot Patnaik, John A. Dean (**2004**). *Dean's analytical chemistry handbook* (2η έκδοση). New York : McGraw-Hill. ISBN 0071410600.
28. Bernstein, L., (**2005**). Therapeutic Gallium Compounds. Gielen, M.; Tiekink, E.R.T. (PDF). *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. Wiley, New York. p259–277. ISBN 978-0-470-86403-6.

29. Royles, B., (1995), 'Naturally occurring tetramic acids: structure, isolation, and synthesis', *J.L. Chem. Rev.* 95, 1981.
30. Edwards, R. L.; Gill, M., (1973), 'Constituents of the higher fungi. Part XIV. 3',4',4-Trihydroxypulvinone, telephoric acid, and novel pyrandione and furanone pigments from *Suillus grevillei*(Klotsch) Sing. [*Boletus elegans*(Schum. per Fries)], *J. Chem. Soc. Perkins Trans 1*, 1921
- 31.. Knight, D.W ; Pattenden , G., (1975), 'Synthesis of pulvinones, metabolites of *Aspergillus terreus* and *Suillus grevillei*', *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 876.
32. Knight, D.W.: Pattenden, G., 'Total synthesis of pulvinones, 4-benzylidene-2-phenyltetronic acid pigments of fungi', *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1979, 70.
33. Begley, M.J.: Knight, D.W.; Pattenden, G., (1976), 'Structural revision for prenylated pulvinone metabolites from *aspergillus terreus* ', *Tetrahedron Lett.*, 131.
34. Calfieri, F.; Fattorusso, E.; Santacroce, C.; Minale, L., (1972), 'Fasciculatin, a novel sesterterpene from the sponge *Ircinia fasciculata* Tetrahedron, 28, 1579
35. Barrow, C. J. ; Blunt, J.W.; Munro, M.H.G., (1988), 'Variabilin and Related Compounds from a Sponge of the Genus *Sarcotragus*', *J. Nat. Prod.*, 51, 275.
36. Jacobs, R.S.; White, S.; Wilson, L. *Fed. Proc.*, (1981), 'Selected compounds derived from marine organisms: effects on cell division in fertilized sea urchin eggs.', *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 40, 26.
37. Liu, Y. ; Hong, J.; Lee, C. -O.; Im, K.S. ; Kim, N.D.; Choi, J.S. ; Jung, J.H., (2002). 'Cytotoxic Pyrrolo- and Furanoterpenoids from the Sponge *Sarcotragus Species*', *J. Nat. Prod.*, 65, 1307.
38. Gudgeon, G. A.; Holker, J.S.E. ; Simpson , T.J., (1974), 'Use of singly and doubly labelled ¹³C-acetate in the elucidation of the structures and biosynthesis of multicolic and multicolosic acids, new tetronic acids from *Penicillium multicolor*', *J. Chem. Soc. Commun.* , 636.
39. Gudgeon, G.A. ; Holker, J.S.E ; Simpson , T.J.; Young, K ., (1979), 'The structures and biosynthesis of multicolanic, multicolic, and multicolosic acids, novel tetronic acid metabolites of *penicillium multicolor* ', *Biorg. Chem.* , 8, 311.
40. Hansel, R.; Pelter, A., (1971) , 'Cinnamylidenbutenolide aus *Piper sanctum*', *Phytochemistry* , 10 , 1627.
41. Shoji, J. ; Sakazaki, R. ; Hattori, T. ; Matsumoto, K. ; Uotani, N. ; Yoshida, T., (1989), 'Isolation and characterization of agglomerins A, B, C and D. ', *J. Antibiotics*, 42, 1729.

42. Terui, Y. ; Sakazaki, R. ; Shoji, J.,(1990),’ Structures of agglomerins. ‘,J Antibiotics , 43, 1245.
43. Keller- Junsten , C. ; King , N. D. ; Kuhn, M.; Loosli, N. –R; Pache, W.;Petcher, T.J. Weber, H. P. ; Von Wartburg, A.,(1982),’ Tetronomycin, a novel polyether of unusual structure. ‘J. Antibiotics, 35, 142.
44. Paintner, F.; Bauschke, G. ; Kestel, M.,(2000), ‘Toward the synthesis of the antibiotic tetrodecamycin’,Tetrahedron Lett. 2000, 41, 9977.
45. Keller – Schierlein, C.; Muntwyler, R.; Pache, W.; Zahner, H.,(1969),’Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen 73. Mitteilung [1] Chlorothricin und Des-chlorothricin’,Helv. Chim. Acta, 52, 127.
46. Muntwyler, R.; Keller – Schierlein, C., (1972),’ Metabolic products of microorganisms. 107. Structure of the chlorothricins, a new macrolide antibiotic’,Helv.Chim. Acta, 55, 2071 .
47. Waitz, J.A. ; Horan , A.C. ; Kalyanpur, M.; Lee, B. K; Loebenberg, D. ;Marquez, J. A.; Miller, G.; Patel, M.G., Kijanimicin (Sch 25663), (1981) ,’A novel antibiotic produced by Actinomadura kijaniata SCC 1256. Fermentation, isolation, characterization and biological properties’,J. Antibiotics, 34,1101.
48. Hirayama,N.; Hasai.M.;Shirahata,K.; Ohashi,Y.; Sasada,Y.,(1980), The structure of tetronolide, the aglycone of antitumor antibiotic tetrocarcin’ Tetrahedron Lett., 21, 2559.
49. Hirayama,N.; Hasai.M.; Shirahata,K.; Ohashi,Y.; Sasada,(1982),’ The Crystal and Molecular Structures of Tetronolide’,Bull .Chem. Soc .Jpn.,55, 2984.
50. Bonjouklian, R.; Mynderse, , J. S. ; Hunt, A. H. Deeter,J.B.,(1993),’Structures of A88696 C,D and F: Gastric ATP-ase inhibitors’ ,Tetrahedron Lett., 34, 7857.
51. Kusami,T. ; Ichikawa, A. ; Kakisawa, H.;Tsunakawa, M.;Konishi, M.; Oki, T.J. Am. Chem. Soc. (1991), ‘The structures of quartromicins A1, A2, and A3: novel macrocyclic antiviral antibiotics possessing four tetronic acid moieties’,113, 8947.
52. Coll, J.C.; Kearns, P.S. ; Rideout, J.A. ; Hooper, J., (1997),’ Ircinianin Sulfate from the Marine Sponge Ircinia (Psammocinia) wistarii’,J. Nat. Prod. 60, 1178.
53. Ye, Y.; Qin, G. – W. ; Xu , R. –S. (1994), ‘Alkaloids of Stemona japonica’,J.Nat. Prod. 57, 665.
54. Kende, A. S. ; Martin Hernando, J. I. ;Milbank, J.B.,(2001)’ First Total Synthesis of (±)-Stemonamide and (±)-Isostemonamide’, Org. Lett., 3, 2505.

55. Kende , A. S.; Martin Hernando , J. I.; Milbank ,B.J.Org. **(2002)**, 'Total synthesis of (\pm)-stemonamide and (\pm)-isostemonamide', *Tetrahedron*, 58, 61.
56. Lopez, M.D.; Quinoa, E. ; Riguera, R.,**(1994)**, ' Dactyltronic Acids from the Sponge *Dactylospongia elegans*', *J. Nat. Prod.*, 57, 992.
57. Bourguet– Kondracki. M.L; Guyot. M,**(1999)**, ' Bioactive bromopolyacetylenes from the marine sponge *Xestospongia testudinaria* ', *Tetrahedron Lett.* , 40, 3149.
58. Giannini,C.; Debitus,C.; Posadas,I.; Paya, M.; D'Auria, M. V,**(2000)**, 'Dysidotronic acid, a new and selective human phospholipase A₂ inhibitor from the sponge *Dysidea sp.*', *Tetrahedron Lett.*, 41, 3257.
59. (a) Haynes, L. J.; Plimmer, **(1960)**, *J. R. Quarterly Review of the Chemical Society* vol. 14 issue 3 (b) *C. R. Acad. Science. Paris*, **(1879)**, 88, 126. (c) *Ann. Chim. Phys.*, **(1880)**, 20, 433.
60. a) Kumler,W.D, **(1938)** , 'The Dissociation Constants of Some Enols Related to L-Ascorbic Acid. Tetronic Acid, α -Chlorotetronic Acid, α -Bromotetronic Acid, α -Iodotetronic Acid, α -Hydroxytetronic Acid and Ethyl α - Iodoacetoacetate', *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 859. (b) Yamashita,K.; Takaiwa,A.; Nakada,H, **(1980)**, 'Synthesis(+,-) d-boutenoil-aspertoninin A and stereochemistry aspertoninin A;', *Agric. Biol. Chem.*, 44, 2931.
61. Benary,E., **(1907)**, 'Eine neue Tetrosaure- Synthese.' *Chem. Ber.*, 40, 1079.
62. Fleming,I.; Harley-Mason,J., **(1964)**, 'The reaction of enamines with electrophilic olefins. A synthesis of cyclobutanes', *J. Chem. Soc.*, 2165-2174.
63. (a) Anschutz,R., **(1903)**, ' Ueber die Acetylglykolsaure' *Chem. Ber.*, 36, 466. (b) Anschutz,R.; Bocker,R., **(1909)**, ' Veber die Tetronsaureguppe. Veber die Einwizking von Acetylmandelssaurechlorid auf Natriummalonssaure ester undNatriumcyanessig ester.' *Annalen*, 368, 53., (c) Haynes, L.J; Jamieson, J.W.M , **(1958)** , 'Acids and related compounds. Part IV. Friedel–Crafts reaction and Fries rearrangement', *J. Chem. Soc.*, 4132-4135. (d) Sudo,R.; Kaneda,A.; Itoh,N., **(1966)**, 'Synthesis of carolic acid *J. Org. Chem.*, 32, 1844.
64. (a) Ramage,R.; Griffiths, G.J; Shutt, F.E; Sweeney, J.N.A, **(1984)** , 'Dioxolanones as synthetic intermediates. Part 2. Synthesis of tetronic acids and pulvinones', *J. Chem. Soc., Perkin Trans .1*, 1539. (b) Ramage,R.;Griffiths, G.J; Sweeney, J.N.A, **(1984)**, 'Dioxolanones as synthetic intermediates. Part 4. Biomimetic synthesis of multicolanic acid', *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,

- 1547.(c) Ramage,R.; McCleery,P, **(1984)**,*'Dioxolanones as synthetic intermediates. Part 4. Biomimetic synthesis of multicolic acid'*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,1555.
- 65.** Mitsos, C.A; Zografos, A.L; Igglessi-Markopoulou,O,**(2002)**,*'Synthesis of Tetric Acid Derivatives from Novel Active Esters of α -Hydroxyacids'*,J. Heterocyc/. Chem., 39, 1201
- 66.** Athanasellis,G.; Igglessi-Markopoulou,O.; Markopoulos,J., **(2002)**,*'Novel Short-Step Synthesis of Optically Active Tetric Acids from Chiral α -Hydroxy Acids Mediated by 1-Hydroxybenzotriazole'*, Synlett , 1736.
- 67.** a) Weinstock.J; Blank,J.E; Oh,H.J; Sutton,B.M, **(1979)**,*'Regiospecific synthesis of substituted vulpinic acids'*, J. Org. Chem., 44, 673.
 (b) Brandange,S.; Flodman,L.; Norberg,A., **(1984)**,*'Studies on the intramolecular Claisen condensation: facile synthesis of tetric acids'*, J. Org. Chem.,49,927.(c) Witiak,D.T; Tehim,A.K,**(1990)**,*'Efficient syntheses for optically pure stereogenically labile 4-substituted-2-hydroxytetric acids'*, J. Org. Chem.,55, 1112. (d) Bloomer,J.L; Kappler,F.E, **(1974)** ,*'Total synthesis of a .alpha.-carboxymethyltetric acid. (S)-Carlosic acid'*, J. Org. Chem.,39, 113.(e) Bloomer.J.L; Kappler.F.E, **(1976)** ,*'Microbial metabolites. Part XI. Total synthesis and absolute configuration of (S)-carlosic acid (4-butyryl-2,5-dihydro-3-hydroxy-5-oxo-furan-2-acetic acid) and conversion of (R)-5-methyltetric acid into (R)-carolic acid {3,4-dihydro-8-methylfuro[3,4-b]oxepin-5,6(2H,8H)-di-one}* ',J. Chem. Soc., Perkin Trans.1, 1485.
 (f) Takeda,K.; Shibata,Y.; Sagawa.Y; Urahata,M.; Funaki,K.; Sasahara,H.; Yoshii, E.,**(1985)**,*'Studies on the synthesis of tetronolide. Synthesis of a spiro-.alpha.-acyltetric acid model'*, J. Org. Chem., 50, 4673. (g) Ireland,R.E; Thompson,W.J, **(1979)**,*'An approach to the total synthesis of chlorothricolide: the synthesis of the top half'*,J. Org. Chem., 44, 3041.
- 68.** Bernier,D.; Moser,F.; Brückner,R., **(2007)**,*' Synthesis and Cyclization of 3-Aryl-2-(arylacetoxy)acrylates: A Three-Step Access to Pulvinones'*,Synthesis,15, 2240-8.
- 69.** Bernier,D.; Brückne,R., **(2007)**,*' Novel Synthesis of Naturally Occurring Pulvinones: A Heck Coupling, Transesterification, and Dieckmann Condensation Strategy'*,Synthesis,15, 2249-72.

- 70.** Matsubara,K.; Nakao,K.; Hamada,Y.; Shioiri,T.,(1992) ,*'A synthesis of the tetraene fragment of calyculins as its antipodal form'*, *Tetrahedron Lett.*, 33,4187.
- 71.** (a) Chiarellol,J.; Joullie,M.M, (1989),*'Synthesis of the C₅-C₉ Fragment of the Polypropionate Unit of the Geodiamolides and Jaspamide'*, *Synth. Commun.*, 19,3379.
- (b) Momose,T.; Toyooka,N.; Fujii,H.; Yanagino,H.,(1989) ,*'ALPHA-ALLYLATION OF BETA-TETRONIC ACIDS AND CHIRALITY TRANSFER VIA THE 4-OXYGENATED 2(5H)-FURANONE SYSTEM'*, *Heterocycles*, 29, 453.
- 72.** (a) Loffierl,J.; Schobert,R.,(1996),*'Domino syntheses of five-, six- and seven-membered O-, N- and S-heterocycles from α -, β - and γ -substituted carboxylic esters'*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 2799. (b)Schobert,R.; Muller,S.;Bestmann, H.J, (1995)*' Phosphorus Ylide Based Functionalizations of Tetronic and Tetramic Acids'*,*Synlett*, 425. (c) Brennan,J.; P.J.Murphy ,(1988)*' A phosphorane mediated synthesis of tetronic, thiotetronic and tetramic lactones'* ,*Tetrahedron Lett.*, 29, 2063.
- (d) Schobert,R.; Dietrich,M.; Mullen,M.; Urbina-Gonzalezl, J.M ' *One-pot Synthesis of α,γ -Disubstituted Tetronic Acids from α -Hydroxyallyl Esters: A Novel "Tandem-Wittig-Claisen"-Reaction'*,*Synthesis*, 22, 3902-14. (e) Schobert,R.; Jaguschl,C., (2005),*'Solution-Phase and Solid-Phase Syntheses of Enzyme Inhibitor RK-682 and Antibiotic Agglomerins'* ,*J. Org. Chem.*, 70, 6129-32.
- 73.** Andersen, J.R; Edwards,R.L, (1982), *'Metabolites of the higher fungi. Part 19. Serpenone, 3-methoxy-4-methyl-5-prop-1-enylfuran-2(5H)-one, a new γ -butyrolactone from the fungus Hypoxylon serpens(Barrons strain)(Persoon ex Fries)Kickx* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 215.
- 74.** Katakai,R.; Iizuka,Y., (1985),*'An improved rapid method for the synthesis of N-carboxy .alpha.-amino acid anhydrides using trichloromethyl chloroformate'*, *J.Org. Chem.*, 50, 715.
- 75.** Grieco, P.A; Collins, J.L; Collins, E.D.; Moher, E.D; Fleck, T.J; Gross, R.S,(1993), *'Synthetic studies on quassinoids: total synthesis of (-)-chaparrinone, (-)-glaucarubolone, and (+)-glaucarubinone'* ,*J.Am. Chem.Soc.*, 115, 6078-6093.

- 76.** Moher, E.D; Grieco, P.A; Collins,J.L, **(1993)**, '*(R)-(+)- and (S)-(-)-5-Ethyl-5-methyl-1,3-dioxolane-2,4-dione reagents for the direct preparation of .alpha.-hydroxy-.alpha.-methylbutyrate esters: assignment of the absolute configuration of the .alpha.-acetoxy-.alpha.-methylbutyrate ester side chain of quassamarin via total synthesis*', J. Org. Chem., 58, 3789-3790.
- 77.** Tang, L.; Deng,L.,**(2002)** , '*Dynamic Kinetic Resolution via Dual-Function Catalysis of Modified Cinchona Alkaloids: Asymmetric Synthesis of α -Hydroxy Carboxylic Acids*', J.Am. Chem. Soc., 124, 2870-1.
- 78.** Αθανασέλλης, Γ., '*Ανάπτυξη νέας μεθόδου σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων, πρόδρομων φυσικών προϊόντων, με χρήση N-υδροξυ βενζοτριαζολίου*', Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, 2003.
- 79.** Προυσής. Κ., '*Σχεδιασμός και σύνθεση βιοδραστικών ετεροκυκλικών ενώσεων σε στερεή και υγρή φάση :εφαρμογή σε φυσικά προϊόντα,*, Διδακτορική διατριβή ,Αθήνα ,2008.
- 80.** Biersack,B. Diestel,R; Jagusch,C; Sasse,F.; Schobert,R.,**(2009)**, '*Metal complexes of natural melophlins and their cytotoxic and antibiotic activities*',J.Inorg.Biochem.,103,72-76.
- 81.** Nakamoto,K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th Ed.,p 245-247.