

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΩΝ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ**

ΒΡΟΝΤΕΛΗ Σ. ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δ. ΝΙΚΟΛΑΪΔΗΣ
ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
2000/2001

.....στην μητέρα μου

.....στον αδερφό μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής χημείας του πανεπιστημίου Κρήτης υπό την επίβλεψη του Καθηγητή του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Δημήτριου Νικολαΐδη.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο τμήμα Χημείας και το μεταπτυχιακό πρόγραμμα “Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα” για την υλικοτεχνική υποδομή και την οικονομική υποστήριξη που μου παρείχε και έκανε δυνατή την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Δημήτριο Νικολαΐδη εκφράζω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου για την πολύτιμη καθοδήγηση και συμπαράσταση που μου έδειξε κατά τη συνεργασία μας .

Ευχαριστώ επίσης τον Καθηγητή του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Αναστάσιο Βάρβογλη όπως επίσης και τον Μανόλη Στρατάκη του Πανεπιστημίου Κρήτης, οι οποίοι δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην εξεταστική μου επιτροπή.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον υποψήφιο διδάκτορα του τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης Daman Gautam καθώς και την συνάδερφο μεταπτυχιακό Φωτεινή Λιέπουρη για την ιδιαίτερα σημαντική τους καθοδήγηση, τους υποψήφιους διδάκτορες Γιάννη Λυκάκη και Μαρία Χατζημαρινάκη καθώς και την διδάκτορα Ευαγγελία Φουκαράκη για την πολύτιμη βοήθεια τους.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συνάδερφους μεταπτυχιακούς για την συμπαράσταση και τη φιλία τους.

Θα ήθελα τέλος να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αδερφό μου και την μητέρα μου για την ηθική και υλική τους στήριξη κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή μελετώνται οι αντιδράσεις της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με αλδεΐδες οι οποίες περιέχουν ως υποστρώματα κουμαρινικό, ή χρωμονικό σκελετό ή φέρουν ετεροκυκλικό δακτύλιο (θειοφαινικό ή φουρανικό).

Εξετάζονται επίσης αντιδράσεις της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με οξίμες, υδραζόνες, αμιδοξίμες και κινουειδή συστήματα.

Η επιλογή των παραπάνω ενώσεων έγινε με βάση βιβλιογραφικά δεδομένα και με σκοπό τη σύνθεση ενώσεων με πιθανή βιολογική δραστικότητα.

ABSTRACT

The current thesis describes the reactions of 4-hydroxy-coumarin with aldehydes having a coumarin- or chromone-type skeleton as well as with heterocyclic systems (thiophene and furane).

The reactions of 4-hydroxy-coumarin with oximes, hydrazones, amidoximes and quinoid compounds were also studied.

The selection of these compounds was based on bibliographical data and was done with the aim to synthesize some new biologically active compounds.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΒΡΟΝΤΕΛΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ: 7 ΙΟΥΛΙΟΥ 1968
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΝΙΜΗΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: ΧΡΥΣ. ΣΜΥΡΝΗΣ 4, ΕΥΟΣΜΟΣ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, Τ.Κ. 56224
ΤΗΛΕΦΩΝΑ: 031758140, 0946309953

ΣΠΟΥΔΕΣ:

1987: Αποφοίτηση από το Γενικό Λύκειο Ηλιούπολης Θεσσαλονίκης
1988: Εισαγωγή στο Τμήμα Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
1995: Λήψη πτυχίου Χημείας, βαθμός 6,29, “Καλώς”
1996-1997: Μεταπτυχιακές Σπουδές στο Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων, Τμήμα Φυσικών Προϊόντων, λήψη Διπλώματος “Diploma of Postgraduate Specialized Studies on Natural Products, Sustainable Use and Biodiversity”
1998-2000: Μεταπτυχιακές σπουδές για τη λήψη Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master) στα πλαίσια του Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ. με τίτλο “Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστητικότητα”

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1996-1997: Υποτροφία κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών στο Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων
1998-2000 : Υποτροφία στα πλαίσια του Ε.Π.Ε.Α.Ε.Κ. για τη λήψη master.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

1994-1995: Διπλωματική Εργασία στον Τομέα Φυσικής, Αναλυτικής και Περιβαλλοντικής Χημείας, Σχολή Θετικών Επιστημών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, με θέμα : “ Όξινα και Αλκαλικά Συστατικά σε Μικρά και Μεγάλα Αναπνεύσιμα Συστατικά Αιωρούμενα Σωματίδια.”
Βαθμός διπλωματικής εργασίας: 10,0

1997: Διπλωματική εργασία, στο Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων, με τίτλο:

“Απομόνωση και Ταυτοποίηση της Δομής Αλκαλοειδών από το φυτό *Narcissus serotinus* L.”

Τα αποτελέσματα της εργασίας κρίθηκαν ιδιαιτέρως ικανοποιητικά.

1999-2000: Διπλωματική εργασία στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Κρήτης με τίτλο: “ Σύνθεση και Μελέτη Νέων Κουμαρινικών Παραγώγων με Βιολογικό Ενδιαφέρον.”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛΙΔΑ ΥΠΟΓΡΑΦΩΝ.....	I
ΑΦΙΕΡΩΣΗ.....	II
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	III
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ.....	IV
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	V
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	VI
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	VIII
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
A. Φυσικά προϊόντα και Οργανική Χημεία.....	2
B. Κουμαρίνες	2
B.1. Ορισμός κουμαρινών.....	3
B.2. Ταξινόμηση κουμαρινών.....	5
B.3. Ιδιότητες κουμαρινών.....	7
B.4. Χημική συμπεριφορά κουμαρινών.....	9
Γ. Αντίδραση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με αλδεΐδες.....	10
Δ. Συμπύκνωση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με κετόνες και κινόνες.....	20
Ε. Αντίδραση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με βάσεις Schiff.....	24
Στ. Βιολογικές ιδιότητες κουμαρινών, εφαρμογές.....	28
Z. Χρήση κουμαρινικών παραγώγων ως αναστολέων ενζύμων του ιού HIV	30
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	35
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
Παρασκευές πρώτων υλών.....	46
Αντίδραση παρασκευής νέων ενώσεων.....	50
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. Παρασκευές πρώτων υλών.....	63
B. Αντιδράσεις παρασκευής νέων ενώσεων.....	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	72

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΦΑΣΜΑΤΩΝ..... 77

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A. ΦΥΣΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Η έννοια *φυσικό προϊόν* δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί με ακρίβεια¹. Ο όρος μπορεί να περιλαμβάνει ολόκληρους οργανισμούς φυτικούς ή ζωικούς, ή κάποιο τμήμα αυτών όπως άνθος, φύλλο, αδένας ή κάποιο άλλο ζωτικό όργανο. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή εκχυλισμάτων ή εκκριμάτων οργανισμών καθώς επίσης και καθαρών ενώσεων παραγόμενων από ζώα και φυτά.

Η φύση αποτελεί λοιπόν μια πλούσια πηγή φυσικών προϊόντων με μεγάλη ποικιλία βιολογικών δράσεων και ιδιοτήτων (φαρμακολογικές, χρωστικές, αρωματικές κ.ά.). Τέτοια φυσικά προϊόντα είναι δευτερογενείς μεταβολίτες² όπως οι φαινολικές ενώσεις (φαινόλες, φαινολικά οξέα, φαινυλοπροπανοειδή, φλαβονοειδή), αλκαλοειδή, στεροειδή, λιποειδή, τερπενοειδή, κ.λ.π.

Ο τεράστιος αυτός αριθμός των δομών που παράγονται από τη φύση αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας ως προς τους κλάδους της ταυτοποίησης της δομής, της στερεοχημείας και της σύνθεσης.

B. ΚΟΥΜΑΡΙΝΕΣ

Η κουμαρίνη και τα παράγωγά της αποτελούν φυσικά προϊόντα.

Οι κουμαρίνες, οι οποίες είναι παράγωγα των α -βενζοπυρανίων, αποτελούν μια ενδιαφέρουσα κατηγορία ετεροκυκλικών ενώσεων. Στα φυτά βρίσκονται είτε σε ελεύθερη κατάσταση, είτε με τη μορφή παραγώγων τους με σάκχαρα. Εμφανίζουν μεγάλο συνθετικό ενδιαφέρον λόγω της βιολογικής τους δραστηριότητάς³ ενώ πολλά παράγωγά τους χρησιμοποιούνται ευρέως ως φάρμακα.

Υπάρχουν σε διάφορα μέρη του φυτού⁴ (σε σπόρους, ρίζες, βλαστούς ή φύλλα), ενώ απαντώνται σε φυτά των οικογενειών⁵ Leguminosae, Orchidaceae, Rutaceae και Umbeliferae. Ο ρόλος τους στο φυτό δεν έχει ξεκαθαριστεί. Μπορεί να αποτελούν απλά απόβλητα των φυτών, αλληλοπαθείς ουσίες⁶, ρυθμιστές της ανάπτυξης των φυτών και της λανθάνουσας κατάστασης των σπόρων, μυκητοστατικές ή βακτηριοστατικές ενώσεις⁷. Κουμαρίνες ανιχνεύθηκαν σε μικρά ποσά σε μύκητες και βακτήρια⁸ (π.χ. στο είδος *Streptomyces niveus* περιέχεται το κουμαρινικό αντιβιοτικό *nonobiosin*⁹). Φαίνεται όμως ότι απουσιάζουν από φύκη, λειχήνες και ζώα.

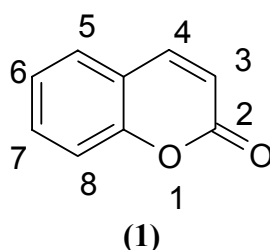
Τα τελευταία τριάντα χρόνια το ενδιαφέρον για τις φυσικές κουμαρίνες έχει αυξηθεί λόγω του μεγάλου φάσματος των φυσιολογικών ιδιοτήτων τους, με αποτέλεσμα την ανίχνευσή τους σε εκατοντάδες είδη φυτών. Χίλιες¹⁰ διαφορετικές φυσικές κουμαρίνες έχουν ανιχνευθεί ενώ καινούργιες δομές ανακαλύπτονται κάθε χρόνο.

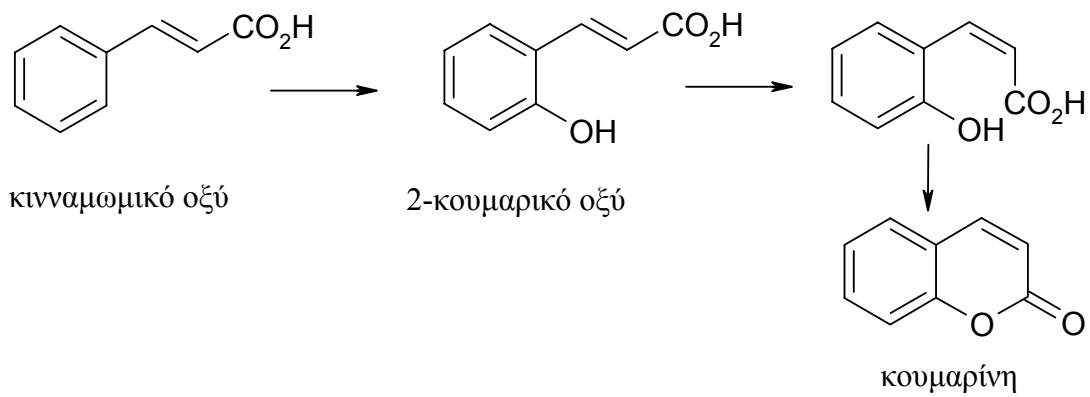
Οι κουμαρίνες προέρχονται από το σικιμικό οξύ και ανήκουν στην κατηγορία των φαινυλοπροπανοειδών. Η βιοσύνθεση τους ξεκινά από το *trans*-κινναμωμικό οξύ (Σχ. 1).

B.1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ

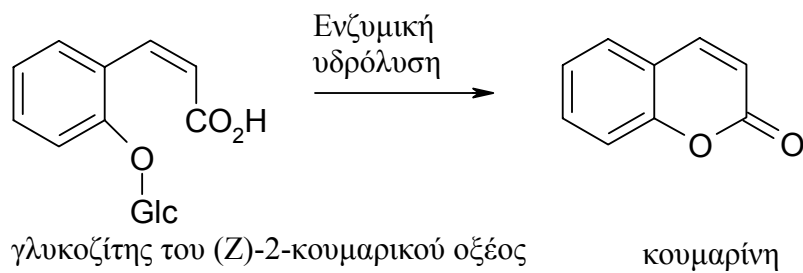
Η απλούστερη κουμαρίνη **(1)** απομονώθηκε για πρώτη φορά από το σπέρμα του φυτού *Dipteryx odorata* (Aublet). Willd, Fabaceae,¹¹ ενώ συνθετικά παρασκευάστηκε από τον Perkin το 1868. Το πρώτο γνωστό κουμαρινικό παράγωγο η δαφνίνη (8-υδροξυ-7-β-D-γλυκοσυλαμίνη), απομονώθηκε το 1812 και ταυτοποιήθηκε το 1930.¹² Κουμαρίνη είναι το αποδεκτό (εμπειρικό) όνομα της ένωσης, ενώ σαν συστηματικά ονόματα χρησιμοποιούνται τα 2*H*-1-βενζοπυραν-2-όνη και 2*H*-βενζο[b]πυραν-2-όνη. Με το όνομα *κουμαρίνη* (1), χαρακτηρίζεται η ένωση η οποία προκύπτει από την συμπύκνωση ενός βενζολικού δακτυλίου με την [e] πλευρά μιας πυρόνης, είναι δηλαδή η λακτόνη του 2-υδροξυ-κινναμωμικού οξέος. Άλλα ονόματα είναι 1,2-βενζοπυρανόνη, λακτόνη του *cis*-ο-κουμαρινικού οξέος, κουμαρινικός ανυδρίτης, 2-οξο-βενζοπυράνιο και 2*H*-χρωμεν-2-όνη. Βρίσκεται με τη μορφή άχρωμων, πρισματικών κρυστάλλων, έχει χαρακτηριστική αρωματική οσμή και πικρή, καυστική γεύση¹³.

Η κουμαρίνη υπάρχει στο τριφύλλι¹⁴ (*Melilotus alba*, Leguminosae) και σε αυτήν αποδίδεται η χαρακτηριστική οσμή του φρεσκοκομμένου χόρτου, αν και έχει αναφερθεί ότι τα φυτά στην πραγματικότητα περιέχουν τους γλυκοζίτες του *cis*- και *trans*-κουμαρινικού οξέος, ενώ η κουμαρίνη απελευθερώνεται σαν αποτέλεσμα ενζυμικής υδρόλυσης και λακτονοποίησης κατά τη διάρκεια της καταστροφής των φυτικών ιστών

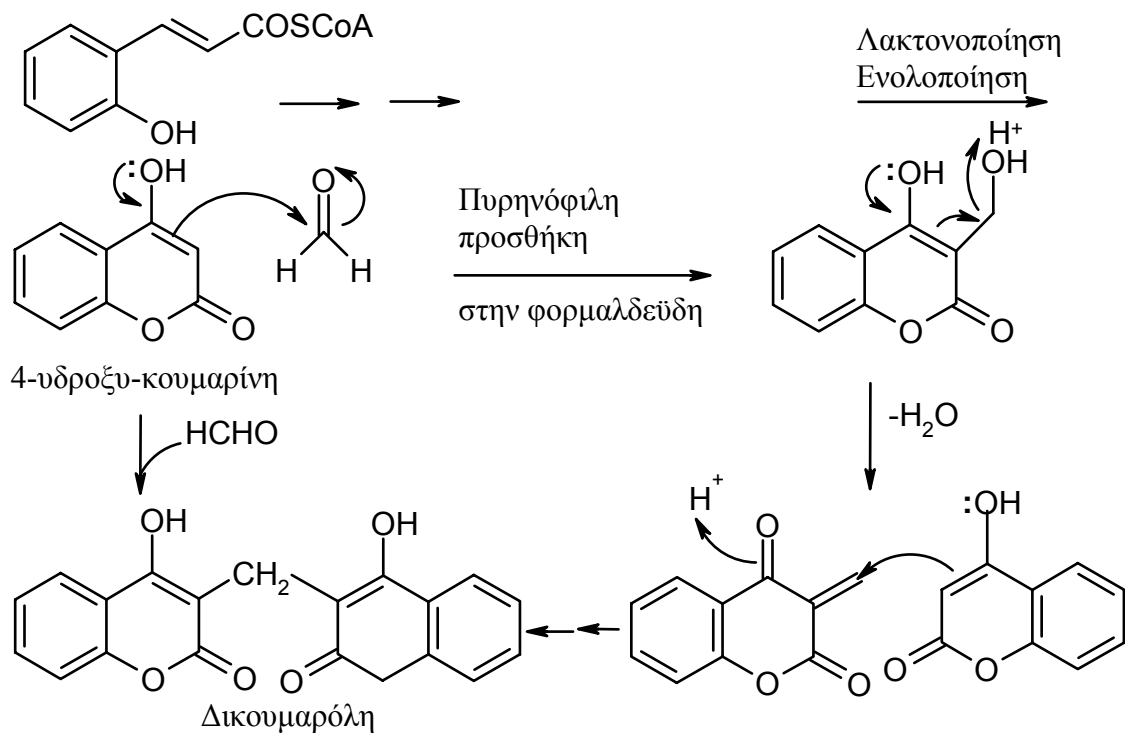




Σχήμα 1



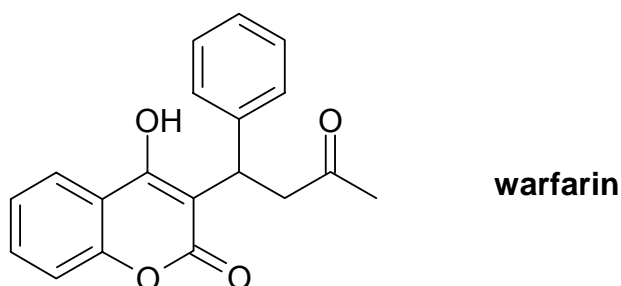
Σχήμα 2



Σχήμα 3

που λαμβάνει χώρα κατά τη συγκομιδή και κατεργασία των φυτών (Σχήμα 2). Με ζύμωση του τριφυλλίου προκύπτει η 4-υδροξυκουμαρίνη από το 2-κουμαρικό οξύ με επίδραση μικροοργανισμών.

Η 4-υδροξυ-κουμαρίνη μπορεί να αντιδράσει με φορμαλδεΐδη, η οποία είναι συνήθως παρούσα λόγω μικροβιακών αντιδράσεων αποικοδόμησης, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της δικουμαρόλης (Σχήμα 3). Η δικουμαρόλη είναι ένωση με αυξημένη αντιπηκτική δράση (μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο βοοειδών μετά από κατάποση, λόγω εσωτερικής αιμορραγίας) και αποτελεί την πρόδρομη ένωση των αντιπηκτικών της ένωσης warfarin.



B.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ

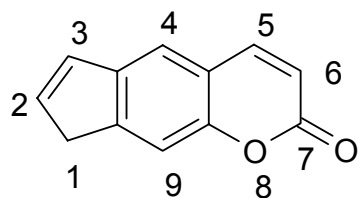
Οι κουμαρίνες ανάλογα με τη δομή του σκελετού τους και τους υποκαταστάτες που φέρουν¹⁵ διακρίνονται σε κατηγορίες από τις οποίες σπουδαιότερες είναι οι εξής:

1) Απλές κουμαρίνες

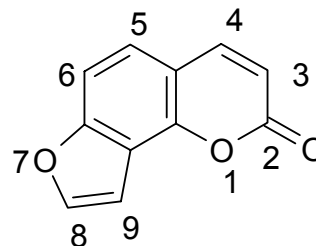
Στην κατηγορία αυτή ανήκει η απλή κουμαρίνη (**1**), υδροξυ- και αλκυλο υποκατεστημένα (στον βενζολικό δακτύλιο) παράγωγά της καθώς και οι αντίστοιχοι γλυκοζίτες.

2) Φουροκουμαρίνες

Αυτές μπορεί να είναι γραμμικού τύπου, π.χ. το ψωραλένιο (**2**) ή γωνιακού τύπου π.χ. η αγελικίνη (**3**) με υποκαταστάτες σε μία ή και στις δύο από τις υπόλοιπες θέσεις στο βενζολικό δακτύλιο:



(2)



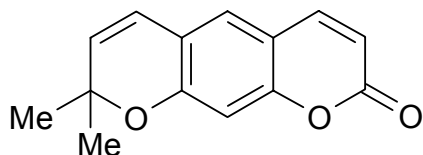
(3)

Παράγωγα της αγγελικίνης παρουσιάζουν τοξικότητα στα ψάρια αλλά όχι στον άνθρωπο. Άλλα μέλη της ομάδας αυτής φωτοευαισθητοποιούν το δέρμα του ανθρώπου γι' αυτό χρησιμοποιούνται στην ιατρική.^{16, 17}

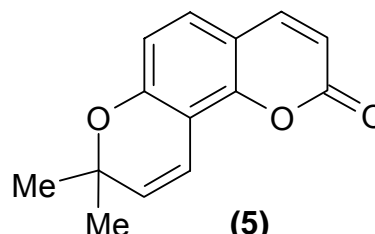
Οι φουροκουμαρίνες αντιδρούν με το DNA και γενικά παρουσιάζουν μεγάλο βιολογικό ενδιαφέρον.

3) Πυρανοκουμαρίνες

Φέρουν πυρανικό αντί φουρανικό δακτύλιο, π.χ. ξανθυλετίνη¹⁸ (4), σεσελίνη¹⁸ (5) και εμφανίζουν επίσης βιολογική δραστηριότητα.

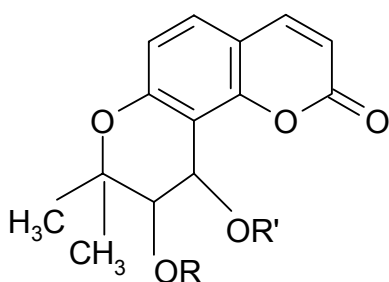


(4)

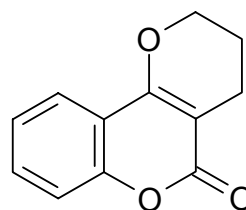


(5)

Οι κελλακτόνες¹⁹ (6), είναι μία ομάδα 40 περίπου φυσικών κουμαρινών. Μερικές από αυτές είναι δραστικά αγγειοδιασταλτικά φάρμακα. Συνθετικά έχουν παρασκευαστεί πυρανοκουμαρίνες του τύπου (7).



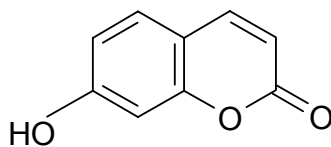
(6)



(7)

4) Εκτός από τις παραπάνω πλέον σημαντικές κατηγορίες υπάρχουν και πολλές άλλες με συμπυκνωμένους ισο- και ετεροκυκλικούς δακτυλίους στις θέσεις 3,4-, 5,6- κ.λ.π. όπως και ποικιλίες δικουμαρινών. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι κουμαρίνες με υποκατάσταση στον πυρονικό δακτύλιο, όπως οι 4-υδροξυ- και 3-φαινυλο-κουμαρίνες.

Πολύ συχνά ο βενζολικός δακτύλιος της κουμαρίνης φέρει υδροξύλια στους C-5, C-6, C-7 και C-8. Αυτά τα επιπλέον φαινολικά υδροξύλια εμφανίζονται μερικές φορές ως γλυκοζιτικά παράγωγα. Η 7-υδροξυκουμαρίνη, γνωστή ως ουμπελιφερόνη, **(8)** θεωρείται σαν μητρική ένωση πολλών σύνθετων κουμαρινών.



(8)

B.3. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ

Οι περισσότερες φυσικές κουμαρίνες εμφανίζουν φθορισμό²⁰ στην ακτινοβολία UV (365 nm). Μπορούν έτσι να ανιχνευτούν με χρήση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC)²¹ αφού οι κηλίδες τους μπορούν εύκολα να εντοπιστούν. Με αναγωγή του διπλού δεσμού του πυρονικού δακτυλίου ο φθορισμός εξαφανίζεται.

Η κουμαρίνη σε φάσματα UV εμφανίζει ζώνη απορρόφησης στα 274 και 311 nm, οι οποίες αποδίδονται στον βενζολικό και πυρονικό δακτύλιο αντίστοιχα.²²

Τα γραμμικά ψωραλένια εμφανίζουν χαρακτηριστική απορρόφηση στα 242-245 και 260-270 nm και διακρίνονται έτσι από τις γωνιακές φουροκουμαρίνες (αγγελικίνες) στις οποίες οι παραπάνω απορροφήσεις απουσιάζουν.

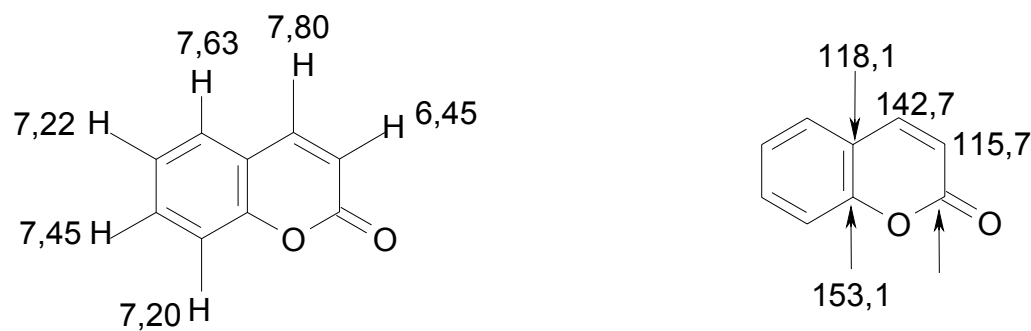
Η φασματοσκοπία υπεράυθρου (IR) φανερώνει την εμφάνιση συζυγίας στη λακτόνη. Η δόνηση τάσης του καρβονυλίου²³ των κουμαρινών εμφανίζεται στην περιοχή 1700-1750 cm^{-1} , ενώ μετατοπίζεται ανάλογα με τον διαλύτη (π.χ. 1742-1748 cm^{-1} σε τετραχλωράνθρακα, 1735-1737 cm^{-1} σε χλωροφόρμιο και 1720 cm^{-1} σε Nujol). Οι κουμαρίνες εμφανίζουν τρεις ισχυρές ταινίες απορρόφησης στην περιοχή 1600-1650 cm^{-1} και επίσης απορροφήσεις στις περιοχές 1210-1270 cm^{-1} και 1065-1145 cm^{-1} (δονήσεις τάσης του δεσμού C-O).

Στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των κουμαρινών σε CDCl_3 η εμφάνιση ενός ζεύγους διπλών με κέντρα σε $\delta=6,1-6,5$ και $7,5-8,3$ δείχνει ότι έχουμε κουμαρίνη μη υποκατεστημένη στον πυρονικό δακτύλιο. Οι απορροφήσεις οφείλονται στο 3-H και 4-H αντίστοιχα. Η απορρόφηση του 3-H εμφανίζεται σε υψηλότερη τιμή πεδίου από αυτήν του 4-H και η διάκριση μεταξύ 3,4-υποκατεστημένων ισομερών είναι δυνατή.

Τα 5-H και 7-H εμφανίζονται σε χαμηλότερες τιμές πεδίου (μεγαλύτερα δ) από τα 6-H και 8-H.²⁴ Όλες οι σταθερές σύζευξης αρωματικών πρωτονίων είναι οι αναμενόμενες για έναν αρωματικό δακτύλιο. Το 5-H συντονίζεται σε τιμή $\delta \sim 7,2$. Η ύπαρξη αυτών των πρωτονίων αναγνωρίζεται από την εμφάνιση ενός ζεύγους διπλών κορυφών με σταθερά σύζευξης 9 Hz.

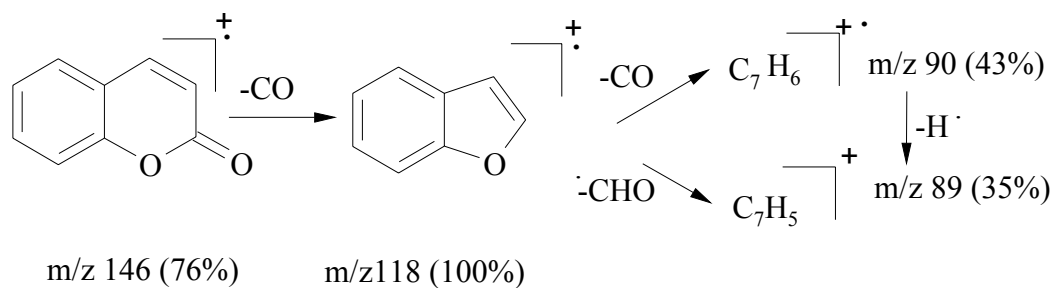
Το φάσμα της αγγελικίνης εμφανίζει μια οξεία απλή κορυφή των δύο πρωτονίων σε $\delta \sim 7,4$ ²⁵ για τα 5-H και 6-H.

Διευκρίνιση της δομής των κουμαρινών μπορεί να γίνει και με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας ¹³C-NMR. Στο σχήμα 4 δίνονται οι τιμές απορροφήσεων στα φάσματα ¹H-NMR^{26, 27} και ¹³C-NMR²⁸ της μητρικής κουμαρίνης.



Σχήμα 4

Στο φάσμα μαζών της κουμαρίνης σύμφωνα με τους Barnes και Occolovitz²⁹ και τον Vultson, εμφανίζεται ισχυρό μοριακό ιόν M^+ , m/z , 146 (76%) και σαν βασική κορυφή το ιόν m/z 118, ($M-28$, 100%). Όπως φαίνεται και στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 5)³⁰. Στη συνέχεια αποσπάται μονοξείδιο του άνθρακα και H, με σχηματισμό των ιόντων άγνωστης δομής m/z 90 και 89. Εμφανίζονται επίσης δύο ιόντα πολύ μικρότερης έντασης σε m/z 63 και 51 από τη διάσταση του ιόντος $[C_7H_5]^+$. Επειδή τα φάσματα της κουμαρίνης και του βενζοφουρανίου δείχνουν ανάλογη εικόνα διάσπασης, έπειτα από το θραύσμα 118, η δομή του βενζοφουρανίου έχει προταθεί για το ιόν $[M-CO]^+$. Ωστόσο, η αποδοχή αυτού του τύπου έχει αμφισβητηθεί.³¹



Σχ. 5

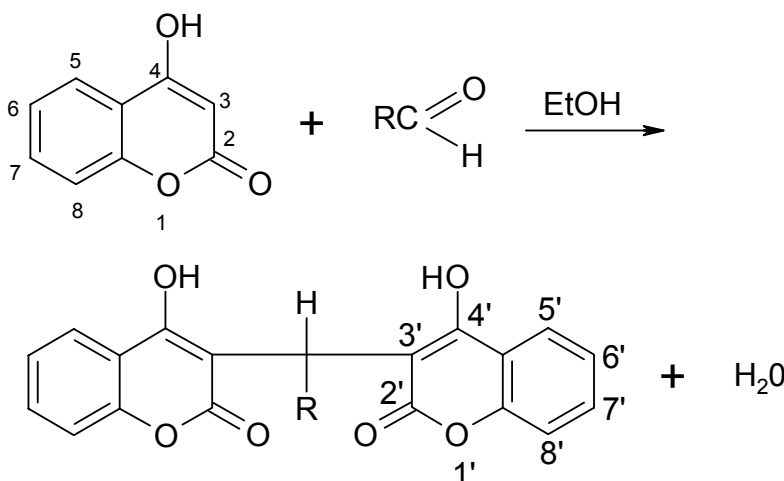
B.4. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ

Ο ετεροκυκλικός δακτύλιος των κουμαρινών συμπεριφέρεται σε μερικές περιπτώσεις σαν αρωματικό σύστημα ενώ σε άλλες σαν ακόρεστο. Τελικά υπερισχύει η δεύτερη συμπεριφορά με αποτέλεσμα οι κουμαρίνες να εμφανίζονται γενικά σαν μη υποκατεστημένες λακτόνες ή σαν υποκατεστημένα βενζόλια, ελαφρώς λιγότερο δραστικά από το ίδιο το βενζόλιο.³² Η κουμαρίνη εμφανίζει επίσης ασθενή αρωματικό χαρακτήρα.

Γ. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ ΜΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ

Ο σχηματισμός 3,3'-μεθυλενο-δι-(4-υδροξυκουμαρινών) με συμπύκνωση 4-υδροξυκουμαρίνης με αλδεύδες, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Anschutz³³ στην αρχή του 20ού αιώνα και διερευνήθηκε εκτεταμένα από τον Link και τους συνεργάτες του.³⁴ Η συμπύκνωση κατά βάση πραγματοποιείται με ανάδευση αιθανολικού διαλύματος της 4-υδροξυκουμαρίνης και της αλδεύδης σε θερμοκρασία δωματίου ή θέρμανση και το προϊόν λαμβάνεται με διήθηση του μίγματος της αντίδρασης. Μικρότερες αποδόσεις θα μπορούσαν απλά να αποδοθούν σε μεγαλύτερη διαλυτότητα των σχηματιζόμενων δικουμαρινικών παραγώγων.

Κατά τη διάρκεια μελέτης της σχέσης δομής και αντιπηκτικής δράσης κουμαρινικών ενώσεων,³⁴ συντέθηκαν ενώσεις με υποκαταστάτες στον μεθυλενικό άνθρακα των 3,3'-μεθυλενο-δι-(4-υδροξυκουμαρινών), με συμπύκνωση 4-υδροξυκουμαρίνης με αλδεύδες, εκτός της φορμαλδεύδης. Η γενική αντίδραση (Σχήμα 6), είναι:

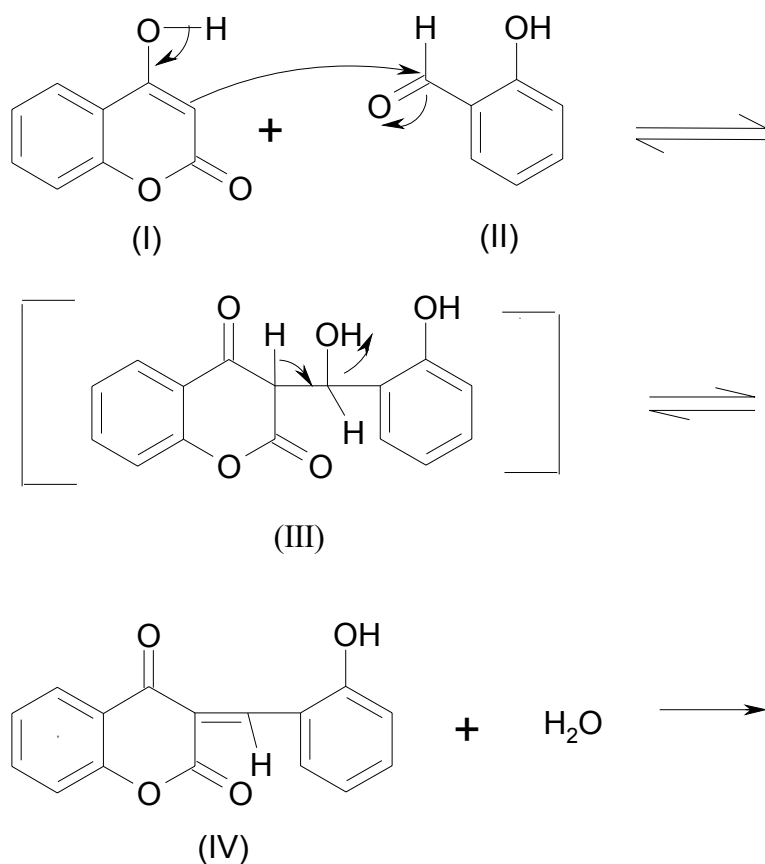


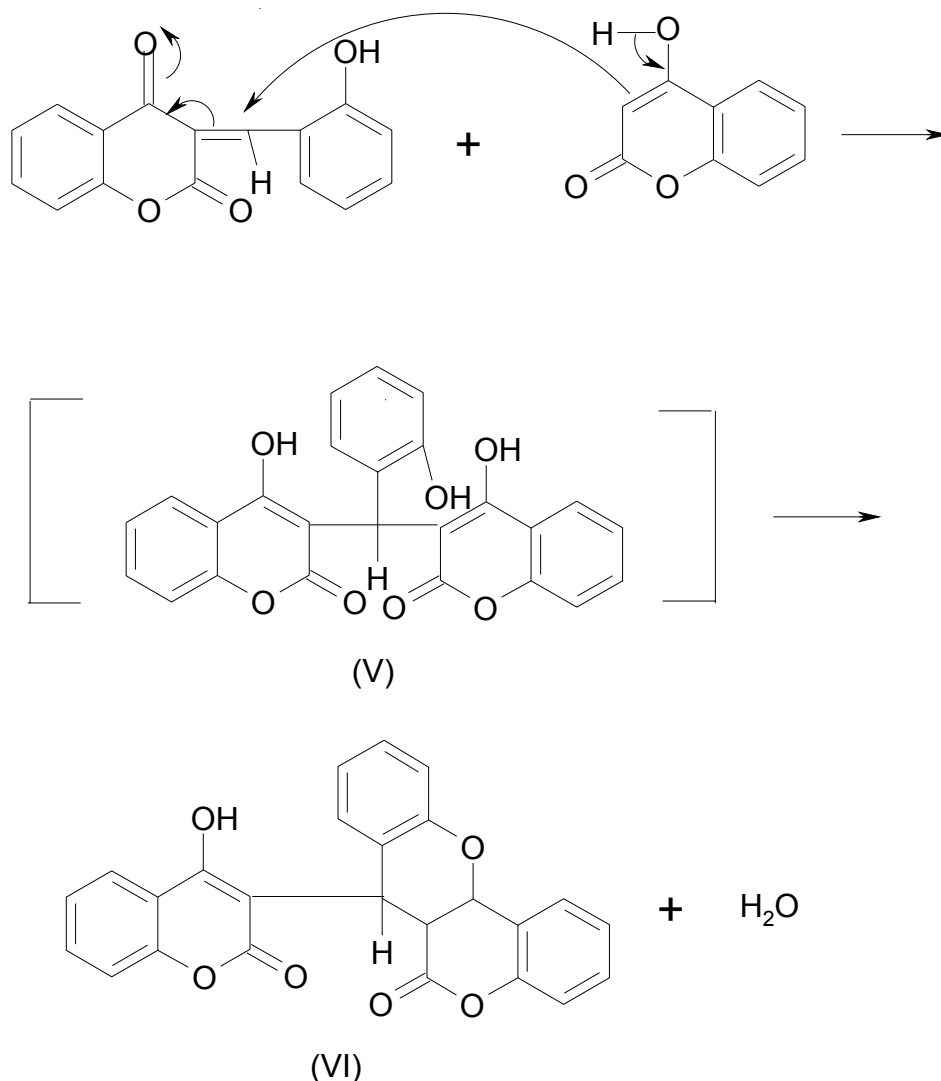
Σχήμα 6

Οι δι-4-υδροξυκουμαρίνες είναι άχρωμα, κρυσταλλικά στερεά. Λόγω της παρουσίας ενολικών υδροξυλίων, διαλύονται σε άλκαλι σχηματίζοντας διβασικά άλατα, μεθυλιώνονται αμέσως με διαζωμεθάνιο και σχηματίζουν διεστέρες. Θέρμανση με άλκαλι προκαλεί διάνοιξη του λακτονικού δακτυλίου και μετέπειτα κετονική διάσπαση δίνει 1,2-δικετόνες.^{35,36} Θέρμανση με ανιλίνη στους 180 °C δίνει ανιλιδική ένωση της 4-υδροξυκουμαρίνης.³⁷ Μπορούν να αφυδατωθούν προς υποκατεστημένα 1,4-πυράνια. Η απομάκρυνση του νερού γίνεται μεταξύ των ενολικών υδροξυλομάδων στις θέσεις 4 και 4'. Γενικότερα όσο μεγαλύτερη είναι η

ομάδα R τόσο μεγαλύτερη είναι η τάση της ένωσης να αποβάλλει νερό³⁷. Έτσι στην 3,3'-μεθυλενο-δι(4-υδροξυκουμαρίνη) (δικουμαρόλη) το απλούστερο μέλος της σειράς (Σχήμα 6, R=H), το κλείσιμο του δακτυλίου δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με οξικό ανυδρίτη/πυριδίνη όπως γίνεται στα ανώτερα μέλη της σειράς των δικουμαρινικών παραγώγων. Απαιτούνται περισσότερο δραστικές συνθήκες όπως τήξη με θειικό κάλιο ή θέρμανση σε σφραγισμένο σωλήνα με κόκκινο φωσφόρο και ιώδιο. Ωστόσο βρέθηκε ότι το χλωρίδιο του διφαινυλοφωσφορικού οξέος μπορεί να προκαλέσει απευθείας αφυδάτωση. Σύμφωνα με τους Anker και Mentzer³⁸ η αφυδάτωση μπορεί να πραγματοποιηθεί με θέρμανση της δικουμαρόλης με φωσφορικό οξύ στους 180-185 °C για μία ώρα. Οι τελευταίες μέθοδοι θα μπορούσαν φυσικά να χρησιμοποιηθούν και για την αφυδάτωση ανώτερων μελών της σειράς.

Στην περίπτωση της συμπύκνωσης της σαλικυλικής αλδεΐδης με την 4-υδροξυκουμαρίνη έχουμε την εξής αντίδραση (Σχήμα 7):





Σχήμα 7

Όταν ένα ισομοριακό μίγμα 4-υδροξυ-κουμαρίνης και σαλικυλικής αλδεΐδης θερμάνθηκε με επαναροή για 10 min σε αιθανολικό διάλυμα έντονα κίτρινοι κρύσταλλοι της 3-(ο-υδροξυβενζαλ)-2,4-δικετοχρωμόνης (IV) διαχωρίστηκαν κατά την ψύξη. Το κίτρινο χρώμα πιθανά οφείλεται στο κινουειδές χρωμοφόρο. Η συμπύκνωση είναι αλδολικού τύπου σύμφωνα με τους Hauser και Breslow³⁹ και πιθανά περιλαμβάνει το (III) ως ενδιάμεσο. Όταν η μοριακή αναλογία της 4-υδροξυκουμαρίνης προς την σαλικυλική αλδεΐδη αυξήθηκε σε δύο προς ένα και ο χρόνος θέρμανσης επίσης αυξήθηκε το επικρατέστερο προϊόν περιείχε δύο 4-υδροξυκουμαρινικά τμήματα. Το προϊόν αυτό, 3-[6-οξο[1]βενζοπυρανο(4,3-b)-[1]βενζοπυραν-7-υλο]-4-υδροξυκουμαρίνη (VI), σχηματίστηκε με απώλεια νερού από την 3,3'-(ο-υδροξυβενζυλιδενο)-δι-(4-υδροξυ-κουμαρίνη) (V). Επιπλέον, όταν μίγμα της (IV) και της 4-υδροξυκουμαρίνης θερμάνθηκε με επαναροή σε αιθανολικό διάλυμα, σχηματίστηκε το ίδιο προϊόν (V).

Στοιχειακή ανάλυση και ηλεκτρομετρική τιτλοδότηση απέδειξαν την απώλεια νερού μεταξύ των υδροξυλομάδων του αναμενόμενου προϊόντος (V). Η απώλεια νερού θα μπορούσε να γίνεται μεταξύ των δύο ενολικών υδροξυλίων των δύο 4-υδροξυκουμαρινικών τμημάτων ή μεταξύ μίας από αυτές και του φαινολικού υδροξυλίου στο *ο*-υδροξυβενζυλιδενικό τμήμα. Η αντιπηκτική δράση του προϊόντος καθώς και το γεγονός ότι διασπάται με ανιλίνη στους 180 °C, αποκλείουν την πρώτη περίπτωση, αφού τέτοιες ιδιότητες δεν εμφανίζονται από 3,3'-αλκυλιδENO-4,4'-εποξυδικουμαρίνες.

Η συμπύκνωση του (IV) με την 4-υδροξυκουμαρίνη είναι τύπου Michael.³⁹ Το συγκεκριμένο προϊόν αποτελεί ασυνήθιστο παράδειγμα αντίδρασης Michael επειδή εδώ δεν απαιτείται η παρουσία καταλύτη ενώ οι περισσότερες αντιδράσεις τύπου Michael απαιτούν την παρουσία όξινου ή βασικού καταλύτη.⁴⁰

Για την επιβεβαίωση του τύπου της αντίδρασης το (IV) κατεργάστηκε με 6-μεθυλο-4-υδροξυκουμαρίνη. Το σχηματιζόμενο προϊόν έδωσε τις σωστές αναλογίες για άνθρακα και υδρογόνο για το (VI) με μία μεθυλομάδα υποκατεστημένη στο μόριο. Ένα τέτοιο μόριο θα σχηματιζόταν μόνο με την προσθήκη ενός μορίου 6-μεθυλο-4-υδροξυκουμαρίνης στο (IV).

Προσπάθειες για καθαρισμό του (IV) με επανειλημμένες ανακρυσταλλώσεις προς ένα προϊόν με σταθερό σημείο τήξης οδήγησαν σε όλες τις περιπτώσεις στο (VI) το οποίο έχει υψηλό σημείο τήξης. Για να αποδειχτεί ότι η μετατροπή του (IV) προς το (VI) γίνεται κατά την ανακρυστάλλωση, ένα αιθανολικό διάλυμα του (IV) θερμάνθηκε με επαναροή για αρκετές ώρες. Παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια χρώματος και το άχρωμο δικουμαρινικό παράγωγο ανακτήθηκε με απόδοση 73%.

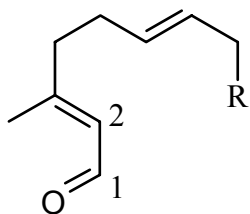
Καθώς φαίνεται η αρχική αλδολική συμπύκνωση είναι αντιστρεπτή και η 4-υδροξυ-κουμαρίνη που σχηματίζεται κατά αυτόν τον τρόπο αντιδρά κατά Michael με κάποια ποσότητα της αναλλοίωτης (IV).

Μία περισσότερο εκτεταμένη μελέτη της αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης με α,β-ακόρεστες αλδεΐδες απέδειξε ότι αυτή μπορεί να οδηγήσει σε προϊόντα 1,2- ή 1,4-προσθήκης ανάλογα με την φύση και σχετική θέση των υποκαταστατών στον ολεφινικό διπλό δεσμό⁴¹ όπως φαίνεται και στο σχήμα 8.

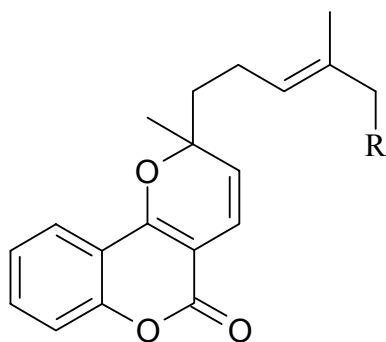
Τα προϊόντα αντιδρούν περαιτέρω ενδο- ή διαμοριακά δίνοντας διμερείς κουμαρίνες ή πυρανοκουμαρίνες στην περίπτωση της 1,2-προσθήκης και ακεταλικές πυρανοκουμαρίνες στην περίπτωση της 1,4-προσθήκης. Στην περίπτωση ακόρεστων

αλδεϋδών που φέρουν αλκυλο-ομάδες στον C(β), τα μόνα προϊόντα που σχηματίζονται είναι οι 2*H*-πυρανο[3,2-*c*]κουμαρίνες.

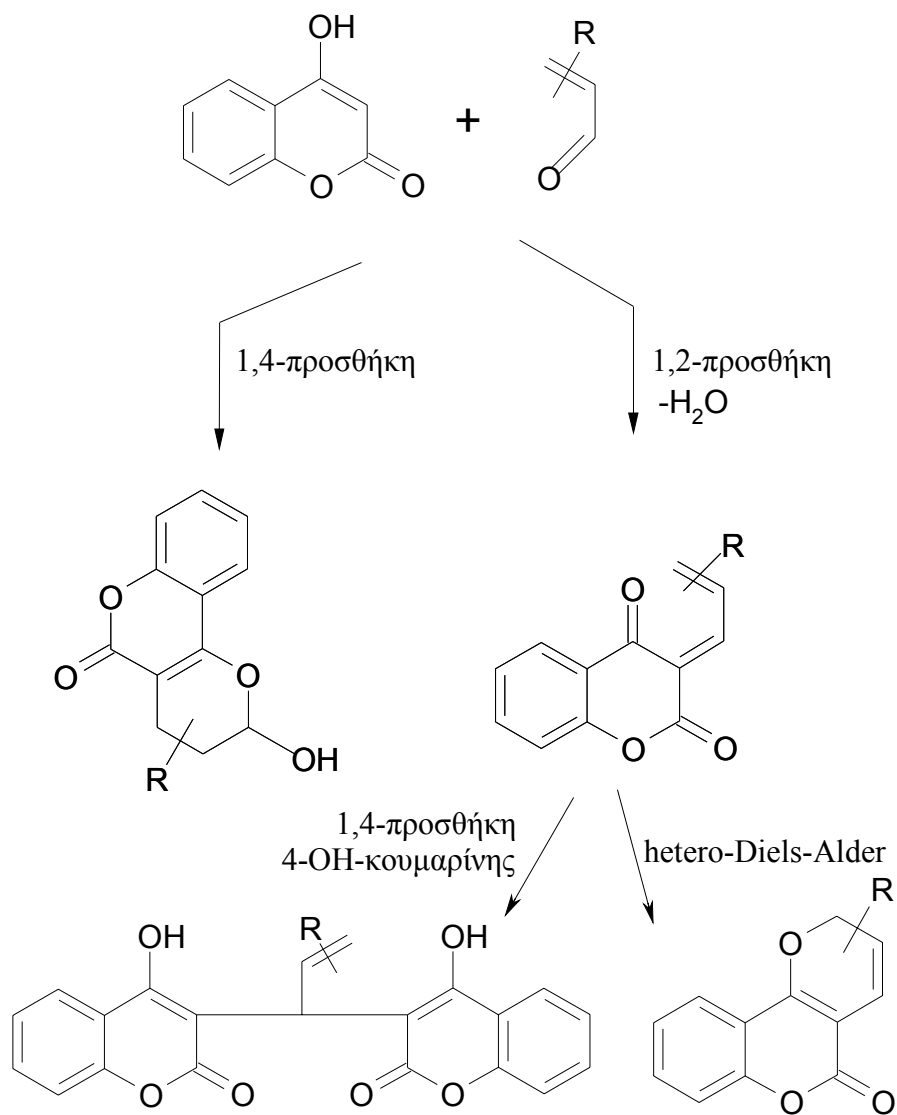
Η σύνθεση της ένωσης ferprenin (2*H*-πυρανο-[3,2-*c*]κουμαρίνης) πραγματοποιήθηκε ανάλογα,⁴² με συμπύκνωση της 4-υδροξυκουμαρίνης με την φαρνεσάλη διαμέσου των αντιδράσεων Knoevenagel/ετερο-Diels-Alder (σχήμα 8).



Φαρνεσάλη, $R=(CH_3)_2C=CHCH_2$

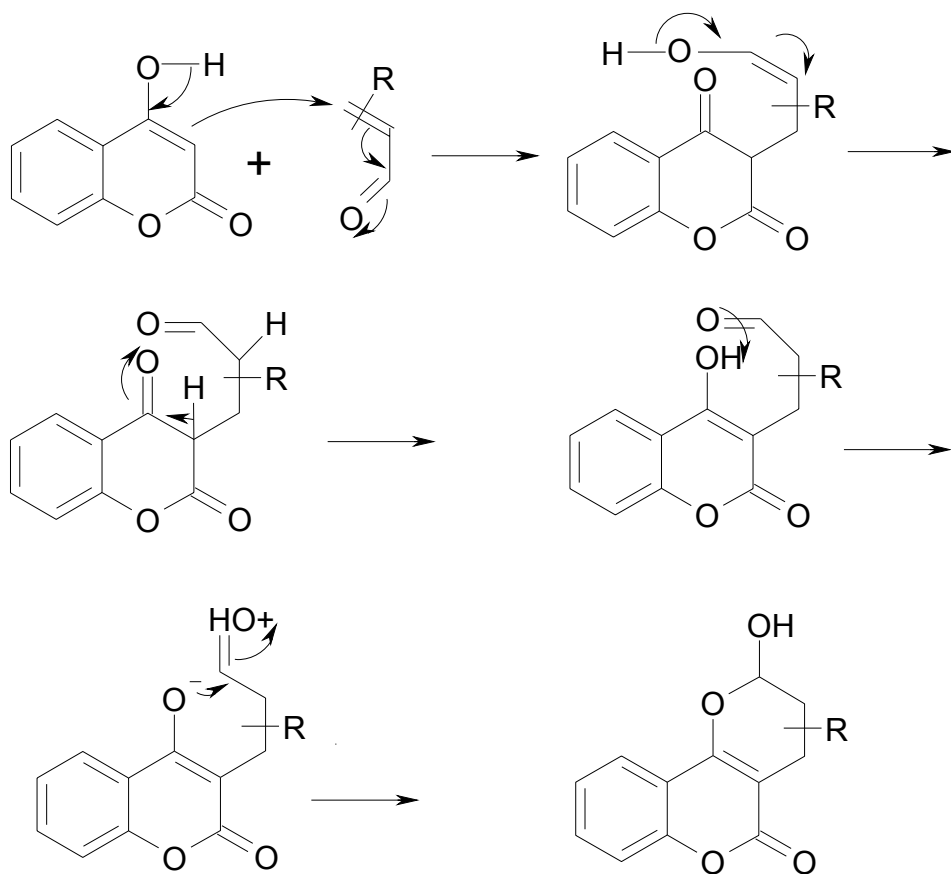


Ferprenin, $R=(CH_3)_2C=CHCH_2$



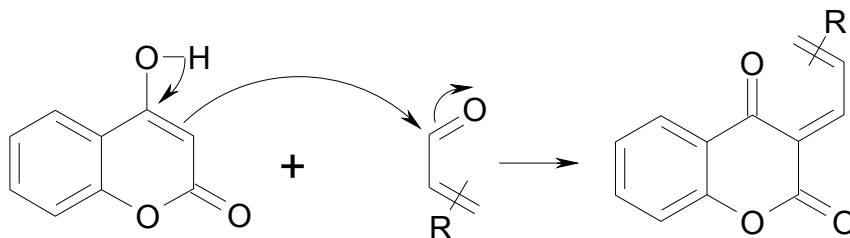
Σχήμα 8

Έτσι στην περίπτωση της 1,4-προσθήκης ο μηχανισμός που ακολουθείται και οδηγεί στον σχηματισμό ημικεταλικού προϊόντος είναι ο εξής (Σχ.9):



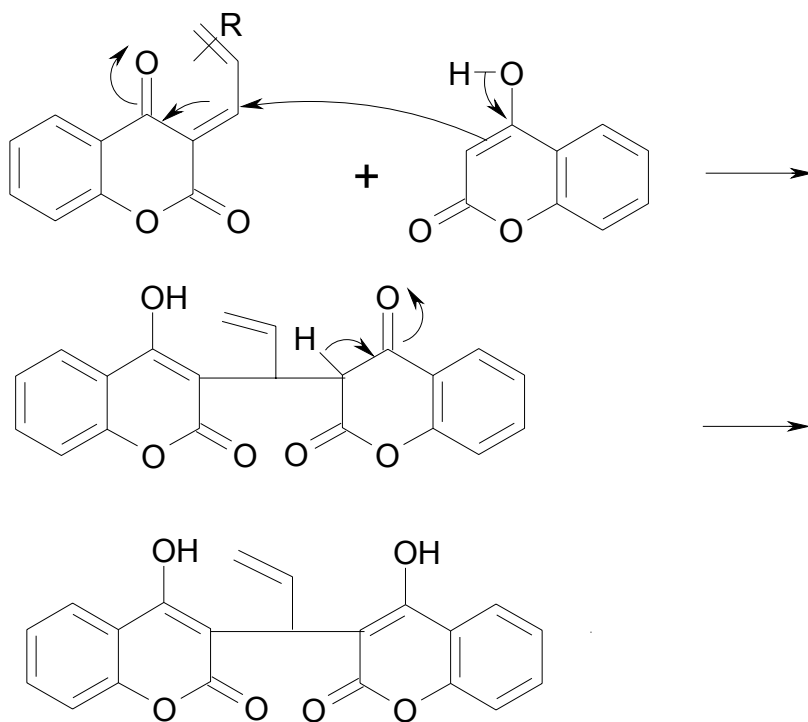
Σχήμα 9

Ενώ κατά την 1,2-προσθήκη έχουμε τα εξής (Σχ. 10):

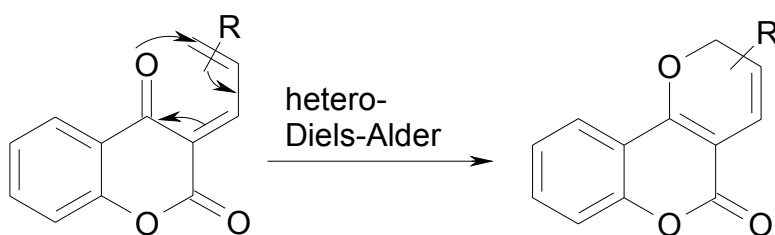


Σχήμα 10

Το παραπάνω προϊόν της 1,2-προσθήκης μπορεί να αντιδράσει περαιτέρω με άλλο ένα μόριο 4-υδροξυκουμαρίνης, όπως φαίνεται στο σχήμα 11 δίνοντας διμερείς κουμαρίνες, ή να έχουμε ενδομοριακή ετερο-Diels Alder αντίδραση με αποτέλεσμα τον σχηματισμό πυρανοκουμαρίνης (Σχήμα 12):



Σχήμα 11



Σχήμα 12

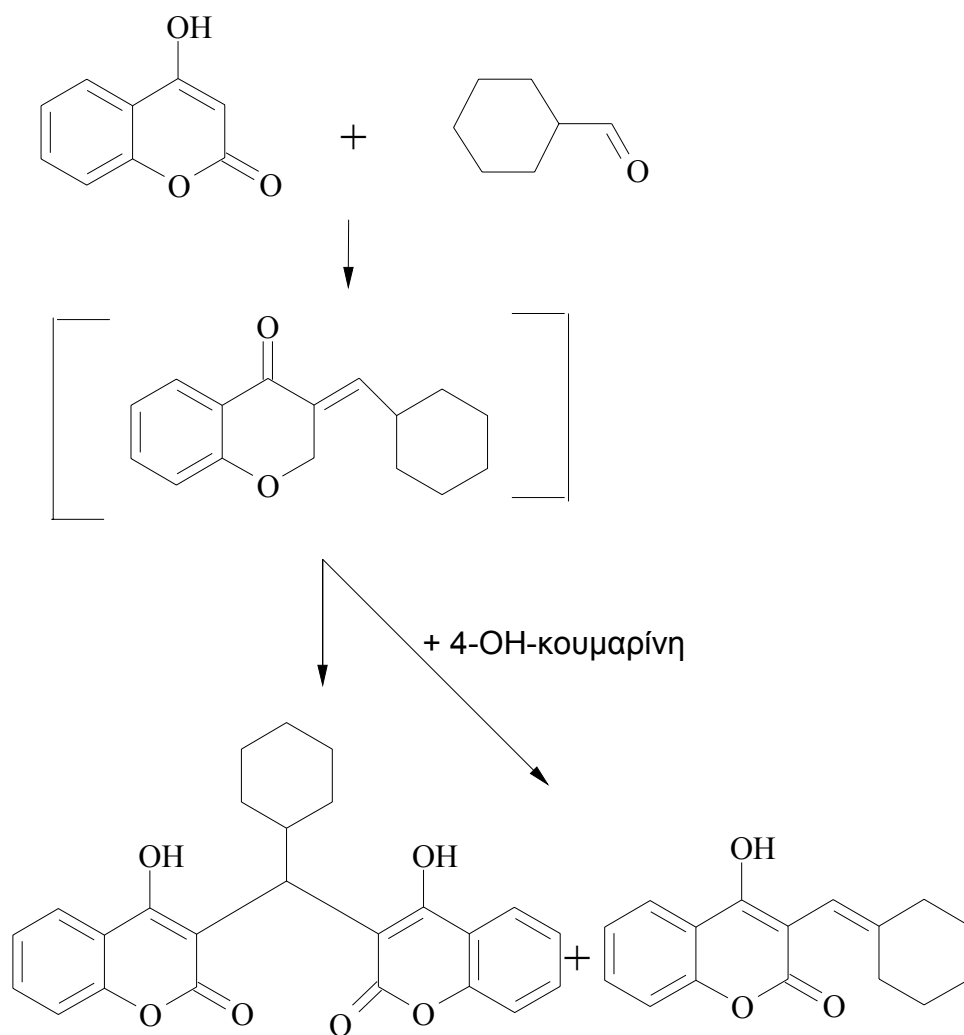
Οι καλύτερες αποδόσεις επιτεύχθηκαν με χρήση MeOH ή EtOH ως διαλύτη και καταλυτικής ποσότητας διοξικού αιθυλδενοδιαμμωνίου.⁴³ Στις συνθήκες αυτές η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε χρόνο μικρότερο από 3 ώρες και η απόδοση ήταν 88%. Η χρήση οργανικών βάσεων (πυριδίνης, Et₃N, (i-Pr)₂NH) ως διαλυτών είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια αντίδρασης (>60 h) όπως και η αντικατάσταση της MeOH ή EtOH από την CH₃COCH₃ πιθανώς λόγω της μικρότερης διαλυτότητας της 4-υδροξυκουμαρίνης στους διαλύτες αυτούς. Η τελευταία είναι ένα σχετικά ισχυρό οξύ (pKa περίπου 4)⁴⁴ και τα αλκοολικά της διαλύματα είναι πορτοκαλί προς κόκκινα. Η προσθήκη 1 mol-equiv. οργανικής βάσης (πυριδίνης, Et₃N) επιβράδυνε κατά πολύ

την αντίδραση. Έτσι σε αλκοολικό μέσο και θερμοκρασία δωματίου απαιτούνται όξινες συνθήκες για την πραγματοποίηση της αντίδρασης.

Η πορεία της αντίδρασης μελετήθηκε και για την περίπτωση ακόρεστων αλδευδών του τύπου $R^2C(R^3)=C(R^4)CHO$. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε μοριακή αναλογία 1,2:1 της 4-υδροξυκουμαρίνης προς την αλδεύδη. Προέκυψαν διάφοροι τύποι προϊόντων ανάλογα με τη θέση και τη φύση των υποκαταστατών στον ολεφινικό διπλό δεσμό. Οι ακόρεστες αλδεύδες και η 4-υδροξυκουμαρίνη είναι στην πραγματικότητα πολυδραστικές ενώσεις και έτσι διάφοροι τρόποι αντίδρασης είναι δυνατοί με συνδυασμό της 1,4- ή 1,2-προσθήκης και της C(3), ή O(2), O(4) αλκυλίωσης του κουμαρινικού τμήματος⁴⁵. Ωστόσο στις περιπτώσεις που εξετάστηκαν η κουμαρίνη αντέδρασε στερεοεκλεκτικά στον C(4), σε αντίθεση με αυτό που παρατηρήθηκε για τα sp^3 -τύπου ηλεκτρονιόφιλα.⁴⁵

Έχει επίσης αναφερθεί και η περίπτωση συγκεκριμένων αλειφατικών αλδευδών όπως η επτανάλη, η κυκλοεξανοκαρβαλδεύδη και η πιβαλαλδεύδη των οποίων η αντίδραση με την 4-υδροξυκουμαρίνη οδηγεί στον σχηματισμό δραστικών αλκυλιδενοχρωμανοδιονών των οποίων η μετέπειτα πορεία εξαρτάται από την αρχική αλδεύδη και τις συνθήκες της αντίδρασης. Έτσι, σε EtOH, η πολύ μικρή διαλυτότητα των περισσότερων αλκυλιδενοδι(4-υδροξυκουμαρινών) οδηγεί την αντίδραση προς τον σχηματισμό αυτών των 2:1 προϊόντων⁴⁶. Αύξηση του μήκους της αλκυλοαλυσίδας οδηγεί σε μεταβολή της διαλυτότητας των δικουμαρινικών παραγώγων με αποτέλεσμα την ταυτομερείωση αλκυλιδενοχρωμανοδιόνης προς βινυλοκουμαρίνη. Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται και σε διαλύτες όπου τα δικουμαρινικά παράγωγα είναι ευδιάλυτα (DMSO, DMF). Η αλκυλο-υποκατάσταση στον C(α) της αλδεύδης παρεμποδίζει την προσβολή της ενδιάμεσης αλκυλιδενοχρωμανοδιόνης από ογκώδη πυρηνόφιλα όπως η 4-υδροξυκουμαρίνη και έτσι παρεμποδίζει ή απαγορεύει τον σχηματισμό των δικουμαρινικών παραγώγων. Έτσι στην περίπτωση της κυκλοεξανακαρβαλδεύδης (Σχήμα 13) εκτός από το αναμενόμενο 2:1 προϊόν (51%), σχηματίζεται και βινυλοκουμαρίνη (13%). Τα δικουμαρινικά παράγωγα που σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελούν τα κύρια προϊόντα συμπύκνωσης αλδευδών με την 4-υδροξυκουμαρίνη διασπώνται αναγωγικά με $NaBH_3CN$ δίνοντας 3-αλκυλο-4-υδροξυκουμαρίνη και 4-υδροξυκουμαρίνη⁴⁷. Το αξιοσημείωτο αυτό είδος διάσπασης μπορεί να εξηγηθεί αν δεχθούμε την ύπαρξη μιας retro-Michael ισοροπίας αλκυλιδενοδι-(4-υδροξυκουμαρίνης) και αλκυλιδενοχρωμανοδιόνης. Ο μηχανισμός αυτός αποδεικνύεται και από την πυρηνόφιλη δέσμευση κατά Diels-Alder της

αλκυλιδενοχρωανοδιόνης, καθώς η διαπίστωση της ηλεκτρονιόφιλης συμπεριφοράς παραγώγων της 4-υδροξυ-κουμαρίνης είναι αξιοσημείωτη επειδή αν και η αντιπηκτική της δράση φαίνεται να οφείλεται σε αντίδρασή της με κάποιο πυρηνόφιλο κέντρο της εποξειδικής ρεδοκτάσης της βιταμίνης K⁴⁸, καμμία αντίδραση όπου οι 3-αλκυλο-4-υδροξυκουμαρίνες δρουν σαν ηλεκτρονιόφιλα δεν είναι γνωστή⁴⁹.



Σχήμα 13

Δ. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΤΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥ-ΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ ΜΕ ΚΕΤΟΝΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΟΝΕΣ

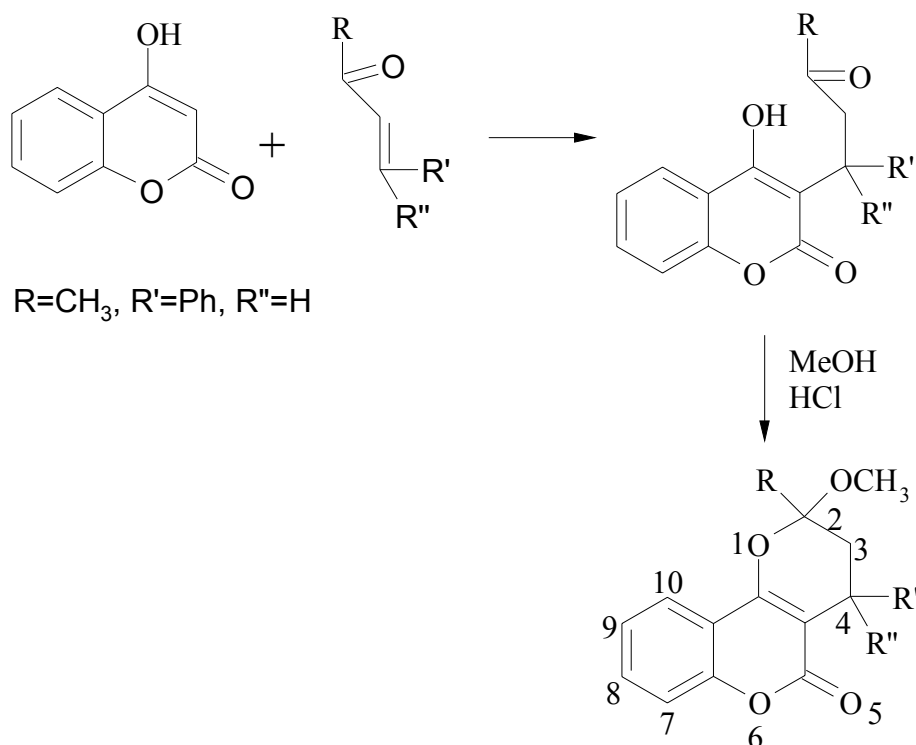
Όπως προαναφέρθηκε, η συμπύκνωση της σαλικυλικής αλδεΐδης με την 4-υδροξυκουμαρίνη οδηγεί στον σχηματισμό μίας α,β -ακόρεστης κετόνης, η οποία αντιδρά με δεύτερο μόριο 4-υδροξυ-κουμαρίνης με αντίδραση τύπου Michael. Η συμπύκνωση τύπου Michael συνήθως πραγματοποιείται σε αλκοολικό μέσο παρουσία όξινου⁵⁰ καταλύτη. Σύμφωνα με τους Conner και McClellan⁵⁰, οι δευτεροταγείς αμίνες όπως π.χ. η πιπεριδίνη είναι οι καταλληλότεροι καταλύτες διότι σπάνια προκαλούν διαφορετικού τύπου συμπύκνωση, αλλά παρ'όλα αυτά δεν είναι τόσο αποτελεσματικές όσο τα μεταλλικά αλκοξειδία.

Η συμπύκνωση π.χ. της βενζαλακετόνης με την 4-υδροξυκουμαρίνη⁵¹ (Σχήμα 14) στις συνήθεις συνθήκες με αιθανόλη και χρήση αιθανολικού νατρίου, υδροχλωρικού οξέος ή πιπεριδίνης ως καταλυτών, δίνει το αναμενόμενο προϊόν συμπύκνωσης και την κυκλική κετάλη που σχηματίζεται από την αντίδραση με την αιθανόλη. Η συμπύκνωση της βενζαλακετόνης με την 4-υδροξυκουμαρίνη μπορεί να γίνει και με θέρμανση των δύο ενώσεων σε νερό (reflux) χωρίς την χρήση καταλύτη.

Με κατεργασία των προϊόντων συμπύκνωσης των α,β -ακόρεστων κετονών με την 4-υδροξυκουμαρίνη, με 4% υδροχλωρικό οξύ σε απόλυτη μεθανόλη, σχηματίζονται κυκλικές κετάλες. Η αντίδραση αυτή εξηγείται με βάση το γεγονός ότι τα προϊόντα τύπου Michael είναι δ-υδροξυκετόνες και μπορούν επομένως να υποστούν κλείσιμο δακτυλίου προς τις αντίστοιχες κυκλικές ημιακετάλες οι οποίες στη συνέχεια μεθυλιώνονται. Ανάλογο παράδειγμα αποτελεί και ο αντιστρεπτός σχηματισμός κετάλης από 4-σαλικυλο-βουταν-2-όνη⁵¹.

Όταν α,β -ακόρεστες κετόνες σχηματιζόμενες από την σαλικυλική αλδεΐδη συμπυκνώνονται με την 4-υδροξυκουμαρίνη (Σχήμα 15), τα προϊόντα συμπύκνωσης υφίστανται αυθόρμητη αφυδάτωση προς προϊόντα με υψηλό σημείο τήξης, τα οποία είναι αδιάλυτα σε άλκαλι και παρουσιάζουν μικρή διαλυτότητα σε αιθανόλη.

Τα προϊόντα συμπύκνωσης της 4-υδροξυκουμαρίνης με α,β -ακόρεστες κετόνες, όπως επίσης και οι αντίστοιχες κυκλικές κετάλες εμφανίζουν σημαντική αντιπηκτική δράση σε σύγκριση με αυτή της 3,3'-μεθυλενοδι(4-υδροξυκουμαρίνης).

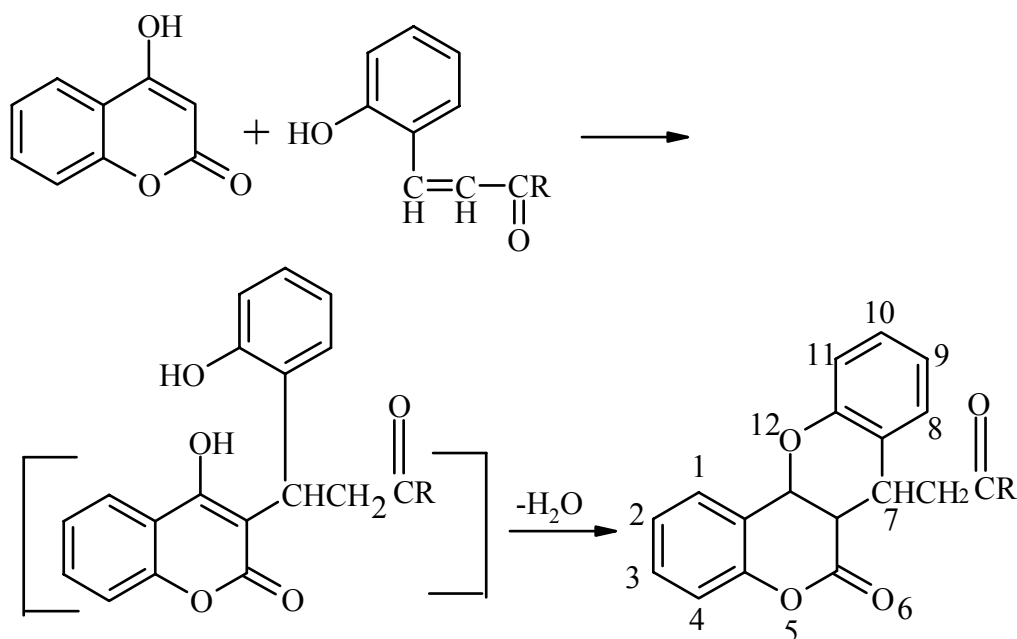


Σχ.14

Έχει ακόμη περιγραφεί⁵¹ η σύνθεση των ενώσεων που περιέχουν τον σκελετό που απεικονίζεται στο σχ.16. Οι ενώσεις αυτές, 6*H*-βενζοφουραν[3,2-*c*][1]-βενζοπυρανο-6-όνες γνωστές και σαν κουμεστάνες, αποτελούν μια οξυγονούχα τάξη αρωματικών φυσικών προϊόντων που δρουν ως φυτοαλεξίνες,⁵² ενώ εμφανίζουν και οιστρογόνο δράση.⁵³ Πολλές βιολογικά δραστικές ενώσεις όπως οι wedelactone, coumestrol, psoralidin κ.ά. περιέχουν τον βασικό σκελετό του σχήματος 16. Η ένωση wedelactone η οποία απομονώθηκε από το φυτό *Wedelia calandulaceae* εμφανίζει αιμοστατική δράση.⁵⁴

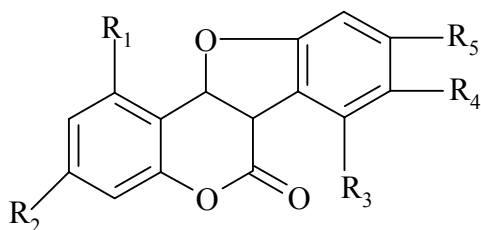
Διάφορες μέθοδοι σύνθεσης των παραπάνω ενώσεων είναι γνωστές^{55,56}. Η απλούστερη περιλαμβάνει την αντίδραση ο-κινονών με κουμαρινικές ενώσεις όπως φαίνεται στο σχήμα 18. Στη διαδικασία αυτή η ο-κινόνη προήλθε από την οξείδωση της κατεχόλης με σιδηρικούανιούχο κάλιο ή με ιωδιούχο κάλιο και οξικό νάτριο ή με ανοδική οξείδωση της κατεχόλης.⁵⁶ Ωστόσο οι αντιδράσεις αυτές δεν είναι πολύ εύχρηστες λόγω της δυσκολίας στην απομόνωση των προϊόντων σε πολύ καθαρή κατάσταση.

Οι κινόνες, συνθετικά αποτελούν πολύ σημαντικά ενδιάμεσα.⁵⁶ Πολλές βιοσυνθετικές πορείες περιλαμβάνουν κινουειδή ενδιάμεσα.⁵⁶ Μεταξύ των διαφόρων



Σχήμα 15

γνωστών μεθόδων, έχει αναφερθεί και μία ενζυμική προσέγγιση για την σύνθεση κινονών,⁵⁷ μέσω της τοποεκλεκτικής οξειδωσης φαινολών προς κινόνες με το ένζυμο οξειδάση πολυφαινολών. Η μέθοδος όμως αυτή εμφανίζει μικρές αποδόσεις.⁵⁸ Γενικά δίνεται έμφαση στην μελέτη οργανικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται διαμέσου βιομετασχηματισμών λόγω του πλεονεκτήματος των ήπιων συνθηκών θερμοκρασίας και pH.



Wedelolactone $R_1=R_4=R_5=OH$; $R_2=OMe$, $R_3=H$

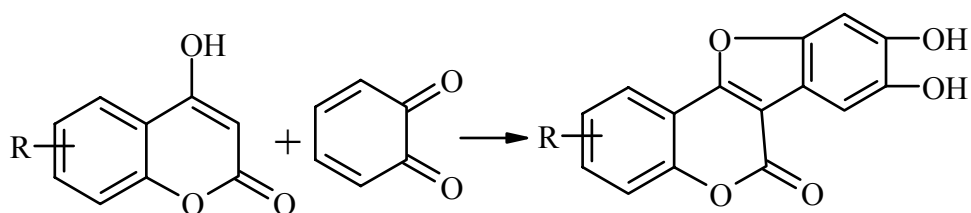
Coumestrol $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=R_5=OH$

Psoralidin $R_1=R_3=R_4=H$; $R_5=OH$; $R_2=isopentenyl$

Σχήμα 16

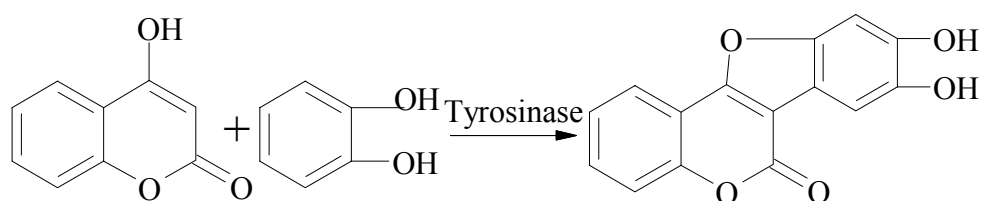
Μία μεγάλη ποικιλία κουμαρινικών υποστρωμάτων αντιδρούν ικανοποιητικά με ο-κινόνες που σχηματίζονται με καταλυτική οξείδωση κατεχόλης με τη βοήθεια του

ενζύμου τυροσινάση μανιταριού (Σχήμα 18). Βρέθηκε ότι το βέλτιστο pH για την οξειδωση της κατεχόλης είναι 6,8 και η θερμοκρασία 30 °C.

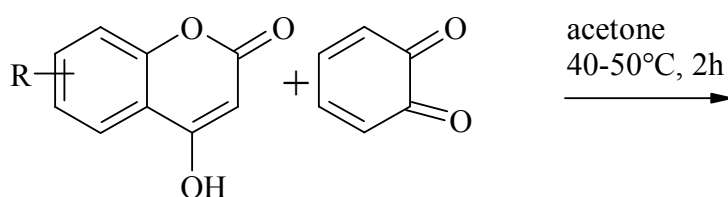


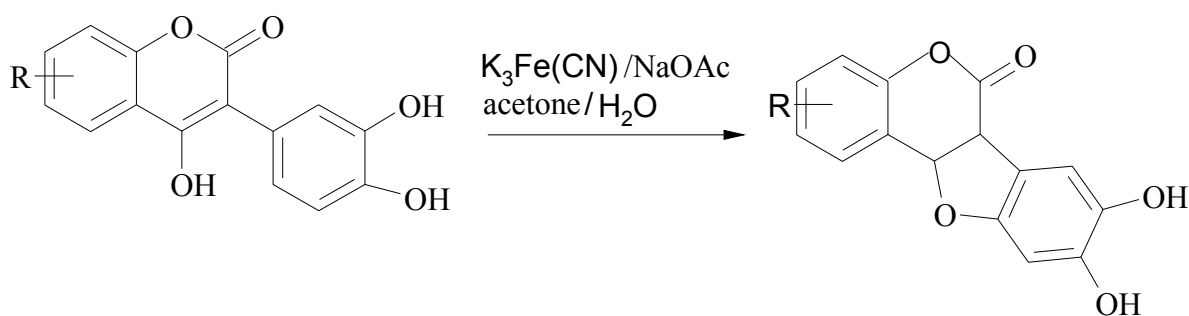
Σχήμα 17

Σχήμα 18



Γενικά, η σύνθεση των κουμεστανών όπως φαίνεται στο σχήμα 19 περιλαμβάνει συμπύκνωση της 4-υδροξυκουμαρίνης με την ο-βενζοκινόνη σε ακετόνη ενώ η ενδιάμεση 3-(3,4-διυδροξυφαινυλο)-4-υδροξυκουμαρίνη κυκλοποιείται σε υδατική ακετόνη με οξικό νάτριο και σιδηρικό ανιούχο κάλιο. Η μέθοδος αυτή καθιέρωσε την ο-βενζοκινόνη ως την ενδιάμεση ένωση κατά τον σχηματισμό των κουμεστανών σύμφωνα με την μέθοδο Wanzlick.⁵⁹





R= 6-CH₃, 7-CH₃, 8-CH₃, 6-Cl, 8-Cl, 6,8-di-Cl

Σχήμα 19

E. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ 4-ΥΔΡΟΞΥΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ ΜΕ ΒΑΣΕΙΣ SCHIFF

Είναι γνωστό ότι οι βάσεις Schiff ακυλιώνονται εύκολα με ακυλαλογονίδια ή με ανυδρίτες⁶⁰ καρβοξυλικών οξέων και τα σχηματιζόμενα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων όπως β-λακταμών⁶¹ κ.ά.

Η αντίδραση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με βάσεις του Schiff πραγματοποιείται σε όξινο περιβάλλον⁶² (Σχήμα 20) καθώς η αντίδραση δεν δίνει καθαρό προϊόν παρουσία βάσης. Ένα τυπικό πείραμα περιλαμβάνει την συμπύκνωση της 4-υδροξυκουμαρίνης με βενζυλιδεοανιλίνη (2 moles) με γρήγορη ανάδευση σε οξικό οξύ (glacial) στους 30 °C για 1-3 ώρες προς σχηματισμό κρυσταλλικής ένωσης με ελαφρό κίτρινο χρώμα (σ.ζ. 169-170 °C).

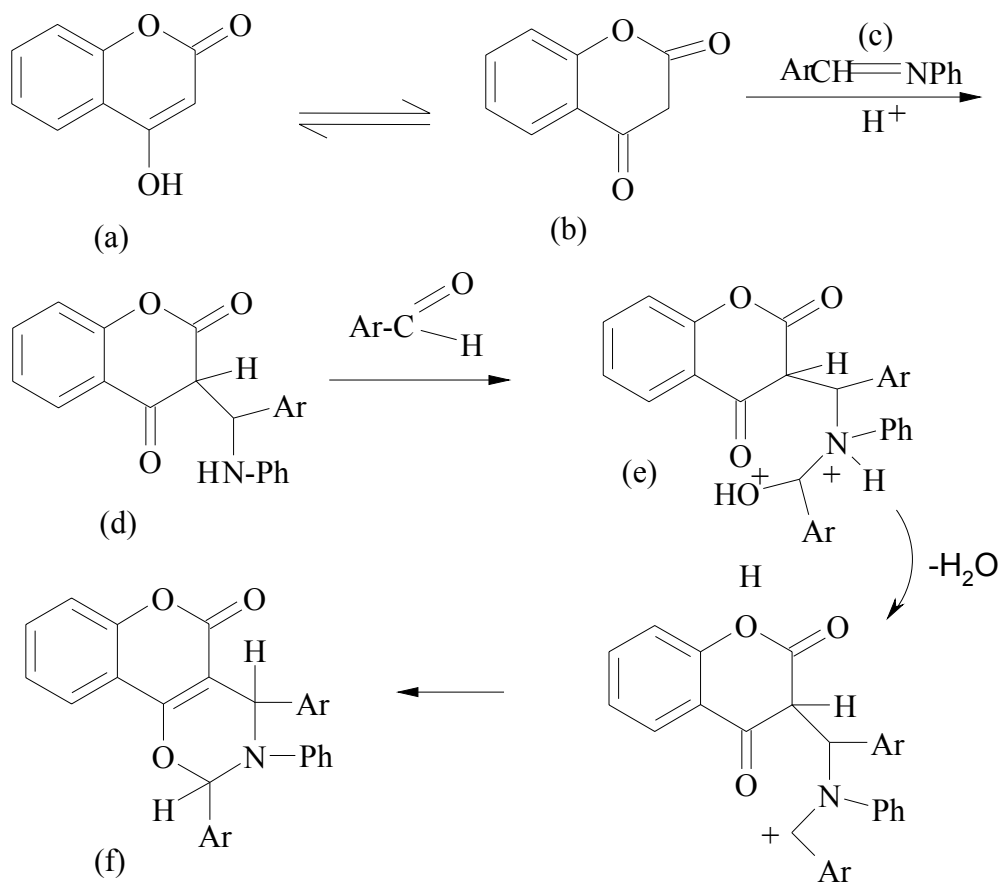
Οι βάσεις του Schiff δρουν σαν δέκτες πρωτονίων αλλά και σαν πηγές αλδευδών

Η 4-υδροξυκουμαρίνη είναι ισχυρά όξινη ένωση (διαλύεται σε NaHCO₃) και αντιδρά γρήγορα με την πρωτονιωμένη βάση Schiff (c) δίνοντας την (d) η οποία αντιδρά με την βενζαλδεΐδη δίνοντας την (f) μέσω της (e) (Σχήμα 20).

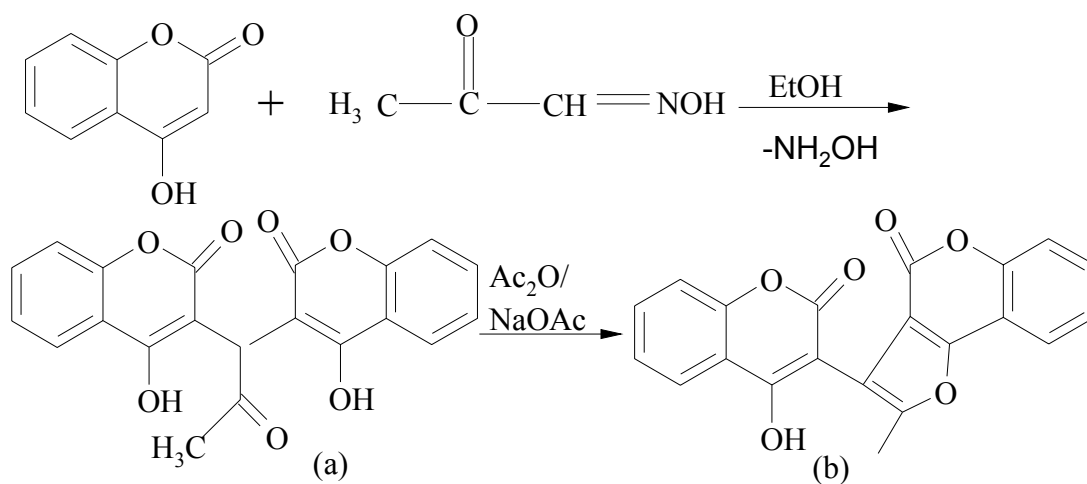
Έχει επίσης αναφερθεί, η συμπύκνωση, σε υδατικό διάλυμα, 2 moles 4-υδροξυκουμαρίνης με 1 mole οξιμινοακετόνης, (Σχήμα 21) οπότε σχηματίζεται η ένωση 1,1-δι[4-υδροξυ-4-κουμαρινυλο]-2-προπανόνη (α), η ενολική μορφή της οποίας με οξικό ανυδρίτη και οξικό νάτριο αφυδατώνεται προς την μορφή (b).⁶³

Η αντίδραση των 2-αρυλιδεοναφθυλαμινών με την 4-υδροξυκουμαρίνη⁶⁴ οδήγησε στον σχηματισμό 2*H*-βενζο[f][1]βενζοπυρανο[4,3-*b*]κινολινο-2-ονών (I) καθώς και των ενώσεων (II), μέσω της μετάθεσης Hoffman-Martius (Σχήμα 22). Ο σχηματισμός των προϊόντων (I) και (II) οφείλεται στο ότι το πυρηνόφιλο τμήμα της

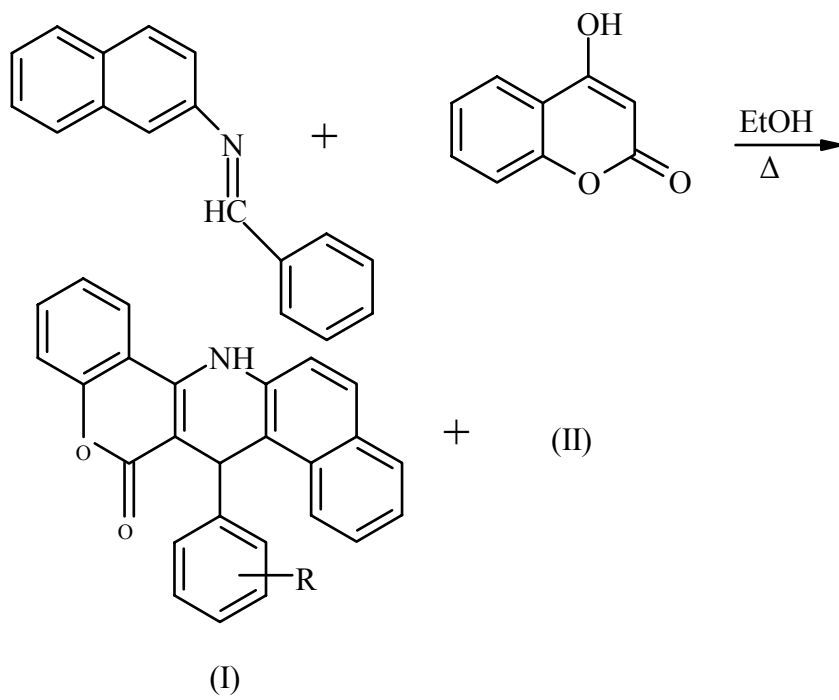
(III) (2-ναφθυλαμίνης), μπορεί να προσβάλλει δύο ηλεκτρονιόφιλα κέντρα του μορίου, τόσο το κετονικό καρβονύλιο, όσο και το δ-λακτονικό καρβονύλιο (Σχήμα 23).



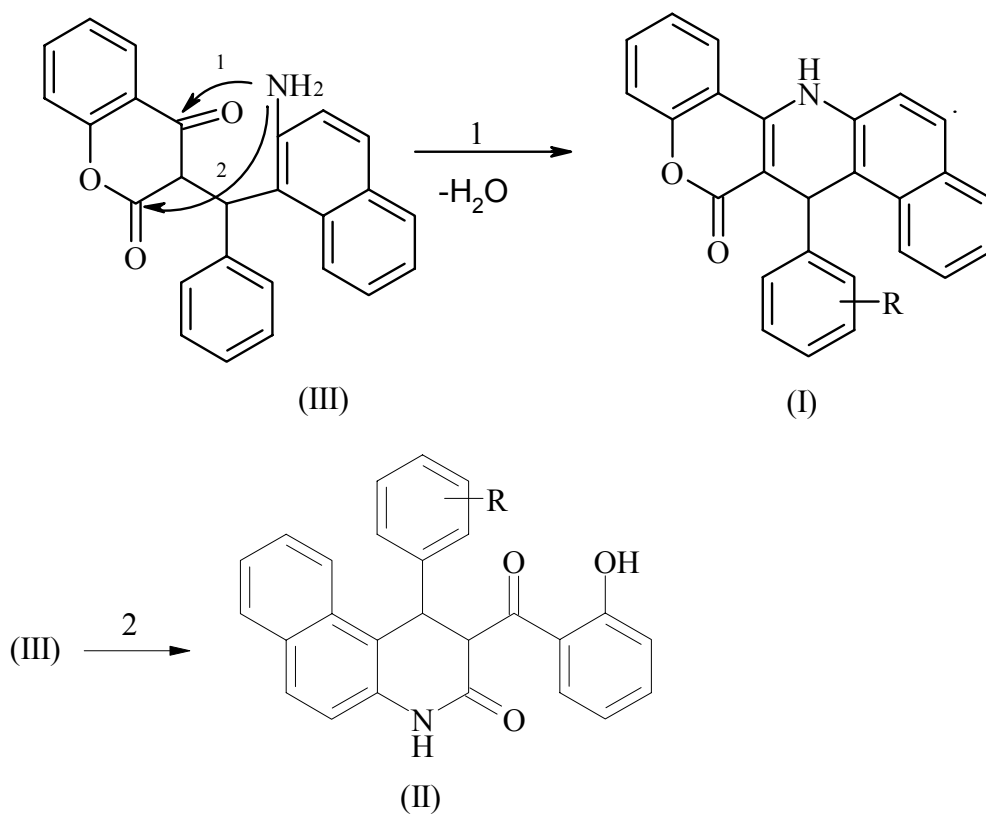
Σχήμα 20



Σχήμα 21



Σχήμα 22



Σχήμα.23

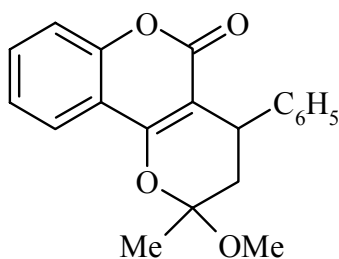
ΣΤ. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΚΟΥΜΑΡΙΝΩΝ, ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.

Παράγωγα κουμαρινών χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, της βρουκέλωσης και της ρευματοπάθειας. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως αντισπασμολυτικά καθώς και για τη θεραπεία εγκαυμάτων.⁶⁵

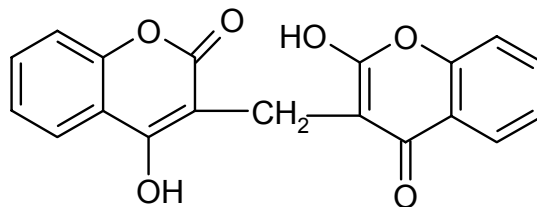
Το μεγάλο ενδιαφέρον των κουμαρινικών παραγώγων προκύπτει και από εκτεταμένες μελέτες που αφορούν στη βιοσύνθεσή τους, στο μεταβολισμό τους, τη σύνθεση φυσικών παραγώγων με στόχο την μελέτη της βιολογικής τους δράσης, *in vivo* και *in vitro*.

Η κουμαρίνη καθώς και το 7-υδροξυ-μεταβολικό της προϊόν εμφανίζουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση η οποία συνδυάζεται με αναστολή απελευθέρωσης ισταμίνης⁶⁶. Εμφανίζουν ακόμη αντιοξειδωτική δράση, δέσμευση υπεροξειδικής ρίζας και αναστολή των 5- και 12- λιποξυγενασών καθώς και της κυκλοοξυγονάσης του αραχιδονικού οξέος. Η κουμαρίνη επιδρά κατά έναν αξιοσημείωτο τρόπο στο ανοσοποιητικό σύστημα με ενεργοποίηση των μακροφάγων, αύξηση της φαγοκυττάρωσης και αύξηση της μιτογόνου δράσης των περιφερειακών λεμφοκυττάρων του αίματος. Έχει διαπιστωθεί ακόμη αντικαρκινική δράση σε ανθρώπινα μελανώματα.⁶⁷

Κουμαρινικά παράγωγα εμφανίζουν σημαντική αντιπηκτική δράση. Σχετικές μελέτες των Overman κ.ά.⁶⁸ Mentzer κ.ά., έδειξαν ότι ελάχιστη δομική προϋπόθεση για την εκδήλωση αντιπηκτικής δράσης είναι η ύπαρξη μιας μονάδας 4-υδροξυ-κουμαρίνης, υποκατεστημένης στη θέση 3 με υποκαταστάτη που φέρει κατάλληλα τοποθετημένη καρβονυλική ομάδα. Επίσης για την εκδήλωση μέγιστης δράσης απαιτείται μια “διπλή” διαμόρφωση ανάλογη με αυτή της δικουμαρόλης. Η ένωση κυκλοκουμαρόλη εμφανίζει ισχυρή αντιπηκτική δράση ίση με το 60% της δράσης της δικουμαρόλης



Κυκλοκουμαρόλη

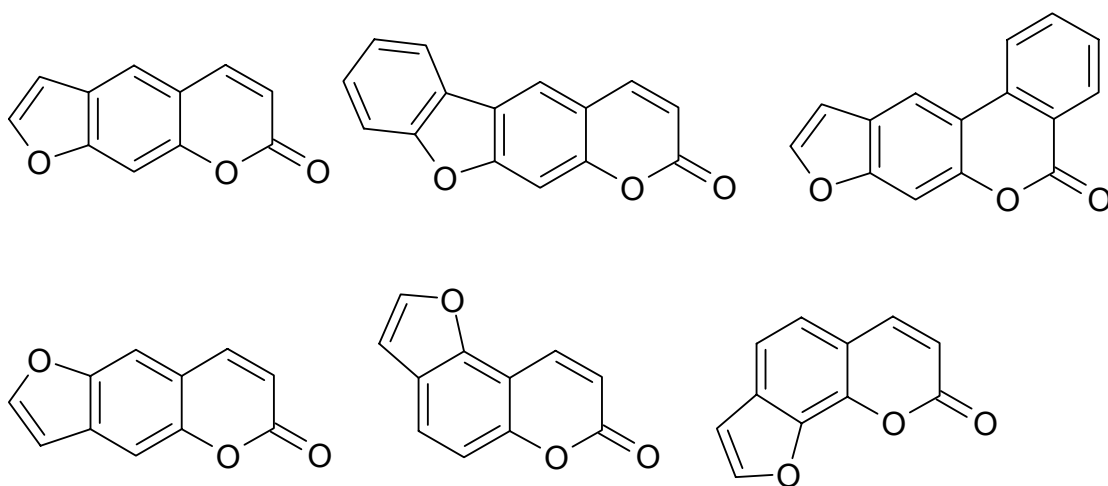


Δικουμαρόλη

Σχήμα 24

Μεγάλο βιολογικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι φουροκουμαρίνες και οι πυρανοκουμαρίνες. Οι θεραπευτικές ιδιότητες των ψωραλενίων, είναι γνωστές για πάνω από 3000 χρόνια. Το ιερό βιβλίο των Ινδών “Atharva Veda” και το αρχαίο βουδιστικό σύγγραμμα Bower αναφέρουν την θεραπεία της λευκοδερμίας με χρήση του φυτού *Psoralea corylifolia*.

Τα ψωραλένια σήμερα χρησιμοποιούνται για τη φωτοχημειοθεραπεία της λεύκης και της ψωρίασης και ως αντιδραστήρια για τη βιοφυσική μελέτη των νουκλεϊκών οξέων. Ακόμη τα παράγωγα του ψωραλενίου αναγνωρίζονται ως αποτελεσματικοί παράγοντες καθαρισμού των προϊόντων του αίματος λόγω των ισχυρών ιοκτόνων ιδιοτήτων τους κατά του ιού του έρπητα και του ιού του AIDS HIV-1



Ψωραλένια

Σχήμα 25

Z. ΧΡΗΣΗ ΚΟΥΜΑΡΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ENZYMΩΝ ΤΟΥ ΙΟΥ HIV.

Η χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του υπεύθυνου για το σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) ιού, ξεκίνησε πριν από 15 χρόνια όταν ανακαλύφθηκε ότι η ένωση suramin⁶⁹ προστατεύει τα T-λεμφοκύτταρα του ανθρώπου από τον ιό HIV (Human Immunodeficiency Virus). Ακολούθησε η απομόνωση του ιού από καλλιέργεια κυττάρων και η διαπίστωση της τοξικότητας της suramin⁷⁰ με αποτέλεσμα την ανακάλυψη νέων φαρμάκων. Η αζιδοθυμιδίνη (AZT, zidovudine) και δύο άλλα 2', 3'-διδεοξυνουκλεοτίδια, η 2',3'-διδεοξυκυτιδίνη (DDC, zalcitabine) και η 2',3'-διδεοξυϊνόςίνη (DDI, didanosine) βρέθηκαν να παρεμποδίζουν τον ιό.⁷¹

Τα κατ'αρχήν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από την χρήση των 2',3'-διδεοξυνουκλεοτιδικών αναλόγων έδωσαν ώθηση στην έρευνα για ανακάλυψη διαφορετικού τύπου αναστολέων του HIV. Ο στόχος μερικών από αυτούς θα μπορούσε να είναι το ένζυμο αντίστροφη τρανσκριπτάση (Reverse Transcriptase), το οποίο είναι απαραίτητο για την αντιγραφή του ιού ή κάποιες άλλες ενζυμικές διεργασίες. Διαθέτουμε έτσι σήμερα μια μεγάλη ποικιλία ενώσεων που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες όπως πολυανιοντικές ενώσεις, δικυκλαμικά παράγωγα, διδεδεοξυνουκλεοτιδικά ανάλογα, άκυκλα φωσφονιακά νουκλεοτίδια, μη-νουκλεοτιδικούς αναστολείς της RT (NNRTIs) και αναστολείς πρωτεάσης. Μερικές από τις παραπάνω ενώσεις όπως οι δικυκλαμικές, NNRTIs και οι αναστολείς πρωτεάσης αναστέλλουν την αντιγραφή του ιού σε καλλιέργειες κυττάρων σε συγκεντρώσεις της τάξης των nM χωρίς να παρουσιάζουν τοξικότητα για το κύτταρο-ξενιστή μέχρι της συγκέντρωσης 1 mM.

Παρ'όλα αυτά κανένα από τα αντι-HIV φάρμακα που έχουν μέχρι σήμερα εγκριθεί ή προβλέπεται να εγκριθούν στο άμεσο μέλλον δεν εξολοθρεύει τον ιό. Αν και μειώνουν τον ρυθμό αντιγραφής του, στη συγκεκριμένη δοσολογία χορήγησης τους δεν μπορούν να αποτρέψουν τη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών του. Ο ιός αντιγράφεται με έναν εξαιρετικά γρήγορο ρυθμό και αυτό αναπόφευκτα οδηγεί σε γενετική ποικιλότητα καθώς και σε συσσώρευση μεταλλάξεων με αποτέλεσμα την εξαιρετικά μεγάλη ανθεκτικότητα του ιού. Θα πρέπει λοιπόν το ιδανικό φάρμακο (ή συνδυασμός φαρμάκων) να χορηγείται αμέσως μόλις γίνει εμφανής η αντιγραφή του ιού, ενώ η δοσολογία θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε η αντιγραφή του να σταματά

τελείως και έτσι η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών να αποφευχθεί. Μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την αντιμετώπιση της εμφάνισης ανθεκτικών κλώνων είναι η δημιουργία φαρμάκων τα οποία θα μπορούσαν να δρουν σε πολλαπλά στάδια κατά την αντιγραφή του ιού.⁷² Έτσι η ταυτόχρονη μετάλλαξη περισσότερων από ένα ενζύμων που θα ήταν απαραίτητη για την ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε ένα τέτοιο “πολυφάρμακο” θα ήταν πολύ σπάνια ή θα είχε σαν αποτέλεσμα μειωμένη τοξικότητα.

Μεταξύ των HIV-ενζύμων τρία είναι εκείνα που αποτελούν τους κύριους στόχους για θεραπευτική δράση. Για τα πρώτα δύο, πρωτεάση και αντίστροφη τρανσκριπτάση υπάρχουν ήδη διαθέσιμοι αναστολείς στην αγορά ή βρίσκονται στο στάδιο κλινικών δοκιμών. Το τρίτο ένζυμο η ιντεγκράση είναι εξίσου ενδιαφέρον σαν σημείο ανταγωνιστικής δράσης αφού δεν αποτελεί ενδογενές ένζυμο στα κύτταρα του ξενιστή Έχειδειχθεί ότι η HIV-ιντεγκράση είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού.⁷³⁻⁷⁶

Ως αναστολείς του ενζύμου έχουν αναφερθεί διάφορες ενώσεις με κοινό σημείο την ύπαρξη πολλαπλών αρωματικών δακτυλίων και την αρυλική ορθο-υδροξυλίωση⁷⁶ (π.χ. φλαβόνες, CAPE κ.ά.). Γενικά οι ενώσεις αυτές αποτελούνται από δύο αρυλικά τμήματα, από τα οποία τουλάχιστον το ένα είναι 1,2-διυδροξυ-υποκατεστημένο ενώ μεταξύ τους υπάρχει ένα κατάλληλο συνδετικό τμήμα.

Η πρακτική χρησιμότητα των κατεχολικών αναστολέων μειώνεται σημαντικά λόγω της κυτταροτοξικότητας που προκαλούν πιθανώς λόγω της *in situ* οξειδωσης του κατεχολικού τμήματος προς δραστικές κινόνες.

Υψηλή ανασταλτική δράση κατά της HIV-ιντεγκράσης εμφανίζουν συγκεκριμένα κουμαρινικά ανάλογα όπως η coumarmycin A1 και ιδιαίτερα η ένωση **(9)**⁷⁶ ($IC_{50}=1,5\mu M$). Πολύ σημαντική είναι η απουσία κατεχολικού τμήματος. Η ένωση αυτή (**NSC 158393**), η οποία περιέχει τέσσερα υδροξυ-κουμαρινικά τμήματα, βρέθηκε να εμφανίζει αντική δράση, καθώς και δράση απέναντι στην HIV-πρωτεάση. Όσον αφορά στην ανασταλτική δράση της NSC απέναντι στην ιντεγκράση μελέτες μοριακών μοντέλων έδειξαν ότι τα δύο υδροξυλικά και τα δύο καρβονυλικά τμήματα αποτελούν τα σημαντικότερα συστατικά του φαρμακοφόρου. Η τροποποίηση του κεντρικού συνδετικού τμήματος με επέκταση του αρυλικού του τμήματος αύξησε επίσης την δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό πιθανώς να εξαρτάται από το σχήμα και την υδροφοβικότητα της κεντρικής συνδετικής ομάδας. Θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπ' όψη και στερεοχημικοί παράγοντες καθώς επίσης και

συγκεκριμένες δεσμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενζύμου και του κεντρικού συνδετικού τμήματος.

Με σκοπό τη σύνθεση άλλων δραστικών ανασταλτικών αναλόγων μελετήθηκαν τα χαρακτηριστικά καθώς και η ευνοϊκότερη δυνατή διάταξη των δομικών συστατικών του τετρακουμαρινικού αναλόγου (**9**).

Συντέθηκε έτσι μια αρχική σειρά ενώσεων (**10-13**) οι οποίες στην πραγματικότητα αποτελούν μια “τομή” του τετραμερούς αναλόγου στα αντίστοιχα διμερή συστατικά του καθώς επίσης και στο μονομερές βασικό δομικό στοιχείο την 4-υδροξυκουμαρίνη.

Κανένα από τα ανάλογα αυτά δεν παρουσίασε πλήρως την δράση της μητρικής ένωσης, ενώ οι ενώσεις **10** και **11** αποδείχτηκαν πρακτικά ανενεργές. Συμμετοχή φαινυλίου στο “οριζόντιο” διμερές **12** ($IC_{50} = 43 \mu M$) είχε σαν αποτέλεσμα διπλάσια δραστικότητα σε σχέση με το “κάθετο” διμερές **13** ($IC_{50} = 81 \mu M$).

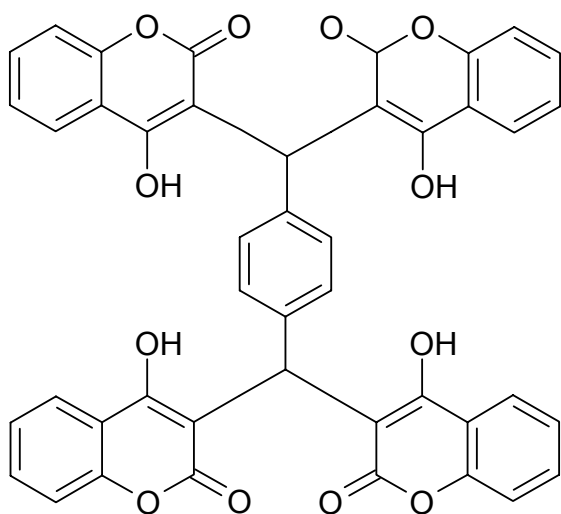
Τα δεδομένα αυτά απέδειξαν ότι τόσο η φύση του φαινυλικού δακτυλίου του κεντρικού συνδετικού τμήματος όσο και οι θέσεις σύνδεσης των κουμαρινικών τμημάτων επηρεάζουν την δραστικότητα.

Έτσι με βάση το γεγονός ότι το “οριζόντιο” διμερές εμφανίζεται δραστικότερο από το “κάθετο”, σχεδιάστηκε στη συνέχεια μια άλλη σειρά δικουμαρινικών αναλόγων τα οποία περιείχαν και κάποιο αρυλικό τμήμα (**14-22**).

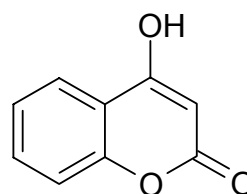
Χρησιμοποιώντας την ένωση (**12**) σαν ένωση αναφοράς, προστέθηκαν υδοξυλομάδες (ενώσεις **14** και **15**) καθώς και αμινομάδες (ένωση **16**) με αποτέλεσμα την ελάττωση της δραστικότητας κατά 3-4 φορές, ενώ η προσθήκη νιτρο- ή καρβοξυλικών υποκαταστατών στην 4-θέση δεν είχε κάποια άμεση επίδραση στην δραστικότητα.

Στη συνέχεια αυξήθηκε ο αριθμός των αρυλικών τμημάτων του κεντρικού συνδετικού τμήματος (ενώσεις **19-22**). Η ένωση **19** ($IC_{50} = 35 \mu M$) παρουσίασε ελαφρά αυξημένη δραστικότητα σε σχέση με την ένωση (**12**), ενώ η απομάκρυνση του αζώτου (ένωση **20**, $IC_{50} = 35 \mu M$) είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της δραστικότητας.

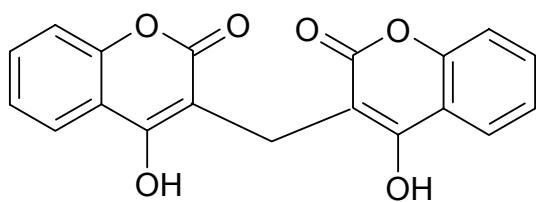
Οι υδροξυ-κουμαρίνες λοιπόν μπορούν να μας δώσουν παράγωγα που να παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο, στην ταυτόχρονη ανασταλτική αντιμετώπιση δύο “στόχων”, της HIV-1 ιντεγκράσης και πρωτεάσης.



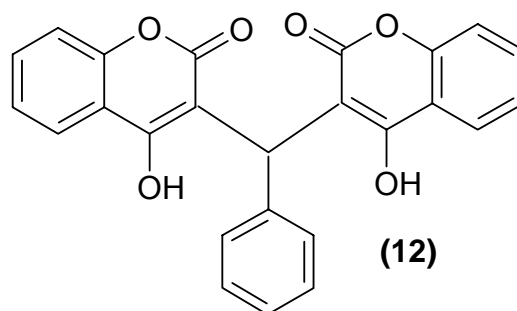
(9)
NSC 158393



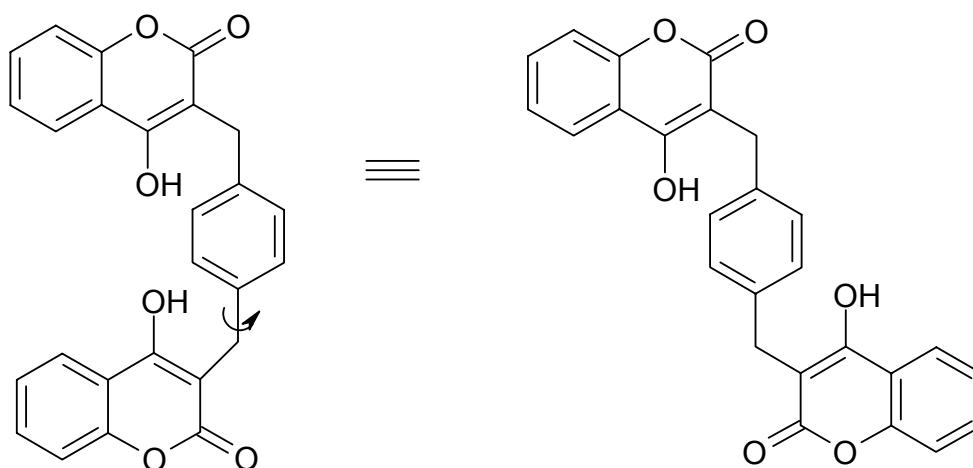
(10)



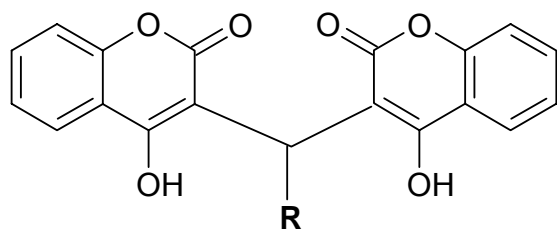
(11)



(12)



(13)



No	R	No	R
14		19	
15		20	
16		21	
17		22	
18			

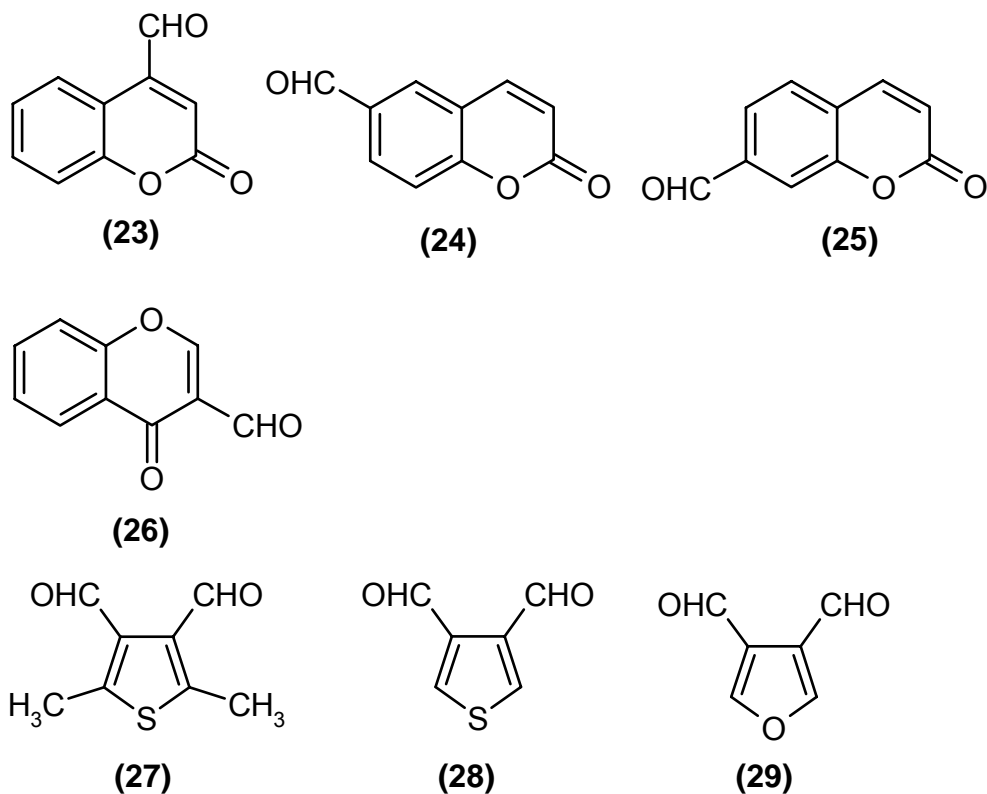
Σχήμα 26

ΣΚΟΠΟΣ

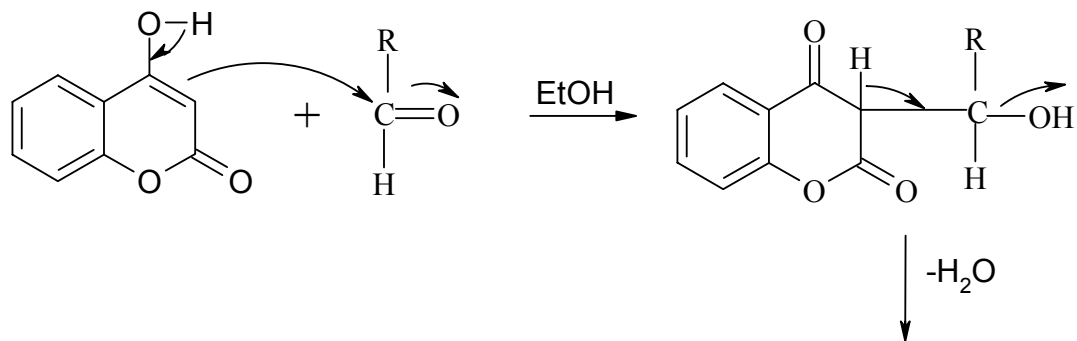
Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν :

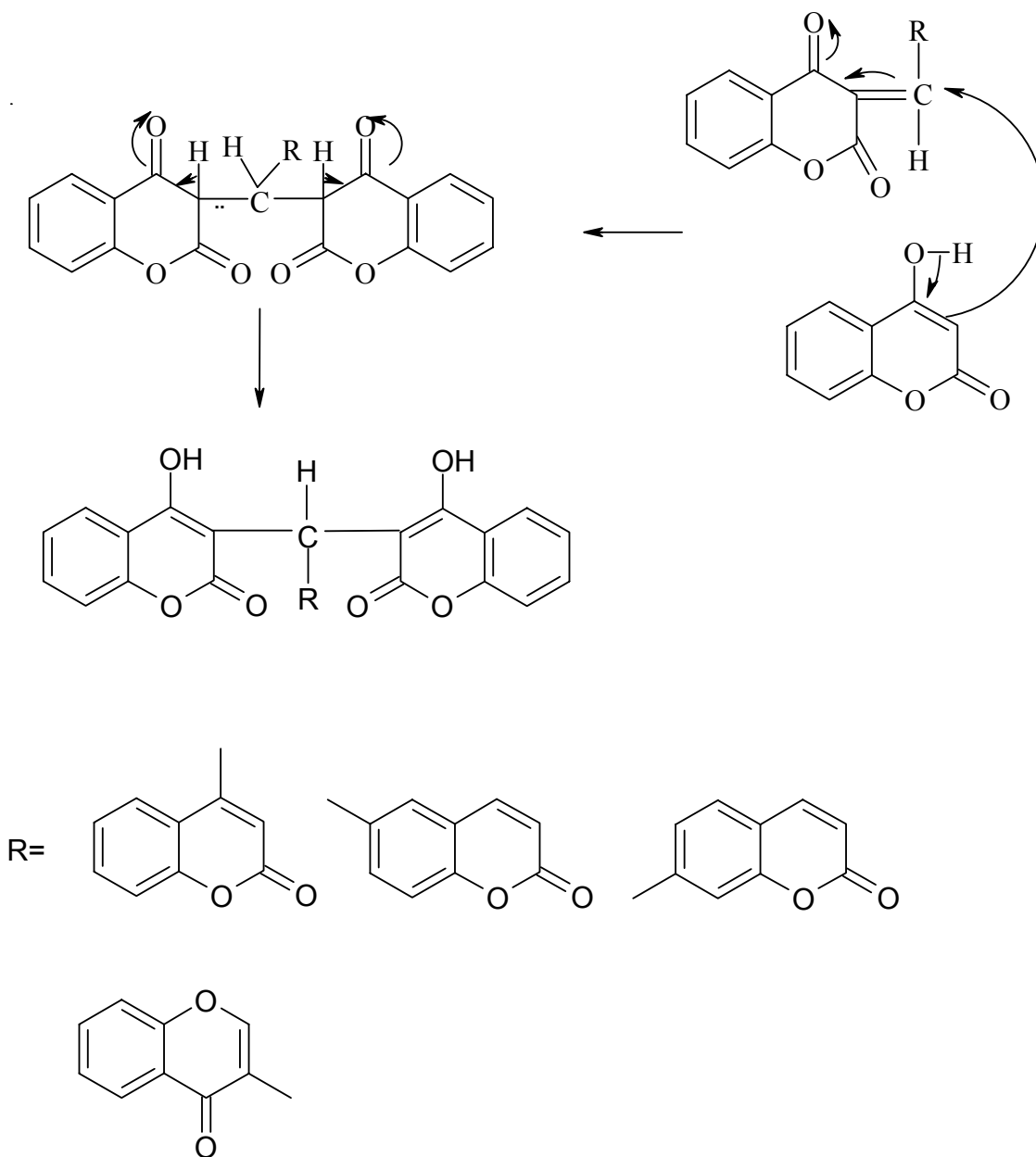
1) Η παρασκευή νέων ενώσεων του τύπου **9** με συμμετοχή κουμαρινικού και χρωμονικού σκελετού καθώς και ετεροκυκλικών δακτυλίων (θειοφαινικού και φουρανικού) ως υποστρωμάτων.

Επελέγησαν ως πρώτες ύλες οι ενώσεις 4-φορμυλοκουμαρίνη (**23**), 6-φορμυλοκουμαρίνη (**24**), 7-φορμυλοκουμαρίνη (**25**), 3-φορμυλοχρωμόνη (**26**), 3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (**28**), 2,5-διμεθυλο-3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (**27**), και το 3,4-διφορμυλοφουράνιο:



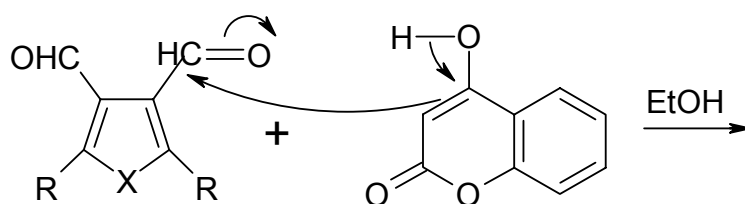
Στην περίπτωση των παραπάνω κουμαρινικών ενώσεων τα προσδοκώμενα αποτελέσματα ήταν τα εξής (Σχήμα 27):

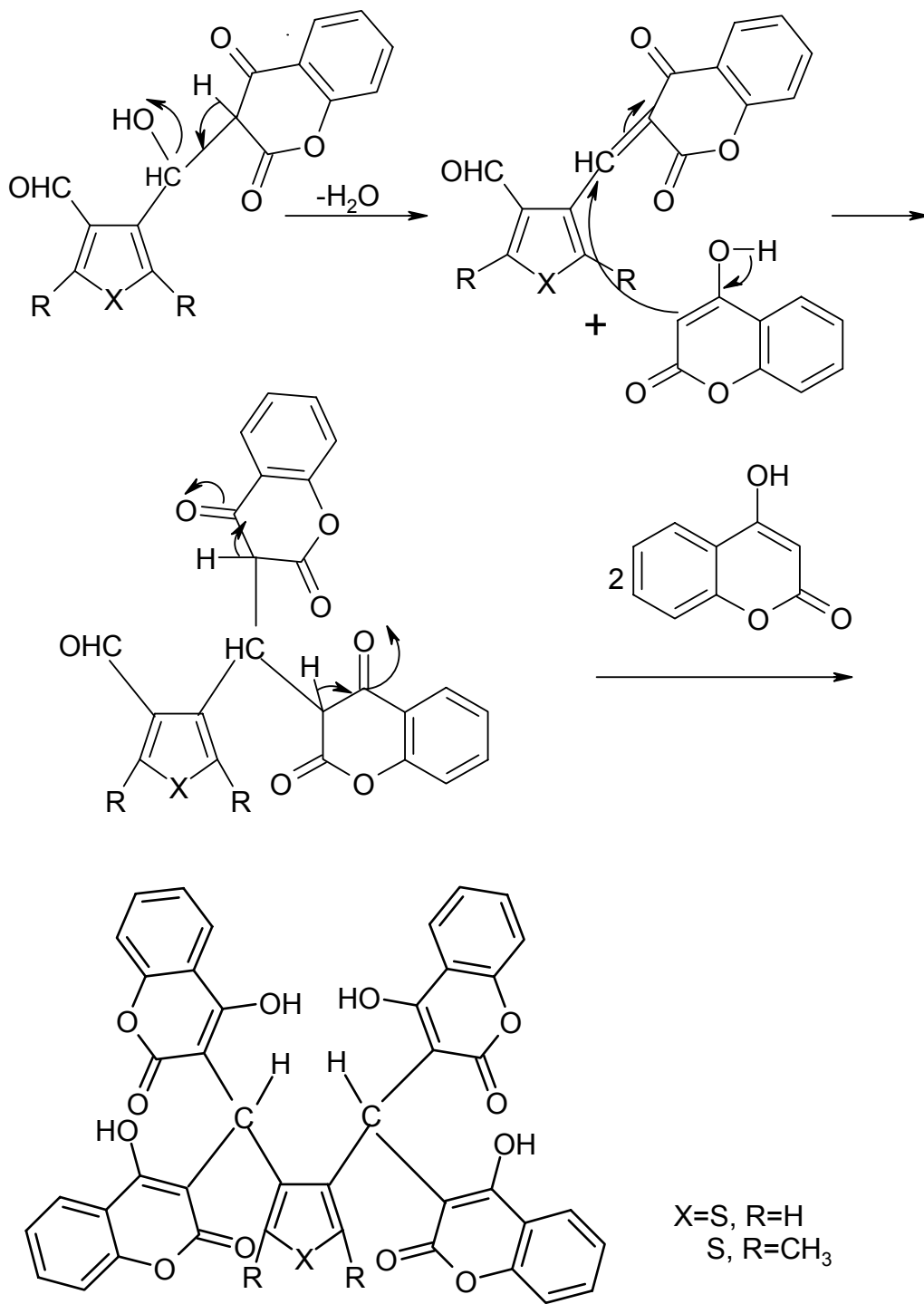




Σχήμα 27

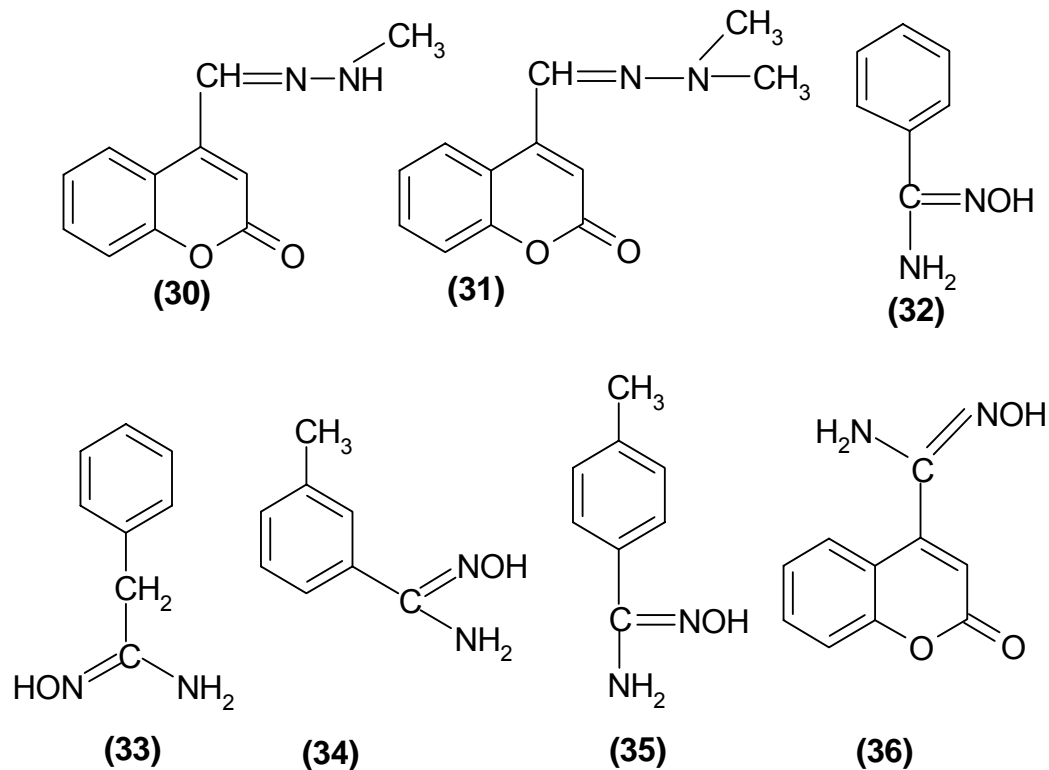
Ενώ στην περίπτωση των ετεροκυκλικών παραγώγων θα έχουμε (Σχήμα 28) :



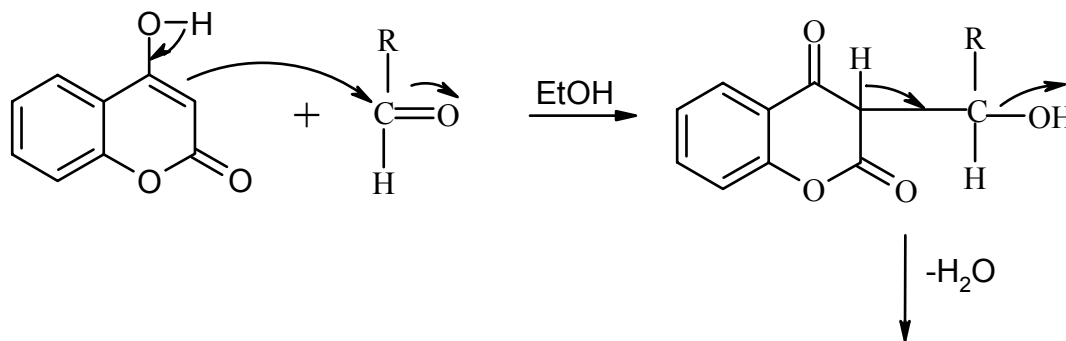


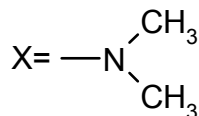
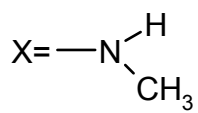
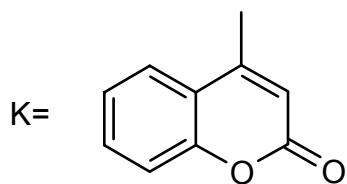
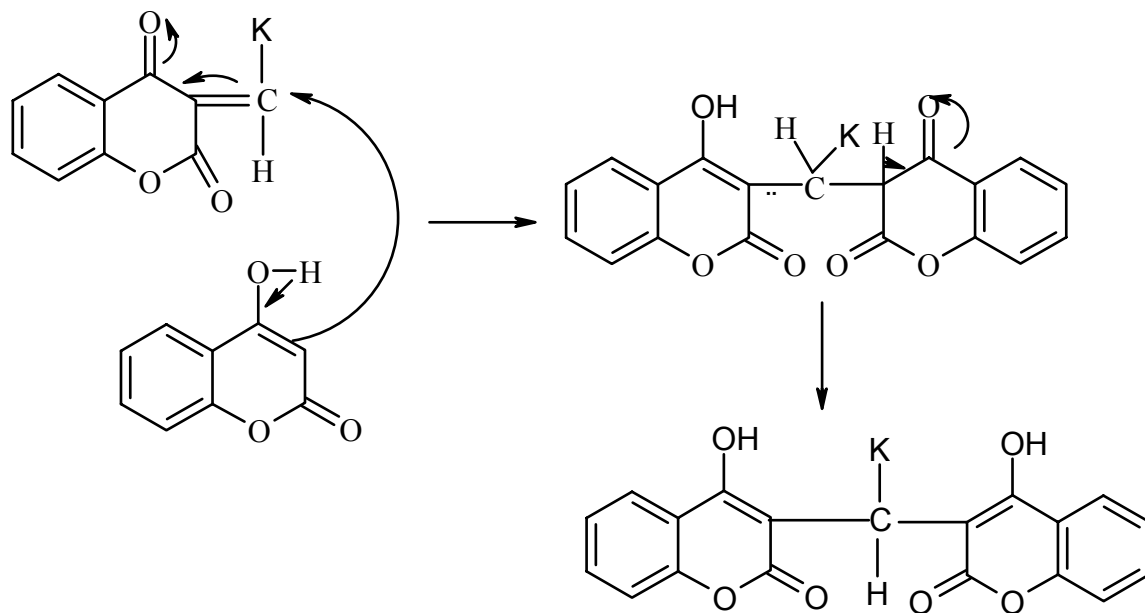
Σχήμα 28

2) Να δοκιμασθούν αντιδράσεις της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με οξίμες, υδραζόνες και αμιδοξίμες. Επιλέγησαν οι ενώσεις N-μεθυλουδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (30), N,N-διμεθυλουδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (31), οξίμη του βενζαμιδίου (32), οξίμη του φαινυλακεταμιδίου (33), οξίμη του μ-τολουοαμιδίου (34), οξίμη του π-τολουοαμιδίου (35), αμιδοξίμη της 4-φορμυλο-κουμαρίνης (36):

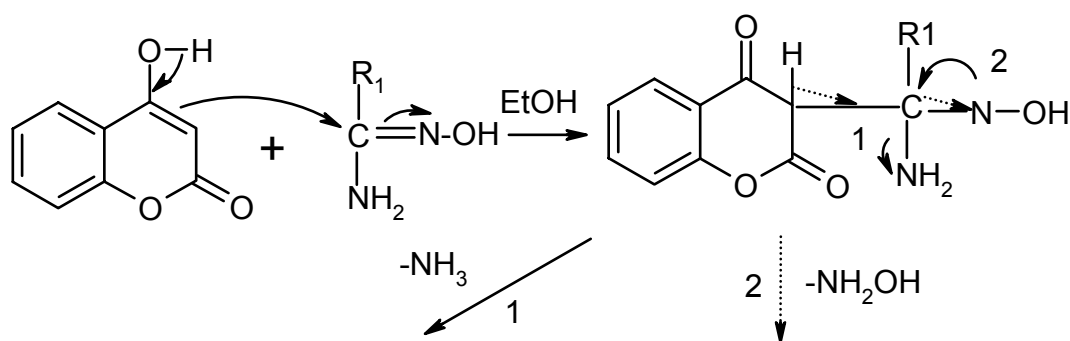


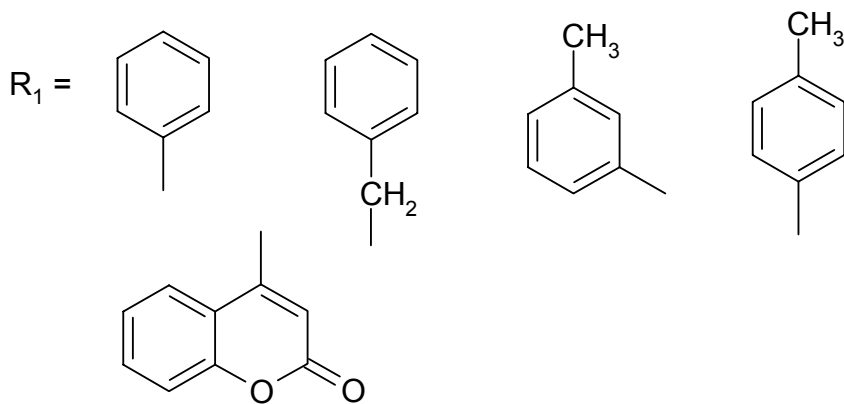
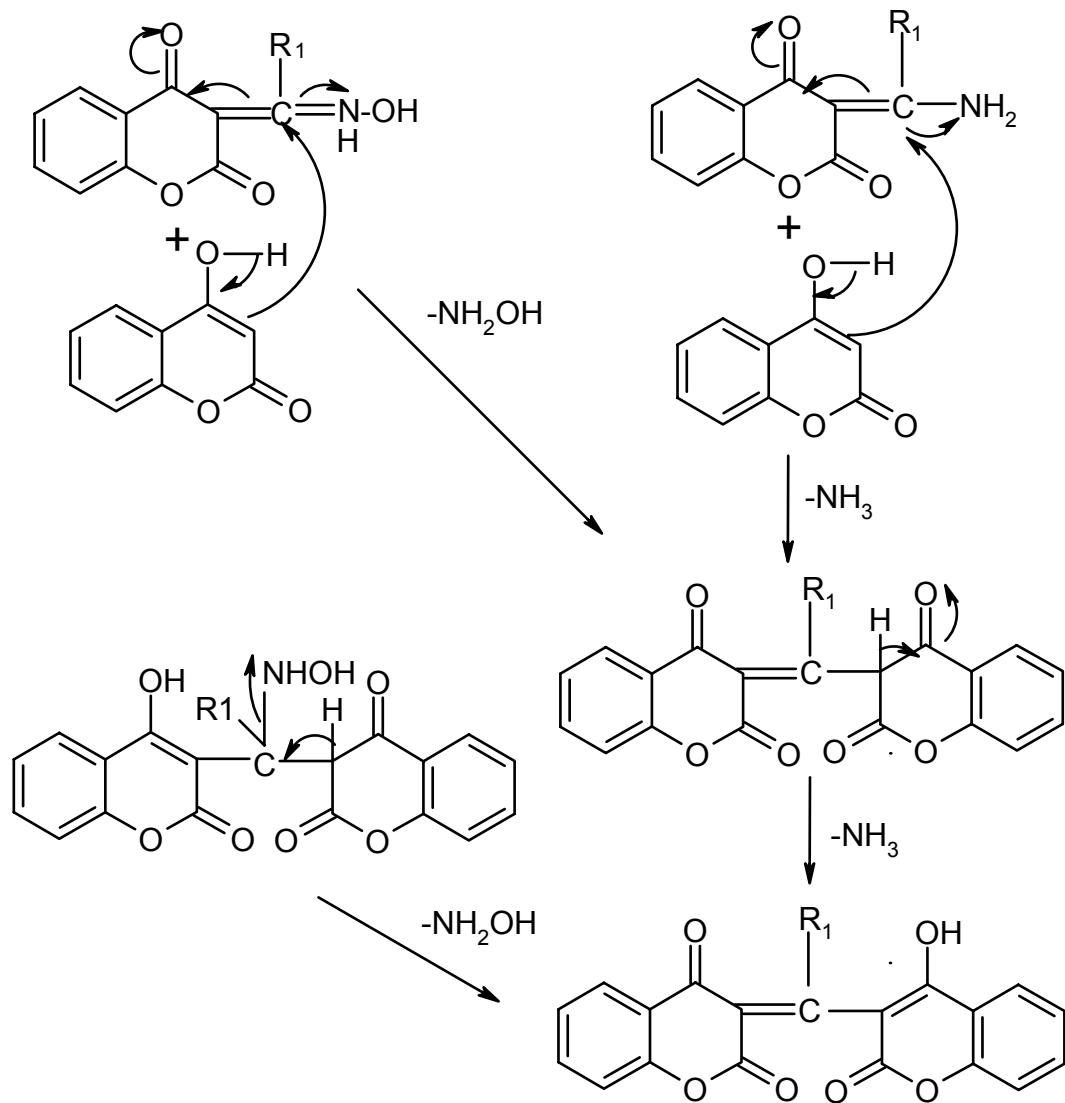
Στην περίπτωση των υδραζονών ο αναμενόμενος μηχανισμός φαίνεται στο σχήμα 29 ενώ στην περίπτωση των αμιδοξιμών στο σχήμα 30 :





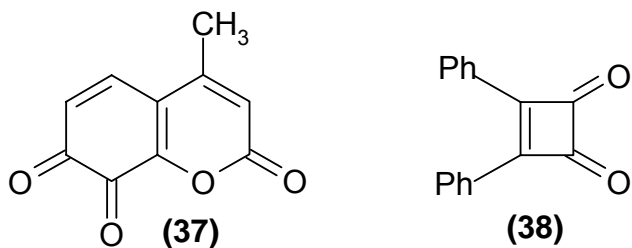
Σχήμα 29



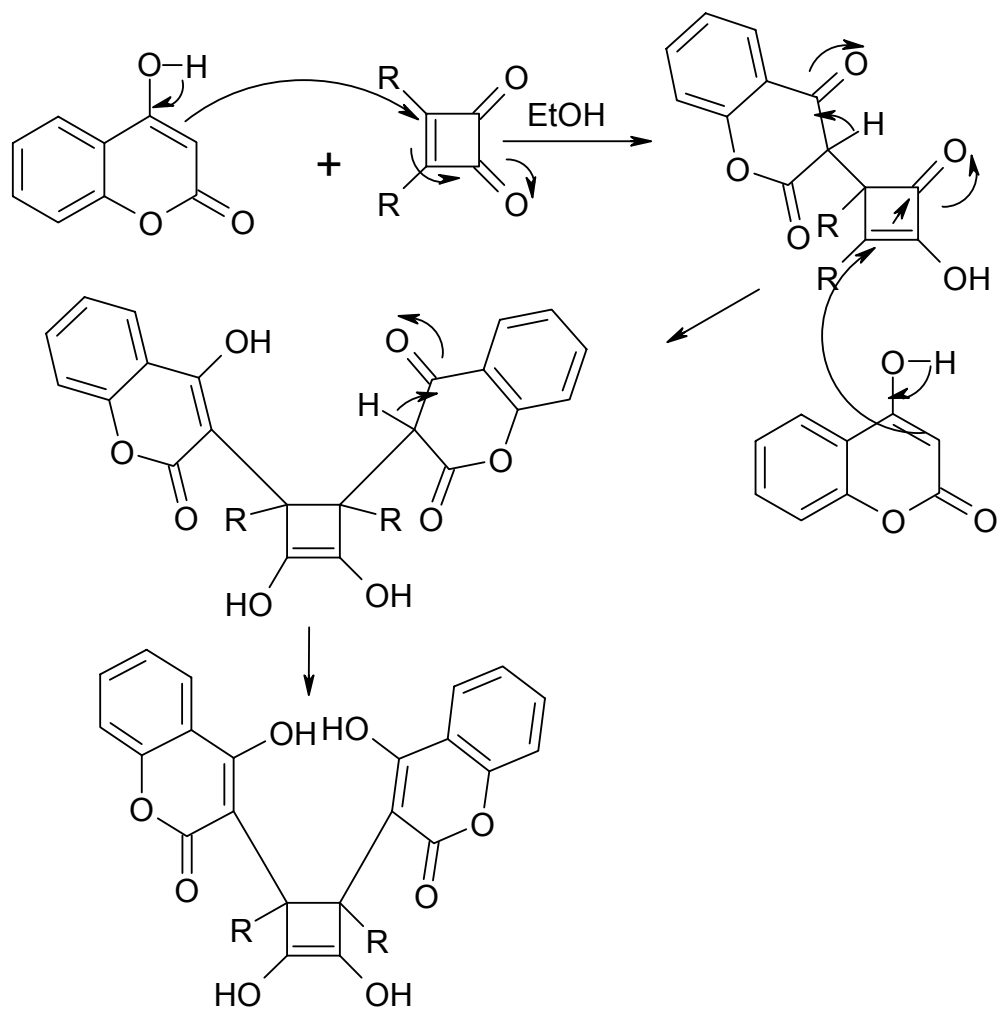


Σχήμα 30

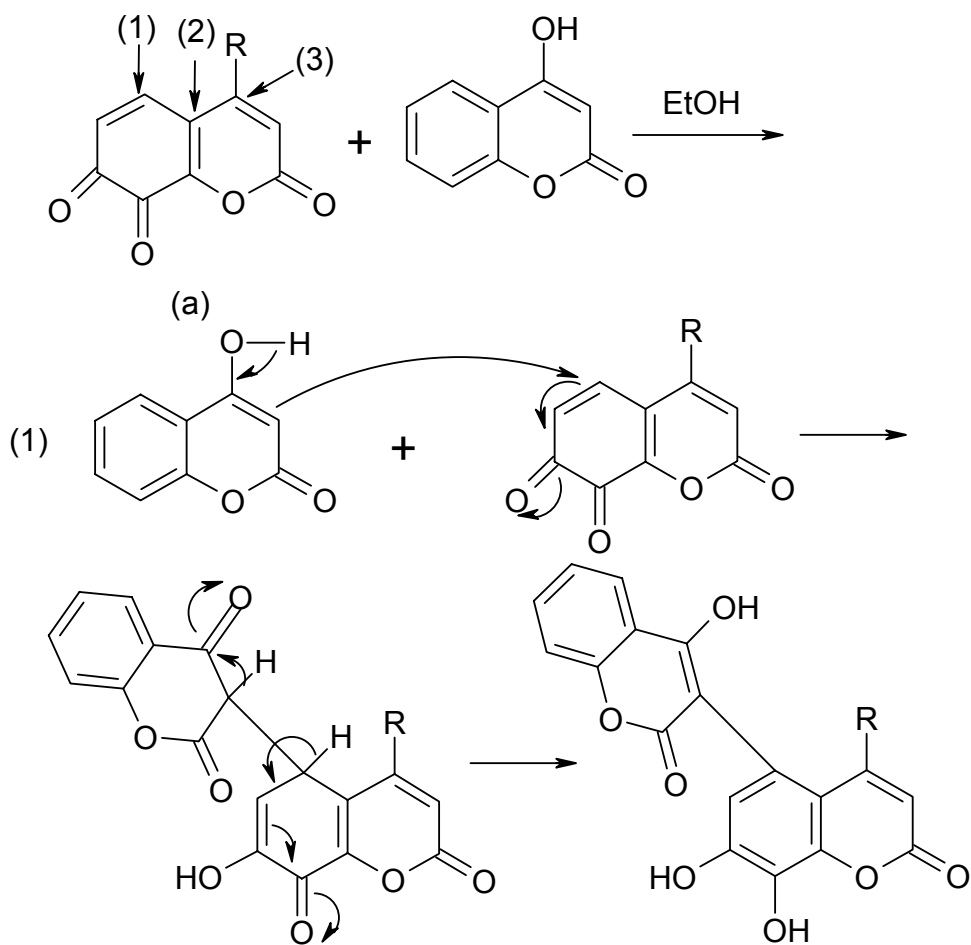
3) Να δοκιμασθούν και να μελετηθούν αντιδράσεις της 4-υδροξυ-κουμαρίνης με κιννοειδή συστήματα όπως η 4-μεθυλο-7,8-διϋδρο-2H-[1]βενζοπυραν-2,7,8-τριόνη (37) και η 3,4-δифαινυλοκυκλοβουτενοδιόνη (38):



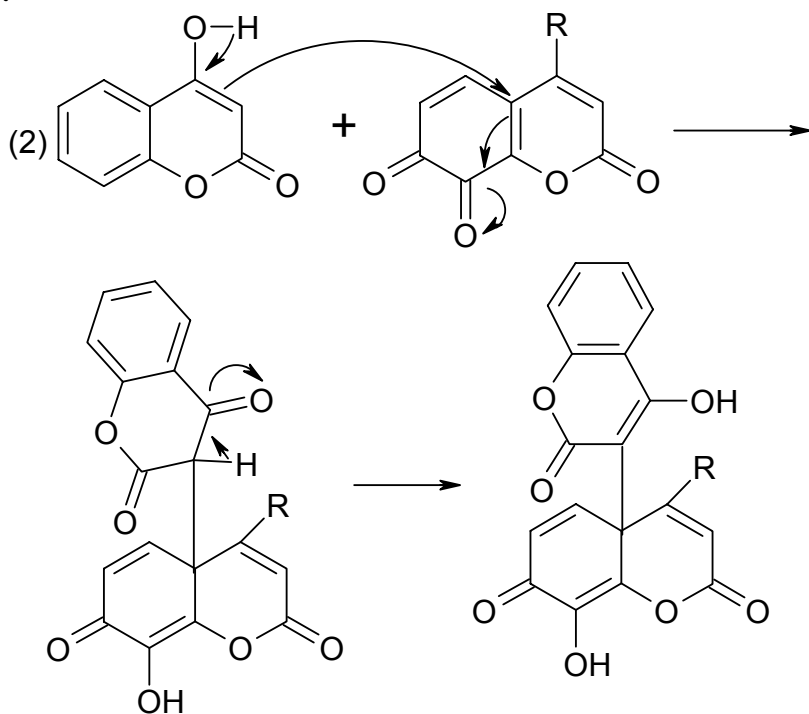
Στην περίπτωση της ένωσης (37) ο προσδοκώμενος μηχανισμός αντίδρασης φαίνεται στο σχήμα (31), ενώ στην περίπτωση (36) στο σχήμα (32) :



Σχήμα 31



Σχήμα 32



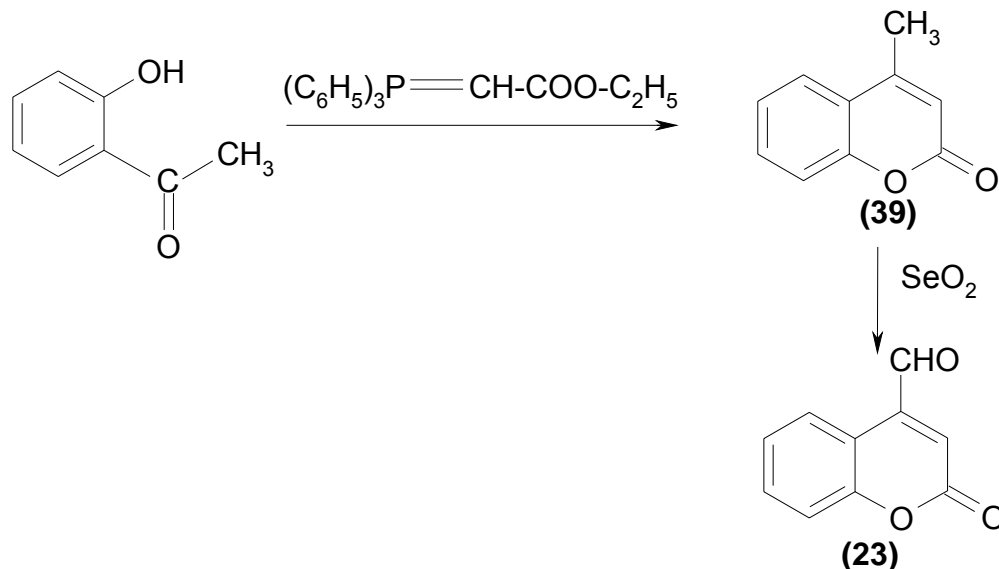
Στην περίπτωση του σχήματος (32) περισσότερο πιθανή είναι η προσβολή τύπου (1). Δευτερευόντως όμως δεν μπορεί να αποκλειστεί και η προσβολή από δεύτερο μόριο 4-υδροξυκουμαρίνης σε άλλη συζυγιακή θέση των προϊόντων (περιπτώσεις 2 και 3).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Παρασκευή της 4-φορμυλο-κουμαρίνης (23)

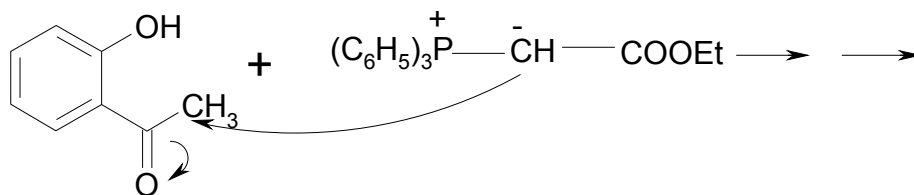
Η 4-φορμυλοκουμαρίνη παρασκευάστηκε (σύμφωνα με γνωστή βιβλιογραφική μέθοδο)⁷⁷ με θέρμανση της 4-μεθυλο-κουμαρίνης με SeO₂, με ανάδευση, χωρίς διαλύτη. Ακολούθησε διάλυση σε CH₂Cl₂, διήθηση του μαύρου ιζήματος του σεληνίου και ξήρανση με άνυδρο Na₂SO₄.

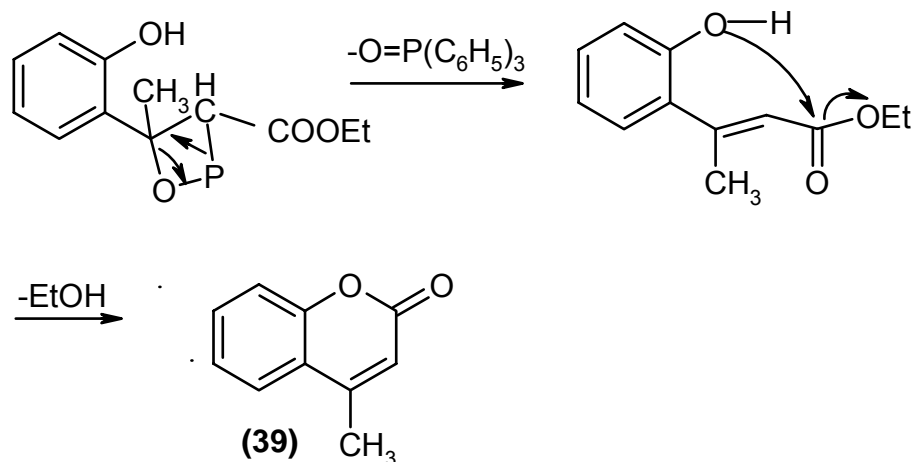


Σχήμα 33

Η 4-μεθυλοκουμαρίνη παρασκευάζεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁷⁷ (Σχήμα 34) με θέρμανση με επαναροή (reflux) μίγματος 2-υδροξυακετοφαινόνης και υλιδίου (αιθοξυκαρβονυλο-μεθυλενοτριφαινυλο-φωσφορανίου) σε διαλύτη βενζόλιο, για 20 ώρες. Η απόδοση είναι 51%. Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε σαν διαλύτης τολουόλιο και η διάρκεια του reflux ήταν 24 ώρες. Το προϊόν σχηματίστηκε με απόδοση 90%. Ο μηχανισμός της παραπάνω αντίδρασης φαίνεται στο σχήμα 34.

Έχει επίσης αναφερθεί ανάλογη σύνθεση κουμαρινικού δακτυλίου, από τον Bestman κ.ά.,⁷⁸ με αντίδραση Wittig της υδροξυακετοφαινόνης με το φωσφοράνιο





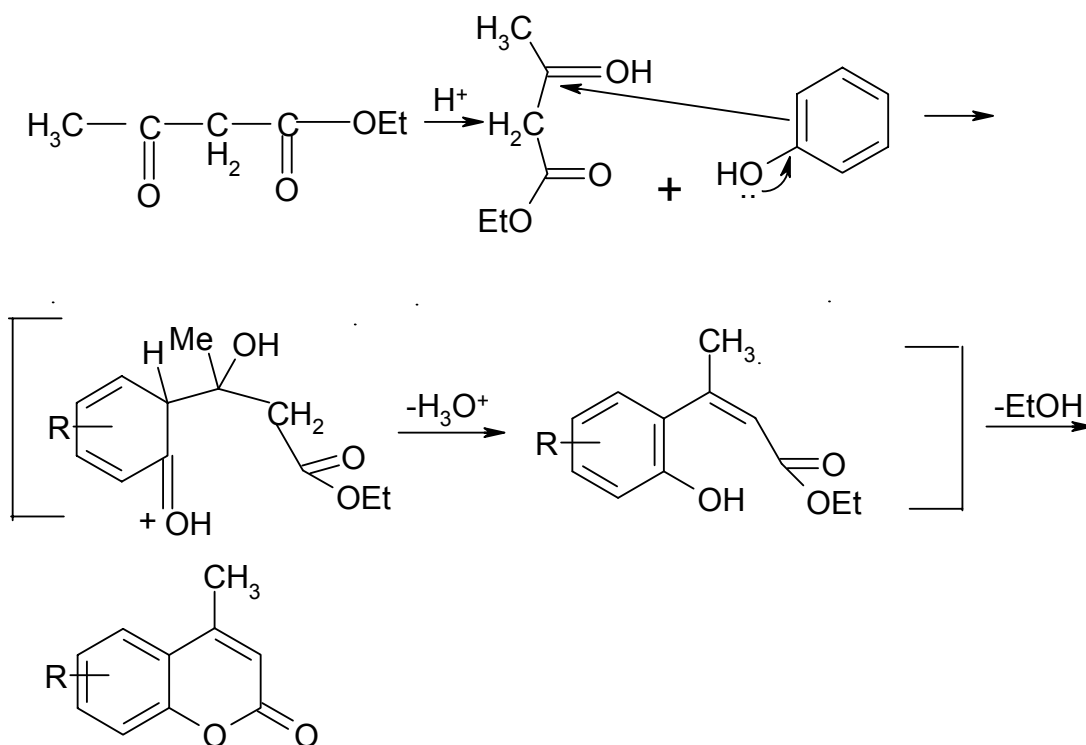
Σχήμα 34

$(C_6H_5)_3P=CHCOOEt$.

Η 4-μεθυλο-κουμαρίνη μπορεί να παρασκευαστεί και σύμφωνα με την μέθοδο Pechmann.⁷⁹ Κατά τη μέθοδο αυτή φαινόλες αντιδρούν με β -κετο-εστέρες απλούς ή και κυκλικούς, και δίνουν σε συνθήκες όξινης κατάλυσης κουμαρίνες μονοϋποκατεστημένες στην 4-θέση ή διϋποκατεστημένες στις 3- και 4- θέσεις.

Σχήμα 35

Η αντίδραση ξεκινάει με ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση στη φαινόλη



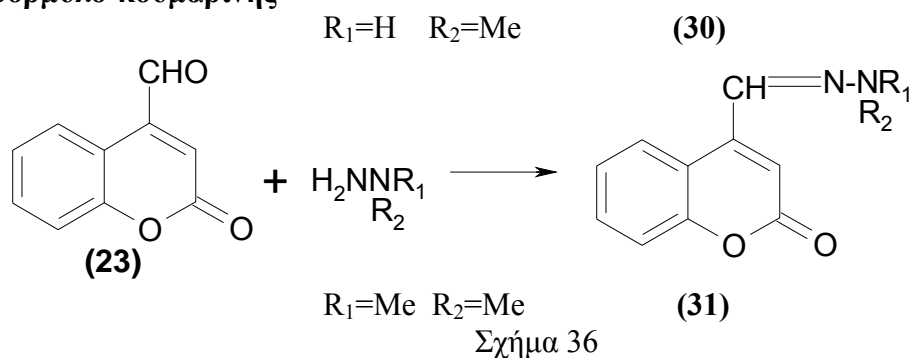
(Σχήμα 35). Η πορεία της υποκατάστασης εξαρτάται από το είδος του β -κετοεστέρα, την όξινη κατάλυση και τους υποκαταστάτες στην φαινόλη. Φαινόλες με υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων δεν ευνοούν γενικά τη συμπύκνωση. Υποκαταστάτες σε μετα-θέση ως προς το $-OH$ την ευνοούν, ενώ σε ορθο- και παρα- θέσεις δεν επηρεάζουν καθόλου

τη δραστηριότητα της φαινόλης. Οι πιο συνηθισμένοι όξινοι καταλύτες που χρησιμοποιούνται είναι το H₂SO₄, AlCl₃, P₂O₅, POCl₃, HCl, ZnCl₂, HF καθώς και κατιοντοανταλλακτικές ρητίνες.

Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ο σχηματισμός ισομερών προϊόντων ως προς τη θέση συγκρότησης του λακτονικού δακτυλίου και άλλων παραπροϊόντων, όπως επίσης και ο σχηματισμός γ-πυρονών ειδικά με τη χρήση ενώσεων του φωσφόρου ως αντιδραστηρίων συμπύκνωσης. Ακόμη η χρήση του H₂SO₄ σε ενεργοποιημένες φαινόλες μπορεί να οδηγήσει σε σουλφούρωση του πυρήνα ενώ η αντίδραση Pechmann θεωρείται ακατάλληλη για φαινόλες ευαίσθητες σε οξέα.

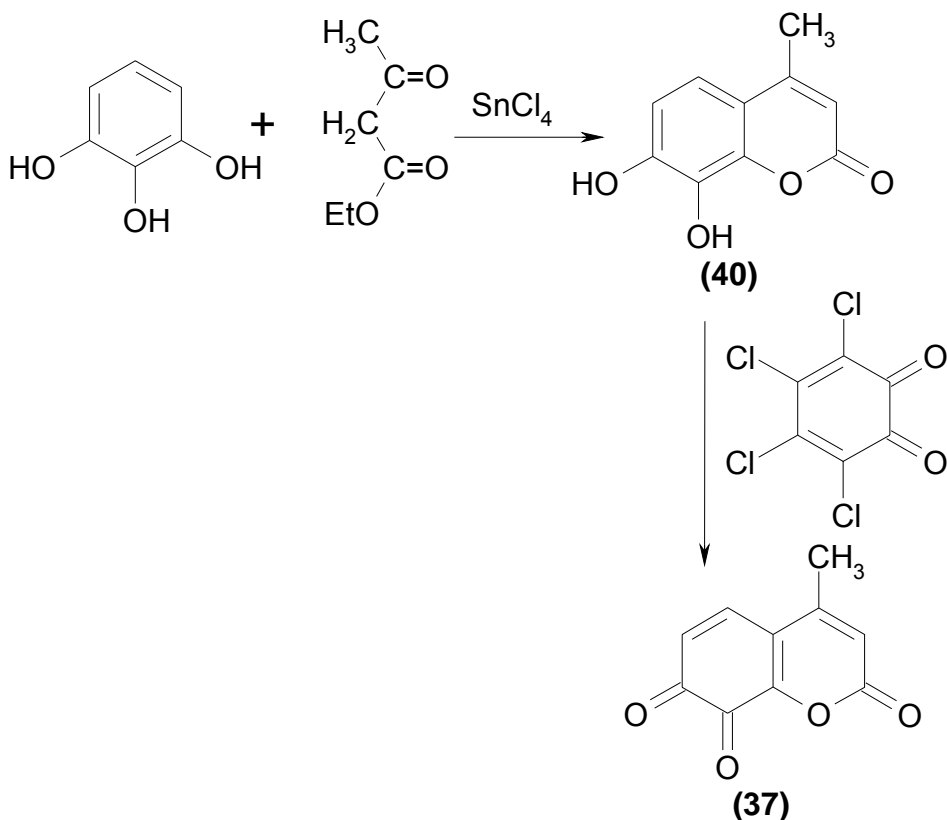
Πλεονέκτημα είναι η χρήση απλών πρώτων υλών. Για το λόγο αυτό η μέθοδος χρησιμοποιείται αρκετά συχνά και σήμερα.

2. Παρασκευή της N-μεθυλο- (30) και της N,N-διμεθυλουδραζόνης (31) της 4-φορμυλο-κουμαρίνης



Οι ενώσεις λαμβάνονται κατά την επίδραση ισομοριακής ποσότητας ή ελαφράς περίσσειας της υδραζίνης σε αιθανολικό διάλυμα της 4-φορμυλοαλδεΐδης, σε θερμοκρασία δωματίου. Το σχηματιζόμενο ίζημα διηθείται και λαμβάνονται οι ενώσεις (30) και (31).

3. Παρασκευή της 4-μεθυλο-7,8-διϋδρο-2H-[1]-βενζοπυρανο-2,7,8-τριόνης (37)

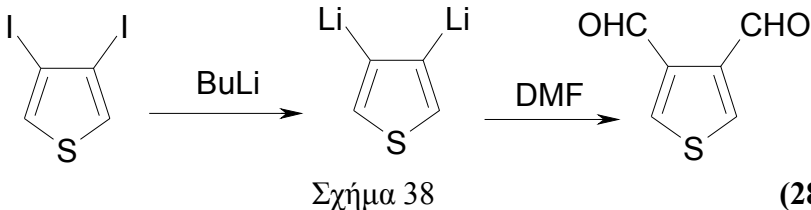


Σχήμα 37

Η 4-μεθυλο-7,8-διυδρο-2*H*-[1]βενζοπυρανο-2,7,8-τριόνη (37) παρασκευάστηκε από την 4-μεθυλο-7,8-διυδροξυ-2*H*-[1]βενζοπυρανο-2-όνη (40) με επίδραση διαλύματος τετραχλωρο-*ο*-βενζοκινόνης (chloranil) ως οξειδωτικού, σε άνυδρο αιθέρα στους $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ για 3 ώρες σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.⁸⁰

Η ένωση (40) παρασκευάζεται σύμφωνα με βιβλιογραφική μέθοδο⁸⁰ από πυρογαλόλη με επίδραση ακετοξικού αιθυλεστέρα, παρουσία SnCl_4 και κατεργασία με αραιό HCl .

4. Παρασκευή του διφορμυλο-3,4-θειοφαινίου (28)

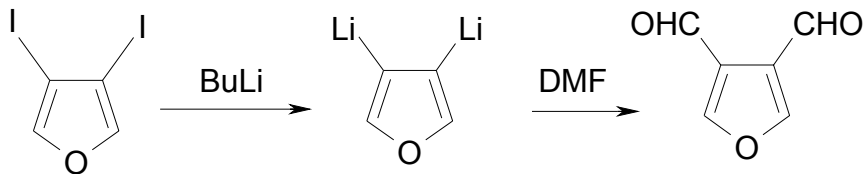


Σχήμα 38

(28)

Η ένωση (28) παρασκευάζεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία⁸¹ ως εξής: Διάλυμα διϊωδοθειοφαινίου σε διαιθυλαιθέρα, προστίθεται με ανάδευση σε διάλυμα *n*-βουτυλολιθίου σε θερμοκρασία $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Το *n*-βουτυλολιθίο παρασκευάζεται με ανάμιξη λιθίου και *n*-βουτυλοβρωμιδίου σε διαιθυλαιθέρα. Ακολουθεί ανάδευση και προσθήκη διαλύματος DMF σε αιθέρα. Στη συνέχεια αναδεύουμε, υδρολύουμε και εκχυλίζουμε με αιθέρα. Λαμβάνονται λευκοί κρύσταλλοι του προϊόντος σε απόδοση 59 %.

5. Παρασκευή του 3,4-διφορμυλο-φουρανίου (29)



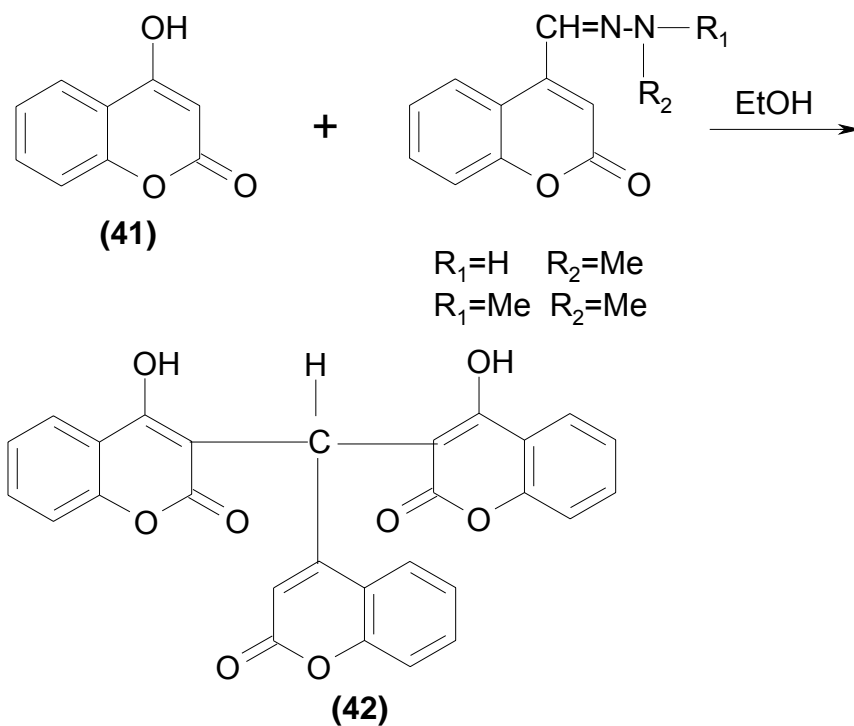
Σχήμα 39

Σε διάλυμα *n*-βουτυλολιθίου το οποίο παρασκευάζεται με λίθιο και *n*-βουτυλοβρωμίδιο προστίθεται διάλυμα διϊωδο-3,4-φουρανίου και ακολουθεί ανάδευση. Κατόπιν προστίθεται διάλυμα DMF σε αιθέρα και μετά από 24 ώρες υδρολύουμε, οξινίζουμε και εκχυλίζουμε με αιθέρα. Λαμβάνεται έτσι το προϊόν σε απόδοση 31,5 %.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

6. Αντίδραση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης (41) με την *N*-μεθυλδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (30), την *N,N*-διμεθυλδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (31) και την 4-φορμυλοκουμαρίνη. Σύνθεση της 4-υδροξυ-3[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2*H*-χρωμεν-4-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (42)

Η σύγκριση των λαμβανόμενων κηλίδων στα χρωματογραφήματα TLC των προϊόντων των δύο αυτών αντιδράσεων με αυτό του προϊόντος της αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης με την 4-φορμυλοκουμαρίνη (23) δίνει πληροφορίες για το είδος του μηχανισμού των αντιδράσεων αυτών. Πράγματι οι κηλίδες των λαμβανόμενων προϊόντων και των τριών αντιδράσεων έχουν το ίδιο R_f και επομένως και οι τρεις αυτές αντιδράσεις οδηγούν στο σχηματισμό του ίδιου προϊόντος, δηλαδή του (42). Έτσι στην περίπτωση της αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την *N*-μεθυλο- (30) και την *N,N*-διμεθυλδραζόνη, (31) και με βάση το σχ.24 (όπου R η υποκατεστημένη στην 4-θέση κουμαρίνη), έχουμε αρχικά πυρηνόφιλη προσβολή στον διπλό δεσμό C=N από τον 3'-C της 4-υδροξυκουμαρίνης, και στη συνέχεια κατά το σχηματισμό του διπλού δεσμού C=C, απομάκρυνση NH_2NHMe και NH_2NMe_2 αντίστοιχα. Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσβολή του δεύτερου μορίου της 4-υδροξυκουμαρίνης στον διπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα με αποτέλεσμα τον τελικό σχηματισμό της (46) (Σχήμα 40) :



Σχήμα 40

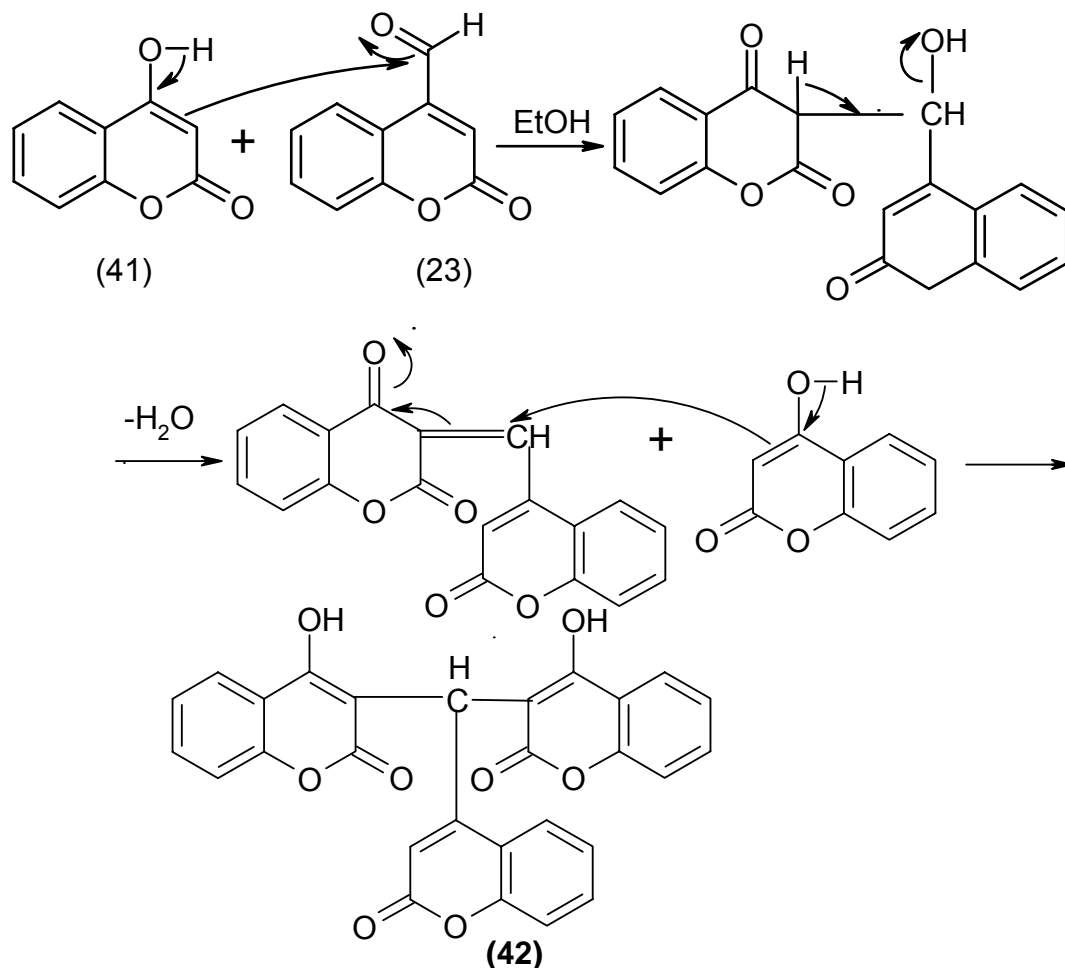
7. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με τις οξίμες του βενζαμιδίου (32), φαινυλακεταμιδίου (33), μ- (34) και π-τολουοαμιδίου (35) και 4-αμιδοκουμαρίνης (36)

Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με οξίμες, σε αναλογία moles δύο προς ένα, οδηγεί μετά από προσθήκη στον διπλό δεσμό $-CH=N-$ και απομάκρυνση υδροξυλαμίνης (NH_2OH) στο σχηματισμό δικουμαρινικού προϊόντος.

Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με τις ενώσεις (32), (33), (34), (35), και (36) (σε αναλογία moles 1:2) σε διαλύτη αιθανόλη δεν οδήγησε σε σχηματισμό κάποιου προϊόντος όπως φάνηκε από τον έλεγχο με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας. Επιχειρήθηκε αλλαγή του χρησιμοποιούμενου διαλύτη σε οξικό οξύ (glacial) καθώς η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης με βάσεις Schiff δεν οδηγεί σε καθαρό προϊόν παρουσία βάσης. Και πάλι όμως τα λαμβανόμενα TLC δεν έδειξαν τον σχηματισμό κάποιου προϊόντος.

8. Αντίδραση της ένωσης 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 4-φορμυλοκουμαρίνη (23). Σύνθεση της 4-υδροξυ-3[(4-υδροξυ-2-οξο-2H-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2H-χρωμεν-4-υλ)μεθυλο]-2H-χρωμεν-2-όνης (42)

Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (**41**) με α,β -ακόρεστες αλδεΐδες σε αιθανολικό διάλυμα ξεκινά με συμπύκνωση αλδολικού τύπου με αποτέλεσμα τον σχηματισμό 2,4-δικετοχρωμόνης. Ακολουθεί συμπύκνωση κατά Michael με δεύτερο μόριο 4-υδροξυκουμαρίνης απουσία καταλύτη (Σχήμα 41):



Σχήμα 41

Η αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (**41**) με την 4-φορμυλοκουμαρίνη (**23**) πραγματοποιείται με θέρμανση (reflux) σε διάλυμα αιθανόλης επί 60 ώρες. Το προϊόν (**42**) παραλαμβάνεται μετά από καθαρισμό του σχηματιζόμενου ιζήματος με χρωματογραφία στήλης. Η μικρή απόδοση (11 %) πιθανά οφείλεται στον σχηματισμό παραπροϊόντων καθώς και στην παρουσία μικρής ποσότητας αναλλοίωτης 4-φορμυλοκουμαρίνης μετά το τέλος της αντίδρασης.

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος είναι τα παρακάτω:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ	3.05 (br. s, 2H, -OH, εξαφανίζεται σε D_2O), 6.48 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (d, 1H $J=10,2$ Hz), 7.93 (s, 2H),
IR (Nujol) ν_{max} , cm^{-1}	3400, 1660, 1530, 1265, 1030
MS (m/z)	479 [(M-H) $^-$], 100], 345 (19), 273 (5),

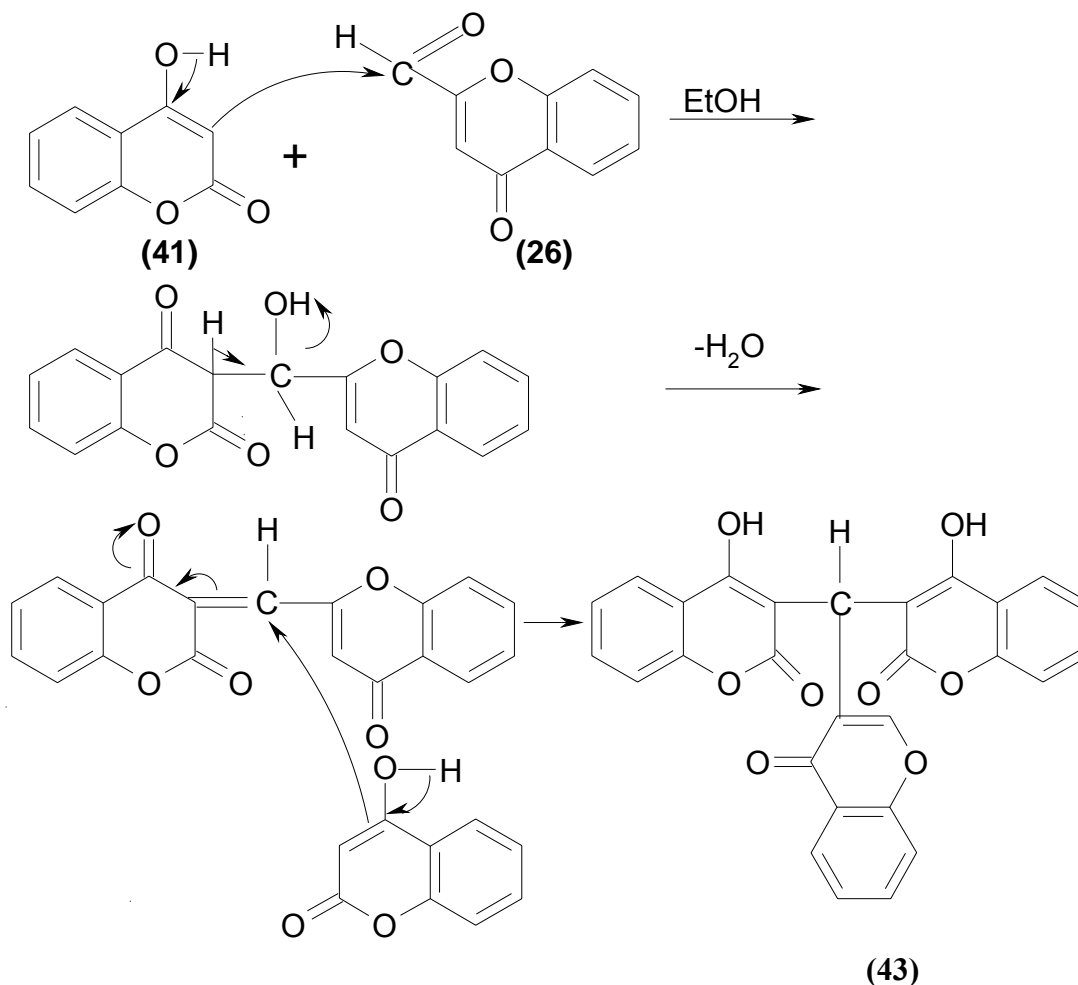
Η μελέτη των φασματοσκοπικών δεδομένων ($^1\text{H-NMR}$, MS, IR) του λαμβανόμενου προϊόντος συνηγορεί υπέρ της προτεινόμενης δομής (42).

Λήψη του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ σε D_2O είχε σαν αποτέλεσμα την εξαφάνιση της κορυφής σε δ 3.05 που υπήρχε στο $^1\text{H-NMR}$ φάσμα σε διαλύτη CDCl_3 . Επομένως η κορυφή αυτή θα πρέπει να αντιστοιχεί στα δύο υδροξυλικά πρωτόνια της ένωσης.

**9. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 3-φορμυλοχρωμόνη (26).
Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(4-οξο-4*H*-
χρωμεν-3-υλ)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (43)**

Κατά τη θέρμανση αιθανολικού διαλύματος της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 3-φορμυλοχρωμόνη (26), παραλαμβάνεται με διήθηση το προϊόν (43) (απόδοση 70 %).

Λαμβάνοντας υπόψη το σχήμα (27) ο μηχανισμός της αντίδρασης περιγράφεται παρακάτω:



Σχήμα 42

Η ένωση (43) εμφανίζει τα παρακάτω φασματοσκοπικά δεδομένα :

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), δ	2.65 (bs. s, 1H), 6.14 (bs. s, 1H), 7.36-7.38 (m, 5H), 7.47 (d, 1H $J=8.9$ Hz), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.02 (d, 2H $J=7.6$), 7.62 (d, 1H $J=7,6$ Hz), 11.63 (br. s, 1H, -OH, εξαφανίζεται με D_2O)
IR (Nujol) ν_{max} , cm^{-1}	3600, 1660, 1600, 1550, 1305, 1160, 1085
MS (m/z) (Σ. Ε %)	481 $[(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 463 (10), 453 (10), 404 (5), 309 (5), 305 (38)

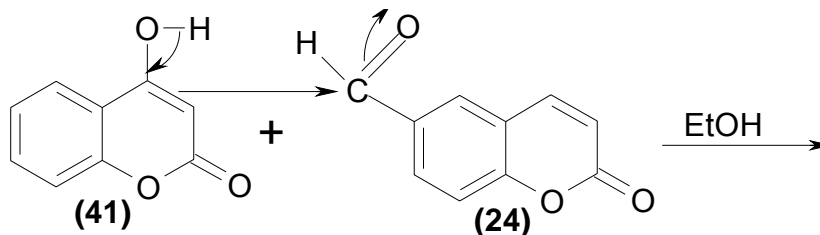
Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με την προτεινόμενη δομή (43).

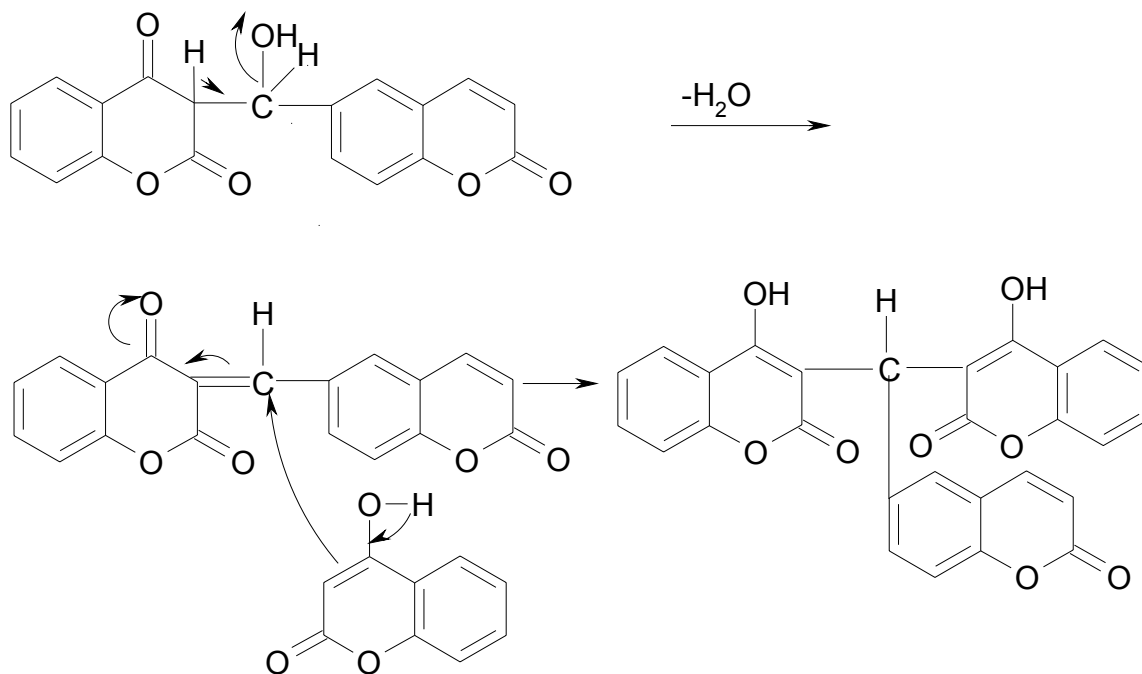
Λήψη του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ σε D_2O είχε σαν αποτέλεσμα την εξαφάνιση των κορυφών σε δ 2.65 και 11.63. Οι κορυφές αυτές επομένως αντιστοιχούν στα δύο υδροξυλικά πρωτόνια της ένωσης (43).

**10. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 6-φορμυλοκουμαρίνη (24).
Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2*H*-
χρωμεν-6-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (44)**

Κατά τη θέρμανση (reflux) μίγματος αιθανολικού διαλύματος 4-υδροξυκουμαρίνης με την 6-φορμυλοκουμαρίνη σχηματίζεται, μετά από διήθηση η ένωση (44), με απόδοση 26% (0,179 gr).

Ο μηχανισμός της αντίδρασης, με βάση το σχήμα 27, είναι ο παρακάτω:





(44)

Σχήμα 43

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης (44) είναι τα παρακάτω:

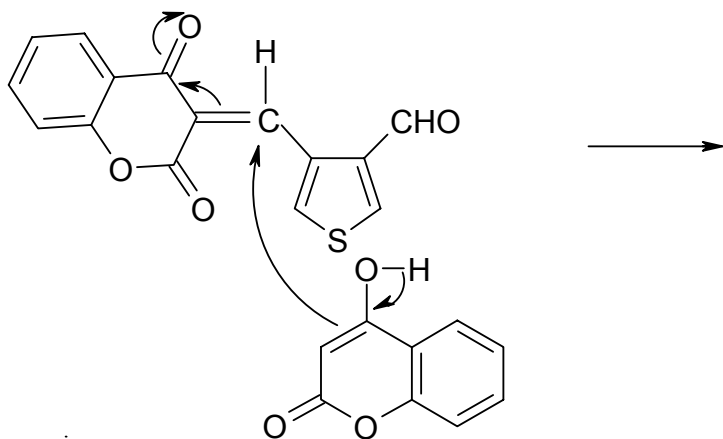
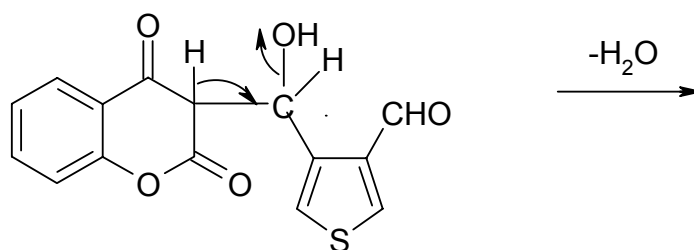
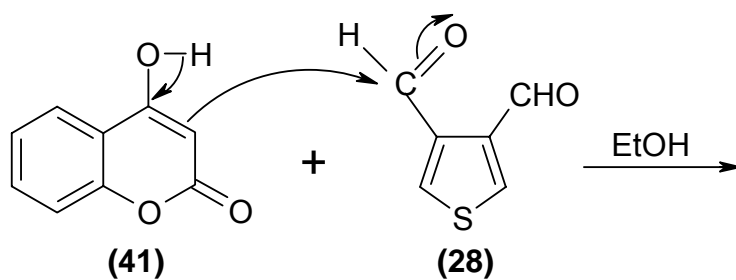
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ	6.12 (σ, 1H), 6.41 (d, 1H $J=8,88$ Hz), 7.24 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 8.01 (d, 1H $J=7.65$ Hz), 8.1 (d, 1H $J=8,88$) 11.37 (s, 1H), 11.58 (s, 1H)
IR (Nujol) ν_{max} , cm^{-1}	3450, 1665, 1305, 1270, 1100, 910
MS (m/z) (Σ. E %)	481 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 100], 475 (5), 453 (10), 379 (5), 374(5), 336 (5), 315 (15), 312 (5)

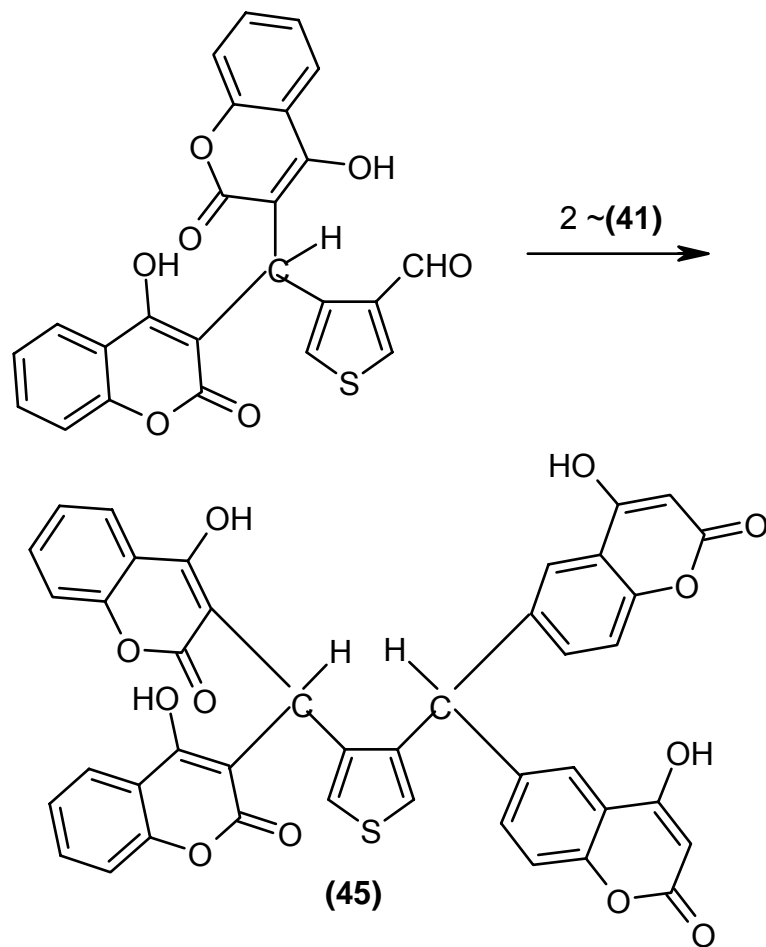
Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με την προτεινόμενη δομή (44).

**11. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με το 3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (28).
Σύνθεση της 3-[[4-[δι(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)μεθυλο]-3-θειονυλο}(4-
υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)μεθυλο]-4-υδροξυ-2*H*-χρωμεν-2-όνης (45)**

Κατά τη θέρμανση (reflux) ενός αιθανολικού διαλύματος της 4-υδροξυκουμαρίνης **(41)** με την **(28)** λαμβάνεται , μετά από διήθηση το προϊόν **(45)** σε απόδοση 78 %.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης, με βάση το σχήμα **(28)**, είναι ο παρακάτω:





Σχήμα 44

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα της ένωσης **(45)** είναι τα παρακάτω:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ	5.43 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.18 (d, 2H $J=5.$), 7.34-7.46 (m, 8H), 7.62-7.64 (m, 4H), 7.76 (d, 1H $J=7,6$ Hz), 7.80 (d, 1H $J=8,9$), 8.01 (d, 2H $J=7.6$), 10.30 (br. s, 1H, -OH, εξαφανίζεται με D_2O), 10.45 (br. s, 1H, -OH, εξαφανίζεται με D_2O), 10.90 (s, 1H, εξαφανίζεται με D_2O), 10.96 (s, 1H, -OH, εξαφανίζεται με D_2O)
IR (Nujol)	3425, 1660, 1600, 1550, 1200, 1075, 905, 870
MS (m/z) (Σ. Ε %)	753 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 25], 629 (15), 613 (5), 591 (54), 495 (5), 467 (10), 451 (19)

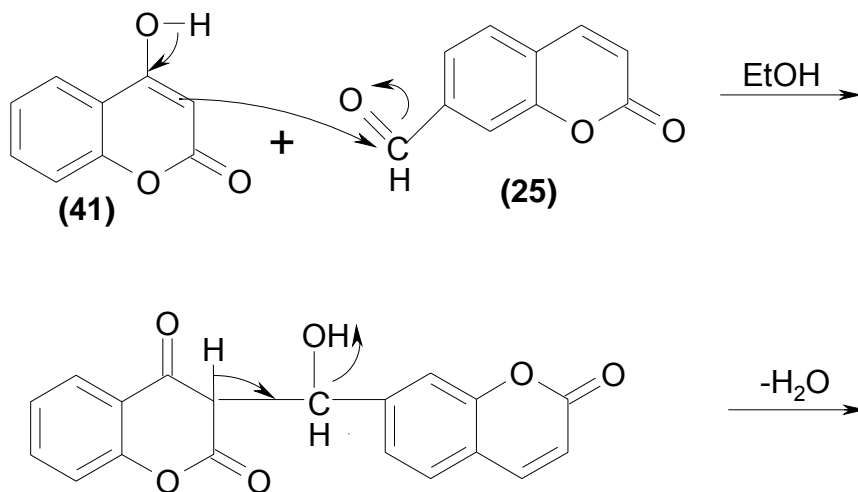
Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με την προτεινόμενη δομή **(45)**.

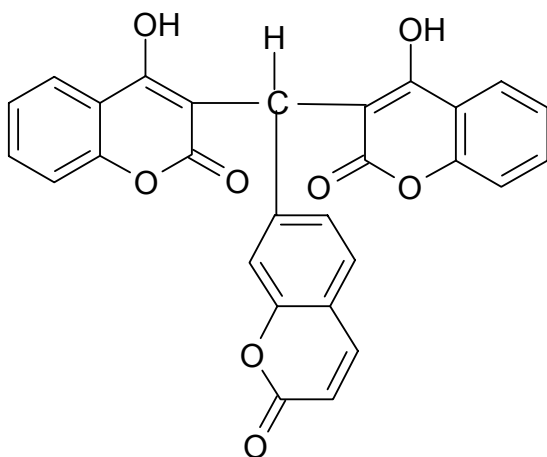
12. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με το 2,5-διμεθυλο-3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (27)

Θέρμανση (reflux) αιθανολικού διαλύματος της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την ένωση (27) δεν οδήγησε σε σχηματισμό κάποιου προϊόντος, πιθανά εξαιτίας της δυσκολίας προσέγγισης της 4-υδροξυκουμαρίνης λόγω της ύπαρξης των δύο μεθυλικών ομάδων στις θέσεις 2 και 5.

13. Αντίδραση της 4-υδροξυ-κουμαρίνης (41) με την 7-φορμυλο-κουμαρίνη (25)
Μίγμα αιθανολικού διαλύματος 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την ένωση (25) θερμαίνεται με επαναροή επί 60 ώρες και το σχηματίζεται δυσδιάλυτο ίζημα (0,599 gr), το οποίο θεωρήθηκε ότι είναι και το επιθυμητό προϊόν (46).

Ο μηχανισμός σχηματισμού του προϊόντος, με βάση το σχήμα (27), είναι ο εξής :



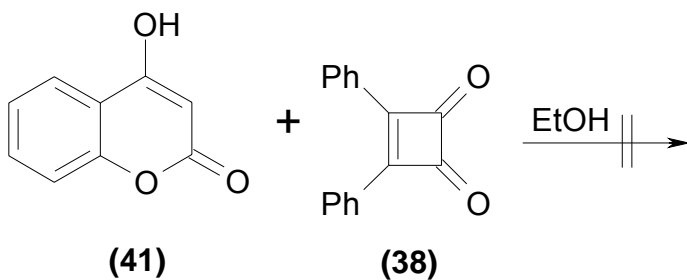


(46)

Σχήμα 45

Η αυξημένη δυσδιαλυτότητα του προϊόντος δεν επέτρεψε τη λήψη φασματοσκοπικών δεδομένων που θα οδηγούσαν στην ταυτοποίηση της δομής του.

14. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 2,3-δифαινυλοκυκλοβουτενοδιόνη (38)



(41)

(38)

Σχήμα 46

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή η συμπύκνωση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με κετόνες γίνεται με αντίδραση τύπου Michael σε αλκοολικό μέσο παρουσία όξινου ή βασικού καταλύτη (π.χ. αιθανόλη/αιθανολικό νάτριο).

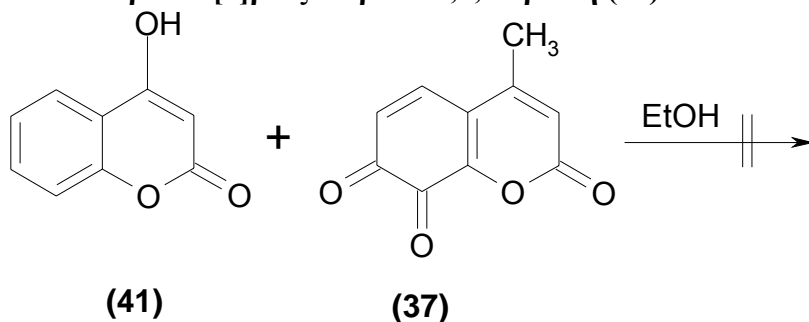
Στην περίπτωση της αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης με ο-κινόνες αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί ενζυμικά (σχ. 18), ενώ στην περίπτωση 6,7 ή 8-υποκατεστημένων

κουμαρινικών υποστρωμάτων, σε υδατική ακετόνη με οξικό νάτριο και σιδηρικούανιούχο κάλιο (σχ. 19).

Στην παρούσα διατριβή επιλέχθηκε η χρήση αιθανόλης ως διαλύτη (χωρίς την παρουσία καταλύτη) με σκοπό τη σύνθεση της 1,2-διϋδροξυ-3,4 διφαινυλο-3,4-δι-(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)-κυκλοβουτενοδιόνη-1,2.

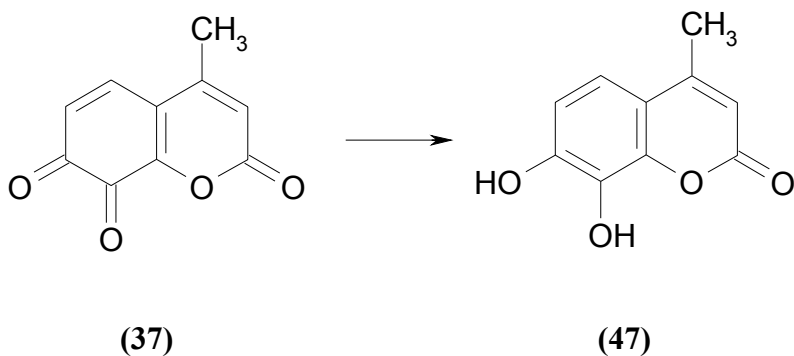
Τελικά η αντίδραση δεν οδήγησε στον σχηματισμό κάποιου προϊόντος πιθανώς λόγω της δυσκολίας της προσθήκης τύπου Michael της 4-υδροξυ-κουμαρίνης στο συζυγιακό σύστημα εξαιτίας της ύπαρξης των φαινυλικών υποκαταστατών στις θέσεις 3 και 4.

15. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 4-μεθυλο-7,8-διϋδρο-2*H*[1]βενζοπυρανο-2,7,8-τριόνη (37)



Σχήμα 47

Με βάση το σχήμα 29 και λόγω της ύπαρξης τριών συζυγιακών συστημάτων (1, 2 και 3) η συμπύκνωση τύπου Michael της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) θα μπορούσε να γίνει σε τρεις θέσεις στον C-4, 5 ή 6 με αποτέλεσμα τον σχηματισμό τριών διαφορετικών προϊόντων. Τελικά η αντίδραση δεν οδήγησε σε σχηματισμό προϊόντων πιθανώς λόγω της μετατροπής της τριόνης (37) στο αντίστοιχο διϋδροξυ-παράγωγο (47) :



Σχήμα 48

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΕΣ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Παρασκευή της 4-μεθυλοκουμαρίνης (39) (Σχ. 33)

Μίγμα ο-υδροξυακετοφαινόνης (5,42 gr, 0,04 mol) και αιθοξυκαρβονυλοομεθυλενοτριφαινυλο-φωσφορανίου (18,29 gr, 0,052mol) θερμαίνεται (reflux) για 24 ώρες. Το λαμβανόμενο μίγμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης, με διαλύτη ανάπτυξης μίγμα πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα σε αναλογία 4:1. Λαμβάνεται έτσι η 4-μεθυλο κουμαρίνη (39) σε απόδοση 90%.

2. Παρασκευή της 4-φορμυλοκουμαρίνης (23) (Σχ. 33)

Μίγμα 4-μεθυλοκουμαρίνης (8,7 gr, 0,054 mol) και διοξειδίου του σεληνίου (9,05 gr, 0,08 mol) θερμαίνεται με ανάδευση, χωρίς διαλύτη στους 85-95°C για 45 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο. Στη συνέχεια διηθείται το μαύρο ίζημα του σεληνίου. Το αλμόλοιπο ξηραίνεται με αν. Na₂SO₄ και παραλαμβάνεται το προϊόν (8,7 gr, απόδοση 92%).

Σ.τ. 155-156°C (από πετρελαϊκό αιθέρα/οξικό αιθυλεστέρα).

Βιβλ. σ.τ.⁸³ 155-157°C.

3. Παρασκευή της 4-μεθυλο-7,8-διϋδρο-2H-[1]βενζοπυρανο-2,7,8-τριόνης (37) (Σχ. 37)

Σε διάλυμα της 4-μεθυλο-7,8-διϋδροξυ-2H-[1]-βενζοπυρανο-2-όνης (2,8 gr, 1,46 mole) σε άνυδρο διοξάνιο (50 ml) προστίθεται σταδιακά διάλυμα τετραχλωρο-ο-βενζοκινόνης (3,606 gr, 0,0146 mole) σε άνυδρο αιθέρα (60 ml), με ισχυρή μαγνητική ανάδευση. Το μίγμα ψύχεται στους 15 °C για 2 ώρες, οπότε καταβυθίζεται, διηθείται και παραλαμβάνεται η ο-κινόνη (απόδοση 84%).

Σ.τ. 105-107°C

Βιβλ. σ.τ.⁸⁴ 107°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ:2,30 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 6,45 (d, 1H, J=7Hz), 7,42 (d, 1H, J=7Hz)

4. Παρασκευή της *N*-μεθυλδραζόνης της 4-φορμυλοκουμαρίνης (30) (Σχ. 36)

Διάλυμα της 4-φορμυλοκουμαρίνης (0,522 gr, 3 mmol) και *N*-μεθυλδραζίνης (0,138 gr, 3 mmol) σε απόλυτη αιθανόλη (25 ml) αναδεύεται ισχυρά για 1 ώρα. Το ίζημα που σχηματίζεται διηθείται και λαμβάνεται το προϊόν (0,427gr, απόδοση 70%), με σ.τ. 139-140 °C (από πετρελαϊκό αιθέρα/οξικό αιθυλεστέρα). Τα αναλυτικά και φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος είναι τα εξής:

IR (nujol) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3260, 1715, 1595, 1575, 1510

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.12 (s,3H), 6.49 (s, 1H), 7.20-7.60 (m, 5H), 8.38 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)

MS (m/z) (Σ.Ε.%) : 202 (M+, 89), 187 (32), 174 (30), 158 (21), 146 (8), 131 (100),
115(20), 103 (40), 89 (28), 77 (29)

5. Παρασκευή της *N,N*-διμεθυλδραζόνης της 4-φορμυλοκουμαρίνης (31) (Σχ. 33)

Διάλυμα της 4-φορμυλοκουμαρίνης (0,522 gr), και της *N,N*-διμεθυλδραζίνης (0,160 gr) σε απόλυτη αιθανόλη, αναδεύεται ισχυρά για τέσσερις ώρες. Μετά από συμπύκνωση πέφτει ίζημα. Στη συνέχεια γίνεται διήθηση και ανακρυστάλλωση με πετρελαϊκό αιθέρα/οξικό αιθυλεστέρα. Λαμβάνονται 0,423 mg προϊόντος (απόδοση 65%).

6. Παρασκευή του 3,4-διφορμυλοθειοφαινίου (28) (Σχ. 38)

Διάλυμα 7,78 gr (0,023 mol) δϊώδο-3,4-θειοφαινίου σε 20 ml διαιθυλαιθέρα, προστίθεται με ανάδευση σε διάλυμα *n*-βουτυλολιθίου (σε θερμοκρασία 60°C) το οποίο παρασκευάζεται από 0,96 gr λιθίου και 9,6 gr (0,07 mol) *n*-βουτυλοβρωμιδίου σε 18 ml διαιθυλαιθέρα. Ακολουθεί ανάδευση για 1 ώρα και κατόπιν προσθέτουμε στους 55-60 °C

διάλυμα 4,2 gr (0,0575 mol) DMF σε διαιθυλαιθέρα. Ακολουθεί ανάδευση για 5 ώρες, υδρόλυση και εκχύλιση με αιθέρα. Λαμβάνονται λευκοί κρύσταλλοι προϊόντος, σ.τ. 81 °C (βιβλ.),⁸² σ.τ. 78-°80 C, από διαιθυλαιθέρα, διαλυτοί σε χλωροφόρμιο, μεθανόλη και αιθανόλη. Απόδοση 58,5%.

Στοιχειακά ανάλυση για C₆H₄O₂S :

Υπολ. % : C 51,41 H 2,87 S 22,87

Βρεθ. : C 51,58 H 3,02 S 22,76

IR (KBr) cm⁻¹: 1 απλή απορρ. CO στα 1678, 1505, 1445, 1162, 875, 835, 818, 720.

7. Παρασκευή του 3,4-διφορμυλφουρανίου (29) (Σχ. 39)

Σε διάλυμα *n*-βουτυλολιθίου το οποίο παρασκευάζεται από 1,16 gr λιθίου και 11,6 gr (0,085 mol) *n*-βουτυλοβρωμιδίου, προστίθενται (στους 55 °C) 9 gr (0,028 mol) διϋωδο-3,4-φουρανίου και ακολουθεί ανάδευση για 1 ώρα στην ίδια θερμοκρασία. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα 4,92 gr (0,067 mol) DMF σε αιθέρα και το μίγμα αφήνεται για 24 ώρες. Ακολουθεί υδρόλυση, οξίνιση, εκχύλιση με αιθέρα και απομάκρυνση του διαλύτη. Λαμβάνονται 1,1 gr (9 mmol) προϊόντος. Σ.τ. 78 °C, (βιβλ.⁸² 78 °C), απόδοση 31,5 %.

B. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

8. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την *N,N*-διμεθυλυδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (31) (Σχήμα 40). Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2*H*-χρωμεν-4-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (42) (Σχ. 37)

Σε 1,5 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,077 gr (0,462 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,050 gr (0,231 mmol) της ένωσης (31) και το σύστημα θερμαίνεται με επαναροή για 24 hrs. Η αντίδραση παρακολουθείται με T.L.C. (διαλύτης ανάπτυξης : ακετόνη/ τολουόλιο=1:1) Μετά το τέλος της αντίδρασης το

προϊόν 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2*H*-χρωμεν-4-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνη (42) παραλαμβάνεται με διήθηση.

Βάρος προϊόντος 0,045 gr (απόδοση 37 %)

Σ.τ. >300 °C

9. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την *N*-διμεθυλδραζόνη της 4-φορμυλοκουμαρίνης (31) (σχ. 40). Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2*H*-χρωμεν-4-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (42) (Σχ. 40)

Σε 1,5 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,082 gr (0,496 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,050 gr (0,248 mmol) της ένωσης (31) και το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 24 ώρες. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης παρατηρείται μεταβολή χρώματος από κίτρινο σε καφέ-κίτρινο. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με T.L.C. (με ακετόνη/τολουόλιο σε αναλογία 1:1). Το μίγμα της αντίδρασης στη συνέχεια διηθείται για την παραλαβή του προϊόντος (42).

Βάρος προϊόντος 0,020 gr (απόδοση 40 %)

Σ.τ. >300 °C

10. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξ-κουμαρίνης (41) με την οξίμη του βενζαμιδίου (32)

α) Σε 2 ml οξικού οξέος (glacial) προστίθενται 0,061 gr (0,367 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41), και στο διάλυμα προστίθενται 0,050 gr (0,367 mmol) της ένωσης (32). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 24 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : ακετόνη/τολουόλιο= 1:1).

β) Σε 4 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,219 gr (1,324 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41) και στη συνέχεια προστίθενται 0,090 gr (0,662 mmol) της ένωσης (32). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 48 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (έλεγχος με T.L.C. : ακετόνη/τολουόλιο / 1:1).

11. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την οξίμη του φαινυλακεταμιδίου (33)

Σε 1,6 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,088 gr (0,532 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,040 gr (0,266 mmol) της ένωσης (33). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 24ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : ακετόνη/τολουόλιο / 1:1).

12. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την οξίμη του μ-τολουοαμιδίου (34)

Σε 1,2 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,067 gr (0,406 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,030 gr (0,203 mmol) της ένωσης (34). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 24 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : ακετόνη/τολουόλιο = 1:1).

13. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την οξίμη του π-τολουοαμιδίου (35)

Σε 1,2 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,067 gr (0,406 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,031 gr (0,203 mmol) της ένωσης (35). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 24 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C : ακετόνη/τολουόλιο = 1:1).

14. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την οξίμη της 4-αμιδο-κουμαρίνης (36)

Σε 4,1 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,227 gr (1,372 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,140 gr (0,686 mmol) της ένωσης (36). Το όλο σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 72 ώρες. Πρακτικά δεν υπήρξε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C.: ακετόνη/τολουόλιο = 1:1).

15. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 2,3-διφαινυλοκυκλοβουτενοδιόνη (38) (Σχ. 46)

Σε 15,4 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,050 gr (5,128 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,600 gr (2,564 mmol) της ένωσης (38). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 60 ώρες . Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C.: ακετόνη/τολουόλιο =1:1).

16. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 4-μεθυλο-7,8-διϋδρο-2H[1]βενζοπυρανο-2,7,8-τριόνη (37) (Σχήμα. 47)

Σε 7,5 ml ζεστής αιθανόλης προστίθενται 0,414 gr (2,5 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,220 gr (1,25 mmol) της ένωσης (37). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 60 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : ακετόνη/τολουόλιο =1:1).

17. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 4-φορμυλοκουμαρίνη (23). Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2H-χρωμεν-3-υλο)(2-οξο-2H-χρωμεν-4-υλο)μεθυλο]-2H-χρωμεν-2-όνης (42) (σχ. 41)

Σε 34,5 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 1,905 gr (11,494 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 1 gr (5,747 mmol) 4-φορμυλοκουμαρίνης (23). Το μίγμα θερμαίνεται σε reflux για 60 ώρες. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης παρατηρήθηκε μεταβολή του χρώματος του μίγματος της αντίδρασης από πορτοκαλί σε καφέ. Κατόπιν το μίγμα διηθείται και το στερεό υπόλειμμα διαχωρίζεται με χρωματογραφία στήλης [πετρελαϊκός αιθέρας-οξικός αιθυλεστέρας (από 1:1 μέχρι 1:4)]. Λαμβάνεται το προϊόν (55 mg, απόδοση 11%) με σ.τ. >300°C, μετά από ανακρυστάλλωση από μεθανόλη, το οποίο εμφανίζει και τα εξής φασματοσκοπικά δεδομένα :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (br. s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.41 (m, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.60 (s, 1H) 7.73 (d, 1H $J=10,2$ Hz), 7.93 (s, 2H)

IR (Nujol) ν_{max} , cm^{-1} : 3400, 1660, 1530, 1265, 1030

MS (m/z) (Σ .E %) : 479 ($[\text{M-H}]^-$, 100), 345 (19), 273 (5)

18. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την 6-φορμυλοκουμαρίνη (24).
Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-6-υλο)μεθυλο]-2*H*-χρωμεν-2-όνης (55) (σχ. 43)

Σε 8,6 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,476 gr (2,874 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,250 gr (1,437 mmol) 6-φορμυλοκουμαρίνης (24), και το μίγμα θερμαίνεται σε reflux για 43 ώρες (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας =1:3). Ακολουθεί διήθηση και το λαμβανόμενο προϊόν ανακρυσταλλώνεται από διοξάνιο (σ.τ. 270-272 °C, 0,179 gr, απόδοση 26%).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος είναι τα εξής:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.12 (s, 1H), 6.41 (d, 1H J=8,88 Hz), 7.30 (m, 1H),
7.24 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 8.01 (d, 1H
J=7,65 Hz), 8.1 (d, 1H J=8,88 Hz), 11.37 (s, 1H),
11.58 (s, 1H)

IR (Nujol) ν_{max}, cm⁻¹ : 3450, 1665, 1560, 1305, 1270, 1100, 910

MS (m/z) (Σ.Ε%) : 481 ([M+H]⁺, 100), 475 (5), 453 (10), 379 (5), 374
(5), 336 (5), 312 (5), 305 (15)

19. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την ένωση 7-φορμυλοκουμαρίνη (25) (Σχήμα 42)

Σε 13,8 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 0,762 gr (4,624 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,400 gr (2,312 mmol) 7-φορμυλοκουμαρίνης (25) και ακολουθεί θέρμανση του μίγματος με επαναροή για 60 ώρες (διαλύτης ανάπτυξης TLC : πετρελαϊκός αιθέρας / οξικός αιθυλεστέρας = 1 : 3)

Ακολουθεί διήθηση για την παραλαβή του προϊόντος (0,599 gr, απόδοση 26 %). Το λαμβανόμενο προϊόν είναι πολύ δυσδιάλυτο και για το λόγο αυτό δεν ήταν δυνατός ο καθαρισμός του π.χ. με ανακρυστάλλωση ούτε και η λήψη φασματοσκοπικών δεδομένων.

20. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την ένωση 3-φορμυλοχρωμόνη (26). Σύνθεση της 4-υδροξυ-3-[(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)(4-οξο-4*H*-χρωμεν-3-υλ)μεθυλο]2*H*-χρωμεν-2-όνης (26) (Σχήμα 39)

Σε 22,9 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 1,238 gr (7,427 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια προστίθενται 0,650 gr (3,736 mmol) της 3-φορμυλοχρωμόνης (26) και το μίγμα θερμαίνεται σε reflux για 54 ώρες. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης παρατηρείται μεταβολή του χρώματος του μίγματος της αντίδρασης από κίτρινο σε άσπρο (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. :πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας = 1:1). Στη συνέχεια το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση και καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση με διοξάνιο (σ.τ. 229-232 °C, 0,179 gr, απόδοση 70%).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος είναι τα εξής :

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.65 (br. s, 1H), 6.14 (br. s, 1H), 7.36-7.38 (m, 5H), 7.47 (d, 1H J=8,9 Hz), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.62 (d, 1H J=7,6 Hz), 7.91 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, J=7,6 Hz), 11.63 (br. s, 1H)

IR (Nujol) ν_{max}, cm⁻¹ :3600, 1660, 1600, 1550, 1305, 1160, 1085

MS (m/z) (Σ.Ε%) :481 ([M+H]⁺, 100), 463 (10), 453 (10), 404 (5), 309 (5), 305 (38)

21. Αντίδραση της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με την ένωση 3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (29). Σύνθεση της 3-[[4-[δι(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλο)μεθυλο]-3-θειονυλο}(4-υδροξυ-2-οξο-2*H*-χρωμεν-3-υλ)μεθυλο]-4-υδροξυ-2*H*-χρωμεν-2-όνης (45) (Σχήμα 41)

Σε 12,9 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 1,421 gr (8,572 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στη συνέχεια στο διάλυμα προστίθενται 0,300 gr (2,143 mmol) της ένωσης (29). Το σύστημα θερμαίνεται σε reflux για 7 ώρες (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. :πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας = 1:1). Κατόπιν το προϊόν (45) λαμβάνεται με διήθηση και καθαρίζεται με ανακρυστάλλωση από διοξάνιο (σ.τ. 272-274 °C, 1,225 gr, 78% απόδοση).

Τα φασματοσκοπικά δεδομένα του προϊόντος είναι τα ακόλουθα :

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.43 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 7.18 (d, 2H $J=5,1$ Hz), 7.34-7.46 (m, 8H), 7.62-7.64 (m, 4H), 7.76 (d, 1H $J=7,6$ Hz), 7,80 (d, 1H $J=8,9$ Hz), 8.01 (d, 1H $J=7,6$ Hz), 10.30 (br. s, 1H), 10.45 (br. s, 1H), 10.90 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).

IR (Nujol) ν_{max} , cm^{-1} : 3425, 1660, 1600, 1550, 1200, 1075, 905, 870

MS (m/z) (Σ .E%) : 753 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 25), 629 (15), 613 (5), 591 (54), 495 (5), 467 (10), 451 (19)

22. Προσπάθεια αντίδρασης της 4-υδροξυκουμαρίνης (41) με το 2,5-διμεθυλο-3,4-διφορμυλοθειοφαίνιο (27)

Σε 14,3 ml θερμής αιθανόλης προστίθενται 1,578 gr (9,524 mmol) 4-υδροξυκουμαρίνης (41). Στο διάλυμα αυτό προστίθενται στη συνέχεια 0,400 gr (2,381 mmol) της ένωσης (27). Το μίγμα θερμαίνεται σε reflux για 13 ώρες (διαλύτης ανάπτυξης T.L.C. : πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας =1:1). Δεν παρατηρήθηκε αντίδραση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. G. Samuelson, “Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης”, **1996**.
2. Σημειώσεις επί των παραδόσεων της Β. Ιγνατιάδου-Ραγκούση, **1988**.
3. D. H. Murray, I. Mendez and S. A. Brawn, “*The Natural Coumarins*”, J. Willey & Sons Ltd, New York, **1982**.
4. Παραπομπή 3, F. M. Dean, *Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds*, Butterworth, London, **1983**.
5. R. K. Crowden, *Phytochemistry* **1984**, 8, 1963.
6. E. L. Rice, *Allelopathy*, Academic Press, New York, **1974**.
7. J. Carbonnier and D. Molho, *Bull. Mus. Natl. Hist. Nat. Sci. Phys.-Chem.* **1978**, 19, 17.
8. J. R. Braud and T. Y. Toribara, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 52, 511.
9. S. A. Brown, *Lloydia*, **1963**, 26, 211.
10. W. C. Evans, “*Trease and Evans’ Pharmacognosy*”, 13th Edition **1989**.
11. G. Samuelson, “Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης”, **1996**.
12. Παραπομπή 3, Κεφάλαιο 1, σελ. 2.
13. V. E. Tyler, L. R. Brady, J. E. Robbers “*Pharmacognosy*”, 9th Edition, **1988**.
14. P. M. Dewick, “*Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach*”, **1997**.
15. Παραπομπή 3, Κεφάλαιο 1, σελ. 2.
16. F. Dall’ Acqua, S. Caffieri and G. Rodighiero, NATO ASI Ser. A 85, 259 (**1985**).
17. M. Jetter and N. D. Heindel, *J. Heterocycl. Chemistry* **1990**, 27, 995.
18. L. Musajo, G. Rodighiero, G. Caporale, F. Dall’ Acqua, S. Marciani, F. Bordin, F. Baccichetti and R. Bevilacqua, *Sunlight and Man*, University of Tokyo Press, σελ. 369, **1974**.
19. F. A. Macias, G. M. Massanet, F. Rodriguez-Luis and J. Salva, *Magn. Res. Chem.* **1989**, 653.
20. R. J. Hodgkiss, G. W. Jones, A. Long, R. W. Middleton, J. Parrick, M. R. L. Straford, P. Wardman, and G. D. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2268.
21. T. R. Sheshradi and Vishwapaul, *J. Sci. Ind. Res.* **1973**, 32, 227.
22. K. V. Masrani, H. S. Rama, S. L. Bafna, *J. App. Chem. Biotechnol.* **1974**, 24, 331.
23. B. E. Nielsen and J. Lemmich, *Acta Chem. Scand.* **1964**, 18, 932.

24. A. R. Katritzky, and C. W. Rees, “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”, Ed. K. Potts, Pergamon Press, Oxford, **1984**, Vol. 3, σελ. 582.
25. Παραπομπή 3, σελ. 37-39.
26. T. J. Batterham and J. A. Lamberton, *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 1305.
27. H. Duddeck and M. Kaiser, *Org. Magn. Res.* **1982**, 20, 55.
28. H. Duddeck and M. Kaiser, *Org. Magn. Res.* **1982**, 20, 55.
29. C. S. Barnes and J. L. Occolowitz, *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 975.
30. H. Budzikiwicz, C. Dierassi, D. H. Williams “*Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectroscopy*”, Vol. 2, Holden Day, San Francisco, **1964**.
31. J. L. Occolowitz and G. L. White, *Aust. J. Chem.* **1968**, 21, 997.
32. V. M. Thakor and R. C. Shah, *J. Univ. Bombay Sect. A* **1947**, 16, 38.
33. R. Anschutz, Liebigs, *Ann. Chem* **1909**, 367.
34. W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahman, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2288.
35. M. A. Stahman, C. F. Huebner and K. P. Link, *ibid.* **1941**, 138, 529.
36. C. F. Huebner and K. P. Link, *ibid.* **1941**, 138, 529.
37. W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahman, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2288.
38. D. Anker and C. Mentzer, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1967**, 6, 2230.
39. W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahman, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2288.
40. Breslow and Houser, *ibid.* **1940**, 62 2385.
41. G. Appendino, G. Cravotto, S. Tagliapietra and G. M. Nano, *Helvetica Chimica Acta* **1990**, 73, 1865.
42. G. Appendino, S. Tagliapietra and G. M. Nano, *Phytochemistry* **1988**, 27. 944.
43. L. F. Tietze, T. Eischer, “*Reactionen und Synthesen im Organisch-Chemischen, Praktikum*” Thieme Verlag, Stuttgart, **1981**, p.387.
44. G. J. Yakatan, R. J. Junaev, S. G. Shulman, *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 749.
45. A. G. Gonzalez, Z. D. Jorge, F. Rodriguez-Luis, *Ann. Quim. Sect.* **1943**, 79, 265.
46. D. W. Hutchinson, J. A. Tomlinson, *Tetrahedron* **1969**, 25, 2531.

47. G. Appendino, G. Cravotto, S. Tagliapietra, S. Ferraro, G. M. Nano, G. Palmisano, *Helvetica Chimica Acta* **1991**, *74*, 1451.
48. a. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5241.
b. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3910.
c. R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5939.
49. G. Appendino, G. Cravotto, L. Toma, R. Annunziata, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5556.
50. A. G. Gonzalez, Z. D. Jorge, F. Rodriguez-Luis, *Ann. Quim. Sect.* **1943**, *79*, 265.
59. M. Ikawa, M. A. Stahman, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *66*, 902.
51. M. Ikawa, M. A. Stahman, K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *66*, 902.
52. B. Lother, *Phytopathology* **1945**, *15*, 407;
Chem. Abstr. **1952**, *46*, 11544.
53. R. A. Michaeli, A. N. Booth, A. L. Livingston and E. M. Bickoff, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 321;
M. Darbarwar, V. Sundaramurthy and N. V. Subbarao, *J. Sci. & Indus. Res.* **1976**, *35*, 297.
54. D. R. Perrin, and W. Bottomley, *Nature* **1961**, *191*, 76;
T. R. Govindachary., K. Nagarajan and B. R. Pai, *J. Chem. Soc.* **1956**, 629;
Chem. Abstr. **1986**, *104*, 75004d;
E M. Bickoff., R. L. Lyman, A. L. Livingston and A. N. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3969.
55. G. Pandey, C. Muralikrishna and U. T. Bhalerao, *Tetrahedron* **1989**, *45* (21), 6867.
56. I. Tabakovic, Z. Grujic and Z. Bejtoviz, *J. Heterocyclic Chemistry* **1983**, 635;
Z. Grujic, I. Tabacovic. and M. Trkownik, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4832.
57. F. Minisci, A. Citterio, E. Vismara, F. Fontana, Bernadirin S. D. and Corialle M., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 728;
S. R. Angle, and D. K. Turnbull, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *111*, 1136.
58. R. Z. Kazandjian and A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5488.
59. M. Darbarwar, V. Sundaramurthy, *Synthesis* **1982**, 350.
60. L. J. Heuser, C. F. Anderson, H. E. Applegate, E. H. Bohme, J. E. Dolfini and M. S. Puar, *J. Org. Chem* **1974**, *39*, 3929.

61. A. K. Bose, J. C. Kapur, S. D. Sharma and M. S. Manhas, *Tetrahedron Letters* **1973**, 2319.
62. S. Y. Dike and J. R. Merchant, *Tetrahedron Letters* **1978**, 38, 3607.
63. K. Fucik, Z. Prochazka, L. Labler, J. Strof, *Nature* **1950**, 166, 830.
64. R. A. Toscano, L. J. Alfaro and J. G. Arila, *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 589.
65. D. Egan, R. O' Kennedy, E. Moran D. Cox, E. Prosser and R. D. Thornes, *Drug Metabolism Reviews* **1990**, 22, 503.
66. Κ. Φυλακτακίδου, Διδακτορική διατριβή, Θεσσαλονίκη, **1997**.
67. F. Rokopf, J. Kraus and G. Franz, *Planta Med.* **1990**, 56, 671.
68. R. B. Arora, N. R. Krishnaswamy, T. R. Seshadri, S. P. Setu, B. R. Sharma, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 121.
69. H. Mitsuya, M. Popovic, R. Yarchoan, S. Matsushita, R. C. Gallo, S. Broder, *Science* **1984**, 226, 172.
70. L. D. Kaplan, P. R. Wolfe, P. A. Volberding, P. Feorino, J. A. Levy, D. Abrahams, D. Kiprov, R. Wong, L. Kaufman, M. S. Gottlieb, *Am. J. Med.* **1997**, 82, 615.
71. H. Mitsuya, and S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 1911.
72. E. De Clercq, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2491.
73. M. R. Fesen, Y. Pommier, F. Leteurte, S. Hiroguchi, J. Yung, K. Kohn, *Biochem. Pharmacol.* **1994**, 48, 595.
74. C. Stanwell, B. Ye, S. H. Yuspa, T. R. Jr. Burke, *Biochem. Pharmacol.*, in press.
75. A. Mazumder, S. Wang, N. Meamati, M. Nicklaus, S. Sunder, J. Chen, G. W. A. Milne, W. G. Rice, T. R. Burke, Jr., and Y. Pommier, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2472.
76. H. Zhao, N. Neamati, H. Hong, A. Mazumder, S. Wang, S. Sunder, G. Milne, Y. Pommier and T. R. Burke Jr., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 242.
77. R. S. Mali and V. J. Yadav, *Synthesis* **1977**, 464.
78. N. Cairns, L. M. Harwood, D. P. Astles and A. Orr, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 182; N. Cairnes, L. M. Harwood and D. P. Astles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 750.
79. O. Dann and G. Mylius, *Justus Liebigs Ann. Chem* **1961**, 26, 240.
80. D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 4024.

81. M. Robba, B. Roques, M. Bonhomme, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1967**, 7, 2195.
82. M. C. Zaluski, M. Robba, M. Bonhomme, *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1970**, 5, 1838.
83. M. V. Strandtmann, D. Connor and J. Shavel Jr., *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, 175.
84. S. S. Ghabrial, I. Thomsen, and K. Torsell, *Acta Chem. Scand.* **1987**, B41, 426.