

4/88

CMCRCZ 17(4), 201-267(1988)

ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΝΕΑ ΣΕΙΡΑ

CHIMIKA CHRONIKA

NEW SERIES

**AN INTERNATIONAL EDITION
OF THE ASSOCIATION OF GREEK CHEMISTS**

CHIMICA CHRONIKA, NEW SERIES

Volume 17, No 4, p.p. 201-267 December (1988)

CHIMIKA CHRONIKA / NEW SERIES

Published by the Association of Greek Chemists

27, Kaningos Street, Athens 106 82, Greece

MANAGING COMMITTEE

Dimitrios KESSISOGLOU, Georgia MARGOMENOU-LEONIDOPOULOU, Angeliki PAPATHA-NASOPOULOU, Theodora VAKIRJI, Roula SCOULICA

Ex. officio Members: X. PAPAIOANNOU (Repr. Gen. Secretary of G.C.A.)

J. KARABASSIS (Treasurer of G.C.A.)

EDITORS - IN - CHIEF

I. DILARIS, G. MARGOMENOU-LEONIDOPOULOU

EDITORIAL ADVISORY BOARD

N. ALEXANDROU

Org. Chem., Univ. Salonica

A. ANAGNOSTOPOULOS

Inorg. Chem. Tech. Univ. Salonica

D. BOSKOU

Food Chem., Univ. Salonica

P. CATSOULACOS

Pharm. Chem., Univ. Patras

C.A. DEMOPOULOS

Biochemistry, Univ. Athens

C.E. EFSTATHIOU

Anal. Chem., Univ. Athens

A.E. EVANGELOPOULOS

Biochemistry, N.H.R.F., Athens

S. FILIANOS

Pharmacognosy, Univ. Athens

D.S. GALANOS

Food Chem., Univ. Athens

P. GEORGAKOPOULOS

Pharm. Techn., Univ. Salonica

I. GEORGATSOVS

Biochemistry, Univ. Salonica

M.P. GEORGIAIDIS

Org./Med. Chem., Agr. Univ. Athens

N. HADJICHRISTIDIS

Polymer Chem., Univ. Athens

T.P. HADJIOANNOU

Anal. Chem., Univ. Athens

N. HADJILIADIS

Gen. Inorg. Chem., Univ. Ioannina

E. HADJLOUDIS

Photochem., N.R.C. -D-, Athens

P.V. IOANNOU

Depart. Chem. Univ. Patras

D. JANNAKOUDAKIS

Phys. Chem., Univ. Salonica

V. KAPOULAS

Biochemistry, Univ. Ioannina

M.I. KARAYANNIS

Anal. Chem., Univ. Ioannina

N. KATSANOS

Phys. Chem., Univ. Patras

A. KEHAYOGLOU

Org. Chem. Tech. Univ. Salonica

A. KOSMATOS

Org. Chem., Univ. Ioannina

S.B. LITSAS

Bioorg. Chem., Arch. Museum, Athens

G. MANOUSSAKIS

Inorg. Chem., Univ. Salonica

S. MYLONAS

Org. Chem., Univ. Athens

I. NIKOKAVOURAS

Photochem., N.R.C. -D-, Athens

D.N. NICOLAIDES

Org. Chem., Univ. Salonica

C.M. PALEOS

N.R.C. -Democritos-, Athens

V. PAPADOPOULOS

N.R.C. -Democritos-, Athens

G. PAPAGEORGIOU

Biophysics, N.R.C. -D-, Athens

V.P. PAPAGEORGIOU

Nat. Products, Tech. Univ. Salonica

S. PARASKEVAS

Org. Chem., Univ. Athens

G. PHOKAS

Pharmacognosy, Univ. Salonica

S. PHILIPAKIS

N.R.C. -Democritos-, Athens

G. PNEUMATIKAKIS

Inorg. Chem., Univ. Athens

K. SANDRIS

Organic Chem. Tech. Univ. Athens

M.J. SCULLOS

Env./Mar. Chem., Univ. Athens

C.E. SEKERIS

Mol. Biology, N.H.R.F., Athens

G. SKALCS

Microanalysis Tech. Univ. Athens

G.A. STALIDIS

Phys. Chem., Univ. Salonica

Ch. STASSINOPOULOU

N.R.C. -Democritos-, Athens

A. STASSINOPOULOS

Argo AEBE Athens

A. STAVROPOULOS

Ind. Technol., G.S.I.S., Piraeus

C. THOMOPOULOS

Food Techn., Tech. Univ. Athens

I.M. TSANGARIS

Inorg. Chem., Univ. Ioannina

A.K. TSOLIS

Chem. Technol., Univ. Patras

A. VALAVANIDIS

Org. Chem., Univ. Athens

G. VALCANAS

Org. Chem., Tech. Univ. Athens

A.G. VARVOGLIS

Org. Chem., Univ. Salonica

G.S. VASSILIKIOTIS

Anal. Chem., Univ. Salonica

S. VOLIOTIS

Instrum. Analysis, Univ. Patras

E.K. VOUDOURIS

Food Chem., Univ. Ioannina

D. VRANTI

Tech. Univ. Athens

Correspondence, submission of papers, subscriptions, renewals and changes of address should be sent to Chimika Chronika, New Series, 27 Kaningos street, Athens, Greece. The Guide to Authors is published in the first issue of each volume, or sent by request. Subscriptions are taken by volume at 1000 drachmas for members and 2000 drachmas for Corporations in Greece and 28 U.S. dollars to all other countries except Cyprus, where subscriptions are made on request.

LICHNOS LTD GRAPHIC ARTS

Phototypeset and Printed in Greece by 24, PL. THEATROU, 105 52 ATHENS tel. 3214766

Υπεύθυνος σύμφωνα με το νόμο: Παναγιώτης Ξυθάλης, Κάνιγγος 27, Αθήνα 106 82.

CONTENTS

Semisynthetic alkannin derivatives of biological interest (in Greek) by A.S.Mellidis, V.P.Papageorgiou.....	203
The influence of water on polyamide structures (in Greek) by C.D.Papaspyrides.....	221
A simple and effective synthesis of 4H-pyrazole-1,2-dioxides (in English) by A.Kotali, V.P.Papageorgiou, P.G. Tsoungas.....	239
Products from furan VII:A synthetic route to C-substituted aminodeoxypolyols and their cis-Pt-complexes (in English) by M.P.Georgiadis, E.A.Couladourous, C.P.Chondros.....	245
Synthesis and study of some N,N'-diphenylphosphorodiamido- thioates complexes (in English) by A.Syngollitou-Kourakou, I.A.Tossidis.....	251
Neue 2- halogenvinyl-silane (in German) by P.Aslanidis.....	259

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Την επιμέλεια του τεύχους είχε η Επιτροπή Εκδόσεων
(Απόφαση της 438/30/8.11.89 Δ.Ε. της Ε.Ε.Χ)

Θ. Βακιρτζή	Ε.Βουδούρης	Π. Δημοτάκης
Μ. Καζάνης	Α.Κόσματος	Μ. Πετροπούλου
Χ. Νούμπτας	Ε.Σακκή	Π. Σίαςκος
Ρ. Σκούλικα	Δ.Χατζηγεωργίου-Γιαννακάλη	

ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΑΛΚΑΝΝΙΝΗΣ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ

ΑΝΤΩΝΙΟΣ Σ. ΜΕΛΛΙΔΗΣ και ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Π. ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήματος Χημικών Μηχανικών, Πολυτεχνικής Σχολής, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 54006.

(Ελήφθη 12 Μαρτίου 1986)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

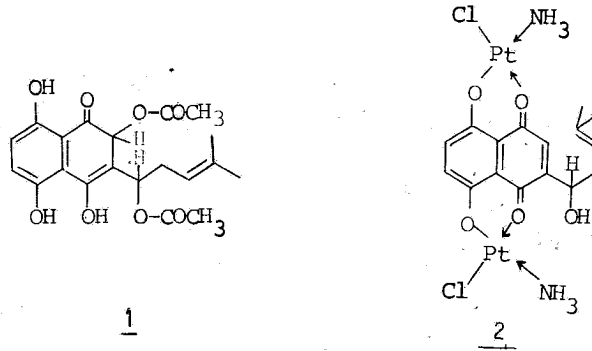
Στην εργασία αυτή μελετάται η σύνθεση και η δραστηριότητα νέων παραγώγων της αλκαννίνης με ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον, του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης και του συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου. Το ακετοξυ-παραγώγο της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης παρουσιάζει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην επιβεβαίωση με αυτό της θεωρίας των βιοαναγωγικών αλκυλιωτικών μέσων. Τα αποτελέσματα μιάς προκαταρκτικής βιολογικής μελέτης, στην οποία υποβλήθηκε το σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου, έδειξαν ότι πρόκειται για μία νέα δραστική αντικαρκινική ένωση. Τα σύμπλοκα αλκαννινών-λευκοχρύσου φαίνεται να υπακούουν στη θεωρία της "τριγωνικής διατάξεως N-O-O" των Zee-Cheng και Cheng και προσιωνίζουν μία νέα και ελπιδοφόρα τάξη αντικαρκινικών ενώσεων.

Key words: Semisynthetic alkannin derivatives, alkannin, acetoxy derivative of semiquinone of acetylalkannin, alkannin-platinum complex, antitumor activity.

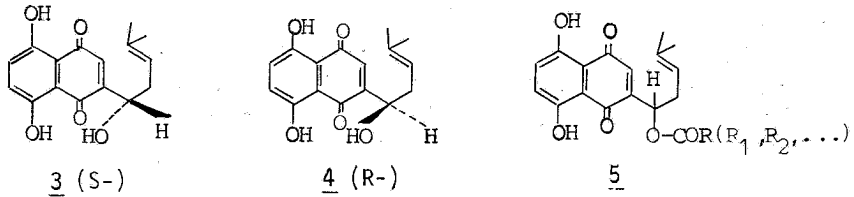
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα πλαίσια ενός προγράμματος που αναφέρεται: (α)στη μελέτη των αντικαρκινικών ιδιοτήτων διάφορων φυσικών προϊόντων και ειδικότερα ναφθαζαρινικών παραγώγων και (β)στην τροποποίηση της δομής μορίων διάφορων ουσιών (που απαντούν σε φυσικά προϊόντα) με γνωστή βιολογική δράση και στην προσπάθεια συσχέτισεως δομής και βιολογικής δράσεως, συνθέσαμε δύο νέα παράγωγα της αλκαννίνης με ιδιαίτερο βιολογικό ενδιαφέρον, το ακετοξυ-παραγώγο της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης 1 και το σύμπλοκο αλκαννίνης - λευκοχρύσου 2. Και οι δύο ενώσεις παρασκευάσθηκαν ημισυνθετικά από την αλκαννίνη, η οποία παρασκευάσθηκε κατά τη σάπωνοποίηση (υπό αυστηρά καθορισμένες συνθήκες) του μίγματος των ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών. Οι τελευταίες απομονώθηκαν¹ από τις ρίζες του φυτού *Onosma heterophyllum*, της οικογένειας *Boraginaceae*.

Οι ισοεξενυλο-ναφθαζαρίνες 5, περισσότερο γνωστές ως αλκαννίνες ή σικονίνες, αποτελούν μία ιδιαίτερη τάξη λιπόφιλων ερυθρών χρωστικών και ανευρίσκονται στην εξωτερική επιφάνεια των ριζών 150 τουλάχιστον φυτικών ειδών, τα οποία ανήκουν σε ορισμένα γένη (*Echium*, *Lithospermum*, *Onosma*,



Anchusa και *Cynoglossum*) της οικογένειας *Boraginaceae*.^{2,3} Αυτές οι ενώσεις είναι κυρίως εστερικά παράγωγα είτε της αριστερόστροφης αλκαννίνης 3, είτε της δεξιόστροφης σικονίνης 4. Το ζεύγος αλκαννίνης - σικονίνης αποτελεί, απ'όσα γνωρίζουμε, τη μοναδική σχεδόν περίπτωση της εμφάνισής στη φύση και των δύο οπτικών αντιπόδων.



Μέχρι τὸ 1983 καμία ἀπὸ τὶς ισοεξενυλο-ναφθαζαρίνες δὲν εἶχε παρασκευασθεῖ συνθετικά. Στὰ μέσα τοῦ 1983 ἀνακοινώθηκε⁴ ἡ ολική σύνθεση τῆς σικαλκίνης (ρακεμικῆς ἐνώσεως αλκαννίνης καὶ σικονίνης), ἡ ὁποία εἶναι μίᾳ πολὺπλοκῆ σύνθεση καὶ ἀποδίδει ρακεμικὸ τελικὸ προϊόν με χαμηλὴ ἀπόδοση. Ὅπως εἶναι φανερό, τὸ κόστος συνθέσεως τῆς αλκαννίνης με τὴ μέθοδο αὐτὴ εἶναι κατὰ πολὺ υψηλότερο ἀπὸ ἐκεῖνο τῆς διαδικασίας παρασκευῆς τῆς ἀπὸ τὶς ισοεξενυλο-ναφθαζαρίνες, που ἀπαντοῦν στα φυσικὰ προϊόντα.

Ὅλες οἱ ισοεξενυλο-ναφθαζαρίνες ἀπὸ βιολογικὴ ἀπόψη εἶναι ἐξαιρετικὰ δραστηρικῆς ἐνώσεις, δεδομένου ὅτι ἐμφανίζουν ἀντιβακτηριακὴ, ἐπουλωτικὴ καὶ ἀντικαρκινικὴ ἐνέργεια. Τὰ τελευταῖα χρόνια ἔχουν δημοσιευθεῖ ἀρκετὲς ἐργασίες ἐπὶ τῆς ἀντιβακτηριακῆς δράσεως τῶν ισοεξενυλο-ναφθαζαρινῶν.⁵⁻⁸ Ἡ ἐπουλωτικὴ δράση^{9,10} τῶν ισοεξενυλο-ναφθαζαρινῶν εἶναι μίᾳ πολὺ σημαντικὴ βιολογικὴ καὶ φαρμακολογικὴ ιδιότητα διότι, ἀπ'όσα γνωρίζουμε, πολὺ λίγες ἐνώσεις που ἀπαντοῦν σε φυσικὰ προϊόντα ἐμφανίζουν ἀνάλογη δράση.

Ἰδιαιτέρου ἐνδιαφέροντος παρῴσμιζαι καὶ ἡ παρατηρηθεῖσα ἀντικαρκινικὴ δράση τῆς αλκαννίνης καὶ δύο ἐστέρων τῆς (ἀκετυλαλκαννίνης καὶ β,β-διμε-

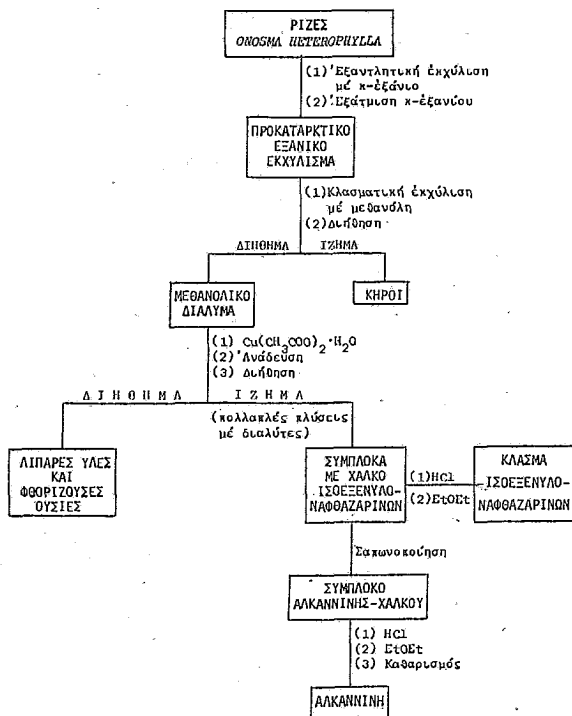
θυλο-ακρυλακκαννίνης)¹¹ καθώς και της σικονίνης και μερικών ημισυνθετικών παραγώγων της.¹² Από δομική άποψη, οι αλκαννίνες φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να δρουν ως βιοαναγωγικά αλκυλιωτικά μέσα¹³ και επομένως πρέπει να εμφανίζουν σημαντικές κυτοτοξικές ιδιότητες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Για κάθε μία από τις παρασκευασθείσες ενώσεις θα ακολουθήσει ιδιαίτερη συζήτηση, όπου και θα αναφερθούν οι λόγοι που μας οδήγησαν στη σύνθεση αυτών των ενώσεων.

1. Αλκαννίνη

Για τη σύνθεση των ενώσεων 1 και 2, όπως άλλωστε για κάθε ουσία που προορίζεται για βιολογικό έλεγχο, απαιτήθηκε αλκαννίνη πολύ υψηλής καθαρότητας. Η χρησιμοποιηθείσα αλκαννίνη παρασκευάστηκε με σαπωνοποίηση (υπό αυστηρά καθορισμένες συνθήκες) του κλάσματος των ισοξετυλο-ναφθαζαρινών, το οποίο απομονώθηκε από τις ρίζες του φυτού *Onosma heterophyllum* (σχ. 1).



ΣΧΗΜΑ 1 : Αναλυτική διαδικασία απομόνωσης του κλάσματος των ισοξετυλο-ναφθαζαρινών του φυτού *Onosma heterophyllum* και παρασκευής αλκαννίνης απ' αυτές.

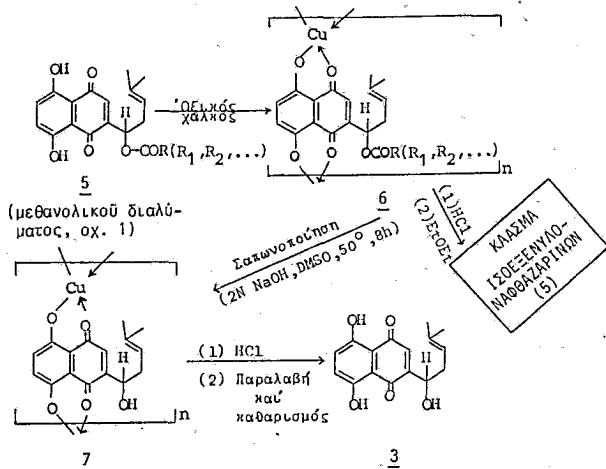
Η αναλυτική διαδικασία του σχήματος 1 αποτελεί δική μας τροποποίηση σε μία παλιότερη διαδικασία.⁶ Η βασική τροποποίηση αυτής της διαδικασίας συνίσταται στον σχηματισμό πολυμερών χηλικών ενώσεων¹⁴ μεταξύ των ισοξε-νυλο-ναφθαζαρινών και των κατιόντων χαλκού (σχ. 2) 6. Με την τροποποίηση αυτή επιτύχαμε ταχύτερο και αποτελεσματικότερο διαχωρισμό των επί μέρους κλασμάτων και έτσι αποφύγαμε ένα μεγαλύτερο αριθμό υποκλασματοποιήσεων του μεθανολικού διαλύματος (σχ. 1).

Οι μέχρι σήμερα εφαρμοζόμενες τεχνικές παραλαβής αλκαννίνης από φυσι-κά προϊόντα είχαν δύο σημαντικά μειονεκτήματα:

(α) Κατά τη διάρκεια της σαπωνοποίησης των ισοξενυλο-ναφθαζαρινών, το μεγαλύτερο ποσοστό της αλκαννίνης πολυμεριζόταν, με τελικό αποτέλεσμα την πολύ μικρή απόδοσή της.

(β) Η αλκαννίνη που παραγόταν δεν ήταν αρκούντως καθαρή, διότι συνο-δεύοταν από μικρές ποσότητες ασαπωνοποίητων ισοξενυλο-ναφθαζαρινών.

Με τη διαδικασία του σχήματος 2 αποφύγαμε τον πολυμερισμό και τριπλα-σιάσαμε την απόδοση της αλκαννίνης. Η ληφθείσα αλκαννίνη υποβλήθηκε σε ε-πανειλημμένες χρωματογραφίες στήλης και έτσι ελήφθη αλκαννίνη πολύ υψηλής καθαρότητας, η οποία ελέγχθηκε τόσο με στοιχειακή ανάλυση όσο και με τη λήψη των φασμάτων της (IR, ¹H-NMR και MS).



ΣΧΗΜΑ 2: Διαδικασία απομονώσεως του κλάσματος των ισοξενυλο-ναφθαζαρινών 5 από το μεθανολικό διάλυμα (σχ.1) και παρασκευής αλκαννίνης 3 απ' αυτές.

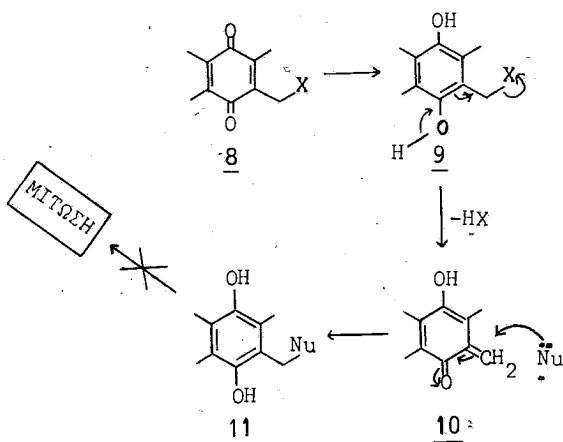
2. Ακετοξυ-παράγωγο της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης

Το ακετοξυ-παράγωγο της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης 1 παρουσιάζει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην επιβεβαίωση με αυτό της θεωρίας των βιοανα-

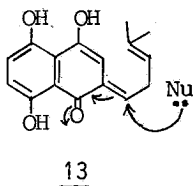
γωγικών αλκυλιωτικών μέσων.

Οι Sartorelli, Lin και συνεργάτες τους¹⁵ έδειξαν ότι μερικές απλές κινόνες, με ένα ή περισσότερους υποκαταστάτες του τύπου $-CH_2X$ (X =αλογόνο ή ακετοξυ-ομάδα), εμφανίζουν αξιολογική αντικαρκινική δράση και υποστήριξαν ότι η αντικαρκινική δράση αυτών των ενώσεων επιτυγχάνεται με τη βιοαναγωγική και ενδοκυτταρική ενεργοποίησή τους. Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσεως (σχ. 3) περιλαμβάνει τον ενδιάμεσο σχηματισμό ο-κινονομεθιδίου 10, που αποτελεί την ένωση-κλειδί στο μηχανισμό της βιοαναγωγικής αλκυλιωτικής δράσεως των παραπάνω κινονικών παραγώγων.

Όπως αναφέρθηκε στο εισαγωγικό μέρος, η αλκαννίνη, η ακετυλαλκαννίνη και η β,β-διμεθυλο-ακρυλαλκαννίνη εμφάνισαν αντικαρκινική δράση¹¹ σε ποντίκια, τα οποία είχαν εμβολιασθεί με κύτταρα του καρκινοσάρκωματος Walker. Ο Moore,¹³ εξετάζοντας από δομική σκοπιά την αλκαννίνη και τους εστέρες της, διατύπωσε την άποψη ότι οι ενώσεις αυτές φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να δρουν ως βιοαναγωγικά αλκυλιωτικά μέσα. Κατ'αντιστοιχία προς το ο-κινονο-μεθίδιο 10 (σχ. 3), ο Moore θεωρεί τον δέκτη Michael 13 ως ένωση-κλειδί στο μηχανισμό της βιοαναγωγικής αλκυλιωτικής δράσεως της αλκαννίνης και των εστέρων της.

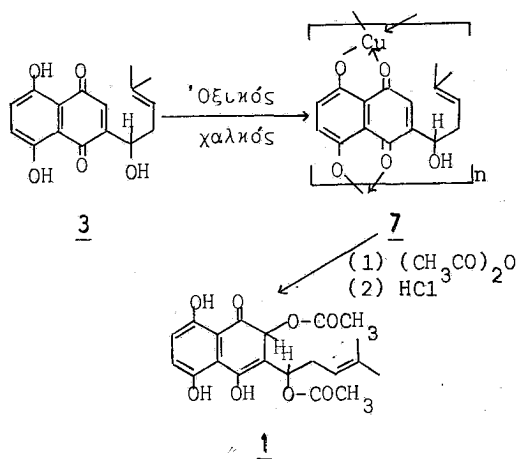


ΣΧΗΜΑ 3 : Μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσεως μερικών απλών κινονών (Nu =πυρηνόφιλα κέντρα των πουρινικών βάσεων των βιομορίων).



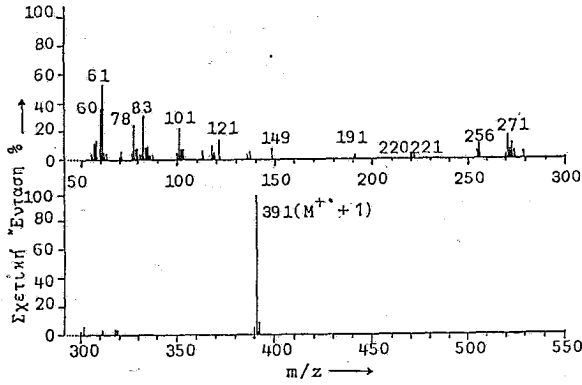
Όσον αφορά την αλκαννίνη και τους εστέρες της, η παραπάνω άποψη δεν έτυχε ουδεμιάς πειραματικής επιβεβαίωσης. Για το λόγο αυτό επιδιώξαμε τη σύνθεση (σχ. 4) του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης (εστέρας της αλκαννίνης με ανορθωμένο τον κινονικό διπλό δεσμό) το οποίο, σύμφωνα με την παραπάνω άποψη, δεν θα μπορούσε να δράσει ως δέκτης Michael. Με τη διαδικασία του σχήματος 4 επιτύχαμε συγχρόνως τόσο εκλεκτική εστεροποίηση του αλκοολικού υδροξυλίου της αλκαννίνης, όσο και εκλεκτική ανόρθωση του κινονικού διπλού δεσμού, ενώ ο διπλός δεσμός της πλευρικής αλυσίδας παρέμεινε άθικτος.

Το παράγωγο 1 ελήφθη ως ημίρρευστο σώμα με ασθενές ερυθρό χρώμα και η διευκρίνιση της δομής του στηρίχθηκε κυρίως στο φάσμα μαζών χημικού ιονισμού καθώς και στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$. Η λήψη του φάσματος μαζών ηλεκτρονικού βομβαρδισμού δεν έδωσε μοριακό ιόν και για το λόγο αυτό ελήφθη το φάσμα μαζών χημικού ιονισμού (εικ.1). Στο φάσμα αυτό εμφανίζεται μοριακό ιόν ($M^{++}+1$) 391, το οποίο και αποτελεί τη βασική κορυφή του φάσματος. Επίσης εμφανίζονται τα βασικής σημασίας¹⁶ θραύσματα m/z 271 [$(M^{++}+1)-2\text{CH}_3\text{COOH}$] και 256 (σχ. 5). Τα αποτελέσματα της μελέτης του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ της ενώσεως 1

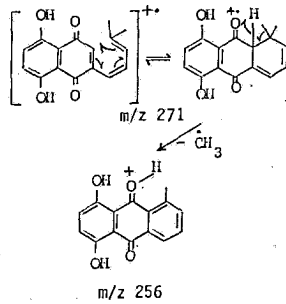


ΣΧΗΜΑ 4: Σύνθεση του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης. (εικ. 2) αναφέρονται στον πίνακα I και συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης του φάσματος μαζών.

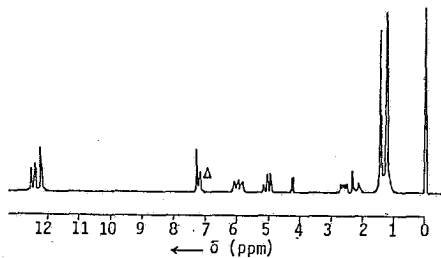
Το ακετοξυ-παραγωγο της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης 1 υποβλήθηκε σε βιολογικό έλεγχο, δηλαδή εξετάσθηκε η δράση του σε ποντίκια εναντίον δύο συστημάτων όγκων (Ehrlich και καρκινοσάρκωμα Walker). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι το παράγωγο 1 είναι τελείως ανενεργό στα



ΕΙΚ. 1 : Φάσμα μαζών χημικού λονισμού του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινλόνης της ακετυλαλκαννίνης.



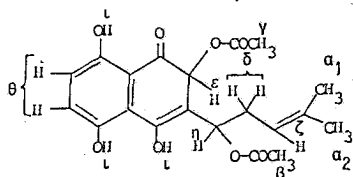
ΣΧΗΜΑ 5 : Τα θραύσματα m/z 271 και 256 του παραγώγου 1 (εικ. 1)..



ΕΙΚ. 2 : Φάσμα ¹H-NMR του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινλόνης της ακετυλαλκαννίνης.

παραπάνω συστήματα όγκων. Έτσι, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επιβεβαίωσαν και πειραματικά την άποψη του Moore,¹³ δηλαδή ότι είναι αναγκαία *in vivo* η παρουσία του δέκτη Michael 13 για να δράσουν οι αλκαννίνες ως βιοαναγωγικά αλκυλιωτικά μέσα, σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό¹⁷ του

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι : Αποτελέσματα από τη μελέτη του φάσματος $^1\text{H-NMR}$ του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινόνης της ακετυλαλκαννίνης.



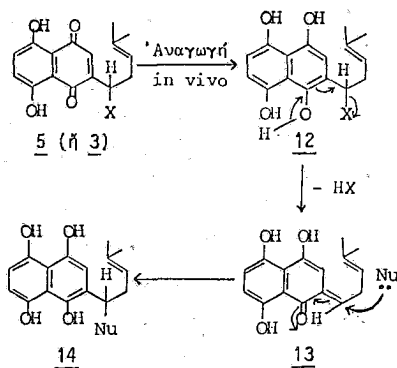
δ (CDCl_3 , ppm)	Πολλαπλότητα	Πρωτόνια Χαρακτηρισμός αριθμός	
1,20	απλή	α_1	3
1,40	απλή	α_2	3
2,10	απλή	β	3
2,30	απλή	γ	3
2,50	πολλαπλή	δ	2
4,20	απλή	ϵ	1
5,00	τριπλή	ζ	1
5,90	τριπλή	η	1
7,20	απλή	θ	2
12,20	απλή	ι	1
12,30	απλή	ι	1
12,50	απλή	ι	1

σχήματος 6. Αντίθετα, από το παράγωγο 1, λόγω της δομής του (ανορθωμένος κινονικός διπλός δεσμός), δεν είναι δυνατόν να σχηματισθεί ενδιάμεσα *in vivo* ο δέκτης Michael 13 και έτσι το παράγωγο αυτό δεν είναι σε θέση να δράσει ως βιοαναγωγικό αλκυλιωτικό μέσο.

3. Σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου

Η παρασκευή και η βιολογική μελέτη του συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου αποτελεί συνέχεια μίας άλλης προσπάθειας του Εργαστηρίου μας.

Ο Rosenberg και οι συνεργάτες του¹⁸ παρασκεύασαν μία πολύ απλή ένωση του δισθενούς λευκοχρύσου, το σύμπλοκο *cis*-διχλωρο-διαμινο-λευκόχρυσος (*cis*-DDP ή *cisplatin*), της οποίας οι εξαιρετικές αντικαρκινικές ιδιότητες έμελε να την καθιερώσουν ως ένα φάρμακο-σταθμό στην ιστορία της χημειοθεραπείας του καρκίνου. Αργότερα παρασκευάσθηκαν εκατοντάδες σύμπλοκες ενώσεις του δισθενούς λευκοχρύσου, οι περισσότερες όμως από τις οποίες δεν έδειξαν αξιοσημείωτη αντικαρκινική δράση.



ΣΧΗΜΑ 6 : Προτεινόμενος μηχανισμός βιοαναγωγικής αλκυλιωτικής δράσεως των ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών. Χ=αποσπώμενη ομάδα (OH ή OCOR). Nu=πυρηνόφιλα κέντρα των πουρινικών βάσεων των βιομορίων. 12=υδροκινόνη αλκαννινών. 13=δέκτης Michael. 14=προϊόν Michael προσθήκης.

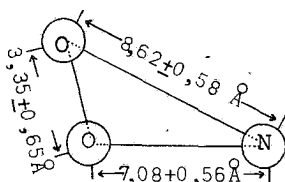
Στα πλαίσια του προγράμματος που αναφέρθηκε στο εισαγωγικό μέρος, ένας από εμάς και οι συνεργάτες του¹⁹ επεδίωξαν τη συμπλοκοποίηση της ναφθαζαρίνης με το λευκόχρυσο (και τα δύο ισχυρά κυτταροστατικά). Απώτερος στόχος ήταν η διαπίστωση αν η δημιουργία ενός επιπέδου συστήματος θα παρουσίαζε βελτιωμένη αντικαρκινική δράση, η οποία θα οφειλόταν στη συνδυασμένη δράση των μητρικών συστατικών του συμπλόκου (ναφθαζαρίνης και cisplatin). Τα αποτελέσματα της προσπάθειας αυτής υπήρξαν ικανοποιητικά, καθ'όσον η συνδυασμένη ενέργεια των μορίων αυτών εμφάνισε ισχυρότερη αντικαρκινική δράση από τα μητρικά συστατικά και πέντε φορές μικρότερη τοξικότητα από την cisplatin, η οποία κυκλοφορεί ήδη στο εμπόριο ως καθιερωμένο αντικαρκινικό φάρμακο.

Στην αναζήτησή μας για νέα και δραστικότερα μόρια παρασκευάσαμε το σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου 2, το οποίο έχει τα ίδια δομικά χαρακτηριστικά με το σύμπλοκο ναφθαζαρίνης-λευκοχρύσου, αλλά επιπρόσθετα φέρει μία λιπόφιλη πλευρική ισοεξενυλο-αλυσίδα με αλκοολικό υδροξύλιο. Τη νέα αυτή ένωση παρασκευάσαμε για τους παρακάτω λόγους:

(α) Για να διερευνήσουμε το ρόλο της αλλαγής της φυσικοχημικής συμπεριφοράς του ναφθαζαρινικού συστήματος, λόγω της λιπόφιλης πλευρικής ισοεξενυλο-αλυσίδας. Η πλευρική αλυσίδα θα μπορούσε να παίξει ρόλο "βιολογικού μεταφορέα" και θα διευκόλυνε την είσοδο της ενώσεως στο καρκινικό κύτταρο, με τη συνεργιστική δράση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της συμπεριφοράς ελπίζαμε ότι θα ήταν η βελτίωση τόσο της εκλεκτικότητας όσο και της αντικαρκινικής δράσεως της ενώσεως.

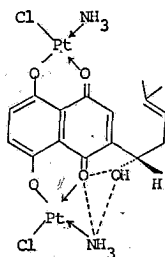
(β) Για να διαπιστώσουμε αν μπορεί να εφαρμοσθεί η θεωρία της "τριγωνικής διατάξεως N-O-O" των Zee-Cheng και Cheng,²⁰ η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές αντιλευχαιμικές ουσίες (όπως στα αλκαλοειδή τυλοκρεβρίνη και τυλοφορίνη, στο αντιβιοτικό στρεπτοουγρίνη και σε πολλές άλλες ενώσεις).

Η θεωρία της "τριγωνικής διατάξεως N-O-O" προβλέπει την ύπαρξη τριών ηλεκτραρνητικών ατόμων, ενός αζώτου και δύο οξυγόνων, τα οποία να περιέχουν τουλάχιστον ένα μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων και να σχηματίζουν τριγωνική διάταξη με πολύ διακεκριμένες παραμέτρους (σχ. 7).



ΣΧΗΜΑ 7 : Τριγωνικό πρότυπο N-O-O των Zee-Cheng και Cheng.

Το σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου 2, εκτός από τη δομική του αναλογία προς το σύμπλοκο ναφθαζαρίνης-λευκοχρύσου, εμφανίζει επιπρόσθετα τη δυνατότητα να υπακούει στη θεωρία της "τριγωνικής διατάξεως N-O-O", λόγω της παρουσίας του αλκοολικού υδροξυλίου (2a).



2a

Το σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου παρασκευάστηκε με διάλυση αλκαννίνης υψηλής καθαρότητας σε αιθανόλη, προσθήκης πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας και τέλος προσθήκης υπό συνεχή ανάδευση υδατικού διαλύματος K_2PtCl_4 . Το μίγμα της αντιδράσεως παρέμεινε υπό ανάδευση επί μία νύχτα και το καταβυθισθέν στερεό διηθήθηκε, υποβλήθηκε σε καθαρισμό καί τέλος ξηράνθηκε.

Όπως προέκυψε από τις στοιχειακές αναλύσεις δύο συμπλόκων αλκαννίνης-λευκοχρύσου, που παρασκευάστηκαν σε διαφορετικά pH διαλύματος (πιν. II),

σε pH=8 παράγεται κανονικά η μορφή $2[C_{16}H_{14}O_5Pt_2Cl_2(NH_3)_2]$, ενώ σε pH>10 παράγεται άλλη μορφή συμπλόκου με διπλάσιο αριθμό ατόμων χλωρίου $[C_{16}H_{14}O_5Pt_2Cl_4(NH_3)_2]$. Αν δεν τηρηθούν οι παραπάνω συνθήκες, τότε ως επί το πλείστον συμπαράγονται και οι δύο μορφές του συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου.

ΠΙΝΑΚΑΣ II : Στοιχειακές αναλύσεις δύο συμπλόκων αλκαννίνης-λευκοχρύσου.

Σύμπλοκο		C	H	NH ₃ %	Cl	Pt
$C_{16}H_{14}O_5Pt_2Cl_2(NH_3)_2$ (pH=8)	προσδιορ.	25,22	1,94	4,60	10,13	48,16
	υπολογ.	24,59	1,80	4,36	9,07	49,93
$C_{16}H_{14}O_5Pt_2Cl_4(NH_3)_2$ (pH>10)	προσδιορ.	21,81	1,92	4,40	15,50	48,16
	υπολογ.	22,56	1,65	3,99	16,63	45,77

Υπέρ της δομής 2 του συμπλόκου (pH=8) συνηγορούν η στοιχειακή ανάλυση και το φάσμα υπερύθρου, στο οποίο εμφανίζεται μία μετατόπιση προς χαμηλότερες τιμές των συχνοτήτων απορρόφησης των καρβονυλικών δεσμών, γεγονός που αποδεικνύει τη συμπλοκοποίηση των κινονικών καρβονυλίων της αλκαννίνης με τον λευκόχρυσο. Συγκεκριμένα, στο φάσμα IR εμφανίζεται μία πολύ ισχυρή απορρόφηση στα 1610 cm^{-1} [$\nu(C\cdots O)_1$], μία ακόμη ισχυρή στα 1315 cm^{-1} [$\nu(C\cdots O)_2$] και μία ασθενής στα 455 cm^{-1} [$\nu(Pt\cdots O)$]. Ακόμη εμφανίζεται μία ευρεία απορρόφηση στα 3350 cm^{-1} η οποία οφείλεται στο αλκοολικό υδροξύλιο της αλκαννίνης.

Η έρευνα επί της δομής του συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου, το οποίο παράγεται σε pH>10, συνεχίζεται.

Τα σύμπλοκα αλκαννίνης-λευκοχρύσου υποβλήθηκαν σε ένα προκαταρκτικό βιολογικό έλεγχο, δηλαδή εξετάσθηκε η πιθανή αντικαρκινική τους δράση. Για τον έλεγχο της αντικαρκινικής δράσεως εφαρμόσθηκε η κλασική διαδικασία σε ποντίκια, στα οποία έγινε ενδοπεριτοναϊκός εμβολιασμός με κύτταρα της ασκιτικής μορφής του όγκου του Ehrlich. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τρεις ομάδες πειραματοζώων με 10 ποντίκια η κάθε μία. Στην 1η ομάδα δεν χορηγήθηκε κανένα "θεραπευτικό" μέσο (αρνητικός έλεγχος), στη 2η ομάδα χορηγήθηκε η cisplatin (θετικός έλεγχος) και τέλος στην 3η ομάδα χορηγήθηκε η υπό εξέταση ουσία. Η χορήγηση των "θεραπευτικών" ουσιών στις δύο ομάδες έγινε ενδοπεριτοναϊκώς και τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής παρουσιάζονται στον πίνακα III.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ : Αποτελέσματα του ελέγχου της αντικαρκινικής δράσεως των συμπλόκων αλκαννίνης-λευκοχρύσου εναντίον του όγκου του Ehrlich σε ποντίκια.

"Θεραπευτικό" μέσο	Δόση (mg/Kg)	"Θεραπείες"* ανά ομάδα πειραματοζώων
— (αρνητικός έλεγχος)	0	0/10
cisplatin (θετικός έλεγχος)	6	4/10
Σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου (2) (pH=8)	30	8/10
Σύμπλοκο αλκαννίνης-λευκοχρύσου (pH>10)	24	7/10

* Ο όρος "θεραπείες" καθιερώθηκε από το National Cancer Institute (USA) και παρέχει τον αριθμό των πειραματοζώων που είχαν χρόνο ζωής μεγαλύτερο των 60 ημερών.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το φυτικό υλικό, που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία ως πρώτη ύλη για την απομόνωση του κλάσματος των ισοξενουλο-ναφθαζαρινών και την παρασκευή αλκαννίνης απ'αυτές, συλλέχθηκε από τις νότιες ακτές της λίμνης Μεγ. Πρέσπα. Ταυτοποιήθηκε μορφολογικά και ανατομικά, αλλά κυρίως με χρωμοσωμική εξέταση των ανθέων από τον Prof. Dr. H. Teppner (Institut für Systematische Botanik der Universität Graz, Austria) και έτσι αποδείχθηκε ότι πρόκειται για το είδος *heterophylla* του γένους *Onosma*, της οικογένειας *Boraginaceae* (χρωμοσωμικός αριθμός $2n=26, n=13$).

Οι βιολογικές μελέτες έγιναν σε Ινστιτούτα της Δυτ. Γερμανίας με την ευγενή φροντίδα του Prof. Dr. A.N. Sagredos (NATEC Institut, Hamburg, Deutschland).

1. Απομόνωση του κλάσματος των ισοξενουλο-ναφθαζαρινών του φυτού *Onosma heterophylla*.

100g κονιοποιημένων ριζών του φυτού εκχυλίζονται υπό σύγχρονη ανατάραξη με κ-εξάνιο (3X400ml) επί 3 ώρες, απουσία φωτός και σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό και παραλαβή του διαλύματος. Τα διαλύματα συνενώνονται και αποστάζεται ο διαλύτης υπό ελαττωμένη πίεση (40°C), οπότε λαμβάνονται 3,1g στερεού υπολείμματος με βαθύ ερυθρό χρώμα και κηρώδη υφή (προκαταρκτικό εξανικό εκχύλισμα, σχ. 1).

5,3g προκαταρκτικού εξανικού εκχυλίσματος κατεργάζονται με 530ml μεθανόλης επί 30min σε θερμοκρασία δωματίου, υπό σύγχρονη ανάδευση. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό, το στερεό του ηθμού πλένεται με μεθανόλη (3X50ml)

και τα υγρά των πλύσεων συνενώνονται με το αρχικό διήθημα. Μετά την εξάτμιση του διαλύτη υπό ελαττωμένη πίεση λαμβάνονται 3,8g στερεού υπολείμματος (μεθανολικό εκχύλισμα) με βαθύ ερυθρό χρώμα.

3,8g μεθανολικού εκχυλίσματος διαλύονται σε 400ml μεθανόλης, στο διάλυμα αυτό προστίθεται κατά δόσεις διάλυμα οξικού χαλκού (7,6g/750ml μεθανόλης) και το μίγμα αναδεύεται μαγνητικά επί 24h σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά τη διήθηση υπό κενό, το στερεό του ηθμού αρχικά πλένεται με νερό και στη συνέχεια επανειλημμένα κατά σειρά με κ-εξάνιο, χλωροφόρμιο και αιθέρα, μέχρις ότου τα υγρά των πλύσεων γίνουν άχρωα. Τελικά λαμβάνονται 3,4g στερεού προϊόντος (μίγμα συμπλόκων με χαλκό των ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών, σχ. 1).

2. Παρασκευή αλκαννίνης

Σε κωνική φιάλη φέρονται 3g μίγματος συμπλόκων με χαλκό των ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών και προστίθενται 100ml διαλύματος NaOH (2N) και 10ml διμεθυλοσουλφοξειδίου. Το μίγμα αναδεύεται μαγνητικά σε υδρόλουτρο (50°C).

Η πρόοδος της σαπωνοποίησης ελέγχεται με λήψη μικρού δείγματος, προσθήκης σ' αυτό αραιού υδροχλωρικού οξέος και αιθέρα, παραλαβής της αιθερικής στιβάδας, ξηράνσεως επί μερικά λεπτά με άνυδρο θειικό νάτριο και υποβολή αυτής σε TLC ανάλυση [έτοιμες πλάκες Merck πάχους 0.2mm, με προσροφητικό υλικό Kieselgel 60F₂₅₄ και υγρό αναπτύξεως βενζόλιο/χλωροφόρμιο/ακετόνη (50/50/1)]. Στο χρωματογράφημα εμφανίζεται η κηλίδα της αλκαννίνης ($R_f=0.16$).

Μετά παρέλευση 8h, σχεδόν όλο το μίγμα των ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών έχει σαπωνοποιηθεί, οπότε διακόπτεται η αντίδραση και ακολουθεί διήθηση υπό κενό. Το στερεό του ηθμού πλένεται επανειλημμένα και κατά σειρά με νερό, ακετόνη και αιθέρα. Τελικά λαμβάνονται 1,63g στερεού προϊόντος, το οποίο στη συντριπτική του αναλογία είναι σύμπλοκο αλκαννίνης-χαλκού (σχ. 1 και 2).

Το παραπάνω στερεό φέρεται σε κωνική φιάλη, προστίθενται 200ml αιθέρα και διασπάται υπό στάγδην προσθήκη αραιού υδροχλωρικού οξέος και σύγχρονη μαγνητική ανάδευση. Η αιθερική στιβάδα παραλαμβάνεται, πλένεται με νερό και ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. Μετά την απομάκρυνση του αιθέρα λαμβάνονται 1,27g στερεού υπολείμματος ερυθρού χρώματος. Προσεγγιστική απόδοση (με βάση την ισοβαλερυλαλκαννίνη) 54,9%. Η TLC ανάλυση του παραπάνω στερεού υπολείμματος αποκαλύπτει ότι αυτό συνίσταται στη συντριπτική του αναλογία από αλκαννίνη, με μικρές ποσότητες μη σαπωνοποιηθειών ισοεξενυλο-ναφθαζαρινών.

Η αλκαννίνη απαλλάσσεται από τις μη σαπωνοποιηθείσες ισοξενυλο-ναφθαζαρίνες με επανειλημμένες και βραδύτατες χρωματογραφίες στήλης (Kiesel-gel 60, 70-230mesh, Merck, και εκλουστικά υγρά κατά σειρά διάφορα μίγματα κ-εξανίου/βενζολίου, βενζόλιο και χλωροφόρμιο. Κατά την έκλυση της στήλης με χλωροφόρμιο λαμβάνεται η αλκαννίνη). Η λαμβανόμενη αλκαννίνη ανακρυσταλλώνεται από κ-εξάνιο, οπότε λαμβάνονται ερυθροί κρύσταλλοι σημ. τήξεως 147-148°C (βιβλ.⁵ 146°C).

IR (KBr) cm^{-1} : 3410 (φαινολικού -OH), 3000 (αλκοολικού -OH), 1625 (κινονικού C=O), 1350.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ : 1,70 [3H, απλή, -CH(OH)CH₂CH=C(CH₃)CH₃], 1,80 [3H, απλή, -CH(OH)CH₂=C(CH₃)CH₃], 2,40 [2H, πολλαπλή, -CH(OH)CH₂=C(CH₃)₂], 4,90 [1H, τριπλή, -CH(OH)CH₂CH=C(CH₃)₂], 5,30 [1H, τριπλή, -CH(OH)CH₂CH=C(CH₃)₂], 7,10 [3H, απλή, 2 αρωματικά και 1 κινονικό], 12,30 [1H, απλή, φαινολικού -OH] και 12,40 [1H, απλή, φαινολικού -OH].

MS, m/z (Σ.Ε.) : 288 (M⁺, 27), 270 (45), 255 (55), 227 (12,5), 220 (100), 190 (62,5), 174 (33,5), 163 (69), 145 (28), 137 (24), 108 (34), 91 (30,5), 89 (44), 69 (74), 55 (50), 53 (42), 41 (84), 39 (45).

Στοιχειακή ανάλυση : προσδιορ. C=66,4% και H=5,5% (υπολογ. για C₁₆H₁₆O₅: C=66,65%, H=5,59% και O=27,74%).

3. Παρασκευή του ακετοξυ-παραγώγου της ημικινόνης της αετυλαλκαννίνης

Αρχικά παρασκευάζεται το σύμπλοκο αλκαννίνης-χαλκού. Διαλύονται 2 mmoles (0,576g) αλκαννίνης υψηλής καθαρότητας σε 100ml απόλυτης αιθανόλης. Στο διάλυμα αυτό της αλκαννίνης προστίθεται κατά δόσεις διάλυμα 4mmoles (0,798g) ένυδρου οξεικού χαλκού σε 80ml απόλυτης αιθανόλης, το μίγμα αναδεύεται μαγνητικά επί 24h σε θερμοκρασία δωματίου και διηθείται. Το στερεό πλένεται με λίγη απόλυτη αιθανόλη και αιθέρα και ξηραίνεται επί του ηθμού.

Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη φέρονται 0,7g συμπλόκου αλκαννίνης-χαλκού και προστίθενται 10ml πρόσφατα απεσταγμένου οξεικού ανυδρίτη. Το μίγμα θερμαίνεται με κάθετο ψυκτήρα σε ελαιόλουτρο (130°C), υπό σύγχρονη μαγνητική ανάδευση. Η πρόοδος της αντιδράσεως ελέγχεται με TLC ανάλυση.

Μετά από 6h διακόπτεται η θέρμανση, η φιάλη ψύχεται και το περιεχόμενο παραλαμβάνεται με μικρή ποσότητα αιθέρα και διηθείται υπό κενό. Το στερεό του ηθμού ξηραίνεται, παραλαμβάνεται και διασπάται με αραιό υδροχλωρικό οξύ παρουσία αιθέρα.

Η αιθερική στιβάδα πλένεται με νερό, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και μετά την απομάκρυνσή του αιθέρα λαμβάνονται 0,34g ημίρρευστου

προϊόντος με ασθενές ερυθρό χρώμα. Απόδοση 43,3% της θεωρητικής. Η TLC ανάλυση του προϊόντος αυτού [Kieselgel 60F₂₅₄, βενζόλιο/χλωροφόρμιο/ακετόνη (50/50/1)] αποκαλύπτει μία κηλίδα ($R_f=0.38$).

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ : πίνακας I.

MS, m/z (Σ.Ε.) : 391 [(M⁺+1), 100], 273 (10), 271 (15), 256 (10), 221 (5), 191 (5), 149 (10), 121 (15), 101 (22,5), 83 (30), 78 (25), 61 (52), 60 (35).

4. Παρασκευή του συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου

Σε κωνική φιάλη διαλύονται, υπό σύγχρονη μαγνητική ανάδευση, 0,576g (2mmoles) αλκαννίνης υψηλής καθαρότητας σε 100ml αιθανόλης. Στη συνέχεια το pH του διαλύματος ρυθμίζεται στην τιμή 8 με προσθήκη πυκνού υδατικού διαλύματος αμμωνίας. Στο διάλυμα αυτό προστίθεται κατά δόσεις και υπό συνεχή ανάδευση διάλυμα 1,66g (4mmoles) K₂PtCl₄ σε 100ml απεσταγμένου νερού και το μίγμα αναδεύεται επί μία νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου.

Το καταβυθιζόμενο στερεό διηθείται υπό κενό και πλένεται με απεσταγμένο νερό και ακετόνη. Ακολουθεί κατεργασία του στερεού με τετραϋδροφουράνιο σε συσκευή Soxhlet, γιά την απομάκρυνση της αλκαννίνης που δεν άντέδρασε και τέλος ξήρανση του στερεού. Έτσι λαμβάνονται 0,668g συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου του τύπου C₁₆H₁₄O₅Pt₂Cl₂(NH₃)₂, του οποίου η στοιχειακή ανάλυση αναφέρεται στον πίνακα II.

Με την ίδια μέθοδο παρασκευάζεται σε pH>10 και μία άλλη μορφή συμπλόκου αλκαννίνης-λευκοχρύσου, με διπλάσιο αριθμό ατόμων χλωρίου, όπως προκύπτει από την στοιχειακή του ανάλυση (πιν. II).

Τα παραπάνω δύο σύμπλοκα αλκαννίνης-λευκοχρύσου παρασκευάζονται υπό μορφή σκοτεινόχρωμων κόνεων, που διασπώνται στη θερμοκρασία τήξεως και είναι ελάχιστα διαλυτά μέχρι αδιάλυτα στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστούμε τον κ. Γ. Παυλίδη (Λέκτορα του Εργαστηρίου Συστηματικής Βοτανικής και Φυτογεωγραφίας, του Τμήματος Βιολογίας, της Σχολής Θετικών Επιστημών του Α.Π.Θ.) γιά τη συλλογή και ταυτοποίηση του φυτικού υλικού. Επίσης, ευχαριστούμε τον Prof. Dr. H. Teppner (Institut für Systematische Botanik der Universität Graz, Austria) γιά τη χρωμοσωμική εξέταση του φυτικού υλικού. Τέλος, ευχαριστούμε ιδιαίτερα τον Prof. Dr. A.N. Sagredos (NATEC Institut, Hamburg, Deutschland) τόσο γιά τις χρήσιμες συζητήσεις που είχαμε μαζί του, όσο και γιά τη φροντίδα του προκειμένου να γίνουν οι στοιχειακές αναλύσεις των ενώσεων καθώς και οι βιολογικές μελέτες.

SUMMARY

SEMISYNTHETIC ALKANNIN DERIVATIVES OF BIOLOGICAL INTEREST

ANTONIOS S. MELLIDIS and VASSILIOS P. PAPAGEORGIOU

Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemical Engineering, College of Engineering, University of Thessaloniki, Thessaloniki 54006, Greece.

Two novel compounds (acetoxo derivative of semiquinone of acetylalkannin and alkannin-platinum complex) were prepared, in order to study the biological action of some semisynthetic alkannin derivatives. The required alkannin was obtained from the isohexenyl naphthazarins of the plant *Onosma heterophylla* (family *Boraginaceae*). Preliminary tests for anti-cancer activity of the alkannin-platinum complex, as compared against the *cis*-dichloro-diamino-platinum complex (cisplatin), have shown remarkable antitumor activity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mellidis, A.S. and Papageorgiou, V.P., *J. Nat. Prod.*, **50**, 618 (1987).
- Pulitzer, G., *Oster. Bot. Zeitschrift* **65**, 177 (1915).
- Thomson, R.H., *Naturally Occurring Quinones*, 2nd Ed., p. 248, Academic Press, London (1971).
- Terada, A., Tanoue, Y., Hatada, A. and Sakamoto, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 987 (1983).
- Shukla, Y.N., Tandon, J.S., Bhakuni, D.C. and Dhar, M.M., *Experientia* **25**, 357 (1969).
- Tanaka, Y. and Odani, T., *Yakugaku Zasshi* **92**, 525 (1972).
- Tanaka, Y., Odani, T. and Kanaya, T., *Soyakugaku Zasshi* **28**, 173 (1974).
- (a) Papageorgiou, V.P., Winkler, A., Sagredos, A.N. and Digenis, G.A., *Planta Med.*, **35**, 56 (1979); (b) Papageorgiou, V.P., Mellidis, A.S. and Sagredos, A.N., *Chem. Chron.*, **9**, 57 (1980).
- Papageorgiou, V.P., *Experientia* **34**, 1499 (1978).
- Papageorgiou, V.P., *Remedy for Skin Injuries and Diseases*, USA Patent No 42 82 250 (1981).
- Gupta, S.K. and Mathur, I.S., *Indian J. Cancer* **9**, 50 (1972).
- Sankawa, U., Ebizuka, Y., Miyazaki, T., Isomura, Y., Otsuka, H., Shibata, S., Inomata, M. and Fukuoka, F., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2392 (1977).
- Moore, H.W., *Science* **197**, 527 (1977).
- Coble, H.D. and Holtzclaw Jr., H.F., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **36**, 1049 (1974).
- (a) Lin, A.J., Cosby, L.A., Shansky, C.W. and Sartorelli, A.C., *J. Med. Chem.*, **15**, 247 (1972); (b) Lin, A.J., Pardini, R.S., Cosby, L.A., Lillis, B.J., Shansky, C.W. and Sartorelli, A.C., *ibid.*, **16**, 1268 (1973); (c) Lin, A.J. and Sartorelli, A.C., *J. Org. Chem.*, **38**, 813 (1973); (d) Lin, A.J., Cosby, L.A. and Sartorelli, A.C., *Cancer Chemother. Rep.*, **4**, 23 (1974); (e) Lin, A.J., Shansky, C.W. and Sartorelli, A.C., *J. Med. Chem.*, **17**, 558 (1974); (f) Lin, A.J., Pardini, R.S., Lillis, B.J. and Sartorelli, A.C., *ibid.*, **17**, 668 (1974); (g) Lin, A.J., Lillis, B.J., and Sartorelli, A.C., *ibid.*, **19**, 917 (1975).
- Ballantine, J., *Phytochemistry* **8**, 1587 (1969).
- Papageorgiou, V.P., *Planta Med.*, **38**, 193 (1980).
- Rosenberg, B., Van Camp, L., Trosko, J. and Mansur, Y., *Nature* **222**, 385 (1969).

19. Papageorgiou, V.P., Bakola-Christianopoulou, M. and Tsipis, C.A., *Anti-tumor Diplatinum Coordination Compounds*, USA Patent No 4 560 782, Dec. 24, 1985.
20. Zee-Cheng, K.-Y. and Cheng, C.C., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1630 (1970).

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΔΑΤΟΣ ΣΤΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΜΙΔΙΩΝ

ΚΩΝΣΤ. Δ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΙΔΗ

Εργαστήριο Ειδικής Χημικής Τεχνολογίας, Τμήμα Χημικών Μηχανικών,
Ε.Μ.Πολυτεχνείο, Πατησίων 42, Αθήνα 106 82

(Ελήφθη 18 Δεκεμβρίου 1986)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα πολυαμίδια συνιστούν ιδιαίτερα διαδεδομένα μακρομοριακά υλικά, με κρίσιμες με το ύδωρ αλληλεπιδράσεις. Πράγματι, ο ρόλος του ύδατος γίνεται σημαντικός και κατά το στάδιο της παραγωγής, εξαρτωμένου πάντως από το μηχανισμό και την τεχνική πολυμερισμού, και κατά τη λειτουργία ετοιμών πολυαμιδικών κατασκευών, των οποίων βασικές ιδιότητες μεταβάλλονται, στην απλούστερη περίπτωση υπό την επίδραση της υγρασίας του περιβάλλοντος. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση επιχειρείται, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, μια συστηματική παράθεση τυπικών αντιλήψεων στο θέμα "Πολυαμίδια - Ύδωρ", ώστε να καθίσταται τελικά δυνατή και μια πρόβλεψη της αποκρίσεως του συστήματος με γνώση τυπικών δομικών χαρακτηριστικών της πολυαμιδικής αλύσου.

"Λέξεις κλειδιά": Πολυαμίδια, ύδωρ, ρόφηση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πολυαμίδια αναμφισβήτητα συνιστούν μακρομοριακά υλικά με υψηλό βιομηχανικό ενδιαφέρον. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η κατανάλωσή των, στη Δ. Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες κατά το 1986, ανήλθε στους 268.000 και 192.000 τόννους αντίστοιχα ¹.

Όμως, εξ ίσου σημαντικές, τόσο από πλευράς συνθέσεως όσο και από πλευράς τελικών ιδιοτήτων, εμφανίζονται και οι αλληλεπιδράσεις των με το ύδωρ.

Από πλευράς συνθέσεως, οι συνήθειες για την παραγωγή γραμμικών πολυαμιδίων αντιδράσεις σταδιακού τύπου συνοδεύονται από απόσπαση μορίων ύδατος. Οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν τυπικές αντιδράσεις ισορροπίας και η απόληψη προϊόντος υψηλού μοριακού βά-

ρους απαιτεί τη μετατόπιση της ισορροπίας προς τα δεξιά, δηλαδή την απομάκρυνση, με πορεία διαχύσεως, του παραγομένου παραπροϊόντος. Συνεπώς, υφίσταται η δυνατότητα ελέγχου της όλης διεργασίας από το φυσικό στάδιο της διαχύσεως. Σε τεχνικές πολυμερισμού τήγματος, αύξηση του μοριακού βάρους κατά την αντίδραση οδηγεί σε αύξηση του ιξώδους της αντιδρώσης τετηγμένης μάζας, ώστε η απομάκρυνση του ύδατος να καθίσταται αρκετά δυσχερής²⁻⁴. Το ίδιο πρόβλημα παρατηρείται εξ αρχής και στην περίπτωση τεχνικών πολυμερισμού στερεάς καταστάσεως⁵⁻⁷. Από την άλλη πλευρά, λόγω της κατακρατήσεως του ύδατος και πέραν των επιπτώσεων στην ισορροπία, και συνεπώς στη μετατροπή, παρουσιάζονται πιθανότητες πλαστικοποιήσεως του αντιδρώντος υλικού⁸, διογκώσεως με ανάπτυξη ιδίας φάσεως ύδατος (φυσαλλίδες)^{7,9,10} ή ακόμη και αλλαγής φάσεως του όλου συστήματος αντιδράσεως, παραδείγματος χάριν από στερεά κατάσταση σε τήγμα^{5-7, 10-14}. Μια ερμηνεία των φαινομένων αυτών ανάγεται σαφώς σε γνώση των πιθανών διευθετήσεων του παραγομένου ύδατος στην εξελισσομένη δομή.

Από πλευράς τελικών ιδιοτήτων, είναι ευρύτατα γνωστό ότι τα έτοιμα πολυαμιδικά προϊόντα εξακολουθούν να χαρακτηρίζονται από σημαντική δυνατότητα ροφήσεως υγρασίας από το περιβάλλον, που συνεπάγεται μεταβολή κρίσιμων μηχανικών ιδιοτήτων με μεγάλες επιπτώσεις στον τομέα του σχεδιασμού προϊόντος^{2,3,15-17}. Και στην περίπτωση αυτή, το πρόβλημα ανάγεται και πάλι σε γνώση των πιθανών διευθετήσεων του ροφουμένου πλέον ύδατος στην υφισταμένη πολυαμιδική δομή. Συμπερασματικά, το πεδίο "Πολυαμιδικά-Ύδωρ" έχει πράγματι ιδιαίτερη τεχνολογική σημασία, ώστε να εμφανίζεται χρήσιμη μια συστηματική κατάταξη των υφισταμένων αντιλήψεων, όχι σπάνια αντιφατικών μεταξού των.

2. ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΔΑΤΟΣ - ΠΟΛΥΑΜΙΔΙΩΝ

Σε προγενέστερες σχετικά εργασίες η αλληλεπίδραση ύδατος-πολυαμιδίων θεωρείται σαν μια απλή παρεμβολή μορίων ύδατος στην πολυαμιδική δομή, που οδηγεί-ενυδατώνοντας τις διαθέσιμες υδροφίλες ομάδες-σε μια λιγότερο ή περισσότερο έντονη διατάραξη της, ενώ έμφαση δίνεται κυρίως στη διαθεσιμότητα των υδροφίλων αυτών ομάδων. Σε μεταγενέστερες

όμως εργασίες, η διεπίδωση του ύδατος αντιμετωπίζεται σε συνδυασμό με το ενδεχόμενο εκτεταμένης συσσωρεύσεώς του (clustering), που βέβαια εξαρτάται και από τη φύση του πολυαμιδίου και από τις συνθήκες της ροφήσεως. Σε αντιστοιχία, τα προτεινόμενα πρότυπα αλληλεπιδράσεων είναι δυνατό να διακριθούν σε εκείνα, όπου έμφαση δίνεται στις σχέσεις πολικού συντονισμού (polar coordination) - κρυσταλλικότητας - υγροσκοπικότητας και σε εκείνα, όπου το ενδιαφέρον επικεντρώνεται και σε φαινόμενα συσσωρεύσεως ή τριχοειδούς συμπυκνώσεως (capillary condensation) με παράλληλη μελέτη των διεργασιών χαλαρώσεως της μακρομοριακής δομής. Η σειρά με την οποία παρατίθενται και σχολιάζονται οι σχετικές εργασίες καθορίσθηκε και με βάση το χρόνο δημοσιεύσεώς των, ώστε να παρέχεται και μια εικόνα της χρονικής εξελίξεως του θέματος.

2.1. ΠΟΛΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ - ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΟΤΗΤΑ - ΥΓΡΟΣΚΟΠΙΚΟΤΗΤΑ

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '40 οι Baker και Fuller¹⁸ μελετούν το αποτέλεσμα της Ν-μεθυλιώσεως στις ιδιότητες των γραμμικών πολυαμιδίων, με έμφαση στη ρόφηση υγρασίας. Αναφέρονται τα εξής:

α) Τονίζεται ο ανταγωνισμός μεταξύ των παραφινικών και των συνδεδεμένων, μέσω δεσμών υδρογόνου, πόλικών τμημάτων των πολυαμιδικών αλύσων. Η παρουσία των τελευταίων παρεμποδίζει το στοίβαγμα (packing) των μεθυλενικών μερών της αλύσου κατά το πρότυπο του πολυαιθυλενίου, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις προκύπτει μια δομή ιδιαίτερα εξαρτώμενη από φαινόμενα διαμοριακών αλληλεπιδράσεων.

β) Υποστηρίζεται ότι μικρά πολικά μόρια, όπως του ύδατος, αναζητούν ελεύθερες (uncoordinated) αμιδικές ομάδες, τις οποίες και διαλυτώνουν χωρίς την ανάπτυξη εκτεταμένης αταξίας σε άλλα τμήματα του μορίου. Για

το λόγο αυτό, η ρόφηση υγρασίας μπορεί να αποτελέσει ένα μέτρο της οργανώσεως, μέσω διαμοριακών αλληλεπιδράσεων, της πολυαμιδικής δομής. Κατά συνέπεια, στην περίπτωση πλήρως συνδεδεμένων-μέσω δεσμών υδρογόνου-αμιδικών ομάδων, η ρόφηση υγρασίας μειώνεται θεαματικά, στους 25°C τουλάχιστον, δηλαδή το ύδωρ δύσκολα μπορεί να διασπάσει το υφιστάμενο πλέγμα δεσμών υδρογόνου.

- γ) Σύμφωνα με τα ανωτέρω διαπιστώνεται ότι στην περίπτωση του nylon 10,10, που χρησιμοποιείται σαν πολυαμίδιο-πρότυπο, αυξανόμενου του ποσοστού μεθυλίωσης αυξάνει η ρόφηση υγρασίας, λόγω μείωσης των διαμοριακών δυνάμεων και παρά τον υδρόφοβο χαρακτήρα της μεθυλομάδας. Είναι ενδιαφέρον, ότι η ρόφηση αυτή αυξάνεται κατά 50% περίπου, όταν τα μισά από τα αμιδικά υδρογόνα υποκατασταθούν με μεθύλια.

Οι Wittbecker, Houtz και Watkins¹⁹ επεκτείνουν τη μελέτη των Baker και Fuller στο θέμα των N-υποκατεστημένων πολυαμιδίων. Αναφέρονται επι πλέον τα εξής:

- α) Η ρόφηση υγρασίας μειώνεται, όταν αυξάνεται το μέγεθος της αλκυλομάδας που υποκαθιστά το αμιδικό υδρογόνο.
- β) Με βάση το σημείο τήξεως και τη διαλυτότητα, που αποτελούν εξαιρετικούς δείκτες πολικού συντονισμού (δηλαδή ισχυρών αλληλεπιδράσεων μεταξύ γειτονικών αμιδικών ομάδων), συμπεραίνεται ότι υποκαταστάτες ογκωδέστεροι του μεθυλίου προκαλούν μεγαλύτερη πλευρική αταξία, στην περίπτωση κανονικής κατανομής των κατά μήκος της πολυαμιδικής αλύσου.
- γ) Εφαρμόζεται, ειδικά για N-υποκατεστημένα πολυαμίδια, η θεωρία ελαστικότητας ελαστομερούς², όπου το ρόλο των διαμοριακών συνδέσεων φέρουν τα συνδεδεμένα με δεσμούς υδρογόνου ή τα κρυσταλλωμένα τμήματα των αλύσων. Τα τελευταία συνίστανται από μη υποκατεστη-

μένα τμήματα του μορίου και γι' αυτό αύξηση του ποσοστού υποκαταστάσεως συνεπάγεται και μείωση της κρυσταλλικότητας με επακόλουθο τη γνωστή μεταβολή ιδιοτήτων, όπως το σημείο τήξεως, η ρόφηση υγρασίας, η διαλυτότητα και οι μηχανικές αντοχές.

Την ισχυρή επίδραση της κρυσταλλικότητας στην υγροσκοπικότητα των αμιδικών πολυμερών τονίζουν και οι Dole και Faller²⁰ καθώς και οι Starkweather et al^{21,22}. Ειδικότερα αναφέρονται τα εξής:

- α) Τονίζεται η δυνατότητα ροφήσεως ύδατος από τις υδρόφιλες ακραίες ομάδες των πολυαμιδίων. Σε ακραίες ομάδες οφείλεται και η μικρή υγροσκοπικότητα των πολυεστέρων.
- β) Ο αμιδικός δεσμός είναι δυνατό να ροφήσει υγρασία, έστω και στην περίπτωση πλήρους υποκαταστάσεως των αμιδικών υδρογόνων. Πράγματι, υγρασία απορροφά και το πλήρως υποκατεστημένο με ισοβουτύλια ηγλον 6,10 αφ' ενός, λαμβανομένου υπ' όψη του ποσοστού που αντιστοιχεί στις ακραίες ομάδες, και η πολυβινυλοπυρρολιδόνη αφ' ετέρου που στερείται ακραίων υδροφίλων ομάδων.
- γ) Στην περίπτωση των γραμμικών πολυαμιδίων, ένα μικρό μόνο ποσοστό υδροφίλων θέσεων (της τάξεως των 5 έως 13%) υπολογίζεται ότι καταλαμβάνεται από μόρια ύδατος. Αυτό αποδίδεται στην παρουσία κρυσταλλικών περιοχών, ώστε αντίστροφα το μέγεθος της ροφουμένης υγρασίας να αποτελεί μέτρο του βαθμού κρυσταλλικότητας. Σε συμφωνία λοιπόν με τις εργασίες των Baker et al¹⁸ και Wittbecker et al¹⁹, οι υφιστάμενες αταξίες δομής, που προκαλούνται από παρεμβολή ογκωδών υποκαταστατών, ευνοούν την υγροσκοπικότητα των πολυαμιδίων.
- δ) Στην περίπτωση της πολυβινυλοπυρρολιδόνης, η ρόφηση υγρασίας είναι τόσο μεγάλη, ώστε υποτίθεται ότι κάθε αμιδικός δεσμός αποτελεί θέση ροφήσεως. Αυτό, σε

συμφωνία με τα ανωτέρω, αποδίδεται στον όγκο του πλευρικού υποκαταστάτη και στην παρουσία του δακτυλίου, που εϋνοούν την προσπελασιμότητα μορίων ύδατος.

Τέλος, οι Müller και Pflüger²³, σε μια ευρεία συσχέτιση χημικής συστάσεως και ιδιοτήτων πολυαμιδικών πολυμερών συνοψίζουν με το ότι ο ρυθμός ροφήσεως υγρασίας εξαρτάται από την αμιδική συχνότητα, την κρυσταλλικότητα, την ειδική επιφάνεια, τη σχετική υγρασία, τη θερμοκρασία και το χρόνο. Σε συγκρίσιμες μάλιστα συνθήκες μετρήσεων και όπως έχει ήδη αναφερθεί, όταν μειώνεται η συγκέντρωση των πολικών ομάδων, μειώνεται και η υγροσκοπικότητα.

Όταν όμως οι συνθήκες αναφοράς είναι διαφορετικές, ο κανόνας αυτός δεν ισχύει. Παραδείγματος χάριν, η υγροσκοπικότητα των συμπολυμερών πολυαμιδίων, λόγω της χαμηλής των κρυσταλλικότητας, είναι μεγαλύτερη από εκείνη των αντιστοιχών ομοπολυμερών, έστω και εάν η αμιδική συχνότητα παραμένει η ίδια.

2.2. ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΕΩΣ ΥΔΑΤΟΣ

Κατ' αρχήν ο Bull²⁴ μελετά τη ρόφηση υδρατμών σε συστήματα πρωτεϊνών και διαπιστώνει φαινόμενα πολυμοριακής συγκεντρώσεως, πριν από το στάδιο της τελικής διαλύσεως. Η ανάλυση των καμπυλών ροφήσεως βασίζεται στην τότε πρόσφατη θεωρία των Brunauer, Emmett και Teller²⁵ που συχνά στη βιβλιογραφία αναφέρεται με τα αρχικά Β.Ε.Τ. Διαπιστώνεται ότι η θεωρία εφαρμόζει πολύ ικανοποιητικά και προτείνεται η συμπλήρωση κατ' αρχήν ενός μονομοριακού στρώματος ύδατος επάνω στα υδρόφιλα επίπεδα των πρωτεϊνικών μορίων. Στη συνέχεια παρεμβάλλεται και ένα δεύτερο στρώμα ύδατος και αυτό σημαίνει ότι τα γειτονικά πρωτεϊνικά μόρια συκρατούνται πλέον μεταξύ των μέσω δεσμών ύδατος-ύδατος. Προσθήκη ακόμη μεγαλύτερης ποσότητας ύδατος οδηγεί σε πλήρη διάλυση της ενυδατωμένης δομής.

Οι Kawasaki, Sekita και Kanou²⁶ μελετούν την υγροσκοπικότητα του nylon 6 σε συνάρτηση με τη μεταβολή της ανηγ-

μένης επιμηκύνσεως υπό σταθερό φρετίο, δηλαδή σε συνθήκες ερπυσμού, και με βάση και πάλι τη θεωρία B.E.T. Όταν αυξάνεται η ποσότητα της ροφουμένης υγρασίας, αυξάνεται και η επιμήκυνση. Η αντίστοιχη, καμπύλη υποδεικνύει δύο χαρακτηριστικές τιμές υγρασίας, m_a και m_b , που αποκαλύπτουν την ύπαρξη τριών επί μέρους περιοχών:

- Στην πρώτη περιοχή, μέχρι της τιμής m_a , η επιμήκυνση της ίνας είναι πολύ μικρή και η ρόφηση υποτίθεται ότι οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ υδρατμού και ελευθέρων θέσεων ροφήσεως, δηλαδή ελευθέρων αμιδικών ομάδων.

- Στην επόμενη περιοχή, μεταξύ m_a και m_b , η επιμήκυνση αυξάνει γραμμικά με την ποσότητα του ροφουμένου ύδατος. Κατά τη διάρκεια του σταδίου αυτού, το ύδωρ ροφάται σαν αποτέλεσμα της διακοπής της αλληλεπίδρασεως μεταξύ γειτονικών αμιδικών ομάδων, δηλαδή κατευθύνεται σε λιγότερο δεσμευμένες θέσεις ροφήσεως, λόγω ακριβώς της παρεμβολής του ²².

- Στην τρίτη περιοχή, η ποσότητα του ροφουμένου ύδατος αυξάνει σημαντικά και αυτό αποδίδεται σε πολυμοριακή ρόφηση, όπου πλέον τα ροφημένα μόρια ύδατος δεν επηρεάζονται από τη "λεπτομερειακή δομή" (fine structure) του πολυμερούς, αλλά συμπεριφέρονται σχεδόν σαν να ευρίσκονται σε υγρή κατάσταση.

Η ανωτέρω εργασία των Kawasaki et al είναι σαφές ότι επεκτείνει τις γνωστές απόψεις για την ενυδάτωση των υδροφίλων ομάδων των πολυαμιδίων και με το ενδεχόμενο πολυμοριακής φυσικής ροφήσεως και μάλιστα τύπου II ²⁷, σε αναλογία με την εργασία του Bull ²⁴ για τα πρωτεϊνικά μόρια.

Μια συστηματική μελέτη του μηχανισμού ροφήσεως υγρασίας από γραμμικά πολυαμίδια παρουσιάζουν οι Puffr και Sebenda ²⁸. Αναφέρονται τα εξής:

- α) Συζητείται λεπτομερώς η περίπτωση συσσωρεύσεως μορίων ροφημένου ύδατος μέσα στο πολυμερές,

με βάση την κλασσική εργασία των Zimm και Lundberg²⁹ που ορίζουν τη "συνάρτηση συσσωρεύσεως" (clustering function) G_{11}/\bar{V}_1 ως εξής:

$$G_{11}/\bar{V}_1 = -(1 - v_1) \left[\partial(\alpha_1/v_1) / \partial \alpha_1 \right]_{P,T} - 1$$

όπου:

G_{11} = Το "ολοκλήρωμα συσσωρεύσεως" (cluster integral).

\bar{V}_1 = Ο μερικός μοριακός όγκος του ροφουμένου συστατικού (συστατικού 1, εν προκειμένω ύδατος)

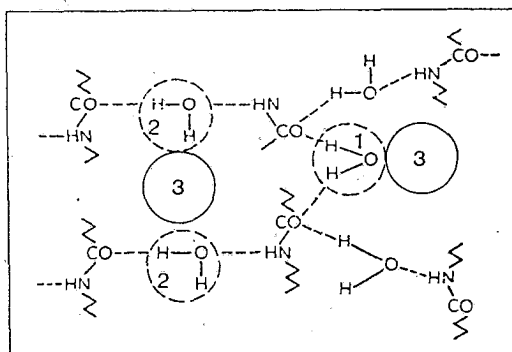
α_1 = Η ενεργότητα του ροφουμένου συστατικού.

v_1 = Το κλάσμα όγκου του ροφουμένου συστατικού.

Η ποσότητα $v_1 G_{11}/\bar{V}_1$ εκφράζει το μέσο αριθμό μορίων ύδατος που ευρίσκονται στη γειτονία ενός δεδομένου μορίου ύδατος, αλλά σε περίσσεια σε σχέση με τα καθοριζόμενα από τη μέση συγκέντρωσή των. "Στενά συνδεδεμένο ύδωρ" (βλ. και κατωτέρω) αντιστοιχεί σε υψηλές αρνητικές τιμές της συναρτήσεως G_{11}/\bar{V}_1 , ενώ συσσώρευση συμβαίνει όταν $G_{11}/\bar{V}_1 = -1$. Περαιτέρω αύξηση αυτής της ποσότητας υποδεικνύει και αύξηση του μεγέθους των περιοχών συσσωρεύσεως και συνήθως η εξέλιξη είναι ταχυστάτη με την εμφάνιση φαινομένων τριχοειδούς συμπυκνώσεως²⁷. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η τάση για συσσώρευση του ύδατος είναι μέγιστη στην περίπτωση του πολυαιθυλενίου, που χρησιμοποιείται ενδεικτικά σαν οριακή περίπτωση πολυαμιδίου με μηδενικό περιεχόμενο αμιδικών ομάδων. Η τάση αυτή μειώνεται σημαντικά αυξανόμενου του υδροφιλικού περιεχομένου. Οι τιμές της συναρτήσεως συσσωρεύσεως G_{11}/\bar{V}_1 για το πολυαιθυλένιο, το Νάϊλον-12 και τα κολλαγόνα είναι αντίστοιχα $\gg 1000, 100$ και 2^{30} .

β) Προτείνεται, για την περίπτωση του nylon 6 και για προσπελάσιμες στο ύδωρ περιοχές, ότι δύο γειτονικές αμιδικές ομάδες σχηματίζουν ένα "κέντρο ροφήσεως"

(sorption center) (βλ. και Σχήμα 1'). Εάν αγνοηθεί κατ' αρχήν η περίπτωση τριχοειδούς συμπύκνωσης το κέντρο αυτό μπορεί να πληρωθεί, στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, από μέχρι 3 μόρια ύδατος. Ένα μόριο συνδέεται με δύο δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των δύο καρβονυλίων. Το ύδωρ αυτό αποτελεί το "στενά συνδε-



Σχήμα 1 . Nylon 6: Προτεινόμενο πρότυπο ροφήσεως²⁸.

1 = Στενά συνδεδεμένο ύδωρ. 2 = Χαλαρά συνδεδεμένο ύδωρ.
3 = Θέσεις για τριχοειδή συμπύκνωση ύδατος.

δεμένο ύδωρ" (firmly bound water). Από την άλλη πλευρά, δύο ακόμη μόρια ύδατος παρεμβάλλονται στη δομή, μέσω δεσμών υδρογόνου (θραύση των υπαρχόντων και σχηματισμός νέων), μεταξύ καρβονυλίων και αμιδικών υδρογόνων. Το ύδωρ αυτό κατατάσσεται στην περίπτωση του "χαλαρά συνδεδεμένου ύδατος" (loosely bound water).

γ) Σε πρότυπα αμίδια, στα πρώτα στάδια της ροφήσεως, υποστηρίζεται ότι το ύδωρ δεσμεύεται κυρίως μεταξύ των καρβονυλίων. Δεν έγινε όμως δυνατό να διευκρινισθεί, εάν το επιπρόσθετο ύδωρ δεσμεύεται μεταξύ των CO και NH ή στο οξυγόνο του ύδατος που έχει ήδη ροφηθεί. Πάντως υποστηρίζεται ότι κατ' αρχήν το μονομοριακό στρώμα ύδατος αυξάνει τον αριθμό των διαμοριακών συνδέσεων του πολυμερούς (αντιπλαστικοποίηση

³¹) και είναι το επιπρόσθετο ύδωρ που ροφάται στη συνέχεια εκείνο, το οποίο εξωθεί τις μακρομοριακές αλύσους σε μεγαλύτερες μεταξύ των αποστάσεις (πλαστικοποίηση).

Η ανωτέρω εργασία των Puffr και Sebenda αποτελεί σημείο αναφοράς πολλών μεταγενεστέρων εργασιών με θέμα την υγροσκοπικότητα των πολυαμιδικών υλικών. Αυτό, διότι προτείνει ένα συγκεκριμένο μηχανισμό ροφήσεως που επεκτείνεται, κατά στάδια, μέχρι φαινομένων τριχοειδούς συμπυκνώσεως.

Μια ενδιαφέρουσα όψη του φαινομένου της υγροσκοπικότητας των πολυαμιδίων, με έμφαση στο nylon 6, παρουσιάζουν και οι Sfirakis και Rogers ³² . Αναφέρονται τα εξής:

α) Στη γενική περίπτωση διακρίνονται τρεις τύποι ροφήσεως:

- Ακτινητοποίηση (localization) των μικρών μορίων σε ορισμένες ομάδες του πολυμερούς.
- Συσώρευση των μικρών μορίων και δημιουργία συσσωματωμάτων των.
- Ύπαρξη τυχαία διεσπαρμένων (ελευθέρων) μικρών μορίων σε ισορροπία με εκείνα που εντάσσονται στους άλλους τύπους ροφήσεως.

Οι ανωτέρω τύποι είναι δυνατό να συνυπάρχουν, αλλά και να αλληλοεπηρεάζονται ανάλογα με τις υφιστάμενες πειραματικές συνθήκες, όπως η συγκεντρωση, η θερμοκρασία, ο χρόνος προς ισορροπία και η σύσταση των αλληλεπιδρώντων συστατικών. Μεταβολή όμως του τύπου ροφήσεως συνεπάγεται μεταβολή και της κινητικότητας του ροφουμένου συστατικού και της κινητικότητας των τμημάτων αλύσου, με σαφή επίδραση τόσο στις μηχανικές ιδιότητες όσο και στις ιδιότητες μεταφοράς (transport properties) του πολυμερούς.

β) Γίνεται χρήση της θεωρίας των Zimm και Lundberg ²⁹ και με βάση παράλληλα πειράματα ροφήσεως, σε nylon

6, ύδατος και κατωτέρων αλκοολών διαπιστώνεται και ποσοτικά ότι η τάση προς συσσώρευση είναι πολύ μεγαλύτερη στην περίπτωση του ύδατος, λόγω της πολικότητάς του. Συσσώρευση αντιστοιχεί σε υψηλές συγκεντρώσεις του ροφουμένου συστατικού και έπεται του σταδίου ακινητοποιήσεως των μικρών μορίων στις πολικές αμιδικές ομάδες του nylon 6.

γ) Με περίθλαση ακτίνων X διαπιστώνεται ότι η διεργασία της ροφήσεως δεν μεταβάλλει το βαθμό κρυσταλλικότητας του nylon 6 και κατά συνέπεια το φαινόμενο λαμβάνει χώρα μόνο στις άμορφες περιοχές. Από την άλλη πλευρά όμως η παρουσία των ροφημένων μορίων, μεταβάλλοντας την κινητικότητα τμημάτων αλύσου, επηρεάζει την κρυσταλλική δομή με εναλλαγή των "πολυμορφικών μορφών" α και γ. Δίνεται δηλαδή η δυνατότητα στις αλύσους, να λάβουν έναν περισσότερο σταθερό σχηματισμό, που αντιστοιχεί στην πολυμορφική μορφή α. Αυτό οδηγεί σε μια αύξηση της πυκνότητας, σε αντίθεση με τη μείωση που προκαλείται, λόγω της διογκώσεως του συστήματος. Οι δύο αυτές συναγωνιζόμενες δράσεις οδηγούν τελικά σε μια μικρή μείωση της πυκνότητας των δειγμάτων, που αυξάνει αυξανόμενου του όγκου των ροφημένων μορίων.

δ) Διαπιστώνεται ότι στην περίπτωση των συστημάτων nylon 6-ύδατος ή nylon 6-μεθανόλης, οι λαμβανόμενες ισόθερμες καμπύλες ροφήσεως συμπίπτουν και μετά από επανειλημμένους κύκλους ροφήσεως-εκροφήσεως. Στο σύστημα όμως nylon 6-αιθανόλη παρατηρείται μεταξύ του πρώτου και δεύτερου κύκλου μια μείωση του ροφουμένου ποσού αιθανόλης. Η υστέρηση αυτή αποδίδεται στο αναντίστροφο των διεργασιών χαλαρώσεως και στον επανασχηματισμό των διαμοριακών συνδέσεων κατά τη διάρκεια της εκροφήσεως. Η διαφορά μεταξύ αιθανόλης αφ' ενός και μεθανόλης και ύδατος αφ' ετέρου, οφείλεται στο μέγεθος του μορίου. Η ογκωδέστερη αιθανόλη απαιτεί περισσότερο χρόνο για να εκροφηθεί και

στο διάστημα αυτό οι άλυστοι του πολυμερούς διευθετούνται κατά τέτοιο τρόπο, ώστε οι επανασχηματιζόμενοι δεσμοί υδρογόνου να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη τάξη. Τέτοιες όμως περιοχές, σε ένα δεύτερο κύκλο ροφήσεως, ανθίστανται σημαντικά στην είσοδο μορίων ροφουμένου συστατικού. Το φαινόμενο συσχετίζεται με τη διαδεδομένη πλέον άποψη της μη Φικιανής (non-Fickian) συμπεριφοράς που χαρακτηρίζει συχνά την κινητική της ροφήσεως σε πολυμερή συστήματα.

3. ΠΛΑΣΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ - ΑΝΤΙΠΛΑΣΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ

Στην εργασία των Puffr et al.²⁸ γίνεται ήδη μια νύξη για φαινόμενα πλαστικοποίησης ή αντιπλαστικοποίησης του υλικού. Οι επικρατούσες, ειδικότερα, στη βιβλιογραφία³³⁻³⁹ αντιλήψεις για το θέμα αυτό, που έχει ιδιαίτερη τεχνολογική σημασία, συνοψίζονται στα εξής σημεία:

- α) Στην περίπτωση του nylon 6 και παρουσία υγρασίας, οι Pariz, Karur, Rogers και Baer³³, αφού επιβεβαιώνουν τη θεωρία των Puffr et al.²⁸ για τον τρόπο δεσμεύσεως του ύδατος στην πολυαμιδική δομή, ανιχνεύουν την ύπαρξη 6 συνολικά θερμοικών μεταπτώσεων στην περιοχή μεταξύ των 4,2 και 300°K. Η δ-μετάπτωση (53°K) αφορά κίνηση ελαττωμάτων της άμορφης περιοχής που παρουσία ύδατος εντείνεται. Η ε-μετάπτωση (< 4,2°K) ίσως οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δεσμών υδρογόνου μέσα στις άμορφες περιοχές, όπου κίνηση συσσωματωμάτων πάγου μπορεί να ευθύνεται και για την ύπαρξη της ζ-μετάπτωσης (20°K). Η ανιχνεύση της τελευταίας πάντως, γίνεται δυνατή μόνο σε υψηλά ποσοστά υγρασίας. Από την άλλη πλευρά, η γ-μετάπτωση (125°K) αποδίδεται σε κίνηση μεθυλενομάδων, που δεσμεύονται από την παρουσία των πολικών ομάδων. Η β-μετάπτωση (230°K) αποδίδεται σε κίνηση τμημάτων αλύσου που περιλαμβάνουν και αμιδικές ομάδες, μη συνδεδεμένες όμως με γειτονικές αλύσους μέσω δεσμών υδρογόνου.

Παρουσία ύδατος η β-μετάπτωση εντείνεται, ενώ προτείνεται ότι περιλαμβάνει και κινήσεις "συμπλεγμάτων" πολυμερούς-ύδατος. Τέλος, η α-μετάπτωση (350°K), το γνωστό σημείο υαλώδους μεταπτώσεως (T_g), περιλαμβάνει θραύση δεσμών υδρογόνου, λόγω κινήσεως μακρών τμημάτων αλύσου μέσα στις άμορφες περιοχές του πολυμερούς.

- β) Στην περίπτωση του nylon 6,6, ο Starkweather³⁸ υποστηρίζει ότι η α-μετάπτωση, που έχει και τη μεγαλύτερη τεχνολογική σημασία^{16,17}, μετατοπίζεται μέχρι 80°C στο πεδίο τιμών της σχετικής υγρασίας, ενώ στο επίπεδο των 35% συμπίπτει με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Πράγματι, έχει υποστηριχθεί από τον Kettle³⁴ ότι η σχέση T_g - ποσοστού ροφουμένου υδατός είναι γραμμική, μέχρι ποσοστού 2% καθώς και άνω του 4%, ενώ μεταξύ 2 και 4% το T_g διατηρείται σχεδόν σταθερό. Ο ίδιος ερευνητής υποστηρίζει ακόμη ότι μόνο το στενά συνδεδεμένο ύδωρ ευθύνεται για τη μείωση του T_g , θραύοντας τις υφιστάμενες διαμοριακές συνδέσεις. Αντίθετα, το χαλαρά συνδεδεμένο ύδωρ δεν συμμετέχει στη μείωση του T_g , και μόνο σε υψηλά ποσοστά υγρασίας τα πολυμοριακά στρώματα ύδατος επηρεάζουν τον υφιστάμενο ελεύθερο χώρο με αύξηση των διαμοριακών αποστάσεων, που οδηγεί και πάλι σε μείωση του T_g (πρβλ. και εργασία των Puffr et al²⁸).
- γ) Σε χαμηλές θερμοκρασίες, κατώτερες από την περιοχή της α-μεταπτώσεως, το ροφούμενο ύδωρ είναι δυνατό να δράσει, όπως ήδη έχει αναφερθεί, και σαν αντιπλαστικοποιητής: Τόσο ο Starkweather³⁸, για την περίπτωση του nylon 6,6, όσο και οι Perepetchko και Yakovenko³⁵, για την περίπτωση του nylon 6 διαπιστώνουν μια αύξηση του δυναμικού μέτρου διατμήσεως (G'). Εξήγηση στη συμπεριφορά αυτή δίνουν οι Perepetchko και Yakovenko, την εξής: Σε nylon 6, που έχει απορροφήσει υγρασία και σε θερμοκρασίες κατώ-

κέντρα ροφήσεως παρεμβαλλόμενο-μέσω δεσμών υδρογόνου-μεταξύ των οξυγόνων των καρβονυλίων και των αμιδικών υδρογόνων.

-Στο τρίτο στάδιο, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις υγρασίας, παρατηρείται μια πολυμοριακή στρωμάτωση μορίων ύδατος που εξωθεί τις αλύσους μακράν αλλήλων, αυξάνοντας τον ελεύθερο χώρο και συνεπώς μειώνοντας το σημείο υαλώδους μεταπτώσεως (πλαστικοποίηση). Τελικά δημιουργούνται κέντρα συσσωρεύσεως πολλών μορίων ύδατος και περιοχές τριχοειδούς συμπύκνωσης.

- 5) Η προσπελασιμότητα του ύδατος προς τις πολικές υδρόφιλες ομάδες σχετίζεται στενά με τις ένδο-η διαμοριακές αλληλεπιδράσεις, είτε μεταξύ υποκαταστατών και μεθυλενικών τμημάτων είτε μεταξύ αυτών καθ'εαυτών των τελευταίων (περίπτωση πολυαμιδίων με υψηλό μεθυλενικό περιεχόμενο). Όσο λοιπόν οι αλληλεπιδράσεις αυτές αυξάνουν τόσο η προσπελασιμότητα του ύδατος μειώνεται, ενώ συγχρόνως με εφαρμογή της θεωρίας των Zimm-Lundberg, αυξάνει και η τάση συσσωρεύσεως του ύδατος.
- 6) Υπάρχει ισχυρή πειραματική μάρτυρία ανασυντάξεως της πολυαμιδικής δομής, μέσω καλύτερης διευθετήσεως των επανασχηματιζομένων δεσμών υδρογόνου, στην περίπτωση εκροφήσεως ενός πολικού συστατικού. Αυτό όμως συνεπάγεται τη δημιουργία περιοχών, που ανθίστανται ισχυρά στην είσοδο νέων μορίων σε έναν επόμενο κύκλο ροφήσεως. Τέτοιες ανωμαλίες εξηγούν και τις προτεινόμενες σημαντικές αποκλίσεις από το νόμο του Fick.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF WATER ON POLYAMIDE STRUCTURES

Constantine D. Papaspyrides

Laboratory of Special Chemical Technology, Department of Chemical Engineering, National Technical University of Athens, 42 Patission Str., Athens 106 82, Greece

Polyamides comprise polymeric materials of commercial importance. The subject of their interrelations with water severely affects both industrial production and end-products engineering design. In this paper it is attempted to classify relevant literature material so that the effect of water can be predicted in terms of typical structural characteristics of the polyamide type considered.

(Keywords: Polyamides; water; sorption)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καρβούνη, Σ., "Η Ελληνική Βιομηχανία Πολυμερών", Κέντρο Οικονομικών και Διοικητικών Ερευνών, σελ. 240, 274, ΑΒΣΠ (1987).
2. Flory, P.J., "Principles of Polymer Chemistry", Cornell University Press Ithaca, New York (1967).
3. Korshak, V.V. and Frunze, T.M., "Synthetic Hetero-chain Polyamides", IPST, Jerusalem (1964).
4. Καμπούρη, Ε.Μ., "Τεχνολογία Πολυμερών-Τόμος ΙΙ", Ε.Μ.Π., Αθήναι (1980).
5. Papaspyrides, C.D. and Kampouris, E.M., *Polymer*, **25**(6), 791 (1984).
6. Kampouris, E.M. and Papaspyrides, C.D., *Polymer*, **26**(3), 413 (1985).
7. Παπασπυρίδη, Κ.Δ., "Πολυαμιδοποιήσεις Στερεάς Καταστάσεως: Συμβολή στο Μηχανισμό των Αντιδράσεων Πολυμερισμού Αλάτων Διαμινών-Διοξέων", Διατριβή για Υψηλούς, Ε.Μ.Π., Αθήναι (1984).
8. Monroe, G.C., US Pat. 3031433 (1962).
9. Volokhina, A.V. and Kudryavtsev, G.I., *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, **127**, 1221 (1959).
10. Papaspyrides, C.D., *Polymer*, **29**, 114 (1988).
11. Papaspyrides, C.D., Proc., IUPAC International Symposium on Molecular Design of Functional Polymers, Seoul, June 25-28, 1989, pp.85-86.
12. Papaspyrides, C.D., *Polymer*, 1990, to appear.
13. Volokhina, A.V., Kudryavtsev, G.I., Skuratov, S.M. and Bonetskaya, A.K., *J.Polym.Sci.*, **53**, 289 (1961).
14. Volokhina, A.V., Kudryavtsev, G.I., Raeva, M.V., Bogdanov, M.N., Kalmykova, V.D., Mandrosova, F.M. and Okromchedlidze, N.P., *Khim.Volokna*, **6**, 30 (1964).
15. Sweeny, W. and Zimmermann, J., "Polyamides", pp.433-593, in Vol.10, Mark, H., Gaylord, N. and Bikales, N., Eds: "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", Interscience (1967).
16. Καμπούρη, Ε.Μ. και Παπασπυρίδη, Κ.Δ., "Επιστήμη των Πολυμερών", Γ' Έκδοση, Ε.Μ.Π., Αθήνα (1989).
17. Παπασπυρίδη, Κ.Δ., "Τεχνολογία Πολυμερών: Απλά Προβλήματα Σχεδιασμού Κατασκευών από Πολυμερή Υλικά", Β' Έκδοση, Ε.Μ.Π., Αθήνα (1989).
18. Baker, W.O. and Fuller, C.S., *J.Am.Chem.Soc.*, **65**, 1120 (1943).
19. Wittbecker, E.L., Houtz, R.C. and Watkins, W.W., *Ind.Eng.Chem.*, **40**(5), 875 (1948).
20. Dole, M. and Faller, I.L., *J.Am.Chem.Soc.*, **72**, 414 (1950).
21. Starkweather, H.W., Jr., Moore, G.E., Hansen, J.E., Roder, T.M. and Brooks, R.E., *J.Polym.Sci.*, **XXI**, 189 (1956).

22. Starkweather, H.W., *J. Appl. Polym. Sci.*, **II**(5), 129 (1959).
23. Müller, A. and Pflüger, R., *Kunststoffe*, **50**(4), 1 (1960).
24. Bull, H.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1499 (1944).
25. Brunauer, S., Emmett, P.H. and Teller, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 309 (1938).
26. Kawasaki, K., Sekita, Y. and Kanou, K., *J. Colloid Sci.*, **17**, 865 (1962).
27. Σκουλικίδη, Θ.Ν., "Φυσικοχημεία Ι2-Φυσικά Συστήματα", Β' Έκδοση, Ε.Μ.Π., Αθήναι (1967).
28. Puffr, R. and Sebenda, J., *J. Polym. Sci.*, Part C, **16**, 79 (1967).
29. Zimm, B.H. and Lundberg, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 425 (1956).
30. Lebedeva, V.N., Andrianova, G.N. and Chalykh, A.E., *Izv. VUZ Kh. i Kh. Tekh.*, **10**, 1286 (1980).
31. Καμπούρη, Ε.Μ., "Επεξεργασία Πολυμερών", Ε.Μ.Π., Αθήναι (1983).
32. Sfirakis, A. and Rogers, C.E., *Polym. Eng. Sci.*, **20**(4), 294 (1980).
33. Papir, Y.S., Kapur, S., Rogers, C.E. and Baer, E., *J. Polym. Sci.*, Part A-2, **10**, 1305 (1972).
34. Kettle, G.J., *Polymer*, **18**, 742 (1977).
35. Perepechko, I.I. and Yakovenko, S.S., *Polym. Sci. USSR*, **23**(5), 1301 (1981).
32. Reimschuessel, H.K., *J. Polym. Sci.*, *Polym. Chem. Edn.*, **16**, 1229 (1978).
37. Adamson, A.W., *Org. Coatings Plast. Chem.*, **41**, 528 (1979).
38. Starkweather, H.H., *Org. Coatings Plast. Chem.*, **41**, 520 (1979).
39. Deopura, B.L., Sengupta, A.K. and Verma Anu, *Polymer Communications*, **24**, 287 (1983).

SHORT PAPER

A SIMPLE AND EFFECTIVE SYNTHESIS OF 4H-PYRAZOLE-1,2-DIOXIDES

ANTIGONI KOTALI, VASSILIOS P.PAPAGEORGIOU and PETROS G.TSOUNGAS

Laboratory of Organic Chemistry, College of Engineering, University of Thessaloniki, Thessaloniki GR-54006, Greece.

(Received January 21, 1987)

Key words : Oxidation, 1,3-dioximes, sodium hypochlorite, 4H-pyrazole-1,2-dioxides.

INTRODUCTION

In the course of our current interest in the photochemistry and biological activity of dialkylsubstituted 4H-pyrazole-1,2-dioxides, we investigated efficient routes towards the synthesis of these heterocycles^{1,2}.

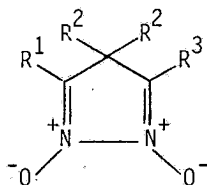
There exist a number of reports on the synthesis of pyrazole-1,2-dioxides. These include nitrosation of α,β -unsaturated oximes³⁻⁷, nuclear oxidation of the pyrazole ring^{8,9} and oxidative cyclisation of 1,3-dioximes^{1, 10-12}. Most of these methods lead to N-oxides having an oxo-, oxime- or halo-group at the 4-position of the pyrazole nucleus ie a functionality with an appreciable interference in the electronic structure of the ring.

In contrast there are only a few known 4H-pyrazole-1,2-dioxides dialkylated at the 4-position and these have been prepared by the oxidative cyclisation of the corresponding 1,3-dioximes with lead(IV)acetate^{1,10}. However, this reaction resulted in low yields of the desired 1,2-dioxides ranging from 11-25%, along with a number of side-products.

RESULTS AND DISCUSSION

In the course of our attempts to optimize the reaction conditions and the yields of the target heterocycles (4), we found that a commercially available sodium hypochlorite solution proved to be a vastly superior reagent for the oxidative cyclisation of (2). The use of this oxidant is advantageous in that it requires simple and mild conditions, easy work-up and gives rather respectable yields of (4) (Table I). The low cost of the reagent adds to the synthetic value of the method. This widely used reagent has also been found very effective in the synthesis of 1,2-benzisoxazole 2-oxides¹³.

TABLE I



(4)

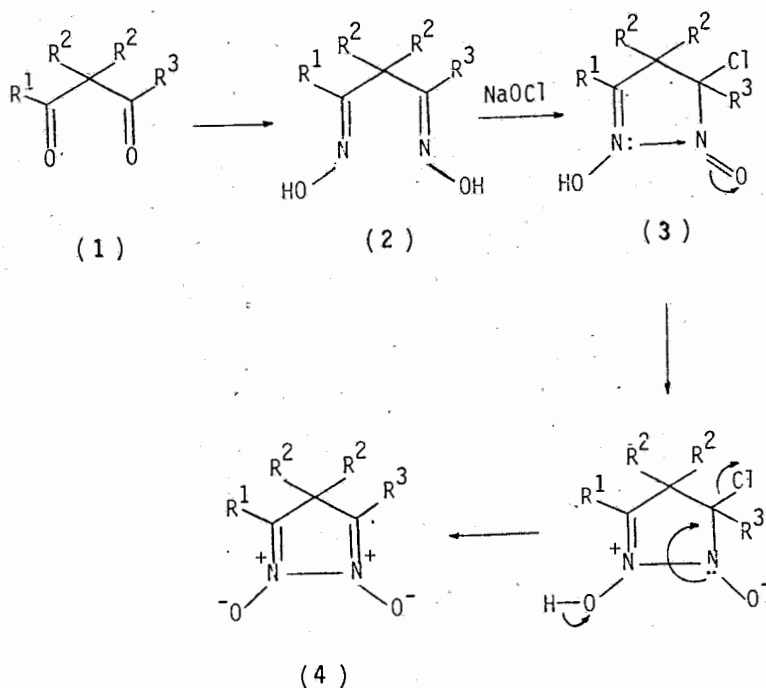
Compound	R ¹	R ²	R ³	Yield %	
No					(ref.)
4a ^a	Me	Me	Me	50	
4b	Me	Et	Me	45	25 ¹²
4c	Me	CH ₂ Ph	Me	60	18 ¹
4d	Me	Me	Ph	54	25 ¹
4e	Me	Et	Ph	40	10 ¹
4f	Ph	Me	Ph	40	12 ¹

^aNot reported previously

Accordingly, a number of fully substituted 1,3-dioximes (2) were oxidized to (4). A commonly formed side-product of the oxidation of the dioximes (2) was their precursor 1,3-diketones (1), an indication that (2) suffer partial hydrolysis during the reaction as expected.

A plausible reaction pathway that portrays the oxidative cyclisation of (2) is delineated in Scheme 1. A transient green colouration of the reaction mixture may be indicative of a nitroso-oxime intermediate (3) which subsequently undergoes cyclisation and dehydrochlorination to (4).

The only isomer that was isolated during the preparation of the dioximes and obviously undergoes the oxidative cyclisation has the 1E, 3E configuration. This was determined according to an earlier report¹⁴. In any case from a consideration of the proposed oxidation pathway (Scheme 1), it seems likely that the configuration of the dioximes (2) is unimportant.



SCHEME 1

EXPERIMENTAL

M.p.s were obtained on a Kofler hot-stage apparatus. I.r. spectra were taken on a Perkin-Elmer 297 spectrophotometer. ^1H n.m.r. spectra were taken on a Varian Associates A-60A instrument with tetramethylsilane as an internal standard. Mass spectra were obtained on a Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6L spectrometer and elemental analyses on a Perkin-Elmer B Analyser.

Preparation of pyrazole-1,2-dioxides (4)

To the dioxime (1 mol) externally cooled in ice-water, a solution of sodium hypochlorite (commercial grade; 5% Cl_2 , 3 mol) was slowly added with vigorous stirring. After addition was complete, the stirring continued for 24 h, allowing to warm to room temperature. The reaction mixture was extracted with chloroform, the extracts were dried over sodium sulfate and evaporated and the residue was eluted through a silica gel column with petroleum ether-ethylacetate 10:1. Evaporation of the eluent gave the pyrazole-1,2-dioxides (4) (Table I).

3,4,4,5-Tetramethyl-pyrazole-1,2-dioxide (4a)

This was obtained as a white crystalline solid and was recrystallized from a chloroform-petroleum ether mixture; m.p. 136-137 $^{\circ}\text{C}$; ν_{max} (nujol): 1650 (C=N), 1300 ($=\text{N}^+ \text{O}^-$) cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1.30 (6H, s), 2.03 (6H, s); m/z 156 (M^+), 140 ($\text{M}^+ - \text{O}$), 126 ($\text{M}^+ - \text{NO}$). (Found: C, 53.7; H, 7.3; N, 17.9; $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ requires C, 53.8; H, 7.3; N, 17.9).

The analogues (4b)-(4f) were identified by comparison of their spectroscopic and analytical data with those reported previously^{1,12}. The unreacted dioximes and the parent diketones were eluted first.

SUMMARY

A simple and efficient method for the synthesis of 4H-dialkylated pyrazole-1,2-dioxides is described. This involves the oxidative cyclisation of 1,3-dioximes with sodium hypochlorite.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια απλή και αποτελεσματική μέθοδος σύνθεσης των 4H-πυραζολο-1,2-διοξειδίων

Στην εργασία αυτή παρουσιάζεται μια απλή και αποτελεσματική μέθοδος σύνθεσης των 4H-πυραζολο-1,2-διοξειδίων αλκυλιωμένων στην 4-θέση του πυραζολικού δακτυλίου. Η μέθοδος αυτή αφορά την οξειδωτική κυκλοποίηση των 1,3-διοξειδίων με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου.

REFERENCES

1. Kotali A. and Papageorgiou V.P., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2083 (1985)
2. Kotali A., Papageorgiou V.P. and Tsoungas P.G., *Org. Mass. Spectrom.*, **21**, 435 (1986).
3. Unterhalt B., *Arch. Pharm.*, 822 (1967).
4. Unterhalt B., *Tetrahedron Lett.*, 1841 (1968).
5. Freeman J.P., Gannon J.J. and Surbey D.L., *J. Org. Chem.*, **34**, 187 (1969).
6. Freeman J.P. and Gannon J.J., *J. Org. Chem.*, **34**, 194 (1969).
7. Unterhalt B. and Pindur U., *Arch. Pharm.*, 318(10), 956 (1985).
8. Freeman J.P. and Lorenc J.F., *J. Org. Chem.*, **42**, 178 (1977).
9. Hansen J.F., Kim Y.I., Griswold L.J., Hoelle G.W., Taylor D.L. and Vietti D.E., *J. Org. Chem.*, **45**, 76 (1980).
10. Volodorskii L.B. and Tikhonova L.A., *Khim. Geterotsykl.*, 248 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 23135h (1977).
11. Spyroudis S. and Varvoglis A., *Chim. Chron. New Series*, **11**, 173 (1982).
12. Stephanidou-Stephanatou J., *J. Heter. Chem.*, **22**, 293 (1985).
13. Boulton A.J., Tsoungas P.G. and Tsiamis C., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1665 (1986).
14. Gnichtel H. and Boehringer U., *Chem. Ber.*, **113**, 1507 (1980).
15. Manich D.T. and Coleman H.A., *J. Org. Chem.*, **34**, 3248 (1969).

SHORT PAPER

PRODUCTS FROM FURAN VII: A SYNTHETIC ROUTE TO C-SUBSTITUTED AMINODEOXYPOLYOLS AND THEIR *cis*-Pt-COMPLEXES

GEORGIADIS P. MINAS, COULADOUROS A. ELIAS

Chemistry Laboratory, Agricultural University of Athens, Iera Odos 75, Athens 118 55, Greece

CHONDROS P. COSTAS¹

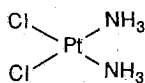
Aractaion University Hospital, 76 V.Sofias Ave., Athens 611, Greece

(Received April 1, 1987)

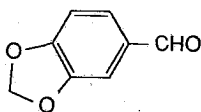
INTRODUCTION

Cisplatin, **1**, (*cis*-diaminedichloroplatinum-II), is used today as anticancer agent². The fact that it has no selectivity against various tissues³ and the dose-related, cumulative and only partially reversible renal toxicity⁴, are the more serious disadvantageous of **1**.

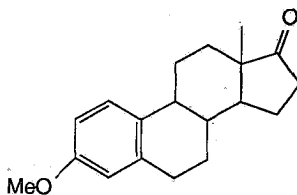
There is evidence that the presence of a hydrophylic⁵ sugar-moiety on the ligand, may decrease the toxicity of the drug. On the other hand, the importance of the receptor binding ability (RBA), of several ligands has also been reported^{3,6}.



1



2a



2b

Having the above in mind, a catechol derivative, as well as, a steroidal one (namely, 3,4-methylenedioxy-benzaldehyde, **2a**, and 3-methoxy-estrone, **2b**), were chosen in order to demonstrate our methodology of producing 1,2 diamines and the related cis-Pt complexes, having a combination concerning hydrophilicity and possible RBA properties.

The synthetic strategy was the following :

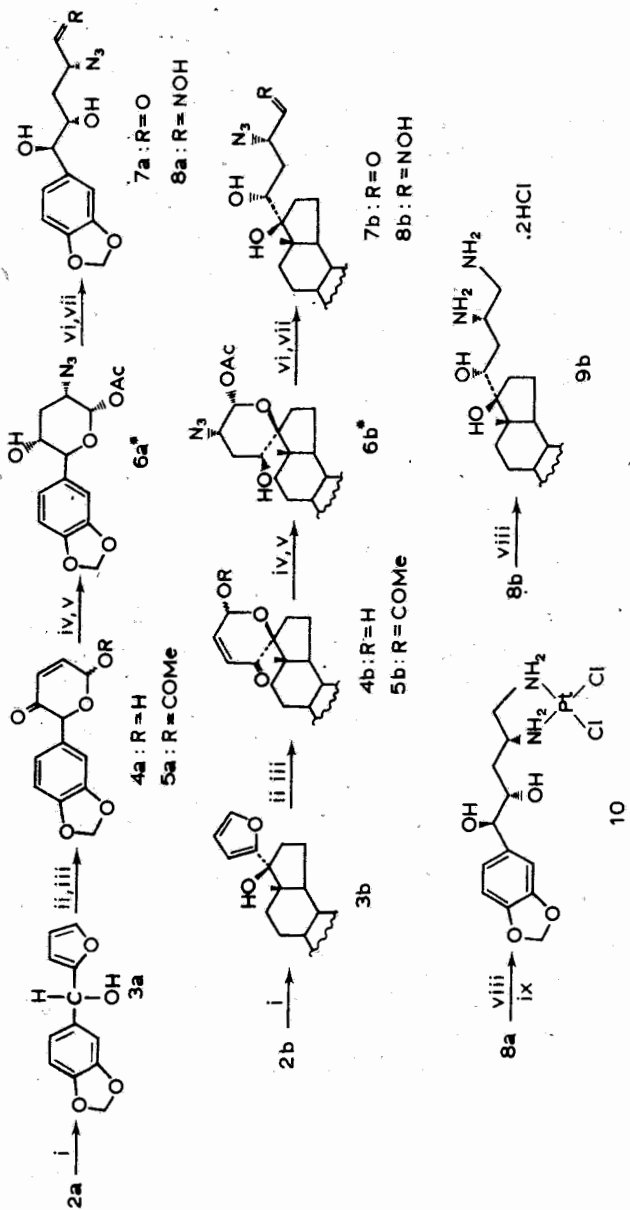
- 1) Introduction of the selected substituent into C-5 of an 1-O-acetyl-pentopyranulose.
- 2) Transformation of the C-substituted pentopyranulose to an open-chained 1,2-diaminodeoxyptitol.
- 3) Complexation of the latter compound with K_2PtCl_4 .

CHEMISTRY

Introduction of a substituent to a sugar moiety by carbon-carbon bond formation, may be considered as a difficult task. That is why we have decided to construct the sugar skeleton upon a carbonyl group by using the well known reangement of 2-furfuryl alcohols to 2H-pyran-3(6H)-ones⁷. Accordingly, aldehyde **2a** and ketone **2b** were treated with 2-furyl-lithium yielding the corresponding furfuryl alcohols **3a** and **3b** which by subsequent oxidation with m-CPBA reanged to the anomeric mixture of 6-hydroxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2H-pyran-3(6H)-one (yield 65%, two steps, mp 119-20°C), **4a** and 17 β ,24-epoxy-24-hydroxy-19,21-dinorchola-1,3,5(10),22-tetraene-20-one⁸, (yield 62%, two steps, mp 191-2°C), **4b**, respectively.

Acetylation of alcohols **4a** and **4b** in benzene at room temperature for 4h (acetic anhydride, sodium acetate), gave as major product the α -anomer of **5a**, which was purified by column chromatography using hexane-AcOEt 7:3 as the eluant (yield 76%, mp 99-100°C, ¹H NMR: anomeric proton at 6.4 ppm, $J_{\text{vicinal}}=3.5$, $J_{\text{allylic}}=0$) while the α -anomer of hexenulose **5b** was purified by crystalization from acetone (yield 85%, mp 169-70°C, ¹H NMR: anomeric proton at 6.6 ppm, $J_{\text{vicinal}}=3.2$, $J_{\text{allylic}}=0$) .

Scheme I



reagents: i) furyl-Li ii) m-CPBA iii) Ac₂O, AcONa iv) NaN₃, AcOH, THF, H₂O
 v) NaBH₄, 0°C vi) EtOH, NaOH 0, 1N vii) H₂, NOH-HCl, AcONa viii) H₂, PtO₂ ix) K₂PtCl₄

* major isomer

Addition of the azide anion upon **5a** and **5b** under conditions of stereoelectronic control⁹, (three-fold excess of sodium azide, in a mixture of THF:water:acetic acid 3:1:1 at room temperature for 6h) and *in situ* reduction¹⁰ of the carbonyl group with NaBH₄ at 0°C, yielded predominately 1-O-acetyl-2-amino-2,3-dideoxy-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)- α -DL-ribo-pentopyranose, **6a**, which was purified by column chromatography with hexane:AcOEt 1:1 as the eluant and crystallized from methanol-water (yield 70%, mp 127-9°C, ¹H NMR: H-1=5.6ppm, J_{1,2}=3.2Hz ; H-5= 5.3ppm, J_{5,4}= 7.8Hz) and 24-acetyloxy-22-azido-17 β ,24-epoxy-20-hydroxy-19,21-dinorchola-1,3,5(10)-trien, **6b**, which was purified after three recrystallizations from AcOEt:hexane (yield 63%, mp 198°C, dec; ¹H NMR: anomeric proton at 5.9 ppm, J=2.9Hz), respectively. The ¹H NMR assignment of the above products were in agreement with analogous compounds^{11,12} confirming the equatorial orientation of all but the anomeric substituents.

Treatment of the above acetates (**6a**, **6b**) with a dilute methanolic solution of NaOH (MeOH/NaOH 0.1N 4:1) afforded the pentital **7a** (from **6a**) and tetral **7b** (from **6b**), which were identified spectroscopically¹³. The latter aldehydes, **6a** and **6b**, were converted *in situ* to the oximes **8a** (colorless oil, yield 81%) and **8b** (crystals from AcOEt:hexane, mp 305°C, dec; yield 83%), by stirring the reaction mixture for 1h at 40°C with an excess of H₂NOH.HCl, while the pH was maintained at 4.5 with the addition of sodium acetate. Catalytic hydrogenation of **8a** and **8b** at 45 PSI with PtO₂, using a 2N HCl solution in MeOH/EtOH as the reaction solvent, yielded the hydrochloric salts of the coresponding 1,2-diamines: **9a** : 1,2-diamino-1,2,3-trideoxy-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)-5R,S-ribitol (yield 85%, mp 112-4°C) and **9b** : 1,2-diamino-1,2,3-trideoxy-4-(17 β -hydroxy-19,21-dinorcholan-1,3,5(10)-trienyl)-erythritol, (yield 71%, mp 329°C, dec). The later salts were both crystalized from ethanol-ether.

Finally the cis-Pt complex of diamine **9a** was prepared by stirring **9a** with a two-fold excess of K₂PtCl₄ in water, at room temperature. The rate of complexation was followed by monitoring the pH of the reaction, which was maintained at 6.5 by addition of 0.1N NaOH solution¹⁴. The

precipitate was recrystallized from DMF/ether. The characteristic doublet at 315cm^{-1} of the IR spectra of compound 10 confirmed the cis orientation of the ligands.

SUMMARY

The synthesis of C-substituted 1,2-diaminopolyols via 2H-pyran-3(6H)-ones, is presented. Estrone and catechol were chosen as the C-ligands, in order to produce cis-Pt complexes, having a combination concerning hydrophilicity and possible RBA properties.

The Grignard coupling of the selected ligand with furyl-Li and the subsequent oxidative reangement of the furan to a pyran ring are the key steps of this general synthetic route to C-substituted aminodeoxypolyols.

Key Words : furfuryl alcohol, 2H-pyran-3(6H)-one, 2,3,6-trideoxy-2-amino-glucopyranose, 1,2-aminodeoxypolyol, cis-Pt complexes, estrone, catechol, anti-cancer compounds.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΑΠΟ ΦΟΥΡΑΝΙΑ VII. ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ Ω-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΕΣ ΑΜΙΝΟ-ΔΕΟΧΥ-ΠΟΛΥΟΛΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΟΠΟΙΗΣΗ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΛΕΥΚΟΧΡΥΣΟ.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται μία πορεία σύνθεσης συμπλόκων λευκοχρύσου με υποκαταστάτες ομάδες με πιθανή ικανότητα σύνδεσης με ορμονικούς υποδοχείς (RBA). Στις ομάδες αυτές έχει προστεθεί η ανοικτή αλυσίδα ενός υδατάνθρακα με στόχο την αύξηση της υδροφιλικότητας του τελικού συμπλόκου. Αμφότερες οι βελτιώσεις, στοχεύουν στην ελάττωση της θεραπευτικής δόσης και της τοξικότητας που παρουσιάζει το αντίστοιχο αντικαρκινικό φάρμακο (Cisplatin).

Η συνθετική πορεία είναι η εξής :

1) Εισαγωγή του πυρανικού δακτυλίου στην καρβονυλομάδα του επιλεγμένου υποκαταστάτη.

2) Προσθήκη $1,4\text{HN}_3$ στην παραπάνω ένωση και μετατροπή της στην οξίμη του ανοικτού αναλόγου (πολυόλη).

3) Αναγωγή των N-ομάδων προς αμινομάδες και συμπλοκοποίηση αυτών με λευκόχρυσο.

REFERENCES

1. Taken in part from the Ph.D. Thesis of KPC, Agricultural University of Athens, 1986.

2. a) Connors T.A., Cleare M.S., Harrap K.P., *Cancer Treat. Rep.*; **63**, 1499, (1979). b) Theophanides T.; *Chem. Can.*; **32**, 30, (1980) and refs. therein.

3. Wappes B., Jennerwein N., Angerer E., Schonenberger H., Engel J., Berger M., Wroble K., *J. Med. Chem.*; **27**, 1280, (1984).

4. Hill J., Loeb E., Speer R., MacLellan A., Hill N., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*; **13**, 20, (1972).

5. Kidani Y., Achiwa K., Ono H., Tomatsu K., Zaikokuji K., Noji M., Tashiro T.; *J. Clin. Hematol. Oncol.*; **15**(2), 35, (1985).

6. a) Chesne C., Leclercq G., Pointeau P., Patin H.; *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*; **21**, 321, (1986) b) Gandolfi O., Blum J., Mandelbaum-Shavit F., *Inorg. Chim. Acta*; **91**, 257, (1984) c) Katzenellenbogen J., Johnson M., Myeas H.; *Biochemistry*; **12**, 4085, (1973).

7. For a review see Holder N.; *Chem.Rev.*; **82**, 287, (1982); see also Georgiadis M.P., Couladouros E.A., *J. Org. Chem.*, **51**, 2725 (1986) and refs therein.

8. a) The assignment of 17-OH was made according to Lefebvre Y.; *Tetraheron Let.*; **2**, 133, (1972) b) All new compounds had consistent analytical and spectroscopical data.

9. Paulsen H., Tietz H., Koebernick W., Sinnwell V., *Chem. Ber.*, **113**, 2616-29, (1980).

10. Since the addition products underwent readily a retro-Michael reaction, we have found that the in situ reduction of the carbonyl group is an effective way to 1-O-carbonyloxy-sugars; see Couladouros E., Georgiadis M.; *2nd Cyprus Conf. on Meth. in Drug Res. Limassol, Cyprus*, p.24, (1985).

11. Leboul J., Cleophax J., Gero S., Rolland A., Forchioni A., *Tetrahedron*, 965-8, (1977).

12. a) Couladouros E.A.; " Synthesis of Anticoccidials and Aminosugars from Furan and Stereochemical Studies of the New Compounds by ^1H NMR", Ph.D. Thesis, Agricultural University of Athens, Athens 1984. b) Georgiadis M.P., Couladouros E.A., Polyssiou M.G., Fillipakis S., Metzafos D., Terzis A., *J. Org. Chem.*, **47**, 3054, (1982)

13. The reaction mixture showed only one spot on TLC. The IR spectra of this mixture showed the characteristic band of the aldehyde group at 1725 cm^{-1} .

14. Haroutounian S., Georgiadis M., Bailar J.; *Inorg. Chim. Acta*; **124**, 137, (1986)

SHORT PAPER

SYNTHESIS AND STUDY OF SOME N,N'-DIPHENYLPHOSPHORODIAMIDOTHIOATES COMPLEXES

A. SYNGOLLITOU-KOURAKOU and I.A. TOSSIDIS

Department of General and Inorganic Chemistry, Aristotelian University of Thessaloniki, P.O.B. 135, Thessaloniki 54006, Greece

(Received May 13, 1987)

Key words: Quantum chemical CNDO/2 calculations spectrochemical series, nephelauxetic series.

INTRODUCTION

The phosphoramidothioates ions have not been studied thoroughly, although appeared to be biologically active¹. Little work has also been done concerning the N,N'-diphenylphosphorodiamidothioate ion N,N'-DPDAT although this compound has been known in the form of its ammonium or sodium salts since 1900. This coordination capacity has not been examined and the studies on his chemical behaviour as ligand are limited. Only the preparations of some phosphorodiamidate²⁻³ and dialkyldithiophosphate complexes with various metal ions have been reported⁴⁻⁸. Moreover, the crystal structures of the complexes of Hg(II) with the ligands (EtO)₂PSNHCSNHPh⁹ and Et₂P(O)NHP(O)(OPh)₂¹⁰ have also been evaluated. Hitherto, it has been¹¹⁻¹² the synthesis of some transition metal complexes of phosphoramidothioate and phosphorodiamidothioate ligands, and the thermal properties of some N,N'-DPDAT complexes with Zn, Cd, Hg. by applying TG and DTA techniques¹³. In order to complete the work on phosphoramidothioate ligands the primary interest was focused the transition metal complexes of the N,N'-DPDAT ion.

This paper describe the preparation of nine complexes of N,N'-DPDAT ligand with various transition and non-transition metals. Their IR, electronic spectra and the magnetic susceptibility measurements are also discussed in terms of the structures proposed.

EXPERIMENTAL

a. Physical measurements

Infrared spectra were recorded in the $4000\text{--}250\text{ cm}^{-1}$ region with KBr discs, on a Perkin-Elmer 467 spectrophotometer. Electronic spectra were obtained with a Perkin-Elmer Hitachi 200 and with a Cary 17DX spectrophotometer in solid state as Nujol mulls. The determination of C,H,N was performed on a Perkin-Elmer 240 elemental analyser. The metal determinations were done by methods outline elsewhere¹⁴⁻¹⁵. Magnetic susceptibilities were measured at room temperature using an Alpha Scientific Inc. Model 6001 balance and with $\text{Hg}[\text{Co}(\text{NCS})_4]$ as reference. Values of the moments obtained at room temperature were corrected for diamagnetism. The values for Pascal's constants were taken from Figgis and Lewis¹⁶.

b. Preparation of the complexes

The ligand was prepared as described elsewhere¹⁷⁻¹⁸. The following method was employed for the preparation of the complexes :

To a solution containing 2 mmol of hydrated metal chloride in 20 ml of ethanol, $\text{N,N}'\text{-DPDAT}$ ammonium salt (4,4 mmol), was added dissolved in water (20 ml). The addition took place slowly and under continuous magnetic stirring (2h) at room temperature. In the case of trivalent metals 6,6 mmol of the ligand was used. During the mixing of the two solutions a colored or white (in the case of Pb(II) and Sn(II) complexes) precipitate was formed. In order to complete the precipitation of the complexes, ethanol (40 ml) was added to the mother liquid. The precipitate was filtered off, washed with ethanol and dried in vacuo above P_2O_5 for 48h.

RESULTS AND DISCUSSION

The reaction of the $\text{N,N}'\text{-DPDAT}$ ammonium salt with the hydrated metal salts readily gives colored or white compounds of the general formulae $\text{ML}_2(\text{H}_2\text{O})_x$ and $\text{ML}_3(\text{H}_2\text{O})_x$. The new compounds were obtained in good yields and found to be hydrated, as showed the elemental analysis and IR data, amorphous solids, insoluble in water and common organic solvents, the latter suggesting polymeric structures.

They are soluble in concentrated aqueous solution of $\text{N,N}'\text{-DPDAT}$ ammonium salt forming anionic complexes which unfortunately have not been studied with the known methods¹⁹. The analytical data as well as the most relevant absorption bands in the IR spectra are shown in Table I. Band

TABLE I. Analytical Data and Relevant IR frequencies (cm^{-1}) of the new N,N'-DPDAT complexes with their assignments (KBr discs)

Compound	C%	H%	N%	S%	M%	$\nu(\text{H}_2\text{O})$	$\nu(\text{P-O})$	$\nu(\text{P-S})$	$\nu(\text{M-O})$	$\nu(\text{M-S})$
I V POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₃ (H ₂ O) ₃	49.00 (48.28)	4.80 (4.73)	9.20 (9.38)	10.80 (10.74)	4.80 ^b (5.69)	3480br	1060m	580s	430m	360m
II Cr POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₃ (H ₂ O) ₆	45.00 (45.52)	4.60 (5.09)	8.26 (8.84)	9.65 (10.12)	4.80 (4.91)	3420br	1080m	580s	480m	340s
III Mn POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₂	47.00 (46.48)	4.20 (4.57)	9.30 (9.06)	10.50 (10.38)	9.30 (8.89)	3300br	1080m	580s	480m	360m
IV Fe POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₃ (H ₂ O) ₃	47.50 (48.03)	4.10 (4.70)	8.50 (9.34)	10.00 (10.69)	5.70 (6.20)	3300br	1100s	580s	485m	360s
V Co POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₂	45.60 (46.38)	4.30 (4.54)	8.80 (9.01)	9.80 (10.31)	8.80 (9.48)	3500br	1150s	580s	460m	360s
VI Ni POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₂	47.00 (46.39)	4.80 (4.54)	8.60 (9.01)	9.60 (10.32)	8.70 (9.45)	3400br	1005s	580s	480m	350m
VII Cu POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₄	42.70 (43.53)	4.60 (4.87)	9.10 (8.45)	8.80 (9.67)	8.65 (9.59)	3460br	1010s	580s	470m	300m
VIII Pb POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₄	34.90 (35.77)	3.70 (4.00)	6.18 (6.95)	7.18 (7.45)	24.90 (25.79)	3480br	1045s	580s	440m	350m
IX Sn POS(NHC ₆ H ₅) ₂ ₂ (H ₂ O) ₂	41.60 (42.31)	3.80 (4.14)	7.80 (8.22)	8.80 (9.41)	17.10 (17.42)	3480br	1040s	580s	430m	340m

a = figures in parentheses are the calculated values m = medium br = broad w = weak bvs = very strong

assignments were based on the data reported for phosphorodiamidate salts²⁰⁻²¹. The broad bands near $3400-3500\text{ cm}^{-1}$ as well as those around 800 cm^{-1} and 320 cm^{-1} suggest the presence of water²²⁻²³. The bands in the $1150-1010\text{ cm}^{-1}$ and $690-550\text{ cm}^{-1}$ regions are attributed to $\nu(\text{P-O})$ and $\nu(\text{P-S})$ stretching vibrations, respectively²⁰⁻²¹. They are shifted at $30-40\text{ cm}^{-1}$ to lower frequencies from those of the free ligand. This is an indication that the coordination occurs via the sulfur and oxygen atoms which in the phosphoramidates ions are more potential coordinate sites than the nitrogen atoms²⁴⁻²⁵. On another hand in a previous study¹¹ CNDO/2 calculations on phosphoramidothioate and phosphorodiamidothioate ligands indicated that coordination through the nitrogen atoms cannot be excluded in the case of the polymeric structures, because the ligation through sulfur and oxygen atoms causes redelocalization of the electron density on the ligand. The bands in the $480-430$ and $380-340\text{ cm}^{-1}$ regions are attributed to $\nu(\text{M-O})$ and $\nu(\text{M-S})$ stretching vibrations respectively.

The solid state magnetic moments and the electronic spectral data of the investigated compounds are given in Table II. The electronic spectrum of the compound I is typical of the octahedral V(III) complexes²⁶ and having two bands due to spin-allowed transitions ${}^3T_{1g}(\text{P}) \leftarrow {}^3T_{1g}(\text{F})$ and ${}^3T_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^3T_{1g}(\text{F})$. The first transition occurs at 16900 cm^{-1} it was calculated that 10 Dq is at 21125 cm^{-1} . However our assignment is debatable since the ground state ${}^3T_{1g}(\text{F})$ is perturbed by configuration interaction with ${}^3T_{1g}(\text{P})$ ²⁷.

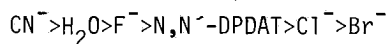
The electronic spectrum of complex II supports the proposed octahedral structure around Cr(III) cation, exhibiting two bands which were assigned to $\nu_1\ {}^4T_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^4A_{2g}(\text{F})$ and $\nu_2\ {}^4T_{1g}(\text{F}) \leftarrow {}^4A_{2g}(\text{F})$ transitions. Its parameters 10 Dq , B and β were determined in a similar manner with that of the previous complex. The magnetic moment of this complex is 3.8 BM consistent with an octahedral formulation. The electronic spectra of the III and IV are characteristic of their octahedral geometry, their high-spin character results in μ_{eff} values ca. 5.9 BM . The two absorption bands of the V, were attributed²⁸ to $\nu_2\ {}^4T_1(\text{F}) \leftarrow {}^4A_2(\text{F})$ and $\nu_3\ {}^4T_1(\text{P}) \leftarrow {}^4A_2(\text{F})$ transitions. These assignments yield the values 10 Dq , B , β , in Table II, which are in good agreement with those of known tetrahedral and pseudotetrahedral Co(II) complexes. Moreover, the value of μ_{eff} for V (4.60 BM) is in the range predicted by Figgis²⁹ for Co(II) compounds having tetrahedral structure. The spectral and magnetic data of the compound VI

TABLE II. Solid State Magnetic Moments and Electronic Spectra of the new Complexes of the N,N'-DPDAT ion.

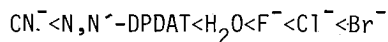
Complex	$\mu_{eff}(\text{BM})^a$	Electronic Spectra(10^3cm^{-1})	Other bands	$10Dq(\text{cm}^{-1})$	$B(\text{cm}^{-1})$	β	
I	2.7	$3T_{2g}(F) \leftarrow 3T_{1g}(F)$ 15.9	$3T_{1g}(P) \leftarrow 3T_{1g}(F)$ 23.0	43.6	21125	592	0.69
II	3.8	$4T_{2g}(F) \leftarrow 4A_{2g}(F)$ 16.1	$4T_{1g}(F) \leftarrow 4A_{2g}(F)$ 23.0		16100	723	0.70
		$4T_{1g}(P) \leftarrow 4A_{2g}(F)$ 37.0					
III	5.9	$4T_{1g}(G) \leftarrow 6A_{1g}$ 17.8sh	$4T_{2g}(G) \leftarrow 6A_{1g}(G)$ 21.6	43.5			
		$4E_g(G) \leftarrow 6A_{1g}$ 23.8	$4T_{2g}(D) \leftarrow 6A_{1g}$ 27.0				
		$4T_{1g}(P) \leftarrow 6A_{1g}$ 31.0		36.6			
IV	5.9			24.4			
				21.0			
V	4.6	$4T_{1g}(F) \leftarrow 4A_{2g}(F)$ 7.2	$4T_{1g}(P) \leftarrow 4A_{2g}(F)$ 16.0 14.2sh	38.5	3620	778	0.694
				34sh			
VI	3.6	$3A_{2g}(F) \leftarrow 3T_{1g}(F)$ 8.0	$3T_{1g}(P) \leftarrow 3T_{1g}(F)$ 15.0 16.0sh	43.0	4440	840	0.777
VII	1.3	$2T_{2g} \leftarrow 2E_g$ 14.8		40.0, 22.2			
VIII				38.5, 33.1sh			
IX				43.0			

α :measured at room temperature.

are consistent with a tetrahedral structure around Ni(II) cation³⁰. The spectrum of the VI looks quite similar to that of NiCl_4^{2-} , its structure was established as tetrahedral long ago, allowing us to tentatively propose that both compounds may have a similar structures. In particular, the high magnetic moment, μ_{eff} 3.6, which was found for the complex VI is in the range predicted by Figgis³¹ for Ni(II) in tetrahedral surroundings. This suggests that the VI has a tetrahedral structure and the value of its magnetic moment lies at the low end of the range observed (3.4-4.0 BM) for tetrahedral Ni(II) compounds. The low moment for this Ni(II) complex is probably due to a distortion from a strictly tetrahedral structure. The electronic spectra of the VII consists of a broad band at 14.8 kK which is attributed to the transition ${}^2T_{2g} \leftarrow {}^2E_g$ another band at 22.2 kK attributed to CT transitions. The low μ_{eff} value of the compound VII suggests that this compound is rather polymeric than monomeric. The compounds VIII and IX are white and exhibit bands only in the UV region at 38.5, 33.1 and 43.0 kK attributable to the $\pi^* \leftarrow \pi$ transitions. Finally, all the experimental data of the investigated compounds allowed us to suggest that all the compounds are probably polymeric and is tentatively proposed a pseudooctahedral structure, for the I,II,III,IV,VIII and IX whereas the V and VI may have a tetrahedral one. For the complex VII an octahedral elongate square planar configuration is possible. Owing to insolubility of all complexes we have been unable to grow suitable crystals for x-ray study. The position of the N,N'-DPDAT ligand in the spectrochemical series relative to other ligands for the tetrahedral cobalt(II) complex is as follows :



It can be seen in this spectrochemical series³² that the 10 Dq value of N,N'-DPDAT, places it below water, whereas the β_{35} values give the following nephelauxetic series.



The β_{35} values are indicative of a weak metal-ligand covalency.

SUMMARY

A new family of metal complexes of N,N'-diphenylphosphorodiamidothioic (N,N'-DPDAT) ion with transition and non transition metals has been synthesized and characterized on the basis of their elemental analyses,

magnetic susceptibility measurements and spectral (electronic and infra-red) data. All of these complexes are probably polymeric with a six-coordinate pseudooctahedral structure whereas for the complexes of Co(II) and Ni(II) a tetrahedral metal environment has been assigned. An octahedral elongated square-planar structure for the Cu(II) complex proposed. Various ligand field and nephelauxetic parameters have also been evaluated.

Περίληψη

Σύνθεση και Μελέτη N,N'-διφαινυλοδιαμιδοθειοφωσφορικών Συμπλόκων

Στην παρούσα εργασία παρασκευάζονται νέα σύμπλοκα του N,N'-διφαινυλοδιαμιδοθειοφωσφορικού ιόντος με μεταβατικά και μη μεταβατικά μέταλλα. Για τις νέες ενώσεις έγιναν στοιχειομετρικές αναλύσεις, μετρήσεις μαγνητικής επιδεκτικότητας και ελήφθησαν τα φάσματα υπερύθρου καθώς και τα ηλεκτρονικά φάσματά τους. Οι ενώσεις του Co(II) και Ni(II) έχουν τετραεδρική δομή, του Cu(II) οκταεδρική τετραγωνικά παραμορφωμένη, ενώ για τις υπόλοιπες προτείνεται μια πολυμερής ψευδοοκταεδρική δομή. Υπολογίστηκαν επίσης το 10 Dq αυτών, η παράμετρος Racah B και ο νεφελαιζετικός λόγος β.

REFERENCES

1. Steffer, C. and Fluegel, M., (Inst. Biophys. Strahlbiol. Univ. Freiburg), *Strahlentherapie*, 146(4), 450 (1973).
2. Klement, R. and Biberacher, G., *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, **285**, 75 (1956).
3. Sadana, Y.N., *Can. J. Chem.*, 47(4), 2613 (1969).
4. Müller, A., Krishna Rao, V. and Diemman, E., *Chem. Ber.*, **104**, 461 (1971).
5. Tomlinson, A.G., Mattogno, L., Castro, V.D. and Furlani, Cl., *Inorg. Chim. Acta*, **26**, L11-12 (1978).
6. Fackler, J. and Thompson J. and L., *Inorg. Chim. Acta*, **48**, 45 (1981).
7. Sgamelotti, A., Furlani, C. and Magrini, F., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **30**, 2655 (1968).
8. Fernando, Q. and Green, C.D., *J. Inorg. Chem.*, **29**, 655 (1967).
9. Grapov, A.F., Zontona, V.N. and Melnikov, N.N., (Yses. Nauchno Issled. Inst. Khim. Stedstv. Zashch. Rast., Moskow, USSR) *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 251(4), 882 (1980).
10. Fluck, E., Richter, H. and Schwartz, W., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **498**, 161 (1983).
11. Syngollitou-Kourakou, A.S., Tossidis, I.A. and Sigalas, M.P., *Inorg. Chim. Acta*, **118**, 141 (1986).
12. Syngollitou-Kourakou, A.S. and Tossidis, I.A., *Polyhedron*, **7**, 557, (1988).
13. Tossidis, I.A. and Syngollitou-Kourakou, A.S., *J. Therm. Anal.*, **32**, 491 (1987).
14. Merck, E., "Complexometric Assay Methods with Titriplex", Darmstadt, 3th edition, p. 32, 34, 38, 42, 43, 46, 53.
15. Vogel, A.I., "Quantitative Inorganic Analysis", Longmans Green and Co LTD London 1961 p. 522, 538.

16. Figgis, B.N. and Lewis, J., "*Modern Coordination Chemistry*", Lewis, J. and Wilkins, R.G., Ed. Interscience, New York, N.Y., p.403 (1960).
17. Buck, A., Bertleson, J. and Lankelma, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 744 (1948).
18. Stec., W.T., (Cent.Mol.Makromol.Res., *Pol. Acad. Sci.*, Lodz, Pol.). *Khim. Primen. Fosfororg. Soedin.*, Tr. Yubileinoi Konf., 6th 1977,281 (1981).
19. Job, P., *Ann. Chim.*, 9,113 (1928).
20. Steger, E. and Frei, J., *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, 342,195 (1966).
21. Frei, J. and Steger, E., *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, 344,194 (1966).
22. Sartri, G., Furlani, C. and Damiani, A., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 8, 119 (1959).
23. Goodgame, M. and Hayao, A., *J. Chem. Soc.*, A1108 (1968).
24. Cadogan, J.I.G., *J. Chem. Soc. A.*, 1079 (1957).
25. Slinkard, W.F. and Meek, D.W., *Inorg. Chem.*, 8,1811 (1969).
26. Lever, A.B., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier Publ. Co., Asterdam-London-New York (1968).
27. Ballhausen, C.J., "*Introduction to ligand field*", Interscience, N.Y. (1966).
28. Cotton, F.A. and Goodgame, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 83,1777 (1961).
29. Figgis, F.N. and Lewis, J., *Progr. Inorg. Chem.*, 6,182 (1964).
30. Liehr, A.D. and Ballhausen, C.J., *Ann. Phys.*, 6,T34 (1959).
31. Figgis, B.N., *Nature*, 182,1568 (1958).
32. Jørgensen, C.K., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 24,1571 (1962).

NOTE

NEUE 2-HALOGENVINYL-SILANE

P. ASLANIDIS

*Department of General and Inorganic Chemistry, University of Thessaloniki
Thessaloniki 540 06, Greece.*

(Received March 13, 1987)

EINLEITUNG

Aus der Reihe der 2-Halogenvinyl-silane sind bisher nur wenige Vertreter bekannt, darunter 2-Chlorvinyl-trichlorsilan und 2-Bromvinyl-trichlorsilan. In Analogie zu den 2-Halogenethyl-silanen sind beide Verbindungen in Gegenwart von nucleophilen Reagenzien instabil und daher für klassische Aufbaureaktionen wenig geeignet. Dies dürfte der Grund dafür sein, daß diese zweifellos interessante Verbindungsklasse wenig untersucht wurde. Andererseits sind obengenannte Silane in Anbetracht der vielen Funktionalisierungsmöglichkeiten geradezu eine Herausforderung für den präparativ arbeitenden Chemiker.

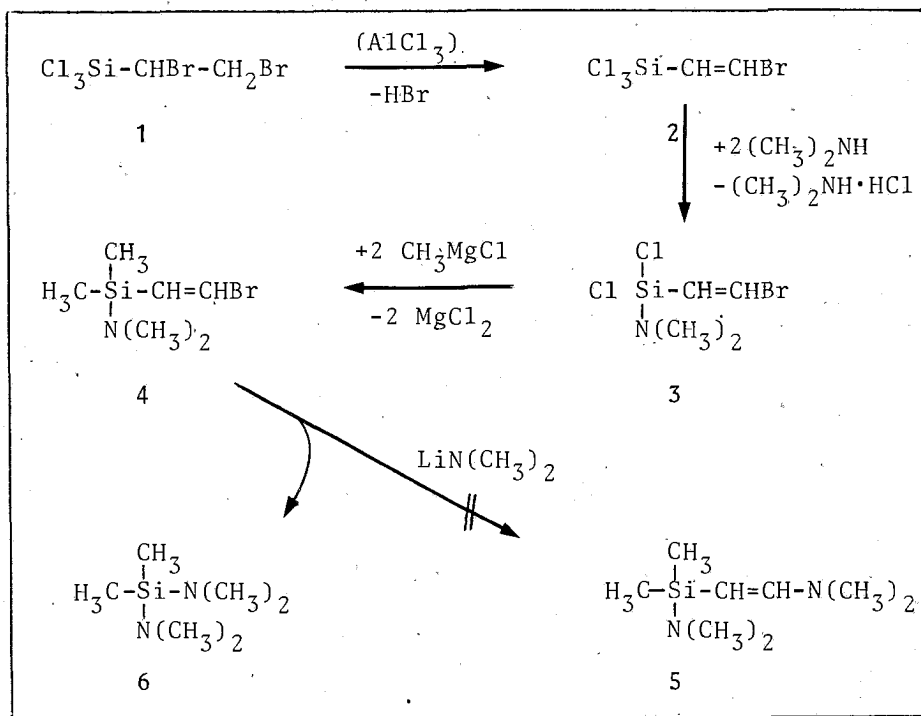
In der vorliegenden Arbeit wird die Reaktivität von 2-Bromvinyl-trichlorsilan untersucht. Es soll gezeigt werden daß, bei geeigneter Auswahl der Reaktionspartner und Reaktionsbedingungen eine sukzessive Substitution der Chloratome am Silicium möglich ist.

DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN VON 2-BROMVINYL-DIMETHYLAMINO-DICHLORSILAN UND 2-BROMVINYL-DIMETHYLAMINO-DIMETHYLSILAN

Die Titelverbindungen werden ausgehend von 2-Bromvinyl-trichlorsilan (2) dargestellt (Schema 1). Dieses entsteht zwar in geringen Mengen neben 1-Bromvinyl-trichlorsilan und Trichlorsilyl-ethin bei der Pyrolyse von 1,2-Dibromethyl-trichlorsilan¹, läßt sich jedoch aus diesem Gemisch nicht auf direktem Wege isolieren. Als Ausweichmöglichkeit bietet sich die Umsetzung von 1 mit Aluminiumchlorid an. Die Dehydrohalogenierung liefert je nach Reaktionsbedingungen und verwendetem Katalysator 1- oder 2-Brom-

vinyl-trichlorsilan. Während das 1-Isomere bei der Einwirkung äquimolarer Mengen Chinolin entsteht, liefert die Umsetzung mit katalytischen Mengen wasserfreien Aluminiumchlorids 2-Bromvinyl-trichlorsilan (2). Bei dieser komplexen Reaktion entstehen neben geringen Mengen der gewünschten Verbindung hauptsächlich Nebenprodukte wie Cl_3SiBr und $\text{CH}_2=\text{CHBr}$. Durch Modifizierung der Bedingungen des in der Literatur beschriebenen Darstellungsverfahrens² konnte die Ausbeute erheblich gesteigert werden (s. experim. Teil).

Schema 1. Darstellung von 2-Bromvinyl-dimethylamino-dichlorsilan (3) und 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan (4).

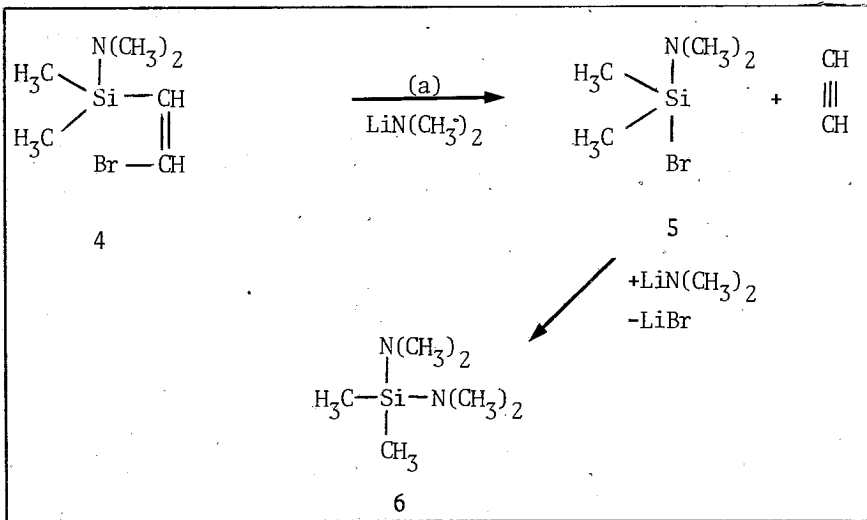


Der Ersatz eines der Chloratome in **2** durch die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe erfolgt in Anlehnung an Vorschriften über die Aminolyse von Alkylchlorosilanen bzw. Halogenchlorosilanen^{3,4}. Hierbei wird 2-Bromvinyl-trichlorsilan bei -50°C in Ether mit zwei Äquivalenten Dimethylamin umgesetzt. Es entsteht **3** in guter Ausbeute als farblose, destillierbare, an der Luft stark rauchende Flüssigkeit, die sich bei längerem Stehen in verschlossenen Gefäßen leicht trübt. Ihre Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid lie-

fert in geringer Ausbeute 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan (4). Diese, an der Luft beständige Verbindung wird durch fraktionierte Destillation als wasserklare, angenehm riechende Flüssigkeit rein erhalten. Sie löst sich ebenso wie 3 gut in den üblichen organischen Solventien.

Zur Überprüfung der Substituierbarkeit des Bromatoms in 4 bietet sich die Umsetzung mit in situ präpariertem Lithiumdimethylamid an. Bei Anwendung bekannter Verfahren zur Substitution C-ständiger Halogenatome^{5,6} entsteht in n-Pentan, n-Hexan oder Benzol als Lösungsmittel eine klare Flüssigkeit vom Siedepunkt 127°C, die NMR- und massenspektroskopisch als Bis-(dimethylamino)-dimethylsilan identifiziert wird. Hier macht sich die bereits erwähnte Unbeständigkeit der 2-Halogenvinyl-silane bemerkbar: in Gegenwart nucleophiler Reagenzien, katalytischer Menge AlCl_3 oder bei thermischer Belastung reagieren sie unter Abbau des Molekülgerüsts im Sinne einer β -Eliminierung. Im konkreten Fall der Verbindung 4 lässt sich

Schema 2. Reaktion von 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan (4) mit Lithiumdimethylamid.

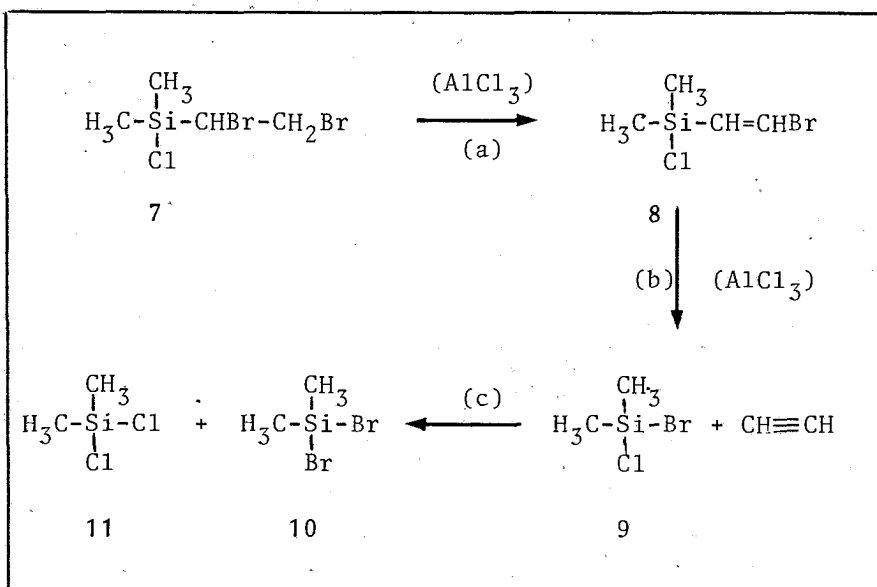


der unerwünschte Reaktionsverlauf durch den in Schema 2 wiedergegebenen Mechanismus zwanglos erklären: Das in äquimolarer Menge eingesetzte Lithiumdimethylamid katalysiert zunächst die Spaltungsreaktion (a) und wirkt dann im Schritt (b) als Substitutionsreagenz.

VERSUCH ZUR DARSTELLUNG VON 2-BROMVINYL-DIMETHYL-CHLORSILAN

Die Erwartung, 2-Bromvinyl-dimethyl-chlorsilan (8) durch Bromierung von Vinyl-dimethyl-chlorsilan und anschließende HBr-Eliminierung darstellen zu können, erfüllte sich nicht. Zwar verläuft die von UV-Licht initiierte radikalische Addition von Brom an die Vinylgruppe von Vinyl-dimethyl-chlorsilan (7), dessen Behandlung mit katalytischen Mengen AlCl_3 nimmt jedoch einen unerwarteten Verlauf: Kurz nach Zugabe des Katalysators setzt bei $19^\circ\text{C}/125\text{ mbar}$ die Reaktion so heftig ein, daß innerhalb von wenigen Minuten das Ausgangssilan restlos umgesetzt ist und als Produkt ein leichtflüchtiges Destillat übergeht. Dieses gelbliche, leichtsiedende ($94\text{--}103^\circ\text{C}$) Destillat erweist sich als ein Gemisch der drei Halogensilane $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{SiBr}_2$ und $(\text{CH}_3)_2\text{SiBrCl}$. Seine Bildung läßt sich durch weitere Reaktion des vermutlich intermediär gebildeten 8 erklären (Schema 3). Hierbei ist das nach (a) gebildete Silan 8 in Gegenwart von AlCl_3 instabil und zerfällt im Sinne einer β -Eliminierung⁶ in Ethin und $(\text{CH}_3)_2\text{SiBrCl}$ (9), welches nach (c) zu $(\text{CH}_3)_2\text{SiBr}_2$ (10) und $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ (11) kommutiert. Diese Überlegung kann durch NMR-Spektren bestätigt werden.

Schema 3. Reaktion von 1,2-Dibromethyl-dimethyl-chlorsilan in Gegenwart von Aluminiumchlorid.



Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsproduktes zeigt drei Singuletts, deren Intensität je nach Zusammensetzung des Gemisches variiert. Die Zuordnung der Signale erfolgt aufgrund der chemischen Verschiebungen. Die gemessenen chemische Verschiebungen im Gemisch sind um 0,04 ppm höher als die der in der Literatur⁷ angegebenen Reinsubstanzen. Weitere Reaktionen an 2, 3, 4 und 7 wurden noch nicht durchgeführt.

ZUR MOLEKÜLSTRUKTUR DER NEUEN SILANE

Die Zusammensetzung der neu dargestellten Verbindungen wird durch Elementaranalysen bestätigt, die Molmasse durch den Molekülpeak im Massenspektrum bestätigt. Besonders beweiskräftig für die Anwesenheit der einzelnen funktionellen Gruppen innerhalb der neuen Verbindungen sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. I). Die gemessenen Signale stimmen in ihrer Lage und Intensität mit den erwarteten Werten überein.

Tab. I : $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten der neu dargestellten Verbindungen. Chemische Verschiebungen in δ [ppm], Lösungsmittel C_6D_6 , Standart intern: TMS.

Verbindung	δ	Multiplizität*	relat. Intens.	Zuordnung
3	2,56	s	6	$\text{Si-N}(\text{CH}_3)_2$
	6,83	m	2	Si-CH=CHBr
4	0,13	s	6	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$
	2,43	s	6	$\text{Si-N}(\text{CH}_3)_2$
	6,40	m	2	Si-CH=CHBr
7	0,61	d	6	$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$
	3,90	m	3	$-\text{CHBr-CH}_2\text{Br}$

* S:Singulett, d:Dublett, m:Multipllett

Von besonderem Interesse ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2, in welchem zwei miteinander koppelnde Dubletts für das trans- und das cis-Isomere zu sehen sind (Abb. 1). Aufgrund der unterschiedlichen Kopplungskonstanten ist eine eindeutige Zuordnung der einzelnen Signale möglich. Das Mengen-

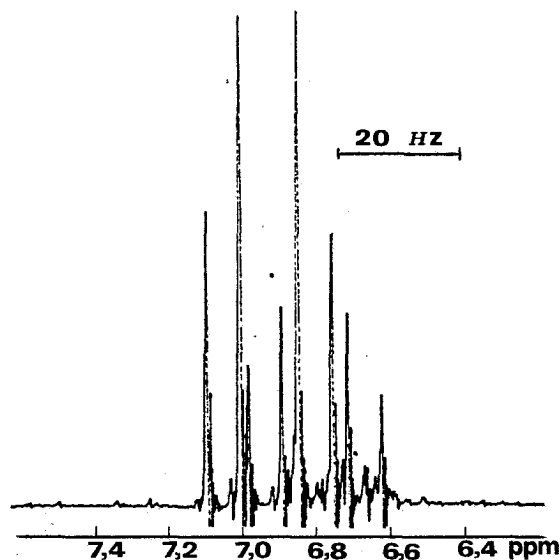


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von cis/trans- $\text{Cl}_3\text{Si-CH=CHBr}$

verhältnis von cis:trans beträgt etwa 1:3, wie die Integration des Spektrums zeigt; dies ist verständlich, da die Bildung des cis-Isomeren eine ungünstigere Anordnung der größeren Substituenten (SiCl_3 , Br) während des Ablaufs der Eliminierung voraussetzt.

EXPERIMENTELLES

Umsetzungen mit hydrolyseempfindlichen Substanzen werden in trockenen Lösungsmitteln unter trockenem Stickstoff oder in eine HV-Apparatur durchgeführt. 60 MHz- ^1H -NMR-Spektren werden mit einem Spektrometer "Varian T60" in deuterobenzolischer Lösung mit Tetramethylsilan als innerem Standard registriert. Die Massenspektren werden mit einem Massenspektrometer 311 A der Firma Varian-MAT, gekoppelt mit dem Datensystem SS 100 aufgenommen.

Die Ausgangsverbindungen Trichlor-vinylsilan, Dimethyl-vinyl-chlor-silan, Aluminiumchlorid, Dimethylamin, Methylchlorid und n-Butyllithium sind im Handel erhältlich. 1,2-Dibrommethyl-trichlorsilan ist durch Bromierung von Vinyl-trichlorsilan zugänglich¹.

2-Bromvinyl-trichlorsilan²

Abweichend von der Literaturvorschrift wird bei 83°C/30 mbar gearbeitet. Aus 578 g (1,8 mol) 1,2-Dibromethyl-trichlorsilan, das mit 1 g feinpulverisiertem Aluminiumchlorid versetzt wird, erhält man nach einer Reaktionszeit von ca. 30 Stunden 431 g eines blaßgelben, dünnflüssigen Destillats. Fraktionierung über eine 40 cm-Vigreux-Kolonne ergibt 220 g (51% d. Th.) des bei 98°C/125 mbar siedenden, farblosen, an der Luft stark rauchenden Produkts.

2-Bromvinyl-dimethylamino-dichlorsilan

In einem 1l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 82,6 g (0,344 mol) 2-Bromvinyl-trichlorsilan in 450 ml Ether gelöst. Zu dieser, mit einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -50°C gekühlten Lösung wird innerhalb von 30 Minuten eine Lösung aus 31,6 g (0,688 mol) Dimethylamin und 200 ml des gleichen Lösungsmittels langsam getropft. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird über eine Umkehrfritte vom festen Dimethylaminhydrochlorid abgetrennt und das Filtrat nach Abdestillieren des Lösungsmittels einer Vakuumdestillation unterworfen. Bei 42°/6 mbar erhält man 70 g (81% d. Th.) des farblosen hydrolyseempfindlichen Produktes.

Analyse: C gef. 20,12 (ber. 19,29); H 3,40 (3,21); N 5,84 (5,62)

2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan

Zu dem aus 5,6 g (0,23 mol) Magnesium in 150 ml THF hergestellten Methylmagnesiumchlorid werden während 4 Stunden 24,3 g (0,1 mol) 2-Bromvinyl-dimethylamino-dichlorsilan getropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Umkondensieren von den Magnesiumsalzen abgetrennt und THF abdestilliert. Aus dem Rückstand isoliert man durch Fraktionierung das bei 160°C siedende Produkt in einer Ausbeute von 6 g (28% d. Th.).

Analyse: C gef. 34,48 (ber. 34,62); H 6,65 (6,78); N 6,70 (6,73)

Umsetzung von 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan mit Lithiumdimethylamid

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter, Innenthermometer und Magnetrührer werden 15 ml (30 mmol) n-Butyllithium in

n-Hexan vorgelegt. Bei -10°C (Methanol/Trockeneis-Bad) wird Dimethylamin eingeleitet, wobei sich ein Niederschlag von Lithiumdimethylamid bildet. Zu dieser Suspension werden langsam 6,2 g (30 mmol) 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan getropft und die Reaktionsmischung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden die festen Anteile durch eine Fritte abgesaugt. Aus dem Filtrat isoliert man nach Abdestillieren des Lösungsmittels durch Fraktionierung 3,2 g des bereits bekannten Bis(dimethylamino)-dimethylsilans.

1,2-Dibromomethyl-dimethyl-chlorsilan

880 g (3 mol) Brom werden unter kräftigem Rühren, ständiger Wasserkühlung und Bestrahlung der Reaktionsmischung mit einer 60 Watt-Lampe langsam bei 30°C an 450 g (3 mol) Vinyl-dimethyl-chlorsilan innerhalb 4 Stunden addiert. Die Destillation über eine Füllkörperkolonne bei $94^{\circ}\text{C}/12$ mbar ergibt 824 g (88% d. Th.) des farblosen Öls. 25 g des Ausgangssilans werden zurückgewonnen.

Analyse: C gef. 17,00 (ber. 17,13); H 3,32 (3,23)

INHALTSÜBERSICHT

2-Bromvinyl-dimethylamino-dichlorsilan (3) und 2-Bromvinyl-dimethylamino-dimethylsilan (4) können auf dem in Schema 1 skizzierten Reaktionsweg dargestellt werden. Versuche, das C-ständige Bromatom in 4 nucleophil zu substituieren, führen zu Produkten, deren Entstehung die Vermutung eines β -Eliminierungsmechanismus nahelegt. Ebenfalls im Sinne einer β -Eliminierung dürfte die Umsetzung von 1,2-Dibromomethyl-dimethyl-chlorsilan (7) mit katalytischen Mengen Aluminiumchlorids verlaufen. Die neu dargestellten Verbindungen werden in ihren Eigenschaften charakterisiert sowie ihre Struktur mittels Elementaranalysen, NMR- und Massenspektren bestätigt.

Key words: 2-Bromvinyl-dimethylamino-dichlorosilane, 2-bromovinyl-dimethylamino-dimethylsilane, 1,2-dibromoethyl-dimethylchlorosilane, β -Elimination, nmr, mass spectra.

SUMMARY

NEW 2-HALOGENOVINYL-SILANES - 2-Bromovinyl-dimethylamino-dichlorosilane (3) and 2-Bromovinyl-dimethylamino-dimethylsilane (4) can be synthesized according to the Scheme 1. The nucleophilic substitution of the C-bound bromine atom in 4 leads to products indicating a β -elimination mechanism. In the same way could proceed the reaction of 1,2-dibromoethyl-dimethyl-chlorosilane (7) with catalytic quantities of aluminum chloride. A characterization of the properties and conformation of the structure of the new compounds by elemental analysis, nmr and mass spectra was also

performed.

NEA 2-ΑΛΟΓΟΝΟΒΙΝΥΛΟ-ΣΙΛΑΝΙΑ

Η ένωση 2-βρωμοβινυλο-τριχλωροσιλάνιο χαρακτηρίζεται για την αστάθεια της παρουσία πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων. Παρ'όλα αυτά, με την επιλογή κατάλληλων αντιδραστηρίων και συνθηκών αντίδρασης είναι δυνατή η μετατροπή της σε παράγωγα όπως το 2-βρωμοβινυλο-διμεθυλαμινο-διχλωροσιλάνιο και το 2-βρωμοβινυλο-διμεθυλαμινο-διμεθυλοσιλάνιο σύμφωνα με τις αντιδράσεις του σχήματος 1.

Η προσθήκη πυρηνόφιλης υποκατάστασης του ατόμου του βρωμίου στην ένωση 2-βρωμοβινυλο-διμεθυλαμινο-διμεθυλοσιλάνιο οδηγεί σε προϊόντα, ο σχηματισμός των οποίων αιτιολογείται με την παρουσία ή μηχανισμού β-απόδοσης. Με τον ίδιο μηχανισμό διασπείται, σύμφωνα με όσες τις ενδείξεις, και το 1,2-διβρωμοσιλάνιο-διμεθυλο-χλωροσιλάνιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας άνθρακα τριχλωροπυλίου αραιού δίνοντας τελικά προϊόντα διμεθυλο-διβρωμοσιλάνιο και διμεθυλο-διχλωροσιλάνιο σύμφωνα με το σχήμα 3.

Οι νέες ενώσεις ταυτοποιούνται με στοιχειώδη ανάλυση και φασματοσκοπία NMR και μαζών.

LITERATUR

1. Sommer, L.H., Tyler, L.J. and Whitmore, F.C., *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2872 (1948).
2. Mironov, V.R. and Petrov, A.D., *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel Khim. Nauk*, 787 (1958).
3. Washburne, S.S. and Peterson, W.R., *J. Organomet. Chem.* **21**, 59 (1970).
4. Washburne, S.S. and Peterson, W.R., *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **5**, 17 (1970).
5. Abel, E.W., Honigschmidt-Grossich, R. and Illingworth, S.M., *J. Chem. Soc. (A)*, 2623 (1968).
6. Anderson, J.W. and Drake, J.E., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 951 (1972).
7. Sommer, L.H., Tyler, L.J. and Whitmore, F.C., *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2869 (1948).
8. Moedritzer, K., Groeneweghe, L.C.D. and Van Mazer, J.R., *J. Phys. Chem.* **4380** (1968).