



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ (Ι) ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Διπλωματική Εργασία

Σύνθεση νέων υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου με χημεία click

Καραδένδρου Μαρία-Άννα

**Επιβλέπουσα: Δρ Αναστασία Δέτση, Αναπληρώτρια
Καθηγήτρια**



ΑΘΗΝΑ, 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

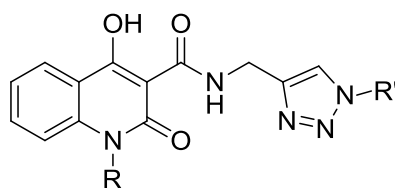
Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύνθεση νέων βιοδραστικών υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου με χρήση χημείας click.

Τόσο οι κινολινονές, όσο και τα τριαζόλια, είναι ετεροκυκλικές οργανικές ενώσεις που παρουσιάζουν μεγάλο εύρος βιολογικών και φαρμακευτικών δράσεων, ενώ παράλληλα προσφέρουν την δυνατότητα μεγάλου εύρους χημικών τροποποιήσεων, γεγονός που επιτρέπει την μελέτη της σχέσης δομής-βιολογικής δράσης.

Η χημεία click είναι ένας κλάδος της Πράσινης Χημείας και ορίζεται ως ένα σύνολο αντιδράσεων, το οποίο χαρακτηρίζεται από μικρούς χρόνους αντίδρασης, μεγάλες αποδόσεις, ήπιες συνθήκες αντίδρασης (O_2 , H_2O), στερεοειδίκευση, ακίνδυνα παραπροϊόντα και είναι one-pot αντιδράσεις. Η πιο χαρακτηριστική από αυτή την κατηγορία αντιδράσεων είναι η καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ αλκινίων και αζιδίων.

Για την σύνθεση αυτών των υβριδικών μορίων ακολουθείται μία σειρά τεσσάρων αντιδράσεων, οι οποίες ονομαστικά είναι οι εξής:

- N-αλκυλίωση του ισατοϊκού ανυδρίτη, χρησιμοποιώντας το επιθυμητό αλκυλαλογονίδιο σε διαλύτη DMF, παρουσία NaH ως βάσης.
- C-ακυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα χρησιμοποιώντας τον N-υποκατεστημένο-ισατοϊκό ανυδρίτη ως ακυλιωτικό μέσο, προς σχηματισμό της N-υποκατεστημένης-3- μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινονής.
- Αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης μεταξύ της κινολινονής και της προπαργυλαμίνης προς σχηματισμό του αντίστοιχου καρβοξαμιδίου.
- Καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ του καρβοξαμιδίου και του αζιδίου του νατρίου, σε διαλύτη tetr-βουτανόλης και νερό σε αναλογία 1:1, παρουσία του κατάλληλου βρωμιδίου και της τριαιθυλαμίνης.



Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας συντέθηκαν συμβατικά **7** νέα μόρια, ενώ έγινε χρήση της μικροκυματικής ακτινοβολίας, με στόχο την βελτίωση του τελευταίου σταδίου της συνθετικής πορείας, για την σύνθεση **3** υβριδικών μορίων και τέλος έγινε μία επιτυχής απόπειρα σύνθεσης της επιθυμητής ένωσης με χρήση ενός βαθέως ευηλεκτρικού μίγματος ασκορβικού οξέος- χλωριούχου χολήνης ως διαλύτη.

Η ταυτοποίηση της δομής των νέων αυτών ενώσεων πραγματοποιήθηκε με Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού 1H NMR, με Φασματοσκοπία Υπερύθρου FT-IR και με Φασματομετρία Μάζας MS, ενώ αξιολογήθηκαν ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση σύμφωνα με τη μέθοδο DPPH.

ABSTRACT

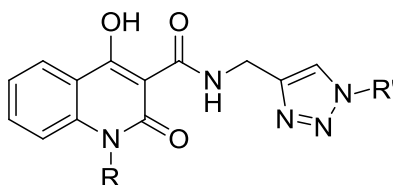
The purpose of this diploma thesis is to synthesize new quinolones-triazole bioactive hybrid molecules using click chemistry.

Both quinolinones and triazoles are heterocyclic compounds that exhibit a wide range of biological and pharmaceutical activities while offering the potential for extensive chemical modifications, which allow the study of the structure-biological activity relationship.

Click chemistry is a branch of Green Chemistry and is defined as a set of reactions, characterized by short reaction times, high yields, mild reaction conditions (O_2 , H_2O), stereoactivity, harmless by-products and one-pot reactions. The most characteristic of this class of reactions is the Copper-Catalyzed Alkyne Azide Cycloaddition (CuAAC).

The synthesis of these hybrid molecules is followed by a series of four reactions, namely:

- N-alkylation of isatoic anhydride, using the desired alkyl halide in DMF solvent, in the presence of NaH as base.
- C-acylation of dimethyl malonate using N-substituted-isotonic anhydride as acylating agent to form the N-substituted-3-methoxycarbonyl-4-hydroxy-2-quinolinone.
- Nucleophilic substitution reaction between quinolinone and propargylamine to form the corresponding carboxamide
- Copper catalyzed cycloaddition between carboxamide and sodium azide in a 1: 1 ratio of tetr-butanol and water in the presence of the appropriate bromide and triethylamine.



In this thesis, **7** new molecules were conventionally synthesized, **3** hybrid molecules were synthesized using microwave assisted organic synthesis to improve the last step of the synthetic process and finally a successful attempt was made to synthesize **one** desired compound using the deep eutectic solvent ascorbic acid-choline chloride.

The structure of all novel compounds was identified by 1H NMR Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, FT-IR Infrared Spectroscopy and MS Mass Spectroscopy and their antioxidant activity was evaluated according to the DPPH method.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2018-2019, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτσης, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Ε.Μ.Π..

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Αναστασία Δέτση για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί της, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και για την καθοδήγηση και τις συμβουλές που μου έδωσε καθ'όλη την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας τόσο σε γνωστικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την υποψήφια διδάκτορα στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π., Ιωάννα Κωστοπούλου για την αέναη στήριξή της, για την ανεκτίμητη βοήθεια της σε κάθε προκύπτον ζήτημα, για τις γνώσεις που μου προσέφερε σε αυτό το διάστημα και για την άψογη συνεργασία που είχαμε, τα οποία έπαιξαν καταλυτικό ρόλο για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής.

Επιπλέον, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και για τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π. για την αρμονική συνεργασία και το πάντα ευχάριστο κλίμα που υπήρχε και ιδιαίτερα τον Δημήτρη Τσελώνη για την συνεισφορά του στην σύνθεση των κινολινονών.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω τους συγγενείς και φίλους μου για την υποστήριξη και την συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
1.1. Κινολινόνες.....	8
1.1.1 Βιολογική Δράση.....	8
1.1.2 Σχέση Δομής – Αντιμικροβιακής Δράσης.....	12
1.1.3 Σύνθεση	14
1.2 Τριαζόλια	18
1.2.1 Βιολογική δράση	18
1.2.2 Σύνθεση.....	23
1.3 Υβριδικά μόρια	27
1.3.1 Ορισμός- Κατηγοριοποίηση	27
1.3.2 Πλεονεκτήματα των υβριδικών μορίων.....	29
1.4 Πράσινη Χημεία.....	30
1.5 Χημεία “Click”.....	32
1.6 Σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας.....	36
1.7 Βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες	38
1.8 Αντιοξειδωτική δράση.....	41
2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ.....	44
2.1 Σχεδιασμός νέων υβριδικών μορίων	44
2.1.1 Σύνθεση N-υποκατεστημένου-ισατοϊκού ανυδρίτη	44
2.1.2 Σύνθεση N-υποκατεστημένης-3-μεθυλοκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολιμόνης....	44
2.1.3 Σύνθεση 1-υποκατεστημένου-4-υδροξυ-2-οξο-N-(προπ-2-υν-1-υλ)-1,2- διυδροκινολινόν-3-καρβοξαμίδιου.....	45
2.1.4 Σύνθεση υβριδικών μορίων κινολιμόνων-τριαζολίου	45
2.2 Μηχανισμοί Αντιδράσεων.....	46
2.2.1 Μηχανισμός N-αλκυλίωσης	46
2.2.2 Μηχανισμός C-ακυλίωσης	46
2.2.3 Μηχανισμός αμινόλυσης εστέρων	47
2.2.4 Μηχανισμός CuAAC click αντίδρασης.....	47

3	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	49
3.1	Όργανα και Συσκευές	49
3.2	Συνθετική Πορεία Νέων Ενώσεων	50
3.2.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης κινολινονών	50
3.2.2	Γενική μέθοδος σύνθεσης καρβοξαμιδίου	57
3.2.3	Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίων	61
3.2.4	Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίων με χρήση μικροκυμματικής ακτινοβολίας	68
3.2.5	Σύνθεση του υβριδικού μορίου 7 με τη χρήση του DES ασκορβικό οξύ-χολίνη ..	71
4	ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ.....	72
4.1	Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)	72
4.1.1	Αρχή λειτουργίας	72
4.1.2	Οργανολογία	74
4.1.3	Ανάλυση φάσματος ¹ H NMR	75
4.2	Φασματοσκοπία Υπερύθρου (IR)	78
4.2.1	Αρχή λειτουργίας	78
4.2.2	Οργανολογία	81
4.2.3	Ανάλυση φάσματος FT-IR.....	83
4.3	Φασματοσκοπία Μάζας (MS).....	84
4.3.1	Οργανολογία	84
4.3.2	Ανάλυση φάσματος MS.....	86
4.4	Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης.....	88
5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	89
6	ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	90
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	91
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ.....	97

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1	Γενική δομή κινολινονών	8
Εικόνα 2	Κινολινόνες με αντιφλεγμονώδη δράση.....	9
Εικόνα 3	Κινολινόνες με ανθελονοσιακή δράση.....	9
Εικόνα 4	Κινολινόνες με αντιμυκητιακή δράση	10
Εικόνα 5	Κινολινόνες με αντικαρκινική δράση.....	10
Εικόνα 6	Κινολινόνες με αντική δράση.....	11
Εικόνα 7	Κινολινόνες με αντιβακτηριακή δράση.....	12
Εικόνα 8	Δομή κινολινονης.....	12

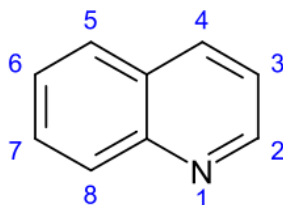
Εικόνα 9 Σύνθεση 4-υδροξυκινολινονών	14
Εικόνα 10 Σύνθεση 2,4-διφενυλο-2-μεθυλ-1,2-διυδροκινολινόνη.....	14
Εικόνα 11 Σύνθεση 2,3,4-τρι-υποκατεστημένων κινολινονών.....	14
Εικόνα 12 Σύνθεση 3,4-διυδροκινολιν-2-όνης.....	14
Εικόνα 13 Σύνθεση 2,4-δι-υποκατεστημένων κινολινονών.....	15
Εικόνα 14 Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών	15
Εικόνα 15 Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών (2).....	15
Εικόνα 16 Σύνθεση κινολινονών με υπερήχους και ιοντικά υγρά.....	15
Εικόνα 17 Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κινολινονών.....	16
Εικόνα 18 Σύνθεση N-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών.....	16
Εικόνα 19 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών	16
Εικόνα 20 Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης κινολινονών	17
Εικόνα 21 Ισομερής μορφές του τριαζολίου	18
Εικόνα 22 Τριαζόλια με αντιφλεγμονώδη δράση	19
Εικόνα 23 Τριαζόλια με αντιμυκητιακή δράση.....	19
Εικόνα 24 Τριαζόλια με αντιφυματική δράση	19
Εικόνα 25 Τριαζόλια με αντικαρκινική δράση.....	20
Εικόνα 26 Τριαζόλια με αντική δράση	20
Εικόνα 27 Τριαζόλια με αντισπασμωδική δράση	21
Εικόνα 28 Τριαζόλια με ανθελονοσιακή δράση.....	21
Εικόνα 29 Τριαζόλια με αντιμικροβιακή δράση	22
Εικόνα 30 Τριαζόλια με αναλγητική δράση	22
Εικόνα 31 Τριαζόλια με αντιοξειδωτική δράση.....	22
Εικόνα 32 Σύνθεση 1-αμινο-4-φαινυλ-1,2,3-τριαζολίου	23
Εικόνα 33 Σύνθεση σουλφοναμιδο-1,2,3-τριαζολίου	23
Εικόνα 34 Σύνθεση του 5-αμινο-1-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου	23
Εικόνα 35 Σύνθεση N-2-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου	23
Εικόνα 36 Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων και 1,5-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων.....	24
Εικόνα 37 Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων με χαλκό ως καταλύτη	24
Εικόνα 38 Σύνθεση 1,2,3-τριαζολίων με μικροκυματική ακτινοβολία.....	24
Εικόνα 39 Σύνθεση τριαζολίων από αλκαδιίνια.....	24
Εικόνα 40 Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο [4,3-b]-βενζοξαζολ-1-(2H)-θειόνης.....	25
Εικόνα 41 Σύνθεση 1-(2-(5-αμινο-4H-1,2,4-τριαζολ-3-υλ)φαινυλ)-2-φαινυλαιθανονη	25
Εικόνα 42 Σύνθεση N-υποκατεστημένου τριαζολίου μέσω της αντίδρασης Pellizari.....	25
Εικόνα 43 Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο-3,5-διαμίνης	26
Εικόνα 44 Σύνθεση 3-(2,4-διχλωροφαινυλ)-1H-1,2,4-τριαζολ-θειόλης	26
Εικόνα 45 Σύνθεση 1,2,4-τριαζολίου μέσω κυκλοσυμπύκνωσης.....	26
Εικόνα 46 Κατηγορίες υβριδικών μορίων.....	27
Εικόνα 47 Διαφορετικοί τρόποι σύνδεσης υβριδικών μορίων	28
Εικόνα 48 Πράσινη Χημεία	31
Εικόνα 49 Αντιδράσεις click χημείας	32
Εικόνα 50 Η Huisgen και CuAAC αντίδραση	33
Εικόνα 51 Εφαρμογή της click χημείας σε High-Throughput Screening, Fragment-Based Drug Delivery και Dynamic Template Assisted Drug Discovery.....	34
Εικόνα 52 Μηχανισμοί θέρμανσης μέσω μικροκυμάτων	36
Εικόνα 53 Ελλάτωση του σημείου πήξης	38
Εικόνα 54 Παράγοντες αύξησης της συγκέντρωσης ελευθέρων ριζών	41
Εικόνα 55 Επιπτώσεις οξειδωτικού στρες στον οργανισμό	41
Εικόνα 56 Κατηγοριοποίηση Αντιοξειδωτικών.....	42
Εικόνα 57 Αποχρωματισμός ελεύθερης ρίζας DPPH.....	43

Εικόνα 58 Σχηματική απεικόνιση της N-ακυλίωσης.....	46
Εικόνα 59 Σχηματική απεικόνιση της C-ακυλίωσης του μηλονικού διμεθυλεστέρα.....	47
Εικόνα 60 Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού αμινόλυσης των εστέρων	47
Εικόνα 61 Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της αντίδρασης CuAAC	48
Εικόνα 62 Σχέση Ενεργειακής Διαφοράς ΔΕ μεταξύ πυρήνων και Ισχύς Πεδίου	73
Εικόνα 63 Χημικές μετατοπίσεις χαρακτηριστικών ομάδων	73
Εικόνα 64 Σχηματική αναπαράσταση φασματομέτρου NMR.....	74
Εικόνα 65 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5d.....	75
Εικόνα 66 Περιοχή αρωματικών πρωτονίων της ένωσης 5d.....	76
Εικόνα 67 Κορυφές trans γεωμετρίας πρωτονίων της ένωσης 5d.....	76
Εικόνα 68 Οξυγονωμένα πρωτόνια της ένωσης 5d.....	77
Εικόνα 69 Περιοχές υπέρυθρης ακτινοβολίας	78
Εικόνα 70 Κανονικοί τρόποι δόνησης	79
Εικόνα 71 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου IR.....	81
Εικόνα 72 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου FT-IR.....	82
Εικόνα 73 Φάσμα FT-IR της ένωσης 5a.....	83
Εικόνα 74 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματογράφου μάζας.....	84
Εικόνα 75 Φάσμα MS της ένωσης 5b.....	86
Εικόνα 76 Προτάσεις για μελλοντική δομική τροποποίηση	90
Εικόνα 77 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5a	97
Εικόνα 78 Φάσμα IR ένωσης 5a	98
Εικόνα 79 Φάσμα MS ένωσης 5a	98
Εικόνα 80 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5b	99
Εικόνα 81 Φάσμα IR ένωσης 5b.....	100
Εικόνα 82 Φάσμα MS ένωσης 5b.....	100
Εικόνα 83 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5c.....	101
Εικόνα 84 Φάσμα IR ένωσης 5c	102
Εικόνα 85 Φάσμα MS ένωσης 5c.....	102
Εικόνα 86 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5d.....	103
Εικόνα 87 Φάσμα IR ένωσης 5d.....	104
Εικόνα 88 Φάσμα MS ένωσης 5d.....	104
Εικόνα 89 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5e	105
Εικόνα 90 Φάσμα IR ένωσης 5e	106
Εικόνα 91 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 5f.....	107
Εικόνα 92 Φάσμα IR ένωσης 5f.....	108
Εικόνα 93 Φάσμα ^1H NMR ένωσης 5g	109
Εικόνα 94 Φάσμα IR ένωσης 5g.....	110
Εικόνα 95 Φάσμα ^1H NMR ένωσης 6a	111
Εικόνα 96 Φάσμα IR ένωσης 6a	112
Εικόνα 97 Φάσμα MS ένωσης 6a	112
Εικόνα 98 Φάσμα ^1H NMR ένωσης 6b.....	113
Εικόνα 99 Φάσμα IR ένωσης 6b.....	114
Εικόνα 100 Φάσμα IR ένωσης 6c.....	115
Εικόνα 101 Φάσμα IR ένωσης 7a.....	116

1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Κινολινόνες

Οι κινολινόνες είναι αζωτούχες ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις, με μοριακό τύπο C_9H_7N , μοριακό βάρος 129.16 και η γενική μορφή τους παρουσιάζεται στην εικόνα:



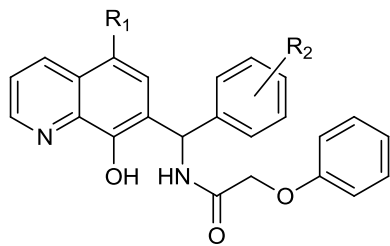
Εικόνα 1 Γενική δομή κινολινονών

Γενικά, θεωρούνται ασθενείς βάσεις ($pK_a=9.5$) και γι' αυτό έχουν την δυνατότητα να σχηματίσουν άλατα με οξέα, ενώ συμμετέχουν τόσο σε ηλεκτρονιόφιλες όσο και σε πυρηνόφιλες αντιδράσεις υποκατάστασης. [1] Η οικογένεια των κινολινονών άρχισε να αναπτύσσεται από την ανακάλυψη του ναλιδιξικού οξέος από τον George Lesher το 1962. Έχει βρεθεί ότι οι κινολινόνες και τα παράγωγά της διαθέτουν ανθελονοσιακή, αντιοξειδωτική, αντιβακτηριακή, αντιφλεγμονώδη, αντιμυκητιακή, αντισπασμωδική και αναλγητική δράση, ενώ χαρακτηρίζονται από υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και χαμηλή τοξικότητα. Λόγω των πολύτιμων φαρμακευτικών ιδιοτήτων τους, οι κινολινόνες έχουν προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον στον τομέα της φαρμακευτικής χημείας και έχουν συντεθεί πολλά διαφορετικά ανάλογα με υποκατάσταση σε διαφορετικές θέσεις των δακτυλίων. Συγκεκριμένα η υποκατάσταση του υδρογόνου του άνθρακα 6 με ένα άτομο φθορίου παράγει τις φθοροκινολινόνες, οι οποίες αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό των κινολινονών που χρησιμοποιούνται σε φάρμακα. [2]

1.1.1 Βιολογική Δράση

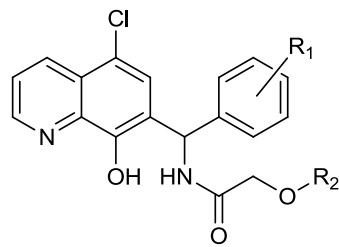
1.1.1.1 Αντιφλεγμονώδης δράση

Η φλεγμονή είναι μέρος της φυσιολογικής θεραπευτικής λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού και προκαλείται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα ανιχνεύει έναν εισβολέα ή μία βλάβη ιστού που πρέπει να τεθεί υπό έλεγχο. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως η αρθρίτιδα, προκαλείται μία φλεγμονώδης αντίδραση, χωρίς την ύπαρξη ξένων εισβολών, το οποίο έχει αποτέλεσμα την βλάβη των ιστών. Οι φλεγμονές εμφανίζονται συνήθως με την μορφή πρηξίματος των ιστών, ερυθρότητα και αυξημένη τοπική θερμότητα και αντιμετωπίζονται με ουσίες που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Τέτοιες ουσίες είναι και ορισμένες κινολινόνες. Τα παράγωγα της 2-(φουραν-2-υλ)-4-φαινοξικινολινόνης έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν την λυσοζύμη και την απελευθέρωση της γλυκουρονιδάσης, ενώ άλλα παράγωγα της κινολινόνης έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν στην αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας. [3]



R₁=H, F, NO₂, Cl

R₂=H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃



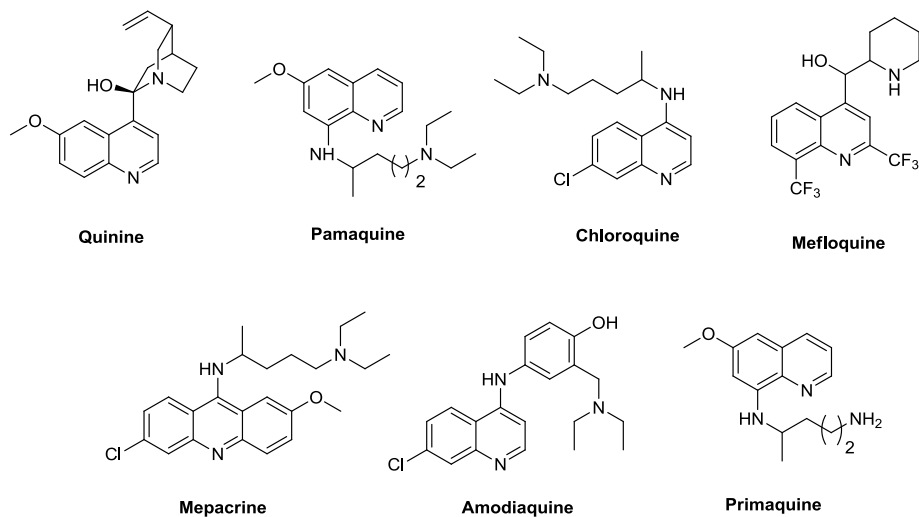
R₁=H, 4-OCH₃, 3-NO₂

R₂=Nitrogen Heterocyclic

Εικόνα 2 Κινολινόνες με αντιφλεγμονώδη δράση

1.1.1.2 Ανθελονοσιακή δράση

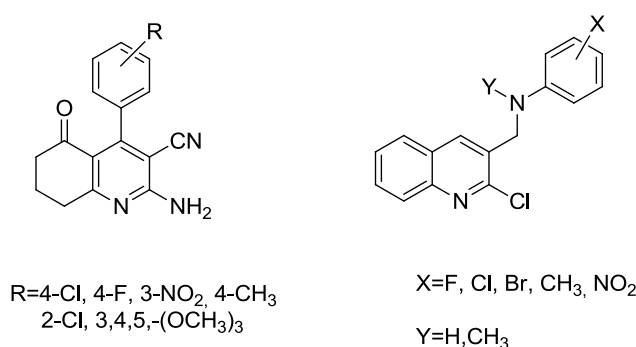
Η ελονοσία είναι μία από τις πιο θανατηφόρες παρασιτικές ασθένειες και μεταδίδεται στον άνθρωπο μέσω των κουνουπιών. Η πρόληψη και η θεραπεία της ελονοσίας στηρίζονται στον έλεγχο και περιορισμό του φορέα της ασθένειας (κουνούπι), στον εμβολιασμό και στην φαρμακευτική αγωγή. Η δομή της κινολινόνης είναι παρούσα σε πολλά ανθελονοσιακά φάρμακα με πιο γνωστό την χλωροκίνη. Άλλες ευρέως χρησιμοποιούμενες κινολινόνες είναι η κινίνη, η αμοδιακίνη, η μεφλοκίνη και η πριμακίνη. Αν και ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων αυτών δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, έχει βρεθεί ότι δρουν κατά το στάδιο αίματος του κύκλου ζωής των παράσιτων, δρώντας ανασταλτικά στον πολυμερισμό της αίμης, με αποτέλεσμα την αυξημένη συγκέντρωση ελεύθερης αίμης, η οποία είναι τοξική για το παράσιτο. [4] [5]



Εικόνα 3 Κινολινόνες με ανθελονοσιακή δράση

1.1.1.3 Αντιμυκητιακή δράση

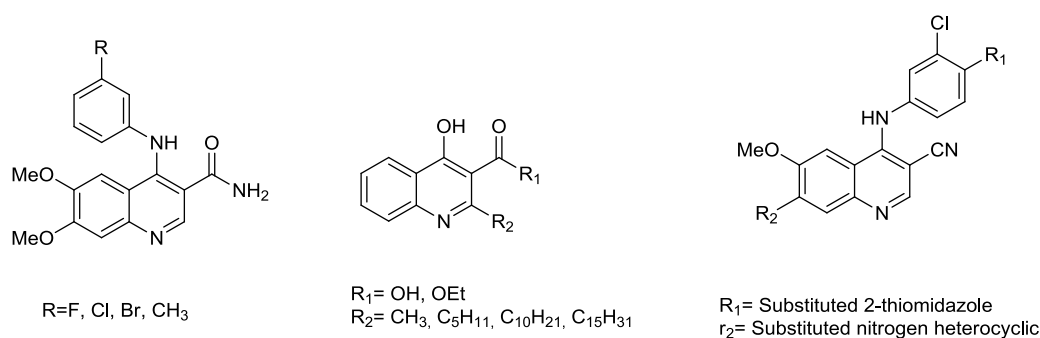
Οι μύκητες είναι μονοκύτταροι ή πολυκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί και χωρίζονται στους χρήσιμους για τον άνθρωπο (π.χ. ζυμομύκητες) και στους παθογόνους. Οι παθογόνοι αυτοί μικροοργανισμοί προσβάλλουν τον άνθρωπο προκαλώντας μυκητιάσεις, δηλαδή λοιμώξεις του δέρματος, και αντιμετωπίζονται είτε με αντιμυκητιασική θεραπεία είτε με φαρμακευτική αγωγή. Έρευνες έχουν δείξει ότι ορισμένες κινολινόνες έχουν αξιόλογη αντιμυκητιακή δράση και συγκεκριμένα έχουν αναπτυχθεί τετραϋδροκινολινόνες αποτελεσματικές κατά των μυκήτων *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* και *Mucor*, ενώ έχουν αξιολογηθεί ορισμένες δευτεροταγείς αμίνες που περιέχουν 2-χλωροκινολινονη ως προς την δράση τους κατά των μυκήτων *Aspergillus niger*, *Monascus purpureus* και *Penicillium citrinum*. [1] [6]



Εικόνα 4 Κινολινόνες με αντιμυκητιακή δράση

1.1.1.4 Αντικαρκινική δράση

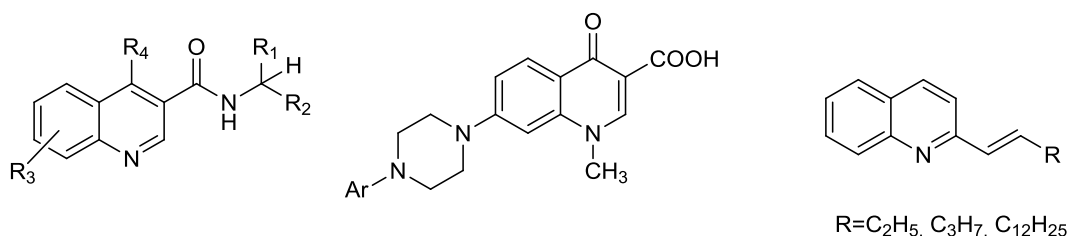
Ο καρκίνος είναι μία ομάδα ασθενειών, σχετιζόμενες με την αφύσικη κυτταρική ανάπτυξη και την δημιουργία κακοηθών όγκων, και αποτελεί την 2η συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Όσον αφορά τις κινολινόνες, έχουν βρεθεί και συντεθεί παράγωγα τα οποία έχουν εμφανίσει αντικαρκινική δράση. Τέτοιο παράδειγμα αποτελούν ορισμένες αμινο-ανιλινολινόνες, οι οποίες αναστέλλουν την CSF-1R κινάση, παράγωγα της 4-υδροξυκινολινονης που αναστέλλουν την ιστόνη ακετυλοτρανσφεράση και κάποιες 3-κυανοκινολινόνες, οι οποίες αναστέλλουν τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων. [3]



Εικόνα 5 Κινολινόνες με αντικαρκινική δράση

1.1.1.5 Αντικίνη δράση

Οι ιοί είναι ενδοκυτταρικά παράσιτα τα οποία χρειάζονται απαραίτητα ένα κύτταρο-ξενιστή για να πραγματοποιήσουν όλες τις βιολογικές τους λειτουργίες. Όταν προσβάλλουν τον άνθρωπο, προκαλούν λοιμώξεις, από το κοινό κρυολόγημα έως και σοβαρές ασθένειες όπως το AIDS. Έρευνες που έχουν γίνει έχουν δείξει ότι υπάρχουν μονο- και πολυ- υποκατεστημένες κινολινόνες οι οποίες δρουν ανασταλτικά για τον ιό HIV. [1] [7]



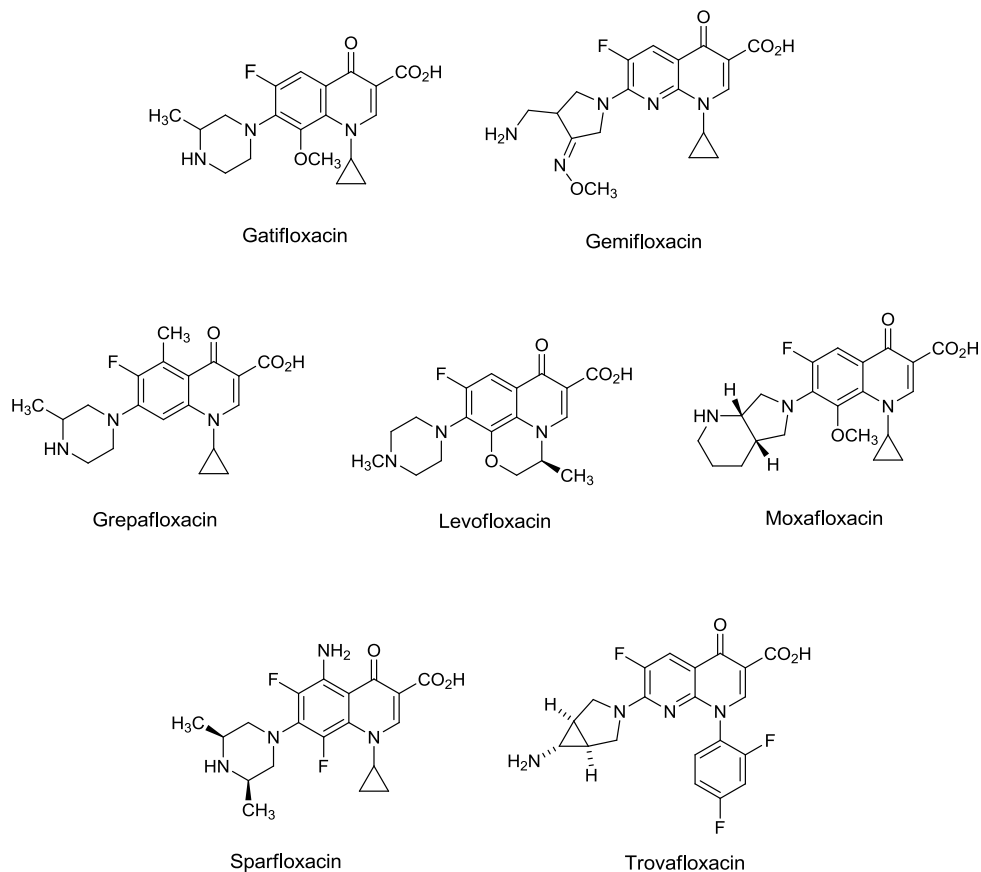
Εικόνα 6 Κινολινόνες με αντικίνη δράση

1.1.1.6 Αντιοξειδωτική δράση

Ως συνέπεια της φυσιολογικής λειτουργίας του κυτταρικού μεταβολισμού, το οξυγόνο που υπάρχει στα κύτταρα αποσταθεροποιείται και χάνει ένα ηλεκτρόνιο, με αποτέλεσμα να συμπεριφέρεται ως ελεύθερη ρίζα. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικές βλάβες και κατ' επέκταση σε σοβαρές ασθένειες. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες προσφέρουν πολύ εύκολα ηλεκτρόνια, σταθεροποιώντας τις οξειδωμένες μορφές που δημιουργήθηκαν, αναστέλλοντας έτσι την καταστροφική τους δράση. Τέτοια δράση έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν οι βενζο-υποκατεστημένες-4-(αμινοφαινυλαμινο)-2-μεθυλοκινολινόνες, οι 3-υποκατεστημένες 4-υδροξυ(χλώρο και μερκαπτο)κινολινόνες και οι θεινοκινολινόνες.

1.1.1.7 Αντιβακτηριακή δράση

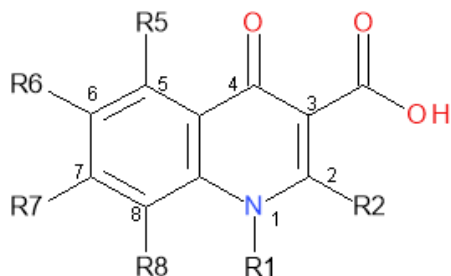
Τα βακτήρια είναι μονοκύτταροι προκαρυωτικοί οργανισμοί. Όταν τα λοιμογόνα βακτήρια προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό απελευθερώνουν τοξίνες, οι οποίες καταστρέφουν τα κύτταρα, με αποτέλεσμα την δημιουργία ασθενειών, όπως είναι ο σταφυλόκοκκος και ο στρεπτόκοκκος. Οι κινολινόνες δρουν σαν βακτηριοκτόνοι παράγοντες καθώς διακόπτουν την βακτηριακή σύνθεση του DNA και οδηγούν σε ταχεία βακτηριακή κυτταρική θανάτωση. Αναλυτικότερα, στοχεύουν στην αναστολή ενζύμων πρόσδεσης DNA, όπως η DNA γυράση και τοποϊσομεράση, ένζυμα τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στο ξετύλιγμα του μορίου DNA. Χαρακτηριστικές κινολινόνες οι οποίες χρησιμοποιούνται σε φάρμακα παρουσιάζονται στην εικόνα: [8] [2]



Εικόνα 7 Κινολινόνες με αντιβακτηριακή δράση

1.1.2 Σχέση Δομής - Αντιμικροβιακής Δράσης

Αναλυτικότερα, έχει μελετηθεί η σχέση μεταξύ της δομής των κινολινονών και της αντιμικροβιακής τους δράσης και πως οι διαφορετικές τροποποιήσεις και υποκαταστάσεις μπορούν να συμβάλλουν στην ενίσχυση κάποιας ιδιότητας της παραγόμενης κινολινόνης. [9]



Εικόνα 8 Δομή κινολινόνης

Θέση 1:

Η θέση 1 του δακτυλίου της αποτελεί μέρος του συμπλόκου πρόσδεσης ενζύμου-DNA και έχει υδρόφοβη αλληλεπίδραση με το DNA.

Θέση 2:

Η θέση αυτή βρίσκεται πολύ κοντά στην θέση πρόσδεσης της γυράσης με αποτέλεσμα να πιστεύετε ότι οποιοσδήποτε ογκώδης υποκαταστάτης σε αυτή την θέση θα έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της αντιμικροβιακής δραστηριότητας.

Θέση 3 και 4:

Οι δύο αυτές θέσεις θεωρούνται πολύ σημαντικές για την σύνδεση του DNA και μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί κάποιες βοηθητικές υποκαταστάσεις. Η υδροξυλομάδα και η καρβονυλομάδα στις θέσεις αυτές θεωρούνται απαραίτητες για την αντιμικροβιακή δράση και συγκεκριμένα για την πρόσδεση στο DNA.

Θέση 5:

Οι υποκαταστάσεις σε αυτήν την θέση μπορούν να επηρεάσουν την στερεοχημική σύσταση της κινολιμόνης. Θετική επίδραση έχουν ομάδες μικρού μεγέθους, όπως μία αμινομάδα, μία υδροξυλομάδα ή ένα μεθύλιο, καθώς αυξάνουν την *in vitro* δραστηριότητα κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων.

Θέση 6:

Έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη ενός μορίου φθορίου σε αυτή την θέση (φθοροκινολιμόνες) βελτιώνει την αντιμικροβιακή δράση της ένωσης, ενώ πολλά υποσχόμενη είναι και η προσθήκη μίας αμινομάδας. Ανεξάρτητα από την δομή που τοποθετείται στον άνθρακα 6, οι υποκαταστάσεις στους άνθρακες 1, 7 και 8 εξακολουθούν να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην βιολογική δράση των κινολιμόνων.

Θέση 7:

Η υποκατάσταση στην θέση αυτή έχει μελετηθεί εκτενώς καθώς θεωρείται ότι αλληλεπιδρά άμεσα με την DNA γυράση και την τοποϊσομεράση και έχει βρεθεί ότι οι καταλληλότεροι υποκαταστάτες είναι 5μελείς ή 6μελείς ετεροκυκλικές ομάδες που περιέχουν άζωτο. Οι συνήθεις ομάδες που χρησιμοποιούνται είναι οι πυρολιδίνες και οι πιπεραζίνες.

Θέση 8:

Όμοια με την θέση 5, υποκαταστάσεις στην θέση αυτή μεταβάλλουν την στερεοχημική σύσταση της ένωσης, επηρεάζοντας έτσι την πρόσβαση του φαρμάκου στο ένζυμο και στις θέσεις πρόσδεσης του DNA. Ελεύθερα αλογόνα, όπως επίσης και μέθυλο- και μεθόξυ- ομάδες βελτιώνουν την *in vitro* δραστηριότητα κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων. Αυξημένη αντιμικροβιακή δραστηριότητα έχει παρουσιάσει ακόμα η αντικατάσταση του άνθρακα της θέσης 8 με ένα άζωτο.

Οξοκινολιζίνες:

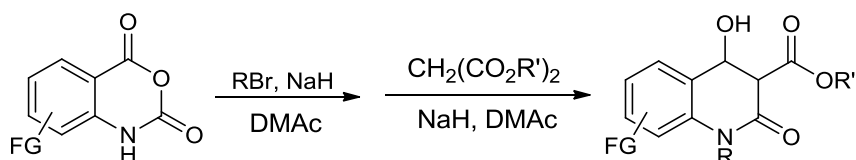
Ονομάζονται οι κινολιμόνες, στις οποίες ο άνθρακας, που ενώνει τους 4 και 5 άνθρακες, έχει αντικατασταθεί με άζωτο. Η κατηγορία αυτή των κινολιμόνων παρουσιάζει αυξημένη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* δραστηριότητα κατά των θετικών κατά Gram βακτηρίων. Οι βέλτιστες υποκαταστάσεις είναι μία κυκλοπρόπυλο ομάδα στην θέση R1, ένα μέθυλο ή μεθόξυ στην R8 και ένας 5μελής ή 6μελής δακτύλιος στην R7.

1.1.3 Σύνθεση

Έχουν αναπτυχθεί πολυάριθμες μέθοδοι σύνθεσης του δακτυλίου της κινολινόνης, έτσι ώστε με κατάλληλες τροποποιήσεις να μπορούν να οδηγήσουν σε ένα μεγάλο εύρος υποκαταστάσεων.

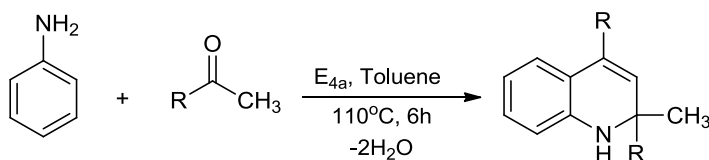
Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες μέθοδοι σύνθεσης:

- Σύνθεση 4-υδροξυκινολινονών μέσω N-αλκυλίωσης ενός μηλονικού διεστέρα από τον N-αλκυλο-ισατοϊκό ανυδρίτη, παρουσία υδριδίου του νατρίου και διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιου ή N,N-διμεθυλακεταμίδιου [10]



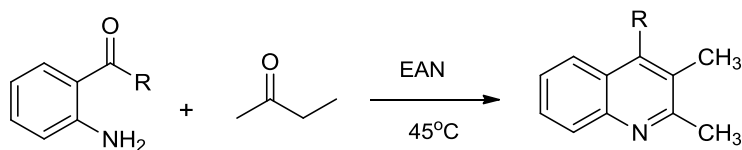
Εικόνα 9 Σύνθεση 4-υδροξυκινολινονών

- Σύνθεση της 2,4-διφαινυλο-2-μεθυλ-1,2-διυδροκινολινόνης χρησιμοποιώντας ανιλίνη και ακετοφαινόνη παρουσία μικρής ποσότητας καταλύτη ζεολίθου [1], [3], [11]



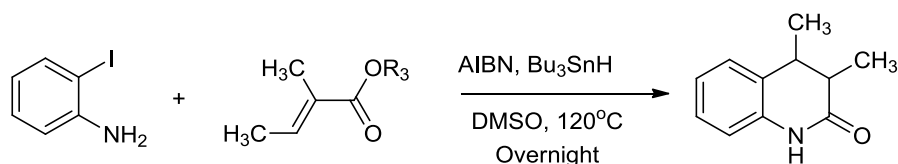
Εικόνα 10 Σύνθεση 2,4-διφαινυλο-2-μεθυλ-1,2-διυδροκινολινόνης

- Σύνθεση 2,3,4-τρι-υποκατεστημένων κινολινονών με ανάδευση 2-αμινο υποκατεστημένων αρωματικών κετονών και καρβονυλικών ενώσεων, οι οποίες διαθέτουν μία αντιδραστική α-μεθυλ-ομάδα, σε νιτρικό αμμώνιο αιθυλεστέρα [1], [3], [12]



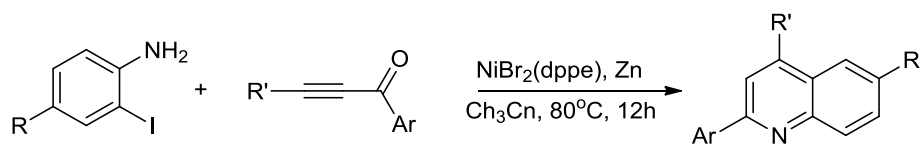
Εικόνα 11 Σύνθεση 2,3,4-τρι-υποκατεστημένων κινολινονών

- Σύνθεση της 3,4-διυδροκινολιν-2-όνης μέσω επεξεργασίας 2-ιωδοανιλινών ακρυλικού αιθυλεστέρα με αζωδισοβουτυρονιτρίλιο (AIBN), παρουσία υδριδίου του τριβουτυλκασσιτέρου [1]



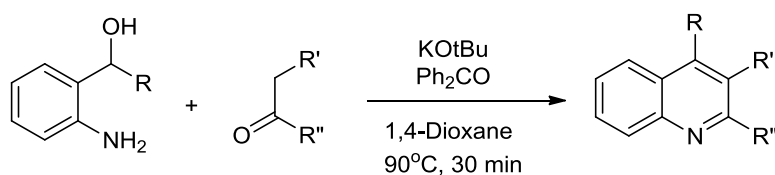
Εικόνα 12 Σύνθεση 3,4-διυδροκινολιν-2-όνης

- Σύνθεση 2,4-δι-υποκατεστημένων κινολινονών με κυκλοποίηση 2-ιωδοανιλινών με αλκυνο-αρυλο-κετόνες παρουσία νικελίου ως καταλύτη [1], [3], [13]



Εικόνα 13 Σύνθεση 2,4-δι-υποκατεστημένων κινολινονών

- Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών μέσω αντίδρασης παραγώγων της 2-αμινοβενζολικής αλκοόλης και κετονών ή αλκοολών παρουσία βάσης [1], [3], [14]



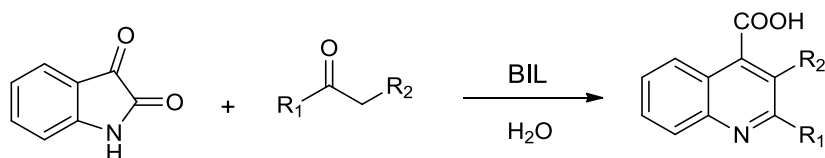
Εικόνα 14 Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών

- Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών χρησιμοποιώντας 2-αμινο-υποκατεστημένων κετονών ως αντιδρώντα παρουσία δωδεκυλοφωσφονικού οξέος ως καταλύτη [1], [15]



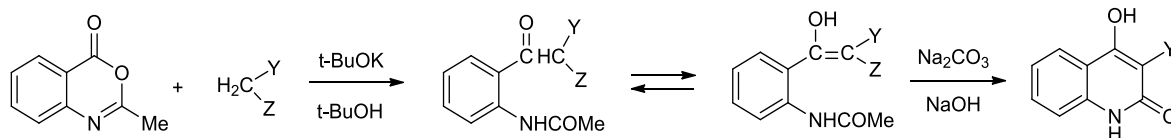
Εικόνα 15 Σύνθεση πολυ-υποκατεστημένων κινολινονών (2)

- Σύνθεση κινολινονών μέσω επεξεργασίας της ισατίνης και αρωματικών μεθυλοκετονών με χρήση υπερήχων και βασικών ιοντικών υγρών [1], [3]



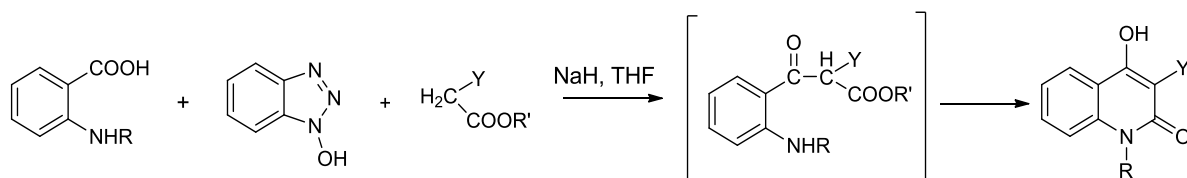
Εικόνα 16 Σύνθεση κινολινονών με υπερήχους και ιοντικά υγρά

- Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κινολινονών χρησιμοποιώντας ως ακυλιωτικό μέσο τη 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-ονη παρουσία t-βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη t-βουτανόλη και θερμοκρασία περιβάλλοντος, ενώ η κυκλοποίηση του ενδιάμεσου γίνεται παρουσία ανθρακικού νατρίου και υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου [16]



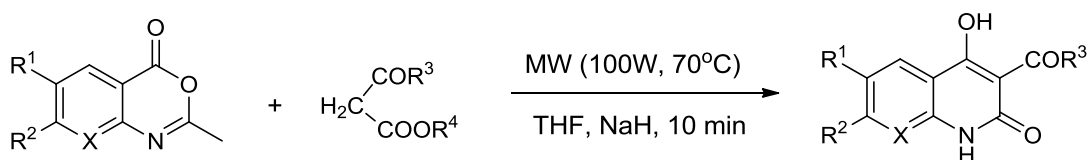
Εικόνα 17 Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κινολινονών

- Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κινολινονών χρησιμοποιώντας ενεργός βενζοτριαζολυλεστέρας N-υποκατεστημένων ανθρανιλικών οξέων [17]



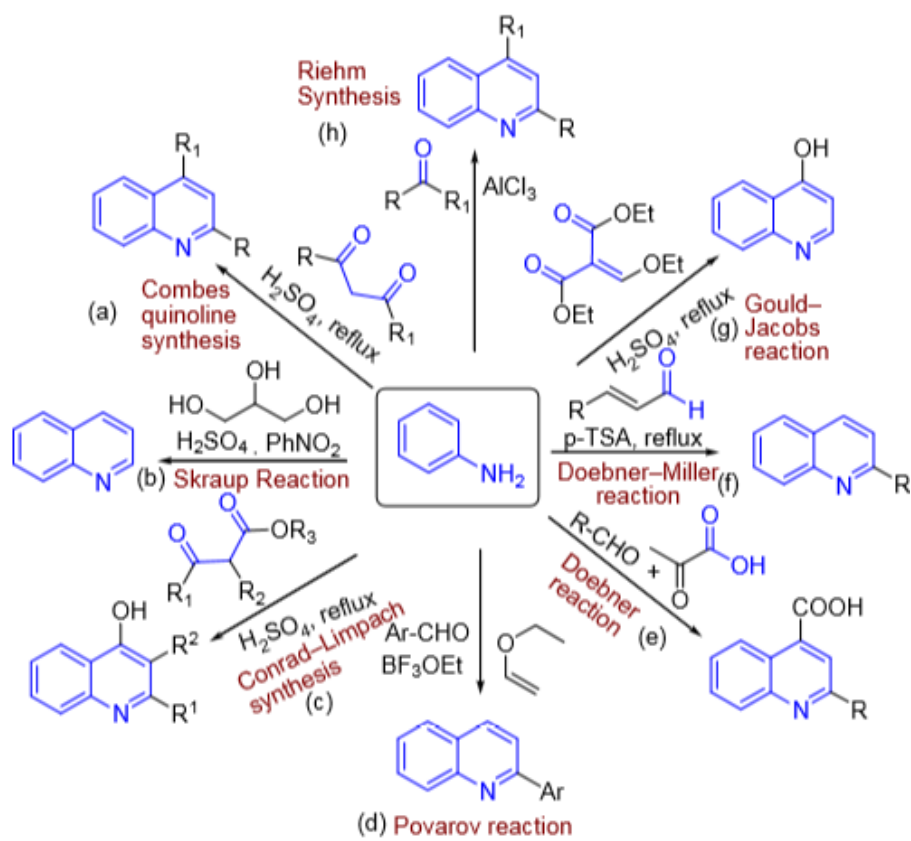
Εικόνα 18 Σύνθεση N-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών

- Σύνθεση 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών σε ένα βήμα, από την αντίδραση των αντίστοιχων βενζοξαζινονών υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας [18]



Εικόνα 19 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών

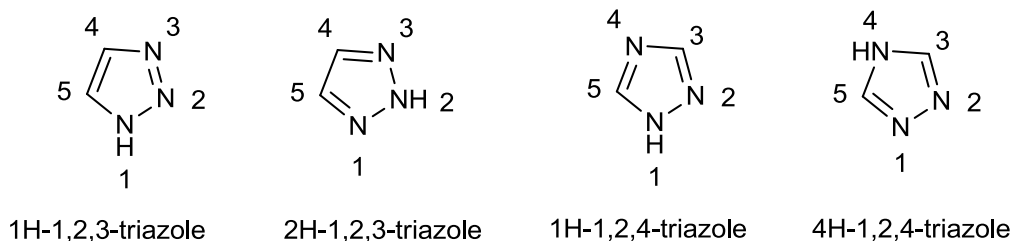
Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται ονομαστικά κάποιες πιο κλασικές μέθοδοι σύνθεσης, οι οποίες χρησιμοποιούν αρυλαμίνες ως αρχικές ενώσεις. [4]



Εικόνα 20 Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης κινολινονών

1.2 Τριαζόλια

Τα τριαζόλια είναι ετεροκυκλικές ενώσεις, οι οποίες αποτελούνται από έναν πενταμελή δι-ακόρεστο δακτύλιο δύο ατόμων άνθρακα και τριών ατόμων αζώτου. Ο μοριακός τους τύπος είναι $C_2H_2N_3$ και εμφανίζονται με την μορφή δύο ισομερών, των 1,2,3-τριαζολίων και των 1,2,4-τριαζολίων [19], όπως φαίνεται στην εικόνα:



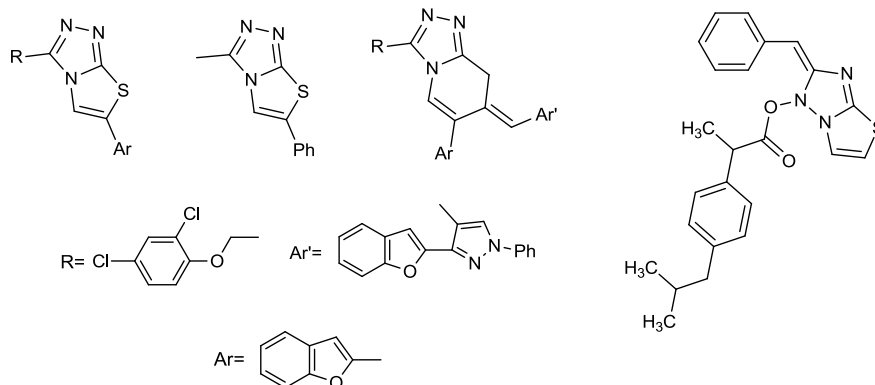
Εικόνα 21 Ισομερές μορφές του τριαζολίου

Τα 1,2,3-τριαζόλια σχηματίζουν άχρωμους, υγροσκοπικούς κρυστάλλους με σημείο τήξης $24^{\circ}C$ και σημείο βρασμού $209^{\circ}C$ και είναι διαλυτά στο νερό, ενώ τα 1,2,4-τριαζόλια σχηματίζουν άχρωμους κρυστάλλους με σημείο τήξης $120^{\circ}C$ και σημείο βρασμού $260^{\circ}C$, ενώ είναι εξίσου διαλυτά στο νερό. [20] Το πρώτο τριαζόλιο συντέθηκε το 1878 από τον Fischer [21] και από τότε έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών καθώς έχουν πληθώρα φαρμακευτικών ιδιοτήτων, όπως αντισπασμωδική, ανθελονοσιακή, αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντιμικροβιακή, αντικαρκινική, αντιακή, αντινεοπλασματική, αντιοξειδωτική, αντιμυκητιακή, αντιπλάσμωνδική, αντιβακτηριακή και αντιδιαβητική δράση. [22], [23] Πέρα από την εφαρμογή τους στην φαρμακευτική, τα τριαζόλια χρησιμοποιούνται ευρέως στην βιομηχανία ως αγροχημικά, αναστολείς διάβρωσης, βαφές και άλλα. [24], [25] Τα τριαζόλια έχουν την ικανότητα δημιουργίας δεσμού υδρογόνου. Σε αυτό οφείλεται η αυξημένη διαλυτότητά τους, ενώ τους δίνει την δυνατότητα να λειτουργούν ως συνδετικές μονάδες, ενώνοντας δυο ενώσεις με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, συμβάλλοντας έτσι στην δημιουργία ενός καινοτόμου μορίου με συνδυασμένες ιδιότητες. [23]

1.2.1 Βιολογική δράση

1.2.1.1 Αντιφλεγμονώδης δράση

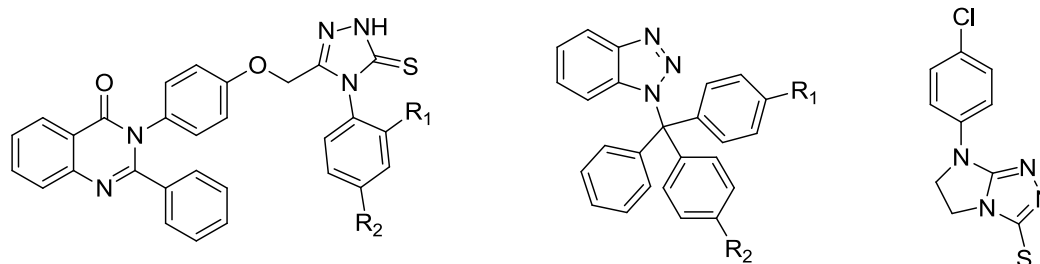
Μερικά παραδείγματα από τριαζόλια που έχουν εμφανίσει αντιφλεγμονώδη δράση είναι μία σειρά από 3-(2,4-δichλωροφαινοξυ)μεθυλ]-1,2,4-τριαζολο(θειαδιαζόλες και θειαδιαζίνες), όπως επίσης και η 3-[1-(4-(2-μεθυλπροπυλ)φαινυλ)αιθυλ]-1,2,4-τριαζολ-5-θειόνη και τα παράγωγά της. [20], [26]



Εικόνα 22 Τριαζόλια με αντιφλεγμονώδη δράση

1.2.1.2 Αντιμυκητιακή δράση

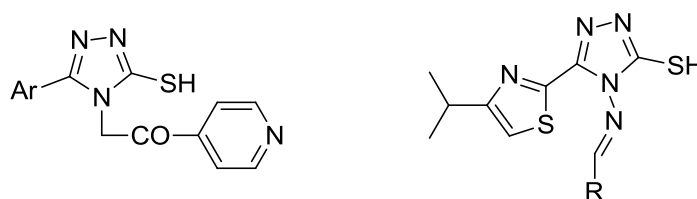
Έχουν συντεθεί ενώσεις που περιέχουν τον δακτύλιο του τριαζολίου και έχει μελετηθεί η αντιμυκητιακή τους δράση. Τέτοιες ενώσεις είναι οι 3-[4-(υποκατεστημένες φαινυλ-5-θειοξυ-4, 5-διυδρο-1H-1, 4-τριαζολ-3-υλ-μεθοξυ)-φαινυλ]-2-φαινυλ-3H-κιναζολιν-4-ονες, μία σειρά από ενώσεις που περιέχουν βενζοτριαζόλια και το 3-υποκατεστημένα 7-αρυλ-5H-6, 7-διυδροιμιδαζο[2,1-c][1,2,4]τριαζολιο. [20], [27]



Εικόνα 23 Τριαζόλια με αντιμυκητιακή δράση

1.2.1.3 Αντιφυματική δράση

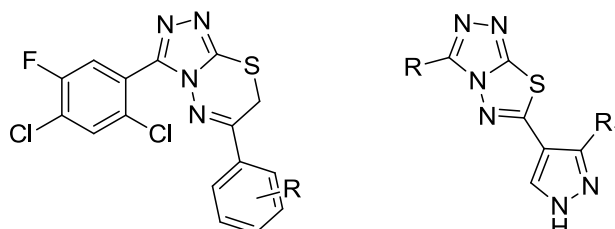
Η φυματίωση εξακολουθεί να είναι μία μεγάλη απειλή κατά της ανθρωπότητας και η ανάγκη για καινούρια φάρμακα που θα μειώνουν τον χρόνο θεραπείας είναι επιτακτική. Συγκεκριμένα μόρια, όπως τα 4-(N-πυριδυλ-καρβοξαμιδο)-5-μερκαπτο-3-υποκατεστημένα-1,2,4-τριαζόλια και τα 2-υποκατεστημένα-[5-ισοπροπυλθιαζολ-]1,2,4-τριαζόλια εμφάνισαν σημαντική αντιφυματική δράση ενάντια στο στέλεχος *Mycobacterium tuberculosis*. [20] [22] [28]



Εικόνα 24 Τριαζόλια με αντιφυματική δράση

1.2.1.4 Αντικαρκινική δράση

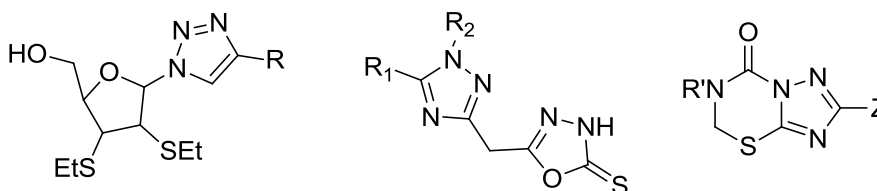
Τριαζόλια που έχουν παρουσιάσει αξιόλογη αντικαρκινική δράση είναι τα 3-(2,4-διχλωρο-5-φλοροφαινυλ)-6-(υποκατεστημένα φαινυλ)-1,2,4-τριαζολο[3,4-b]-1,3,4-θειαδιαζίνες, 3,6-διυποκατεστημένα 1,2,4-τριαζολο[3-4b],1,3,4-θειαδιαζόλες. [20], [22]



Εικόνα 25 Τριαζόλια με αντικαρκινική δράση

1.2.1.5 Αντιική δράση

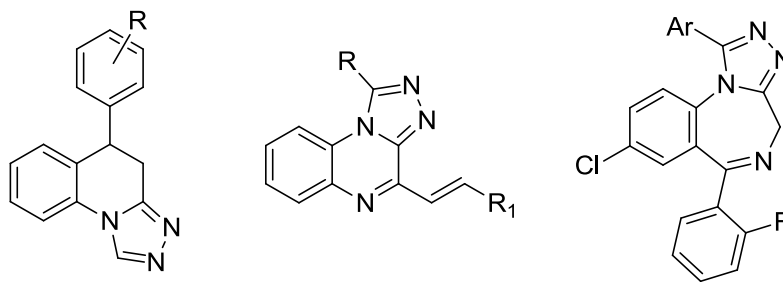
Σύμφωνα με έρευνες, μόρια τα οποία περιέχουν την δομή του τριαζολίου και εμφανίζουν αντιική δράση είναι τα 2',3'-διδεοξυ-2',3'-δαιθανεθειοριβονουκλεοτίδια, 1,5-διαλκυ-1,2,4-τριαζόλια και τα ανάλογά τους και συμπυκνωμένα παράγωγα τριζόλιων-θειαδιαζινονων. [20], [29]



Εικόνα 26 Τριαζόλια με αντιική δράση

1.2.1.6 Αντισπασμωδική δράση

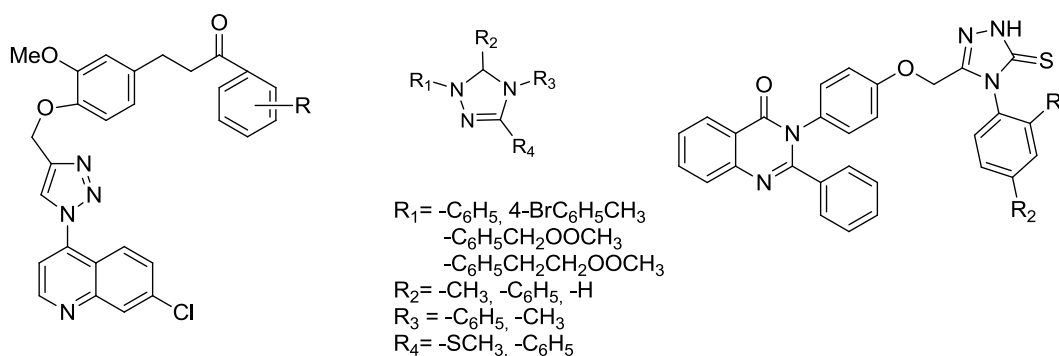
Φάρμακα με αντισπασμωδική δράση έχουν ως στόχο να μειώσουν την σοβαρότητα και την συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Διαφορετικά φάρμακα μπορούν να δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς του μυαλού και με διαφορετικό τρόπο. Μία νέα σειρά από 1,2,4-τριαζολο[4,3-α]-κινολινόνες εμφάνισε αξιόλογη αντισπασμωδική δράση, όπως και οι 1-υποκατεστημένες-4-στυρυλ[1,2,4]τριαζολο[4,3-α]-κινουξαλίνες αλλά και οι 8-χλωρο-6-(2-φλουοροφαινυλ)-1-αρυλ-4H-[1,2,4] τριαζολο [4,3-α] [1, 4] βενζοδιαζεπίνες. [20] [23]



Εικόνα 27 Τριαζόλια με αντισπασμωδική δράση

1.2.1.7 Ανθελονοσιακή δράση

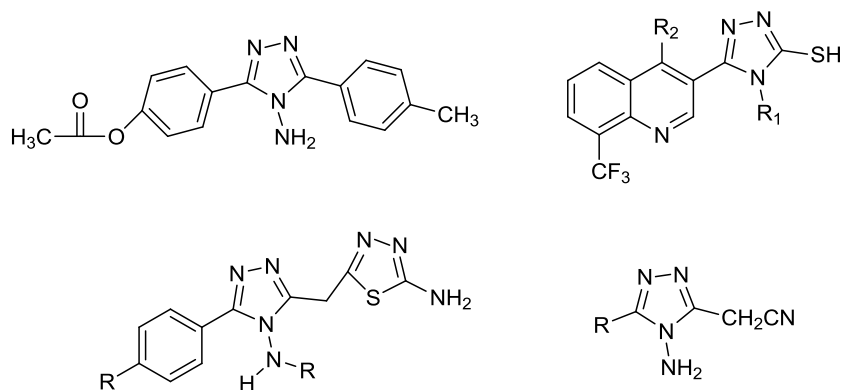
Αξιοσημείωτη ανθελονοσιακή δράση έχουν εμφανίσει πολλά υβριδικά μόρια χαλκονοχλωροκινολινονών, άλατα τριαζολίου και 3-[4-(4-υποκατεστημένες-φαινυλ-5-θειοξο-4, 5-διδρο-1H-[1,2,4]- τριαζολο-3-μεθοξυ)-2-φαινυλ-3H-κιναζολιν-4-ονες, όπως παρουσιάζονται στην εικόνα από τα αριστερά προς τα δεξιά. [20]



Εικόνα 28 Τριαζόλια με ανθελονοσιακή δράση

1.2.1.8 Αντιμικροβιακή δράση

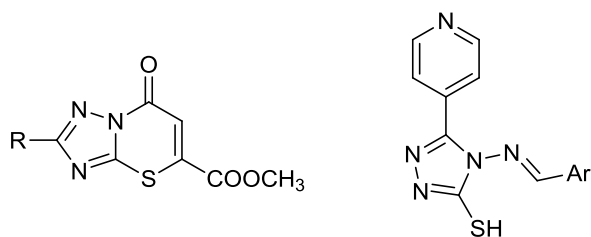
Έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία ένας μεγάλος αριθμός μορίων, τα οποία περιέχουν τον δακτύλιο του τριαζολίου και έχουν εμφανίσει σημαντική αντιμικροβιακή δράση. Χαρακτηριστικά αναφέρονται τα 4-αμινο-3,5-διαλκυ-1,2,4-τριαζόλια, κινολινονικά παράγωγα που περιέχουν 1,2,4-τριαζόλια, αιθυλ[3-(κυανομεθυλ)-5-αλκυλ-4H-1,2,4-τριαζολ-4-υλ]καρβαμίδια και τα 3-αλκυλ-4-αμινο-5-κυανομεθυλ-4H-1,2,4-τριαζόλια. [23] [30]



Εικόνα 29 Τριαζόλια με αντιμικροβιακή δράση

1.2.1.9 Αναλγητική δράση

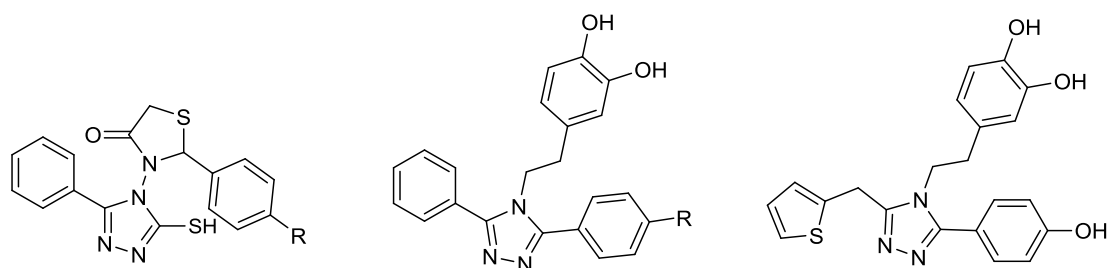
Αναλγητική δράση έχουν εμφανίσει μια σειρά από 5-καρβομεθοξυ-2-υποκατεστημένες-7H-1,2,4-τριαζόλο[3,2-b]-1,3-θειαζιν-7-ονες και 4-[[1-(αρυλ)μεθυλιδεν]-αμινο]-3-(4-πυριδιλ)-5-μερκαπτο-4H-1,2,4-τριαζόλια. [23] [31]



Εικόνα 30 Τριαζόλια με αναλγητική δράση

1.2.1.10 Αντιοξειδωτική δράση

Μελέτες που έχουν γίνει αξιολόγησαν την αντιοξειδωτική δράση των 4-αμινο-5-φαινυλ-4H-1,2,4-τριαζολ-3-θειολο-παραγώγων, όπως και των τρι-υποκατεστημένων τριαζολίων που φαίνονται παρακάτω: [24]



Εικόνα 31 Τριαζόλια με αντιοξειδωτική δράση

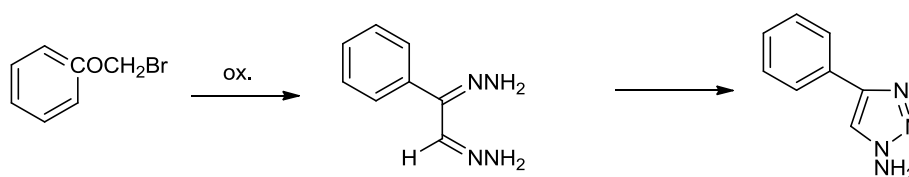
1.2.2 Σύνθεση

1.2.2.1 1,2,3-τριαζόλια [19][23] [25][32]

Η σύνθεση των 1,2,3-τριαζολίων έχει τραβήξει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών λόγω της ικανότητάς τους να αντιδρούν με ποικιλία βιολογικών συστημάτων. Οι μέθοδοι σύνθεσης μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, σε αυτές όπου γίνεται η δημιουργία ενός δεσμού και σε αυτές όπου δημιουργούνται δύο δεσμοί.

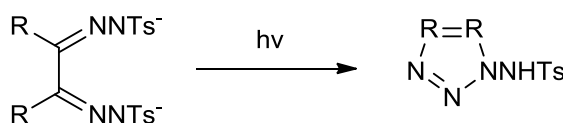
Δημιουργία ενός δεσμού

- Σύνθεση 1-αμινο-4-φαινυλ-1,2,3-τριαζολίου μέσω κυκλοποίησης υποκατεστημένων bis-υδραζονών από α-βρομοκετόνες σε ένα οξειδωτικό βήμα με MnO_2 ή HgO



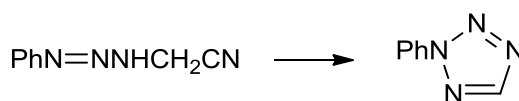
Εικόνα 32 Σύνθεση 1-αμινο-4-φαινυλ-1,2,3-τριαζολίου

- Σύνθεση σουλφοναμιδο-1,2,3-τριαζολίου μέσω φωτοχημικής κυκλοποίησης του διανιόντος α,β-bistosylhydrazone



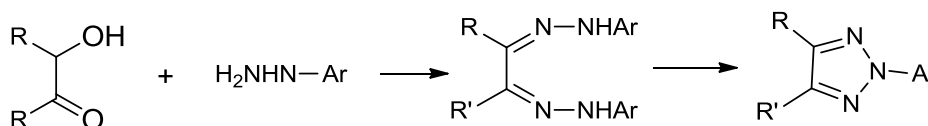
Εικόνα 33 Σύνθεση σουλφοναμιδο-1,2,3-τριαζολίου

- Σύνθεση του 5-αμινο-1-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου μέσω κυκλοποίησης γραμμικών τριαζένιων σε απροτικό μέσο με μία βάση κατά Lewis



Εικόνα 34 Σύνθεση του 5-αμινο-1-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου

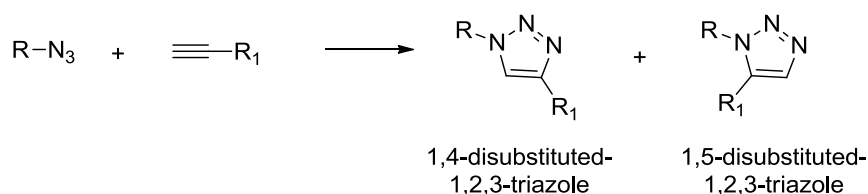
- Σύνθεση N-2-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου με την βοήθεια είτε S_NAr , είτε $Cu(I)$ για την κατάλυση της αμιδοποίησης.



Εικόνα 35 Σύνθεση N-2-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου

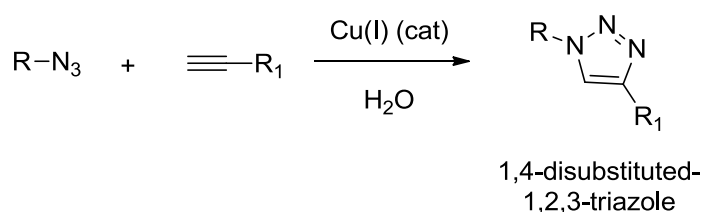
Δημιουργία δύο δεσμών

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων και 1,5-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω της αντίδρασης Huisgen 1,3-διπολικής-κυκλοπροσθήκης ενός αζιδίου με ένα αλκίνιο



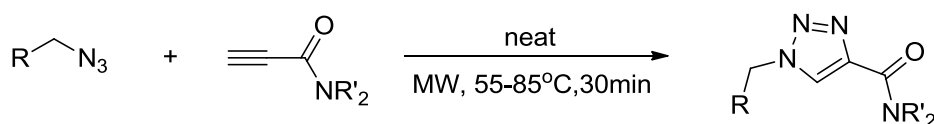
Εικόνα 36 Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων και 1,5-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω της αντίδρασης αζιδίου με ένα αλκίνιο με την βοήθεια του χαλκού ως καταλύτη



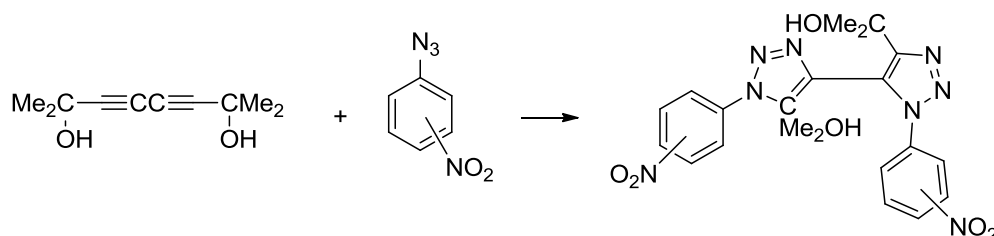
Εικόνα 37 Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων με χαλκό ως καταλύτη

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω της αντίδρασης αζιδίου με ένα αλκίνιο με την βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας



Εικόνα 38 Σύνθεση 1,2,3-τριαζολίων με μικροκυματική ακτινοβολία

- Σύνθεση τριαζολίων από αλκαδιίνια, ελέγχοντας την μονο- ή διπλο- προσθήκη, παραλαμβάνοντας έτσι το προϊόν:



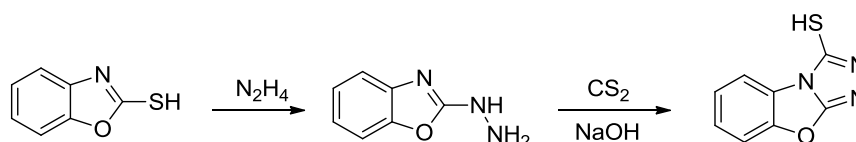
Εικόνα 39 Σύνθεση τριαζολίων από αλκαδιίνια

1.2.2.2 1,2,4-τριαζόλια [21] [22] [24]

Τα 1,2,4-τριαζόλια αποτελούν κομμάτι πολλών υπαρχόντων φαρμάκων, όπως το fluconazol, itraconazol, posaconazole και άλλα και γι' αυτό η σύνθεσή τους έχει απασχολήσει το ερευνητικό κοινό. Ανάλογα με την προέλευσή τους, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 1,2,4-τριαζόλια προερχόμενα:

Από οξαζόλια

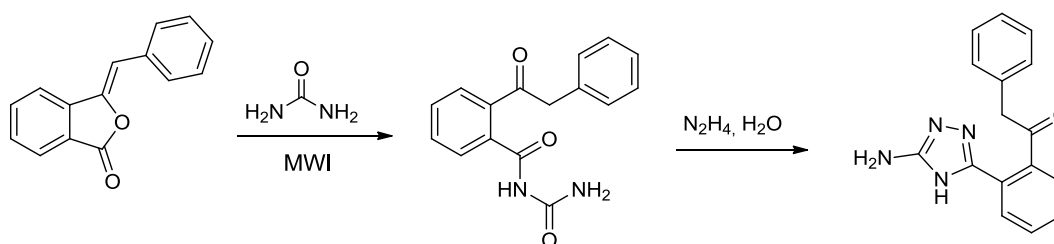
- Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο [4,3-b]-βενζοξαζολ-1-(2H)-θειόνης μέσω αντίδρασης της 2-υδραζινο-βενζοξαζόλης με δισουλφίδιο του άνθρακα και υδροξείδιο του νατρίου



Εικόνα 40 Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο [4,3-b]-βενζοξαζολ-1-(2H)-θειόνης

Από την ουρία

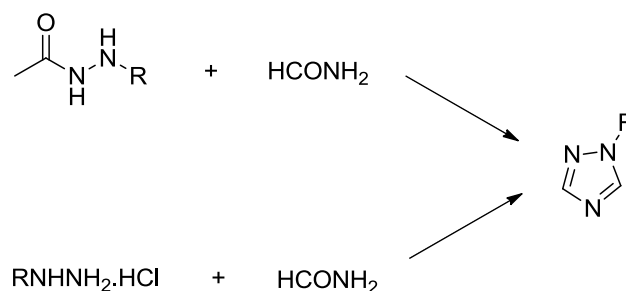
- Σύνθεση της 1-(2-(5-αμινο-4H-1,2,4-τριαζολ-3-υλ)φαινυλ)-2-φαινυλαιθανονη σε δύο στάδια. Αρχικά αντίδραση του 3-βενζυλιδεν-φθαλιδίου με την ουρία μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας και η 1-(2-(α-φαινυλακετυλ)βενζυλ)ουρία που προέκυψε αντέδρασε με υδρίδιο της υδραζίνης.



Εικόνα 41 Σύνθεση 1-(2-(5-αμινο-4H-1,2,4-τριαζολ-3-υλ)φαινυλ)-2-φαινυλαιθανονη

Από παράγωγα της υδραζίνης

- Σύνθεση N-υποκατεστημένου τριαζολίου μέσω της αντίδρασης Pellizari του φορμαμίδιου με υποκατεστημένα υδραζινικά υδροχλωρίδια



Εικόνα 42 Σύνθεση N-υποκατεστημένου τριαζολίου μέσω της αντίδρασης Pellizari

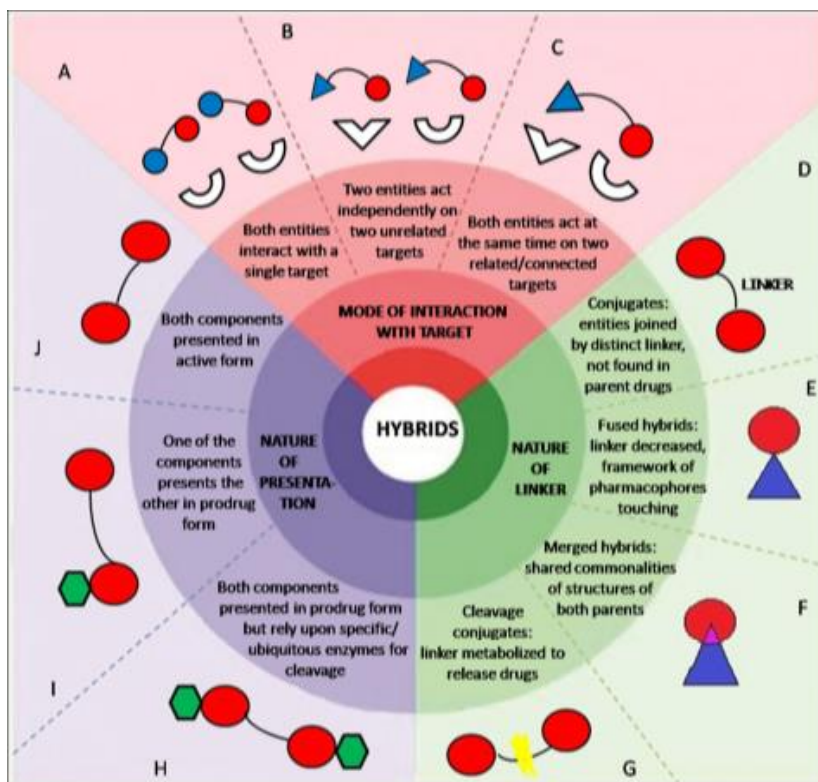
1.3 Υβριδικά μόρια

1.3.1 Ορισμός- Κατηγοριοποίηση

Τα υβριδικά μόρια ορίζονται ως χημικές ενώσεις οι οποίες αποτελούνται από δύο ή παραπάνω δομικές μονάδες με διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες με σκοπό την δημιουργία ενός μορίου με συνδυασμένες ιδιότητες. Υβριδικά μόρια αναπτύχθηκαν ως ανάγκη για την αποφυγή της χορήγησης δύο ή περισσότερων ουσιών σε ένα φάρμακο και την αντικατάσταση των “κοκτέιλ” φαρμάκων. Ο υβριδισμός των μορίων είναι ένα πολύ ισχυρό εργαλείο το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί από ερευνητές για την ανάπτυξη φαρμάκων κατά του καρκίνου, του AIDS, της φυματίωσης και άλλων και στοχεύει στην συνέργια των μορίων και στην βελτίωση της φαρμακοκινητικής και των φαρμακοκινητικών προφίλ των συνδυασμένων μορίων, έτσι ώστε το κάθε μόριο να εξισορροπεί τα αρνητικά του άλλου. [33], [34], [35]

Τα υβριδικά μόρια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση : [33]

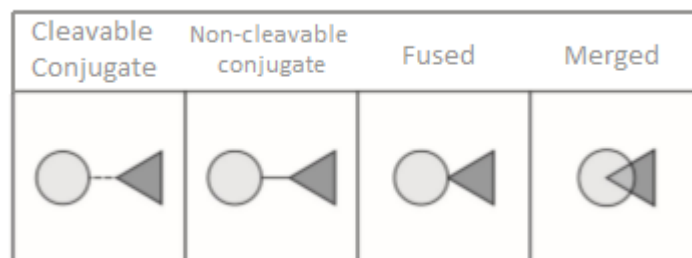
- Τον τρόπο αλληλεπίδρασης της κάθε ατομικής ένωσης με τον στόχο
- Την φύση της παρουσίασης των δύο μορίων (ενεργά ή προ-φάρμακα)
- Τον τρόπο σύνδεσης των μορίων μεταξύ τους



Εικόνα 46 Κατηγορίες υβριδικών μορίων

Με βάση τον τρόπο σύνδεσης των δύο φαρμακευτικών δομών, υπάρχουν τρεις περιπτώσεις δημιουργίας υβριδικών μορίων: [34], [35]

- Με χρήση ενός συνδέτη (linked conjugates), διασπάσιμου (cleavable) ή μη (non-cleavable)
- Με συνένωση των δύο μορίων (fused)
- Με αλληλοεπικάλυψη των δύο μορίων (merged)



Εικόνα 47 Διαφορετικοί τρόποι σύνδεσης υβριδικών μορίων

Αναλυτικότερα:

- Συζευγμένα υβριδικά μόρια (Linked Conjugates)

Στην περίπτωση χρήσης ενός *συνδέτη* για την σύζευξη των δύο δομών, καθοριστικός παράγοντας για την σύνθεση του υβριδικού μορίου είναι η επιλογή του είδους του συνδέτη. Οι συνδέτες συνήθως είναι μικρά μόρια, ενώ η χημεία τους παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση του φαρμάκου και στην πρόσδεση του, καθώς δεν πρέπει να προκαλούν αδρανοποίηση των σημείων πρόσδεσης. Οι συνδέτες μπορούν να καταταχθούν, σύμφωνα με τον μηχανισμό απελευθέρωσης του φαρμάκου και την σταθερότητα του φαρμάκου στην κυκλοφορία του αίματος, σε διασπάσιμους και μη. Οι διασπάσιμοι συνδέτες βασίζονται στο φυσιολογικό περιβάλλον του σώματος και στα χαρακτηριστικά του όπως το pH και η παρουσία ενζύμων. Με αυτό τον τρόπο, όταν τα υβριδικά μόρια βρεθούν στις κατάλληλες συνθήκες, ο συνδέτης διασπάται με αποτέλεσμα την απελευθέρωση δύο μορίων, τα οποία μπορούν να δράσουν ανεξάρτητα στους ίδιους ή ξεχωριστούς βιολογικούς στόχους. Οι διασπώμενοι συνδέτες περιέχουν συνήθως εστέρες, οι οποίοι υδρολύονται εύκολα, ενώ οι μη διασπώμενοι περιέχουν αλκυλικές αλυσίδες, οι οποίες μπορεί να συνεισφέρουν στην αύξηση της δραστηριότητας ολόκληρου του μορίου. Οι συνδέτες μπορούν να είναι είτε υδρόφιλοι είτε υδρόφοβοι, ενώ είναι δυνατό να είναι γραμμικοί (π.χ. μεθυλενική ή πολυμερική αλυσίδα) ή μη (π.χ. αρωματικός, ετεροαρωματικός ή μη κύκλος).

- Συμπυκνωμένα υβριδικά μόρια (Fused hybrids)

Στην περίπτωση όπου δεν χρησιμοποιείται συνδέτης αλλά έχουμε *συνένωση* των δύο μορίων, πρακτικά γίνεται μείωση του μεγέθους του συνδέτη, έτσι ώστε να γίνεται άμεσος συνδυασμός των δύο ενώσεων, δηλαδή να βρίσκονται σε επαφή, χωρίς να καλύπτει το ένα το άλλο. Αυτού του είδους τα υβριδικά μόρια συνήθως προκύπτουν από την συνένωση δύο διαφορετικών (σπανιότερα ίδιων) ενεργών ενώσεων, εκμεταλλευόμενοι την δραστηριότητα των λειτουργικών μονάδων των ενώσεων. Ανάλογα με την χημική φύση των ενώσεων και τον τρόπο που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, τα συνενωμένα υβριδικά αυτά μόρια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε σταθερά και ασταθή μόρια. Τα σταθερά μόρια δεν αποσυντίθεται όταν εισέλθουν στον

οργανισμό, αλλά δρουν σαν καινοτόμα πολύ-λειτουργικά φάρμακα με νέες βελτιωμένες δράσεις. Αντίθετα, τα ασταθή μόρια, όταν βρεθούν στις φυσιολογικές συνθήκες στο εσωτερικό του οργανισμού αποσυντίθεται στα αρχικά μόρια.

- Συγχωνευμένα υβριδικά μόρια (Merged hybrids)

Στην τρίτη περίπτωση όπου έχουμε αλληλοεπικάλυψη των δύο ενώσεων, το υβριδικό μόριο προκύπτει από την συγχώνευση μορίων μέσω όμοιων στοιχείων τα οποία ανήκουν και στα δύο μόρια. Αυτό είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό όταν και τα δύο μόρια μοιράζονται πολλά δομικά στοιχεία, όπως ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Η αλληλοεπικάλυψη αυτή έχει ως αποτέλεσμα μικρότερα και επομένως απλούστερα μόρια.

1.3.2 Πλεονεκτήματα των υβριδικών μορίων

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν τα υβριδικά μόρια είναι πολλαπλά: [33]

- **Ανθεκτικότητα στα φάρμακα:** Η χρήση δύο ή περισσότερων φαρμακευτικών ενώσεων μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στα φάρμακα λόγω της αμοιβαίας προστασίας από την κάθε φαρμακευτική δομή. Ο υβριδισμός ειδικότερα μπορεί να ωφελήσει σε περιπτώσεις όπου το πρόβλημα δεν προκύπτει λόγω τροποποιημένου στόχου αλλά λόγω δυσκολίας δέσμευσης του φαρμάκου στο στόχο.

- **Διαλυτότητα:** Σε περιπτώσεις συνδυασμού φαρμάκων σταθερής δοσολογίας, πολλές φορές προκύπτουν διαφορετικά επίπεδα απορρόφησης στην κυκλοφορία του αίματος, γεγονός το οποίο οφείλεται στην διαφορετική διαλυτότητα των φαρμάκων. Τα υβριδικά μόρια αποτελούν την λύση αυτού του προβλήματος, καθώς εξασφαλίζουν σταθερά επίπεδα απορρόφησης. Επιπλέον, αν οι δύο ενώσεις, από τις οποίες αποτελείται το υβριδικό μόριο, έχουν διαφορετική διαλυτότητα, το μόριο με την υψηλότερη, λόγω της μεγαλύτερης ικανότητας πρόσληψής του μπορεί να βελτιώσει την βιοδιαθεσιμότητα του άλλου. Τέλος, σημαντική επίδραση στην διαλυτότητα ολόκληρης της ένωσης παίζει το είδος του δεσμού που χρησιμοποιείται.

- **Συνέργια:** Με τον κατάλληλο δεσμό μεταξύ των δύο ενεργών μονάδων και με την προϋπόθεση ότι αυτά βρίσκονται σε κατάλληλη απόσταση, οι δομές μπορούν να δράσουν συνεργατικά και να οδηγήσουν σε ένα μόριο με αυξημένη δραστηριότητα σε σύγκριση με αυτή που θα είχαν ως μεμονωμένες ουσίες, όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες.

- **Φαρμακοκινητική:** Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των υβριδικών μορίων είναι πιο εύκολα προβλέψιμες και, επομένως, διαχειρίσιμες σε σύγκριση με αυτές του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Αυτό έχει ως συνέπεια προβλήματα τα οποία οφείλονται στην φαρμακοκινητική, στην μεταβολική σταθερότητα, ή σε παρενέργειες του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά να επιδιορθώνονται.

- **Σταθερότητα:** Σύμφωνα με έρευνες που έγιναν, με χρήση θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) και θερμοβαρυτικής ανάλυσης (TGA), ο υβριδισμός των μορίων προσδίδει καλύτερη σταθερότητα στα μόρια, με ελάχιστη απώλεια βάρους.

1.4 Πράσινη Χημεία

Ο όρος Πράσινη Χημεία (Green Chemistry) εισήχθη από το US Environmental Protection Agency και ορίστηκε ως η εφαρμογή ενός συνόλου αρχών με στόχο την μείωση ή και την εξάλειψη της χρήσης και της δημιουργίας επικίνδυνων για τον άνθρωπο και το περιβάλλον ουσιών κατά την σύνθεση, παραγωγή και χρήση χημικών προϊόντων. Οι αρχές αυτές που θεσπίζουν την Πράσινη χημεία είναι 12 και είναι οι εξής: [36] [37]

1. Είναι προτιμότερο να αποφεύγεις τα απόβλητα από το να πρέπει να τα διαχειριστείς και να τα καθαρίσεις.
2. Οι μέθοδοι σύνθεσης πρέπει να βελτιστοποιηθούν έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί η ενσωμάτωση όλων των υλικών που χρησιμοποιούνται στην διαδικασία στο τελικό προϊόν.
3. Οι μέθοδοι σύνθεσης πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να χρησιμοποιούν και να παράγουν λιγότερες επικίνδυνες και τοξικές ουσίες.
4. Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να επηρεάζουν την επιθυμητή τους λειτουργία, ελαχιστοποιώντας παράλληλα την τοξικότητά τους.
5. Η χρήση διαλυτών και βοηθητικών ουσιών πρέπει να καθίσταται περιττή όπου είναι δυνατό και αβλαβής όταν είναι απαραίτητη.
6. Οι ενεργειακές απαιτήσεις των χημικών διαδικασιών πρέπει να ελαχιστοποιούνται και οι συνθετικές διαδικασίες να λαμβάνουν χώρα σε θερμοκρασία και πίεση περιβάλλοντος όπου είναι εφικτό.
7. Ένα υλικό πρέπει να είναι ανανεώσιμο και να μην εξαντλείται αν αυτό είναι πρακτικά δυνατό.
8. Άσκοπη παραγωγοποίηση (derivatization) πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι επιτρεπτό.
9. Καταλυτικά αντιδραστήρια είναι ανώτερα σε σχέση με τα στοιχειομετρικά αντιδραστήρια.
10. Χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε στο τέλος της λειτουργίας του να σπάνε σε αβλαβή προϊόντα τα οποία δεν θα επιβαρύνουν το περιβάλλον.
11. Οι αναλυτικές μεθοδολογίες πρέπει να αναπτυχθούν περαιτέρω ώστε να επιτρέπουν την ανάλυση σε πραγματικό χρόνο, κατά την διάρκεια της χημικής διαδικασίας ώστε να προληφθεί η δημιουργία επικίνδυνων ουσιών.
12. Οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά τις χημικές διαδικασίες θα πρέπει να επιλέγονται με τέτοιο τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα χημικού ατυχήματος.

Η σύνθεση οργανικών ενώσεων ακολουθώντας τις συμβατικές μεθόδους, τόσο σε εργαστηριακή όσο και σε μεγάλη κλίμακα, απαιτεί μεγάλους χρόνους θέρμανσης, εκτενή χρήση διαλυτών και αντιδραστηρίων και πληθώρα εργαστηριακών σκευών και μηχανημάτων, τα οποία αυξάνουν το κόστος της διαδικασίας. Όλα αυτά σε συνδυασμό μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα υγείας και ασφάλειας στον άνθρωπο που τα χειρίζεται, όπως εξίσου σημαντικά προβλήματα μπορούν να προκληθούν στο περιβάλλον από την χρήση των χημικών και από την απόρριψη των αποβλήτων που δημιουργούνται σε αυτό. Η Πράσινη Χημεία στοχεύει στην αύξηση της απόδοσης των μεθόδων σύνθεσης, στην μείωση της χρήσης τοξικών διαλυτών, όπως επίσης και των σταδίων της συνθετικής διαδικασίας και τέλος στην ελαχιστοποίηση των χημικών αποβλήτων.



Εικόνα 48 Πράσινη Χημεία

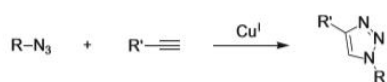
1.5 Χημεία “Click”

Ο όρος click χημεία εισήχθη το 1998 από τον K. Barry Sharpless και περιγράφει ένα σύνολο αντιδράσεων, οι οποίες είναι ενεργειακά ευνοούμενες, πολύπλευρες, ειδικές και μέσω αυτών μπορούν να συντεθούν πολύπλοκα μόρια πολύ αποτελεσματικά. Η χημεία click αποτελεί μέρος της Πράσινης Χημείας καθώς ανταποκρίνεται στα κριτήριά της μέσω φιλικών προς το περιβάλλον τρόπων σχηματισμού δεσμών μεταξύ ανθράκων και ετεροατόμων. Οι αντιδράσεις click χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ πεδίο εφαρμογής, στερεοειδίκευση, μικρούς χρόνους αντίδρασης, μεγάλες αποδόσεις, διεξάγονται σε ήπιες συνθήκες αντίδρασης, όπως παρουσία οξυγόνου, και με φιλικούς προς το περιβάλλον διαλύτες, όπως το νερό, παράγουν ακίνδυνα παραπροϊόντα και το τελικό προϊόν, το οποίο είναι σταθερό, παραλαμβάνεται χωρίς την απαίτηση χρωματογραφικής στήλης, ενώ είναι εύκολες να διεξαχθούν, αξιόπιστες και αποδοτικές. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι επίσης και το γεγονός ότι οι αντιδράσεις click είναι one-pot αντιδράσεις, δηλαδή αντιδράσεις όπου τρία ή παραπάνω μόρια συνδυάζονται σε ένα βήμα, για να δώσουν ένα τελικό προϊόν, το οποίο περιλαμβάνει σημαντικά κομμάτια από το κάθε μόριο. [38], [39], [40], [41], [42]

Οι αντιδράσεις κλικ χημείας μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες: [39], [43]

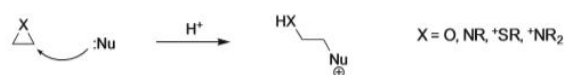
- Κυκλοπροσθήκες: Περιλαμβάνουν κυρίως 1,3-διπολικές κυκλοπροσθήκες, αλλά και ετερο-Diels-Alder κυκλοπροσθήκες
- Πυρηνόφιλο άνοιγμα δακτυλίων: Αναφέρονται στο άνοιγμα αλυσιδωτών ετεροκυκλικών ηλεκτρονιόφιλων, όπως αζιριδίνες, εποξειδία, κυκλικά σουλφίδια και άλλα
- Καρβονυλική χημεία του μη-αλδολικού τύπου: Παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων είναι ο σχηματισμός της ουρίας, της θειουρίας, υδραζονών, αμιδίων και άλλα. Οι αντιδράσεις αλδολικού τύπου χαρακτηρίζονται από χαμηλότερης ενέργειας θερμοδυναμικές δυνάμεις, μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης και σχηματισμό παραπροϊόντων και επομένως δεν μπορούν να θεωρηθούν αντιδράσεις κλικ χημείας
- Προσθήκες σε πολλαπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα: Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων είναι εποξειδώσεις, δι-υδροξυλιώσεις, συγκεκριμένες προσθήκες κατά Michael και άλλα

Cycloadditions

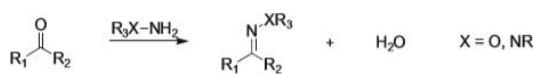


(Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of azides and terminal alkynes)

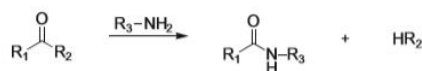
Nucleophilic Ring-Openings



Non-Aldol Carbonyl Chemistry



(Hydrazone/oxime ether formation)

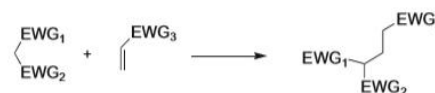


(Amide/isourea formation)

Carbon Multiple Bond Additions



(Formation of various three-member rings)



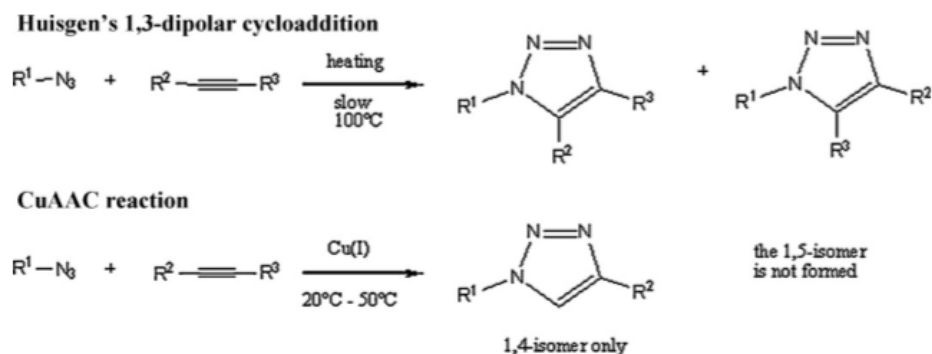
(Certain Michael Additions)

Εικόνα 49 Αντιδράσεις click χημείας

Από τις παραπάνω, οι πιο δημοφιλείς αντιδράσεις είναι οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, οι οποίες έχουν ερευνηθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό ως προς τον μηχανισμό, την ανάπτυξη νέων μορίων και τις εφαρμογές τους.

Η αντίδραση Huisgen 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης μεταξύ αλκινίων και αζιδίων ήταν από τις πρώτες χαρακτηριστικές αντιδράσεις κλικ χημείας και εισήχθη το 1963 από τον Γερμανό ερευνητή Rulf Huisgen. Τα αζίδια και τα αλκίνια είναι εύκολο να δημιουργηθούν και παρά το γεγονός ότι είναι από τα πιο ενεργητικά είδη, ανήκουν στα λιγότερο δραστικά μόρια στην οργανική χημεία. Για τον λόγο αυτό η αντίδραση Huisgen τράβηξε το ενδιαφέρον των ερευνητών σε μεγάλο βαθμό. Αυτή η σταθερότητα των ενώσεων αυτών, η οποία οφείλεται σε καθαρά κινητικούς λόγους, είναι η αιτία του μεγάλου χρόνου αντίδρασης της κυκλοπροσθήκης και της χημικής αδράνειας ως προς βιολογικά μόρια. Αν και η αντίδραση είναι εξαιρετικά εξώθερμη (ΔH μεταξύ -50 και -65 kcal/mol), η ενέργεια ενεργοποίησης είναι πολύ μεγάλη (γύρω στα 25 kcal/mol), με αποτέλεσμα μικρούς ρυθμούς αντίδρασης. Ωστόσο, τα μειονεκτήματα που παρουσίασε αυτή η αντίδραση, όπως η απαίτηση για έντονη θέρμανση, η παρατεταμένη αντίδραση και η δημιουργία δομικά ισομερών μορίων (1,4-δι-υποκατεστημένα και 1,5-δι-υποκατεστημένα 1,2,3-τριαζόλια) οδήγησε στην ανακάλυψη της καταλυόμενης από χαλκό αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μεταξύ αζιδίων και αλκινίων (Cu-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition- CuAAC). [39], [41], [43]

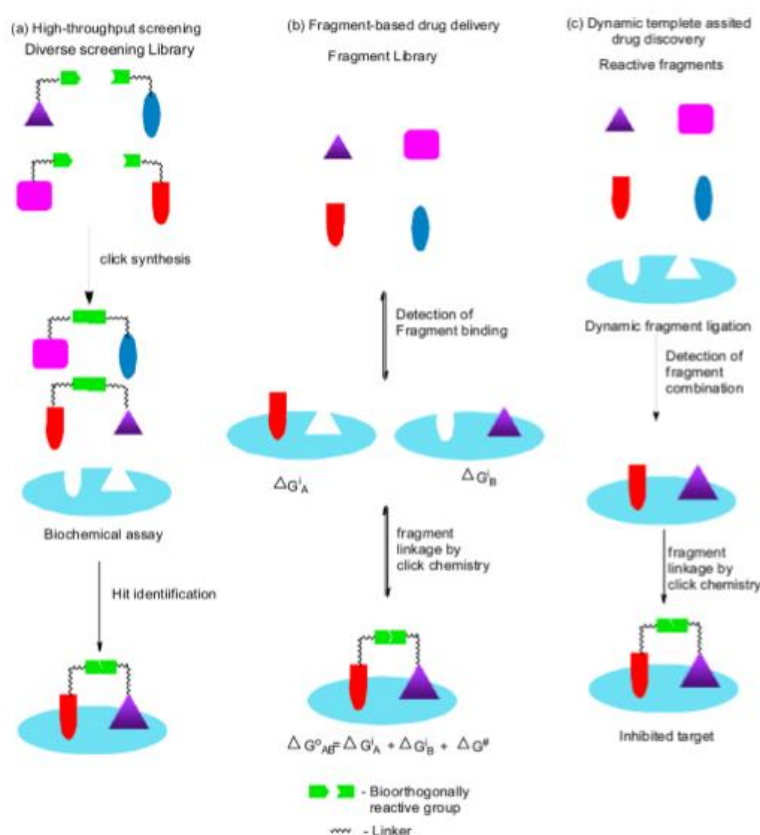
Η CuAAC εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως την διεξαγωγή της σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή σε ήπια θέρμανση αν χρειάζεται, την αυξημένη ταχύτητα αντίδρασης (κατά 10^7 φορές αυξημένος ρυθμός αντίδρασης σε σχέση με την αντίδραση Huisgen), την τοποειδικότητα, με αποτέλεσμα την σύνθεση μόνο του 1,4-δι-υποκατεστημένου ισομερούς του τριαζόλιου, την ανθεκτικότητα στο νερό και στο οξυγόνο, την απλότητα και το χαμηλό κόστος. Πολλοί καταλύτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την συγκεκριμένη αντίδραση αλλά ο πιο διαδεδομένος καταλύτης που χρησιμοποιείται είναι ο ένυδρος θειικός χαλκός ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) μαζί με ασκορβικό νάτριο για την μετατροπή του Cu(II) σε Cu(I) , παρά το μειονέκτημα που παρουσιάζει για ανάγκη χρήσης μεγάλης ποσότητας καταλύτη, το οποίο μπορεί να αντιμετωπιστεί με την προσθήκη συνδέτων όπως η τριαιθυλαμίνη. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά, έχουν κάνει την CuAAC ελκυστική στον ερευνητικό κλάδο και έχει βρει πολυάριθμες εφαρμογές. [41], [42]



Εικόνα 50 Η Huisgen και CuAAC αντίδραση

Μερικές από τις εφαρμογές της click χημείας είναι οι εξής:

- Θεραπευτικά Πολυμερή : Οι αντιδράσεις click χημείας μπορούν να συμμετέχουν σε σύνθεση block συμπολυμερών, σύνθεση γραμμικών πολυλειτουργικών συμπολυμερών, σύνθεση δενδριμερών, σύνθεση δικτύου πολυμερών και τροποποιήσεις πολυμερικών αναλόγων. [39], [44], [45]
- Ανακάλυψη φαρμάκων: Η χρήση της click χημείας έχει βοηθήσει στον σχεδιασμό και στην βελτιστοποίηση νέων φαρμάκων, έχει βελτιώσει τις συνδυασμένες χημικές τεχνικές και μπορεί να συντελέσει στην δημιουργία παραγώγων ή παρόμοιων με τα ήδη γνωστά φάρμακα μορίων. Μερικές κατηγορίες τεχνικών όπου έχει εφαρμοστεί η χημεία click είναι οι High-Troughput Screening, Fragment-Based Drug Delivery και η Dynamic Template Assisted Drug Discovery. [43] [44] [40]



Εικόνα 51 Εφαρμογή της click χημείας σε High-Troughput Screening, Fragment-Based Drug Delivery και Dynamic Template Assisted Drug Discovery.

- Βιοσύζευξη: Η in vivo και in vitro βιοσύζευξη επωφελούνται σημαντικά από την σύζευξη αλκινίων και αζιδίων, την χημική αδράνεια των αντιδρώντων κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και τις ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Click αντιδράσεις έχουν εφαρμοστεί στην σήμανση ζωντανών οργανισμών, DNA και πρωτεϊνών και στην παρακολούθηση του τρόπου δράσης των τελευταίων. [43], [45]
- In situ click chemistry: Σε αντίθεση με τις συμβατικές μεθόδους, η in situ click είναι ένα είδος in vitro συνδυασμένης χημείας, όπου χρησιμοποιείται ο ίδιος ο

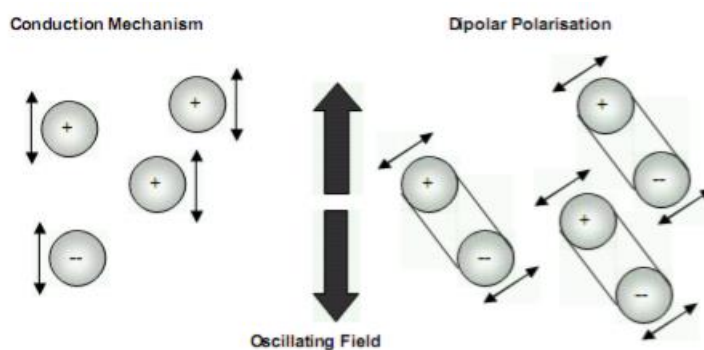
βιολογικός στόχος για την επιλογή της κατάλληλης ένωσης από μία βιβλιοθήκη ενώσεων. [40], [43], [44]

- Νανοτεχνολογία: Η click χημεία έχει χρησιμοποιηθεί στην τροποποίηση της επιφάνειας νανοειδικών συστημάτων σήμανσης φαρμάκων, μεταβάλλοντας το z potential και την υδροφοβικότητα τους. [39], [40], [44]

1.6 Σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας

Η σύνθεση οργανικών ενώσεων με μικροκυματική ακτινοβολία αποτελεί κομμάτι της Πράσινης Χημείας καθώς η τεχνική αυτή είναι πιο φιλική προς το περιβάλλον, διότι συμβάλλει στην μείωση των παραπροϊόντων, των διαλυτών που χρησιμοποιούνται, των αποβλήτων που παράγονται και της ενέργειας που απαιτείται για την αντίδραση. Τα πλεονεκτήματα που προσφέρουν τα μικροκύματα είναι η απλότητα της μεθόδου, ο αυξημένος ρυθμός θέρμανσης, η αυξημένη ταχύτητα της αντίδρασης και συνεπώς η μείωση του χρόνου αντίδρασης σε μερικά λεπτά, η αυξημένη απόδοση και η βελτιωμένη ποιότητα του τελικού προϊόντος, με αποτέλεσμα τον πιο εύκολο και γρήγορο καθαρισμό του. Επιπλέον, στις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης, όπου χρησιμοποιείται λουτρό, το οποίο θερμαίνει, μέσω φαινομένων αγωγής και συναγωγής, πρώτα το σκεύος και στην συνέχεια το υλικό το οποίο περιέχει το σκεύος, υπάρχει πάντα μία διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του λουτρού και του κέντρου του υλικού που θερμαίνεται. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας καθώς η θέρμανση επιτυγχάνεται μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης του υλικού με τα μικροκύματα, πετυχαίνοντας με αυτό τον τρόπο ομοιόμορφη θέρμανση. Τέλος, η αναπαραγωγιμότητα των αντιδράσεων στα μικροκύματα είναι αυξημένη συγκριτικά με τις συμβατικές μεθόδους σύνθεσης, λόγω της ομοιόμορφης θέρμανσης και του καλύτερου ελέγχου των παραμέτρων της αντίδρασης. [46], [47], [48]

Η μικροκυματική ακτινοβολία είναι ηλεκτρομαγνητικά κύματα με συχνότητα 0.3-300GHz, που αντιστοιχεί σε κυματαριθμούς από 1mm έως 1m και στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα βρίσκεται ανάμεσα στην υπέρυθη ακτινοβολία και στα ραδιοκύματα. Η ενέργεια που προσφέρουν τα μικροκύματα είναι πολύ χαμηλή συγκριτικά με την ενέργεια που απαιτείται για την δημιουργία ή το σπάσιμο δεσμών, επομένως τα μικροκύματα δεν επηρεάζουν την δομή των μορίων, αλλά την κινητικότητά τους και προσφέρει την κατάλληλη ορμή στα μόρια ώστε να ξεπεραστεί η ενέργεια ενεργοποίησης και η αντίδραση να γίνει πιο γρήγορα. [48] Η μικροκυματική σύνθεση στηρίζεται στην αποτελεσματική θέρμανση των υλικών μέσω φαινομένων “μικροκυματικής διηλεκτρικής θέρμανσης”. Τα φαινόμενα αυτά εκμεταλλεύονται την ικανότητα ευκίνητων ηλεκτρικών φορτίων, τα οποία είναι παρόντα σε υγρά και στερεά, να μετατρέπουν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θέρμανση. Από τα δύο πεδία από τα οποία αποτελούνται τα μικροκύματα (ηλεκτρικό και μαγνητικό), στην σύνθεση ενώσεων μεγαλύτερη επιρροή έχει το ηλεκτρικό, καθώς αυτό παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ κύματος και υλικού. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η θέρμανση μέσω μικροκυμάτων είναι δύο: διηλεκτρική πόλωση και ιοντική αγωγή.



Εικόνα 52 Μηχανισμοί θέρμανσης μέσω μικροκυμάτων

Η διηλεκτρική πόλωση εμφανίζεται όταν τα πολικά μόρια προσπαθούν να ευθυγραμμιστούν με τον προσανατολισμό του εναλλασσόμενου ηλεκτρικού πεδίου κατάλληλης συχνότητας. Καθώς το πεδίο ταλαντεύεται, τα πολικά μόρια προσπαθούν να ξαναευθυγραμμιστούν με αποτέλεσμα την απώλεια ενέργειας με την μορφή θερμότητας λόγω τριβής του μορίου και διηλεκτρικής απώλειας. Αλληλεπίδραση μεταξύ πολικών διαλυτών, όπως το νερό και η μεθανόλη, και μεταξύ πολικά διαλυτών μορίων, όπως η αμμωνία, μπορούν να παράγουν θερμότητα. Ο μηχανισμός αυτός εξαρτάται από την πολικότητα των μορίων και την ικανότητά τους να προσανατολίζονται αλλά και από την συχνότητα του ηλεκτρικού πεδίου. [47], [48]

Κατά την ιονική αγωγιμότητα, τα διαλυμένα φορτισμένα σωματίδια καθώς ταλαντεύονται λόγω της επίδρασης του ηλεκτρικού πεδίου, συγκρούονται με αποτέλεσμα την απελευθέρωση θερμότητας. Επιπλέον, τα ιόντα που υπάρχουν μέσα στο διάλυμα με την επιβολή του εναλλασσόμενου πεδίου, ευθυγραμμίζονται και κινούνται προσανατολισμένα δημιουργώντας ένα ηλεκτρικό ρεύμα. Το ρεύμα αυτό έχει εσωτερική αντίσταση η οποία παράγει θερμότητα. Ο παραπάνω μηχανισμός δεν ισχύει σε υλικά με υψηλή αγωγιμότητα καθώς αυτά αντανάκλουν την περισσότερη ενέργεια που προσκρούει πάνω τους, ενώ σε σύγκριση με την διηλεκτρική πόλωση, η θερμότητα που παράγεται είναι μεγαλύτερη. [47], [47], [48]

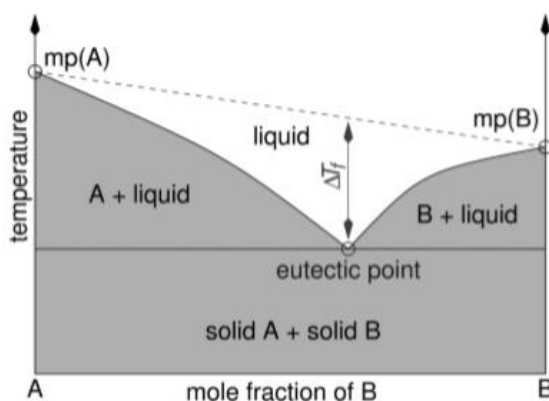
Υπάρχουν δύο είδη αντιδραστήρων όπου γίνεται μικροκυματική σύνθεση: οι single-mode φούρνοι και οι multi-mode φούρνοι. Επί το πλείστον χρησιμοποιούνται οι single-mode φούρνοι, όπου μπορεί να λάβει χώρα μία αντίδραση την φορά. Το πλεονέκτημα που παρουσιάζουν αυτοί οι φούρνοι είναι ότι το δοχείο της αντίδρασης τοποθετείται κάθε φορά στο σημείο όπου η μικροκυματική ακτινοβολία είναι μέγιστη και συνεπώς επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερη θέρμανση του υλικού. Η παραγωγή των μικροκυμάτων στο φούρνο στηρίζεται σε μία θερμο-ιονική δίοδο, η οποία αποτελείται από μία άνοδο και μία άμεσα θερμαινόμενη κάθοδο. Καθώς η κάθοδος θερμαίνεται, απελευθερώνονται ηλεκτρόνια τα οποία έλκονται από την άνοδο, η οποία είναι ρυθμισμένη να ταλαντεύεται με συγκεκριμένη συχνότητα. Το μαγνητικό πεδίο δημιουργείται μέσω της ανόδου και αλλάζει την πορεία των ηλεκτρονίων που ταξιδεύουν από την κάθοδο στην άνοδο. [49]

Η πρώτη εφαρμογή της μικροκυματικής ακτινοβολίας στην χημική σύνθεση δημοσιοποιήθηκε το 1986. Από τότε η χρήση μικροκυμάτων έχει εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό και έχει βρει εφαρμογή σε πολλούς τομείς. Μερικές από τις αντιδράσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στα μικροκύματα είναι υδρολύσεις, οξειδώσεις, εστεροποιήσεις, κυκλοπροσθήκες, N-ακυλώσεις, αρωματικές πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις, συμπυκνώσεις και άλλες, ενώ η μικροκυματική ακτινοβολία έχει χρησιμοποιηθεί πέρα από την οργανική σύνθεση, στην αναλυτική χημεία, στην σύνθεση καταλυτών, στην νανοτεχνολογία, στην σύνθεση πολυμερών, στην διαχείριση αποβλήτων και άλλα. [49]

1.7 Βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες

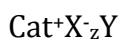
Οι διαλύτες είναι αναπόσπαστο μέρος της βιομηχανίας, λόγω της πληθώρας των χρήσεων τους, με την πλειοψηφία αυτών να είναι οργανικοί. Η τοξικότητα αυτών όμως γέννησε την ανάγκη εύρεσης εναλλακτικών τύπων διαλυτών, οι οποίοι δεν θα είναι επιβλαβής για την υγεία και θα είναι πιο φιλικό προς το περιβάλλον. Τέτοιοι πράσινοι διαλύτες είναι το νερό, το υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα και τα ιοντικά υγρά. Τα ιοντικά υγρά είναι τηγμένα άλατα, τα οποία είναι σε υγρή μορφή σε θερμοκρασία δωματίου και έχουν βρει εφαρμογή σε πολλούς τομείς λόγω συγκεκριμένων φυσικοχημικών χαρακτηριστικών όπως το ιξώδες, η πυκνότητα, η υδροφιλικότητα και η διαλυτότητα. [50]

Τα βαθέως ευτηκτικά μίγματα (deep eutectic solvents - D.E.S.) είναι μια κατηγορία ιοντικών υγρών. Συντίθενται από τουλάχιστον δύο συστατικά, τα οποία μπορούν να αλληλεπιδράσουν με δεσμούς υδρογόνου και στις περισσότερες περιπτώσεις αναμιγνύονται ένα τεταρτοταγές αλάτι του αμμωνίου (hydrogen bond acceptor-HBA) με ένα μεταλλικό αλάτι ή έναν δότη δεσμού υδρογόνου (hydrogen bond donor-HBD). Τα βαθέως ευτηκτικά μίγματα που προκύπτουν έχουν σημείο τήξης μικρότερο από τα σημεία τήξης του κάθε συστατικού, χαρακτηρίζονται από μεγάλη ελάττωση του σημείου πήξης και είναι υγρά σε θερμοκρασίες μικρότερες των 150°C. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται λόγω της μετατόπισης του φορτίου κατά την δημιουργία δεσμών υδρογόνων μεταξύ του δότη και του δέκτη δεσμού υδρογόνου και έχει παρατηρηθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αλληλεπίδραση των δύο συστατικών, τόσο μεγαλύτερη είναι η ελάττωση του σημείου πήξης. [51], [52]



Εικόνα 53 Ελάττωση του σημείου πήξης

Επιπρόσθετα, τα βαθέως ευτηκτικά μίγματα μπορούν να περιγραφούν από τον γενικό τύπο :



όπου Cat^+ είναι οποιοδήποτε κατιόν χρησιμοποιείται, X είναι μία βάση κατά Lewis ή γενικά ένα ανιόν αλογονιδίου, Y είναι ένα οξύ κατά Lewis ή Bronsted και z ο αριθμός των μορίων Y που αλληλεπιδρούν με το ανιόν. Ακόμα, μπορούν να κατηγοριοποιηθούν όπως φαίνεται στον πίνακα:

Πίνακας 1 Κατηγοριοποίηση βαθέως ευτηκτικών μιγμάτων

type	general formula	terms
type I	$\text{Cat}^+ \text{X}^- z \text{MCl}_x$	$\text{M} = \text{Zn},^{1,5,6} \text{Sn},^7 \text{Fe}, \text{Al},^8 \text{Ga},^9$ In^{10}
type II	$\text{Cat}^+ \text{X}^- z \text{MCl}_x \cdot y \text{H}_2\text{O}$	$\text{M} = \text{Cr},^{11} \text{Co}, \text{Cu}, \text{Ni}, \text{Fe}$
type III	$\text{Cat}^+ \text{X}^- z \text{RZ}$	$\text{Z} = \text{CONH}_2,^{12} \text{COOH},^{13}$ OH^{14}
type IV	$\text{MCl}_x + \text{RZ} = \text{MCl}_{x-1}^+ \cdot \text{RZ} + \text{MCl}_{x+1}^-$	$\text{M} = \text{Al}, \text{Zn}$ and $\text{Z} = \text{CONH}_2,$ OH

Τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν τα βαθέως ευτηκτικά μίγματα σε σύγκριση με τα ιοντικά υγρά είναι το μειωμένο κόστος, το μειωμένο περιβαλλοντικό αποτύπωμα, η ευκολία της τεχνικής, η χαμηλή πτητικότητα, η βιοαποικοδομησιμότητα, η μη τοξικότητα και η επαναχρησιμοποίησή τους. [50] Τα θετικά αυτά χαρακτηριστικά τους, τα έχουν καταστήσει δημοφιλή στον ερευνητικό κλάδο και έχουν χρησιμοποιηθεί σε πολλές εφαρμογές όπως εκχύλιση υγρού-υγρού, σύνθεση μεταλλικών νανοϋλικών, απορρόφηση διοξειδίου του άνθρακα, εξευγενισμός βιοντίζελ, κατάλυση οργανικών αντιδράσεων και άλλα. [53]

Μία υποκατηγορία των DES είναι τα φυσικά βαθέως ευτηκτικά μίγματα (natural DES-NADES), τα οποία βασίζονται σε φυσικές ουσίες για την παραγωγή τους και κυρίως σε πρωτοταγείς μεταβολίτες, όπως οργανικά οξέα, αμινικά οξέα και σάκχαρα. NADES μπορούν να προετοιμαστούν από την μίξη συμπυκνωμένων υδατικών διαλυμάτων τα οποία περιέχουν την κάθε ουσία, από την τήξη του ενός συστατικού στο οποίο το δεύτερο είναι διαλυμένο, ή από την μίξη των δύο στερεών συστατικών με τις κατάλληλες συνθήκες θέρμανσης. [53]

Η πιο συνηθισμένη ουσία που χρησιμοποιείται για την σύνθεση DES είναι η χλωριούχος χολίνη (chlorine chloride- ChCl). Η ChCl είναι ένα φθηνό, βιοαποικοδομήσιμο, μη-τοξικό τεταρτοταγές αλάτι του αμμωνίου, το οποίο μπορεί να βρεθεί στην βιομάζα ή μπορεί να συντεθεί από αποθέματα ορυκτών. Σε συνδυασμό με ασφαλής δότες δεσμού υδρογόνου, όπως η ουρία, ανανεώσιμα καρβοξυλικά οξέα ή πολυόλες, όπως η γλυκερόλη, η ChCl μπορεί να δημιουργήσει γρήγορα βαθέως ευτηκτικά μίγματα. Οι λόγοι που η χλωριούχος χολίνη χρησιμοποιείται σε τόσο μεγάλο βαθμό είναι το γεγονός ότι είναι πολύ φθηνή ουσία, ότι είναι χημικά αδρανής με το νερό, με αποτέλεσμα την εύκολη αποθήκευσή της, την ευκολία σύνθεσής της και την μη-απαίτηση καθαρισμού της, αλλά και το γεγονός ότι είναι βιοαποικοδομήσιμη, βιοσυμβατή και μη τοξική. [51], [53]

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες που κάνουν τα βαθέως ευτηκτικά μίγματα τόσο ιδιαίτερα είναι οι εξής: [51], [52]

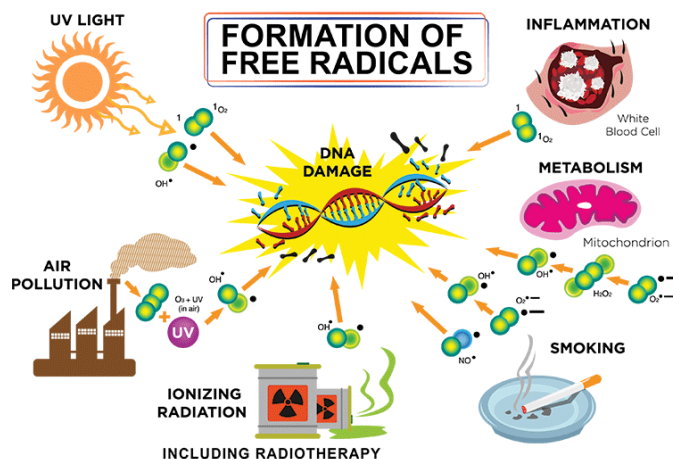
- *Πυκνότητα:* Τα περισσότερα βαθέως ευτηκτικά μίγματα παρουσιάζουν πυκνότητες μεγαλύτερες από το νερό, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η πυκνότητα τους εξαρτάται από τον διαφορετικό τρόπο οργάνωσης των μορίων στο DES και από την διαφορετική αναλογία ανάμειξης του αλατιού και του HBD.
- *Ιξώδες:* Τα περισσότερα βαθέως ευτηκτικά μίγματα παρουσιάζουν υψηλό ιξώδες (>100cP) σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αυτό συνήθως αποδίδεται στο ισχυρό

πλέγμα δεσμών υδρογόνων που έχει δημιουργηθεί μεταξύ των ουσιών, στο μεγάλο μέγεθος των ιόντων και τον μικρό κενό όγκο, αλλά και σε ηλεκτροστατικές δυνάμεις και δυνάμεις Van der Waals. Έχει βρεθεί ότι το ιξώδες των DESs εξαρτάται από την χημική φύση των συστατικών του, από το νερό και από την θερμοκρασία, με την τελευταία εξάρτηση να ακολουθεί το νόμο του Arrhenius.

- *Πολικότητα:* Η πολικότητα των μιγμάτων μπορεί να μετρηθεί με την κλίμακα πολικότητας $E_T(30)$ και έρευνες έχουν δείξει ότι αύξηση της αναλογίας ChCl/glycerol έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πολικότητας του μίγματος.
- *Ιοντική αγωγιμότητα:* Τα περισσότερα βαθέως ευτηκτικά μίγματα παρουσιάζουν μικρή ιοντική αγωγιμότητα ($< 2 \text{ mS cm}^{-1}$ σε θερμοκρασία δωματίου). Η αγωγιμότητα των DESs αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση της θερμοκρασίας ακολουθώντας μία σχέση τύπου Arrhenius, ενώ εξίσου σημαντική επίδραση στην αγωγιμότητα έχει η αναλογία του οργανικού άλατος/HBD και συγκεκριμένα αύξηση της ποσότητας ChCl έχει ως συνέπεια την αύξηση της αγωγιμότητας.
- *Οξύτητα και βασικότητα:* Για την αξιολόγηση της βασικότητας και της οξύτητας των μιγμάτων χρησιμοποιείται η εξίσωση Hammet ($\text{H}^+ = \text{pK}(\text{HI}) + \log\left(\frac{[\text{I}^-]}{[\text{HI}]}\right)$). Σε βασικά μίγματα η εξίσωση μετράει την ικανότητα δέσμευσης πρωτονίων. Η οξύτητα και η βασικότητα επηρεάζεται σημαντικά από το είδος των ουσιών που χρησιμοποιούνται.
- *Επιφανειακή τάση:* Η επιφανειακή τάση έχει παρόμοια συμπεριφορά με το ιξώδες καθώς εξαρτάται και αυτή από την ένταση των διαμοριακών αλληλεπιδράσεων και έχει παρατηρηθεί ότι η επιφανειακή τάση των περισσότερων βαθέως ευτηκτικών μιγμάτων είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη άλλων μοριακών μιγμάτων.

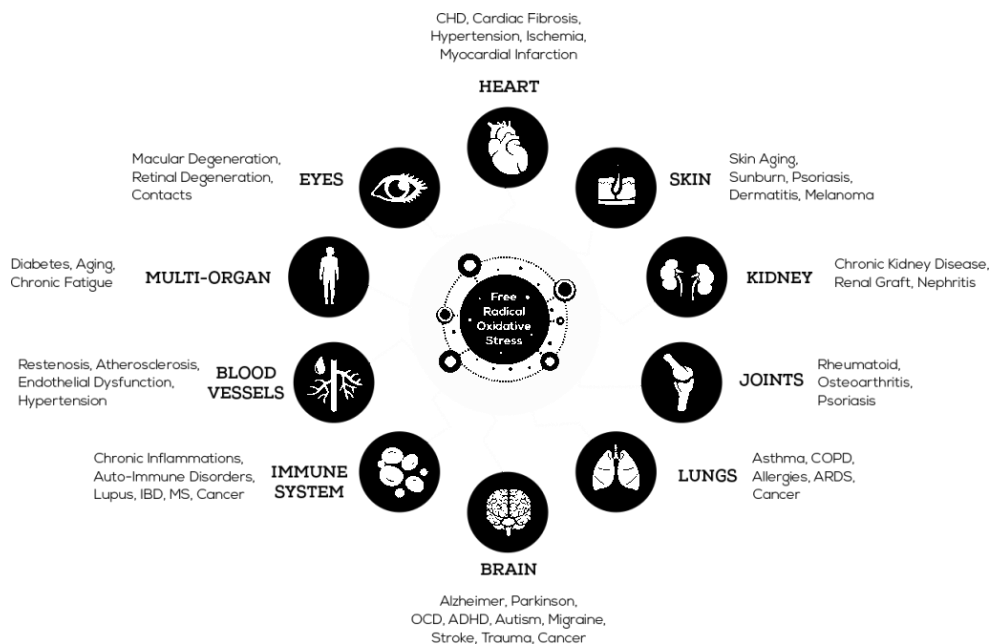
1.8 Αντιοξειδωτική δράση

Το οξειδωτικό στρες στα βιολογικά συστήματα είναι μία πολύπλοκη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή μεγαλύτερου αριθμού ελευθέρων ριζών από ότι το σώμα είναι ικανό να εξαλείψει μέσω ενδογενών ή εξωγενών αντιοξειδωτικών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα, μόρια ή ιόντα με ασύζευκτα ηλεκτρόνια, με αποτέλεσμα να είναι πολύ δραστικά και να μπορούν να λάβουν μέρος σε πολυάριθμες αντιδράσεις με άλλα μόρια. Οι ελεύθερες ρίζες συνήθως δημιουργούνται από ενώσεις του οξυγόνου, του αζώτου και του θείου κατά την φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου και παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες δράσεις που συμβαίνουν μέσα στο κύτταρο. Διάφοροι εξωγενείς παράγοντες, όπως το άγχος, το κάπνισμα και η ακτινοβολία, μπορούν να αυξήσουν την συγκέντρωση των ελευθέρων ριζών μέσα στον οργανισμό. [54]



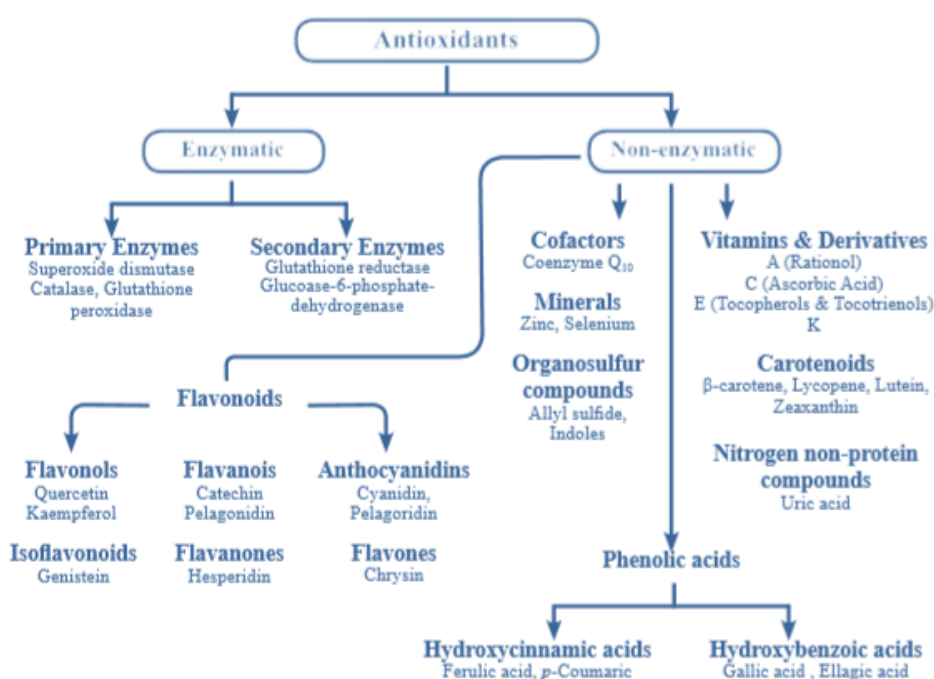
Εικόνα 54 Παράγοντες αύξησης της συγκέντρωσης ελευθέρων ριζών

Οι ελεύθερες ρίζες όταν αντιδράσουν με μία ένωση, την μετατρέπουν αυτή σε ελεύθερη ρίζα με αποτέλεσμα την πυροδότηση αλυσιδωτών αντιδράσεων που μπορεί να συντελέσουν στην καταστροφή του κυττάρου καθώς οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με λιπίδια, πρωτεΐνες, ακόμα και με το DNA. Επομένως, το οξειδωτικό στρες μπορεί να συνεισφέρει στην παθογένεση ασθενειών όπως ο καρκίνος, το Alzheimer, ο διαβήτης, ο καταρράκτης, ο αυτισμός και καρδιαγγειακές ασθένειες.



Εικόνα 55 Επιπτώσεις οξειδωτικού στρες στον οργανισμό

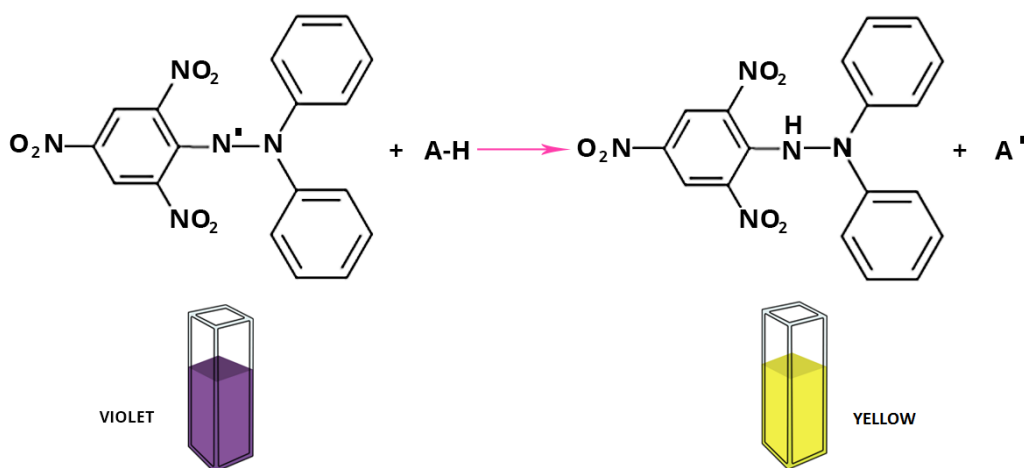
Για την αντιμετώπιση της περίσσειας ελευθέρων ριζών, οι οργανισμοί έχουν αναπτύξει μηχανισμούς άμυνας, τα αντιοξειδωτικά. Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που μπορούν να ουδετεροποιήσουν τις ελεύθερες ρίζες, δίνοντας ή προσλαμβάνοντας ηλεκτρόνια, αναστέλλοντας έτσι την καταστροφή του κυττάρου. Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μπορεί να είναι ένζυμα, όπως η υπεροξειδάση της δισμουτάσης (SOD), η καταλάση (CAT), η γλουταθειόνη της περοξειδάσης, ή μη-ενζυματικά στοιχεία, όπως η biliroubin και η αλβουμίνη. Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά δρουν καταστρέφοντας και αφαιρώντας τις ελεύθερες ρίζες ή μετατρέπουν τα επικίνδυνα οξειδωτικά σε υπεροξειδίο του υδρογόνου και στην συνέχεια σε νερό, ενώ τα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά δρουν διακόπτοντας τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών. Όταν τα ενδογενή αντιοξειδωτικά δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, ο οργανισμός μπορεί να αξιοποιήσει αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στις τροφές, στα συμπληρώματα διατροφής και στα φάρμακα, όπως για παράδειγμα η βιταμίνη C, τα καροτονοειδή και τα φλαβονοειδή. [54], [55]



Εικόνα 56 Κατηγοριοποίηση Αντιοξειδωτικών

Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με πολλούς τρόπους. [55], [56] Με βάση την διαλυτότητά τους μπορούν να χωριστούν σε διαλυτά στο νερό, τα οποία εντοπίζονται στα κυτταρικά υγρά, και σε διαλυτά στα λιπίδια, τα οποία εντοπίζονται κυρίως στις κυτταρικές μεμβράνες. Με βάση το μέγεθός τους χωρίζονται σε μικρού μεγέθους μόρια, όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτονοειδή και σε μεγάλο μεγέθους μόρια, όπως τα ένζυμα. Τα μικρού μεγέθους μόρια ουδετεροποιούν τις ελεύθερες ρίζες και τις απομακρύνουν, μέσω μιας διαδικασίας που αποκαλείται σάρωση ελευθέρων ριζών, ενώ τα μεγάλου μεγέθους μόρια απορροφούν τα δραστικά είδη οξυγόνου έτσι ώστε να μην αντιδράσουν με απαραίτητες πρωτεΐνες. Με βάση τον μηχανισμό δράσης τους, μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, σε αυτά που δρουν με βάση την μεταφορά ατόμου του υδρογόνου (HAT) και σε αυτά που δρουν με βάση την μεταφορά ενός ηλεκτρονίου (SET).

Υπάρχουν πολλοί μέθοδοι προσδιορισμού της αντιοξειδωτικής δράσης μίας ουσίας και χωρίζονται σε φασματομετρικές, ηλεκτροχημικές και χρωματογραφικές. Οι μέθοδοι αυτοί πρέπει να είναι γρήγοροι, να έχουν υψηλή αναπαραγωγιμότητα, να απαιτούν την χρήση μικρής ποσότητας της ουσίας και να μην επηρεάζονται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας που εξετάζεται. Μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους είναι η μέθοδος DPPH. Η ρίζα του DPPH (2,2-διαφαινυλ-1-πικρυλυδραζυλ) είναι σταθερή, όταν διαλυθεί στην αιθανόλη δίνει ένα διάλυμα χρώματος μωβ και μπορεί να προσλάβει ένα ηλεκτρόνιο ή μία ελεύθερη ρίζα υδρογόνου από μία αντιοξειδωτική ουσία, με αποτέλεσμα τον αποχρωματισμό του διαλύματος. Ο αποχρωματισμός αυτός του διαλύματος είναι άμεσα σχετιζόμενος με την αντιοξειδωτική δράση της ουσίας και την συγκέντρωσή της και μπορεί να μετρηθεί μέσω φωτομετρίας και συγκεκριμένα μετρώντας την απορρόφηση στα 517nm. [54], [55], [57]



Εικόνα 57 Αποχρωματισμός ελεύθερης ρίζας DPPH

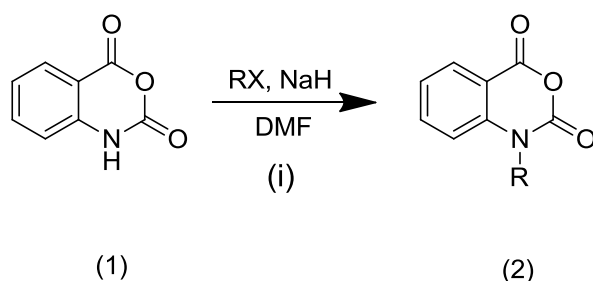
2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

2.1 Σχεδιασμός νέων υβριδικών μορίων

Στο παρόν υποκεφάλαιο παρουσιάζονται ο σχεδιασμός και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των νέων υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου.

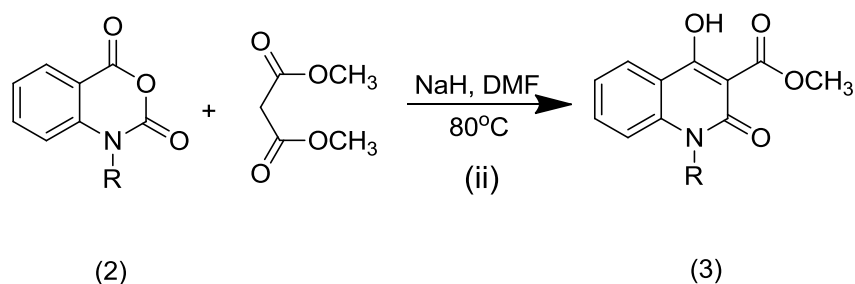
2.1.1 Σύνθεση N-υποκατεστημένου-ισατοϊκού ανυδρίτη

Η σύνθεση του N-υποκατεστημένου-ισατοϊκού ανυδρίτη ακολουθεί μία αντίδραση N-αλκυλίωσης, όπου ο ισατοϊκός ανυδρίτης αντιδράει με το κατάλληλο αλκυλαλογονίδιο σε DMF ως διαλύτη και παρουσία υδριδίου του νατρίου NaH.



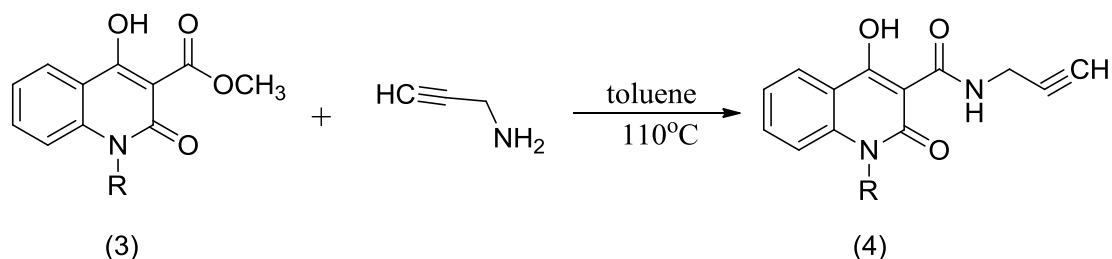
2.1.2 Σύνθεση N-υποκατεστημένης-3-μεθυλοκαρβονυλο-4-υδρόξυ-2-κινολινόνης

Η σύνθεση της N-υποκατεστημένης-3-μεθυλοκαρβονυλο-4-υδρόξυ-2-κινολινόνης ακολουθεί μία αντίδραση C-ακυλίωσης του μηλονικού διμεθυλεστέρα, όπου ο N-υποκατεστημένος ισατοϊκός ανυδρίτης λειτουργεί σαν ακυλιωτικό μέσο σε βασικό περιβάλλον, το οποίο επιτυγχάνεται με την προσθήκη NaH και σε DMF ως διαλύτη υπό θέρμανση.



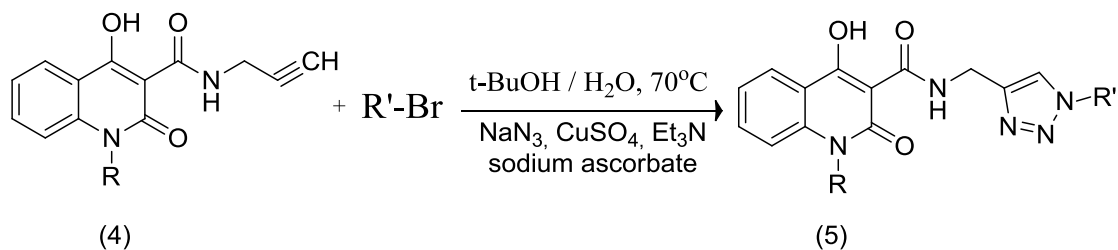
2.1.3 Σύνθεση 1-υποκατεστημένου-4-υδροξυ-2-οξο-N-(προπ-2-υν-1-υλ)-1,2-διυδροκινολινόν-3-καρβοξαμιδίου

Η σύνθεση του 1-υποκατεστημένου-4-υδροξυ-2-οξο-N-(προπ-2-υν-1-υλ)-1,2-διυδροκινολινόν-3-καρβοξαμιδίου ακολουθεί μία αντίδραση αμινόλυσης του εστέρα της κινολινονης, όπου η κινολινονη (3) αντιδρά με προπαργυλαμίνη σε τολουόλιο ως διαλύτη υπό θέρμανση.



2.1.4 Σύνθεση υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου

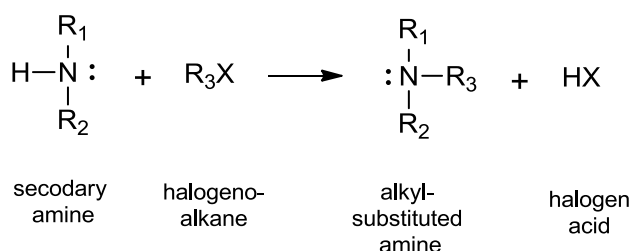
Η σύνθεση των υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου ακολουθεί μία καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ αζιδίων και αλκινίων (CuAAC), όπου το καρβοξαμίδιο (4) αντιδράει με το αζίδιο του νατρίου και το επιθυμητό βρωμίδιο, παρουσία θειικού χαλκού, ασκορβικού νατρίου και τριαιθυλαμίνης, σε διαλύτη tert-βουτανόλη και νερό σε αναλογία 1:1, υπό θέρμανση.



2.2 Μηχανισμοί Αντιδράσεων

2.2.1 Μηχανισμός N-ακυλίωσης

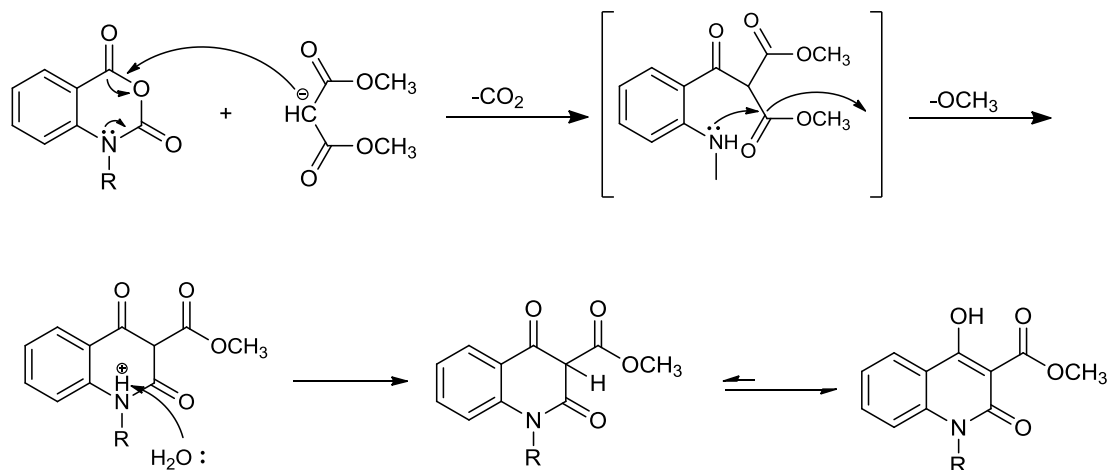
Η N-ακυλίωση ανήκει στις αντιδράσεις S_N2 (Substitution Nucleophilic Bimolecular) των αλκυλαλογονιδίων και χρησιμοποιείται πολλές φορές για την σύνθεση αμινών. Η αμμωνία και άλλες αλκυλαμίνες αποτελούν σε αυτές τις αντιδράσεις πολύ καλά πυρηνόφιλα, ενώ οι πρωτοταγείς αλκυλομάδες μεταφέρονται με την μεγαλύτερη ευκολία. Η αντίδραση πραγματοποιείται σε ένα στάδιο χωρίς ενδιάμεσα και το χαρακτηριστικό αυτή της αντίδρασης είναι το γεγονός ότι το πυρηνόφιλο προσβάλλει το αλκυλαλογονίδιο από την αντίθετη κατεύθυνση από αυτή που αποχωρεί το ιόν του αλογόνου. [58], [59]



Εικόνα 58 Σχηματική απεικόνιση της N-ακυλίωσης

2.2.2 Μηχανισμός C-ακυλίωσης

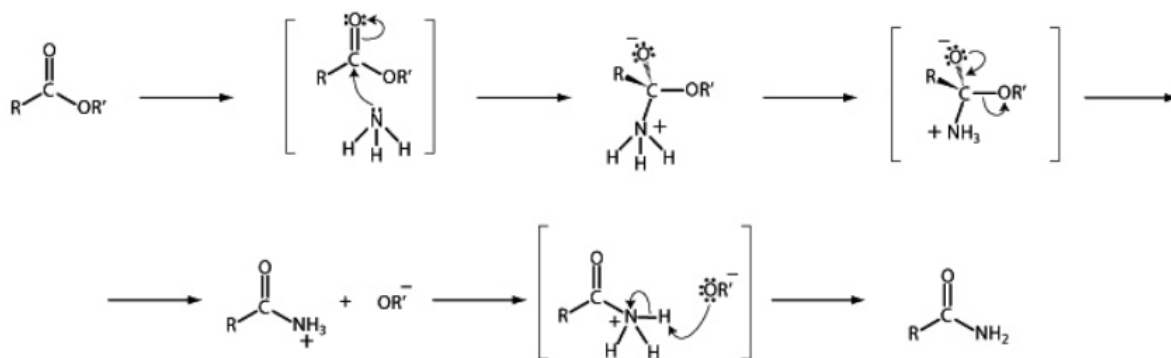
Η C-ακυλίωση του N- υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη ανήκει στην ομάδα των ηλεκτρονιόφιλων αρωματικών υποκαταστάσεων και χρησιμοποιείται για την εισαγωγή στον αρωματικό δακτύλιο μίας ακυλομάδας -COR. [60] Η αντίδραση στηρίζεται στην πυρηνόφιλη προσβολή κάποιου από τους δύο καρβονυλικούς δεσμούς οι οποίοι υπάρχουν στο μόριο. Ο γειτονικός άνθρακας του αζώτου με τον καρβονυλικό δεσμό επηρεάζεται από το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου με αποτέλεσμα να καθίσταται πιο δύσκολος στην προσβολή και η τελευταία να γίνεται στον πιο απομακρυσμένο καρβονυλικό δεσμό. Παράλληλα, καθώς η αντίδραση λαμβάνει χώρα σε βασικό περιβάλλον, ο κεντρικός άνθρακας του μηλονικού διμεθυλεστέρα αποκτά αρνητικό φορτίο, το οποίο προσβάλλει τον άνθρακα του καρβονυλίου δημιουργώντας δεσμό μεταξύ των δύο ανθράκων. Η δημιουργία αυτού του δεσμού έχει ως συνέπεια την διάσπαση του δεσμού μεταξύ του άνθρακα του καρβονυλίου και του γειτονικού οξυγόνου και την απομάκρυνση ενός μορίου CO₂. Από το ενδιάμεσο που προκύπτει αφαιρείται μία ομάδα -OCH₃ και έπειτα το άζωτο αποδεσμεύει το υδρογόνο που είχε προσλάβει ώστε να αποκτήσει ουδέτερο φορτίο. Τέλος, η κετονική δομή που σχηματίζεται δημιουργεί δομές συντονισμού προς την ενολική μορφή του μορίου, η οποία είναι πιο σταθερή, λόγω της δημιουργίας ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ της καρβονυλικής ομάδας και του υδροξυλίου.



Εικόνα 59 Σχηματική απεικόνιση της C-ακυλίωσης του μηλονικού διμεθυλεστέρα

2.2.3 Μηχανισμός αμινόλυσης εστέρων

Η αμινόλυση ορίζεται ως μία αντίδραση με αμμωνία ή κάποια αμίνη προς σχηματισμό ενός αμιδίου και στηρίζεται στην πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης στην καρβονυλική ομάδα. Αναλυτικότερα, το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου προσβάλλει τον άνθρακα της εστερικής ομάδας δημιουργώντας έναν δεσμό C-N, ενώ παράλληλα ο άνθρακας δίνει ένα από τα ηλεκτρόνια του στο οξυγόνο του καρβονυλίου. Παρουσία βασικού καταλύτη, πραγματοποιείται απομάκρυνση της ομάδας -OR' και δημιουργείται το επιθυμητό καρβαξαμίδιο. [61]



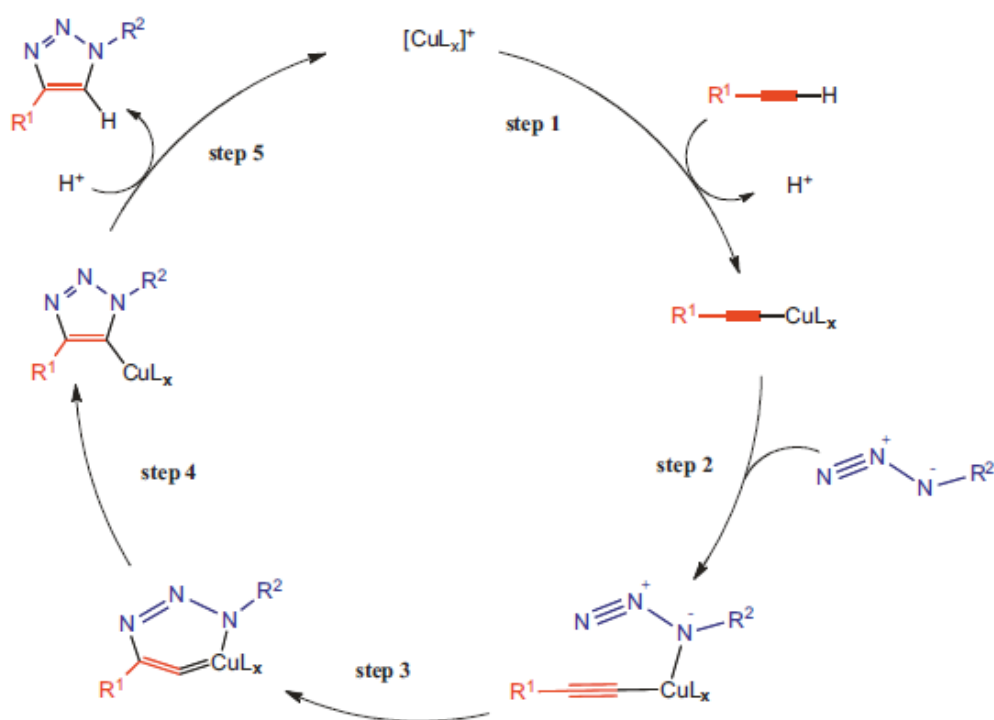
Εικόνα 60 Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού αμινόλυσης των εστέρων

2.2.4 Μηχανισμός CuAAC click αντίδρασης

Ο μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μεταξύ αζιδίων και αλκινίων καταλυόμενη από χαλκό αποτελείται από πέντε στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ο σχηματισμός του ακετυλιδίου του χαλκού (I), μέσω συντονισμού του αλκινίου στον χαλκό, γεγονός που οξινίζει σε μεγάλο βαθμό το όξινο υδρογόνο του αλκινίου, φέρνοντάς το στο κατάλληλο εύρος ώστε να αποπρωτονιοθεί σε υδατικό

μέσο και να σχηματίσει το ακετυλίδιο. Στην συνέχεια (2^ο στάδιο), το αζίδιο ενεργοποιείται λόγω συντονισμού στον χαλκό, δίνοντας το ενδιάμεσο που φαίνεται στην εικόνα. Στο 3^ο στάδιο λαμβάνει χώρο ο σχηματισμός του πρώτου δεσμού μεταξύ άνθρακα αζώτου C-N και δημιουργείται ένας μεταλλικός κύκλος χαλκού (copper metallacycle). Τέλος, το ενδιάμεσο που έχει σχηματιστεί, υφίσταται συστολή του δακτυλίου, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός παραγώγου τριαζολυλίου-χαλκού (στάδιο 4^ο), το οποίο έπειτα από πρωτονόλυση δίνει το επιθυμητό προϊόν 1,2,3-τριαζόλιο (στάδιο 5^ο). Τα τελευταία δύο στάδια συντελούν ουσιαστικά στην απομάκρυνση του χαλκού από την ένωση για την παραλαβή του τριαζολίου. [41], [62], [63], [64], [65]

Ένα μεγάλο εύρος καταλυτών χαλκού μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις CuAAC, όμως ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος καταλύτης είναι ο θειικός χαλκός CuSO₄ μαζί με ασκορβικό νάτριο. Το ασκορβικό νάτριο χρησιμοποιείται ως αναγωγικός παράγοντας για την μετατροπή του χαλκού (II) σε χαλκό (I), ο οποίος έχει βρεθεί ότι είναι καταλληλότερος για αυτές του είδους τις αντιδράσεις. Επιπροσθέτως, αν και δεν συμμετέχει άμεσα στον μηχανισμό της αντίδρασης, πολλές φορές χρησιμοποιούνται αμίνες, στην συγκεκριμένη περίπτωση τριαιθυλαμίνη, ως συνδέτες (ligands). Οι αμίνες αυτές έχουν την ιδιότητα να εμποδίζουν τον σχηματισμό ενός μη δραστικού πολυπυρηνικού ακετυλιδίου του χαλκού και να διευκολύνουν τον συντονισμό του αζιδίου στο κέντρο του χαλκού. [66], [65]



Εικόνα 61 Σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού της αντίδρασης CuAAC

3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Όργανα και Συσκευές

Η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων, αλλά κι ο αρχικός έλεγχος της καθαρότητάς τους έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, TLC, (Thin Liquid Chromatography) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck και σε διάφορες αναλογίες συστήματος διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) / οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Οι κηλίδες των χρωματογραφημάτων TLC εμφανίστηκαν με λάμπα υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) σε αναλογία (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% /EtOH 1:2).

Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας έγιναν μέσω της συσκευής «Start SYNTH-Microwave Synthesis Labstation» του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

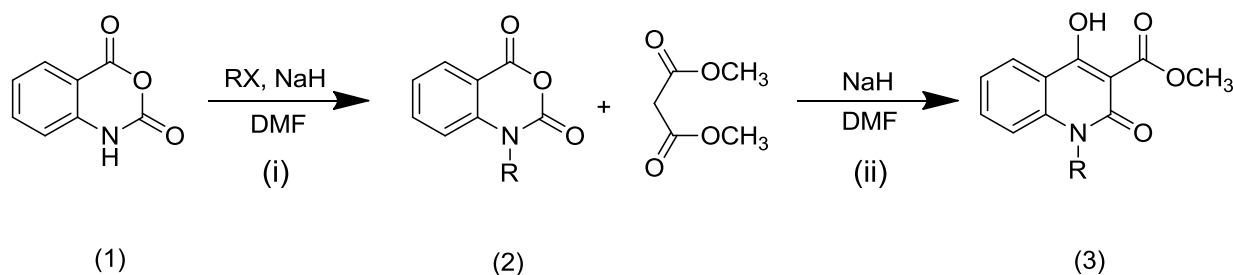
Ο χαρακτηρισμός των νέων μορίων κι ο έλεγχος της καθαρότητάς τους πραγματοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητισμού συντονισμού ^1H NMR. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, ^1H NMR, έχουν καταγραφεί με το όργανο Varian Gemini 600MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3 , d_1). Οι τιμές των μετατοπίσεων δίνονται σε ppm και οι τιμές των σταθερών συζεύξεων, J, σε Hz. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα ^1H NMR δίνονται ως :

- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- q (quartet, τετραπλό)
- quint (quintet, πενταπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- dd (doublet of doublets, διπλό διπλών)
- dt (doublet of triplets, διπλό τριπλών)
- td (triplet of doublets, τριπλό διπλών)
- br (broad, ευρύ)
- brs (broad singlet, ευρύ απλό)

Τέλος, ο προσδιορισμός των σημείων τήξης έγινε σε ανοικτούς τριχοδιαμετρικούς σωλήνες σε μια συσκευή Gallenkamp και οι τιμές δεν έχουν διορθωθεί.

3.2 Συνθετική Πορεία Νέων Ενώσεων

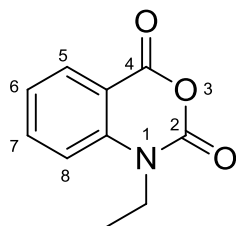
3.2.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης κινολινονών



Κατά το 1^ο στάδιο της σύνθεσης των νέων κινολινονών (i), ορισμένη ποσότητα ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) διαλύεται σε κατάλληλη ποσότητα διμεθυλοφορμαμίδιου (DMF), παρουσία υδριδίου του νατρίου ως βάσης. Στην συνέχεια, προστίθεται υπό ψύξη το επιθυμητό αλκυλαλογονίδιο και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε ξηρές συνθήκες και σε κατάλληλη θερμοκρασία για 24 ώρες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με την βοήθεια TLC σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc 6:4. Με το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα αποχύνεται σε κωνική φιάλη με πάγο και ακολούθως εκχυλίζεται τρεις φορές με διαιθυλαιθέρα (Et₂O), συλλέγεται η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με NaSO₄, και εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν (**2**) παραλαμβάνεται σε στερεή μορφή ύστερα από επιπλέον εκπλύσεις με Et₂O και χρησιμοποιείται χωρίς καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.

Κατά το 2^ο στάδιο της σύνθεσης (ii), το προϊόν (**2**) της αντίδρασης (i) συμμετέχει σε μία αντίδραση C-ακυλίωσης του μηλονικού διμεθυλεστέρα σε βασικό περιβάλλον, το οποίο επιτυγχάνεται με την παρουσία κατάλληλης ποσότητας υδριδίου του νατρίου διαλυμένο σε διαλύτη DMF, προς σχηματισμό της κινολινόνης (**3**). Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται, υπό ανάδευση, στους 80°C σε ξηρές συνθήκες για 2 με 2μισή ώρες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με την βοήθεια χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc 6:4. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το προκύπτον διάλυμα οξινίζεται υπό ψύξη, με κατάλληλη ποσότητα διαλύματος HCl 10%, μέχρις ότου το pH να ισούται με 1. Ακολουθεί εκχύλιση του διαλύματος με Et₂O και παραλαβή της οργανικής φάσης, η οποία, μετά την προσθήκη ξηραντικού, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό (**3**) παραλαμβάνεται ύστερα από εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα. Η καθαρότητα της κινολινόνης ελέγχεται με φασματοσκοπία πρωτονίου NMR και τυχόν προσμίξεις στο στερεό απομακρύνονται μέσω ανακρυστάλλωσης με διαλύτη μεθανόλη (MeOH).

2a) 1-ethyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

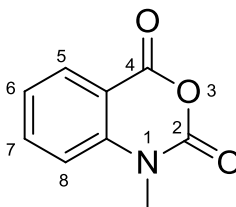


Chemical Formula: C₁₀H₉NO₃
Molecular Weight: 191,18

Η σύνθεση της ένωσης **2a** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 18.5 mmol (444 mg) NaH και 50 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 12.3 mmol (2 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 14.8 mmol (1.2 ml) ιωδοαιθανίου υπό ψύξη. Το επιθυμητό προϊόν **2a** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 35.8% (840 mg).

2b) 1-methyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

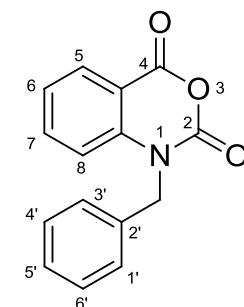


Chemical Formula: C₉H₇NO₃
Molecular Weight: 177,16

Η σύνθεση της ένωσης **2b** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 45.9 mmol (1.1 g) NaH και 125 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 30.6 mmol (5 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 36.7 mmol (2.3 ml) ιωδομεθανίου υπό ψύξη. Το επιθυμητό προϊόν **2b** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 64.1% (3.729 g).

2c) 1-benzyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

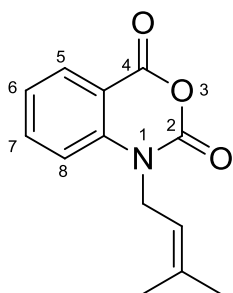


Chemical Formula: C₁₅H₁₁NO₃
Molecular Weight: 253,25

Η σύνθεση της ένωσης **2c** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 27.6 mmol (662.4 mg) NaH και 75 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 18.4 mmol (3 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 24.6 mmol (2.6 ml) βενζυλοβρωμιδίου υπό ψύξη. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 70°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Το επιθυμητό προϊόν **2c** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 51.1% (2.3842 g).

2d) 1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

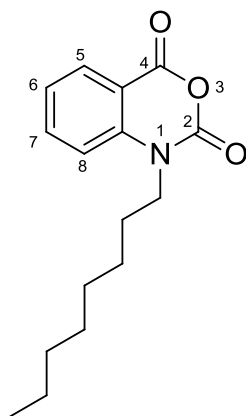


Chemical Formula: $C_{13}H_{13}NO_3$
Molecular Weight: 231,25

Η σύνθεση της ένωσης **2d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 36.8 mmol (883.2 mg) NaH και 100 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 24.5 mmol (4 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 36.8 mmol (4.3 ml) πρενυλ-βρωμιδίου υπό ψύξη. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Το επιθυμητό προϊόν **2d** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 12.0% (680,9 mg).

2e) 1-octyl-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

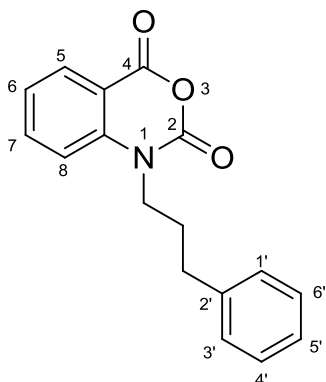


Chemical Formula: $C_{16}H_{21}NO_3$
Molecular Weight: 275,34

Η σύνθεση της ένωσης **2e** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 18.5 mmol (444 mg) NaH και 100 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 12.3 mmol (2 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 18.5 mmol (3.2 ml) 1-βρωμοοκτάνιο υπό ψύξη. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Το επιθυμητό προϊόν **2e** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 24.4% (813.8 mg).

2f) 1-(3-phenylpropyl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

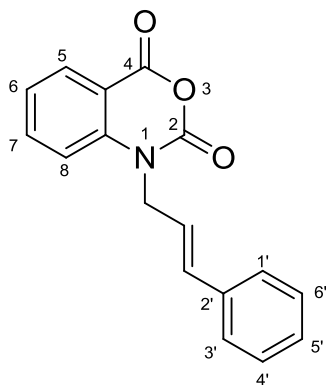


Chemical Formula: $C_{17}H_{15}NO_3$
Molecular Weight: 281,31

Η σύνθεση της ένωσης **2f** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 36.8 mmol (883.2 mg) NaH και 100 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 24.5 mmol (4 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 36.8 mmol (5.6 ml) 1-βρωμο-3-φαινυλοπροπανιο υπό ψύξη. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Το επιθυμητό προϊόν **2e** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 20.4% (2.1 g).

2g) (E)-1-(3-phenylprop-1-en-1-yl)-1H-benzo[d][1,3]oxazine-2,4-dione

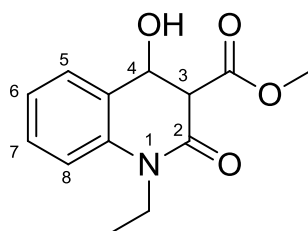


Chemical Formula: C₁₇H₁₃NO₃
Molecular Weight: 279,29

Η σύνθεση της ένωσης **2g** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 1^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 9.2 mmol (219.6 mg) NaH και 25 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στην συνέχεια προστίθενται 6.1 mmol (1 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**) και 9.2 mmol (3.2 ml) κινναμυλικό βρωμίδιο υπό ψύξη. Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Το επιθυμητό προϊόν **2g** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 31.1% (520.0 mg).

3a) methyl 1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO₄
Molecular Weight: 249,26

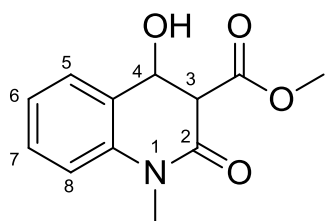
Η σύνθεση της ένωσης **3a** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 16.2 mmol (388.8 mg) NaH και 60 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 8.1 mmol (1.5429 g) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2a** και 40.5 mmol (4.7 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3a** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 19.8% (449.4 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 133-134.5°C

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.202 (dd, J= 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.682 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.327 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.248 (m, 1H), 4.308 (q, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃), 4.036 (s, 3H, C=O-O-CH₃), 1.334 (t, J=7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃)

3b) methyl 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



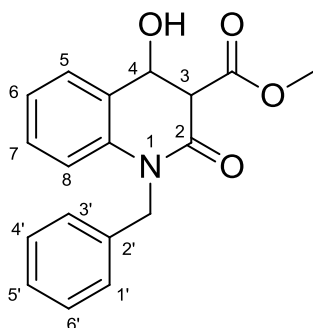
Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_4$
Molecular Weight: 235,24

Η σύνθεση της ένωσης **3b** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 5.0 mmol (120.5 mg) NaH και 20 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 2.51 mmol (444.3 mg) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2b** και 12.6 mmol (1.4 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3b** ανακρυσταλλώνεται για αύξηση της καθαρότητάς του και παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 11.2% (65.6 mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.189 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.689 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.318 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.264 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.034 (s, 3H, C=O-O-CH₃), 3.656 (s, 3H, N-CH₃)

3c) methyl 1-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: $C_{18}H_{17}NO_4$
Molecular Weight: 311,33

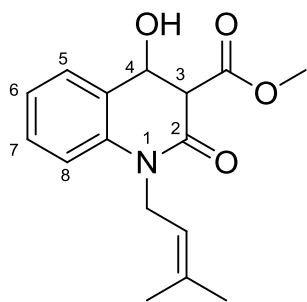
Η σύνθεση της ένωσης **3c** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 18.8 mmol (451.2 mg) NaH και 70 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 9.4 mmol (2.38 g) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2c** και 47 mmol (5.4 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3c** ανακρυσταλλώνεται για αύξηση της καθαρότητάς του και παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 18.4% (536.2 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 151-152°C

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.203 (dd, J= 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.546 (td, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.288 (m, 1H), 7.257 (m, 5H), 5.504 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.053 (s, 3H, C=O-O-CH₃)

3d) methyl 4-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: C₁₆H₁₉NO₄
Molecular Weight: 289,33

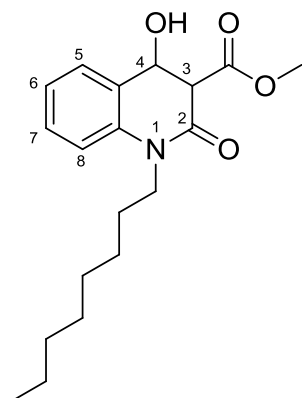
Η σύνθεση της ένωσης **3d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 5.8 mmol (139.2 mg) NaH και 22 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 2.9 mmol (680.9 mg) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2d** και 14.5 mmol (1.7 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3d** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 32.2% (267.9 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 119-121°C

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.188 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.654 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.249 (m, 2H), 5.115 (t, J=8.4 Hz, 1H, N-CH₂-CH=), 4.873 (d, J=5.4 Hz, 2H, N-CH₂-CH=), 4.030 (s, 3H, C=O-O-CH₃), 1.883 (s, 3H, -CH₃), 1.708 (s, 3H, -CH₃)

3e) methyl 4-hydroxy-1-octyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: C₁₉H₂₇NO₄
Molecular Weight: 333,42

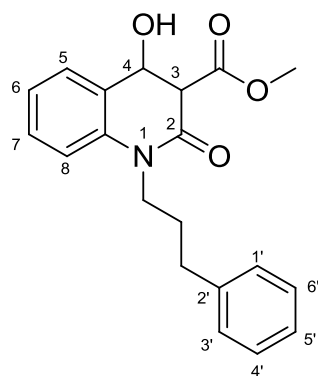
Η σύνθεση της ένωσης **3e** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 6 mmol (144 mg) NaH και 22 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 3 mmol (813.8 mg) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2e** και 15 mmol (1.7 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3e** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 19.1% (189.8 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 69-71°C

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.196 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.675 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.295 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.243 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.202 (t, J=7.8 Hz, 1H, N-CH₂-), 4.034 (s, 3H, C=O-O-CH₃), 1.705 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-), 1.447 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.359 (quint, J=7.2 Hz, 2H, N-(CH₂)₃-CH₂-), 1.290 (m, 6H, N-(CH₂)₄-(CH₂)₃-CH₃), 0.877 (t, J=0.6 Hz, 3H, -CH₃)

3f) methyl 4-hydroxy-2-oxo-1-(3-phenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: C₂₀H₂₁NO₄
Molecular Weight: 339,39

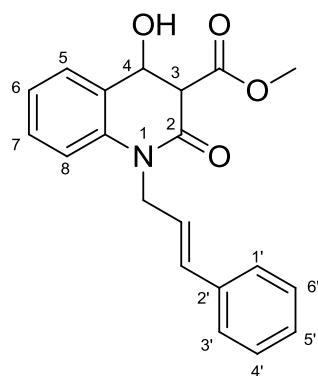
Η σύνθεση της ένωσης **3f** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 15 mmol (360 mg) NaH και 56 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 7.5 mmol (2.1 g) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2f** και 37.5 mmol (4.3 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3f** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 29.8% (753.5 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 101-104°C.

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.180 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.591 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.298 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.218 (m, 4H), 7.063 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.240 (t, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-), 4.040 (s, 3H, C=O-O-CH₃), 2.795 (t, J=7.8 Hz, 2H, -CH₂-Ar), 2.050 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

3g) methyl 1-cinnamyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxylate



Chemical Formula: C₂₀H₁₉NO₄
Molecular Weight: 337,37

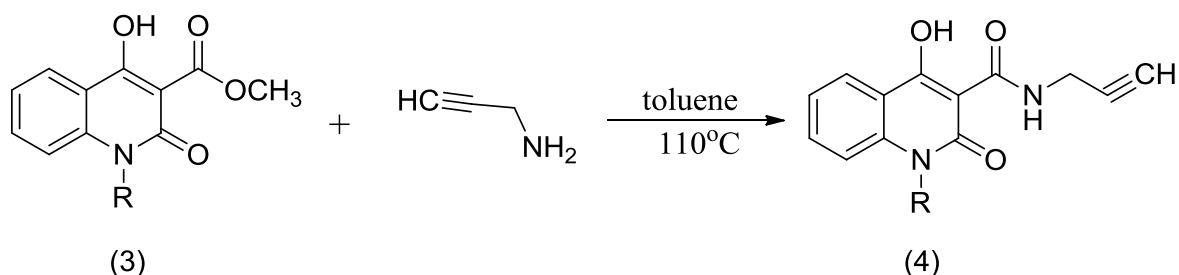
Η σύνθεση της ένωσης **3g** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο (στάδιο 2^ο). Σε σφαιρική φιάλη αναμειγνύονται 3.8 mmol (91.2 mg) NaH και 14 ml διαλύτη DMF υπό ανάδευση και σε θερμοκρασία 80°C. Στην συνέχεια προστίθενται 1.9 mmol (520 mg) του υποκατεστημένου ισατοϊκού ανυδρίτη **2g** και 9.3 mmol (1.1 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα υπό ψύξη. Η αντίδραση θερμαίνεται στους 80°C και αφήνεται με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα για 2 με 2μιση ώρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα επεξεργάζεται κατάλληλα και το επιθυμητό προϊόν **3g** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 30.7% (195.8 mg)

Σημείο τήξης της ένωσης: 177-178°C

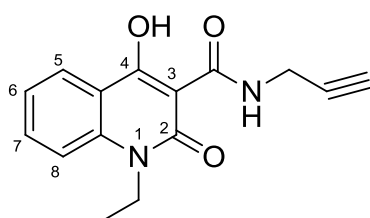
¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 14.177 (brs, 1H, -OH) 8.215 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.657 (td, J=9, 1.8 Hz, 1H), 7.375 (d, J=9 Hz, 1H), 7.313 (m, 2H), 7.265 (m, 3H), 7.203 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.553 (d, J=16.2 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 6.294 (dt, J=16.2, 6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 5.061 (d, J=4.8 Hz, 2H, N-CH₂-), 4.050 (s, 3H, C=O-O-CH₃)

3.2.2 Γενική μέθοδος σύνθεσης καρβοξαμιδίου



Σε σφαιρική φιάλη 1eq κινολινόνης (3), διαλυμένης σε κατάλληλη ποσότητα τολουολίου, αντιδράει με 2eq προπαργυλαμίνης σε ξηρές συνθήκες, με τη βοήθεια κάθετου ψυκτήρα και σε θερμοκρασία 110°C. Η αντίδραση διαρκεί 2 με 2μιση ώρες και η πορεία της παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Μετά το πέρας της αντίδρασης, η σφαιρική τοποθετείται σε παγόλουτρο προς καταβύθιση στερεού. Το παραγόμενο στερεό παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα. Το προκύπτον καρβοξαμίδιο (4) χρησιμοποιείται χωρίς καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.

4a) 1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



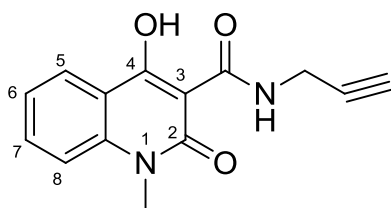
Chemical Formula: C₁₅H₁₄N₂O₃
Molecular Weight: 270,28

Η σύνθεση της ένωσης 4a πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1.6 mmol (402.4 mg) της κινολινόνης 3a σε 10 ml τολουολίου. Προστίθενται 3.2 mmol (215 μl) προπαργυλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν 4a παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 76.9% (338.7 mg).

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 16.478 (s, 1H, C-OH), 10.588 (br, 1H, N-H), 8.235 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.694 (td, J=9, 1.8 Hz, 1H), 7.380 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.300 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.334 (q, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃), 4.238 (dd, J=5.4, 2.4 Hz, 2H, NH-CH₂-), 2.270 (t, J=9 Hz, 1H, C≡CH), 1.355 (t, J=7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃)

4b) 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



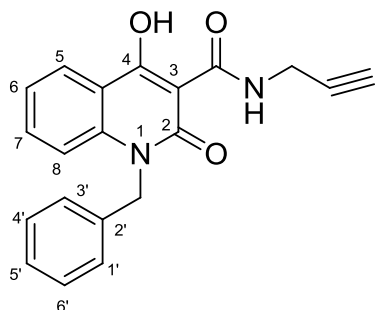
Chemical Formula: $C_{14}H_{12}N_2O_3$
Molecular Weight: 256,26

Η σύνθεση της ένωσης **4b** πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2.2 mmol (508 mg) της κινολινόνης **3b** σε 12 ml τολουολίου. Προστίθενται 4.4 mmol (281 μl) προπαργυλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν **4b** παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 81.8% (463.1 mg).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm) 16.521 (s, 1H, C-OH), 10.509 (br, 1H, N-H), 8.210 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.696 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.362 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.308 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.236 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 2H, NH- CH_2 -), 3.683 (s, 3H, N- CH_3), 2.270 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$),

4c) 1-benzyl-4-hydroxy-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



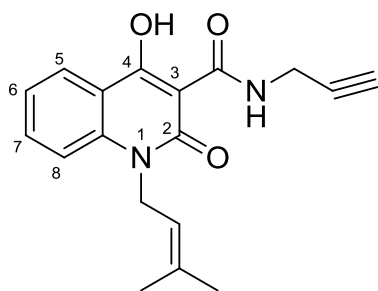
Chemical Formula: $C_{20}H_{16}N_2O_3$
Molecular Weight: 332,35

Η σύνθεση της ένωσης **4c** πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1.7 mmol (521 mg) της κινολινόνης **3c** σε 12 ml τολουολίου. Προστίθενται 3.4 mmol (218 μl) προπαργυλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν **4c** παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 70.6% (402 mg).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm) 16.674 (s, 1H, C-OH), 10.532 (br, 1H, N-H), 8.239 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.559 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.314 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.267 (m, 3H), 7.182 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.527 (s, 2H, N- CH_2 -Ar), 4.245 (dd, $J = 5.4, 2.4$ Hz, 2H, NH- CH_2 -), 2.265 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$)

4d) 4-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



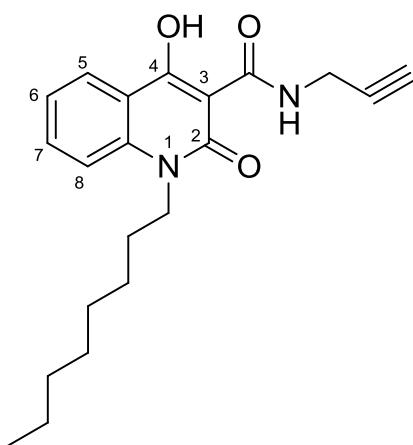
Chemical Formula: C₁₈H₁₈N₂O₃
Molecular Weight: 310,35

Η σύνθεση της ένωσης **4d** πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0.8 mmol (228.8 mg) της κινολινόνης **3d** σε 8 ml τολουολίου. Προστίθενται 1.6 mmol (102.5 μl) προπαργυλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν **4d** παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 55% (136.6 mg).

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 16.513 (s, 1H, C-OH), 10.573 (br, 1H, N-H), 8.218 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.663 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.292 (m, 2H), 5.103 (t, J=6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=), 4.897 (d, J=4.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH=), 4.230 (dd, J=6.6, 2.4 Hz, 2H, NH-CH₂-), 2.259 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 1.888 (s, 3H, -CH₃), 1.735 (s, 3H, -CH₃)

4e) 4-hydroxy-1-octyl-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide

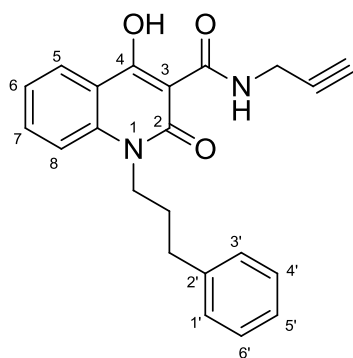


Chemical Formula: C₂₁H₂₆N₂O₃
Molecular Weight: 354,44

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 7,5% (14,3 mg).

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 16.491 (s, 1H, C-OH), 10.594 (br, 1H, N-H), 8.232 (dd, J= 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.688 (td, J=9, 1.8 Hz, 1H), 7.347 (d, J=9 Hz, 1H), 7.296 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4,237 (dd, J=5.4, 2.4 Hz, 2H, NH-CH₂-), 2,266 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 1,718 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-), 1,457 (quint, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 1,375 (quint, J=7.2 Hz, 2H, N-(CH₂)₃-CH₂-), 1,292 (m, 6H, N-(CH₂)₄-(CH₂)₃-CH₃), 0,886 (m, 3H, -CH₃)

4f) 4-hydroxy-2-oxo-1-(3-phenylpropyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



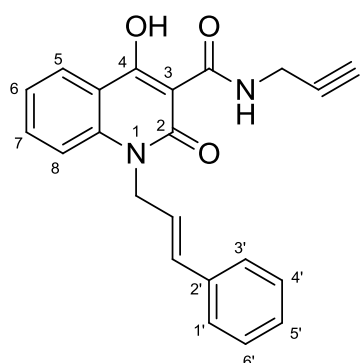
Chemical Formula: $C_{22}H_{20}N_2O_3$
Molecular Weight: 360,41

Η σύνθεση της ένωσης **4f** πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2.1 mmol (700 mg) της κινολινόνης **3f** σε 15 ml τολουολίου. Προστίθενται 4.2 mmol (269 μl) προπαργουλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν **4f** παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 68.9% (521.8 mg).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm) 16.513 (s, 1H, C-OH), 10.573 (br, 1H, N-H), 8.208 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.596 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.314 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.248 (m, 4H), 7.098 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.265 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, N- CH_2 -), 4.237 (dd, $J=7.8, 3.6$ Hz, 2H, NH- CH_2 -), 2.802 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, - CH_2 -Ar), 2.275 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.061 (quint, $J=7.8$ Hz, 2H, N- CH_2 - CH_2 - CH_2 -Ar)

4g) 1-cinnamyl-4-hydroxy-2-oxo-N-(prop-2-yn-1-yl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



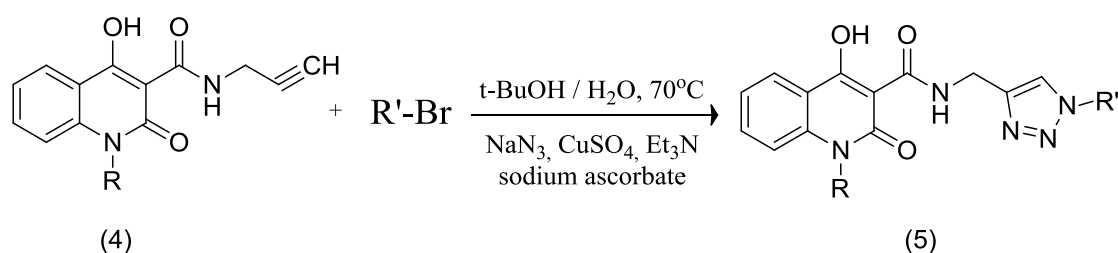
Chemical Formula: $C_{22}H_{18}N_2O_3$
Molecular Weight: 358,39

Η σύνθεση της ένωσης **4g** πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0.52 mmol (175 mg) της κινολινόνης **3g** σε 7 ml τολουολίου. Προστίθενται 1.19 mmol (76 μl) προπαργουλαμίνης και η αντίδραση θερμαίνεται στους 110°C και αφήνεται για 2 με 2μιση ώρες με την βοήθεια κάθετου ψυκτήρα σε ξηρές συνθήκες. Το επιθυμητό προϊόν **4g** παραλαμβάνεται με τη μορφή πορτοκαλί στερεού, ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης ήταν 48.3% (90 mg).

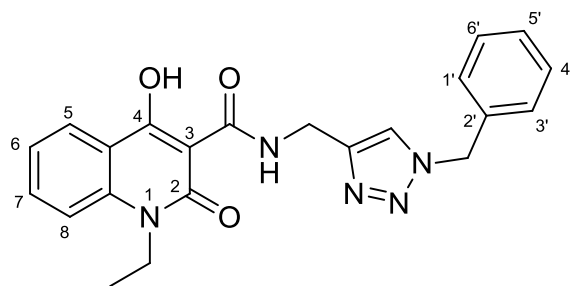
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm) 16.614 (s, 1H, C-OH), 10.531 (br, 1H, N-H) 8.249 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.665 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.406 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.319 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 7.286 (m, 2H), 7.217 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.494 (d, $J=16.2$ Hz, 1H, N- CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}$ -Ar), 6.299 (dt, $J=16.2, 5.4$ Hz, 1H, N- CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}$ -Ar), 5.084 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, N- CH_2 -), 4.246 (dd, $J=4.8, 2.4$ Hz, 2H, NH- CH_2 -), 2.270 (t, $J=2.4$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$)

3.2.3 Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίων



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται 1 mmol αζιδίου του νατρίου, 1 mmol τριαιθυλαμίνης και 1 mmol του επιθυμητού βρωμιδίου σε κατάλληλη ποσότητα tetr-βουτανόλης (t-BuOH) και νερού αναλογίας 1:1. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 30 λεπτά στους 70°C με τη βοήθεια κάθετου ψυκτήρα. Με το πέρας των 30 λεπτών, προστίθεται στην σφαιρική φιάλη 1 mmol καρβοξαμιδίου, 0.2 mmol θεικού χαλκού και 0.2 mmol ασκορβικού νατρίου και το μίγμα αφήνεται για ανάδευση στους 70°C για 48 ώρες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Μετά το τέλος της αντίδρασης, προστίθεται νερό στο μίγμα και η σφαιρική τοποθετείται σε παγόλουτρο προς καταβύθιση στερεού. Ακολουθεί διήθηση υπό κενό και έκπλυση του στερεού με νερό. Το ίζημα που παραλαμβάνεται υπόκειται σε καθαρισμό με την βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα κατάλληλης αναλογίας.

5a) *N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide*



Chemical Formula: C₂₂H₂₁N₅O₃
Molecular Weight: 403,43

Το προϊόν **5a** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 0.60 mmol (39.1 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.60 mmol (0.084 ml) της τριαιθυλαμίνης, 0.60 mmol (0.071 ml) του βενζυλοβρωμιδίου, 0.60mmol (162 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4a), 0.12 mmol (23.8 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.12 mmol (19.2 mg) θεικού χαλκού σε 10 ml t-BuOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 5:5, με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 21,5% (52.1 mg)

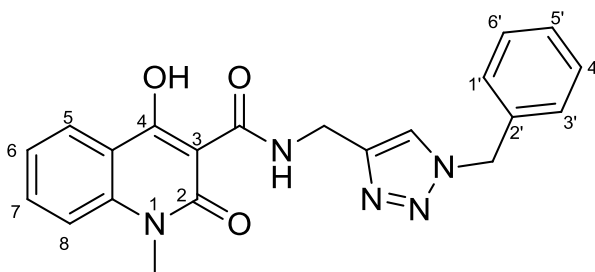
Σημείο τήξης της ένωσης: 144-144.5°C.

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 16.668 (s, 1H, 4-OH), 10.759 (br, 1H, N-H), 8.211 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.677 (td, J=7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.518 (s, 1H, N-CH=C-), 7.364 (m, 4H), 7.278 (m, 3H), 5.511 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.734 (br, 2H, NH-CH₂-), 4.294 (q, J=7.2 Hz, 2H, -CH₂-CH₃), 1.320 (t, J=6.6 Hz, 3H, -CH₂-CH₃)

IR 3442.31 cm⁻¹ (ν̄, R-OH), >3000 cm⁻¹ (ν̄, aromatic C-H), <3000 cm⁻¹ (ν̄, aliphatic C-H), 1644.02 cm⁻¹ (ν̄, C^O-N-H), 1580.88 cm⁻¹ (ν̄, N=N), 1536.99 cm⁻¹ (ν̄, N-H), 1327.75 cm⁻¹ (ν̄, C-N), 767.53 cm⁻¹ (δ̄, aromatic monosubstitution)

MS 404.1 m/z [M]⁺, 144 m/z [M⁺-OH-CH₂CH₃-215]⁺

5b) N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: C₂₁H₁₉N₅O₃
Molecular Weight: 389,41

Το προϊόν **5b** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 1.75 mmol (113.8 mg) αζιδίου του νατρίου, 1.75 mmol (0.244 ml) της τριαιθυλαμίνης, 1.75 mmol (0.208 ml) του βενζυλοβρωμιδίου, 1.75 mmol (449 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4b), 0.35 mmol (69.3 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.35 mmol (55.9 mg) θεικού χαλκού σε 15 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 5:5, με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 28.6% (194.6 mg)

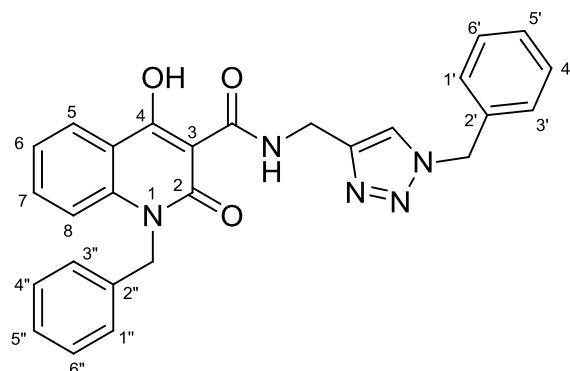
Σημείο τήξης της ένωσης : 146.2-146.7°C.

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.715 (s, 1H, 4-OH), 10.734 (br, 1H,N-H), 8.194 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.681 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.516 (s, 1H, N-CH=C-), 7.359 (m, 4H), 7.287 (m, 3H), 5.510 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.738 (br, 2H, NH-CH₂-), 3.646 (s, 3H, N-CH₃)

IR 3118.33 cm⁻¹ (ν̄, aromatic C-H), 2935.13 cm⁻¹ (ν̄, aliphatic C-H), 1631.43 cm⁻¹ (ν̄, C^O-N-H), 1590.99 cm⁻¹ (ν̄, N=N), 1563.99 cm⁻¹ (ν̄, N-H), 1340.28 cm⁻¹ (ν̄, C-N), 711.604 cm⁻¹ (δ̄, aromatic monosubstitution)

MS 390 m/z [M]⁺, 202 m/z [M-187]⁺, 144 m/z [M-OH-CH₃-215]⁺, 91 m/z [C₆H₅CH₃]⁺

5c) 1-benzyl-N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: C₂₇H₂₃N₅O₃

Molecular Weight: 465,50

Το προϊόν **5c** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 1.2 mmol (78 mg) αζιδίου του νατρίου, 1.2 mmol (167 μl) της τριαιθυλαμίνης, 1.2 mmol (143 μl) του βενζυλοβρωμιδίου, 1.2 mmol (401 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4c), 0.24 mmol (47.5 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.24 mmol (38.3 mg) θειικού χαλκού σε 15 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 5:5, με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 5.3% (29.5 mg)

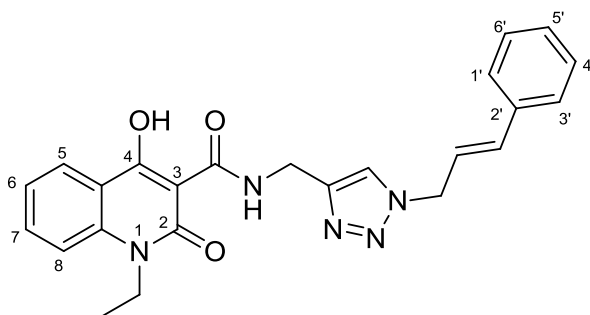
Σημείο τήξης της ένωσης: 187.6-188.4°C.

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 16.908 (s, 1H, 4-OH), 10.690 (br, 1H, N-H), 8.223 (dd, J=7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.543 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.504 (s, 1H, N-CH=C-), 7.363 (m, 3H), 7.301 (m, 4H), 7.245 (m, 3H), 7.162 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.506 (s, 4H, 2x N-CH-Ar), 4.731 (br, 2H, NH-CH₂-)

IR 3126.04 cm⁻¹ (ν̃, aromatic C-H), 1660.77 cm⁻¹ (ν̃, C^o-N-H), 1589.06 cm⁻¹ (ν̃, N=N), 1535.06 cm⁻¹ (ν̃, N-H), 1328.71 cm⁻¹ (ν̃, C-N), 725.104 cm⁻¹ (δ̃, aromatic monosubstitution)

MS 466 m/z [M]⁺, 438 m/z [M-OH-CO+4H]⁺, 161 m/z [M-307+3H]⁺, 144 m/z [M-215-OH-ArCH₃+2H]⁺

5d) (E)-N-((1-cinnamyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: $C_{24}H_{23}N_5O_3$

Molecular Weight: 429,47

Το προϊόν **5d** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 0.57 mmol (37.1 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.57 mmol (51 μ l) της τριαιθυλαμίνης, 0.57 mmol (112.3 mg) του cinnamyl-bromide, 0.57 mmol (153.6 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4a), 0.11 mmol (22.6 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.11 mmol (18.2 mg) θεικού χαλκού σε 10 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 5:5, με τη μορφή λευκού στερεού.

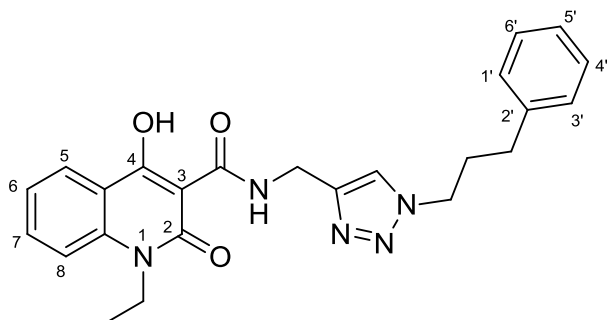
Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 5.9% (14.5 mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.721 (s, 1H, 4-OH), 10.774 (br, 1H, N-H), 8.219 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.677 (td, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.631 (s, 1H, N-CH=C-), 7.370 (m, 3H), 7.322 (m, 2H), 7.285 (m, 2H), 6.669 (d, J=15.6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 6.340 (dt, J=15.6, 6.6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 5.121 (dd, J=6.6, 1.2 Hz, 2H, NH-CH₂-), 4.758 (d, J=5.4 Hz, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 4.299 (q, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃), 1.322 (t, J=7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃)

IR >3000 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aromatic C-H), 2983.34 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aliphatic C-H), 1648.91 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, C=O), 1581.34 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, N=N), 1536.99 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, N-H), 1326.79 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, C-N), 763.673 cm⁻¹ (δ , aromatic monosubstitution)

MS 430 m/z [M]⁺, 187 m/z [M-245+3H]⁺, 117 m/z [cinnamyl group]⁺

5e) 1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-N-((1-(3-phenylpropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: $C_{24}H_{25}N_5O_3$
Molecular Weight: 431,49

Το προϊόν **5e** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 1.23 mmol (80 mg) αζιδίου του νατρίου, 1.23 mmol (171.6 μ l) της τριαιθυλαμίνης, 1.23 mmol (187.2 μ l) του 1-bromo-3-phenylpropane, 1.23 mmol (333 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4a), 0.25 mmol (49.5 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.25 mmol (39.9 mg) θειικού χαλκού σε 10 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 6:4, με τη μορφή λευκού στερεού.

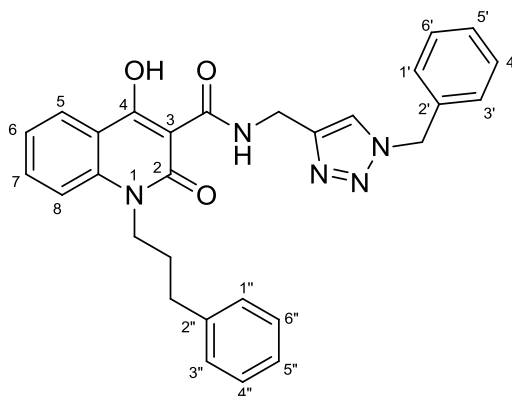
Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε ίση με 37.2% (197.4 mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃,d₁) δ (ppm), 16.753 (s, 1H, 4-OH), 10.784 (s, 1H, N-H), 8.231 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.684 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.577 (brs, 1H, N-CH=C-), 7.367 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.290 (m, 3H), 7.189 (m, 3H), 4.753 (s, 2H, NH-CH₂-), 4.323 (m, 4H, 2x N-CH₂-), 2.662 (t, J=6.6 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.261 (t, J=5.4 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.331 (t, J=6.6 Hz, N-CH₂-CH₃)

IR 3145.33 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aromatic C-H), 2935.13 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aliphatic C-H), 1637.27 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{N}-\text{H} \end{matrix}$), 1587.13 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, N=N), 1554.34 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, N-H), 1334.50 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, C-N), 748.245 cm⁻¹ (δ , aromatic monosubstitution)

MS 432 m/z [M]⁺, 216 m/z [M-215-1H]⁺, 234 m/z [M-201+3H]⁺, 189 m/z [M-243]⁺, 172 m/z [M-200]⁺, 117 m/z [phenylpropane group+2H]⁺, 91 m/z [C₆H₅CH₃]

5f) *N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-phenylpropyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide*



Chemical Formula: C₂₉H₂₇N₅O₃
Molecular Weight: 493,56

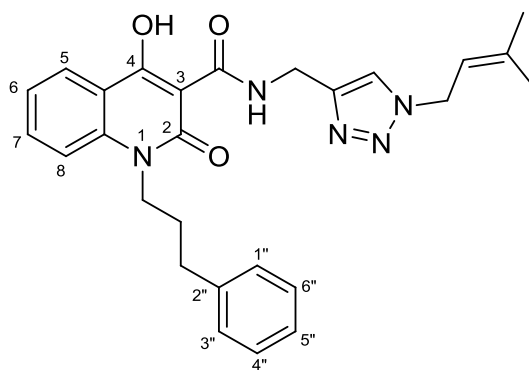
Το προϊόν **5f** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 0.55 mmol (35.8 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.55 mmol (76.8 μl) της τριαιθυλαμίνης, 0.55 mmol (65.3 μl) του βενζυλοβρωμιδίου, 0.55 mmol (200 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4f), 0.11 mmol (21.8mg) ασκορβικού νατρίου και 0.11 mmol (17.6 mg) θεικού χαλκού σε 8 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 6:4, με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 35.0% (95.1 mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.713 (s, 1H, 4-OH), 10.774 (s, 1H, N-H), 8.194 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.583 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.509 (bs, 1H, N-CH=C-), 7.354 (m, 3H), 7.252 (m, 4H), 7.219 (m, 4H), 7.082 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.511 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.732 (s, 2H, NH-CH₂), 4.231 (t, J=6 Hz, 2H, N-CH₂-), 2.662 (t, J=6.6 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.779 (t, J=7.2 Hz, 2H, -CH₂-Ar), 2.031 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

IR >3000 cm⁻¹ (ν̄, aromatic C-H), 2973.7 cm⁻¹ (ν̄, aliphatic C-H), 1619.91 cm⁻¹ (ν̄, C=O), 1563.99 cm⁻¹ (ν̄, N-H), 1328.71 cm⁻¹ (ν̄, C-N), 759.816 cm⁻¹ (δ̄, aromatic monosubstitution)

5g) 4-hydroxy-N-((1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1-(3-phenylpropyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: C₂₇H₂₉N₅O₃
Molecular Weight: 471,55

Το προϊόν **5g** παρασκευάζεται σύμφωνα με την γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 0.55 mmol (35.8 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.55 mmol (76.8 μ l) της τριαιθυλαμίνης, 0.55 mmol (63.9 μ l) του prenyl-bromide, 0.55 mmol (200 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4f), 0.11 mmol (21.8mg) ασκορβικού νατρίου και 0.11 mmol (17.6 mg) θεικού χαλκού σε 8 ml t-ButOH/H₂O 1:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα υπόκειται κατάλληλη επεξεργασία και το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 6:4, με τη μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 3.8% (9.9 mg).

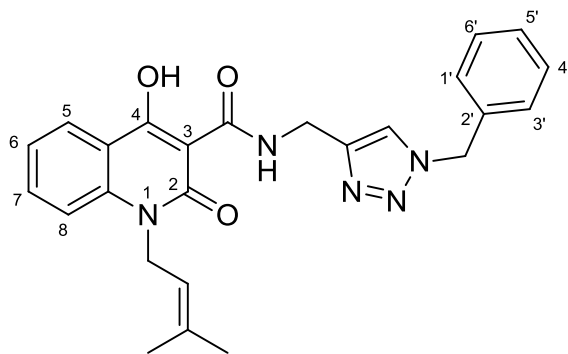
¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.807 (s, 1H, 4-OH), 10.758 (s, 1H, N-H), 8.223 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.610 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.566 (s, 1H, N-CH=C-), 7.328 (t, J=7.2 Hz, H), 7.286 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.253 (m, 3H), 7.110 (d, J=9 Hz, 1H), 5.451 (t, J=7.2 Hz, 1H, N-CH₂-CH=C), 4.961 (d, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH=), 4.768 (br, 2H, NH-CH₂), 4.260 (t, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃-), 2.806 (t, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.060 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 1.816 (br, 6H, 2X-CH₃)

IR 3455.81 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, R-OH), >3000 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aromatic C-H), 2929.34 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, aliphatic C-H), 1619.91 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, C^O-N-H), 1565.92 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, N-H), 1338.36 cm⁻¹ ($\tilde{\nu}$, C-N), 757.888 cm⁻¹ (δ , aromatic monosubstitution)

3.2.4 Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίων με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας

Για τη σύνθεση των ενώσεων **6a-6c**, σε ειδικό γυάλινο σκεύος quartz προστίθεται συγκεκριμένη ποσότητα καρβοξαμιδίου με αζίδιο του νατρίου, τριαιθυλαμίνη, ασκορβικό νάτριο, θειικό χαλκό και το επιθυμητό βρωμίδο σε κατάλληλη αναλογία. Σαν διαλύτης χρησιμοποιείται κατάλληλη ποσότητα tert-BuOH/H₂O σε αναλογία 1:1. Οι συνθήκες που ορίζονται κατά την ακτινοβόληση των μειγμάτων με μικροκυματική ακτινοβολία είναι η παροχή ακτινοβολίας ισχύος 100-150 W, η εσωτερική θερμοκρασία μίγματος T₁ = 125°C και η θερμοκρασία θαλάμου T₂=130-135°C. Επιπλέον, ορίζεται ο χρόνος που απαιτείται ώστε οι θερμοκρασίες T₁ και T₂ να φτάσουν τις επιθυμητές τιμές της αντίδρασης ίσος με 10-12 λεπτά, ο χρόνος της αντίδρασης ίσος με 10-12 λεπτά και ο χρόνος ψύξης του μίγματος και του θαλάμου ίσος με 10 λεπτά. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το σκεύος τοποθετείται σε παγόλουτρο προς καταβύθιση στερεού. Το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκπλύσεις με νερό, ενώ για τον καθαρισμό του πραγματοποιείται χρωματογραφική στήλη με silica gel σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα κατάλληλης αναλογίας.

6a) *N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-4-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide*



Chemical Formula: C₂₅H₂₅N₅O₃
Molecular Weight: 443,50

Η σύνθεση της ένωσης **6a** με την βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε ειδικό σκεύος quartz αντιδρούν 0,44 mmol (136.6 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4d) με 0,44 mmol (28.6 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,44 mmol (61.3 μl) τριαιθυλαμίνης, 0,44 mmol (52.3 μl) βενζυλοβρωμιδίου, 0,09 mmol (17.8 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.09 mmol (14.4 mg) θειικού χαλκού διαλυμένα σε περίπου 8 ml διαλύτη t-BuOH/H₂O 1:1. Οι συνθήκες της αντίδρασης ορίζονται ως ακτινοβολία ισχύος 100W σε θερμοκρασίες T₁=125°C και T₂=130°C. Τόσο ο χρόνος θέρμανσης, όσο και ο χρόνος αντίδρασης και ο χρόνος ψύξης ορίστηκαν ίσοι με 10 λεπτά ο καθένας. Το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 6:4.

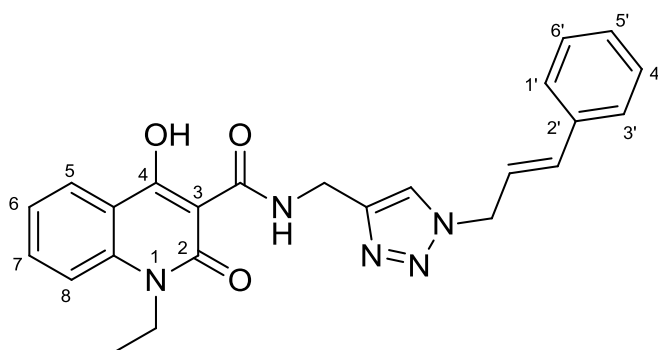
Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 42.0% (82mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 16.724 (s, 1H, C-OH), 10.741 (br, 1H, N-H), 8.204 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.650 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.500 (s, 1H, N-CH=C-), 7.357 (m, 3H), 7.279 (m, 4H), 5.503 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 5.076 (t, J=5.4 Hz, 1H, N-CH₂-CH=), 4.863 (d, J=4.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH=), 4.723 (br, 2H, NH-CH₂-), 1.867 (s, 3H, -CH₃), 1.718 (s, 3H, -CH₃)

IR >3000 cm⁻¹ (ν̄, aromatic C-H), 2973.7 cm⁻¹ (ν̄, aliphatic C-H), 1646.91 cm⁻¹ (ν̄, C=O), 1563.99 cm⁻¹ (ν̄, N-H), 1319.07 cm⁻¹ (ν̄, C-N), 757.888 cm⁻¹ (δ̄, aromatic monosubstitution)

MS 444 m/z [M]⁺, 274 m/z [M-173+3H]⁺, 220 m/z [M-271+2Na]⁺, 188 m/z [M-257]⁺, 144 m/z [M-215-OH-ArCH₃]⁺+2H, 91 m/z [C₆H₅CH₃]⁺

6b) (E)-N-((1-cinnamyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1-ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: C₂₄H₂₃N₅O₃

Molecular Weight: 429,47

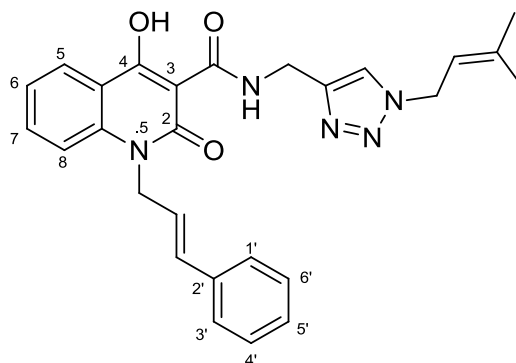
Η σύνθεση της ένωσης **6b** με την βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε ειδικό σκεύος quartz αντιδρούν 0,30 mmol (67.5 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4a) με 0.30 mmol (19.5 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.30 mmol (41.9 μl) τριαιθυλαμίνης, 0.30 mmol (59.1 mg) cinnamyl bromide, 0.06 mmol (11.9 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.06 mmol (9.6 mg) θεικού χαλκού διαλυμένα σε περίπου 7 ml διαλύτη t-BuOH/H₂O 1:1. Οι συνθήκες της αντίδρασης ορίζονται ως ακτινοβολία ισχύος 100W σε θερμοκρασίες T₁=125°C και T₂=130°C. Ο χρόνος θέρμανσης ορίστηκε ίσος με 12 λεπτά, ενώ ο χρόνος αντίδρασης και ο χρόνος ψύξης ορίστηκαν ίσοι με 10 λεπτά ο καθένας. Το τελικό καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE και EtOAc αναλογίας 6:4.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 30.3% (39 mg)

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.690 (s, 1H, 4-OH), 10.785 (br, 1H, N-H), 8.223 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.680 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7.648 (s, 1H, N-CH=C-), 7.369 (m, 3H), 7.326 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.288 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.678 (d, J=15.6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 6.340 (dt, J=15.6, 6.6 Hz, 1H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 5.128 (br, 2H, NH-CH₂-), 4.771 (d, J= 5.4 Hz, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ar), 4.302 (q, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-CH₃), 1.323 (t, J= 7.2 Hz, 3H, N-CH₂-CH₃)

IR 3446.17 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, R-OH), $>3000 \text{ cm}^{-1}$ ($\tilde{\nu}$, aromatic C-H), $<3000 \text{ cm}^{-1}$ ($\tilde{\nu}$, aliphatic C-H), 1648.84 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-\text{H}$), 1581.34 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, N=N), 1536.99 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, N-H), 1324.86 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, C-N), 763.673 cm^{-1} ($\tilde{\delta}$, aromatic monosubstitution)

6c) 1-cinnamyl-4-hydroxy-N-((1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamide



Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$
Molecular Weight: 469,53

Η σύνθεση της ένωσης 6c με την βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας πραγματοποιείται σύμφωνα με την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σωλήνα quartz αντιδρούν 0,25 mmol (90.0 mg) του καρβοξαμιδίου (ένωση 4g) με 0.25 mmol (24.7 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.25 mmol (34.9 μl) τριαιθυλαμίνης, 0.25 mmol (44.2 μl) prenyl bromide, 0.05 mmol (9.9 mg) ασκορβικού νατρίου και 0.05 mmol (8.0 mg) θεικού χαλκού διαλυμένα σε περίπου 5.5 ml διαλύτη t-BuOH/ H_2O 1:1. Οι συνθήκες της αντίδρασης ήταν ακτινοβολία ισχύος 150W σε θερμοκρασίες $T_1=125^\circ\text{C}$ και $T_2=130^\circ\text{C}$. Ο χρόνος θέρμανσης, όσο και ο χρόνος αντίδρασης ορίστηκαν ίσοι με 12 λεπτά ο καθένας, ενώ ο χρόνος ψύξης ίσος με 10 λεπτά. Το προϊόν που παραλαμβάνεται από την διήθηση περνάει από χρωματογραφική στήλη για καθαρισμό.

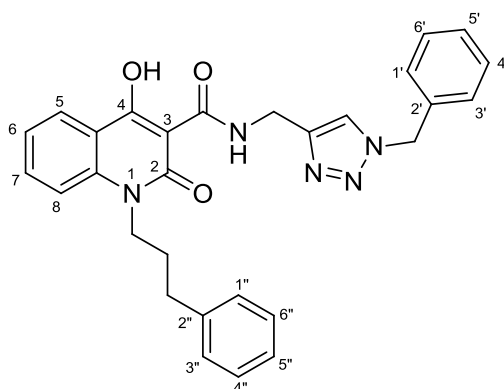
Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 11.9% (14 mg).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm), 16.889 (s, 1H, 4-OH), 10.696 (s, 1H, N-H), 8.244 (d, $J=7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.655 (td, $J=8.4, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.546 (s, 1H, N-CH=C-), 7.396 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, H), 7.312 (m, 3H), 7.281 (m, 2H), 7.209 (m, 1H), 6.483 (d, $J=15.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.277 (dt, $J=16.2, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.422 (t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 1H, N-CH₂-CH=C), 5.058 (br, 2H, NH-CH₂), 4.935 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 2H, N-CH₂-CH=), 4.758 (d, $J=6 \text{ Hz}$, 2H, N-CH₂-CH=), 1.788 (br, 6H, 2X-CH₃)

IR 3502.1 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, R-OH), 3127.97 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, aromatic C-H), 2935.13 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, aliphatic C-H), 1631.43 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-\text{H}$), 1563.99 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, N=N) 1321 cm^{-1} ($\tilde{\nu}$, C-N), 763.678 cm^{-1} ($\tilde{\delta}$, aromatic monosubstitution)

3.2.5 Σύνθεση του υβριδικού μορίου 7 με τη χρήση του DES ασκορβικό οξύ-χολίνη

7) *N-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-4-hydroxy-2-oxo-1-(3-phenylpropyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamide*



Chemical Formula: C₂₉H₂₇N₅O₃
Molecular Weight: 493,56

Η σύνθεση του υβριδικού μορίου κινολινονης-τριαζολίου **7** πραγματοποιήθηκε με χρήση ενός βαθέως ευτηκτικού μίγματος (DES), το οποίο παρασκευάστηκε από ασκορβικό οξύ και χολίνη. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.28 mmol (100.0 mg) του καρβοξαμιδίου **4f**, 0.28 mmol (18.2 mg) αζιδίου του νατρίου, 0.28 mmol (39.0 μl) τριαιθυλαμίνης, 0.28 mmol (33.3 μl) βενζυλοβρωμιδίου, 0.06 mmol (9.6 mg) θειικού χαλκού και 2g του DES διαλυμένα σε περίπου 2ml νερό. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Μετά το τέλος της αντίδρασης, προστίθεται νερό στο μίγμα και ακολουθείται εκχύλιση τρεις φορές με διχλωρομεθάνιο (DCM). Συλλέγεται η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με NaSO₄, και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προϊόν που παραλαμβάνεται καθαρίζεται με χρωματογραφική στήλη σε silica gel με την κατάλληλη αναλογία πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 9.6% (13.6 mg).

¹HNMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm), 16.696 (s, 1H, 4-OH), 10.746 (s, 1H, N-H), 8.191 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.582 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.512 (s, 1H, N-CH=C-), 7.357 (m, 3H), 7.285 (m, 5H), 7.225 (m, 3H), 7.081 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.512 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 4.735 (br, 2H, NH-CH₂), 4.229 (t, J=7.2 Hz, 2H, N-CH₂-), 2.662 (t, J=6.6 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar), 2.777 (t, J=7.8 Hz, 2H, -CH₂-Ar), 2.029 (quint, J=7.8 Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Ar)

IR 3465.46 cm⁻¹ (ν̄, R-OH), >3000 cm⁻¹ (ν̄, aromatic C-H), 2931.27 cm⁻¹ (ν̄, aliphatic C-H), 1619.91 cm⁻¹ (ν̄, C=O), 1563.99 cm⁻¹ (ν̄, N=N) 1328.71 cm⁻¹ (ν̄, C-N), 759.816 cm⁻¹ (δ̄, aromatic monosubstitution)

4 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ-ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

4.1 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

[67][68]

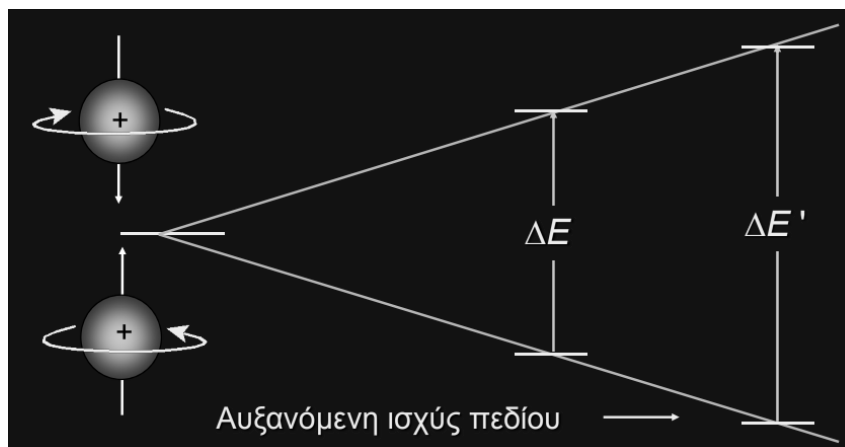
4.1.1 Αρχή λειτουργίας

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) βασίζεται στην ιδιότητα ορισμένων πυρήνων να απορροφούν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αντίστοιχη με την διαφορά ενέργειας μεταξύ δύο καταστάσεων πυρηνικού spin, όταν αυτοί βρεθούν σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Η φασματοσκοπία NMR χρησιμοποιείται για τον δομικό προσδιορισμό ενώσεων και βρίσκει εφαρμογές στην οργανική χημεία, στην φαρμακευτική, στην ιατρική, στην επιστήμη των πολυμερών και αλλού.

Σύμφωνα με την κβαντική θεωρία, οι πυρήνες έχουν την ιδιότητα της αυτοστροφορμής (spin), δηλαδή έχουν την ικανότητα να περιστρέφονται γύρω από έναν άξονα με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν στροφορμή. Η μέγιστη συνιστώσα της στροφορμής είναι κβαντισμένη και επομένως μπορεί να είναι ακέραιο ή ημιακέραιο πολλαπλάσιο του $h/2\pi$, όπου h η σταθερά του Planck. Κάθε πυρήνας έχει $2I+1$ ενεργειακές καταστάσεις, όπου I ο κβαντικός αριθμός του spin, ο οποίος παίρνει τιμές $0, 1/2, 1, 3/2$ κ.ο.κ.. Οι πυρήνες μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες:

- Πυρήνες με άρτιο ατομικό και μαζικό αριθμό, όπως $^{16}_8O$ και $^{32}_{16}S$, για τους οποίους ισχύει $I=0$ και δεν παρουσιάζουν μαγνητικές ιδιότητες και επομένως δεν δίνουν φάσματα NMR
- Πυρήνες με περιττό μαζικό αριθμό και περιττό ή άρτιο ατομικό αριθμό, όπως 1_1H , $^{13}_6C$ και $^{19}_9F$, των οποίων τα spin παίρνουν τιμές περιττά ακέραια πολλαπλάσια του $1/2$
- Πυρήνες με άρτιο μαζικό αριθμό και περιττό ατομικό αριθμό, όπως 2_1H και $^{14}_7N$, των οποίων τα spin παίρνουν ακέραιες τιμές

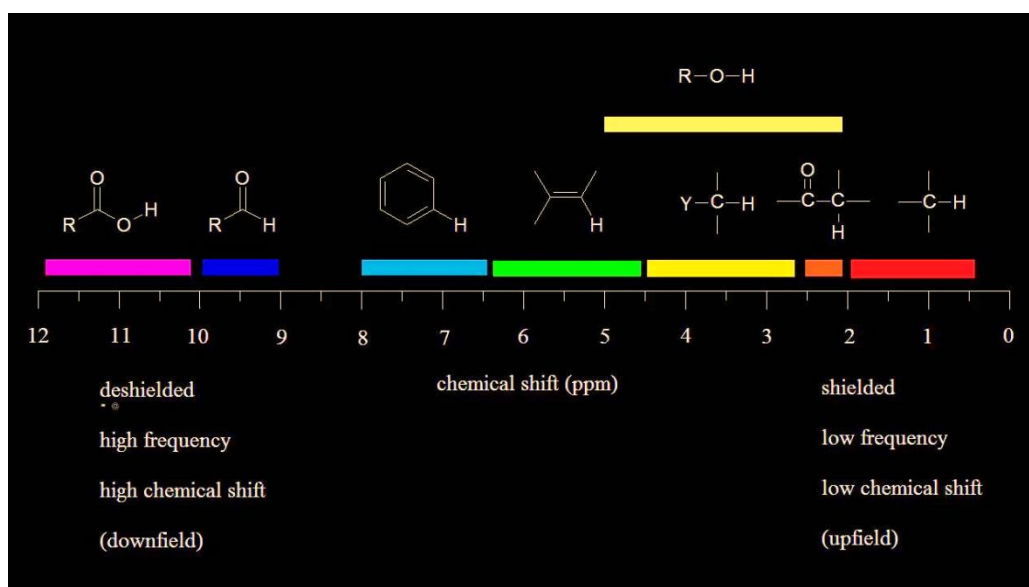
Όταν ένας πυρήνας έχει τιμή spin $1/2$ τότε το I μπορεί να πάρει τις τιμές $+ 1/2$ (χαμηλότερη ενέργεια) και $- 1/2$ (υψηλότερη ενέργεια). Απουσία μαγνητικού πεδίου η κατανομή των πυρηνικών spin είναι τυχαία, ενώ όταν εφαρμοστεί ένα μαγνητικό πεδίο ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντιπαράλληλα με το μαγνητικό πεδίο. Παρουσία ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο πεδίο των ραδιοκυμάτων, απορροφάται ενέργεια από τους χαμηλότερης ενέργειας πυρήνες οι οποίοι μεταβαίνουν στην υψηλότερη ενεργειακά κατάσταση με αναστροφή του spin. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συντονισμός και όσο αυξάνεται η ισχύς του επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου τόσο αυξάνεται η διαφορά μεταξύ των δύο ενεργειακών καταστάσεων και τόσο μεγαλύτερη ενέργεια απαιτείται για την περιστροφή του spin.



Εικόνα 62 Σχέση Ενεργειακής Διαφοράς ΔE μεταξύ πυρήνων και Ισχύς Πεδίου

Το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο το οποίο επιβάλλεται δεν επηρεάζει μόνο τους πυρήνες αλλά και τα ηλεκτρόνια, τα οποία επάγουν κι αυτά με την σειρά τους μαγνητικό πεδίο το οποίο είναι αντίθετο με το εξωτερικό πεδίο. Δεδομένου ότι κάθε πυρήνας περιβάλλεται από ένα νέφος ηλεκτρονίων, το συνιστάμενο μαγνητικό πεδίο που επιβάλλεται στον κάθε πυρήνα διαφέρει ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται, καθώς το επαγόμενο μαγνητικό πεδίο προστατεύει τους πυρήνες και χρειάζεται ισχυρότερο εξωτερικό πεδίο για να ταιριάζει η διαφορά ενέργειας μεταξύ των καταστάσεων spin με την ενέργεια της ακτινοβολίας.

Ο βαθμός με τον οποίο ένας πυρήνας προστατεύεται μετράται με την χημική μετατόπιση. Η χημική μετατόπιση μετριέται σε ppm και όσο μεγαλύτερη είναι η προστασία ενός πυρήνα τόσο μικρότερη είναι η χημική μετατόπιση. Ηλεκτραρνητικοί υποκαταστάτες μειώνουν την προστασία των πυρήνων, ενώ πρωτόνια τα οποία είναι συνδεδεμένα με διπλό δεσμό είναι λιγότερο προστατευμένα από αυτά τα οποία ενώνονται με απλούς δεσμούς.

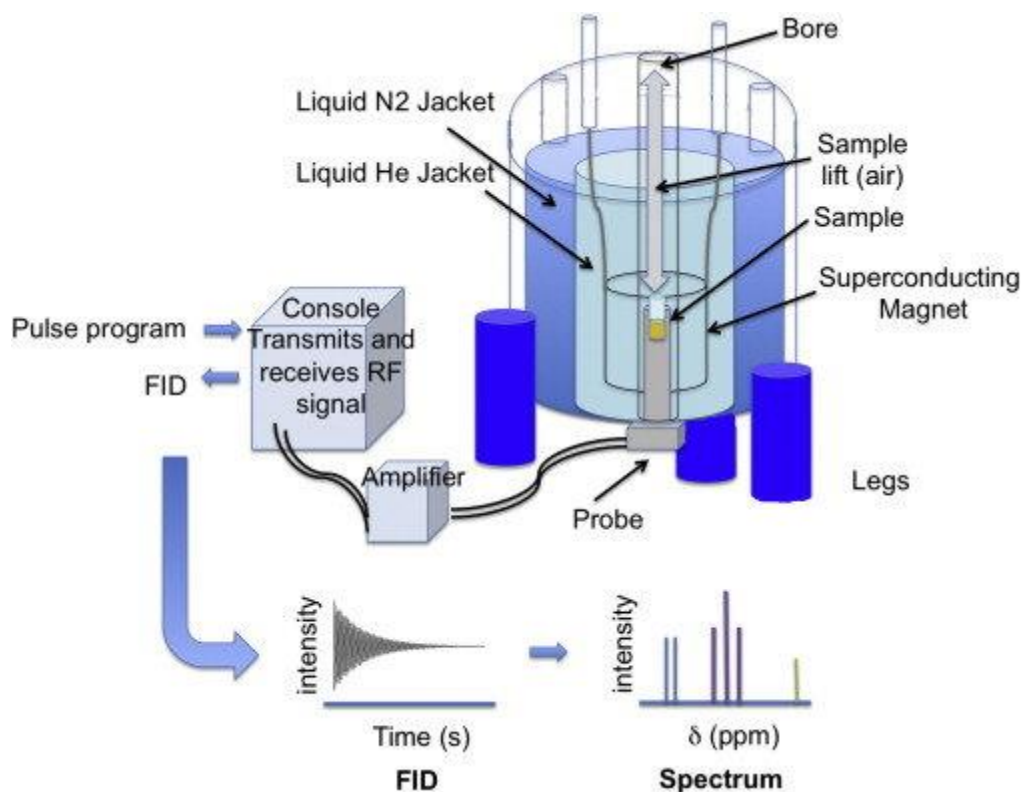


Εικόνα 63 Χημικές μετατοπίσεις χαρακτηριστικών ομάδων

4.1.2 Οργανολογία

Το πρώτο φασματόμετρο NMR υψηλής διακριτικότητας χρησιμοποιήθηκε το 1953. Πλέον χρησιμοποιούνται δύο τύποι οργάνων NMR, τα φασματόμετρα συνεχούς κύματος (continuous wave, CW) και τα παλμικά φασματόμετρα (pulsed) ή φασματόμετρα μετασχηματισμού Fourier (FT-NMR). Και στις δύο περιπτώσεις τα φασματόμετρα λειτουργούν με την επιβολή ισχυρού μαγνητικού πεδίου της τάξης αρκετών tesla. Η διαφορά τους έγκειται στο ότι στα φασματόμετρα συνεχούς κύματος η συχνότητα σαρώνεται με αργό ρυθμό και καταγράφεται ένα σήμα απορρόφησης, ενώ στα παλμικά φασματόμετρα το δείγμα ακτινοβολείται με περιοδικούς παλμούς ενέργειας στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων, οι οποίοι έχουν κάθετη διεύθυνση στο μαγνητικό πεδίο και έπειτα μέσω μετασχηματισμού Fourier το σήμα μετατρέπεται σε φάσμα.

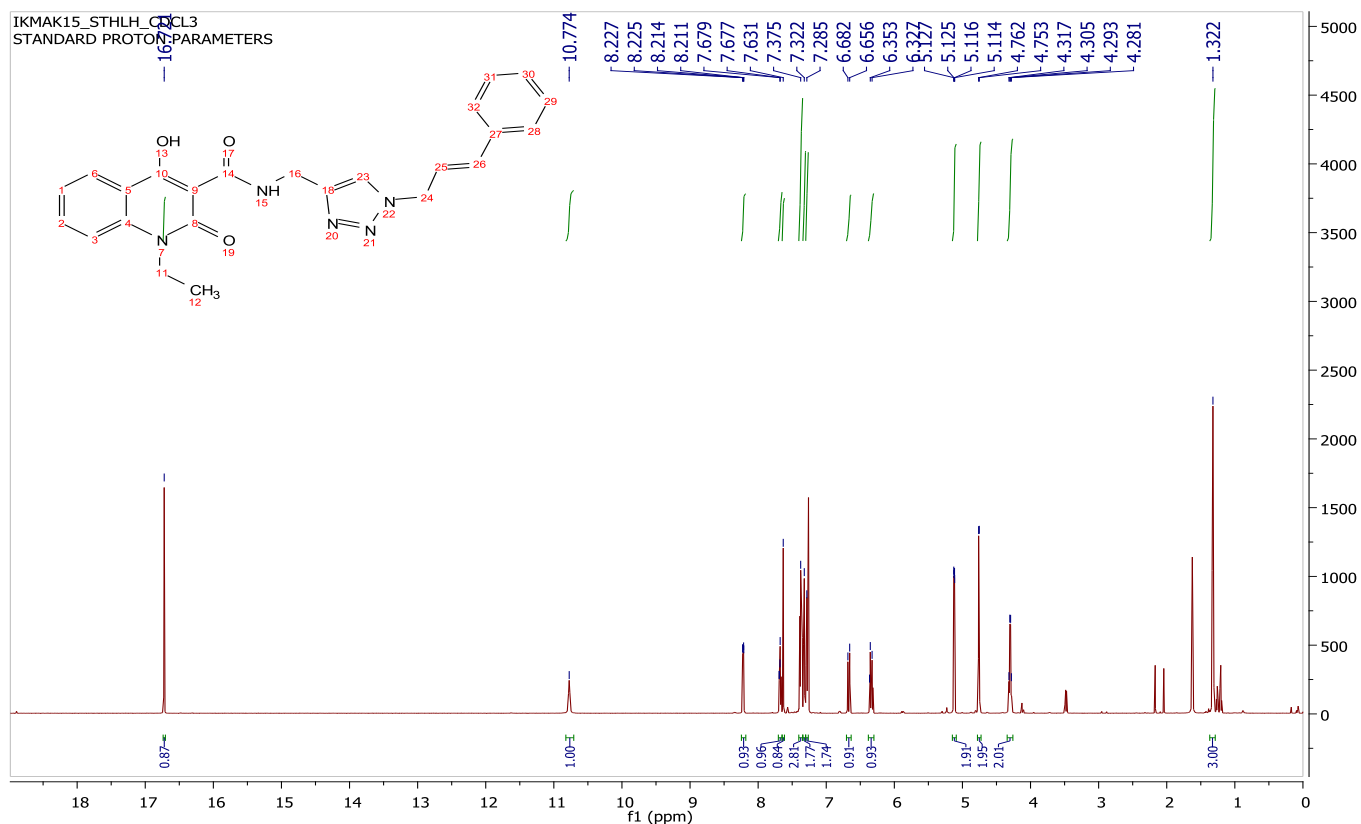
Συνοπτικά, στα παλμικά φασματόμετρα, τα οποία χρησιμοποιούνται επί το πλείστον, η ακτινοβολία ραδιοσυχνοτήτων παράγεται από μία γεννήτρια συχνοτήτων και το σήμα από εκεί οδηγείται σε ένα ενισχυτή, ο οποίος δημιουργεί ένα έντονο παλμό ραδιοσυχνότητας στο πηνίο εκπομπής. Η παραγόμενη ακτινοβολία στην συνέχεια πηγαίνει στο περιβαλλόμενο από πηνίο δείγμα με το οποίο αλληλεπιδρά. Το παραγόμενο σήμα συλλέγεται από το πηνίο, το οποίο λειτουργεί ως δέκτης, ενισχύεται και μεταφέρεται σε ανιχνευτή. Τέλος μέσω του μετασχηματισμού Fourier μετατρέπεται στο τελικό φάσμα. Η διάρκεια, το πλάτος, η κυματομορφή και η φάση του παλμού ορίζονται από τον χειριστή μέσω του ηλεκτρονικού υπολογιστή.



Εικόνα 64 Σχηματική αναπαράσταση φασματόμετρου NMR

4.1.3 Ανάλυση φάσματος ^1H NMR

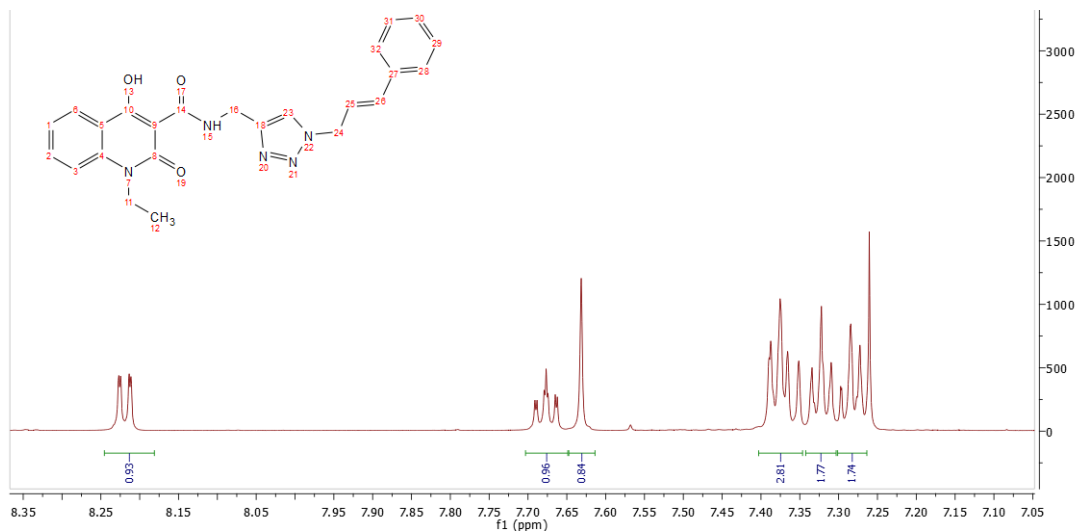
Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **5d**.



Εικόνα 65 Φάσμα ^1H NMR της ένωσης **5d**

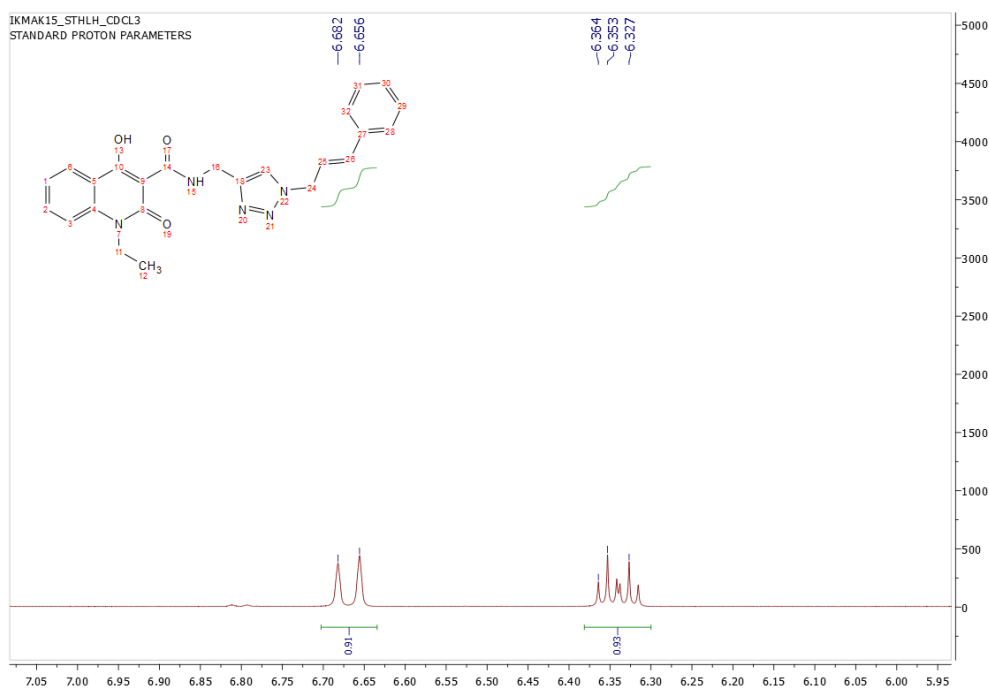
Στα χαμηλά πεδία του φάσματος, τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια εμφανίζονται με δύο κορυφές, οι οποίες ολοκληρώνονται για ένα πρωτόνιο η καθεμία. Πιο συγκεκριμένα, στα 16.721 ppm απορροφά το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας της 4 θέσης του δακτυλίου της κινολινόνης και δίνει μία απλή κορυφή, ενώ στα 10.774 ppm απορροφά το πρωτόνιο το οποίο είναι ενωμένο με το άζωτο του αμιδικού δεσμού και εμφανίζεται στο φάσμα με μία απλή ευρεία κορυφή.

Στην συνέχεια, στο εύρος χημικών μετατοπίσεων από 8.3 ppm έως 7.2 ppm εμφανίζονται όλα τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης με πέντε κορυφές, μία διπλή διπλών, μία τριπλή διπλών, μία πολλαπλή και δύο τριπλές, οι οποίες ολοκληρώνουν συνολικά για εννιά πρωτόνια. Επιπλέον, στο εύρος αυτό και συγκεκριμένα στα 7.631 ppm εμφανίζεται μία απλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του άνθρακα του τριαζολίου, η οποία είναι καθοριστική για την επαλήθευση της σύνθεσης του τριαζολίου.



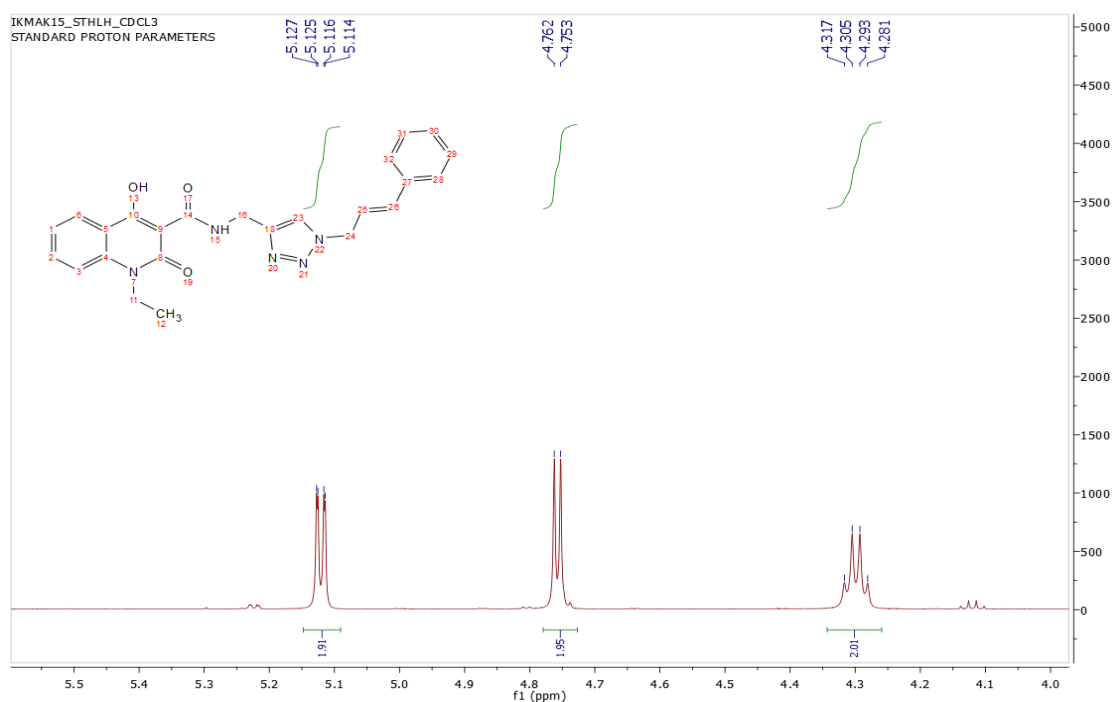
Εικόνα 66 Περιοχή αρωματικών πρωτονίων της ένωσης 5d

Έπειτα, στα 6.669 ppm και στα 6.340 ppm εμφανίζονται δύο κορυφές, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και οι οποίες αποδίδονται στα πρωτόνια των ανθράκων που είναι συνδεδεμένα με διπλό δεσμό, καθώς και οι δύο κορυφές παρουσιάζουν μία σταθερά σύζευξης $J=15.6$ Hz, η οποία επιβεβαιώνει την ύπαρξη του διπλού δεσμού και μάλιστα trans γεωμετρίας. Αναλυτικότερα, στα 6.669 ppm παρατηρείται μία διπλή κορυφή, η οποία αποδίδεται στο πρωτόνιο του άνθρακα του διπλού δεσμού, που είναι συνδεδεμένος με τον αρωματικό δακτύλιο. Από την άλλη, στα 6.340 ppm εμφανίζεται μία κορυφή διπλή τριπλών, η οποία αποδίδεται στο πρωτόνιο του άλλου άνθρακα του διπλού δεσμού και έχει αυτή την μορφή καθώς από την μία αλληλεπιδρά ισχυρά με τον άνθρακα του διπλού δεσμού, ο οποίος έχει ένα πρωτόνιο και εκεί οφείλεται η διπλή κορυφή, και από την άλλη αλληλεπιδρά λιγότερο ισχυρά με τον γειτονικό άνθρακα, ο οποίος έχει δύο πρωτόνια και εκεί οφείλεται η σχάση τριπλής.



Εικόνα 67 Κορυφές trans γεωμετρίας πρωτονίων της ένωσης 5d

Στην συνέχεια, μεταξύ 5.2 και 4.2 ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια των οξυγονωμένων ανθράκων. Στα 5.121 ppm εμφανίζεται μία κορυφή διπλή-διπλών η οποία ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια και αποδίδεται στο μεθυλένιο που συνδέει τον δακτύλιο του τριαζολίου με το αμίδιο (NH-CH₂-). Εδώ, τα δύο πρωτόνια αυτά δεν είναι χημικά ισοδύναμα, καθώς το περιβάλλον του καθενός είναι πολύ διαφορετικό, με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να εμφανίζονται με αυτή την μορφή στο φάσμα. Στα 4.758 ppm απορροφά το μεθυλένιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο του τριαζολίου και εμφανίζεται με μία διπλή κορυφή που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια, ενώ στα 4.299 ppm απορροφά το μεθυλένιο της αιθυλ-ομάδας που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο της κινολονόνης και εμφανίζεται με μία τετραπλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια. Τέλος, τα πιο προστατευμένα πρωτόνια εμφανίζονται στα 1.322 με μία τριπλή κορυφή που ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στο μεθύλιο της αιθυλ-ομάδας του ετεροατόμου της κινολινόνης.



Εικόνα 68 Οξυγονωμένα πρωτόνια της ένωσης 5d

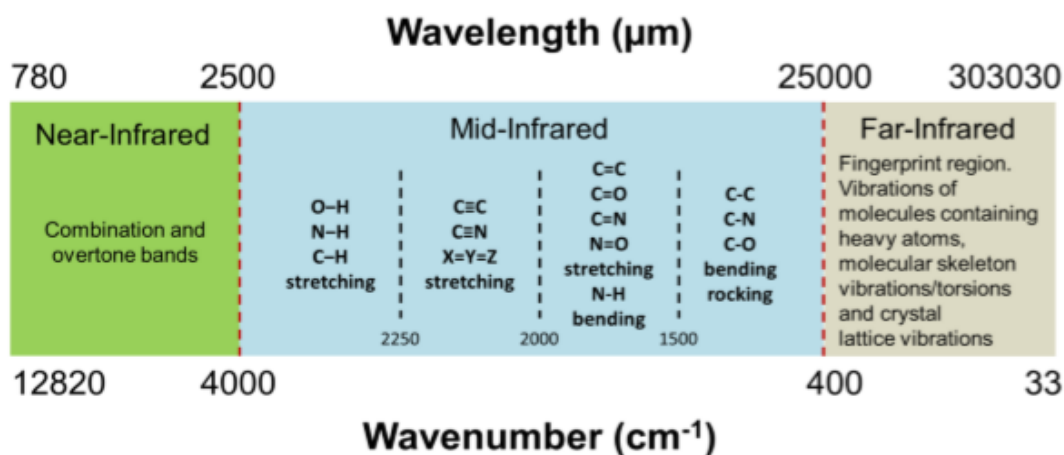
4.2 Φασματοσκοπία Υπερύθρου (IR) [69], [70]

4.2.1 Αρχή λειτουργίας

Η υπέρυθη φασματοσκοπία εκμεταλλεύεται την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στην περιοχή του υπέρυθρου για τον προσδιορισμό και την αναγνώριση μοριακών δομών. Η τεχνική στηρίζεται στην ικανότητα των μορίων να απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Η ενέργεια αυτή που έχει απορροφηθεί μεταβάλλει την κατάσταση των μορίων μέσα σε μία ένωση, το οποίο εκφράζεται με αλλαγές στην συχνότητα και στο εύρος των μοριακών δονήσεων, οι οποίες μετριούνται και καταγράφονται, δημιουργώντας το φάσμα IR.

Η υπέρυθη ακτινοβολία στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα βρίσκεται ανάμεσα στο ορατό φάσμα και στην περιοχή των μικροκυμάτων, δηλαδή μεταξύ 0,7 μm και 300 μm και διακρίνεται σε τρεις περιοχές:

- Το *εγγύς* υπέρυθρο φάσμα, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 0,7 μm και 2,5 μm και αντιστοιχεί σε κυματαριθμούς από 14.000 έως 4000 cm^{-1} . Είναι φτωχό σε απορροφήσεις, ενώ αποτελείται από υπέρτονες και συνδυασμένες ταινίες, οι οποίες προκύπτουν από τις δονήσεις στο μέσο υπέρυθρο φάσμα.
- Το *μέσο* υπέρυθρο φάσμα, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 2,5 μm και 25 μm και αντιστοιχεί σε κυματαριθμούς από 4000 έως 400 cm^{-1} . Παρέχει πληροφορίες για την δομή των περισσότερων οργανικών ενώσεων.
- Το *άπω* υπέρυθρο φάσμα, το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 25 μm και 300 μm και αντιστοιχεί σε κυματαριθμούς από 400 έως 10 cm^{-1} . Έχει ερευνηθεί λιγότερο τις άλλες δύο περιοχές και παρέχει πληροφορίες για μόρια τα οποία περιέχουν βαριά άτομα.

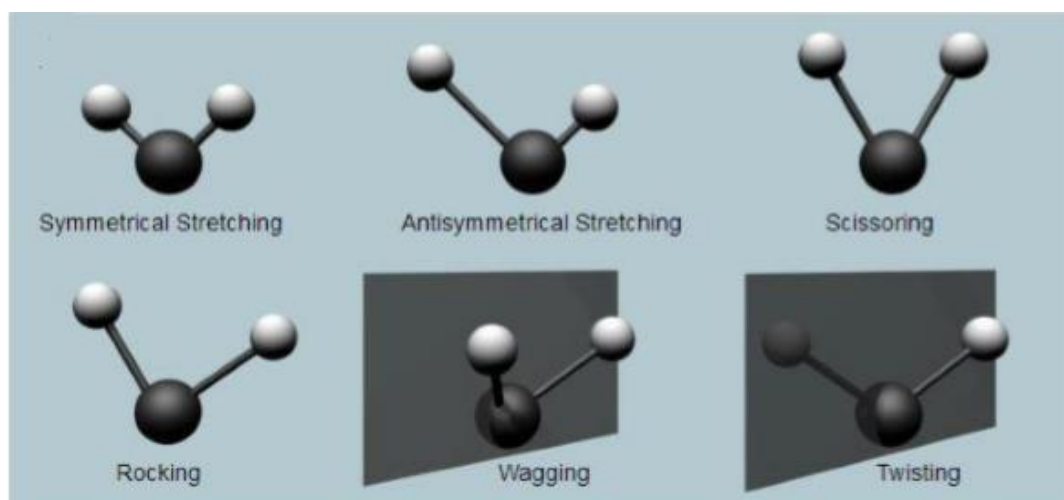


Εικόνα 69 Περιοχές υπέρυθρης ακτινοβολίας

Την δυνατότητα απορρόφησης υπέρυθρης ακτινοβολίας δεν την έχουν όλα τα μόρια. Για να είναι μία δονητική μετάπτωση ενεργή στην απορρόφηση πρέπει οι δονήσεις και οι περιστροφές των ατόμων να έχουν μία διαρκή μεταβολή της διπολικής ροπής και η μετάπτωση να συμβαίνει μεταξύ διαδοχικών ενεργειακών επιπέδων. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα διατομικά μόρια που αποτελούνται από όμοια άτομα δεν είναι ενεργά υπέρυθρες ενώσεις καθώς δεν εμφανίζουν μεταβολή στην διπολική τους ροπή.

Τα φάσματα πολυατομικών μορίων, τα οποία έχουν την δυνατότητα απορρόφησης υπέρυθρης ακτινοβολίας, είναι πολύπλοκα και συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ατόμων στην ένωση, τόσο πιο δύσκολο να αναλυθεί είναι ένα φάσμα IR. Για να υπολογιστεί ο αριθμός των δυνατών δονήσεων ενός μορίου αρκεί να υπολογιστούν οι βαθμοί ελευθερίας του. Έχει βρεθεί ότι ένα μη γραμμικό μόριο διαθέτει $3N-6$ δονητικούς βαθμούς ελευθερίας, όπου N ο αριθμός των ατόμων της ένωσης, οι οποίοι περιγράφουν τις ταλαντώσεις του μορίου και ένα γραμμικό μόριο $3N-5$ βαθμοί ελευθερίας αντίστοιχα. Οι βασικοί αυτοί τρόποι δόνησης ($3N-6$ ή $3N-5$) ονομάζονται κανονικοί τρόποι δόνησης (normal vibration modes) και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- **Δονήσεις τάσεις (stretching vibrations)** : Παράγονται όταν δύο άτομα ενωμένα με έναν δεσμό πάλλονται συνεχώς μεταξύ τους, μεταβάλλοντας την μεταξύ τους απόσταση κατά μήκος του άξονα του δεσμού. Οι δονήσεις αυτές μπορεί να είναι είτε μεμονωμένες είτε συζευγμένες, οι οποίες με την σειρά τους χωρίζονται σε συμμετρικές και ασύμμετρες.
- **Δονήσεις κάμψης (bending vibrations)** : Χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι η συνεχής μεταβολής της γωνίας μεταξύ δύο δεσμών και χωρίζονται σε:
 1. **Δονήσεις ψαλιδιού ή παραμόρφωσης (scissoring or deforming vibrations)**: Παράγονται όταν δύο άτομα τα οποία είναι συνδεδεμένα με ένα κεντρικό, κινούνται εμπρός πίσω εντός του επιπέδου ισορροπίας (in-plane) και προς την μεταξύ τους διεύθυνση
 2. **Δονήσεις αιώρησης (rocking vibrations)**: Παράγονται όταν μία δομική μονάδα τριών μη γραμμικών ατόμων κινείται μπρος πίσω εντός του επιπέδου ισορροπίας (in-plane) που σχηματίζουν οι δεσμοί και τα άτομα
 3. **Δονήσεις σείσης (wagging vibrations)**: Παράγονται όταν μία δομική μονάδα τριών μη γραμμικών ατόμων κινείται εκτός του πεδίου ισορροπίας (out-of-plane) που σχηματίζουν οι δεσμοί και τα άτομα
 4. **Δονήσεις συστροφής (twisting vibrations)**: Παράγονται όταν μία δομική μονάδα τριών ατόμων συστρέφεται γύρω από τον δεσμό σύνδεσης με το υπόλοιπο τμήμα του μορίου εκτός του πεδίου ισορροπίας (out-of-plane)



Εικόνα 70 Κανονικοί τρόποι δόνησης

Οι δονήσεις τάσεις, οι οποίες συμβολίζονται με $\tilde{\nu}$, απαιτούν μεγαλύτερες ενέργειες από τις δονήσεις κάμψης, οι οποίες συμβολίζονται με δ .

Στα πραγματικά μόρια, οι δονήσεις τους δεν είναι πάντα αρμονικές, όπως παρουσιάστηκε πιο πάνω, αλλά μπορεί να είναι και μη αρμονικές λόγω της ανελαστικότητας των δομών τους. Ως εκ τούτου, εκτός από τους βασικούς τρόπους δόνησης που αντιστοιχούν σε μεταπτώσεις γειτονικών δονητικών καταστάσεων ($\Delta n = \pm 1$), είναι πιθανές δονήσεις που οφείλονται σε μεταπτώσεις για τις οποίες ισχύει $\Delta n \geq \pm 2$. Το γεγονός αυτό οδηγεί στην εμφάνιση υπέρτονων ταινιών απορρόφησης (overtone bands) και ταινιών εκ συνδυασμού (combination bands). Οι υπερτονικές απορροφήσεις (π.χ. $v=0 \rightarrow v=2$ -πρώτη υπερτονική) έχουν πολύ χαμηλότερη ένταση σε σύγκριση με τις θεμελιώδεις απορροφήσεις ($\Delta n = \pm 1$) και εξασθενούν όσο το n μεγαλώνει. Από την άλλη, οι ταινίες εκ συνδυασμού προκύπτουν όταν δύο ή περισσότερες θεμελιώδεις απορροφήσεις συμβούν ταυτόχρονα και έχουν συχνότητα όσο το άθροισμα των συχνοτήτων των θεμελιωδών απορροφήσεων ($\tilde{\nu}_1 + \tilde{\nu}_2$).

Για την ερμηνεία των φασμάτων IR αξιοποιείται μέσο υπέρυθρο φάσμα και λόγω της πολυπλοκότητάς του, οι δονήσεις αντιστοιχίζονται σε χαρακτηριστικές ομάδες οι οποίες εμφανίζονται σε ένα σταθερό διάστημα κυματαριθμών με μικρές μετατοπίσεις μεταξύ 4000-1400 cm^{-1} . Η περιοχή μεταξύ 1400-400 cm^{-1} ονομάζεται περιοχή δακτυλικού αποτυπώματος και είναι χαρακτηριστική για κάθε μόριο. Σε αυτή την περιοχή εμφανίζονται απορροφήσεις από τις δονήσεις σκελετού του μορίου, οι οποίες επηρεάζονται σημαντικά από την συνολική δομή του μορίου. Με αυτό τον τρόπο, η κάθε καμπύλη στο φάσμα απορρόφησης μπορεί να αντιστοιχηθεί σε μία χαρακτηριστική ομάδα του μορίου μέσω πινάκων της βιβλιογραφίας, όπως αυτός που φαίνεται παρακάτω:

Πίνακας 2 Απορροφήσεις χαρακτηριστικών ομάδων στο IR

Functional Group	Absorption (cm^{-1})	Intensity	Functional Group	Absorption (cm^{-1})	Intensity
Alkene =C-H	3020-3100	Medium	Alcohol O-H	3400-3650	Medium, broad
Alkene C=C	1640-1680	Medium	Alcohol C-O	1050-1150	Medium
Arene C-H	3030	Weak	Carboxylic acid O-H	2500-3100	Strong, broad
Arene C=C	1660-2000 1450-1600	Weak Medium	Carboxylic acid C=O	1710	Strong
Alkyne =C-H	3300	Strong	Ester C=O	1735	Strong
Alkyne C=C	2100-2260	Medium	Ester sp^2 C-O	1200-1250	Strong
Nitrile C=N	2210-2260	Medium	Ester sp^3 C-O	1000-1100	Strong
Alkyl halide C-Cl	600-800	Strong	Aldehyde C=O	1730	Strong
Alkyl halide C-Br	500-600	Strong	Aldehyde C-H	2720	Weak
Amine N-H	3300-3500	Medium	Ketone C=O	1715	Strong
Amine C-N	1030-1230	Medium	Amide C=O	1690	Strong
Nitro	1540	Strong	Amide N-H 1° amides have 2 N-H stretches. 2° amides have 1 N-H stretch.	3200,3400	Medium

Οι ταινίες απορρόφησης στα φάσματα IR μπορούν να χωριστούν ανάλογα με την ένταση τους σε ισχυρές (strong), μέτριες (medium) και ασθενείς (weak), ενώ με βάση το εύρος τους χαρακτηρίζονται ως πλατιές ή ευρείες (broad) ή ως στενές (narrow). Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά ηλεκτραρνητικότητας μεταξύ των ατόμων, δηλαδή όσο πιο πολικό είναι το μόριο, τόσο μεγαλύτερη είναι η απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας και συνεπώς τόσο πιο ισχυρή είναι η ένταση της ταινίας απορρόφησης.

4.2.2 Οργανολογία

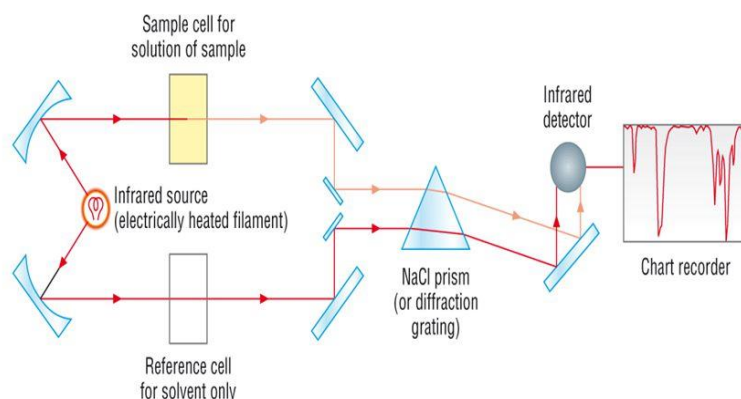
Τα φασματοφωτόμετρα υπερύθρου μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες:

- Τα συμβατικά φασματοφωτόμετρα διασποράς (Classical Dispersive IR Spectrometres)
- Τα φασματοφωτόμετρα υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier (Fourier Transform IR Spectrometers)

Τα φασματοφωτόμετρα διασποράς IR δημιουργήθηκαν στα μέσα του 1940 και αποτελούνται από τα παρακάτω βασικά τμήματα:

- Πηγή ακτινοβολίας : Εκπέμπει ακτινοβολία σε όλη την υπέρυθη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος και συνήθως είναι μία λάμπα με Ni-Cr ή Nerst ή λυχνία Globar
- Μονοχρώματα : Περιέχει ένα στοιχείο διασποράς, το οποίο είναι συνήθως ένα πρίσμα ή φράγμα περίθλασης
- Ανιχνευτή υπερύθρου: Συνήθως είναι ένας θερμικός ανιχνευτής ή φωτοαγωγίμος
- Οπτικό σύστημα κατόπτρων

Schematic diagram of an infrared spectrometer



Εικόνα 71 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου IR

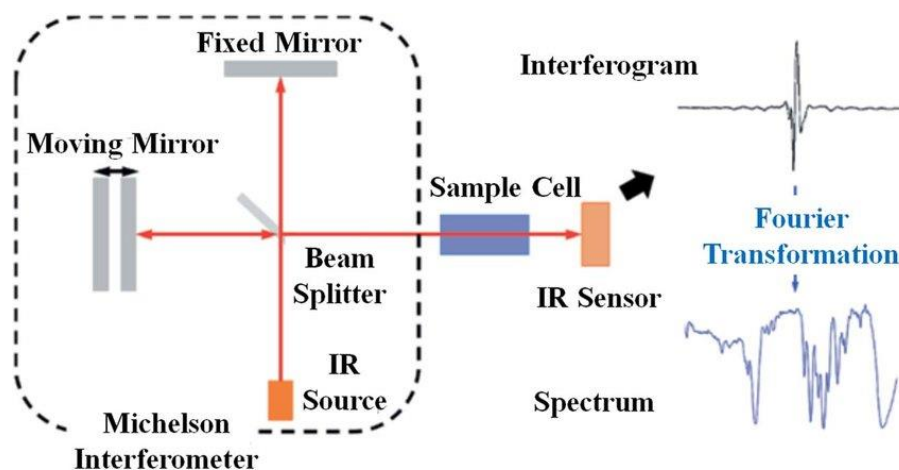
Η υπέρυθη ακτινοβολία που εκπέμπεται από την πηγή διαιρείται σε δύο δέσμες μέσω ενός συστήματος κατόπτρων. Η μία δέσμη διέρχεται από την κυψελίδα όπου τοποθετείται το δείγμα αναφοράς, ενώ η άλλη από την κυψελίδα του δείγματος προς προσδιορισμό. Η δέσμη αναφοράς, αφού εξέλθει από την κυψελίδα, κατευθύνεται στο σύστημα ρύθμισης της έντασης και έπειτα στον τεμαχιστή της δέσμης. Μέσω ανακλάσεων λόγω των περιστροφικών κατόπτρων, οι δύο εναλλασσόμενες δέσμες προσπίπτουν στον μονοχρωμάτορα και από εκεί σε έναν ανιχνευτή, όπου μετατρέπονται σε ηλεκτρικό σήμα.

Τα φασματοφωτόμετρα υπερύθρου μετασχηματισμού Fourier χρησιμοποιούνται πλέον κατά κύριο λόγο, εξαιτίας της αυξημένης ευαισθησίας, επαναληψιμότητας και

ταχύτητάς τους. Η βασική διαφορά με τα φασματοφωτόμετρα διασποράς είναι η αντικατάσταση του μονοχρωμάτορα με ένα συμβολόμετρο, το οποίο δίνει την δυνατότητα να κατευθύνονται στον ανιχνευτή όλες οι συχνότητες ταυτόχρονα και όχι διαδοχικά.

Τα φασματοφωτόμετρα υπερέθρου μετασχηματισμού Fourier αποτελούνται από :

- Πηγή ακτινοβολίας : όμοια με τα φασματοφωτόμετρα διασποράς
- Συμβολόμετρο: Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το συμβολόμετρο Michelson
- Ανιχνευτή υπερέθρου
- Οπτικό σύστημα κατόπτρων



Εικόνα 72 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματοφωτόμετρου FT-IR

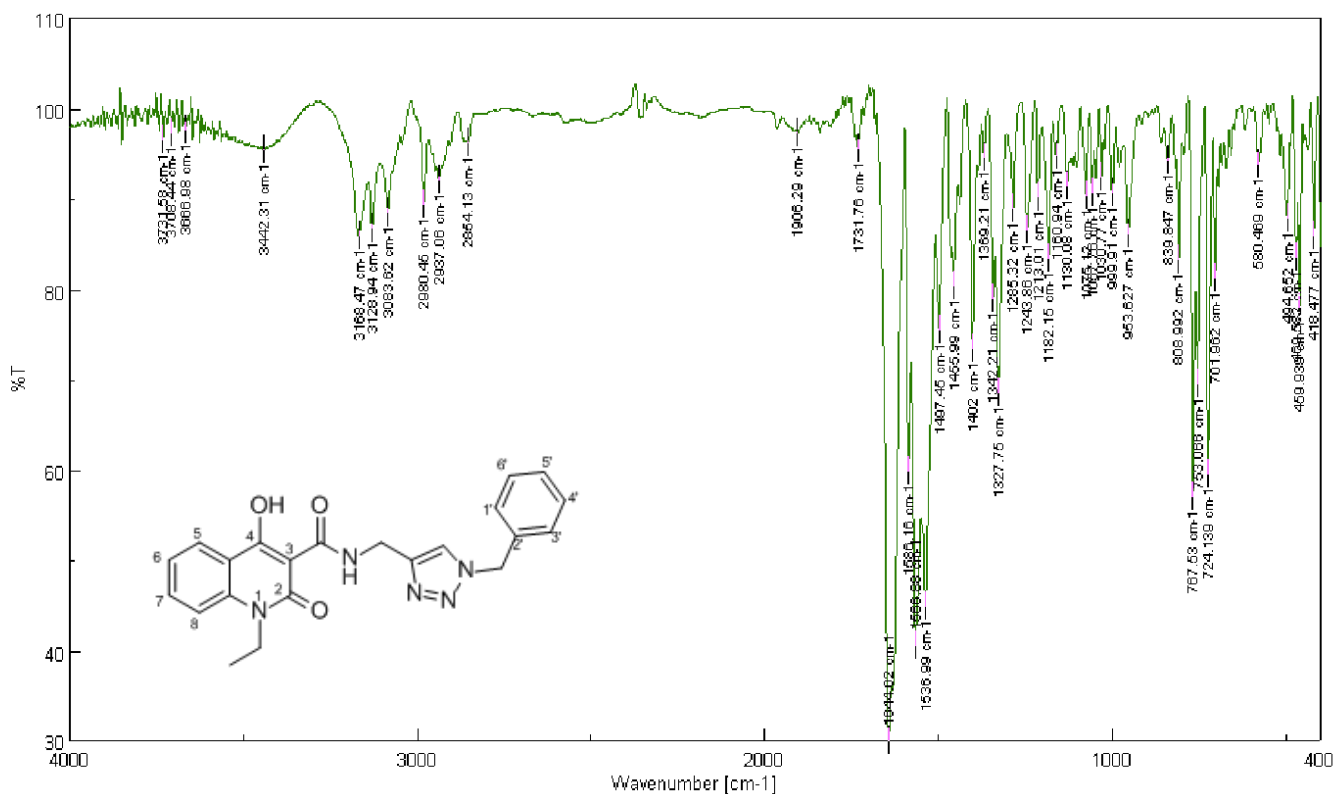
Η υπέρυθρη ακτινοβολία που εκπέμπεται από την πηγή διαιρείται σε δύο δέσμες μέσω ενός διαχωριστή δέσμης. Η μία κατευθύνεται σε ένα σταθερό κάτοπτρο, ενώ η άλλη σε ένα κινητό κάτοπτρο, τα οποία είναι κάθετα μεταξύ τους. Αφού οι δύο δέσμες ανακλαστούν, επιστρέφουν στον διαχωριστή, όπου συμβάλλουν και μετέπειτα ένα τμήμα της ακτινοβολίας διέρχεται από την κυψελίδα του δείγματος, ενώ η υπόλοιπη ακτινοβολία επιστρέφει στην πηγή ακτινοβολίας. Τέλος, η ακτινοβολία διέρχεται από έναν ανιχνευτή και το συμβολογράφημα μετατρέπεται μέσω ενός μετασχηματισμού Fourier στο επιθυμητό φάσμα IR.

Η φασματοσκοπία υπερέθρου βρίσκει εφαρμογή σε τομείς όπως:

- Φαρμακευτική χημεία
- Βιομηχανία τροφίμων και ποτών, στον ποιοτικό έλεγχο
- Βιομηχανία παραγωγής χρωμάτων
- Περιβαλλοντική έρευνα
- Επιστήμη και τεχνολογία των πολυμερών
- Ιατρική επιστήμη
- Αρχαιολογική έρευνα

4.2.3 Ανάλυση φάσματος FT-IR

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα FT- IR της ένωσης **5a**.



Εικόνα 73 Φάσμα FT-IR της ένωσης **5a**

Οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος εμφανίζονται στα :

- 3442.31 cm^{-1}
Η κορυφή αποδίδεται στην δόνηση τάσης της χαρακτηριστικής ομάδας -OH
- $>3000 \text{ cm}^{-1}$
Οι κορυφές αποδίδονται στις δονήσεις τάσης των αρωματικών δεσμών C-H
- $<3000 \text{ cm}^{-1}$
Οι κορυφές αποδίδονται στις δονήσεις τάσης των αλειφατικών δεσμών C-H
- 1644.02 cm^{-1}
Η κορυφή αποδίδεται στην δόνηση τάσης του αμιδικού δεσμού $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{N}-\text{H} \end{array}$
- 1560.88 cm^{-1}
Η κορυφή αποδίδεται στην δόνηση τάση του χαρακτηριστικού δεσμού $\text{N}=\text{N}$
- 1536.99 cm^{-1}
Η κορυφή αποδίδεται στην δόνηση τάση του χαρακτηριστικού δεσμού $\text{N}-\text{H}$
- 1327.75 cm^{-1}
Η κορυφή αποδίδεται στην δόνηση τάσης του χαρακτηριστικού δεσμού $\text{C}-\text{N}$
- 767.53 cm^{-1} και $724,139 \text{ cm}^{-1}$
Οι κορυφές αποδίδονται στην δόνηση κάμψης της αρωματικής μονοϋποκατάστασης

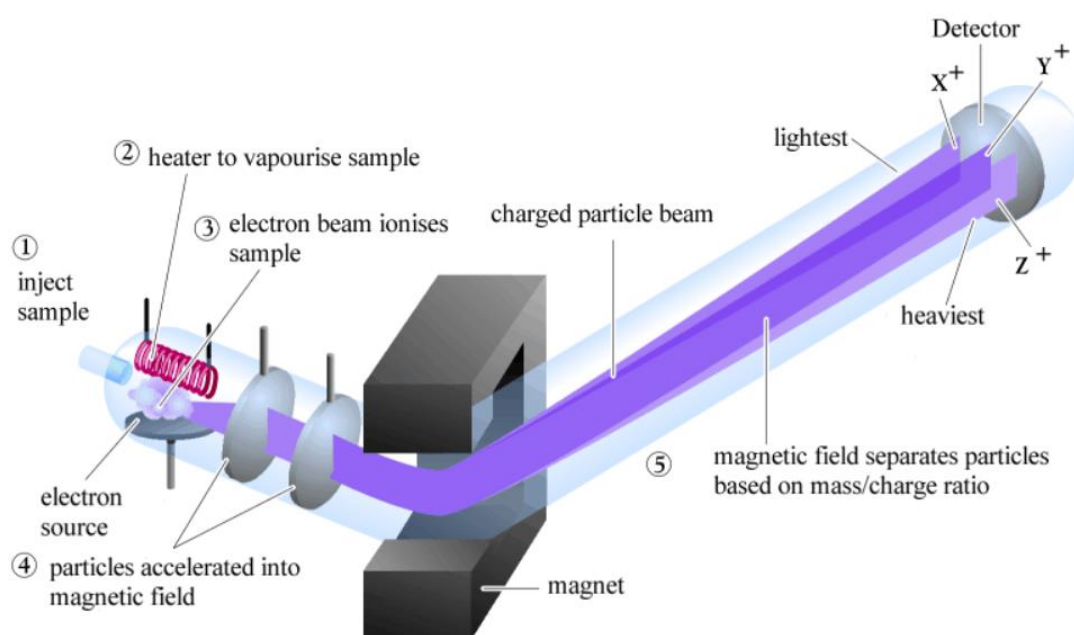
4.3 Φασματοσκοπία Μάζας (MS) [71], [72]

Η φασματοσκοπία μάζας είναι μία φασματογραφική τεχνική ανάλυσης, η οποία χρησιμοποιείται για την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση μιγμάτων, τον προσδιορισμό της δομής μεγάλων ενώσεων και την εύρεση της ύπαρξης ισοτόπων. Στηρίζεται στον ιονισμό μίας ένωσης, με αποτέλεσμα την μετατροπή των μορίων του σε ταχύτατα κινούμενα ιόντα, τα οποία διαχωρίζονται με βάση την αναλογία της μάζας προς το φορτίο τους και καταγράφονται δημιουργώντας το φάσμα μάζας.

4.3.1 Οργανολογία

Τα πρώτα όργανα φασματοσκοπίας μάζας χρησιμοποιήθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 40 και βρήκαν εφαρμογή ακαριαία. Ένας φασματογράφος μάζας αποτελείται από τα εξής :

- Σύστημα εισαγωγής: Το δείγμα εισάγεται επί το πλείστον σε υγρή μορφή
- Πηγή ιόντων: Μετατρέπει το δείγμα σε ιόντα. Πολλές φορές, η πηγή ιόντων και το σύστημα εισαγωγής συνενώνονται
- Μαγνητικός αναλυτής μαζών: Διαχωρίζει τα ιόντα με βάση το m/z τους
- Ανιχνευτής: Μετατρέπει τα ιόντα σε ηλεκτρικό σήμα
- Σύστημα κενού: Ο φασματογράφος βρίσκεται σε σύστημα κενού, το οποίο επιτυγχάνεται μέσω αντλιών



Εικόνα 74 Σχηματική απεικόνιση ενός φασματογράφου μάζας

Το πρώτο στάδιο σε μία φασματομετρία μάζας είναι ο σχηματισμός των ιόντων του δείγματος, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο καθώς η ότι τεχνική ιονισμού έχει μεγάλη επίδραση στο φάσμα που προκύπτει. Οι πηγές ιόντων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με δύο τρόπους. Στην πρώτη περίπτωση, χωρίζονται σε πηγές αέριας φάσης (gas-phase

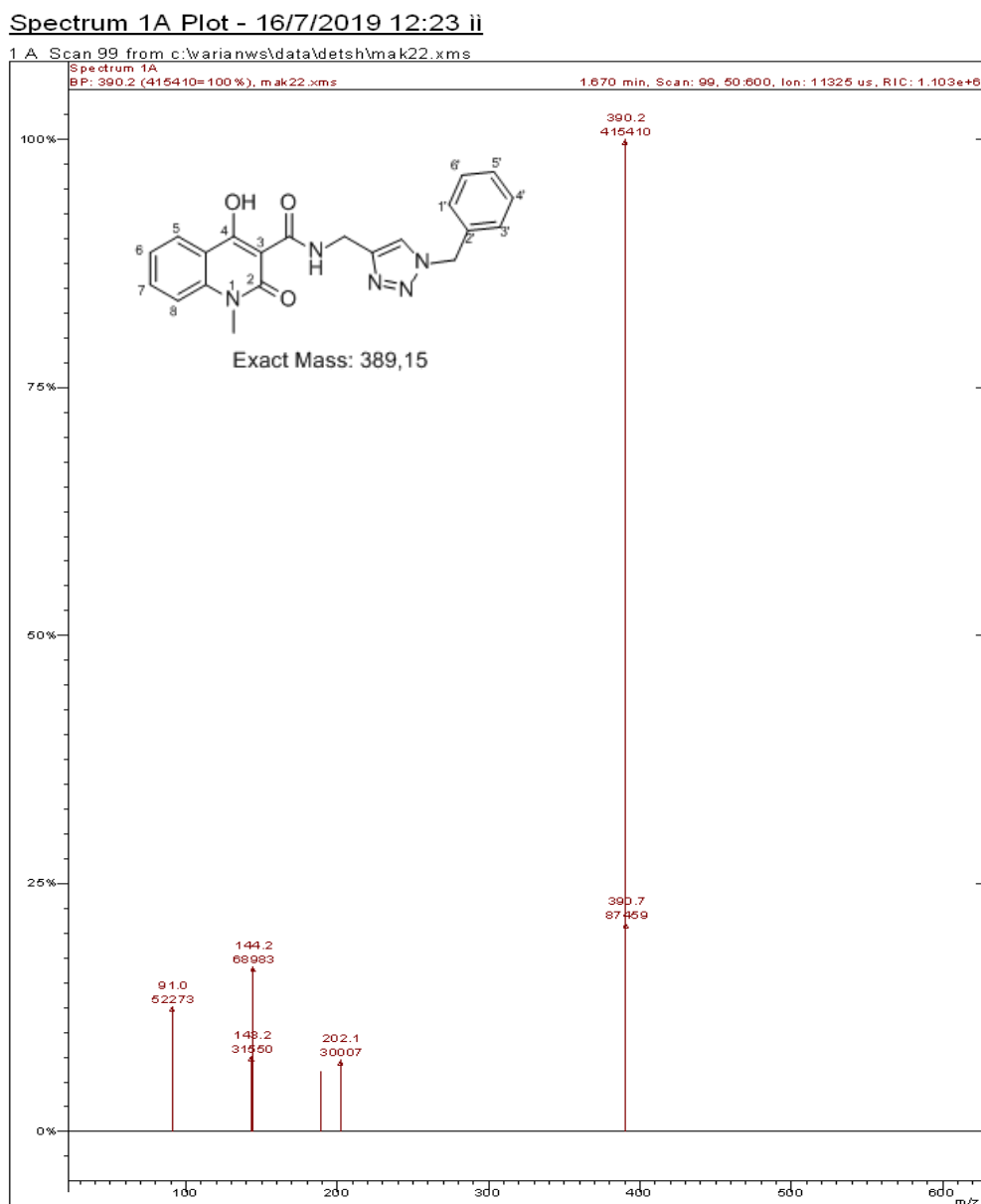
sources), οι οποίες εξαερώνουν το δείγμα και έπειτα το ιονίζουν και σε πηγές εκρόφησης (desorption sources), στις οποίες το δείγμα το οποίο βρίσκεται σε στερεή ή υγρή κατάσταση, μετατρέπεται απευθείας σε αεριώδη ιόντα. Οι τελευταίες πλεονεκτούν καθώς μπορούν να εφαρμοστούν σε μη πτητικές ή θερμικώς ασταθείς ουσίες. Στην δεύτερη περίπτωση, οι πηγές ιόντων διαχωρίζονται σε μαλακές, όπου χρησιμοποιούνται ήπιες συνθήκες με μικρή θραύση του δείγματος σε κλάσματα και σε σκληρές, όπου χρησιμοποιείται υψηλή ενέργεια, έτσι ώστε τα μόρια να παραμείνουν σε έντονα διεγερμένη κατάσταση. Μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα πηγών ιοντισμού είναι η πηγή ιοντισμού πρόσκρουσης ηλεκτρονίων, η πηγή χημικού ιοντισμού, η πηγή ιοντισμού πεδίου, η πηγή εκρόφησης πεδίου, η πηγή βομβαρδισμού με ταχέα άτομα και ο ιοντισμός με ηλεκτροψευκασμό. Σε κάθε περίπτωση το δείγμα προσλαμβάνει ενέργεια της τάξης των 10-100 eV, εκ των οποίων τα 10-15 eV ανταποκρίνονται στο δυναμικό ιοντισμού των περισσότερων οργανικών ενώσεων, δηλαδή στην ενέργεια που απαιτείται για την αφαίρεση ενός τουλάχιστον ηλεκτρονίου από το οργανικό μόριο, ενώ τα μόρια που προκύπτουν καλούνται μοριακά ιόντα. Πέρα από την περιοχή των 15 eV τα μοριακά ιόντα υπόκεινται διάσπαση παράγοντας θραύσματα ιόντων, τα οποία είναι χαρακτηριστικά για την κάθε ένωση.

Τα ιόντα που προκύπτουν εισέρχονται στην συνέχεια στον μαγνητικό αναλυτή. Ο μαγνητικός αναλυτής είναι ένα σύστημα μαγνητών που σχηματίζουν ένα τοπικό μαγνητικό πεδίο με γωνία 60,90 ή 180°, επιταχύνοντας τα ιόντα και εκτρέποντάς τα προς τον συλλέκτη. Ο αναλυτής μαζών σε ένα φασματομέτρο μάζας είναι αυτός που καθορίζει την διακριτική ικανότητα του οργάνου και ουσιαστικά ορίζει την ικανότητά του να διαχωρίζει μάζες. Ένας ιδανικός αναλυτής πρέπει να είναι συμβατός με όλες τις τεχνικές εισαγωγής δείγματος και ιοντισμού, να έχει την δυνατότητα να διαχωρίζει μάζες, με μικρή διαφορά μεταξύ τους και παράλληλα να επιτρέπει την διέλευση αρκετών ιόντων ώστε να μπορεί να δημιουργηθεί ένα μετρήσιμο ρεύμα ιόντων, το οποίο διέρχεται από τον ανιχνευτή, μετατρέπεται σε ηλεκτρικό σήμα και καταγράφεται.

Οι τεχνικές ανάλυσης που χρησιμοποιούνται στην φασματομετρία μάζας είναι η τεχνική πλήρους σάρωσης (Full Scan), η τεχνική της επιλεκτικής παρακολούθησης ιόντων (Single Ion Monitoring-SIM) και η φασματομετρία μαζών σε σειρά (Tandem Mass Spectrometry-MS/MS). Στην περίπτωση της πλήρους σάρωσης λαμβάνεται το ολικό φάσμα μεταξύ δύο τιμών m/z για συγκεκριμένο χρόνο και χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της δομής άγνωστης μάζας. Η τεχνική επιλεκτικής παρακολούθησης ιόντων χρησιμοποιείται για ενώσεις με γνωστά φάσματα και ουσιαστικά επιλέγονται συγκεκριμένα ιόντα του φάσματος του και ο αναλυτής πηγαίνει τάχιστα από την μία μάζα στην άλλη, μετρώντας όνο αυτές. Από την άλλη, η φασματομετρία μαζών σε σειρά περιλαμβάνει δύο ή παραπάνω επίπεδα ανάλυση και είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική.

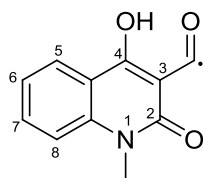
4.3.2 Ανάλυση φάσματος MS

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα MS της ένωσης **5b**.



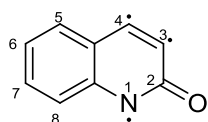
Εικόνα 75 Φάσμα MS της ένωσης **5b**

Στο φάσμα παρατηρείται μία κορυφή σε λόγο μάζας προς φορτίο 390.2 m/z με ένταση 100%, η οποία αποτελεί το ιόν βάσης I⁺, ενώ παράλληλα αντιστοιχεί και στο μοριακό ιόν M⁺ της ένωσης. Η επόμενη κορυφή που εμφανίζεται στα 202.1 m/z με ένταση 7.2% αντιστοιχεί στο θραύσμα [M-187]⁺, δηλαδή :



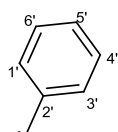
Chemical Formula: $C_{11}H_8NO_3^+$
Exact Mass: 202,05

Στα 144.2 m/z εμφανίζεται μία κορυφή με ένταση 16.6% η οποία αντιστοιχεί στο θραύσμα $[M-OH-CH_3-215]^+$:



Chemical Formula: $C_9H_4NO_2^+$
Exact Mass: 142,03

Τέλος, η κορυφή στα 91.0 m/z με ένταση 12.6% αντιστοιχεί στο $[C_6H_5CH_3]^+$:



Chemical Formula: $C_7H_7^+$
Exact Mass: 91,05

4.4 Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης

Για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης των νέων υβριδικών μορίων που συντέθηκαν μελετήθηκε η ικανότητα τους να δεσμεύουν τη σταθερή ελεύθερη ρίζα DPPH.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

- Παρασκευάζεται διάλυμα DPPH διαλύοντας 2.5 mg της ρίζας σε 100ml καθαρής αιθανόλης, και το διάλυμα φωτομετράται στα 515 nm μέσω φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-VIS)
- Οι προς προσδιορισμό ενώσεις διαλύονται σε διχλωρομεθάνιο (DCM), παρασκευάζοντας κατάλληλο διάλυμα ελάχιστης συγκέντρωσης.
- Από το παραπάνω διάλυμα φτιάχνονται τελικά 5 διαλύματα διαφορετικής συγκέντρωσης της ένωσης (αραίωσης 80%, 60%, 40% και 20%), τελικού όγκου 100μl. Σε κάθε ένα από τα παραπάνω διαλύματα προστίθενται 3900μl από το αρχικό διάλυμα του DPPH, ώστε τελικά κάθε δείγμα να διαθέτει τελικό όγκο 4ml, ενώ με τον ίδιο τρόπο παρασκευάζεται και ένα πρότυπο διάλυμα (blank), το οποίο περιέχει διαλύτη DCM (100μl) και διάλυμα DPPH (3900μl).
- Στη συνέχεια, μετράται η απορρόφηση των διαλυμάτων διαφορετικής συγκέντρωσης, καθώς και του πρότυπου δείγματος στα 515nm.
- Λαμβάνοντας τις απορροφήσεις, υπολογίζεται η τιμή IC_{50} (μl) των δειγμάτων, η οποία ορίζεται ως η ελάχιστη συγκέντρωση που απαιτείται για τη δέσμευση 50% των ελευθέρων ριζών.

Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν εφαρμόζοντας την παραπάνω διαδικασία, κατά την μελέτη των υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου, , δεν ήταν ικανοποιητικά. Ακόμη και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις δείγματος δεν παρατηρήθηκε καθόλου αποχρωματισμός του διαλύματος DPPH. Έτσι, οι προς προσδιορισμό ενώσεις δεν κατάφεραν να δεσμεύσουν την ελεύθερη ρίζα του DPPH και επομένως μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι σε αυτή την μέθοδο προσδιορισμού της αντιοξειδωτικής δράσης τα μόρια δεν είναι δραστικά. Αυτό το αποτέλεσμα θεωρείται αναμενόμενο και μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι τα υβριδικά αυτά μόρια δεν διαθέτουν ελεύθερα ηλεκτρόνια τα οποία θα μπορούσε να προσλάβει το DPPH. Σημειώνεται πως η μια ομάδα υδροξυλίου που διαθέτουν οι ενώσεις που αξιολογήθηκαν είναι αρκετά σταθερή, καθώς το πρωτόνιο αυτό σχηματίζει ισχυρό δεσμό υδρογόνου με την γειτονική καρβονυλική ομάδα και δεν μπορεί εύκολα να αποδεσμευτεί.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά την διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός εννέα νέων υβριδικών μορίων κινολινονης-τριαζολίου με πιθανή βιολογική δράση, εκ των οποίων τα τρία συντέθηκαν με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας και το ένα με χρήση ενός βαθέως ευτηκτικού μίγματος ασκορβικού οξέος-χολήνης, ως διαλύτη. Τα υβριδικά μόρια χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H NMR, φασματοσκοπία υπερύθρου FT-IR και φασματομετρία μάζας MS, ενώ ακόμη αξιολογήθηκαν ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση σύμφωνα με τη μέθοδο DPPH. Από τα παραπάνω, μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

Αρχικά πραγματοποιήθηκε η σύνθεση **7** νέων N-υποκατεστημένων κινολινονών (ενώσεις **3a-3g**), σε δύο στάδια με σχετικά χαμηλές αποδόσεις της τάξης του 30% και 20% αντίστοιχα για το κάθε στάδιο. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην διεργασία παραλαβής του προϊόντος της κάθε αντίδρασης, καθώς και στα δύο στάδια απαιτείται εκχύλιση, στην οποία δημιουργείται μεγάλη ποσότητα γαλακτώματος, λόγω του DMF που χρησιμοποιείται ως διαλύτης, με αποτέλεσμα να καθίσταται απαιτητική η παραλαβή του προϊόντος. Στην πορεία, μέσω αμινόλυσης του εστέρα των κινολινονών συντέθηκαν **7** νέα καρβοξαμίδια (ενώσεις **4a-4g**) με ικανοποιητικές αποδόσεις σε ένα εύρος 55-82%.

Για την σύνθεση των νέων υβριδικών μορίων ακολουθήθηκε αντίδραση click χημείας, και πραγματοποιήθηκε σύγκριση μέσω τριών μεθόδων. Η μέθοδος με χρήση συμβατικών τεχνικών απαιτεί τουλάχιστον 48 ώρες αντίδρασης στους 70°C με αρκετά χαμηλή απόδοση που κυμαίνεται από 5% έως 37%. Η μέθοδος με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας απαιτεί κατά πολύ μικρότερους χρόνους αντίδρασης της τάξης των 10 λεπτών ενώ παρατηρήθηκε ότι οι αποδόσεις είναι αυξημένες και μεταξύ 12-42%. Αναλυτικότερα, συγκρίνοντας τις ενώσεις **5d** (συμβατική σύνθεση) και **6b** (σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας), οι οποίες επιβεβαιώνεται από τα φάσματά τους ότι είναι ίδιες, συμπεραίνεται ότι τα μικροκύματα ωφελούν σε μεγάλο βαθμό την σύνθεση, καθώς ο χρόνος αντίδρασης μειώνεται αισθητά (από 48 ώρες σε 10 λεπτά), ενώ η απόδοση αυξήθηκε από 6% (**5d**) σε 30% (**6b**), ενώ παράλληλα μειώνεται το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της αντίδρασης. Όσον αφορά την μέθοδο σύνθεσης όπου χρησιμοποιήθηκε βαθέως ευτηκτικό μίγμα ως διαλύτης, παρατηρήθηκε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την αντίδραση είναι μικρότερος (από 48 ώρες μειώθηκε σε 43), όπως όμως και η απόδοση της αντίδρασης, η οποία μειώθηκε από 35% συμβατικά (**5f**) σε 10% (**7**). Ωστόσο καθώς το πείραμα αυτό έγινε μόνο μία φορά, δεν μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα και χρήζει βελτιστοποίησης.

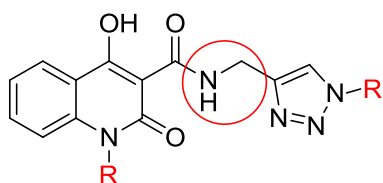
Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι οποιαδήποτε πορεία σύνθεσης ακολουθήθηκε, για την παραλαβή του τελικού προϊόντος απαιτείται ο καθαρισμός του μέσω χρωματογραφικής στήλης.

Τέλος, έγινε αξιολόγηση των νέων μορίων που συντέθηκαν ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση με την μέθοδο DPPH, όπου διαπιστώθηκε ότι δεν έχουν την ικανότητα να δεσμεύσουν την ελεύθερη ρίζα κι έτσι δεν παρουσιάζουν δραστικότητα.

6 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Άμεσος στόχος για την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση της βιολογικής δράσης των μορίων που συντέθηκαν, όπως η αντιφλεγμονώδης και η νευροπροστατευτική δράση, ενώ κρίνεται σκόπιμη η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης με διαφορετική μέθοδο προσδιορισμού, όπως είναι η αξιολόγηση της αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης του λινολεϊκού οξέος, μέσω του εκκινητή ελευθέρων ριζών AAPH.

Επιπλέον, προτείνεται η σύνθεση ακόμη περισσότερων υβριδικών μορίων κινολινονών-τριαζολίου με διαφορετικούς συνδυασμούς υποκαταστατών τόσο στο άζωτο της θέσης 1 της κινολινόνης (υποκαταστάτης R), όσο και στο άζωτο του τριαζολίου (υποκαταστάτης R'), όπως φαίνεται στην εικόνα με κόκκινο χρώμα. Μεγάλο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε ακόμη η χρήση διαφορετικών αμιδικών συνδετών με μεγαλύτερη αλειφατική αλυσίδα, έτσι ώστε να εμπλουτιστεί ακόμη περισσότερο η «χημική βιβλιοθήκη» των υβριδικών αυτών ενώσεων για την μελέτη της σχέσης δομής-βιολογικής δράσης



Εικόνα 76 Προτάσεις για μελλοντική δομική τροποποίηση

Επιπροσθέτως, προοπτικές βελτίωσης εμφανίζει η μέθοδος σύνθεσης με την χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας και κρίνεται σκόπιμη η επιπλέον μελέτη για την βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, όπως της αναλογίας των αντιδρώντων, του χρόνου αντίδρασης, της ισχύς της ακτινοβολίας και της θερμοκρασίας της αντίδρασης.

Μεγάλο ενδιαφέρον ακόμα παρουσιάζει η χρήση DES ως διαλυτών για την σύνθεση υβριδικών μορίων με χημεία click, καθώς είναι κάτι καινοτόμο και κάτι το οποίο καθιστά την αντίδραση περισσότερο φιλική προς το περιβάλλον, αφού αποφεύγεται η χρήση οργανικού διαλύτη. Προτείνεται, επομένως, η περαιτέρω μελέτη του θέματος και η διεξαγωγή επιπλέον πειραμάτων για την βελτιστοποίηση της απόδοσης της αντίδρασης και την ορθή σύγκριση με την συμβατική μέθοδο σύνθεσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] A. Marella, O. P. Tanwar, R. Saha, M. R. Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman and M. M. Alam, "Quinoline: A versatile heterocyclic," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 21, no. 1, pp. 1-12, 2012.
- [2] A. Naeem, S. L. Badshah, M. Muska, N. Ahmad and K. Khan, "The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity," *molecules*, vol. 21, no. 4, pp. 1-19, 2016.
- [3] Y. Rajesh, "Quinoline Heterocycles: Synthesis and Bioactivity," *IntechOpen*, pp. 1-19, 2018.
- [4] J. B. Bharate, R. A. Vishwakarma and S. B. Bharate, "Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis," *RSC Advances*, no. 5, p. 42020–42053, 2015.
- [5] K. Kaur, M. Jain, R. P. Reddy and R. Jain, "Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 8, pp. 3245-3264, 2010.
- [6] A. R. Gholap, K. S. Toti, F. Shirazi, R. Kumari, M. K. Bhat, M. V. Deshpande and K. V. Srinivasan, "Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues," *Bioorganic Medicinal Chemistry*, vol. 15, no. 21, pp. 6705-6715, 2007.
- [7] S. Chen, R. Chen, M. He, R. Pang, Z. Tan and M. Yang, "Design, synthesis, and biological evaluation of novel quinoline derivatives as HIV-1 Tat–TAR interaction inhibitors," *Biorganic Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 5, pp. 1948-56, 2009.
- [8] A. S. Wagman and M. P. Wentland, "Quinolone Antibacterial Agents," *Elsevier*, pp. 567-591, 2007.
- [9] L. R. Peterson, "Quinolone Molecular Structure-Activity Relationships: What We Have Learned about Improving Antimicrobial Activity," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, no. 3, pp. 180-186, 2001.
- [10] G. L. Beutner, J. T. Kuethe and N. Yasuda, "A Practical Method for Preparation of 4-Hydroxyquinolinone Esters," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 72, no. 18, pp. 7058-7061, 2007.
- [11] A. Hegedus, Z. Hell, T. Vargadi, A. Potor and I. Gresits, "A new, simple synthesis of 1,2-dihydroquinolines via cyclocondensation using zeolite catalyst," *Catalysis Letters*, vol. 117, no. 3, p. 99–101, 2007.
- [12] T. Zhou, J. Lin and Z. Chen, "A convenient synthesis of quinolines via ionic liquid-catalysed

- friedlander annulation," *Letters in Organic Chemistry*, vol. 5, no. 1, pp. 47-50, 2008.
- [13] Y. Chen, Y. Zhao, C. Lu, C. Tzeng and J. P. Wang, "Synthesis, cytotoxicity, and antiinflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives.," *Bioorganic Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 13, pp. 4373-4378, 2006.
- [14] R. Martinez, D. J. Ramon and M. Yus, "Transition metal free indirect Friedlander synthesis of quinolines from alcohols," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 73, no. 24, pp. 9778-9780, 2008.
- [15] S. Ghassamipour and A. R. Sardarian, "Friedländer synthesis of poly-substituted quinolines in the presence of dodecylphosphonic acid (DPA) as a highly efficient, recyclable and novel catalyst in aqueous media and solvent-free conditions," *Tetrahedron*, vol. 50, no. 5, pp. 514-519, 2009.
- [16] A. Detsi, V. Bardakos, J. Markopoulos and O. Igglesi-Markopoulou, "Reactions of 2-methyl-3,1-benzoxazin-4-one with active methylene compounds: a new route to 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones," *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1*, no. 24, pp. 2909-2913, 1996.
- [17] L. Zikou, G. Athanasellis, A. Detsi, A. Zografos, C. Mitsos και O. Igglesi-Markopoulou, «A Novel Short-Step Synthesis of Functionalized 4-Hydroxy-2-quinolones Using a 1-Hydroxybenzotriazole Methodology,» *Bulletin of Chemical Society of Japan*, τόμ. 77, αρ. 8, pp. 1505-1508, 2004.
- [18] K. C. Prousis, A. Tzani, N. Avlonitis, T. Calogeropoulou and A. Detsi, "Reactivity of 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-ones and 2-Methyl-4H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-one Under Microwave Irradiation Conditions," *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 50, no. 6, pp. 1313-1321, 2012.
- [19] K. M. Faraz, V. Garima, A. Wasim, M. Akranth, A. M. Mumtaz, A. Mymoona, H. Asif, H. S. Misbahul, S. Mohammad and H. S. Rashiduddin, "Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole Derivatives," *International Journal of Drug Development and Research*, vol. 9, no. 2, pp. 22-25, 2017.
- [20] J. K. Sahu, S. Ganguly and A. Kaushik, "Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities," *Chinese Journal of Natural Medicines*, vol. 11, no. 5, p. 456-465, 2013.
- [21] S. Maddila, R. Pagadala and S. B. Jonnalagadda, "1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity," *Letters in Organic Chemistry*, vol. 10, no. 10, pp. 693-714, 2013.
- [22] O. Silakari and A. Kashyap, *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules*, 1st ed., Elsevier, 2018, pp. 323-339.
- [23] S. Kumar and H. P. Kavitha, "Synthesis and Biological Applications of Triazole Derivatives

– A Review," *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, vol. 10, no. 1, pp. 40-65, 2013.

- [24] J. K. Shneine and Y. H. Alaraji, "Chemistry of 1, 2,4-Triazole: A Review Article," *International Journal of Science and Research (IJSR)*, vol. 5, no. 3, pp. 1411-1423, 2016.
- [25] H. Wamhoff, "1,2,3-Triazoles and their Benzo Derivatives," *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, no. 5, pp. 723-732, 1984.
- [26] M. Shehry, A. Abu-Hashem and E. El-Telbani, "Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1, 2, 4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 5, pp. 1906-1911, 2010.
- [27] K. Sztanke, T. Tuzimski and J. Rzymowska, "Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1, 2, 4-triazole derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 43, no. 2, pp. 404-419, 2008.
- [28] D. Dheer, V. Singh and R. Shankar, "Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments," *Bioorganic Chemistry*, vol. 71, pp. 30-54, 2017.
- [29] S. Liu, X. Qian and G. Song, "Fluorine containing heterocyclic compounds: synthesis of 6-substituted-2-substituted -aryl-1, 2,4-triazolo[5, 1-b]1, 3, 5-thiadiazin-7-one derivatives," *Journal Fluorine Chemistry*, vol. 105, pp. 111-115, 2000.
- [30] K. T. Petrova, T. M. Potewar, P. Correia-da-Silva, T. M. Barros, R. C. Calhelha, A. Ćiric, M. Soković and I. C. Ferreira, "Antimicrobial and cytotoxic activities of 1,2,3-triazole-sucrose derivatives," *Carbohydrate Research*, vol. 417, pp. 1-9, 2015.
- [31] A. A. Siddiqui, R. Mishra, R. Kumar, M. Rashid and S. Khaidem, "Synthesis, spectral characterization and pharmacological screening of some 4-[[1-(aryl)methylidene]-amino]-3-(4-pyridyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazole derivatives," *Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, vol. 2, no. 2, pp. 109-112, 2010.
- [32] P. Rani, "1, 2, 3 - triazole and its applications in various fields," *International Refereed Journal of Reviews and Research*, vol. 2, no. 6, pp. 1-9, 2014.
- [33] D. Agrawal, R. D. Gupta and S. K. Awasthi, "Are Antimalarial Hybrid Molecules a Close Reality or a Distant Dream?," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 5, no. 61, pp. 1-12, 2017.
- [34] M.H. Teiten, M. Dicato και M. Diederich, «Hybrid Curcumin Compounds: A New Strategy for Cancer Treatment,» *Molecules*, τόμ. 19, αρ. 12, pp. 20839-20863, 2014.
- [35] A. Pawełczyk, K. Sowa-Kasprzak, D. Olender and L. Zaprutko, "Molecular Consortia— Various Structural and Synthetic Concepts for More Effective Therapeutics Synthesis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 4, pp. 1-19, 2018.

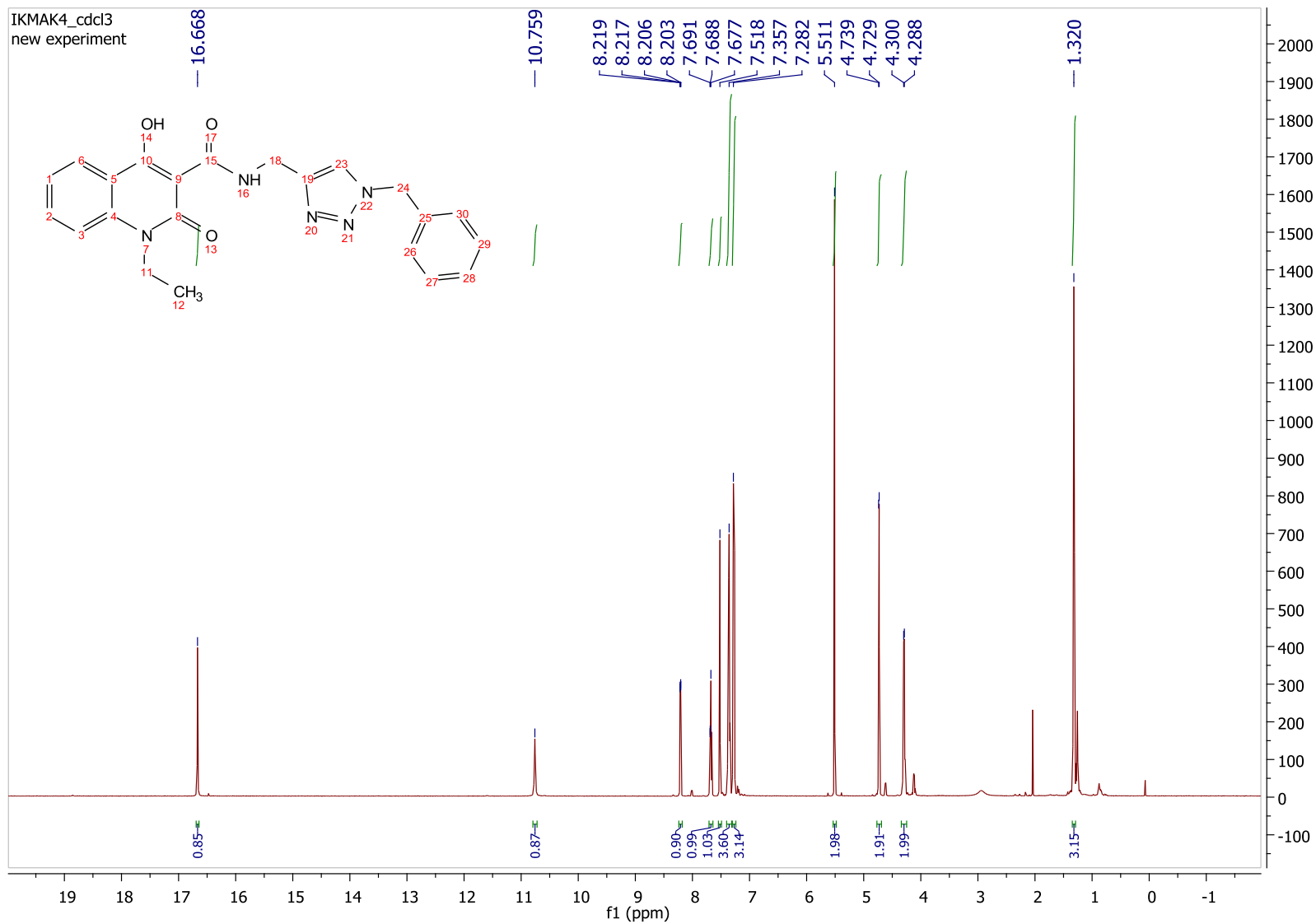
- [36] A. Ivanković, A. Dronjić, . A. Martinović and S. Talic, "Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice," *International Journal of Sustainable and Green Energy*, vol. 6, no. 3, pp. 39-48, 2017.
- [37] P. Anastas and N. Eghbali, "Green Chemistry: Principles and Practice," *Chemistry Society Reviews*, vol. 39, pp. 301-312, 2010.
- [38] H. Saleh και M. Koller, *Green Chemistry*, Croatia: InTech, 2018, pp. 171-180.
- [39] P. Chaturvedi, . N. Chaturved, S. Gupta, A. Mishra, . M. Singh and T. Siddhartha, "Click Chemistry: A new approach for drug discovery," *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, vol. 2, no. 10, pp. 111-117, 2011.
- [40] P. Thirumurugan, D. Matosiuk and K. Jozwiak, "Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical–Biology Applications," *American Chemical Society*, vol. 113, no. 7, pp. 4905-4975, 2013.
- [41] M. S. Singh , S. Chowdhury and S. Koley, "Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the past decade," *Tetrahedron*, vol. 72, no. 35, pp. 5257-5283, 2016.
- [42] C. Wanga, D. Ikhlef, S. Kahlalb, J.-Y. Saillard and D. Astruca, "Metal-catalyzed azide-alkyne "click" reactions: Mechanistic overview and recent trends," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 316, pp. 1-20, 2016.
- [43] H. C. Kolb and B. . K. Sharpless, "The growing impact of click chemistry on drug discovery," *Drug Discovery Today*, vol. 8, no. 24, pp. 1128-1137, 2003.
- [44] N. M. Meghani, . H. H. Amin and B.-J. Lee, "Mechanistic applications of click chemistry for pharmaceutical drug discovery and drug delivery," *Drug Discovery Today*, vol. 22, no. 11, pp. 1604-1619, 2017.
- [45] A. Tabacaru, B. Furdui , I. Ghinea, G. Cârâc and R. M. Dinica, "Recent advances in click chemistry reactions mediated by transition metal based systems," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 455, no. 2, pp. 1-21, 2016.
- [46] J. P. Tierney and P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing, 2005, pp. 1-21.
- [47] A. S. Grewal, . K. Kumar and S. Redhu, "Microwave Assisted Synthesis: A Green Chemistry Approach," vol. 3, no. 5, pp. 278-285, 2013.
- [48] O. Kappe and . A. Stad, *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006, pp. 9-19.
- [49] M. A. Surati, S. Jauhar and K. R. Desai, "brief review: Microwave assisted organic reaction," *Archives of Applied Science Research*, vol. 4, no. 1, pp. 645-661.
- [50] A. E. Ünlü, A. Arıkaya and S. Takaç, "Use of deep eutectic solvents as catalyst: A mini-

- review," *Green Process Synthesis*, vol. 8, no. 1, p. 355–372, 2019.
- [51] Q. Zhang, K. D. O. Vigier, S. Royer and . F. Jerome, "Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications," *Chemical Society Reviews*, vol. 41, no. 21, p. 7108–7146, 2012.
- [52] E. L. Smith, . A. P. Abbott and . K. S. Ryder, "Deep Eutectic Solvents (DESS) and Their Applications," *Chemical Reviews*, no. 114, p. 11060–11082, 2014.
- [53] A. Paiva, R. Craveiro, I. Aroso, M. Martins, R. L. Reis και A. R. C. Duarte, «Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century,» *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, τόμ. 2, αρ. 5, pp. 1-10, 2014.
- [54] N. F. Santos-Sánchez, R. Salas-Coronado, C. Villanueva-Cañongo and B. Hernández-Carlos, "Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism," *InTech Open*, pp. 1-29, 2019.
- [55] H. Moharram and M. M. Youssef, "Methods for Determining the Antioxidant Activity: A Review," *Alexandria Journal of Food Science and Technology*, vol. 11, no. 1, pp. 31-42, 2014.
- [56] S. B. Nimse and D. Pal, "Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanism," *RSC Advances*, vol. 5, no. 35, p. 27986–28006, 2015.
- [57] E. J. Garcia, T. L. C. Oldoni², S. M. Alencar, A. Reis, A. D. Loguercio and R. H. M. Grande, "Antioxidant Activity by DPPH Assay of Potential Solutions to be Applied on Bleached Teeth," *Braz Dent J*, vol. 23, no. 1, pp. 22-27, 2012.
- [58] J. Mc Murry, *Οργανική Χημεία, Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης*, 2015, pp. 463-5, 1154-7.
- [59] D. Klein, *Οργανική Χημεία για τις Επιστήμες της Ζωής, Υτορία*, 2015, pp. 317-325, 340-342.
- [60] J. Mc Murry, *Οργανική Χημεία, Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης*, 2015, pp. 699-700, 1068.
- [61] F. A. Carey and . R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*, 4th ed., New York: Plenum Publishers, 2000, pp. 479-481.
- [62] K. Ladomenou, V. Nikolaou, G. Charalambidis and A. G. Coutsolelos, "'Click'-reaction: An alternative tool for new architectures of porphyrin based derivatives," *Coordination Chemistry Reviews*, no. 306, pp. 1-42, 2016.
- [63] C. D. Hein, X.-M. Liu and D. Wang, "Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences," *Pharmaceutical Research*, vol. 25, no. 10, pp. 2216-2230, 2008.
- [64] V. V. Rostovtsev, . L. G. Green, V. V. Fokin and . K. B. Sharpless, "A Stepwise Huisgen

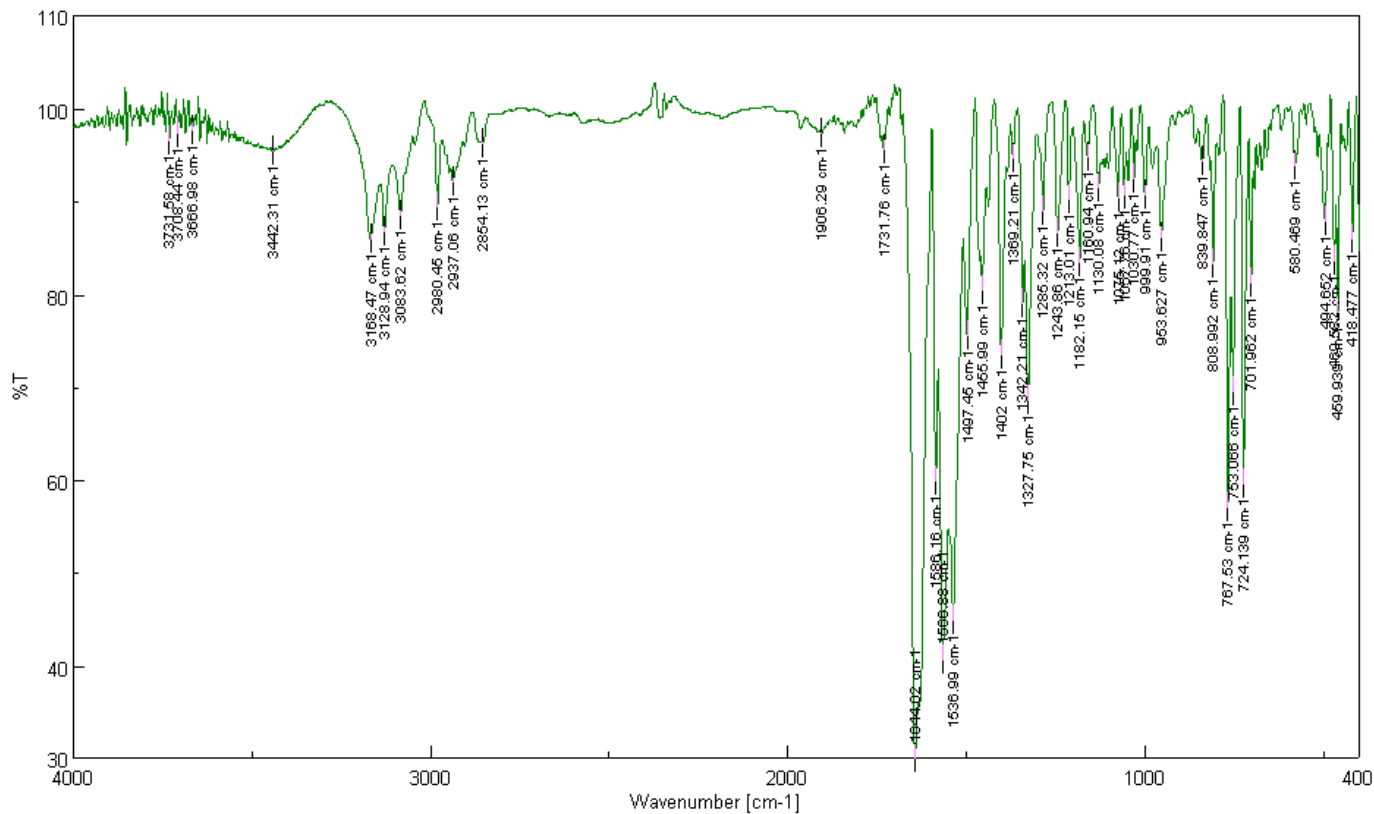
Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 41, no. 14, pp. 2596-2599, 2002.

- [65] L. Liang and D. Astruc, "The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) "click" reaction and its applications. An overview," *Coordination Chemistry Reviews*, vol. 255, no. 23, pp. 2933-2945, 2011.
- [66] J. E. Hein and V. V. Fokin, "Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides," *Chemical Society Reviews*, vol. 39, no. 4, pp. 1302-1315, 2010.
- [67] D. A. Skoog, J. F. Holler και S. R. Crouch, *Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης*, 6η Έκδοση επιμ., Εκδόσεις Κωσταράκη, 2007, pp. 569-603.
- [68] Ε. Καλδούδη και Χ. Ελευθεριάδης, *Η φυσική της ζωής*, Εκδόσεις Κάλλιπος, 2015, pp. 194-208.
- [69] D. A. Skoog, J. F. Holler και S. R. Crouch, *Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης*, 6η Έκδοση επιμ., Εκδόσεις Κωσταράκη, 2007, pp. 520-545.
- [70] Μ. Κουή, Ν. Αβδελίδης, Π. Θεωδορακάς και Ε. Χειλάκου, *Μη καταστρεπτικές και φασματοσκοπικές μέθοδοι εξέτασης των υλικών*, Αθήνα: Εκδόσεις Κάλλιπος, 2015, pp. 190-216.
- [71] Α. Παππά, *Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης*, Αθήνα: ΕΜΠ, 2004, pp. 166-200.
- [72] D. A. Skoog, J. F. Holler και S. R. Crouch, *Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης*, 6η Έκδοση επιμ., Εκδόσεις Κωσταράκη, 2007, pp. 625-664.

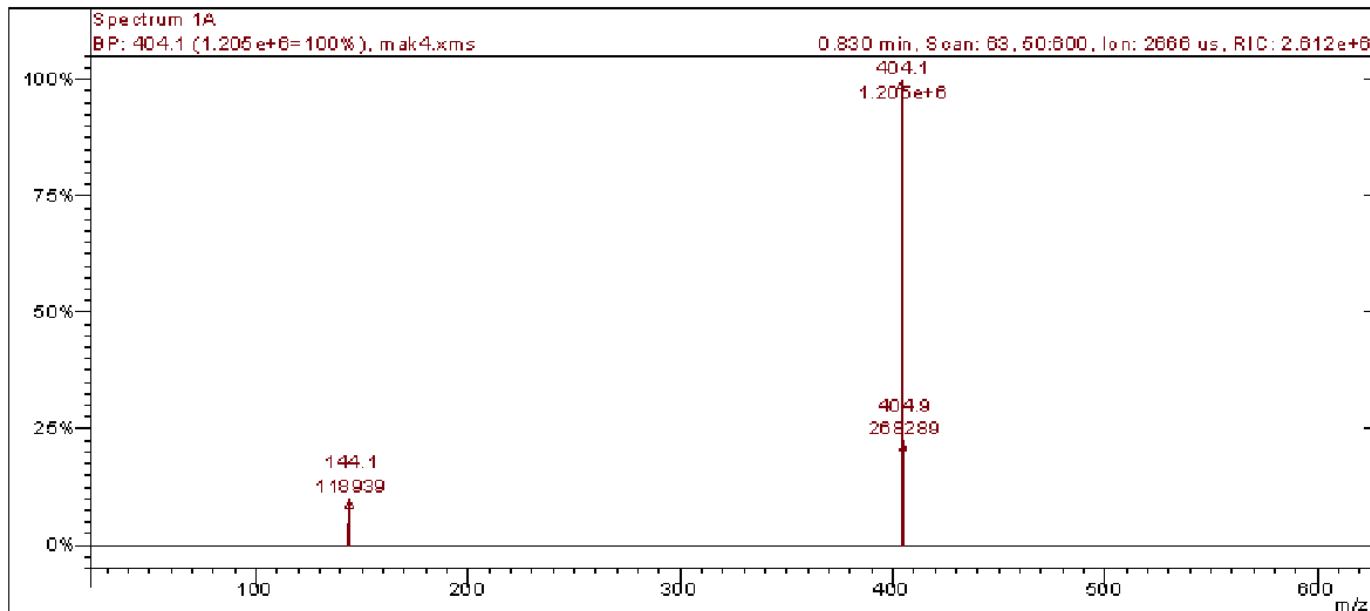
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ



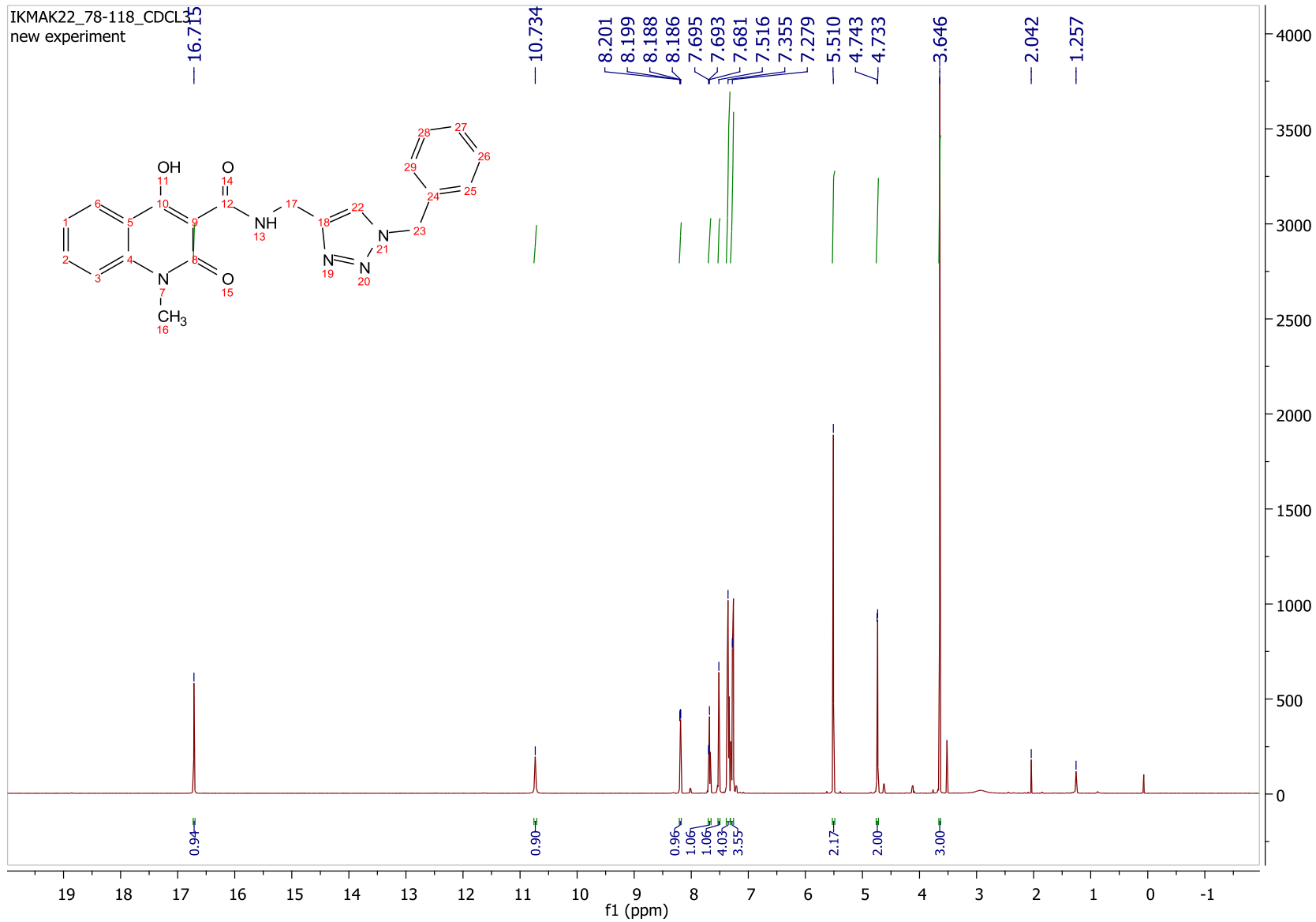
Εικόνα 77 Φάσμα 1H NMR της ένωσης 5a



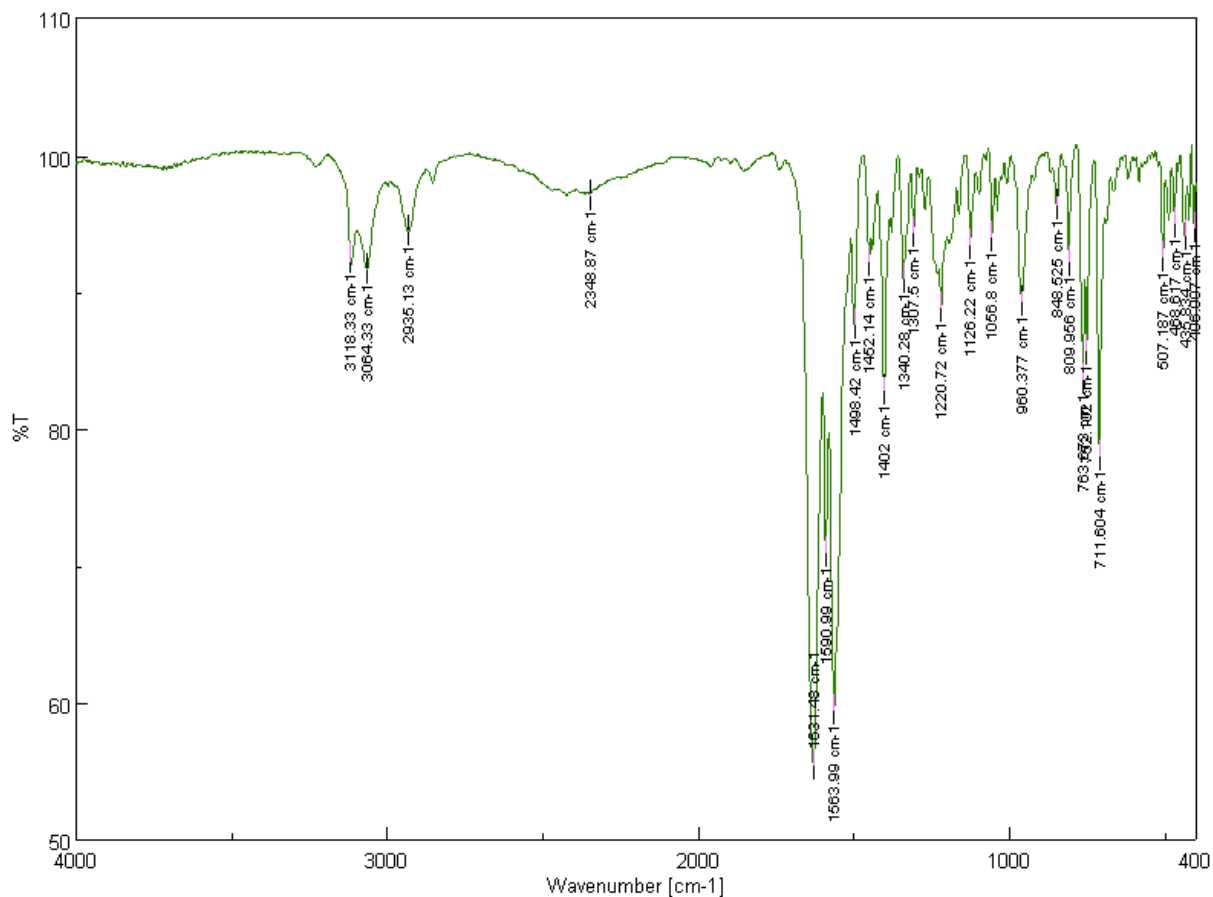
Εικόνα 78 Φάσμα IR ένωσης 5a



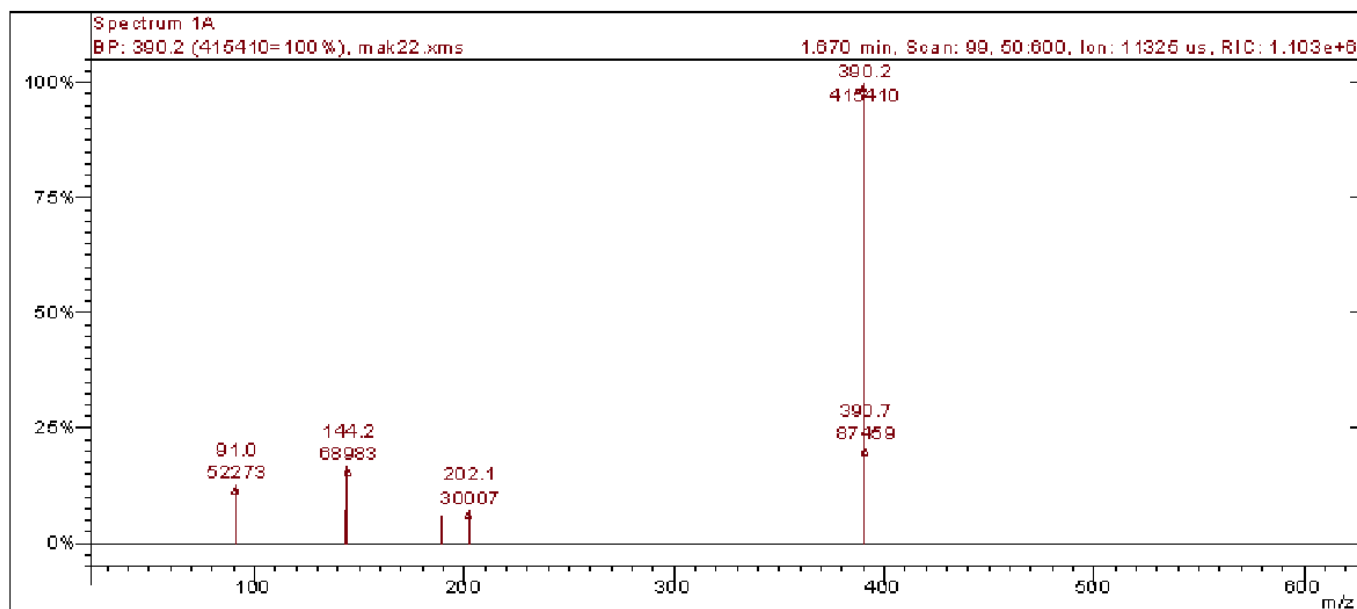
Εικόνα 79 Φάσμα MS ένωσης 5a



Εικόνα 80 Φάσμα 1H NMR της ένωσης 5b

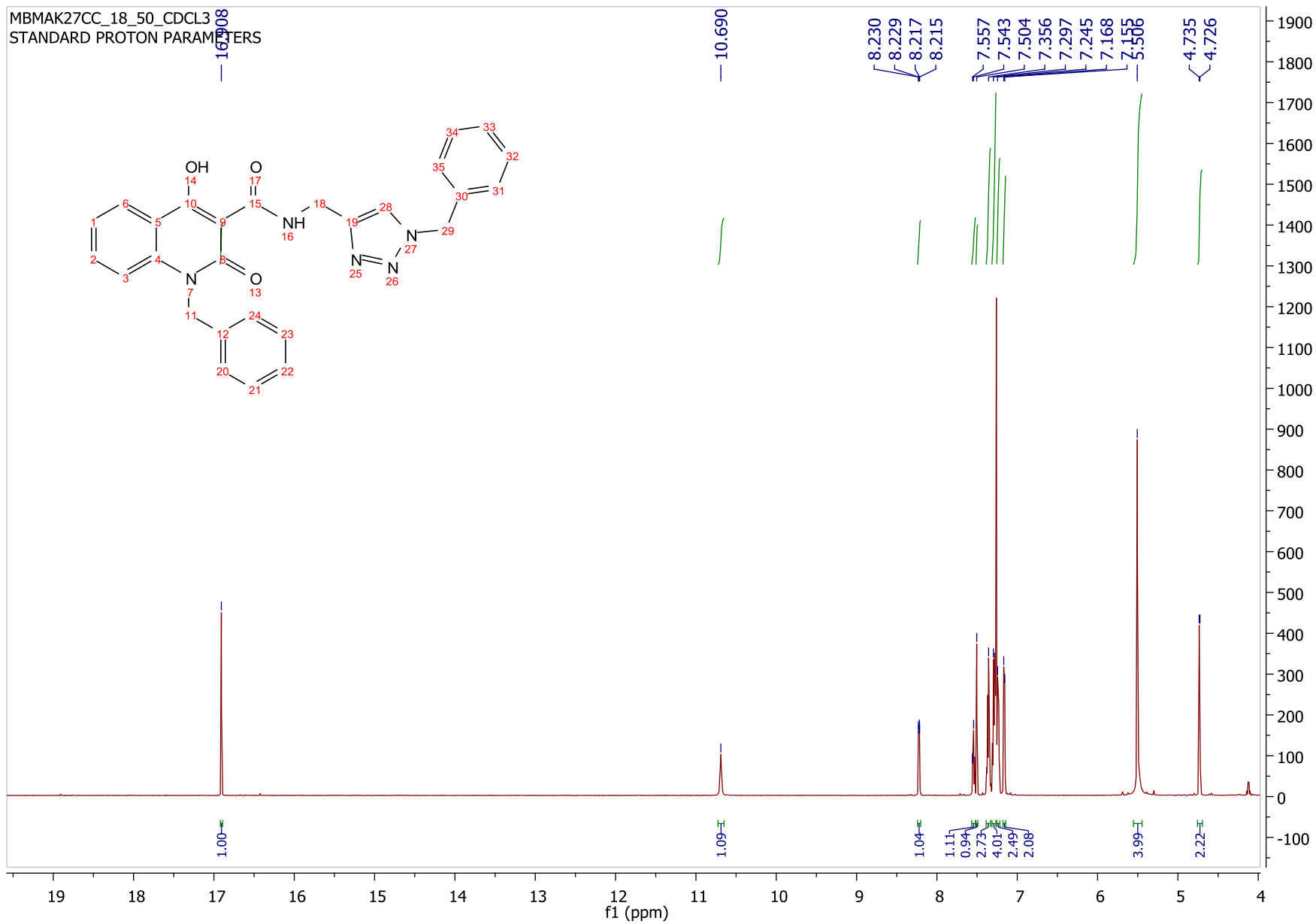


Εικόνα 81 Φάσμα IR ένωσης 5b

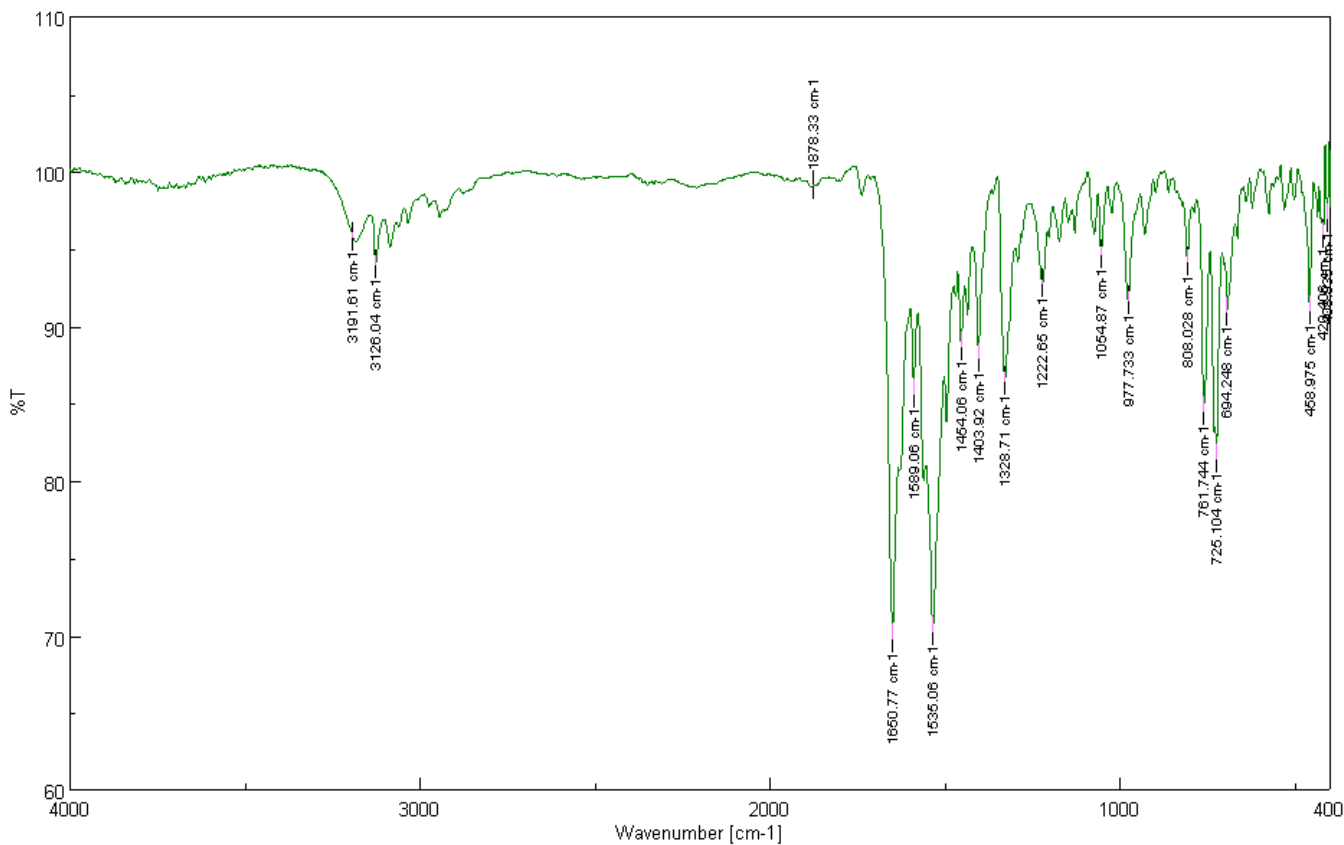


Εικόνα 82 Φάσμα MS ένωσης 5b

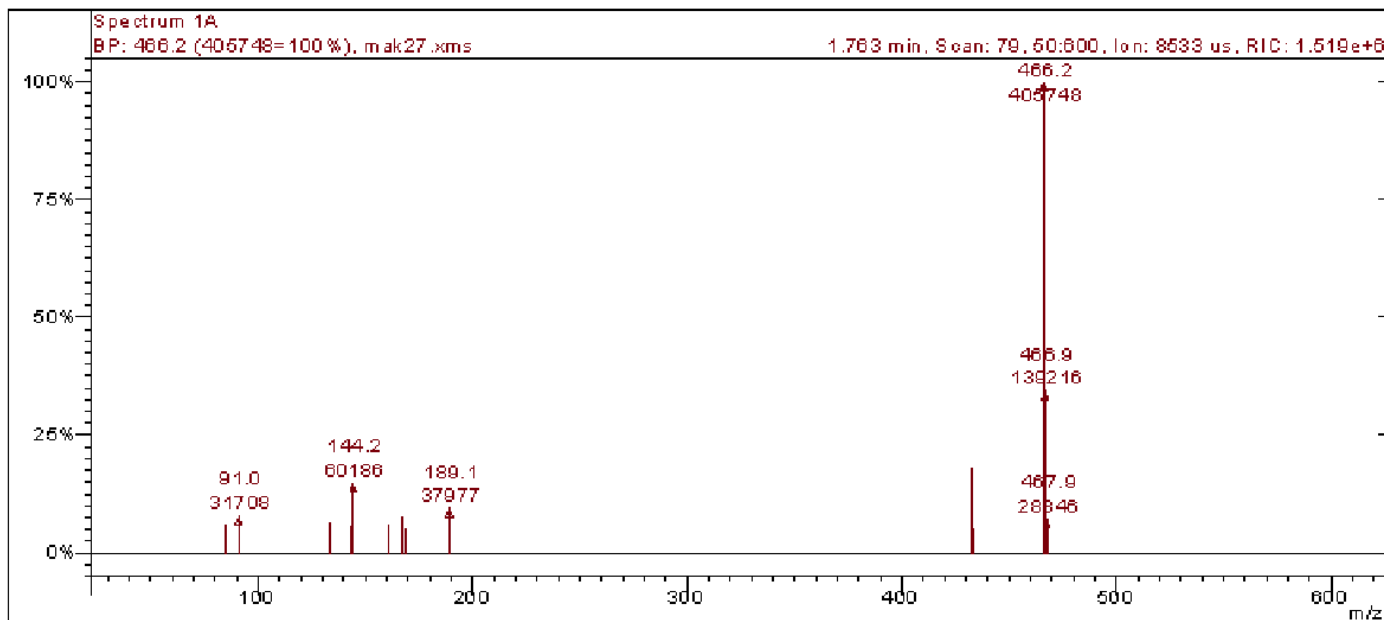
MBMAK27CC_18_50_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS



Εικόνα 83 Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 5c

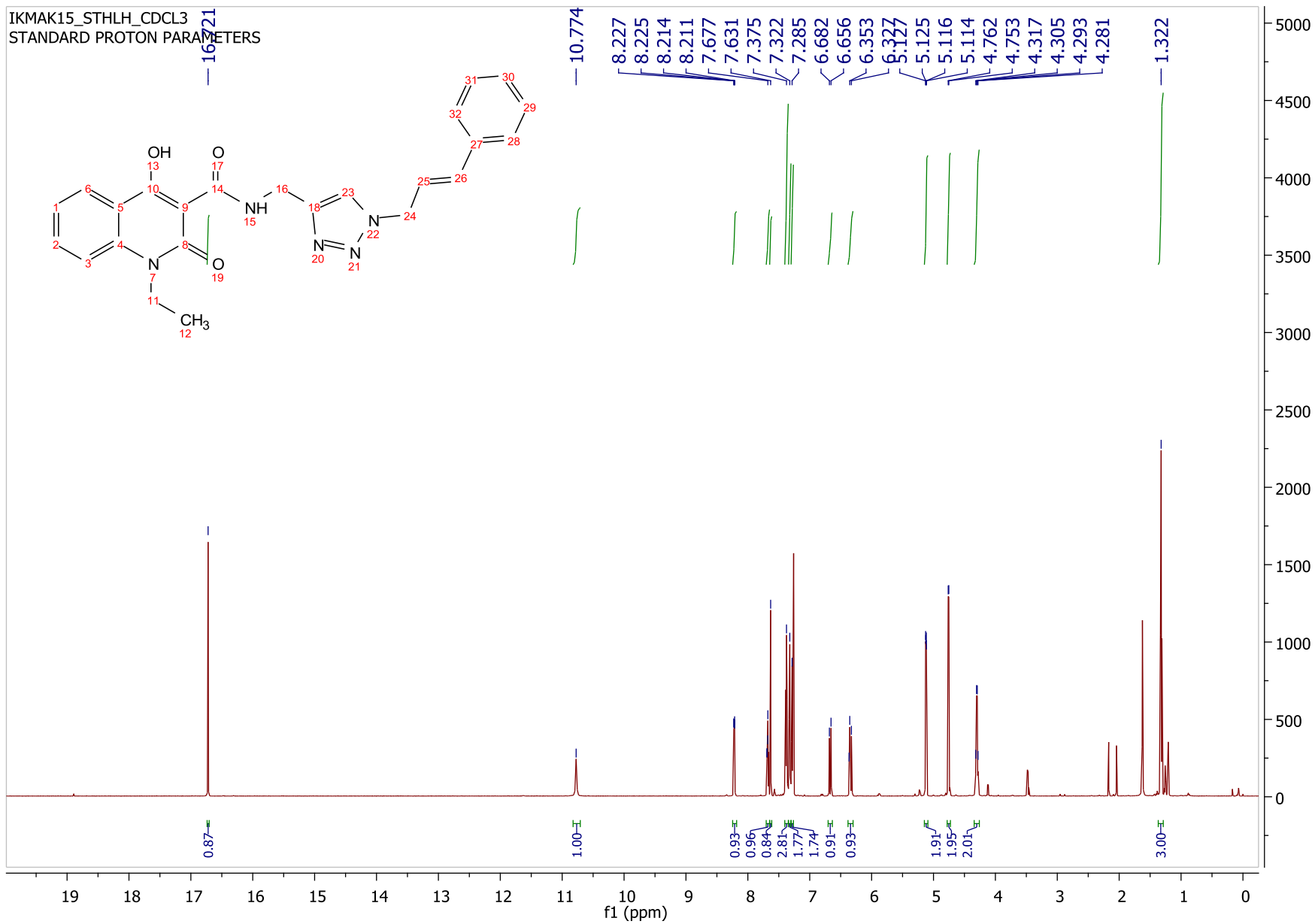


Εικόνα 84 Φάσμα IR ένωσης 5c

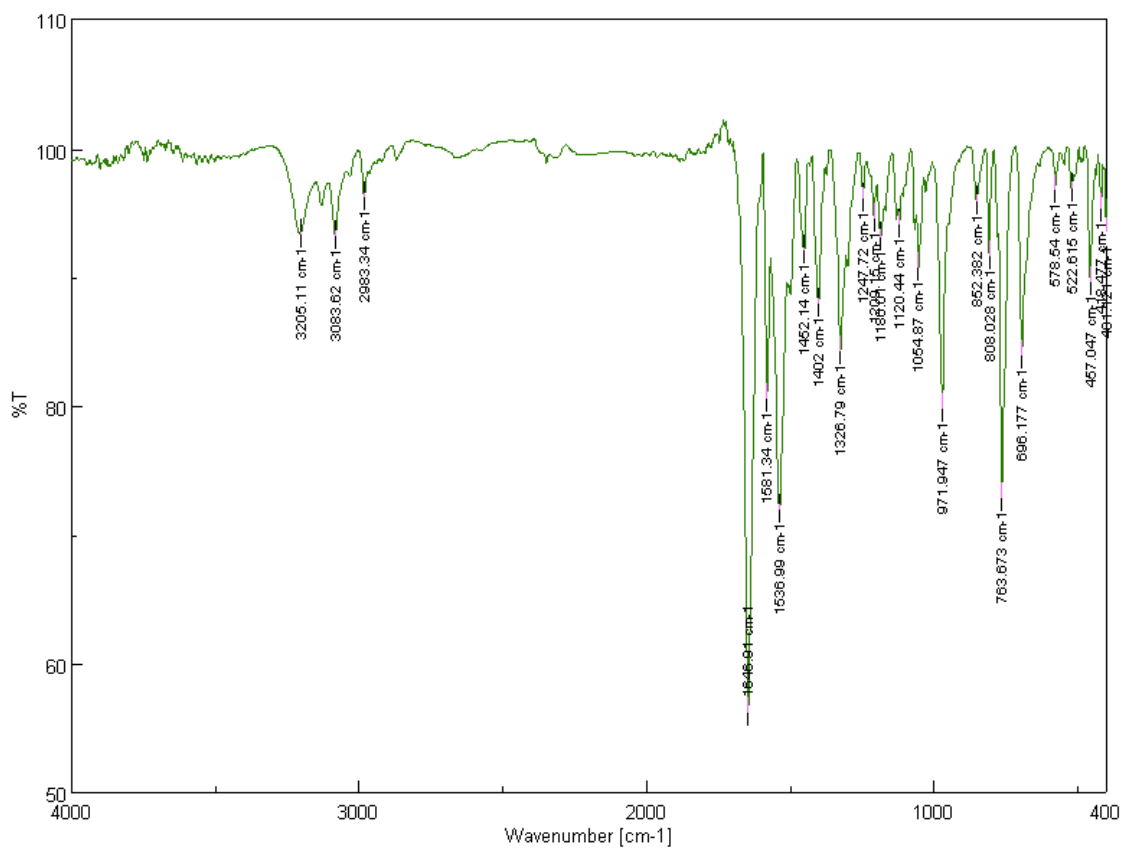


Εικόνα 85 Φάσμα MS ένωσης 5c

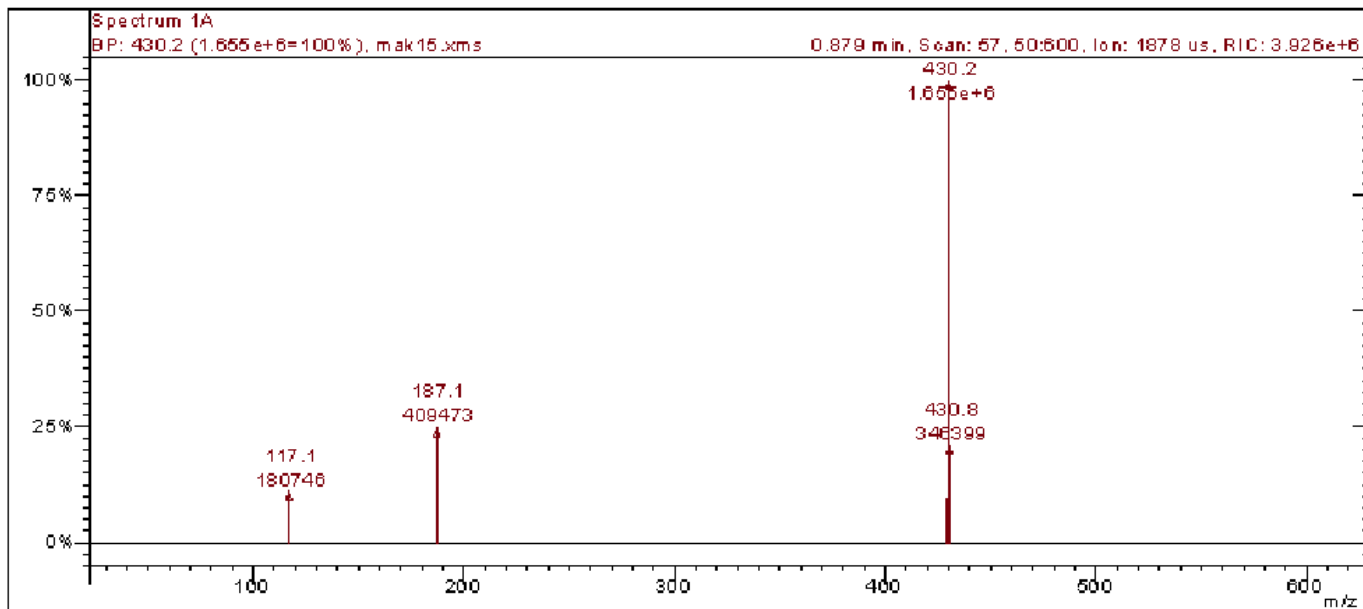
IKMAK15_STHLH_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS



Εικόνα 86 Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 5d

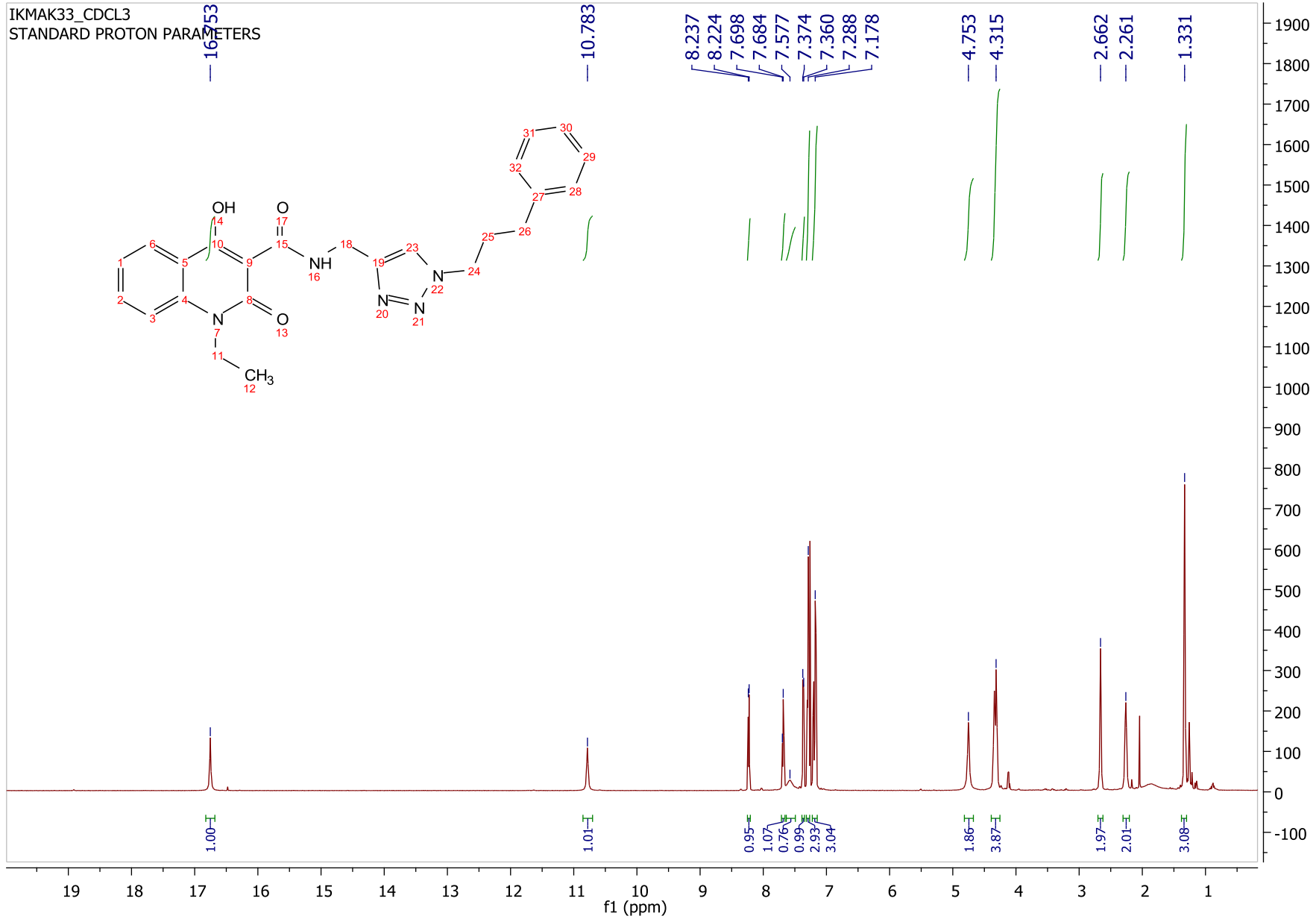
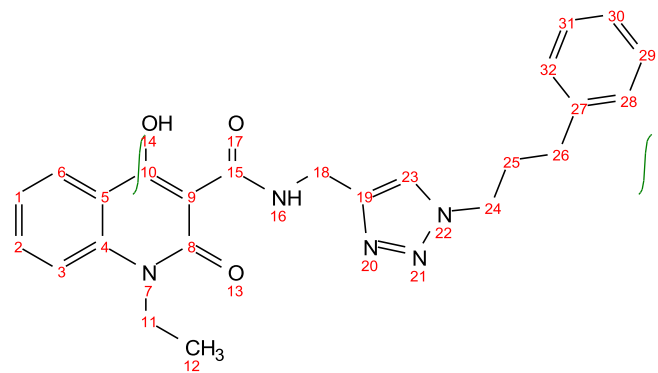


Εικόνα 87 Φάσμα IR ένωσης 5d

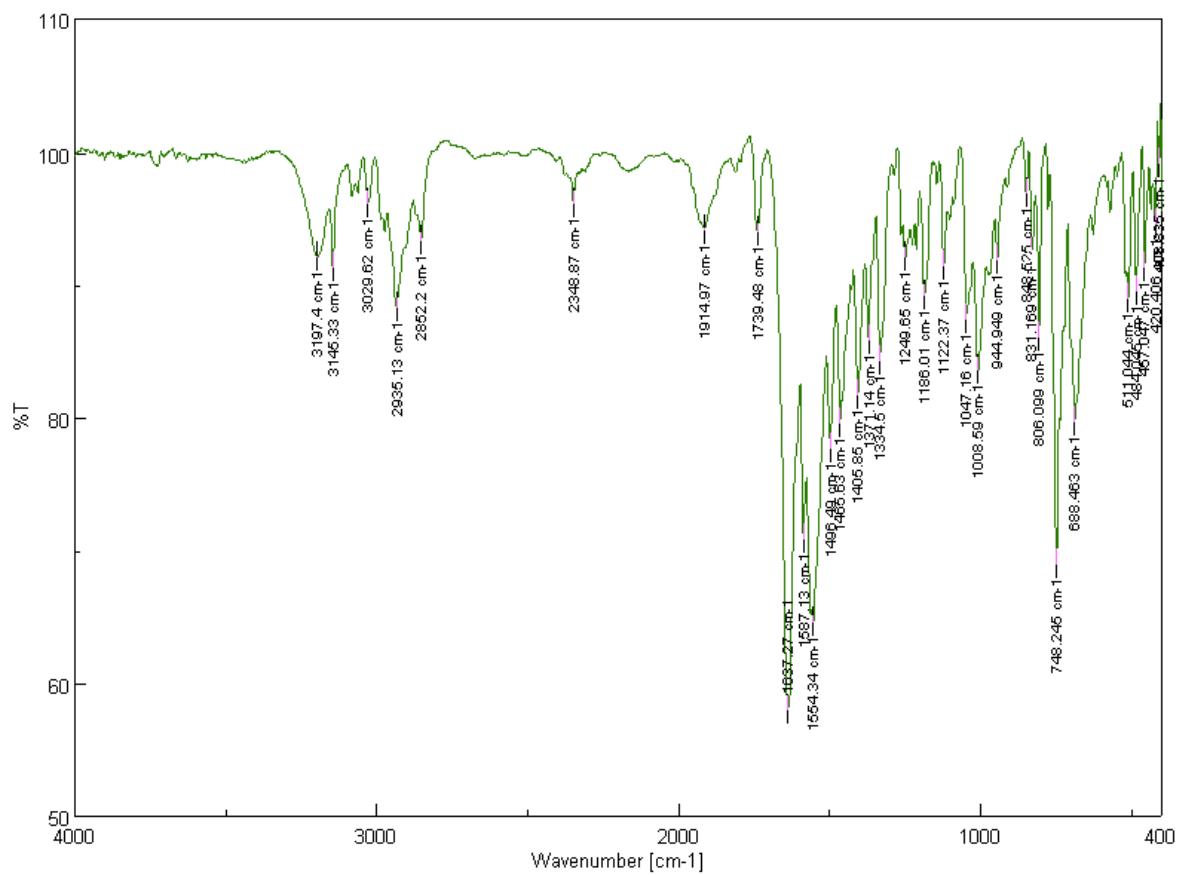


Εικόνα 88 Φάσμα MS ένωσης 5d

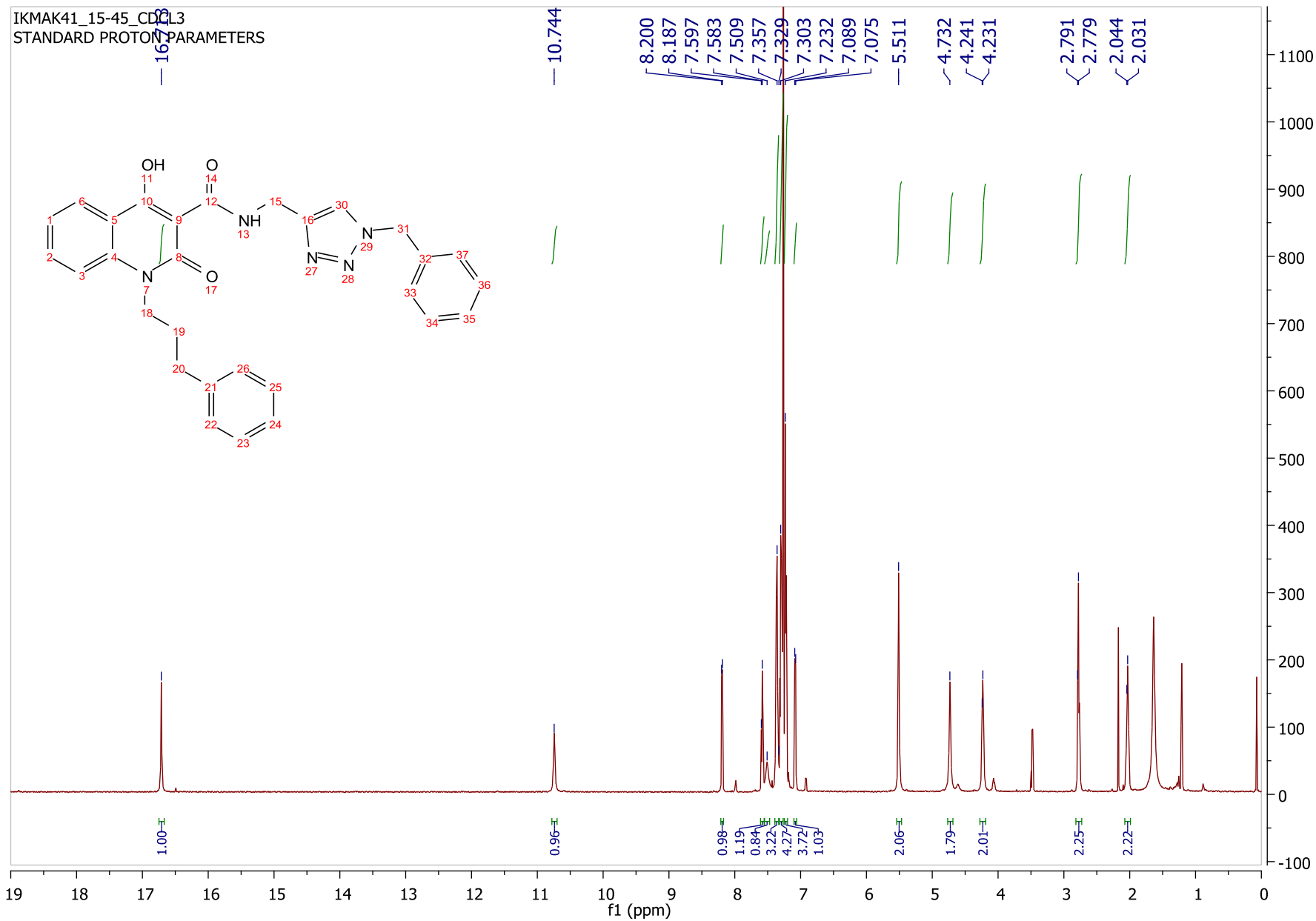
IKMAK33_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS



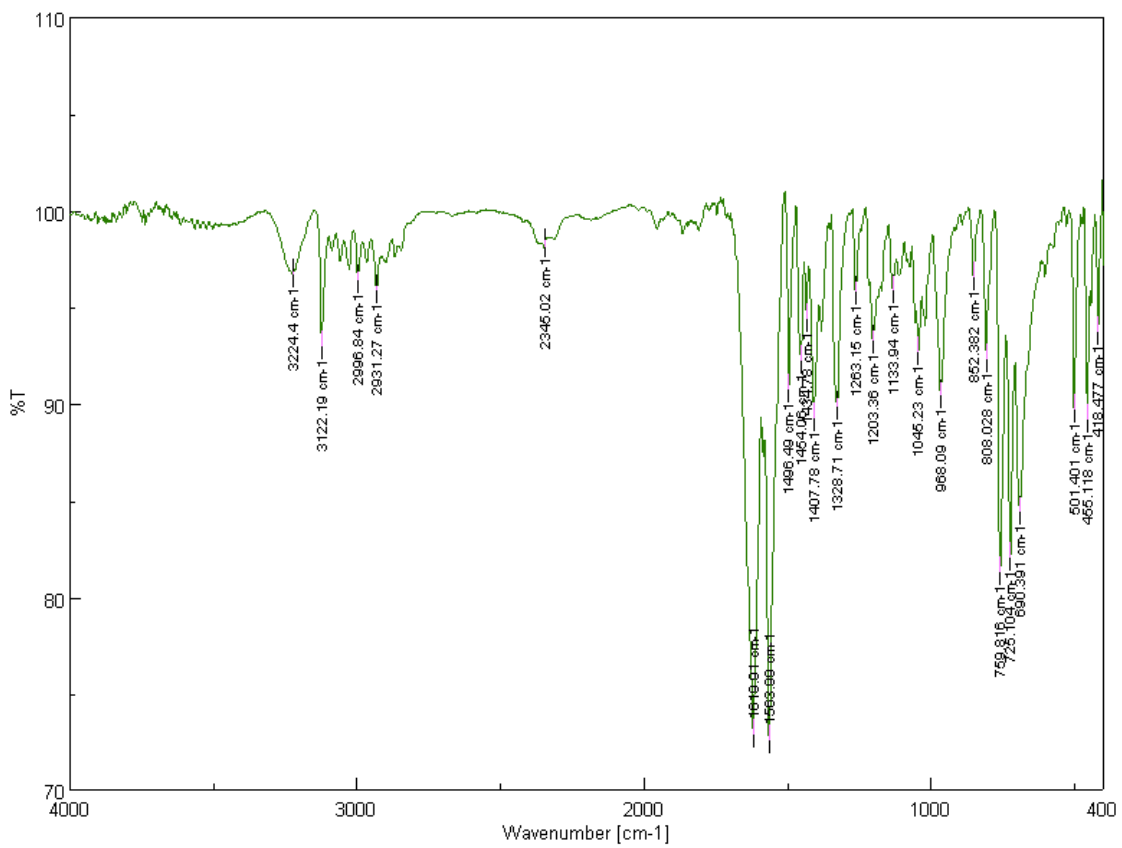
Εικόνα 89 Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 5e



Εικόνα 90 Φάσμα IR ένωσης 5e

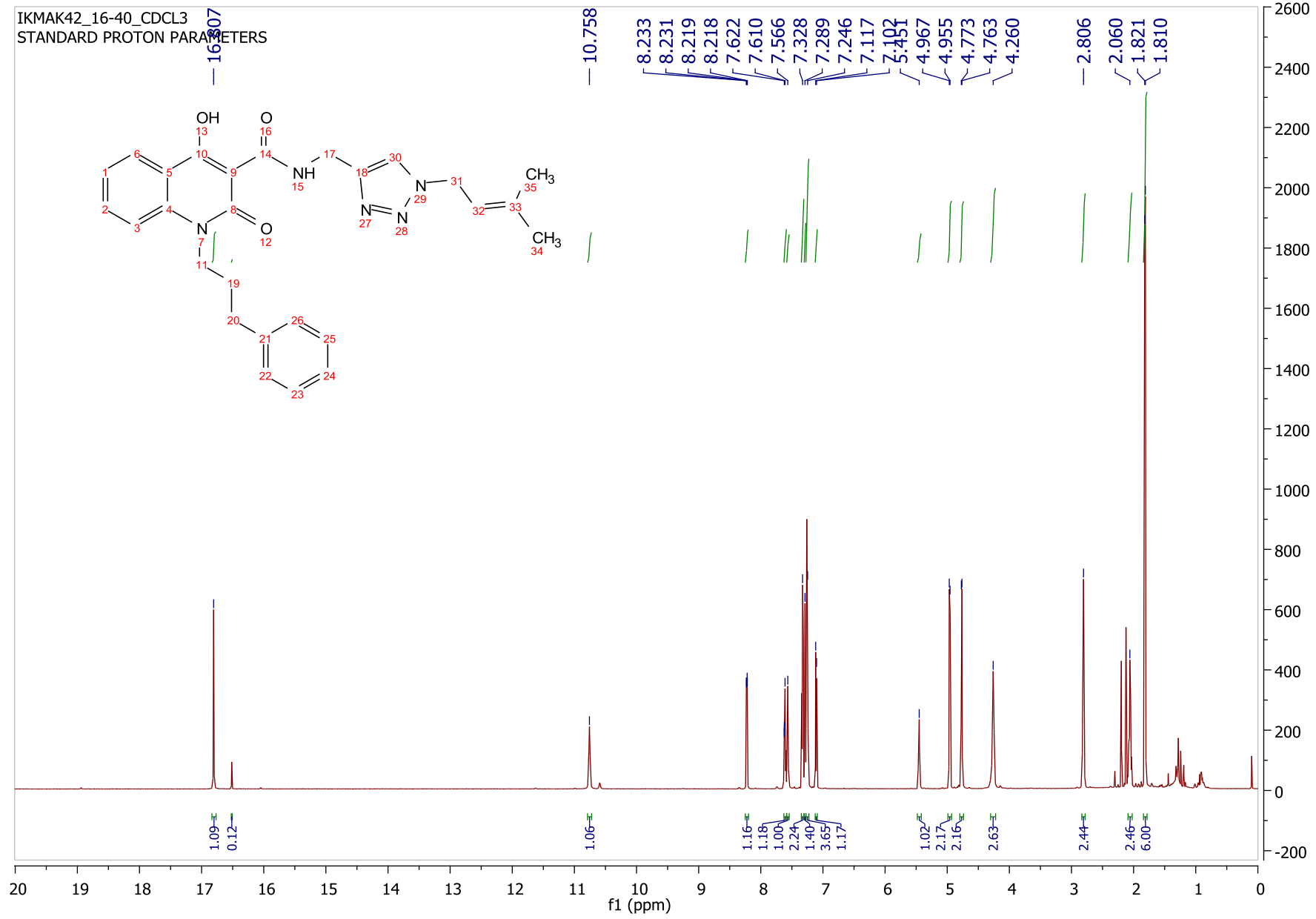


Εικόνα 91 Φάσμα ¹H NMR της ένωσης 5f

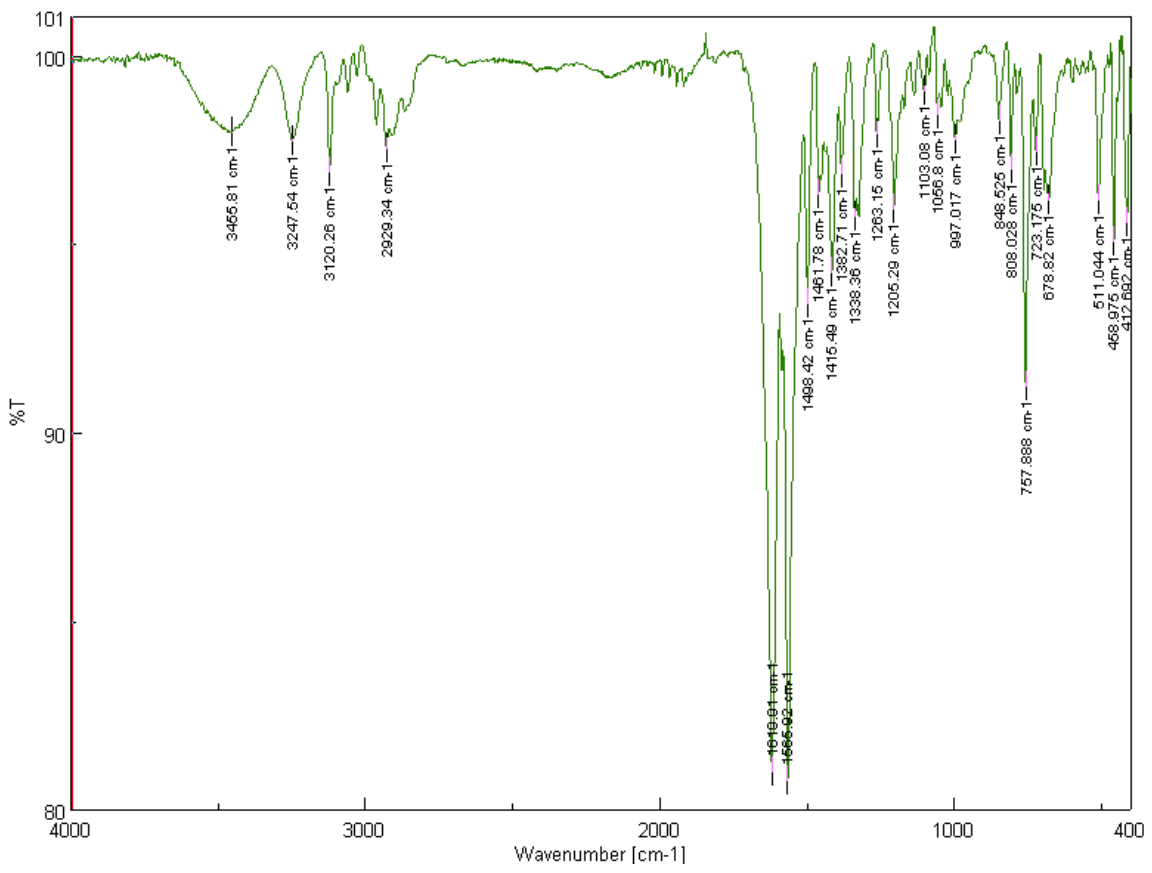


Εικόνα 92 Φάσμα IR ένωσης 5f

IKMAK42_16-40_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS

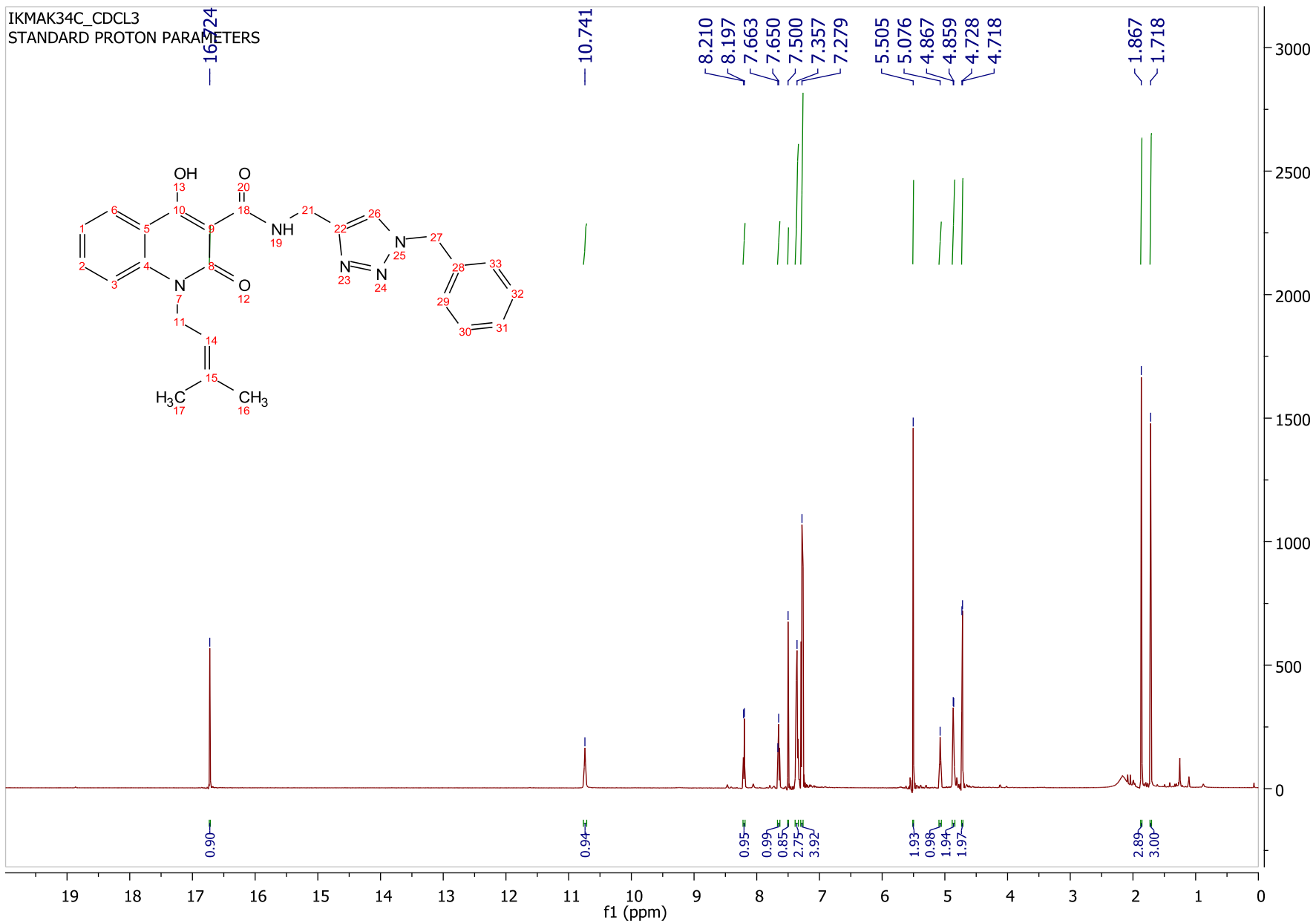


Εικόνα 93 Φάσμα ¹H NMR ένωσης 5g

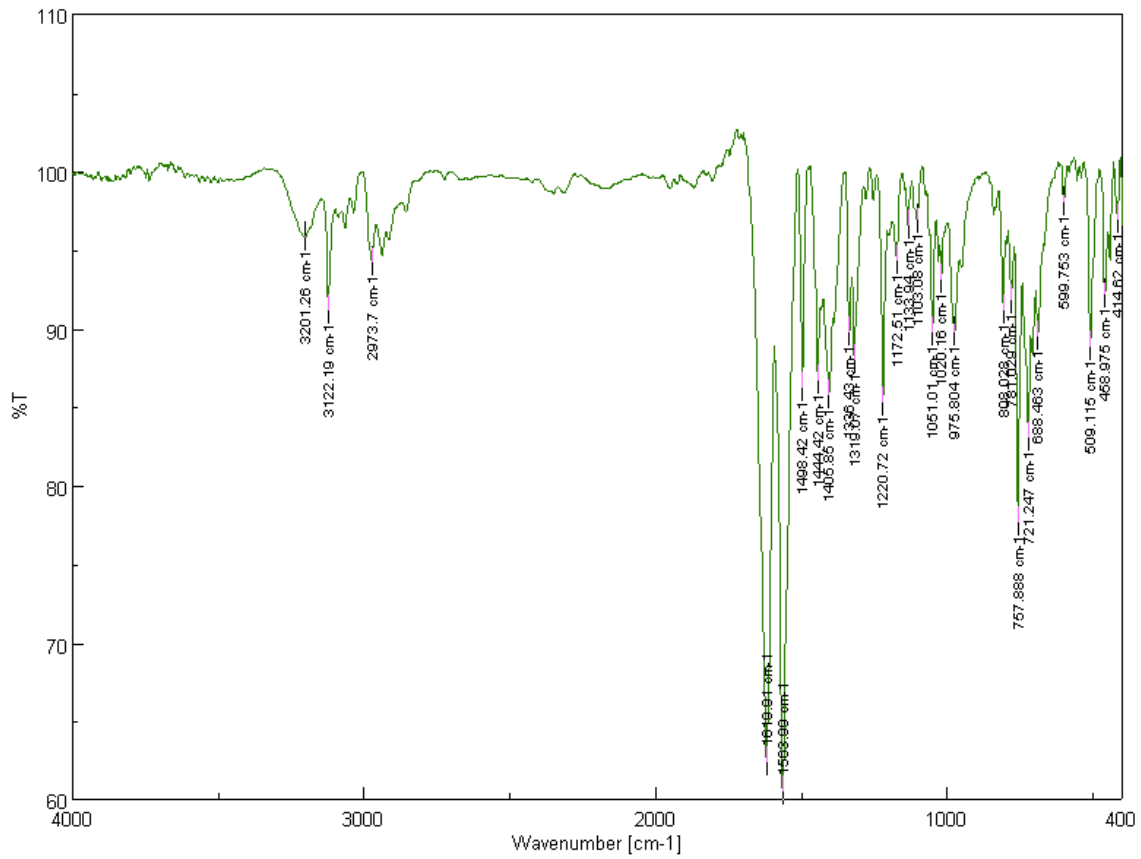


Εικόνα 94 Φάσμα IR ένωσης 5g

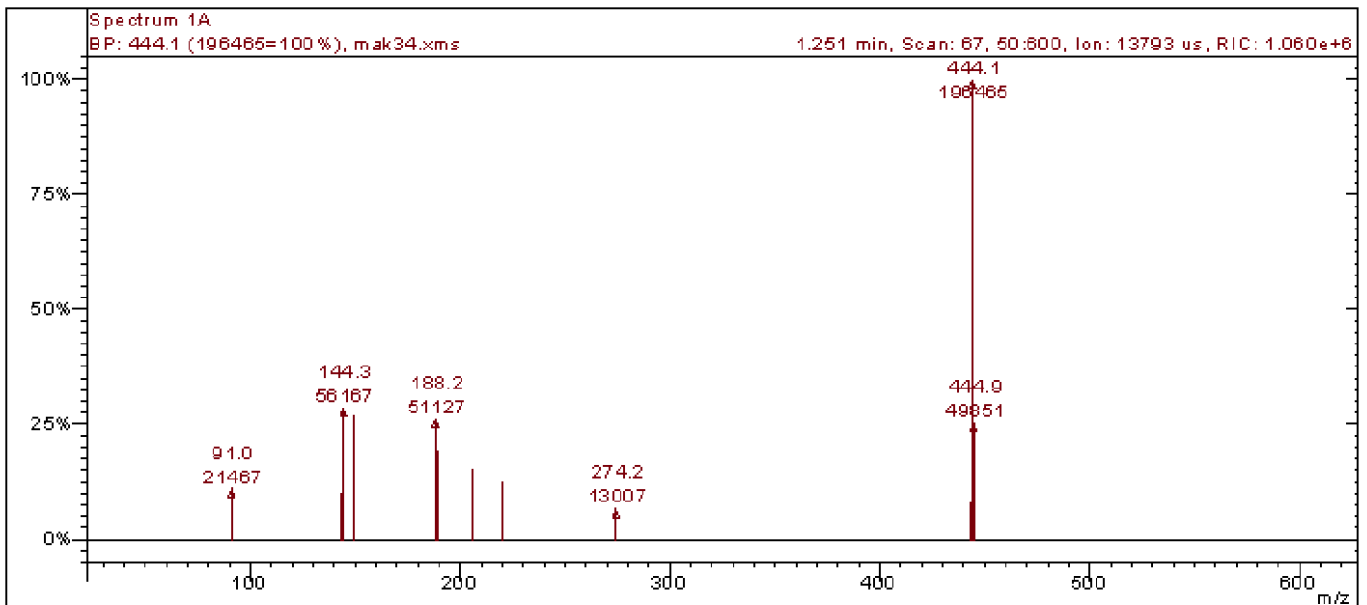
IKMAK34C_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS



Εικόνα 95 Φάσμα ¹H NMR ένωσης 6a

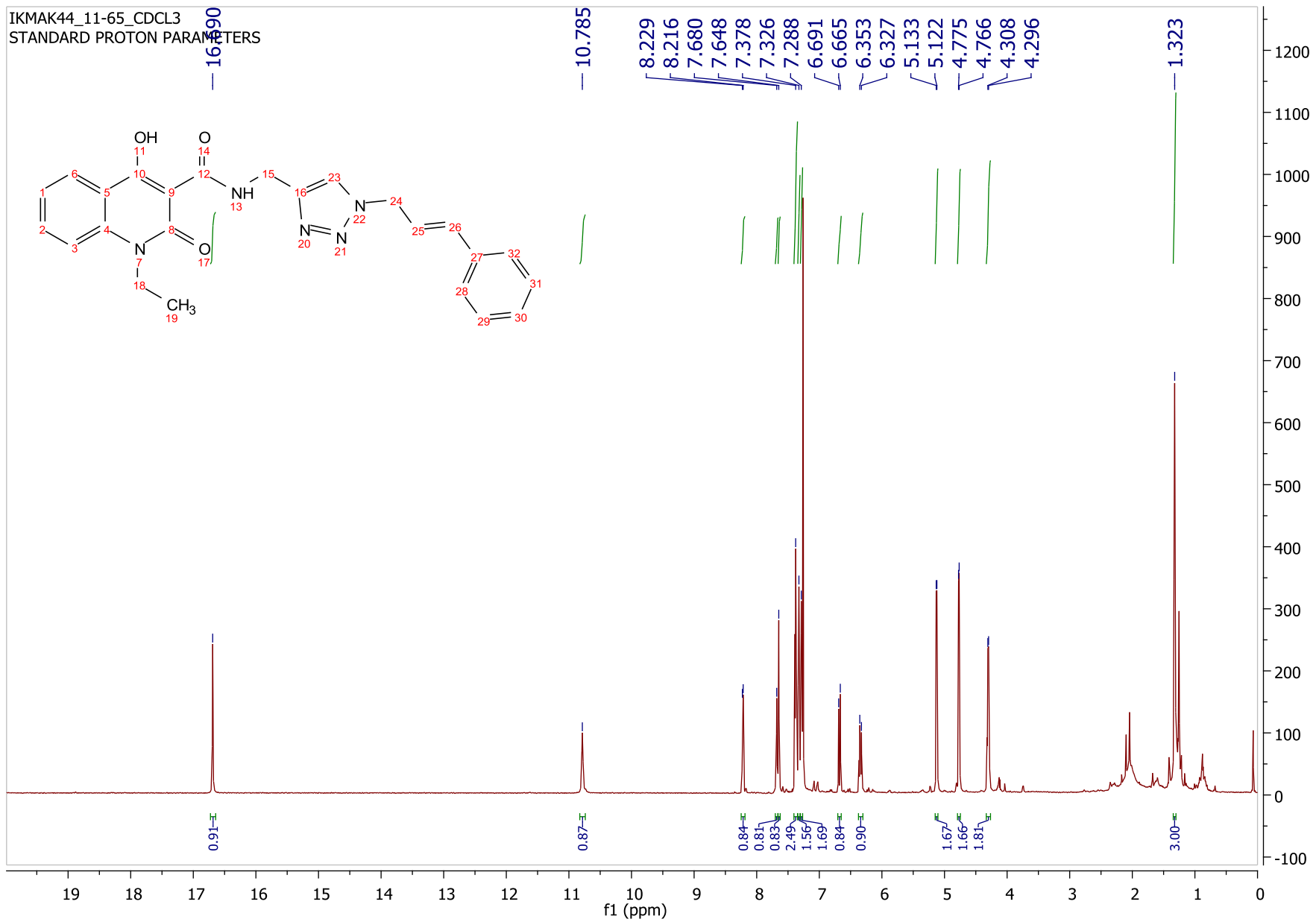


Εικόνα 96 Φάσμα IR ένωσης 6a

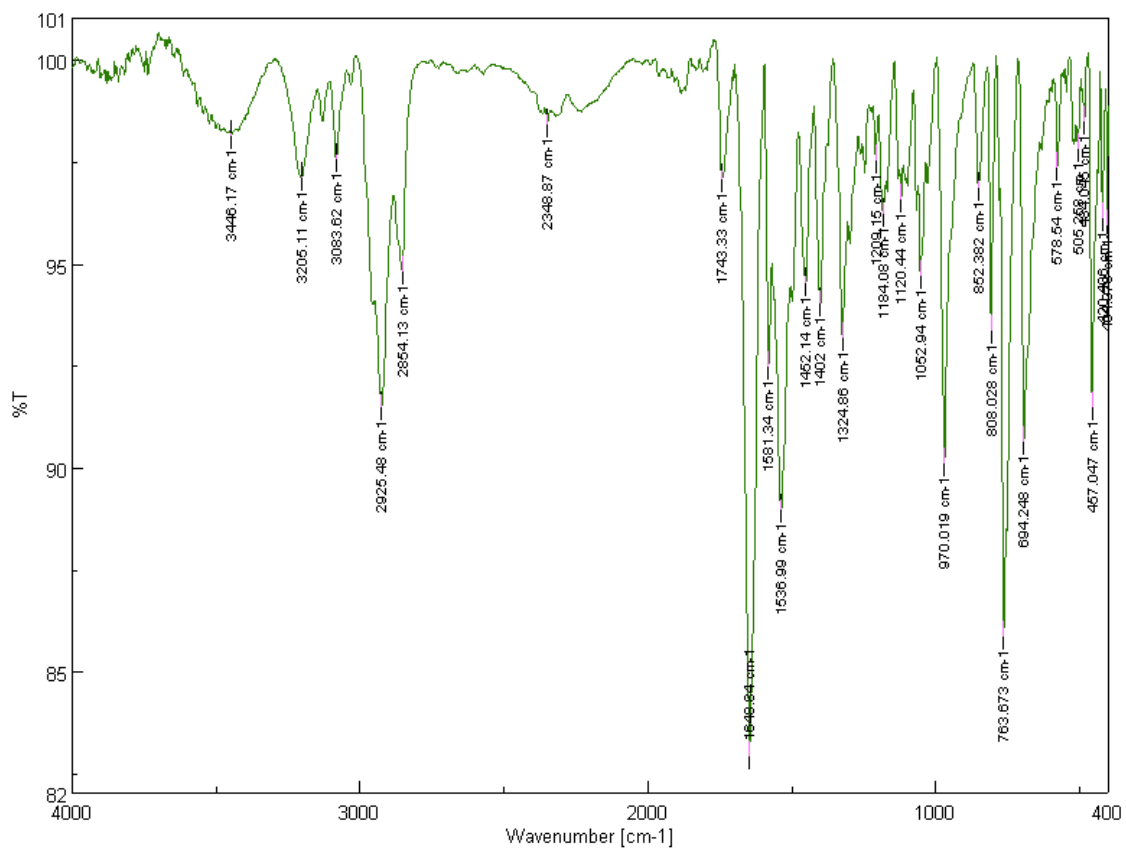


Εικόνα 97 Φάσμα MS ένωσης 6a

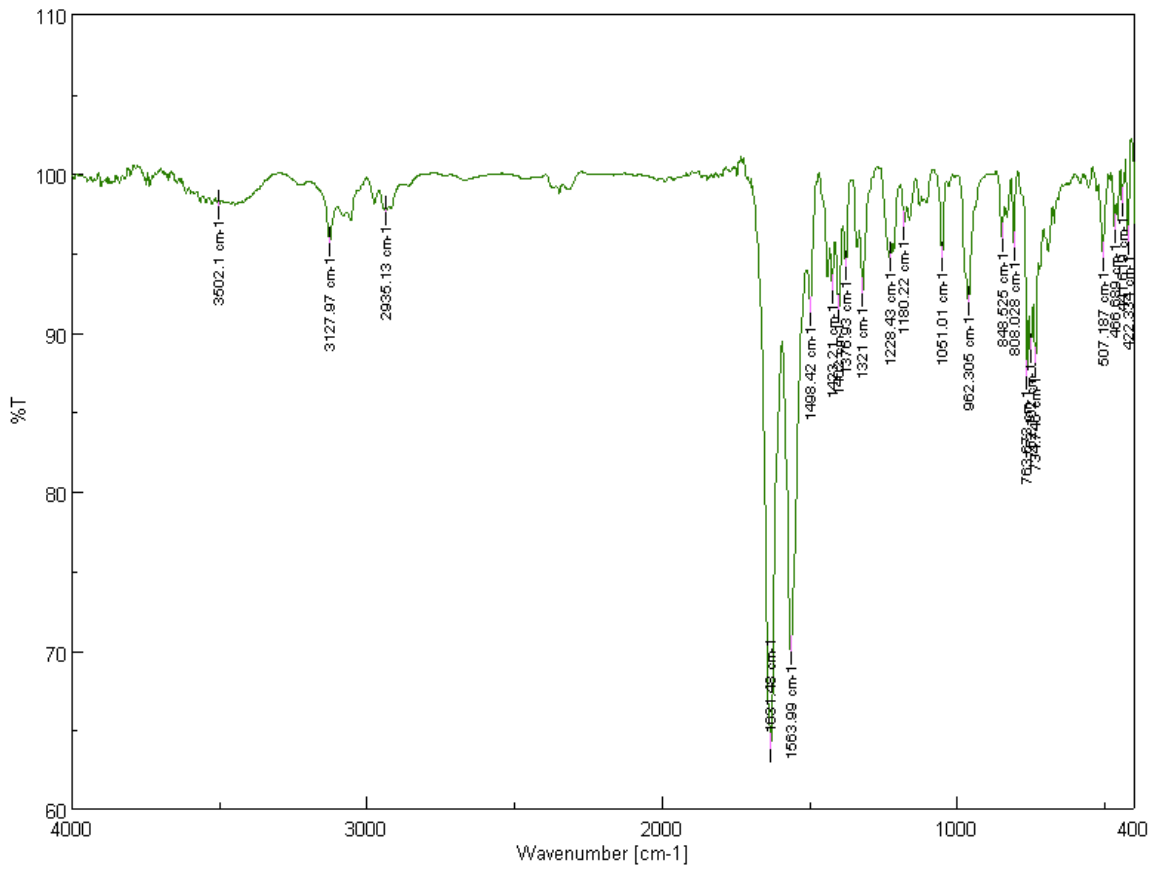
IKMAK44_11-65_CDCL3
STANDARD PROTON PARAMETERS



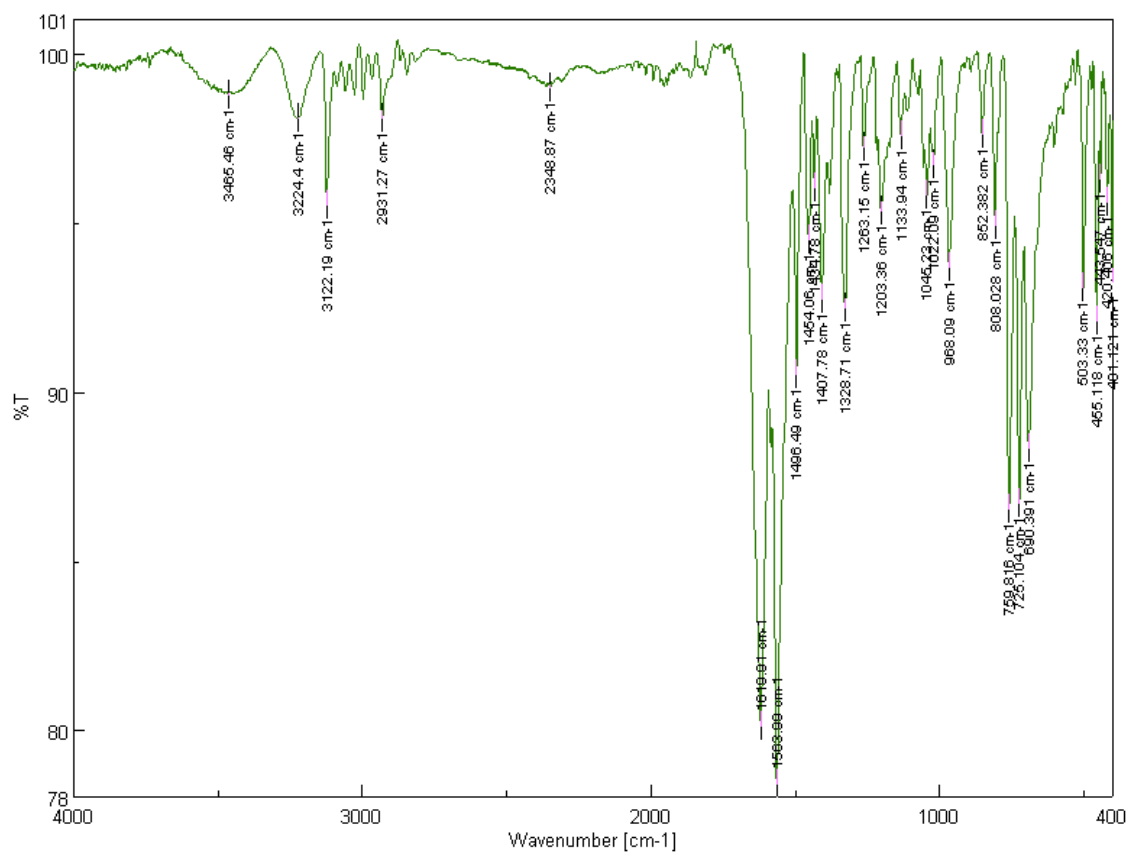
Εικόνα 98 Φάσμα ¹H NMR ένωσης 6b



Εικόνα 99 Φάσμα IR ένωσης 6b



Εικόνα 100 Φάσμα IR ένωσης 6c



Εικόνα 101 Φάσμα IR ένωσης 7a