



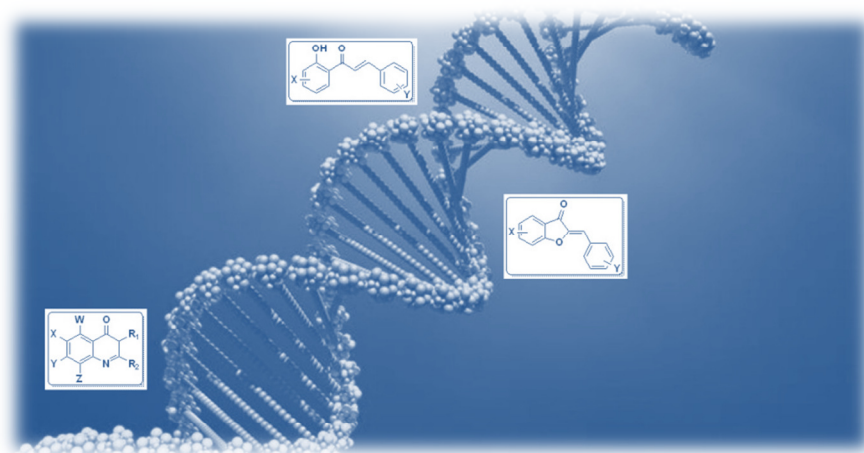
ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**«ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ
ΑΝΑΛΟΓΩΝ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ
ΚΑΙ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ ΜΕ
ΠΘΑΝΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΤΙΚΗ
ΔΡΑΣΗ ΣΤΟ DNA»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΑΥΛΙΝΑ-ΔΗΜΗΤΡΑ ΑΓΓΕΛΗ

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019



ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

**ΔΕΤΣΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Ε.Μ.Π.**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κιναζολινόνες ανήκουν στην οικογένεια των ετεροκυκλικών ενώσεων του αζώτου και διαθέτουν μια ποικιλία βιολογικών δράσεων όπως αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και αντιμικροβιακές.

Οι χαλκόνες και οι ωρόνες ανήκουν στην κατηγορία των φλαβονοειδών και αποτελούν μια σημαντική κατηγορία φυσικών προϊόντων με ένα ευρύ φάσμα δράσεων που ωφελούν την ανθρώπινη υγεία.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιείται η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός της δομής και η διερεύνηση της βιολογικής δράσης νέων παραγώγων κιναζολινονών, χαλκονών και ωρονών.

Σκοπός του πρώτου μέρους της εργασίας είναι η σύνθεση βιοδραστικών κιναζολινονών (**3a-3d**, **4a-4c**) με διαφορετικές υποκαταστάσεις στις θέσεις 2, 3, 6 και 7 τόσο με τη μέθοδο της συμβατικής θέρμανσης όσο και με τη μέθοδο της μικροκυματικής ακτινοβολίας. Ακόμη, πραγματοποιείται η σύνθεση βιοδραστικών φλαβονοειδών (**7a**, **8a-8e**, **9a**) με διαφορετικές υποκαταστάσεις στις θέσεις 4', 5', 4 και 6 μέσω της συμβατικής μεθόδου. Επόμενος στόχος της εργασίας αυτής είναι η ανάπτυξη νέων υβριδικών μορίων κιναζολινονών-φυσικών προϊόντων τα οποία θα συνδυάζουν βιολογικές δράσεις όπως να διαθέτουν τα κατάλληλα δομικά χαρακτηριστικά για να δράσουν ως φωτοευαισθητοποιητές και παρεμβολείς στο DNA. Η σύνθεση υβριδικών μορίων κιναζολινονών-φλαβονοειδών με χρήση DCC, DMAP και DCM έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Σκοπός του δεύτερου μέρους της εργασίας είναι ο χαρακτηρισμός των συντιθέμενων ενώσεων με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού ^1H NMR, φασματοσκοπία μάζας (ESI-MS) και φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-VIS). Η μελέτη της απορρόφησης των ενώσεων στην περιοχή της υπεριώδους και ορατής ακτινοβολίας είναι προαπαιτούμενο για την προκαταρκτική μελέτη της φωτοδιασπαστικής ικανότητας των ενώσεων στο DNA. Διαπιστώθηκε ότι οι ενώσεις **4b**, **8b** και **8c** απορροφούν κοντά στο ορατό επιτρέποντας ηπιότερες συνθήκες κατά τη φωτοβολή τους στη μετέπειτα μελέτη της φωτοδιασπαστικής τους ικανότητας.

ABSTRACT

Quinazolinones belong to the family of heterocyclic nitrogen compounds and have a variety of biological activities such as anti-inflammatory, anti-cancer and antimicrobial.

Chalcones and aurones belong to the category of flavonoids and are an important class of natural products with a wide range of activities that benefit human health.

The present thesis focuses on the synthesis, characterization of the structure and the investigation of the biological activity of new derivatives of quinazolinones, chalcones and aurones.

The aim of the first part of the study is to synthesize bioactive quinazolinones (**3a-3d**, **4a-4c**) with different substitutions at positions 2, 3, 6 and 7 both by conventional heating and microwave-assisted organic synthesis. Moreover, bioactive flavonoids (**7a**, **8a-8e**, **9a**) are synthesized with different substitutions at the 4', 5', 4 and 6 positions using the conventional method. The next goal of this study is to develop new hybrid molecules of quinazolinones-natural products that will combine biological actions such as having the appropriate structural features to act as photosensitizers and DNA intercalators. The synthesis of quinazolinone-flavonoid hybrid molecules using DCC, DMAP, and DCM gave encouraging results.

The purpose of the second part of the study is to characterize the synthesized compounds by ¹H NMR nuclear magnetic resonance spectroscopy, mass spectroscopy (ESI-MS) and ultraviolet-visible spectroscopy (UV-VIS). The study of the absorption of compounds in the area of UV and visible radiation is a prerequisite for the preliminary study of the photo-cleavage activity testing. Compounds **4b**, **8b** and **8c** were found to absorb near the visible, allowing milder conditions during their photoluminescence in subsequent photo-cleavage studies.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π. κατά το ακαδημαϊκό έτος 2018-2019, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτση, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Ε.Μ.Π.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω την βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην επιβλέπουσα, κα Αναστασία Δέτση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. που μου εμπιστεύτηκε το συγκεκριμένο θέμα διπλωματικής εργασίας. Η προθυμία της για επίλυση οποιοδήποτε αποριών, η φυσική της παρουσία στο εργαστήριο και η ενθάρρυνση της έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης. Το φιλικό και προσιτό κλίμα που επικρατεί στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας από όλα τα μέλη του οφείλεται σε πολύ μεγάλο βαθμό στην κα Αναστασία Δέτση.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω επίσης στην υποψήφια διδάκτορα της Σχολής Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π., Μαρία Μπαϊρακτάρη η οποία ήταν συνεχώς δίπλα μου όλο αυτό το διάστημα δείχνοντας μεγάλη υπομονή. Πέρα από την καθοδήγησή της στη διεξαγωγή των πειραμάτων, μου μετέδωσε πληθώρα γνώσεων όπως και την αγάπη της για το αντικείμενο της Οργανικής Χημείας. Την ευχαριστώ για την υποστήριξη της και την άψογη συνεργασία μας από την πρώτη κιόλας μέρα, καθώς και για τη μεγάλη της συναισθηματική εμπλοκή στη διπλωματική αυτή εργασία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις υποψήφιες διδάκτορες της Σχολής Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π., Αννίτα Κατωπόδη, Ιωάννα Πιττερού, Κωστοπούλου Ιωάννα, και Ποντίλλο Νεφέλη όπως και την κα Ζαμπία Κατσανεβάκη, μέλος του Εργαστηριακού Διδακτικού Προσωπικού της Σχολής Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π. για την προθυμία παροχής βοήθειας σε οποιαδήποτε δυσκολία και αν αντιμετώπιζα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την στήριξη της τόσο πνευματικά όσο και υλικά και για την πίστη της στις δυνατότητες μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
ABSTRACT	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ	9
1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.2. ΔΟΜΗ	10
1.3. ΣΥΝΘΕΣΗ 4(3H)-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ	11
1.3.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ	11
1.3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	11
1.3.2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ Niementowski.....	11
1.3.2.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕΣΩ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΗΣ	12
1.3.2.3. ΚΥΚΛΟΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ, ΟΡΘΟ ΕΣΤΕΡΩΝ (Η ΜΥΡΜΗΚΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ) ΚΑΙ ΑΜΙΝΩΝ	13
1.3.2.4. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ.....	14
1.3.2.5. ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΜΕ ΠΑΛΛΑΔΙΟ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	14
1.3.2.6. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΑΙΘΕΡΕΣ ΑΜΙΝΗΣ.....	15
1.3.2.7. ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΜΕ ΘΕΙΙΚΟ ΑΜΥΛΟ ΣΥΝΘΕΣΗ	15
1.4. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ.....	16
1.4.1. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ.....	16
1.4.2. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	17
1.4.3. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ	18
1.4.4. ΑΝΤΙΥΠΕΡΛΙΠΙΔΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	18
1.4.5. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	19
1.4.6. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ	22
2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	22
2.2. ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ.....	23
2.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΣΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ.....	23
2.3.1. ΙΟΝΤΙΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ	23
2.3.2. ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΠΟΛΩΣΗ	23
2.4. ΕΦΑΠΤΟΜΕΝΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ δ.....	24
2.5. ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ.....	25
2.6. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ	26

2.7. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ	29
3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	29
3.2. ΧΑΛΚΟΝΕΣ	29
3.2.1. ΔΟΜΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ	30
3.2.2. ΙΣΟΜΕΡΙΣΜΟΣ ΧΑΛΚΟΝΩΝ	31
3.2.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ.....	31
3.2.3.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ.....	31
3.2.3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	32
3.2.3.2.1. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Claisen-Schmidt.....	32
3.2.3.2.1.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.....	33
3.2.3.2.1.2 ΟΞΙΝΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ.....	33
3.2.3.2.1.3. «ΠΡΑΣΙΝΗ» ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Claisen-Schmidt	33
3.3. ΩΡΟΝΕΣ	34
3.3.1. ΔΟΜΗ ΩΡΟΝΩΝ	34
3.3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ.....	35
3.3.2.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ.....	35
3.3.2.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ	35
3.3.3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΩΡΟΝΩΝ	36
3.3.3.1. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	37
3.3.3.2. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ.....	38
3.3.3.3. ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙ-ΙΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	39
3.3.3.4. ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Alzheimer.....	41
3.3.3.5. ΑΝΤΙΠΑΡΑΣΙΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	41
3.3.3.6. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	42
3.3.3.7. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ	44
4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	44
4.2. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ.....	45
4.3. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ	45
4.3.1. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ.....	45
4.3.2. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	46
4.3.3. ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Alzheimer.....	46
4.3.4. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ	47

4.3.5. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	49
5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	49
5.2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ PDT.....	49
5.3. ΦΩΤΟΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ DNA.....	51
5.3.1. ΦΩΤΟΝΟΥΚΛΕΑΣΕΣ	51
5.3.2. ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ (PS)	51
5.4. ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΟΥ ΝΟΥΚΛΕΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ.....	52
5.4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	52
5.4.2. ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ.....	52
5.5. ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΩΝ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΕΘΟΔΟΙ-ΤΕΧΝΙΚΕΣ-ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	58
7.1. ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΣΤΟΙΒΑΔΑΣ – TLC.....	58
7.2. ΔΙΗΘΗΣΗ ΥΠΟ ΚΕΝΟ.....	59
7.3. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ.....	60
7.4. ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ	60
7.5. ΕΚΧΥΛΙΣΗ	61
7.6. ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ.....	61
7.6.1. ΣΥΣΚΕΥΗ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ	61
7.6.2. ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΗΜΕΙΟΥ ΤΗΞΕΩΣ	62
7.6.3. ¹ H NMR.....	63
7.6.4. MS.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ.....	65
8.1. ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ	65
8.1.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	65
8.1.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	65
8.1.2.1. 6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ	66
8.1.2.2. 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ	67
8.1.2.3. 6-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ	67
8.1.2.4. 2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ	67
8.1.2.5. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ 2-ΦΑΙΝΥΛΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ	68

8.1.2.5.1. 2-ΦΑΙΝΥΛΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ	68
8.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ.....	69
8.2.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	69
8.2.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	69
8.2.2.1. 3-ΑΜΙΝΟ-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ.....	70
8.2.2.2. 3-ΑΜΙΝΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ.....	71
8.2.2.3. 3-ΑΜΙΝΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ	71
8.2.2.4. 3-ΑΜΙΝΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΦΑΙΝΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ.....	72
8.2.2.5. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗΣ.....	72
8.2.2.5.1. 3-(3-ΑΜΙΝΟΠΡΟΠΥΛ)-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ	73
8.2.2.5.2. 3-(8-ΑΜΙΝΟΝΑΦΘΑΛΕΝ-1-ΥΛΟ)-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)- ΟΝΗ	73
8.2.2.5.3. 3-(2-ΑΜΙΝΟΑΙΘΥΛ)-6-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗ.....	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ-ΩΡΟΝΩΝ	75
9.1. ΧΑΛΚΟΝΕΣ	75
9.1.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	75
9.1.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	75
9.1.2.1. 2'-ΥΔΡΟΞΥ-4-ΚΑΡΒΟΞΥ ΧΑΛΚΟΝΗ.....	76
9.2. ΩΡΟΝΕΣ	77
9.2.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	77
9.2.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	77
9.2.2.1. 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗ	78
9.2.2.2. 4'-ΜΕΘΟΞΥ ΩΡΟΝΗ.....	79
9.2.2.3. 4'-ΧΛΩΡΟ ΩΡΟΝΗ	79
9.2.2.4. 4'-ΜΕΘΥΛΟ ΩΡΟΝΗ	80
9.2.2.5. 4, 6, 4', 5'-ΤΕΤΡΑΜΕΘΟΞΥ ΩΡΟΝΗ	80
9.3. ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΩΡΟΝΕΣ.....	80
9.3.1. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	80
9.3.1.1. ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗ.....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ	82
10.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	82
10.1.1. ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ	82
10.1.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ	82
10.1.3. ΧΑΛΚΟΝΗ & ΩΡΟΝΕΣ	83

10.2. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΡΙΩΝ	83
10.2.1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ.....	84
10.2.1.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 3-ΑΜΙΝΟ-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3Η)-ΟΝΗΣ (3a)	84
10.2.2. ΧΑΛΚΟΝΕΣ	87
10.2.2.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 2'-ΥΔΡΟΞΥ-4-ΚΑΡΒΟΞΥ ΧΑΛΚΟΝΗΣ (7a)	87
10.2.3. ΩΡΟΝΕΣ	90
10.2.3.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗΣ (8a)	90
10.2.3.2. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗΣ (9a)	93
10.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΣΥΝΤΙΘΕΜΕΝΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΣΤΟ UV-VIS.....	97
10.3.1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ.....	97
10.3.2. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ.....	97
10.4. ΕΡΓΑΣΙΑ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ	98
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ.....	100
11.1. ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ	100
11.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ	100
11.3. ΧΑΛΚΟΝΕΣ	100
11.4. ΩΡΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ	100
11.5. ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ.....	100
11.5.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗΣ-ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΩΡΟΝΗΣ	101
11.6. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΟ UV-VIS.....	101
11.7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ	101
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΝΩΣΕΩΝ	103
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ ¹ H NMR.....	105
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. ΦΑΣΜΑ MS.....	113
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV. ΦΑΣΜΑΤΑ UV-VIS	114
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	122

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

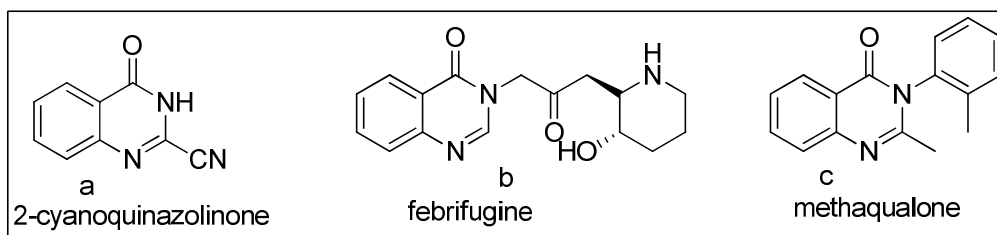
Οι ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο αποτελούν χημικά ικρίωματα, τα οποία εμφανίζονται σε μια ποικιλία συνθετικών φαρμάκων, βιοδραστικών φυσικών προϊόντων και αγροχημικών. Λόγω των ευρέων εφαρμογών τους, οι δομές αυτές αποτελούν εδώ και καιρό αντικείμενο εξαιρετικού ενδιαφέροντος και έχουν καταβληθεί σημαντικές προσπάθειες ανάπτυξης συνθετικών στρατηγικών για την ανακάλυψη νέων βιοδραστικών ενώσεων στην ιατρική χημεία. Μεταξύ των ετεροκυκλικών ενώσεων που περιέχουν άζωτο, η κιναζολινόνη αποτελεί το δομικό στοιχείο για περίπου 200 φυσικά απαντώμενα αλκαλοειδή που έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα από πολλές οικογένειες του φυτικού βασιλείου, από ζώα και από μικροοργανισμούς. [1] Η πρώτη κιναζολινόνη παρασκευάστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1860 από ανθρανιλικό οξύ και κυανογόνο, από τα οποία συντέθηκε η 2-κυανοκιναζολινόνη (Σχήμα 1a).

Το ενδιαφέρον στην φαρμακευτική χημεία για τη σύνθεση παραγώγων κιναζολινόνης ενισχύθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1950 με την αποσαφήνιση ενός αλκαλοειδούς κιναζολινόνης, της 3-[β-κετο-γ-(3-υδροξυ-2-πιπεριδυλ)-2προπυλ]-4-κιναζολίνης (febrifugine) (Σχήμα 1b) από το ασιατικό φυτό *Dichroa febrifuga* (Εικόνα 1) το οποίο αποτελεί συστατικό μιας παραδοσιακής κινέζικης θεραπείας βοτάνων αποτελεσματικής έναντι της ελονοσίας.



Εικόνα 1: Ασιατικό φυτό *Dichroa febrifuga*

Σε μια αναζήτηση εύρεσης επιπλέον φαρμάκων βασιζόμενων στις κιναζολινόνες, έχουν παρασκευαστεί διάφορες υποκατεστημένες κιναζολινόνες, οι οποίες οδήγησαν στη σύνθεση του παραγώγου, 2-μεθυλ-3-ο-τολυλ-4-(3H)-κιναζολινόνης ή αλλιώς της μεθακαλόνης (Σχήμα 1c). Η μεθακαλόνη παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1951 και είναι το πιο γνωστό φάρμακο συνθετικής κιναζολινόνης με ηρεμιστικές και υπνωτικές ιδιότητες. Η ανακάλυψη της μεθακαλόνης ως υπνωτικού πυροδότησε τις ερευνητικές δραστηριότητες με στόχο την απομόνωση, τη σύνθεση και τη μελέτη των φαρμακολογικών ιδιοτήτων των κιναζολινονών και των σχετικών ενώσεων. [2]



Σχήμα 1: Συνθετικές και φυσικές κιναζολινόνες

1.2. ΔΟΜΗ

Ανάλογα με τη θέση των ατόμων αζώτου, ο δακτύλιος κιναζολίνης έχει τέσσερις ισομερείς μορφές, δηλαδή την κιναζολίνη, κινόξαλίνη, κινολίνη και φθαλαζίνη (Σχήμα 2a,d,c,e). Ο δακτύλιος της κιναζολινόνης διαθέτει επιπλέον μια ομάδα καρβονυλίου. [3]

Οι κιναζολινόνες μπορούν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες πέντε κατηγορίες με βάση τους εκάστοτε υποκαταστάτες στον δακτύλιο:

➤ 2-υποκατεστημένες-4(3H)-κιναζολινόνες

Προέρχονται κυρίως από μικροοργανισμούς και σπάνια από φυτά. Οι υποκαταστάτες τους εντοπίζονται στο C-2 και περιλαμβάνουν μια μακριά αλυσίδα αλκυλίου, μεθυλίου, υδροξυλίου, ακετυλίου, αμίνης, ινδόλης και αρωματικών ομάδων και ως εκ τούτου, έχουν μια ποικιλία βιολογικών δράσεων.

➤ 3-υποκατεστημένες-4(3H)-κιναζολινόνες

Οι θαλάσσιοι μικροοργανισμοί έχουν αναγνωριστεί ευρέως ως πηγές χαρακτηριστικής δομής δευτερογενών μεταβολιτών. Αυτές οι ενώσεις φέρουν έναν αριθμό υποκαταστάσεων στην κιναζολινόνη, οι οποίοι βρίσκονται στο C-3.

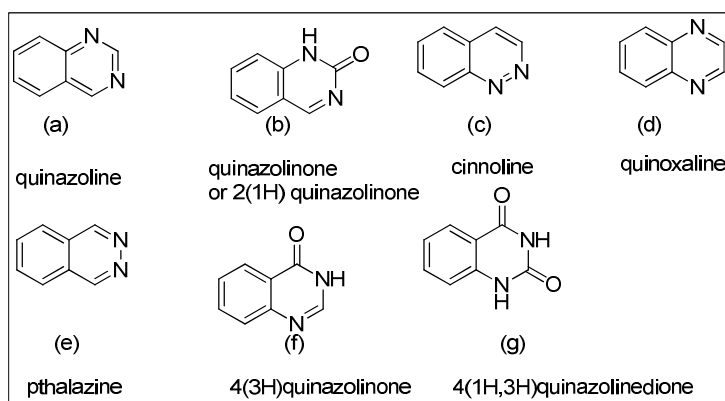
➤ 4-υποκατεστημένες-κιναζολίνες

➤ 2,3-διυποκατεστημένες-4(3H)-κιναζολινόνες

Αυτές οι σειρές κιναζολινονών φέρουν υποκαταστάσεις στον C-2 και C-3. Διαθέτουν διάφορα συντηγμένα ετεροκυκλικά τμήματα, όπως πυρρόλιο, ινδόλιο, πυριδίνη, πιπεραζίνη και διαζεπίνη.

➤ 2,4-διυποκατεστημένες-4(3H)-κιναζολινόνες [4]

Ανάλογα με τη θέση της κέτο ή όξο ομάδας, αυτές οι ενώσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις τύπους. Από αυτούς τους τρεις τύπους δομών των κιναζολινονών δηλαδή τις 2(1H) κιναζολινόνες, τις 4(3H) κιναζολινόνες και τις 2,4(1H,3H) κιναζολινοδιόνες, οι 4(3H)-κιναζολινόνες είναι πιο διαδεδομένες, είτε ως ενδιάμεσα είτε ως φυσικά προϊόντα σε πολλές βιοσυνθετικές οδούς (Σχήμα 2b,f,g). Αυτό οφείλεται εν μέρει στη δομή που προέρχεται από τα ανθρανιλικά (ανθρανιλικό οξύ ή διάφοροι εστέρες, ισοτοϊκός ανυδρίτης, ανθρανιλαμίδιο και ανθρανιλονιτρίλιο), ενώ η 2(1H)-κιναζολινόνη είναι κατά κύριο λόγο προϊόν του ανθρανιλονιτρίλιου ή των βενζαμιδίων με νιτρίλια. [5]

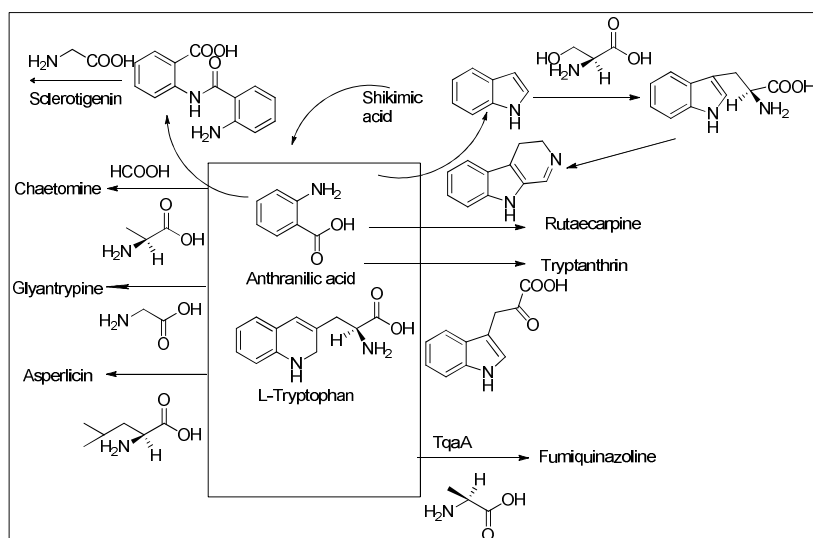


Σχήμα 2: Ορισμένα ισομερή της κιναζολίνης και της κιναζολινόνης

1.3. ΣΥΝΘΕΣΗ 4(3H)-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

1.3.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ

Οι φυσικές κιναζολινόνες βιοσυντίθενται κυρίως από ανθρανιλικό οξύ και τρυπτοφάνη. Η φουμικιναζολίνη F βιοσυντίθεται από L-τρυπτοφάνη, L-αλανίνη και ανθρανιλικό οξύ υπό TqA. Η ρουτακαρπίνη βιοσυντίθεται από ανθρανιλικό οξύ και L-σερίνη. Η τρυπανθρίνη συντίθεται από ανθρανιλικό οξύ. Η βιογένεση των φυσικών κιναζολινονών παρουσιάζεται στο Σχήμα 3. [4]



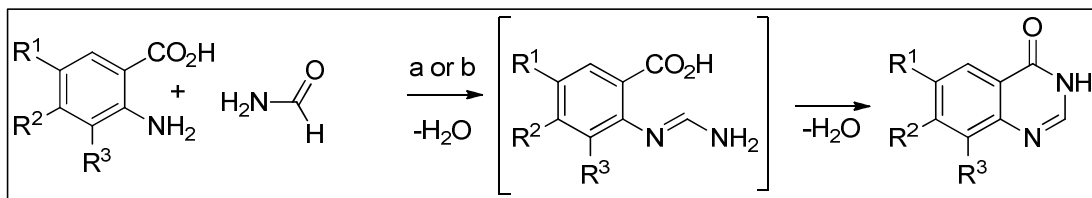
Σχήμα 3: Βιογενετική οδός φυσικών κιναζολινονών

1.3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1.3.2.1. ΣΥΝΘΕΣΗ Niementowski

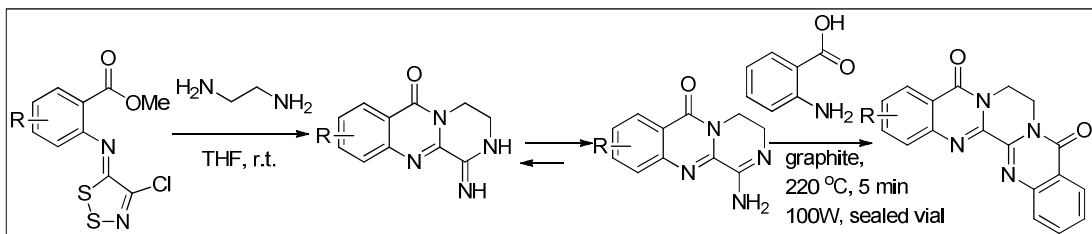
Η πιο κοινή μέθοδος για τη σύνθεση 4(3H)-κιναζολινονών βασίζεται στην αντίδραση Niementowski με τη σύντηξη (130-150°C) των αναλόγων ανθρανιλικού οξέος με αμίδια, μέσω ενός ενδιάμεσου *o*-αμιδοβενζαμιδίου (Σχήμα 4). Η απόδοση της αντίδρασης σε τέτοιες συνθήκες μεταβάλλεται, ενώ μερικές φορές έχουν παρατηρηθεί χαμηλές αποδόσεις με τη συνοδεία περίπλοκων μιγμάτων ανθρακούχων ενώσεων και ακαθαρσιών τα οποία ήταν δύσκολο να εξαλειφθούν, ακόμη και με

χρωματογραφία στήλης ή με ανακρυστάλλωση. Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα, ο Besson και οι συνεργάτες του έχουν επανεξετάσει τη σύνθεση Niementowski των 4(3H)-κιναζολινονών χρησιμοποιώντας μικροκυματική ακτινοβολία, βελτιώνοντας τις αποδόσεις και μειώνοντας τον χρόνο αντίδρασης.



Σχήμα 4: Η αντίδραση Niementowski: a) 130-150 ° C, 6 h, b) συνθήκες μικροκυματικής ακτινοβολίας Besson: MW (60 W), 20 min

Χρησιμοποιώντας μικροκυματική ακτινοβολία, νέες αποτελεσματικές οδοί προς καινούργιες συντηγμένες κιναζολινόνες έχουν αναπτυχθεί (Σχήμα 5).

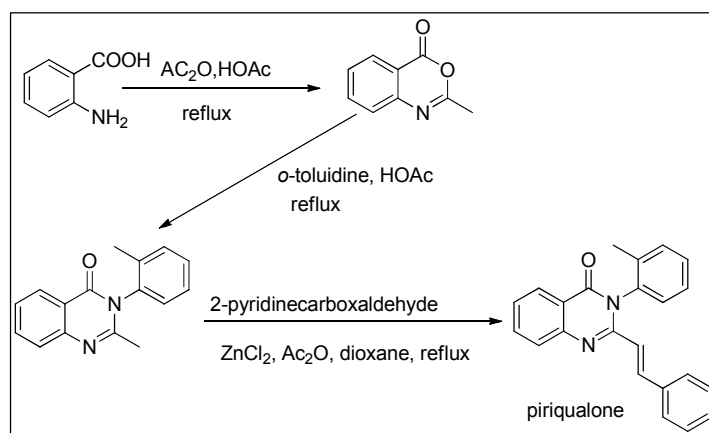


Σχήμα 5: Αντίδραση Niementowski υποβοηθούμενη από μικροκυματική ακτινοβολία για τη σύνθεση νέων πεντακυκλικών ενώσεων

1.3.2.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕΣΩ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΗΣ

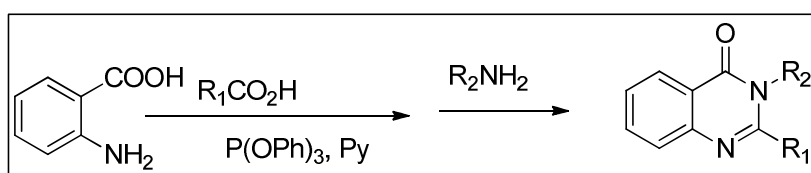
Την τελευταία περίπου δεκαετία, η σύνθεση των 4(3H)-κιναζολινονών μέσω ενδιάμεσων προϊόντων βενζοξαζινόνης έχει γίνει πολύ δημοφιλής. Ο Chenard και οι συνεργάτες του έχουν περιγράψει ένα συνοπτικό πρόγραμμα SAR, το οποίο οδήγησε στην ανακάλυψη της πικουαλόνης (piququalone) CP-465,022, ενός ισχυρού ανταγωνιστή που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα μέσω μιας αλλοστερικής θέσης. Η συνθετική οδός προς πικουαλόνη (Σχήμα 6) περιλαμβάνει τρία στάδια:

- το ανθρανικό οξύ μετατρέπεται στην βενζοξαζιν-4-όνη με θερμό οξικό ανυδρίτη σε οξικό οξύ.
- κατάλληλο θραύσμα ανιλίνης σε οξικό οξύ με αναρροή εγκαθιστά τον δακτύλιο ορθο-τολουιδίνης.
- συμπύκνωση της 2-μεθυλ-3-αρυλ-κιναζολιν-4-όνης με πυριδινό-2-καρβοξαλδεύδες παρέχει τις επιθυμητές ενώσεις.



Σχήμα 6: Συνθετική οδός πικουαλόνης

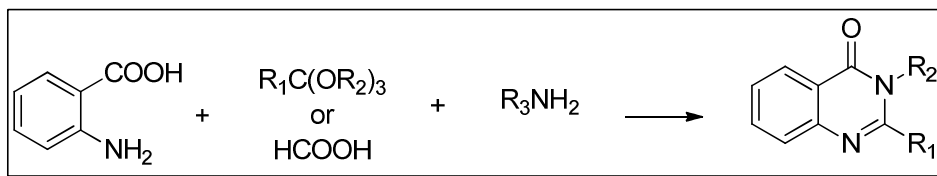
Η σύνθεση με τη βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας 2,3-διυποκατεστημένων 3H-κιναζολιν-4-ονών με ευρύ πεδίο ανάπτυξης προτάθηκε από τον Liu και τους συνεργάτες του. Το βασικό βήμα είναι η αντίδραση στο ίδιο δοχείο με αλληλουχία δύο σταδίων, τα οποία συνδυάζουν τα ανθρανιλικά οξέα, τα καρβοξυλικά οξέα και τις αμίνες με αποτέλεσμα την αποτελεσματική σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων (Σχήμα 7).



Σχήμα 7: Σύνθεση κιναζολινονών μέσω μικροκυμάτων με βενζοξαζινόνες ως ενδιάμεσες ενώσεις

1.3.2.3. ΚΥΚΛΟΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ, ΟΡΘΟ ΕΣΤΕΡΩΝ (Η ΜΥΡΜΗΚΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ) ΚΑΙ ΑΜΙΝΩΝ

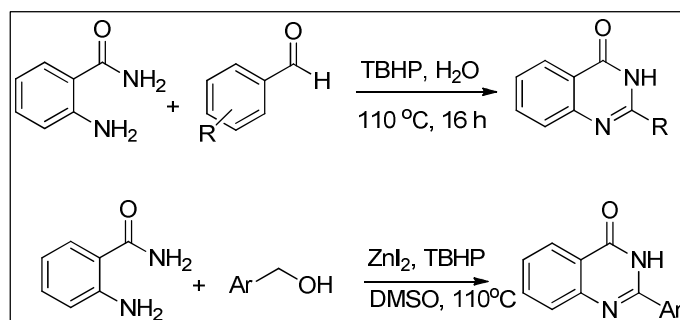
Ως τύπος αντιδράσεων πολλαπλών συστατικών (MCRs), η συμπύκνωση του ανθρανιλικού οξέος, των ορθο εστέρων (ή μυρμηκικών οξέων) και αμινών σε μια μόνο σφαιρική είναι μια από τις πιο απλές διαδικασίες για την παρασκευή 4(3H)κιναζολινονών (Σχήμα 8). Διαφορετικοί όξινοι καταλύτες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν αυτή τη συμπύκνωση. Ο Khosropour και οι συνεργάτες του έχουν βρει ότι ο $\text{Bi}(\text{TFA})_3$ ακινητοποιημένος σε $[\text{np}]\text{FeCl}_4$ καταλύει τη συμπύκνωση με υψηλές έως εξαιρετικές αποδόσεις των 4(3H)-κιναζολινονών. Τα αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά αυτής της διαδικασίας είναι οι ήπιες συνθήκες αντίδρασης (θερμοκρασία δωματίου), βελτιωμένες αποδόσεις και για τις ανιλίνες και για τις πρωτοταγείς αμίνες, αυξημένους ρυθμούς και απλότητα στη λειτουργία. Επιπλέον, η επαναχρησιμοποίηση, η σταθερότητα και η μη τοξικότητα του καταλύτη και του ιοντικού υγρού αποτελούν άλλα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου.



Σχήμα 8: Συμπύκνωση του ανθρανιλικού οξέος, των ορθο εστέρων (ή μυρμηκικού οξέος) και αμινών

1.3.2.4. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ

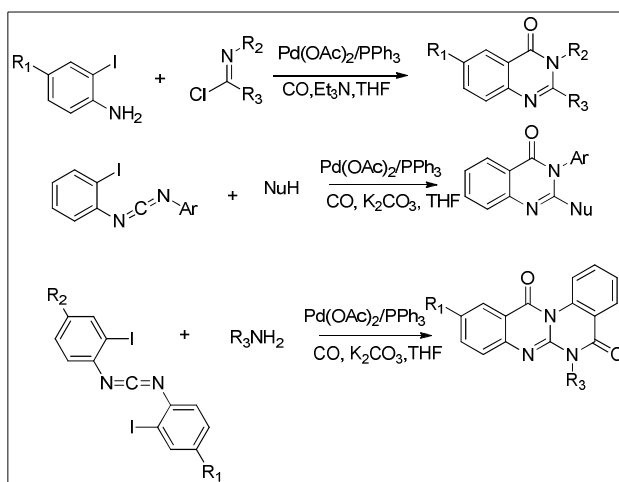
Μια πολύ ενδιαφέρουσα μέθοδος σύνθεσης κιναζολινονών έχει αναφερθεί και περιλαμβάνει την αντίδραση 2-αμινοβενζαμιδίων με αλδεύδες κάτω από συνθήκες απαλλαγμένες από καταλύτη (Σχήμα 9). Αρκετές ετεροκυκλικές αλδεύδες έχουν χρησιμοποιηθεί ως υποστρώματα και έχει βρεθεί ότι οι αντίστοιχες 2-ετεροκυκλικές υποκατεστημένες κιναζολινόνες συντίθενται σε καλές αποδόσεις. Ακόμη και οι αλειφατικές αλδεύδες αντιδρούν με 2-αμινοβενζαμίδια και δίνουν τα αντίστοιχα αλκυλο-υποκατεστημένα προϊόντα σε καλές αποδόσεις. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί η δραστηριότητα της σταθερής αλκοόλης για τη σύνθεση κιναζολινονών μέσω διαδικασίας οξείδωσης που καταλύεται από ψευδάργυρο. Με αυτό τον τρόπο, παρασκευάζονται διάφορα επιθυμητά προϊόντα σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις.



Σχήμα 9: Οξειδωτική σύνθεση κιναζολινών

1.3.2.5. ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΜΕ ΠΑΛΛΑΔΙΟ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

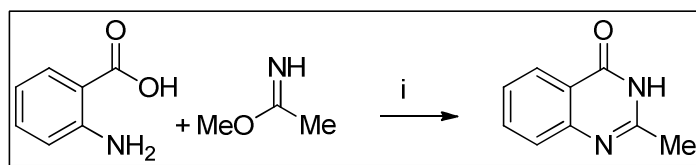
Η ομάδα του Alper έχει αναπτύξει μια αποτελεσματική Pd-καταλυόμενη τριών συστατικών αντίδραση *o*-ιωδοανιλινών, ιμιδοϋλοχλωριδίων και μονοξειδίου του άνθρακα παρέχοντας υποκατεστημένες κιναζολιν-4(3H)-όνες με διάφορες λειτουργικές ομάδες (Σχήμα 10). [6]



Σχήμα 10: Η εργασία του Alper πάνω στην καταλύσιμη με παλλάδιο καρβονυλιωτική σύνθεση 4(3H)-κιναζολινόνης

1.3.2.6. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΑΙΘΕΡΕΣ ΑΜΙΝΗΣ

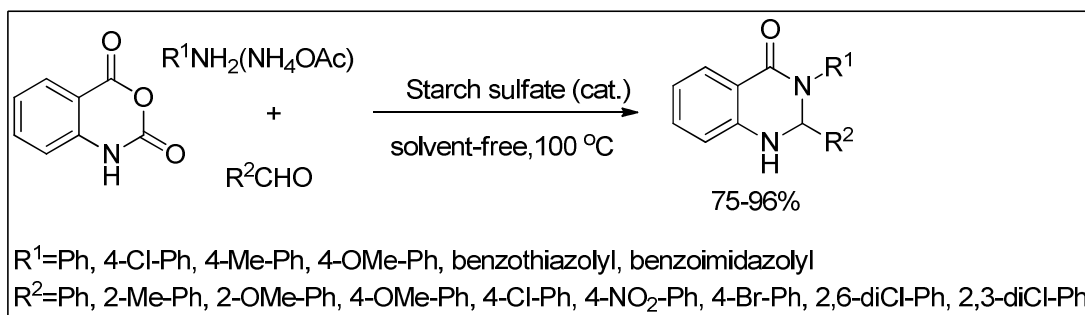
Η 2-μεθυλ-4(3H)-κιναζολινόνη απομονώθηκε από την καλλιέργεια του μικροοργανισμού *Bacillus cereus* και είχε παρασκευαστεί συνθετικά πριν την απομόνωσή του. Οι Connolly και Guiry κατά τη σύνθεση αυτού του τύπου αλκαλοειδών (Σχήμα 11) πραγματοποίησαν μια απλή συμπύκνωση μεταξύ του ανθρανιλικού οξέος και διάφορων αιθέρων αμίνης με γενικό τύπο $RC(=NH)OMe$ σε μεθανόλη υπό βρασμό και παράγαν μια ποικιλία 2-υποκατεστημένων κιναζολιν-4(3H)-ονών. [2]



Σχήμα 11: Αντιδράστρια και συνθήκες: (i) MeOH, 25 °C, 30 min, μετά 80 °C, 6h (42%)

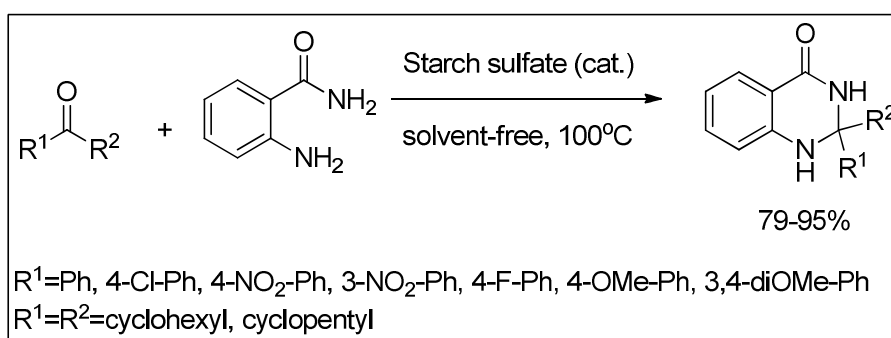
1.3.2.7. ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΜΕ ΘΕΙΚΟ ΑΜΥΛΟ ΣΥΝΘΕΣΗ

Οι Shaterian και Rigi έχουν αναπτύξει μια νέα μέθοδο για τη σύνθεση των 2,3-δωδροκιναζολιν-4(1H)-ονών και 2-υποκατεστημένων-1,2,3,4-τετραϋδρο-4-κιναζολινονών με κατάλυση από θεικό άμυλο, ενός στερεού όξινου καταλύτη, υπό θερμές συνθήκες χωρίς διαλύτη (Σχήμα 12, 13).



Σχήμα 12: Σύνθεση 2,3-διδροκιναζολιν-4(1H)-ονών καταλυόμενη με θειικό άμυλο

Οι συνθήκες αντίδρασης έχουν βελτιστοποιηθεί για αντίδραση τριών συστατικών χρησιμοποιώντας ισοτοϊκό ανυδρίτη, 4-χλωροανιλίνη και βενζαλδεΐδη. Το οξικό αμμώνιο έχει δοκιμαστεί επίσης ως πηγή αμμωνίας αντί των πρωτοταγών αμινών. Οι 1,2,3,4-τετραϋδρο-4-κιναζολινόνες έχουν επίσης συντεθεί από την αντίδραση του 2-αμινοβενζαμίδιο με αλδεΐδες ή κετόνες υπό θερμές συνθήκες χωρίς διαλύτη (Σχήμα 13). [7]



Σχήμα 13: Σύνθεση 1,2,3,4-τετραϋδρο-4-κιναζολινονών καταλυόμενη με θειικό άμυλο

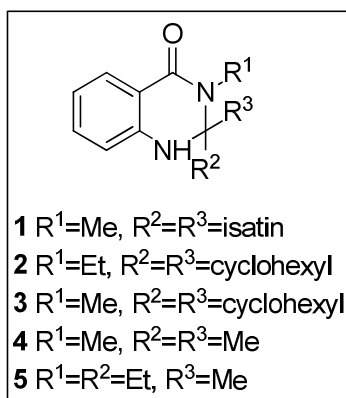
1.4. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ

Έρευνες σχετικά με τις βιολογικές δραστηριότητες των παραγώγων της κιναζολινόνης έδειξαν αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, αντιπερλιπιδικές, αντιεπιληπτικές, ανθελονοσιακές, αντικαταθλιπτικές, αντιπερτασικές, αντικές και αντιδιαβητικές δράσεις. [1]

1.4.1. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

Ο Madhumitha και οι συνεργάτες του έχουν συνθέσει μια σειρά 2,3-διδροκιναζολιν-4(1H)-ονών. Η *in vitro* αντιφλεγμονώδης δράση των συνθετικών ενώσεων προσδιορίστηκε με την αναστολή της μετουσίωσης της αλβουμίνης ορού βοοειδών (BSA) με αποτέλεσμα τη δέσμευση ριζών 2,2-δι(4-τ-οκτυλφαινυλ)-1-πικρυλδραζυλ (DOPPH) των δοκιμαζόμενων ενώσεων. Μερικά από τα παράγωγα εμφάνισαν υψηλότερη προστασία (**1**) ή συγκριτική δράση από το πρότυπο φάρμακο Diclofenac sodium. Η μεγαλύτερη δράση του παραγώγου **1** μπορεί να αποδοθεί στους δύο ετεροκυκλικούς δακτυλίους (κιναζολινόνη και ισατίνη). Ενώσεις που φέρουν δακτύλιο κυκλοεξανίου (**2**, **3**) στην 2^η θέση του σκελετού της κιναζολίνης εμφάνισαν αντιμετουσιωτική δράση. Η δυνατότητα δέσμευσης ελεύθερων ριζών των

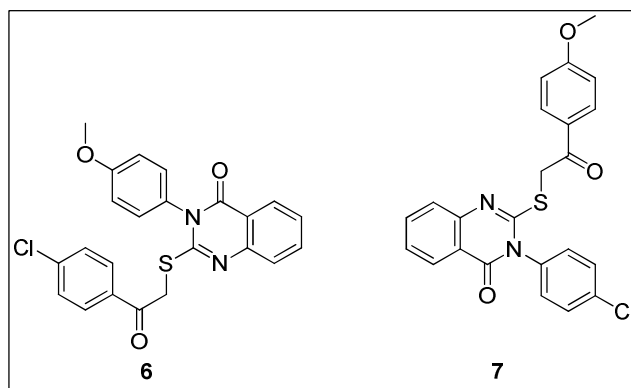
συνθετικών ενώσεων εξετάστηκε επίσης σε ενώσεις που παρουσίαζαν δράση εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση. Οι ενώσεις **1**, **3-5** (Σχήμα 14) εμφάνισαν την υψηλότερη ικανότητα δέσμευσης μεταξύ των σειρών των δοκιμασμένων παραγώγων. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι αρκετές σημαντικές αλληλεπιδράσεις όπως ο δεσμός υδρογόνου και οι αρωματικές π-π αλληλεπιδράσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δέσμευση. [7]



Σχήμα 14: Κιναζολινόνες με αντιφλεγμονώδη δράση

1.4.2. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

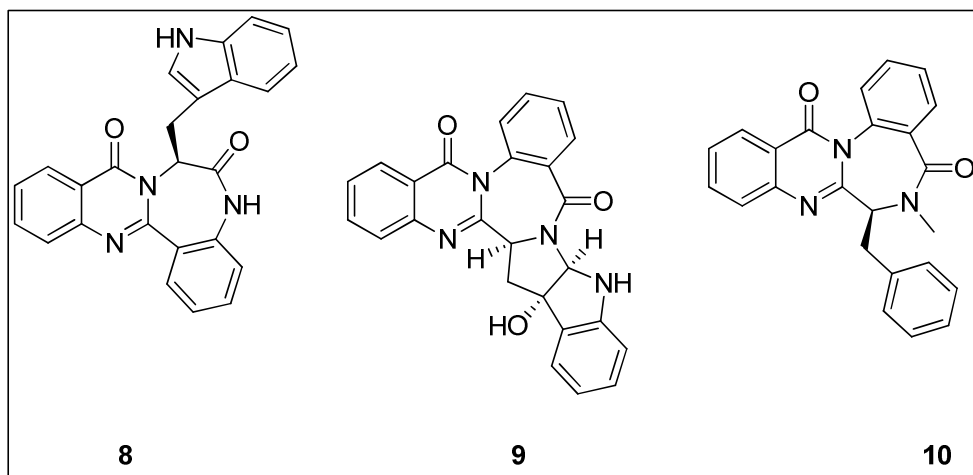
Ο Gawad και οι συνεργάτες του συνέθεσαν ορισμένες νέες 3-υποκατεστημένες κιναζολιν-4(3H)-όνες και παράγωγα 3,4-διϋδρο-κιναζολιν-2(1H)-όνης και ανέφεραν ότι οι ενώσεις 2-[2-(4-χλωροφαινυλ)-2-οξο-αιθυλθειο]-3-(4-μεθοξυφαινυλ) κιναζολιν-4(3H)-όνη (**6**) και 3-(4-χλωροφαινυλ)-2-[2-(4-μεθοξυφαινυλ)-2-οξο-αιθυλθειο] κιναζολιν-4(3H)-όνη (**7**) (Σχήμα 15) παρουσιάζουν αποτελεσματική δράση απέναντι σε κυτταρικές σειρές που ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες όγκων. [8]



Σχήμα 15: Κιναζολινόνες με αντικαρκινική δράση

1.4.3. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

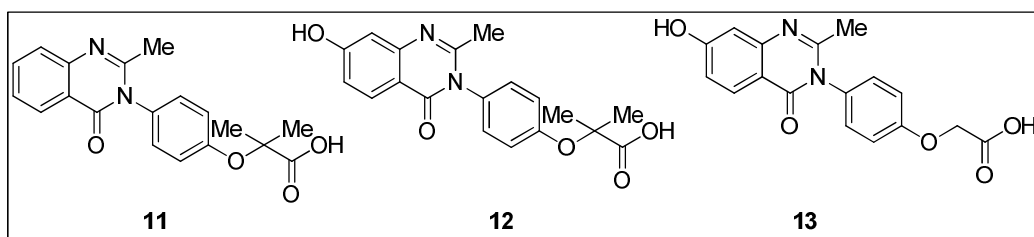
Ο G. P. Suresha και οι συνεργάτες του έχουν αναφέρει μια σειρά κιναζολινονών ουρίας/θειουρίας συζευγμένες με λυσίνη 13 οι οποίες υποβλήθηκαν σε *in vitro* αντιμικροβιακή δράση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ενώσεις που περιέχουν παράγωγα ουρίας και θειουρίας παρουσιάζουν εξαιρετικά ισχυρή δράση σε σύγκριση με τα πρότυπα. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ακόμη ότι η φθορο-ομάδα που συνδέεται με το φαινυλο δακτύλιο των συζευγμάτων ενεργεί ως ενεργό τμήμα στην αναστολή της ανάπτυξης των μικροβίων. Έτσι, η φύση του υποκαταστάτη είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της δράσης (Σχήμα 16). [1]



Σχήμα 16: Κιναζολινόνες με αντιμικροβιακή δράση

1.4.4. ΑΝΤΥΠΕΡΛΙΠΙΔΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

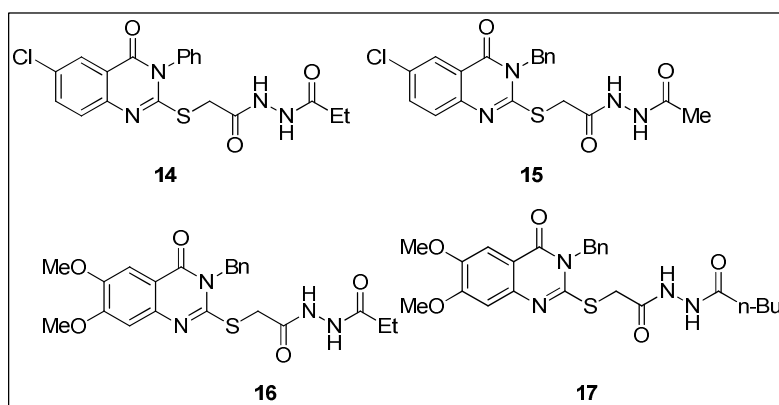
Ο Mokale και οι συνεργάτες του έχουν σχεδιάσει και συνθέσει μια σειρά υποκατεστημένων παραγώγων κιναζολινόνης. Οι ενώσεις αξιολογήθηκαν για την υπολιπιδαιμική τους δράση σε υπερλιπιδαιμικούς αρουραίους που επάγουν χοληστερόλη. Τα *in vivo* αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ενώσεις 11-13 (Σχήμα 17) διαθέτουν ισχυρή αντιυπερλιπιδαιμική δράση μειώνοντας τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) στο πλάσμα, της λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), αυξάνοντας παράλληλα τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Η σχέση δομής-δράσης έδειξε ότι οι ενώσεις που περιέχουν 7-υδροξυ-2-μεθυλο στη κιναζολινόνη αποτελούν καλύτερα χημικά κριώματα όσον αφορά την υπολιπιδαιμική δράση. [7]



Σχήμα 17: Κιναζολινόνες με αντιυπερλιπιδική δράση

1.4.5. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

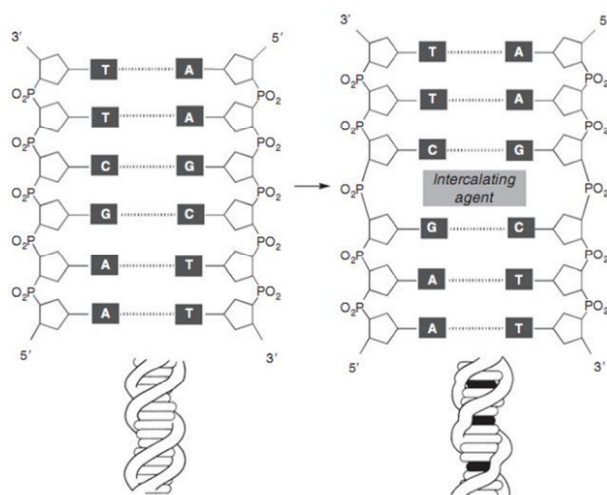
Ο El-Subbagh και οι συνεργάτες του σχεδίασαν και συνέθεσαν μερικά ανάλογα υδραζινοκαρβοθειοαμιδίου, βενζολοσουλφονυδροδραζιδίου και φαινακυλακετοϋδραζιδίου της 4(3H)-κιναζολινόνης. Οι συνθετικές ενώσεις αξιολογήθηκαν για την αντισπασμωδική τους δράση με χρήση των μοντέλων PTZ και πικροτοξίνης. Ανάμεσα σε διάφορες ενώσεις, οι **14-17** (Σχήμα 18) ταυτοποιήθηκαν ως τα ισχυρότερα παράγωγα με αξιοσημείωτη προστασία 100% έναντι PTZ προκαλούμενους σπασμούς σε σύγκριση με το πρότυπο φάρμακο βαλπροϊκό νάτριο. Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι οι ενώσεις **14-17** ήταν σχεδόν 10, 4, 4 και 5 φορές πιο δραστικές από το βαλπροϊκό νάτριο αντίστοιχα. [7]



Σχήμα 18: Κιναζολινόνες με αντιεπιληπτική δράση

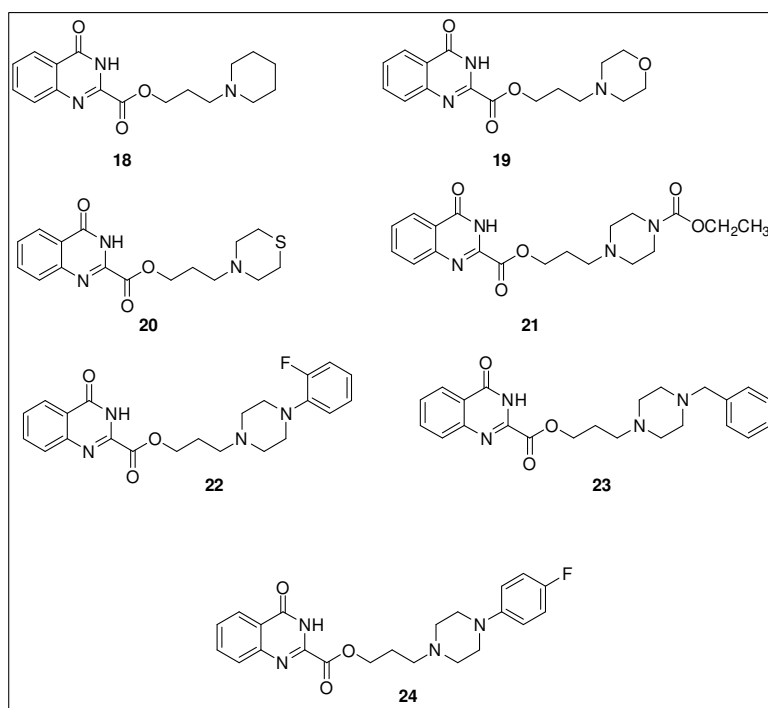
1.4.6. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ

Τα μικρά μόρια αλληλεπιδρούν με τα νουκλεϊκά οξέα μέσω διαφόρων ομοιοπολικών και μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων και διακόπτουν τις φυσικές βιολογικές λειτουργίες. Από τους διαφορετικούς τρόπους δέσμευσης, η παρεμβολή μικρών μορίων σε νουκλεϊνικά οξέα αποτελεί μια μη ομοιοπολική αλληλεπίδραση όπου μια μικρή επίπεδη αρωματική ομάδα εισάγεται μεταξύ των γειτονικών ζευγών βάσεων του DNA. Γενικά, η παρεμβολή προκαλεί σταθεροποίηση, επιμήκυνση και ορισμένες άλλες δομικές αλλαγές στο DNA. Ενώ η συνολική Β-μορφή του DNA διατηρείται, πραγματοποιείται αλλοίωση σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες λόγω παρεμβολής (Εικόνα 2). Η διαδικασία της παρεμβολής έχει τεράστιες θεραπευτικές συνέπειες και οι παρεμβολείς χρησιμοποιούνται συχνά ως φάρμακα σε θεραπείες για τον καρκίνο όπως και για την αντιμετώπιση μικροβιακών και παρασιτικών λοιμώξεων. Ακόμη, οι παρεμβαλλόμενοι παράγοντες χρησιμοποιούνται ως ανιχνευτές για τη μελέτη της δομής και της δυναμικής των νουκλεϊνικών οξέων. [9]



Εικόνα 2: Τροποποίηση του DNA με DNA-παρεμβολή

Για την απόκτηση μεγαλύτερης γνώσης των τρόπων σύνδεσης και των αντίστοιχων ενεργειών αλληλεπίδρασης, τα συνθετικά παράγωγα κιναζολινόνης εγκλωβίζονται στο ενεργό κέντρο του DNA. Τα αποτελέσματα του εγκλωβισμού έχουν αποκαλύψει ότι οι ενώσεις **18-24** (Σχήμα 19) μπορούν να δράσουν ως καλοί παράγοντες παρεμβολής. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι μπορούν να σχηματίσουν αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου με το DNA καταλαμβάνοντας τη θέση μεταξύ των ζευγών βάσεων. Η ανάλυση δέσμευσης της δοξορουβικίνης, ενός προτύπου με το DNA έχει δείξει τρεις αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου. Οι δύο αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί με το νουκλεοτίδιο DG 13 και η μια με το νουκλεοτίδιο DC 12.



Σχήμα 19: Κιναζολινόνες με DNA παρεμβολή

Η ενέργεια δέσμευσης της δοξορουβικίνης βρέθηκε να είναι -39.819 kcal /mol. Οι νέες ενώσεις κιναζολινονών έχουν εμφανίσει αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου με τα νουκλεοτίδια DC4, DG5 και DG13. Οι ενώσεις **18** και **19** έχουν ένα δεσμό υδρογόνου με το νουκλεοτίδιο DG13 ενώ οι άλλες ενώσεις (**20**, **21**, **22**, **24**) αναπτύσσουν δεσμό υδρογόνου με το νουκλεοτίδιο DG5. Μόνο η ένωση **23** αλληλεπιδρά με δύο δεσμούς υδρογόνου με το νουκλεοτίδιο DC 4. Οι ενέργειες σύνδεσης όλων των ενώσεων απεικονίζονται στον Πίνακα 1. [10]

Πίνακας 1: Ενέργειες σύνδεσης ορισμένων κιναζολινονών

Compound	Binding energies (kcal/mol)
18	-16.541
19	-25.979
20	-14.957
21	-16.375
22	-9.111
23	-16.904
24	-24.995
doxorubicin	-39.819
paclitaxel	-22.134

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύνθεση ενώσεων με τη βοήθεια μικροκυμάτων είναι ένας κλάδος της πράσινης χημείας, ο οποίος έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Οι χημικοί μετασχηματισμοί με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας είναι φιλικό προς το περιβάλλον, προσφέρουν υψηλές αποδόσεις και απλότητα στην επεξεργασία. Οι αντιδράσεις θέρμανσης με τον παραδοσιακό εξοπλισμό, όπως τα λουτρά με λάδι, τα λουτρά άμμου και τα θερμαντικά μανδύλια, δεν είναι μόνο αργές, αλλά δημιουργούν μια θερμή επιφάνεια στο δοχείο αντίδρασης, όπου τα προϊόντα, τα υποστρώματα και τα αντιδραστήρια συχνά αποσυντίθενται με την πάροδο του χρόνου. Αντίθετα, η μικροκυματική ενέργεια εισάγεται στον χημικό αντιδραστήρα από απόσταση και διέρχεται από τα τοιχώματα του δοχείου αντίδρασης, θερμαίνοντας απευθείας τα αντιδραστήρια και τους διαλύτες. Η μικροκυματική διηλεκτρική θέρμανση οδηγεί σε χημικές αντιδράσεις αξιοποιώντας την ικανότητα ορισμένων υγρών και στερεών να μετασχηματίσουν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε θερμότητα. Οι χημικές αντιδράσεις επιταχύνονται λόγω της επιλεκτικής απορρόφησης μικροκυματικής ενέργειας από τα πολικά μόρια. Ένα σωστά σχεδιασμένο δοχείο επιτρέπει την ομοιόμορφη αύξηση της θερμοκρασίας σε όλο το δείγμα, οδηγώντας σε λιγότερα υποπροϊόντα και/ή αποσύνθεση του προϊόντος. Η χρήση μικροκυματικής ενέργειας αντί της συμβατικής θέρμανσης οδηγεί συχνά σε καλές αποδόσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. [11]

Οι εφαρμογές της μικροκυματικής θέρμανσης περιλαμβάνουν, κυρίως, τις αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης, τη σύνθεση ραδιοϊσοτόπων, τη χημεία πολυμερών, ετεροκυκλικών ενώσεων και υδρογονανθράκων, την ομογενή και ετερογενή κατάλυση, την ιατρική και συνδυαστική (combinatorial) χημεία, αλλά και την πράσινη χημεία γενικότερα. [12]

Στην ανόργανη χημεία, η τεχνολογία μικροκυμάτων χρησιμοποιείται από τα τέλη της δεκαετίας του '70, ενώ στην οργανική χημεία έχει εφαρμοσθεί μόνο από τα μέσα της δεκαετίας του '80. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας για την οργανική χημεία καθυστέρησε συγκριτικά, για παράδειγμα, με τη συνδυαστική χημεία και την υπολογιστική χημεία. Αυτό οφείλεται κυρίως στην έλλειψη ελέγχου και αναπαραγωγισιμότητας, σε λόγους ασφαλείας και σε γενικά χαμηλό βαθμό κατανόησης των βασικών χαρακτηριστικών της μικροκυματικής διηλεκτρικής θέρμανσης. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990, ωστόσο, ο αριθμός των δημοσιεύσεων έχει αυξηθεί σημαντικά. Οι λόγοι αυτής της αύξησης περιλαμβάνουν τη διαθεσιμότητα εμπορικού εξοπλισμού μικροκυμάτων που προορίζεται για οργανική χημεία και την ανάπτυξη της μεθόδου χωρίς διαλύτες, η οποία έχει βελτιώσει το κομμάτι της ασφάλειας. Η κυριότερη αιτία όμως είναι το αυξημένο ενδιαφέρον για μικρότερους χρόνους αντίδρασης. [13]

2.2. ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η μικροκυματική περιοχή στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα αντιστοιχεί σε μήκη κύματος 1 cm έως 1 m (30 GHz έως 300 MHz). Τα μήκη κύματος 1-25 cm χρησιμοποιούνται επίσης εκτενώς για ραντάρ και τηλεπικοινωνίες, και με διεθνή συμφωνία μόνο οι συχνότητες 2,45 GHz (1,2 cm) και 900 MHz (33,3 cm) είναι διαθέσιμες για διηλεκτρική θέρμανση, εκτός εάν ληφθούν αυστηρές προφυλάξεις για τον περιορισμό της διαρροής μικροκυματικής ακτινοβολίας. [14] Η συχνότητα 2,45 GHz χρησιμοποιείται κατά προτίμηση για συμβατικά μικροκύματα επειδή παρέχει το σωστό βάθος διείσδυσης για τα περισσότερα δείγματα και επίσης είναι εύκολα διαθέσιμη. Παρόλο που η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αποτελείται από ένα ηλεκτρικό και ένα μαγνητικό πεδίο, δεν υπάρχει συνήθως καμία αλληλεπίδραση με το μαγνητικό πεδίο κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Σε αντίθεση με το φως του ήλιου, η ενέργεια των μικροκυμάτων είναι πολύ χαμηλή (περίπου 10^{-3} kJ / mol) για να διασπάσει τους χημικούς δεσμούς (300-500 kJ / mol).

2.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΣΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Η μικροκυματική ακτινοβολία προκαλεί θέρμανση μέσω, κυρίως, δύο μηχανισμών:

- την ιοντική αγωγιμότητα και
- τη διπολική πόλωση

Παρόλο που τα δίπολα που βρίσκονται στο μίγμα (π.χ. τα μόρια του πολικού διαλύτη) συμμετέχουν στο αποτέλεσμα της διπολικής πόλωσης, τα φορτισμένα σωματίδια του δείγματος (συνήθως ιόντα) επηρεάζονται, κυρίως, από την ιοντική αγωγιμότητα. [12]

2.3.1. ΙΟΝΤΙΚΗ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑ

Ο μηχανισμός αγωγής παράγει θερμότητα μέσω αντίστασης σε ηλεκτρικό ρεύμα. Το ταλαντευόμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο παράγει ταλάντωση ηλεκτρονίων ή ιόντων σε έναν αγωγό, οδηγώντας σε ηλεκτρικό ρεύμα (Εικόνα 3a). Ο κύριος περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν εφαρμόζεται σε υλικά που έχουν υψηλή αγωγιμότητα, αφού αυτά τα υλικά αντανακλούν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας που πέφτει πάνω τους. [15]

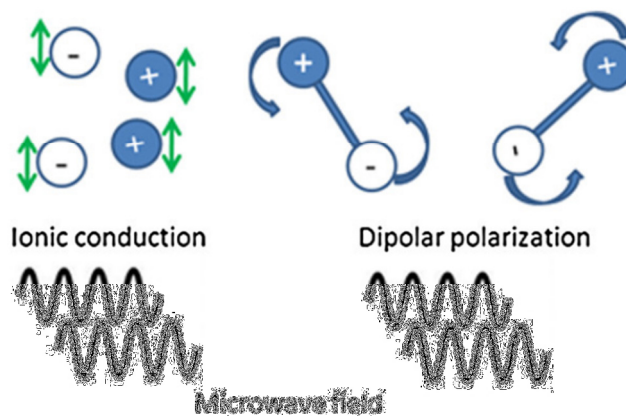
Ο μηχανισμός αγωγιμότητας αποτελεί πολύ ισχυρότερη αλληλεπίδραση σε σχέση με τον διπολικό μηχανισμό όσον αφορά την ικανότητα παραγωγής θερμότητας. [13]

2.3.2. ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΠΟΛΩΣΗ

Η διπολική πόλωση είναι μια διαδικασία με την οποία παράγεται θερμότητα στα πολικά μόρια. Όταν πολικά μόρια εκτίθενται σε ταλαντευόμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο κατάλληλης συχνότητας, προσπαθούν να ακολουθήσουν το πεδίο και να ευθυγραμμιστούν σε φάση με αυτό. Ωστόσο, λόγω των διαμοριακών δυνάμεων, τα πολικά μόρια βιώνουν την αδράνεια και δεν μπορούν να ακολουθήσουν το πεδίο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την τυχαία κίνηση σωματιδίων και αυτή η τυχαία αλληλεπίδραση παράγει θερμότητα (Εικόνα 3b). Η διπολική πόλωση μπορεί να παράγει θερμότητα με έναν ή και τους δύο ακόλουθους μηχανισμούς:

- αλληλεπίδραση μεταξύ των πολικών μορίων διαλύτη όπως το νερό, η μεθανόλη και η αιθανόλη
- αλληλεπίδραση μεταξύ διαλυμένων πολικών μορίων όπως αμμωνία και μυρμηκικό οξύ

Η βασική απαίτηση για τη διπολική πόλωση είναι ότι το φάσμα συχνοτήτων του ταλαντευόμενου πεδίου θα πρέπει να είναι κατάλληλο για να επιτρέπει επαρκή αλληλεπίδραση μεταξύ των σωματιδίων. Αν το εύρος συχνοτήτων είναι πολύ υψηλό, οι ενδομοριακές δυνάμεις θα σταματήσουν την κίνηση του πολικού μορίου πριν προσπαθήσει να ακολουθήσει το πεδίο, οδηγώντας σε ανεπαρκή αλληλεπίδραση μεταξύ των σωματιδίων. Από την άλλη πλευρά, αν το εύρος συχνοτήτων είναι χαμηλό, το πολικό μόριο αποκτά αρκετό χρόνο για να ευθυγραμμιστεί σε φάση με το πεδίο. Ως εκ τούτου, καμία τυχαία αλληλεπίδραση δεν λαμβάνει χώρα μεταξύ των παρακείμενων σωματιδίων. Η μικροκυματική ακτινοβολία έχει την κατάλληλη συχνότητα (0,3-30 GHz) για την ταλάντωση των πολικών σωματιδίων και για την επίτευξη επαρκούς σωματιδιακής αλληλεπίδρασης. Αυτό το καθιστά ιδανική επιλογή για τη θέρμανση των πολικών διαλυμάτων. [15]



Εικόνα 3: a) Ιοντική αγωγιμότητα και b) διπολική πόλωση κάτω από μικροκυματικές συνθήκες

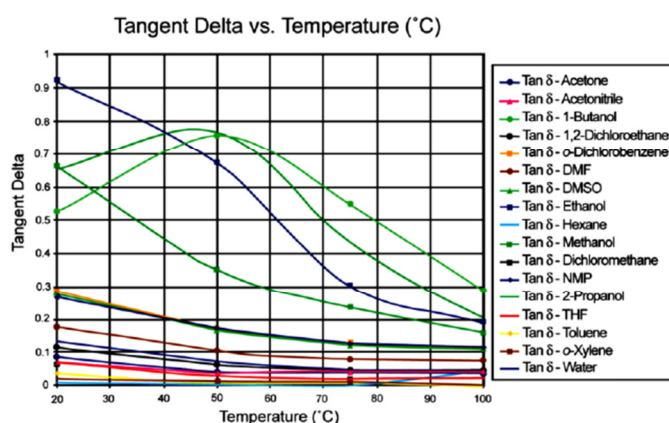
2.4. ΕΦΑΠΤΟΜΕΝΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ δ

Οι χημικές αντιδράσεις υποβοηθούμενες από τα μικροκύματα εξαρτώνται από την ικανότητα του αντιδρώντος μίγματος να απορροφά αποτελεσματικά την μικροκυματική ενέργεια, η οποία συχνά εξαρτάται από την επιλογή των διαλυτών για την αντίδραση. Η ικανότητα ενός ειδικού διαλύτη ή υλικού να μετατρέπει την μικροκυματική ενέργεια σε θερμότητα καθορίζεται από την αποκαλούμενη εφαπτομένη της απώλειας ($\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$). [16] Ορίζεται ως λόγος της διηλεκτρικής απώλειας (δηλαδή της απόδοσης μετατροπής της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας σε θερμότητα ϵ'') και της διηλεκτρικής σταθεράς (δηλαδή της πόλωσης μορίων στο ηλεκτρικό πεδίο, ϵ'). [17] Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του $\tan\delta$ τόσο καλύτερος είναι ο διαλύτης για την μικροκυματική απορρόφηση και την αποτελεσματικότερη θέρμανση (Πίνακας 2). Οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται ταξινομούνται ως υψηλής ($\tan\delta > 0,5$), μέσης ($0,1 < \tan\delta < 0,5$) και χαμηλής απορρόφησης μικροκυμάτων ($\tan\delta < 0,1$). [16]

Πίνακας 2: Εφαπτομένες απώλειες συχνά χρησιμοποιούμενων διαλυτών στα μικροκύματα (2,45 GHz, 20° C)

Solvent	tan δ	Solvent	tan δ
ethylene glycol (EG)	1,350	1,2-dichloroethane	0,127
ethanol	0,941	water	0,123
dimethyl sulfoxide (DMSO)	0,825	chloroform	0,091
methanol	0,659	acetonitrile	0,062
1,2-dichlorobenzene	0,280	tetrahydrofuran	0,047
N-methyl-2-pyrrolidone (NMP)	0,275	dichloromethane	0,042
acetic acid	0,174	toluene	0,040
dimethylformamide (DMF)	0,161	hexane	0,020

Η εφαπτομένη απώλειας των περισσότερων διαλυτών μειώνεται σε υψηλότερες θερμοκρασίες καθιστώντας πιο δύσκολη τη θέρμανση των θερμών διαλυτών από τους ψυχρούς διαλύτες (Εικόνα 4). [17]



Εικόνα 4: Διάγραμμα εφαπτομένης απώλειας διαλυτών σε σχέση με τη θερμοκρασία

2.5. ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ

Η θέρμανση με μικροκύματα διαφέρει από τη συμβατική θέρμανση από πολλές απόψεις. Ο μηχανισμός πίσω από τη μικροκυματική σύνθεση είναι αρκετά διαφορετικός από εκείνον της συμβατικής σύνθεσης. Οι διαφορές των δύο ειδών θέρμανσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. [15]

Πίνακας 3: Διαφορές μεταξύ θέρμανσης με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας και συμβατικής θέρμανσης

No	Συμβατική Θέρμανση	Μικροκυματική Ακτινοβολία
1	Η θέρμανση του μείγματος πραγματοποιείται συνήθως από εσωτερική επιφάνεια του δοχείου αντίδρασης	Η θέρμανση του μείγματος πραγματοποιείται απευθείας μέσα στο μείγμα
2	Το δοχείο αντίδρασης πρέπει να είναι σε φυσική επαφή με την πηγή υψηλότερης θερμοκρασίας (π.χ.λουτρό λαδιού)	Δεν υπάρχει ανάγκη φυσικής επαφής του δοχείου αντίδρασης με την πηγή υψηλότερης θερμοκρασίας, ενώ το δοχείο βρίσκεται μέσα στα μικροκύματα.
3	Η θέρμανση λαμβάνει χώρα μέσω θερμικής ή ηλεκτρικής πηγής	Η θέρμανση λαμβάνει χώρα μέσω ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων
4	Ο μηχανισμός θέρμανσης περιλαμβάνει αγωγιμότητα	Ο μηχανισμός θέρμανσης περιλαμβάνει διπολική πόλωση και ιοντική αγωγιμότητα
5	Η μεταφορά ενέργειας πραγματοποιείται από την επιφάνεια του δοχείου αντίδρασης στο μείγμα και τελικά στα αντιδρώντα	Ο πυρήνας του μίγματος θερμαίνεται απευθείας ενώ η επιφάνεια (τοιχώμα δοχείου) είναι πηγή απώλειας θερμότητας
6	Η υψηλότερη θερμοκρασία (για ανοικτά δοχεία) που μπορεί να επιτευχθεί περιορίζεται από το σημείο βρασμού συγκεκριμένου μίγματος	Η θερμοκρασία του μίγματος μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από το σημείο βρασμού του
7	Όλα τα συστατικά του μίγματος θερμαίνονται εξίσου	Συγκεκριμένα συστατικά του μίγματος μπορούν να θερμανθούν επιλεκτικά
8	Ο ρυθμός θέρμανσης είναι μικρότερος	Ο ρυθμός θέρμανσης είναι αρκετά υψηλός

2.6. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΜΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

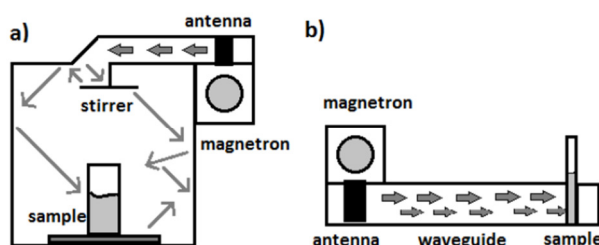
Τα μικροκύματα μπορούν να χωριστούν στις εξής δύο κατηγορίες:

- Στους αντιδραστήρες μονής λειτουργίας και
- Στους αντιδραστήρες πολλαπλών λειτουργιών

Στους αντιδραστήρες μονής λειτουργίας, μόνο ένα δοχείο αντίδρασης μπορεί να ακτινοβοληθεί, ενώ στους αντιδραστήρες πολλαπλών λειτουργιών μπορούν να φιλοξενηθούν ταυτόχρονα πολλά δοχεία, γεγονός το οποίο δεν είναι υποχρεωτικό. Για ένα όργανο μονής λειτουργίας, ένα πολύ ομοιογενές ενεργειακό πεδίο με υψηλή ένταση ισχύος παρέχεται, οδηγώντας σε γρήγορους ρυθμούς θέρμανσης. Υπάρχει επίσης ένα όργανο με κυκλικό κυματοδηγό αυτόματου συντονισμού (Εικόνα 5). Στις

κοιλότητες μονής λειτουργίας, υπάρχει μόνο ένας τρόπος λειτουργίας και η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία κατευθύνεται προς το δοχείο αντίδρασης και δημιουργεί ένα στάσιμο κύμα. Οι αντιδραστήρες πολλαπλών λειτουργιών έχουν μεγαλύτερες κοιλότητες, παρόμοιες με τον οικιακό φούρνο μικροκυμάτων, όπου τα κύματα αντανακλώνται από τα τοιχώματα και διανέμονται με έναν χαοτικό τρόπο συγκεκριμένου στάσιμου κύματος και ταλαντώνοντας τον τρόπο λειτουργίας του με αναδευτήρα. Αυτό το είδος του οργάνου επιτρέπει την ταυτόχρονη σύνθεση ενώσεων.

Σε συσκευές πολλαπλών λειτουργιών, για τη βελτιστοποίηση της ομοιογένειας της κατανομής του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου στο διαλύτη, εμπορικές κοιλότητες χρησιμοποιούν έναν αναδευτήρα. Η διασφάλιση των ίδιων συνθηκών σε όλα τα δοχεία είναι σχεδόν αδύνατη και αυτό σημαίνει ότι ένα δοχείο / δείγμα έχει το καλύτερο αποτέλεσμα της παροχής ενέργειας μέσα στο διάλυμα. [18]



Εικόνα 5: a) Αντιδραστήρας πολλαπλών λειτουργιών, b) Αντιδραστήρας μονής λειτουργίας

2.7. ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

Κατά την εφαρμογή των μικροκυμάτων, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή ελέγχου των βασικών παραμέτρων για την αντίδραση. Τέτοιες βασικές παράμετροι είναι:

- Η θερμοκρασία, από την οποία εξαρτάται το ποσοστό διάλυσης των ουσιών που συμμετέχουν στην αντίδραση. Έτσι, απαιτείται η ύπαρξη ενός αισθητήρα θερμοκρασίας ο οποίος δείχνει την πραγματική εσωτερική θερμοκρασία του δοχείου, είναι αδρανής στην ενέργεια των μικροκυμάτων και αποκρίνεται γρήγορα στα ερεθίσματα.
- Η πίεση. Η πίεση που επιτυγχάνεται σε μια συγκεκριμένη θερμοκρασία κατά την διάρκεια της αντίδρασης εξαρτάται τόσο από την τάση ατμών των αντιδρώντων όσο και από την πίεση των αέριων των προϊόντων που παράγονται κατά την διάρκεια της αντίδρασης. Σε γενικές γραμμές, οι αισθητήρες πίεσης έχουν χαμηλό κόστος. Τα δοχεία κατασκευάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπουν την ελεγχόμενη παροχή ισχύος του συστήματος, με βάση την εσωτερική πίεση του δοχείου. Η παροχή ισχύος διακόπτεται όταν το σύστημα φτάσει στην επιθυμητή-προεπιλεγμένη πίεση και επανέρχεται όταν η τιμή μειωθεί.
- Ο χρόνος/ισχύς. Οι δύο αυτοί παράγοντες είναι πιο εύκολοι, ως προς τον έλεγχο, παράμετροι ρύθμισης. Ο καθορισμός τους προκύπτει αποκλειστικά από τον εκάστοτε ερευνητή με δοκιμή και σφάλμα. [19]

- Ο τύπος δοχείου. Πολλά κοινά υλικά δοχείων αντίδρασης είναι διαπερατά στην υπέρυθρη ακτινοβολία, όπως μπορεί να φανεί από τις χαμηλές τιμές εφαπτομενικής απώλειας (Πίνακας 4). Έτσι, θερμαίνονται πολύ αργά στο φούρνο μικροκυμάτων, γεγονός που καθιστά τη συμβολή τους στη θέρμανση κατά τη διάρκεια της αντίδρασης πολύ χαμηλή. Το καρβίδιο του πυριτίου (SiC) έχει πολύ μεγαλύτερο $\tan\delta$ από όλα τα υπόλοιπα υλικά οδηγώντας σε υψηλή απορρόφηση θερμότητας κατά τη θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία. Έτσι, τα δοχεία SiC χρησιμοποιούνται συχνά σε περιπτώσεις όπου το μίγμα αντίδρασης δεν απορροφά επαρκώς θερμότητα. [17]

Πίνακας 4: Συντελεστές απώλειας ανάλογα με τον τύπο του δοχείου

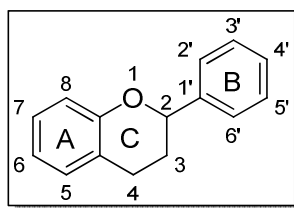
Χημική ένωση	$\tan\delta$
Quartz	$6.0 \cdot 10^{-5}$
Porcelain	$1.1 \cdot 10^{-3}$
Borosilicate glass	$1.0 \cdot 10^{-3}$
Plexiglass	$5.7 \cdot 10^{-3}$
Polystyrene	$3.3 \cdot 10^{-4}$
Teflon	$1.5 \cdot 10^{-4}$
SiC	0.02-1.05

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φλαβονοειδή αποτελούν μια σημαντική κατηγορία φυσικών προϊόντων. Συγκεκριμένα, ανήκουν σε μια κατηγορία δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών που έχουν πολυφαινολική δομή, η οποία συναντάται ευρέως σε φρούτα, λαχανικά και ορισμένα ποτά. Οι ενώσεις αυτές συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα δράσεων που ωφελούν την υγεία και αποτελούν αναπόσπαστο συστατικό σε μια ποικιλία θεραπευτικών, φαρμακευτικών, ιατρικών και αισθητικών εφαρμογών. Αυτό οφείλεται στις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντι-μεταλλαξιογόνες και αντι-καρκινογόνες ιδιότητες τους σε συνδυασμό με την ικανότητά τους να ρυθμίζουν τις κυριότερες κυτταρικές ενζυμικές λειτουργίες. Αποτελούν ακόμη ισχυρούς αναστολείς για διάφορα ένζυμα, όπως η οξειδάση ξανθίνης (XO), η κυκλοοξυγονάση (COX), η λιποξυγενάση και η 3-κινάση φωσφοϊνοσιτιδής.

Τα φλαβονοειδή μπορούν να χωριστούν σε διαφορετικές υποομάδες ανάλογα με τον άνθρακα του δακτυλίου C στον οποίο συνδέεται ο δακτύλιος B και τον βαθμό ακορεστότητας και οξείδωσης του δακτυλίου C (Σχήμα 20).



Σχήμα 20: Βασική δομή φλαβονοειδών

Στις υποομάδες των φλαβονοειδών περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων οι χαλκόνες και οι ωρόνες, οι οποίες διαθέτουν ποικιλία βιολογικών δράσεων.

3.2. ΧΑΛΚΟΝΕΣ

Οι χαλκόνες χαρακτηρίζονται από την απουσία του δακτυλίου C από τη βασική δομή του φλαβονοειδούς που φαίνεται στο Σχήμα 20. Ως εκ τούτου, μπορούν να αναφερθούν και ως φλαβονοειδή ανοιχτής αλυσίδας. [20]

Ειδικότερα, οι χαλκόνες αποτελούν απλά χημικά ικριώματα πολλών φυσικά απαντώμενων ενώσεων και εμφανίζονται σε λαχανικά, φρούτα, τσάι και άλλα φυτά. Η λέξη “χαλκόνη” προέρχεται από την ελληνική λέξη “χαλκός”, λόγω του χρώματος των περισσότερων φυσικών χαλκονών. Η οικογένεια των χαλκονών έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον όχι μόνο από την πλευρά των βιοσυνθετικών και συνθετικών προοπτικών αλλά και λόγω του μεγάλου φάσματος των βιολογικών δραστηριοτήτων της που αποδίδεται στην ύπαρξη φαινολικών ομάδων στο μόριο. Οι θεραπευτικές ιδιότητες των χαλκονών εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά πριν χιλιάδες χρόνια με τη χρήση φυτών και βοτάνων για την αντιμετώπιση ιατρικών διαταραχών όπως καρκίνου, φλεγμονής και διαβήτη. [21] Η μέθυλο-υδροξυχαλκόνη, η οποία βρέθηκε

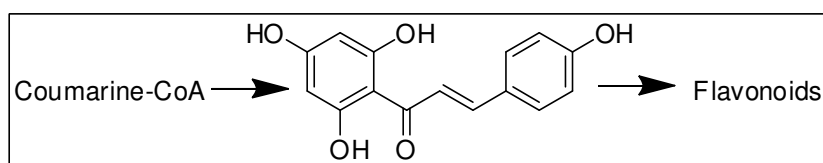
στην κανέλα, θεωρήθηκε ότι μιμείται τη δράση της ινσουλίνης, βελτιώνοντας την ανταπόκριση των διαβητικών στην ινσουλίνη. [22] Οι χαλκόνες απομονώθηκαν για πρώτη φορά από την κινεζική γλυκόριζα *Glycyrrhizae inflata* (Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Γλυκόριζα *Glycyrrhizae inflata*

Η χαλκόνη δεν μπορεί να απομονωθεί σε σταθερή μορφή από τα φυτά διότι η παρουσία του ενζύμου της συνθετάσης της χαλκόνης (CSH) μετατρέπει αμέσως τη χαλκόνη σε φλαβανόνη. [23] Επομένως, συμπεραίνουμε ότι οι χαλκόνες αποτελούν ενδιάμεσες ενώσεις στη βιοσύνθεση των φλαβονοειδών (Σχήμα 21).

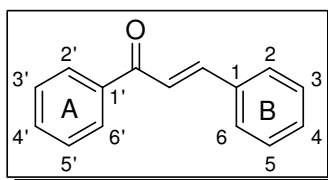
Οι χαλκόνες έχουν μελετηθεί εκτενώς, ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους για τις βιολογικές τους δραστηριότητες δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. [21]



Σχήμα 21: Βιοχημικές αλλαγές χαλκονών

3.2.1. ΔΟΜΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ

Η χημεία των χαλκονών έχει δημιουργήσει επιστημονικό ενδιαφέρον σε όλο τον κόσμο. Οι χαλκόνες είναι γνωστές με την ονομασία βενζυλο-ακετοφαινόνης ή βενζυλοδενοακετοφαινόνης. Στις χαλκόνες, οι δύο αρωματικοί δακτύλιοι συνδέονται με μία αλειφατική αλυσίδα τριών ανθράκων. Οι χαλκόνες (ή αλλιώς 1,3-διαρυλο-2-προπεν-1-όνες) είναι α, β-ακόρεστες κετόνες (-CO-CH=CH-) που αποτελούνται από δύο αρωματικούς δακτύλιους (δακτύλιο A και δακτύλιο B) έχοντας ποικίλες σειρές υποκαταστατών (Σχήμα 22).



Σχήμα 22: Ονοματολογία και απλή δομή χαλκόνης

Οι χαλκόνες αποτελούν ενδιαφέρουσες ενώσεις λόγω της ικανότητας να σχηματίζουν μια ποικιλία από νέους ετεροκυκλικούς δακτύλιους όπως πυριδίνη, πυριμιδίνη. Οι πιο κοινές χαλκόνες, οι οποίες έχουν εντοπιστεί σε τρόφιμα είναι η φλορετίνη και η γλυκοσιδιφλοριδίνη της (φλορετίνη 2'-O-β-γλυκοπυρανοσίδη) και χαλκορινιρινίνη.

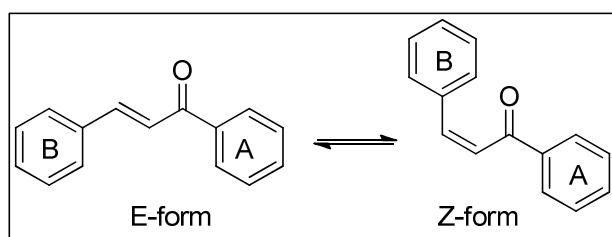
[24] Οι χαλκόνες διαθέτουν συζευγμένους διπλούς δεσμούς και ένα πλήρως διεσπαρμένο σύστημα π-ηλεκτρονίων και στους δύο βενζολικούς δακτυλίους. Τα μόρια, τα οποία χαρακτηρίζονται από ένα τέτοιο σύστημα έχουν σχετικά χαμηλά δυναμικά οξειδοαναγωγής και μεγαλύτερη πιθανότητα πραγματοποίησης αντιδράσεων μεταφοράς ηλεκτρονίων. [22]

Οι χαλκόνες έχουν εκτεταμένη δομική ποικιλομορφία και μπορούν να καταταχθούν σε δύο κατηγορίες:

- απλές/κλασικές χαλκόνες
- υβριδικές χαλκόνες με κύριο σκελετό την 1,3-διαρυλ-2-προπεν-1-όνη

3.2.2. ΙΣΟΜΕΡΙΣΜΟΣ ΧΑΛΚΟΝΩΝ

Οι χαλκόνες μπορούν να υφίστανται σε διαμορφώσεις οι οποίες βρίσκονται σε ισορροπία (μορφή E-Z), ανάλογα με τη θέση των ατόμων υδρογόνου στο ενεργό α, β-ακόρεστο καρβονυλικό σύστημα (Σχήμα 23).



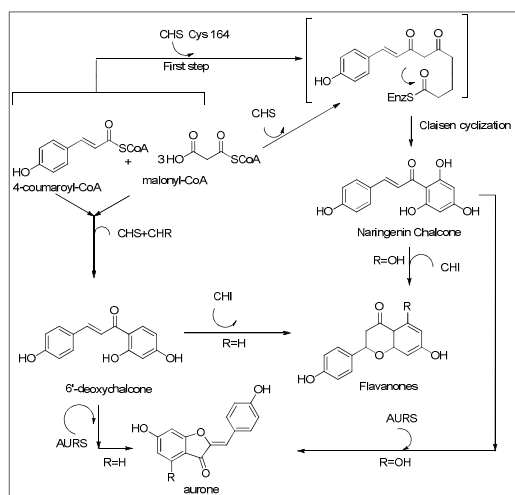
Σχήμα 23: E- και Z- ισομερισμός των χαλκονών

Η διαμόρφωση E εμφανίζεται σε υψηλότερες αποδόσεις, επειδή είναι θερμοδυναμικά πιο σταθερή. Η μορφή Z είναι ασταθής λόγω της υψηλής στερεοχημικής παρεμπόδισης μεταξύ της ομάδας καρβονυλίου και του αρωματικού δακτυλίου B. Για να απομονωθεί το ισομερές Z, το προϊόν πρέπει να ανακρυσταλλωθεί με κατάλληλους διαλύτες. Οι μορφές E και Z μπορούν να επηρεάσουν εξαιρετικά τη θεραπευτική δράση των χαλκονών. [25]

3.2.3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ

3.2.3.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ

Η συνθετάση της χαλκόνης (CHS), η πρώτη συνθετάση πολυκετιδίου τύπου III (PKS) που ανακαλύφθηκε στη δεκαετία του 1970 είναι ένα ένζυμο παρόν στα ανώτερα φυτά όπως στο *Arabidopsis thaliana*. Η CHS έχει ανιχνευθεί σε αρκετά κατώτερα φυτά, όπως το ήπαρ *Marchantia polymorpha*. Τα ένζυμα της οικογένειας CHS συνδέονται με τη βιοσύνθεση διαφόρων δευτερογενών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των φλαβονοειδών. Ο Joseph P. Noel και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα σημαντικό πλαίσιο για το βιοσυνθετικό μηχανισμό μέσω της κρυστάλλωσης της CHS από το όσπριο *Medicago sativa*, μια διαδικασία που παρείχε σαφείς δομικές πληροφορίες για τη βιοσύνθεση των χαλκονών (Σχήμα 24). [21]



Σχήμα 24: Βιοσύνθεση χαλκονών

3.2.3.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Λόγω της δύσκολης απομόνωσης των φυσικών χαλκονών, καθώς και των ποικίλων φαρμακολογικών δράσεων τους, η ανάπτυξη ενός αποτελεσματικού πρωτοκόλλου σύνθεσης παραγών της χαλκόνης έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Μια καλή μέθοδος σύνθεσης προσφέρει πλεονεκτήματα ώστε να λάβουμε ενώσεις της χαλκόνης με διάφορους υποκαταστάτες και με εξαιρετική απόδοση, τα οποία πιθανότατα δεν υπάρχουν στη φύση. [26]

Οι συνθετικές ή χημικές χαλκόνες μπορούν να συντεθούν μέσω των παρακάτω ποικίλων αντιδράσεων:

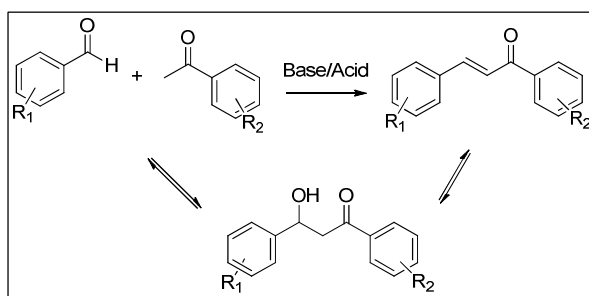
- Αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt
- Αντίδραση συμπύκνωσης Allan-Robinson
- Αντίδραση Suzuki
- Αντίδραση Heck
- Ολεφινισμός Julia-Kocienski
- Ακυλίωση Friedel-Crafts

Από τις προαναφερθείσες μεθόδους, η συμπύκνωση Claisen –Schmidt είναι η πλέον κλασική μέθοδος για τη σύνθεση χαλκόνης.[27]

3.2.3.2.1. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Claisen-Schmidt

Η αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt είναι η συνηθέστερη μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται ως απλή και αποτελεσματική για το σχηματισμό διπλού δεσμού, με βάση τη δομική πολυπλοκότητα των εκάστοτε αντιδραστηρίων. [25]

Έλαβε αυτό το όνομα χάρη σε δύο πρωτοπόρους ερευνητές, τον R. L. Claisen και τον J. G. Schmidt. Περιγράφει μία διεργασία στην οποία μια βενζαλδεΐδη και μια μεθυλοκετόνη συμπυκνώνονται παρουσία καταλυτών (Σχήμα 25). [21] Ως καταλύτες, χρησιμοποιούνται ισχυρές βάσεις όπως NaOH, KOH ή Ba(OH)₂ είτε οξέα όπως B₂O₃, AlCl₃, BF₃ σε έναν πολικό διαλύτη. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται και καταλύτες όπως το νιτρώδες νάτριο και το ένυδρο υδροξείδιο του αργιλίου-μαγνησίου με πρόσμιξη φωσφορικού νατρίου. [26]



Σχήμα 25: Σύνθεση χαλκονών μέσω της ενδιάμεσης β-υδροξύ-κετόνης με βάση τη συμπύκνωση Claisen-Schmidt

Στην περίπτωση κατάλυσης με χρήση βάσης, η χαλκόνη παράγεται από το προϊόν αλδολίου μέσω αφυδάτωσης σε ένα ενολικό μηχανισμό, ενώ στην περίπτωση της όξινης κατάλυσης παράγεται μέσω ενός μηχανισμού ενόλης.

Η αντίδραση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ένα πολύπλοκο μείγμα, το οποίο θα περιέχει το επιθυμητό προϊόν, υποπροϊόντα, και μερικές φορές τα αντιδρώντα. Επομένως, η απόδοση μπορεί να ποικίλει δραματικά, ανάλογα με τα αντιδραστήρια και τους καταλύτες και να κυμαίνεται από <10% έως σχεδόν 100% μετατροπή. Ωστόσο, η αντίδραση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες δημοσιεύσεις λόγω της πειραματικής της ευκολίας και του αποτελεσματικού σχηματισμού του διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα με μικρό περιορισμό στη πολυπλοκότητα των μορίων.

3.2.3.2.1.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Η κλασική συμπύκνωση Claisen-Schmidt είναι βασικά καταλυόμενη παρουσία υδροξειδίου του νατρίου ή υδροξειδίου του καλίου σε μεθανόλη ή αιθανόλη σε θερμοκρασία δωματίου. Αυτή η αντίδραση έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη σύνθεση χαλκονών υποκατεστημένων με υδροξύλιο, τυπικά με καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (60-90%).

3.2.3.2.1.2 ΟΞΙΝΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Αν και οι βασικοί καταλύτες χρησιμοποιούνται γενικά για τη σύνθεση των χαλκονών, τα οξέα κατά Brønsted, τα οξέα κατά Lewis και τα οξέα σε στερεή μορφή έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί ως καταλύτες. Η πιο κοινή εφαρμογή με χρήση αιθανόλης κορεσμένης σε οξύ κατά Brønsted HCl είναι οριακά επιτυχημένη με μόνο 10-40% απόδοση. [21]

3.2.3.2.1.3. «ΠΡΑΣΙΝΗ» ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Claisen-Schmidt

Μία από τις αρχές της πράσινης σύνθεσης είναι η απομάκρυνση του διαλύτη κατά τη συνθετική διαδικασία, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη τεχνική της λειοτρίβησης. Τροποποίηση της σύνθεσης της χαλκόνης με τη συγκεκριμένη μέθοδο έχει επιτευχθεί με σύνθεση χαλκόνης από 2-ακετυλο-1-ναφθόλη και βενζαλδεΰδη. Η σύνθεση αυτή δεν απαιτεί διαλύτη, ο χρόνος αντίδρασης είναι πολύ σύντομος (4-8 λεπτά) και οι αποδόσεις πολύ υψηλές (84-95%). Η τεχνική λειοτρίβησης έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση χαλκόνης με αντιδρώντα μόρια κυκλοεξανόνης και βενζαλδεΰδης με απόδοση 96-98%. Ο Susanti και οι συνεργάτες του έχουν συνθέσει

υδροξυ-χαλκόνη από υδροξυ ακετοφαινόνη με τεχνικές λειοτρίβησης, δίνοντας απόδοση 70-84%. Ωστόσο, η τεχνική αυτή δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ για τη σύνθεση παραγώγων αμινοχαλκόνης από μεθοξυβενζαλδεύδη και αμινοακετοφαινόνη. Ο Kumar και οι συνεργάτες του έχουν συνθέσει διάφορα παράγωγα χαλκόνης με διαφορετικές μεθόδους, δηλ. αναρροή, ακτινοβολία υπερήχων και τεχνικές λειοτρίβησης. Σύμφωνα με τα πειράματα του όμως η σύνθεση με λειοτρίβηση δίνει καλύτερα αποτελέσματα από την χρήση υπερηχητικής ακτινοβολίας και αναρροής, με αποδόσεις 83-92%, 5-80% και 24-89% αντίστοιχα. [28]

3.3. ΩΡΟΝΕΣ

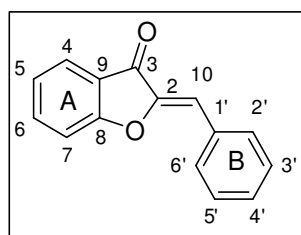
Οι ωρόνες ή αλλιώς (Z)-2-βενζυλιδενοβενζοφουραν-3(2H)-όνες ανήκουν στην κατηγορία των φλαβονοειδών, αποτελούν μια από τις λιγότερο μελετημένες υποκατηγορίες τους και είναι υπεύθυνες για το κίτρινο χρώμα σε αρκετά λουλούδια. Το όνομα "ωρόνη" προέρχεται από τη λατινική λέξη *aurum* (χρυσός) λόγω του χρυσοκίτρινου χρώματος των χρωστικών σε πολλά φυτά. Οι ωρόνες έχουν περιγραφεί ως φυτοαλεξίνες οι οποίες χρησιμοποιούνται από τα φυτά στον αμυντικό μηχανισμό τους έναντι διαφόρων λοιμώξεων. Μπορούν να βρεθούν σε διάφορα λουλούδια της οικογένειας *Scrophulariaceae* (Εικόνα 7) και *Compositae*. [29]



Εικόνα 7: *Scrophulariaceae*

3.3.1. ΔΟΜΗ ΩΡΟΝΩΝ

Οι ωρόνες αποτελούνται από έναν δακτύλιο βενζοφουρανόνης συνδεδεμένο μέσω ενός διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα σε μια φαινυλομάδα (Σχήμα 26). [30] Οι ωρόνες μπορούν να υφίστανται σε δύο διαμορφώσεις (μορφή E-Z). Οι περισσότερες βρίσκονται σε (Z)-διαμόρφωση, η οποία είναι περισσότερο σταθερή. [31]

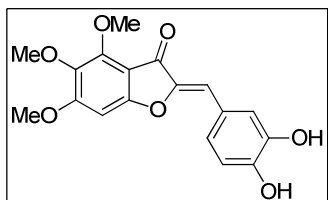


Σχήμα 26: Βασική δομή και ονοματολογία ωρονών

3.3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ

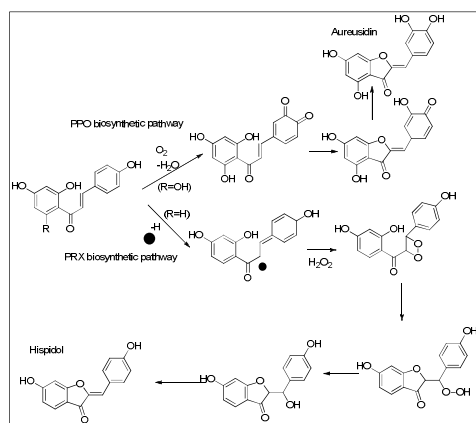
3.3.2.1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ

Το 1953, η δομική ομοιότητα μεταξύ χαλκόνης και γλυκοζιτών ωρόνης οδήγησε τον Shimokoriyama και τους συνεργάτες του στο να αναμένουν μια ενζυματική αλληλομετατροπή των χαλκονών σε ωρόνες. Πενήντα χρόνια αργότερα, ο Nakayama και η ομάδα του διευκρίνησαν το μηχανισμό βιοσύνθεσης μιας πολυδροξυωρόνης, της ωρεοσιδίνης, από μια χαλκόνη, στο *Antirrhinum majus* (Σχήμα 27).



Σχήμα 27: Ωρεοσιδίνη, ένα παράδειγμα μιας κοινής ωρόνης

Το εμπλεκόμενο ένζυμο, η συνθετάση της ωρεοσιδίνης, αναφέρθηκε ως μεταλλοένζυμο που φέρει πυρηνικό ενεργό κέντρο χαλκού. Ωστόσο, η σχετική βιοσυνθετική οδός επιτρέπει μόνο το σχηματισμό 3',4'-διυδροξυ και 3',4',5'-τριυδροξυωρονών. Οι ωρόνες που δεν χαρακτηρίζονται από τέτοιες υποκαταστάσεις όπως η ισπιδόλη και η 4,6,4'-τριυδροξυωρόνη, συντίθενται μέσω διαφορετικών οδών. Η βιοσύνθεση της ισπιδόλης από μια χαλκόνη στο φυτό *Medicago truncatula* έχει χαρακτηριστεί. Σε αντίθεση με τη βιοσυνθετική οδό της ωρεοσιδίνης, η σύνθεση της ισπιδόλης καταλύεται από μια υπεροξειδάση, με τη συμμετοχή ενός μορίου υπεροξειδίου του υδρογόνου (Σχήμα 28).



Σχήμα 28: Δύο βιοσυνθετικές οδοί για τις ωρόνες: η οδός "PPO" περιλαμβάνει μία οξειδάση φυτικής πολυφαινόλης και η "PRX" περιλαμβάνει μια υπεροξειδάση

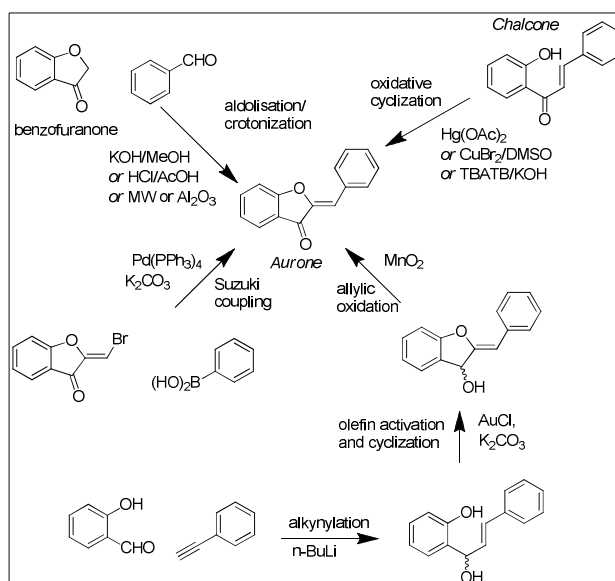
3.3.2.2. ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΩΡΟΝΩΝ

Οι μηχανισμοί της βιοσύνθεσης των ωρονών από τις χαλκόνες αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για την προσαρμογή των βιοσυνθετικών οδών στη χημική σύνθεση στο εργαστήριο. Στο Σχήμα 29 συνοψίζονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον στη σύνθεση των φυσικώς απαντώμενων ωρονών και των αναλόγων τους.

Η οξειδωτική κυκλοποίηση των χαλκονών έχει εκτελεστεί υπό διάφορες συνθήκες, χρησιμοποιώντας οξικό υδράργυρο (II), νιτρικό θάλλιο (II), τριβρωμιούχο

τετραβουτυλαμμώνιο ή βρωμιούχο χαλκό (II). Ωστόσο, η χρήση αυτών των αντιδραστηρίων περιορίζεται σε μια μικρή κατηγορία ωρονών, καθώς συχνά απαιτούνται ορισμένα δομικά στοιχεία στις αρχικές χαλκόνες για την αντίδραση, περιορίζοντας την ευελιξία της μεθόδου. Η παρασκευή παραγώγων 1,3-διφαινυλπροπ-2-υν-1-όλης από ωρόνες επέτρεψε παρόμοιες οξειδωτικές κυκλοποιήσεις χρησιμοποιώντας χλωριούχο χρυσό (I) ως καταλύτη. Στην πραγματικότητα, η μέθοδος που χρησιμοποιείται κυρίως περιλαμβάνει την αλδολική συμπύκνωση βενζοφουραν-3(2H)-όνης σε ένα παράγωγο βενζαλδεΐδης. Αυτή η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό βασικές, όξινες, ή απαλλαγμένες από διαλύτες και βοηθούμενες από μικροκυματική ακτινοβολία συνθήκες οδηγώντας σε καλές αποδόσεις. Επιπλέον, αυτή η χημική συνθετική οδός είναι συμβατή με ένα ευρύ φάσμα υποκαταστατών, συμπεριλαμβανομένων και των πιο εύθραυστων. Η σύνθεση νέων σειρών ωρονών με συμπύκνωση αλδόλης της N-μη υποκατεστημένης κινολόνης-3-καρβαλδεΐδης και μη υποκατεστημένων βενζοφουραν-3-(2H)-ών με τη μέθοδο της μικροκυματικής ακτινοβολίας εισήχθη για πρώτη φορά από τον Hardik Jardosh. [32]

Τέλος, μια συνθετική μέθοδος περιλαμβάνει σύζευξη Suzuki μεταξύ μιας 2-(βρωμομεθυλενο)-βενζοφουραν-3(2H)-όνης και ενός φαινυλοβορονικού οξέος. Ωστόσο, η αντίδραση αυτή είχε ως αποτέλεσμα μία μόνο ένωση (τριμεθοξυωρόνη) και η ευελιξία της μεθόδου είναι επομένως δύσκολο να εκτιμηθεί. [30]



Σχήμα 29: Κύριες γνωστές μέθοδοι σύνθεσης των ωρονών

3.3.3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΩΡΟΝΩΝ

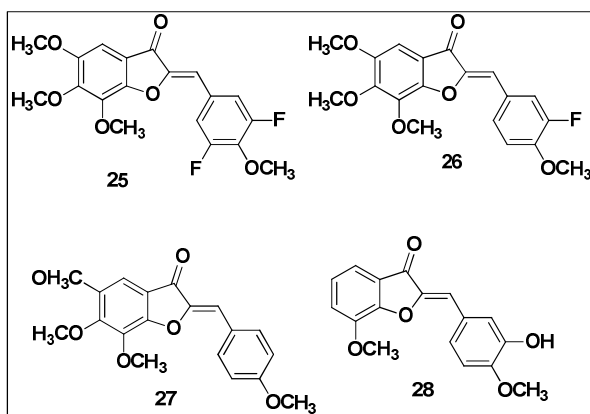
Οι φυσικές ωρόνες και τα συνθετικά ανάλογα τους έχουν αποδειχθεί πολλά υποσχόμενες βιοδραστικές ενώσεις με ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δραστηριοτήτων, όπως αντικαρκινικών, αντιοξειδωτικών, αντιπαρασιτικών και αντιβακτηριακών. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ορισμένες ωρόνες αποτελούν μη νουκλεοσιδικούς αλλοστερικούς αναστολείς του RNA ιού της ηπατίτιδας. Ορισμένες ωρόνες έχουν εμφανίσει ισχυρή ανασταλτική δραστητικότητα της οξειδάσης της ξανθίνης που μπορεί

να βοηθήσει στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας. Άλλες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer ως αναστολείς AChE. [29]

3.3.3.1. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

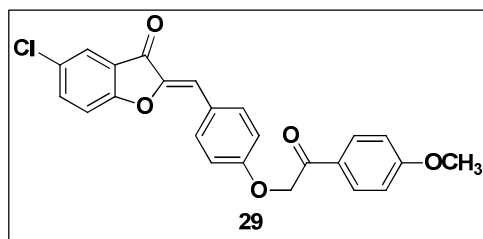
Ορισμένες ωρόνες έχουν την δυνατότητα αναστολής των εξαρτώμενων από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) ενζύμων και πρωτεϊνών μέσω μίμησης της αδενίνης της ATP, η οποία είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των ενζύμων και των υποδοχέων. Συγκεκριμένα, η δομή της βενζοφουρανόνης των ωρονών θεωρείται ότι μιμείται την αδενίνη της ATP γεγονός που παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα των ωρονών. [29]

Ο Lawrence και οι συνεργάτες του συνέθεσαν ωρόνες και εξέτασαν τις ανασταλτικές τους ιδιότητες στην ανάπτυξη των κυττάρων της κυτταρικής γραμμής ανθρώπινης χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Η μελέτη αποκάλυψε ότι οι ενώσεις **25-27** έδειξαν καλή δράση με IC_{50} (συγκέντρωση της ένωσης για παρεμπόδιση της κυτταρικής ανάπτυξης κατά 50%) 0,15, 0,11 και 0,15 μM , αντίστοιχα. Η καλύτερη αντικαρκινική δραστηριότητα παρατηρήθηκε μέσω της ενσωμάτωσης 3-υδροξυλικών, 4-μεθοξυ ομάδων στο βενζυλένιο και της 7-μεθοξυ ομάδας στο δακτύλιο του βενζοφουρανίου όπως φαίνεται στην ένωση **28** (IC_{50} 0,05 μM) η οποία έδειξε σημαντική διακοπή κυτταρικού κύκλου G2 / M (Σχήμα 30).



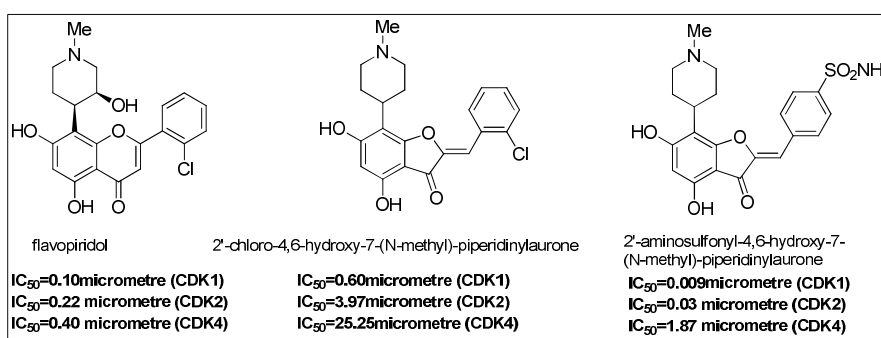
Σχήμα 30: Ωρόνες με αντικαρκινική δράση

Το 2015, ο Demirayak και η ομάδα του συνέθεσαν μερικά παράγωγα 2-[4-(2-αρυλ-2-οξοαιθοξυ) αρυλιδενο] βενζοφουραν-3-όνης και οι αντικαρκινικές τους ιδιότητες αξιολογήθηκαν από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) στις ΗΠΑ έναντι 60 ανθρώπινων κυτταρικών γραμμών όγκου. Ενώσεις έδειξαν ισχυρές δραστηριότητες κατά του καρκίνου των ωοθηκών, του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του κόλου και της λευχαιμίας. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η 5-χλωροωρόνη επεκταταμένη με 4-μεθοξυφαινυλο-2-οξοαιθοξυομάδα μέσω του δακτυλίου Β, ένωση **29** (Σχήμα 31) θεωρήθηκε ως η πιο αποτελεσματική, παρουσιάζοντας την υψηλότερη αντικαρκινική δράση έναντι της λευχαιμίας. [29]



Σχήμα 31: Ένωση με υψηλότερη αντικαρκινική δράση σύμφωνα με NCI

Οι εξαρτώμενες από κυκλίνη κινάσες (CDK) είναι βασικά ένζυμα για τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου ζωής. Η δραστηριότητά τους μεταβάλλεται στα καρκινικά κύτταρα, γεγονός που προκαλεί ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, γονιδιωματική και χρωμοσωμική αστάθεια. Ωστόσο, καθώς οι CDK παίζουν ζωτικό ρόλο σε υγιή κύτταρα, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να προσεγγίσεις αυτά τα ένζυμα σε κυτταρικά κύτταρα χωρίς να προκληθούν σημαντικές παράπλευρες βλάβες. Η ανάπτυξη επιλεκτικών αναστολέων για έναν τύπο CDK θα επέτρεπε την ακριβέστερη στόχευση των καρκινικών κυττάρων. Ορισμένες ωρόνες παρουσιάζουν ικανοποιητική δράση σε σύγκριση με αυτή της φλαβοπιριδόλης και υψηλότερη εκλεκτικότητα προς όφελος των CDK 1, σε σύγκριση με τις CDK 2 και CDK 4 (Σχήμα 32). Ομοίως, η κινάση της σφιγγοσίνης (SphK) είναι μια κινάση που ελέγχει τη σύνθεση των βιοδραστικών λιπιδίων στη μεμβράνη των κυττάρων. Πολλές βιολογικές ενδείξεις δείχνουν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη όγκων, αλλά ο μικρός αριθμός αναστολέων δεν έχει επιτρέψει τη χρήση αυτού του στόχου για την ανάπτυξη αντικαρκινικών φαρμάκων. Μια μελέτη του 2003 επικεντρωμένη σε πολλές κατηγορίες ενώσεων που είναι ικανές να αναστέλλουν την κινάση της σφιγγοσίνης έδειξε ότι η 3',4'-διυδροξυωρόνη είναι ικανή να προκαλέσει μέτρια δραστηριότητα *in vitro*, αλλά οδήγησε σε μια ικανοποιητική μείωση της αύξησης του όγκου κατά τη διάρκεια *in vivo* δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς (50% μείωση μετά από 18 ημέρες θεραπευτικής αγωγής). Αυτά τα αποτελέσματα τείνουν να επιβεβαιώσουν ότι η στόχευση της κινάσης της σφιγγοσίνης θα μπορούσε να αποτελεί μια πολύτιμη στρατηγική για την προώθηση της συρρίκνωσης όγκων. [30]



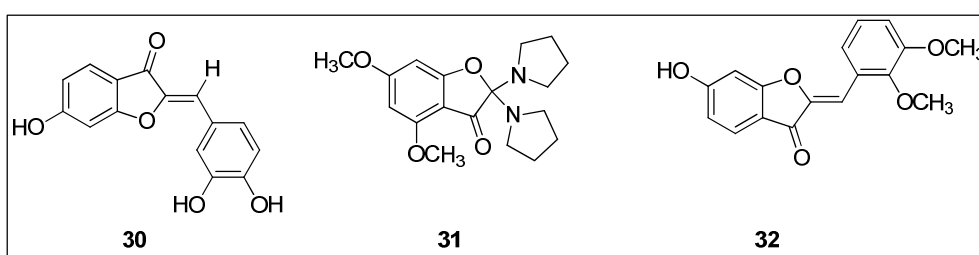
Σχήμα 32: Αναστολή των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινάσεων CDK1, CDK2 και CDK4 από ωρόνες και φλαβοπιριδόλη (χρησιμοποιείται ως αναφορά)

3.3.3.2. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

Η φλεγμονή είναι το αποτέλεσμα της ανοσολογικής αντίδρασης του σώματος έναντι επιβλαβών ερεθισμάτων, όπως το κάπνισμα, η αλλεργία ή η μόλυνση από παθογόνους

οργανισμούς. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκκρίνουν κυτοκίνες, νιτρικό οξείδιο και προσταγλανδίνες, των οποίων η συσσώρευση μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη ιστών και σηπτικό σοκ. Η ρύθμιση επομένως της παραγωγής αυτών των στοιχείων έχει διεγείρει το ιατρικό ενδιαφέρον για τη θεραπεία των συνεπειών της φλεγμονής και ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων. Η σουλφουρετίνη έχει βρεθεί ως μία από τις κύριες δραστικές ενώσεις κατά της φλεγμονής στα εκχυλίσματα καρδιάς ξύλου από το *Rhus verniciflua* (δέντρο λάκας), ένα δέντρο που χρησιμοποιείται παραδοσιακά στις ασιατικές χώρες ενάντια στον καρκίνο. [30]

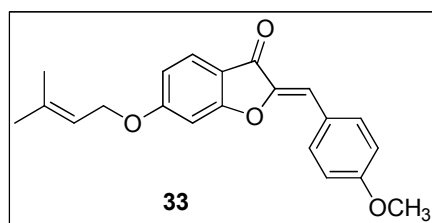
Αρκετές ωρόνες έχουν συντεθεί ως παράγωγα θειουρετίνης, ένα μόριο που έχει ήδη περιγραφεί ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας ικανός να μειώσει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και προσταγλανδίνης E2, δύο προ-φλεγμονωδών μορίων. Τα αποτελέσματα έχουν αποκαλύψει ότι αυτές οι συνθετικές ενώσεις είναι λιγότερο κυτταροτοξικές και ορισμένες από αυτές είναι πιο αποτελεσματικές από τη σουλφουρετίνη (**30**). Ανάλυση της σχέσης δομής-δράσης αποκάλυψε ότι η λειτουργία του υδροξυλίου στο C5 είναι σημαντική για τη μείωση της σύνθεσης της προσταγλανδίνης E2 και ότι μεθοξυ ομάδες στο B δακτύλιο είναι χρήσιμες για τη μείωση της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου (**31**, **32**) (Σχήμα 33). [33]



Σχήμα 33: Ωρόνες με αντιφλεγμονώδη δράση

3.3.3.3. ANTIBAKTΗΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ANTI-ΪΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

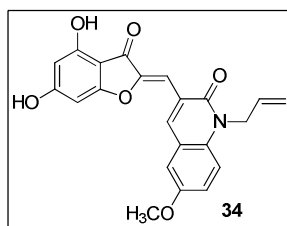
Αρκετές πρενυλοξωρόνες έχουν σχεδιαστεί, συντεθεί και εξεταστεί ως προς την αντιβακτηριακή τους δράση εναντίον των *Staphylococcus aureus* και *Escherichia coli*. Από τα αποτελέσματα αποδείχθηκε ότι η ένωση **33** με 4'-μεθοξυομάδα στον δακτύλιο B (Σχήμα 34) παράγει μια ενισχυμένη δραστηριότητα κατά Gram θετικών βακτηριδίων *S. aureus*, ενώ το χλωρό ανάλογό του παρουσιάζει αδύναμη δραστηριότητα.



Σχήμα 34: Πρενυλοξωρόνη με ενισχυμένη δράση κατά Gram θετικών βακτηριδίων *S. aureus*

Το 2017, οι Jardosh και Patel συνέθεσαν παράγωγο ωρόνης βασιζόμενο στην κινολόνη (Σχήμα 35) και αξιολόγησαν την αντιβακτηριακή του δράση εναντίον Gram

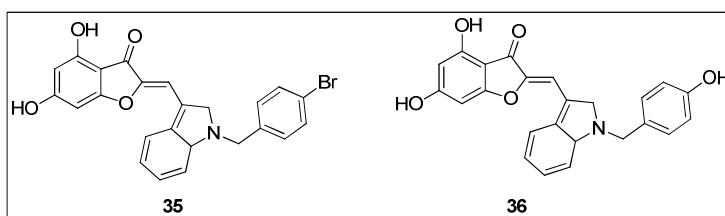
θετικού βακτηρίου *Staphylococcus aureus*. Το παράγωγο της ωρόνης **34** (Minimum Inhibitory Concentration, MIC = 12,5 µg / mL) βρέθηκε να παρουσιάζει δραστηριότητα σε σύγκριση με την αμπικιλίνη, χλωραμφενικόλη και σπιροφλοξασίνη (MIC = 250, 50 και 50 µg / mL, αντίστοιχα).



Σχήμα 35: Παράγωγο ωρόνης με MIC = 12,5 µg / mL

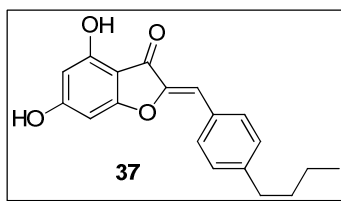
Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση, ηπατική νόσο τελικού σταδίου, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και θάνατο. Ο ιός της ηπατίτιδα C (HCV) RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (RdRp) είναι ένας ιδιαίτερα ελκυστικός στόχος, διότι αποτελεί το βασικό ένζυμο κατάλυσης του ιικού αναδιπλασιασμού. Το 2014, ο δακτύλιος B των ωρονών στοχεύθηκε με στόχο τη βελτίωση των δομικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με υψηλότερη αναστολή της πολυμεράσης στόχου. *In vitro* αξιολόγηση της ανασταλτικής δραστηριότητας RdRp των ενώσεων που συντέθηκαν επεσήμανε ότι η αντικατάσταση του δακτυλίου B με N-υποκατεστημένες ομάδες ινδολίου παρήγαγε το υψηλότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα.

Η εισαγωγή του τμήματος αρυλίου στον δακτύλιο ινδόλης (Σχήμα 36) βελτίωσε την ανασταλτική ιδιότητα (**35,36**).



Σχήμα 36: Ωρόνες με τμήμα αρυλίου στον δακτύλιο ινδόλης

Ακόμη, ο Haudecoeur μελέτησε την ανασταλτική δράση RdRp πολλών παραγώγων των ωρονών. Διαπιστώθηκε ότι η παρουσία της υδροξυλομάδας στη θέση 4 στον δακτύλιο A παίζει ρόλο στην ανασταλτική ιδιότητα. Η προσθήκη υδρόφοβων υποκαταστατών στον δακτύλιο B, ιδιαίτερα στη θέση 4, ενίσχυσε τις αλληλεπιδράσεις με το ενεργό κέντρο. Η εισαγωγή μέθυλο- και αίθυλο- ομάδων στο δακτύλιο B οδήγησε σε καλύτερη ανασταλτική δράση. Ενώσεις που φέρουν ομάδες η-βουτυλίου ή κυκλοεξυλίου (Σχήμα 37) παρατηρήθηκε ότι παρέχουν την καλύτερη ανασταλτική δραστηριότητα, υποδεικνύοντας ότι και οι λιπόφιλοι και οι ογκώδεις υποκαταστάτες στη θέση 4' του δακτυλίου B συνδέονταν με αξιοσημείωτες δράσεις (**37**). [29]

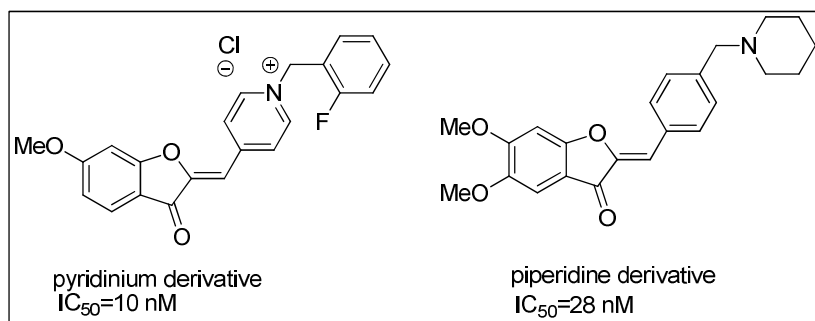


Σχήμα 37: Ενώσεις με ομάδες η-βουτυλίου ή κυκλοεξυλίου με την καλύτερη ανασταλτική δραστηριότητα

3.3.3.4. ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι μια νευροεκφυλιστική παθολογία, η οποία χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική απώλεια ψυχικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων και της μνήμης. Οι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης αποτελούν την κυριότερη κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία του Alzheimer. Το ένζυμο είναι υπεύθυνο για τα ανεπαρκή επίπεδα ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, και εμπλέκεται στην απώλεια των χολινεργικών νευρώνων.

Παρόλο που αυτοί οι αναστολείς δεν σταματούν την εξέλιξη της νόσου, μπορούν προσωρινά να θεραπεύσουν τις νοητικές απώλειες και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αμινομεθυλωρόνες και ανάλογες ινδανόνες έχουν αναγνωρισθεί ως αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) μέσω πειραμάτων *in vitro* και με αυτόν τον τρόπο μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμα θεραπευτικά εργαλεία για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer (όπως η ριβαστιγμίνη που αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο). *In vitro* μελέτες των ωρονών έδειξαν ότι ήταν γενικά περισσότερο δραστικές σε σχέση με την ριβαστιγμίνη (IC_{50} = 0,082, 1,54 μ M έναντι 2,07 μ M). Σύμφωνα με μελέτες μοριακής σύνδεσης, ένα παράγωγο της ινδανόνης οδήγησε σε μια καλή σύνδεση στο ενεργό κέντρο της ακετυλοχολινεστεράσης, σχηματίζοντας αρκετές π-π αλληλεπιδράσεις. Η αντικατάσταση του Β-δακτυλίου των ωρονών από μια ομάδα Ν-βενζυλοπυριδινίου φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά αυτές τις *in vitro* δραστηριότητες. Παρουσία ενός 6-μεθοξυ υποκαταστάτη, ενός ατόμου φθορίου στο βενζυλο δακτύλιο και ενός κατάλληλου αντίθετου ιόντος, δίνονται ανάλογα με χαμηλότερη τιμή IC_{50} από το ντονεπεξίλη, ένα φάρμακο αναφοράς (10 και 22 nM έναντι 28 nM) (Σχήμα 38). [30]

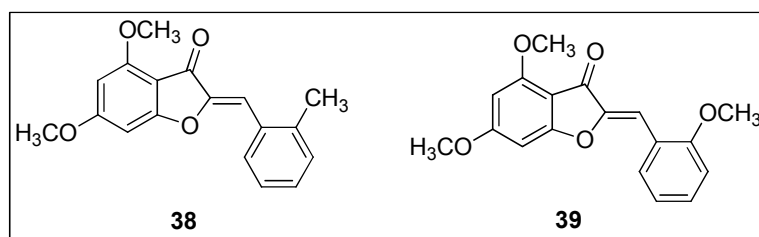


Σχήμα 38: Ωρόνες με χαμηλότερη τιμή IC_{50} από το ντονεπεξίλη

3.3.3.5. ΑΝΤΙΠΑΡΑΣΙΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Διάφορα παράγωγα ωρονών που φέρουν μια ποικιλία από υποκαταστάτες στους δακτυλίους Α και Β έχουν συντεθεί και αξιολογηθεί για την αντιπαρασιτική τους

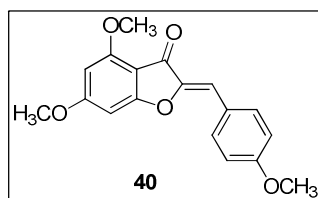
δράση ενάντια στην ενδοκυτταρική μορφή του *Leishmania infantum*. Η ηλεκτρονική φύση των υποκαταστατών καθώς και η θέση τους παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιπαρασιτική δράση. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι οι ωρόνες που φέρουν μεθοξύ ομάδες στο δακτύλιο A και ομάδες δότην ηλεκτρονίων στο δακτύλιο B παρουσίασαν καλή αντιπαρασιτική δράση. Οι ενώσεις **38** και **39** που φέρουν μεθυλομάδα ή μεθοξυομάδα στη θέση 2' στον δακτύλιο B (Σχήμα 39) παρουσιάζουν ισχυρή αντιλεϊσμμανιακή δράση (IC₅₀:1,3 και 1,6 μM αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη δραστηριότητα του φαρμάκου-αναφοράς αμφοτερικίνη B (IC₅₀:1,2 μM).



Σχήμα 39: Ωρόνες με ισχυρή αντιλεϊσμμανιακή δράση

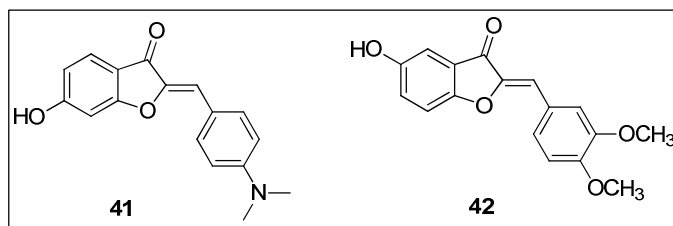
3.3.3.6. ANTIΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Το 2009, η Detsi και η ομάδα της προετοίμασαν μια σειρά διαφορετικών παραγώγων ωρονών και εξέτασαν τις αντιοξειδωτικές και ανασταλτικές της λιποξυγενάσης δραστηριότητες. Οι ενώσεις έδειξαν ανασταλτική δράση στην υπεροξειδωση λιπιδίων και δυνατότητα δέσμευσης ελεύθερων ριζών. Ενώσεις με μεθοξύ ομάδα στη θέση 4' στον δακτύλιο B (Σχήμα 40), **40** βρέθηκαν να έχουν το πιο υποσχόμενο προφίλ αναστολής αντιοξειδωτικών-λιποξυγενασών, ενώ το ανάλογο του χλωρίου παράγαγε ένα λιγότερο ισχυρό παράγωγο.



Σχήμα 40: Ένωση με μεθοξύ ομάδα στη θέση 4' στον δακτύλιο B με αντιοξειδωτική δράση

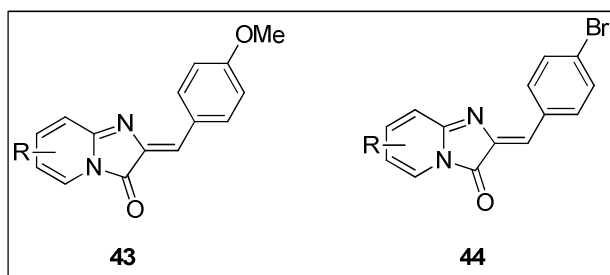
Η αντιοξειδωτική δράση των διαφόρων παραγώγων ωρονών έχει μελετηθεί αξιολογώντας την δραστηριότητα χηλικοποίησης του σιδήρου. Οι ενώσεις **41** και **42** (Σχήμα 41) έχουν δείξει ενισχυμένη ικανότητα σύνδεσης σιδήρου διαπιστώνοντας ότι η παρουσία μορίων που είναι δότες ηλεκτρονίων στο δακτύλιο B ενισχύει την αντιοξειδωτική δράση. Ακόμη, η αντιοξειδωτική ικανότητα όλων των συνθετικών ενώσεων βρέθηκε ότι είναι καλύτερη από το ασκορβικό οξύ, την ένωση δηλαδή αναφοράς σε δοκιμασία απομάκρυνσης του υπεροξειδίου του υδρογόνου. [29]



Σχήμα 41: Ωρόνες με ενισχυμένη ικανότητα σύνδεσης σιδήρου

3.3.3.7. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ

Για την αποτελεσματικότητα αλληλεπίδρασης των ωρονών με το DNA, έχει διεξαχθεί μελέτη βασισμένη σε υπεριώδη ακτινοβολία για την *in vitro* δέσμευση DNA-φαρμάκου. Το ακριβές φάσμα για το DNA βρέθηκε 260 nm χωρίς κανένα παράγοντα. Στην περίπτωση του DNA που έχει υποστεί επεξεργασία με αυξανόμενες συγκεντρώσεις ενώσεων **43** και **44**, εμφανίστηκε μια υποχρωμία στην απορρόφηση γεγονός που υποδεικνύει πιθανή δέσμευση των ενώσεων στο DNA λόγω και της επίπεδης δομής των ωρονών (Σχήμα 42). [34]



Σχήμα 42: Ωρόνες που εμφανίζουν DNA παρεμβολή

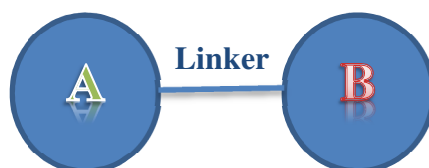
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μια παγκόσμια τάση στη σύγχρονη χημική επιστήμη είναι ο σχεδιασμός και η έρευνα μοριακών συστημάτων με διάφορους βαθμούς πολυπλοκότητας για τη μεγιστοποίηση της ενσωμάτωσης των χρήσιμων ιδιοτήτων για την αντιμετώπιση πολυπαραγοντικών ασθενειών όπως το Alzheimer, ο διαβήτης, ο καρκίνος, ενώ παράλληλα βελτιστοποίηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας. [35]

Η προσέγγιση των υβριδικών μορίων αποτελεί μια αναδυόμενη στρατηγική στην ανακάλυψη φαρμάκων η οποία βασίζεται στη σύντηξη δύο δραστικών ενώσεων ή / και φαρμακοφορικών μονάδων γνωστών βιοδραστικών μορίων για την παραγωγή μιας νέας ένωσης με βελτιωμένη δράση και αποτελεσματικότητα, σε σύγκριση με τα αρχικά μόρια (Εικόνα 8). Αυτή η στρατηγική είναι ανάλογη με την συμβατική συνδυαστική θεραπεία, με τη διαφορά όμως ότι τα δύο φάρμακα είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένα σε μία ενιαία οντότητα. Η επιλογή των φαρμάκων ή φαρμακοφόρων μονάδων βασίζεται συνήθως στις φαρμακολογικές τους δράσεις για να καταστεί δυνατή η ταυτοποίηση πολύ δραστικών νέων χημικών οντοτήτων. Αναμένεται ότι τα υβριδικά μόρια μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετικούς και / ή διπλούς τρόπους δράσης, τροποποιημένο προφίλ επιλεκτικότητας και μειωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. [36]

Η έννοια των υβριδικών μορίων δημιουργήθηκε πριν περίπου 20 χρόνια και αρχικά δημοσιεύθηκε από τον Fink και τους συνεργάτες του σε μια προσπάθεια συνδυασμού των ανασταλτικών δράσεων της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και της μονοαμινοξειδάσης (MAO). Δύο ή περισσότερα φαρμακοφόρα ενσωματώθηκαν σε ένα μοριακό πλαίσιο για τον σχεδιασμό ισχυρών παραγόντων κατά της νόσου Alzheimer. Έτσι, τα υβριδικά μόρια ήρθαν στην επιφάνεια με τον συνδυασμό δύο οντοτήτων για τον σχηματισμό μιας μονάδας η οποία μπορεί να στοχεύσει και τα δύο ένζυμα υπεύθυνα για το Alzheimer. [37]



Εικόνα 8: Υβριδικό μόριο φαρμακοφόρου A-φαρμακοφόρου B

4.2. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

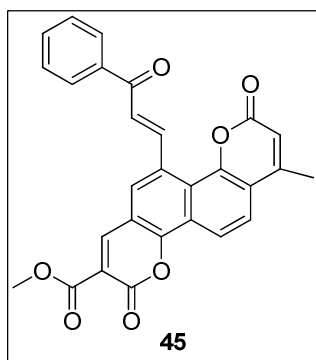
Για την αντιμετώπιση των πολλαπλών στόχων που εμπλέκονται στις πολυπαραγοντικές ασθένειες είναι εφικτές δύο στρατηγικές. Η μια είναι η θεραπευτική στρατηγική πολλαπλών συστατικών, η οποία ενσωματώνει δύο ή περισσότερα δραστικά συστατικά σε μία ενιαία δομή (multi-component therapeutic strategy). Μια άλλη προσπάθεια είναι η χρήση μιας ένωσης για να καταπολεμήσει πολλαπλούς στόχους (one-compound-multiple-targets). Ο υβριδισμός μορίων υποστηρίζει την ιδέα χορήγησης ενός μίγματος φαρμάκων και για αυτό τον σκοπό ο σχεδιασμός διαφορετικών μεθόδων έχει υιοθετηθεί κατά καιρούς. Τα υβριδικά μόρια μπορούν να διαχωριστούν κυρίως με βάση τον τρόπο σύνδεσής τους στις εξής κατηγορίες:

- Σε διασπαστικά υβριδικά μόρια (cleavable hybrids), τα οποία είναι ειδικά σχεδιασμένα για να μεταβολίζονται έτσι ώστε να επιτρέπουν την απελευθέρωση των δύο φαρμάκων, τα οποία στη συνέχεια αλληλεπιδρούν ανεξάρτητα με τους στόχους τους
- Σε μη διασπαστικά υβριδικά μόρια (non-cleavable hybrids), στα οποία τα φαρμακοφόρα διαχωρίζονται από μια διακριτή μεταβολικώς σταθερή σύνδεση
- Σε συγχωνευμένα υβριδικά μόρια (merged hybrids), όπου τα ικριώματα συγχωνεύονται εκμεταλλευόμενα τα κοινά δομικά χαρακτηριστικά των αντιδρώντων για την παραγωγή μικρότερων και απλούστερων μορίων
- Σε συντηγμένα υβρίδια (fused hybrids/mutual prodrugs), όταν δύο μονάδες απλά συγχωνεύονται μεταξύ τους χωρίς τη χρήση συνδετήρα [37]

4.3. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

4.3.1. ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

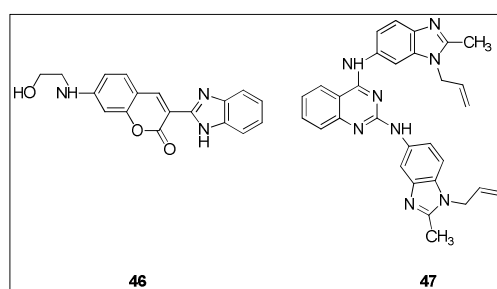
Οι πρώτες μελέτες της αντιφλεγμονώδους δράσης υβριδικών μορίων έγιναν το 2011 από τον Sashidhara και τους συνεργάτες του με τον σχεδιασμό υβριδικών μορίων βασισμένων στα φυσικά προϊόντα έναντι φλεγμονωδών συνθηκών. Νέα υβρίδια δισκουμαρίνης- χαλκόνης συντέθηκαν αξιοποιώντας την αντιοξειδωτική ιδιότητα των φυσικών κουμαρινών και την αντιφλεγμονώδη δυνατότητα των φυσικών παραγώγων χαλκόνης (λιχαχαλκόνη-A, βουτεΐνη). Όλα τα υβριδικά μόρια εξετάστηκαν για την αντιφλεγμονώδη δράση με χρήση της ανασταλτικής δράσης α -TNF και τη δυνατότητα δέσμευσης ριζών. Το υβριδικό μόριο **45** (Σχήμα 43) αποδείχθηκε το πιο ενεργό μεταξύ όλων με 33% αντιφλεγμονώδεις, 21% TNF- α ανασταλτικές (400 μ g / ml) δράσεις και 23-29% δέσμευση ελεύθερων ριζών. [37]



Σχήμα 43: Υβριδικό μόριο δισκουμαρίνης-χαλκόνης με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση

4.3.2. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Ο Paul και οι συνεργάτες του έχουν συνθέσει υβριδικά μόρια κουμαρίνης-βενζιμιδαζόλης και έχουν αξιολογήσει την αντικαρκινική τους δράση. Οι ενώσεις εξετάστηκαν απέναντι σε 60 κυτταρικές σειρές ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων. Από τις δοκιμασμένες ενώσεις, η ένωση **46** βρέθηκε ότι αναστέλλει περισσότερο από 50% την ανάπτυξη του καρκίνου στις κυτταρικές σειρές στη λευχαιμία και στον καρκίνο του μαστού. Έχουν επίσης συντεθεί υβριδικά μόρια υποκατεστημένων κιναζολινών-βενζιμιδαζολίων με τη διεξαγωγή παρόμοιων ερευνών. Μία από τις ενώσεις (**47**) παρουσίασε ισχυρότερη δράση σε σύγκριση και με τα δύο μόρια κιναζολίνης και βενζιμιδαζόλης (Σχήμα 44). [38]



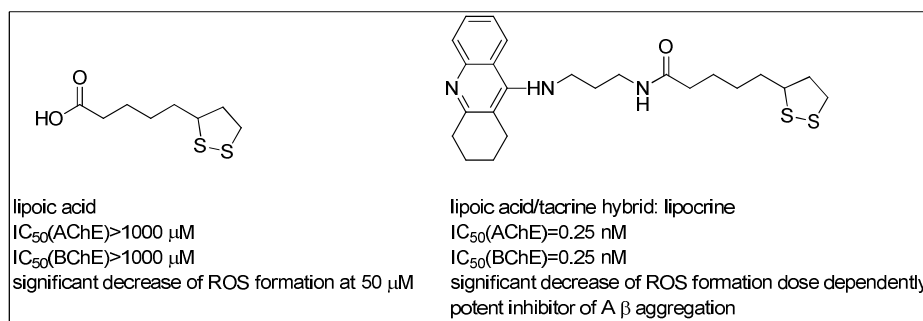
Σχήμα 44: Υβριδικά μόρια βενζιμιδαζόλης-κουμαρίνης/πυριμιδίνης

4.3.3. ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Alzheimer

Αρκετά φυσικά προϊόντα παρουσιάζουν ιδιότητες που μπορούν να εφαρμοσθούν και να συνδυαστούν σε φάρμακα κατά του Alzheimer: ανασταλτικές ιδιότητες της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Η ανάπτυξη υβριδικών μορίων έδωσε ενώσεις με έντονα αυξημένη αναστολή της ChE και ταυτόχρονα άλλαξε τα προφίλ επιλεκτικότητας. Ο συνδυασμός του φυσικού συνενζύμου *R*-α-λιποϊκού οξέος με την τακρίνη και την 9-χλωρο-υποκατεστημένη της ένωση έδωσε τη λιποκρίνη, ένα πολύ ισχυρό ανασταλτικό της AChE με $IC_{50} = 0,25$ nM σε AChE και βελτιωμένη επιλεκτικότητα ως προς την βουτυρυλοχολινεστεράση (BchE) σε σύγκριση με την ίδια την τακρίνη. Οι αντιοξειδωτικές ικανότητες ήταν ακόμη πιο ισχυρές από του λιποϊκού οξέος όσον αφορά την μείωση του σχηματισμού των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Εκτός

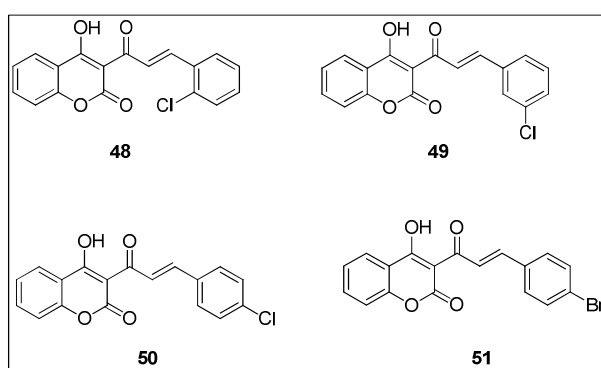
από τη βελτίωση του φαρμακολογικού προφίλ των μητρικών ενώσεων του υβριδικού μορίου, έχει παρατηρηθεί μια νέα και ωφέλιμη φαρμακολογική ιδιότητα: Η λιποκρίνη είναι ικανή να αναστέλλει την προκαλούμενη από την AChE συσσωμάτωση β-αμυλοειδούς αναστέλλοντας την περιφερική ανιοντική θέση δέσμησης της AChE, δημιουργώντας έτσι ένα πολύ πιθανό υποψήφιο φάρμακο κατά του Alzheimer (Σχήμα 45). [39]



Σχήμα 45: Το αντιοξειδωτικό λιποϊκό οξύ και το υβριδικό του μόριο με την τακρίνη, η λιποκρίνη

4.3.4. ANTIMΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

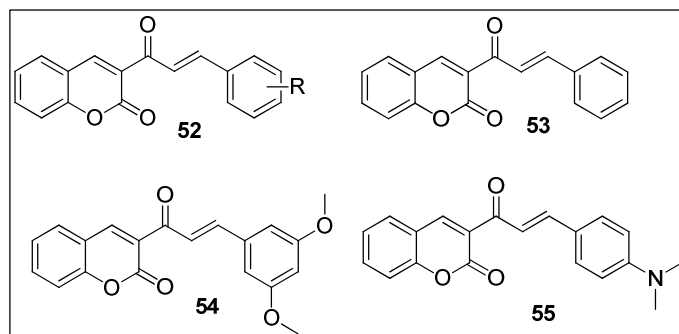
Τα πολυλειτουργικά χαρακτηριστικά της κουμαρίνης και της χαλκόνης τα καθιστούν ιδανικά για να δημιουργήσουν ένα υβριδικό μόριο με ενδιαφέρουσες φαρμακολογικές ιδιότητες. Η Špiritonić-Halilionić και οι συνάδελφοί της αξιολόγησαν αντιβακτηριακές δράσεις τεσσάρων αναλόγων κουμαρίνης-χαλκόνης (**48-51**, Σχήμα 46) έναντι δύο θετικών κατά Gram αερόβιων βακτηρίων *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) και *Bacillus cereus* (ATCC 11778). Η μέθοδος διάχυσης έδειξε ότι όλα τα υβριδικά μόρια είχαν την ικανότητα να αναστέλλουν την ανάπτυξη δύο βακτηριδίων, με IZ που κυμαίνεται από 16,00 έως 23,75 mm, ενώ η ένωση **51** έδειξε την ισχυρότερη δραστηριότητα (IZ για *B. subtilis* και *B. Cereus* 22,5 mm και 23,75 mm αντίστοιχα).



Σχήμα 46: Αλογονωμένα υβριδικά μόρια κουμαρίνης-χαλκόνης

Μία σειρά από υβριδικά μόρια κουμαρίνης-χαλκόνης (**52**, Σχήμα 47) που περιέχουν διαφορετικά υποκατεστημένο τον Β δακτύλιο της χαλκόνης συντέθηκαν από τον Naruka και τους συνεργάτες του μέσω της σύνθεσης με τη βοήθεια μικροκυμάτων. Έχει εξεταστεί η αντιμικροβιακή δράση ενάντια σε Gram θετικά (*S.aureus* και *P. aeruginosa*) και Gram αρνητικά (*E.coli* και *K.pneumoniae*) βακτήρια καθώς και

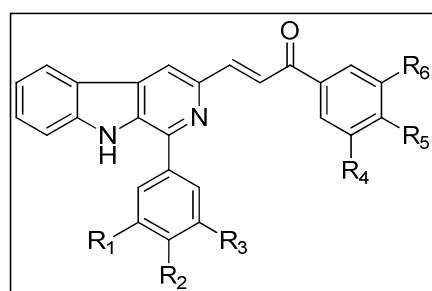
παθογόνους μύκητες (*C.albicans* και *A.niger*). Η πλειονότητα των συνθετικών ενώσεων έδειξε καλή αντιμικροβιακή δράση απέναντι σε ένα ή περισσότερα στελέχη, ενώ αρκετά υβριδικά μόρια (π.χ., **53-55**, Σχήμα 47) είχαν ακόμη καλύτερη αντιβακτηριακή δράση από τη σουλφαμεθοξαζόλη, το πρότυπο φάρμακο. [40]



Σχήμα 47: Υβριδικά μόρια με αντιμικροβιακή δράση

4.3.5. DNA ΠΑΡΕΜΒΟΛΗ

Μια σειρά υβριδικών μορίων β-καρβολίνης-χαλκόνης (Σχήμα 48) έχουν αξιολογηθεί για το *in vitro* αντικαρκινικό τους δυναμικό καθώς επίσης και για τη συγγένεια δέσμευσης DNA. Μερικά υβριδικά μόρια έχουν δείξει καλή κυτταροτοξική ισχύ έναντι κυτταρικής γραμμής αδενοκαρκινώματος (A-549). Με βάση την κυτταροτοξικότητα και την συγγένεια πρόσδεσης του DNA, παρατηρήθηκε ότι υποκατάσταση του δακτυλίου φαινυλίου σε C1- θέση β-καρβολίνης με φθορο και μεθοξυ ομάδες ενίσχυσε την κυτταροτοξικότητα και το δυναμικό πρόσδεσης του DNA. Οι νιτρο, αμινο, τριμεθοξυ και υδροξυλ υποκαταστάσεις στο τμήμα χαλκόνης του δακτυλίου διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο για την πρόσδεση κυτταροτοξικότητας. Οι μελέτες μοριακής σύνδεσης έχουν επίσης αποκαλύψει ότι αυτά τα υβριδικά μόρια δεσμεύονται σε ζεύγη βάσεων DNA με δεσμούς υδρογόνου και η επίπεδη δομή του δακτυλίου β-καρβολίνης είναι κρίσιμη για την παρεμβολή στο DNA. Η προσομοίωση μοριακής δυναμικής, η τιτλοδότηση φθορισμού και οι μετρήσεις του ιξώδους δείχνουν ισχυρή παρεμβολή των υβριδικών μορίων στο DNA. [41]



Σχήμα 48: Υβριδικά μόρια β-καρβολίνης-χαλκόνης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

5.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φωτοχημειοθεραπεία είναι η μέθοδος θεραπείας στην οποία χρησιμοποιείται ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος για την επαγωγή θεραπευτικής απόκρισης παρουσία ενός φωτοευαισθητοποιητικού φαρμάκου. Η υπεριώδης και η ορατή ακτινοβολία χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στη δερματολογία. Πιο συγκεκριμένα,

- UVC- 100 έως 290 nm απορροφάται από τη στιβάδα του όζοντος
- UVB- 292 έως 320 nm για φωτοθεραπεία, UVA- 320 έως 400 nm για φωτοχημειοθεραπεία και
- ορατό φως- 400 έως 800 nm για φωτοδυναμική θεραπεία

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) είναι μια τεχνική για την αντιμετώπιση κακοηθών όγκων, λοιμώξεων και άλλων βλαβών, η οποία έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον παγκοσμίως. Η ιδέα της φωτοδυναμικής θεραπείας πηγαιίνει πίσω χιλιάδες χρόνια, όταν η βοτανολογία συνδυασμένη με την ηλιοφάνεια, χρησιμοποιούνταν στην Αίγυπτο, την Ινδία και την Κίνα. Ωστόσο, δεν είχε δοθεί μεγάλη προσοχή στη συγκεκριμένη θεραπεία μέχρι το 1900. Στις αρχές της δεκαετίας του 1900 όμως, η PDT ανακαλύφθηκε απρόσμενα όταν ο Oscar Raab προκάλεσε επιτυχώς τον θάνατο ορισμένων ειδών *Paramecium* όταν αυτά επώαστηκαν με χρωστικές ακριδίνης και εκτέθηκαν στη συνέχεια σε ορατό φως.

Η PDT βασίζεται σε μια σειρά φωτοχημικών και φωτοβιολογικών αντιδράσεων, οι οποίες οδηγούν στην καταστροφή κακοηθών ιστών. Σήμερα, χρησιμοποιείται κλινικά για περισσότερο από 25 χρόνια ως θεραπεία καρκίνου. Αν αποδειχθεί ότι η PDT είναι εξίσου αποτελεσματική με τις παραδοσιακές θεραπείες καρκίνου, αλλά προκαλεί λιγότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες, μπορεί να γίνει μια αποδεκτή προσέγγιση. [42]

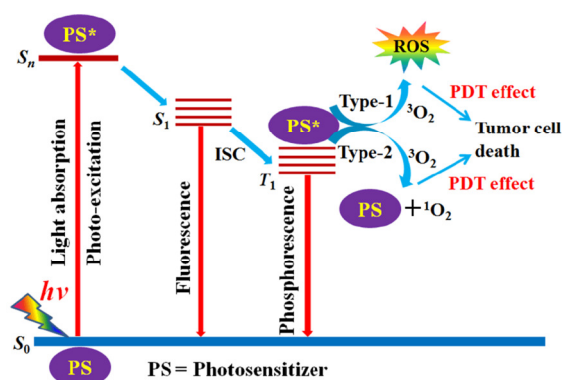
5.2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ PDT

Η PDT αποτελείται από 3 βασικά συστατικά:

- τον φωτοευαισθητοποιητή (PS)
- το φως και
- το οξυγόνο

Κανένα από αυτά τα συστατικά δεν παρουσιάζει από μόνο του τοξικότητα, αλλά όλα μαζί ενεργοποιούν μια φωτοχημική αντίδραση, η οποία οδηγεί στην παραγωγή ενός εξαιρετικά αντιδραστικού προϊόντος που ονομάζεται ενεργή ένωση οξυγόνου απλής κατάστασης ($^1\text{O}_2$). Η ένωση αυτή μπορεί γρήγορα να προκαλέσει σημαντική τοξικότητα οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης ή νέκρωσης. [43] Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο φωτοευαισθητοποιητής αναγεννάται και δρα καταλυτικά και έτσι πολλοί κύκλοι παραγωγής οξυγόνου απλής κατάστασης πραγματοποιούνται για κάθε μόριο φωτοευαισθητοποιητή. [44]

Ύστερα από την έκθεση του PS σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος φωτός, το εξώτατο ηλεκτρόνιο στο μοριακό τροχιακό διεγείρεται από τη θεμελιώδη κατάσταση, S_0 , στην βραχύβια πρώτη διεγερμένη κατάσταση S_1 . Στη συνέχεια, συμβαίνει εσωτερική μετάβαση ή περιστροφή του σπιν και το μόριο μεταβαίνει στην τρίτη διεγερμένη κατάσταση T_1 με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Οι PSs και στις δύο διεγερμένες καταστάσεις είναι πολύ ασταθείς και χάνουν την ενέργεια τους με εκπομπή φθορισμού ή φωσφορισμού και με εσωτερική μετατροπή σε θερμότητα. Ένας PS στην T_1 μπορεί να αντιδράσει φωτοχημικά σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δύο οδούς (Εικόνα 9). Στην τύπου I αντίδραση οι διεγερμένοι PSs αντιδρούν με ένα μόριο στο κοντινό τους περιβάλλον (συμπεριλαμβανομένου του οξυγόνου) με μια διαδικασία μεταφοράς ηλεκτρονίων οδηγώντας στη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Αυτές οι ελεύθερες ρίζες αλληλεπιδρούν ταχέως με βιομόρια όπως λιπίδια, πεπτιδία, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα, με αποτέλεσμα την πρόκληση της καταστροφής τους. Από την άλλη πλευρά, οι αντιδράσεις τύπου II πραγματοποιούνται με άμεση μεταφορά ενέργειας από τον PS στην T_1 στο μόριο οξυγόνου στη θεμελιώδη κατάσταση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στην παραγωγή θεμελιώδους κατάστασης S_0 PS, και διεγερμένο οξυγόνο απλής κατάστασης 1O_2 , το οποίο από μόνο του είναι ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας. Η βλάβη που προκαλείται από την PDT είναι τοπική καθώς και το μοριακό οξυγόνο διεγερμένης απλής κατάστασης και οι ελεύθερες ρίζες έχουν μικρή διάρκεια ζωής (10-320 ns), και η απόσταση διάχυσης τους είναι μικρή (μόνο 10-55 nm μέσα στα κύτταρα).[42]



Εικόνα 9: Απεικόνιση του μηχανισμού PDT με διάγραμμα Jablonski

Οι αντικαρκινικές επιδράσεις της PDT προέρχονται από 3 αλληλοεξαρτώμενους μηχανισμούς:

- άμεσες κυτταροτοξικές επιδράσεις στα κύτταρα όγκου
- βλάβη στο αγγειακό σύστημα του όγκου και
- επαγωγή μιας ισχυρής φλεγμονώδους αντίδρασης η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη συστημικής ανοσίας

Η σχετική συνεισφορά αυτών των μηχανισμών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον τύπο και τη δόση του PS που χρησιμοποιήθηκε, το χρόνο μεταξύ της χορήγησης του PS και της έκθεσης του φωτός, τη συνολική δόση φωτός και το ρυθμό ροής του, τη

συγκέντρωση οξυγόνου στον όγκο, και ίσως και από άλλες, λιγότερο αναγνωρισμένες μεταβλητές. Επομένως, ο προσδιορισμός των συνθηκών για τη χρήση PDT απαιτεί συντονισμένη διεπιστημονική προσπάθεια. [43]

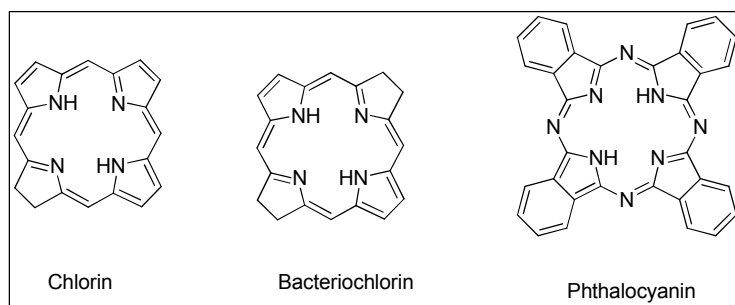
5.3. ΦΩΤΟΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ DNA

5.3.1. ΦΩΤΟΝΟΥΚΛΕΑΣΕΣ

Οι παράγοντες διάσπασης των νουκλεϊνικών οξέων αναφέρονται συχνά ως "νουκλεάσες". Οι φωτονουκλεάσες μπορούν να χαρακτηριστούν ως εκείνες οι ενώσεις, των οποίων οι διεγερμένες καταστάσεις μπορούν να προκαλέσουν μια σειρά χημικών αντιδράσεων, οι οποίες τελικά οδηγούν σε διάσπαση του νουκλεϊκού οξέος. Ο παράγοντας διάσπασης δεν πρέπει να καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, επιτρέποντάς έτσι την καταλυτική αντίδραση με το νουκλεϊκό οξύ. Σημαντικό είναι επίσης ότι με τον παράγοντα αυτό επιτυγχάνεται ο χωρικός και χρονικός έλεγχος της αντίδρασης. Ωστόσο, πολύ λίγες ενώσεις πληρούν στην πραγματικότητα αυτά τα κριτήρια. [45]

5.3.2. ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ (PS)

Οι περισσότεροι φωτοευαισθητοποιητές που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου βασίζονται στο τετραπυρρολικό σκελετό, δομή παρόμοια με εκείνη που περιέχεται στη προσθετική ομάδα πρωτοπορφυρίνης στην αιμοσφαιρίνη. Από τη στιγμή που η διείσδυση του φωτός στους ιστούς αυξάνεται με το μήκος κύματος, παράγοντες με ισχυρή απορρόφηση στη σκούρα κόκκινη φασματική περιοχή όπως οι χλωρίνες, βακτηριοχλωρίνες και φθαλοκυανίνες (Σχήμα 49) τείνουν να παράγουν πολύ αποτελεσματικούς PS. [43]



Σχήμα 49: Βασικές χημικές δομές χλωρινών, βακτηριοχλωρινών και φθαλοκυανινών

Αρκετοί φωτοευαισθητοποιητές έχουν μελετηθεί ως φωτοδιασπαστικοί παράγοντες του DNA. Κάποια φάρμακα φαινοθειαζίνης φαίνεται να διασπών το DNA μέσω φωτοευαισθητοποιημένης παραγωγής ριζών. Η εξειδίκευση της θέσης της φωτοδιάσπασης του DNA αυξάνεται σημαντικά εάν ο ευαισθητοποιητής μπορεί να συνδεθεί με ένα υψηλό βαθμό εξειδίκευσης στο απαιτούμενο κέντρο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί συνδέοντας τον φωτοευαισθητοποιητή με ένα είδος το οποίο θα αναγνωρίσει και θα δεσμευτεί ισχυρά στο σημείο στόχου. [46]

5.4. ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΤΟΥ ΝΟΥΚΛΕΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

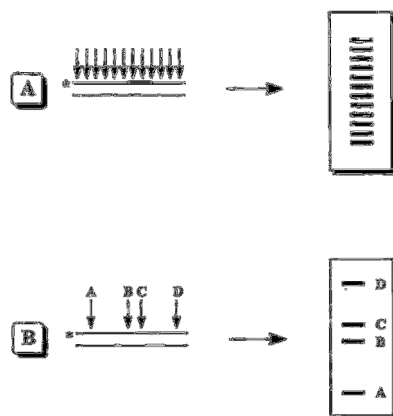
5.4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φωτοχημική διάσπαση αρχικά περιλαμβάνει μία οξειδωτική αντίδραση με τη βάση του νουκλεοτιδίου ή ένος κατάλοιπου σακχάρου. Το κατεστραμμένο νουκλεοτίδιο στη συνέχεια αποικοδομείται αυτόματα ή μετά από επώαση σε υψηλής θερμοκρασίας πιπεριδίνη (για το DNA) ή ανιλίνη (για το RNA). Από την αντίδραση προκύπτουν θραύσματα DNA/RNA και παραπροϊόντα όπως τμήματα του υδατανθρακικού δακτυλίου ή νουκλεοβάσεις. Τα θραύσματα διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης ή πολυακρυλαμίδης, ενώ τα νουκλεοτιδικά τμήματα μπορούν να ταυτοποιηθούν με HPLC και φασματοσκοπία μάζας. Οι πληροφορίες που παρέχουν αυτές οι διαγνωστικές τεχνικές συνεισφέρουν στην διευκρίνιση του μηχανισμού της αντίδρασης.

5.4.2. ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ

Δύο ηλεκτροφορητικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται γενικά για την ανίχνευση θραυσμάτων DNA που παράγονται από τη μέθοδο της φωτοδιάσπασης. Στην πρώτη περίπτωση, ο στόχος είναι το υπερελικωμένο DNA. Με διάσπαση μονής έλικας (ss) το υπερελικωμένο DNA μετατρέπεται σε μια χαλαρή, κυκλική μορφή ενώ με διάσπαση της διπλής έλικας (ds) παράγεται γραμμικό DNA. Οι τρεις μορφές (υπερελικωμένη, κυκλική και γραμμική) διαχωρίζονται εύκολα από το πήκτωμα αγαρόζης και ανιχνεύονται με φθορίζουσα χρώση. Αυτός ο προσδιορισμός είναι εξαιρετικά ευαίσθητος δεδομένου ότι θραύση σε οποιοδήποτε σημείο στη μονή ή διπλή έλικα αρκεί για να προκαλέσει αλλαγή σε κυκλική ή γραμμική μορφή. Από τη μέθοδο αυτή, δεν προκύπτει καμία πληροφορία όσον αφορά τις προτιμώμενες αλληλουχίες θραύσης.

Μια πιο λεπτομερής μέθοδος για την ανάλυση της φωτοδιάσπασης νουκλεϊνικών οξέων περιλαμβάνει τη χρήση σημασμένων στο άκρο στόχων. Σε αυτή την περίπτωση, το νουκλεϊκό οξύ σημαίνεται ενζυματικά σε ένα άκρο του κλώνου με ένα ραδιενεργό, φθορίζον ή χημειοφωταύγες τμήμα. Ο προσδιορισμός του σημασμένου κλώνου μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με χημικές είτε με ενζυματικές μεθόδους. Η φωτοδιάσπαση του νουκλεϊνικού οξέος παράγει μικρότερα τμήματα που μεταναστεύουν ταχύτερα σε πηκτή πολυακρυλαμίδιου (PAGE) από τον στόχο που δεν έχει διασπαστεί. Έτσι, διατρέχοντας το πήκτωμα μπορεί να προσδιοριστεί το νουκλεοτίδιο στο οποίο έλαβε χώρα η θραύση. Για παράδειγμα, η φωτοδιάσπαση ενός P-σημασμένου στο άκρο στόχου DNA χωρίς προτιμήσεις αλληλουχίας οδηγεί σε μια "σκάλα" ζωνών ίδιας έντασης μετά από έκθεση σε αυτόματο ακτινογραφικό φιλμ (Εικόνα 10Α). Ωστόσο, αν συμβεί θραύση ειδικών αλληλουχιών, τότε μόνο ένα υποσύνολο αυτών των ζωνών θα εμφανιστεί στο φιλμ (Εικόνα 10Β).

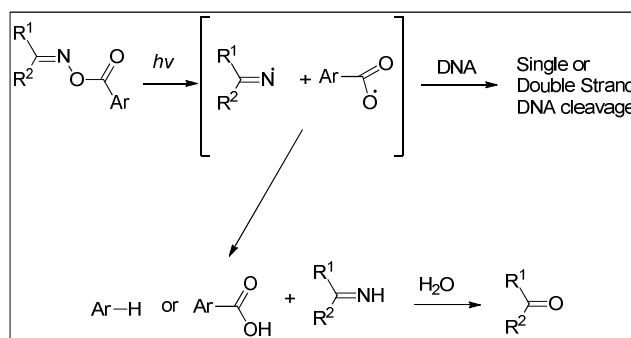


Εικόνα 10: Τεχνική προσδιορισμού της αλυσίδας τερματισμού με τον αστερίσκο να υποδηλώνει το σημαδεμένο άκρο

Εκτός από τον εντοπισμό της θέσης διάσπασης, τα σημασμένα στο άκρο νουκλεϊκά οξέα μπορούν να παρέχουν σημαντική πληροφορία για τον μηχανισμό των φωτοχημικών διεργασιών της διάσπασης. Οι φωτοδιασπαστικοί παράγοντες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα αντιδρούν είτε με τις νουκλεοτιδικές βάσεις είτε με τα σάκχαρα. Η αυθόρμητη διάσπαση είναι ισχυρή ένδειξη ότι ο παράγοντας φωτοδιάσπασης ξεκινά από την αφαίρεση ατόμων υδρογόνου από τα υπολείμματα σακχάρου, αφού η προσβολή της νουκλεοτιδικής βάσης απαιτεί επεξεργασία με πιπεριδίνη ή ανιλίνη για τη διάσπαση του σκελετού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι φωτοδιασπαστικοί παράγοντες που αντιδρούν με τις νουκλεοτιδικές βάσεις επιλέγουν τις γουανίνες. Έτσι, η παρατήρηση των ζωνών στο νουκλεοτίδιο της γουανίνης μετά την επεξεργασία είναι χαρακτηριστική για την προσβολή της βάσης. [45]

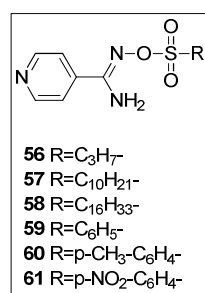
5.5. ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΩΝ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΩΝ

Έχει μελετηθεί η φωτοδιασπαστική ικανότητα αρκετών οργανικών ενώσεων όπως των *O*-αρυλο-οξιμών. Η φωτόλυση προκαλεί ομολυτική διάσπαση του δεσμού N-O των *O*-αρυλο-οξιμών και παραγωγή ριζών ιμιδυλίου και ακυλοξυλίου (Σχήμα 50). Οι ρίζες αντιδρούν με το DNA, μέσω διαφόρων μηχανιστικών οδών, με αποτέλεσμα διασπάση μονής και διπλής έλικας. Ακτινοβολία των ενώσεων χωρίς την παρουσία DNA υπό διάφορες συνθήκες αρχικά δίνει ρίζες ιμίνης ($R^1R^2C=N^{\cdot}$). Αυτές τελικά μετασχηματίζονται σε ιμίνη η οποία υδρολύεται περαιτέρω στην αντίστοιχη κετόνη. Η ρίζα αρυλοξυλίου ($ArCOO^{\cdot}$) δίνει το αντίστοιχο οξύ, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις, αποκαρβοξυλιώνεται στη συνέχεια προς ρίζα αρυλίου. Στην περίπτωση των αμιδοξιμών παρατηρήθηκε η ίδια ομόλυση του δεσμού N-O των αμιδοξιμών, η οποία δίνει ρίζες πυριδινυλαμιδυλίου (R^1 =πυριδίνη, R^2 =NH₂) και *p*-νιτρο βενζοϋλ ριζών (Ar = PNP), αντίστοιχα, μετά την ακτινοβολία στα 312 nm για 5 ώρες σε διάλυμα MeOH-H₂O ή βενζόλιο που περιέχει 1,4-κυκλοεξαδιένιο. [47]



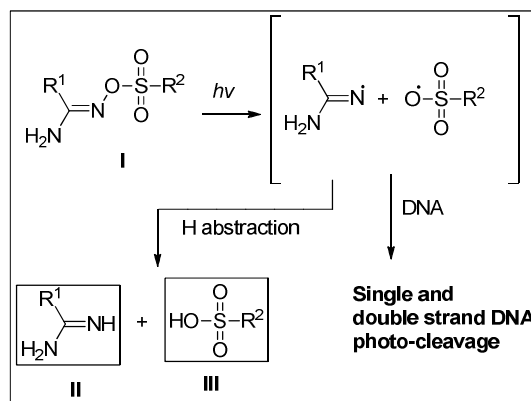
Σχήμα 50: Φωτοδιάσπαση του δεσμού N-O συζευγμάτων εστέρα που περιέχουν οξίμη

Μια μελέτη σχετικά με τη φωτόλυση των σουλφονυλ αμιδοξιμών έχει διεξαχθεί για τις ενώσεις **56** και **61**, ένα αλειφατικό και ένα αρωματικό παράγωγο, αντίστοιχα οι οποίες έχουν εμφανίσει πολύ καλή φωτοδιασπαστική ικανότητα (Σχήμα 51).



Σχήμα 51: Οι δομές των σουλφονυλ αμιδοξιμών που έχουν μελετηθεί

Για λόγους διαλυτότητας, η διάσπαση της ένωσης **61** πραγματοποιήθηκε σε διάλυμα MeOH/H₂O και για την ένωση **56** σε βενζόλιο παρουσία 1,4-κυκλοεξαδιενίου. Και στις δύο περιπτώσεις, η αμιδίνη **II** (R¹= p-πυριδινυλ) παρατηρήθηκε ως το κύριο προϊόν. Επιπλέον, το αντίστοιχο σουλφονικό οξύ **III** (R²= p-νιτρο-φαινύλιο ή R²= προπυλ) σχηματίστηκε στη φωτο-διάσπαση των **61** και **56**, αντίστοιχα. Συνδυάζοντας αυτά τα αποτελέσματα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η φωτοδιάσπαση των σουλφονυλ αμιδοξιμών ακολουθεί το Σχήμα 52. [48]



Σχήμα 52: Φωτοδιάσπαση των σουλφονυλ αμιδοξιμών

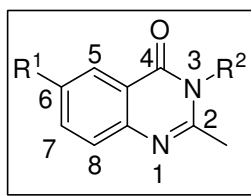
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΚΟΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Άμεσος στόχος είναι η ανάπτυξη νέων υβριδικών μορίων κινάζολινονών-φλαβονοειδών τα οποία θα συνδυάζουν βιολογικές δράσεις όπως αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και θα διαθέτουν τα κατάλληλα δομικά χαρακτηριστικά για να δράσουν ως φωτοευαισθητοποιητές και παρεμβολείς στο DNA.

Τα στάδια της διπλωματικής εργασίας είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση αναλόγων κινάζολινονών και χαλκονών-ωρονών, η ταυτοποίηση τους και η ανάλυση των βιολογικών και φαρμακευτικών δράσεων τους.

Αναλυτικότερα, στο πρώτο μέρος που αφορά τη σύνθεση κινάζολινονών, οι υποκαταστάσεις που πραγματοποιήθηκαν και εντέλει τα μόρια που δημιουργήθηκαν επιλέχθηκαν με βάση ορισμένα χαρακτηριστικά που πρέπει να πληρούν ως προς:

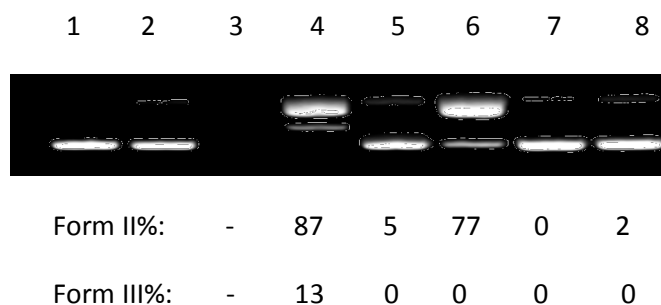
- τη παρεμβολή τους με το DNA (DNA intercalation)
- τη πιθανότητα πρόκλησης φωτοδιάσπασης με το DNA (ο σχεδιασμός των μορίων που θα μελετηθούν ως προς τη φωτοδιασπαστική τους ικανότητα με το DNA βασίστηκε σε αποτελέσματα προηγούμενης διπλωματικής εργασίας, όπου πραγματοποιήθηκε μελέτη της δράσης της 2-μεθυλο-3,6-δισυποκατεστημενης-κινάζολινόνης) (Σχήμα 53)



Σχήμα 53: 2-μεθυλο-3,6-δισυποκατεστημενη-κινάζολινόνη

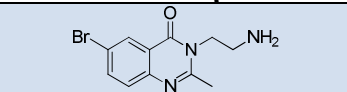
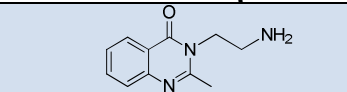
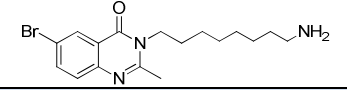
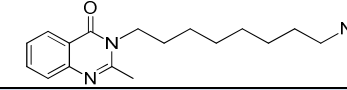
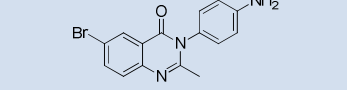
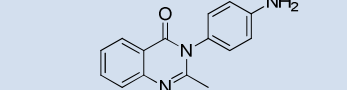
Σημειώνεται ότι η αμινομάδα χρησιμοποιείται ως συνδετικός κρίκος (συνδέτης) για την ομοιοπολική σύνδεση με τα φλαβονοειδή.

Τα πειραματικά αποτελέσματα σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης φωτοδιάσπασης του DNA είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά, καθώς παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά φωτοδιάσπασης όπως φαίνεται ενδεικτικά στην Εικόνα 11.



Εικόνα 11: Αποτελέσματα φωτοδιάσπασης ενώσεων με το DNA έπειτα από ακτινοβόληση

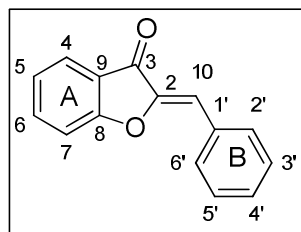
Πίνακας 5: Σειρά ενώσεων που μελετήθηκαν ως προς τη πιθανή πρόκληση φωτοδιάσπασης στο DNA

Κωδικός	Ένωση	Κωδικός	Ένωση
3		6	
4		7	
5		8	

Αξιόλογο είναι ότι στα 312 nm τα αποτελέσματα που ελήφθησαν είναι πολύ ενθαρρυντικά και ιδιαιτέρως για το μόριο **3** (Εικόνα 11) όπου παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό φωτοδιάσπασης του DNA. Έτσι, για τη περαιτέρω διερεύνηση του μηχανισμού φωτοδιάσπασης επιλέχθηκαν ως μόρια οδηγοί (από τις ενώσεις που μελετήθηκαν), μία ένωση που εμφάνιζε υψηλό ποσοστό φωτοδιάσπασης στην περίπτωση αυτή η **3** όπου παρατηρήθηκε ότι κατακερμάτισε το DNA στα 312 nm. Για το λόγο αυτό, σχεδιάστηκαν μόρια με κατάλληλους υποκαταστάτες στις θέσεις 2, 3, 6, 7 του δακτυλίου της κιναζολινόνης (Σχήμα 53).

Στο δεύτερο μέρος, που αφορά τη σύνθεση ωρονών, οι υποκαταστάσεις που πραγματοποιήθηκαν και τα μόρια που συντέθηκαν, επιλέχθηκαν ώστε να παρουσιάζουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

- ισχυρά αντιοξειδωτικά, για την άμβλυνση της νευροπροστατευτικής τους δράσης [49]
- φωτοδιασπαστικοί παράγοντες. Οι ωρόνες διαθέτουν μια δομή η οποία αλληλεπιδρά με το DNA (Σχήμα 54) και αποτελεί ενδιαφέρον η μελέτη πρόκλησης φωτοδιάσπασης στο DNA



Σχήμα 54: Γενικό σχήμα ωρονών

Η σύνθεση των μορίων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας (για τη σύνθεση των κιναζολινονών) αλλά κυρίως με τη χρήση συμβατικών μεθόδων θέρμανσης. Η δομή των νέων ενώσεων ταυτοποιήθηκε με

φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού $^1\text{H-NMR}$ και φασματοσκοπία μάζας.

Ο απώτερος στόχος της εργασίας είναι η σύνθεση νέων υβριδικών μορίων κιναζολινόνων-φλαβονοειδών (Εικόνα 12), ώστε να συνδυαστούν οι βιολογικές δράσεις των μητρικών μορίων σε ένα μόνο φαρμακευτικό μόριο.



Εικόνα 12: Υβριδικό μόριο κιναζολινόνης-φλαβονοειδούς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΕΘΟΔΟΙ-ΤΕΧΝΙΚΕΣ-ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

7.1. ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΣΤΟΙΒΑΔΑΣ - TLC

Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) είναι μια υγρή χρωματογραφική τεχνική η οποία χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό συστατικών ενός μίγματος με παραπλήσια δομή. Στην περίπτωση διαχωρισμού πολικών μορίων, η ακίνητη φάση είναι η silica gel (διοξείδιο του πυριτίου) η οποία επιστρώνεται πάνω σε γυαλί ή φύλλο πλαστικού ή αλουμινίου (υλικό επίστρωσης). Η κινητή φάση (διαλύτης ανάπτυξης) είναι συνήθως κάποιος οργανικός διαλύτης ή μίγμα οργανικών διαλυτών. Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας μπορεί να εκτελεστεί στην αναλυτική κλίμακα με σκοπό την παρακολούθηση της προόδου μιας αντίδρασης ή στην προπαρασκευαστική κλίμακα για τον καθαρισμό μικρών ποσοτήτων μιας ένωσης. Λειτουργεί με την ίδια αρχή όπως όλες οι χρωματογραφίες: μια ένωση έχει διαφορετικές συγγένειες με τις κινητές και στατικές φάσεις γεγονός το οποίο επηρεάζει την ταχύτητα με την οποία μεταναστεύει. Στόχος της συγκεκριμένης χρωματογραφίας είναι να επιτευχθούν καλά καθορισμένα και διαχωρισμένα σημεία. [50]

Για την πραγματοποίηση της TLC, μια μικρή ποσότητα του μίγματος προς ανάλυση τοποθετείται κοντά στον πυθμένα της πλάκας. Στη συνέχεια, η πλάκα TLC τοποθετείται σε ένα θάλαμο ανάπτυξης ο οποίος περιέχει μικρή ποσότητα διαλύματος κατάλληλης πολικότητας. Στην αρχή, μόνο το κάτω μέρος της πλάκας είναι βυθισμένο στο διαλύτη. Η κινητή φάση αρχίζει να υψώνεται αργά στην πλάκα TLC με τριχοειδή δράση.

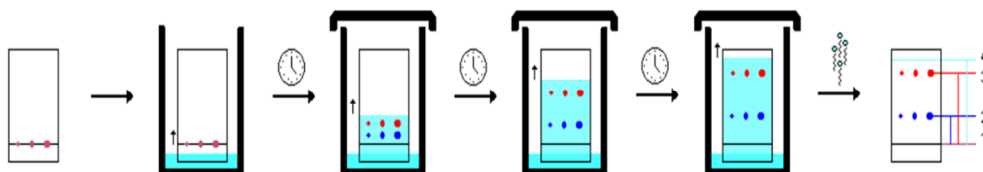
Καθώς ο διαλύτης μετακινείται πάνω από το σημείο στο οποίο εφαρμόστηκε, δημιουργείται μία ισορροπία για κάθε συστατικό του μίγματος μεταξύ των μορίων αυτού του συστατικού τα οποία απορροφώνται στο στερεό και των μορίων που βρίσκονται σε διάλυμα. Τα διάφορα συστατικά θα διαφέρουν ως προς τη διαλυτότητα και τη προσρόφησή τους στο προσροφητικό μέσο ενώ ορισμένα συστατικά θα μεταφέρονται μακρύτερα από τα άλλα στην πλάκα. Όταν ο διαλύτης φθάσει στην κορυφή της πλάκας, η πλάκα απομακρύνεται από τον θάλαμο ανάπτυξης, ξηραίνεται και τα διαχωρισμένα συστατικά του μίγματος απεικονίζονται. Εάν οι ενώσεις είναι χρωματισμένες, η απεικόνιση είναι απλή. Συνήθως οι ενώσεις δεν χρωματίζουν, και χρησιμοποιείται λαμπτήρας UV στα 254 nm για να φανούν τα διάφορα σημεία πάνω στην πλάκα. [51] Ακολουθεί εμποτισμός της πλάκας σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) (Εικόνα 13).

Όταν ολοκληρωθεί ο διαχωρισμός, οι διαφορετικές ενώσεις εμφανίζονται ως σημεία που διαχωρίζονται κάθετα. Κάθε κηλίδα έχει συντελεστή συγκράτησης (Rf) ο οποίος ισούται με την απόσταση που διάνυσε το συστατικό του μίγματος ως προς τη συνολική απόσταση που καλύπτεται από το διαλύτη. Ο τύπος του Rf είναι:

$$Rf = \frac{\text{απόσταση που διανύθηκε από το δείγμα}}{\text{απόσταση που διανύθηκε από το διαλύτη}}$$

Η τιμή Rf μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση ενώσεων λόγω της μοναδικότητάς της για κάθε ένωση. [50]

Όταν συγκρίνονται δύο διαφορετικές ενώσεις υπό τις ίδιες συνθήκες, η ένωση με την μεγαλύτερη τιμή Rf είναι λιγότερο πολική επειδή δεν συγκρατείται από την στατική φάση όσο η πολική ένωση, η οποία έχει χαμηλότερη τιμή Rf.

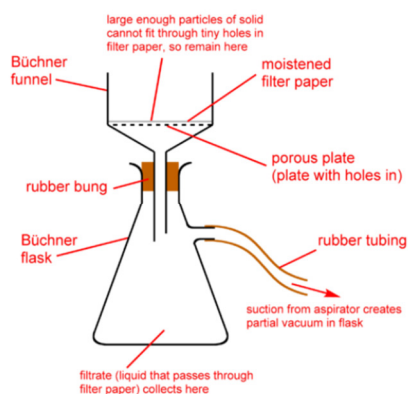


Εικόνα 13: Μεθοδολογία TLC

7.2. ΔΙΗΘΗΣΗ ΥΠΟ ΚΕΝΟ

Η διήθηση είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται είτε για την απομάκρυνση στερεών ακαθαρσιών από ένα οργανικό διάλυμα είτε για την απομόνωση ενός οργανικού στερεού. Οι δύο τύποι διήθησης που χρησιμοποιούνται συνήθως στα εργαστήρια οργανικής χημείας είναι η διήθηση λόγω βαρύτητας και η διήθηση υπό κενό.

Η διήθηση υπό κενό χρησιμοποιείται κυρίως για τη συλλογή ενός επιθυμητού στερεού, για παράδειγμα, για τη συλλογή κρυστάλλων σε μια διαδικασία ανακρυστάλλωσης. Στο συγκεκριμένο είδος διήθησης χρησιμοποιείται ένας γυάλινος πορώδης ηθμός και μία γυάλινη κωνική φιάλη διήθησης (Εικόνα 14). [52]

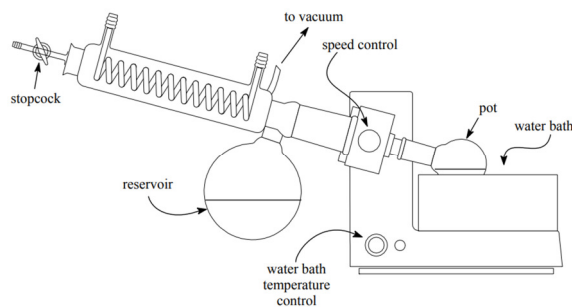


Εικόνα 14: Διήθηση υπό κενό

Το κενό συνεχίζει να λειτουργεί και μετά τη διήθηση, ώστε να απομακρυνθεί όσο το δυνατό μεγαλύτερη ποσότητα του διαλύτη από τον ηθμό και τους κρυστάλλους.

7.3. ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ

Η συμπύκνωση αποτελεί μια διαδικασία κατά την οποία απομακρύνεται διαλύτης από το διάλυμα με τελικό σκοπό την παραλαβή του στερεού προϊόντος. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση στο εργαστήριο του περιστροφικού εξατμιστή. Ειδικότερα, ο περιστροφικός εξατμιστής χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση ενός διαλύτη αρκετά κάτω από το σημείο βρασμού του, αφήνοντας πίσω το λιγότερο πτητικό υλικό που διαλύθηκε σε αυτόν τον διαλύτη (Εικόνα 15). Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για έναν λιγότερο πτητικό διαλύτη ο οποίος, εάν αφαιρεθεί σε ατμοσφαιρική πίεση, θα πρέπει να θερμανθεί τόσο ψηλά ώστε η διαλυμένη σε αυτό ένωση να αποσυντεθεί κατά την παρατεταμένη θέρμανση. [53]



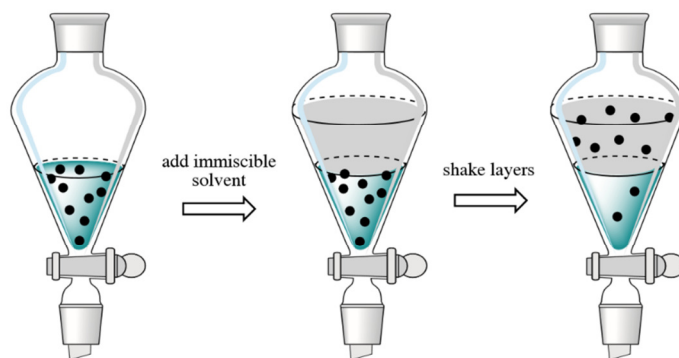
Εικόνα 15: Περιστροφικός εξατμιστής

7.4. ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ

Η ανακρυστάλλωση, επίσης γνωστή ως κλασματική κρυστάλλωση, είναι μια διαδικασία καθαρισμού μιας ακάθαρτης ένωσης σε ένα διαλύτη. Η μέθοδος καθαρισμού βασίζεται στην αρχή ότι η διαλυτότητα των περισσότερων στερεών αυξάνεται με αύξηση της θερμοκρασίας. Περιλαμβάνει τη διάλυση του υλικού, το οποίο πρόκειται να καθαριστεί (της διαλυμένης ουσίας) σε έναν κατάλληλο θερμό διαλύτη. Καθώς ο διαλύτης ψύχεται, το διάλυμα καθίσταται κορεσμένο με τη διαλυμένη ουσία, η οποία ξεκινά να κρυσταλλώνεται (να μετατρέπεται σε στερεό). Καθώς ο κρύσταλλος αναπτύσσεται, οι ακαθαρσίες δεν βρίσκονται μέσα στο κρυσταλλικό πλέγμα. Οι κρύσταλλοι μπορούν στη συνέχεια να συλλεχθούν, να πλυθούν και να ξηραθούν. [54] Η ανακρυστάλλωση λειτουργεί μόνο όταν χρησιμοποιείται ο κατάλληλος διαλύτης. Η διαλυμένη ουσία πρέπει να είναι σχετικά αδιάλυτη στον διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου αλλά πολύ πιο διαλυτή στον διαλύτη σε υψηλότερη θερμοκρασία. Ταυτόχρονα, οι ακαθαρσίες που υπάρχουν πρέπει είτε να είναι διαλυτές στον διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου είτε να είναι αδιάλυτες στον διαλύτη σε υψηλή θερμοκρασία. Ακόμη, ο διαλύτης κρυστάλλωσης θα πρέπει να μην αντιδρά με την ένωση που θα κρυσταλλωθεί και να είναι σχετικά πτητικός ώστε να απομακρύνεται εύκολα κατά το στάδιο της ξήρανσης της οργανικής ένωσης. [55]

7.5. ΕΚΧΥΛΙΣΗ

Η εκχύλιση αναφέρεται στη μεταφορά ένωσης ή ενώσεων από ένα στερεό ή υγρό σε διαφορετικό διαλύτη ή φάση. Εργαστηριακά, είναι συνηθέστερη η χρήση εκχύλισης υγρού-υγρού, η οποία πραγματοποιείται σε διαχωριστική χοάνη. Ένα διάλυμα που περιέχει διαλυμένα συστατικά τοποθετείται στη χοάνη και προστίθεται ένας μη αναμίξιμος διαλύτης, με αποτέλεσμα τη δημιουργία δύο στρωμάτων που αναδεύονται μεταξύ τους. Συνήθως το ένα στρώμα είναι υδατικό και το άλλο είναι ένας οργανικός διαλύτης. Οι μορφές της διαχωριστικής χοάνης επιτρέπουν την αποτελεσματική αποστράγγιση και διαχωρισμό των δύο στρωμάτων (Εικόνα 16). Οι ενώσεις μετακινούνται από το ένα υγρό στο άλλο ανάλογα με τη σχετική διαλυτότητα τους σε κάθε υγρό. Για τον έλεγχο της διαλυτότητας χρησιμοποιείται η αρχή «τα όμοια διαλύουν όμοια», δηλαδή οι μη πολικές ενώσεις εκχυλίζονται εύκολα σε μη πολικούς διαλύτες (και το αντίστροφο). Όταν εξισορροπηθούν οι δύο φάσεις στη διαχωριστική χοάνη, το μεγαλύτερο μέρος μιας ένωσης συχνά καταλήγει στο στρώμα στο οποίο είναι πιο διαλυτή. [56]



Εικόνα 16: Η διαδικασία της εκχύλισης

7.6. ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

7.6.1. ΣΥΣΚΕΥΗ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Οι αντιδράσεις με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας πραγματοποιήθηκαν με τη συσκευή «Start SYNTH-Microwave Synthesis Labstation» (Εικόνα 17), ενώ το δοχείο αντίδρασης που χρησιμοποιήθηκε ήταν το δοχείο τύπου Quartz Q20SPER.



Εικόνα 17: Αντιδραστήρας μικροκυμάτων

7.6.2. ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΣΗΜΕΙΟΥ ΤΗΞΕΩΣ

Το σημείο τήξεως είναι συνήθως η πρώτη φυσική ιδιότητα που εξετάζεται για μια ουσία, καθώς αποτελεί χαρακτηριστική σταθερά των στερεών ενώσεων.

Ως σημείο τήξεως μιας ουσίας χαρακτηρίζεται η θερμοκρασία στην οποία, ένα στερεό σε κρυσταλλική κατάσταση, που βρίσκεται υπό ατμοσφαιρική πίεση, περνά από την στερεή στην υγρή φάση. Στην πραγματικότητα, το σημείο τήξεως μιας καθαρής ουσίας δεν δίνεται με μία μόνο τιμή θερμοκρασίας αλλά με ένα εύρος θερμοκρασιών, αποδίδοντας τη θερμοκρασία που αρχίζει ο σχηματισμός της υγρής φάσης και τη θερμοκρασία στην οποία έχει ολοκληρωθεί η τήξη. Θεωρείται ότι μια ουσία είναι αρκετά καθαρή όταν η αρχή και το τέλος της τήξης απέχουν μέχρι ≤ 2 °C. Ο προσδιορισμός του σημείου τήξεως εργαστηριακά πραγματοποιείται με ειδικές ηλεκτρικές συσκευές. Η ηλεκτρική συσκευή διαθέτει συνήθως τρεις υποδοχές για την τοποθέτηση του δείγματος, λάμπα απλού ή πολωμένου φωτός, για το φωτισμό του δείγματος, μεγεθυντικό φακό για την παρακολούθηση των αλλαγών της φυσικής κατάστασης του δείγματος και ένα θερμόμετρο. Η προς εξέταση ουσία λειοτριβημένη τοποθετείται μέσα σε τριχοειδείς σωλίνες και θερμαίνεται με ρυθμιζόμενη ηλεκτρική αντίσταση. Στην περίπτωση των ενώσεων κινναζολινόνες-χαλκόνες-ωρόνες χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Gallenkamp (Εικόνα 18) για τον υπολογισμό του σημείου τήξεως.



Εικόνα 18: Συσκευή μέτρησης σημείου τήξεως

7.6.3. ¹H NMR

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (¹H NMR) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ακόλουθου οργάνου:

- Varian Gemini 600MHz

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δίνονται σε ppm και οι τιμές των σταθερών συζεύξεως J σε Hz. Η πολλαπλότητα των σημάτων στα φάσματα περιγράφεται ως:

- s (singlet-απλό)
- d (doublet-διπλό)
- t (triplet-τριπλό)
- q (quartet-τετραπλό)
- m (multiplet-πολλαπλό)
- br (broad-ευρύ)

7.6.4. MS

Φασματομετρία μάζας (Mass Spectrometry) καλείται η αναλυτική τεχνική κατά την οποία τα μόρια (συστατικά) ενός δείγματος μετατρέπονται σε ταχύτατα κινούμενα ιόντα και στη συνέχεια διαχωρίζονται σε σχέση με το λόγο της μάζας προς το φορτίο τους (m/z). Η φασματομετρία μάζας είναι από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές ανάλυσης και εφαρμόζεται, ευρέως, σε πολλούς τομείς τεχνολογίας και έρευνας.

Η φασματομετρία μάζας προσφέρει πληροφορίες για:

- την ποιοτική και ποσοτική σύσταση αγνώστων μιγμάτων
- τη χημική δομή μεγάλου αριθμού ενώσεων
- την παρουσία και το ποσοστό ισοτόπων
- τη δομή και σύσταση επιφανειών με μορφή απεικόνισης

Ένας τυπικός φασματογράφος μάζας αποτελείται, από τα εξής επιμέρους τμήματα:

- το σύστημα εισαγωγής του δείγματος. Τις περισσότερες φορές το δείγμα εισάγεται στην αέρια ή την υγρή μορφή
- την πηγή ιόντων, όπου τα εισερχόμενα συστατικά μετατρέπονται σε ιόντα
- τον αναλυτή μαζών, όπου λαμβάνει χώρα ο διαχωρισμός των ιόντων ανάλογα με το m/z τους
- τον ανιχνευτή που συλλαμβάνει τα διαχωριζόμενα ιόντα και τα μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα
- το σύστημα κενού
- τον ηλεκτρονικό υπολογιστή με κατάλληλο λογισμικό [57]

Τα φάσματα μάζας καταγράφηκαν στο όργανο Varian 500 MS IT Mass Spectrometer (Εικόνα 19).



Εικόνα 19: Συσκευή MS

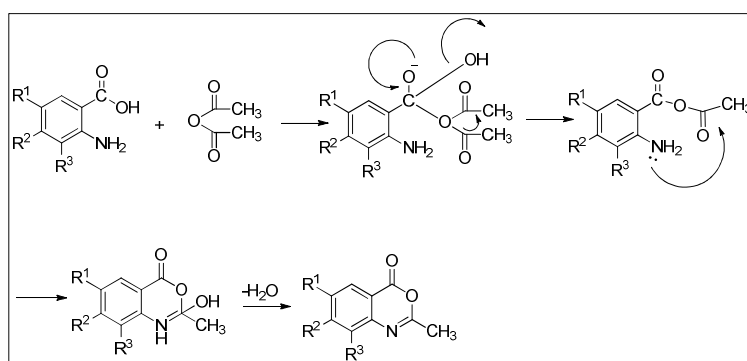
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ

8.1. ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ

8.1.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Ο μηχανισμός σύνθεσης του μορίου της βενζοξαζινόνης περιλαμβάνει τρία στάδια (Σχήμα 55):

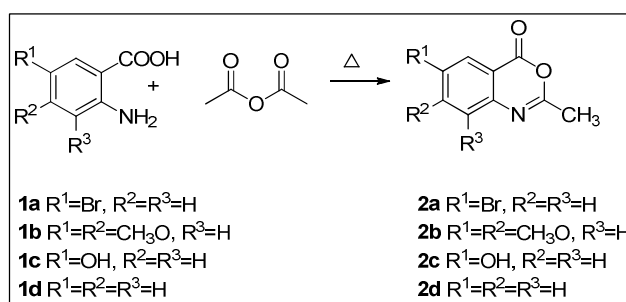
- Προσβολή του οξικού ανυδρίτη από τον καρβονυλικό άνθρακα του ανθρανιλικού οξέος με ταυτόχρονη απομάκρυνση μιας υδροξυλομάδας και μιας ακετοξυομάδας από το σχηματιζόμενο μόριο
- Δημιουργία ενός μεικτού ανυδρίτη, στον οποίο πραγματοποιείται ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή της αμινομάδας στο καρβονύλιο
- Δημιουργία βενζοξαζινόνης με αφυδάτωση [58]



Σχήμα 55: Μηχανισμός σύνθεσης βενζοξαζινόνης

8.1.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Για τη σύνθεση της βενζοξαζινόνης απαιτείται η αντίδραση ανθρανιλικού οξέος σε περίσσεια οξικού ανυδρίτη. Η εισαγωγή του 2-αμινο υποκαταστάτη αποτελεί μια επιτυχημένη στρατηγική διότι βελτιώνει τη χημική σταθερότητα των τελικών βενζοξαζινονών (Σχήμα 56).

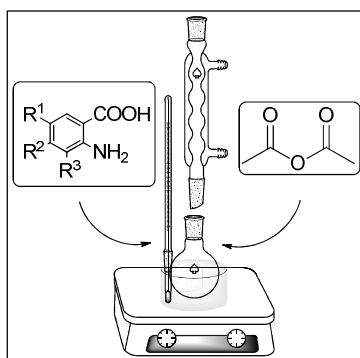


Σχήμα 56: Γενική μεθοδολογία σύνθεσης βενζοξαζινόνης

Η σύνθεση της βενζοξαζινόνης μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους:

- Με συμβατική θέρμανση.

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται, παρουσία οξικού ανυδρίτη, κατάλληλα υποκατεστημένο ανθρανιλικό οξύ. Το μίγμα αναδεύεται στους 150°C για 1.30h υπό κάθετο ψυκτήρα χρησιμοποιώντας ελαιόλουτρο (reflux) (Εικόνα 20). Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (το δείγμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο ενώ το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Το τελικό προϊόν ψύχεται, περίπου για 30min. Ακολουθεί διήθηση, έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα και τοποθέτηση του προϊόντος σε αντλία υψηλού κενού. Η καθαρότητα του προϊόντος ελέγχεται με φασματοσκοπία $^1\text{H NMR}$.

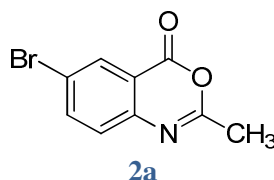


Εικόνα 20: Συμβατική θέρμανση ανθρανιλικού οξέος-οξικού ανυδρίτη

- Με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία.

Το ανθρανιλικό οξύ διαλύεται σε 5mL οξικού ανυδρίτη μέσα σε γυάλινο σωλήνα quartz. Ακολουθείται η μέθοδος ακτινοβολήσης. Οι παράμετροι ελέγχου του πειράματος είναι: ισχύς αντιδραστήρα $E=250\text{W}$, θερμοκρασία θέρμανσης $T=150^\circ\text{C}$, χρόνος που δίνεται στον αντιδραστήρα μικροκυμάτων να φτάσει την επιθυμητή θέρμανση $t=7\text{min}$, χρόνος αντίδρασης $t=17\text{min}$ και χρόνος εκτόνωσης $t=20\text{min}$. Το μίγμα βρίσκεται υπό συνεχή ανάδευση. Στη συνέχεια, το τελικό προϊόν ψύχεται περίπου για 30min και ακολουθεί διήθηση και έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα. Η ταυτοποίηση της ένωσης ελέγχεται με φασματοσκοπία $^1\text{H NMR}$.

8.1.2.1. 6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ



- **Συμβατική Θέρμανση**

Παρασκευάζεται με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας 3,24mmol (700,0 mg) **5-βρώμο-ανθρανιλικού οξέος (1a)** σε 5mL οξικού ανυδρίτη. Το πείραμα εκτελείται σε $T=150^\circ\text{C}$ για 1.30h.

Μοριακό Βάρος: 240,05

Απόδοση: 74,3%

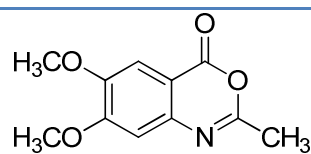
➤ **Θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία**

Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 3,24mmol (700,0 mg) **5-βρώμο-ανθρανιλικού οξέος (1a)** σε 5mL οξικού ανυδρίτη. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 17min.

Μοριακό Βάρος: 240,05

Απόδοση: 82,5%

8.1.2.2. 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ



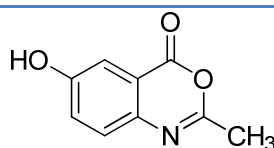
2b

Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 15,21mmol (3000,0 mg) **4,5-διμεθοξυ-ανθρανιλικού οξέος (1b)** σε 12mL οξικού ανυδρίτη. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 17min.

Μοριακό Βάρος: 221,21

Απόδοση: 86,2%

8.1.2.3. 6-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ



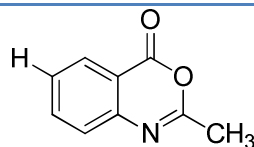
2c

Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 5,88mmol (900,0 mg) **5-υδροξυ-ανθρανιλικού οξέος (1c)** σε 12mL οξικού ανυδρίτη. Το πείραμα εκτελείται σε T=120°C για 17min.

Μοριακό Βάρος: 177,16

Απόδοση: 71,2%

8.1.2.4. 2-ΜΕΘΥΛ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ



2d

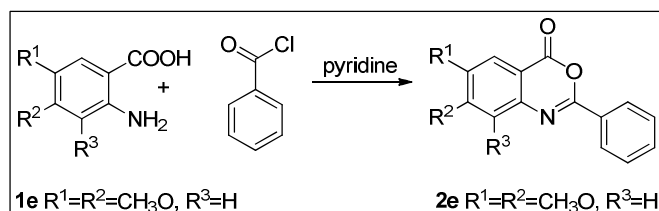
Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 14,58mmol (2000,0 mg) **5Η-ανθρανιλικού οξέος (1d)** σε 10mL οξικού ανυδρίτη. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 17min.

Μοριακό Βάρος: 161,16

Απόδοση: 55,9%

8.1.2.5. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΗΣ 2-ΦΑΙΝΥΛΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ

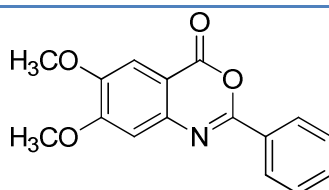
Για τη σύνθεση της συγκεκριμένης βενζοξαζινόνης απαιτείται η συμβατική αντίδραση 5,6-διμεθοξυ-ανθρανιλικού οξέος με βενζοϋλοχλωρίδιο παρουσία πυριδίνης (Σχήμα 57).



Σχήμα 57: Γενική μεθοδολογία σύνθεσης 2-φαινυλο-6,7-διμεθοξυ-4Η-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης

Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται, παρουσία πυριδίνης, 5,6-διμεθοξυ ανθρανιλικό οξύ και στη συνέχεια βενζοϋλοχλωρίδιο. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h. Ακολουθεί προσθήκη 10% NaHCO₃ για απομάκρυνση του οξέος που δεν έχει αντιδράσει. Έπειτα, πραγματοποιείται διήθηση, έκπλυση με νερό και ξήρανση του στερεού που προκύπτει. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Η καθαρότητα του προϊόντος ελέγχεται με φασματοσκοπία ¹H NMR.

8.1.2.5.1. 2-ΦΑΙΝΥΛΟ-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-4Η-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ



2e

Παρασκευάζεται συμβατικά χρησιμοποιώντας 4,07mmol (900,0 mg) 5,6-διμεθοξυ ανθρανιλικού οξέος (1e) σε 23mL πυριδίνη. Το πείραμα εκτελείται σε θερμοκρασία δωματίου για 1h.

Μοριακό Βάρος: 283,28

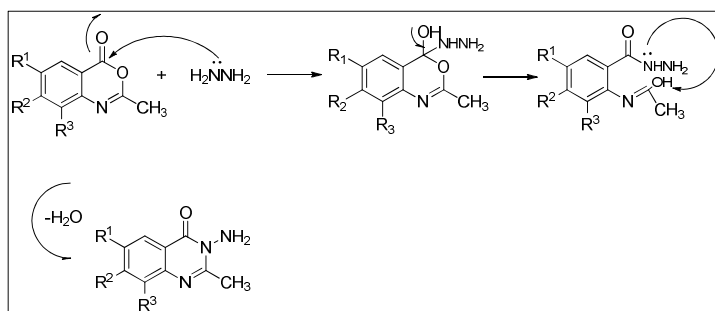
Απόδοση: 96,7%

8.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ

8.2.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Ο μηχανισμός σύνθεσης του μορίου της κιναζολινόνης περιλαμβάνει τρία στάδια (Σχήμα 58):

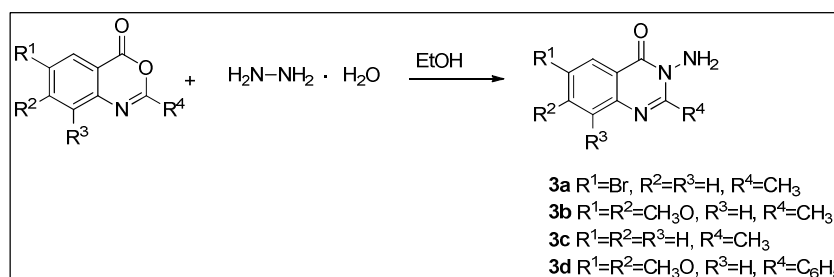
- Πυρηνόφιλη προσβολή του αζώτου της υδραζίνης στον ηλεκτρονιόφιλο καρβονυλικό άνθρακα
- Μετακίνηση ηλεκτρονίων και διάνοιξη του δακτυλίου της βενζοξαζινόνης
- Προσβολή του αζώτου στον ολεφινικό άνθρακα με ταυτόχρονη απομάκρυνση ενός μορίου νερού και σχηματισμό του δακτυλίου της κιναζολινόνης [58]



Σχήμα 58: Μηχανισμός σύνθεσης κιναζολινονών

8.2.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Για τη σύνθεση της κιναζολινόνης προβλέπεται η αντίδραση βενζοξαζινόνης με ένυδρη υδραζίνη (eq 1:3) σε διαλύτη αιθανόλης (Σχήμα 59).



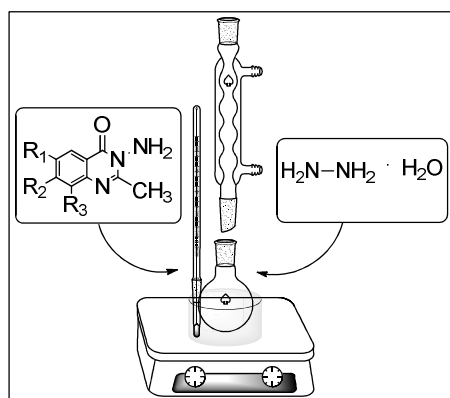
Σχήμα 59: Γενική μεθοδολογία σύνθεσης κιναζολινόνης από ένυδρη υδραζίνη

Η σύνθεση της κιναζολινόνης μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους:

- Με συμβατική θέρμανση.

Σε σφαιρική φιάλη, η βενζοξαζινόνη διαλύεται σε αιθανόλη. Με τη βοήθεια σύριγγας προστίθεται η ένυδρη υδραζίνη. Το μίγμα αναδεύεται στους 78°C για 2h υπό κάθετο ψυκτήρα χρησιμοποιώντας ελαιόλουτρο (reflux) (Εικόνα 21). Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (το δείγμα διαλύεται σε μεθανόλη ενώ το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 85% και πετρελαϊκός αιθέρας 15%). Το τελικό προϊόν ψύχεται, περίπου για 1h. Ακολουθεί διήθηση, έκπλυση με παγωμένη αιθανόλη και τοποθέτηση του

προϊόντος σε ξηραντήρα. Απαραίτητη κρίθηκε η ανακρυστάλλωση του στερεού προϊόντος με αιθανόλη και λίγες σταγόνες διχλωρομεθανίου. Η ταυτοποίηση της ένωσης ελέγχεται με φασματοσκοπία $^1\text{H NMR}$.

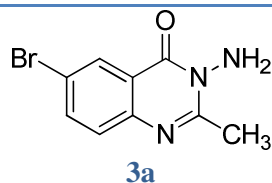


Εικόνα 21: Συμβατική θέρμανση βενζοξαζινόνης-ένυδρης υδραζίνης

➤ Με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία.

Η βενζοξαζινόνη διαλύεται σε αιθανόλη μέσα σε γυάλινο σωλήνα quartz. Με τη βοήθεια σύριγγας, προστίθεται η ένυδρη υδραζίνη. Ακολουθεί η μέθοδος ακτινοβολήσης. Οι παράμετροι ελέγχου του πειράματος είναι: ισχύς αντιδραστήρα $E=250\text{W}$, θερμοκρασία θέρμανσης $T=150^\circ\text{C}$, χρόνος που δίνεται στον αντιδραστήρα μικροκυμάτων να φτάσει την επιθυμητή θέρμανση $t=7\text{min}$, χρόνος αντίδρασης $t=30\text{min}$ και χρόνος εκτόνωσης $t=15$ με 25min . Το μίγμα βρίσκεται υπό συνεχή ανάδευση. Στη συνέχεια, το τελικό προϊόν ψύχεται περίπου για 1h και ακολουθεί διήθηση και έκπλυση με παγωμένη αιθανόλη. Το δείγμα οδηγείται στον ξηραντήρα. Απαραίτητη κρίθηκε η ανακρυστάλλωση του στερεού προϊόντος με αιθανόλη και λίγες σταγόνες διχλωρομεθανίου. Η ταυτοποίηση της ένωσης ελέγχεται με φασματοσκοπία $^1\text{H NMR}$.

8.2.2.1. 3-AMINO-6-BΡΩΜΟ-2-MΕΘΥΛΟ-KINAZOLIN-4(3H)-ONH



➤ Συμβατική Θέρμανση

Παρασκευάζεται με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας 2,54mmol (609,0 mg) βενζοξαζινόνης **2a** σε 5mL αιθανόλης. Προστίθενται 7,61mmol (0,4mL) ένυδρης υδραζίνης στάγδην. Το πείραμα εκτελείται σε $T=78^\circ\text{C}$ για 2h.

Μοριακό Βάρος: 254,08

Απόδοση: 41,2%

Σημείο τήξης: $183-189^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 600MHz): δ 8.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H_5), 7.91 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H, H_7), 7.55 (d, $J=8.4$, 1H, H_8), 5.83 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.57 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

➤ Θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία

Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 3,75mmol (900,0 mg) **βενζοξαζινόνης 2a** σε 5mL αιθανόλης. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 25min.

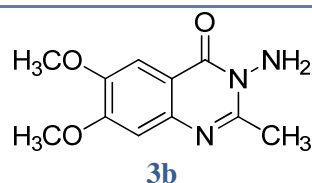
Μοριακό Βάρος: 254,08

Απόδοση: 76,7%

Σημείο τήξης: 183-189°C

¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz): δ 8.17 (d, J=2.4 Hz, 1H, H₅), 7.91 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H, H₇), 7.55 (d, J=8.4, 1H, H₈), 5.83 (s, 2H, -NH₂), 2.57 (s, 3H, -CH₃)

8.2.2.2. 3-AMINO-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛΟ-KINAZOLIN-4(3H)-ONH



Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 2,71mmol (600,0 mg) **βενζοξαζινόνης 2b** σε 7mL αιθανόλης. Προστίθενται 8,14 mmol (0,4mL) ένυδρης υδραζίνης. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 30min.

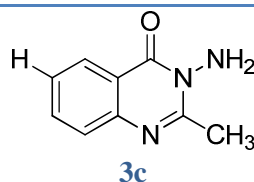
Μοριακό Βάρος: 235,24

Απόδοση: 33,7%

Σημείο τήξης: 192,5-194,4°C

UV-VIS: λ_{max}= 258,4 nm

8.2.2.3. 3-AMINO-2-ΜΕΘΥΛΟ-KINAZOLIN-4(3H)-ONH



Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 6,02mmol (970,0 mg) **βενζοξαζινόνης 2d** σε 10mL αιθανόλης. Προστίθενται 18,06mmol (0,9mL) ένυδρης υδραζίνης. Το πείραμα εκτελείται σε T=150°C για 30min.

Μοριακό Βάρος: 175,19

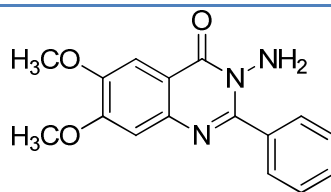
Απόδοση: 35,0%

Σημείο τήξης: 145-146°C

¹H NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 8.10 (d, J=15.6 Hz, 1H, H₅), 7.63 (d, J=9Hz, 2H, H₆, H₇), 7.35 (m, 1H, H₈), 5.17 (s, 2H, -NH₂), 2.68 (s, 3H, -CH₃)

UV-VIS: λ_{max}= 273,2 nm

8.2.2.4. 3-AMINO-6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΦΑΙΝΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3H)-ΟΝΗ



3d

Παρασκευάζεται με θέρμανση με μικροκυματική ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας 2,48mmol (702,0 mg) βενζοξαζινόνης **2e** σε 10mL αιθανόλης. Προστίθενται 7,20mmol (0,35mL) ένυδρης υδραζίνης. Το πείραμα εκτελείται σε T=120°C για 25min.

Μοριακό Βάρος: 297,31

Απόδοση: 59,0%

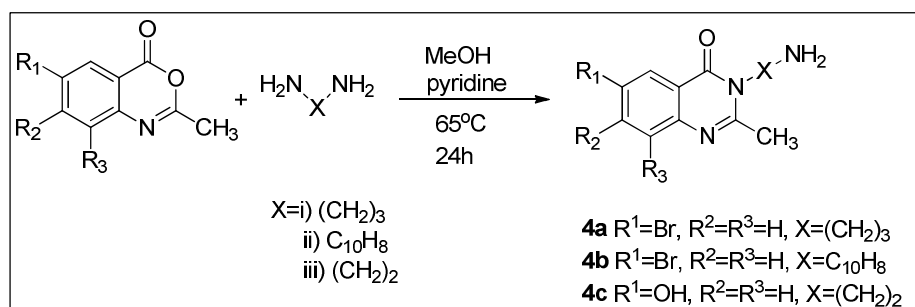
Σημείο τήξης: 173,9-175,2°C

¹H NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 8.28-7.49 (m, 6H, Ar-H) 7.11(s, 1H, H₈) 4.04 (s, 3H, -OCH₃), 4.00 (s, 3H, -OCH₃)

UV-VIS: λ_{max}= 262,6 nm

8.2.2.5. ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗΣ

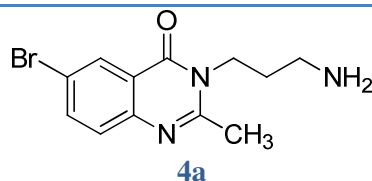
Για τη σύνθεση παραγώγων κιναζολινόνης προβλέπεται η αντίδραση βενζοξαζινόνης με αλειφατικές και αρωματικές διαμίνας (eq 1:1,5) (Σχήμα 60).



Σχήμα 60: Γενική μεθοδολογία σύνθεσης παραγώγων κιναζολινόνης

Η σύνθεση των παραγώγων κιναζολινόνης πραγματοποιείται σύμφωνα με τη συμβατική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη η βενζοξαζινόνη διαλύεται σε μεθανόλη σε αναλογία 0,8332 mmol/ 1mL και λίγες σταγόνες πυριδίνης. Στη συνέχεια προστίθεται η εκάστοτε διαμίνη και το μίγμα αναδεύεται στους 65°C για 24h υπό κάθετο ψυκτήρα χρησιμοποιώντας ελαιόλουτρο (reflux). Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με TLC (το δείγμα διαλύεται σε διχλωρομεθάνιο ενώ το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Το τελικό προϊόν ψύχεται, περίπου για 1h. Ακολουθεί διήθηση, έκπλυση με παγωμένη μεθανόλη και τοποθέτηση του προϊόντος σε ξηραντήρα. Απαραίτητη κρίθηκε η ανακρυστάλλωση του στερεού προϊόντος με μεθανόλη. Η ταυτοποίηση της ένωσης ελέγχεται με φασματοσκοπία ¹H NMR.

8.2.2.5.1. 3-(3-AMINOΠΡΟΠΥΛ)-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3H)-ΟΝΗ



Παρασκευάζεται με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας 1,52mmol (450,0 mg) βενζοξαζινόνης **2a** σε 1,82mL μεθανόλης και λίγες σταγόνες πυριδίνης. Προστίθενται 2,28mmol (0,2mL) 1,3 διαμινοπροπάνιο. Το πείραμα εκτελείται σε T=65°C για 24h.

Μοριακό Βάρος: 296,16

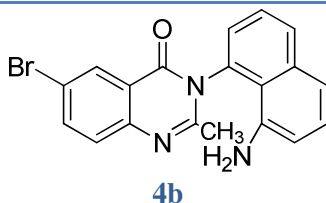
Απόδοση: 45,1%

Σημείο τήξης: 139,9-143,2°C

¹H NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 8.35 (d, J=1.8 Hz, 1H, H₅), 7.77 (dd, J₁=1.8 Hz, J₂=1.8 Hz, 1H, H₇), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H, H₈), 4.19 (t, J= 7.8 Hz, 2H,-CH₂), 2.80 (t, J=6.6 Hz, 2H, -CH₂), 2.65 (s, 3H, -CH₃), 1.86 (m, 2H, -NH₂)

UV-VIS: λ_{max}= 277,0 nm

8.2.2.5.2. 3-(8-AMΙΝΟΝΑΦΘΑΛΕΝ-1-ΥΛΟ)-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3H)-ΟΝΗ



Παρασκευάζεται με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας 1,18mmol (450,0 mg) βενζοξαζινόνης **2a** σε 1,42mL μεθανόλης και λίγες σταγόνες πυριδίνης. Προστίθενται 1,78mmol (280 mg) 1,8 διαμινο-ναφθαλένιο. Το πείραμα εκτελείται σε T=65°C για 24h.

Μοριακό Βάρος: 380,24

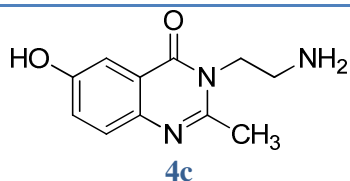
Απόδοση: 77,5%

Σημείο τήξης: 216,8-218,5°C

¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz): δ 7,75 (d, J= 1.8 Hz, 1H, H₅), 7.34 (dd, J₁=2.4 Hz, J₂=9 Hz 1H,/H₇), 7.09 (t, J=7.8Hz, 2H, 2 Ar-H), 6.97 (d, J=8.4 Hz, 2 arH), 6.72 (d, J= 9 Hz, 1H, H₈), 6.37 (d, J=6 Hz, 2 arH), 2.00 (s, 3H, -CH₃)

UV-VIS: λ_{max}= 329,4 nm

8.2.2.5.3. 3-(2-AMINOΑΙΘΥΛ)-6-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3H)-ΟΝΗ



Παρασκευάζεται με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας 0,92mmol (200,0 mg) βενζοξαζινόνης **2c** σε 1,10mL μεθανόλης και λίγες σταγόνες πυριδίνης. Προστίθενται 1,36 mmol (0,2mL) 1,2 διαμिनαιθάνιο. Το πείραμα εκτελείται σε T=65°C για 24h.

Μοριακό Βάρος: 219,24

Απόδοση: 56,5%

Σημείο τήξης: 179,2-181,7°C

¹H NMR (DMSO-d₆, 600MHz): δ 10.48 (s, 1H, -OH), 8.44 (s, 1H, H₅), 7.94 (d, J=9Hz 1H, H₇), 6.85 (d, J=10.8 Hz, 1H, H₈), 2.68 (t, 2H, -CH₂), 2.00 (s, 3H, -CH₃)

UV-VIS: λ_{max}= 262,0 nm

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΑΛΚΟΝΩΝ-ΩΡΟΝΩΝ

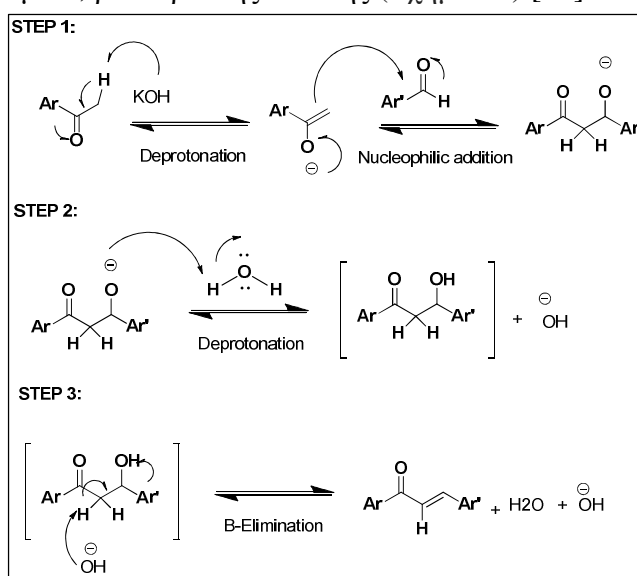
9.1. ΧΑΛΚΟΝΕΣ

9.1.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Η σύνθεση των χαλκονών στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μέσω της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt μεταξύ κατάλληλα υποκατεστημένων υδροξυ-ακετοφαινονών και βενζαλδευδών σε βασικές συνθήκες (20% υδατικό διάλυμα KOH σε αιθανόλη).

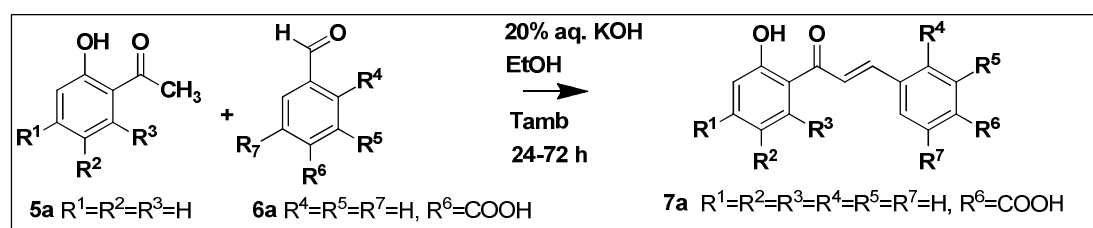
Ο μηχανισμός Claisen-Schmidt για βασικές συνθήκες ακολουθεί τα εξής βήματα:

- **Βήμα 1:** Το όξινο α-υδρογόνο της ένωσης καρβονυλίου αποπρωτονιώνεται χρησιμοποιώντας βάση υδροξείδιο του καλίου (KOH) δίνοντας ένα ενολικό ανιόν. Το ενολικό ανιόν προσβάλλει την ομάδα καρβονυλίου της αρυλο-αλδεύδης δίνοντας ένα ενδιάμεσο αλκοξείδιο
- **Βήμα 2:** Το αλκοξείδιο στη συνέχεια αφαιρεί ένα πρωτόνιο από το μόριο του νερού σχηματίζοντας την ενδιάμεση β-υδροξυκετόνη
- **Βήμα 3:** Η β-υδροξυκετόνη υφίσταται αφυδάτωση μέσω κατάλυσης με βάση για σχηματισμό α, β-ακόρεστης κετόνης (Σχήμα 61) [25]



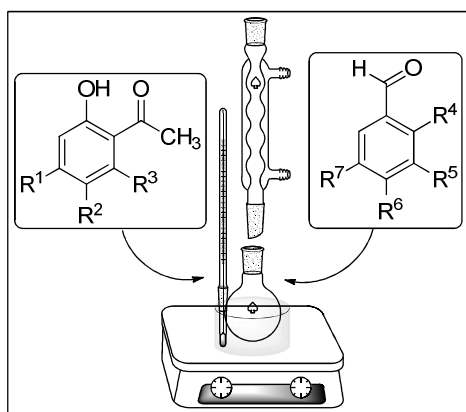
Σχήμα 61: Γενικός μηχανισμός σύνθεσης χαλκονών μέσω της ενδιάμεσης β-υδροξυ-κετόνης με βάση τη συμπύκνωση Claisen-Schmidt

9.1.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ



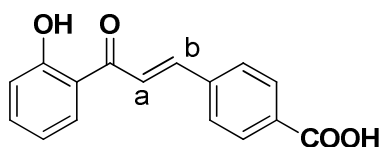
Σχήμα 62: Γενική μέθοδος σύνθεσης χαλκονών

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται, παρουσία καθαρής αιθανόλης, ισομοριακές ποσότητες υποκατεστημένης 2-υδρόξυ-ακετοφαινόνης (**5a**), μιας υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης (**6a**) (Εικόνα 22) και τέλος κατάλληλη αναλογία υδατικού διαλύματος KOH 20% w/v. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου από 24 μέχρι 72 ώρες. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (σύστημα διαλυτών οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Το τελικό προϊόν ψύχεται στους 0 °C με παγόλουτρο και στη συνέχεια οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 10% v/v, όπου παρατηρείται καταβύθιση κίτρινου ιζήματος. Έπειτα, το διάλυμα είτε διηθείται υπό κενό με HCl είτε ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα με στόχο την απομόνωση του στερεού, το οποίο οδηγείται στον ξηραντήρα. Απαραίτητη κρίθηκε η ανακρυστάλλωση του στερεού προϊόντος με μεθανόλη. Η καθαρότητα του προϊόντος ελέγχεται με φασματοσκοπία ¹H NMR.



Εικόνα 22: Συμβατική θέρμανση υποκατεστημένης 2-υδρόξυ-ακετοφαινόνης-υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης

9.1.2.1. 2'-ΥΔΡΟΞΥ-4-ΚΑΡΒΟΞΥ ΧΑΛΚΟΝΗ



7a

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο, χρησιμοποιώντας 14,69mmol (2000,0 mg) 2-υδρόξυ-ακετοφαινόνης (**5a**) και 14,69mmol (2205,4 mg) 4-καρβόξυ-βενζαλδεΐδης (**6a**). Το πείραμα εκτελείται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό ανάδευση με παροχή N₂ για χρονικό διάστημα 24-72 ωρών.

Μοριακό Βάρος: 268,26

Απόδοση: 30,2%

Σημείο τήξης: 232-234°C

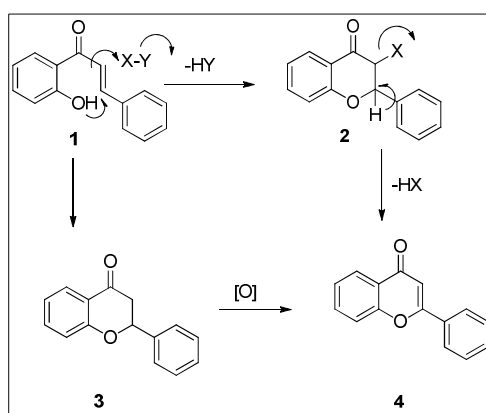
¹H NMR (CDCl₃, 600MHz): δ 12.36 (s, 1H, -OH), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 2H, H₃, H₅), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H, H₆'), 7.59 (d, J=15.6 Hz, 1H, H_b), 7.51 (d, J=15.6 Hz, 1H, H_a), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 2H, H₂, H₆), 7.21 (t, J=7.2 Hz, 1H, H₅'), 6.67 (q, J=8.4 Hz, 2H, H₃', H₄')

UV-VIS: λ_{max}=320,8 nm

9.2. ΩΡΟΝΕΣ

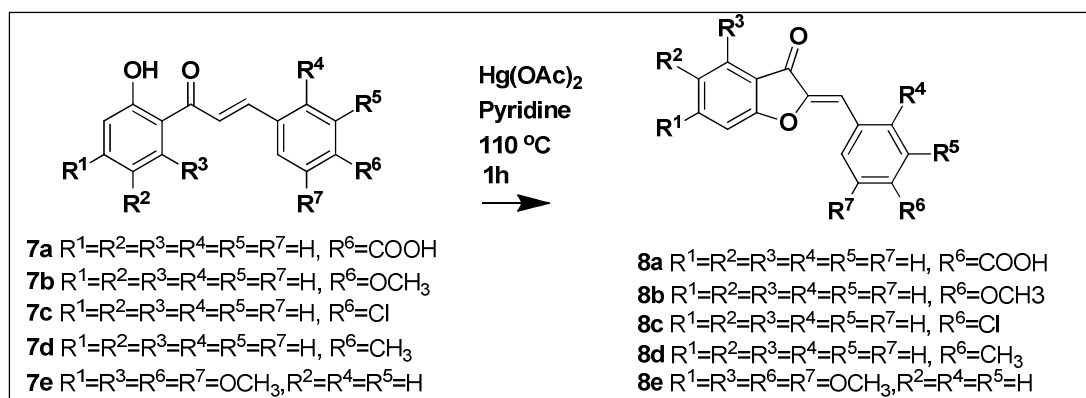
9.2.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Η σύνθεση των ωρονών στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης των αντίστοιχων χαλκονών χρησιμοποιώντας οξικό υδράργυρο (II) ως οξειδωτικό παράγοντα. Οι πιθανοί γενικοί μηχανισμοί για την οξειδωτική κυκλοποίηση των 2'-υδροξυχαλκονών συνοψίζονται στο Σχήμα 63. Ένας μηχανισμός περιλαμβάνει τη χαλκόνη **1**, η οποία υφίσταται μια ενδομοριακή αντίδραση προσθήκης *αλο-Michael* για να δώσει ένα ενολικό ιόν. Το ενολικό ιόν παγιδεύεται από το αντιδραστήριο X-Y και δίνει ένα ενδιάμεσο προϊόν **2**. Μια εύκολη αντίδραση απόσπασης δίνει τη φλαβόνη **4**. Εναλλακτικά, η 2'-υδροξυχαλκόνη **1** ισομερίζεται σε φλαβανόνη **3** η οποία κατόπιν υποβάλλεται σε οξείδωση προς φλαβόνη **4**. [59]



Σχήμα 63: Γενικοί μηχανισμοί οξειδωτικής κυκλοποίησης 2'-υδροξυχαλκονών σε φλαβόνες

9.2.2. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

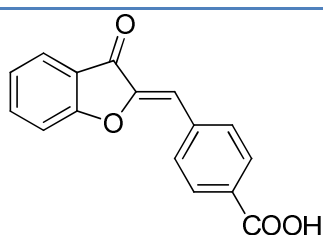


Σχήμα 64: Γενική μέθοδος σύνθεσης ωρονών

Σε σφαιρική φιάλη στην οποία προσαρμόζονται κάθετος ψυκτήρας και παροχή αζώτου για τη δημιουργία αδρανών συνθηκών, προστίθενται κάθε φορά, παρουσία διαλύτη πυριδίνης, τα εξής αντιδρώντα: οι χαλκόνες (**7a**)-(7e), από τις οποίες οι (**7b**)-(7e) είχαν ήδη παρασκευαστεί από προηγούμενη διπλωματική εργασία και ο οξικός υδράργυρος σε ισομοριακές ποσότητες. Το μίγμα αναδεύεται στους 110 °C για 1 ώρα.

Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (σύστημα διαλυτών οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Το τελικό προϊόν ψύχεται στους 0 °C με παγόλουτρο και στη συνέχεια οξινίζεται με υδατικό διάλυμα HCl 10% v/v, όπου παρατηρείται καταβύθιση κίτρινου ιζήματος. Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και στη συνέχεια ξήρανση σε άνυδρο θειικό νάτριο (Na₂SO₄). Τέλος, το μίγμα εξατμίζεται υπό κενό και τοποθετείται σε αντλία υψηλού κενού. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση του προϊόντος σε μεθανόλη για τον καθαρισμό του. Το θερμό μίγμα ψύχεται, έως ότου παρατηρηθεί καταβύθιση στερεού προϊόντος. Τέλος, πραγματοποιείται διήθηση υπό κενό σε κρύα μεθανόλη. Η ταυτοποίηση των ενώσεων γίνεται με τη χρήση φασματοσκοπίας ¹H NMR.

9.2.2.1. 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗ



8a

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης ωρονών με οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας 1,06mmol (283,1 mg) **4-καρβόξυ-2'-υδρόξυ-χαλκόνης (7a)** και 1,06mmol (336,3 mg) οξικού υδραργύρου σε 10,6mL διαλυτή πυριδίνη. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 110°C για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Μοριακό Βάρος: 266,25

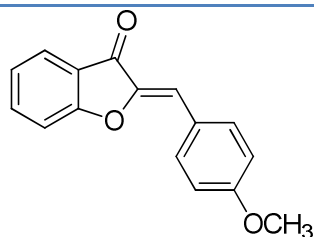
Απόδοση: 55,3%

Σημείο τήξης: >250°C

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.84 (m, 2H H₄, H₅), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H H₇), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H H₆), 7.00 (s, 1H H₁₀)

UV-VIS: λ_{max}=315,2 nm

9.2.2.2. 4'-ΜΕΘΟΞΥ ΩΡΟΝΗ



8b

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης ωρονών με οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας 2,23mmol (567,0 mg) **4-μεθόξυ-2'-υδρόξυ-χαλκόνης (7b)** και 2,23mmol (710,6 mg) οξικού υδραργύρου σε 22,3 mL διαλύτη πυριδίνης. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 110°C για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Μοριακό Βάρος: 252,26

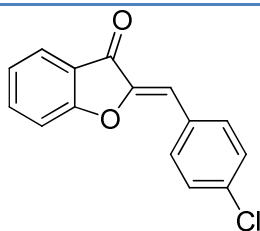
Απόδοση: 99,5%

Σημείο τήξης: 125-128°C

¹H NMR (CDCl₃-d₆, 600MHz): δ 7.90 (d, J=9 Hz, 2H, H₃, H₅), 7.81 (d, J=7.2 Hz, 1H, H₄), 7.64 (t, J=8.4 Hz, 1H, H₅), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H, H₇), 7.21 (t, J=7.2 Hz, 1H, H₆), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₂, H₆), 6.89 (s, 1H, H₁₀), 3.87 (s, 3H, -OCH₃)

UV-VIS: λ_{max}=397,0 nm

9.2.2.3. 4'-ΧΛΩΡΟ ΩΡΟΝΗ



8c

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης ωρονών με οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας 0,85mmol (221,0 mg) **4-χλώρο-2'-υδρόξυ-χαλκόνης (7c)** και 0,85mmol (272,2 mg) οξικού υδραργύρου σε 8,5mL διαλύτη πυριδίνης. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 110°C για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Μοριακό Βάρος: 256,68

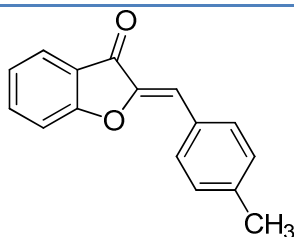
Απόδοση: 64,0%

Σημείο τήξης: 157-159 °C

¹H NMR (CDCl₃-d₆, 600MHz): δ 7.86 (d, J=9 Hz, 2H, H₄, H₇), 7.81 (d, J=7.8 Hz, 1H, H₆), 7.67 (m, 1H, H₅), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₂, H₃), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H, H₅), 7.24 (t, J=7.2 Hz, 1H, H₆), 6.84 (s, 1H, H₁₀)

UV-VIS: λ_{max}=383,0 nm

9.2.2.4. 4'-ΜΕΘΥΛΟ ΩΡΟΝΗ



8d

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης ωρονών με οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας 1,42mmol (337,5 mg) **4-μέθυλο-2'-υδροξύ-χαλκόνης (7d)** και 1,42mmol (451,4 mg) οξικού υδραργύρου σε 14,2mL διαλύτη πυριδίνης. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 110°C για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Μοριακό Βάρος: 236,27

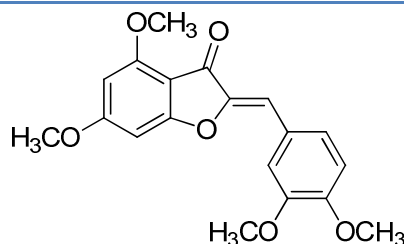
Απόδοση: 90,6%

Σημείο τήξης: 90-95°C

¹H NMR (CDCl₃-d₆, 600MHz): δ 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H, H₄, H₇), 7.82 (s, 1H, H₂'), 7.67 (t, J=7.8 Hz, 1H, H₅'), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H, H₆'), 7.29 (d, J=7.8 Hz, 2H, H₃', H₅'), 7.24 (t, J=7.8 Hz, 1H, H₆'), 6.91 (s, 1H, H₁₀'), 2.43 (s, 3H, -CH₃)

UV-VIS: λ_{max}=390,4 nm

9.2.2.5. 4, 6, 4', 5'-ΤΕΤΡΑΜΕΘΟΞΥ ΩΡΟΝΗ



8e

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης ωρονών με οξειδωτική κυκλοποίηση χρησιμοποιώντας 0,2mmol (90,0 mg) **4',6',4,5-τετραμεθόξυ-2'-υδροξύ-χαλκόνης (3e)** και 0,26mmol (83,3 mg) οξικού υδραργύρου σε 2,6mL διαλύτη πυριδίνης. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 110°C για χρονικό διάστημα 1 ώρας.

Μοριακό Βάρος: 342,34

Απόδοση: 90,0%

Σημείο τήξης: 160,4-163,9°C

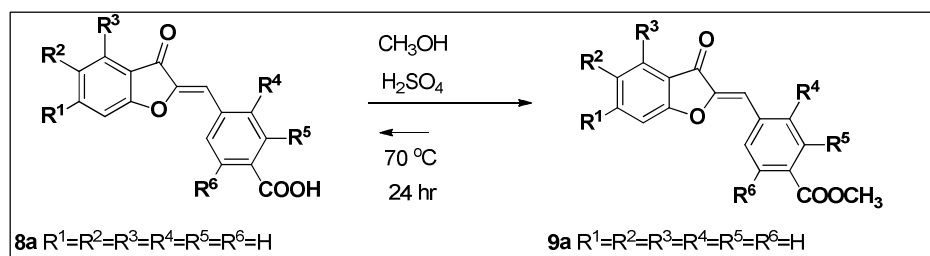
¹H NMR (CDCl₃-d₆, 600MHz): δ 7.44 (q, J=3.6 Hz, 2H, H₂', H₃'), 6.92 (d, J=7.8, 1H, H₅'), 6.74 (s, 1H, H₁₀'), 6.35 (d, J=1.8 Hz, 1H, H₇'), 6.13 (d, J=1.8 Hz, 1H, H₆'), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.91 (s, 3H, -OCH₃)

9.3. ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΩΡΟΝΕΣ

9.3.1. ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Οι ωρόνες με καρβοξυλική ομάδα μπορούν να εστεροποιηθούν. Οι εστέρες σχηματίζονται από την αντικατάσταση του OH του καρβοξυλίου (COOH) των

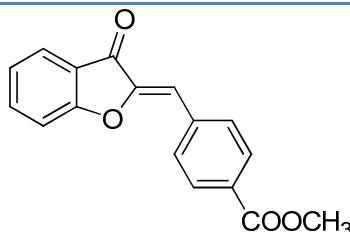
ωρονών από την ομάδα (CH₃-O) της μεθανόλης CH₃OH. Η σύνθεση των εστεροποιημένων ωρονών φαίνεται στο Σχήμα 65.



Σχήμα 65: Εστεροποίηση ωρονών

Σε σφαιρική φιάλη στην οποία προσαρμόζονται κάθετος ψυκτήρας και παροχή αζώτου, προστίθεται η ωρόνη **8a** παρουσία μεθανόλης και θεικού οξέος. Το μίγμα αναδεύεται στους 70°C για 24 ώρες. Η ολοκλήρωση της αντίδρασης ελέγχεται με την ανάλυση της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (σύστημα διαλυτών οξικός αιθυλεστέρας 40% και πετρελαϊκός αιθέρας 60%). Το τελικό προϊόν εξατμίζεται και διηθείται στη συνέχεια με κρύα μεθανόλη. Η ανακρυστάλλωση δεν κρίθηκε απαραίτητη καθώς προέκυψε ένα αρκετά καθαρό προϊόν. Η ταυτοποίηση της ένωσης γίνεται με τη χρήση φασματοσκοπίας ¹H NMR.

9.3.1.1. ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗ



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο σύνθεσης εστεροποιημένων ωρονών χρησιμοποιώντας 0,55mmol (148,5 mg) **4'-καρβόξυ ωρόνης (4a)**, 14,8mL μεθανόλης και 1,5mL θεικού οξέος. Η θερμοκρασία εκτέλεσης του πειράματος είναι 70°C για χρονικό διάστημα 24 ωρών.

Μοριακό Βάρος: 280,27

Απόδοση: 68,0%

Σημείο τήξης: 180-184 °C

¹H NMR (CDCl₃-d₆, 600MHz): δ 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.82 (d, J=7.2 Hz, 1H, H₄), 7.69 (t, J=8.4 Hz, 1H, H₅), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H, H₇), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H, H₆), 6.89 (s, 1H, H₁₀), 3.95 (s, 3H, -CH₃)

UV-VIS: λ_{max}=314,8 nm

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

10.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκαν δύο μέθοδοι σύνθεσης, η θέρμανση με συμβατικές μεθόδους και η θέρμανση με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας. Η συμβατική θέρμανση, ωστόσο, χρησιμοποιήθηκε στη σύνθεση των περισσότερων μορίων καθώς δεν έχουν βρεθεί και δοκιμαστεί ακόμα οι παράμετροι ελέγχου στα μικροκύματα για αρκετά από αυτά. Στους Πίνακες 6, 7 και 8 παρατίθενται οι παράμετροι και τα αποτελέσματα σύνθεσης όλων των μορίων της εργασίας και με τις δύο μεθόδους.

10.1.1. BENZOΕAZINONEΣ

Πίνακας 6: Σύνθεση βενζοεαζινονών με συμβατική θέρμανση & με μικροκυματική ακτινοβολία

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ		ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ			
	2a	2e	2a	2b	2c	2d
Μόριο	2a	2e	2a	2b	2c	2d
T(°C)	150	r.t.	150	150	120	150
T αντίδρασης (h/min)	1.30h	1h	17min	17min	17min	17min
Απόδοση (%)	74,3	96,7	82,5	86,2	71,2	55,9

Σύγκριση μεταξύ θέρμανσης με συμβατική μέθοδο και υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία πραγματοποιήθηκε μόνο για το μόριο **2a**, το οποίο παρασκευάστηκε και με τις δύο μεθόδους σύνθεσης από την ίδια αρχική ποσότητα αντιδρώντων. Τα αποτελέσματα απόδοσεων (74,3% και 82,5% για την συμβατική μέθοδο και τη μικροκυματική ακτινοβολία αντίστοιχα) συμφωνούν με τη βιβλιογραφία, η οποία προβλέπει υψηλότερες αποδόσεις για τη σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία. Η σύνθεση με μικροκυματική ακτινοβολία αποδείχθηκε μια απλή και γρήγορη διαδικασία. Σε σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο, για την ίδια ακριβώς θερμοκρασία, μειώθηκε αισθητά ο χρόνος αντίδρασης.

10.1.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται οι παράμετροι ελέγχου και οι αποδόσεις που προέκυψαν από τη σύνθεση των κιναζολινονών και των παραγώγων τους με συμβατική θέρμανση και με μικροκυματική ακτινοβολία.

Πίνακας 7: Σύνθεση κιναζολινονών με συμβατική θέρμανση & με μικροκυματική ακτινοβολία

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ				ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ			
	3a	4a	4b	4c	3a	3b	3c	3d
Μόριο T(°C)	78	65	65	65	150	150	150	120
Ταντίδρασης (h/min)	2h	24h	24h	24h	25min	30min	30min	25min
Απόδοση (%)	41,2	45,1	77,5	56,5	76,7	33,7	35,0	59,0

Σημειώνεται ότι κατά τη σύνθεση υποβοηθούμενη με μικροκυματική ακτινοβολία τα προϊόντα ελήφθησαν σε υψηλή καθαρότητα, κάτι που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα στην περαιτέρω επεξεργασία λόγω της ευκολίας στον καθαρισμό του τελικού προϊόντος.

10.1.3. ΧΑΛΚΟΝΗ & ΩΡΟΝΕΣ

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι παράμετροι ελέγχου και οι αποδόσεις που προέκυψαν από τη σύνθεση της χαλκόνης και των ωρωνών με συμβατική θέρμανση.

Πίνακας 8: Σύνθεση φλαβονοειδών με συμβατική θέρμανση

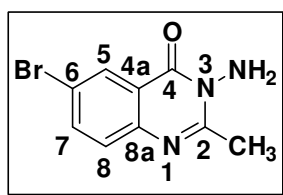
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ						
	7a	8a	8b	8c	8d	8e	9a
Μόριο T(°C)	r.t.	110	110	110	110	110	70
Ταντίδρασης (h/min)	24- 72h	1h	1h	1h	1h	1h	24h
Απόδοση (%)	30,2	55,3	99,5	64,0	90,6	90,0	68,0

10.2. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΟΡΙΩΝ

Η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός της δομής όλων των ενώσεων που συντέθηκαν κατά την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκαν σε ¹H NMR φασματογράφο 600 MHz. Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο περιγράφεται ο τρόπος ταυτοποίησης ενώσεων με τη βοήθεια ενός μορίου από την κατηγορία των κιναζολινονών (3a) και τριών μορίων από την κατηγορία των φλαβονοειδών (7a, 8a, 9a). Ακόμη, έγινε χρήση φασματόμετρου μάζας.

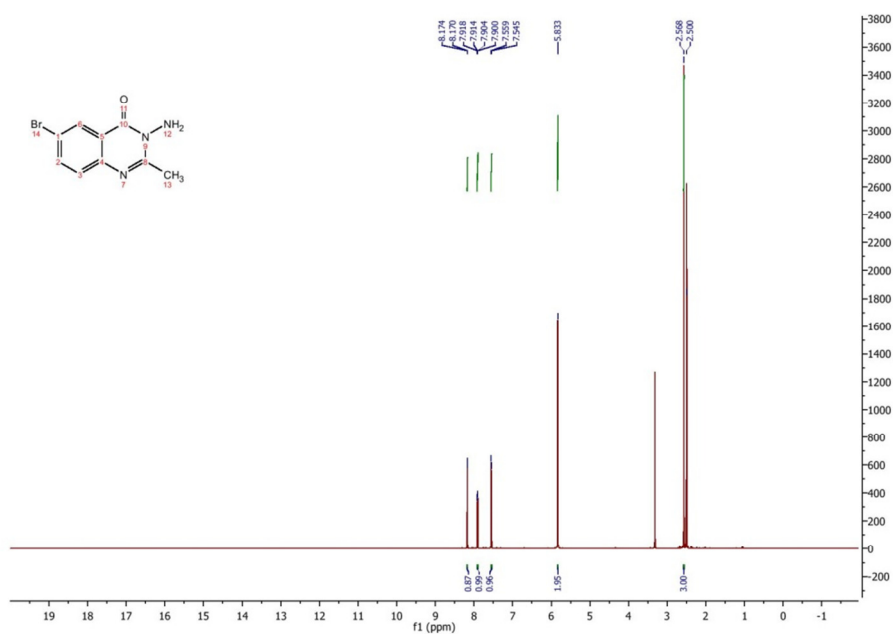
10.2.1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ

10.2.1.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 3-ΑΜΙΝΟ-6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛΟ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3H)-ΟΝΗΣ (3a)



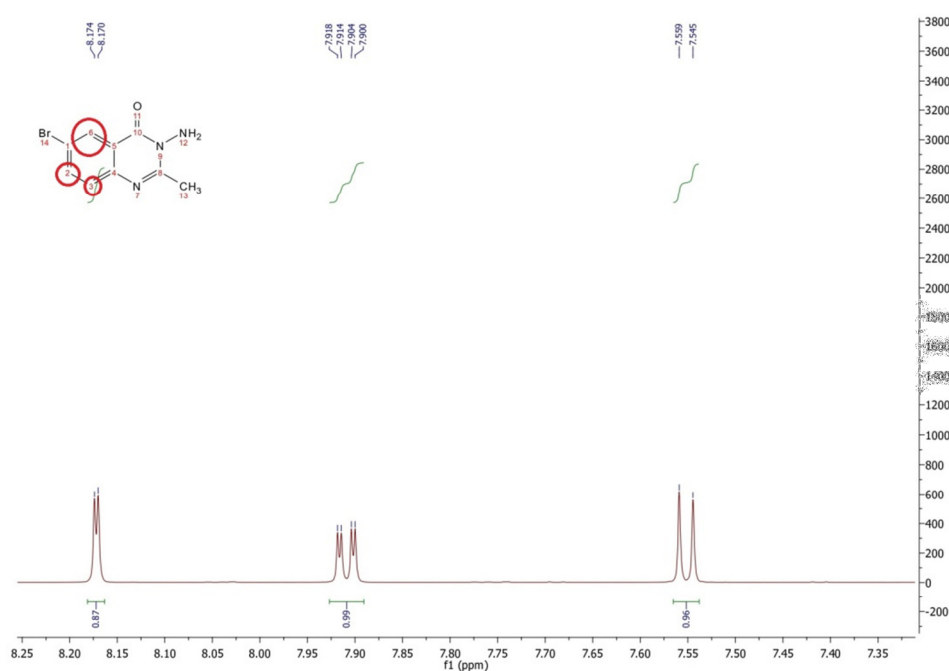
Σχήμα 67: Δομή της ένωσης 3a

Στην Εικόνα 23 παρουσιάζεται το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR (600 MHz, DMSO) της ένωσης **3a** σε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO).



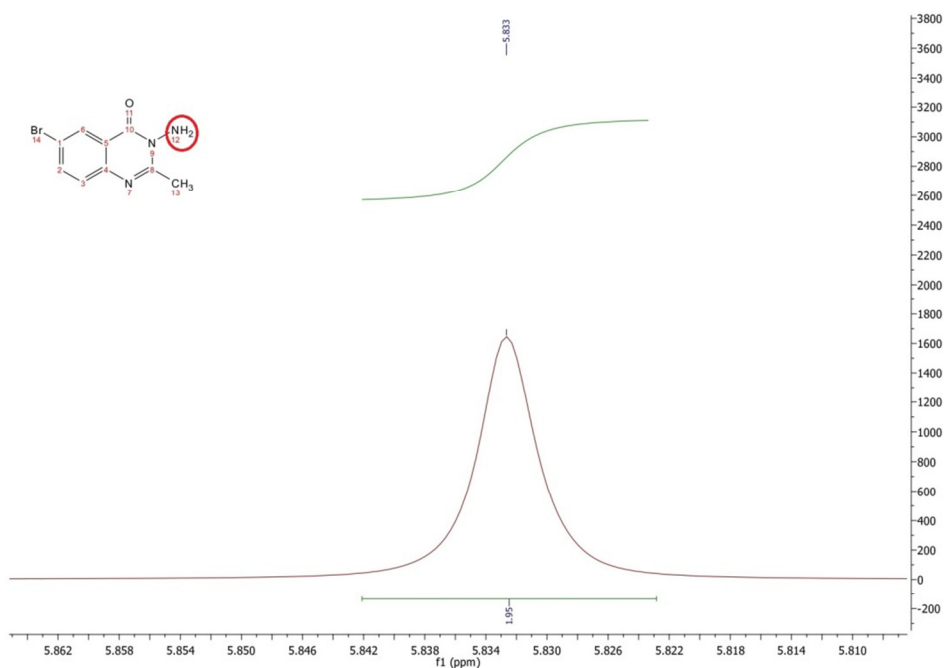
Εικόνα 23: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3a

- Στα χαμηλά πεδία του φάσματος τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια της ένωσης εμφανίζονται στην περιοχή 8,17-7,54 ppm και αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια. Συγκεκριμένα, στα 8,17 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με $J = 2,4$ Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης C-5. Στα 7,91 ppm εμφανίζεται μια διπλή διπλών κορυφή με μία μεγάλη σταθερά σύζευξης στα $J_1 = 8,4$ Hz και μία μικρή στα $J_2 = 2,4$ Hz που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης C-7. Τέλος, στα 7,55 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης $J = 8,4$ Hz (Εικόνα 24) που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης C-8.



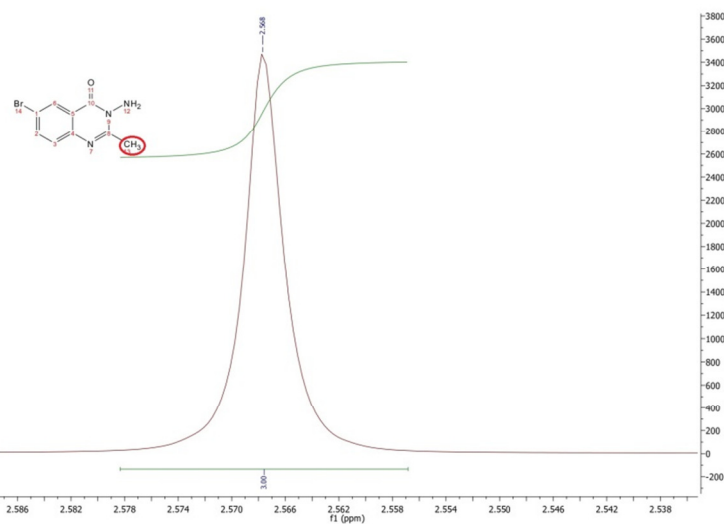
Εικόνα 24: Αρωματικά υδρογόνα στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3a

- Στη συνέχεια του φάσματος, με μία απλή κορυφή παρουσιάζονται τα πρωτόνια που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της αμινομάδας και απορροφούν στα 5.83 ppm. (Εικόνα 25).



Εικόνα 25: Πρωτόνια αμινομάδας στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3a

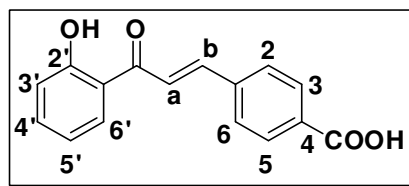
- Στα υψηλότερα πεδία ως πιο προστατευμένα εμφανίζονται τα τρία ισοδύναμα πρωτόνια της ομάδας του μεθυλίου. Στην ένωση 3a, τα πρωτόνια της ομάδας του μεθυλίου της θέσης 2 εμφανίζονται με μία απλή κορυφή στα 2,57 ppm (Εικόνα 26).



Εικόνα 26: Πρωτόνια της ομάδας του μεθυλίου στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3a

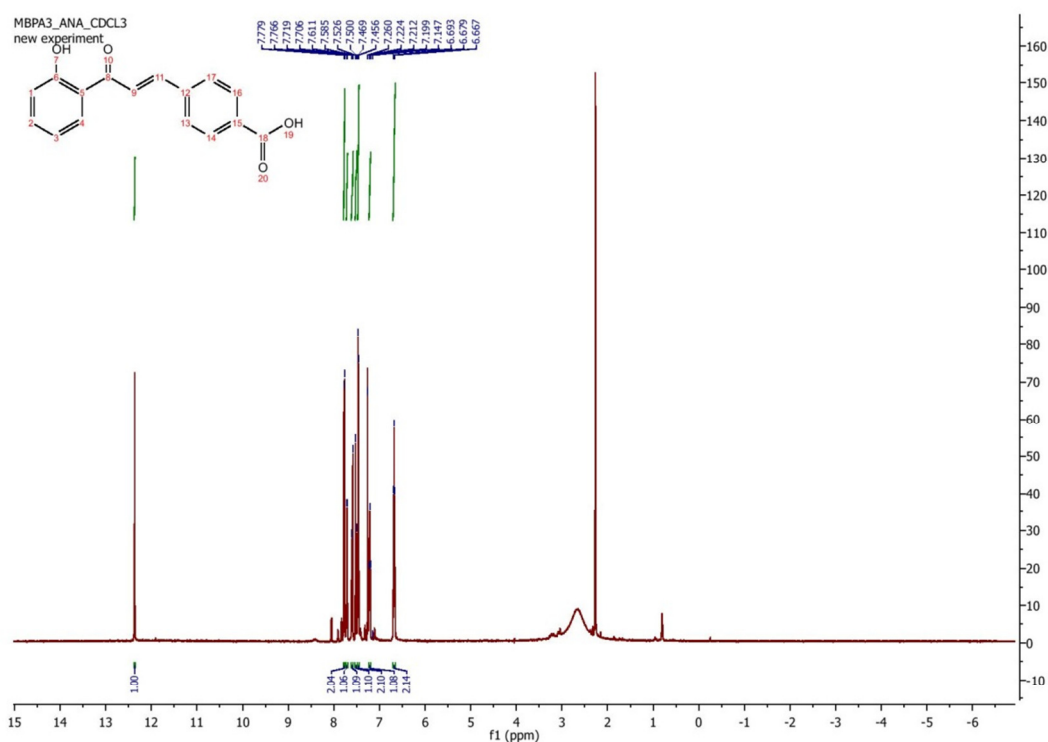
10.2.2. ΧΑΛΚΟΝΕΣ

10.2.2.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 2'-ΥΔΡΟΞΥ-4-ΚΑΡΒΟΞΥ ΧΑΛΚΟΝΗΣ (7a)



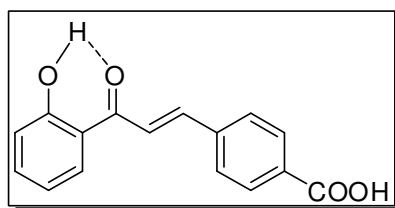
Σχήμα 68: Δομή της ένωσης 7a

Στην Εικόνα 27 παρουσιάζεται το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) της ένωσης **7a** σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3).



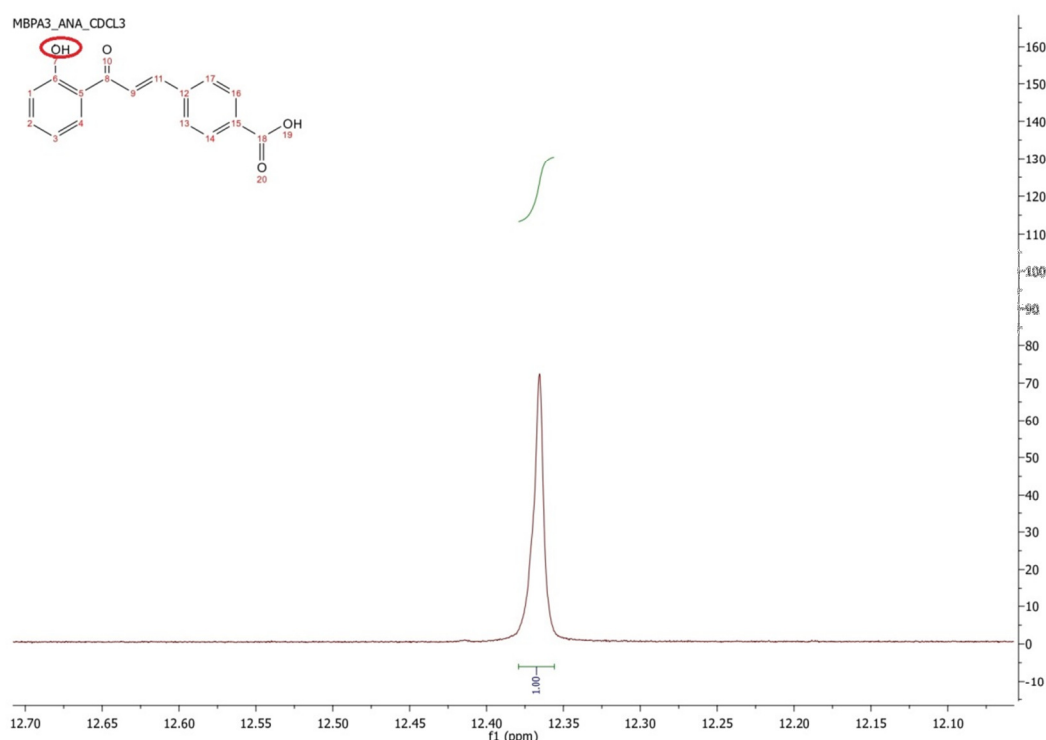
Εικόνα 27: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 7a

- Το πρώτο βασικό χαρακτηριστικό των χαλκονών είναι το ενολικό υδροξύλιο που εμφανίζεται σε πολύ χαμηλά πεδία, γεγονός το οποίο οφείλεται στο σχηματισμό ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ του υδρογόνου του υδροξύλιου της θέσης 2' και του οξυγόνου του καρβonyλίου (Σχήμα 69).



Σχήμα 69: Δεσμός υδρογόνου μεταξύ του υδροξυλίου της θέσης 2' και του καρβονυλικού οξυγόνου στις χαλκόνες

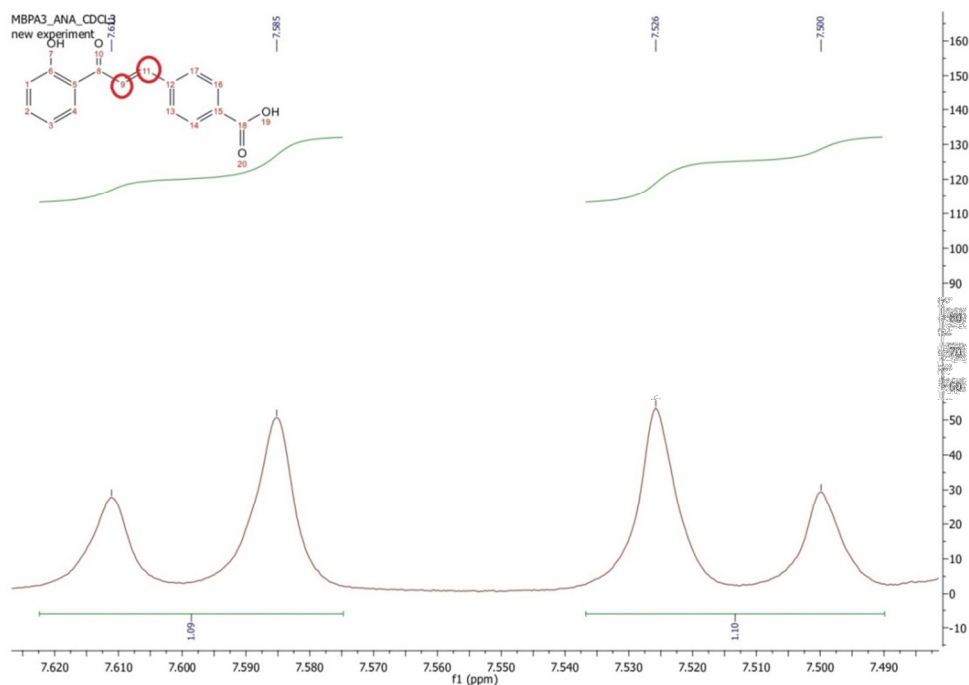
Ο δεσμός υδρογόνου σταθεροποιεί την ενολική μορφή και μειώνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα γύρω από το πρωτόνιο, αποπροστατεύοντας το και μετατοπίζοντας την απορρόφηση σε χαμηλότερο πεδίο. Στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **7a** το πρωτόνιο της θέσης 2' εμφανίζεται ως απλή κορυφή στα 12,36 ppm (Εικόνα 28).



Εικόνα 28: Ενολικό υδροξύλιο στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **8a**

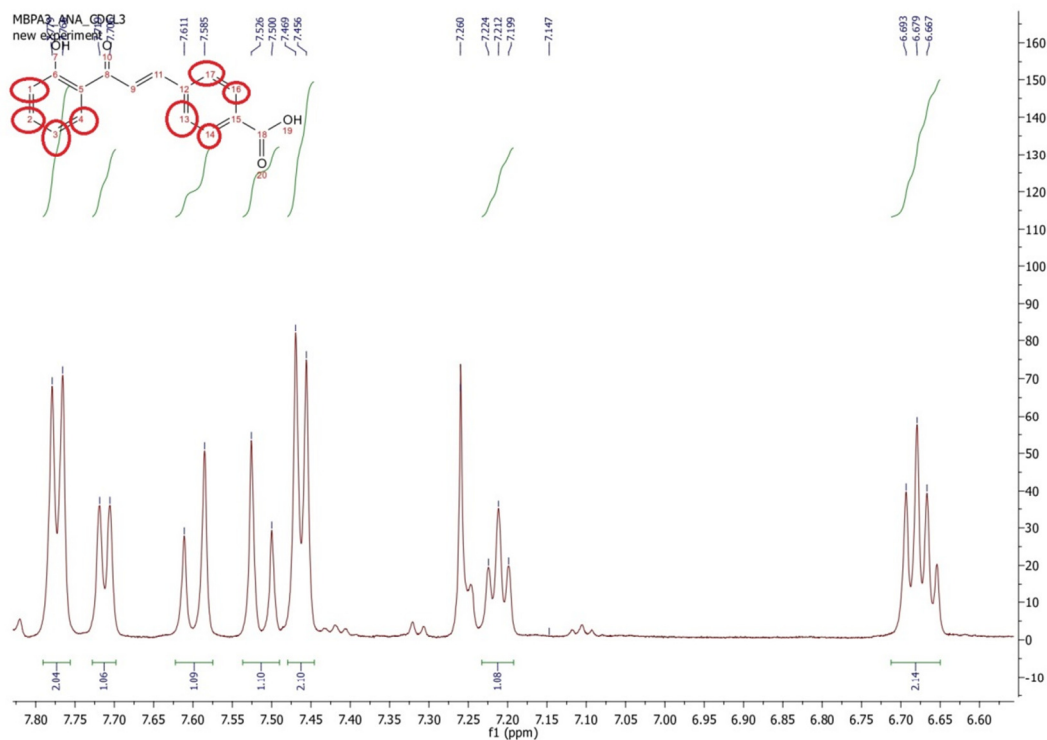
- Το δεύτερο χαρακτηριστικό στα φάσματα ^1H NMR των χαλκονών είναι τα βινυλικά υδρογόνα τα οποία εμφανίζονται με μία διπλή κορυφή το καθένα. Τα πρωτόνια αυτά (H_a , H_b) παρουσιάζουν μεγάλες σταθερές σύζευξης ($J=15-16$ Hz), στοιχείο το οποίο αποδεικνύει το σχηματισμό χαλκόνης E-γεωμετρικής διάταξης. Όσον αφορά την ένωση **7a**, στα 7,59 ppm και στα 7,51 ppm εμφανίζονται δύο διπλές κορυφές που αντιπροσωπεύουν τα βινυλικά πρωτόνια b και a αντίστοιχα με $J=15,6$ Hz, επιβεβαιώνοντας την E-γεωμετρική διάταξη των δύο πρωτονίων. Όπως αναφέρθηκε και στο υποκεφάλαιο 3.2.2. η διαμόρφωση E εμφανίζεται σε υψηλότερες αποδόσεις, επειδή είναι θερμοδυναμικά πιο σταθερή. Η διπλή κορυφή του H_b

παρουσιάζεται σε χαμηλότερο πεδίο από τη διπλή κορυφή του H_a . Αυτό οφείλεται στην πόλωση που δημιουργείται στο διπλό δεσμό άνθρακα εξαιτίας της ύπαρξης της καρβονυλικής ομάδας η οποία καθιστά ηλεκτρονικά πιο πυκνά τα άτομα της θέσης a (Εικόνα 29).



Εικόνα 29: Βινυλικά πρωτόνια στο μεγενθυμένο φάσμα 1H NMR της ένωσης 7a

- Στα χαμηλά πεδία του φάσματος, τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια της ένωσης εμφανίζονται στην περιοχή 7,77-6,67 ppm και αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια. Στα 7,77 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J=7,8$ Hz, η οποία ολοκληρώνεται για τα πρωτόνια H_3 και H_5 . Στα 7,71 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J=7,8$ Hz που οφείλεται στο πρωτόνιο H_6 . Στα 7,46 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια που αντιστοιχούν στα πρωτόνια H_2 και H_6 . Στα 7,21 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H_5 . Στα 6,67 ppm εμφανίζεται μια τετραπλή κορυφή η οποία ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στα πρωτόνια H_3 και H_4 . Εδώ παρατηρείται επικάλυψη στις κορυφές καθώς θα περιμέναμε τα πρωτόνια H_3 και H_4 να εμφανίζουν μια διπλή και μια τριπλή κορυφή αντίστοιχα (Εικόνα 30).

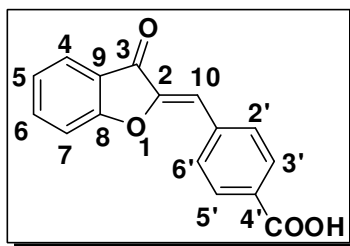


Εικόνα 30: Αρωματικά υδρογόνα στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **7a**

Το υδρογόνο της καρβοξυλομάδας είναι αρκετά ευκίνητο και για αυτό το λόγο δεν είναι εμφανές στο φάσμα.

10.2.3. ΩΡΟΝΕΣ

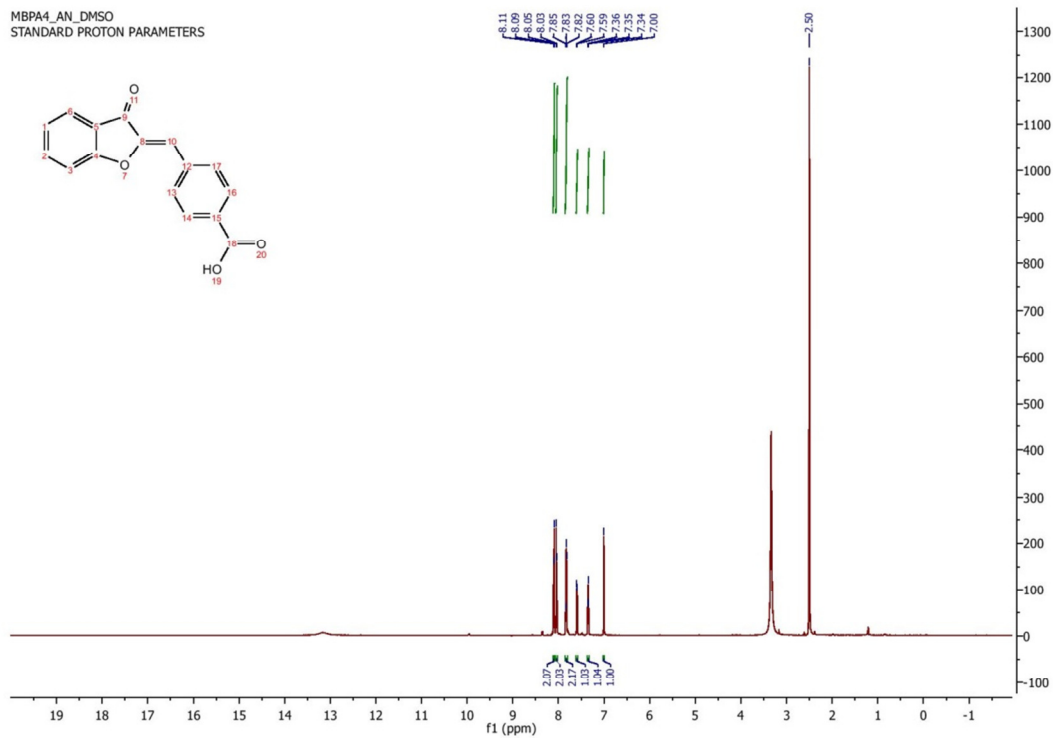
10.2.3.1. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗΣ (**8a**)



Σχήμα 70: Δομή της ένωσης **8a**

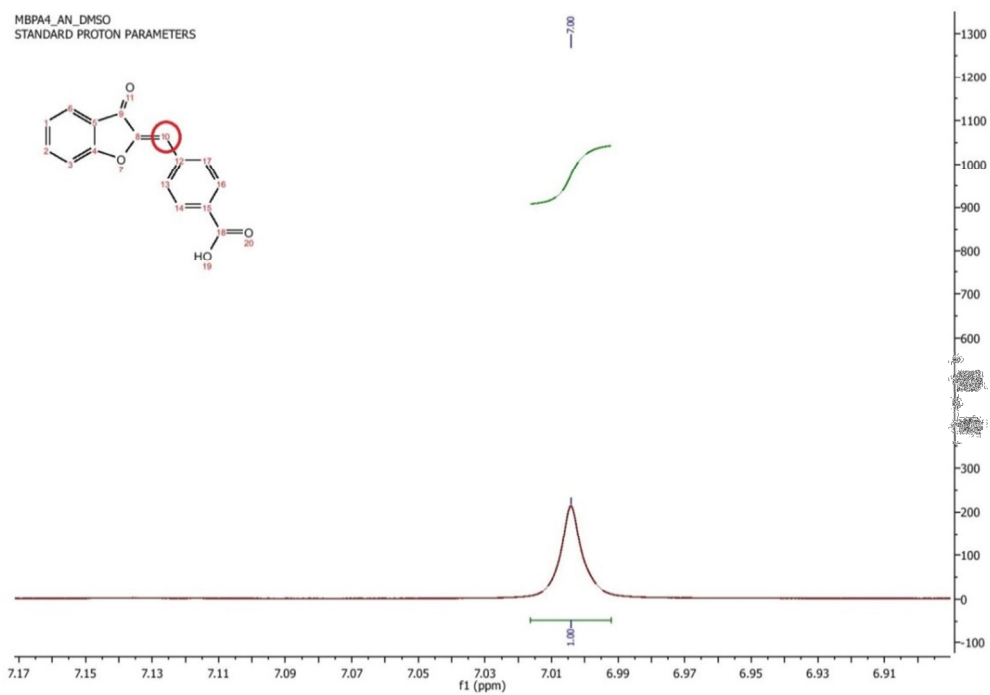
Στην Εικόνα 31 παρουσιάζεται το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR (600 MHz, DMSO) της ένωσης **8a** σε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO).

MBPA4_AN_DMSO
STANDARD PROTON PARAMETERS



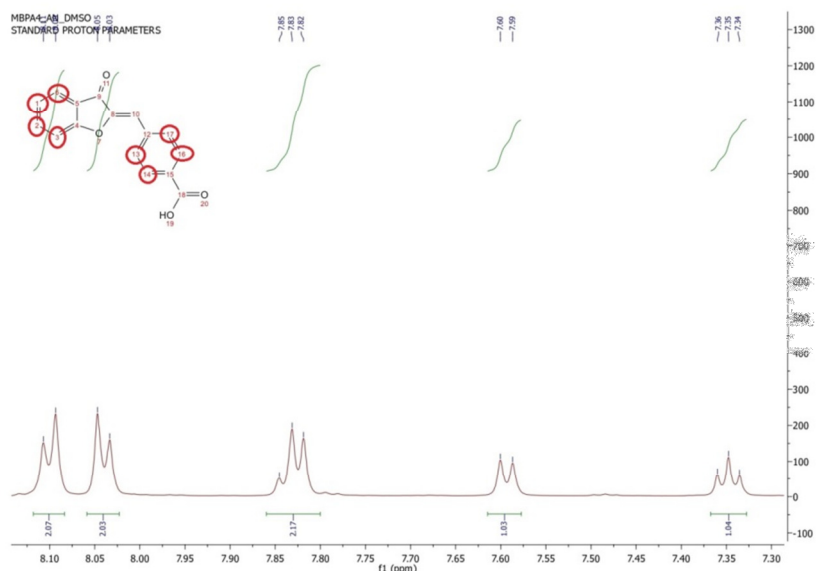
Εικόνα 31: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8a

- Το βασικό χαρακτηριστικό των ωρονών είναι η ύπαρξη ενός πρωτονίου του διπλού δεσμού στη σύνδεση του βενζοφουρανικού με τον αρωματικό δακτύλιο B, όπου εμφανίζεται με μια απλή κορυφή στα 7,0 ppm. (Εικόνα 32).



Εικόνα 32: Πρωτόνιο εξωκυκλικού διπλού δεσμού στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8a

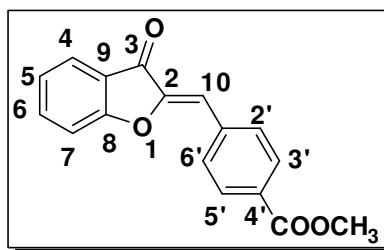
- Όσον αφορά τα αρωματικά πρωτόνια, στα 8,10 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με $J = 8,4$ Hz, η οποία ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια τα H_3' και H_5' . Στα 8,05 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με $J = 8,4$ Hz η οποία ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια, τα πρωτόνια H_2' και H_6' . Στα 7,84 ppm εμφανίζεται μια που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια, τα πρωτόνια H_4 και H_5 . Το πρωτόνιο H_7 εμφανίζει σήμα στα 7,60 ppm με διπλή κορυφή. Στα 7,35 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή που αντιπροσωπεύει το πρωτόνιο H_6 λόγω σύζευξης με τα πρωτόνια H_5 και H_7 με $J = 7,2$ Hz (Εικόνα 33).



Εικόνα 33: Αρωματικά πρωτόνια στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **8a**

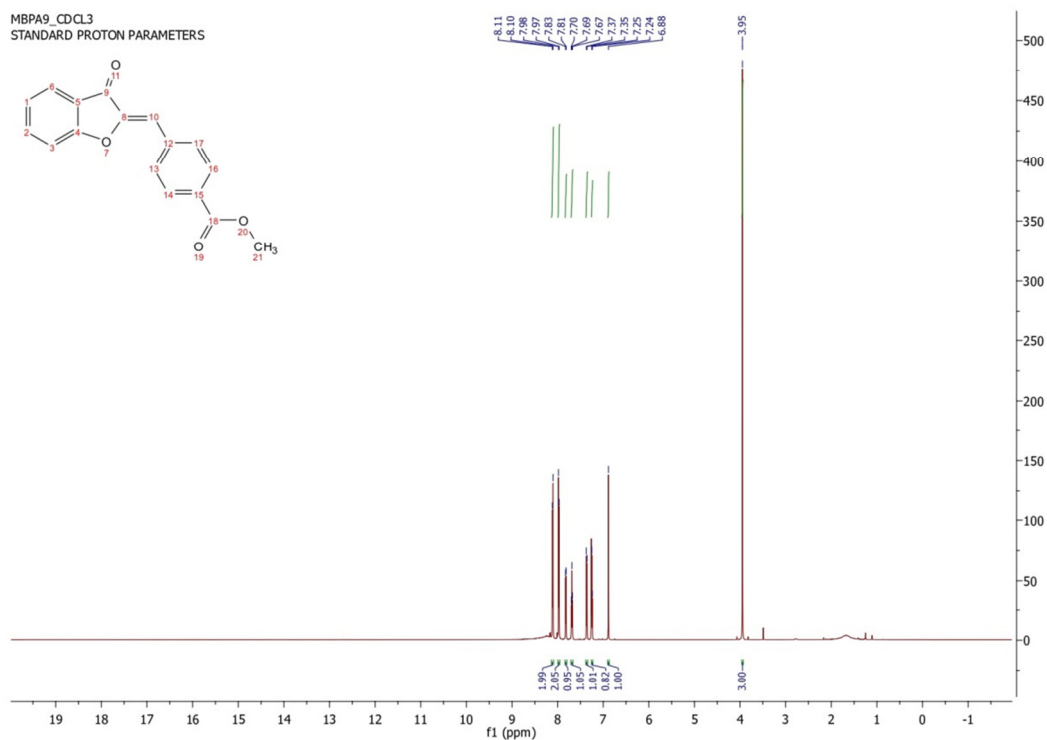
Το υδρογόνο της καρβοξυλομάδας είναι αρκετά ευκίνητο και για αυτό το λόγο δεν είναι εμφανές στο φάσμα.

10.2.3.2. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ 4'-ΚΑΡΒΟΞΥ ΩΡΟΝΗΣ (**9a**)



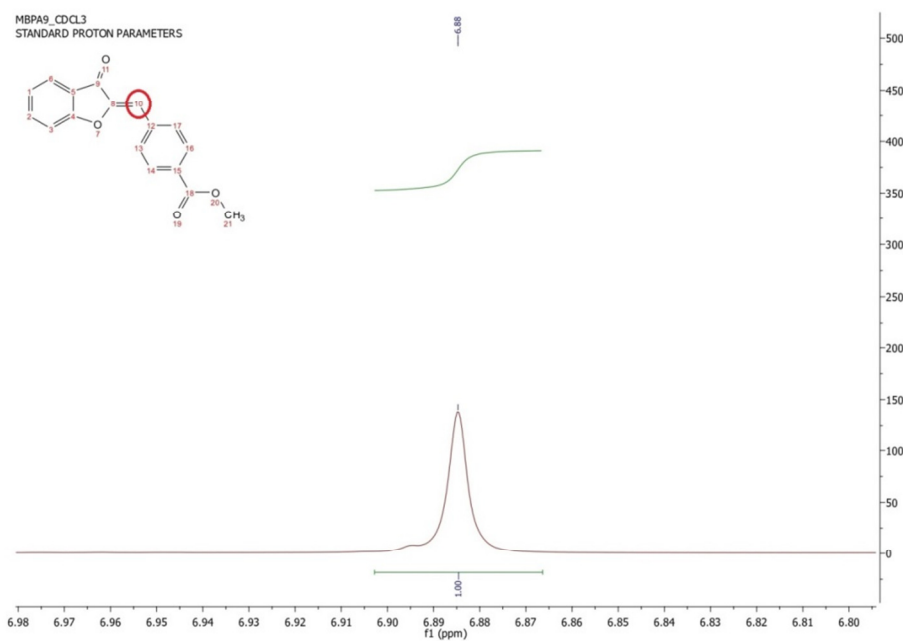
Σχήμα 71: Δομή της ένωσης **9a**

Στην Εικόνα 34 παρουσιάζεται το φάσμα πρωτονίου ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) της ένωσης **9a** σε δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3).



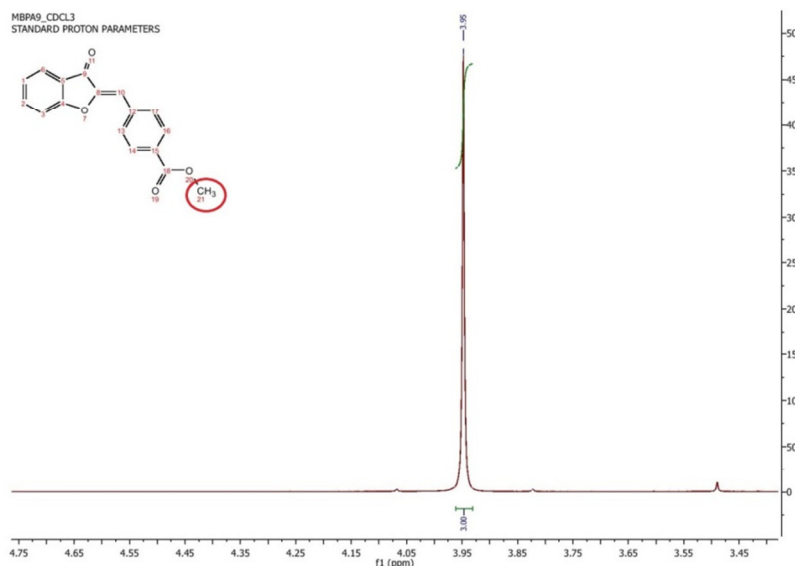
Εικόνα 34: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9a

- Το πρωτόνιο διπλού δεσμού στη σύνδεση του βενζοφουρανικού με τον αρωματικό δακτύλιο B εμφανίζεται με μια απλή κορυφή στα 6,89 ppm (Εικόνα 35).



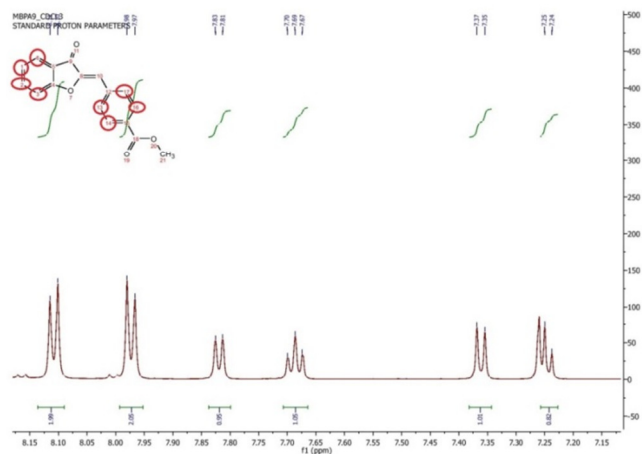
Εικόνα 35: Βινυλικό πρωτόνιο στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9a

- Για την ταυτοποίηση των εστεροποιημένων ωρονών αναμένεται η ύπαρξη κορυφής στο φάσμα η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της εστεροποιημένης πλέον καρβοξυλομάδας. Σε υψηλότερα πεδία και συγκεκριμένα στα 3,95 ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια της ομάδας COOCH_3 , ως τα πιο προστατευμένα (Εικόνα 36).



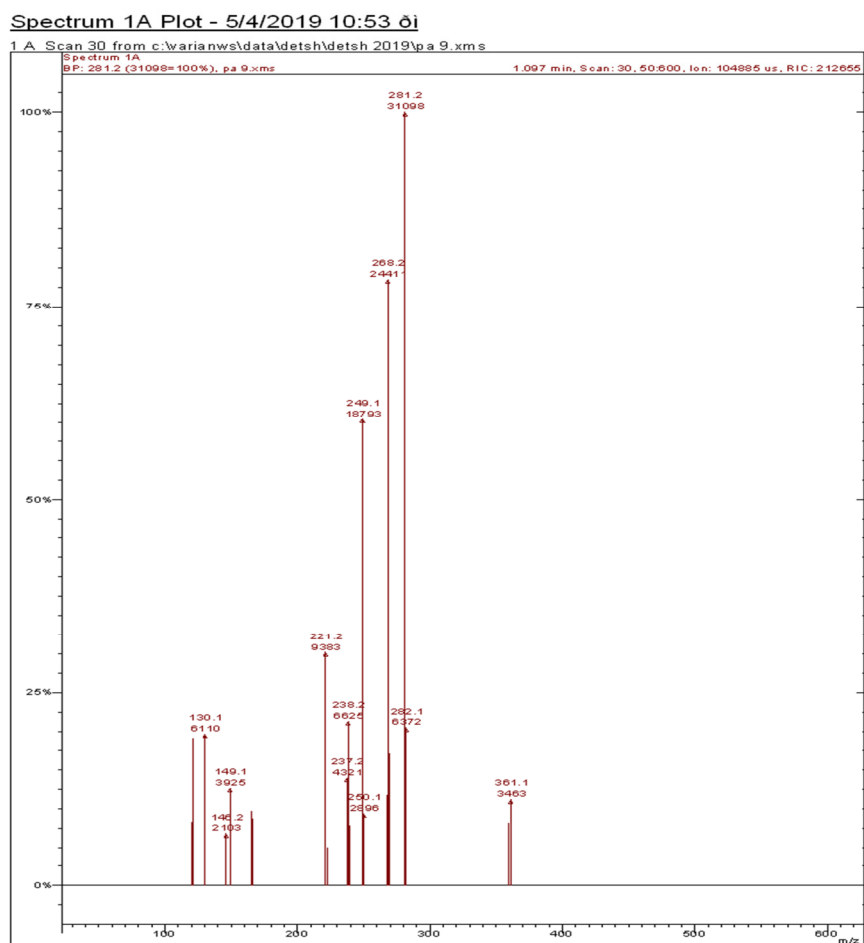
Εικόνα 36: Τα τρία πρωτόνια της ομάδας $-\text{COOCH}_3$ στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9a

- Όσον αφορά τα αρωματικά υδρογόνα στα 8,11 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με $J = 8,4$ Hz, η οποία ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια, τα H_3 και H_5 . Στα 7,97 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης $J = 8,4$ Hz που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και οφείλεται στα πρωτόνια H_2 και H_6 . Τα πρωτόνια H_4 και H_5 εμφανίζονται στα 7,82 και 7,69 ppm αντίστοιχα. Το πρωτόνιο H_7 εμφανίζεται στα 7,36 ppm ως διπλή κορυφή. Στα 7,24 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο, το H_6 (Εικόνα 37).



Εικόνα 37: Αρωματικά πρωτόνια στο μεγενθυμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **9a**

Για την πλήρη ταυτοποίηση του μορίου **9a**, αναλύθηκε και το φάσμα μάζας του (Εικόνα 38). Το **9a** έχει μοριακό βάρος 280 g/mol. Συναντάμε δύο κορυφές, m/z 281 $[\text{M}+1]^+$ 100% και m/z 282 $[\text{M}+2]^+$ 22,5%. Η κορυφή m/z 221 30% αντιστοιχεί στο θραύσμα $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2^+$, το οποίο προέκυψε από την απώλεια της ομάδας COOCH_3 .



Εικόνα 38: Φάσμα MS της ένωσης **9a**

10.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΣΥΝΤΙΘΕΜΕΝΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΣΤΟ UV-VIS

Για το χαρακτηρισμό της δομής των ενώσεων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε και φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-VIS). Όλες οι ενώσεις διαλύθηκαν σε DMSO και χρησιμοποιήθηκαν συγκεντρώσεις 1000 μ M, 500 μ M, 250 μ M.

Η μελέτη της απορρόφησης των κιναζολινονών και των φλαβονοειδών στην περιοχή 280-400 nm κρίνεται απαραίτητη για την πρόβλεψη της ακτινοβολίας στην οποία θα φωτοβοληθούν κατά την μετέπειτα εξέταση της φωτοδιασπαστικής τους ικανότητας. Συγκεκριμένα, η φωτοβόληση πραγματοποιείται στις παρακάτω περιοχές μήκους κύματος:

- UV-B ακτινοβολία, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 280-315 nm
- UV-A ακτινοβολία, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 315-400 nm
- Ορατή ακτινοβολία, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 400-800 nm

10.3.1. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ

Με βάση τις κορυφές απορρόφησης των κιναζολινονών και των παραγώγων τους στο UV-VIS, προβλέπεται στον Πίνακα 9 η ακτινοβολία που θα χρησιμοποιηθεί κατά τη μελέτη της πιθανής φωτοδιασπαστικής ικανότητας των μορίων.

Πίνακας 9: Ακτινοβολίες φωτοβόλησης κιναζολινονών

ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗ	ΜΟΡΙΑ					
ΣΤΟ UV-B	3b	3c	3d	4a	4b	4c
ΣΤΟ UV-A	3d	4a	4b	4c		
ΣΤΟ ΟΡΑΤΟ	4b					

10.3.2. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

Με βάση τις κορυφές απορρόφησης των φλαβονοειδών στο UV-VIS, προβλέπεται στον Πίνακα 10 η πλησιέστερη ακτινοβολία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη μελέτη της φωτοδιασπαστικής ικανότητας των μορίων στο DNA.

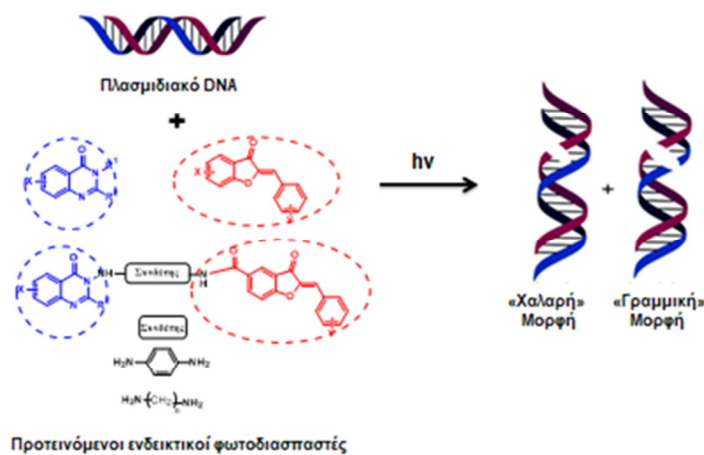
Πίνακας 10: Ακτινοβολίες φωτοβόλησης φλαβονοειδών

ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗ	ΜΟΡΙΑ					
ΣΤΟ UV-B	7a	8a	8b	8c	8d	9a
ΣΤΟ UV-A	8a	8b	8c	8d	9a	
ΣΤΟ ΟΡΑΤΟ	8b			8c		

10.4. ΕΡΓΑΣΙΑ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας ήταν η σύνθεση μιας σειράς κιναζολινονών και φλαβονοειδών, η ταυτοποίηση τους και η ανάλυση των βιολογικών και φαρμακευτικών δράσεων τους. Ακόμη, στόχος της συγκεκριμένης μελέτης αποτέλεσε και η σύνθεση υβριδικών μορίων κιναζολινονών-φλαβονοειδών και η βιολογική τους μελέτη. Την παρούσα χρονική στιγμή τα δύο πρώτα μέρη του σχεδιασμού, συγκεκριμένα η σύνθεση των κιναζολινονών, χαλκονών και ωρονών καθώς και η ταυτοποίηση τους έχουν ολοκληρωθεί με επιτυχία.

Υπό εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη της φωτοδιασπαστικής ικανότητας των ενώσεων με το DNA σε συνεργασία με το Εργαστήριο Οργανικής Βιολογικής Χημείας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων, του Τμήματος Βιολογίας και Γενετικής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Δ.Π.Θ.).



Εικόνα 39: Μελέτη των ενώσεων ως προς την ικανότητα φωτοδιάσπασης στο DNA

Απαραίτητη προϋπόθεση για τις ενώσεις που θα λειτουργήσουν ως πιθανοί φωτοδιασπαστές είναι η ύπαρξη ενός είδους αγκιστείας με το DNA όπως για παράδειγμα παρεμβολή (intercalation). Επομένως, θα πραγματοποιηθεί η μελέτη της αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA με φασματοσκοπική μέθοδο χρησιμοποιώντας το calf thymus DNA (ct-DNA). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, η σταδιακή προσθήκη διαλύματος ct-DNA σε διάλυμα της ουσίας οδηγεί σε μεταβολή της απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας ως αποτέλεσμα της ισχυρής αλληλεπίδρασης μεταξύ των ηλεκτρονιακών καταστάσεων του χρωμοφόρου μορίου και των βάσεων του DNA.

Σημειώνεται ότι οι ωρόνες δεν έχουν μελετηθεί ποτέ ξανά ως προς τη φωτοδιασπαστική τους ικανότητα.

Στο άμεσο μέλλον, θα πραγματοποιηθεί ακόμη η *in vitro* αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης των αναλόγων των ωρονών που παρασκευάστηκαν. Συγκεκριμένα, θα εξεταστεί η ικανότητα αυτών των μορίων να εξουδετερώνουν τα μόρια ελευθέρων ριζών του DPPH.

Τέλος, προβλέπεται η συνέχιση των προσπαθειών για τη σύνθεση νέων καθαρών υβριδικών μορίων κινολινονών-φλαβονοειδών που μπορούν να λειτουργήσουν ως πιθανοί φωτοδιασπαστές (Εικόνα 39).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Συμπερασματικά, στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία επιτεύχθηκε η σύνθεση μιας σειράς κιναζολινονών και φλαβονοειδών. Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά τα αποτελέσματα για κάθε μια κατηγορία ενώσεων ξεχωριστά.

11.1. BENZOΞΑΖΙΝΟΝΕΣ

Εργαστηριακά συντέθηκαν **5** μόρια βενζοξαζινόνης (**2a-2e**) με διαφορετικές υποκαταστάσεις στις θέσεις 2, 6 και 7 (Πίνακας 11). Οι βενζοξαζινόνες είναι ευαίσθητα μόρια, τα οποία υδρολύονται εύκολα και για αυτό το λόγο πρέπει να μελετώνται και να χρησιμοποιούνται μέσα σε λίγες ώρες μετά τη σύνθεσή τους.

11.2. ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ

Εργαστηριακά συντέθηκαν **7** μόρια κιναζολινόνης (**3a-3d, 4a-4c**) με διαφορετικές υποκαταστάσεις στις θέσεις 2, 3, 6 και 7 (Πίνακας 10). Τα μόρια της κιναζολινόνης είναι σταθερά και φυλάσσονται σε κανονικές συνθήκες εργαστηρίου (25°C, 1 atm) έως ότου μελετηθούν τα χαρακτηριστικά τους. Από τα **7** αυτά μόρια τα **5** είναι νέα (**3b, 3d, 4a, 4b, 4c**) και δεν υπάρχουν προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές για τη σύνθεσή τους. Πραγματοποιήθηκε ακόμη μελέτη της σύνθεσης και μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας όπου είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι επιτεύχθηκε μείωση του χρόνου της αντίδρασης, αύξηση των αποδόσεων και τα προϊόντα ελήφθησαν σε υψηλή καθαρότητα, κάτι που αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα στην περαιτέρω επεξεργασία.

11.3. ΧΑΛΚΟΝΕΣ

Εργαστηριακά συντέθηκε **1** μόριο χαλκόνης (**7a**) με υποκαταστάσεις υδροξυλίου και καρβοξυλίου στις θέσεις 2' και 4 αντίστοιχα (Πίνακας 11). Φυλάσσεται σε κανονικές συνθήκες εργαστηρίου (25 °C, 1 atm).

11.4. ΩΡΟΝΕΣ & ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥΣ

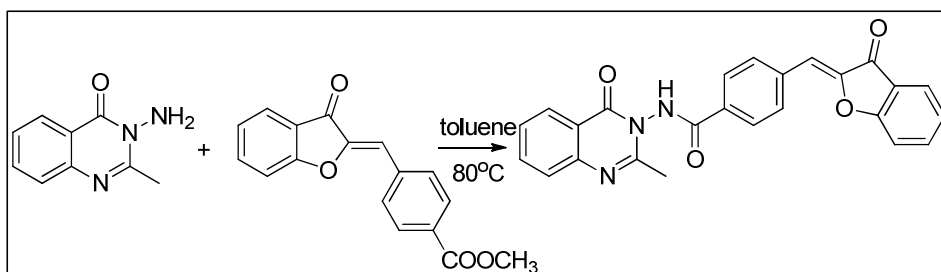
Εργαστηριακά συντέθηκαν **6** μόρια ωρόνης (**8a-8e, 9a**) με διαφορετικές υποκαταστάσεις στις θέσεις 4', 5', 4 και 6 (Πίνακας 11). Η εστεροποιημένη ωρόνη (**9a**) αποτελεί καινούργια ένωση, η οποία δεν βασίζεται σε παλαιότερες βιβλιογραφικές αναφορές. Τα μόρια της ωρόνης είναι σταθερά και φυλάσσονται σε κανονικές συνθήκες εργαστηρίου (25°C, 1 atm) έως ότου μελετηθούν τα χαρακτηριστικά τους και οι βιολογικές τους δράσεις.

11.5. ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

Ένας από τους αρχικούς στόχους της εργασίας ήταν ο συνδυασμός των κιναζολινονών και των φλαβονοειδών για τη δημιουργία υβριδικών μορίων. Στην πορεία αυτής της προσπάθειας προέκυψαν πολλές δυσκολίες, οι οποίες όμως αξίζει να αναφερθούν.

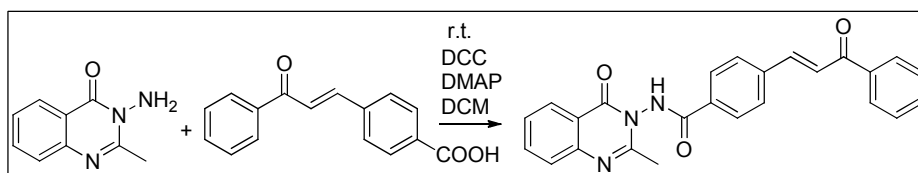
11.5.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗΣ-ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΩΡΟΝΗΣ

Αρχικά πραγματοποιήθηκαν δοκιμές για τη σύνθεση νέων υβριδικών μορίων διαφορετικά υποκατεστημένων κιναζολινονών και εστεροποιημένης ωρόνης σε αναλογία 1,5:1 με τη χρήση διαλύτη τολουολίου στους 80°C (Σχήμα 72). Αυτή η μέθοδος σύνθεσης δεν είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα.

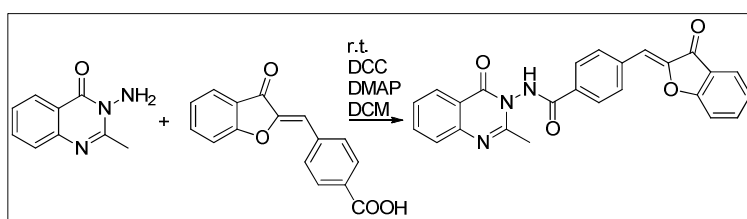


Σχήμα 72: Αντίδραση κιναζολινονής-εστεροποιημένης ωρόνης με προσθήκη τολουολίου

Πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέκυψαν από τη σύνθεση νέων υβριδικών μορίων κατάλληλα υποκατεστημένων κιναζολινονών με τις αντίστοιχες χαλκόνες (Σχήμα 73) καθώς και ωρόνες (Σχήμα 74) με την προσθήκη DCC, DMAP και DCM σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.



Σχήμα 73: Αντίδραση κιναζολινονής-χαλκόνης με προσθήκη DCC, DMAP και DCM



Σχήμα 74: Αντίδραση κιναζολινονής-ωρόνης με προσθήκη DCC, DMAP και DCM

11.6. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΟ UV-VIS

Τα αποτελέσματα της απορρόφησης των συντιθέμενων ενώσεων στο UV-VIS αποκάλυψαν ότι η ακτινοβολία που θα χρησιμοποιηθεί κατά τη μελέτη της πιθανής φωτοδιασπαστικής ικανότητας των μορίων είναι η UV-B για 12 μόρια (3b, 3c, 3d, 4a, 4b, 4c, 7a, 8a, 8b, 8c, 8d και 9a), η UV-A για 9 μόρια (3d, 4a, 4b, 4c, 8a, 8b, 8c, 8d και 9a) και η ορατή για 3 μόρια (4b, 8b και 8c).

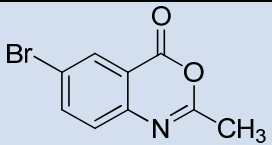
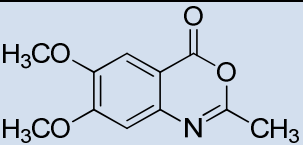
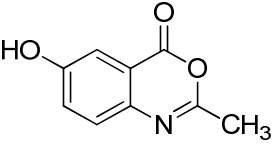
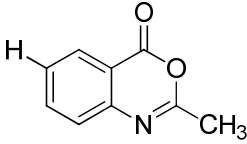
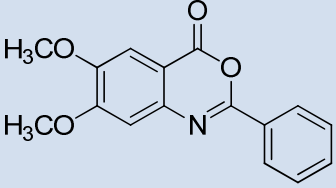
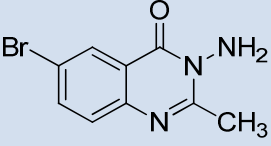
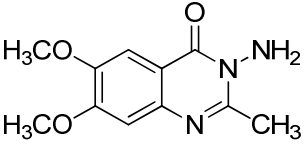
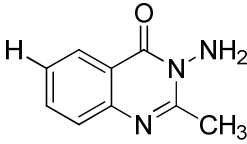
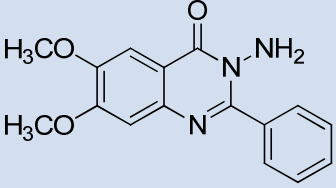
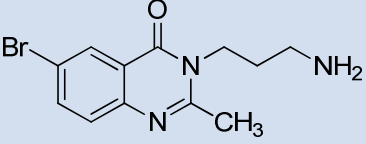
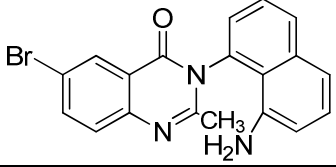
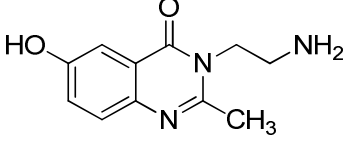
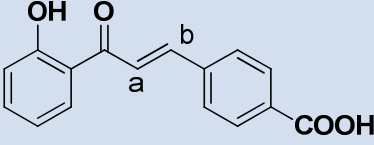
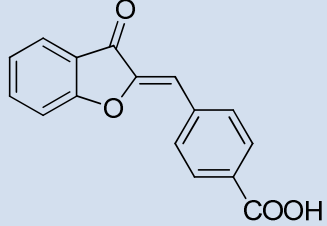
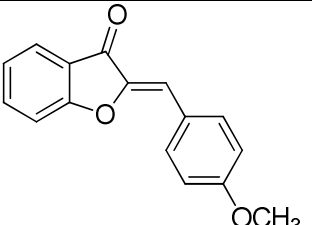
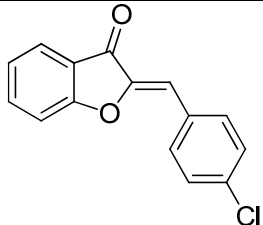
11.7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

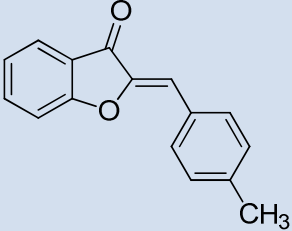
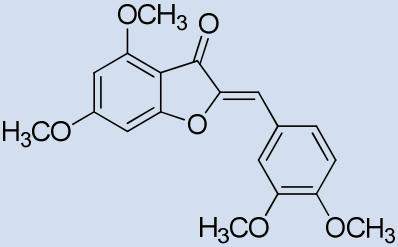
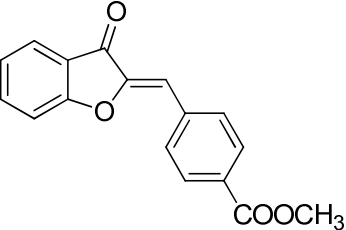
Από την εκπόνηση και τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας προκύπτουν προτάσεις για πιθανή μελλοντική έρευνα.

Αρχικά, στους μελλοντικούς στόχους περιλαμβάνεται η αναζήτηση παραμέτρων ελέγχου (θερμοκρασία, ενέργεια, χρόνος) και η βελτιστοποίηση τους για τη σύνθεση κινάζολινονών και φλαβονοειδών στα μικροκύματα. Ο εμπλουτισμός της «χημικής βιβλιοθήκης» με κινάζολινόνες και ωρόνες με επιλεγμένους υποκαταστάτες ώστε να εμφανίζουν φωτοδιασπαστική ικανότητα στο DNA κρίνεται αναγκαία. Ακόμη, προτείνεται η μελέτη του μηχανισμού με τον οποίο πραγματοποιείται η φωτοδιάσπαση. Τέλος, είναι σημαντική η μελέτη της φωτοδιασπαστικής δράσης επιλεγμένων μορίων σε συνάρτηση με παράγοντες όπως η παρουσία ή όχι οξυγόνου, το pH, η συγκέντρωση και η φύση των υποκαταστατών.

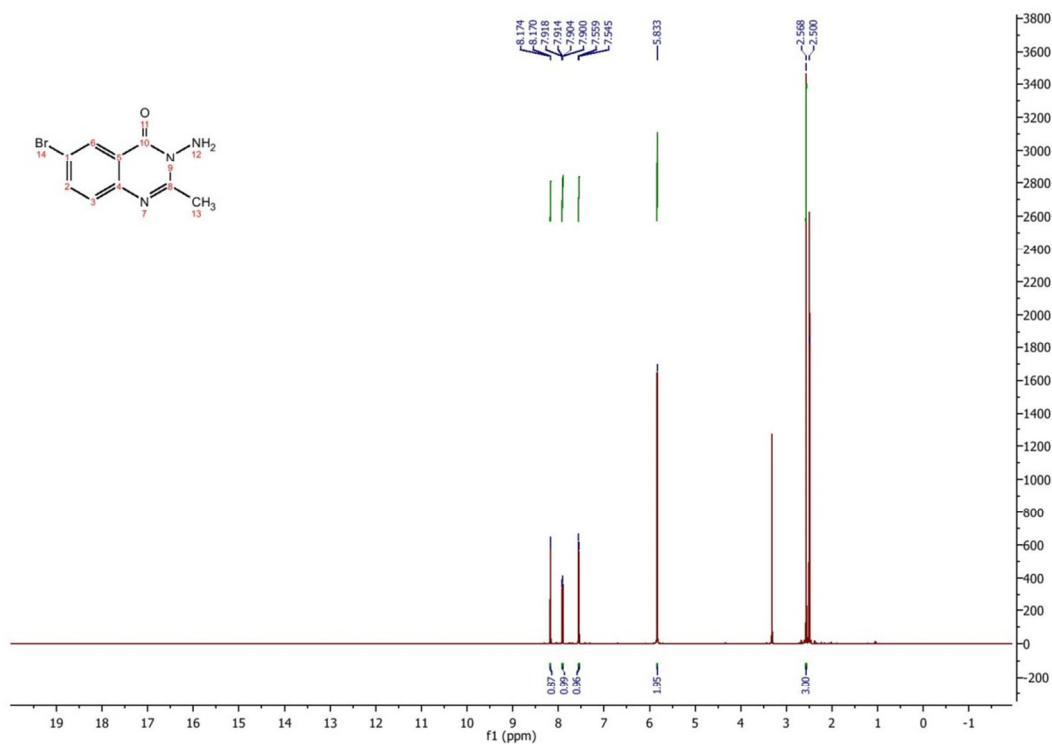
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΝΩΣΕΩΝ

Πίνακας 11: Πίνακας ενώσεων

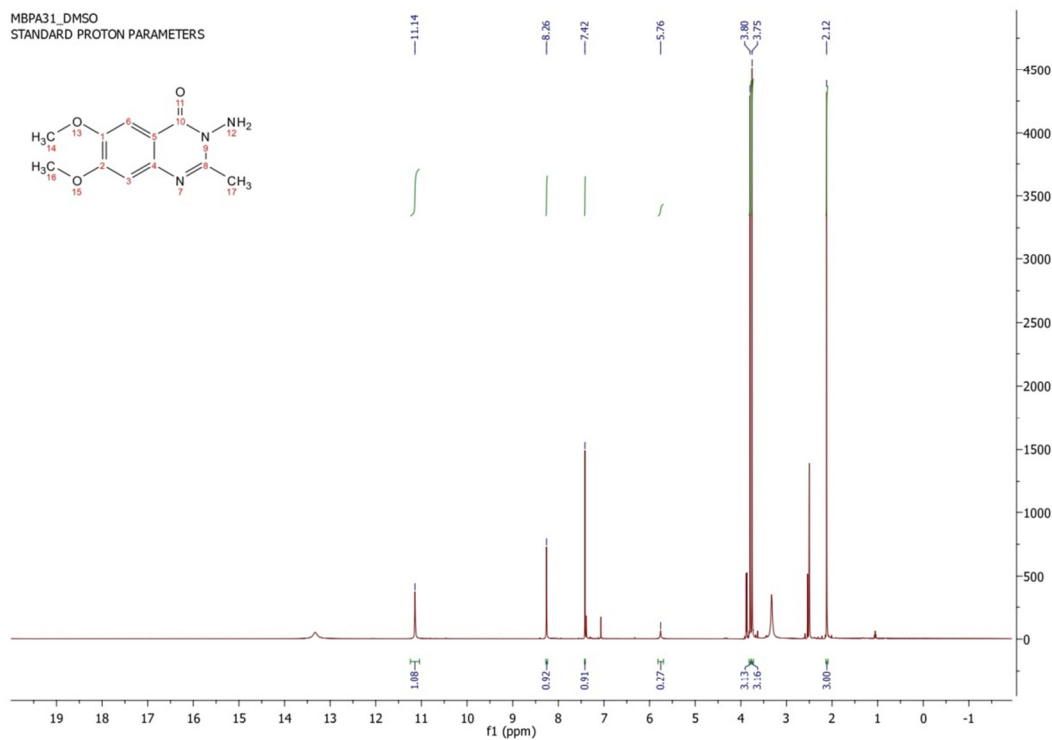
ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ	ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ
2a		2b	
2c		2d	
2e		3a	
3b		3c	
3d		4a	
4b		4c	
7a		8a	
8b		8c	

8d		8e	
9a			

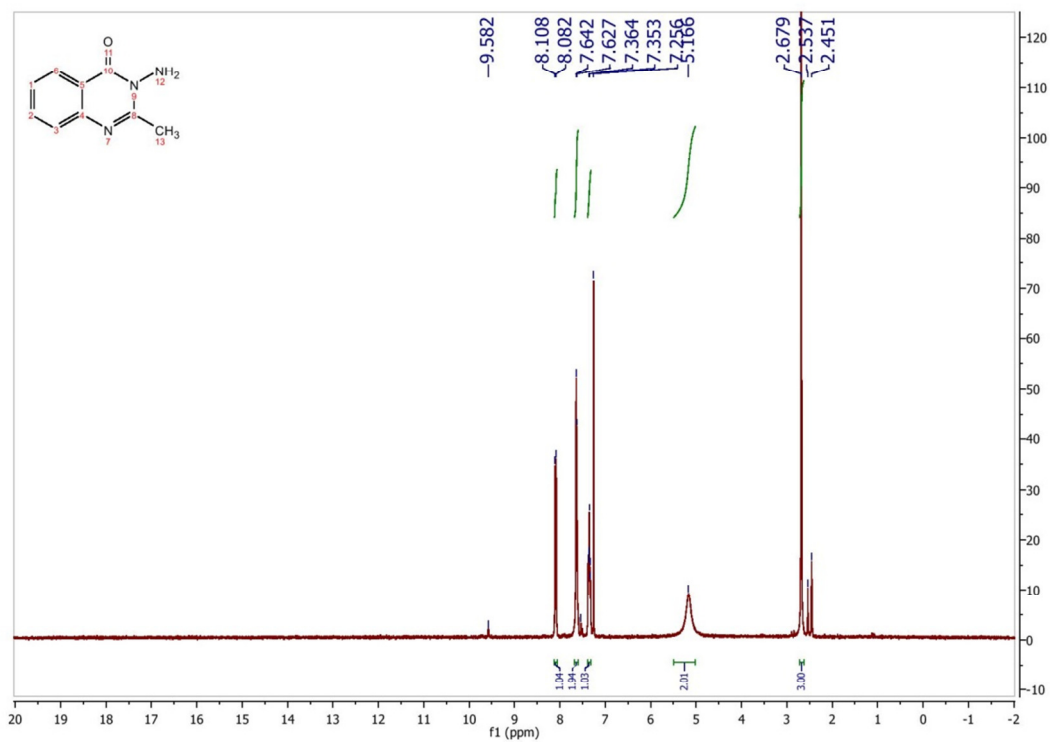
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ ^1H NMR



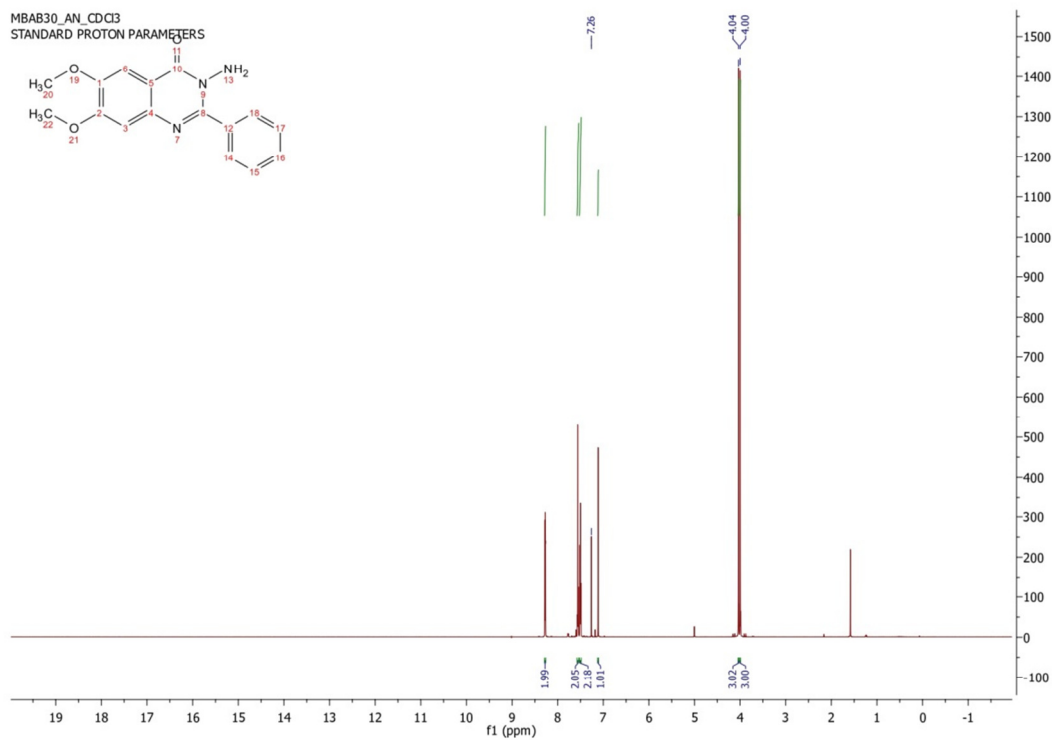
Εικόνα 40: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3a (600 MHz, DMSO)



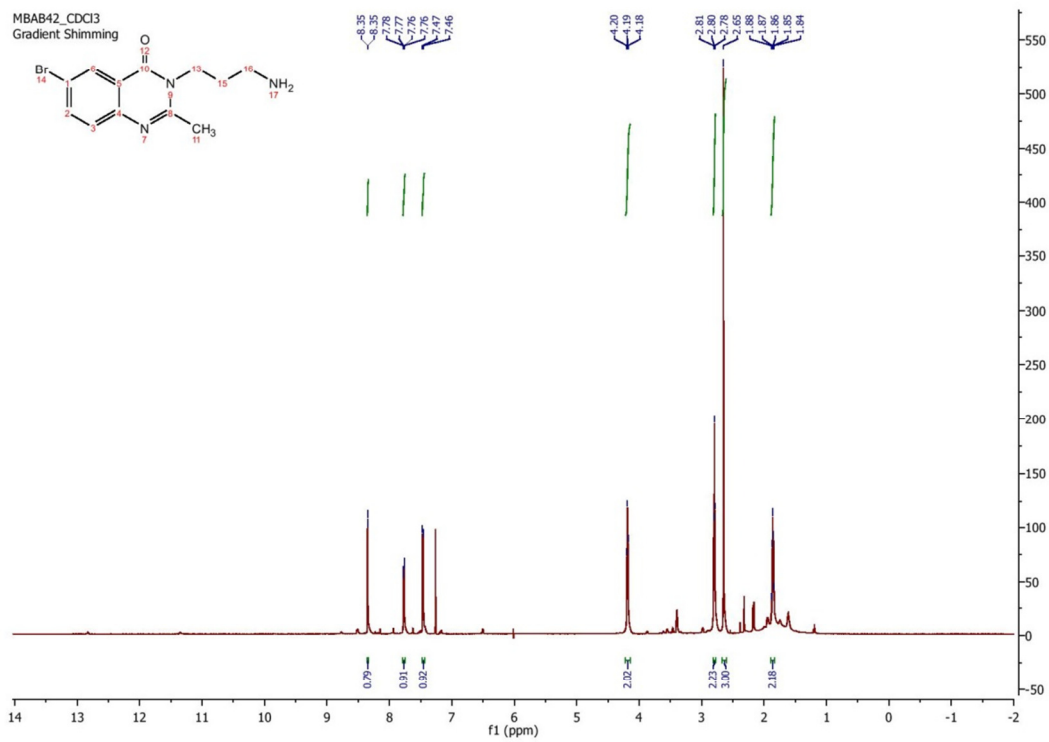
Εικόνα 41: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3b (600 MHz, DMSO)



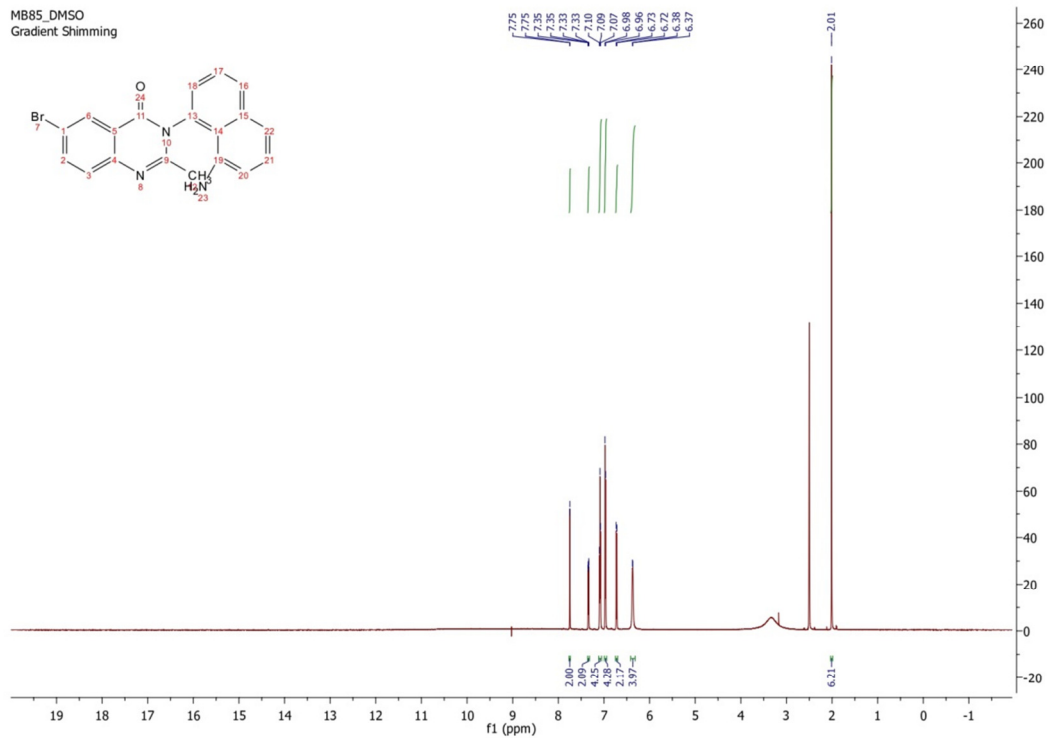
Εικόνα 42: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3c (600 MHz, CDCl_3)



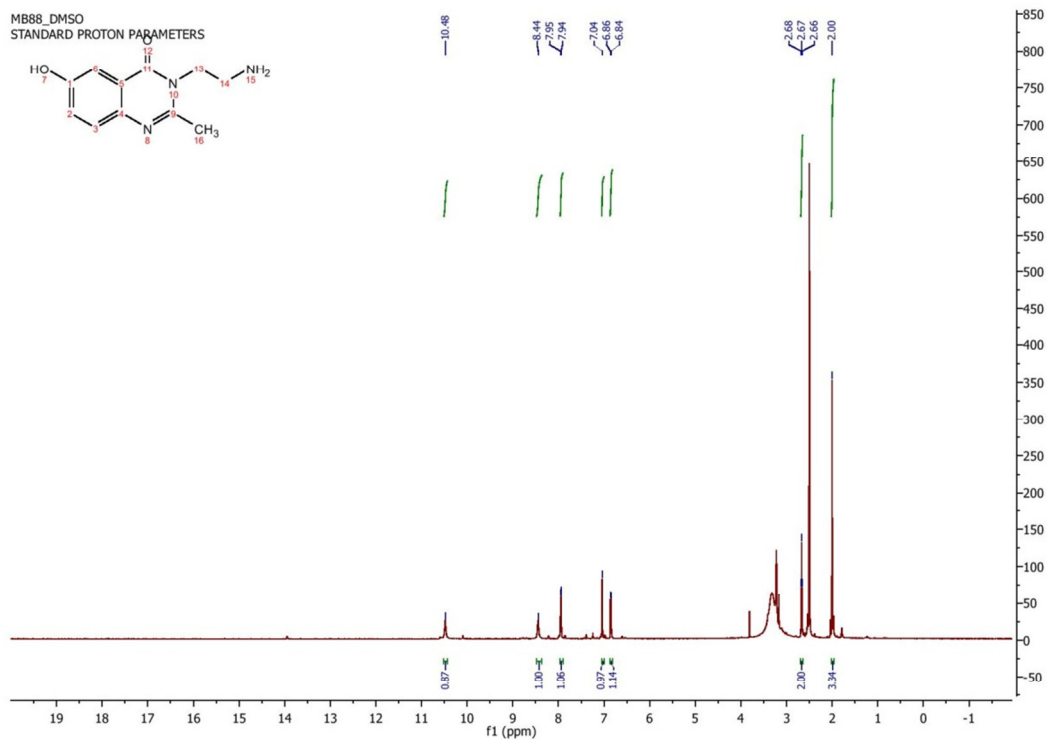
Εικόνα 43: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 3d (600 MHz, CDCl_3)



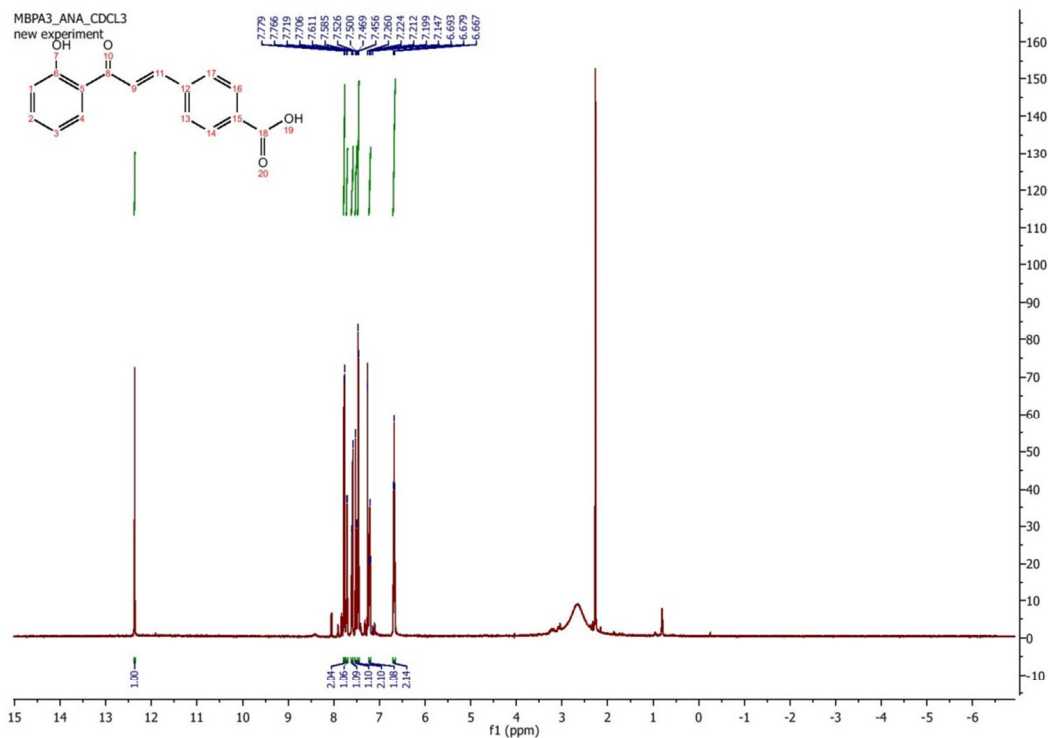
Εικόνα 44: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 4a (600 MHz, CDCl_3)



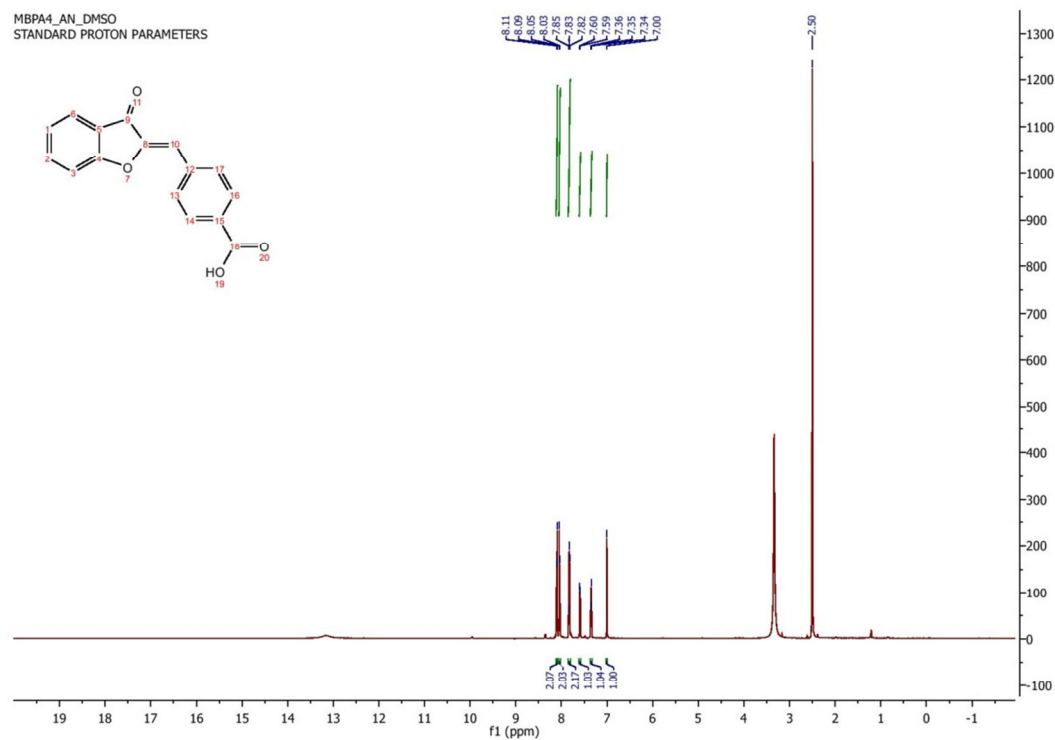
Εικόνα 45: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 4b (600 MHz, DMSO)



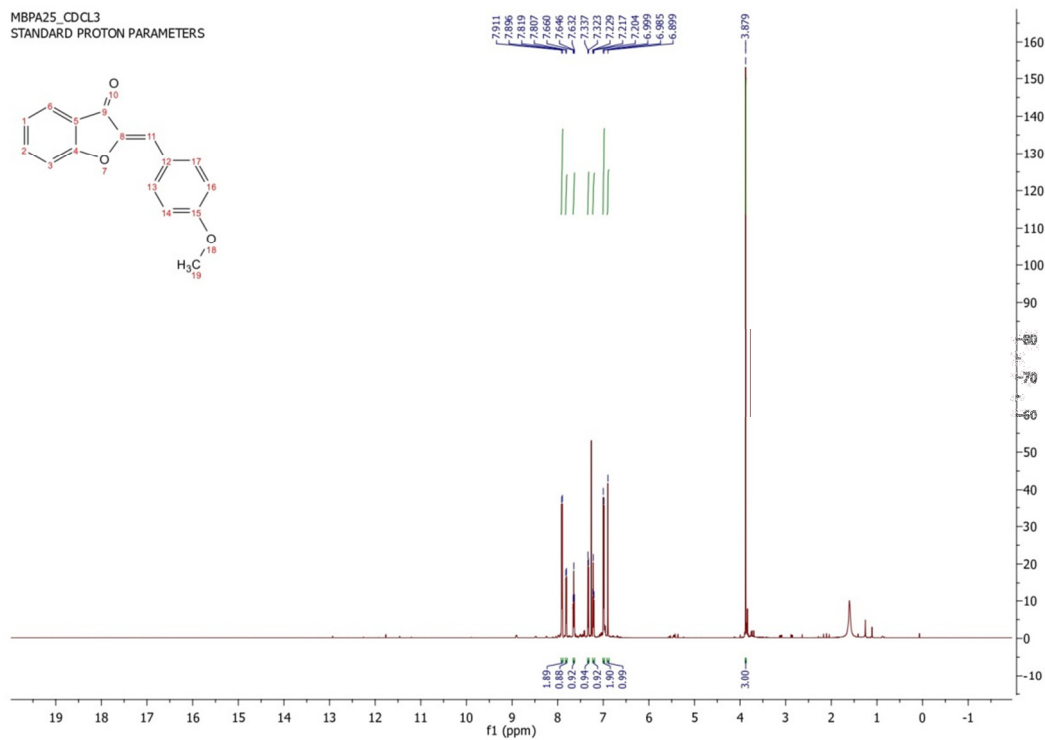
Εικόνα 46: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 4c (600 MHz, DMSO)



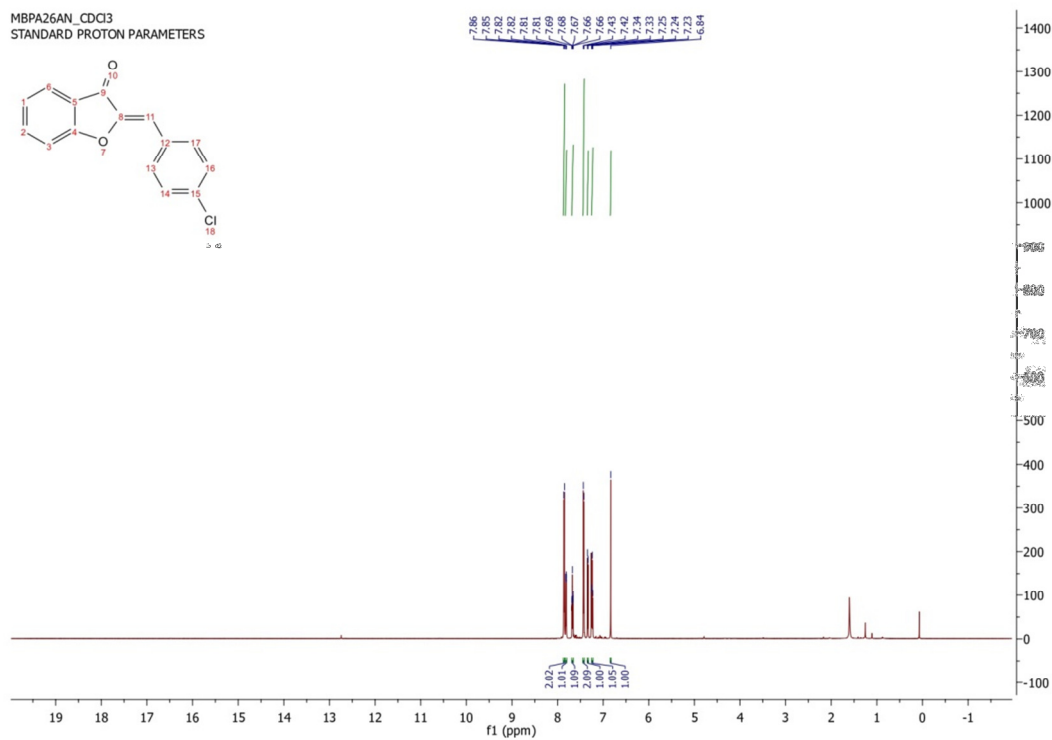
Εικόνα 47: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 7a (600 MHz, CDCl_3)



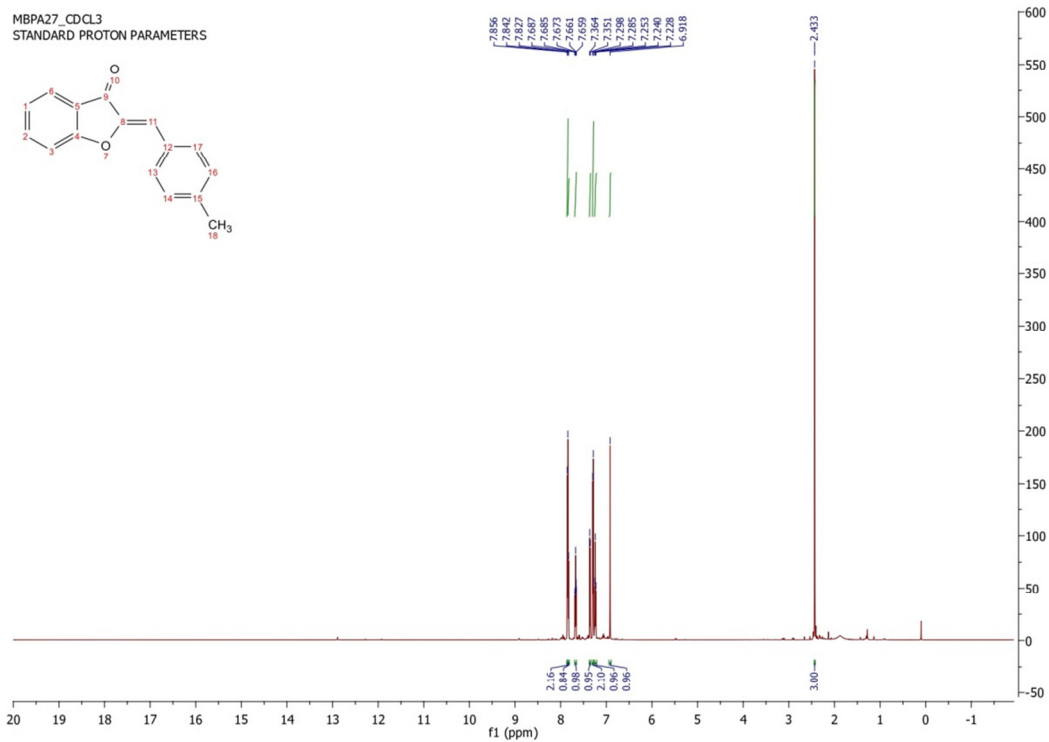
Εικόνα 48: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8a (600 MHz, DMSO)



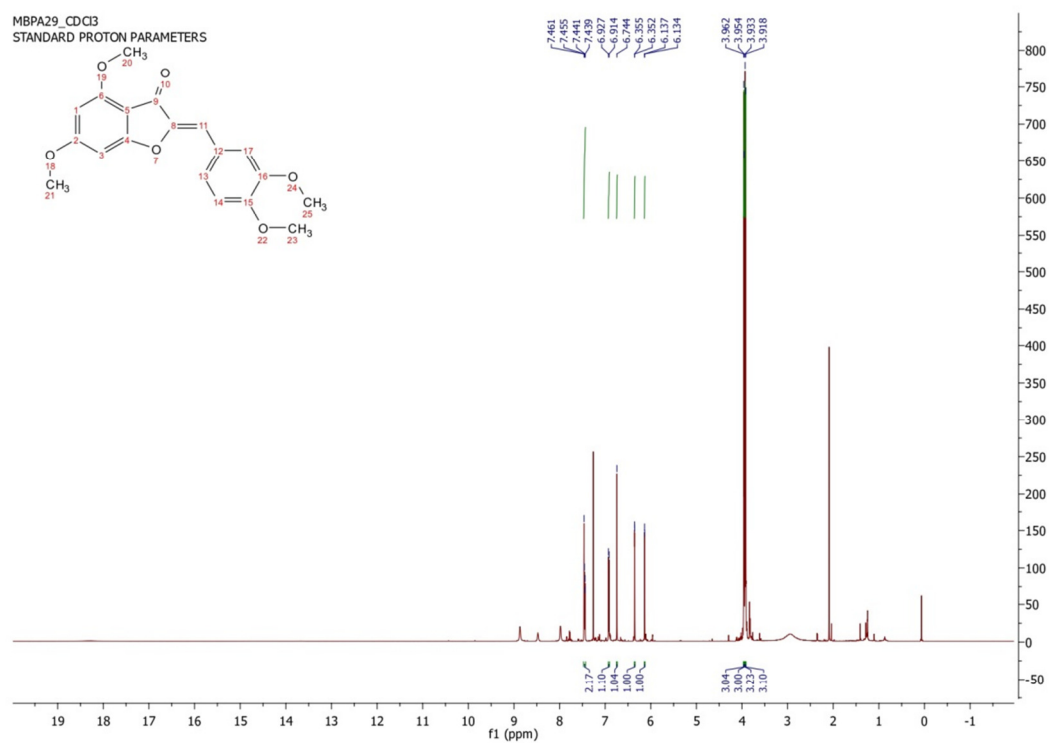
Εικόνα 49: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8b (600 MHz, CDCl_3)



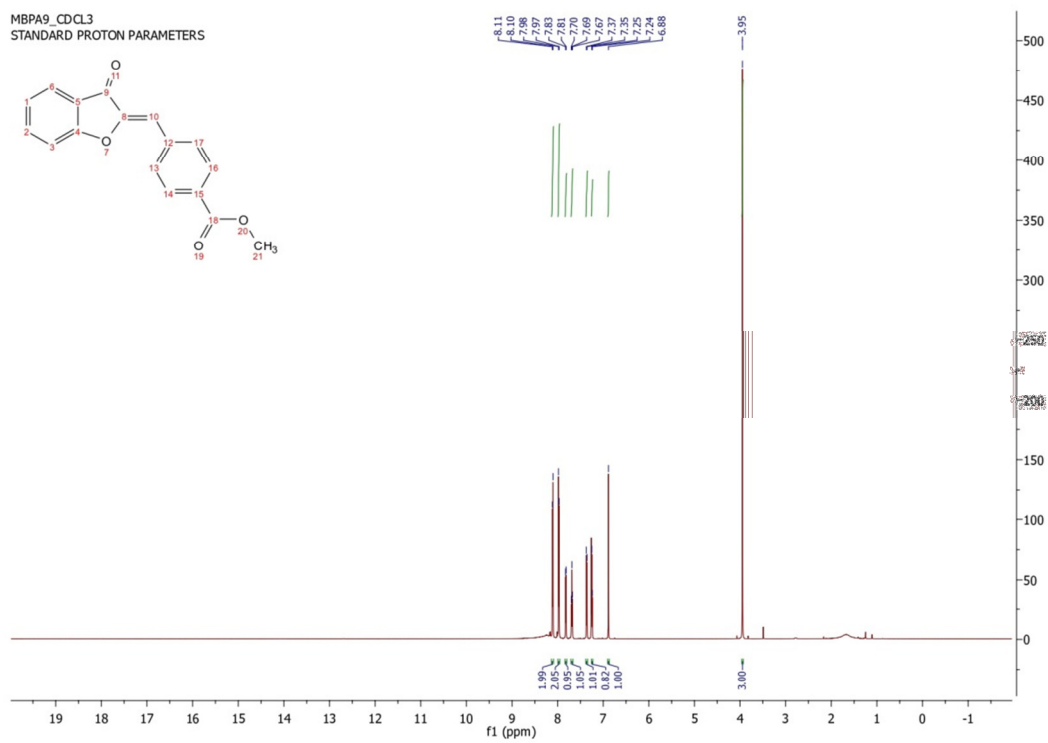
Εικόνα 50: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8c (600 MHz, CDCl_3)



Εικόνα 51: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8d (600 MHz, CDCl_3)



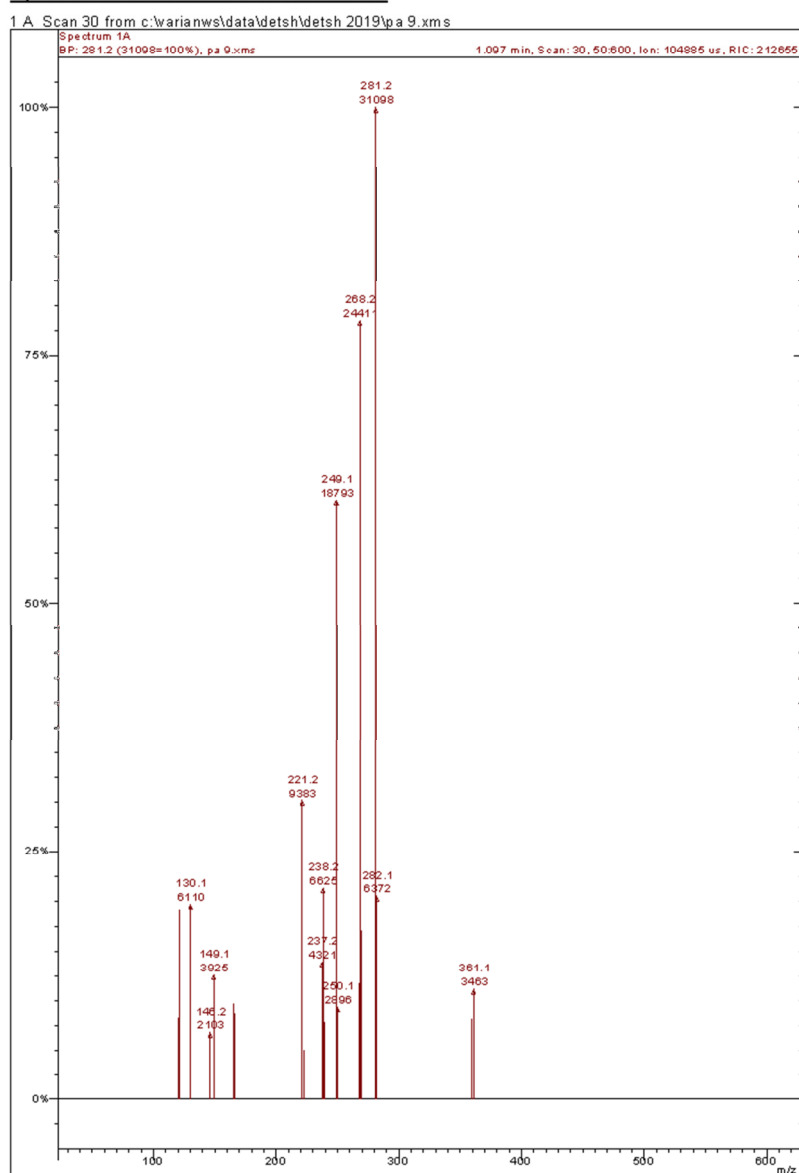
Εικόνα 52: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 8e (600 MHz, CDCl_3)



Εικόνα 53: Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 9a (600 MHz, CDCl_3)

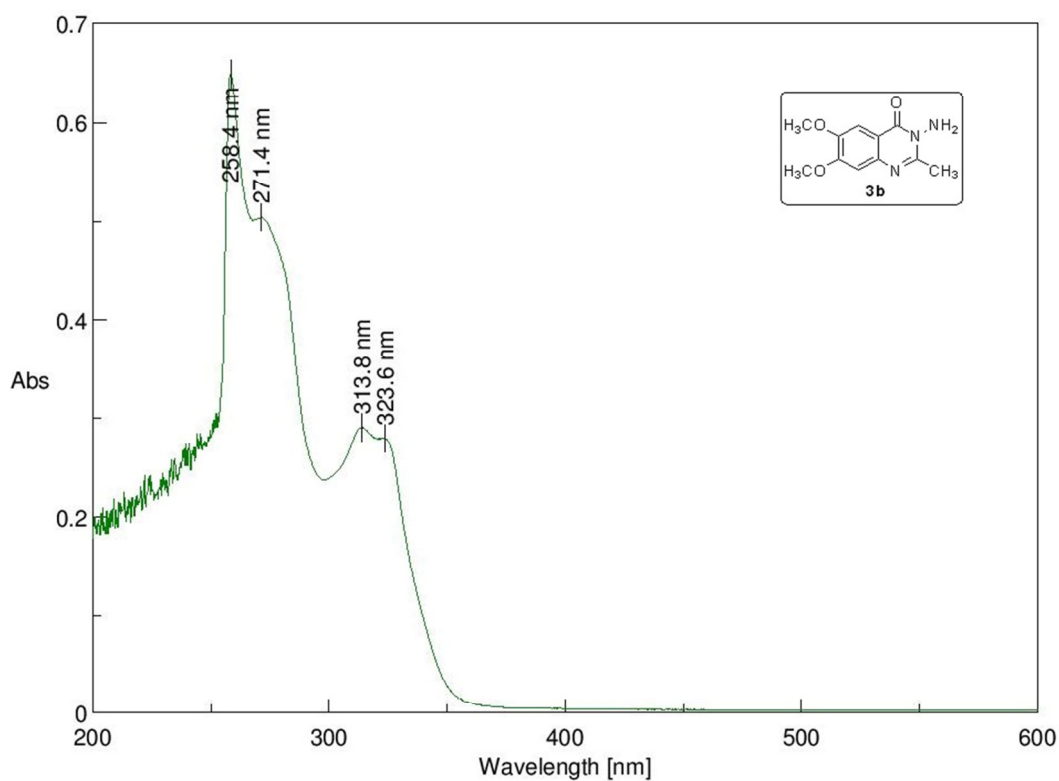
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. ΦΑΣΜΑ MS

Spectrum 1A Plot - 5/4/2019 10:53 δι

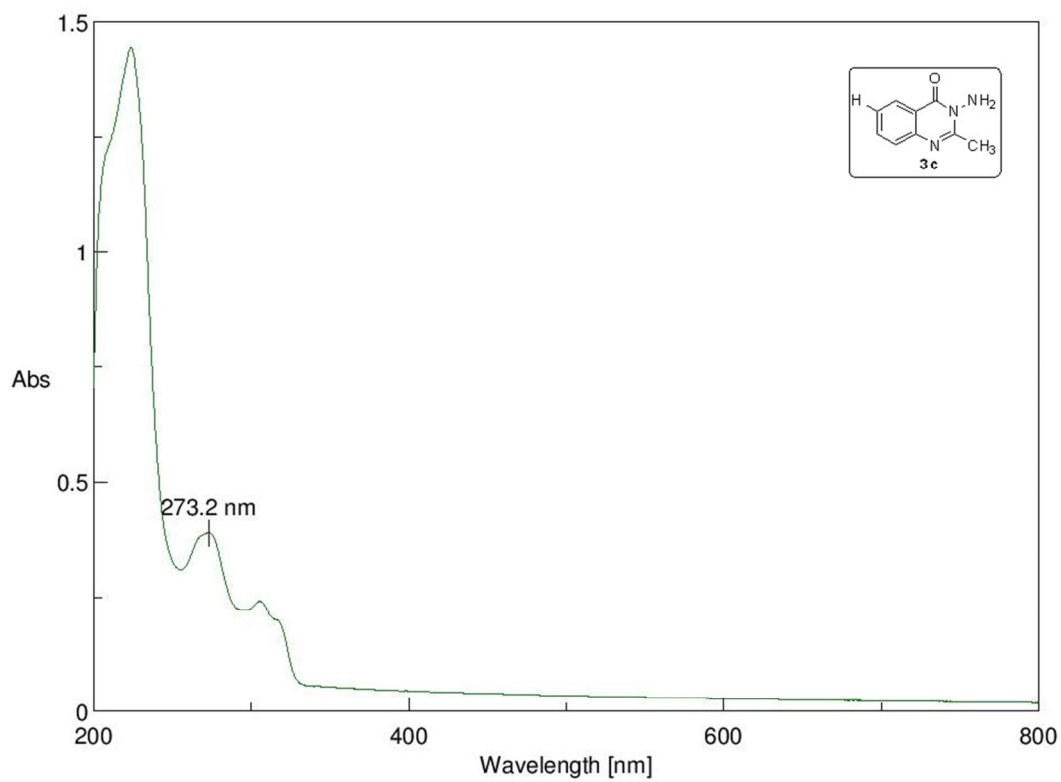


Εικόνα 54: Φάσμα MS της ένωσης 9a

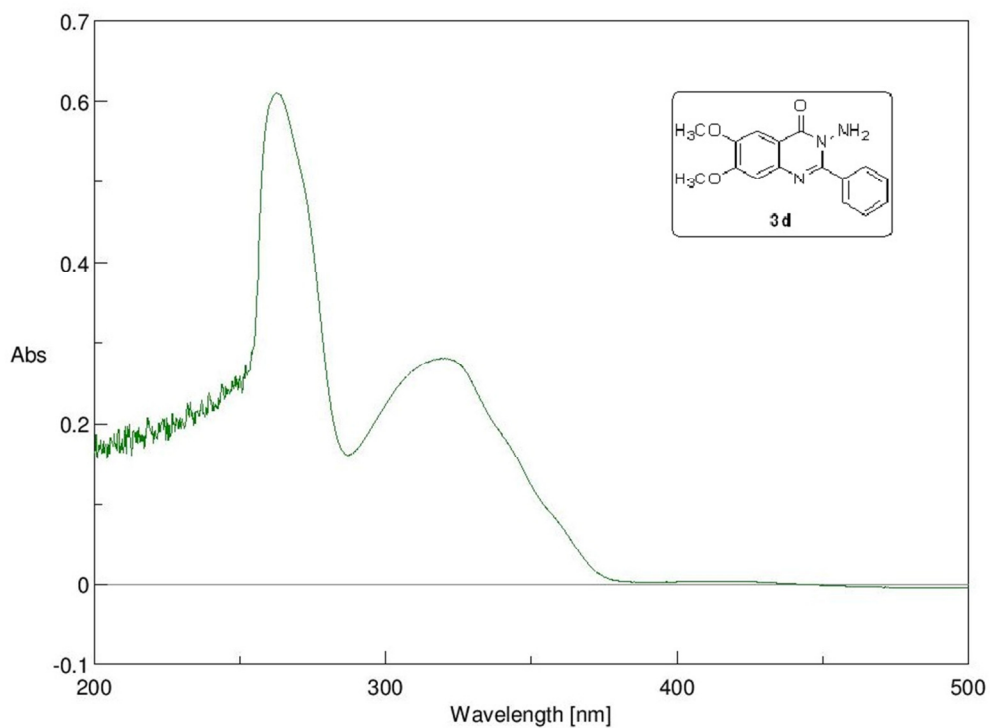
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV. ΦΑΣΜΑΤΑ UV-VIS



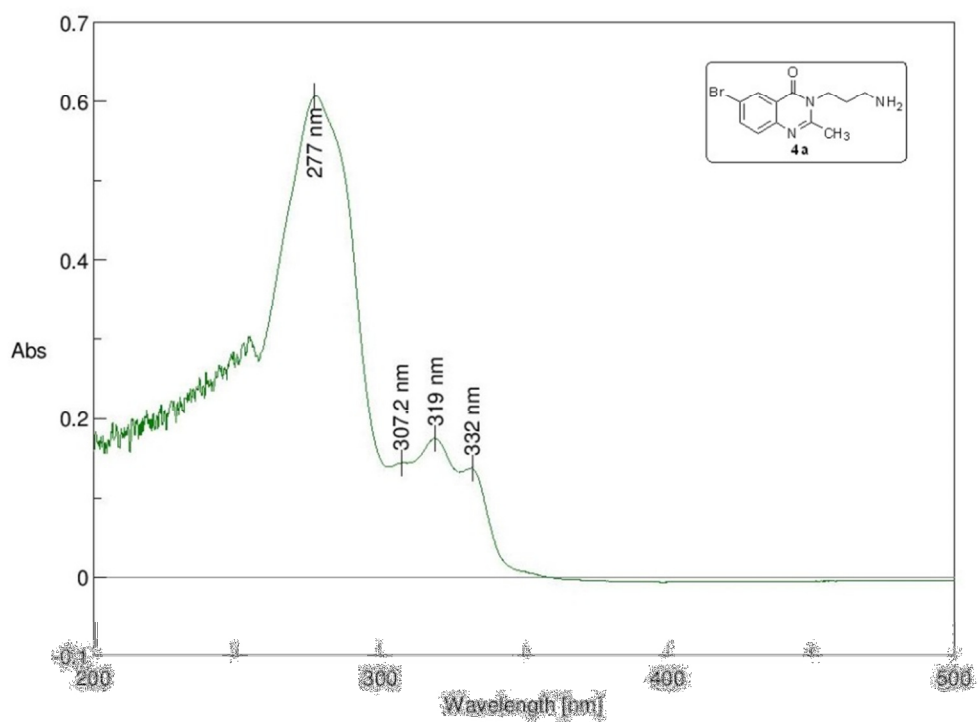
Εικόνα 55: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 3b



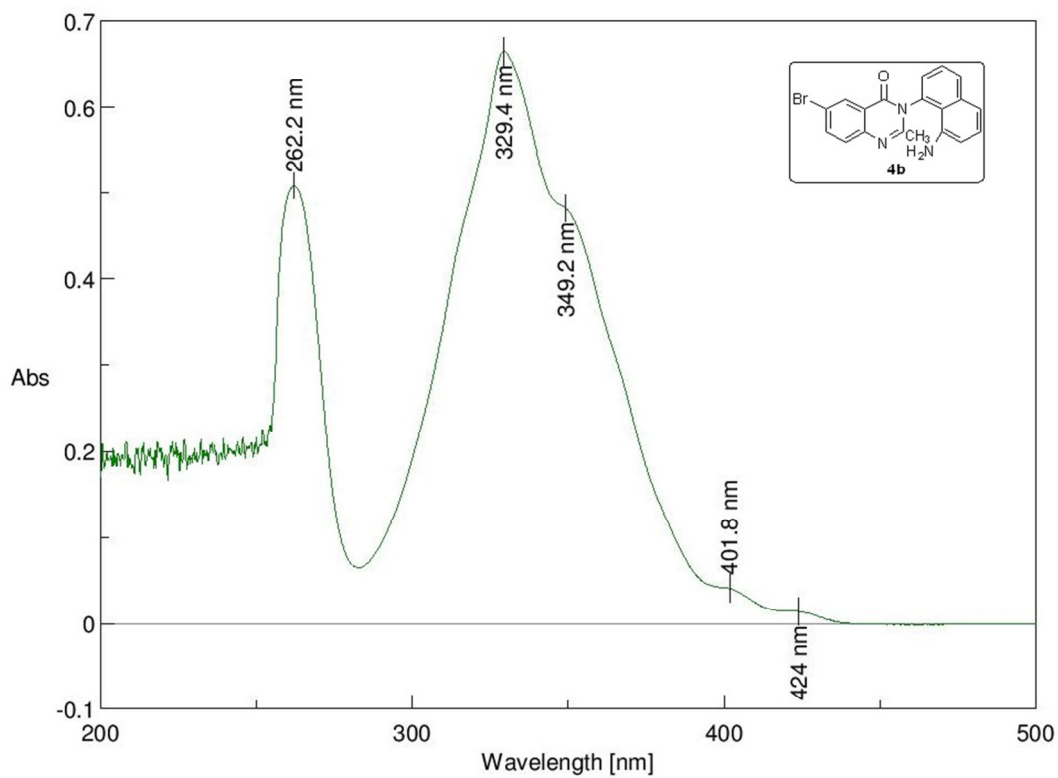
Εικόνα 56: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 3c



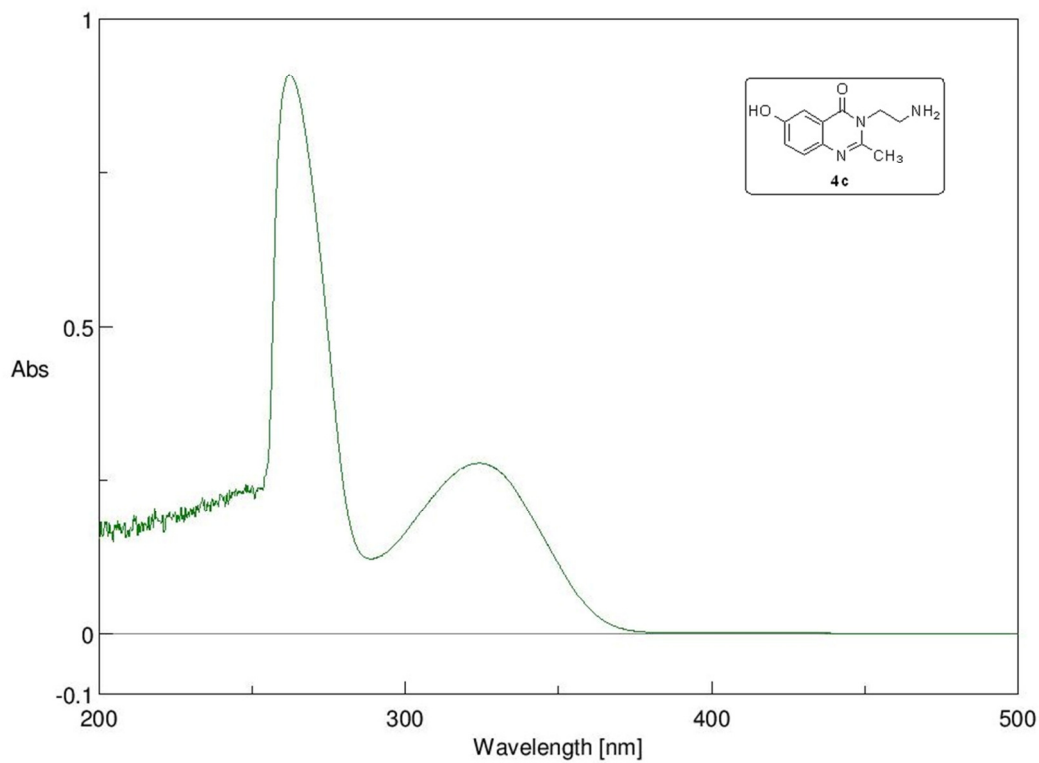
Εικόνα 57: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 3d



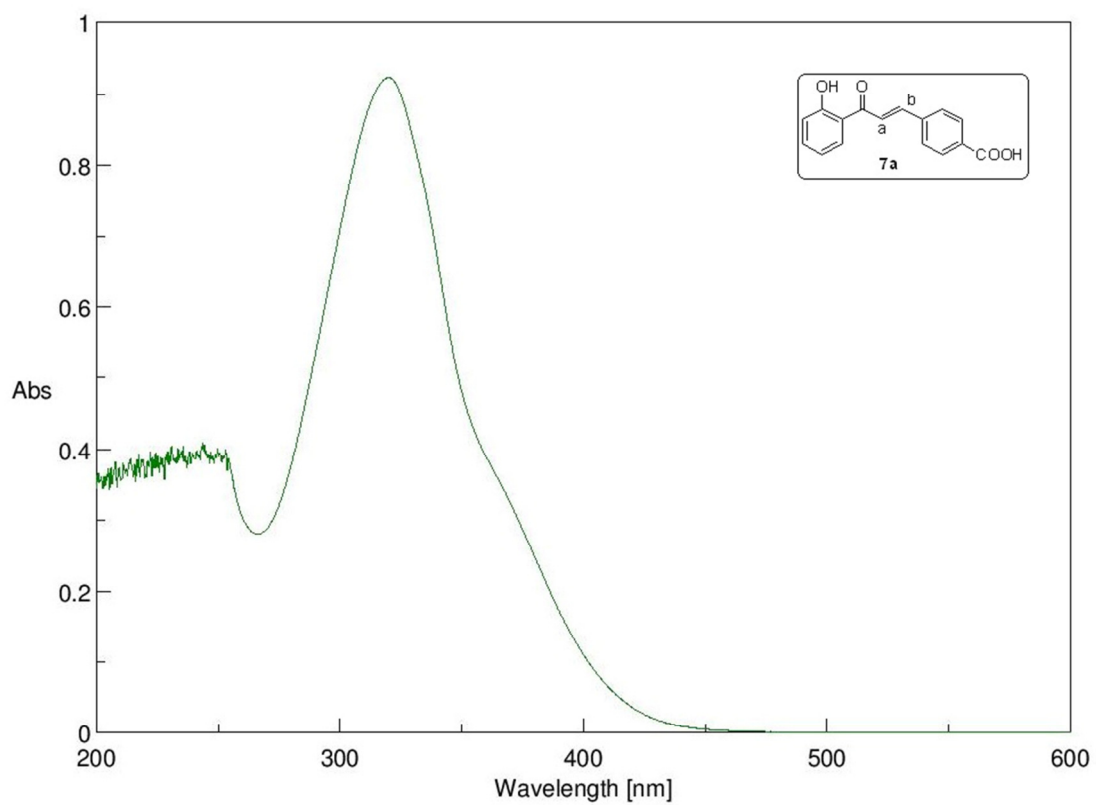
Εικόνα 58: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 4a



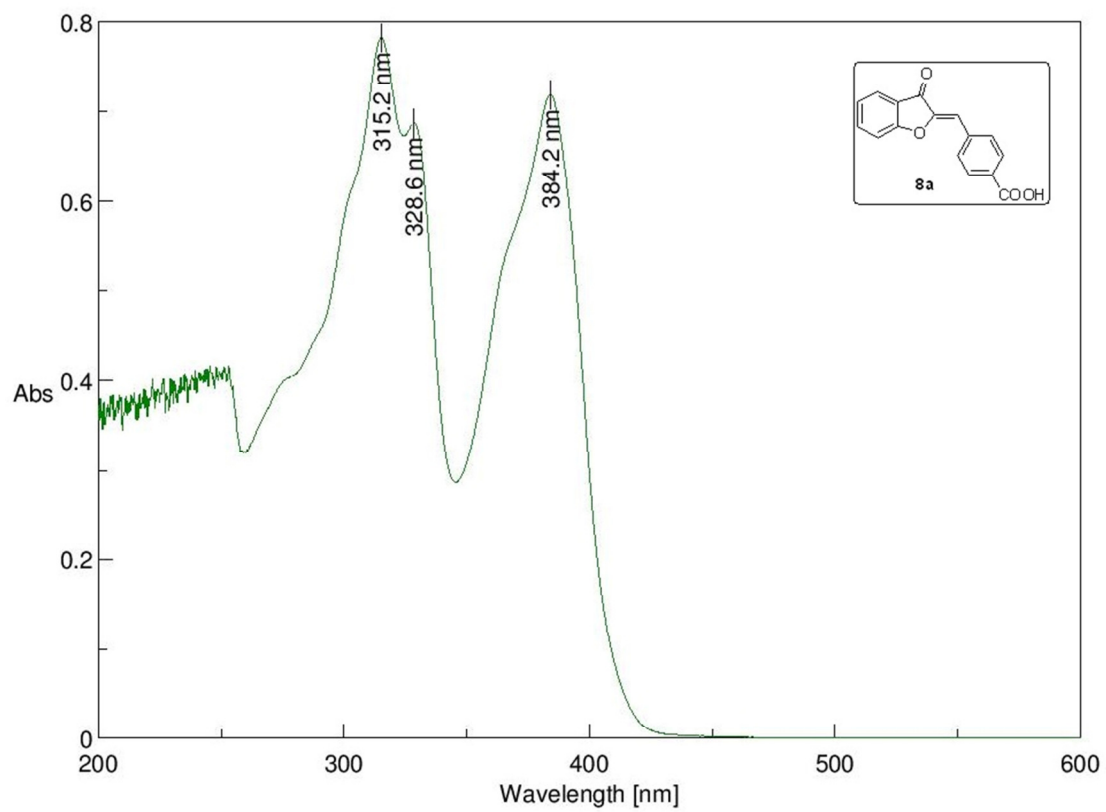
Εικόνα 59: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 4b



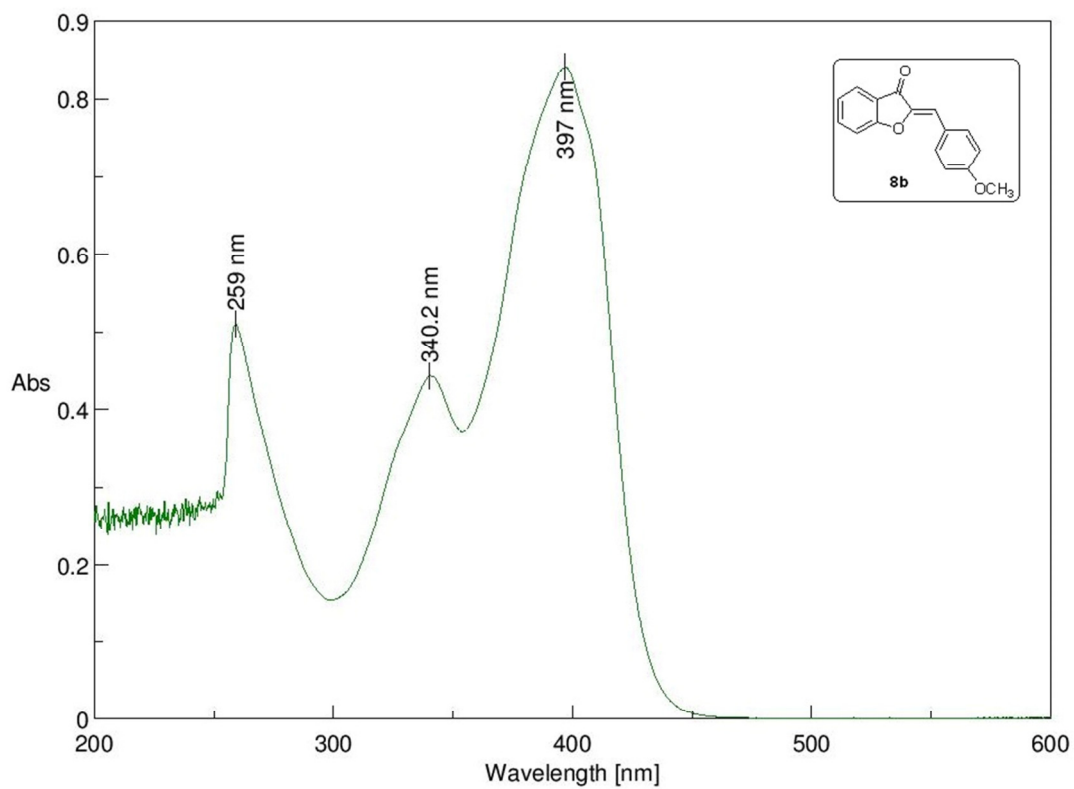
Εικόνα 60: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 4c



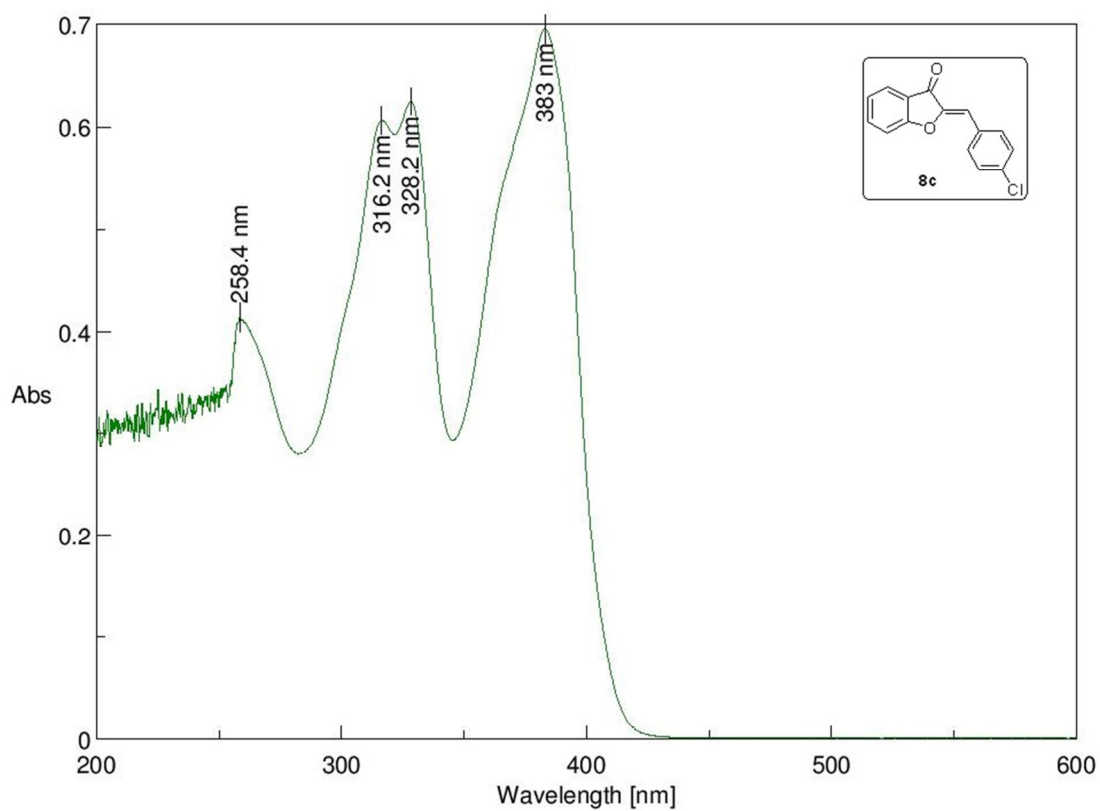
Εικόνα 61: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 7a



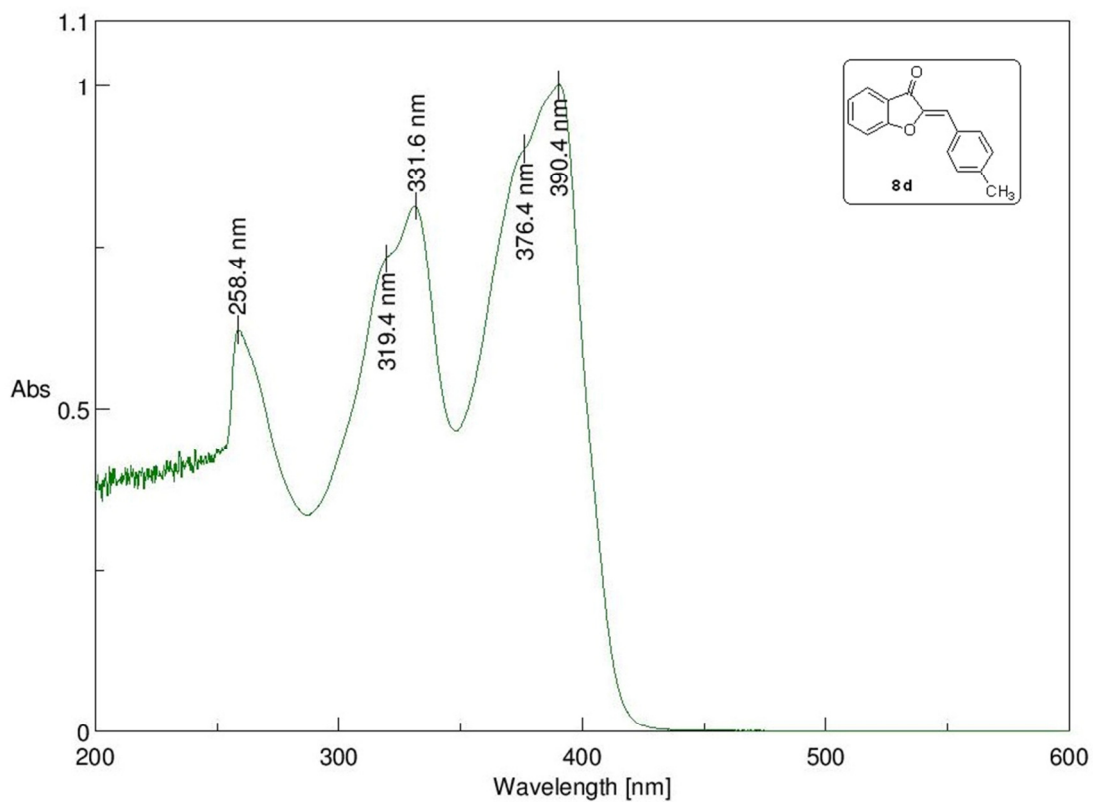
Εικόνα 62: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 8a



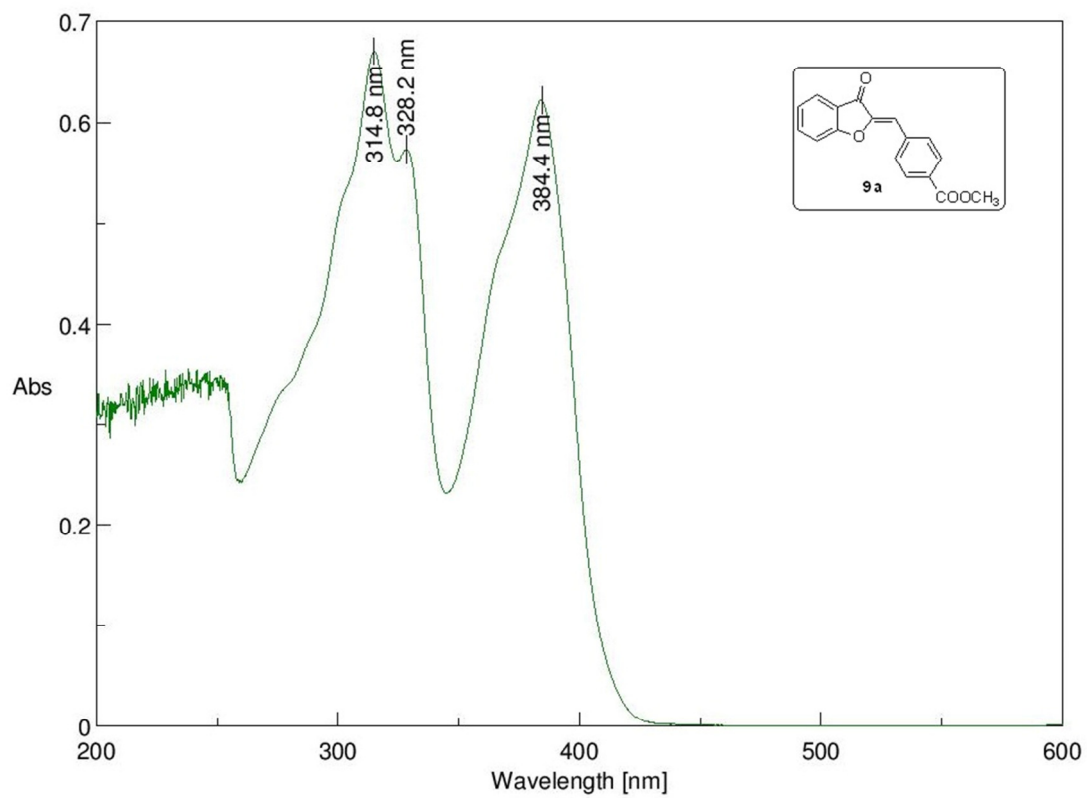
Εικόνα 63: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 8b



Εικόνα 64: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 8c



Εικόνα 65: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 8d



Εικόνα 66: Φάσμα UV-VIS της ένωσης 9a

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rakesh, K. P., Darshini, N., Shubhavathi, T., & Mallesha, N. (2017). Biological applications of quinazolinone analogues: a review. *Organic & Medicinal Chem IJ*, 2(2), 1-5.
2. Mhaske, S. B., & Argade, N. P. (2006). The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*, 62(42), 9787-9826
3. Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishtiaq, M., & Khan, K. M. (2018). Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(4), 281-297
4. He, D., Wang, M., Zhao, S., Shu, Y., Zeng, H., Xiao, C., ... Liu, Y. (2017). Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*, 119, 136-149
5. Asif, M. (2014). Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 1-27
6. He, L., Li, H., Chen, J., & Wu, X. (2014). Recent advances in 4(3H)-quinazolinone syntheses. *RSC Adv*, 4(24), 12065-12077
7. Khan, I., Zaib, S., Batool, S., Abbas, N., Ashraf, Z., Iqbal, J., & Saeed, A. (2016). Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(11), 2361-2381
8. Rajput, R., & Mishra, A. P. (2012). A review on biological activity of quinazolinones. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 66-70
9. Mahmoud, M. R., El-Shahawi, M. M., & Abu El-Azm, F. S. (2011). Synthesis of novel quinazolinone and fused quinazolinones. *European Journal of Chemistry*, 2(3), 404-409
10. Reddy A, G., Babu V, H., Rao Y, J. P., Reddy P, S., & Manga, V. (2017). Docking studies of piperazine propyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylate derivatives. *Der Pharma Chemica*, 9(10), 13-15
11. Shah, J. J., & Mohanraj, K. (2014). Comparison of conventional and microwave-assisted synthesis of benzotriazole. *Indian J Pharm Sci*, 76(1), 46–53
12. Ζουμπούλης, Α., Πελέκα, Ε., Τριανταφυλλίδης, Κ., 2015. Πράσινη χημεία και τεχνολογία στη βιώσιμη ανάπτυξη. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών
13. Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B. and Westman, J. (2001) Microwave Assisted Organic Synthesis—A Review. *Tetrahedron*, 57, 9225-9283
14. Tierney, J. P., & Lidström, P. (2005). *Microwave assisted organic synthesis*. UK: Blackwell Publishing
15. *Shodhganga@INFLIBNET: Microwave Assisted Synthesis of Novel Pyrazole Derivatives*. (2016, 5). Retrieved from <http://hdl.handle.net/10603/138921>
16. Gawande, M. B., Shelke, S. N., Zboril, R., & Varma, R. S. (2014). Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Accounts of Chemical Research*, 47(4), 1338-1348
17. Bacher, A. (2016). *Microwave Chemistry in Organic Synthesis*. UCLA

18. Dąbrowska, S., Chudoba, T., Wojnarowicz, J., & Łojkowski, W. (2018). Current Trends in the Development of Microwave Reactors for the Synthesis of Nanomaterials in Laboratories and Industries: A Review. *Crystals*, 8(10), 379
19. Pantelia, A. (2016). *Study of solid phase peptide synthesis and synthesis of a peptide-anthraquinone analogue* (Master's thesis, University of Patras, Patras, Greece)
20. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5
21. Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810
22. B. B. Chavan, A. S. Gadekar, P. P. Mehta, P. K. Vawhal, A. K. Kolsure, A. R. Chabukswar. Synthesis and Medicinal Significance of Chalcones- A Review. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6(56), 2016, 01-07
23. S. M., .., H. P., .., S. D., & .., N. H. (2007). Synthesis and Characterization of Some Chalcone Derivatives. *Trends in Applied Sciences Research*, 2(1), 52-56
24. Yerragunta V, Kumaraswamy T, Suman D, Anusha V, Patil P, Sambhitha T, A review on Chalcones and its importance, *PharmaTutor*, 2013, 1(2), 54-59
25. Titi, K. M. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Adamantylated Heterocyclic Rings (Master's thesis, Hebron University, Palestine)
26. Suwito, H., Jumina, Kristanti, A. N., & Puspaningsih, N. N. (2014). Chalcones: Synthesis, structure diversity and pharmacological aspects. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1076-1088
27. Gupta, J. K., Singh, S. V., & Gupta, K. R. (2017). Chalcones: a review on synthesis, chemical properties and biological activities. *Research Pharmaceutica*, 1(2), 01-10
28. Susanti VH, E., & Eko Setyowati, W. A. (2018). A Green Synthesis of Chalcones As an Antioxidant and Anticancer. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 299, 012077
29. Hassan, G. S., Georgey, H. H., George, R. F., & Mohamed, E. R. (2018). Aurones and furoaurones: Biological activities and synthesis. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 56(2), 121-127
30. Haudecoeur, R., & Boumendjel, A. (2012). Recent Advances in the Medicinal Chemistry of Aurones. *Current Medicinal Chemistry*, 19(18), 2861-2875
31. Jagtap, S. V. (2016). Synthesis and biological activities of aurones: A Review. *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 4(2), 137-155
32. Roussaki, M., Costa Lima, S., Kypreou, A., Kefalas, P., Cordeiro da Silva, A., & Detsi, A. (2012). Aurones: A Promising Heterocyclic Scaffold for the Development of Potent Antileishmanial Agents. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 1-8
33. Zwergel, C., Gaascht, F., Valente, S., Diederich, M., Bagrel, D., & Kirsch, G. (2012). Aurones: Interesting Natural and Synthetic Compounds with Emerging Biological Potential. *Natural Product Communications*, 7(3), 1934578X1200700
34. Priyadarshani, G., Nayak, A., Amrutkar, S. M., Das, S., Guchhait, S. K., Kundu, C. N., & Banerjee, U. C. (2016). Scaffold-Hopping of Aurones: 2-Arylideneimidazo[1,2-a]pyridinones as Topoisomerase II α -Inhibiting Anticancer Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 7(12), 1056-1061
35. Ananikov, V. P., Khokhlova, E. A., Egorov, M. P., Sakharov, A. M., Zlotin, S. G., Kucherov, A. V., ... Nifantiev, N. E. (2015). Organic and hybrid molecular systems. *Mendeleev Communications*, 25(2), 75–82.

36. Asadi, P., Khodarahmi, G., Jahanian-Najafabadi, A., Saghaie, L., & Hassanzadeh, F. (2017). Biologically Active Heterocyclic Hybrids Based on Quinazolinone, Benzofuran and Imidazolium Moieties: Synthesis, Characterization, Cytotoxic and Antibacterial Evaluation. *Chemistry & Biodiversity*, 14(4), e1600411.
37. Choudhary, S., Singh, P. K., Verma, H., Singh, H., & Silakari, O. (2018). Success stories of natural product-based hybrid molecules for multi-factorial diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 151, 62–97.
38. Shaveta, Mishra, S., & Singh, P. (2016). Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500–536
39. Decker, M. (2011). Hybrid Molecules Incorporating Natural Products: Applications in Cancer Therapy, Neurodegenerative Disorders and Beyond. *Current Medicinal Chemistry*, 18(10), 1464–147
40. Wei, H., Ruan, J., & Zhang, X. (2016). Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties. *RSC Advances*, 6(13), 10846-10860
41. Shankaraiah, N., Siraj, K., Nekkanti, S., Srinivasulu, V., Sharma, P., Senwar, K. R., ... Kamal, A. (2015). DNA-binding affinity and anticancer activity of β -carboline–chalcone conjugates as potential DNA intercalators: Molecular modelling and synthesis. *Bioorganic Chemistry*, 59, 130-139
42. Mansoori, B., Mohammadi, A., Amin Doustvandi, M., Mohammadnejad, F., Kamari, F., Gjerstorff, M. F., ... Hamblin, M. R. (2019). Photodynamic therapy for cancer: Role of natural products. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 26, 395-404
43. Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., ... Golab, J. (2011). *Photodynamic therapy of cancer: An update. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(4), 250–281
44. Macdonald, I. J., & Dougherty, T. J. (2001). Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 5, 105-129
45. Armitage, B. (1998). Photocleavage of Nucleic Acids. *Chemical Reviews*, 98(3), 1171-1200
46. Tossi, A. (1990). Site-specific photocleavage of DNA. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 7(1), 97-100
47. Karamtzioti, P., Papastergiou, A., Stefanakis, J. G., Koumbis, A. E., Anastasiou, I., Koffa, M., & Fylaktakidou, K. C. (2015). O-Benzoyl pyridine aldoxime and amidoxime derivatives: novel efficient DNA photo-cleavage agents. *MedChemComm*, 6(4), 719-726
48. Papastergiou, A., Perontsis, S., Gritzapis, P., Koumbis, A. E., Koffa, M., Psomas, G., & Fylaktakidou, K. C. (2016). Evaluation of O-alkyl and aryl sulfonyl aromatic and heteroaromatic amidoximes as novel potent DNA photo-cleavers. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 15(3), 351-360
49. Li, Y., Qiang, X., Luo, L., Li, Y., Xiao, G., Tan, Z., & Deng, Y. (2016). Synthesis and evaluation of 4-hydroxyl aurone derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(10), 2342–2351
50. Thin Layer Chromatography. (2019, June 5). Retrieved from https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Demos%2C_Techniques%2C_and_Experiments/General_Lab_Techniques/Thin_Layer_Chromatography
51. Thin Layer Chromatography (TLC). (n.d.). Retrieved from <https://orgchemboulder.com/Technique/Procedures/TLC/TLC.shtml>

52. Filtration. (n.d.). Retrieved from <https://orgchemboulder.com/Technique/Procedures/Filtration/Filtration.shtml>
53. Rotary Evaporator. (n.d.). Retrieved from <http://mirandamusic.com/mpnorganic/rotovap.html>
54. Recrystallization. (n.d.). Retrieved from http://www.pitt.edu/~ceder/add_info/recrystallization.html
55. Recrystallization. (n.d.). Retrieved from <http://www.wiredchemist.com/chemistry/instructional/laboratory-tutorials/recrystallization>
56. 4.1: Overview of Extraction. (2019, August 18). Retrieved from [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_\(Nichols\)/4%3A_Extraction/4.1%3A_Overview_of_Extraction](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_Lab_Techniques_(Nichols)/4%3A_Extraction/4.1%3A_Overview_of_Extraction)
57. Θεοδωρίδης, Γ., Γηρούση, Σ., Ζαχαριάδης, Γ., Ζώτου, Α., Σαμανίδου, Β. 2015. Φασματομετρία μάζας. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Θεοδωρίδης, Γ., Γηρούση, Σ., Ζαχαριάδης, Γ., Ζώτου, Α., Σαμανίδου, Β. 2015. Βιοαναλυτική χημεία. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 12. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3677>
58. Osarumwense, P. O., Edema, M. O., Usifoh, O., & Marvis, E. (2017). Synthesis of 3-substituted-6, 8-dibromo-2-methyl quinazolin-4(3H)-one derivatives via 6, 8-dibromo-2-methyl-4h-benzo [D][1,3] -oxazin-4-one. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC & TECHNOLOGY RESEARCH*, 6(10), 292-294
59. Masesane, I. B. (2015). A comprehensive review of the oxidative cyclisation of 2'hydroxychalcones to aurones and flavones. *International Journal of Chemical Studies*, 3(3), 53-59