



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΑΣΙΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 2,3-  
ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ  
ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ**



Διπλωματική εργασία:

Καλλίνικου Ελένη

Επιβλέπουσα καθηγήτρια:

Δέτση Αναστασία

Αθήνα, Ιούλιος 2020

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου με επιβλέπουσα την αναπληρώτρια καθηγήτρια Δέτση Αναστασία.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Δέτση για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον και επίκαιρο θέμα το οποίο μου προσέφερε πολλές νέες γνώσεις και αποτέλεσε κίνητρο για μελλοντική ενασχόληση με το συγκεκριμένο τομέα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την υποψήφια διδάκτορα Μπαϊρακτάρη Μαρία, η οποία με βοήθησε σε κάθε βήμα με μεγάλη υπομονή και δείχνοντας εμπιστοσύνη προς το πρόσωπό μου, ενώ παράλληλα δεν παρέλειπε να με επαινεί για κάθε επιτυχία αλλά και να με καθησυχάζει σε κάθε αντίθετη περίπτωση.

Φυσικά δε θα μπορούσα να παραλείψω και τις υποψήφιες διδάκτορες Κωστοπούλου Ιωάννα, Κατωπόδη Αννίτα, Ποντίλλο Νεφέλη και τη διδάκτορα Καβέτσου Ελένη, όπως και όλα τα μέλη του εργαστηρίου για την άψογη συνεργασία και το φιλικό κλίμα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	10
ABSTRACT .....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	12
1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ .....	12
1.1.1 Εισαγωγή .....	12
1.1.2 Βασικές αρχές της Πράσινης Χημείας.....	12
1.2 ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ (DES) .....	15
1.2.1 Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDES).....	16
1.2.2 Σύνθεση των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών.....	18
1.2.3 Δομή των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών .....	20
1.2.4 Εφαρμογές των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	24
2.1 ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ .....	24
2.1.1 Εισαγωγή .....	24
2.1.2 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1H)-όνες.....	24
2.1.3 Δομή των 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1H)-ονών .....	26
2.1.4 Σύνθεση των 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1H)-ονών.....	27
2.1.5 Βιολογικές δράσεις των 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1H)-ονών.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	36
ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ .....	36
3.1 ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΠΑΣΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA.....	36
3.1.1 Εφαρμογές της ακτινοβολίας για θεραπευτικούς σκοπούς .....	37
3.1.2 Φωτοενεργοποιημένοι παράγοντες διάσπασης DNA .....	38
3.2 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ .....	40
3.2.1 Αντιοξειδωτικά.....	40
3.2.2 Μέθοδος δέσμμευσης της σταθερής ελεύθερης ρίζας (DPPH).....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 .....	42
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....	44
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ .....	44

5.1 ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ (TLC).....	44
5.2 ΔΙΗΘΗΣΗ.....	44
5.3 ΕΚΧΥΛΙΣΗ .....	45
5.4 ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗ ΕΞΑΤΜΙΣΗ.....	45
5.5 ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ .....	45
5.6 ΣΥΣΚΕΥΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ .....	46
5.7 ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΗΜΕΙΟΥ ΤΗΞΗΣ .....	46
5.8 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ Η-NMR .....	46
5.9 ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TG).....	47
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 .....</b>	<b>48</b>
6.1 ΣΥΝΘΕΣΗ NADES .....	48
6.2 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ .....	51
6.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ .....	51
6.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ .....	53
6.5 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ .....	63
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 .....</b>	<b>70</b>
7.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ .....	70
7.2 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ .....	71
7.2.1 Ταυτοποίηση NaDES (Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ).....	71
7.2.2 Θερμοσταθμική Ανάλυση (TG) .....	74
7.2.3 Ταυτοποίηση της ένωσης 1e.....	75
7.2.4 Ταυτοποίηση της ένωσης 1k.....	78
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 .....</b>	<b>83</b>
8.1 ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA.....	83
8.1.1 Προετοιμασία διαλυμάτων.....	83
8.1.1.1 Παρασκευή διαλύματος Tris buffer 25 μΜ .....	83
8.1.1.2 Παρασκευή διαλυμάτων των ενώσεων.....	83
8.1.1.3 Παρασκευή διαλύματος TBE (Tris Boric EDTA) 10 X και 1 X.....	83
8.1.1.4 Παρασκευή πηκτώματος αγαρόζης.....	84
8.2 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA .....	84
8.2.1 Διαδικασία φωτοβόλησης .....	84
8.2.2 Διαδικασία φόρτωσης των δειγμάτων κατά την ηλεκτροφόρηση .....	84
8.2.3 Φωτοβόληση UV-B .....	84
8.2.4 Φωτοβόληση UV-A .....	85
8.3 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ.....	87
8.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ .....	88
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9 .....</b>	<b>90</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>90</b>
9.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ .....	90
9.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗΣ .....	90
9.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ .....	92
9.4 ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....	93

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι.....	94
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ <sup>1</sup> H NMR.....	97
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ MS.....	109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV. ΦΑΣΜΑΤΑ FT-IR.....	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V. ΦΑΣΜΑΤΑ UV-VIS.....	120
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	127

## Κατάλογος Εικόνων

ΕΙΚΟΝΑ 1. 1. ΒΑΣΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΡΑΣΙΝΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ .....	14
ΕΙΚΟΝΑ 1. 2. ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΦΟΡΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΥΤΗΚΤΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ (Α) ΚΑΙ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ, (Β) ΣΕ ΕΝΑ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΦΑΣΗΣ ΔΥΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ .....	16
ΕΙΚΟΝΑ 1. 3. ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥΣ ΕΩΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΩΝ ΝΑΔΕΣ .....	16
ΕΙΚΟΝΑ 1. 4. ΟΙ ΠΙΟ ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΗΒΔ (ΑΡΙΣΤΕΡΑ) ΚΑΙ ΗΒΑ (ΔΕΞΙΑ) .....	17
ΕΙΚΟΝΑ 1. 5. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΓΙΑ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΥΣ ΔΙΑΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΥΣ ΔΙΑΛΥΤΕΣ ΤΗΝ 5ΕΤΙΑ 2010-2015 <sup>13</sup> .....	17
ΕΙΚΟΝΑ 1. 6. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΝΟΣ ΗΒΔ ΚΙ ΕΝΟΣ ΗΒΑ ΠΡΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΥ ΜΙΓΜΑΤΟΣ. .....	19
ΕΙΚΟΝΑ 1. 7. ΒΑΣΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΝΑΔΕΣ .....	21
ΕΙΚΟΝΑ 3. 1. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (PDT), ΟΠΟΥ PS: ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΗΣ .....	37
ΕΙΚΟΝΑ 3. 2. ΑΡΧΙΚΟ ΔΙΑΛΥΜΑ DRPH (ΜΩΒ) ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΜΑ DRPH ΥΣΤΕΡΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΕ ΔΟΤΕΣ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ (ΑΧΝΟ ΚΙΤΡΙΝΟ) .....	41
ΕΙΚΟΝΑ 5. 1. ΠΟΡΕΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΤΧΕΝΙΚΗΣ TLC .....	44
ΕΙΚΟΝΑ 5. 2. ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΟΣ ΕΞΑΤΜΙΣΤΗΡΑΣ .....	45
ΕΙΚΟΝΑ 5. 3. ΔΙΑΤΑΞΗ ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗΣ .....	45
ΕΙΚΟΝΑ 6. 1. ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΣ ΧΟΛΙΝΗ (I), ΟΞΑΛΙΚΟ ΟΞΥ (II) ΚΑΙ ΝΑΔΕΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΧΟΛΙΝΗΣ/ΟΞΑΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (III) .....	49
ΕΙΚΟΝΑ 6. 2. ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ .....	54
ΕΙΚΟΝΑ 6. 3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ .....	64
ΕΙΚΟΝΑ 7. 1. ΦΑΣΜΑ ΠΡΩΤΟΝΙΟΥ <sup>1</sup> H NMR (600 ΜΗΖ, DMSO) ΤΟΥ ΝΑΔΕΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	72
ΕΙΚΟΝΑ 7. 2. ΦΑΣΜΑ ΠΡΩΤΟΝΙΟΥ <sup>1</sup> H NMR (600 ΜΗΖ, DMSO) ΤΟΥ ΝΑΔΕΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	73
ΕΙΚΟΝΑ 7. 3. ΦΑΣΜΑ ΠΡΩΤΟΝΙΟΥ <sup>1</sup> H NMR (600 ΜΗΖ, DMSO) ΤΟΥ ΝΑΔΕΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	74
ΕΙΚΟΝΑ 7. 4. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΤΓΑ ΤΟΥ ΝΑΔΕΣ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΥ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	75
ΕΙΚΟΝΑ 7. 5. ΦΑΣΜΑ ΠΡΩΤΟΝΙΟΥ <sup>1</sup> H NMR (600 ΜΗΖ, CDCl <sub>3</sub> ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Ε .....	76
ΕΙΚΟΝΑ 7. 6. ΧΑΜΗΛΑ ΠΕΔΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Ε .....	77
ΕΙΚΟΝΑ 7. 7. ΥΨΗΛΑ ΠΕΔΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Ε .....	78
ΕΙΚΟΝΑ 7. 8. ΦΑΣΜΑ ΠΡΩΤΟΝΙΟΥ <sup>1</sup> H NMR (600 ΜΗΖ, DMSO) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Κ .....	79
ΕΙΚΟΝΑ 7. 9. ΧΑΜΗΛΑ ΠΕΔΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Κ .....	80
ΕΙΚΟΝΑ 7. 10. ΥΨΗΛΑ ΠΕΔΙΑ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Κ .....	81
ΕΙΚΟΝΑ 7. 11. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Κ .....	82
ΕΙΚΟΝΑ 8. 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA .....	85
ΕΙΚΟΝΑ 8. 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA .....	86
ΕΙΚΟΝΑ 9. 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA .....	92
ΕΙΚΟΝΑ 9. 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΟΥΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA .....	92
ΕΙΚΟΝΑ 1. ΦΑΣΜΑ <sup>1</sup> H NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Α (600 ΜΗΖ, CDCl <sub>3</sub> ) .....	97
ΕΙΚΟΝΑ 2. ΦΑΣΜΑ <sup>1</sup> H NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1Β (600 ΜΗΖ, CDCl <sub>3</sub> ) .....	97
ΕΙΚΟΝΑ 3. ΦΑΣΜΑ <sup>1</sup> H NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1C (600 ΜΗΖ, CDCl <sub>3</sub> ) .....	98

ΕΙΚΟΝΑ 4. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1D (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	98
ΕΙΚΟΝΑ 5. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1E (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	99
ΕΙΚΟΝΑ 6. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1F (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	99
ΕΙΚΟΝΑ 7. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1G (600 MHz, DMSO).....	100
ΕΙΚΟΝΑ 8. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1H (600 MHz, DMSO).....	100
ΕΙΚΟΝΑ 9. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1I (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	101
ΕΙΚΟΝΑ 10. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1J (600 MHz, DMSO).....	101
ΕΙΚΟΝΑ 11. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1K (600 MHz, DMSO) .....	102
ΕΙΚΟΝΑ 12. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1L (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	102
ΕΙΚΟΝΑ 13. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2A (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	103
ΕΙΚΟΝΑ 14. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2B (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	103
ΕΙΚΟΝΑ 15. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2C (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	104
ΕΙΚΟΝΑ 16. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2D (600 MHz, DMSO).....	104
ΕΙΚΟΝΑ 17. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2E (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ).....	105
ΕΙΚΟΝΑ 18. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2F (600 MHz, DMSO) .....	105
ΕΙΚΟΝΑ 19. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2G (600 MHz, DMSO).....	106
ΕΙΚΟΝΑ 20. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2H (600 MHz, DMSO).....	106
ΕΙΚΟΝΑ 21. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2I (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	107
ΕΙΚΟΝΑ 22. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2J (600 MHz, DMSO).....	107
ΕΙΚΟΝΑ 23. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 3A (600 MHz, DMSO) .....	108
ΕΙΚΟΝΑ 24. ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4A (600 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) .....	108
ΕΙΚΟΝΑ 25. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1B (ΜΕΟΗ).....	109
ΕΙΚΟΝΑ 26. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1F (ΜΕΟΗ).....	110
ΕΙΚΟΝΑ 27. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1I (ΜΕΟΗ) .....	111
ΕΙΚΟΝΑ 28. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1K (ΜΕΟΗ).....	112
ΕΙΚΟΝΑ 29. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2G (ΜΕΟΗ) .....	113
ΕΙΚΟΝΑ 30. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2I (ΜΕΟΗ) .....	114
ΕΙΚΟΝΑ 31. ΦΑΣΜΑ MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2J (ΜΕΟΗ) .....	115
ΕΙΚΟΝΑ 32. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1F .....	116
ΕΙΚΟΝΑ 33. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1K.....	116
ΕΙΚΟΝΑ 34. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2A.....	117
ΕΙΚΟΝΑ 35. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2C.....	117
ΕΙΚΟΝΑ 36. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2E .....	118
ΕΙΚΟΝΑ 37. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2G.....	118
ΕΙΚΟΝΑ 38. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2I.....	119
ΕΙΚΟΝΑ 39. ΦΑΣΜΑ FT-IR ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2J.....	119
ΕΙΚΟΝΑ 40. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1A.....	120
ΕΙΚΟΝΑ 41. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1D.....	120
ΕΙΚΟΝΑ 42. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1F .....	121
ΕΙΚΟΝΑ 43. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1H.....	121
ΕΙΚΟΝΑ 44. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1J.....	122
ΕΙΚΟΝΑ 45. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1K.....	122
ΕΙΚΟΝΑ 46. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1L .....	123
ΕΙΚΟΝΑ 47. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2A.....	123
ΕΙΚΟΝΑ 48. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2C.....	124

ΕΙΚΟΝΑ 49. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2Ε .....	124
ΕΙΚΟΝΑ 50. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2G.....	125
ΕΙΚΟΝΑ 51. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2I.....	125
ΕΙΚΟΝΑ 52. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 2J.....	126
ΕΙΚΟΝΑ 53. ΦΑΣΜΑ UV-VIS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 3Α.....	126



## Κατάλογος Πινάκων

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. 1. ΕΙΔΗ ΝΑΔΕΣ ΠΟΥ ΠΑΡΑΧΘΗΚΑΝ .....	48
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. 1. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ (*RT=ROOM TEMPERATURE).....	70
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. 1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗΣ ΜΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΑ 312 ΝΜ, ΣΕ ΑΠΟΣΤΑΣΗ 15 ΣΜ ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ (%).....	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗΣ ΜΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΑ 365 ΝΜ, ΣΕ ΑΠΟΣΤΑΣΗ 10 ΣΜ ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ (%).....	86
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. 3. ΕΝΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗ ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗ ΜΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ .....	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ .....	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. 1. ΣΕΙΡΑ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΣΤΟ DNA .....	91
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗΣ ΜΕ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.....	91
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΝΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΤΕΘΗΚΑΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΙ ΚΩΔΙΚΟΙ .....	94

## Κατάλογος Σχημάτων

ΣΧΗΜΑ 1. 1. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ ΦΥΣΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ NADES .....	19
ΣΧΗΜΑ 2. 1. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙ-4(1H)-ΟΝΩΝ .....	26
ΣΧΗΜΑ 2. 2. ΔΟΜΗ ΤΩΝ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΩΝ .....	27
ΣΧΗΜΑ 2. 3. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ NIEMENTOWSKI .....	28
ΣΧΗΜΑ 2. 4. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΚΥΚΛΟΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΑΝΘΡΑΝΙΛΑΜΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΑΛΔΕΪΔΩΝ .....	28
ΣΧΗΜΑ 2. 5. ΕΝΔΟΜΟΡΙΑΚΗ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΜΙΑΣ ΒΑΣΗΣ SCHIFF .....	28
ΣΧΗΜΑ 2. 6. ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΛΥΤΗ ΝΕΡΟ .....	29
ΣΧΗΜΑ 2. 7. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΤΑΓΕΙΣ ΑΜΙΝΕΣ .....	29
ΣΧΗΜΑ 2. 8. ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕΣΩ ΜΙΑΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΡΙΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΕ ΕΝΑ ΣΤΑΔΙΟ .....	30
ΣΧΗΜΑ 2. 9. ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΩΝ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ $Fe_3O_4$ .....	30
ΣΧΗΜΑ 2. 10. ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΩΝ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ ΣΕ ΝΕΡΟ .....	31
ΣΧΗΜΑ 2. 11. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΕΣ ΚΑΛΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	32
ΣΧΗΜΑ 2. 12. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ ΚΑΛΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΣΕΙΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ .....	32
ΣΧΗΜΑ 2. 13. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ .....	33
ΣΧΗΜΑ 2. 14. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ .....	34
ΣΧΗΜΑ 2. 15. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΕΣ ΜΕ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ Α-ΓΛΥΚΟΖΙΔΑΣΗ .....	34
ΣΧΗΜΑ 2. 16. 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ ΠΟΥ ΔΡΑ ΩΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ TRPM2 .....	35
ΣΧΗΜΑ 3. 1. ΨΩΡΑΛΕΝΙΟ .....	39
ΣΧΗΜΑ 3. 2. ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΤΕΣ DNA .....	39
ΣΧΗΜΑ 3. 3. ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΩΤΟΛΥΣΗΣ ΕΣΤΕΡΩΝ ΟΞΙΜΗΣ (ΙΜΙΝΙΛΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΗ ΡΙΖΑ) .....	40
ΣΧΗΜΑ 3. 4. ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΟΥ DNA ΑΠΟ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΦΩΤΟΛΥΣΗΣ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΜΙΔΟΞΙΜΗΣ .....	40
ΣΧΗΜΑ 4. 1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ 2,3-ΔΙΣΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ (I) ΚΑΙ 2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ (II) .....	42
ΣΧΗΜΑ 6. 1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ NADES ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΣ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	49
ΣΧΗΜΑ 6. 2. ΣΥΝΘΕΣΗ NADES ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ .....	50
ΣΧΗΜΑ 6. 3. ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΔΙΣΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕΣΩ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΠΟΛΛΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΥΣΙΚΑ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ .....	51
ΣΧΗΜΑ 6. 4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΣ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ ΩΣ ΚΑΤΑΛΥΤΗ .....	53
ΣΧΗΜΑ 7. 1. ΔΟΜΗ ΤΟΥ NADES ΧΛΩΡΙΟΥΧΟΣ ΧΟΛΙΝΗ/ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ .....	71
ΣΧΗΜΑ 7. 2. ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1E .....	75
ΣΧΗΜΑ 7. 3. ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 1K .....	78
ΣΧΗΜΑ 9. 1. ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 3A .....	92
ΣΧΗΜΑ 9. 2. ΔΟΚΙΜΗ ΝΕΩΝ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ .....	93

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (DES) καθώς και οι Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDES) ανήκουν στην κατηγορία των πράσινων διαλυτών, είναι ανάλογα των ιοντικών υγρών και χαρακτηρίζονται από πολύ χαμηλή τοξικότητα, είναι ανακυκλώσιμοι και βιοαποικοδομήσιμοι. Το γεγονός αυτό τους καθιστά ιδανικούς διαλύτες και καταλύτες στη σύνθεση οργανικών ενώσεων.

Οι 2,3-διϋδροκιναζολινόνες ανήκουν στην οικογένεια ετεροκυκλικών ενώσεων του αζώτου κι έχουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων, όπως αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, ενώ έχει διαπιστωθεί και η φωτοδιασπαστική ικανότητα αναλόγων ενώσεων στο DNA.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων διϋδροκιναζολινικών παραγώγων μέσω μιας αντίδρασης πολλών συστατικών (MCRs) με τη χρήση NaDES ως διαλυτών και καταλυτών. Πραγματοποιήθηκε η σύνθεση 19 διϋδροκιναζολινονών ενώ έγινε και μελέτη για βελτιστοποίηση της μεθοδολογίας χρησιμοποιώντας τεχνικές υψηλής ενέργειας με σκοπό την ενίσχυση του πράσινου χαρακτήρα. Σημειώνεται ότι πραγματοποιήθηκε μελέτη για την ανακύκλωση των NaDES και την επαναχρησιμοποίησή τους.

Οι ενώσεις που συντέθηκαν ταυτοποιήθηκαν στη συνέχεια μέσω της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H}$  NMR) καθώς και με φασματομετρία μάζας.

Επιλεγμένες ενώσεις που φέρουν κατάλληλους υποκαταστάτες αξιολογήθηκαν τόσο για τη φωτοδιασπαστική τους ικανότητα στο DNA, όσο και για την αντιοξειδωτική τους δράση με τη μέθοδο δέσμευσης της σταθερής ελεύθερης ρίζας DPPH.

**Λέξεις-κλειδιά:** Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες, Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες, 2,3-διϋδροκιναζολινόνες, αντίδραση πολλών συστατικών, συμβατική μέθοδος, υπέρηχοι, φωτοδιασπαστική ικανότητα, αντιοξειδωτική δράση.

## **ABSTRACT**

Deep Eutectic Solvents (DES) as well as Natural Deep Eutectic Solvents (NaDES) belong to the class of green solvents, they are similar to ionic liquids and are characterized by low toxicity, recyclability and biodegradability. DES and NaDES are excellent solvents and catalysts in organic synthesis.

2,3-Dihydroquinazolinones belong to the family of nitrogen heterocycle compounds and have a wide range of biological activities such as anticancer, antioxidant, antimicrobial and also the photocleavage activity of similar compounds has been demonstrated.

Main purpose of this study is the design and synthesis of new dihydroquinazolinone derivatives by using Multi-component reactions (MCRs) and NaDES as solvents and catalysts. 19 dihydroquinazolinones were synthesized and a study was performed to optimize the methodology by using high energy techniques in order to enhance the green character. It is to be noted that a study was held for the NaDES recycling and reuse.

Furthermore, the synthesized dihydroquinazolinones were then identified by using Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR) as well as Mass Spectrometry.

Selected compounds bearing suitable substituents were evaluated both for their DNA photocleavage activity and the antioxidant activity by using the DPPH method.

**Key-words:** Deep Eutectic Solvents, Natural Deep Eutectic Solvents, 2,3-dihydroquinazolinones, Multi-component reaction, conventional method, ultrasound technique, photocleavage activity, antioxidant activity

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### 1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ

#### 1.1.1 Εισαγωγή

Τον 21<sup>ο</sup> πλέον αιώνα, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη από την πλευρά της επιστημονικής κοινότητας, αλλά και της κοινωνίας γενικότερα, για αλλαγή της φιλοσοφίας που αφορά τις χημικές και βιομηχανικές διεργασίες. Έτσι, αντιμετωπίζοντας πλέον μια βιομηχανική πραγματικότητα, που χαρακτηρίζεται από μια εξαιρετικά εξευγενισμένη και προηγμένη χημική βιομηχανία, δίνεται η ελπίδα ότι ενδεχομένως να είναι δυνατή η αντιμετώπιση των επιπτώσεων που προκλήθηκαν από προηγούμενες μη βιώσιμες βιομηχανικές ενέργειες και πρακτικές. Στην εκπλήρωση αυτού ακριβώς του σκοπού ήρθε να συμβάλλει η επιστήμη της πράσινης χημείας, οι αρχές της οποίας άρχισαν να εδραιώνονται τη δεκαετία του 1990.<sup>1</sup>

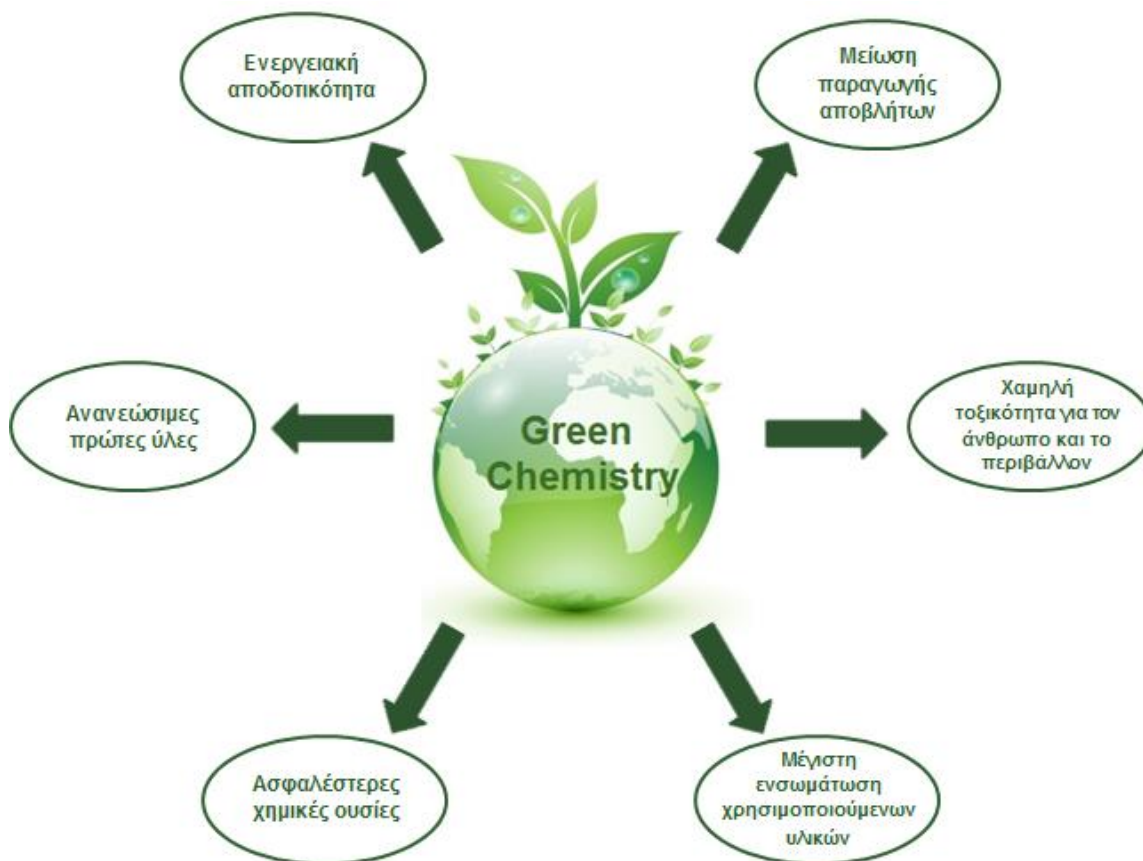
#### 1.1.2 Βασικές αρχές της Πράσινης Χημείας

Το 1998 οι Anastas και Warner σε μια δημοσίευσή τους με όνομα «Πράσινη Χημεία, Θεωρία και Πρακτική» εισήγαγαν για πρώτη φορά τις 12 βασικές αρχές της Πράσινης Χημείας (Εικόνα 1.1.). Οι αρχές αυτές συνοψίζονταν ως εξής:

1. Η αποφυγή παραγωγής αποβλήτων, καθώς είναι καλύτερη η πρόληψη της παραγωγής τους σε σχέση με την επεξεργασία ή τον καθαρισμό ύστερα από την παραγωγή τους.<sup>2</sup>
2. Η οικονομία των ατόμων, δηλαδή ο σχεδιασμός των συνθετικών μεθόδων με τέτοιο τρόπο ώστε να μεγιστοποιείται η ενσωμάτωση των χρησιμοποιούμενων υλικών στη διαδικασία για τη δημιουργία του τελικού προϊόντος.<sup>3</sup>
3. Οι λιγότερο επικίνδυνες χημικές συνθέσεις, δηλαδή ο σχεδιασμός των συνθετικών μεθόδων με σκοπό τη χρήση και την παραγωγή ουσιών με μικρή ή καθόλου τοξικότητα για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, όπου αυτό είναι εφικτό.

4. Ο σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών ουσιών, δηλαδή ο σχεδιασμός χημικών προϊόντων τα οποία να διατηρούν την αποτελεσματικότητα της λειτουργίας τους ενώ παράλληλα να μειώνουν την τοξικότητα.
5. Η ύπαρξη πιο ασφαλών διαλυτών και βοηθητικών μέσων. Αυτό σημαίνει ότι η χρήση βοηθητικών ουσιών, όπως είναι οι διαλύτες και οι παράγοντες διαχωρισμού, θα πρέπει να καθίσταται περιττή, όπου αυτό είναι δυνατό, ενώ σε περίπτωση χρήσης τους θα πρέπει να είναι αβλαβείς.
6. Ο σχεδιασμός για ενεργειακή αποδοτικότητα, δηλαδή η αναγνώριση των ενεργειακών απαιτήσεων για τις περιβαλλοντικές και οικονομικές επιπτώσεις, καθώς και η ελαχιστοποίησή τους. Ιδανικά οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να διεξάγονται σε θερμοκρασία και πίεση περιβάλλοντος.
7. Η χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών. Ένα ακατέργαστο υλικό ή μια πρώτη ύλη θα πρέπει να είναι ανανεώσιμη και όχι να εξαντλείται όποτε είναι τεχνικά και οικονομικά εφικτό.
8. Η μείωση παραγώγων. Η περιττή παραγωγοποίηση, όπως για παράδειγμα η χρήση ομάδων αποκλεισμού, η προστασία/αποπροστασία και η προσωρινή τροποποίηση φυσικών/χημικών διεργασιών, θα πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται, όπου αυτό είναι δυνατό, επειδή αυτά τα βήματα απαιτούν πρόσθετα αντιδραστήρια, ενώ μπορούν να δημιουργήσουν απόβλητα.<sup>4</sup>
9. Η κατάλυση σε αντίθεση με τη στοιχειομετρία. Τα καταλυτικά αντιδραστήρια (όσο το δυνατόν πιο εκλεκτικά) είναι ανώτερα σε σχέση με τα στοιχειομετρικά αντιδραστήρια.<sup>5 6</sup>
10. Ο σχεδιασμός για υποβάθμιση. Αυτό σημαίνει ότι τα χημικά προϊόντα θα πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε στο τέλος της λειτουργίας τους να διασπώνται σε αβλαβή προϊόντα αποικοδόμησης και να μην παραμένουν στο περιβάλλον.
11. Η ανάλυση σε πραγματικό χρόνο για την πρόληψη της ρύπανσης. Πιο συγκεκριμένα, οι αναλυτικές μεθοδολογίες πρέπει να αναπτυχθούν περαιτέρω ώστε να επιτραπεί η παρακολούθηση και ο έλεγχος κατά τη διάρκεια της διεργασίας, σε πραγματικό χρόνο, πριν από τη δημιουργία επικίνδυνων ουσιών.
12. Η εγγενώς ασφαλέστερη χημεία για την πρόληψη ατυχημάτων. Οι ουσίες και η μορφή μιας ουσίας που χρησιμοποιείται σε μια χημική διεργασία θα πρέπει να επιλέγεται ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες χημικών ατυχημάτων,

συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων εκλύσεων, των εκρήξεων και των πυρκαγιών.<sup>7</sup>



Εικόνα 1. 1. Βασικά πλεονεκτήματα της Πράσινης Χημείας

Τα τελευταία χρόνια, στην πράσινη και βιώσιμη χημεία έρχεται να ενσωματωθεί και η κοινωνική βιωσιμότητα. Για το λόγο αυτό, έρχονται να προστεθούν τρεις νέες αρχές, οι οποίες βοηθούν στη διασφάλιση της αναγνώρισης των προσπαθειών που διεξάγονται σε αυτό τον τομέα, ως πράσινες και βιώσιμες υπό την ευρεία έννοια. Οι αρχές αυτές παρουσιάζονται ως εξής:

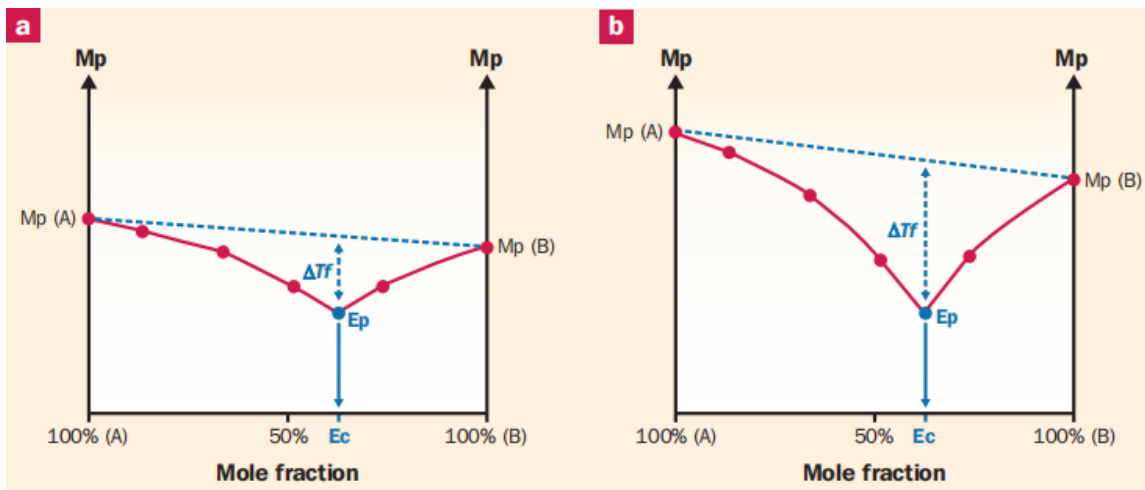
13. Η εξασφάλιση της δίκαιης και ισοδύναμης κατανομής των οφελών που σχετίζονται με μια διεργασία παραγωγής χημικών προϊόντων σε ολόκληρη την αλυσίδα αξίας.

14. Ο σχεδιασμός της διεργασίας παραγωγής χημικών προϊόντων θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη, όπου αυτό είναι δυνατό, τις αξίες και τα ενδιαφέροντα ενός ευρέως φάσματος ενδιαφερομένων.
15. Τα προϊόντα της πράσινης και βιώσιμης χημείας θα πρέπει να συνεισφέρουν τουλάχιστον σε έναν από τους Στόχους της Αειφόρου Ανάπτυξης των Ηνωμένων Εθνών.<sup>8</sup>

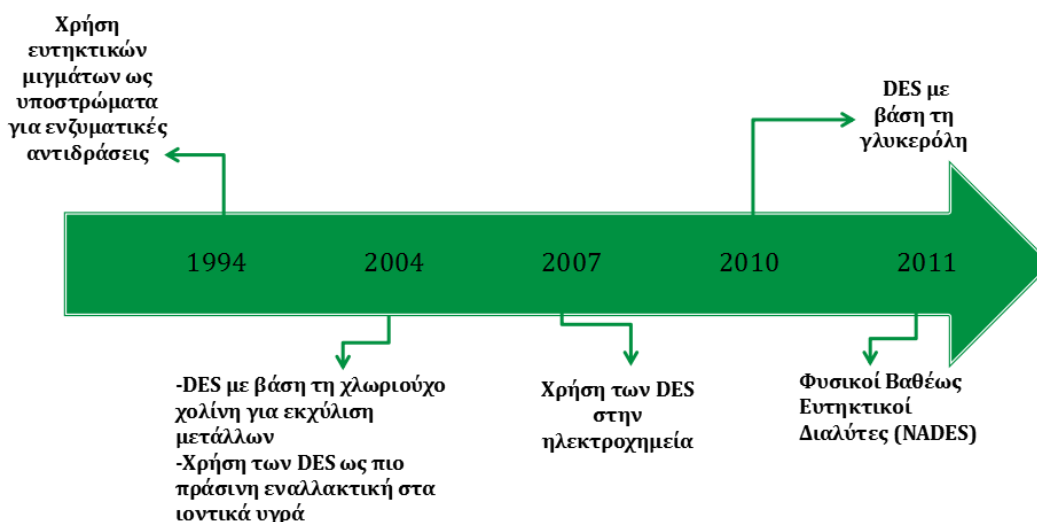
## **1.2 ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ (DES)**

Στα πλαίσια προσέγγισης της πράσινης χημείας, καταβάλλονται διαρκώς μεγάλες προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων διαλυτών με χαμηλότερη τοξικότητα, μικρότερη κατανάλωση αντιδραστηρίων και μεγαλύτερη ασφάλεια για τους αναλυτές και το περιβάλλον, αποσκοπώντας έτσι στην αντικατάσταση των οργανικών διαλυτών που έχουν μεγάλη πητικότητα, είναι εύφλεκτοι και τοξικοί. Έτσι, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας προέκυψε μια νέα γενιά βιοεμπνευσμένων πολυμοριακών διαλυτών με μεγάλες δυνατότητες σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές, με κυρίαρχο τον τομέα των καλλυντικών. Πιο συγκεκριμένα, το 2003 ο Andrew Abbott και οι συνεργάτες του από το πανεπιστήμιο του Leicester επινόησαν τον όρο βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (Deep Eutectic Solvents, DES), το οποίο εμπνεύστηκαν από την ελληνική λέξη “εύτηκτος”, δηλαδή αυτός που λιώνει εύκολα (Εικόνα 1.3.). Οι διαλύτες αυτοί πιθανολογείται ότι εξελίχθηκαν πολύ νωρίς στην ιστορία των ζώντων οργανισμών, ενώ αποτελούν κι ένα θεμελιώδες συστατικό της χημείας της ζωής. Τα DES ορίζονται ως μοριακά σύμπλοκα που συνήθως σχηματίζονται μεταξύ ενός απλού αλογονούχου άλατος, όπως η χλωριούχος χολίνη, ή αλογονιδίων φωσφονίου, κι ενός δότη δεσμού υδρογόνου, όπως η ουρία, τα καρβοξυλικά οξέα και οι πολυόλες. Λαμβάνονται εύκολα ύστερα από ανάμιξη ενός συστατικού άλατος φωσφονίου ή αμμωνίου με ένα συστατικό δότη δεσμού υδρογόνου και με θέρμανση σχηματίζεται μια νέα υγρή φάση. Τα μίγματα αυτά παρουσιάζουν σημεία τήξεως ή θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά των πρόδρομων ενώσεων. Πιο συγκεκριμένα, αυτοί οι διαλύτες αναφέρονται σε υγρά που έχουν παρόμοια ευτηκτική σύνθεση (ή ευτηκτικό σημείο) με αυτή του μίγματος, η οποία είναι και η αναλογία των συστατικών που δίνει το χαμηλότερο σημείο τήξης (Εικόνα 1.2.).<sup>9 10 11 12</sup>





Εικόνα 1. 2. Σχηματική αναπαράσταση της διαφοράς μεταξύ ευτηκτικών διαλυτών (α) και βαθέως ευτηκτικών διαλυτών, (β) σε ένα διάγραμμα φάσης δύο συστατικών

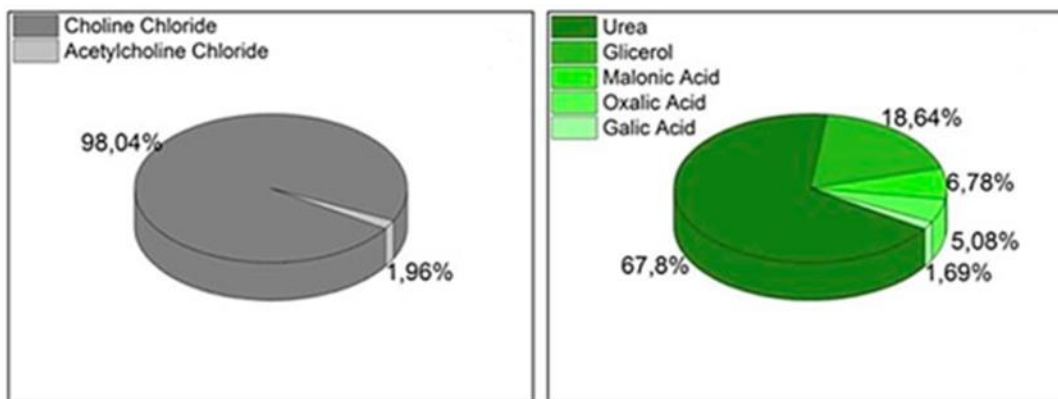


Εικόνα 1. 3. Εξελικτική πορεία σε μελέτες και τις αντίστοιχες εφαρμογές τους έως και την ανακάλυψη των NaDES

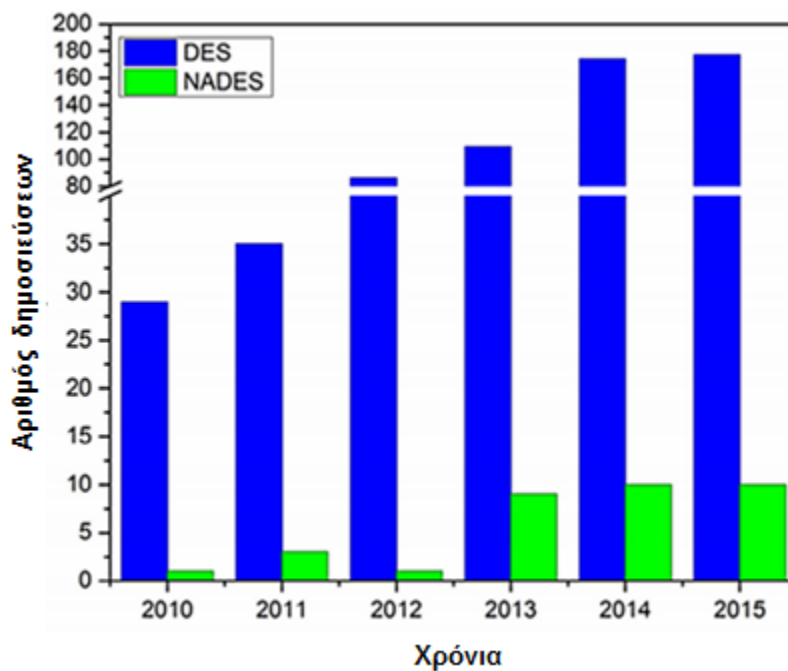
### 1.2.1 Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDES)

Όταν οι πρόδρομες ενώσεις των DES είναι αμινοξέα, οργανικά οξέα, σάκχαρα ή παράγωγα χολίνης προερχόμενα από φυσικές πηγές, οι ενώσεις ονομάζονται Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Natural Deep Eutectic Solvents, NaDES). Τα NaDES, όπως και τα DES, σχηματίζονται ως αποτέλεσμα ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ δύο ενώσεων που έχουν το ρόλο δέκτη (Hydrogen-Bond Acceptor, HBA) και δότη

(Hydrogen-Bond Donor, HBD) αντίστοιχα, μαζί με άλλες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις όπως οι δυνάμεις van der Waals και οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις (Εικόνα 1.4. και Εικόνα 1.6.). Η μετεγκατάσταση του φορτίου που προκαλείται από τις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρόδρομων ενώσεων οδηγεί σε διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες του παραγόμενου NaDES, σε σύγκριση με τα επιμέρους συστατικά.<sup>9 12</sup>



Εικόνα 1. 4. Οι πιο συνήθεις HBD (αριστερά) και HBA (δεξιά)



Εικόνα 1. 5. Αριθμός δημοσιεύσεων για Βαθέως Ευτηκτικούς Διαλύτες και Φυσικούς Βαθέως Ευτηκτικούς Διαλύτες την 5ετία 2010-2015<sup>13</sup>

### 1.2.2 Σύνθεση των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών

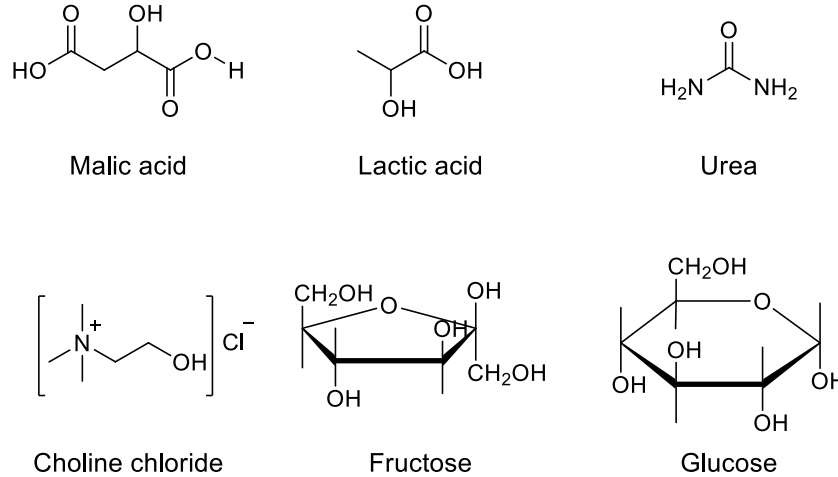
Ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα των NaDES είναι η ευκολία παρασκευής τους καθώς και ο μεγάλος αριθμός πιθανών συνδυασμών που μπορούν να γίνουν (έως και  $10^6$  συνδυασμοί). Λαμβάνοντας υπόψη αυτό, γίνεται αντιληπτό ότι από την ικανότητα δημιουργίας νέων εξειδικευμένων διαλυτών με τις πλέον κατάλληλες ιδιότητες για συγκεκριμένες εφαρμογές οι δυνατότητες που προκύπτουν είναι πολύ μεγάλες.

Η παρασκευή των NaDES πραγματοποιείται κυρίως με τη χρήση ενός εκ των τριών παρακάτω μεθόδων:

- I. Μέθοδος θέρμανσης κι ανάδευσης: Το μίγμα των δύο συστατικών, με υπολογισμένες ποσότητες νερού, τοποθετείται σε φιάλη με ράβδο ανάδευσης και καπάκι όπου θερμαίνεται σε υδατόλουτρο κάτω από τους  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  με ανάδευση, ώσπου να σχηματιστεί ένα διαυγές υγρό (περίπου 30-90 λεπτά). Μια διαφορετική εκδοχή είναι η θέρμανση και ανάδευση στους  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- II. Μέθοδος εξάτμισης: Οι ενώσεις διαλύονται σε νερό κι εξατμίζονται στους  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  με έναν περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υγρό που λαμβάνεται τοποθετείται σε ξηραντήρα με σίλικα τζελ μέχρι να φτάσει σε σταθερό βάρος.
- III. Μέθοδος λυοφιλοποίησης (ή λυοφιλίωσης): Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη λυοφιλοποίηση των υδατικών διαλυμάτων των επιμέρους συστατικών, αλλά δεν αποτελεί μια συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο.

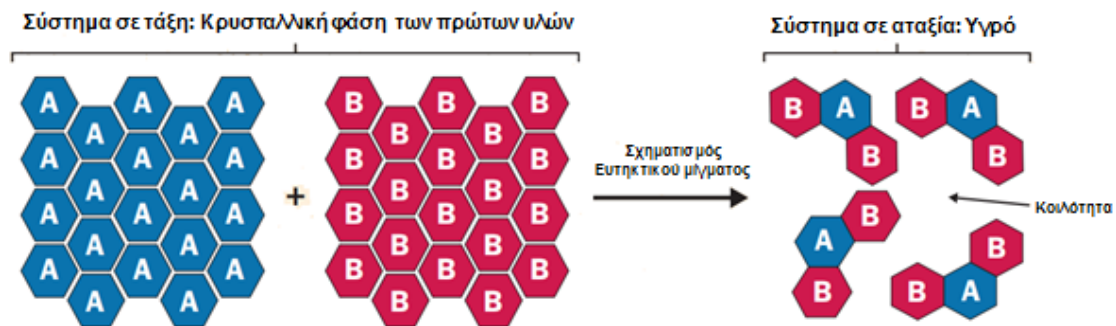
Οι τρεις αυτές μέθοδοι χρησιμοποιούνται σε διαφορετικές εργασίες με τις εκάστοτε κατάλληλες τροποποιήσεις, όπως ο χρόνος θέρμανσης και η θερμοκρασία, ανάλογα με τη φύση των ενώσεων.

Εφόσον τα NaDES αποτελούν φυσικούς διαλύτες είναι προφανές ότι και τα μίγματα πολλαπλών συστατικών που δημιουργούνται, σχηματίζονται από μεταβολίτες οι οποίοι απαντώνται φυσικά σε όλους τους τύπους κυττάρων και οργανισμών. Τα πιο συνήθη συστατικά από τα οποία δημιουργούνται τα NaDES είναι σάκχαρα όπως η γλυκόζη, η σακχαρόζη και η φρουκτόζη, οργανικά οξέα όπως το γαλακτικό, το μηλικό και το κιτρικό οξύ, αλλά και ουσίες όπως η ουρία και η χλωριούχος χολίνη (Σχήμα 1.1.).



**Σχήμα 1. 1. Ενδεικτικά φυσικά συστατικά των NaDES**

Τα NaDES που έχουν παραχθεί με διαφορετικούς συνδυασμούς των παραπάνω συστατικών, έχουν ταξινομηθεί σε τέσσερις ομάδες. Αυτές αποτελούν τα παράγωγα από οργανικά οξέα, τα παράγωγα από χλωριούχο χολίνη, τα μίγματα σακχάρων καθώς και άλλους συνδυασμούς. Τα κυριότερα μίγματα παράγονται από χλωριούχο χολίνη με διάφορους μεταβολίτες. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός με γαλακτικό οξύ έχει μελετηθεί σε μια πληθώρα μοριακών αναλογιών, όπως 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 2:1 και 3:1. Οι κυριότερες εφαρμογές αυτών των συνδυασμών είναι η εκχύλιση φαινολών και φλαβονοειδών. Όσον αφορά τη χλωριούχο χολίνη αποτελεί ένα βασικό θρεπτικό συστατικό, το οποίο είναι μη τοξικό, βιοαποικοδομήσιμο, ενώ βοηθά και στο σχηματισμό της βιταμίνης B4.<sup>13</sup>



**Εικόνα 1. 6. Απεικόνιση σε υπερμοριακό επίπεδο ενός HBD κι ενός HBA προς σχηματισμό Ευτηκτικού μίγματος**

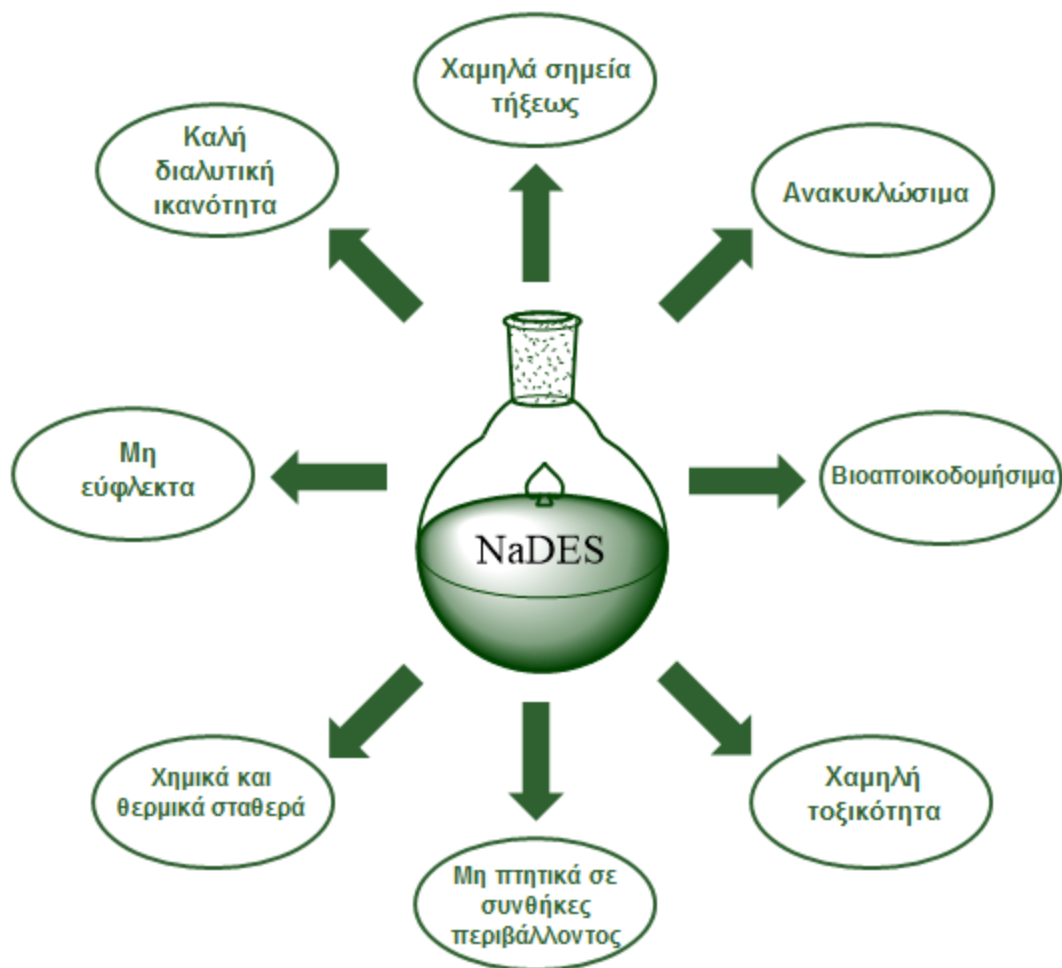
### 1.2.3 Δομή των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών

Η φύση των αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιούνται στην ευτηκτική συμπεριφορά των NaDES εξαρτάται από τον τύπο των συστατικών στα οποία εμπλέκονται δεσμοί υδρογόνου ή δυνάμεις Van der Waals. Για τη διερεύνηση της δομής των NaDES έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές, όπως η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), κρυσταλλογραφικά δεδομένα, φασματομετρία μάζας με βομβαρδισμό γρήγορων ατόμων (FAB-MS) και φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR).

Σύμφωνα με όλες τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα προκύπτει ότι δημιουργείται ένα εκτεταμένο δίκτυο δεσμών υδρογόνου μεταξύ των συστατικών των NaDES. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι σε μερικά μίγματα, όπως διάφορα σάκχαρα με χλωριούχο χολίνη, η παρουσία νερού είναι πιθανή ως μέρος του διαλύτη. Το νερό αυτό συγκρατείται έντονα στο υγρό και δεν είναι δυνατή η εξάτμισή του.

Παρά τη δυνατότητα παρασκευής των NaDES με διαφορετικές μεθόδους, σύμφωνα με μελέτες φασμάτων που προέκυψαν από εφαρμογή της τεχνικής φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου ( $^1\text{H}$  NMR), τα NaDES με ίδια σύσταση παρουσίαζαν ίδιο χημικό προφίλ. Το σχηματισμό και τη σταθερότητα των NaDES επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τόσο ο αριθμός των δοτών ή δεκτών δεσμών υδρογόνου και η χωρική δομή τους, όσο και η θέση των δεσμών. Η ισχύς αυτών των δεσμών υδρογόνου συσχετίζεται με τη θερμοκρασία της μεταβατικής φάσης, τη σταθερότητα αλλά και τις ιδιότητες των διαλυτών του εκάστοτε μίγματος. Γενικότερα, ισχύει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η ικανότητα των επιμέρους συστατικών να συνδέονται ισχυρά με δεσμούς υδρογόνου, τόσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του σημείου πήξης.

Τέλος, η υπερμοριακή δομή των NaDES τροποποιείται ύστερα από αραίωση με νερό λόγω της προοδευτικής ρήξης των δεσμών υδρογόνου. Έτσι, οι φυσικοχημικές ιδιότητες όπως το ιξώδες, η αγωγιμότητα, η πυκνότητα, η ενεργότητα του νερού και η πολικότητα ποικίλουν έως ένα βαθμό, ανάλογα με τη χημική φύση των συστατικών.<sup>13</sup>



Εικόνα 1. 7. Βασικά πλεονεκτήματα των NaDES

#### 1.2.4 Εφαρμογές των Φυσικών Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών

Τα NaDES προσφέρουν μια πληθώρα δυνατοτήτων στην ανάπτυξη μεθόδων. Μπορούν να εφαρμοσθούν σε διάφορους ερευνητικούς τομείς, κυρίως ως διαλύτες στην εκχύλιση και τη σύνθεση, στη βιοκατάλυση, το διαχωρισμό αερίων, την επιστήμη των υλικών και την ηλεκτροχημεία. Αποτελούν βιώσιμα και ασφαλή μέσα εκχύλισης. Όσον αφορά τον βιοϊατρικό και φαρμακευτικό τομέα, ο Scott και οι συνεργάτες του έχουν αναφέρει τη δυνατότητα παρασκευής συστήματος χορήγησης φαρμάκων περιγράφοντας την παρασκευή ενός βιοδραστικού ευτηκτικού συστήματος. Οι κυριότερες εφαρμογές αναλύονται παρακάτω:

NaDES και οργανική σύνθεση: Η εφαρμογή των NaDES στην οργανική σύνθεση έχει αξιοσημείωτα πλεονεκτήματα καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο ως μέσα αντίδρασης αλλά και ως καταλύτες. Πιο συγκεκριμένα, σε όλες τις συνθετικές διεργασίες οι διαλύτες έχουν ουσιαστική σημασία, καθώς κύριος ρόλος τους είναι να ομογενοποιούν όλα τα αντιδραστήρια και τα μέσα αντίδρασης. Στα πλαίσια αυτά τα NaDES έχουν προσελκύσει ιδιαίτερη προσοχή, εφόσον αποτελούν μια πιο πράσινη εναλλακτική για τη σύνθεση κι επεξεργασία υλικών, μια διαδικασία για την οποία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως μέχρι τώρα διάφοροι οργανικοί και μη οργανικοί διαλύτες. Επιπλέον, η εξαιρετική διαλυτική ικανότητα των NaDES για πολλά υποστρώματα τα καθιστά υποσχόμενα βιολογικά και αποτελεσματικά μέσα για τις αντιδράσεις.<sup>13</sup>

NaDES ως διαλύτες και καταλύτες σε αντιδράσεις πολλών συστατικών (Multi-component reactions, MCRs): Οι αντιδράσεις πολλών συστατικών αποτελούν μια σημαντική κατηγορία αντιδράσεων που χρησιμοποιούνται στην οργανική σύνθεση. Τα οφέλη που προσφέρουν είναι πολλά καθώς χαρακτηρίζονται από χαμηλός κόστος, μικρούς χρόνους αντίδρασης, λιγότερα παραπροϊόντα, λιγότερες απαιτήσεις σε ενέργεια και συνεπώς συνιστούν μια πιο φιλική προς το περιβάλλον μέθοδο. Ένα ακόμη πλεονέκτημα των MCRs είναι η ικανότητά τους να επιτρέπουν τη δημιουργία πολλών δεσμών σε μία μόνο λειτουργία. Και στο είδος αυτό των αντιδράσεων τα NaDES αποτελούν μια πολύ καλή επιλογή ως διαλύτες και καταλύτες καθώς ενισχύουν τον πράσινο χαρακτήρα της αντίδρασης, ενώ οι αποδόσεις που λαμβάνονται είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικές.<sup>14 15 16 17</sup>

<sup>18 19</sup>

NaDES ως μέσα εκχύλισης: Όλες οι στρατηγικές εκχύλισης με NaDES βασίζονται σε δύο βασικές παραμέτρους, που είναι ο διαχωρισμός των αναλυτών στόχων από τους ιστούς της πηγής ή από μία χημικά πολύπλοκη μήτρα καθώς και η μη πτητικότητα των NaDES, εφόσον αυτά προκύπτουν συνήθως από πρωταρχικούς μεταβολίτες. Τα NaDES εμφανίζουν πολύ καλή ικανότητα διαλυτοποίησης των φυσικών προϊόντων, γεγονός που τους δίνει το πλεονέκτημα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσα εκχύλισης. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστατικά για NaDES για το σκοπό αυτό είναι το γαλακτικό οξύ, η χλωριούχος χολίνη καθώς και η 1,2-προπανοδιόλη.<sup>20</sup>

Βιοϊατρικές εφαρμογές των NaDES: Έρευνες για τη βιοσυμβατότητα των NaDES έχουν δείξει ότι οι διαλύτες αυτοί μπορούν να αντικαταστήσουν οργανικούς διαλύτες, όπως το DMSO, που χρησιμοποιούνται ως μέσα διάλυσης σε βιολογικές δοκιμές. Η σχετική ευκολία διάσπασης της μήτρας των NaDES καθώς και η δυαδικότητα που τα χαρακτηρίζει (λιποφιλικότητα και υδροφιλικότητα) υποδηλώνει την ικανότητά τους να βοηθούν στο σχηματισμό μικρών μορίων. Αυτή η πλεονεκτική συμπεριφορά υποδεικνύει ότι τα NaDES μπορεί να είναι δομικά ανάλογα με την κυκλοδεξτρίνη, ο οποία αποτελεί κοινώς χρησιμοποιούμενο έκδοχο σε υδρόφοβα συστήματα χορήγησης φαρμάκων.<sup>20</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΕΣ

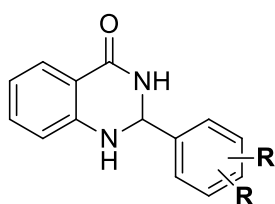
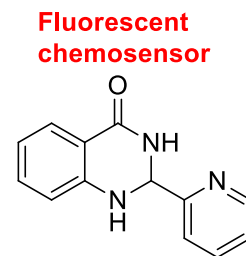
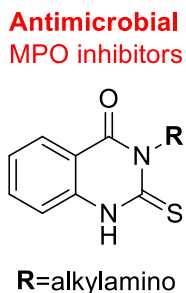
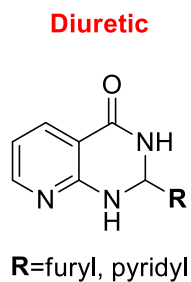
#### 2.1.1 Εισαγωγή

Οι κιναζολιनों ανήκουν σε μια κατηγορία αζωτούχων ετεροκυκλικών ενώσεων, οι οποίες παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον λόγω του μεγάλου εύρους βιολογικών ιδιοτήτων που διαθέτουν. Πρόκειται για ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν άζωτο και αποτελούν πολύ συχνά εμφανιζόμενες και αναπόσπαστες φαρμακοφόρες μονάδες, επικρατούσες σε μια ποικιλία βιοδραστικών φυσικών προϊόντων, συνθετικών φαρμάκων, φαρμακευτικών και αγροχημικών. Η βιοδραστικότητα αυτή πολλών υποκατεστημένων παραγώγων κιναζολιनों καταλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα, στο οποίο συμπεριλαμβάνονται οι αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, ανθελονοσιακές, αντιμυκητιασικές, αντιιικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιπρωτοζωικές, αντικαταθλιπτικές, αντισπασμωδικές, αντιφυματικές, διουρητικές, μυοχαλαρωτικές, ακαρεοκτόνες, φυτοφαρμακευτικές και πολλές άλλες βιολογικές δράσεις. Επίσης, οι ενώσεις των κιναζολιनों χρησιμοποιούνται για την παρασκευή διαφόρων λειτουργικών υλικών στη συνθετική χημεία, ενώ απαντώνται και σε διάφορα φαρμακευτικά μόρια.<sup>21 22</sup>

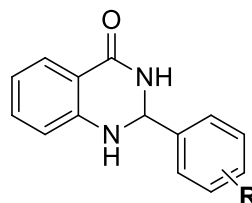
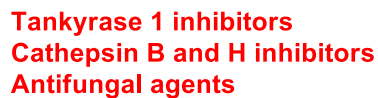
#### 2.1.2 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1H)-όνες

Οι 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-όνες ανήκουν σε μια σημαντική κατηγορία αζωτούχων ετεροκυκλικών ενώσεων που υπάρχουν σε διάφορες βιολογικά δραστικές ενώσεις. Έχουν προσελκύσει ιδιαίτερη προσοχή καθώς οι συγκεκριμένοι σκελετοί κιναζολιनों απαντώνται ως δομικές μονάδες σε ένα ευρύ φάσμα φυσικών αλκαλοειδών φυτών και φαρμακολογικών ενώσεων όπως η εβοδιαμίνη, η φεριβουγίνη, η ισοφεριβουγίνη, η μετολαζόνη, η κινεθαζόνη, η αφλοκαλόνη και η νολατρεξέδη. Διάφορα αναγνωρισμένα εμπορικά φάρμακα που περιέχουν παράγωγα διϋδροκατεστημένων κιναζολιनों χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου της υπέρτασης (κινεθαζόνη) και του καρκίνου του ήπατος (νολατρεξέδη). Επιπλέον, διάφορα παράγωγα κιναζολιनों έχουν απομονωθεί από φυσικές πηγές και συμμετέχουν στο σχηματισμό της δομής αρκετών φυσικών προϊόντων όπως είναι η τρυπτανθρίνη, η κερκουμδατίνη, η βενζομαλβίνη, η διπεγίνη και διπεγινόλη

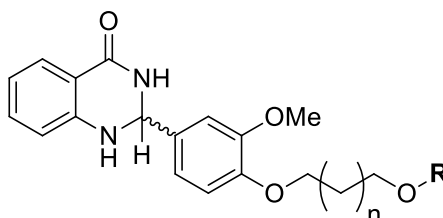
καθώς και η βασικινόνη. Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, τα παράγωγα αυτά εμφανίζουν διάφορες πιθανές βιολογικές και φαρμακευτικές δράσεις, συμπεριλαμβανομένου της αντισπασμωδικής, της δράσης κατά του Parkinson, της αντιϋπερτασικής, της αντιβακτηριακής, της αντικαρκινικής, της διουρητικής καθώς και της αναστολής της μονοαμινοξειδάσης αλλά και της ρύθμισης ανάπτυξης φυτών (Σχήμα 2.1.). Τέλος, ως ενδιάμεσα οι 2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνες μπορούν εύκολα να οξειδωθούν προς τα ανάλογα κινναζολιν-4(3*H*)-ονών που επίσης περιλαμβάνουν σημαντικές, βιολογικά δραστικές ενώσεις, ενώ αποτελούν και προνομιακές δομές στη φαρμακευτική σύνθεση.<sup>16 23</sup>



R=H, halogen,  
alkyl, alkoxy,  
nitro, amino,  
heterocyclic



R=H, halogen,  
spiro, alkyl,  
alkoxy, benzyloxy



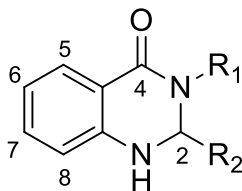
R=3,5-diaryl isoxazoline/  
isoxazole

Σχήμα 2. 1. Φαρμακολογικές δράσεις παραγώγων 2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1H)-ονών

### 2.1.3 Δομή των 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1H)-ονών

Οι ετεροκυκλικοί σκελετοί ενώσεων που περιέχουν άζωτο αποτελούν ένα κομμάτι που εμφανίζεται συχνά σε φάρμακα και βιολογικά δραστικές ενώσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι 2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1H)-όνες παρουσιάζουν ένα μοτίβο που περιέχει άζωτο

αποτελούμενο από ένα φαινυλικό δακτύλιο συμπυκνωμένο με έναν εξαμελή δακτύλιο με δύο άτομα αζώτου στις θέσεις 1 και 3 και μία κετο-ομάδα στον άνθρακα της θέσης 4 (Σχήμα 2.2.). Τα περισσότερα παράγωγα διϋδροκιναζολινονών υφίστανται υποκαταστάσεις στον χειρόμορφο άνθρακα της θέσης 2.<sup>24</sup>



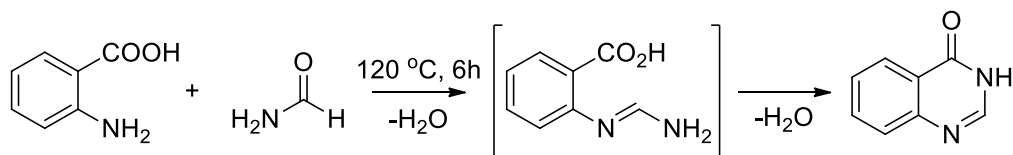
Σχήμα 2. 2. Δομή των 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών

#### 2.1.4 Σύνθεση των 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών

Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει η κατηγορία των 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών, ως ενώσεων με ποικίλες φαρμακευτικές και άλλες δράσεις, έχει οδηγήσει όπως είναι αναμενόμενο στην προσπάθεια σύνθεσής τους με τη χρήση διαφορετικών μεθόδων. Επιπλέον, η ικανότητα αυτών των ενώσεων να οξειδώνονται εύκολα προς τα ανάλογα μόριά τους, τις κιναζολιν-4(3H)-όνες, που είναι επίσης βιολογικά δραστικές ετεροκυκλικές ενώσεις, καθιστά τη σύνθεση αυτών των ενώσεων ακόμη πιο σημαντική. Ο σκελετός των συγκεκριμένων ενώσεων έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα ως πρότυπο φαρμάκου στην φαρμακευτική χημεία. Η πρώτη καταγεγραμμένη σύνθεση κιναζολινόνης συνέβη το 1869 και η παρασκευή της ήταν το αποτέλεσμα της αντίδρασης μεταξύ ανθρανιλικού οξέος και κυανιδίου σε αιθανόλη έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία της 2-αιθοξυ-4(3H)-κιναζολινόνης. Η κιναζολιν-4-όνη συντίθεται όταν η κετο-ομάδα εισάγεται στον δακτύλιο της πυριμιδίνης της κιναζολίνης. Πιο αναλυτικά, οι γενικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση των 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών είναι οι εξής:<sup>15</sup>

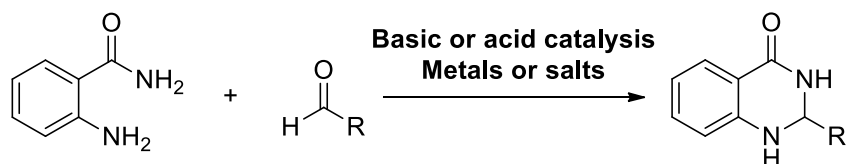
Συμπύκνωση του ανθρανιλικού οξέος με όξινα αμίδια (Σύνθεση Niementowski): Μια απλή κι εύκολη μετατροπή προς 4-(3H)-κιναζολινόνες επιτυγχάνεται όταν το ανθρανιλικό οξύ θερμαίνεται σε ανοικτό περιέκτη με περίσσεια φορμαμίδιου στους 120 °C. Η αντίδραση περιλαμβάνει την απομάκρυνση νερού και προχωρά μέσω ενός ενδιάμεσου ο-αμινοβενζαμιδίου (Σχήμα 2.3.). Ο Besson και οι συνεργάτες του τροποποίησαν τη

σύνθεση Niementowski με σκοπό τη βελτίωση της απόδοσης και του χρόνου αντίδρασης κάνοντας χρήση τεχνικών ακτινοβολίας μικροκυμάτων.



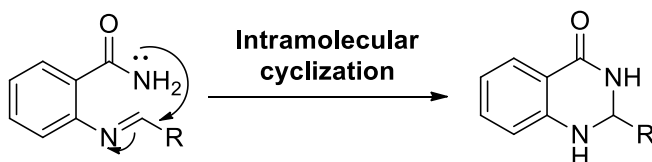
Σχήμα 2. 3. Αντίδραση της σύνθεσης Niementowski

Κυκλοσυμπύκνωση ανθραμιλαμιδίων και αλδευδών: Η μέθοδος αυτή αποτελεί την πιο κοινή και απλή συνθετική οδό για την παρασκευή διϋδροκιναζολινονών (Σχήμα 2.4.). Με σκοπό την επιτάχυνση της αντίδρασης και τη βελτίωση της απόδοσης έχει χρησιμοποιηθεί μια πληθώρα διαφόρων καταλυτών και οργανικών διαλυτών. Ο μηχανισμός που ακολουθεί η συγκεκριμένη αντίδραση παραμένει ο ίδιος ανεξάρτητα από το είδος του χρησιμοποιούμενου καταλύτη ή διαλύτη.



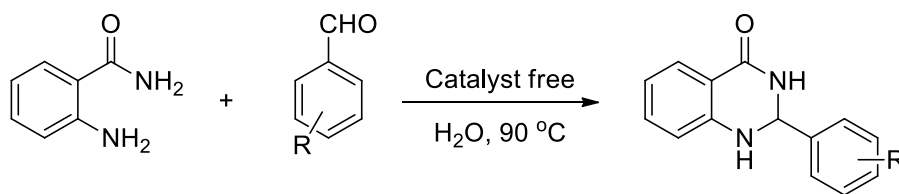
Σχήμα 2. 4. Αντίδραση κυκλοσυμπύκνωσης ανθραμιλαμιδίων και αλδευδών

Μια παραλλαγή της παραπάνω αντίδρασης κυκλοσυμπύκνωσης αποτελείται από την κυκλοποίηση μιας βάσης Schiff. Στη συγκεκριμένη αντίδραση η πυρηνόφιλη προσβολή του αζώτου της αμιδικής ομάδας στον άνθρακα της ιμίνης οδηγεί στο παράγωγο της κυκλικής διϋδροκιναζολινονής (Σχήμα 2.5.).



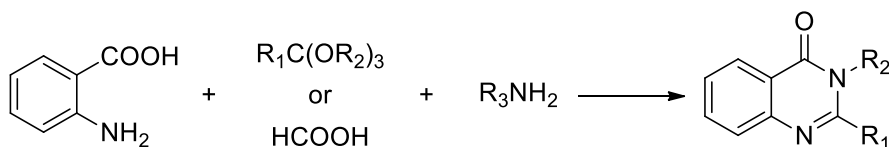
Σχήμα 2. 5. Ενδομοριακή κυκλοποίηση μιας βάσης Schiff

Στην κατηγορία της κυκλοσυμπύκνωσης συμπεριλαμβάνεται και η αντίδραση του 2-αμινοβενζαμιδίου με αρωματικές αλδεΐδες υπό συνθήκες απουσίας καταλύτη με τη χρήση μόνο νερού ως διαλύτη (Σχήμα 2.6.). Η χρήση του νερού ως διαλύτη πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αντικατάσταση άλλων μεθόδων ή ακόμη και της ίδιας μεθόδου με άλλους λιγότερο φιλικούς προς το περιβάλλον διαλύτες. Επιπλέον, το νερό ως διαλύτης στην οργανική σύνθεση έχει κερδίσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όχι μόνο λόγω του οικονομικού και περιβαλλοντικού χαρακτήρα του, αλλά και λόγω της μοναδικής αντιδραστικότητας κι εκλεκτικότητάς του. Σε αυτά έρχονται να προστεθούν κι άλλα πλεονεκτήματα όπως η ικανότητά του να αυξάνει τους ρυθμούς αντίδρασης και να διευκολύνει την ανάκτηση του προϊόντος, ενώ είναι και μη μεταβλητό, μη τοξικό και ασφαλές σε σύγκριση με άλλους οργανικούς διαλύτες. Παρά τα πλεονεκτήματα αυτά του νερού όμως, σπάνια χρησιμοποιείται στη διαδικασία παρασκευής 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών μέσω της άμεσης συμπύκνωσης 2-αμινοβενζαμιδίου με αλδεΐδες.<sup>23</sup>



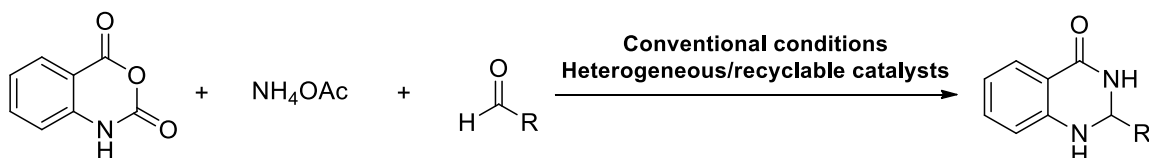
Σχήμα 2. 6. Σύνθεση 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών με διαλύτη νερό

Συμπύκνωση N-ακυλανθρανιλικών οξέων με πρωτοταγείς αμίνες: Με βάση βιβλιογραφική έρευνα προτείνεται επίσης η σύνθεση των 4-(3*H*)-κιναζολινονών απευθείας από το αντίστοιχο N-ακυλανθρανιλικό οξύ με θέρμανση με αμμωνία ή υποκατεστημένες αμίνες (Σχήμα 2.7.). Για το λόγο αυτό έχουν συμπυκνωθεί ποικίλες πρωτοταγείς αμίνες με N-ακυλ-5-νιτροανθρανιλικό οξύ με σκοπό τη σύνθεση 2-μεθυλ-3-αλκυλ-6-νιτρο-4-(3*H*)-κιναζολινονών σε καλές αποδόσεις.<sup>25</sup>



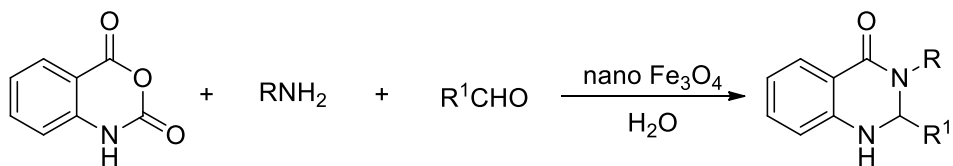
Σχήμα 2. 7. Σύνθεση κιναζολινονών με συμπύκνωση ανθρανιλικών οξέων με πρωτοταγείς αμίνες

Σύνθεση σε ένα στάδιο με τρία συστατικά: Η μέθοδος αυτή αποτελεί μια πιο βολική προσέγγιση για τη σύνθεση διϋδροκιναζολινονών και αποτέλεσε την εξέλιξη από μια αντίδραση δύο συστατικών (ανθρανιλαμίδιο και αλδεΐδη) σε μια αντίδραση τριών συστατικών σε ένα στάδιο (ισατοϊκός ανυδρίτης, οξικό αμμώνιο και αλδεΐδη), όπως παρουσιάζεται και στην προηγούμενη μέθοδο (Σχήμα 2.8.). Αυτός ο τρόπος σύνθεσης προτάθηκε πριν από μισό αιώνα από τον Staiger και τους συνεργάτες του, ενώ πλέον τα πλεονεκτήματα των αντιδράσεων πολλών συστατικών έχουν επισημανθεί αρκετές φορές. Σε σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο σύνθεσης, η αντίδραση τριών συστατικών σε ένα στάδιο αποτελεί μια ιδιαίτερα ελκυστική και αποτελεσματική μέθοδο στα πλαίσια της παρασκευής διϋδροκιναζολινονών.



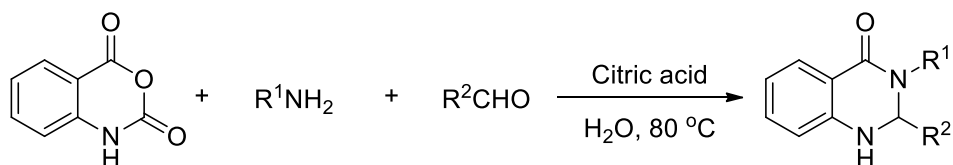
**Σχήμα 2. 8. Σύνθεση διϋδροκιναζολινονών μέσω μιας αντίδρασης τριών συστατικών σε ένα στάδιο**

Άλλη μία συνθετική μέθοδος που περιλαμβάνει την αντίδραση τριών συστατικών σε ένα στάδιο, περιγράφεται από τη συμπύκνωση ισατοϊκού ανυδρίτη, αμινών και αλδεϋδών παρουσία καταλυτικών ποσοτήτων νανοσωματιδίων  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  σε νερό (Σχήμα 2.9.).<sup>15</sup>



**Σχήμα 2. 9. Σύνθεση 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών καταλυόμενη από νανοσωματίδια  $\text{Fe}_3\text{O}_4$**

Μια παραλλαγή της παραπάνω αντίδρασης αποτελεί και η σύνθεση 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1H)-ονών από ανάμιξη ισατοϊκού ανυδρίτη, αλδεϋδης και πρωτοταγούς αμίνης ή οξικού αμμωνίου με κιτρικό οξύ σε νερό, ως διαλύτη και καταλύτη της αντίδρασης και στη συνέχεια η ανάδευση στους 80 °C για το κατάλληλο χρονικό διάστημα (Σχήμα 2.10.).



**Σχήμα 2. 10.** Σύνθεση 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών καταλυόμενη από κιτρικό οξύ σε νερό

Σύνθεση 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών με τη μέθοδο των υπερήχων: Η υπερηχητική ακτινοβολία ως μέθοδος που εφαρμόζεται στην οργανική σύνθεση αποτελεί μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα τεχνική. Αυτό προκύπτει καθώς είναι αβλαβής και λειτουργεί σύμφωνα με τις αρχές της πράσινης χημείας, ενώ η χρήση της δεν περιορίζεται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς αλλά συναντάται και στη βιομηχανία. Τα πλεονεκτήματά της έναντι της συμβατικής μεθόδου είναι η ταχύτητα, η απλότητα και η ευκολία στη χρήση. Με βάση αυτό, ένας μεγάλος αριθμός οργανικών αντιδράσεων μπορεί να διεξαχθεί σε μικρότερους χρόνους, με μεγαλύτερες αποδόσεις ή ακόμη και πιο ήπιες συνθήκες όπου αυτό είναι επιθυμητό, ενώ ενισχύεται και ο πράσινος χαρακτήρας της μεθοδολογίας. Πιο συγκεκριμένα, η επιτάχυνση των αντιδράσεων υπό συνθήκες υπερήχων εξηγείται από το φαινόμενο των ακουστικών κοιλοτήτων, λόγω των οποίων παράγονται μεγάλες πιέσεις και ενέργειες μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα. Με αυτό τον τρόπο επιταχύνεται ο ρυθμός των αντιδράσεων σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, οι οποίες απαιτούν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης, υψηλότερες θερμοκρασίες και ως επί το πλείστον τη χρήση περισσότερων και πιο δαπανηρών αντιδραστηρίων.<sup>19 26</sup>

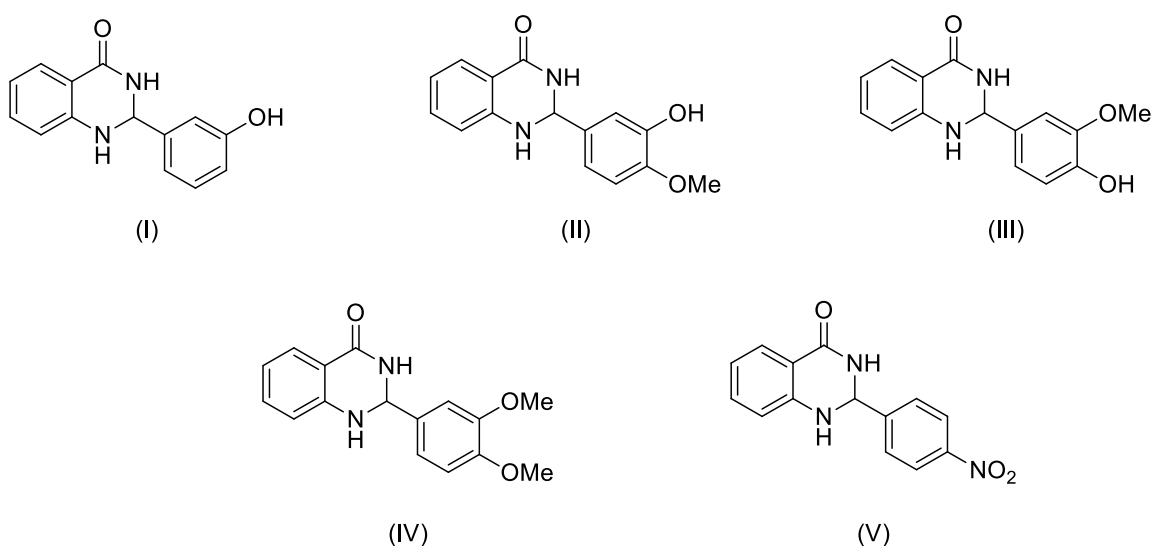
### **2.1.5 Βιολογικές δράσεις των 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών**

Η δομή των κιναζολινονών συναντάται συχνά στη φαρμακευτική χημεία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, και οι 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνες συγκεκριμένα έχουν μια πληθώρα βιολογικών δράσεων μεταξύ των οποίων η αντικαρκινική, αντιφλεγμονώδης, αντιμυκητιασική, αντισπασμωδική, αντικαταθλιπτική, η δράση ενάντια στο νόσο του Parkinson, αλλά και άλλες, αποτελούν πολύ σημαντά βιολογικά μόρια. Για το λόγο αυτό κρίνεται χρήσιμη η περαιτέρω ανάλυση της δράσης τους.

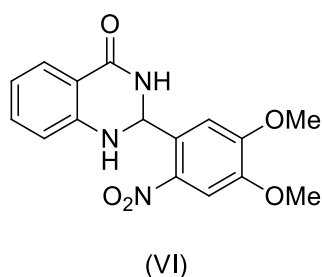
Αντικαρκινική δράση: Μεταξύ άλλων οι 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνες χαρακτηρίζονται και από αντικαρκινικές ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα, μια σειρά 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών που έχει δοκιμαστεί σε έξι κυτταρικές σειρές ανθρώπινου καρκίνου, δύο εκ των



οποίων ήταν νευροβλαστώματος και οι υπόλοιπες τραχήλου, παγκρέατος, ήπατος και μαστού έδειξαν να έχουν αξιοσημείωτα αποτελέσματα. Καλή δράση ως αναστολείς ανάπτυξης των κυτταρικών σειρών του μαστού έδειξαν οι 2-(3-υδροξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (I), η 2-(3-υδροξυ-4-μεθοξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (II), η 2-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (III), η 2-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (IV) καθώς και η 2-(4-νιτροφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (V) (Σχήμα 2.11.) ενώ ενάντια στην ανάπτυξη των κυτταρικών σειρών του παγκρέατος καλή ανασταλτική δράση έδειξε η 2-(4,5-διμεθοξυ-2-νιτροφαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (VI) (Σχήμα 2.12.).<sup>27</sup>

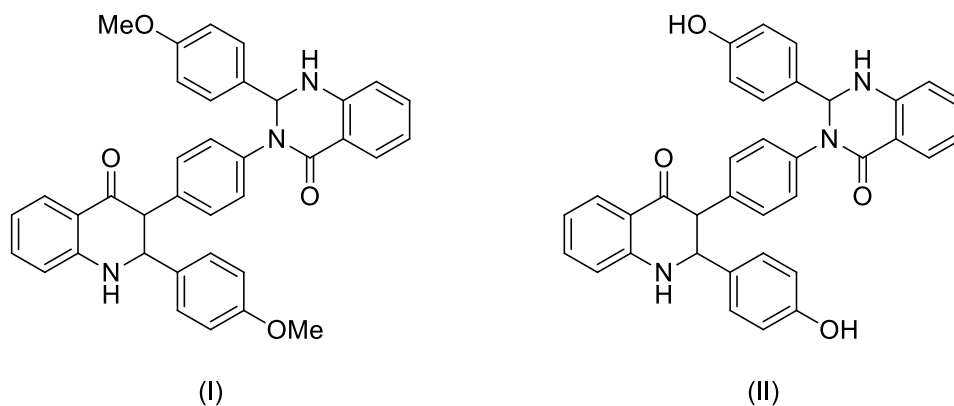


Σχήμα 2. 11. 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνες καλοί αναστολείς ανάπτυξης κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού



Σχήμα 2. 12. 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη καλός αναστολέας ανάπτυξης κυτταρικών σειρών καρκίνου του παγκρέατος

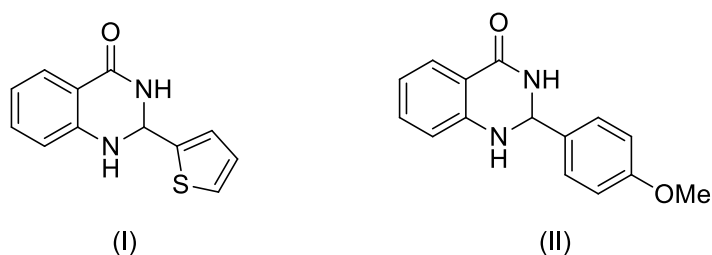
Αντιοξειδωτική δράση: Οι ελεύθερες ρίζες και οι δραστικές μορφές οξυγόνου που παράγονται συνεχώς *in vivo* μέσω διαφόρων μεταβολικών διεργασιών, είναι ικανά να αντιδράσουν με βιολογικά μόρια όπως το DNA και οι πρωτεΐνες προκαλώντας βλάβη σε αυτά. Αποτέλεσμα αυτής της βλάβης μπορεί να είναι μια πληθώρα ανθρώπινων ασθενειών όπως ο καρκίνος, ασθένειες της στεφανιαίας αρτηρίας αλλά και εκφυλιστικές νόσοι του εγκεφάλου σχετιζόμενες με την ηλικία. Για το λόγο αυτό η ανακάλυψη νέων συνθετικών ενώσεων με αντιοξειδωτικές ιδιότητες έχει κερδίσει μεγάλο έδαφος τα τελευταία χρόνια. Μια σειρά 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών που συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν με τη μέθοδο σάρωσης ριζών DPPH έδειξαν καλή αντιοξειδωτική δράση με ικανοποιητικές τιμές του δείκτη IC<sub>50</sub>, εκ των οποίων ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση είχαν η 2-(4-μεθοξυφαινυλ)-3-(4-(2-(4-μεθοξυφαινυλ)-4-οξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολιν-3-υλ)φαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (I) καθώς και η 2-(4-υδροξυφαινυλ)-3-(4-(2-(4-υδροξυφαινυλ)-4-οξο-1,2,3,4-τετραϋδροκινολιν-3-υλ)φαινυλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (II) (Σχήμα 2.13.).<sup>28</sup>



Σχήμα 2. 13. 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνες με αντιοξειδωτική δράση

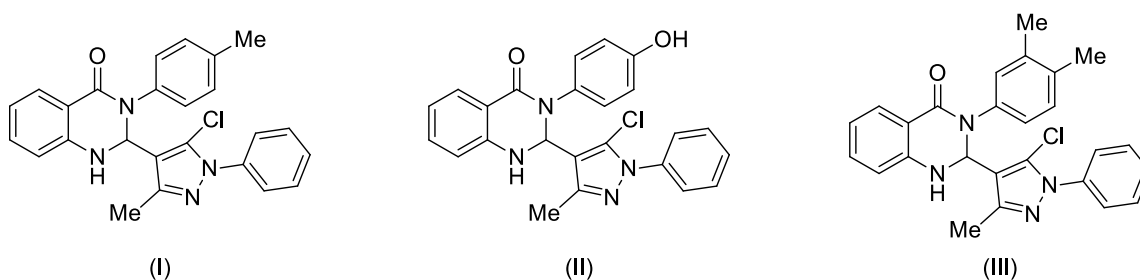
Αντιβακτηριακή δράση: Η αντιβακτηριακή όπως και η αντιοξειδωτική δραστηριότητα ενός μορίου συνδέεται πλήρως με τις ενώσεις που καταστρέφουν επαρκώς τα βακτήρια και τους ιούς ή επιβραδύνουν τον ρυθμό ανάπτυξής τους χωρίς να είναι εξαιρετικά τοξικές για τους κοντινούς ιστούς. Με βάση αυτό γίνεται αντιληπτή η σημαντικότητα της αξιολόγησης της αντιβακτηριακής δράσης των ενώσεων. Έτσι, ορισμένες 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνες έχουν αξιολογηθεί για την αντιβακτηριακή τους ισχύ ενάντια στα βακτήρια της *Escherichia coli* και του *Staphylococcus aureus*. Αποτελεσματική αναστολή ενάντια στο βακτήριο της *Escherichia coli* έδειξε η 2-(θειοφαιν-2-υλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη

(I) ενώ ενάντιο στο βακτήριο του *Staphylococcus aureus* η 2-(4-μεθοξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνη (II) (Σχήμα 2.14.).<sup>29</sup>



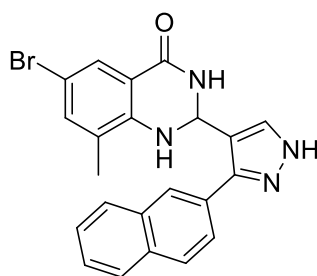
Σχήμα 2. 14. 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνες με αντιβακτηριακή δράση

Δράση κατά του διαβήτη: Η α-γλυκοζιδάση είναι ένα καταβολικό ένζυμο που ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα του σώματος παρέχοντας πηγές ενέργειας με σκοπό της διατήρηση της υγιούς λειτουργίας. Τα φάρμακα που δρουν ως αναστολείς της α-γλυκοζιδάσης μειώνουν το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα στοχεύοντας με αυτό τον τρόπο στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Ορισμένα μόρια 2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-ονών που συντέθηκαν κι αξιολογήθηκαν για το σκοπό αυτό έδειξαν καλή ανασταλτική ιδιότητα του ενζύμου, με την 2-(5-χλωρο-3-μεθυλ-1-φαινυλ-1*H*-πυραζολ-4-υλ)-3-(*p*-τολυλ)-2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνη (I), την 2-(5-χλωρο-3-μεθυλ-1-φαινυλ-1*H*-πυραζολ-4-υλ)-3-(4-υδροξυφαινυλ)-2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνη (II) και την 2-(5-χλωρο-3-μεθυλ-1-φαινυλ-1*H*-πυραζολ-4-υλ)-3-(3,4-διμεθυλφαινυλ)-2,3-διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνη (III) (Σχήμα 2.15.) να έχουν την ισχυρότερη ανασταλτική δράση σε σύγκριση με την ακαρβόζη που χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο φάρμακο.<sup>30</sup>



Σχήμα 2. 15. 2,3-Διϋδροκινναζολιν-4(1*H*)-όνες με ανασταλτική δράση του ενζύμου α-γλυκοζιδάση

Δράση ενάντια σε νευρολογικές διαταραχές: Ο παροδικός υποδοχέας μελαστατίνης 2 (TRPM2) είναι ένα διαπερατό από ασβέστιο μη επιλεκτικό κανάλι κατιόντων. Η επαγόμενη από οξειδωτικό στρες ενεργοποίηση του TRPM2 προκαλεί ανώμαλη ενδοκυτταρική συσσώρευση ασβεστίου και κυτταρικό θάνατο μιας ποικιλίας κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων και των νευρώνων. Η παρεκκλίνουσα αυτή λειτουργία του TRPM2 εμπλέκεται σε νευρολογικές διαταραχές, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η νόσος του Alzheimer, οι νευροπαθητικοί πόνοι, η νόσος του Parkinson καθώς και η διπολική διαταραχή. Στην αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων μέσω της αναστολής αυτού του υποδοχέα έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν ορισμένα παράγωγα 2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-ονών με χαρακτηριστικό παράδειγμα την 6-βρωμο-8-μεθυλ-2-(3-(ναφθαλεν-1-υλ)-1*H*-πυραζολ-4-υλ)-2,3-διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη (Σχήμα 2.16.). Η συγκεκριμένη διϋδροκιναζολινόνη έχει βρεθεί ότι έχει εξειδίκευση στο κανάλι του υποδοχέα TRPM2 χωρίς να επηρεάζει άλλους υποδοχείς.<sup>31 32</sup>



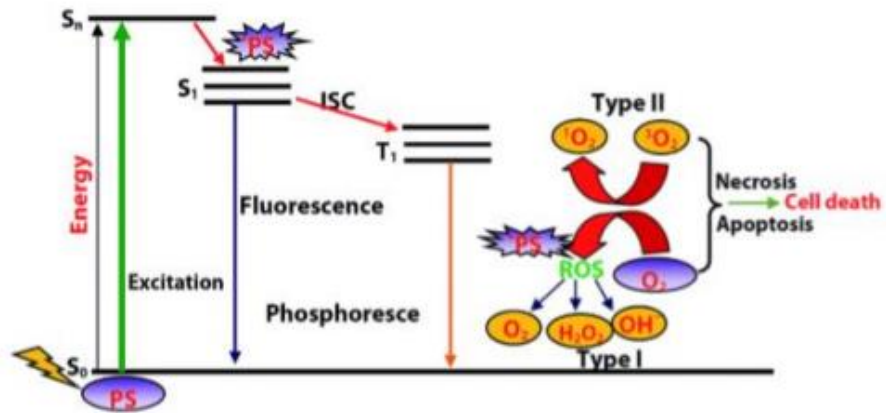
Σχήμα 2. 16. 2,3-Διϋδροκιναζολιν-4(1*H*)-όνη που δρα ως αναστολέας του TRPM2

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

#### 3.1 ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΠΑΣΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA

Η χρήση του φωτός για την προαγωγή και τον έλεγχο αντιδράσεων αποτελεί σύννηθες φαινόμενο καθώς προσφέρει διάφορα πλεονεκτήματα σε τομείς όπως η χημεία και η βιοϊατρική όπου χρησιμοποιείται για θεραπευτικές εφαρμογές με βάση την ευαισθητοποίηση των φαρμάκων σε ακτινοβολία συγκεκριμένου μήκους κύματος. Μεταξύ των εφαρμογών διακρίνεται και η περίπτωση της θεραπείας του καρκίνου μέσω φωτοδυναμικής θεραπείας, συνδυασμένη σε ορισμένες περιπτώσεις και με άλλες τεχνολογικές προσεγγίσεις όπως η νανοτεχνολογία. Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι μια φωτοενεργοποιημένη μέθοδος για την αντιμετώπιση του καρκίνου, γνωστή και ως θεραπεία φωτοακτινοβολίας. Είναι μη επεμβατική και κλινικά εγκεκριμένη να εφαρμοστεί για ασθένειες που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο. Πιο συγκεκριμένα, στη θεραπεία αυτή τα δραστικά παράγωγα οξυγόνου (ROS) που παράγονται από την ακτινοβολία του φωτοευαισθητοποιητή από χωρικά περιορισμένο φως έχει βρεθεί ότι σκοτώνουν επιλεκτικά τα καρκινικά κύτταρα. Η φωτοχημειοθεραπεία και η φωτοδυναμική θεραπεία θεωρούνται ως λιγότερο επεμβατικές θεραπείες για διάφορες ασθένειες, αφού χρησιμοποιείται ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος για την επαγωγή θεραπευτικής απόκρισης, παρουσία ενός φωτοευαίσθητου φαρμάκου (Εικόνα 3.1.). Βρίσκουν εφαρμογή είτε σε θεραπευτικά μέσα που ενεργοποιούνται in vivo με επιφανειακή έκθεση (μη παρεμβατική θεραπεία) σε καρκινικούς όγκους, είτε για θεραπείες μη ογκογόνων καταστάσεων όπως αντιιικές και αντιμικροβιακές θεραπείες.<sup>33 34 35</sup>



Εικόνα 3. 1. Ενεργειακό διάγραμμα για τη φωτοδυναμική θεραπεία (PDT), όπου PS: φωτοευαισθητοποιητής

### 3.1.1 Εφαρμογές της ακτινοβολίας για θεραπευτικούς σκοπούς

Η υπεριώδης ακτινοβολία έχει χρησιμοποιηθεί για διάφορους θεραπευτικούς σκοπούς καθώς μπορεί να αντιδρά με μόρια DNA προκαλώντας βλάβη σε αυτά. Ωστόσο, ο τρόπος δράσης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μήκος κύματος της υπεριώδους ακτινοβολίας. Έτσι το φάσμα αυτής καλύπτει τα μήκη κύματος μεταξύ 40 nm και 400 nm, ενώ διακρίνεται σε τρεις ζώνες. Στα 320-400 nm εμφανίζεται η μεγάλου μήκους κύματος UVA ακτινοβολία, στα 290-320 nm η μεσαίου μήκους κύματος UVB ακτινοβολία και τέλος στα 40-290 nm η μικρού μήκους κύματος UVC ακτινοβολία. Στα μεγαλύτερα μήκη κύματος, δηλαδή από 400 nm έως 800 nm, εμφανίζεται το ορατό φως. Καθεμία από αυτές τις ζώνες μήκους κύματος αξιοποιείται για διαφορετικούς σκοπούς. Έτσι, διακρίνονται οι εξής θεραπευτικές χρήσεις των διαφορετικών ζωνών:

- το ορατό φως χρησιμοποιείται στη φωτοδυναμική θεραπεία
- η UVA ακτινοβολία χρησιμοποιείται εκτεταμένα για ορισμένες δερματικές ασθένειες με την εφαρμογή φωτοχημειοθεραπείας<sup>36</sup>
- η UVB ακτινοβολία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων δερματικών διαταραχών μέσω της φωτοθεραπείας. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι η στενή ζώνη της UVB ακτινοβολίας (311 nm) και το φως διηγεργμένου διατομικού μορίου (308 nm)<sup>37</sup>
- η UVC ακτινοβολία, που αποτελεί και το πιο ενεργό μέρος της υπεριώδους ακτινοβολίας, απορροφάται σχεδόν πλήρως στο άνω μέρος της στρατόσφαιρας

από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο και το όζον, εκτός κι αν διασχίσει μια οπή του όζοντος σε αυτό το στρώμα<sup>38</sup>

### **3.1.2 Φωτοενεργοποιημένοι παράγοντες διάσπασης DNA**

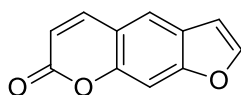
Οι παράγοντες διάσπασης του DNA που διεγείρονται από το φως μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, τους φυσικούς στους οποίους ανήκουν οι φωτονουκλεάσες και τους χημικούς, δηλαδή τους φωτοδιασπαστές.

Φωτονουκλεάσες: Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τομείς όπως η βιολογία, η χημεία και η ιατρική. Διεγείρονται από υπεριώδη ακτινοβολία ή ορατό φως και μπορούν να προκαλέσουν σημαντική βλάβη στο DNA μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών όπως οι ρίζες, η μεταφορά ηλεκτρονίων ή το απλό οξυγόνο. Είναι οι ενώσεις των οποίων η ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση προκαλεί άμεση διάρρηξη του νουκλεϊκού οξέος. Για να χαρακτηριστεί μια ένωση ως νουκλεάση θα πρέπει να λειτουργεί καταλυτικά. Ωστόσο είναι λίγες οι ενώσεις που πληρούν το κριτήριο αυτό. Για το λόγο αυτό η πλειονότητα των ουσιών ανήκει στην κατηγορία των φωτοδιασπαστών.<sup>39</sup>

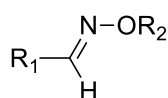
Φωτοδιασπαστές: Ορισμένα μικρά συνθετικά οργανικά μόρια έχουν αναγνωριστεί ως ικανά εργαλεία ενάντια σε μια ποικιλία δομικών χαρακτηριστικών του DNA αποσκοπώντας στη διάσπαση του νουκλεϊκού οξέος. Από τους παράγοντες διάσπασης του DNA, εκείνοι που κατά την επίδραση του φωτός σε συγκεκριμένο μήκος κύματος μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη μιας σειράς χημικών αντιδράσεων οι οποίες θα οδηγήσουν στη διάσπαση του DNA, ονομάζονται φωτοδιασπαστές. Σημαντικό πλεονέκτημα των φωτοδιασπαστών είναι πως η αντίδραση της ένωσης με το DNA δεν ξεκινά παρά μόνο όταν εφαρμοστεί ακτινοβολία. Έτσι, η αντίδραση μπορεί να ελέγχεται απόλυτα τόσο χρονικά όσο και χωρικά, σε αντίθεση με τα διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Οι φωτοδιασπαστές διαθέτουν μια ποικιλία εφαρμογών που περιλαμβάνει τη χρήση τους ως ζιζανιοκτόνα, εντομοκτόνα, εφαρμογές σε μέσα που ενεργοποιούνται in vivo με επιφανειακή έκθεση (σε περιπτώσεις καρκινικών όγκων), καθώς και σε μη ογκογόνες καταστάσεις όπως σε αντιβιοτικές θεραπείες (έρπης), ακμή, ψωρίαση αλλά και άλλες.<sup>33 40</sup>

Οργανικές ενώσεις: Τέτοιες ενώσεις με φωτοδιασπαστική δράση στο DNA εμπλέκονται συχνά σε διάφορες πτυχές, όπως η βιολογική διαγνωστική και η θεραπευτική

συμπεριλαμβάνοντας γονιδιακές θεραπείες, θεραπείες καρκίνου, DNA μεταφορείς ηλεκτρονίων και ενέργειας καθώς και το σχεδιασμό στοχευμένων για το DNA φαρμάκων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ψωραλένιο, το οποίο αποτελεί ένα φωτοευαίσθητο φάρμακο που αποτελεί τη μητρική ένωση σε μια οικογένεια φυσικών οργανικών ενώσεων, τις φουρανοκουμαρίνες, και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λεύκης (Σχήμα 3.1.). Με βάση διάφορες μελέτες έχει εξαχθεί το συμπέρασμα ότι οι κιναζολινόνες συνδέονται με το DNA ως τυπικοί παρεμποδιστικοί παράγοντες. Έτσι, εφόσον παρουσιάζεται καλή ικανότητα αλληλεπίδρασης των ενώσεων με το DNA είναι καλύτερη και η κυτταροτοξικότητα καθώς και η φωτοδιασπαστική δραστηριότητα.<sup>41 42</sup>

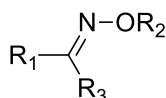


Σχήμα 3. 1. Ψωραλένιο



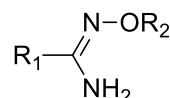
$\text{R}_2=\text{H}, \text{COAr}$

(I)



$\text{R}_2=\text{H}, \text{COAr}, \text{SO}_2\text{Ar}$

(II)



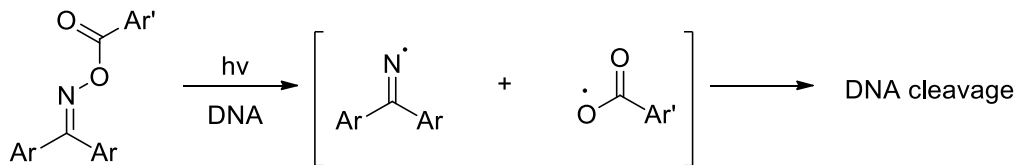
$\text{R}_2=\text{H}, \text{COAr}, \text{SO}_2\text{Ar}$

(III)

Σχήμα 3. 2. Φωτοδιασπαστές DNA

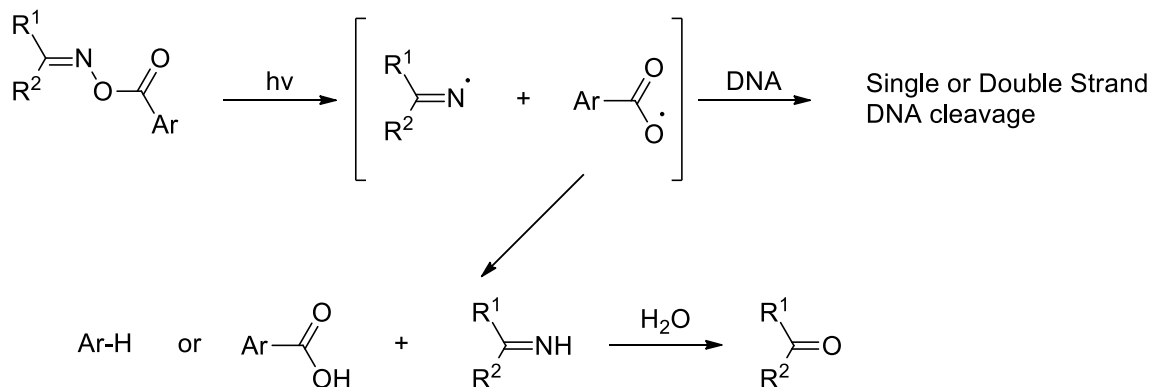
Οι αλδοξίμες (I), οι κετοξίμες (II) και οι αμιδοξίμες (III) αποτελούν φαρμακοφορείς ενώ συμμετέχουν και ως πρόδρομες ενώσεις σε μια πληθώρα μετασχηματισμών που οδηγούν σε βιολογικά ενδιαφέροντα παράγωγα (Σχήμα 3.2.). Οι καρβοξυλικές οξίμες έχουν τη δυνατότητα δράσης ως φωτοδιασπαστές, καθώς παρατηρήθηκε ομολυτική φωτοδιάσπαση του δεσμού N-O ενώ αυτές που έχουν αρυλ-σύζευξη φαίνεται να είναι οι πιο δραστικές. Επιπλέον, σε πιο πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι και οι αλκυλ- και αρυλ-κετοξίμες και αμιδοξίμες αποτελούν πολύ καλούς φωτοδιασπαστικούς παράγοντες στο DNA. Επιπλέον, έχουν μελετηθεί εστέρες των οξιμών όπου μελετήθηκε ο δεσμός N-O και διαπιστώθηκε ότι μπορεί να αποκοπεί επιλεκτικά για να δημιουργηθούν καρβοξυλικές και ιμινλικές ρίζες που μπορούν που μπορούν στη συνέχεια να προκαλέσουν διάσπαση στο DNA (Σχήμα 3.3.).<sup>40</sup>





Σχήμα 3. 3. Διάσπαση του DNA από παράγωγα φωτόλυσης εστέρων οξιμής (ιμινλική και καρβοξυλική ρίζα)

Η φωτοδιάσπαση των αμιδοξιμών ακολουθεί το ίδιο μονοπάτι με τις αλδοξίμες, όπως απεικονίζεται παρακάτω (Σχήμα 3.4.):



Σχήμα 3. 4. Διάσπαση του DNA από παράγωγα φωτόλυσης εστέρων αμιδοξιμής

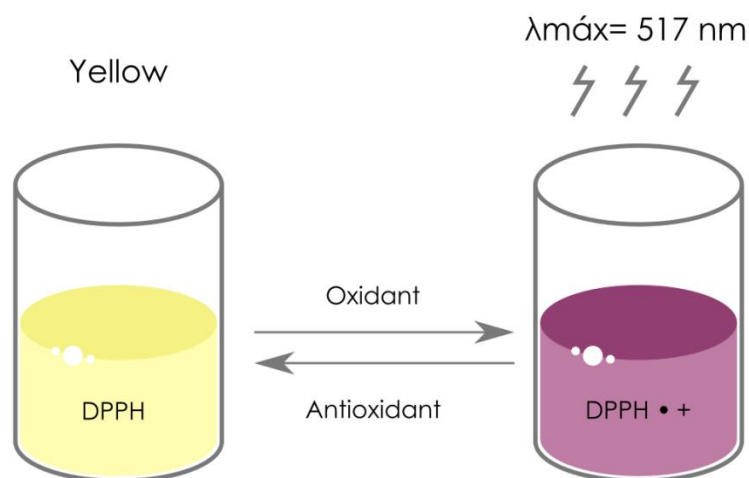
## 3.2 ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

### 3.2.1 Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά είναι πολύ σημαντικά μόρια, τα οποία αναστέλλουν το οξειδωτικό στρες στο σώμα καταστρέφοντας τις ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή ομάδες που παράγονται κατά τη διαδικασία της οξειδωσης και είναι υπεύθυνες για την κυτταρική βλάβη στους ζώντες οργανισμούς. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί προς το σχεδιασμό νέων αντιοξειδωτικών λόγω των φαρμακευτικών τους ιδιοτήτων, καθώς χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ενός μεγάλου αριθμού ασθενειών που προκύπτουν από τον εκάστοτε τρόπο ζωής. Οι ασθένειες αυτές περιλαμβάνουν τη γήρανση, καρδιαγγειακές νόσους, το διαβήτη, τον καρκίνο και μια ποικιλία άλλων ασθενειών.<sup>43</sup>

### 3.2.2 Μέθοδος δέσμευσης της σταθερής ελεύθερης ρίζας (DPPH)

Η μέθοδος δέσμευσης της σταθερής ελεύθερης ρίζας χρησιμοποιείται εκτεταμένα για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ιδιότητας φυσικών ή συνθετικών ενώσεων. Η μέθοδος βασίζεται στην αντίδραση του DPPH με δότες υδρογόνου για την παραγωγή ενός σταθερού προϊόντος, προκαλώντας αλλαγή χρώματος από μωβ σε αχνό κίτρινο (Εικόνα 3.2.).<sup>44</sup>



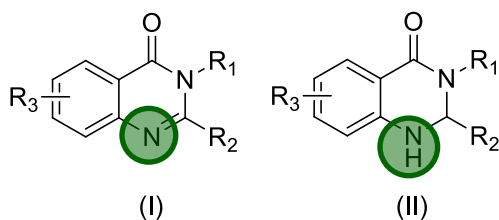
Εικόνα 3. 2. Αρχικό διάλυμα DPPH (μωβ) και διάλυμα DPPH ύστερα από αντίδραση με δότες υδρογόνου (αχνό κίτρινο)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων κιναζολινικών αναλόγων, και συγκεκριμένα που να ανήκουν στην κατηγορία των 2,3-διϋδροκιναζολινονών, με τη χρήση φιλικών προς το περιβάλλον μεθοδολογιών. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε αρχικά ο σχεδιασμός και η σύνθεση δύο ειδών φυσικά βαθέως ευτηκτικών διαλυτών για τη χρήση τους ως διαλύτες και καταλύτες στην αντίδραση της σύνθεσης των κιναζολινονών. Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε σε ένα στάδιο μέσω μιας αντίδρασης πολλών συστατικών τόσο με τη χρήση της συμβατικής μεθόδου θέρμανσης όσο και με τη δοκιμή τεχνικών υψηλής ενέργειας, όπως η τεχνική των υπερήχων. Σκοπός αυτού είναι η βελτιστοποίηση της χρησιμοποιούμενης μεθοδολογίας αλλά και η ενίσχυση του πράσινου χαρακτήρα της αντίδρασης.

Η επιλογή των υποκαταστάσεων που χρησιμοποιήθηκαν έγινε με σκοπό τη μελέτη της σχέσης μεταξύ δομής και φωτοδιασπαστικής δράσης στο DNA καθώς και την περαιτέρω μελέτη του μηχανισμού αλληλεπίδρασης των 2,3-διϋδροκιναζολινονών [Σχήμα 4.1. (II)] με το DNA σε σύγκριση με τις 2,3-δισυποκατεστημένες-κιναζολινόνες [Σχήμα 4.1. (I)] που έχουν συντεθεί σε προηγούμενη εργασία.<sup>45</sup>



Σχήμα 4. 1. Βασικές δομές 2,3-δισυποκατεστημένων-κιναζολινονών (I) και 2,3-διϋδροκιναζολινονών (II)

Η σύνθεση των ενώσεων πραγματοποιήθηκε τόσο μέσω της συμβατικής μεθόδου όσο και με τη χρήση της τεχνικής υπερήχων. Η ταυτοποίηση της δομής των ενώσεων πραγματοποιήθηκε μέσω της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου και άνθρακα (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) αλλά και της φασματομετρίας μάζας. Οι ενώσεις που συντέθηκαν αξιολογήθηκαν τόσο για την φωτοδιασπαστική τους ικανότητα

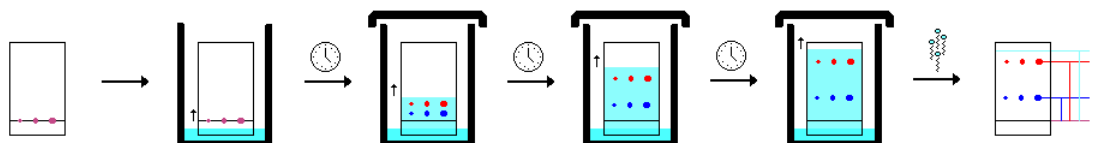
στο DNA όσο και για την πιθανή αντιοξειδωτική τους δράση σε σχέση με τον υποκαταστάτη που φέρουν και μελετήθηκε η σχέση δομής-δράσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΚΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

#### 5.1 ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΛΕΠΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ (TLC)

Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) είναι μια χρωματογραφική τεχνική που χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό των συστατικών ενός μίγματος χρησιμοποιώντας μια λεπτή στατική φάση που υποστηρίζεται από ένα αδρανές υπόστρωμα (Εικόνα 5.1.). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της προόδου μιας αντίδρασης ή κατά την παρασκευή για τον καθαρισμό μικρών ποσοτήτων μιας ένωσης. Η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας είναι ένα αναλυτικό εργαλείο που χρησιμοποιείται ευρέως λόγω της απλότητας, του σχετικά χαμηλού κόστους, της υψηλής ευαισθησίας και της ταχύτητας διαχωρισμού. Η τεχνική TLC λειτουργεί με την ίδια αρχή όπως όλες οι χρωματογραφικές τεχνικές, δηλαδή μια ένωση θα έχει διαφορετικές συγγένειες για τις κινητές και στατικές φάσεις, το οποίο επηρεάζει την ταχύτητα με την οποία μεταναστεύει. Στόχος του TLC είναι η επίτευξη καλά καθορισμένων και καλά διαχωρισμένων σημείων.<sup>46</sup>



Εικόνα 5. 1. Πορεία εξέλιξης της τεχνικής TLC

#### 5.2 ΔΙΗΘΗΣΗ

Διήθηση είναι η διαδικασία κατά την οποία στερεά σωματίδια σε ένα υγρό ή αέριο ρευστό απομακρύνονται με τη χρήση ενός μέσου φιλτραρίσματος το οποίο επιτρέπει τη διόδου του ρευστού, όχι όμως και των στερεών σωματιδίων. Είτε το ρευστό ή τα στερεά σωματίδια που απομακρύνονται μπορεί να αποτελούν το επιθυμητό προϊόν. Όταν εφαρμόζεται για το διαχωρισμό υγρού από στερεό χρησιμοποιείται συνήθως διηθητικό χαρτί στη μορφή κυκλικών, κωνικών ή πτυχωτών ηθμών. Όταν απαιτείται διήθηση μεγάλων ποσοτήτων και είναι απαραίτητη η συλλογή του στερεού, τότε

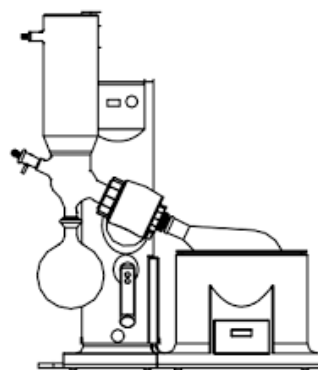
πραγματοποιείται διήθηση υπό κενό και γίνεται χρήση από χωνιά Buchner ή Hirsch, ενώ για τη διήθηση μικρών ποσοτήτων χρησιμοποιούνται χωνιά Gooch.<sup>46</sup>

### 5.3 ΕΚΧΥΛΙΣΗ

Η εκχύλιση στηρίζεται στη διαφορά διαλυτότητας μιας ουσίας σε δοσμένη θερμοκρασία και πίεση στους διάφορους διαλύτες. Με την εκχύλιση συνήθως παραλαμβάνουμε μια ουσία από ένα υδατικό της διάλυμα σε κάποιο οργανικό διαλύτη στον οποίο η συγκεκριμένη ένωση παρουσιάζει μεγαλύτερη διαλυτότητα στη θερμοκρασία περιβάλλοντος σε σχέση με τη διαλυτότητά της στο νερό. Η εκχύλιση είναι εργαστηριακή τεχνική κατάλληλη για την απομόνωση ουσιών από διαλύματα ή στερεά μίγματα, για διαχωρισμό ουσιών, καθώς και την απομάκρυνση ανεπιθύμητων προσμίξεων (έκπλυση).<sup>46</sup>

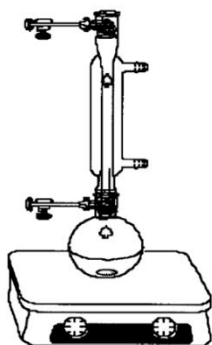
### 5.4 ΠΕΡΙΣΤΡΟΦΙΚΗ ΕΞΑΤΜΙΣΗ

Συνήθως, η περιστροφική εξάτμιση είναι μια τυπική μέθοδος για την εξάτμιση διαλυτών υπό περιστροφή και μείωση πίεσης. Χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό και τον καθαρισμό των προϊόντων μιας αντίδρασης σε διαδικασίες οργανικής σύνθεσης, το οποίο θα μπορούσε να πραγματοποιήσει ταχεία απομάκρυνση του διαλύτη. Το μοντέλο της συσκευής που χρησιμοποιήθηκε στην περιστροφική εξάτμιση είναι το Rotavapor R-114/ Waterbath B-480 της εταιρείας Buchi (Εικόνα 5.2.).<sup>47</sup>



Εικόνα 5. 2. Περιστροφικός εξατμιστήρας

### 5.5 ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ



Εικόνα 5. 3. Διάταξη ανακρυστάλλωσης

Η ανακρυστάλλωση, επίσης γνωστή και ως κλασματική κρυστάλλωση, είναι μια διαδικασία καθαρισμού μιας ακάθαρτης ένωσης σε ένα διαλύτη (Εικόνα 5.3.). Αυτή η μέθοδος καθαρισμού βασίζεται στην αρχή ότι η διαλυτότητα των περισσότερων στερεών αυξάνεται με αυξημένη θερμοκρασία. Αυτό σημαίνει ότι όσο

αυξάνεται η θερμοκρασία η ποσότητα της διαλυμένης ουσίας που μπορεί να διαλυθεί σε ένα διαλύτη αυξάνεται. <sup>46</sup>

## 5.6 ΣΥΣΚΕΥΗ ΥΠΕΡΗΧΩΝ

Οι αντιδράσεις που έγιναν με χρήση υπερήχων πραγματοποιήθηκαν με τη συσκευή υπερήχων Vibra Cell της εταιρείας Sonics and Materials Inc. Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής των υπερήχων έχουν αναλυθεί στο Κεφάλαιο 2.

## 5.7 ΜΕΤΡΗΣΗ ΣΗΜΕΙΟΥ ΤΗΞΗΣ

Ο προσδιορισμός του σημείου τήξης μιας ένωσης είναι ένας τρόπος για να ελεγχθεί αν μια ουσία είναι καθαρή. Μια καθαρή ουσία έχει γενικά ένα εύρος τήξης ενός ή δύο βαθμών, δηλαδή διαφορά μεταξύ της θερμοκρασίας όπου το δείγμα αρχίζει να λιώνει και της θερμοκρασίας όπου η τήξη έχει ολοκληρωθεί. Οι ακαθαρσίες τείνουν να ελαττώνουν και να διευρύνουν το εύρος τήξης έτσι ώστε το καθαρισμένο δείγμα να έχει υψηλότερο και μικρότερο εύρος τήξης από το αρχικό, ακάθαρμο δείγμα. Για τη μέτρηση του σημείου τήξης χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Gallenkamp. <sup>46</sup>

## 5.8 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ Η-NMR

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) είναι μία από τις πιο κοινές τεχνικές χρησιμοποιούμενη για την αναγνώριση των μοριακών δομών καθώς και για τη μελέτη της προόδου χημικών αντιδράσεων. Η φασματοσκοπία NMR επιτρέπει τη μη καταστρεπτική, ποσοτική ανάλυση υγρών και στερεών δειγμάτων απαιτώντας πολύ μικρούς όγκους δειγμάτων. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από σύντομους χρόνους ανάλυσης και υψηλή αναπαραγωγισιμότητα. Τα φάσματα των ενώσεων λήφθησαν από το όργανο Varian Gemini 600 Hz. Τα σήματα που λαμβάνονται στη φασματοσκοπία <sup>1</sup>H NMR με τη μορφή κορυφών είναι τα ακόλουθα:

- s (singlet-απλό)
- d (doublet-διπλό)
- t (triplet-τριπλό)

- q (quartet-τετραπλό)
- m (multiplet-πολλαπλό)
- br (broad-ευρύ) <sup>48</sup>

## 5.9 ΘΕΡΜΟΣΤΑΘΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TG)

Η θερμοσταθμική ανάλυση (Thermogravimetry ή TG) ανήκει σε μια ευρύτερη κατηγορία των θερμικών μεθόδων ανάλυσης. Τα δείγματα που θερμαίνονται εμφανίζουν φυσικά ή χημικά φαινόμενα που συνοδεύονται από αύξηση ή μείωση βάρους. Πιο συγκεκριμένα, το δείγμα θερμαίνεται σε ελεγχόμενες συνθήκες και καταγράφεται συνεχώς το βάρος του, η θερμοκρασία του και ο χρόνος ανάλυσης. Οι μεταβαλλόμενοι παράγοντες που μπορεί να επιλέξει ο πειραματιστής είναι ο ρυθμός θέρμανσης του δείγματος, η αρχική και η τελική θερμοκρασία του φούρνου, ο χρόνος ισοθερμοκρασιακής καταπόνησης, το περιβάλλον αέριο μέσα στο φούρνο καθώς και η ποσότητα του αναλυόμενου δείγματος. Ως αποτέλεσμα της μεθόδου προκύπτει μια καμπύλη βάρους που καταγράφει την απώλεια βάρους συναρτήσει της θερμοκρασίας του δείγματος. Η πρώτη παράγωγος της καμπύλης ονομάζεται καμπύλη διαφορικής ανάλυσης και αντιπροσωπεύει το ρυθμό αύξησης ή μείωσης βάρους του αναλυόμενου δείγματος. <sup>49</sup>



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

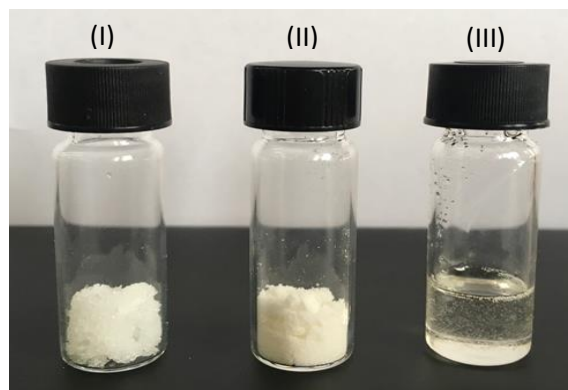
### 6.1 ΣΥΝΘΕΣΗ NaDES

Για το σκοπό της εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση δύο φυσικά βαθέως ευτηκτικών διαλυτών (Natural Deep Eutectic Solvents, NaDES) για χρήση ως διαλύτες και καταλύτες στη σύνθεση των διϋδροκινιζολινονών. Ο πρώτος διαλύτης αποτελείται από χλωριούχο χολίνη και γαλακτικό οξύ (NaDES1) σε αναλογία 1:1.5, ενώ ο δεύτερος από χλωριούχο χολίνη και οξαλικό οξύ (NaDES2) σε αναλογία 1:1 (Πίνακας 6.1.)

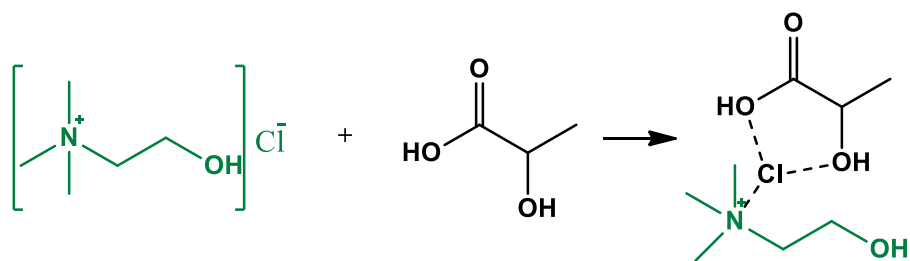
Πίνακας 6. 1. Είδη NaDES που παράχθηκαν

NaDES	Συστατικά	Αναλογία
<b>NaDES1</b>	Χλωριούχος χολίνη/γαλακτικό οξύ	1:1.5
<b>NaDES2</b>	Χλωριούχος χολίνη/οξαλικό οξύ	1:1

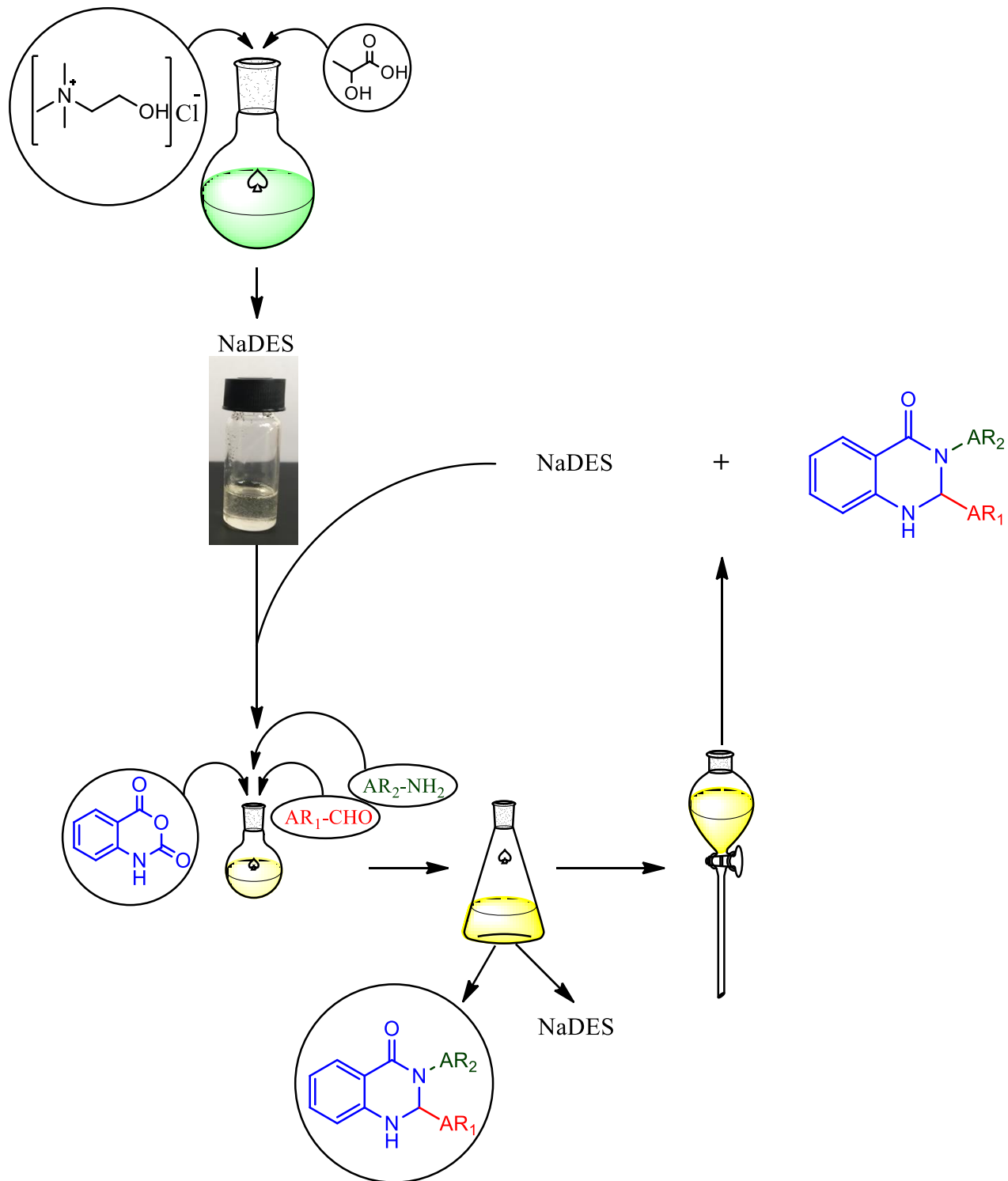
Η μέθοδος που ακολουθήθηκε για τη σύνθεσή τους περιλαμβάνει τη ζύγιση των συστατικών, πρόσμιξη αυτών υπό ήπια ανάδευση με μαγνητικό αναδευτήρα σε σταθερή θερμοκρασία έως ότου μετατραπούν σε διαυγή ρευστά όπως φαίνεται στην Εικόνα 6.1. Σημειώνεται ότι στα συστατικά που είναι υγροσκοπικά, όπως η χλωριούχος χολίνη, απαιτείται απομάκρυνση της υγρασίας τοποθετώντας το δείγμα σε αντλία κενού Edwards, μέχρι σταθερού βάρους. Το ευτηκτικό διάλυμα που παραλαμβάνεται είναι έτοιμο να χρησιμοποιηθεί σε αντίδραση σύνθεσης κινιζολινονών. Στο τέλος της αντίδρασης και ύστερα από την κατάλληλη επεξεργασία το χρησιμοποιημένο ευτηκτικό διάλυμα μπορεί να παραληφθεί χωρίς σημαντική ποσοτική απώλεια και να επαναχρησιμοποιηθεί σε επόμενη αντίδραση. Ο κύκλος αυτός μπορεί να επαναληφθεί έως και τρεις φορές δίνοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά στην απόδοση της αντίδρασης αλλά και στην ποσοτική ανάκτηση του NaDES. Στο κομμάτι της σύνθεσης των κινιζολινονών, για λόγους διευκόλυνσης, ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε το NaDES που αποτελείται από χλωριούχο χολίνη και γαλακτικό οξύ (NaDES1) (Σχήμα 6.1.), καθώς έχει χαμηλότερο ιξώδες και συνεπώς είναι ευκολότερο στο χειρισμό.



Εικόνα 6. 1. Χλωριούχος χολίνη (I), Οξαλικό οξύ (II) και NaDES χλωριούχου χολίνης/οξαλικού οξέος (III)



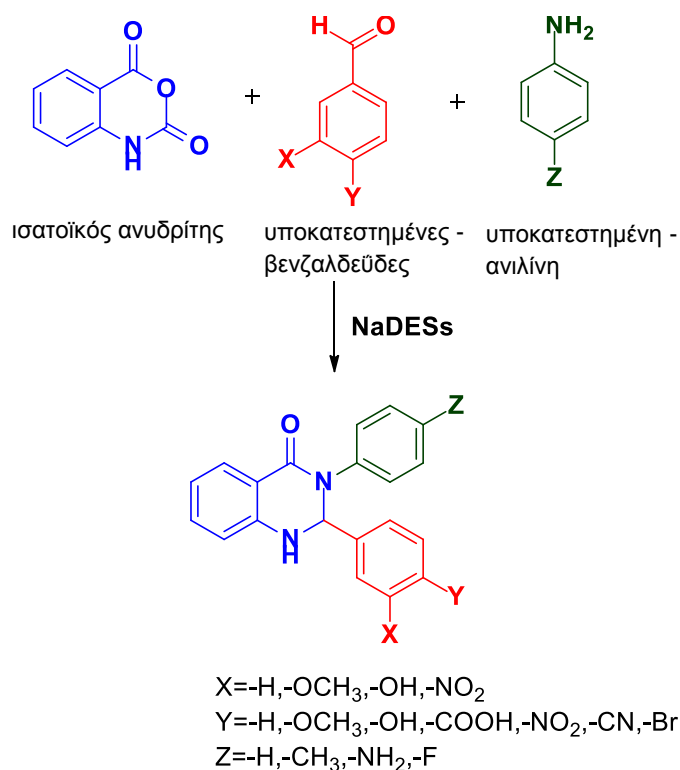
Σχήμα 6. 1. Σύνθεση του NaDES Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ



Σχήμα 6. 2. Σύνθεση NaDES και χρήση του για σύνθεση διϋδροκιναζολινονών

## 6.2 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ

Οι κιναζολιόνες που συντέθηκαν στην παρούσα εργασία ανήκουν στην κατηγορία των 2,3-δισυποκατεστημένων-διΐδροκιναζολινονών. Η σύνθεσή τους πραγματοποιήθηκε με τη χρήση φυσικά βαθέως ευτηκτικών διαλυτών (NaDES) ως διαλύτες και καταλύτες στην αντίδραση, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα στάδιο μέσω μιας αντίδρασης πολλών συστατικών. Οι ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν ως αντιδρώντα είναι ο ισατοϊκός ανυδρίτης, κατάλληλες υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες καθώς και αρωματικές αμίνες. (Σχήμα 6.3.).

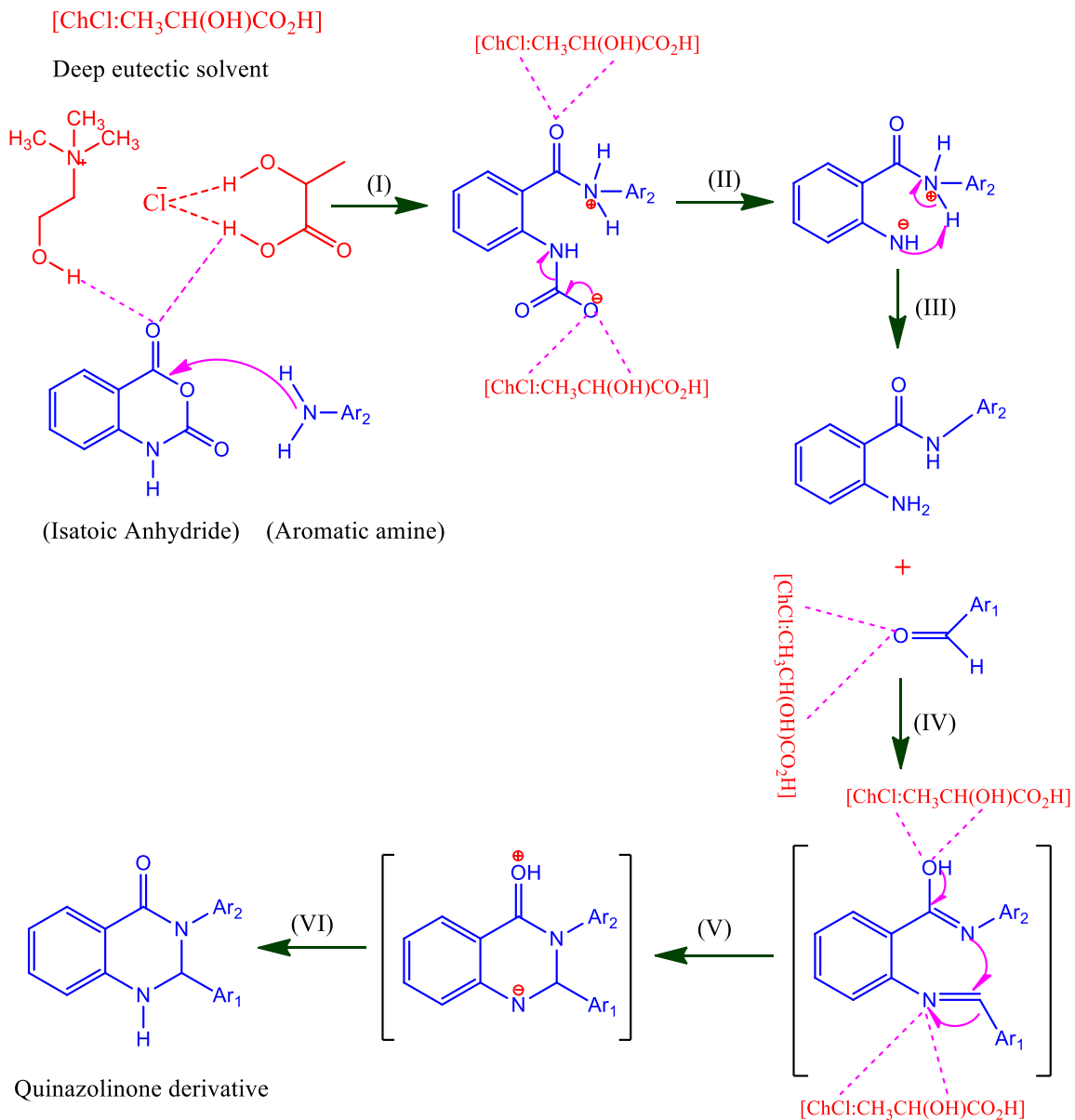


Σχήμα 6. 3. Σύνθεση 2,3-δισυποκατεστημένων διΐδροκιναζολινονών μέσω αντίδρασης πολλών συστατικών με τη χρήση Φυσικά Βαθέως Ευτηκτικών Διαλυτών και υποκαταστάσεις που πραγματοποιήθηκαν

## 6.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ

Η χρήση φυσικά βαθέως ευτηκτικών διαλυτών (NaDES) ως καταλυτών στην αντίδραση σύνθεσης κιναζολινονών αποτελεί ένα τρόπο διεξαγωγής της αντίδρασης σύμφωνα με τις αρχές της πράσινης χημείας. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.4., η πορεία του μηχανισμού της αντίδρασης διακρίνεται σε έξι στάδια. Έτσι, αρχικά περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσβολή του αζώτου της αρωματικής αμίνης στην καρβονυλική ομάδα του

ισατοϊκού ανυδρίτη **(Στάδιο I)**. Ακολουθεί αποκαρβοξυλίωση καθώς και μετακίνηση ηλεκτρονίων και διάνοιξη του δακτυλίου του ισατοϊκού ανυδρίτη **(Στάδιο II)**. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται και πάλι μετακίνηση ηλεκτρονίων **(Στάδιο III)**, ενώ η αντίδραση συνεχίζεται με την προσθήκη κατάλληλης υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **(Στάδιο IV)**. Ύστερα από την προσβολή του αζώτου στον ολεφινικό άνθρακα, σχηματίζεται ο δακτύλιος της κιναζολινόνης **(Στάδιο V)**. Τέλος, ακολουθεί μετακίνηση ηλεκτρονίων και σχηματισμός του τελικού παραγώγου κιναζολινόνης **(Στάδιο VI)**. Το NaDES βοηθά στη βελτίωση της αντιδραστικότητας της αρωματικής αλδεΐδης και τελικά στην προαγωγή της κυκλοποίησης προς σχηματισμό του πυρήνα της κιναζολινόνης **(Στάδια IV και V)**.



Σχήμα 6. 4. Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης για την σύνθεση παραγώγων κιναζολινονών με τη χρήση Φυσικού Βαθέως Ευτηκτικού Διαλύτη Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ ως καταλύτη

## 6.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ

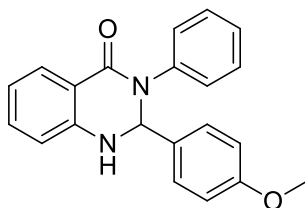
Κατά τη συμβατική μέθοδο, σε προζυγισμένη σφαιρική των 5 mL ζυγίζεται αρχικά 1 g του NaDES καθώς και η κατάλληλη ποσότητα ισατοϊκού ανυδρίτη (150 mg, 0.92 mmol). Η σφαιρική με τις δύο αυτές ενώσεις, και ύστερα από προσθήκη προζυγισμένου μαγνήτη, τοποθετείται σε συσκευή μαγνητικού αναδευτήρα, όπου αφήνεται μέχρι την

ομοιογενοποίηση των δύο συστατικών. Παράλληλα, ζυγίζεται και η κατάλληλη ποσότητα της βενζαλδεΐδης και της αρωματικής αμίνης. Το διάλυμα θερμαίνεται για 2h-8h στους 50 °C με θέρμανση υπό κάθετο ψυκτήρα χρησιμοποιώντας ένα ελαιόλουτρο (reflux) (Εικόνα 6.2.). Στη συνέχεια το δείγμα ψύχεται και ακολουθεί διήθηση και έκπλυση με παγωμένο νερό. Τέλος, πραγματοποιείται ανακρυστάλλωση με μεθανόλη. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται αρχικά με την ανάλυση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 20% και πετρελαϊκός αιθέρας 80%) κι έπειτα η ταυτοποίηση της ένωσης γίνεται με τη χρήση φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR.



Εικόνα 6. 2. Συμβατική μέθοδος σύνθεσης

## 2-(4-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1a

Molecular Weight: 330.38

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 0.92 mmol (85.63 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (125.19 mg) 4-μεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε

θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 7.5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

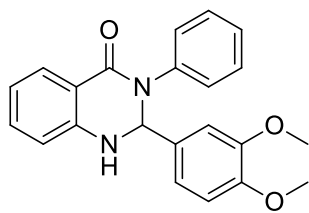
**Απόδοση:** 60%

**Σημείο τήξης:** 199-200 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.02 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 3H), 6.88 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, –CH, 1H), 4.74 (s, –NH, 1H), 3.74 (s, –OCH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=260 nm

### 2-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



**1d**

Molecular Weight: 360.41

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (129.25 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (152.79 mg) 3,4-διμεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 8 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

**Απόδοση:** 65%

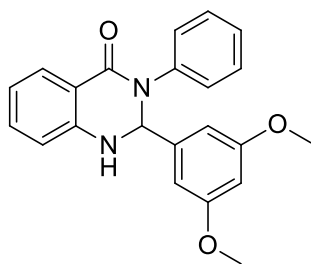
**Σημείο τήξης:** 231-233 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.8 Hz, 3H), 6.91-6.85 (m, 3H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.07 (s, –CH, 1H), 4.72 (s, –NH, 1H), 3.82 (s, –OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.74 (s, –OCH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=259.8 nm



## 2-(3,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1f

Molecular Weight: 360.41

**Απόδοση:** 58%

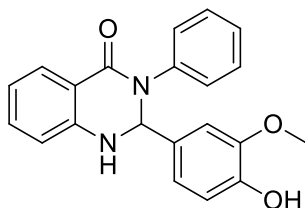
**Σημείο τήξης:** 187-190 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.91 (s, -NH, 1H), 8.02 (dd, J=7.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.34 (t, J=1.8 Hz, 1H), 6.02 (s, -CH, 1H), 3.85 (s, -OCH<sub>3</sub>, 2H), 3.68 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=202.8 nm

**MS (EI):** m/z 361.1 [M]<sup>+</sup> 20%

## 2-(4-ΥΔΡΟΞΥ-3-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1g

Molecular Weight: 346.38

**Απόδοση:** 90%

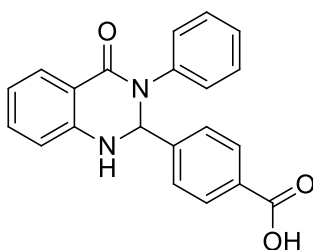
**Σημείο τήξης:** 205-207 °C

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (152.79 mg) 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό λευκού χρώματος.

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (139.9 mg) 4-υδροξυ-3-μεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό πορτοκαλί χρώματος.

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 9.03 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77-6.70 (m, 3H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, -CH, 1H), 3.65 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H)

### 4-(4-ΟΞΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-1,2,3,4-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-2-ΥΛ)ΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ



**1h**

Molecular Weight: 344.36

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.99 mmol (161 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.48 mmol (138 mg) ανιλίνης και 0.99 mmol (148 mg) 4-φορμυλβενζοϊκού οξέος (4-καρβοξυβενζαλδεΐδης). Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 3 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό πρασινο-καφέ χρώματος.

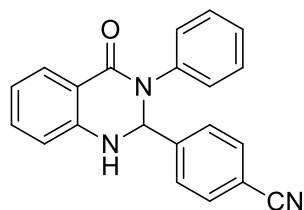
**Απόδοση:** 92%

**Σημείο τήξης:** 147-150 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 8.04 (dt, J=8.4 Hz, J=9 Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.72 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 7.20 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 6.38 (s, -CH, 1H), 2.27 (s, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=258.8 nm

### 4-(4-ΟΞΟ-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-1,2,3,4-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-2-ΥΛ)ΒΕΝΖΟΝΙΤΡΙΛΙΟ



**1i**

Molecular Weight: 325.36

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (120.57 mg) 4-φορμυλβενζονιτριλίου (4-κυανοβενζαλδεΐδης).

Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 8 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό καφέ χρώματος.

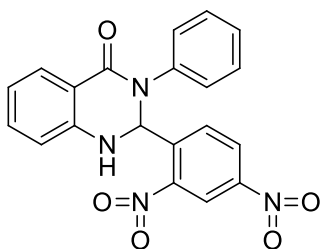
**Απόδοση:** 30%

**Σημείο τήξης:** 174-178 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.80 (s, -NH, 1H), 8.57 (s, -CH, 1H), 8.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J=5.4 Hz, 2H)

**MS (EI):** m/z 326.1 [M]<sup>+</sup> 60%

### 2-(2,4-ΔΙΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1k

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (180.33 mg) 2,4-δινιτροβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 7 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό πορτοκαλί χρώματος.

Molecular Weight: 390.35

**Απόδοση:** 37%

**Σημείο τήξης:** 174-177 °C

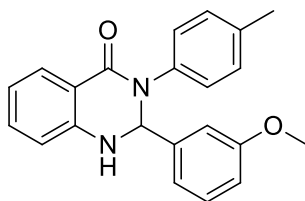
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 10.40 (s, -NH, 1H), 8.99 (s, -CH, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.2 Hz, 3H), 7.08 (t, J=6.6 Hz, 1H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=259.8 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-1</sup>: ν= 3243, 3097, 1661, 1593, 1524, 1341, 767 cm<sup>-1</sup>

**MS (EI):** m/z 391 [M]<sup>+</sup> 100%

## 2-(3-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



2a

Molecular Weight: 344.41

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.93 mmol (152.5 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.4 mmol (150 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.93 mmol (127.3 mg) 3-μεθοξυβενζαλδεΰδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 6.5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό λευκού χρώματος.

**Απόδοση:** 77%

**Σημείο τήξης:** 178-181 °C

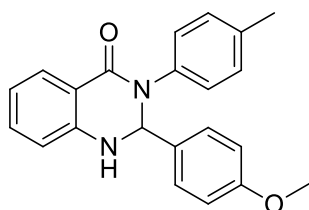
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.19 (dd, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.48-7.44 (dt, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 6.98 (dd, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, -CH, 1H), 4.94 (s, -NH, 1H), 3.88 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 2.46 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H),

**<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 20.5, 55.0, 72.5, 112.6, 113.3, 114.7, 115.4, 117.5, 118.7, 126.0, 127.9, 129.0, 129.5, 133.6, 135.2, 138.9, 142.5, 159.2, 162.2

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=259.8 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-21</sup>: ν= 3300, 1637, 1613, 1512, 1487, 1389, 1258, 1155, 1036, 756 cm<sup>-1</sup>

## 2-(4-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



2b

Molecular Weight: 344.41

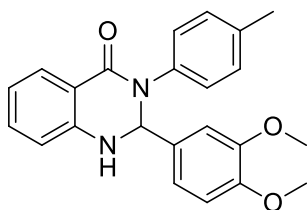
Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 2.45 mmol (400 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 3.68 mmol (394.1 mg) *p*-τολουιδίνης και 2.45 mmol (333.84 mg) 4-μεθοξυβενζαλδεΰδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό λευκού χρώματος.

**Απόδοση:** 55%

**Σημείο τήξης:** 230-233 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 3H), 6.99-6.95 (q, J=13.2 Hz, 4H), 6.73 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.94 (s, -CH, 1H), 5.50 (s, -NH, 1H), 3.65 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 2.19 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

### 2-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



**2c**

Molecular Weight: 374.43

**Απόδοση:** 40%

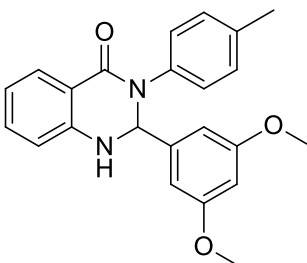
**Σημείο τήξης:** 191-193 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (q, J=12 Hz, 4H), 6.89-6.85 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.04 (s, -CH, 1H), 4.66 (s, -NH, 1H), 3.82 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.74 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 2.27 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=259.2 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-21</sup>: ν= 3298, 1633, 1613, 1513, 1487, 1363, 1262, 1010, 766, cm<sup>-1</sup>

### 2-(3,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



**2e**

Molecular Weight: 374.43

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (152.79 mg) 3,4-διμεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 3 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

mmol (152.79 mg) 3,5-διμεθοξυβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

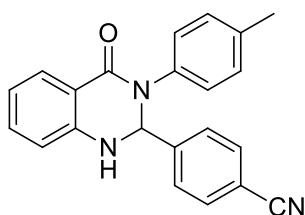
**Απόδοση:** 50%

**Σημείο τήξης:** 175-176 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 9.91 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), ), 6.34 (s, -CH, 1H), 5.98 (s, -NH, 1H), 3.85 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.68 (s, -OCH<sub>3</sub>, 6H), 2.29 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=202.6 nm

### 4-(4-ΟΞΟ-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-1,2,3,4-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-2-ΥΛ)ΒΕΝΖΟΝΙΤΡΙΛΙΟ



**2g**

Molecular Weight: 339.39

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (120.57 mg) 4-φορμυλβενζονιτριλίου (4-κυανοβενζαλδεΐδης). Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 7 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό κίτρινου χρώματος.

**Απόδοση:** 80%

**Σημείο τήξης:** 208-210 °C

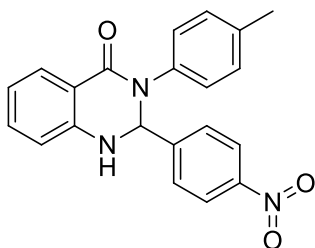
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 10.42 (s, -NH, 1H), 8.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, -CH, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.26 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=268.4 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-1</sup>: ν= 2229, 1661, 1602, 1548, 1516, 1322, 835, 805, 763, 689 cm<sup>-1</sup>

**MS (EI):** m/z 340.1 [M]<sup>+</sup> 100%

### 2-(4-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



**2i**

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (138.95 mg) 4-νιτροβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 5 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό κίτρινου χρώματος.

Molecular Weight: 359.38

**Απόδοση:** 80%

**Σημείο τήξης:** 201-204 °C

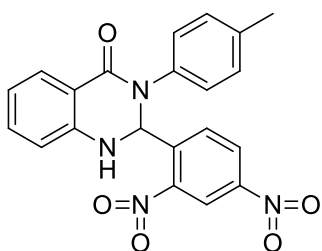
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 10.70 (s, -NH, 1H), 8.61 (s, -CH, 1H), 8.41 (d, J=8.4 Hz, 3H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.32 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=264.4 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-21</sup>: ν= 1658, 1621, 1593, 1542, 1515, 1343, 1318, 762 cm<sup>-1</sup>

**MS (EI):** m/z 358.2 [M]<sup>+</sup> 100%

### 2-(2,4-ΔΙΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



**2j**

Παρασκευάζεται με τη συμβατική μέθοδο με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (180.33 mg) 2,4-δινιτροβενζαλδεΐδης. Ανάδευση σε θερμοκρασία 50 °C για χρονική διάρκεια 7 ωρών. Παραλαμβάνεται στερεό πορτοκαλί χρώματος.

Molecular Weight: 404.38

**Απόδοση:** 85%

**Σημείο τήξης:** 178-182 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 10.31 (s, -CH, 1H), 8.99 (d, J=7.2 Hz, 2H), 8.83 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J=9 Hz, 2H), 8.43 (d, J=9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=260.4 nm

**FT-IR (KBr):** ν/ cm<sup>-1</sup>: ν= 3247, 3109, 1663, 1595, 1540, 1342, 832 cm<sup>-1</sup>

**MS (EI):** m/z 403.1 [M]<sup>+</sup> 100%

### **6.5 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΥΠΕΡΗΧΩΝ**

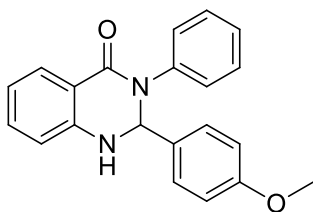
Σε ποτήρι ζέσεως ή κωνική των 5 mL ζυγίζεται κατάλληλη ποσότητα του NaDES (2g) καθώς και ισατοϊκός ανυδρίτης, κατάλληλα υποκατεστημένη αρωματική αμίνη και κατάλληλα υποκατεστημένη βενζαλδεΐδη. Οι συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται η αντίδραση στη συσκευή υπερήχων είναι στα 80 W και για χρόνους 2-15 λεπτών (Εικόνα 6.3.). Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται αρχικά με την ανάλυση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (το σύστημα διαλυτών στο TLC είναι: οξικός αιθυλεστέρας 20% και πετρελαϊκός αιθέρας 80%) κι έπειτα η ταυτοποίηση της ένωσης γίνεται με τη χρήση φασματοσκοπίας <sup>1</sup>H NMR.





Εικόνα 6. 3. Σύνθεση με τη μέθοδο των υπερήχων

### 2-(4-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1b

Molecular Weight: 330.38

Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (125.19 mg) 4-μεθοξυβενζαλδεΐδης. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 40% της ενέργειας (160 W) για χρονική διάρκεια 2 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

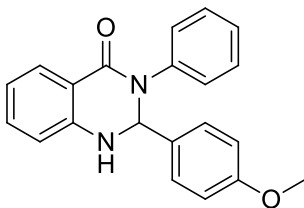
**Απόδοση:** 40%

**Σημείο τήξης:** 184-185 °C

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz):** δ 9.99 (s, -NH, 1H), 9.81 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.55 (d, J=6 Hz, 3H), 7.45 (t, J=3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, -CH, 1H), 3.82 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H)

**MS (EI):** m/z 331.1 [M]<sup>+</sup> 15%

## 2-(4-ΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1c

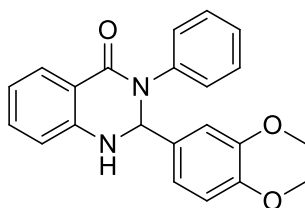
Molecular Weight: 330.38

**Απόδοση:** 63%

**Σημείο τήξης:** 186-188 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 3H), 6.88 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J=9 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.07 (s, -CH, 1H), 4.75 (s, -NH, 1H), 3.74 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H)

## 2-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



1e

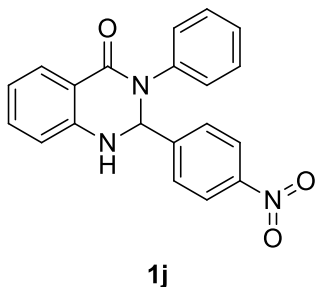
Molecular Weight: 360.41

**Απόδοση:** 71%

**Σημείο τήξης:** 231-233 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8.39 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.43 (s, -CH, 1H), 5.13 (s, -NH, 1H), 4.19 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 4.11 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H)

## 2-(4-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



Molecular Weight: 345.35

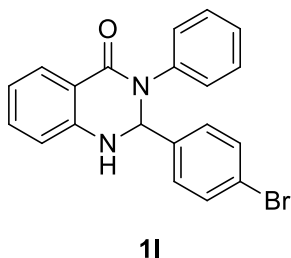
**Απόδοση:** 38%

**Σημείο τήξης:** 159-161 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 10.48 (s, -NH, 1H), 8.83 (s, -CH, 1H), 8.38 (d, J=9 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=261.4 nm

## 2-(4-ΒΡΩΜΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-ΦΑΙΝΥΛΟ-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



Molecular Weight: 379.25

**Απόδοση:** 49%

**Σημείο τήξης:** 168-171 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H),

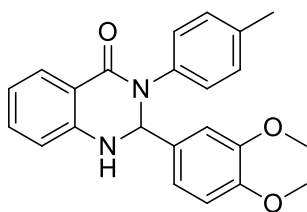
Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (138.95 mg) 4-νιτροβενζαλδεΐδης. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 7 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό κίτρινου χρώματος.

Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1H-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (128.45 mg) ανιλίνης και 0.92 mmol (170.13 mg) 4-βρωμοβενζαλδεΐδης. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 7 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

7.23-7.18 (m, 6H), 7.12-7.08 (m, 5H), 6.75 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.00 (s, -CH, 1H)

**UV-Vis:**  $\lambda_{\max}$ =219.2 nm

### 2-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



**2d**

Molecular Weight: 374.43

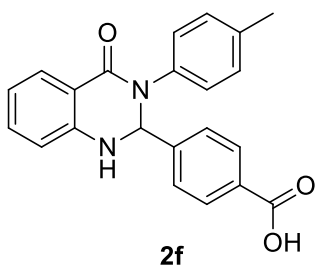
Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (152.8 mg) 3,4-διμεθοξυβενζαλδεΐδης. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 15 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό μπλε χρώματος.

**Απόδοση:** 45%

**Σημείο τήξης:** 190-193 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 11.73 (s, 2H), 7.92 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.2, 3H), 7.16-7.13 (m, 6H), 7.00 (s, -NH, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.16 (s, -CH, 1H), 3.67 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.65 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 2.26 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

### 4-(4-ΟΞΟ-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-1,2,3,4-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-2-ΥΛ)ΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ



**2f**

Molecular Weight: 358.39

Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (138.04 mg) 4-φορμυλβενζοϊκού οξέος. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 8 λεπτών. Παραλαμβάνεται

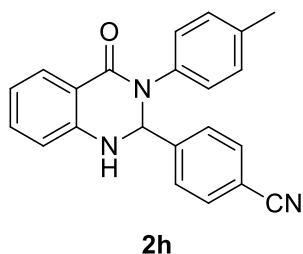
στερεό υποκίτρινου χρώματος.

**Απόδοση:** 32%

**Σημείο τήξης:** 192-195 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 11.72 (s, -NH, 2H), 8.72 (s, -CH, 1H), 8.02-8.07 (q, J=17.4 Hz, 4H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.74 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 6H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.33 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

### 4-(4-ΟΞΟ-3-(*p*-ΤΟΛΥΛΟ)-1,2,3,4-ΤΕΤΡΑΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-2-ΥΛ)ΒΕΝΖΟΝΙΤΡΙΛΙΟ



Molecular Weight: 339.39

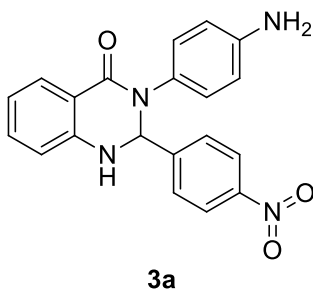
Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (147.79 mg) *p*-τολουιδίνης και 0.92 mmol (120.57 mg) 4-φορμυλβενζονιτριλίου (4-κυανοβενζαλδεΐδης). Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 10 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό υποκίτρινου χρώματος.

**Απόδοση:** 69%

**Σημείο τήξης:** 136-138 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 11.73 (s, -NH, 1H), 8.75 (s, -CH, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (dd, J=7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.34 (s, -CH<sub>3</sub>, 3H)

### 3-(4-ΑΜΙΝΟΦΑΙΝΥΛΟ)-2-(4-ΝΙΤΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-4(1*H*)-ΟΝΗ



Molecular Weight: 360.37

Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (149.16 mg) βενζολο-1,4-διαμίνης και 0.92 mmol (138.95 mg) 4-νιτροβενζαλδεΐδης.

Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 10 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό καφέ χρώματος.

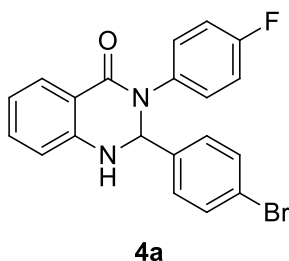
**Απόδοση:** 88%

**Σημείο τήξης:** 185-186 °C

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ 10.47 (s, -NH, 1H), 8.90 (s, -CH, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.8 Hz, 3H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.83 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1H)

**UV-Vis:** λ<sub>max</sub>=293 nm

### 2-(4-ΒΡΩΜΟΦΑΙΝΥΛΟ)-3-(4-ΦΘΟΡΟΦΑΙΝΥΛΟ)-2,3-ΔΙΪΔΡΟΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(1H)-ΟΝΗ



Molecular Weight: 397.24

Παρασκευάζεται με τη μέθοδο των υπερήχων με τη χρήση 0.92 mmol (150 mg) 1*H*-βενζο[*d*][1,3]οξαζιν-2,4-διόνης (ισατοϊκού ανυδρίτη), 1.38 mmol (153.27 mg) 4-φθοροανιλίνης και 0.92 mmol (170.13 mg) 4-βρωμοβενζαλδεΐδης. Λειτουργία της συσκευής υπερήχων στο 20% της ενέργειας (80 W) για χρονική διάρκεια 10 λεπτών. Παραλαμβάνεται στερεό μπεζ χρώματος.

**Απόδοση:** 65%

**Σημείο τήξης:** 239-241 °C

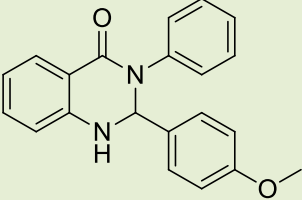
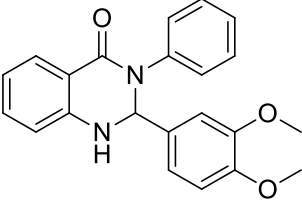
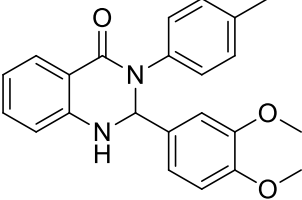
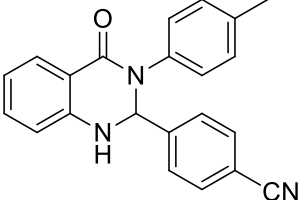
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 11.10 (s, -NH, 1H), 8.49 (s, -CH, 1H), 8.42 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.57-7.54 (td, J=7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.4 Hz, 2H)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### 7.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στην παρούσα εργασία, για τη σύνθεση των ενώσεων χρησιμοποιήθηκε τόσο η συμβατική μέθοδος όσο και η μέθοδος των υπερήχων. Στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 7.1.) παρουσιάζεται μια σύγκριση μεταξύ τους με βάση ενώσεις που έχουν συντεθεί και με τις δύο μεθόδους.

Πίνακας 7. 1. Σύγκριση της συμβατικής μεθόδου με τη μέθοδο των υπερήχων (\*rt=room temperature)

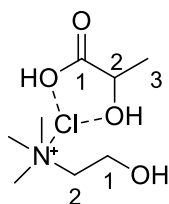
Ένωση	Μέθοδος	Χρόνος (h/min)	Θερμοκρασία (°C)	Απόδοση (%)
	Συμβατική	7.5 h	50	60
	Υπέρηχοι	10 min	rt*	63
	Συμβατική	8 h	50	65
	Υπέρηχοι	15 min	rt*	71
	Συμβατική	3 h	50	40
	Υπέρηχοι	15 min	rt*	45
	Συμβατική	7 h	50	80
	Υπέρηχοι	10 min	rt*	69

Όπως γίνεται αντιληπτό από τα αποτελέσματα, η μέθοδος των υπερήχων προσφέρει σημαντικά μικρότερους χρόνους αντίδρασης, ενώ οι αποδόσεις δείχνουν να κυμαίνονται στα ίδια επίπεδα. Επιπλέον, στη μέθοδο των υπερήχων δεν τίθεται κάποια συγκεκριμένη θερμοκρασία εφόσον η μεγάλη ενέργεια της μεθόδου προκαλεί την αύξηση θερμοκρασίας στο εσωτερικό της κωνικής, στην οποία διεξάγεται η αντίδραση.

## 7.2 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ

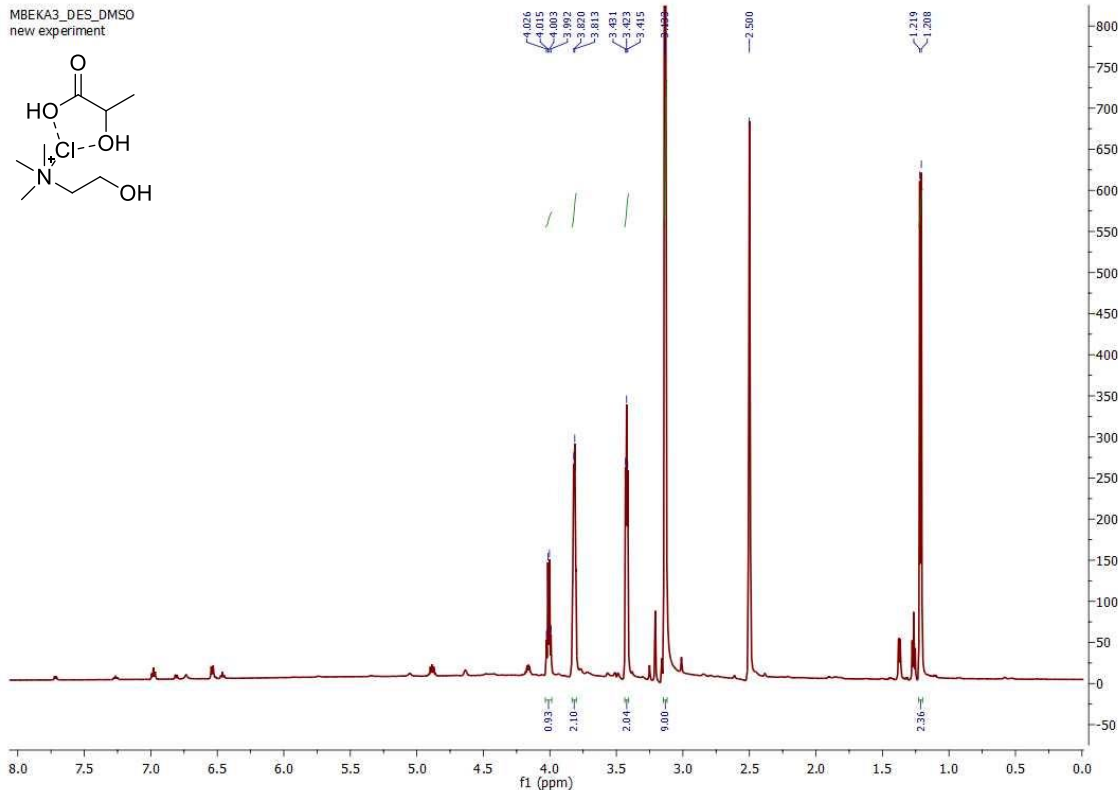
Η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός των ενώσεων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με τη χρήση φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού  $^1\text{H}$  NMR και  $^{13}\text{C}$  NMR σε φασματογράφο 600 MHz, καθώς και με την τεχνική της φασματομετρίας μάζας. Παρακάτω παρουσιάζονται ενδεικτικά τα φάσματα πρωτονίου για το NaDES, καθώς και για δύο ενώσεις, εκ των οποίων η μία έχει τις χαρακτηριστικές κορυφές της μετατοπισμένες.

### 7.2.1 Ταυτοποίηση NaDES (Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ)



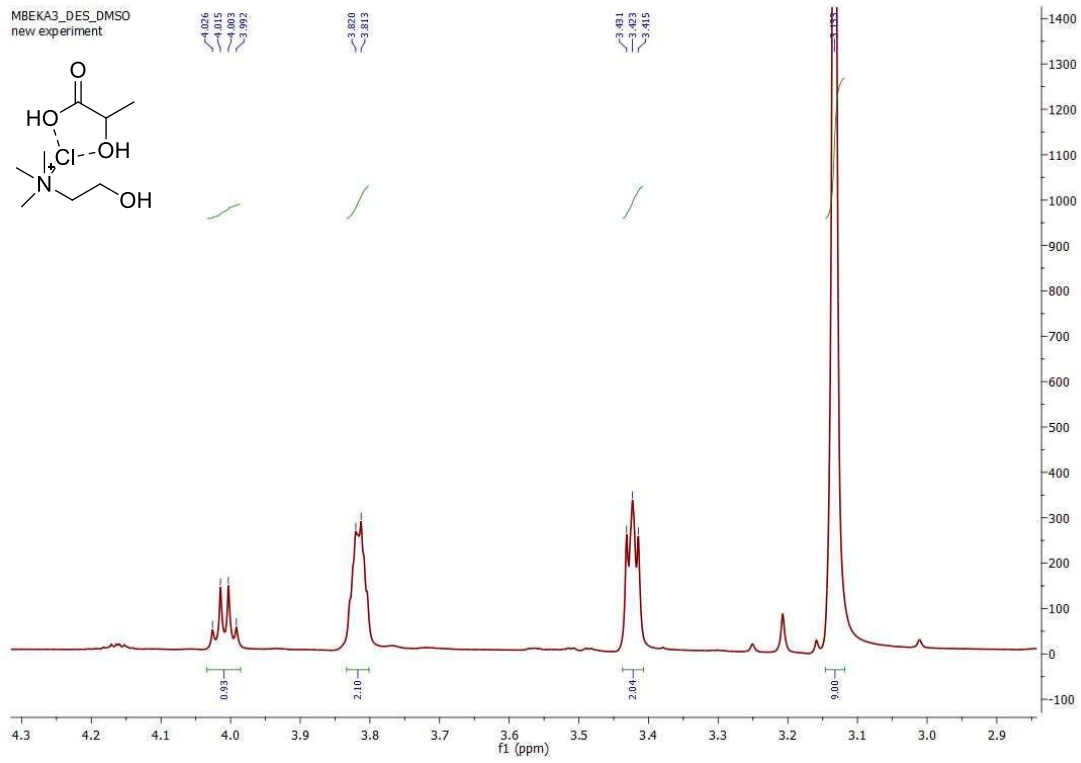
Σχήμα 7. 1. Δομή του NaDES Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ



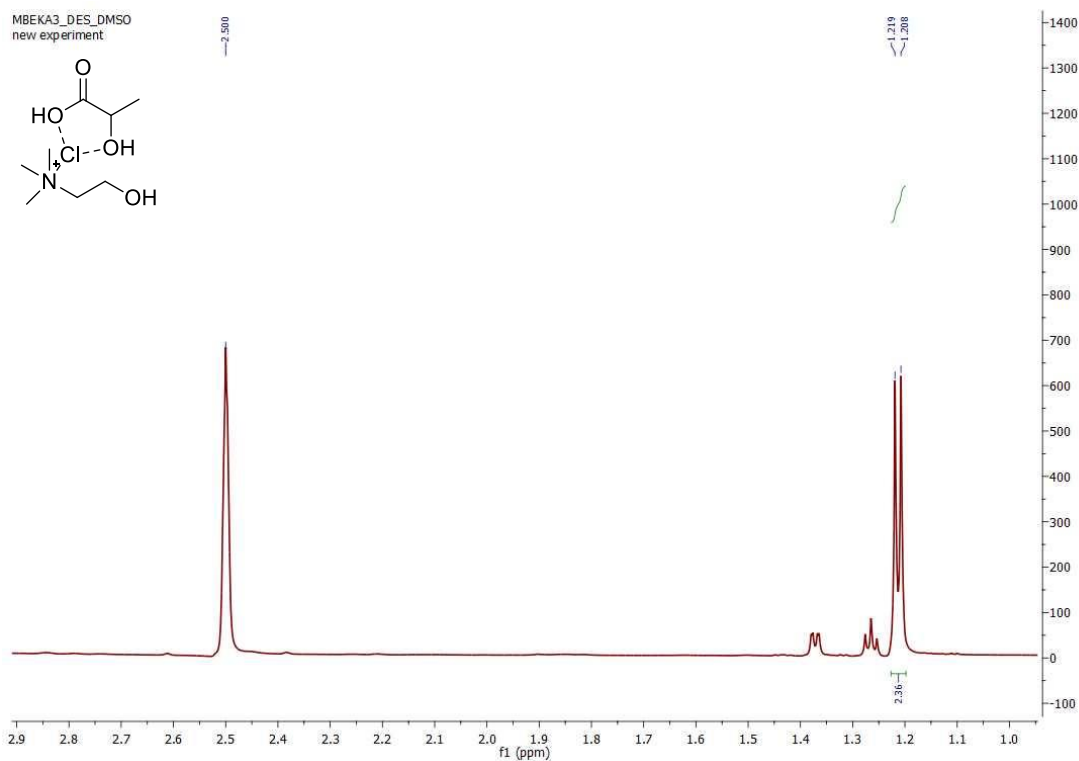


Εικόνα 7. 1. Φάσμα πρωτονίου  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO) του NaDES Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ

Στα 4.03-3.99 ppm εμφανίζεται μια τετραπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=13.8$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στον δεύτερο άνθρακα του γαλακτικού οξέος. Ακολουθεί μια διπλή κορυφή στα 3.82 ppm με σταθερά σύζευξης  $J=4.2$  Hz, ενώ στα 3.42 ppm υπάρχει μια τριπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=4.8$  Hz, καθεμία από τις οποίες ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και αντιστοιχούν στον πρώτο και δεύτερο άνθρακα της χλωριούχου χολίνης. Στα 3.13 ppm εντοπίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνεται για εννέα πρωτόνια και αντιστοιχεί στα εννέα ισοδύναμα πρωτόνια των τριών μεθυλίων του αζώτου της χλωριούχου χολίνης. Τέλος, στα 1.22 ppm υπάρχει μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=6.6$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στο μεθύλιο του γαλακτικού οξέος. Τα πρωτόνια των υδροξυλίων είναι ευκίνητα και για το λόγο αυτό δεν εμφανίζονται.



Εικόνα 7. 2. Φάσμα πρωτονίου  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO) του NaDES Χλωριούχος χολίνη/γαλακτικό οξύ

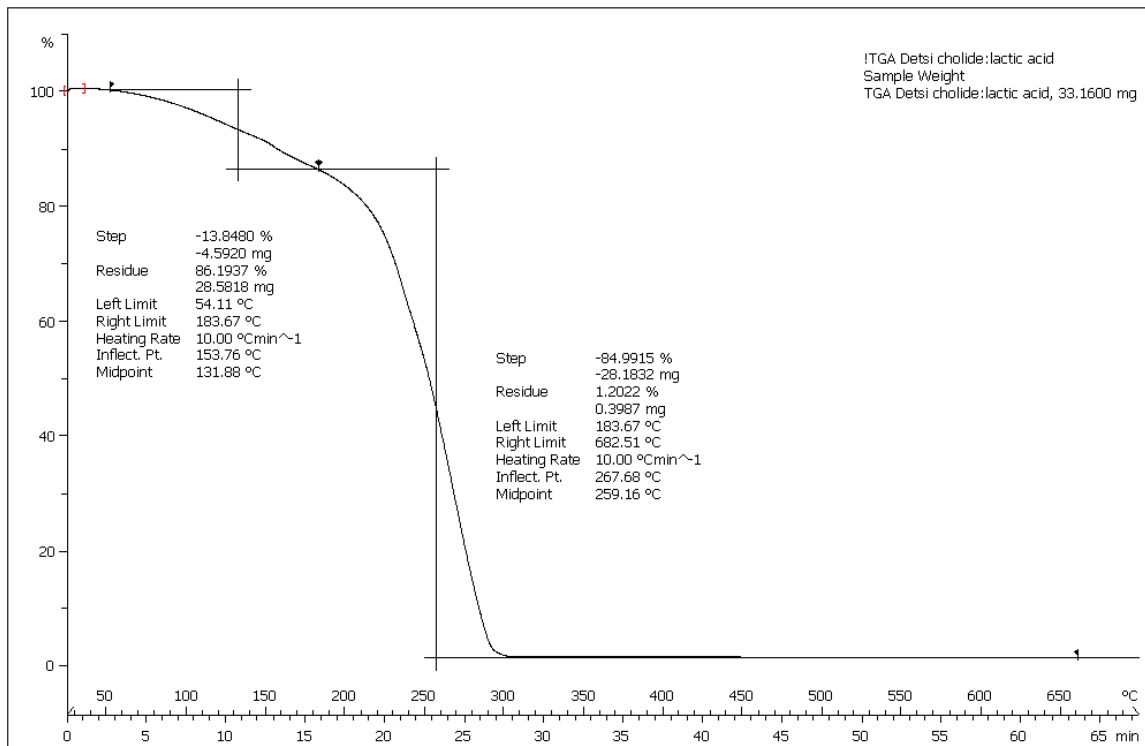


Εικόνα 7. 3. Φάσμα πρωτονίου  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO) του NaDES Χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ

### 7.2.2 Θερμοσταθμική Ανάλυση (TG)

Εφόσον το NaDES χρησιμοποιείται ως διαλύτης και καταλύτης σε αντιδράσεις οι οποίες πραγματοποιούνται υπό θέρμανση, κρίνεται χρήσιμη και η αναφορά στο διάγραμμα που απεικονίζει τη θερμοσταθμική ανάλυση (TGA) για το NaDES που αποτελείται από χλωριούχο χολίνη και γαλακτικό οξύ. Έτσι με βάση το διάγραμμα αυτό προκύπτει ότι η συμπεριφορά του NaDES κατά την καύση του είναι ιδιαίτερα ομαλή. Η θερμοκρασία αποδόμησης αυτών των διαλυτών είναι περίπου 250 °C, δηλαδή αρκετά υψηλή και συνεπώς τους καθιστούν διαλύτες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς την ύπαρξη κινδύνου αποδόμησης, καθώς οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε θερμοκρασίες κοντά στους 50 °C.

^endo

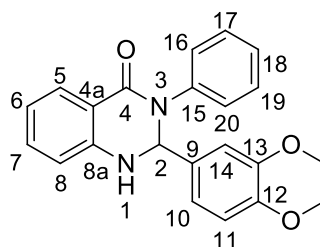


Lab: METTLER

STAR<sup>e</sup> SW 9.20

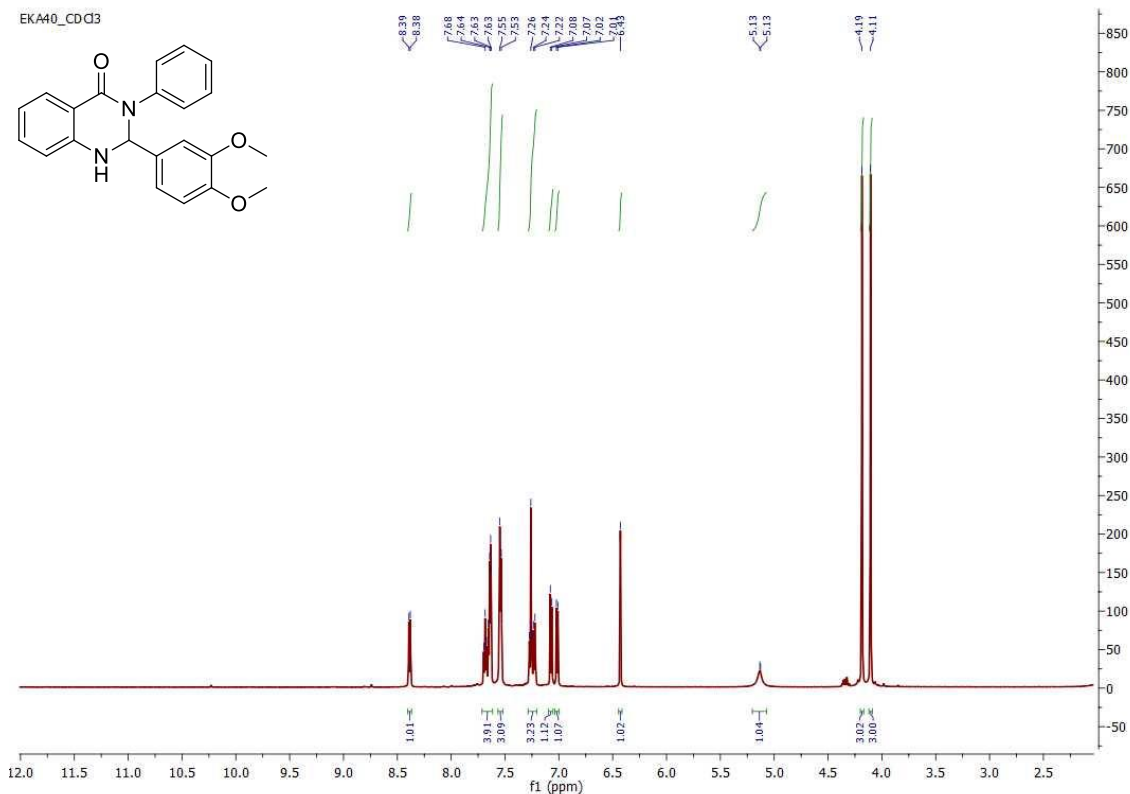
Εικόνα 7. 4. Διάγραμμα TGA του NaDES χλωριούχος χολίνη/Γαλακτικό οξύ

### 7.2.3 Ταυτοποίηση της ένωσης 1e



Molecular Weight: 360.41

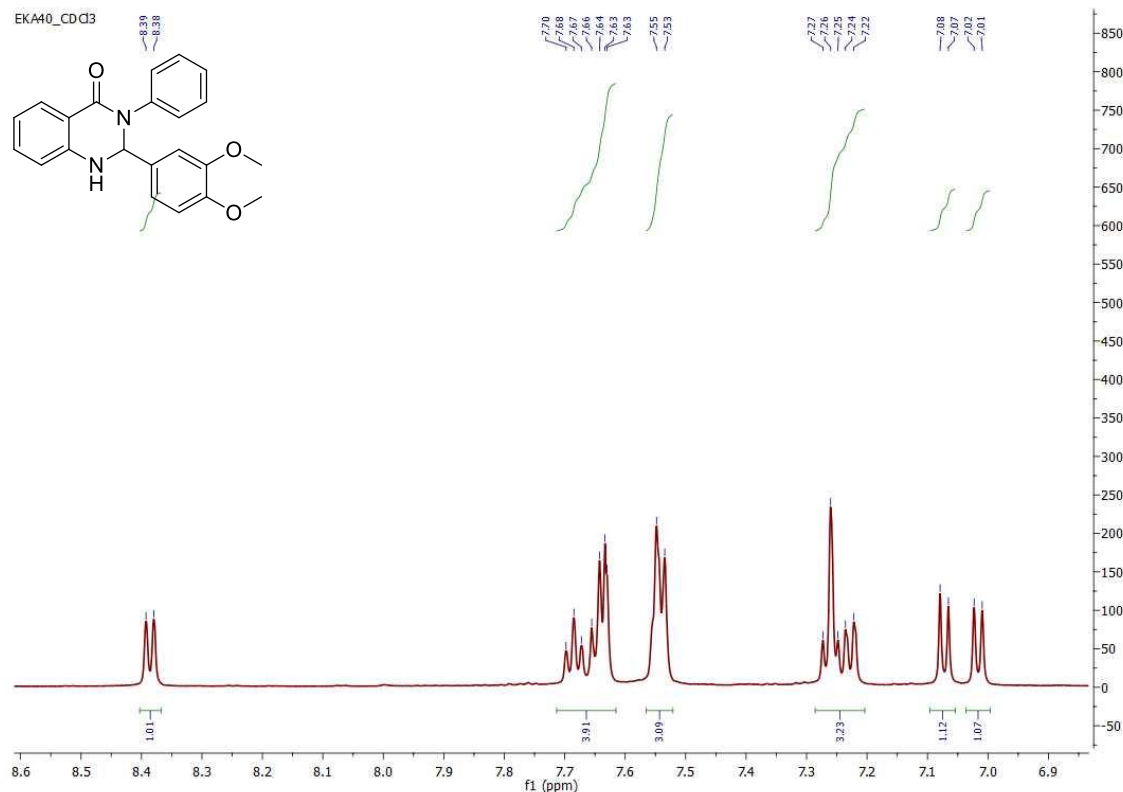
Σχήμα 7. 2. Δομή της ένωσης 1e



Εικόνα 7. 5. Φάσμα πρωτονίου  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) της ένωσης 1e

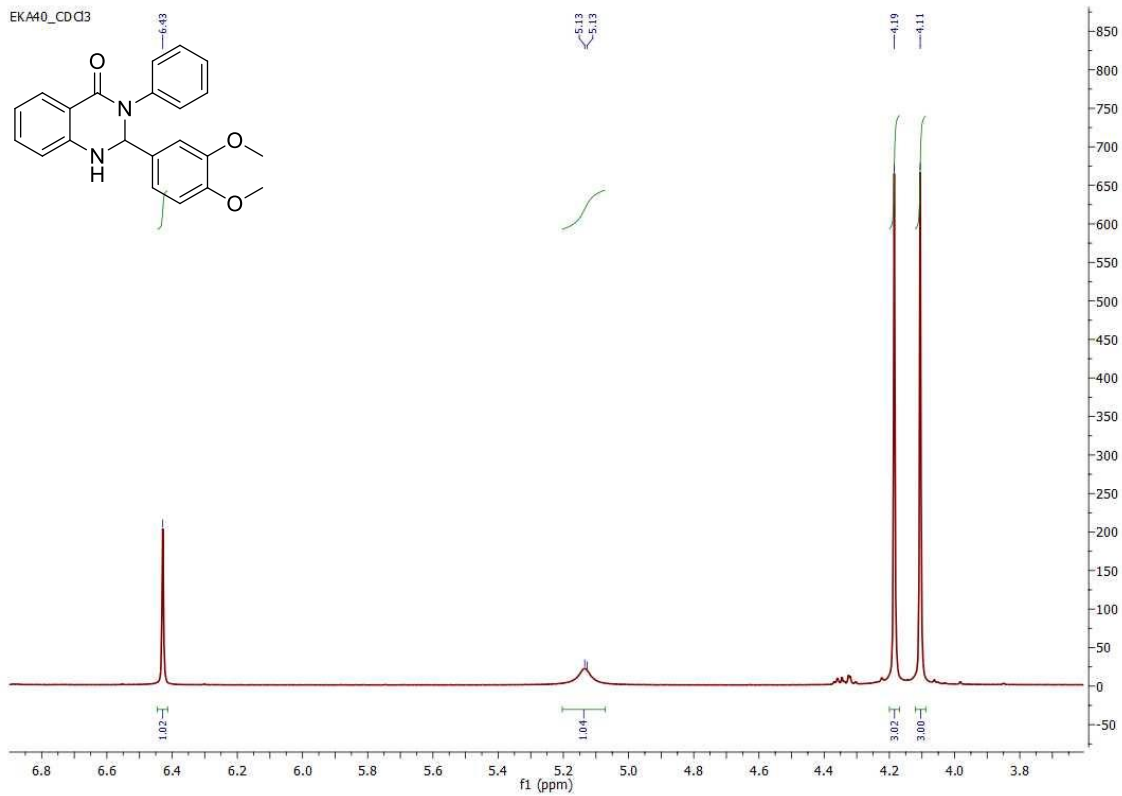
Στα χαμηλότερα πεδία του φάσματος εντοπίζονται τα αρωματικά πρωτόνια και συγκεκριμένα μεταξύ 7.02-8.39 ppm. Έτσι, στα 8.39 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=7.2$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης C-5. Στη συνέχεια, στα 7.68 ppm εντοπίζεται μια τριπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=7.8$  Hz που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης C-8 της ένωσης, ενώ αμέσως μετά υπάρχει μια πολλαπλή κορυφή, στα 7.66-7.63 ppm, η οποία ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στις θέσεις C-16, C-20 καθώς και στο πρωτόνιο του αζώτου της θέσης C-1. Ακολουθεί μια διπλή κορυφή, στα 7.55 ppm, με σταθερά σύζευξης  $J=7.8$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στα πρωτόνια των θέσεων C-10, C-11 και C-14. Ύστερα υπάρχει μια πολλαπλή κορυφή, στα 7.27-7.22 ppm που ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στις θέσεις C-6, C-7 και C-18 της ένωσης. Λίγο υψηλότερα, στα 7.08 ppm παρουσιάζεται μια διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης  $J=8.4$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο, καθώς και μία ακόμη

διπλή κορυφή στα 7.02 ppm με σταθερά σύζευξης  $J=7.8$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται επίσης για ένα πρωτόνιο. Οι κορυφές αυτές αντιστοιχούν στα ισοδύναμα πρωτόνια του para-συστήματος, η πρώτη στο πρωτόνιο της θέσης C-17 και η δεύτερη στο πρωτόνιο της θέσης C-19 που είναι πιο προστατευμένα.



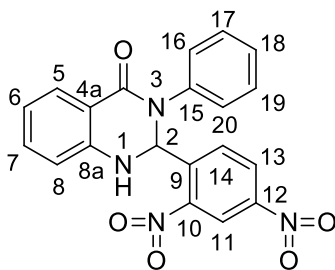
**Εικόνα 7. 6. Χαμηλά πεδία του φάσματος της ένωσης 1e**

Στα υψηλότερα πεδία του φάσματος της ένωσης εμφανίζεται μια απλή κορυφή στα 6.43 ppm, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στην ομάδα -NH της ένωσης, ενώ στα 5.13 ppm ακολουθεί και πάλι μία απλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της θέσης C-2 της ένωσης (-CH). Τέλος, στα 4.19 ppm και στα 4.11 ppm διακρίνονται δύο απλές κορυφές που ολοκληρώνονται για τρία πρωτόνια η καθεμία και αντιστοιχούν στα τρία ισοδύναμα πρωτόνια των δύο μεθόξυ-ομάδων (-OCH<sub>3</sub>) της ένωσης που είναι πιο προστατευμένα.



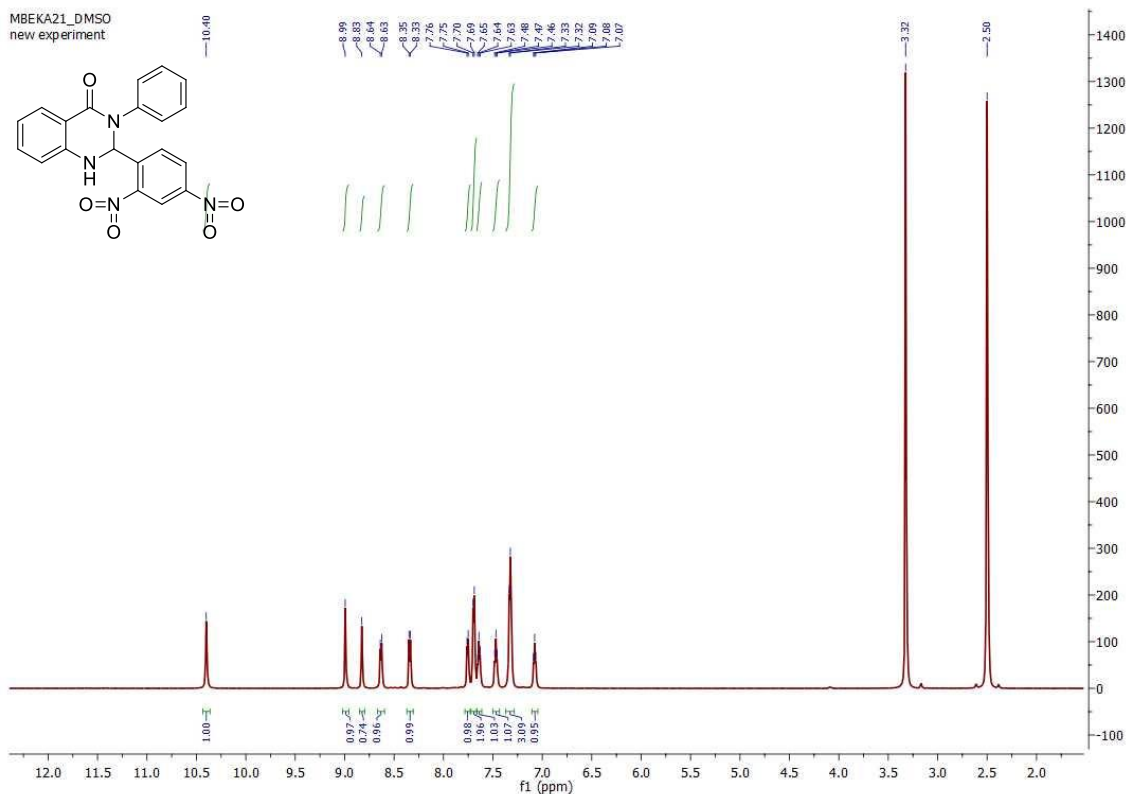
Εικόνα 7. 7. Υψηλά πεδία του φάσματος της ένωσης 1e

## 7.2.4 Ταυτοποίηση της ένωσης 1k



Molecular Weight: 390.35

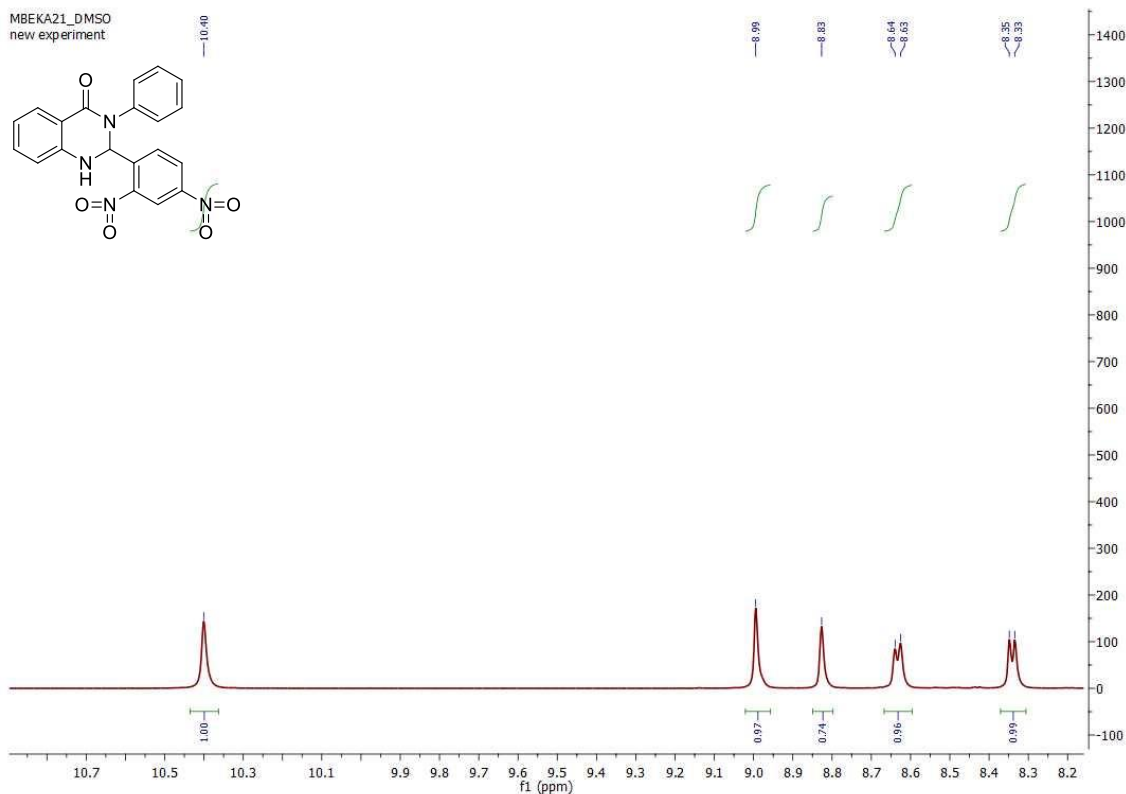
Σχήμα 7. 3. Δομή της ένωσης 1k



Εικόνα 7. 8. Φάσμα πρωτονίου  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO) της ένωσης 1k

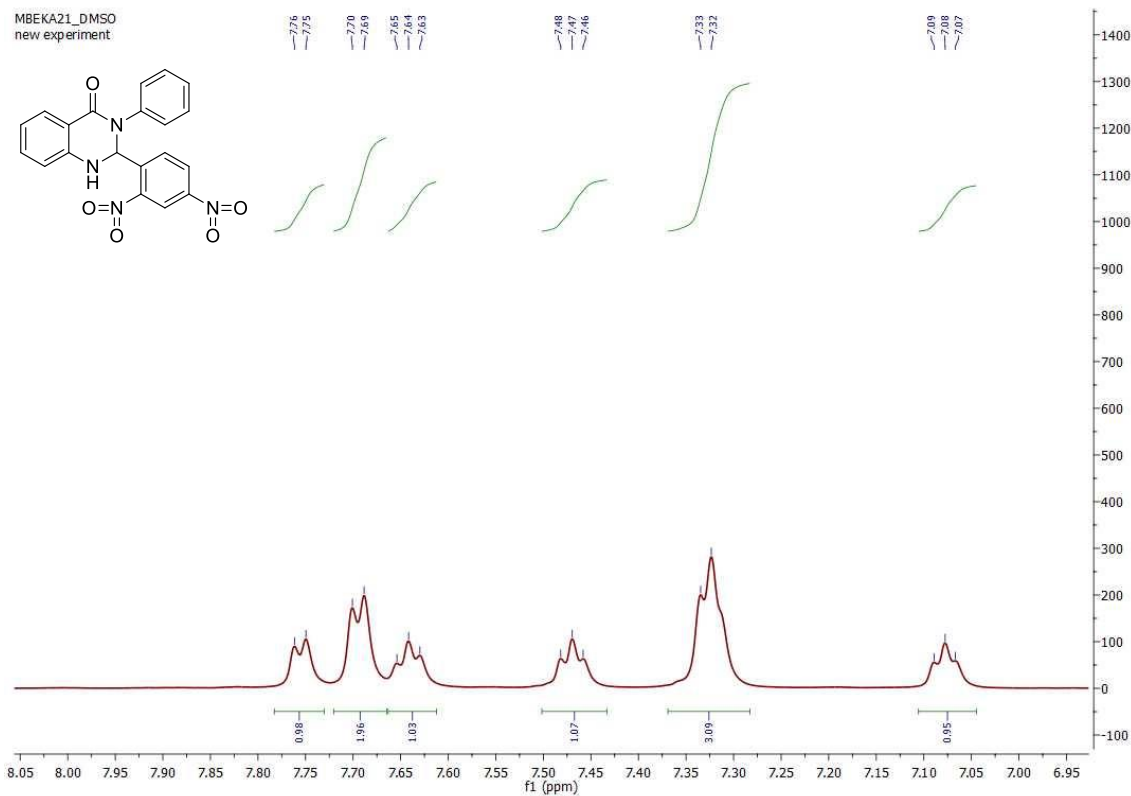
Στα χαμηλότερα πεδία του φάσματος παρουσιάζονται τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης και συγκεκριμένα μεταξύ 7.08-8.64 ppm. Στα 10.40 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στην ομάδα -NH της ένωσης. Ακολουθεί και πάλι μία απλή κορυφή στα 8.99 ppm που επίσης ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της θέσης C-2 της ένωσης (-CH). Στη συνέχεια υπάρχει μία ακόμη απλή κορυφή στα 8.83 ppm που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της θέσης C-5 της ένωσης. Ακολουθούν δύο διπλές κορυφές, στα 8.64 ppm και στα 8.35 ppm, η καθεμία από τις οποίες έχει σταθερά σύζευξης  $J=7.8$  Hz και ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο. Οι κορυφές αυτές αντιστοιχούν στα ισοδύναμα πρωτόνια του para-συστήματος των θέσεων C-16 και C-20.





**Εικόνα 7. 9. Χαμηλά πεδία του φάσματος της ένωσης 1k**

Στη υψηλότερα πεδία του φάσματος, παρουσιάζεται μια διπλή κορυφή στα 7.76 ppm, με σταθερά σύζευξης  $J=7.2$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στην θέση C-14 της ένωσης. Στα 7.70 ppm εντοπίζεται μία ακόμη διπλή κορυφή, με σταθερά σύζευξης  $J=7.8$  Hz που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στο para-σύστημα των θέσεων C-11 και C-13. Ακολουθούν δύο τριπλές κορυφές, στα 7.64 ppm και 7.47 ppm, με σταθερές σύζευξης  $J=7.2$  Hz, οι οποίες ολοκληρώνονται για ένα πρωτόνιο η καθεμία και αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια των θέσεων C-5 και C-8. Στα 7.33 ppm εμφανίζεται μία διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=7.2$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια των θέσεων C-6, C-7 και C-18 της ένωσης. Τέλος, υπάρχει μία τριπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης  $J=6.6$  Hz, η οποία ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο.

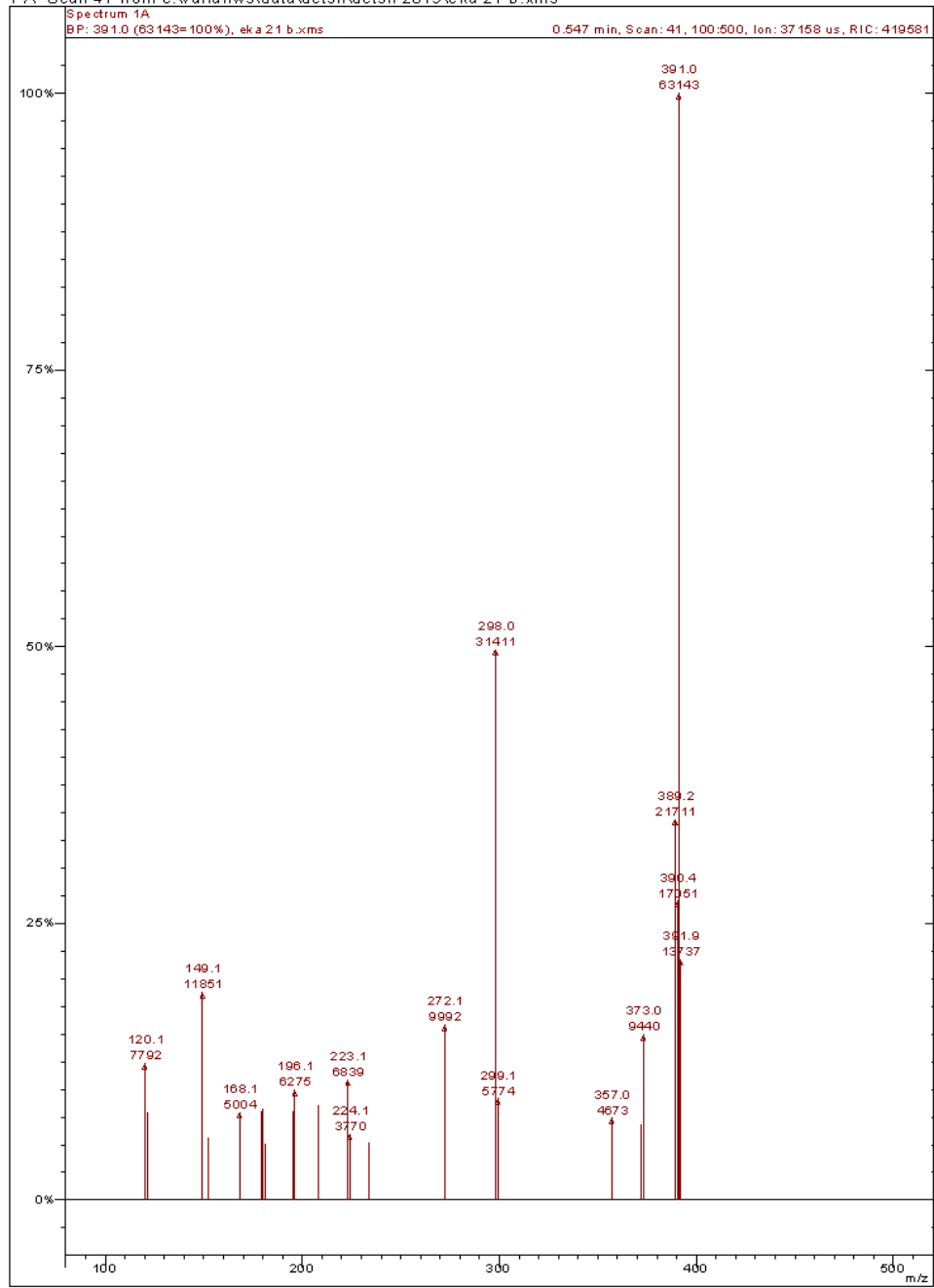


**Εικόνα 7. 10. Υψηλά πεδία του φάσματος της ένωσης 1k**

Λόγω μετατόπισης των χαρακτηριστικών κορυφών της ένωσης κρίθηκε σημαντική η συμπληρωματική ταυτοποίηση της ένωσης μέσω φασματομετρίας μάζας, από την οποία και επιβεβαιώθηκε η επιτυχής σύνθεση της ένωσης. Αυτό γίνεται αντιληπτό από την παρουσία της κορυφής με  $m/z$  391  $[M]^+$  100%, η οποία αποτελεί το μοριακό ιόν γνωρίζοντας ότι το μοριακό βάρος της ένωσης 1k είναι 390.35 g/mol.

### Spectrum 1A Plot - 28/5/2019 12:58 ii

1 A Scan 41 from c:\warianws\data\detsh\detsh 2019\eka 21 b.xms



Εικόνα 7. 11. Φάσμα MS της ένωσης 1k

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

### 8.1 ΦΩΤΟΒΟΛΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA

Τα πειράματα της φωτοβόλησης πραγματοποιούνται στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

#### 8.1.1 Προετοιμασία διαλυμάτων

##### 8.1.1.1 Παρασκευή διαλύματος Tris buffer 25 $\mu$ M

Αρχικά, διαλύονται 6 mg 2-αμινο-2-(υδροξυμέθυλο)-1,3-προπανοδιόλης (Trizma base, SIGMA) σε 20 mL αποστειρωμένου νερού (διάλυμα A). Ακολουθεί αραιώση 1:10 με τελικό όγκο 20 mL (διάλυμα B με συγκέντρωση 250  $\mu$ M). Τέλος, το διάλυμα B αραιώνεται 10 φορές ώστε η συγκέντρωση να γίνει 25  $\mu$ M σε τελικό όγκο 20 mL και στη συνέχεια γίνεται μέτρηση του pH, με τιμή 6.8.

##### 8.1.1.2 Παρασκευή διαλυμάτων των ενώσεων

Οι ενώσεις που μελετώνται διαλύονται σε DMSO (διμεθυλοσουλφοξείδιο) σε αρχική συγκέντρωση 5 mM. Αυτό αραιώνεται δίνοντας τελική συγκέντρωση 500  $\mu$ M και συγκέντρωση DMSO 10%.

##### 8.1.1.3 Παρασκευή διαλύματος TBE (Tris Boric EDTA) 10 X και 1 X

Για το διάλυμα 10X, σε 700 ml αποστειρωμένου νερού προστίθενται 108 g Tris, 55 g βορικό οξύ και 40 ml EDTA 0.5 M. Το μίγμα αναδεύεται έως ότου τα υλικά διαλυθούν και το διάλυμα γίνει διαυγές. Στη συνέχεια γίνεται μέτρηση του pH και ρύθμισή του αν είναι απαραίτητο στο 8.3. Συμπληρώνεται και η υπόλοιπη ποσότητα νερού μέχρι όγκου ενός λίτρου και ακολουθεί φιλτράρισμα με χαρτί whatman, αν θεωρηθεί απαραίτητο. Για το διάλυμα TBE 1X γίνεται αραιώση 1:10 με τελικό όγκο 1 L, οπότε σε 900 ml απιονισμένου νερού προσθέτουμε 100 ml TBE 10X.

#### **8.1.1.4 Παρασκευή πηκτώματος αγαρόζης**

Για την πηκτή αγαρόζης 1 % διαλύονται 500 mg αγαρόζης σε 50 ml διαλύματος TBE 1X με θέρμανση σε φούρνο μικροκυμάτων για 1 λεπτό. Στη συνέχεια, αφού το διάλυμα γίνει διαυγές ψύχεται για 1-2 λεπτά και τότε προσθέτουμε 5 μL βρωμιούχου αιθιδίου (αραίωση 1:10.000). Τοποθετούμε το διάλυμα στο κατάλληλο εκμαγείο ώστε να δημιουργηθούν οι θέσεις τοποθέτησης των διαλυμάτων. Αφού το διάλυμα στερεοποιηθεί μετά την πάροδο 30 λεπτών μπορεί να τοποθετηθεί στην συσκευή ηλεκτροφόρησης.

## **8.2 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟ DNA**

### **8.2.1 Διαδικασία φωτοβόλησης**

Το τελικό διάλυμα κατά την φωτοβόληση περιέχει την κατάλληλη ποσότητα ουσίας ανάλογα με τη ζητούμενη συγκέντρωση, 500 ng πλασμιδίου και διάλυμα Tris και τοποθετείται σε γυάλινα φιαλίδια σε τελικό όγκο 20 μl. Η φωτοβόλησή τους λαμβάνει χώρα την κατάλληλη ώρα και απόσταση ανάλογα με τις ανάγκες του πειράματος με υπεριώδη ακτινοβολία. Τα φιαλίδια στερεώνονται σε 'floater' (τετράγωνο επίπεδο σφουγγαράκι με θέσεις για τα φιαλίδια) έτσι ώστε να παρεμβάλλεται μόνο αέρας μεταξύ του πυθμένα και της επιφάνειας ακτινοβόλησης. Η απόσταση του πυθμένα από αυτήν την επιφάνεια ρυθμίζεται με κατάλληλα στηρίγματα όπου τοποθετούνται πάνω οι άκρες του 'floater' αφού πρώτα ευθυγραμμιστούν οι πυθμένες των φιαλιδίων έτσι ώστε να ισαπέχουν από την επιφάνεια.

### **8.2.2 Διαδικασία φόρτωσης των δειγμάτων κατά την ηλεκτροφόρηση**

Αρχικά τοποθετείται η πηκτή αγαρόζης στη συσκευή ηλεκτροφόρησης προσθέτοντας TBE 1X μέχρι να καλυφθεί η πηκτή δημιουργώντας έτσι κύκλωμα ώστε το ρεύμα να διέρχεται από το TBE και την πηκτή. Κατά τη φόρτωση των διαλυμάτων στην πηκτή, προσθέτουμε στο φιαλίδιο 4 μl Orange Loading Dye 6 X (Fermentas) και τοποθετούμε όλο το διάλυμα στη θέση φόρτωσης.

### **8.2.3 Φωτοβόληση UV-B**

Το πλασμίδιο pBR322 που χρησιμοποιείται εμφανίζεται στις παρακάτω τρεις μορφές, στη μορφή I η οποία αντιστοιχεί στο κυκλικό υπερελικωμένο πλασμίδιο, στη μορφή II

(Form II), η οποία αντιστοιχεί στην ‘χαλαρή’ μορφή με τη θραύση στη μία αλυσίδα του DNA και στη μορφή III (Form III) δηλαδή το γραμμικό πλασμίδιο.

Η UV-B ακτινοβολία κυμαίνεται στο κενό μεταξύ 280-315 nm. Το πείραμα εκτελείται στα 312 nm, σε απόσταση 15 cm, για χρονικό διάστημα 30 λεπτών.



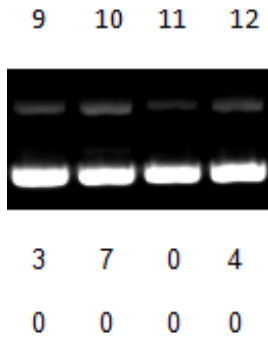
Εικόνα 8. 1. Αποτελέσματα σύγκρισης της μετρούμενης δόσης από τη φωτοδιάσπαση του DNA

Πίνακας 8. 1. Αποτελέσματα φωτοβόλησης με υπεριώδη ακτινοβολία στα 312 nm, σε απόσταση 15 cm και ποσοστό μετατροπής (%)

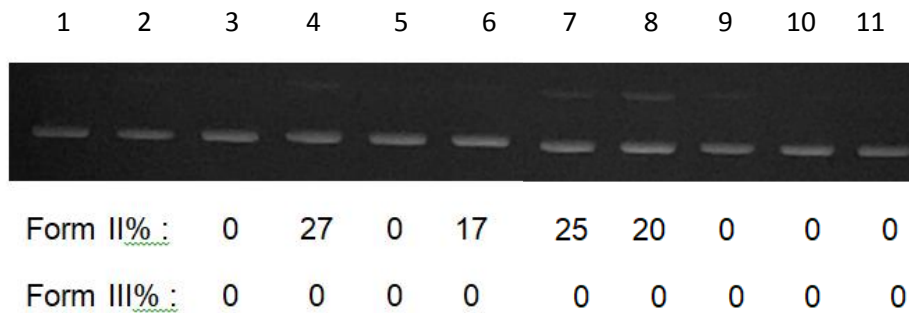
Σειρά	Περιγραφή	Σειρά	Περιγραφή
1	DNA+Tris	8	DNA+ 500 μM 1a
2	DNA+Tris+UV	9	DNA+ 500 μM 1d
3	DNA+ 500 μM 1a	10	DNA+ 500 μM 1h
4	DNA+ 500 μM 1d	11	DNA+ 500 μM 2a
5	DNA+ 500 μM 1h	12	DNA+ 500 μM 2c
6	DNA+ 500 μM 2a	13	DNA+ 500 μM 2i
7	DNA+ 500 μM 2c	14	DNA+ 500 μM 3a

#### 8.2.4 Φωτοβόληση UV-A

Η UV-A ακτινοβολία κυμαίνεται στο κενό μεταξύ 315-400 nm. Το πείραμα εκτελείται στα 365 nm, σε απόσταση 10 cm, για χρονικό διάστημα 2 ωρών.



Σειρά	Περιγραφή
9	DNA+ 500 μM 1d
10	DNA+ 500 μM 1h
11	DNA+ 500 μM 2i
12	DNA+ 500 μM 3a



Εικόνα 8. 2. Αποτελέσματα σύγκρισης της μετρούμενης δόσης από τη φωτοδιάσπαση του DNA

Πίνακας 8. 2. Αποτελέσματα φωτοβόλησης με υπεριώδη ακτινοβολία στα 365 nm, σε απόσταση 10 cm και ποσοστό μετατροπής (%)

Σειρά	Περιγραφή	Σειρά	Περιγραφή
1	DNA+Tris	7	DNA+ 500 μM 1g
2	DNA+Tris+UV	8	DNA+ 500 μM 2i
3	DNA+ 500 μM 1d	9	DNA+ 500 μM 3a
4	DNA+ 500 μM 2c	10	DNA+ 500 μM 1k
5	DNA+ 500 μM 2e	11	DNA+ 500 μM 2j
6	DNA+ 500 μM 1f		

Πίνακας 8. 3. Ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τη φωτοβόληση με υπεριώδη ακτινοβολία

Κωδικός	Ένωση	Κωδικός	Ένωση
1d		2i	
2c		1k	
1f		2j	
2e		3a	
1g		1a	
1h		2a	

### 8.3 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Για τη μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων πραγματοποιήθηκε η μέθοδος δέσμευσης της σταθερής ελεύθερης ρίζας DPPH.

Η παρασκευή του διαλύματος DPPH περιλαμβάνει τη ζύγιση 2.5 mg, το οποίο στη συνέχεια διαλύεται σε 100 mL αιθανόλη (EtOH) και φυλάσσεται σε σκοτεινό μέρος, όπου αφήνεται να αναδευτεί για δέκα λεπτά για την πλήρη διάλυση του DPPH.



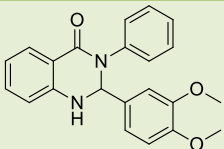
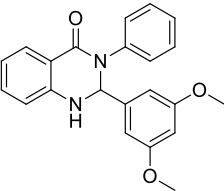
Υπολογίζονται τα mg της κάθε ένωσης με βάση το μοριακό της βάρος και με ζητούμενη τελική συγκέντρωση τα 4 mM. Η ποσότητα αυτή της κάθε ένωσης διαλύεται σε 5 mL DMSO. Ακολουθούν διαδοχικές αραιώσεις, με διαλύτη DMSO, με τελικές συγκεντρώσεις τα 3 mM, 2 mM, 1 mM και 0.2 mM.

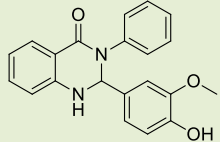
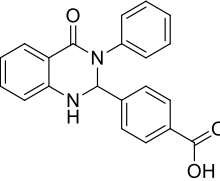
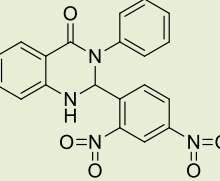
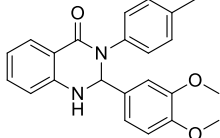
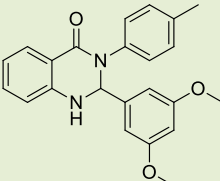
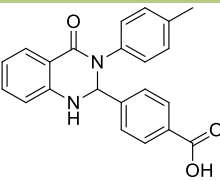
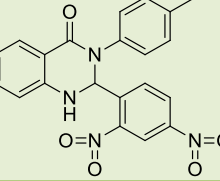
Για κάθε ένωση τοποθετείται στο δειγματοφορέα η ποσότητα των 195 µL DPPH και 5 µL της ένωσης, το οποίο επαναλαμβάνεται για όλες τις συγκεντρώσεις της κάθε ένωσης. Επιπλέον, τοποθετούνται και δύο blank που να περιέχουν 195 µL DPPH και 5 µL DMSO καθώς και δύο με 195 µL EtOH και 5 µL DMSO. Κατόπιν ο δειγματοφορέας αφήνεται σε σκοτεινό μέρος για μισή ώρα από τη στιγμή που θα τοποθετηθεί το τελευταίο δείγμα, πριν να γίνει η πρώτη μέτρηση.

Ακολούθως, μετράται η απορρόφηση του κάθε διαλύματος στα 515 nm μέσω φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού (UV-Vis). Οι μετρήσεις αυτές επαναλαμβάνονται και μετά τα 30 λεπτά (συνολικά 1 ώρα). Στη συνέχεια λαμβάνονται οι μετρήσεις από τις οποίες ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία, προκύπτουν τα αποτελέσματα για το ποσοστό στο οποίο η κάθε ένωση έχει αντιδράσει με το DPPH προς την παραγωγή ενός σταθερού προϊόντος καθώς και για το δείκτη IC<sub>50</sub>. Σε περίπτωση αντίδρασης σε μεγάλο ποσοστό η αλλαγή είναι ορατή στο μάτι καθώς το διάλυμα, που λόγω του DPPH έχει χρώμα μωβ, αποχρωματίζεται και μετατρέπεται σε αχνό κίτρινο.

## 8.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Πίνακας 8. 4. Αποτελέσματα αντιοξειδωτικής δράσης

Κωδικός	Ένωση	% Αναστολή (30 min)	% Αναστολή (60 min)	DPPH 0.1 mM (30 min)	DPPH 0.1 mM (60 min)
1d		no	no	no	no
1f		no	no	no	no

<b>1g</b>		27	40	no	yes
<b>1h</b>		no	no	no	no
<b>1k</b>		no	no	no	no
<b>2c</b>		no	no	no	no
<b>2e</b>		no	no	no	no
<b>2f</b>		no	no	no	no
<b>2j</b>		no	no	no	no

Από τα αποτελέσματα για τη μέτρηση της αντιοξειδωτικής δράσης προέκυψε ότι μόνο μία από τις ενώσεις που δοκιμάστηκαν εμφάνισε οριακά καλή αντιοξειδωτική δράση στη μία ώρα. Πρόκειται για την ένωση **1g** η οποία εμφάνισε ένα ποσοστό αναστολής κοντά στο 40%. Η ένωση αυτή φέρει μία ομάδα υδροξυλίου, η οποία έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την αντιοξειδωτική δράση των διϋδροκιναζολινονών. Επιπλέον, προκύπτει ότι η ύπαρξη μεθόξυ-μάδας, καρβόξυ-ομάδας ή ντρο-ομάδας δε δείχνει να συμβάλλει καθοριστικά στην ενίσχυση της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων, καθώς τα ποσοστά αναστολής για τις περισσότερες κυμαίνονται σε αρκετά χαμηλές τιμές.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 9.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

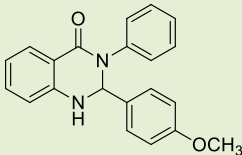
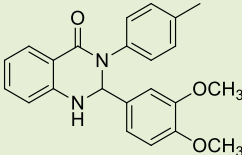
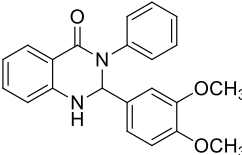
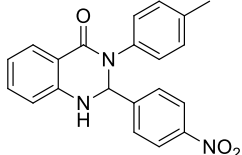
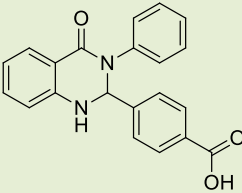
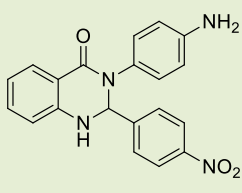
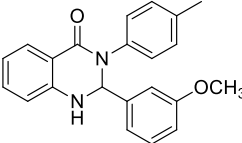
Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση 2 διαφορετικών ειδών NaDES καθώς και 19 ενώσεων 2,3-διϋδροκιναζολινονών, εκ των οποίων οι 14 ήταν άγνωστες, οι 5 γνωστές και εξ αυτών 4 συντέθηκαν τόσο με τη συμβατική μέθοδο όσο και με τη μέθοδο των υπερήχων. Ακόμη μία από αυτές συντέθηκε και με μεγαλύτερες αρχικές συγκεντρώσεις (scale up). Τα συμπεράσματα που προέκυψαν είναι τα ακόλουθα:

- Η σύνθεση του NaDES1 ήταν εφικτή ακόμη και σε θερμοκρασία δωματίου σε αρκετά μικρό χρονικό διάστημα (περίπου 1 ώρα).
- Ο πράσινος χαρακτήρας της χρησιμοποιούμενης μεθοδολογίας ενισχύθηκε μέσω της χρήσης της υπερηχητικής ακτινοβολίας.
- Η σύνθεση με τη μέθοδο των υπερήχων έδωσε το ίδιο ικανοποιητικά αποτελέσματα στις αποδόσεις των ενώσεων ενώ παράλληλα είχε το πλεονέκτημα του μικρότερου απαιτούμενου χρόνου.
- Τα προϊόντα που ελήφθησαν είχαν υψηλή καθαρότητα, το οποίο διαπιστώθηκε μέσω της ταυτοποίησης με τη φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR.
- Από την δοκιμή αύξησης των ποσοτήτων των αντιδρώντων (scale up) η απόδοση που προέκυψε ήταν πολύ ικανοποιητική.
- Επιτεύχθηκε η πλήρης ανακύκλωση του NaDES1 για κάθε αντίδραση καθώς και η επαναχρησιμοποίησή του στις ίδιες αντιδράσεις για τουλάχιστον τρεις καταλυτικούς κύκλους αντιδράσεων.

#### 9.2 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗΣ

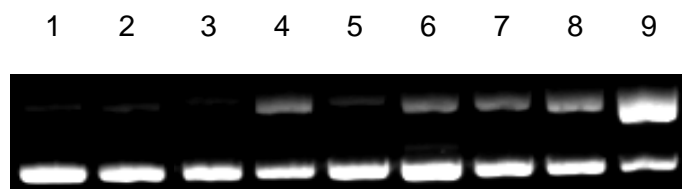
Πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά μελέτη των διϋδροκιναζολινονών, που συντέθηκαν το προηγούμενο διάστημα, ως προς την πιθανότητα πρόκλησης φωτοδιάσπασης στο DNA στα 312 nm (Πίνακας 9.1. και Πίνακας 9.2.).

Πίνακας 9. 1. Σειρά ενώσεων που μελετήθηκαν ως προς την πιθανή πρόκληση φωτοδιάσπασης στο DNA

Κωδικός	Ένωση	Κωδικός	Ένωση
1a		2c	
1d		2i	
1h		3a	
2a			

Πίνακας 9. 2. Αποτελέσματα φωτοβόλησης με υπεριώδη ακτινοβολία

Σειρά	Περιγραφή	Σειρά	Περιγραφή
1	DNA+Tris	6	DNA+ 500 μM 2a
2	DNA+Tris+UV	7	DNA+ 500 μM 2c
3	DNA+ 500 μM 1a	8	DNA+ 500 μM 2i
4	DNA+ 500 μM 1d	9	DNA+ 500 μM 3a
5	DNA+ 500 μM 1h		

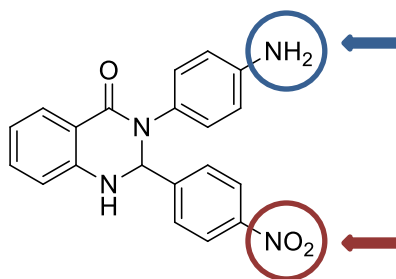


Form II% : 0 22 2 14 16 27 63

Form III%: 0 0 0 0 0 0 0

Εικόνα 9. 1. Αποτελέσματα σύγκρισης της μετρούμενης δόσης από τη φωτοδιάσπαση του DNA

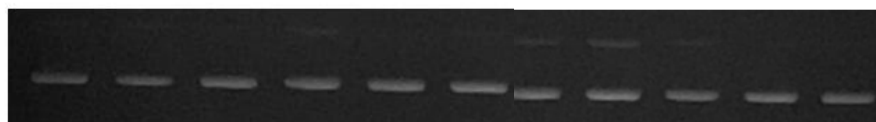
Αξιόλογο είναι ότι στα 312 nm τα αποτελέσματα που ελήφθησαν είναι πολύ ενθαρρυντικά και ιδιαίτερως για το μόριο 3a (Εικόνα 9.1.) για το οποίο παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό φωτοδιάσπασης του DNA. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η παρουσία της αμινο-ομάδας και της νιτρο-ομάδας ενισχύουν τη δράση (Σχήμα 9.2.).



Σχήμα 9. 1. Δομή της ένωσης 3a

Σε δεύτερο στάδιο, πραγματοποιήθηκε μελέτη ως προς την πιθανότητα πρόκλησης φωτοδιάσπασης στο DNA επιλεγμένων διϋδροκιναζολινονών στα 365 nm.

Στην Εικόνα 9.2. φαίνεται ότι οι ενώσεις **1d**, **2a**, **2c** και **2i** παρουσιάζουν μια μικρή δράση επομένως πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω μελέτη μεταξύ δομής-δράσης και μελέτη του μηχανισμού με τον οποίο οι ενώσεις αλληλεπιδρούν με το DNA.



Form II% :	0	27	0	17	25	20	0	0	0
Form III% :	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Εικόνα 9. 2. Αποτελέσματα σύγκρισης της μετρούμενης δόσης από τη φωτοδιάσπαση του DNA

### 9.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

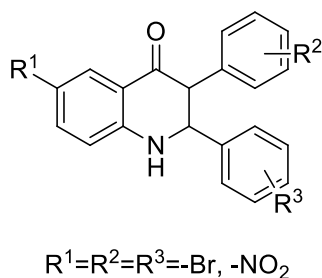
Από τη μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων μόνο μία από τις ενώσεις παρουσίασε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η ένωση **1g** φέρει μία ομάδα υδροξυλίου, ενώ όλες οι υπόλοιπες φέρουν μεθοξυ-ομάδες, καρβοξυ-ομάδες ή νιτρο-ομάδες. Συγκριτικά η ένωση 1g έχει καλύτερη δράση από ότι η ένωση 1f, η οποία φέρει δύο

μεθοξυ-ομάδες. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι ύπαρξη ομάδας υδροξυλίου σε μια ένωση ενισχύει σημαντικά την αντιοξειδωτική της δράση.

#### 9.4 ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Στο σχεδιασμό και τη σύνθεση των 2,3-διϋδροκινναζολινονών στόχος είναι ο εμπλουτισμός της "χημικής βιβλιοθήκης" των ενώσεων αυτών.

Επόμενος στόχος είναι να μελετηθεί περαιτέρω η δομή των 2,3-δισυποκατεστημένων-διϋδροκινναζολινονών ως προς της υποκαταστάσεις που φέρουν τόσο για τη φωτοδιασπαστική δράση των ενώσεων στο DNA, όσο και για την αντιοξειδωτική δράση. Για την ικανότητα φωτοδιάσπασης των ενώσεων στο DNA πρέπει να μελετηθεί πώς επιδρά ο δεσμός N-H στον δακτύλιο της κινναζολινόνης, ενώ επιθυμητή είναι και η δοκιμή νέων υποκαταστάσεων, όπως  $-\text{NO}_2$  και  $-\text{Br}$  καθώς και υποκαταστάσεις στη θέση 1 στον ισατοϊκό ανυδρίτη (Σχήμα 9.2.).



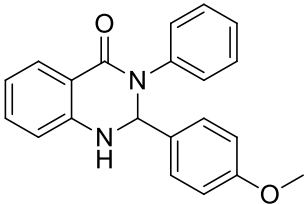
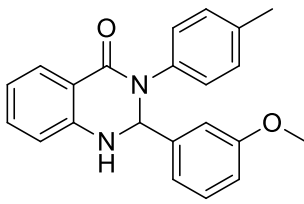
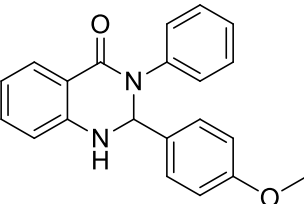
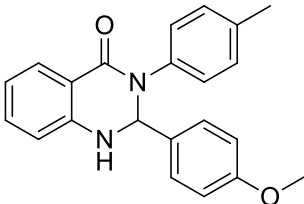
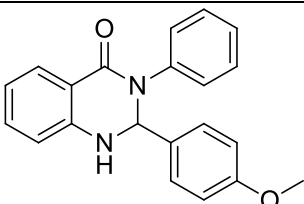
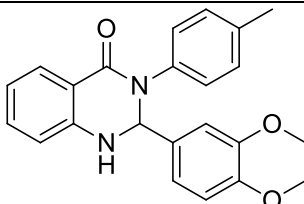
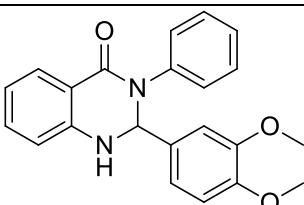
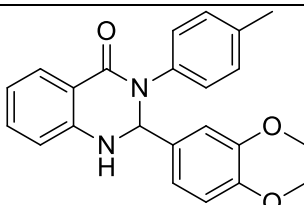
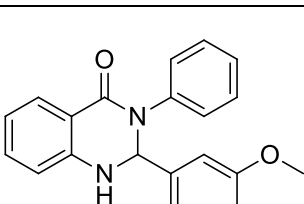
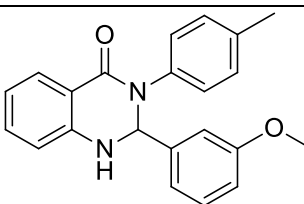
Σχήμα 9. 2. Δοκιμή νέων υποκαταστάσεων

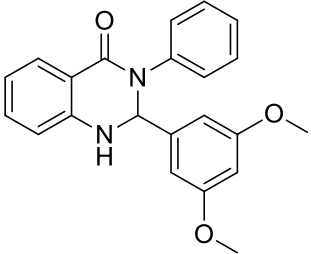
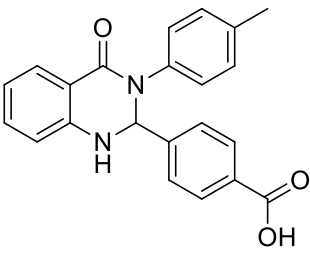
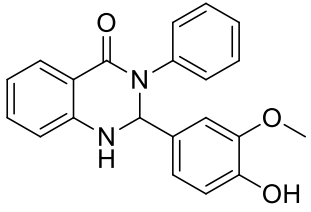
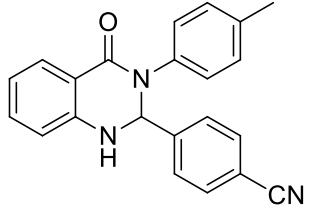
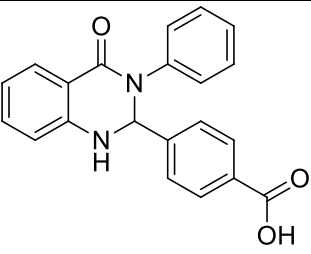
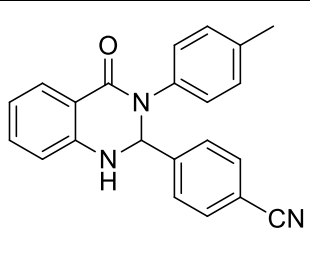
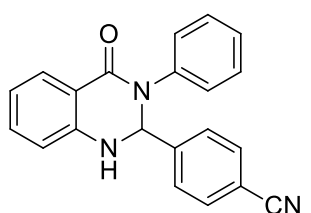
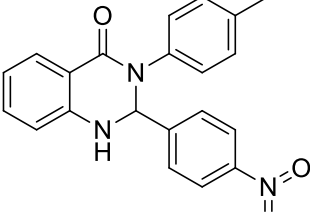
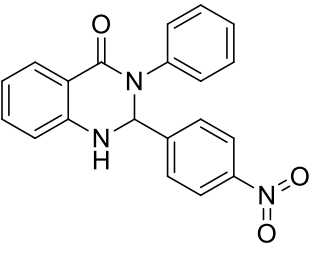
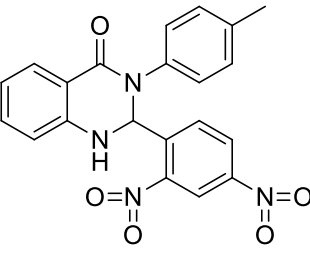
Ακόμη για την ενίσχυση της δράσης θα μπορούσαν να μελετηθούν ενώσεις που φέρουν  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Br}$  στις θέσεις 2,3 του κινναζολινικού δακτυλίου, διότι όπως έχει ήδη μελετηθεί ενισχύουν τη φωτοδιασπαστική δράση τόσο στο UVA όσο και στο UVB.

Για την αντιοξειδωτική δράση, επόμενος στόχος είναι η σύνθεση νέων διϋδροκινναζολινονών που φέρουν υδροξυ-ομάδες καθώς η παρουσία αυτών ενισχύει τη συγκεκριμένη δράση.

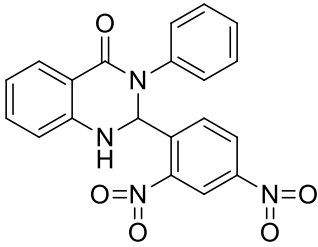
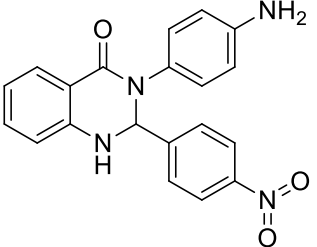
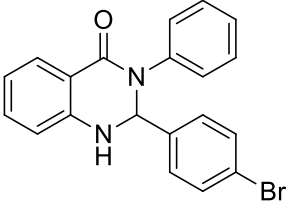
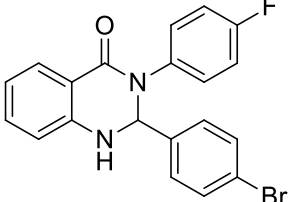
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Πίνακας 1. Ενώσεις που συντέθηκαν και αντίστοιχοι κωδικοί

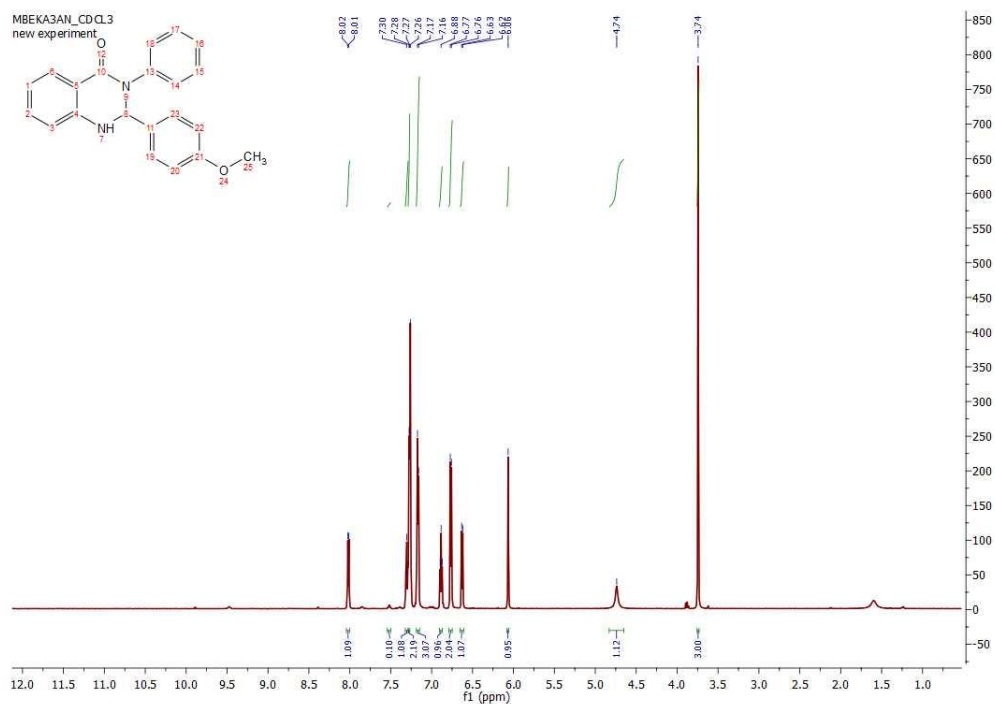
ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ	ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ
1a		2a	
1b		2b	
1c		2c	
1d		2d	
1e		2e	

ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ	ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ
1f		2f	
1g		2g	
1h		2h	
1i		2i	
1j		2j	

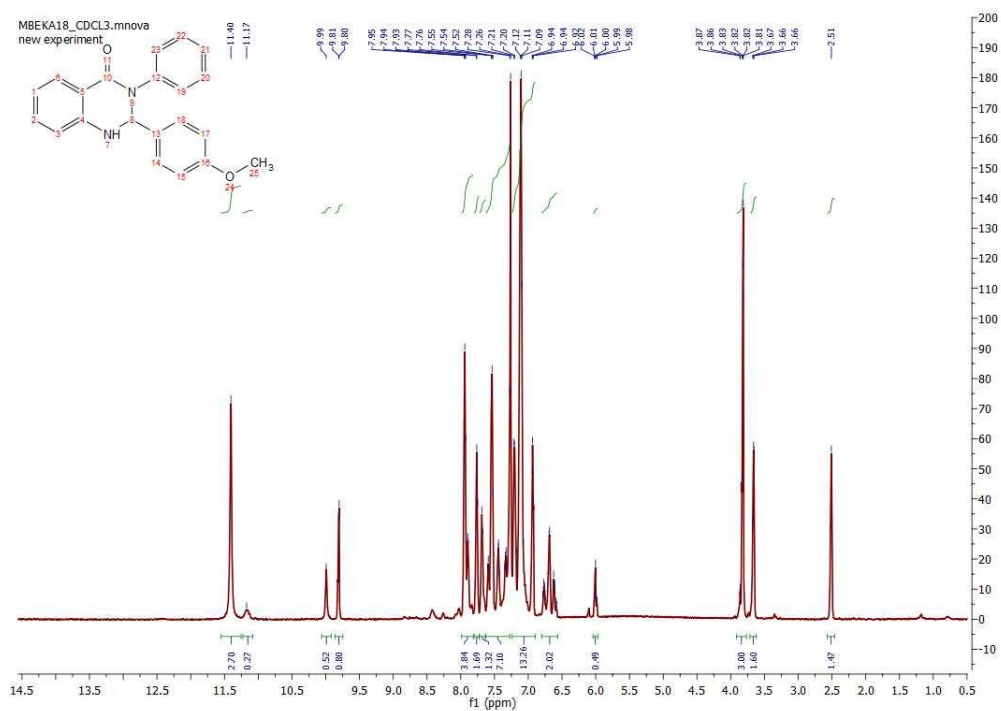


ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ	ΚΩΔΙΚΟΣ	ΕΝΩΣΗ
1k		3a	
1l		4a	

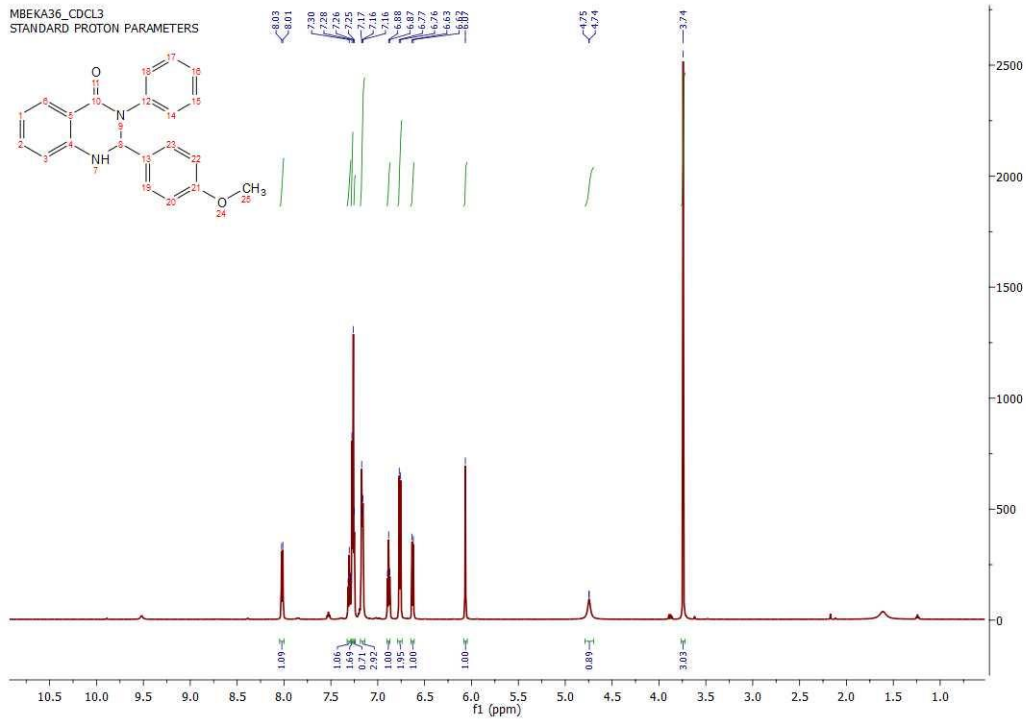
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ $^1\text{H}$ NMR



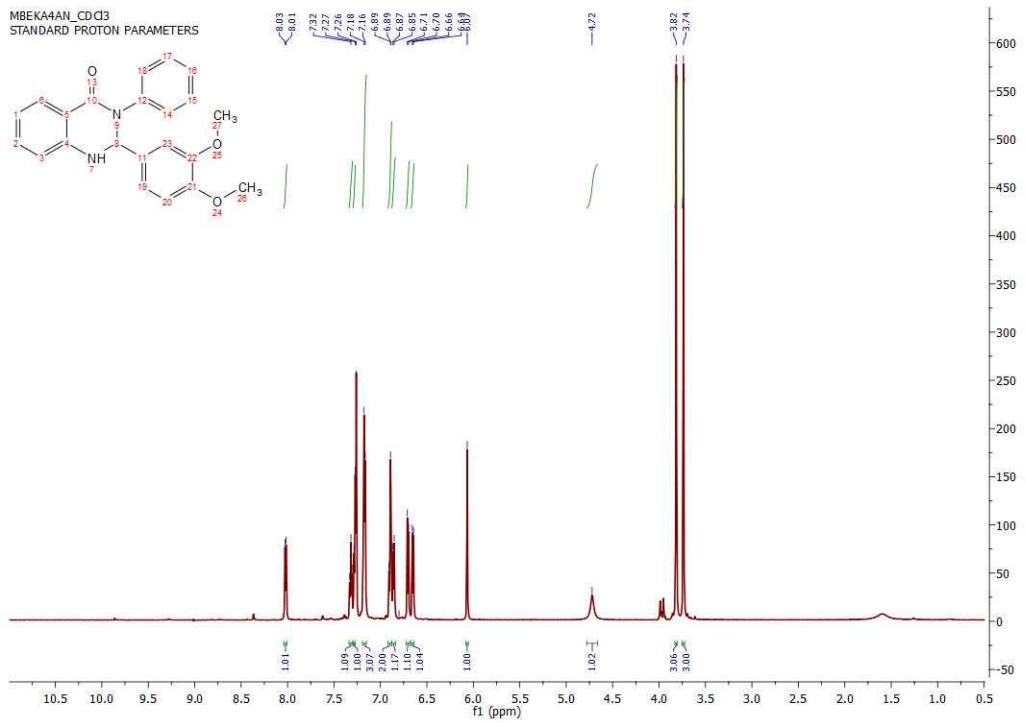
Εικόνα 1. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1a (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



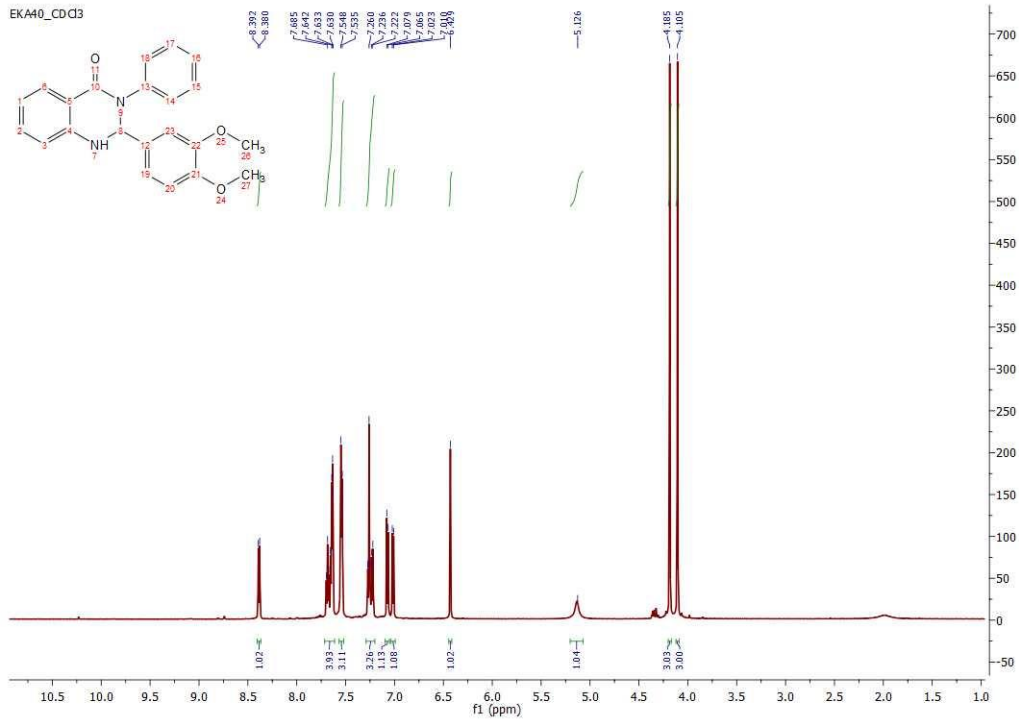
Εικόνα 2. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1b (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



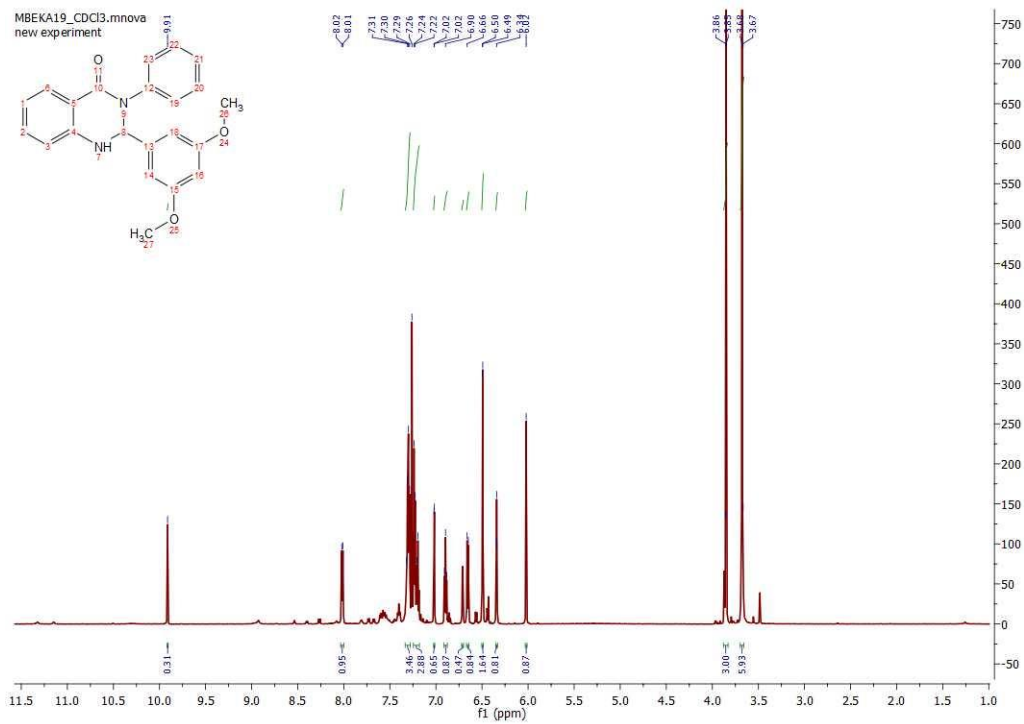
Εικόνα 3. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1c (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



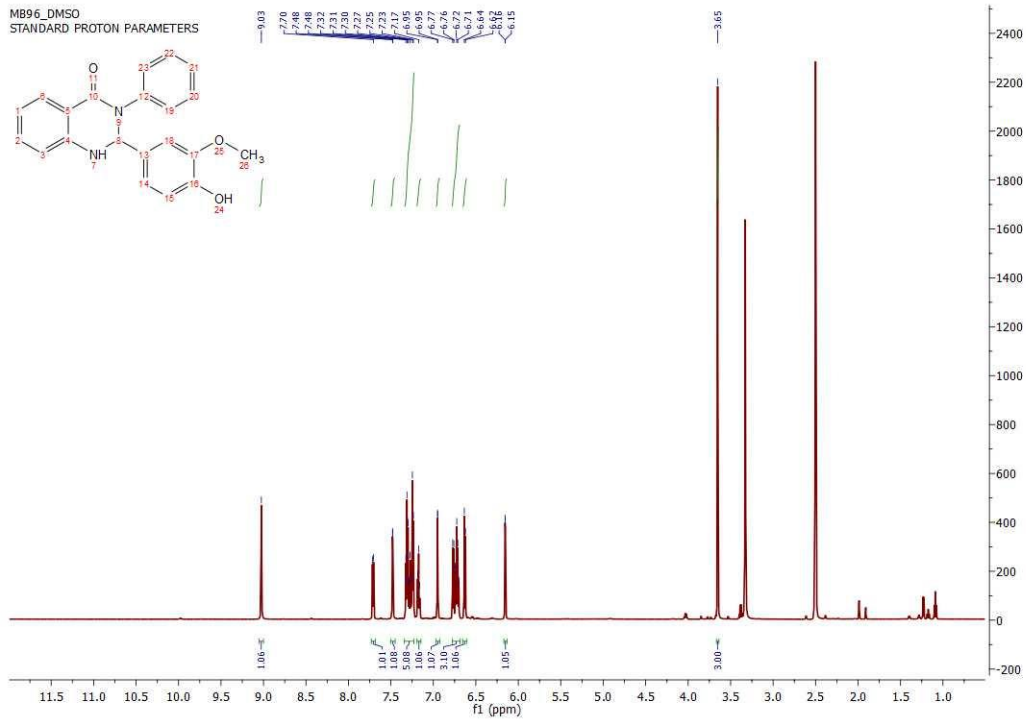
Εικόνα 4. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1d (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



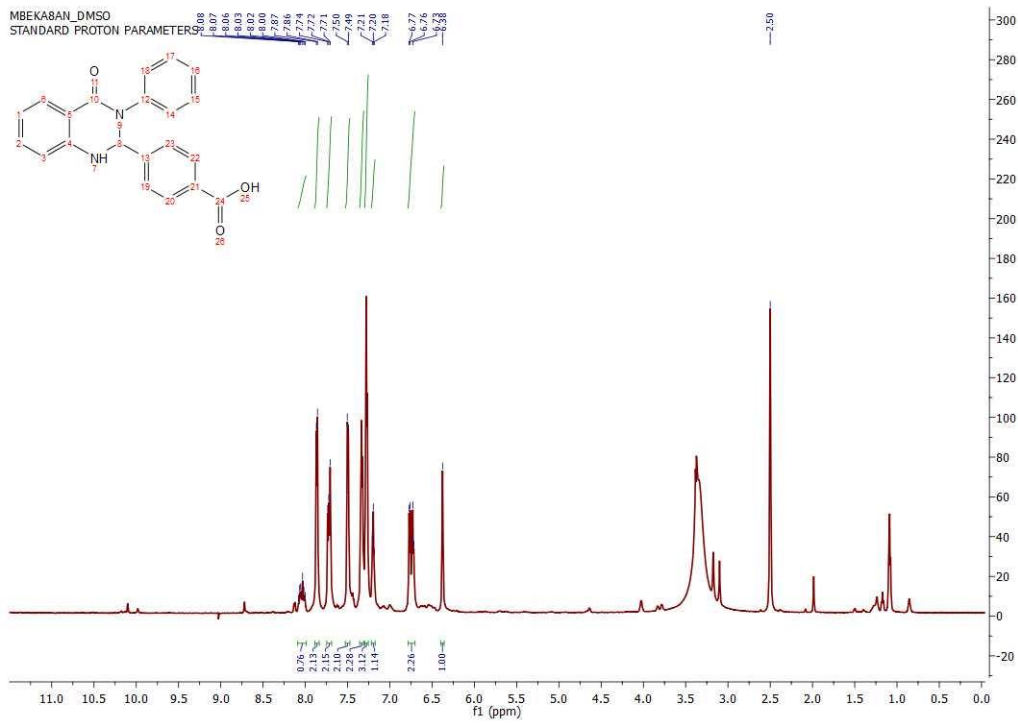
Εικόνα 5. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1e (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



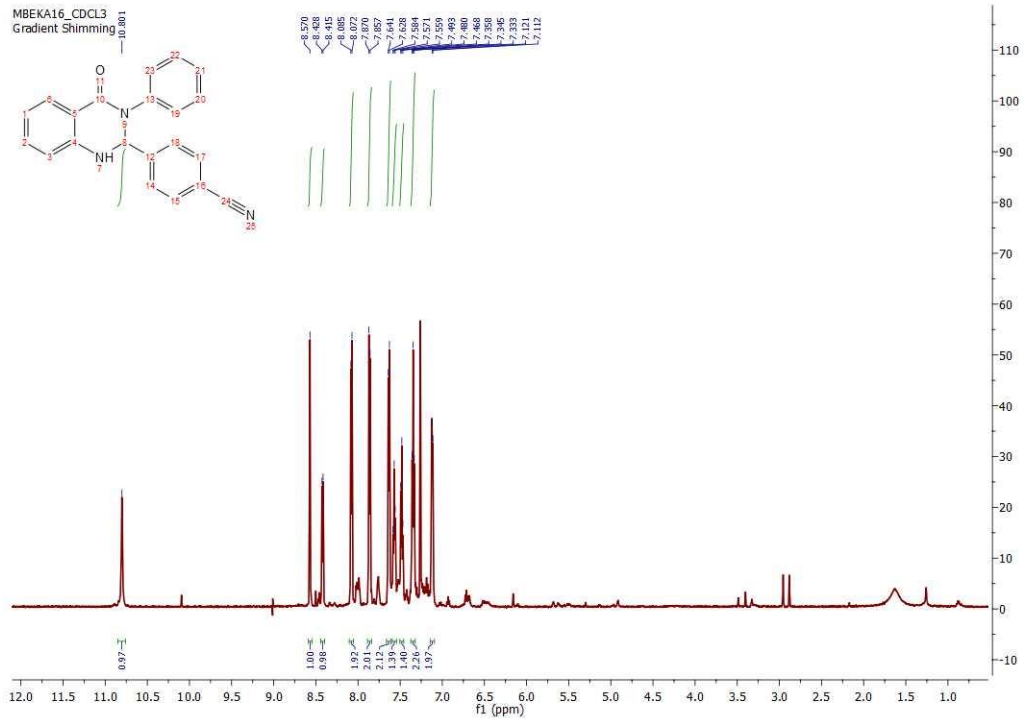
Εικόνα 6. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1f (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



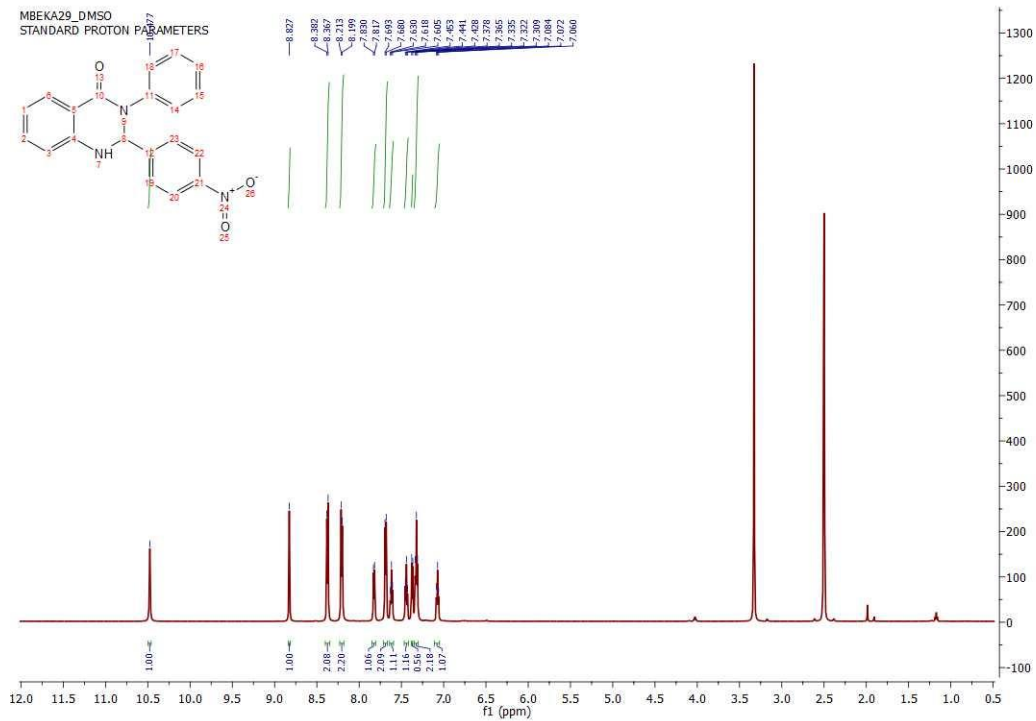
Εικόνα 7. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1g (600 MHz, DMSO)



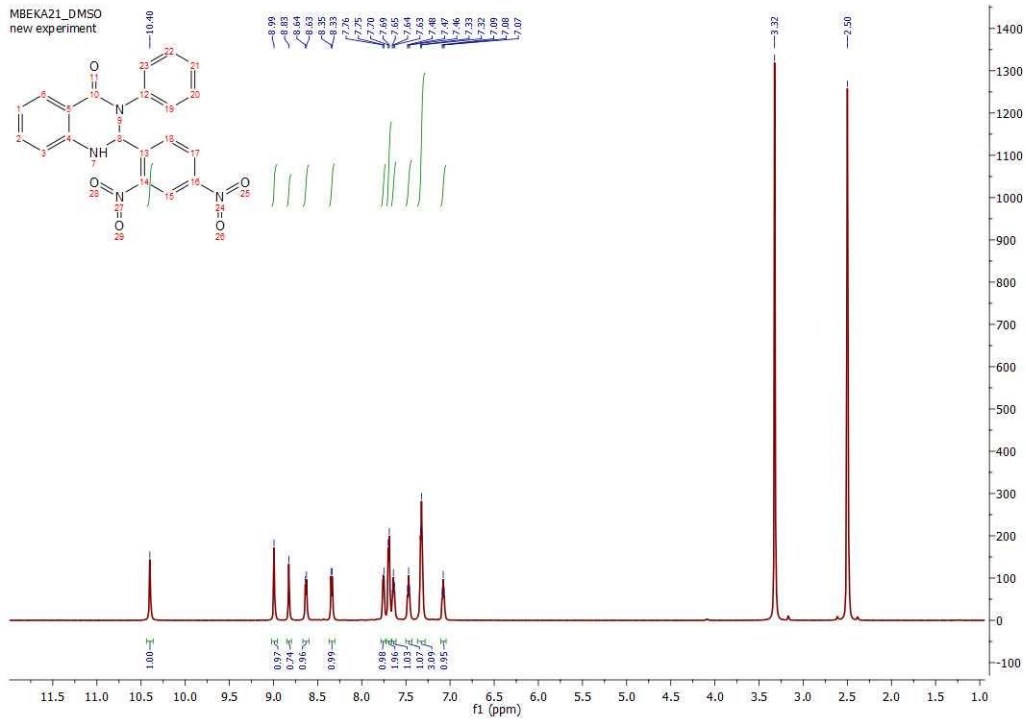
Εικόνα 8. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1h (600 MHz, DMSO)



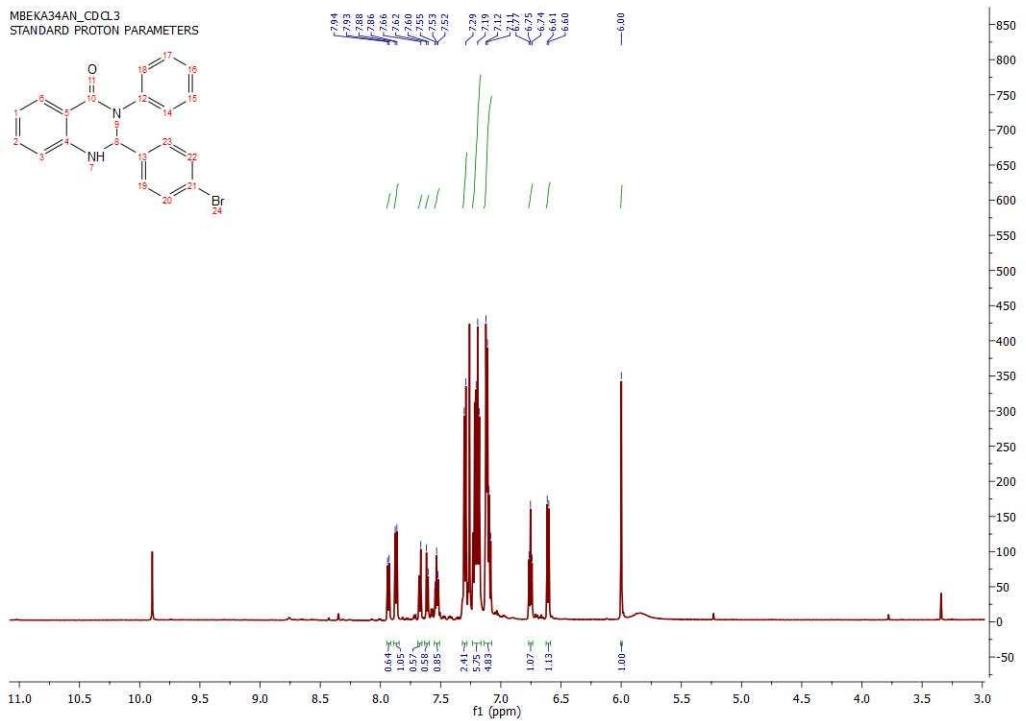
Εικόνα 9. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1i (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



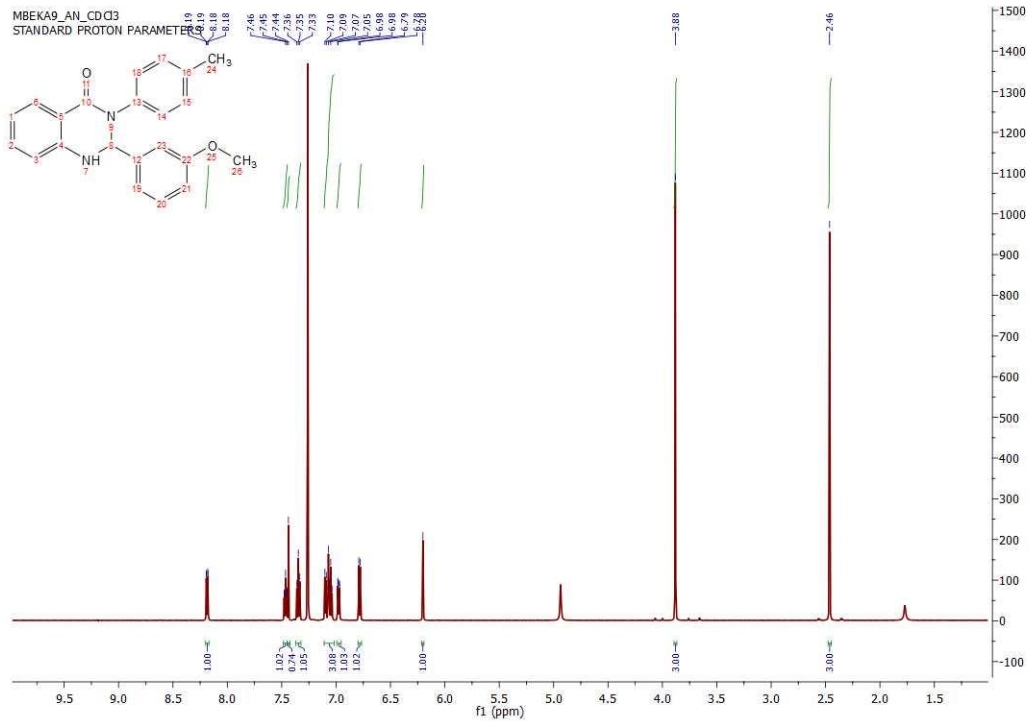
Εικόνα 10. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1j (600 MHz, DMSO)



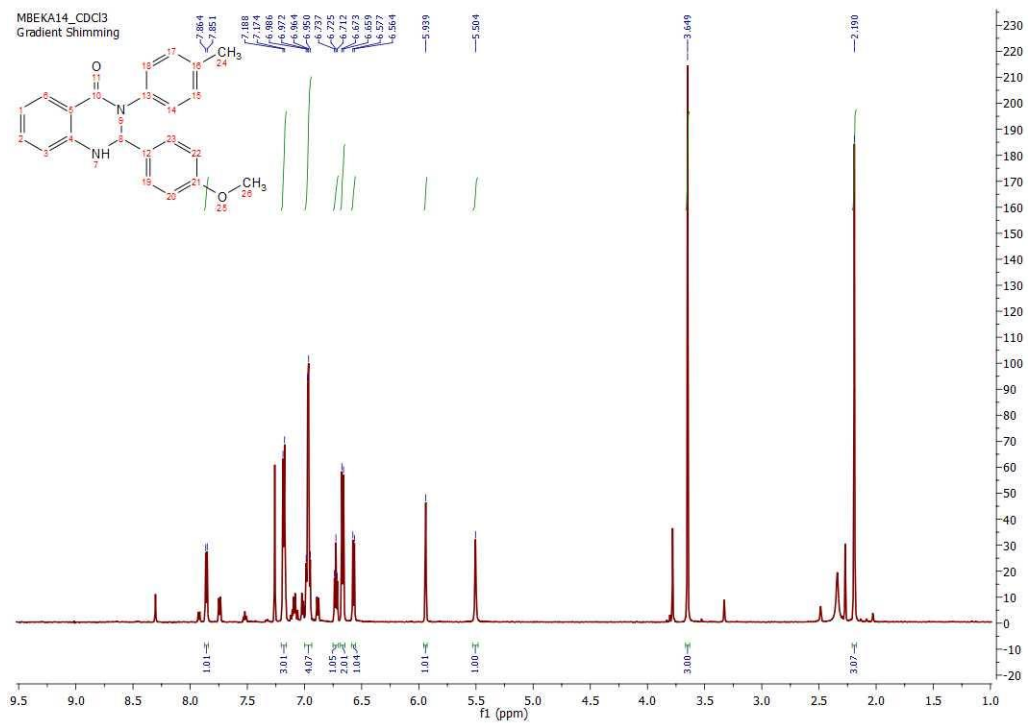
Εικόνα 11. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1k (600 MHz, DMSO)



Εικόνα 12. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 1l (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

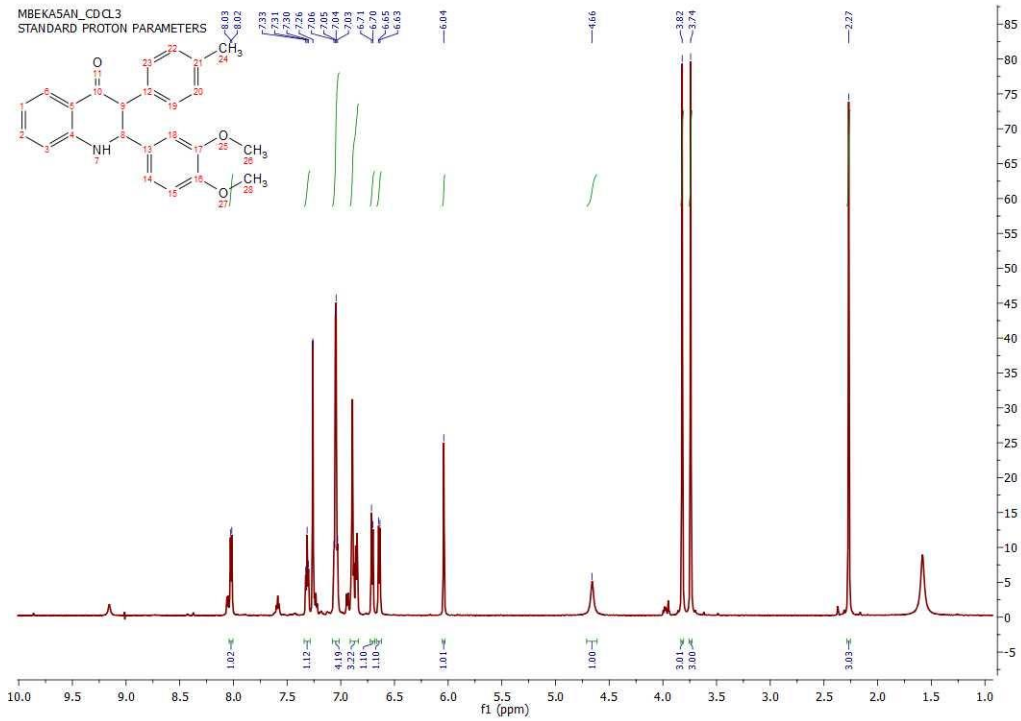


**Εικόνα 13. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2a (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

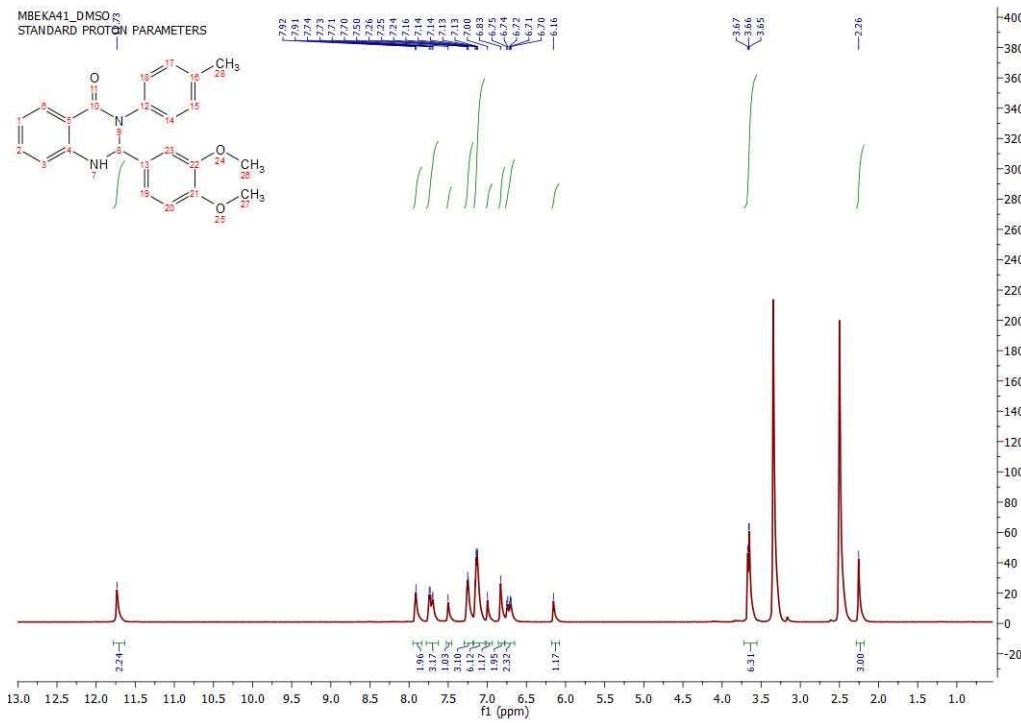


**Εικόνα 14. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2b (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

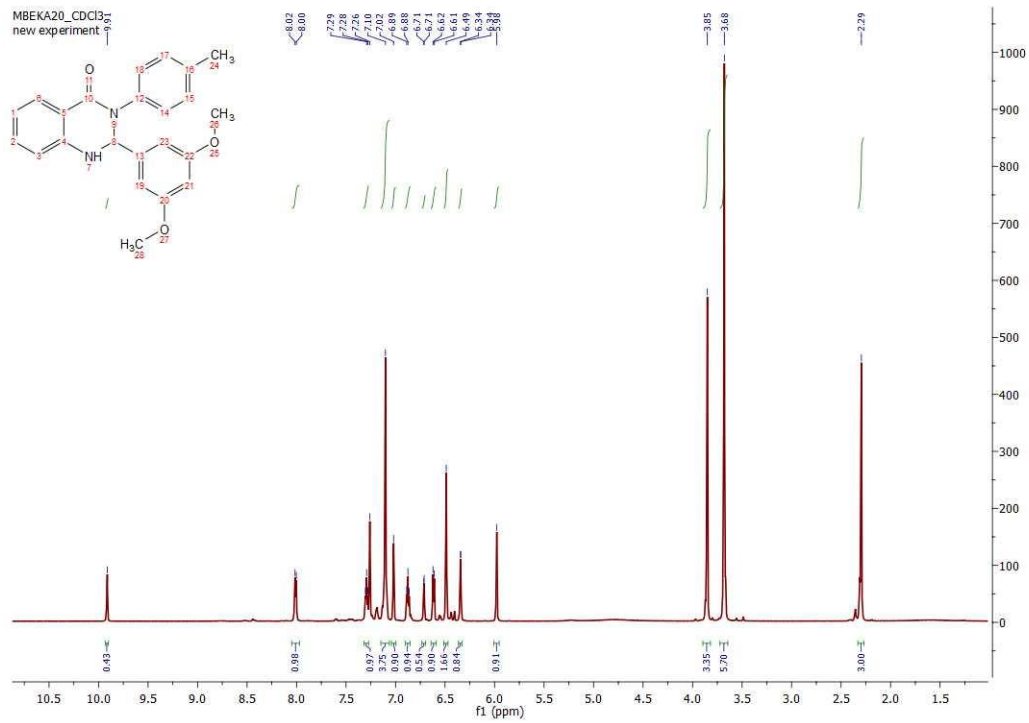




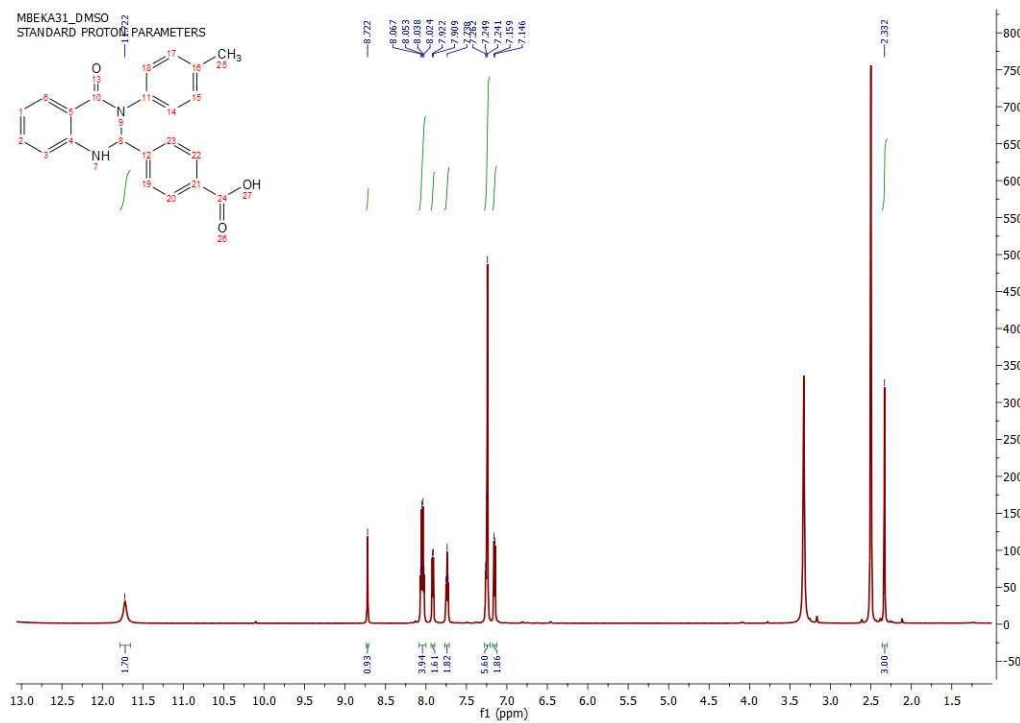
Εικόνα 15. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2c (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



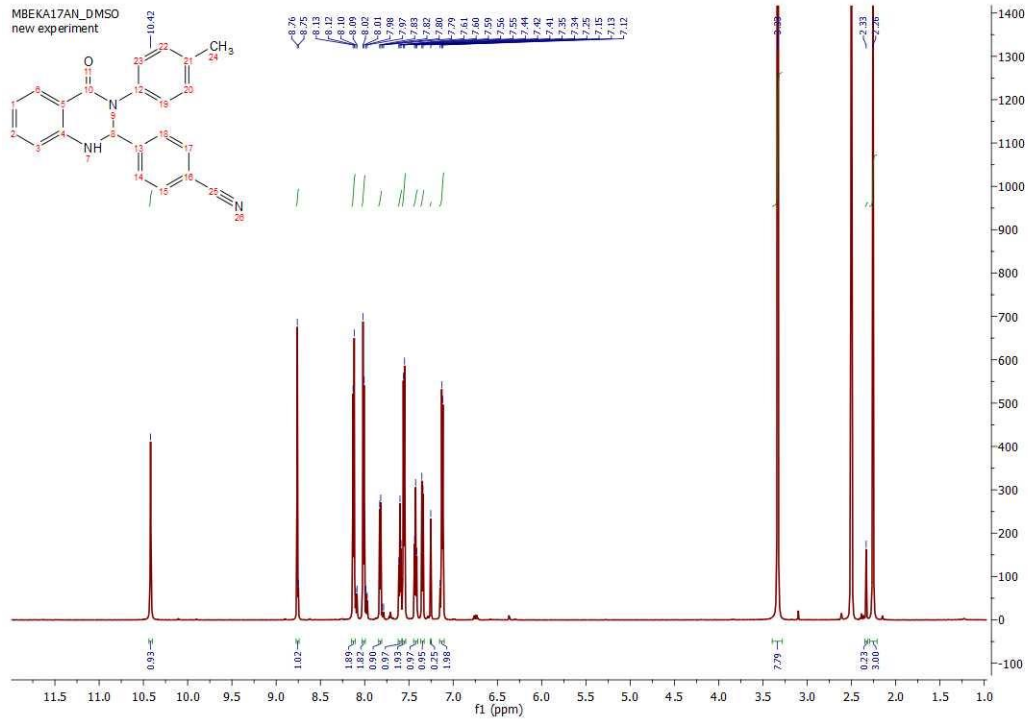
Εικόνα 16. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2d (600 MHz, DMSO)



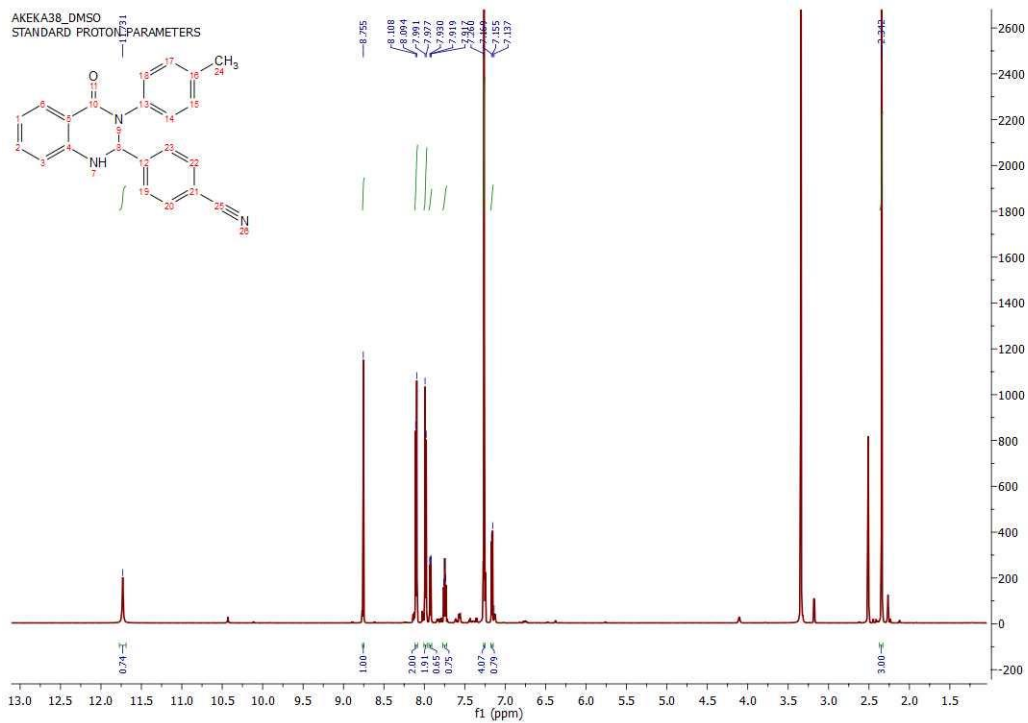
Εικόνα 17. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 2e (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



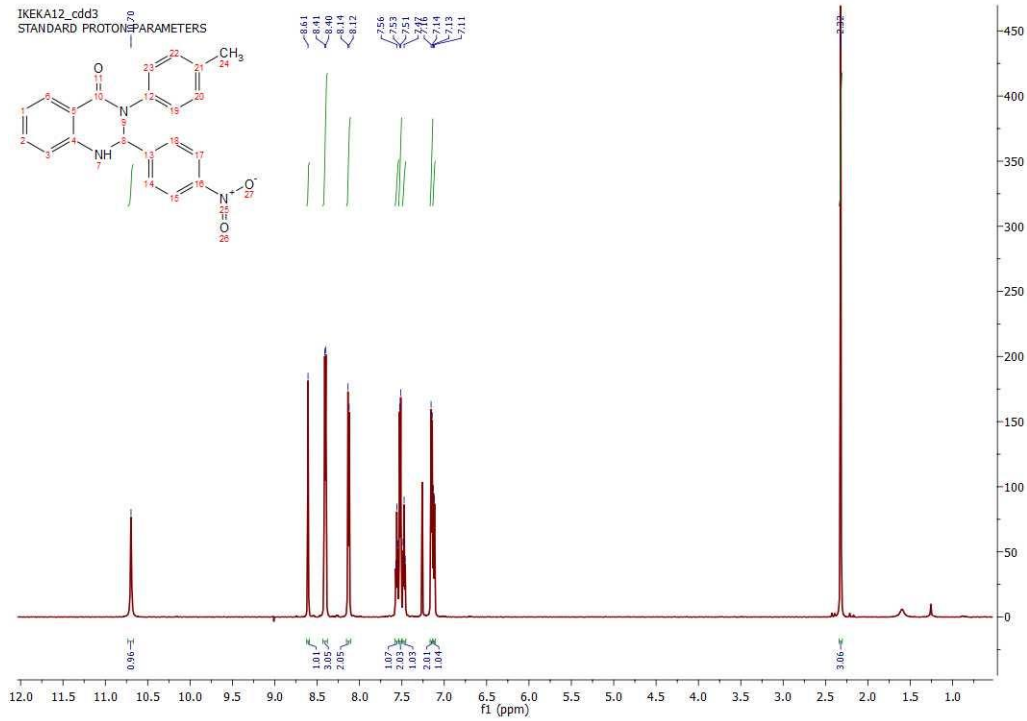
Εικόνα 18. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 2f (600 MHz, DMSO)



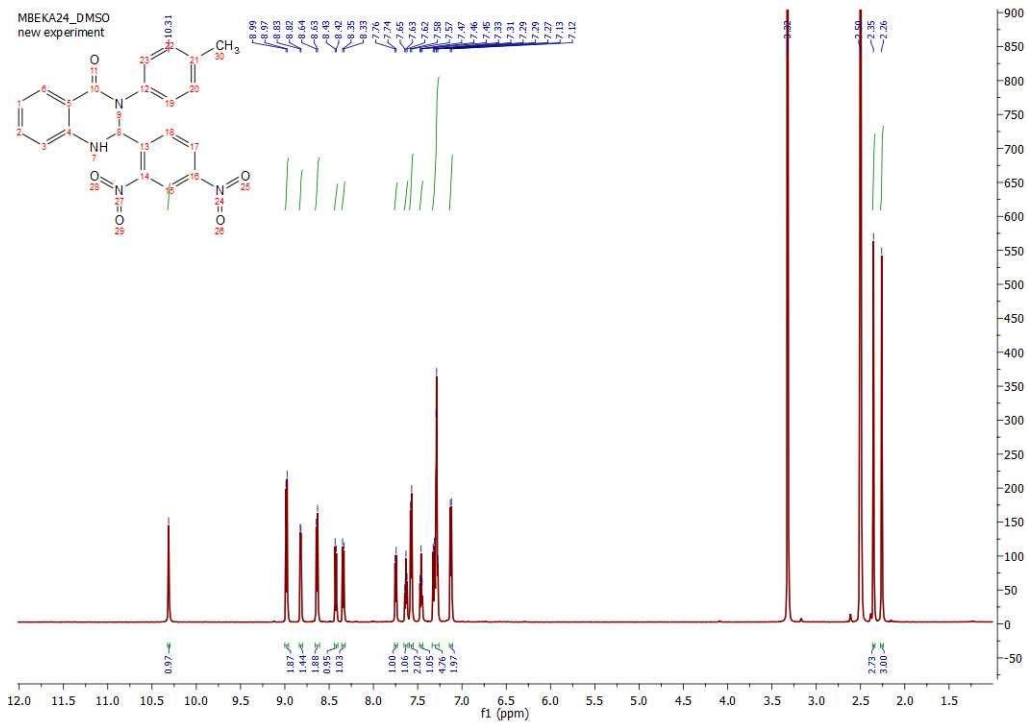
Εικόνα 19. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2g (600 MHz, DMSO)



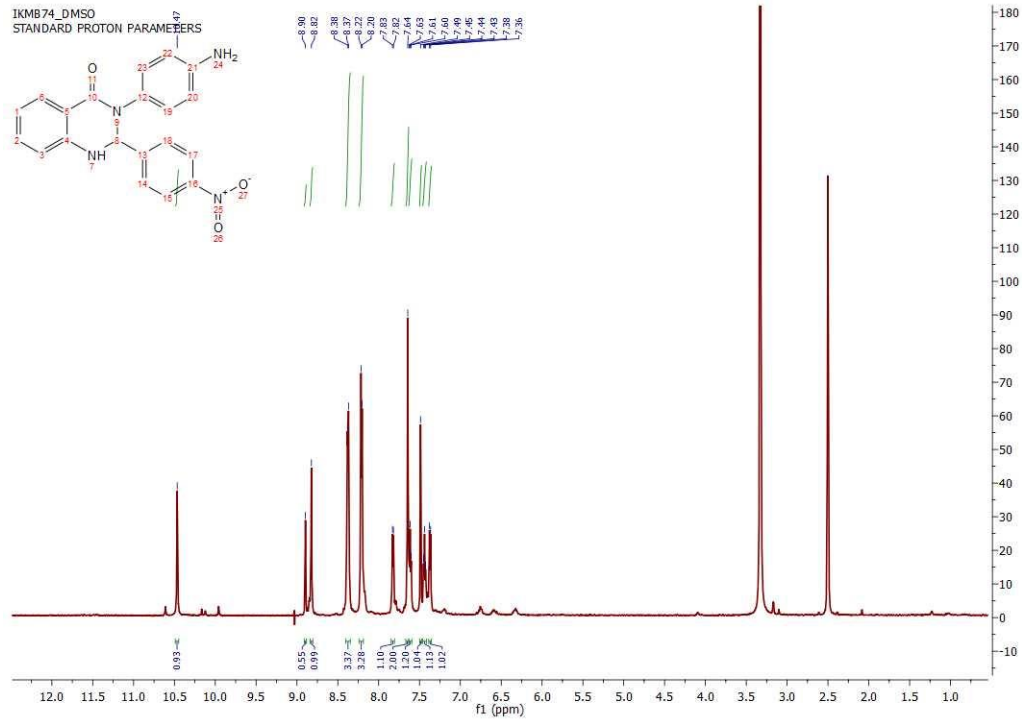
Εικόνα 20. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2h (600 MHz, DMSO)



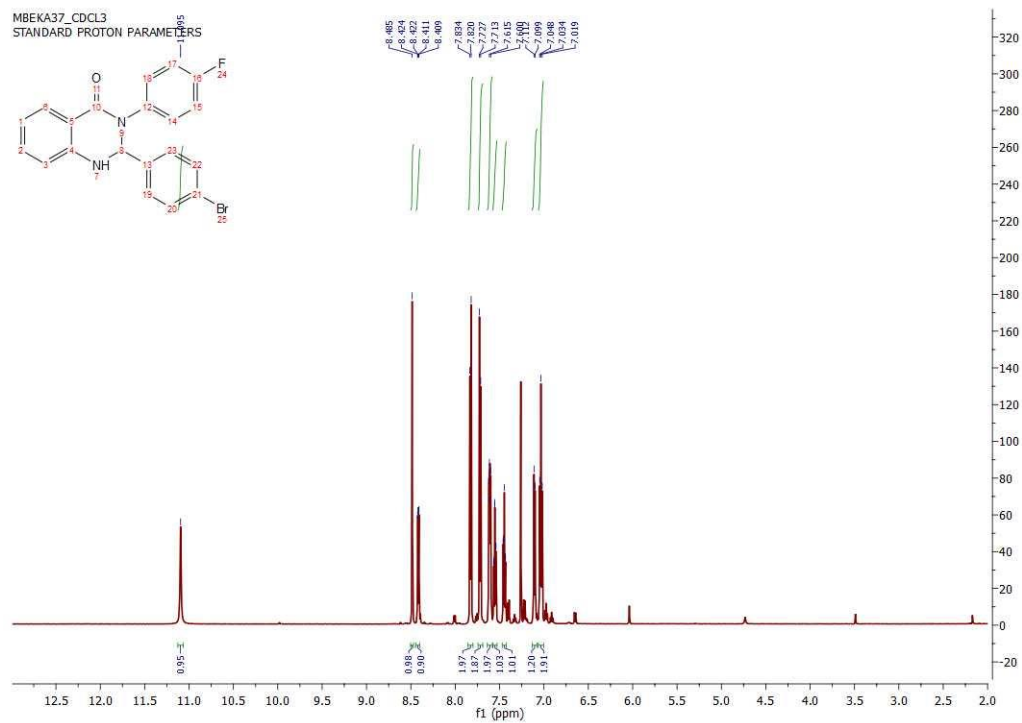
Εικόνα 21. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2i (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Εικόνα 22. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2i (600 MHz, DMSO)



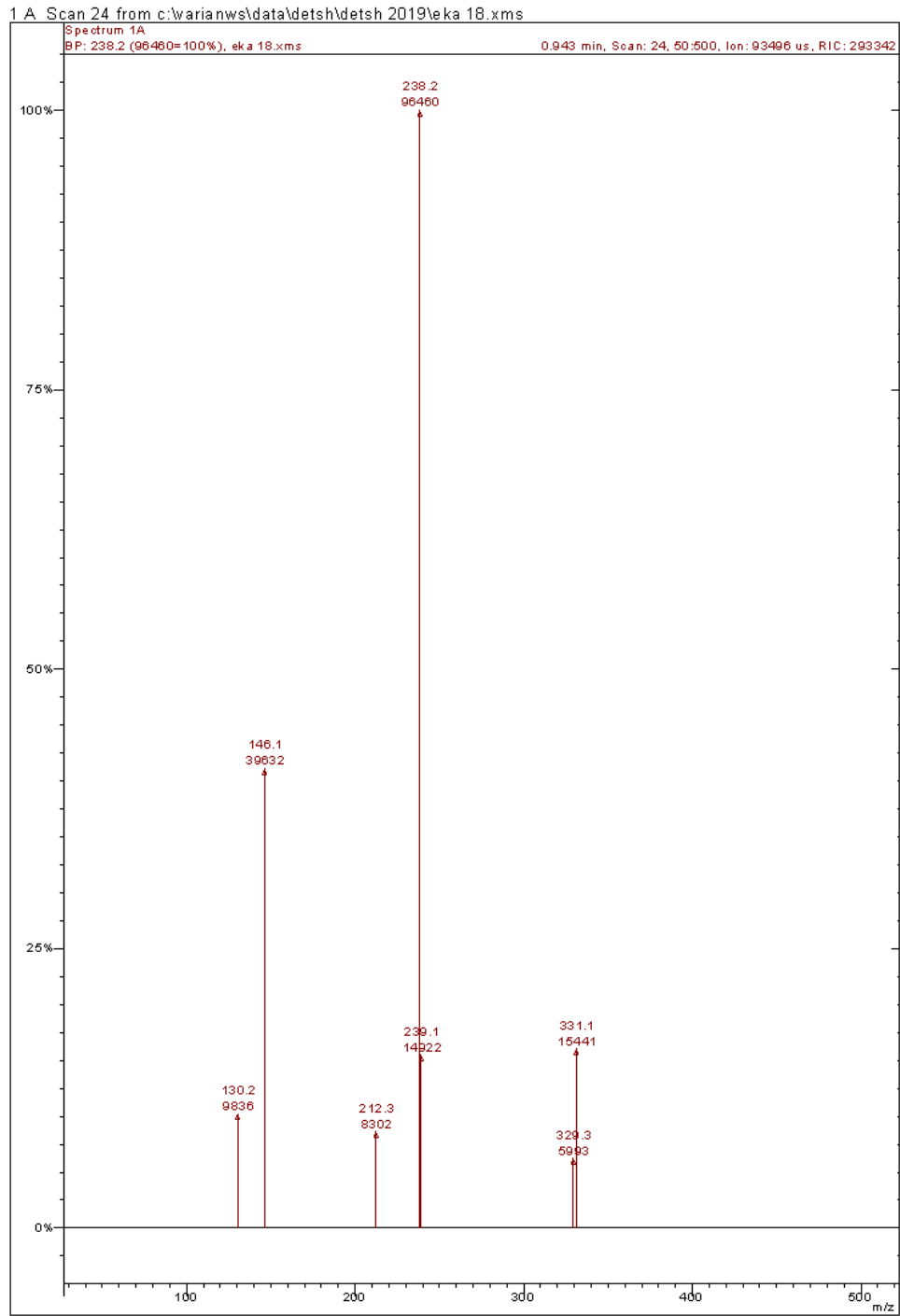
Εικόνα 23. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 3a (600 MHz, DMSO)



Εικόνα 24. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4a (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

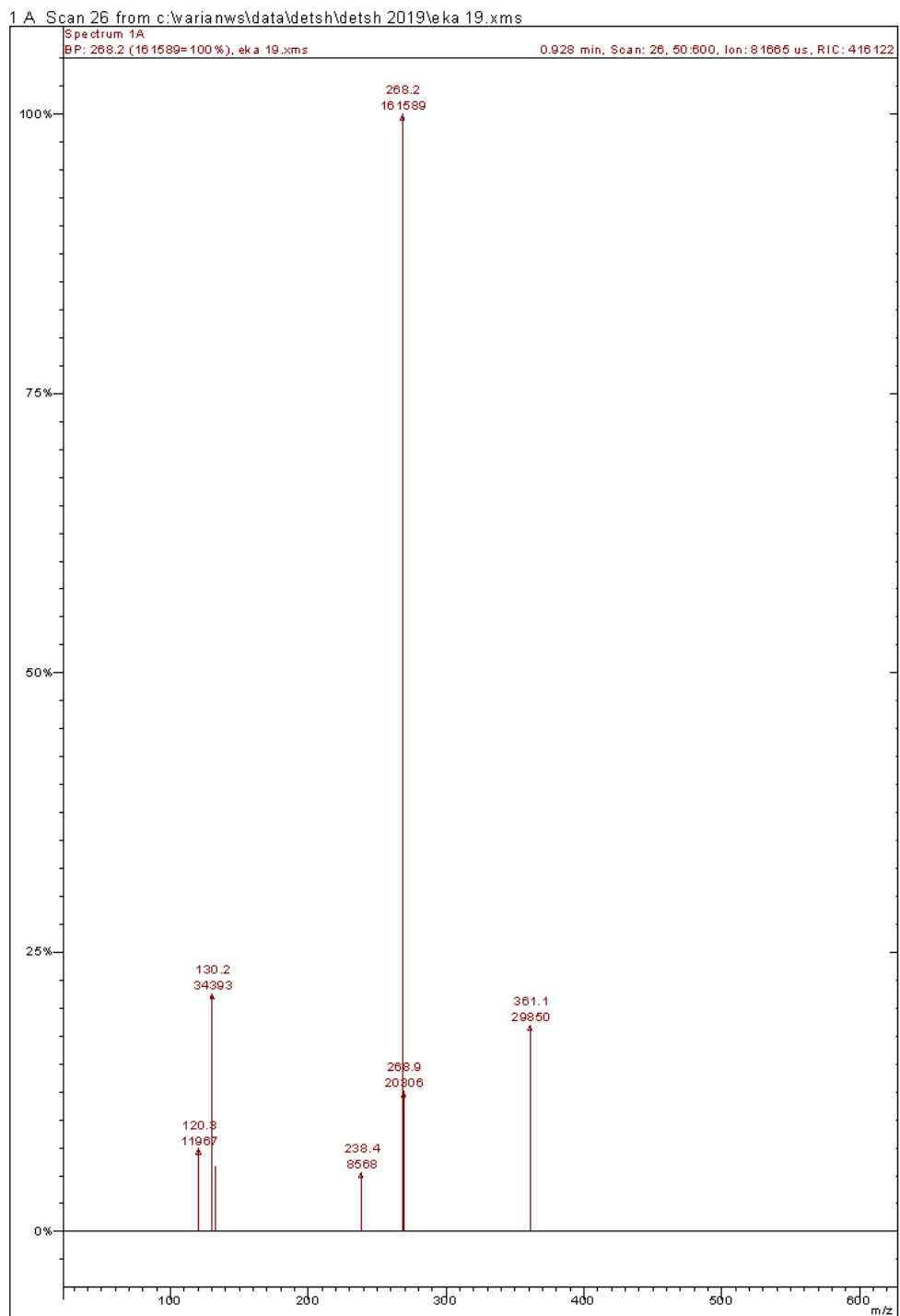
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ. ΦΑΣΜΑΤΑ MS

### Spectrum 1A Plot - 5/4/2019 10:31 δι



Εικόνα 25. Φάσμα MS της ένωσης 1b (MeOH)

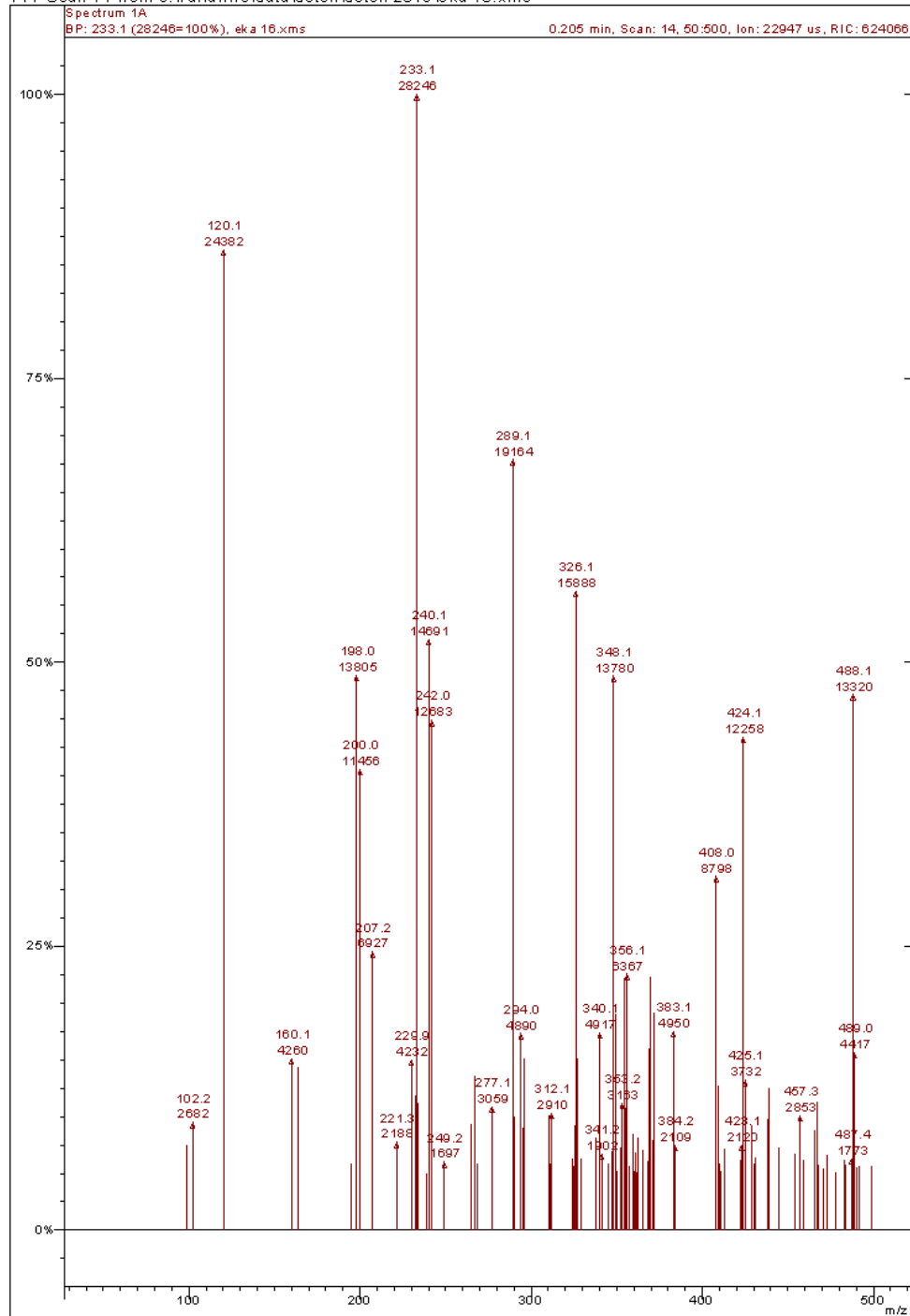
### Spectrum 1A Plot - 5/4/2019 10:40 δi



Εικόνα 26. Φάσμα MS της ένωσης 1f (MeOH)

### Spectrum 1A Plot - 5/4/2019 1:14 ii

1 A Scan 14 from c:\warianws\data\detsh\detsh 2019\eka 16.xms

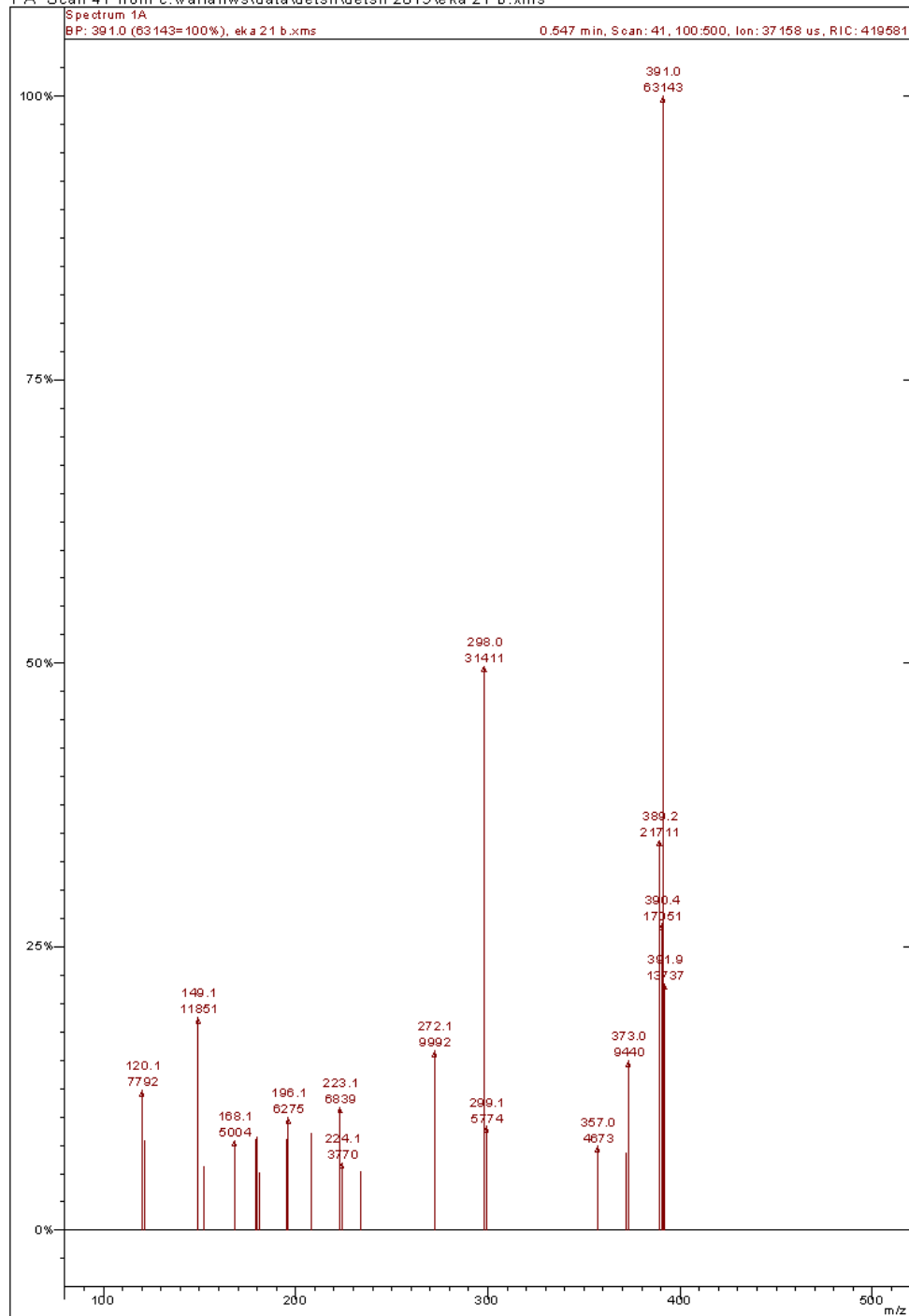


Εικόνα 27. Φάσμα MS της ένωσης 1i (MeOH)



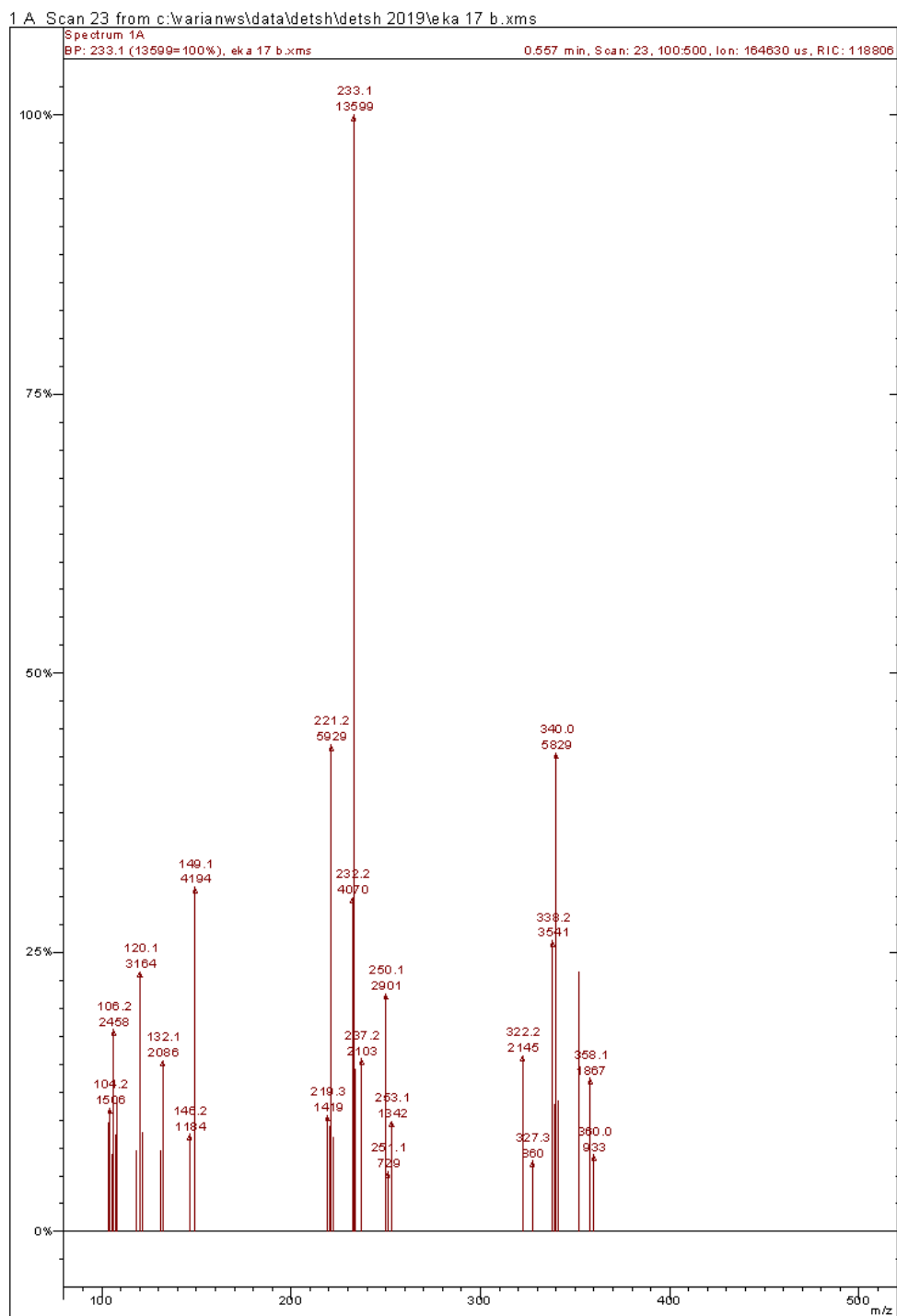
### Spectrum 1A Plot - 28/5/2019 12:58 ii

1 A Scan 41 from c:\warianws\data\detsh\detsh 2019\eka 21 b.xms



Εικόνα 28. Φάσμα MS της ένωσης 1k (MeOH)

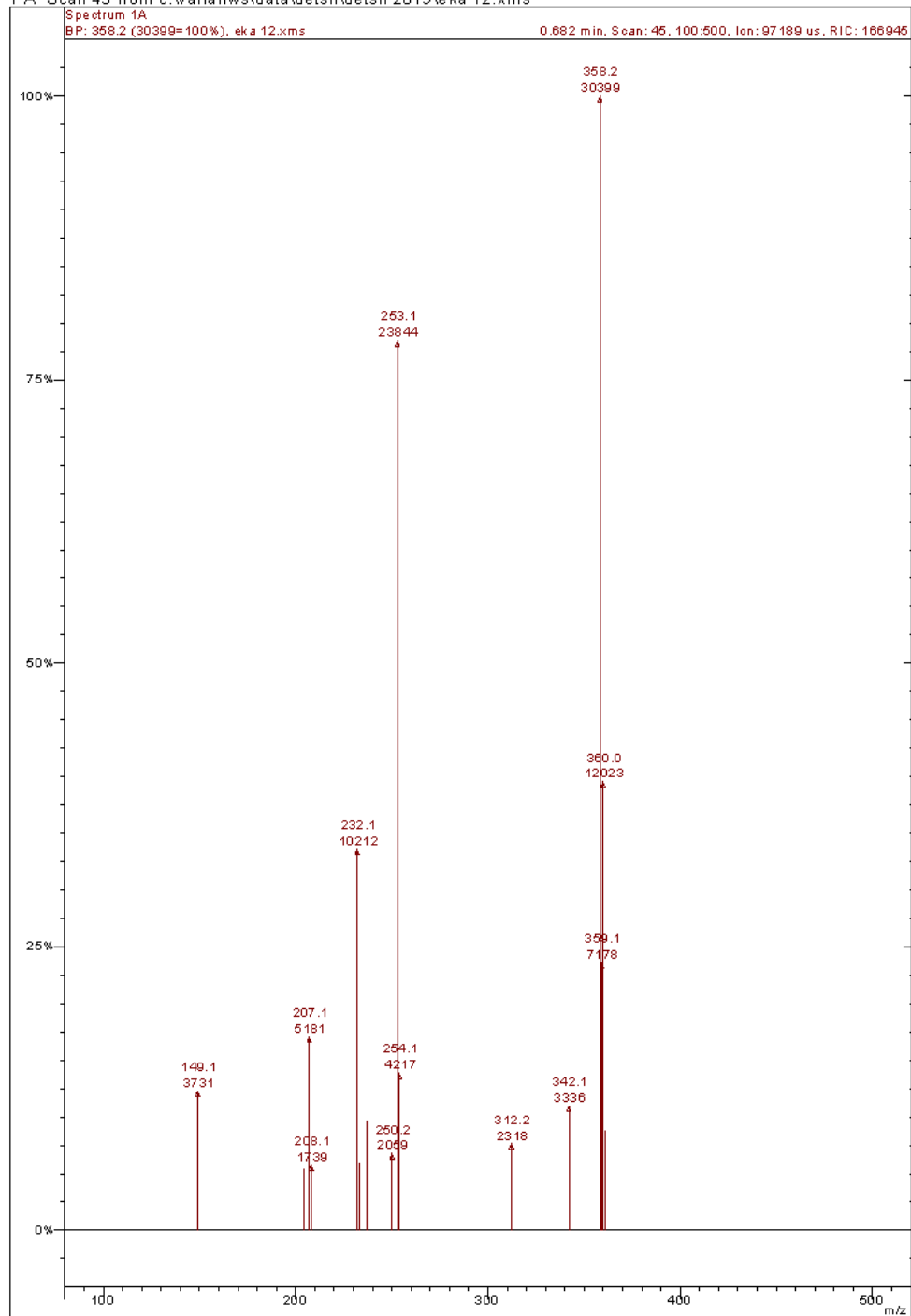
### Spectrum 1A Plot - 28/5/2019 12:45 ii



Εικόνα 29. Φάσμα MS της ένωσης 2g (MeOH)

### Spectrum 1A Plot - 28/5/2019 12:34 ii

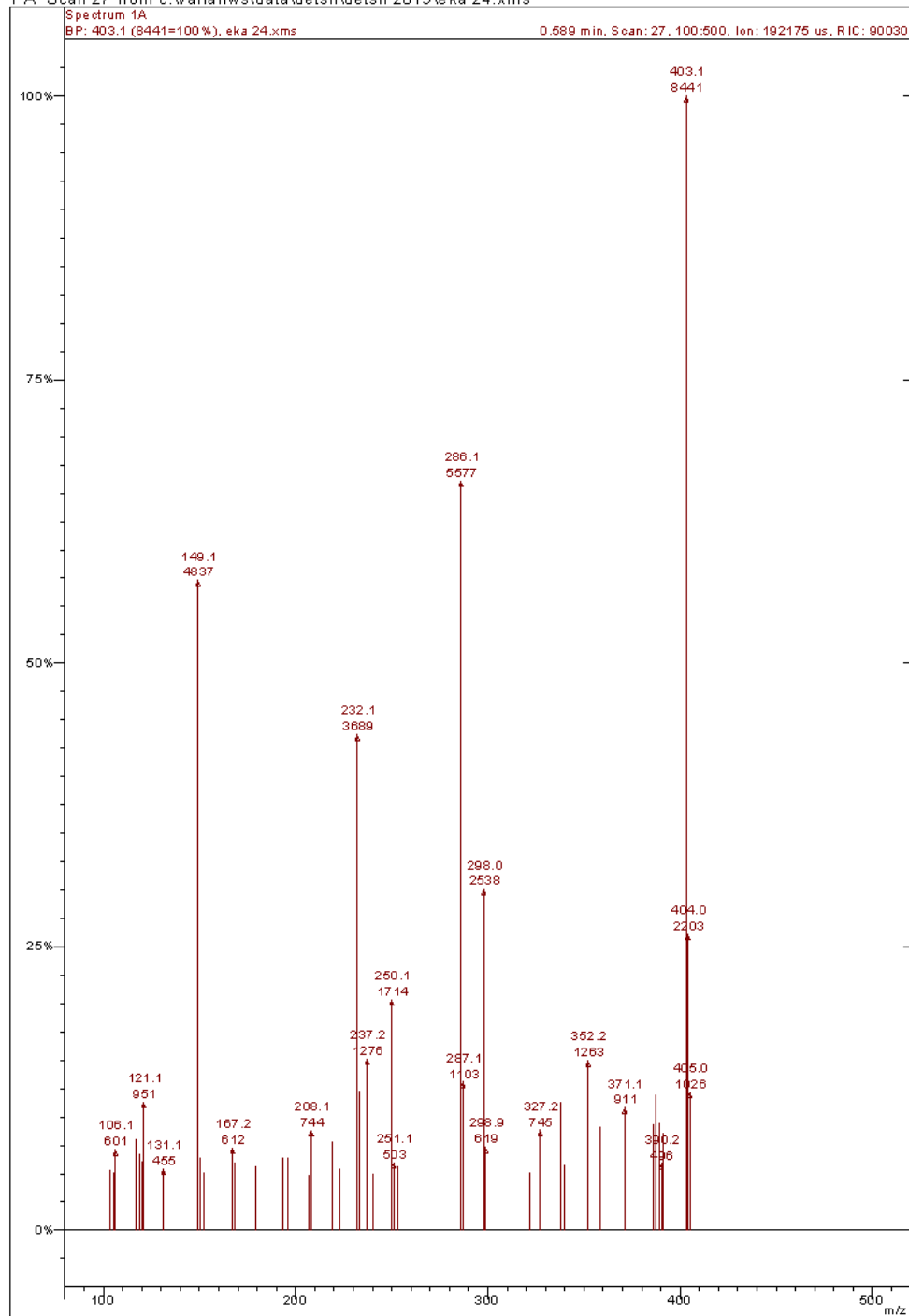
1 A Scan 45 from c:\warianws\data\detsh\detsh 2019\eka 12.xms



Εικόνα 30. Φάσμα MS της ένωσης 2i (MeOH)

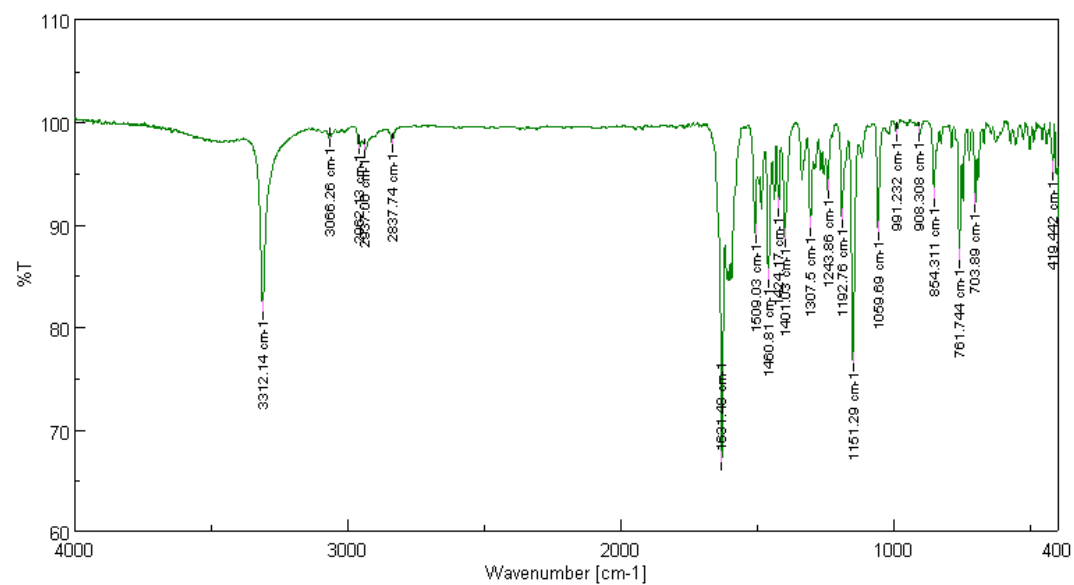
### Spectrum 1A Plot - 28/5/2019 1:17 ii

1 A Scan 27 from c:\warianws\data\detsh\detsh 2019\eka 24.xms

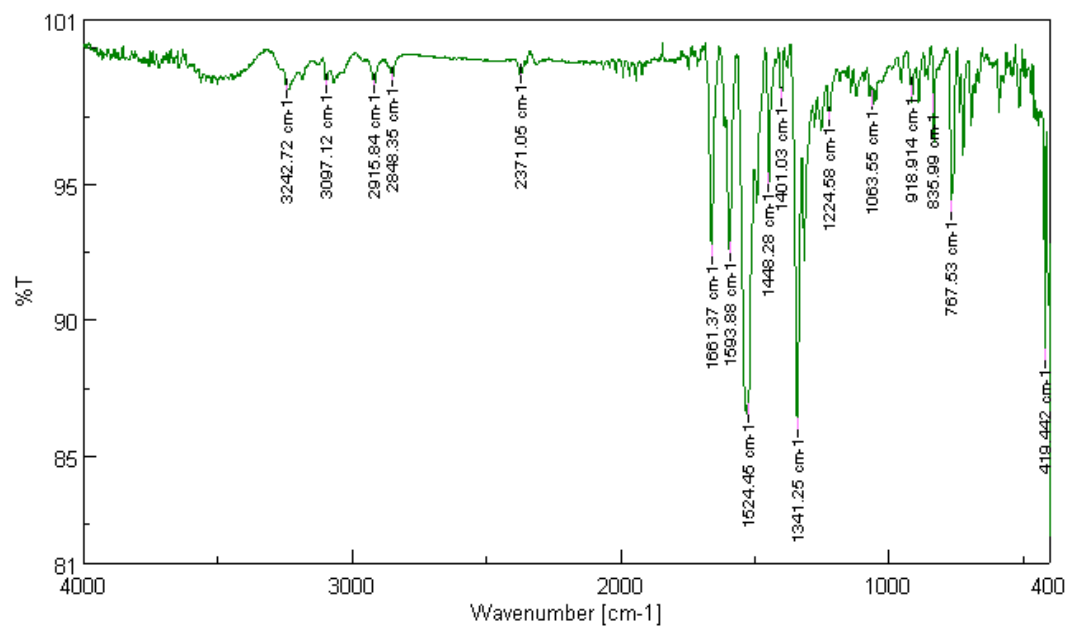


Εικόνα 31. Φάσμα MS της ένωσης 2j (MeOH)

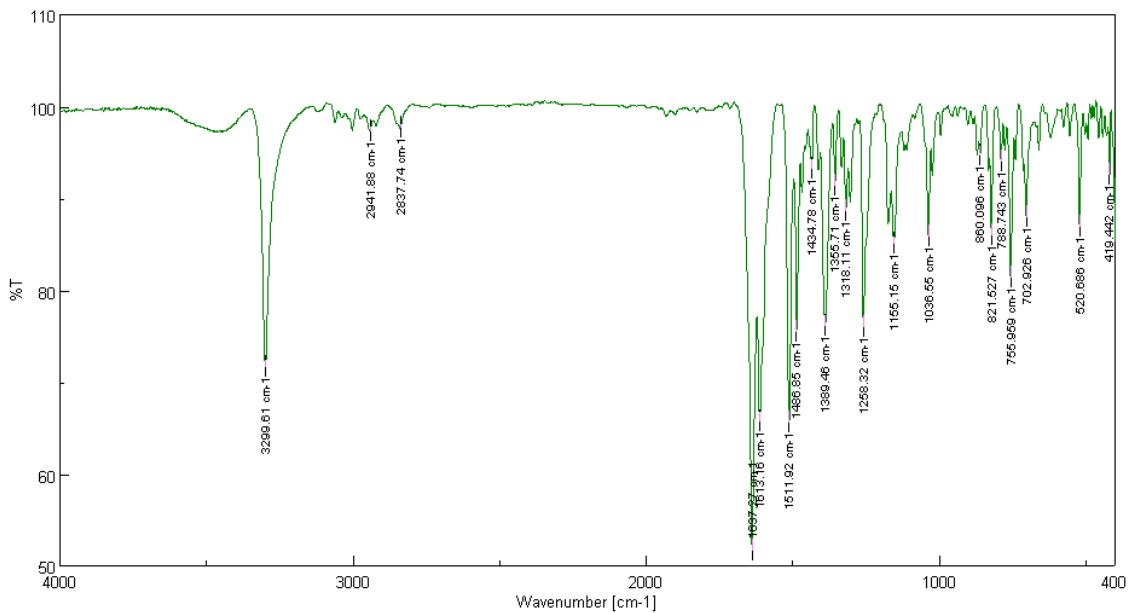
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV. ΦΑΣΜΑΤΑ FT-IR



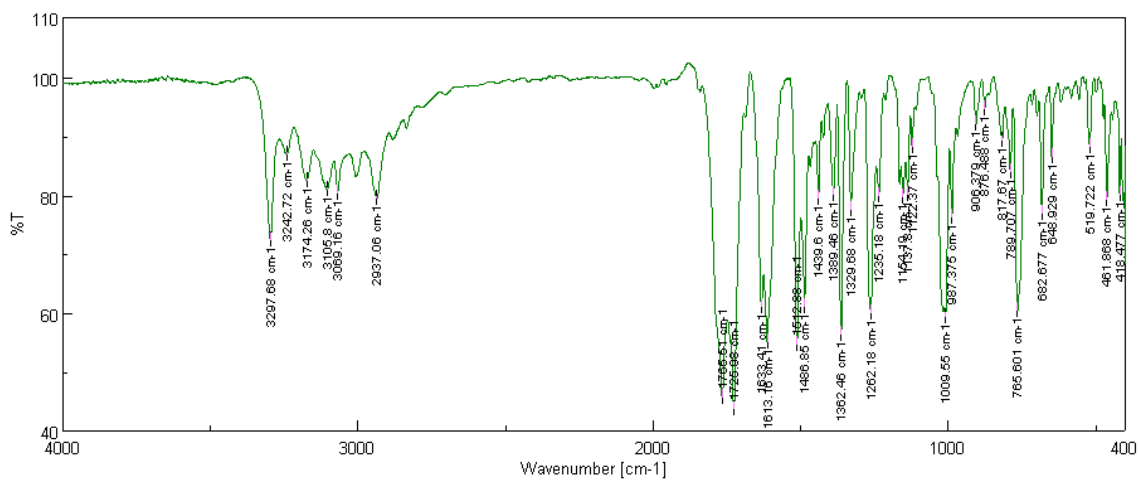
Εικόνα 32. Φάσμα FT-IR της ένωσης 1f



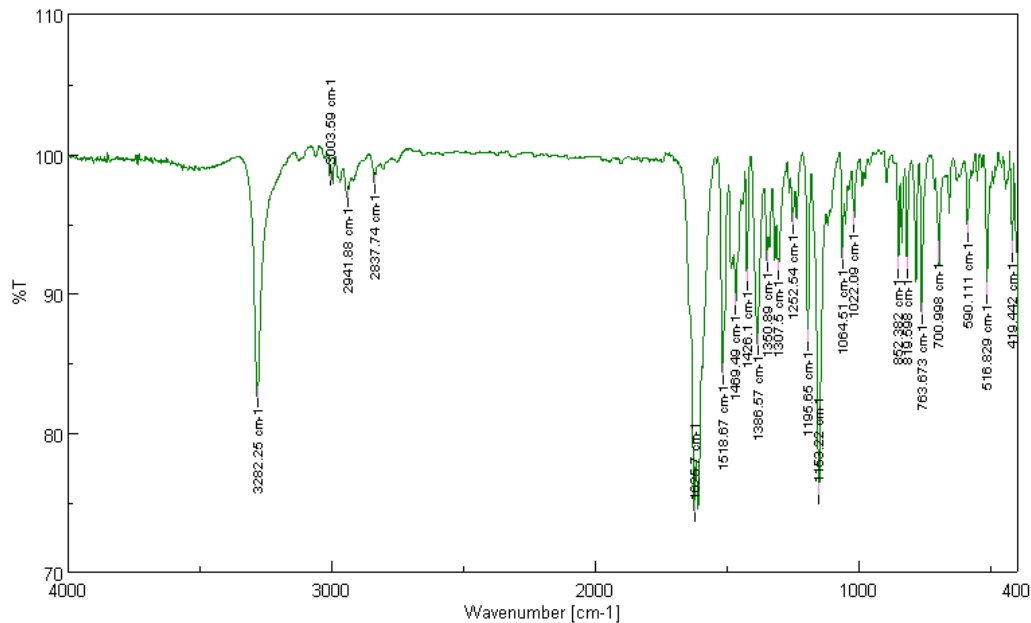
Εικόνα 33. Φάσμα FT-IR της ένωσης 1k



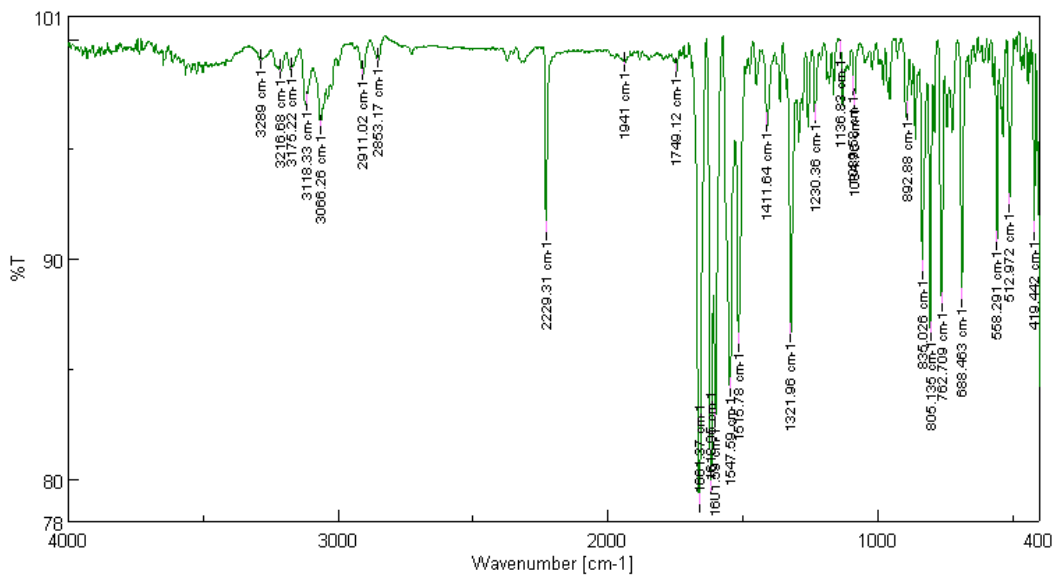
Εικόνα 34. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2a



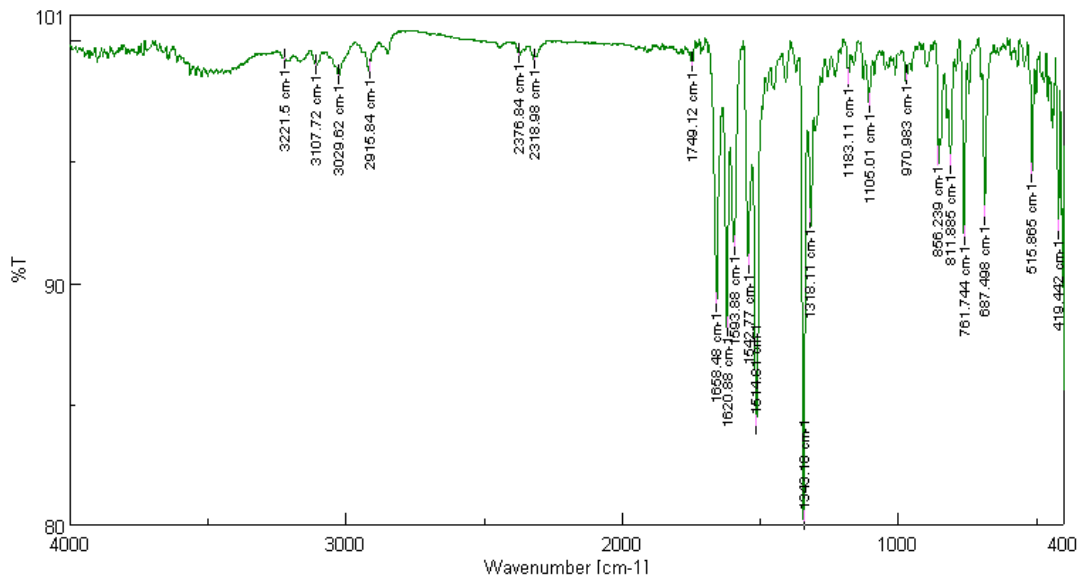
Εικόνα 35. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2c



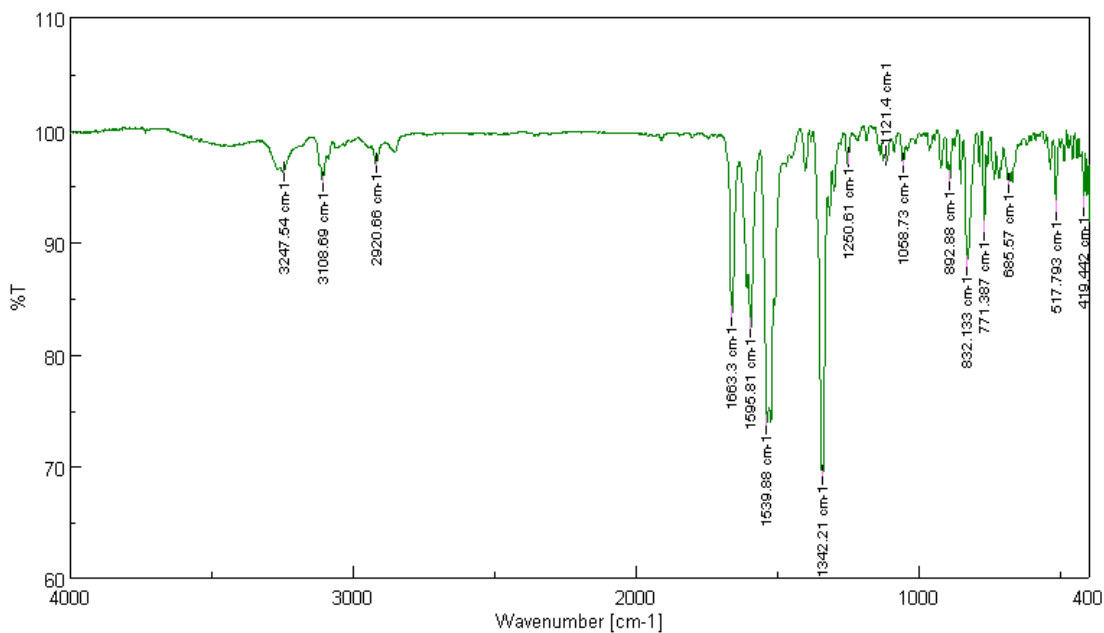
Εικόνα 36. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2e



Εικόνα 37. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2g



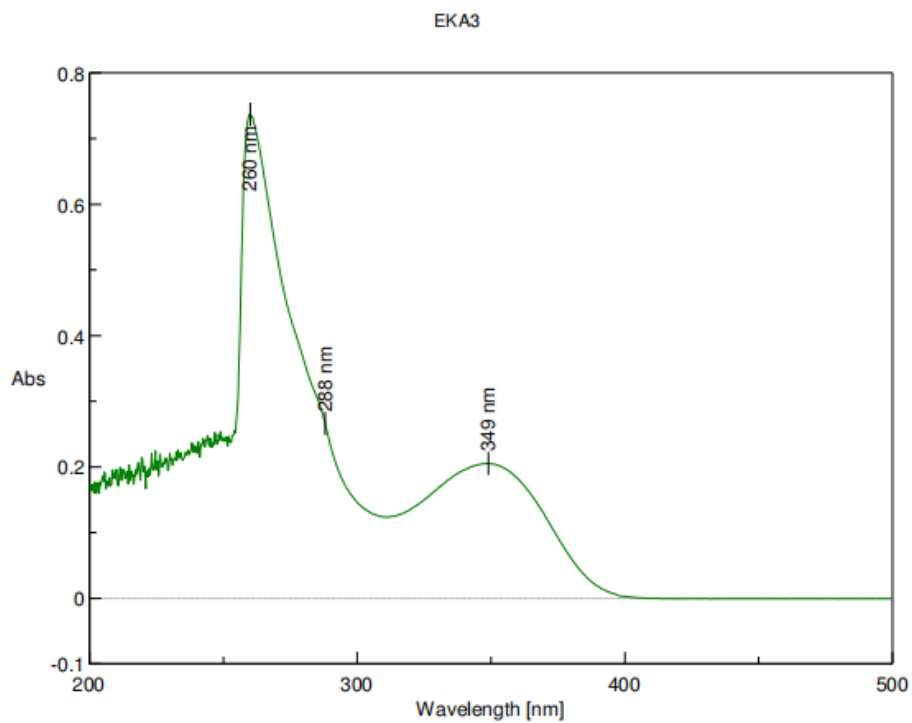
Εικόνα 38. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2i



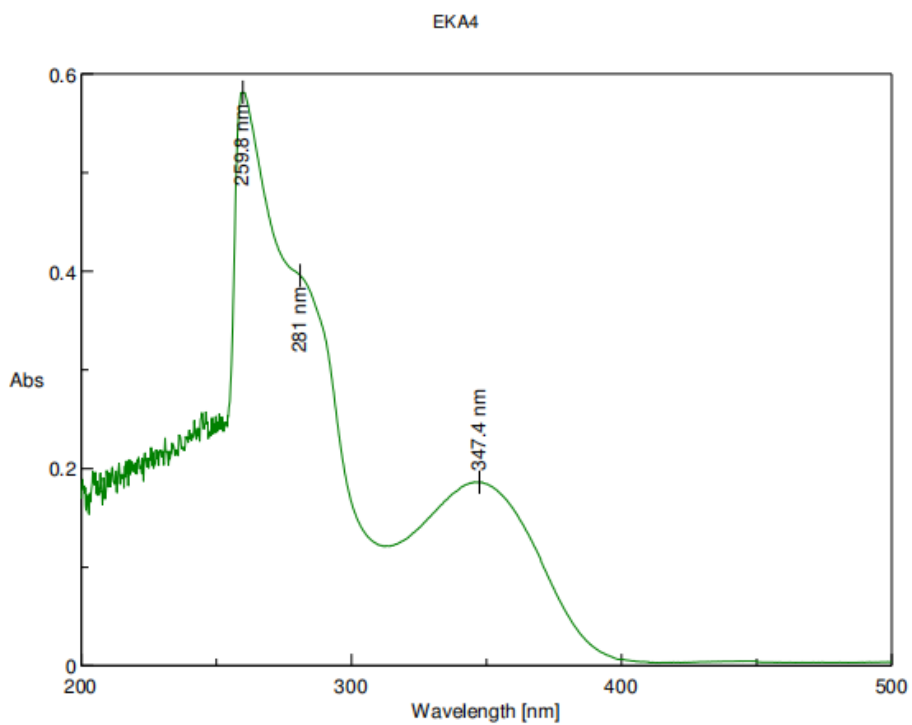
Εικόνα 39. Φάσμα FT-IR της ένωσης 2j



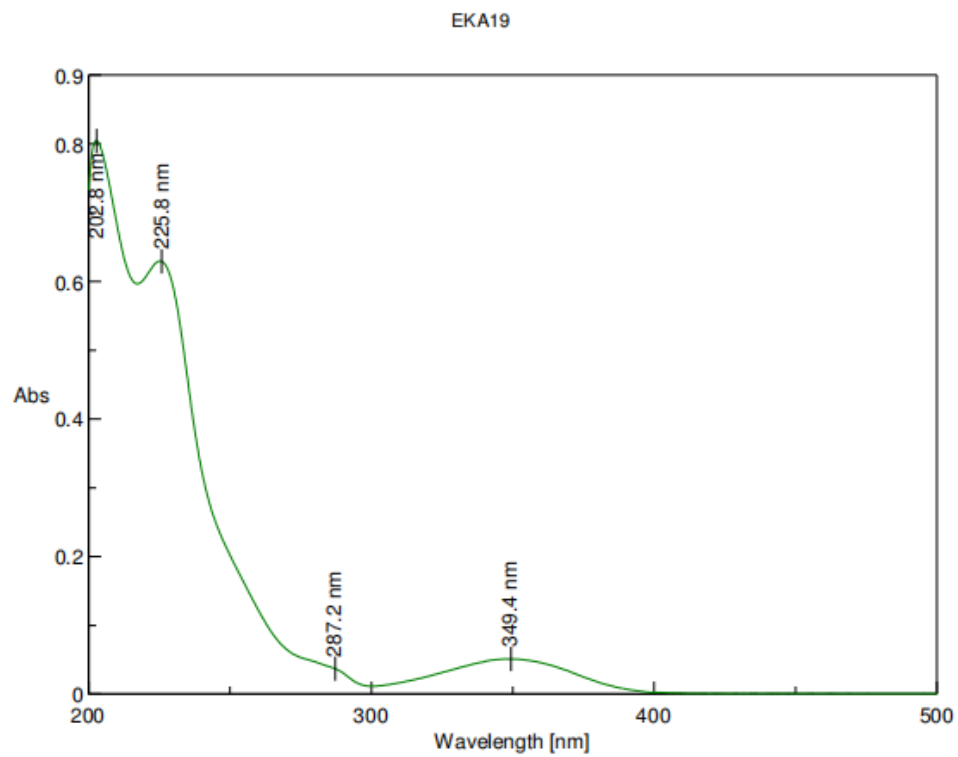
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V. ΦΑΣΜΑΤΑ UV-VIS



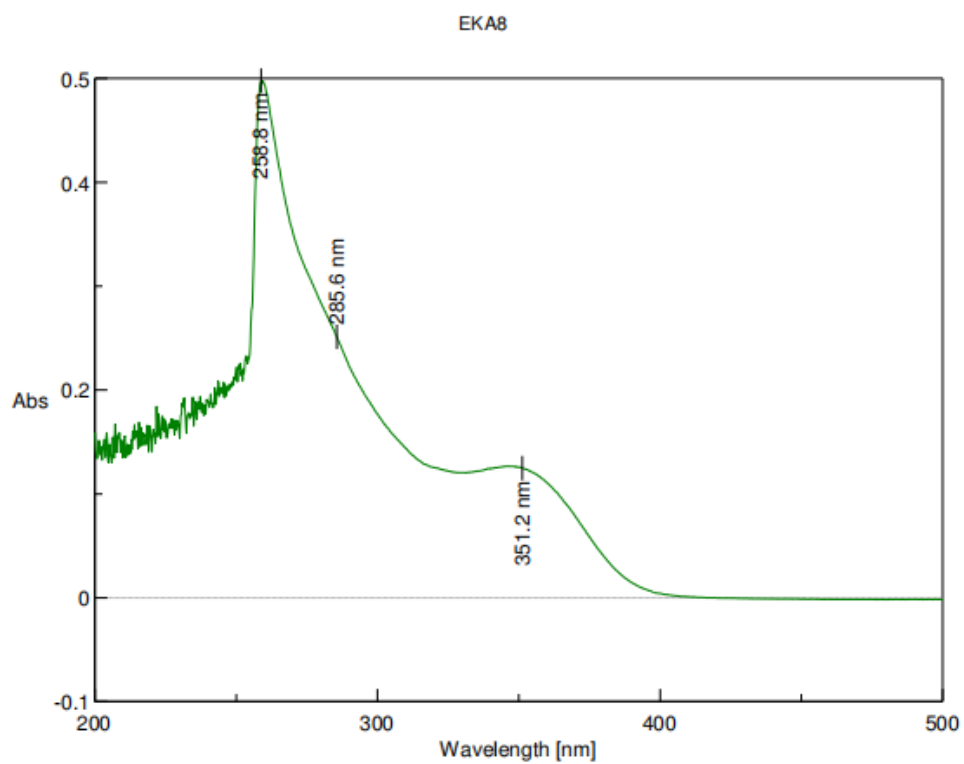
Εικόνα 40. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1a



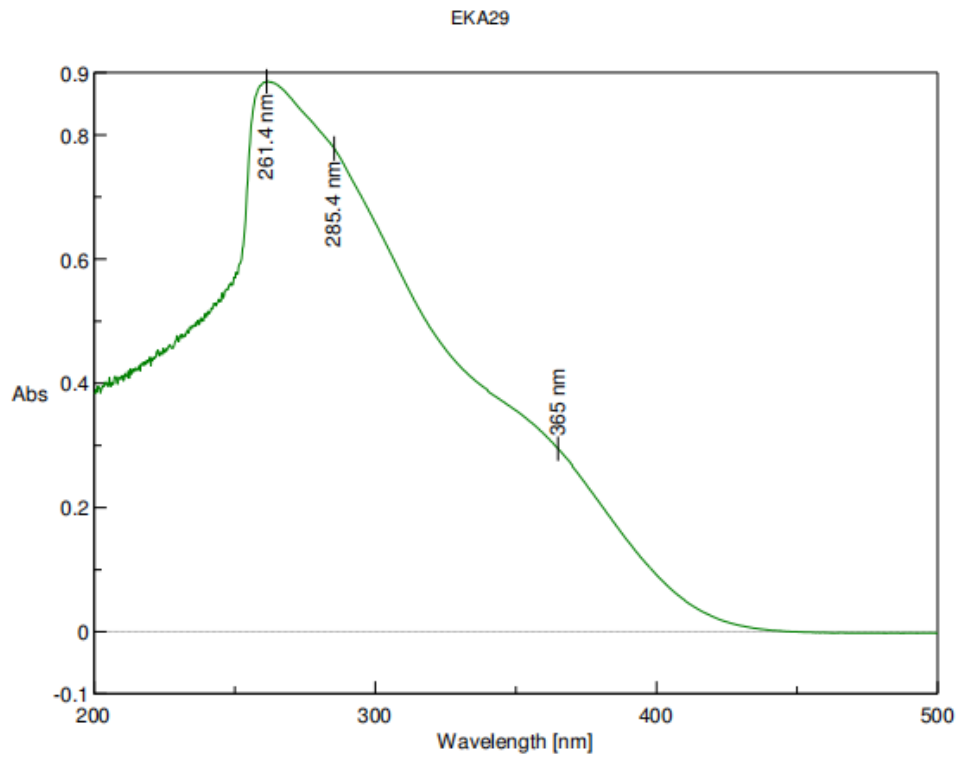
Εικόνα 41. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1d



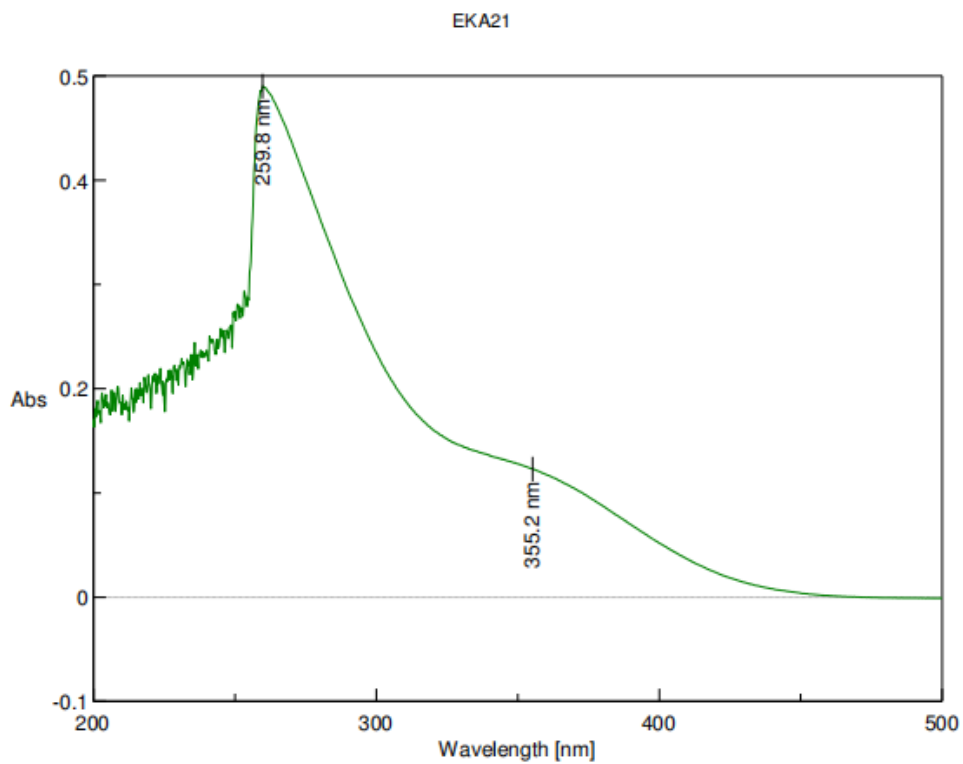
Εικόνα 42. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1f



Εικόνα 43. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1h

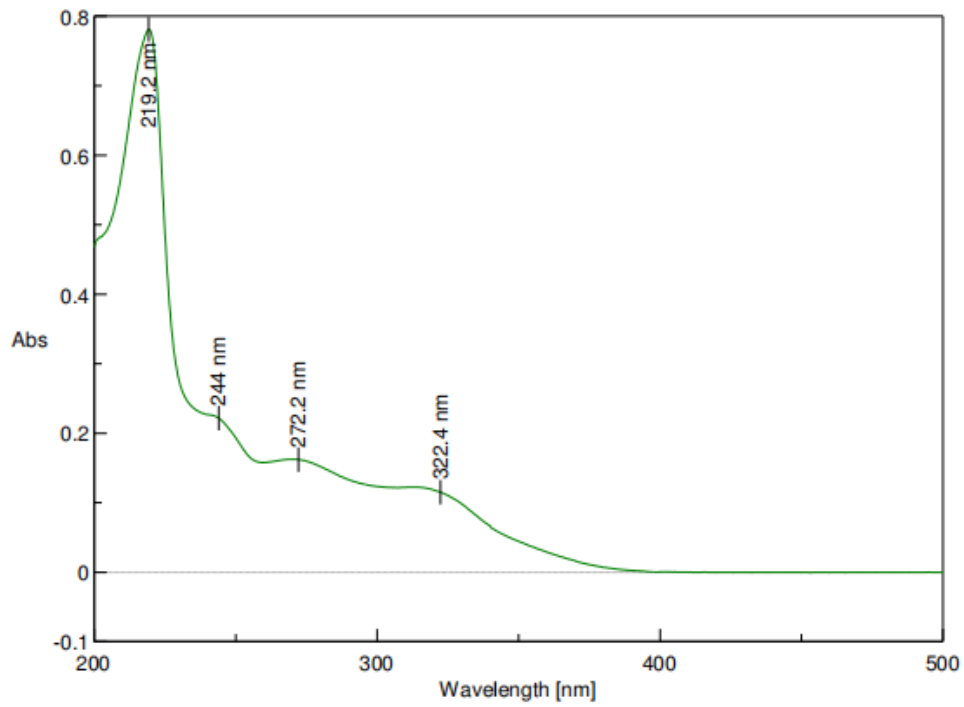


Εικόνα 44. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1j



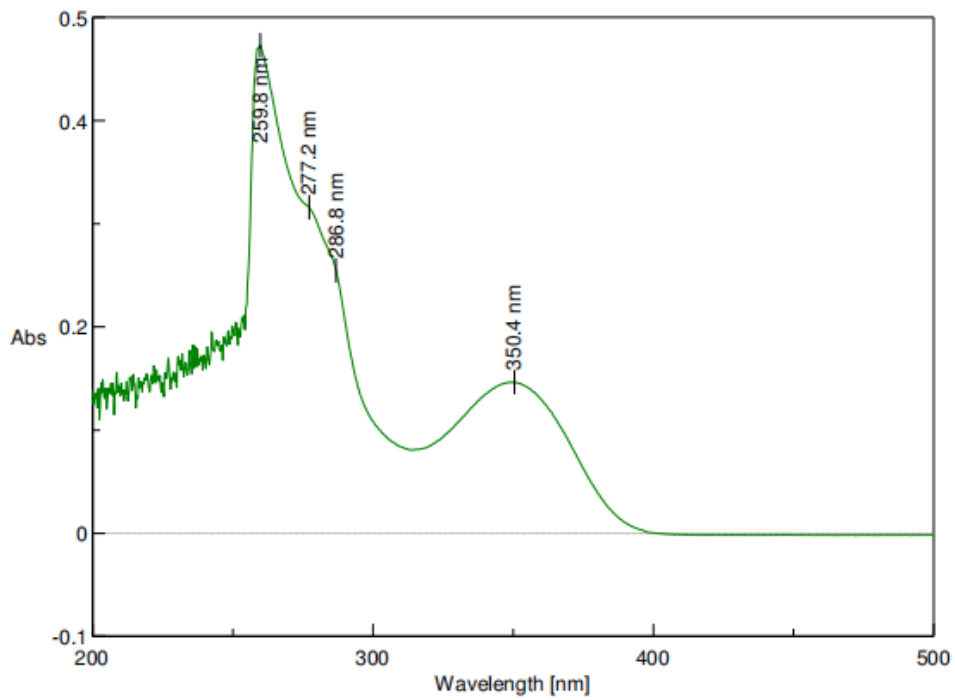
Εικόνα 45. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1k

EKA34

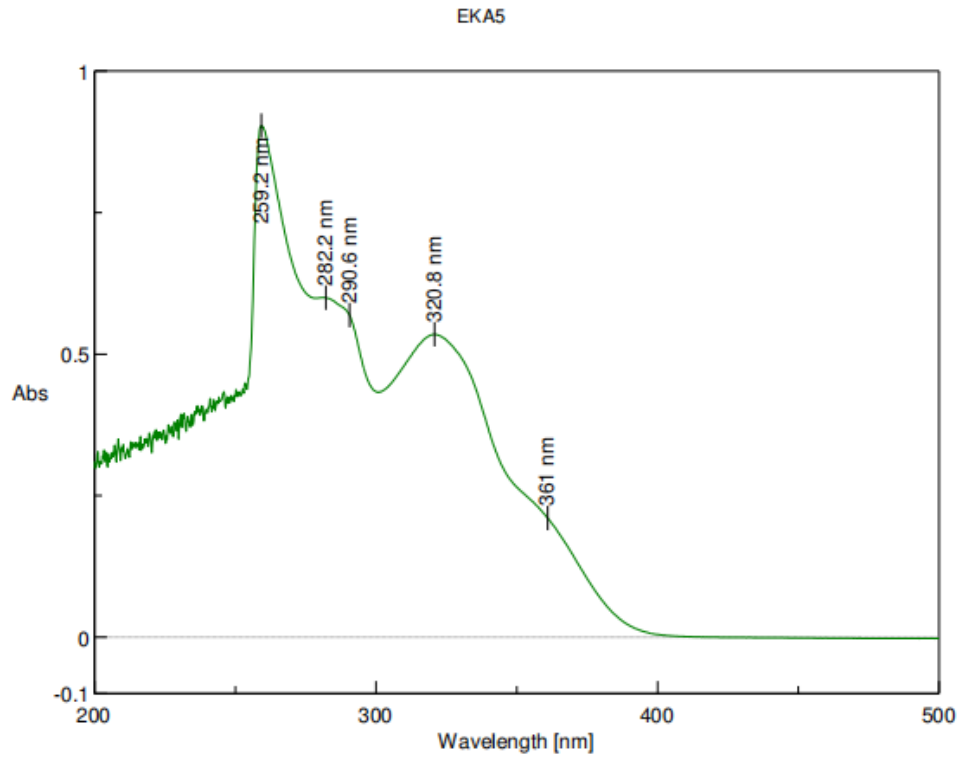


Εικόνα 46. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 1I

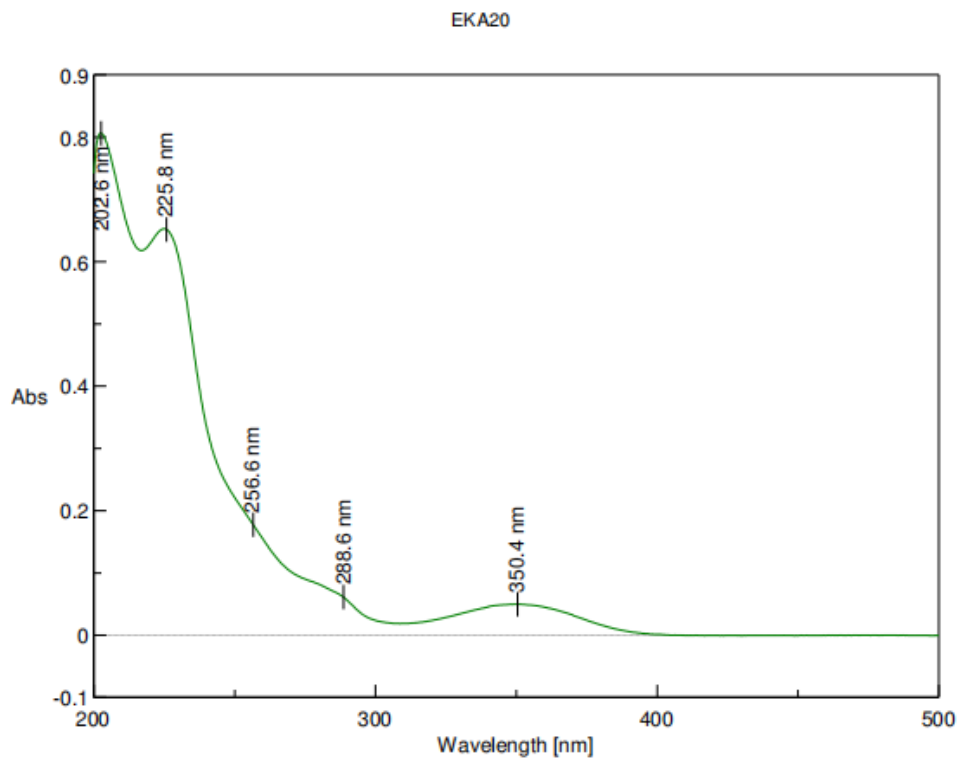
EKA9



Εικόνα 47. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2a

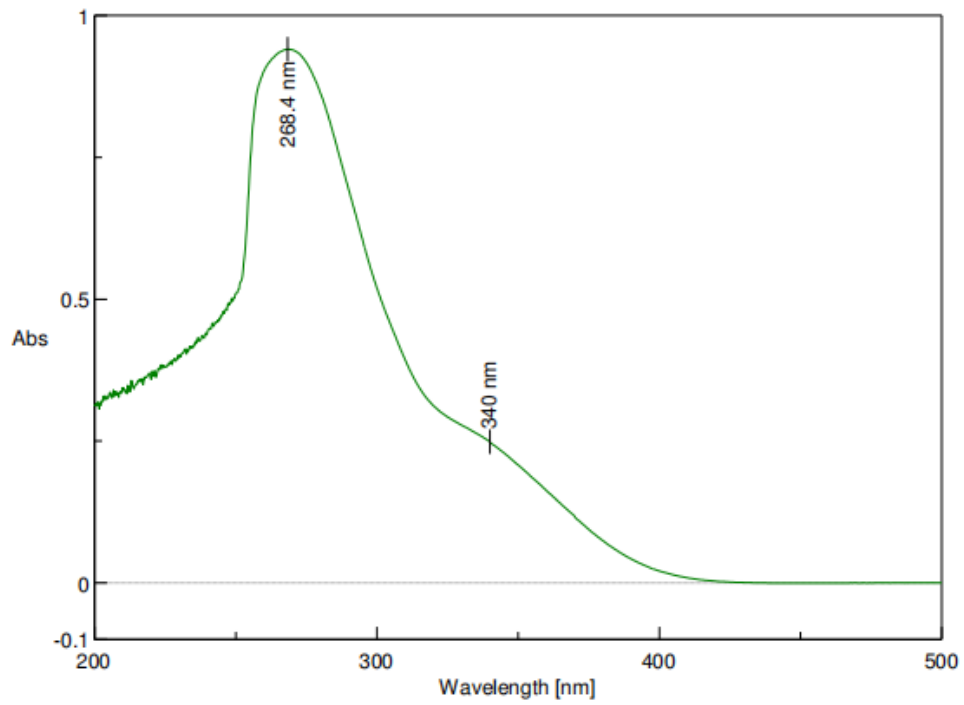


Εικόνα 48. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2c



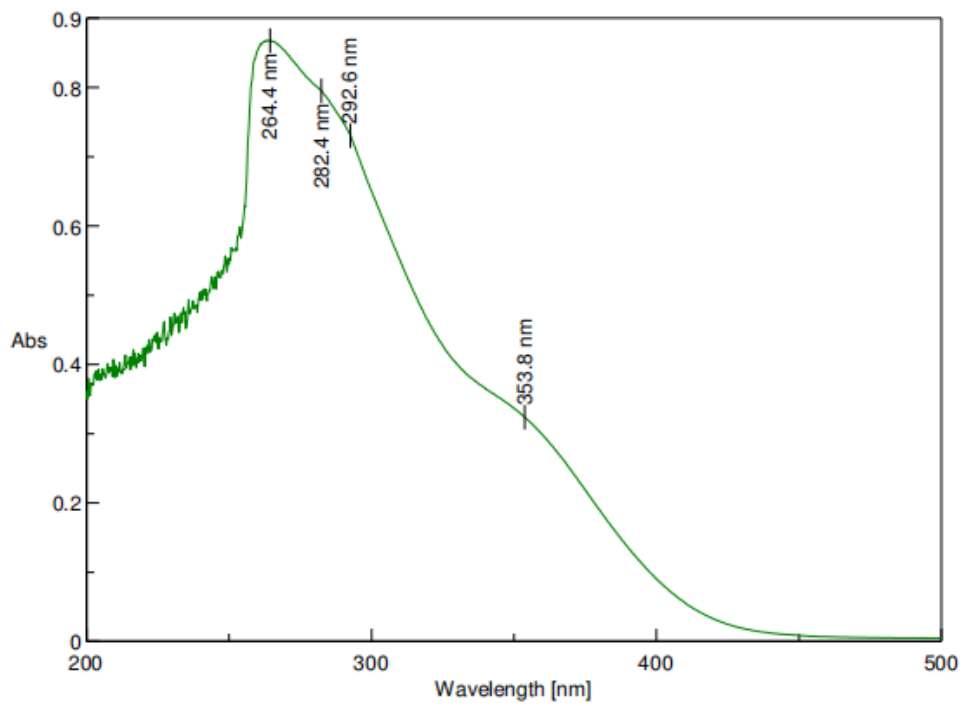
Εικόνα 49. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2e

EKA17\_2

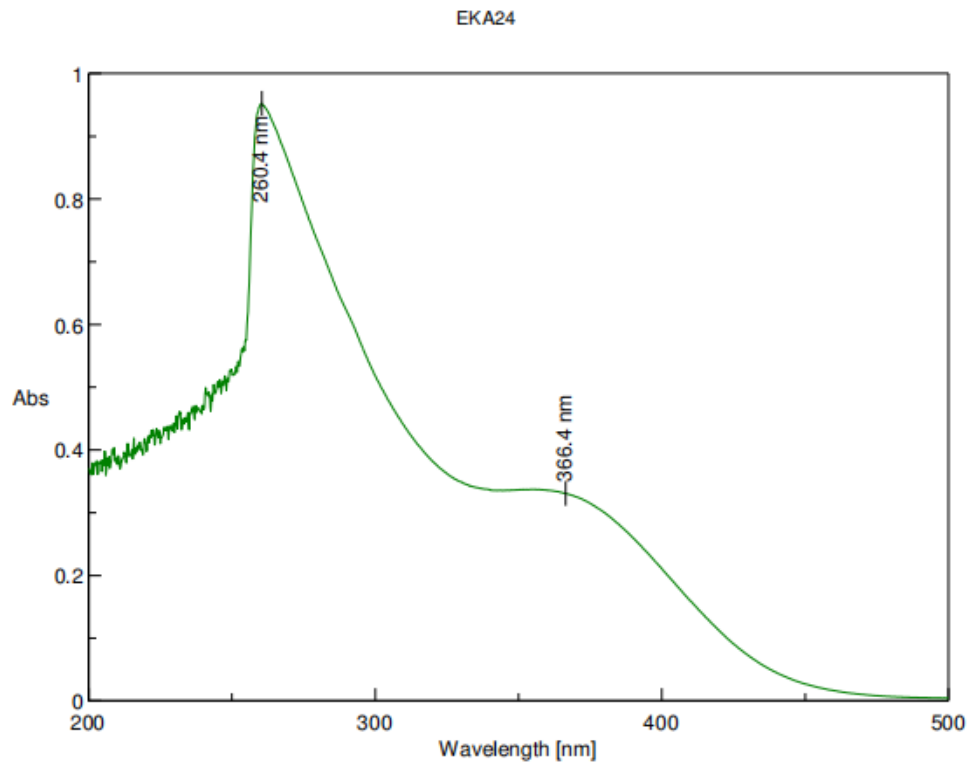


Εικόνα 50. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2g

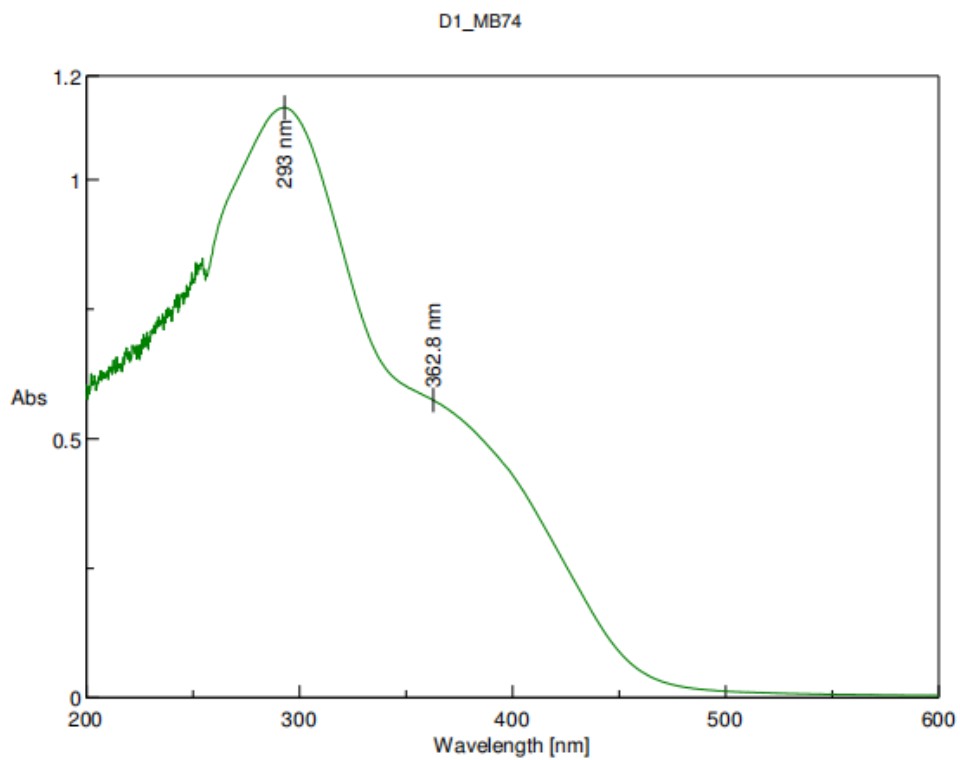
EKA12



Εικόνα 51. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2i



Εικόνα 52. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 2j



Εικόνα 53. Φάσμα UV-VIS της ένωσης 3a

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fasciotti, M. Perspectives for the use of biotechnology in green chemistry applied to biopolymers, fuels and organic synthesis: from concepts to a critical point of view. *Sustain. Chem. Pharm.* **6**, 82–89 (2017).
2. Sheldon, R. A. The: E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **19**, 18–43 (2017).
3. Sheldon, R. A. Green chemistry and resource efficiency: Towards a green economy. *Green Chem.* **18**, 3180–3183 (2016).
4. Dunn, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1452–1461 (2012).
5. Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: Efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 1437–1451 (2012).
6. Sheldon, R. A. E factors, green chemistry and catalysis: An odyssey. *Chem. Commun.* 3352–3365 (2008) doi:10.1039/b803584a.
7. de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tófoli, E. G., Kogawa, A. C. & Salgado, H. R. N. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharm. J.* **27**, 1–8 (2019).
8. Asveld, L. Towards including social sustainability in green and sustainable chemistry. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **19**, 61–65 (2019).
9. Santana, A. P. R. *et al.* Sustainable synthesis of natural deep eutectic solvents (NADES) by different methods. *J. Mol. Liq.* **293**, 17–20 (2019).
10. Peng, L. *et al.* DESs: Green solvents for transition metal catalyzed organic reactions. *Chinese Chem. Lett.* 6–11 (2019) doi:10.1016/j.ccllet.2019.05.063.
11. Lavaud, A. The rise of deep eutectics February 2016 P E R S O N A L C A R E. (2016).



12. Schuur, B., Brouwer, T., Smink, D. & Sprakel, L. M. J. Green solvents for sustainable separation processes. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **18**, 57–65 (2019).
13. Espino, M., de los Ángeles Fernández, M., Gomez, F. J. V. & Silva, M. F. Natural designer solvents for greening analytical chemistry. *TrAC - Trends Anal. Chem.* **76**, 126–136 (2016).
14. Lobo, H. R., Singh, B. S. & Shankarling, G. S. Bio-compatible eutectic mixture for multi-component synthesis: A valuable acidic catalyst for synthesis of novel 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives. *Catal. Commun.* **27**, 179–183 (2012).
15. Zhang, Z. H., Lü, H. Y., Yang, S. H. & Gao, J. W. Synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones by three-component coupling of isatoic anhydride, amines, and aldehydes catalyzed by magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles in water. *J. Comb. Chem.* **12**, 643–646 (2010).
16. Peña-Solórzano, D., González Guilombo, C. E. & Ochoa-Puentes, C. Rapid and eco-friendly high yield synthesis of dihydroquinazolinones mediated by urea/zinc chloride eutectic mixture. *Sustain. Chem. Pharm.* **14**, (2019).
17. Khandelwal, S., Tailor, Y. K. & Kumar, M. Deep eutectic solvents (DESs) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations. *J. Mol. Liq.* **215**, 345–386 (2016).
18. Ghorbani-Choghamarani, A. & Taghipour, T. Green and One-Pot Three-Component Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin- 4(1H)-Ones Promoted by Citric Acid as Recoverable Catalyst in Water. *Lett. Org. Chem.* **8**, 470–476 (2011).
19. Safari, J. & Gandomi-Ravandi, S. Application of the ultrasound in the mild synthesis of substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by heterogeneous metal-MWCNTs nanocomposites. *J. Mol. Struct.* **1072**,

- 173–178 (2014).
20. Liu, Y. *et al.* Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. *J. Nat. Prod.* **81**, 679–690 (2018).
  21. Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 1–27 (2014).
  22. Khan, I. *et al.* Quinazolines and quinazolinones as ubiquitous structural fragments in medicinal chemistry: An update on the development of synthetic methods and pharmacological diversification. *Bioorganic Med. Chem.* **24**, 2361–2381 (2016).
  23. Xie, Z., Zhang, S., Jiang, G., Sun, D. & Le, Z. Green Chemistry Letters and Reviews The green synthesis of 2, 3- dihydroquinazolin-4 ( 1 H ) -ones via direct cyclocondensation reaction under catalyst-free conditions. **8253**, (2015).
  24. Badolato, M. & Aiello, F. RSC Advances. 20894–20921 (2018) doi:10.1039/c8ra02827c.
  25. Kumar Tiwary, B., Pradhan, K., Kumar Nanda, A. & Chakraborty, R. Implication of Quinazoline-4(3H)-ones in Medicinal Chemistry: A Brief Review. *J. Chem. Biol. Ther.* **01**, 1–7 (2016).
  26. Maleki, A., Aghaei, M., Hafizi-Atabak, H. R. & Ferdowsi, M. Ultrasonic treatment of CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> as a new hybrid magnetic composite nanostructure and catalytic application in the synthesis of dihydroquinazolinones. *Ultrason. Sonochem.* **37**, 260–266 (2017).
  27. Ramesh, N., Rao, M. G., Varala, R., Rao, V. U. & Babu, B. H. Mercuric chloride catalyzed synthesis of some anticancer 2-aryl-2,3-dihydroquinizolin-4(1H)-ones. *Med. Chem. Res.* **25**, 1945–1951 (2016).
  28. Sivaguru, P., Parameswaran, K. & Lalitha, A. Antioxidant, anticancer and

- electrochemical redox properties of new bis(2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one) derivatives. *Mol. Divers.* **21**, 611–620 (2017).
29. Shinde, A. R., Mane, Y. D. & Muley, D. B. One-pot B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> catalyzed cascade synthesis of 2-substituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Synth. Commun.* **50**, 33–40 (2020).
  30. Barmak, A., Niknam, K. & Mohebbi, G. Synthesis, Structural Studies, and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory, Antidiabetic, and Antioxidant Activities of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1 H)-ones Derived from Pyrazol-4-carbaldehyde and Anilines. *ACS Omega* **4**, 18087–18099 (2019).
  31. Zhang, H. *et al.* *AC SC. Eur. J. Med. Chem.* **4**, (2018).
  32. Belrose, J. C. & Jackson, M. F. TRPM2: A candidate therapeutic target for treating neurological diseases. *Acta Pharmacol. Sin.* **39**, 722–732 (2018).
  33. Andreou, N. P. *et al.* Alkyl and aryl sulfonyl p-pyridine ethanone oximes are efficient DNA photo-cleavage agents. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **158**, 30–38 (2016).
  34. Yu, Y. *et al.* Recent advances in delivery of photosensitive metal-based drugs. *Coord. Chem. Rev.* **387**, 154–179 (2019).
  35. Gheewala, T., Skwor, T. & Munirathinam, G. Photosensitizers in prostate cancer therapy. *Oncotarget* **8**, 30524–30538 (2017).
  36. Zarebska, Z., Waszkowska, E., Caffieri, S. & Dall'Acqua, F. PUVA (psoralen + UVA) photochemotherapy: Processes triggered in the cells. *Farmaco* **55**, 515–520 (2000).
  37. Lai, H. C., Lin, C. S., Wu, C. S. & Lan, C. C. E. The impact of irradiance on UVB-induced cutaneous immunosuppression: Implications on administering most efficient phototherapy. *J. Dermatol. Sci.* **93**, 116–122 (2019).

38. Widel, M., Krzywon, A., Gajda, K., Skonieczna, M. & Rzeszowska-Wolny, J. Induction of bystander effects by UVA, UVB, and UVC radiation in human fibroblasts and the implication of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* **68**, 278–287 (2014).
39. Li, Y., Xu, Y., Qian, X. & Qu, B. Thiadiazole: A new family of intercalative photonuclease with electron transfer and radical mechanisms. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **13**, 3513–3515 (2003).
40. Pasolli, M. *et al.* Pyridine and p-nitrophenyl oxime esters with possible photochemotherapeutic activity: Synthesis, DNA photocleavage and DNA binding studies. *Molecules* **21**, (2016).
41. Karamtzioti, P. *et al.* O-Benzoyl pyridine aldoxime and amidoxime derivatives: Novel efficient DNA photo-cleavage agents. *Medchemcomm* **6**, 719–726 (2015).
42. Singla, P., Luxami, V. & Paul, K. Quinazolinone-benzimidazole conjugates: Synthesis, characterization, dihydrofolate reductase inhibition, DNA and protein binding properties. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **168**, 156–164 (2017).
43. Sompalle, R., Arunachalam, P. & Roopan, S. M. Conventional spectroscopic identification of N-alkylated triazolo-quinazolinones and its antioxidant, solvatochromism studies. *J. Mol. Liq.* **224**, 1348–1357 (2016).
44. Mahire, V. N., Patel, V. E. & Mahulikar, P. P. Facile DES-mediated synthesis and antioxidant potency of benzimidazoquinazolinone motifs. *Res. Chem. Intermed.* **43**, 1847–1861 (2017).
45. ΜΠΑΪΡΑΚΤΑΡΗ, Μ. ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ « ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΒΙΟ Ι ΑΤΡΙΚΗ » « ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ 3- ΑΜΙΝΟ - ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΦΩΤΟΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΣΤΟ DNA » ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ, 2017.

46. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Τομέας Χημικών Επιστημών, Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Εργαστηριακές Ασκήσεις, Αθήνα 2015.
47. Zhang, B. *et al.* Rapid synthesis of hexagonal mesoporous structured NiCo<sub>2</sub>O<sub>4</sub> via rotary evaporation for high performance supercapacitors. *Ceram. Int.* **44**, 8695–8699 (2018).
48. Soyler, A., Bouillaud, D., Farjon, J., Giraudeau, P. & Oztop, M. H. Real-time benchtop NMR spectroscopy for the online monitoring of sucrose hydrolysis. *Lwt* **118**, 108832 (2020).
49. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας, Τομέας Χημικών Επιστημών, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης, Εργαστηριακές Ασκήσεις, Αθήνα 2009.