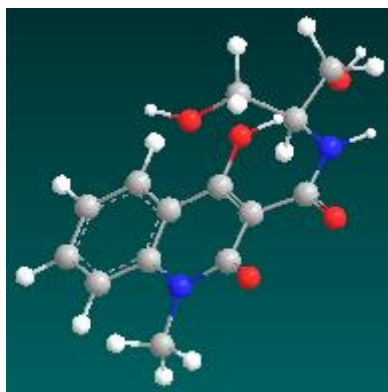




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ (Ι) ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ
ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**



Πλουμιστή Γενναίου

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

Δρ Αναστασία Δέτση

Επικ. Καθ. ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2013

Στους γονείς μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της σχολής Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π..

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους με βοήθησαν, ηθικά και πρακτικά, κατά την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες εκ βαθέων οφείλω να αποδώσω στην καθηγήτρια μου Δρ. Αναστασία Δέτση Επικ. Καθ. Ε.Μ.Π., που με στήριξε έμπρακτα και ψυχικά κατά την διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας και της συγγραφής. Με ενέπνευσε με σιγουριά για το επιτυχημένο αποτέλεσμα και μου προξένησε την αγάπη για την οργανική χημεία και το εργαστήριο.

Ένα ειλικρινές ευχαριστώ στα στηρίγματα μου όλο αυτό το διάστημα τις υποψήφιες διδάκτορες Μαρίνα Ρουσσάκη και Ανδρομάχη Τζάνη που με ανέχτηκαν και με βοήθησαν.

Τελευταία αλλά εξίσου σημαντική ευχαριστία στους καθηγητές που πλαισίωσαν την τριμελή επιτροπή για το χρόνο που διέθεσαν στην ανάγνωση και παρουσίαση της διπλωματικής μου εργασίας, τον Λέκτορα Ε.Μ.Π. Ευάγγελο Τόπακα και την Επίκουρο Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. Ευαγγελία Παυλάτου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όσους δεν αναφέρθηκαν ονομαστικά, αλλά συνέβαλαν τα μέγιστα στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας και την ψυχική υποστήριξη που μου παρείχαν σε όλη τη σταδιοδρομία μου.

Πλουμιστή Γενναίου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	1
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
1.1 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ	13
1.1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	13
1.1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	14
1.1.3 ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ	15
1.2 ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ	17
1.2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ.....	17
1.2.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	17
ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	17
ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	18
ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	19
ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ.....	19
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	20
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	21
ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	21
1.2.3 ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ	22
1.2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ.....	24
1.3 ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ	27
1.3.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	27
1.3.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	27
ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ	28
ΑΝΤΙ-ΙΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	28
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	28
ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	29
ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ.....	29

1.3.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ	30
1.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	32
1.4.1 ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ (NMR)	32
1.4.1.1 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	32
1.4.1.2 ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ NMR	33
1.4.1.3 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ NMR.....	34
1.4.2 ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ (MS).....	35
1.4.2.2 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ MS.....	36
1.5 ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	40
2.1 ΝΕΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	41
2.1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	41
2.1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΝΕΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	45
Φασματοσκοπική μελέτη της ένωσης 4c	46
Φασματοσκοπική μελέτη της ένωσης 7	50
Φασματοσκοπική μελέτη της ένωσης 8	54
2.2 ΝΕΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	57
2.2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	57
2.2.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΝΕΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	58
Φασματοσκοπική μελέτη της ένωσης 11	59
Φασματοσκοπική μελέτη της ένωσης 12b	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	62
3.1 ΟΡΓΑΝΑ-ΣΥΣΚΕΥΕΣ	63
3.2 ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ	63
3.3 ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	74
4.1 ΑΝΑΛΟΓΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	75
4.2 ΑΝΑΛΟΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	77
ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	79
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ	84

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΣΧΗΜΑ 1 : ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΑ ΤΗΣ Ν-ΜΕΘΥΛΟ- ΚΑΙ ΤΗΣ Ν-ΦΑΙΝΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ.....	6
ΣΧΗΜΑ 2 : ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΟ ΤΗΣ Ν-ΜΕΘΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ	7
ΣΧΗΜΑ 3 : ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ-ΚΟΥΜΑΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	7
ΣΧΗΜΑ 4 : ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ 12A ΚΑΙ 12B	8
ΣΧΗΜΑ 5 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	17
ΣΧΗΜΑ 6 : ΔΟΜΗ ΧΛΩΡΟΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ	17
ΣΧΗΜΑ 7 : ΔΟΜΕΣ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	18
ΣΧΗΜΑ 8 : ΔΟΜΗ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΗΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ.....	19
ΣΧΗΜΑ 9 : ΔΟΜΕΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	19
ΣΧΗΜΑ 10 : ΜΟΡΙΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ.....	20
ΣΧΗΜΑ 11 : ΜΟΡΙΑ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	20
ΣΧΗΜΑ 12 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	21
ΣΧΗΜΑ 13 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	21
ΣΧΗΜΑ 14 : ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΙΣΑΤΟΪΚΟ ΑΝΥΔΡΙΤΗ.....	24
ΣΧΗΜΑ 15 : ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΟΞΑΖΙΝΟΝΗ	25
ΣΧΗΜΑ 16 : ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ Ν-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΑ ΟΞΕΑ.....	26
ΣΧΗΜΑ 17: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΣΕ ΕΝΑ ΒΗΜΑ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ	26
ΣΧΗΜΑ 18 : ΒΑΣΙΚΗ ΔΟΜΗ 1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ.....	27
ΣΧΗΜΑ 19 : ΔΟΜΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-ΙΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	28
ΣΧΗΜΑ 20 : ΔΟΜΗ ΝΑΦΘΥΡΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ.....	29
ΣΧΗΜΑ 21 : ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ⁽³²⁾	29
ΣΧΗΜΑ 22 : ΔΟΜΕΣ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ.....	30
ΣΧΗΜΑ 23 : ΣΥΝΘΕΣΗ 1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΗ	30

ΣΧΗΜΑ 24 : ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ 2-ΑΜΙΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΠΡΟΣ 4-ΥΔΡΟΞΥ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗ	31
ΣΧΗΜΑ 25 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ 2-ΑΜΙΝΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑ	31
ΣΧΗΜΑ 26 : ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΙΚΗΣ ΡΙΖΑΣ	35
ΣΧΗΜΑ 27 : ΚΙΝΟΛΙΝΙΚΑ ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΑ	41
ΣΧΗΜΑ 28 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 3-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ	42
ΣΧΗΜΑ 29 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΩΝ ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ	43
ΣΧΗΜΑ 30 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ Ρ-ΚΟΥΜΑΡΙΚΟΥ-N-ΗΛΕΚΤΡΙΜΙΔΥΛΕΣΤΕΡΑ	44
ΣΧΗΜΑ 31 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ	45
ΣΧΗΜΑ 32 : ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΜΙΝΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	57
ΣΧΗΜΑ 33 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 3-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-1-ΑΚΕΤΥΛ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ	57
ΣΧΗΜΑ 34 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	58
ΣΧΗΜΑ 35 : ΣΥΝΘΕΤΑ ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ 7 ΚΑΙ 8	76
ΣΧΗΜΑ 36 : ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ 12A ΚΑΙ 12B	77

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1: ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ⁽¹⁾	13
ΕΙΚΟΝΑ 2 : ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ	14
ΕΙΚΟΝΑ 3: ΦΥΤΑ ΤΩΝ ΓΕΝΩΝ CONCHINA OFFICINALIS ΚΑΙ CONCHINA PUBESCENS ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ.....	22
ΕΙΚΟΝΑ 4 : ΦΥΤΟΥ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ CITRUS BERGAMIA ΠΟΥ ΑΝΗΚΕΙ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΡΥΤΟΕΙΔΩΝ	22
ΕΙΚΟΝΑ 5 : ΙΣΟΜΕΡΗ ΤΩΝ ΠΥΡΙΔΟΠΥΡΙΔΙΝΩΝ ⁽³²⁾	27
ΕΙΚΟΝΑ 6 : ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΟΥ NMR	33
ΕΙΚΟΝΑ 7 : ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ MS ⁽⁴⁰⁾	36
ΕΙΚΟΝΑ 8 : ΦΑΣΜΑ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4C	46
ΕΙΚΟΝΑ 9 : ΦΑΣΜΑ ¹³ C NMR (DMSO-D ₆ , 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4C	48
ΕΙΚΟΝΑ 10 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4C	49
ΕΙΚΟΝΑ 11 : ΦΑΣΜΑ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7	50
ΕΙΚΟΝΑ 12 : ΦΑΣΜΑ ¹³ C NMR (DMSO-D ₆ , 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7	52
ΕΙΚΟΝΑ 13 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7	53
ΕΙΚΟΝΑ 14 : ΦΑΣΜΑ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 8	54
ΕΙΚΟΝΑ 15 : ΦΑΣΜΑ ¹³ C NMR (DMSO-D ₆ , 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 8	55
ΕΙΚΟΝΑ 16 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 8	56
ΕΙΚΟΝΑ 17 : ΦΑΣΜΑ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 11	59
ΕΙΚΟΝΑ 18 : ΦΑΣΜΑ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 12B	60

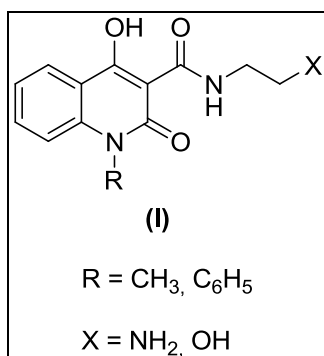
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΙΔΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΡΥΤΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΕΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ ⁽²⁵⁾	23
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΜΑΖΩΝ ⁽⁴¹⁾	38

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

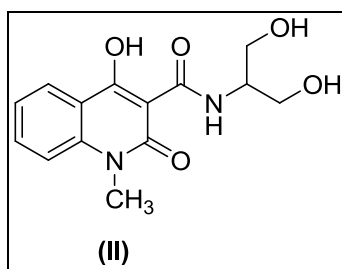
Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η ταυτοποίηση νέων αναλόγων ετεροκυκλικών ενώσεων και συγκεκριμένα κινολινονών, ναφθυριδινονών και νέων υβριδικών ενώσεων που συνδυάζουν το δομικό σκελετό της κινολινόνης και του p-κουμαρικού οξέος στο ίδιο μόριο με στόχο τη μελέτη της βιοδραστικότητάς τους.

Αρχικά, επετεύχθη η σύνθεση των καρβοξαμιδίων της N-μεθυλο- και της N-φαιnyλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης της μορφής (I) (Σχήμα 1) τα οποία εμφανίζουν αξιόλογη συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, όπως αυτές προσδιορίστηκαν με *in vitro* δοκιμασίες.



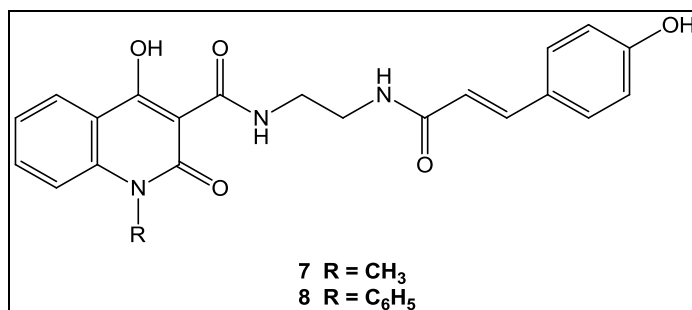
ΣΧΗΜΑ 1 : ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΑ ΤΗΣ Ν-ΜΕΘΥΛΟ- ΚΑΙ ΤΗΣ Ν-ΦΑΙΝΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ

Με βάση τα ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα, στόχο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός δομής και η αξιολόγηση της βιολογικής δράσης ενός νέου καρβοξαμιδίου της μορφής (II) της N-μεθυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης χρησιμοποιώντας την σερινόλη [2-αμινο-1,3-προπανοδιόλη, H₂NCH(CH₂OH)₂] ως πρωτοταγή αμίνη (Σχήμα 2).



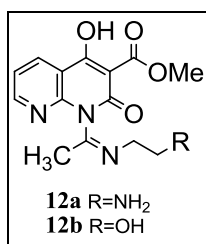
ΣΧΗΜΑ 2 : ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΟ ΤΗΣ Ν-ΜΕΘΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ

Επίσης παρασκευάστηκαν δύο νέα υβριδικά μόρια τα οποία συνδυάζουν στον ίδιο μοριακό σκελετό τη δομή της κινολινόνης και ένα φαινολικό οξύ (p-κουμαρικό οξύ). Τα νέα αυτά παράγωγα συντέθηκαν από τα αντίστοιχα αμινοαμίδια με αλειφατική αμίνη και τον ενεργό N-υδροξυηλεκτριμιδυλ-εστέρα του p-κουμαρικού οξέος (Σχήμα 3). Τα μόρια αυτά διαθέτουν διαφορετικό υποκαταστάτη (R=CH₃, C₆H₅) στο ετεροκυκλικό άζωτο της θέσης 1 της κινολινόνης, δομικό χαρακτηριστικό που αναμένεται να διαφοροποιεί σημαντικά τη βιολογική δράση τους.



ΣΧΗΜΑ 3 : ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ-ΚΟΥΜΑΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Εν συνεχεία, ασχοληθήκαμε με τη σύνθεση νέας σειράς μορίων που περιέχουν το σύστημα συμπυκνωμένων δακτυλίων της ναφθυριδινόνης. Το σύστημα αυτό περιέχει έναν ετεροκυκλικό αρωματικό δακτύλιο και είναι βιοϊσοστερές της κινολινόνης (Σχήμα 4).



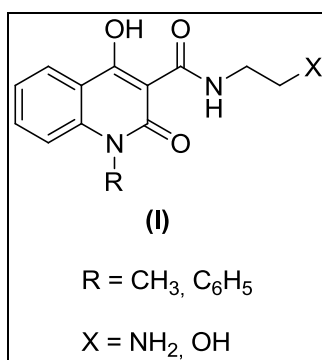
ΣΧΗΜΑ 4 : ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΟΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ 12Α ΚΑΙ 12Β

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συγκεκριμένη σύνθεση αποκάλυψαν μια επιλεκτικότητα των αλειφατικών αμινών να αντιδρούν με το καρβονύλιο της ακετυλο-ομάδας αντί για το αναμενόμενο καρβονύλιο του μεθυλεστέρα της θέσης 3.

ABSTRACT

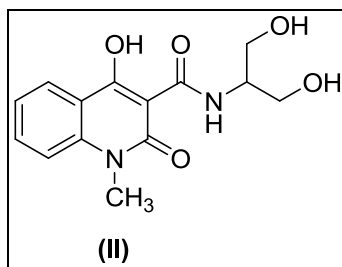
In this diploma thesis the design, synthesis and structure identification of novel heterocyclic analogues of quinolinones and naphthyridinones and hybrid compounds possessing the quinolinone and p-coumaric acid skeletons in the same molecular framework was performed. Additionally, the bioactivity of selected compounds was studied via in vitro experiments.

Initially, the carboxamides of N-methyl and N-phenyl-4-hydroxy-2-quinolinone of formula (I) (Scheme 1) were synthesized which showed remarkable combined antioxidant and anti-inflammatory activity, as determined by in vitro assays.



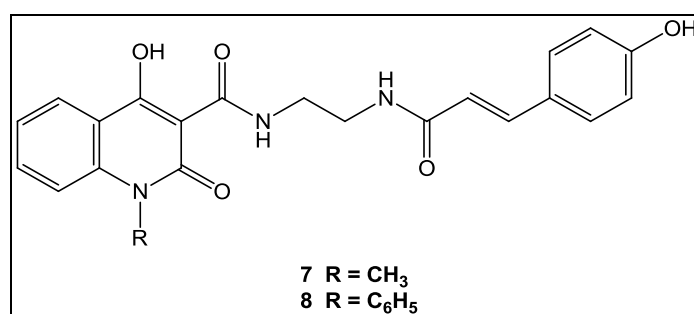
SCHEME 1 : CARBOXAMIDES OF N-METHYL AND N-PHENYL-4-HYDROXY-2-QUINOLINONE

Based on the encouraging results, the aim of this thesis was the synthesis, structural characterization and evaluation of biological activity of a new carboxamide of formula (II) using serinol [2-amino-1,3-propanediol, H₂NCH (CH₂OH)₂] as a primary amine (Scheme 2).



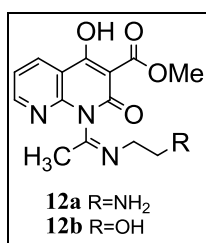
SCHEME 2 : CARBOXAMIDE OF N-METHYL-4-HYDROXY-2-QUINOLINONE USING SERINOL

Moreover, two novel hybrid compounds encompassing the structure of quinolinone and a phenolic acid (p-coumaric acid) have been synthesized and characterized. These compounds were prepared from the corresponding aminoamides with aliphatic amine and the activated N-hydroxysuccinimidyl-ester of p-coumaric acid (Scheme 3). The new molecules possess different substituents on the heterocyclic nitrogen of position 1 of the quinolinone moiety, a structural feature that will possibly affect their bioactivity.



SCHEME 3 : TWO NOVEL HYBRID COMPOUNDS

In addition, we worked on the synthesis of new series of analogues which exhibit similar structure as quinolinones and consist of a naphthyridinone moiety and aliphatic amines, as substituents, as shown in Figure 4.



SCHEME 4 : NAPHTHYRIDINONE ANALOGUES

The results obtained from this synthesis revealed a specificity of aliphatic amines to react with the carbonyl group of the acetyl moiety on position 1 instead of the expected carbonyl group of the methoxycarbonyl moiety on position 3.

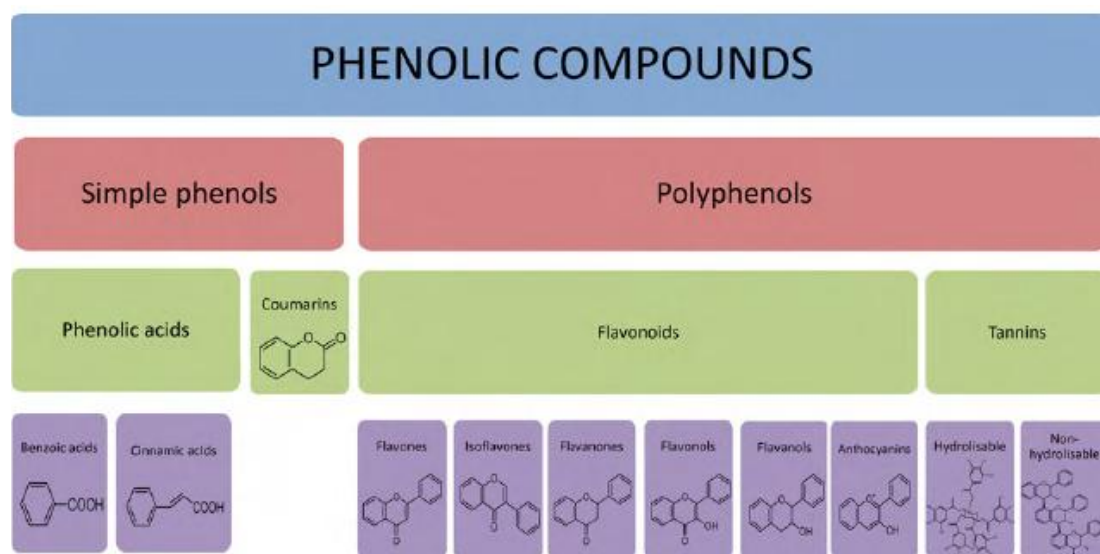
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

1.1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Τα φαινολικά οξέα είναι αρωματικοί δευτερογενείς μεταβολίτες ευρέως διαδεδομένοι στο φυτικό βασίλειο. Με τον όρο «φαινολικά οξέα» ορίζονται οι ενώσεις με έναν φαινολικό δακτύλιο, που περιέχουν τουλάχιστον έναν καρβοξυλικό υποκαταστάτη.

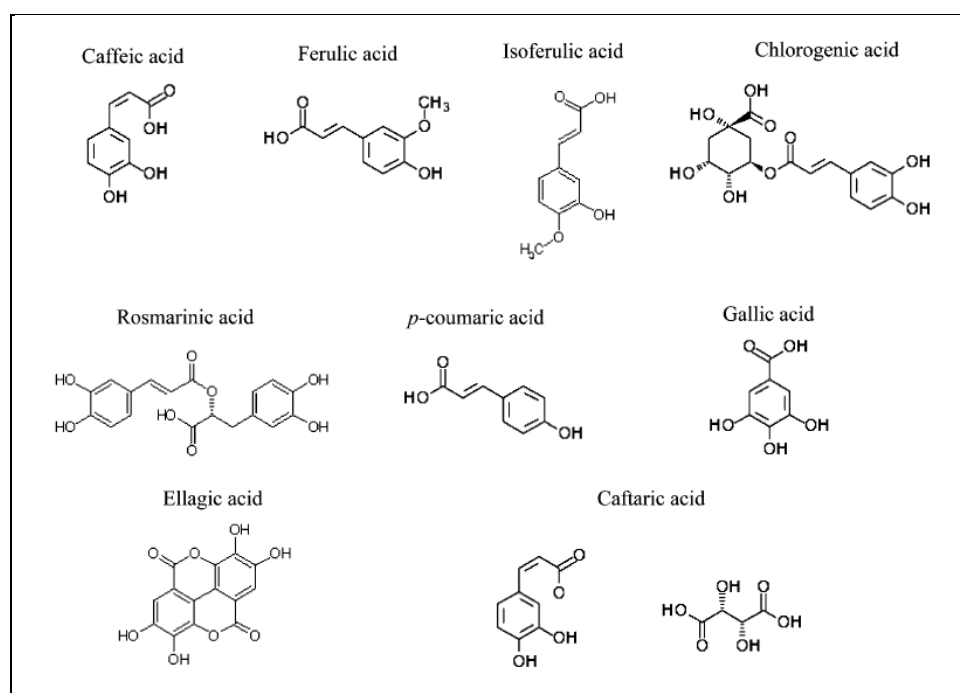


ΕΙΚΟΝΑ 1: ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ (1)

Τα φυσικά προερχόμενα φαινολικά οξέα διακρίνονται σε δυο βασικές δομικές κατηγορίες: τις υδροξυκιναμικές και υδροξυβενζοϊκές⁽²⁾. Τα βενζοϊκά οξέα αποτελούνται από ένα αρωματικό δακτύλιο που περιέχει μια καρβοξυλική ομάδα ως υποκαταστάτη, ενώ τα κινναμικά οξέα αποτελούνται από ένα αρωματικό δακτύλιο υποκατεστημένο με ένα προπενικό οξύ.

1.1.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα φυσικά φαινολικά οξέα και τα ανάλογα τους, απαντώνται σε πληθώρα τροφίμων και χρησιμεύουν ως φυσικά αντιοξειδωτικά, δηλαδή τα προστατεύουν από τις βλαβερές συνέπειες της οξείδωσης των θρεπτικών συστατικών τους.⁽³⁾ Επιπρόσθετα, παρουσιάζουν πλήθος βιολογικών λειτουργιών, όπως αντιοξειδωτικές ιδιότητες αλλά ακόμη και πιθανές αντικαρκινικές ιδιότητες. Στην πραγματικότητα, πολλά φαινολικά (σύνθετα) μόρια έχουν ερευνηθεί για πιθανή χρήση τους ως χημειοαποτρεπτικούς παράγοντες κατά του καρκίνου.



ΕΙΚΟΝΑ 2 : ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Τα παράγωγα κινναμικού οξέος αντιπροσωπεύονται κυρίως από το καφεϊκό, το φερουλικό, το σιναπικό και το p-κουμαρικό οξύ. Το καφεϊκό οξύ είναι το πιο κοινό από τα κινναμικά παράγωγα και αποτελεί το 70% των υδροξυκινναμικών παραγώγων που συναντώνται στα φρούτα. Το φερουλικό οξύ είναι άφθονο στους σπόρους δημητριακών, οι οποίοι αποτελούν βασικό συστατικό της καθημερινής διατροφής. Τα οξέα αυτά σπάνια απαντώνται σε ελεύθερη μορφή και είναι κυρίως εστεροποιημένα με κινολινικά και ταρταρικά οξέα. Τα κινναμικά οξέα αποτελούν τα

συνηθέστερα προσληφθέντα φαινολικά παράγωγα, συγκριτικά με τα παράγωγα βενζοϊκών οξέων ή φλαβονοειδών.⁽⁴⁾

Οι εστέρες του κινναμικού οξέος (cinnamic acid esters) παρουσιάζουν μια επιλεκτική ιδιότητα που εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων τύπων καρκινικών κυττάρων. Ένας συγκεκριμένος εστέρας (cinnamic acid phenethyl ester, CAPE), ο οποίος είναι φυσικό συστατικό των κυψελών των μελισσών, έχει παρατηρηθεί ότι κατέχει αντικαρκινικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες.⁽⁵⁾

Τα παράγωγα υδροξυβενζοϊκού οξέος έχουν περιορισμένη διαθεσιμότητα στα τρόφιμα. Το πιο κοινά απαντώμενο παράγωγο είναι το γαλλικό οξύ, το οποίο παρουσιάζει υψηλά ποσοστά απορρόφησης από τον οργανισμό. Ένα ακόμη μελετημένο παράγωγο είναι το ελλαγικό οξύ το οποίο αφθονεί στο χυμό ροδιού.

Το συνηθέστερο βενζοϊκό παράγωγο, το γαλλικό οξύ και οι εστέρες του χρησιμοποιούνται ευρέως, ως αντιοξειδωτικά στην βιομηχανία τροφίμων καθώς και στην φαρμακοβιομηχανία. Είναι γνωστό ότι προστατεύουν έναντι της οξειδωτικής καταπόνησης που προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου, όπως οι ρίζες υδροξυλίου και το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Επιπρόσθετα, τα παράγωγα του γαλλικού οξέος προκαλούν απόπτωση σε καρκινικές σειρές κυττάρων και αναστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων.⁽⁶⁾

1.1.3 ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Τα φαινολικά οξέα παρέχονται στον ανθρώπινο οργανισμό με τη διατροφή, καθώς περιέχονται σε μεγάλη ποικιλία τροφίμων και ποτών. Αποτελούν ισχυρούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες, οι οποίοι είναι εύκολα απορροφήσιμοι από τον οργανισμό. Η ημερήσια πρόσληψη φαινολικών οξέων είναι περίπου 200mg/d, ποσότητα η οποία ποικίλει ανάλογα με τις διατροφικές συνήθειες και προτιμήσεις.⁽⁷⁾

Μια βασική πηγή φαινολικών οξέων είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, φρέσκα είτε επεξεργασμένα και μάλιστα με υψηλή περιεκτικότητα σε βενζοϊκά παράγωγα της τάξης των 50mg/kg προϊόντος.⁽⁸⁾

Κύρια πηγή φαινολικών είναι τα φρούτα, όπως μήλο, πορτοκάλι, γκρέιπφρουτ, γκουαρανά, σταφύλι, μούρα κ.α. Πλούσια φυσική πηγή είναι και τα λαχανικά, όπως η τομάτα και η μελιτζάνα, και από βολβώδη λαχανικά η πατάτα – ιδιαίτερα ο φλοιός της – καθώς και το κρεμμύδι. Επίσης σημαντική εδώδιμη φυσική πηγή είναι και τα φύλλα των λαχανικών, όπως το κουνουπίδι και το λάχανο.

Εδώ και αιώνες είναι γνωστή η χρήση φαρμακευτικών φυτών και μπαχαρικών σε χώρες της Ασίας, ιδιαίτερα στην Κίνα. Πολλές οικογένειες φυτών χρησιμοποιούνται ως αφεψήματα μέχρι και σήμερα για τις ευεργετικές τους ιδιότητες. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η προσφορά των φαινολικών οξέων στις δράσεις αυτές. Αφεψήματα όπως ο καφές και το τσάι (πράσινο, μαύρο, λευκό) είναι πλούσια σε φαινολικά παράγωγα.

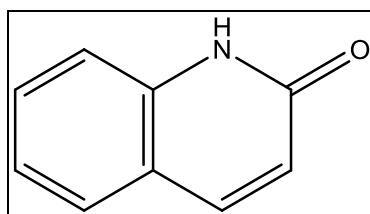
Μια μεγάλη κατηγορία τροφίμων πλούσια σε φαινολικά είναι και οι αποξηραμένοι καρποί, όπως τα αμύγδαλα, τα καρύδια, τα φιστίκια, καθώς και τα όσπρια και τα δημητριακά.⁽¹⁾⁽⁹⁾

Επιπρόσθετα, σημαντικές ποσότητες φαινολικών οξέων περιέχονται στο ελαιόλαδο, τη μύρα καθώς και το αλεύρι.⁽⁹⁾ Έρευνες έχουν δείξει ότι το κόκκινο κρασί περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες φαινολικών, συγκεκριμένα γαλλικό και βαννιλικό οξύ. Μάλιστα σε κάποιες ποικιλίες κρασιού μεγαλύτερης ηλικίας παρατηρούνται και ποσότητες ελλαγικού οξέος.⁽¹⁰⁾

1.2 ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ

1.2.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

Οι κινολινόνες αποτελούν μια σημαντική κατηγορία αρωματικών ετεροκυκλικών ενώσεων συμπυκνωμένων δακτυλίων. Οι ενώσεις αυτές απαντώνται ως φυσικά προϊόντα, ως ενδιάμεσα στο βιοσυνθετικό μονοπάτι άλλων φυσικών προϊόντων και ως συστατικά προϊόντων μεταβολισμού ορισμένων μικροοργανισμών. Επιπλέον, διαθέτουν γνωστή ανθελονοσιακή δράση καθώς και πιθανή αντιμυκητιακή, αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιαρρυθμική, αντιφυματική δράση. Γενικότερα, αναφέρεται πως οι ενώσεις που φέρουν κινολινική ρίζα, είναι γνωστές για τις βιολογικές τους ιδιότητες.

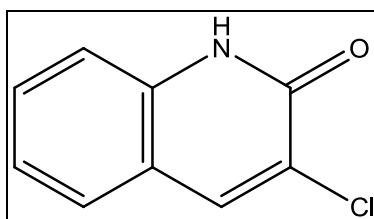


ΣΧΗΜΑ 5 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

1.2.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

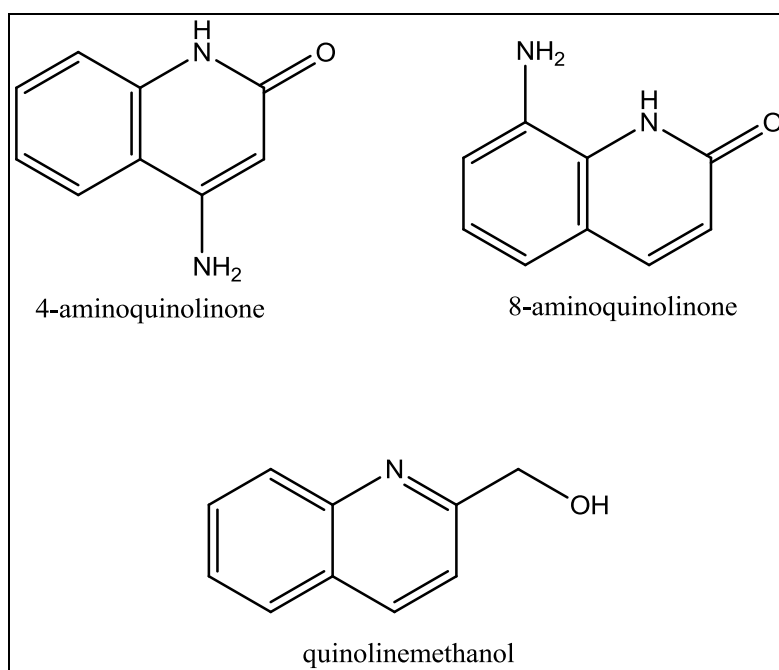
ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι κινολινόνες ιστορικά συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο σημαντικών ανθελονοσιακών φαρμάκων. Με το πέρας του 20ου αιώνα, η εντυπωσιακή χρήση της χλωροκινολίνης, η οποία αποτελεί το πιο σημαντικό φάρμακο της κατηγορίας, έχει δημιουργήσει θετικές προοπτικές εξάλειψης της ελονοσίας.



ΣΧΗΜΑ 6 : ΔΟΜΗ ΧΛΩΡΟΚΙΝΟΛΙΝΙΝΗΣ

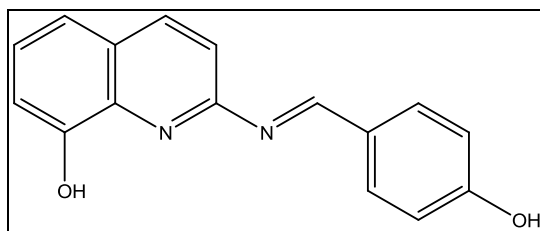
Στις δραστικές κινολινόνες που παρέχουν ανθελονοσιακή δράση ανήκουν οι κινίνες, οι 4- και 8-αμινοκινολινόνες καθώς και οι κινολινομεθανόλες. Η δράση των κινολινικών ανθελονοσιακών φαρμάκων δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, παρά τη μελέτη των τελευταίων ετών. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾



ΣΧΗΜΑ 7 : ΔΟΜΕΣ ΑΝΘΕΛΟΝΟΣΙΑΚΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

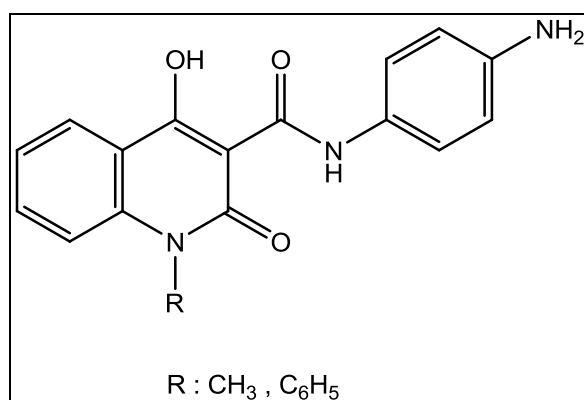
Μια υποκατηγορία των κινολονονών, η υδροξυκινολινόνη και τα παράγωγά της εισήχθησαν ως αντιμυκητιακά σε κλινικές μελέτες και συνεχώς ερευνώνται νέες ενώσεις αυτού του τύπου, όπως οι 4-υδρόξυ-1Η-κινολιν-2-όνες που έχουν ελεγχθεί και βρέθηκαν θετικές ως προς την αντιμυκητιακή τους δράση.⁽¹³⁾ Μια σειρά παραγώγων, που προέρχονται από την 8-υδροξυκινολινόνη, παρουσιάζουν σημαντική ομοιότητα με κάποιους νέους αντιμυκητιακούς παράγοντες, τις ομοαλλυλαμίνες. Τα κινολινικά παράγωγα μπορούν να θεωρηθούν ως τα κυκλικά ανάλογα των ομοαλλυλαμινών.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾



ΣΧΗΜΑ 8 : ΔΟΜΗ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΗΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Ο σχηματισμός των δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) είναι χαρακτηριστικό των αερόβιων οργανισμών, οι οποίοι μπορούν να αμυνθούν φυσιολογικά με έκκριση των κατάλληλων ενζύμων. Σε πολλές παθολογικές περιπτώσεις η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού δεν μπορεί να καταπολεμήσει την υπερβολική παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου. Αυτή η ανισορροπία καλείται οξειδωτικό στρες.⁽¹⁶⁾ Οι ελεύθερες ρίζες, ένα είδος ενεργού οξυγόνου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αρκετών ασθενειών. Πολλά φυσικά προϊόντα όπως οι κινολινόνες είναι γνωστά για την αντιοξειδωτική τους δράση.⁽¹⁷⁾ Μετά από αρκετές μελέτες εντοπισμού ενώσεων κατάλληλων να αντιμετωπίσουν παθολογικές ασθένειες που συνδέονται με τη λιπιδική υπεροξείδωση, είναι γνωστό ότι τα κινολινικά παράγωγα αποτελούν μια πιθανή κατηγορία ενώσεων ικανή να αντιμετωπίσει τέτοιου είδους παθολογίες.⁽¹⁸⁾

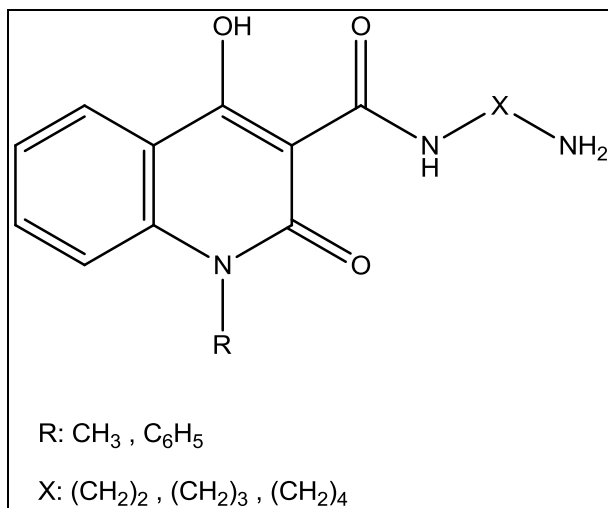


ΣΧΗΜΑ 9 : ΔΟΜΕΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

Το οξειδωτικό στρες συνδέεται άμεσα και με τη διαδικασία της φλεγμονής. Κάποια είδη ενεργού οξυγόνου, όπως το υπεροξειδικό ανιόν, το υπεροξείδιο του

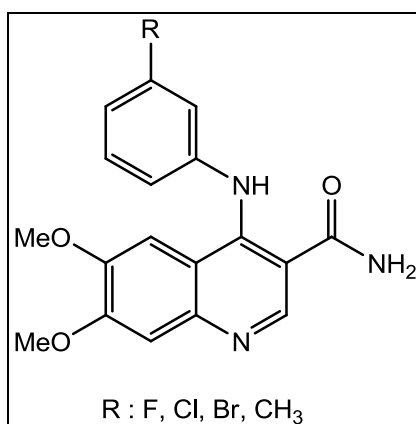
υδρογόνου και η υδροξυλική ρίζα, κατά τη φλεγμονή παράγονται ως τοξίνες από φαγοκυτταρικά λευκά αιμοσφαίρια και εισβάλλουν στον ιστό. Οι κινολινόνες είναι χαρακτηριστική ομάδα ενώσεων που έχουν συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση.⁽¹⁶⁾⁽¹⁹⁾



ΣΧΗΜΑ 10 : ΜΟΡΙΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

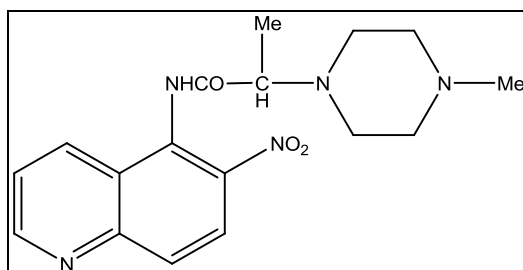
Η αντικαρκινική δράση των κινολινικών παραγώγων έχει μελετηθεί ευρέως. Έχει δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα στη δράση της 5,8-κινολιν-δioneς και των παραγώγων της απέναντι σε κάποιες κατηγορίες καρκινικών κυττάρων.⁽²⁰⁾ Επιπλέον, κάποια παράγωγα παρέχουν και αντινεοπλασματική δράση, ενώ έχει μελετηθεί η δράση κάποιων ανιλνοκινολινονών ως παρεμποδιστές της κινάσης της τυροσίνης.⁽²¹⁾



ΣΧΗΜΑ 11 : ΜΟΡΙΑ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

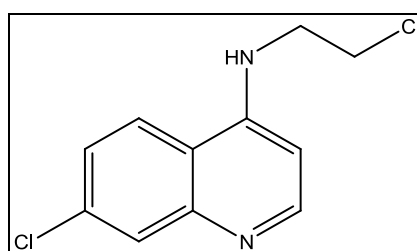
Μετά από εκτενείς έρευνες έχει παρατηρηθεί ότι κάποια κινολινικά παράγωγα, όπως η 1,2,3,4-τετραυδρο-ισοκινολινονη, παρουσιάζουν αρκετά καλή ικανότητα αντιαρρυθμικής δράσης. Μάλιστα έχουν μελετηθεί και άλλα ισοκινολινικά παράγωγα με διαφορετικές διακλαδώσεις. ⁽²²⁾



ΣΧΗΜΑ 12 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η απαρχή για τη μελέτη των κινολινονών σε σχέση με την αντιφυματική τους δράση ήταν η ανθελονοσιακή δράση που παρουσίαζαν κάποια κινολινικά παράγωγα. Κάποιες ομάδες κινολινονών παρουσιάζουν πιθανή αντιφυματική δράση για χρήση τους σε σύνθετα φάρμακα. Μάλιστα μελέτες έχουν δείξει ότι οι κινολινονες δεν είναι κυτταροτοξικές απέναντι στο κύτταρο ξενιστή σε συγκεντρώσεις ικανές να αναστείλουν την μόλυνση από το *M.tuberculosis*. ⁽²³⁾



ΣΧΗΜΑ 13 : ΔΟΜΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

1.2.3 ΦΥΣΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

Μια από τις γνωστότερες κατηγορίες κινολινονών είναι οι κινίνες. Οι κινίνες βρίσκονται σε αξιόλογες ποσότητες στο φλοιό των φυτών του είδους *Cinchona*, όπως για παράδειγμα στα είδη *C.officinalis* και *C.rubescens*, από τα οποία απομονώνονται για φαρμακευτική χρήση και χρήση στα τρόφιμα.⁽²⁴⁾



ΕΙΚΟΝΑ 3: ΦΥΤΑ ΤΩΝ ΓΕΝΩΝ *CONCHINA OFFICINALIS* ΚΑΙ *CONCHINA PUBESCENS* ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ

Ένα ακόμη γένος φυτών που περιέχουν κινολιμόνες, είναι η οικογένεια των Ρυτοειδών (*Rutaceae*), ευρέως γνωστά και ως εσπεριδοειδή.



ΕΙΚΟΝΑ 4 : ΦΥΤΟΥ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ *CITRUS BERGAMIA* ΠΟΥ ΑΝΗΚΕΙ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΡΥΤΟΕΙΔΩΝ

Στην κατηγορία αυτή περιέχονται πληθώρα κινολινικών ενώσεων, οι οποίες παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Όλα τα είδη του Πίνακα 1 ανήκουν στην κατηγορία των Εσπεριδοειδών.⁽²⁵⁾

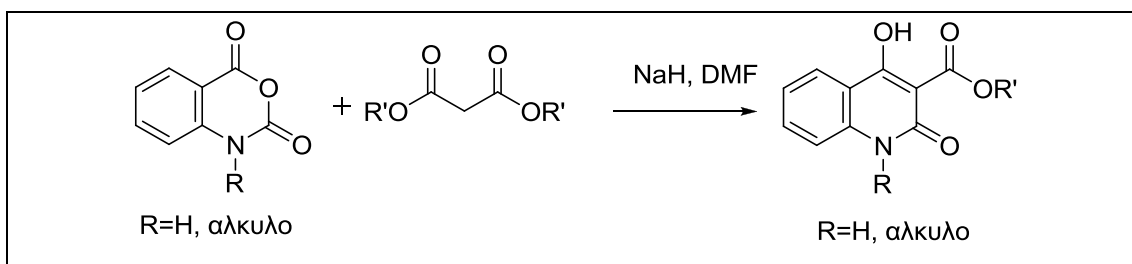
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΙΔΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΡΥΤΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΕΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ ⁽²⁵⁾

Species ^a	Alkaloid ^b
<i>Almeidea rubra</i>	<i>rel</i> -(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-7-Acetoxy-8-[(<i>E</i>)-3-hydroxy-3-methylbut-1-enyl]-4,8-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3- <i>b</i>]quinoline ^c 14 Isodutadrupine Isokokusagine ^c 17 Isoskimmianine ^c 18 Kokusagine 8
<i>Casimiroa pubescens</i>	Casimiroine
<i>Dictamnus albus</i>	Haplopine Robustine
<i>Esenbeckia almarillia</i>	<i>N</i> -Methyl-3,3-diprenylquinoline-2,4-dione 1
<i>Evodia lepta</i>	Dictamnine 74 Evolitrine 22
<i>Glycosmis arborea</i>	Acutifolin Glycocitlone C Isodictamnine 19 Iso-γ-fagarine 20
<i>Haplophyllum foliosum</i> and <i>H. pedicellatum</i>	(-)-Folipidine ^c 29
<i>Orixa japonica</i>	Edulinine γ-Fagarine 21 Isoplatydesmine Lunidonine Orixalone A ^c 4 Orixalone B ^c 5 Orixalone C ^c 6 (+)-Orixalone D ^c 7 Preskimmianine
<i>Sarcomelicope follicularis</i>	(-)-Sarcodifurine A ^c 23 (+)-Sarcodifurine B ^c 24
<i>Skimmia laureola</i>	(-)-Acetylribalinine ^c 2 (+)-Ribaliprenylene ^c 3
<i>Teclea natalensis</i>	Dictamnine 4,7-Dimethoxy-8-prenyloxyfuro[2,3- <i>b</i>]quinoline 13 Flindersiamine (+)-Tecleanatalensine A (= tecleoxine) 12 Tecleanatalensine B ^c 11
<i>Zanthoxylum beecheyanum</i> (= <i>Z. arnottianum</i>)	Flindersine 63 <i>N</i> -Methylatanine <i>N</i> -Methylflindersine 62 Toddaquinoline Zanthobungeanine Zanthodioline
<i>Zanthoxylum budrunga</i> (= <i>Z. rhetsa</i>)	γ-Fagarine <i>N</i> -Methylflindersine
<i>Zanthoxylum ekmanii</i>	Dictamnine Skimmianine 16
<i>Zanthoxylum integrifolium</i>	γ-Fagarine
<i>Zanthoxylum nitidum</i>	Haplopine

1.2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Η ύπαρξη πληθώρας μεθόδων σύνθεσης κινολινικών υβριδικών μορίων έχει διευρύνει τη χρήση τους ως φαρμακευτικές ενώσεις. Ιδιαίτερα οι υδροξυκινολινικοί εστέρες μπορούν να συντεθούν με ικανοποιητική απόδοση και αποτελούν το φαρμακοφόρο κέντρο σε ένα πλήθος φαρμακευτικών παραγόντων.

Η πιο κοινή μέθοδος σύνθεσης αναλόγων της 4-υδροξυκινολινονης περιλαμβάνει την αντίδραση C-ακυλίωσης ενός μηλονικού διεστέρα από τον ισατοϊκό ανυδρίτη ή N-αλκυλο-ισατοϊκό ανυδρίτη (Σχήμα 14).⁽²⁶⁾ Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη βάση, που δρα αποτελεσματικά και στην αλκυλίωση του ισατοϊκού ανυδρίτη και την επακόλουθη αποπρωτονίωση του μηλονικού, είναι το υδρίδιο του νατρίου (NaH) σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) ή N,N-διμεθυλοακεταμίδιο (DMAc) σε αυξημένες θερμοκρασίες (>120°C).

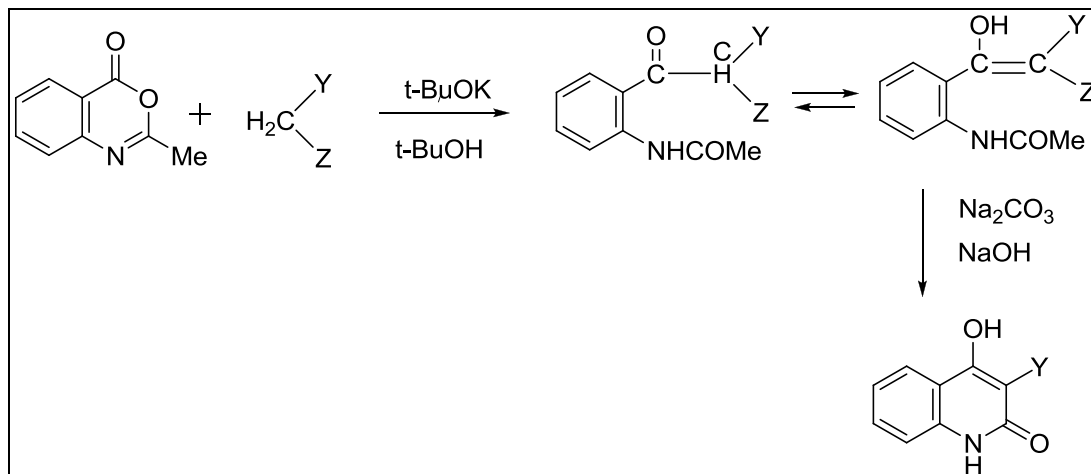


ΣΧΗΜΑ 14 : ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ 4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΙΣΑΤΟΪΚΟ ΑΝΥΔΡΙΤΗ

Οι συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται η διαδικασία, αν και αποτελεσματικές σε μικρή κλίμακα, δημιουργούν επιφυλάξεις όσον αφορά την ασφάλεια όταν πρόκειται για εφαρμογή σε μεγαλύτερη κλίμακα. Πιο συγκεκριμένα, σε εφαρμογή της μεθόδου σε μεγάλη κλίμακα είναι ανησυχητική η έκλυση θερμότητας, η ταχεία απελευθέρωση αερίου υδρογόνου κατά την αποπρωτονίωση καθώς και η ίδια η φύση του υδριδίου του νατρίου καθώς αποτελεί πυροφορικό αντιδραστήριο.⁽²⁷⁾

Μία ακόμη μέθοδος σύνθεσης υποκατεστημένων 4-υδροξυ-2-κινολινονών χρησιμοποιεί ως ακυλιωτικό μέσο τη 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-ονη παρουσία t-

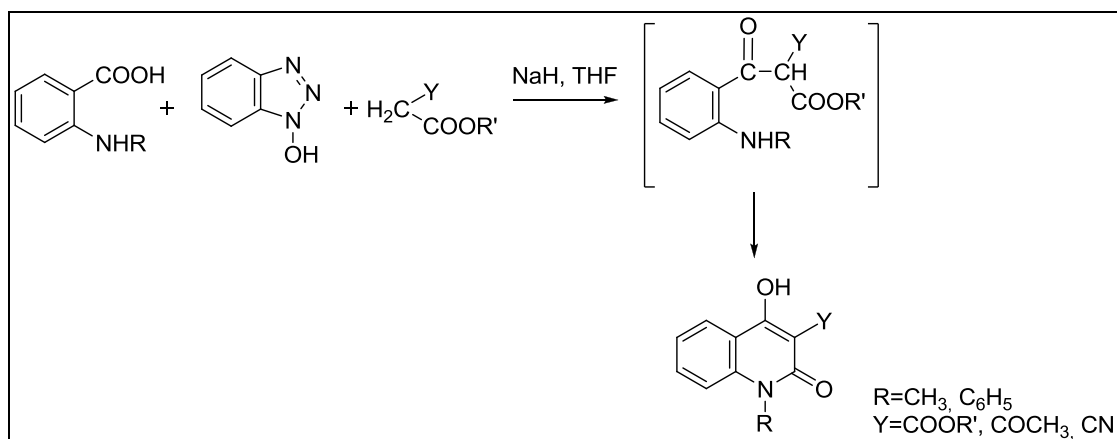
βουτοξειδίου του καλίου σε διαλύτη *t*-βουτανόλη, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (Σχήμα 15).



ΣΧΗΜΑ 15 : ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΟΞΑΖΙΝΟΝΗ

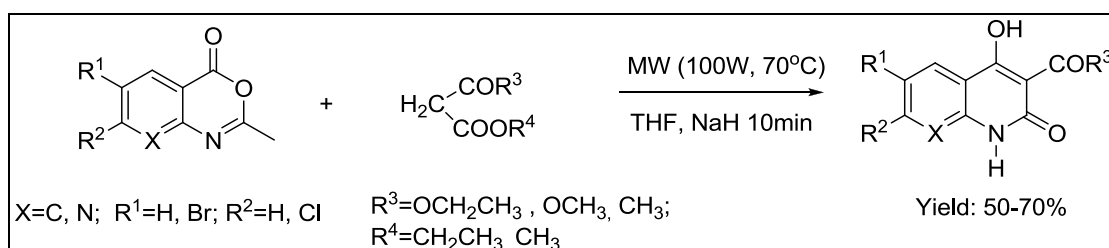
Η κυκλοποίηση του ενδιάμεσου προϊόντος C-ακυλίωσης πραγματοποιείται σε βασικό περιβάλλον, παρουσία ανθρακικού νατρίου (Na_2CO_3) και υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου (NaOH).⁽²⁸⁾

Επέκταση της παραπάνω μεθόδου αποτελεί η μέθοδος κατά την οποία ως ακυλιωτικό μέσο χρησιμοποιείται ο ενεργός βενζοτρίαζολυλ-εστέρας N-υποκατεστημένων ανθρανιλικών οξέων (Σχήμα 16).⁽²⁹⁾



ΣΧΗΜΑ 16 : ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ Ν-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΑ ΑΝΘΡΑΚΙΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

Πρόσφατα, η ερευνητική μας ομάδα ανέπτυξε μεθοδολογία σύνθεσης 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας (Σχήμα 17). Η μέθοδος αυτή αποτελεί βελτίωση και επέκταση της παλαιότερης μεθόδου σύνθεσης που χρησιμοποιεί βενζοξαζινόνες ως ακυλιωτικά μέσα. Συγκεκριμένα, με τη νέα προσέγγιση οι 3-υποκατεστημένες-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνες και ναφθυριδιν-2-όνες παρασκευάζονται σε ένα βήμα, από την αντίδραση των αντίστοιχων βενζοξαζινονών υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας, σε πολύ μικρό χρόνο αντίδρασης και σε πολύ καλές αποδόσεις (70% ,52%, 51%, 66% αντίστοιχα).⁽³⁰⁾

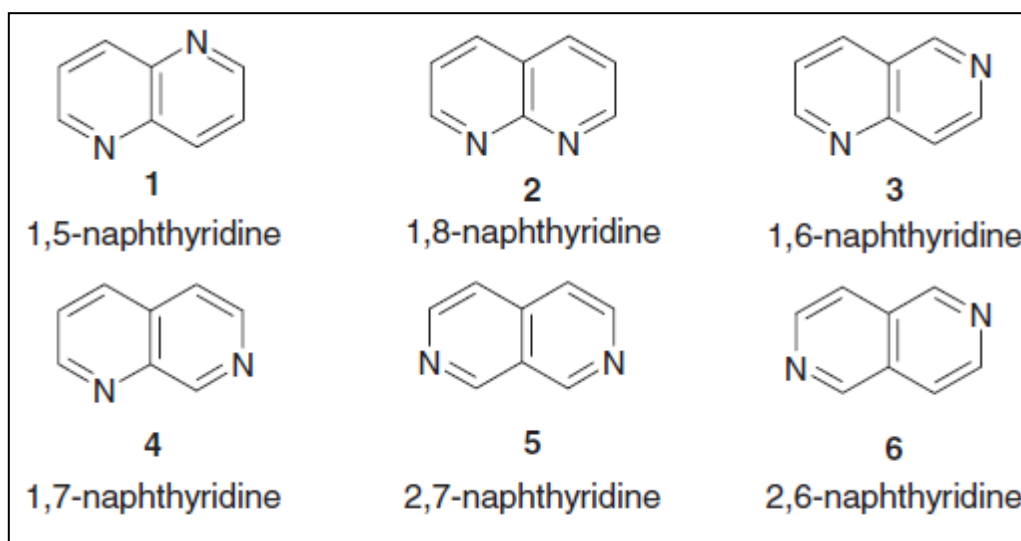


ΣΧΗΜΑ 17: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΣΕ ΕΝΑ ΒΗΜΑ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

1.3 ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ

1.3.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

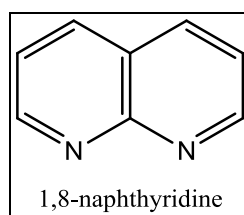
Από τα έξι ισομερή των πυριδοπυριδινών, όπως φαίνονται στην Εικόνα 5, η 1,8-ναφθυριδινόνη και τα παράγωγα της είναι αυτά που έχουν μελετηθεί περισσότερο την τελευταία δεκαετία. Η συγκεκριμένη κατηγορία ενώσεων έχει απομονωθεί από φυσικές ουσίες και παρουσιάζει ποικίλη βιολογική δράση.⁽³¹⁾⁽³²⁾



ΕΙΚΟΝΑ 5 : ΙΣΟΜΕΡΗ ΤΩΝ ΠΥΡΙΔΟΠΥΡΙΔΙΝΩΝ (32)

1.3.2 ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Τα παράγωγα των ναφθυριδινονών έχουν αποκτήσει αξιόλογο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς η βασική δομή της 1,8-ναφθυριδινόνης βρίσκεται σε πλήθος παραγώγων που έχουν απομονωθεί από φυσικές ουσίες και παρουσιάζουν ποικίλες βιολογικές δράσεις.



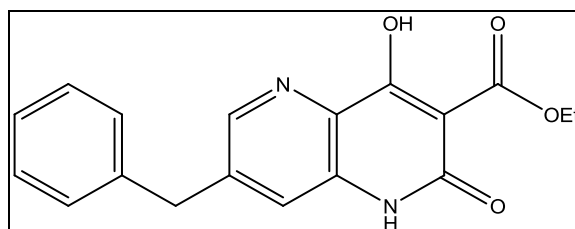
ΣΧΗΜΑ 18 : ΒΑΣΙΚΗ ΔΟΜΗ 1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ

ΑΝΤΙΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Έρευνες έχουν δείξει ότι κάποια ναφθυριδικά παράγωγα παρουσιάζουν *in vitro* αντιβακτηριακές ιδιότητες ενάντια σε μικροοργανισμούς όπως *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* και *Bacillus cereus* καθώς και ενάντια σε βακτήρια όπως *Klebsiella aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Vibrio fischeri*, *Corynebacterium rubrum*, *Staphylococcus albus* και *Proteus vulgaris*. Μάλιστα κάποια παράγωγα παρείχαν και πιθανή αντιμυκητιακή δράση.⁽³³⁾

ΑΝΤΙ-ΗΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

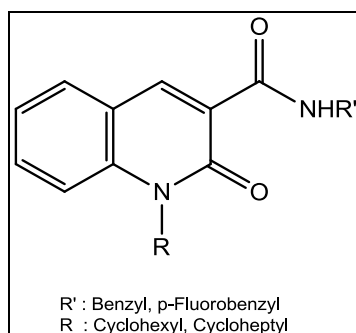
Έχει διερευνηθεί η δραστηριότητα της δομής νέων σύνθετων μορίων που αποτελούνται από κάποιο μόριο ναφθυριδινόνης. Συγκεκριμένα, η 7-βενζυλ-4-υδροξυναφθυριδινόνη αποδεικνύεται ότι είναι μία πιθανή εναρκτήρια ένωση για την ανάπτυξη φαρμακευτικών ενώσεων που θα αναστέλλουν τη δράση της HIV ιντεγκράσης για ενδεχόμενη αντιμετώπιση του ιού HIV.⁽³⁴⁾



ΣΧΗΜΑ 19 : ΔΟΜΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ ΜΕ ΑΝΤΙ-ΗΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

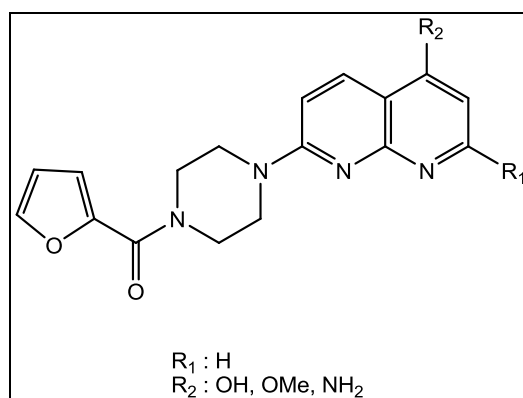
Προκαταρκτικές μελέτες έδειξαν *in vitro* αντικαρκινική δράση των ναφθυριδινονών. Συγκεκριμένα, κάποια παράγωγα με αμινοαλκυλική αλυσίδα στη θέση 7 παρουσίαζαν μεγαλύτερη δραστηριότητα από τα αντίστοιχα με μεθυλική ομάδα στην ίδια θέση.⁽³⁵⁾ Επί πρόσθετα, σε πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί η ικανότητα ορισμένων αναλόγων (Σχήμα 20) να εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.⁽³⁶⁾



ΣΧΗΜΑ 20 : ΔΟΜΗ ΝΑΦΘΥΡΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

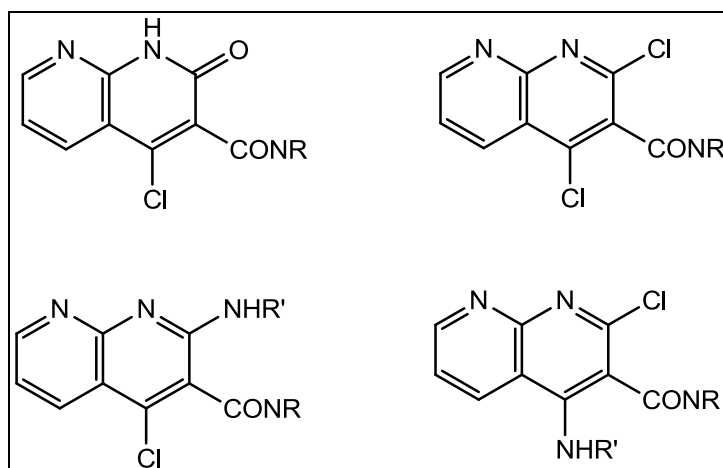
Τελευταίες έρευνες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης έδειξαν ότι κάποια ανάλογα των 1,8-ναφθυριδινονών με πολλαπλούς υποκαταστάτες στις θέσεις 2 και 7, παρουσιάζουν πιθανή αντιυπερτασική δράση.⁽³⁷⁾



ΣΧΗΜΑ 21 : ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ ΜΕ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΔΡΑΣΗ(32)

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΔΡΑΣΗ

Υπό το πρίσμα των φαρμακευτικών ιδιοτήτων, τα παράγωγα των 1,8-ναφθυριδινονών έχουν μελετηθεί για την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Μάλιστα υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν την συνδυασμένη αντιφλεγμονώδη και αντιεπιθετική δράση κάποιων παραγώγων τους (Σχήμα 22).⁽³⁸⁾

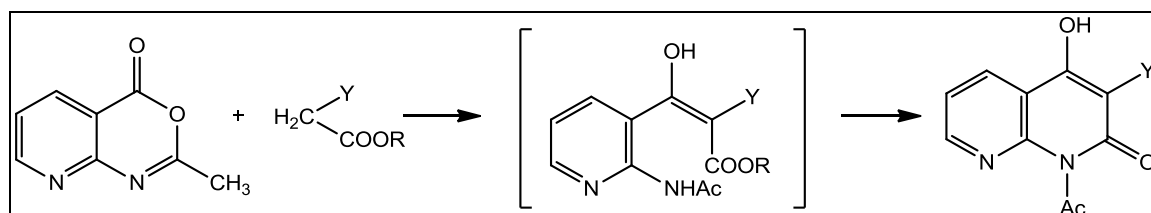


ΣΧΗΜΑ 22 : ΔΟΜΕΣ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΔΡΑΣΗ

1.3.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

Ως αποτέλεσμα προηγούμενης έρευνας από τα μέλη της εργαστηριακής μας ομάδας, δημιουργήθηκε μια καινοτόμα μέθοδος σύνθεσης που βασίζεται στην ίδια αρχή με τη σύνθεση κινολινονών από ένωση που περιέχει ενεργό μεθυλένιο.

Εν προκειμένω για την σύνθεση της 3-υποκατεστημενης-4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-όνης, το αρχικό αντιδραστήριο αποτέλεσε μια οξαζινόνη, η 2-μεθυλο-4H-πυριδοξαζιν-4-όνη. Η συγκεκριμένη συνθετική μέθοδος περιλαμβάνει την C-ακυλίωση μίας ένωσης ενεργού μεθυλενίου με την προαναφερθείσα οξαζινόνη, σε βασικό περιβάλλον. Τα ενδιάμεσα προϊόντα κυκλοποιούνται προς σχηματισμό της επιθυμητής ναφθυριδινόνης.

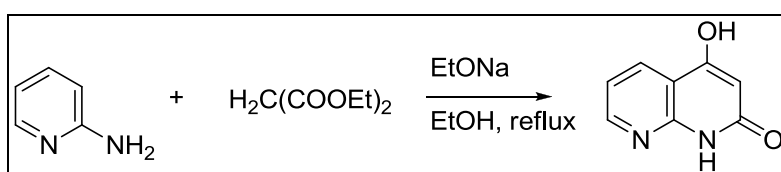


ΣΧΗΜΑ 23 : ΣΥΝΘΕΣΗ 1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΗ

Όπως φαίνεται και σχηματικά παραπάνω, ο ενεργός άνθρακας του μεθυλενίου πρακτικά καταλήγει ως ο 3-άνθρακας του ναφθυριδινικού δακτυλίου, διατηρώντας τους υποκαταστάτες του.⁽³⁹⁾ Βελτίωση και επέκταση της μεθόδου αυτής είναι η σύνθεση 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-ονών με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας (Σχήμα 17).

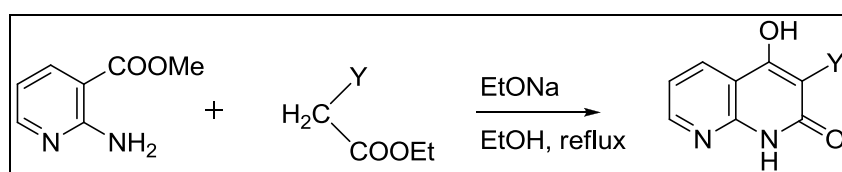
Μία ακόμη προσέγγιση στη σύνθεση αναλόγων των 1,8-ναφθυριδινονών αποτελεί η αντίδραση της 2-αμινοπυριδίνης και παραγώγων της με ενώσεις ενεργού μεθυλενίου.

Η συμπύκνωση της 2-αμινοπυριδίνης με μηλονικό διαιθυλεστέρα παρουσία βάσης παρέχει την 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-όνη, η οποία στη συνέχεια χρησιμοποιείται ως αρχικό αντιδρόν για τη σύνθεση υποκατεστημένων παραγώγων (Σχήμα 24).⁽³²⁾



ΣΧΗΜΑ 24 : ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ 2-ΑΜΙΝΟΠΥΡΙΔΙΝΗΣ ΠΡΟΣ 4-ΥΔΡΟΞΥ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗ

Η σύνθεση 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-ονών επιτυγχάνεται επίσης μέσω αντίδρασης N-ακυλίωσης του 2-αμινο-νικοτινικού αιθυλεστέρα από ενώσεις ενεργού μεθυλενίου, παρουσία βάσης (Σχήμα 25).⁽³⁶⁾



ΣΧΗΜΑ 25 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ ΑΠΟ 2-ΑΜΙΝΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑ

1.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

1.4.1 ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ (NMR)

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) είναι η χρησιμότερη φασματοσκοπική τεχνική μέθοδος που έχουν στη διάθεση του οι οργανικοί χημικοί. Είναι η πρώτη μέθοδος προς την οποία στρέφονται για άντληση πληροφοριών σχετικά με τον προσδιορισμό της δομής των μορίων.

1.4.1.1 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Ολόκληρη η λειτουργία της μεθόδου οφείλεται στην ύπαρξη πυρηνικού σπιν τόσο των πρωτονίων (^1H) καθώς και του πυρήνα του άνθρακα (^{13}C). Τα πυρηνικά σπιν των μαγνητικών πυρήνων προσανατολίζονται, απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, κατά τυχαίο τρόπο. Όταν όμως ένα δείγμα που περιέχει αυτούς τους πυρήνες τοποθετηθεί ανάμεσα στους πόλους ενός ισχυρού μαγνήτη, οι πυρήνες αποκτούν συγκεκριμένους προσανατολισμούς, όπως ακριβώς και η βελόνα της πυξίδας. Ένας περιστρεφόμενος πυρήνας ^1H ή ^{13}C μπορεί να αποκτήσει τέτοιο προσανατολισμό, ώστε το δικό του εξαιρετικά μικρό μαγνητικό πεδίο είτε να διαταχθεί παράλληλα είτε αντιπαράλληλα προς το εξωτερικό πεδίο. Οι δυο προσανατολισμοί δεν έχουν την ίδια ενέργεια και συνεπώς δεν είναι εξίσου πιθανοί. Ο παράλληλος προσανατολισμός είναι κατά τι χαμηλότερης ενέργειας, ευνοώντας σχετικά αυτήν την κατάσταση του σπιν έναντι του αντιπαράλληλου προσανατολισμού.

Αν οι προσανατολισμένοι πυρήνες ακτινοβοληθούν τώρα με κατάλληλης συχνότητας ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, λαμβάνει χώρα απορρόφηση ενέργειας και η κατάσταση υψηλότερης ενέργειας (ανάστροφη σπιν). Όταν πραγματοποιηθεί αυτή η αναστροφή, λέγεται ότι οι πυρήνες έχουν συντονιστεί με την εφαρμοζόμενη ακτινοβολία, εξ ου και ο όρος πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός.

Η ακριβής συχνότητα που απαιτείται για το συντονισμό εξαρτάται από την ισχύ του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και από το είδος του πυρήνα. Αν χρησιμοποιηθεί

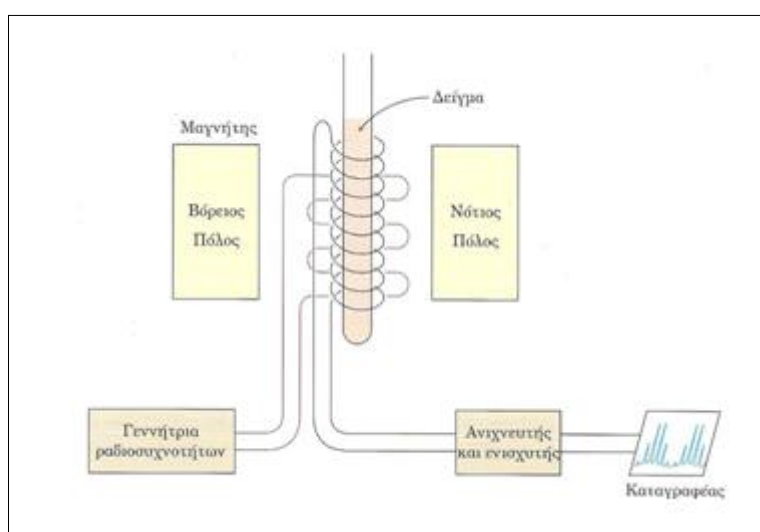
πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο, η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δυο καταστάσεων σπιν είναι μεγάλη, οπότε απαιτείται ακτινοβολία υψηλότερης συχνότητας (υψηλότερης ενέργειας) για να επιτευχθεί αναστροφή του σπιν. Αν χρησιμοποιηθεί ασθενέστερο μαγνητικό πεδίο, απαιτείται λιγότερη ενέργεια για να πραγματοποιηθεί η αναστροφή.

Στην πράξη, χρησιμοποιούνται μερικές φορές υπεραγώγιμοι μαγνήτες που δημιουργούν εξαιρετικά ισχυρά πεδία, μέχρι 14,1 tesla (T), αν και συνήθως χρησιμοποιούνται πεδία μεταξύ 1,41 και 4,7 T. Σε μαγνητικό πεδίο 1,41 T απαιτείται η αποκαλούμενη ενέργεια ραδιοσυχνότητας (rf) γύρω στα 60 MHz, για να συντονίσει ένα πυρήνα ^1H ενώ για το συντονισμό ενός πυρήνα ^{13}C απαιτείται ενέργεια ραδιοσυχνότητας της τάξης των 15 MHz.

Οι πυρήνες ^1H και ^{13}C δεν είναι οι μόνοι που εκδηλώνουν το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Όλοι οι πυρήνες με περιττό αριθμό πρωτονίων (π.χ. ^1H , ^2H , ^{14}N , ^{19}F , ^{31}P) και όλοι οι πυρήνες με περιττό αριθμό νετρονίων, όπως ο ^{13}C , εκδηλώνουν μαγνητικές ιδιότητες. Μόνο οι πυρήνες με άρτιο αριθμό πρωτονίων και νετρονίων (^{12}C , ^{16}O) δεν προξενούν μαγνητικά φαινόμενα.

1.4.1.2 ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ NMR

Η λειτουργία ενός τυπικού φασματομέτρου NMR απεικονίζεται στην Εικόνα 6.



ΕΙΚΟΝΑ 6 : ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΟΥ NMR

Ένα οργανικό δείγμα διαλύεται στον κατάλληλο διαλύτη (συνήθως δευτεριωμένο χλωροφόρμιο, CDCl_3) και τοποθετείται σε ένα λεπτό γυάλινο σωλήνα, ανάμεσα στους πόλους ενός μαγνήτη. Το ισχυρό μαγνητικό πεδίο αναγκάζει τους πυρήνες του ^1H και του ^{13}C να ευθυγραμμιστούν με κάποιον από τους δύο δυνατούς προσανατολισμούς και το δείγμα ακτινοβολείται με ενέργεια rf. Εάν η συχνότητα αυτής της ακτινοβολίας παραμένει σταθερή, ενώ η ισχύς του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου μεταβάλλεται, κάθε πυρήνας συντονίζεται σε ελαφρώς διαφορετική ισχύ πεδίου. Ένας ευαίσθητος ανιχνευτής καταγράφει την απορρόφηση της ενέργειας rf και στη συνέχεια το ηλεκτρονικό σήμα εμφανίζεται ως κορυφή στον καταγράφέα. ⁽⁴⁰⁾

1.4.1.3 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ NMR

Αναμφισβήτητα, οι σημαντικότερες χημικές εφαρμογές της φασματοσκοπίας NMR πρωτονίου είναι η ταυτοποίηση και η διευκρίνιση της δομής των οργανομεταλλικών και βιοχημικών μορίων.

Ένα φάσμα NMR είναι σπάνια αρκετό για πλήρη ταυτοποίηση μιας οργανικής ένωσης. Παρέχει παρόλ' αυτά ένα ικανοποιητικό πρώτο δείγμα για την εξέλιξη μιας συνθετικής διαδικασίας ή για την καθαρότητα ενός προϊόντος. Ωστόσο, σε συνδυασμό με άλλες παρατηρήσεις, όπως φάσματα μαζών, υπέρυθρου και υπεριώδους και στοιχειακή ανάλυση, το NMR αποτελεί ένα απαραίτητο και αποτελεσματικό μέσο για το χαρακτηρισμό καθαρών ουσιών.

Επί πρόσθετα, ένα μοναδικό χαρακτηριστικό των φασμάτων NMR είναι η άμεση αναλογία μεταξύ των εμβαδών των κορυφών και του αριθμού των πυρήνων, που ευθύνονται για την κορυφή. Κατά συνέπεια, ένας ποσοτικός προσδιορισμός μια συγκεκριμένης ένωσης δεν απαιτεί καθαρά δείγματα για βαθμονόμηση. Έτσι εάν μια αναγνωρίσιμη κορυφή για ένα από τα συστατικά του δείγματος δεν επικαλύπτεται από κορυφές άλλων συστατικών του δείγματος, το εμβαδόν της κορυφής αυτής μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της προσδιοριζόμενης ουσίας, υπό την προϋπόθεση ότι το εμβαδόν του σήματος ανά πρωτόνιο είναι γνωστό. Το μεγάλο κόστος των οργάνων, όμως, δεν επιτρέπει την

ευρύτερη εφαρμογή της φασματοσκοπίας NMR στην ποσοτική ανάλυση. Επιπλέον, η πιθανότητα επικάλυψης των κορυφών αυξάνει, όσο αυξάνει η πολυπλοκότητα του δείγματος.

Μια από τις χρήσιμες εφαρμογές του NMR είναι ο προσδιορισμός χαρακτηριστικών ομάδων. Αναφέρονται σχετικά σφάλματα στη περιοχή 1% έως 5%.

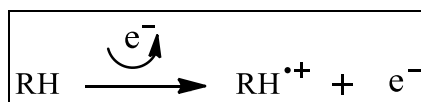
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή του NMR σε άλλους πυρήνες. Περισσότερα από 200 ισότοπα έχουν μαγνητικές ροπές και επομένως μπορούν να μελετηθούν με NMR. Στους πυρήνες που έχουν εξετασθεί περισσότερο περιλαμβάνονται οι : ^{31}P , ^{15}N , ^{19}F , ^2D , ^{11}B , ^{23}Na , ^{29}Si , ^{109}Ag , ^{199}Hg , ^{113}Cd και ^{207}Pb . Οι τρεις πρώτοι από αυτούς είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στα πεδία της οργανικής χημείας, βιοχημείας και βιολογίας.⁽⁴¹⁾

1.4.2 ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ (MS)

Στην απλούστερη εκδοχή της, η φασματομετρία μαζών είναι μια τεχνική μέθοδος μέτρησης της μάζας, και συνεπώς του μοριακού βάρους ενός μορίου.

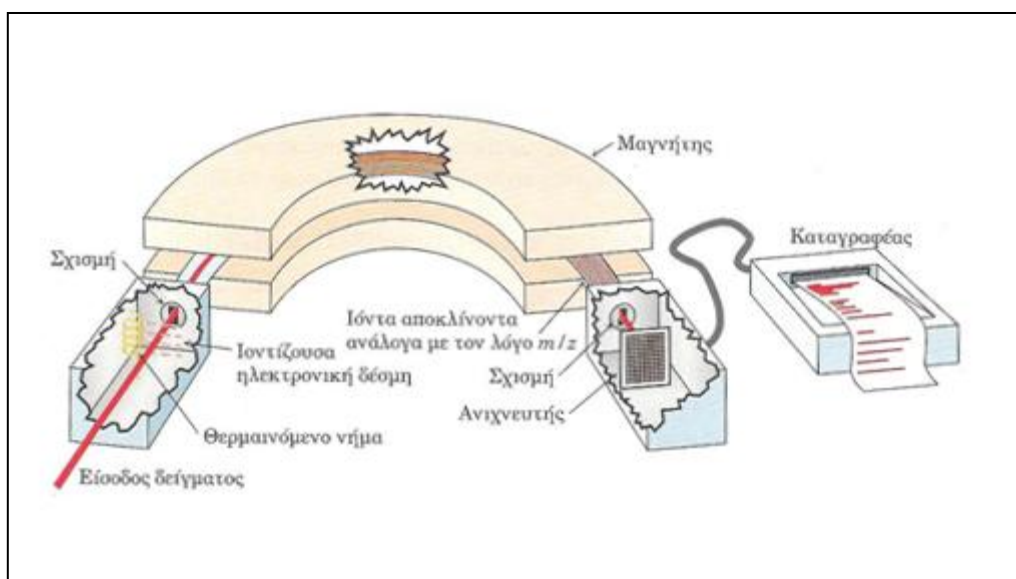
1.4.2.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ MS

Μια μικρή ποσότητα δείγματος εισάγεται στο φασματόμετρο, όπου βομβαρδίζεται με μια δέσμη ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας. Η ενέργεια της ηλεκτρονικής δέσμης μπορεί να ποικίλλει, αλλά συνήθως ανέρχεται σε 70 ηλεκτρονιοβόλτ (eV). Όταν ένα ηλεκτρόνιο υψηλής ενέργειας προσκρούσει σε κάποιο μόριο, εκτοπίζεται ένα ηλεκτρόνιο από την στιβάδα του σθένους του μορίου, δημιουργώντας μια κατιοντική ρίζα. Ονομάζεται κατιοντική επειδή το μόριο έχει απολέσει ένα ηλεκτρόνιο και έχει πλέον θετικό φορτίο, και ρίζα επειδή το μόριο διαθέτει περιττό αριθμό ηλεκτρονίων, όπως φαίνεται στο Σχήμα 26.



ΣΧΗΜΑ 26 : ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΚΑΤΙΟΝΤΙΚΗΣ ΡΙΖΑΣ

Ο βομβαρδισμός με ηλεκτρόνια μεταφέρει τόσο μεγάλη ποσότητα ενέργειας στο μόριο, ώστε οι περισσότερες κατιοντικές ρίζες θραυσματοποιούνται μετά το σχηματισμό τους: προκύπτουν έτσι μικρά θραύσματα, μερικά από τα οποία έχουν θετικό φορτίο, ενώ μερικά είναι ηλεκτρικώς ουδέτερα. Τα θραύσματα διέρχονται στη συνέχεια διαμέσου ενός καμπύλου σωλήνα που υφίσταται την επίδραση ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου, το οποίο τα εκτρέπει ανάλογα με το λόγο της μάζας προς το φορτίο τους (m/z). Τα ουδέτερα θραύσματα δεν επηρεάζονται από το μαγνητικό πεδίο και χάνονται στα τοιχώματα του σωλήνα, αλλά τα θετικώς φορτισμένα θραύσματα ταξινομούνται μέσω ενός ανιχνευτή (detector), ο οποίος τα καταγράφει ως κορυφές στις διάφορες τιμές m/z . Δεδομένου ότι ο αριθμός των φορτίων z σε κάθε ιόν είναι συνήθως 1, η τιμή m/z του κάθε ιόντος είναι απλώς η μάζα m . Το φάσμα μιας ένωσης παριστάνεται συνήθως ως γράφημα, με τη μάζα (τιμές m/z) στον άξονα των x και την ένταση (αριθμός ιόντων δεδομένης τιμής m/z που φθάνουν στον ανιχνευτή) στον άξονα των y . Στην υψηλότερη κορυφή, που αποκαλείται βασική κορυφή, αποδίδεται αυθαίρετα ένταση 100%.



ΕΙΚΟΝΑ 7 : ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ MS(40)

1.4.2.2 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ MS

Μία από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες εφαρμογές της φασματομετρίας μαζών είναι η ταυτοποίηση καθαρών ενώσεων. Το φάσμα μαζών μιας καθαρής ένωσης παρέχει μια ποικιλία πληροφοριών χρήσιμων για την ταυτοποίηση της. Η πρώτη

είναι το μοριακό βάρος και η δεύτερη ο μοριακός της τύπος. Το φασματοόμετρο μαζών είναι το ιδανικό εργαλείο για τον προσδιορισμό του μοριακού βάρους ενώσεων που παρέχουν μοριακό ιόν ή ένα πρωτονιωμένο ή αποπρωτονιωμένο μοριακό ιόν.

Από τις σημαντικότερες εφαρμογές της φασματομετρίας μαζών είναι η διευκρίνιση της δομής οργανικών και βιολογικών μορίων, καθώς και ο προσδιορισμός του μοριακού βάρους των πεπτιδίων, των πρωτεϊνών και των ολιγονουκλεοτιδίων. Επί πρόσθετα, είναι δυνατός ο προσδιορισμός της αλληλουχίας των αμινοξέων σε δείγματα πολυπεπτιδίων και πρωτεϊνών.

Η φασματομετρία μάζας βρίσκει ευρεία εφαρμογή και στην ιατρική. Χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση φαρμακευτικών ουσιών καθώς και των μεταβολιτών τους στο αίμα, στα ούρα και στο σάλιο. Επίσης κατά τη χειρουργική διαδικασία, είναι δυνατή η παρακολούθηση των αερίων στην εκπνοή των ασθενών.

Επί πρόσθετα, με τη μέθοδο του MS γίνεται ο έλεγχος παρουσίας φαρμακευτικών ουσιών στο αίμα των καθαρόαιμων αλόγων των ιπποδρομιών καθώς και αθλητών που συμμετέχουν στους Ολυμπιακούς Αγώνες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 : ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑΣ ΜΑΖΩΝ ⁽⁴¹⁾

1.	Διευκρίνιση δομής οργανικών και βιολογικών μορίων
2.	Προσδιορισμός μοριακού βάρους πεπτιδίων, πρωτεϊνών και ολιγονουκλεοτιδίων
3.	Αναγνώριση των συστατικών χρωματογραφημάτων λεπτής στιβάδας και σθένους
4.	Προσδιορισμός αλληλουχίας των αμινοξέων σε δείγματα πολυπεπτιδίων και πρωτεϊνών
5.	Ανίχνευση και αναγνώριση ουσιών που διαχωρίζονται με χρωματογραφία και ηλεκτροφόρηση σε τριχοειδές
6.	Ταυτοποίηση φαρμακευτικών ουσιών και των μεταβολιτών τους στο αίμα, στα ούρα και στο σάλιο
7.	Παρακολούθηση αερίων στην εκπνοή ασθενών κατά τη διάρκεια της εγχείρησης
8.	Έλεγχος παρουσίας φαρμακευτικών ουσιών στο αίμα καθαρών αλόγων και αθλητών Ολυμπιάδων
9.	Χρονολόγηση αρχαιολογικών δειγμάτων
10.	Ανάλυση σωματιδίων αερολυμάτων
11.	Προσδιορισμός υπολειμμάτων εντομοκτόνων στα τρόφιμα
12.	Παρακολούθηση οργανικών πτητικών ουσιών στα αποθέματα ύδατος

1.5 ΣΚΟΠΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η σύνθεση νέων παραγώγων κινολινονών και ναφθυριδινονών. Οι συγκεκριμένες ομάδες ενώσεων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προς τη βιολογική τους δραστικότητα. Βασιζόμενοι σε προηγούμενη έρευνα της ερευνητικής μας ομάδας, θεωρήθηκε αναγκαία η επέκταση της γνώριμης μεθοδολογίας σύνθεσης.

Με τελικό στόχο την σύνθεση υβριδικών μορίων με βιολογική δράση, επιλέχθηκε ένα φαινολικό οξύ και συγκεκριμένα το p-κουμαρικό οξύ το οποίο προσδέθηκε στα κατάλληλα αμινοαμίδια των κινολινονών. Αρχικά, για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση κρίθηκε απαραίτητη η ενεργοποίηση του οξέος με την μορφή ενεργού εστέρα, και στη συνέχεια η αντίδραση του με μόρια κινολινονών.

Οι κινολιόνες και οι ναφθυριδιόνες προσέφεραν μόρια με εύκολη συνθετική διαδικασία και σχετικά καλές αποδόσεις. Οι αλειφατικές αμίνες, που προσδένονταν ως υποκαταστάτες στην βασική δομή των μορίων, αποτέλεσαν χρήσιμη βάση για επέκταση του σχεδιασμού της σύνθεσης. Εκμεταλλευόμενοι το αμιδικό ή υδροξυλιακό άκρο, συντέθηκαν κάποια πολύ ενδιαφέροντα υβριδικά μόρια.

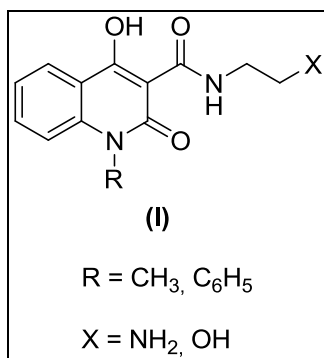
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ
ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

2.1 ΝΕΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

2.1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

Ως συνέχεια και επέκταση προηγούμενης ερευνητικής εργασίας που πραγματοποιήθηκε από την ερευνητική μας ομάδα με αντικείμενο το σχεδιασμό, τη σύνθεση και την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης νέων αναλόγων των κινολινονών, στην παρούσα διπλωματική εργασία παρασκευάστηκαν νέα μόρια με στόχο τη μελέτη της σχέσης δομής-βιολογικής δράσης.

Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα προηγούμενης ερευνητικής εργασίας, έδειξαν ότι τα καρβοξαμίδια της N-μεθυλο- και της N-φαινυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης της μορφής (I) (Σχήμα 27) εμφανίζουν αξιόλογη συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, όπως αυτές προσδιορίστηκαν με *in vitro* δοκιμασίες.⁽¹⁶⁾⁽⁴²⁾



ΣΧΗΜΑ 27 : ΚΙΝΟΛΙΝΙΚΑ ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΑ

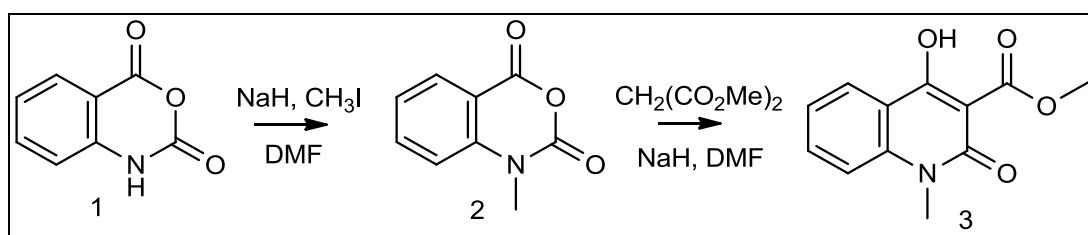
Με βάση τα ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα, στόχο της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε αρχικά η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός δομής και η αξιολόγηση της βιολογικής δράσης ενός νέου καρβοξαμιδίου της N-μεθυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης χρησιμοποιώντας την σερινόλη [2-αμινο-1,3-προπανοδιόλη, H₂NCH(CH₂OH)₂] ως πρωτοταγή αμίνη.

Η σερινόλη ανήκει στην κατηγορία των διαλκοολαμινών και είναι δομικό ανάλογο της γλυκερόλης. Στη φύση απαντάται σε προϊόντα μεταβολισμού μικροοργανισμών (σερινολιπίδια), τα οποία εμφανίζουν ενδιαφέρουσες βιολογικές δράσεις όπως κυτταροτοξικότητα και αντιβακτηριακή δράση.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

Η σερινόλη χρησιμοποιείται για τη σύνθεση κατιοντικών λιπιδίων για συστήματα μεταφοράς φαρμάκων όπως επίσης και νέων υλικών, πολυμερών και δενδριμερών, με ποικιλία εφαρμογών στη βιοϊατρική, τη χημεία και την τεχνολογία των υλικών.⁽⁴⁵⁾

Επίσης, στόχο της εργασίας αποτέλεσε και η σύνθεση δύο υβριδικών μορίων, τα οποία συνδυάζουν σε ένα μόριο το δομικό σκελετό της κινολινόνης και ενός φαινολικού οξέος (p-κουμαρικό οξύ) με στόχο τη διερεύνηση της βιολογικής τους δραστηριότητας.

Η σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων και των δύο κατηγοριών, απαιτεί αρχικά τη σύνθεση της 3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης (**3**), η οποία πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια, όπως φαίνεται στο Σχήμα 28.

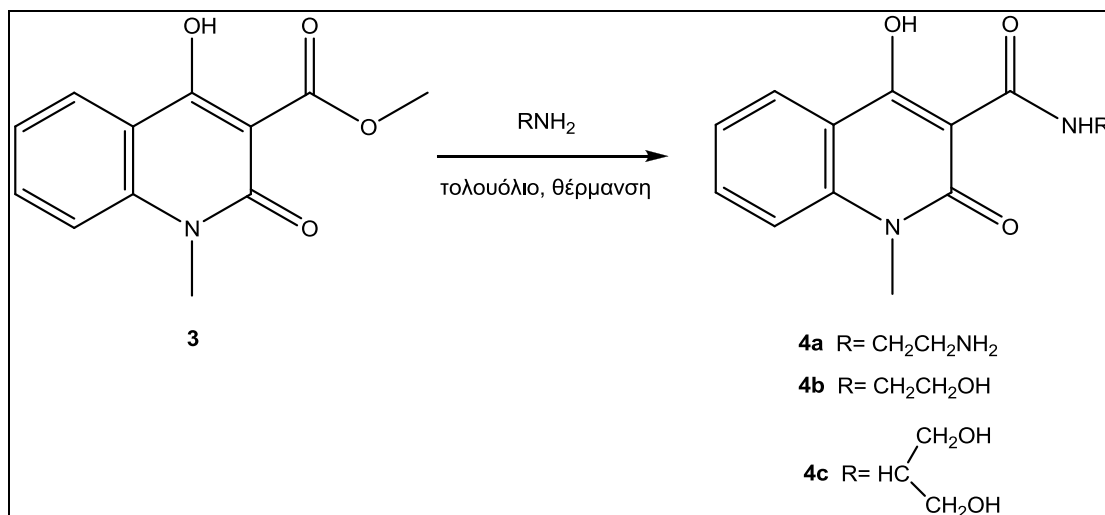


ΣΧΗΜΑ 28 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 3-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ

Αρχικά πραγματοποιήθηκε μεθυλίωση του ισατοϊκού ανυδρίτη (**1**), χρησιμοποιώντας ως βάση υδρίδιο του νατρίου σε διαλύτη DMF και μεθυλοϊωδίδιο ως αλκυλιωτικό μέσο. Ο N-μεθυλο-ισατοϊκός ανυδρίτης (**2**) ελήφθη μετά από ψύξη του διαλύματος και παραλαβή του ιζήματος με διήθηση σε απόδοση 89%. Η καθαρότητα της ένωσης **2** πιστοποιήθηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Τελικά το προϊόν χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο στάδιο.

Στη συνέχεια, ο N-μεθυλο-ισατοϊκός ανυδρίτης (**2**) έδρασε ως ακυλιωτικό μέσο για την C-ακυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα σε βασικό περιβάλλον. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε, όπως και προηγουμένως, χρησιμοποιώντας ως βάση υδρίδιο του νατρίου σε διαλύτη DMF. Η 3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνη (**3**) παραλήφθηκε με διήθηση, μετά από οξίνιση του διαλύματος, σε απόδοση 58% και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω επεξεργασία στο επόμενο στάδιο.

Το επόμενο στάδιο ήταν η σύνθεση των καρβοξαμιδίων **4a-4c**, όπως φαίνεται σχηματικά παρακάτω.



ΣΧΗΜΑ 29 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΩΝ ΚΑΡΒΟΞΑΜΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ

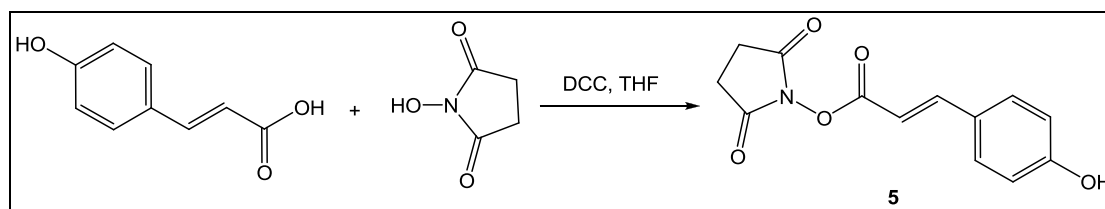
Η σύνθεση των μορίων **4a**, **4b** και **4c** πραγματοποιήθηκε με θέρμανση της 3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης (**3**), με τις αλειφατικές αμίνες αιθυλενοδιαμίνη, αιθανολαμίνη και σερινόλη, αντίστοιχα, σε διαλύτη άνυδρο τολουόλιο. Τα σχηματιζόμενα καρβοξαμίδια **4a** και **4c** είναι αδιάλυτα στο τολουόλιο, οπότε η παραλαβή τους ήταν απλή με διήθηση και έκπλυση με διαιθυλαιθέρα. Το καρβοξαμίδιο **4b**, παρελήφθη μετά από εκχύλιση με διχλωρομεθάνιο.

Τα προϊόντα **4a-4c** χαρακτηρίζονται από εύκολη διαδικασία σύνθεσης, άμεση παραλαβή του τελικού προϊόντος σε καθαρή μορφή (όπως πιστοποιείται από τη

φασματοσκοπία NMR) χωρίς να απαιτείται περαιτέρω καθαρισμός καθώς και ικανοποιητική απόδοση.

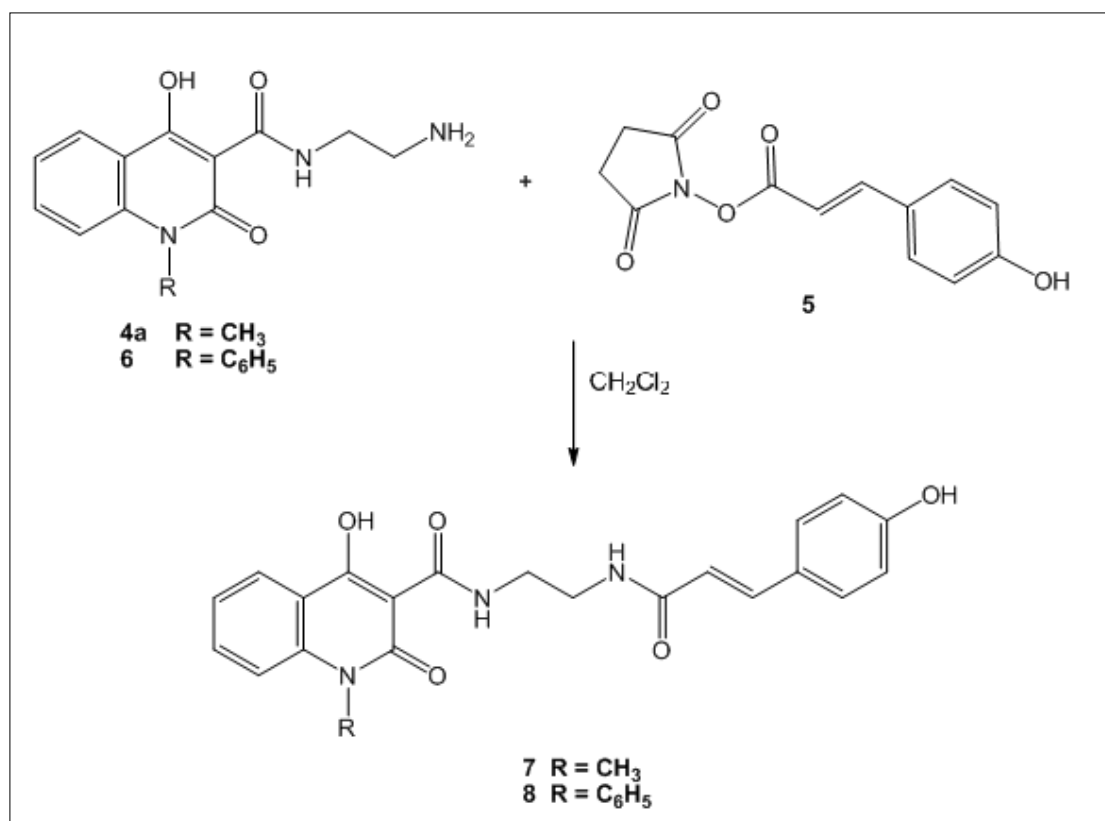
Στη συνέχεια, για τη σύνθεση των υβριδικών μορίων ήταν απαραίτητη η ενεργοποίηση του καρβοξυλίου του p-κουμαρικού οξέος με τη μορφή ενεργού εστέρα με N-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο. Ο σχηματισμός του ενεργού εστέρα με N-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο επιλέχθηκε γιατί οδηγεί σε ένα προϊόν σταθερό, το οποίο μπορεί να αποθηκευτεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ η ενεργοποίηση με σχηματισμό του αντίστοιχου ακυλοχλωριδίου απαιτεί την άμεση χρησιμοποίησή του καθώς τα ακυλο-χλωρίδια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην υδρόλυση.

Η σύνθεση του p-κουμαρικού-N-ηλεκτριμιδυλεστέρα (**5**) πραγματοποιήθηκε με αντίδραση μεταξύ του p-κουμαρικού οξέος και του N-υδροξυηλεκτριμιδίου, παρουσία δικυκλοεξυλοκαρβοδιμιδίου (DCC) ως αφυδατικού παράγοντα και σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF). Μετά το τέλος της αντίδρασης, απομακρύνεται με διήθηση η δικυκλοεξυλουρία (DCU) που έχει σχηματιστεί ως παραπροϊόν, το διήθημα εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση και, μετά από κατεργασία με διαιθυλαιθέρα και πετρελαϊκό αιθέρα, παραλαμβάνεται ο εστέρας **5** σε καθαρή στερεά μορφή.



ΣΧΗΜΑ 30 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ P-ΚΟΥΜΑΡΙΚΟΥ-N-ΗΛΕΚΤΡΙΜΙΔΥΛΕΣΤΕΡΑ

Η σύνθεση των νέων υβριδικών μορίων **7** και **8**, πραγματοποιείται με την αντίδραση μεταξύ των καρβοξαμιδίων **4a** ή **6** και του ενεργού εστέρα του p-κουμαρικού οξέος **5**, σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο (Σχήμα 31). Τα τελικά προϊόντα **7** και **8** παραλαμβάνονται σε καθαρή μορφή μετά από εκχύλιση και καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης.



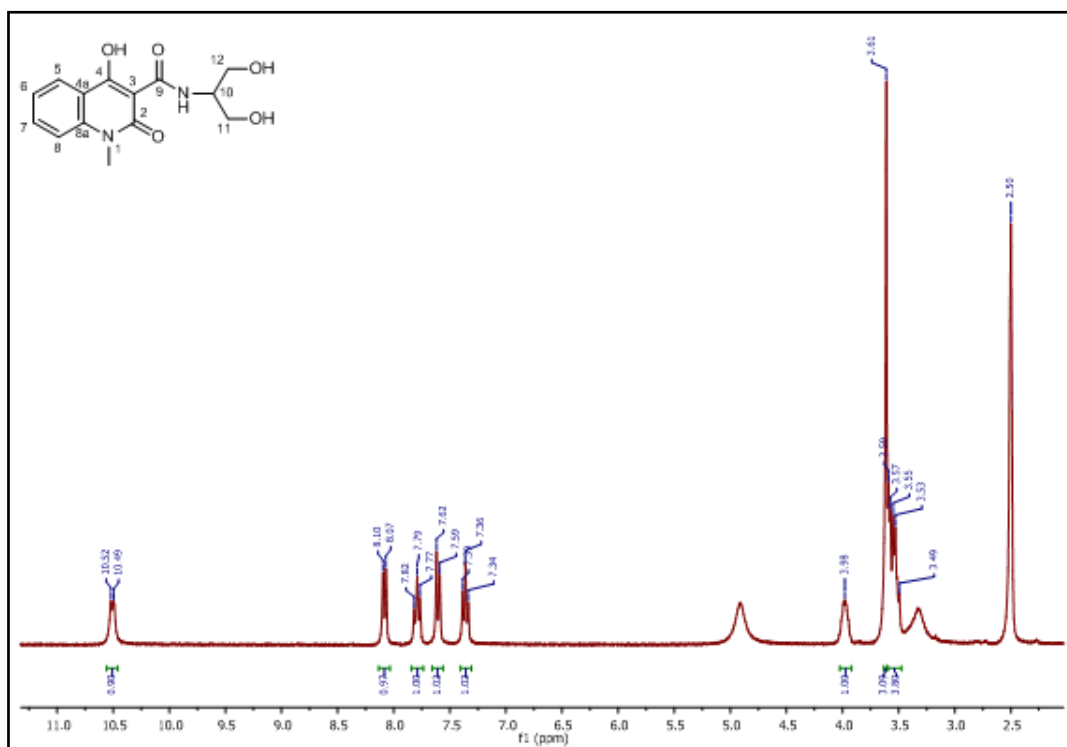
ΣΧΗΜΑ 31 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

2.1.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΝΕΩΝ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

Ο χαρακτηρισμός της δομής των νέων ενώσεων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και με φασματομετρία μάζας (MS).

Ξεκινώντας με βασικό εργαλείο τη μέθοδο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού επετεύχθη ο χαρακτηρισμός της δομής των νεοσυντιθέμενων ενώσεων, με σκοπό την περαιτέρω επεξεργασία τους για την σύνθεση «υβριδικών» αναλόγων.

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4c



ΕΙΚΟΝΑ 8 : ΦΑΣΜΑ ¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4C

Το φάσμα ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHZ) της ένωσης 4c (Εικόνα 8) χαρακτηρίζεται από μια διπλή κορυφή στα 10.51 ppm με σταθερά σύζευξης J ίση με 9Hz, η οποία ολοκληρώνεται για 1 υδρογόνο και αποδίδεται στο πρωτόνιο του αζώτου (-NH).

Οι κορυφές που παρατηρούνται μεταξύ 8.5 και 7.0 ppm αποδίδονται σε αρωματικά πρωτόνια. Συγκεκριμένα, η διπλή κορυφή που παρατηρείται στα 8.09 ppm έχει σταθερά σύζευξης ίση με 9 Hz και αποδίδεται το πρωτόνιο της θέσης 5-H του ετεροκυκλικού δακτυλίου. Η πολλαπλότητα της κορυφής οφείλεται στη σύζευξη του πρωτονίου στην θέση 5-H με τα πρωτόνια στις θέσεις 6-H και 7-H του αρωματικού δακτυλίου. Η τριπλή κορυφή στα 7.79 ppm έχει σταθερά σύζευξης 7.7 Hz και αποδίδεται το H στη θέση 8-H. Η διπλή κορυφή στα 7.61 με σταθερά σύζευξης 7.8 Hz αποδίδεται στο πρωτόνιο στη θέση 7-H και η πολλαπλότητα οφείλεται σε σύζευξη με τα υδρογόνα στις θέσεις 6-H και 8-H του δακτυλίου. Η τριπλή κορυφή στη θέση 7.36 ppm αποδίδεται στο ηλεκτρόνιο της θέσης 6-H και έχει σταθερά σύζευξης ίση με 7.5 Hz. Δεδομένου ότι η σύζευξη είναι μια αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ γειτονικών ομάδων πρωτονίων, καθίσταται δυνατό να διακριθούν ποιες πολλαπλές κορυφές σχετίζονται μεταξύ τους. Εάν οι πολλαπλές

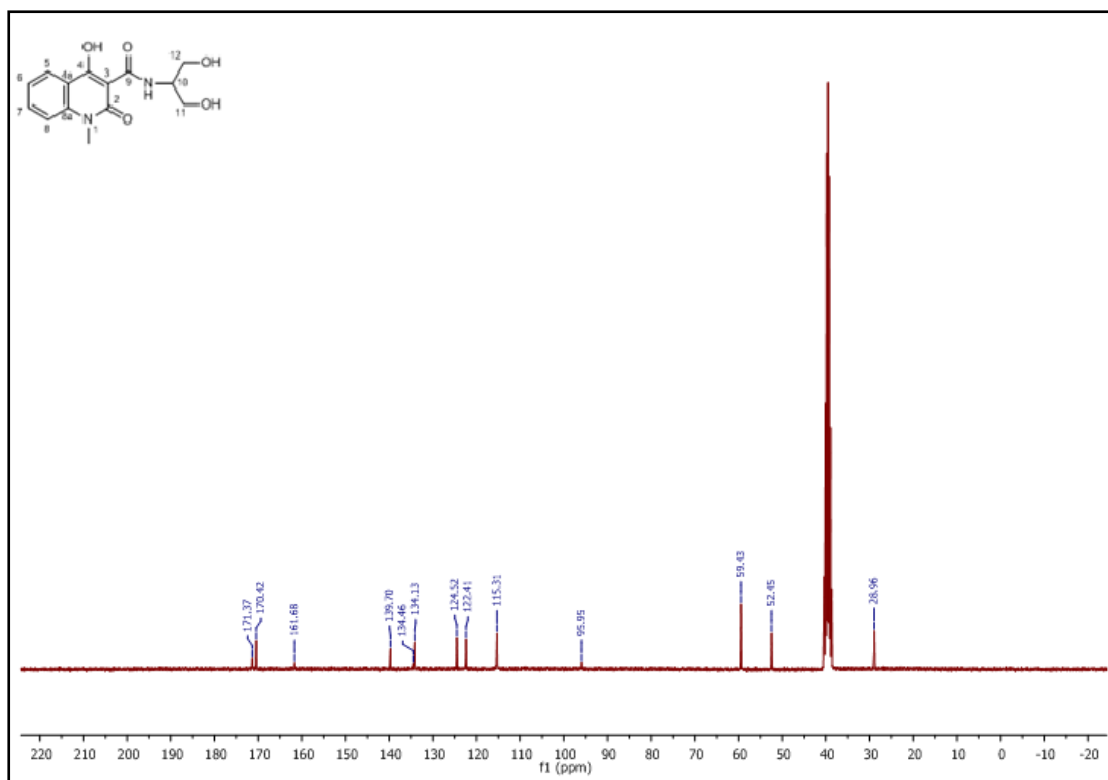
κορυφές έχουν ίδια σταθερά σύζευξης είναι πολύ πιθανό να συσχετίζονται, και συνεπώς τα πρωτόνια που προκαλούν αυτές τις πολλαπλές κορυφές να βρίσκονται σε γειτονικές θέσεις στο μόριο.⁽⁴⁰⁾ Στο εν λόγω μόριο παρατηρείται ότι οι σταθερές σύζευξης των αρωματικών υδρογόνων κυμαίνονται μεταξύ 7.5 και 7.8 Hz με εξαίρεση το υδρογόνο στη θέση 5-H, απόκλιση που δικαιολογείται λόγω της πολυπλοκότητας του μορίου και της παρουσίας του υδροξυλίου στη θέση 4-H του έτερου δακτυλίου.

Η κορυφή που παρουσιάζεται στα 3.99 ppm είναι μια πολλαπλή κορυφή (multiplet) η οποία αποδίδεται στο H-10 και ολοκληρώνεται για 1H. Η πολλαπλότητα της κορυφής οφείλεται στους γειτονικούς άνθρακες στις θέσεις 11 και 12, οι οποίοι συνδέονται με 2 υδρογόνα έκαστος καθώς και στο γειτονικό άζωτο με ένα μόριο υδρογόνου συνδεδεμένο σε αυτό.

Η απλή κορυφή στα 3.61 ppm ολοκληρώνεται για 3H και αποδίδεται στα υδρογόνα του μεθυλίου στη θέση 1 του δακτυλίου.

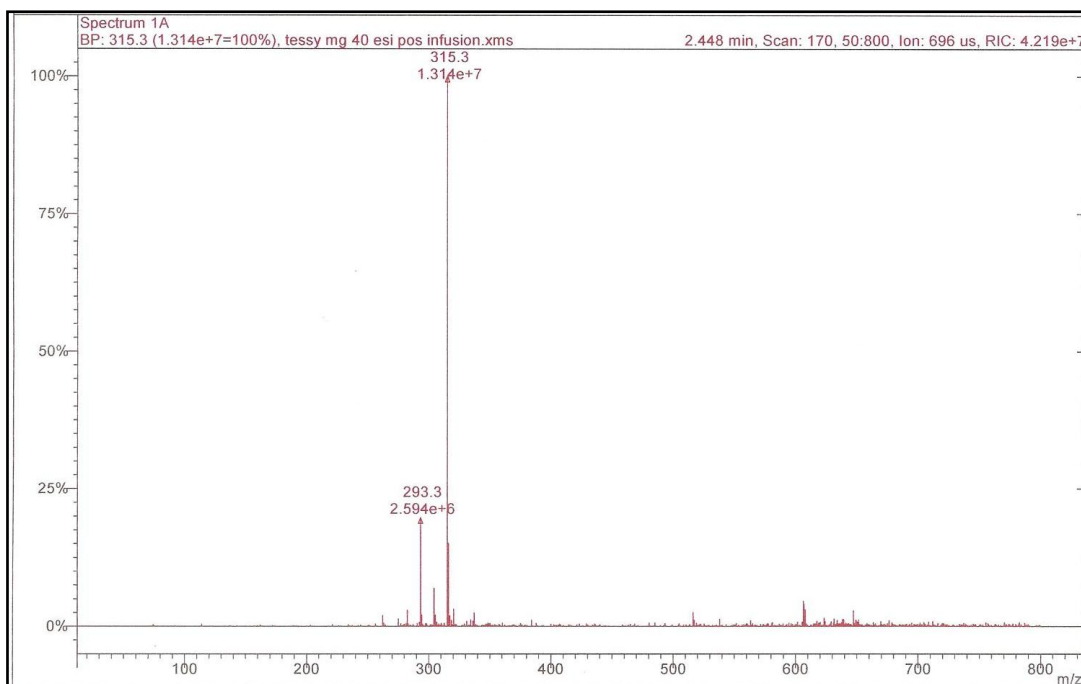
Οι δυο διπλές κορυφές στα 3.58 και 3.54 ppm που ολοκληρώνονται για 2H η καθεμιά, αποδίδονται στα υδρογόνα των ανθράκων στις θέσεις 11 και 12 και οι σταθερές σύζευξης τους είναι 4.5 και 5.4 Hz αντίστοιχα.

Τα υδροξύλια του μορίου είναι ιδιαίτερα ευκίνητα και υπάρχει συχνά το ενδεχόμενο της μη εμφάνισης τους στο φάσμα.



ΕΙΚΟΝΑ 9 : ΦΑΣΜΑ ^{13}C NMR (DMSO-D₆, 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ **4c**

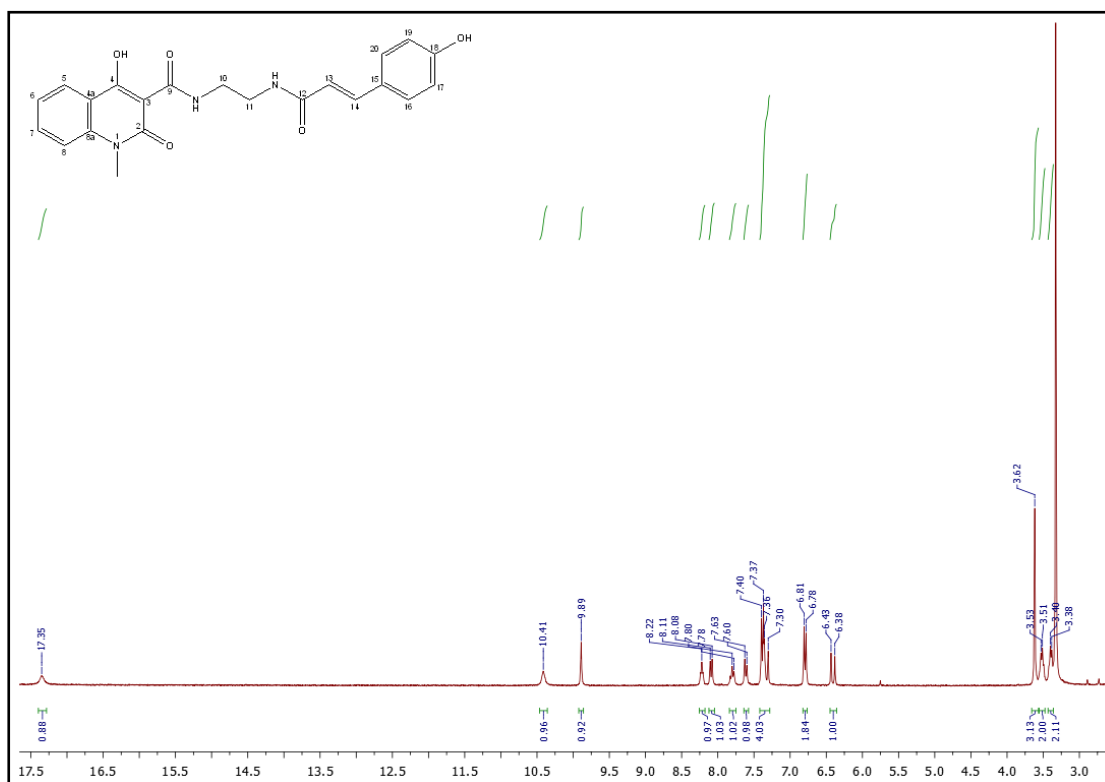
Για τον πλήρη χαρακτηρισμό της ένωσης απαιτείται και το φάσμα άνθρακα του μορίου. Έτσι, το φάσμα ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 75MHz) της ένωσης **4c** (Εικόνα 9) παρουσιάζει τους 12 άνθρακες του μορίου. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην περιοχή μεταξύ 139.72 και 115.32 ppm αποδίδονται οι αρωματικοί άνθρακες του δακτυλίου.



ΕΙΚΟΝΑ 10 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 4C

Στο φάσμα MS της ένωσης **4c** (Εικόνα 10) παρατηρείται μια κορυφή σε m/z 315.3, αποδίδεται στο ιόν $[M+Na]^+$. Επιπλέον, παρατηρείται μια κορυφή σε m/z 293.3, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό βάρος της ένωσης με την προσθήκη ενός πρωτονίου H^+ , δηλαδή $[M+H]^+$.

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7



ΕΙΚΟΝΑ 11 : ΦΑΣΜΑ ^1H NMR (DMSO-D₆, 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7

Το φάσμα ^1H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) της ένωσης **7** (Εικόνα 11) χαρακτηρίζεται από μια ευρεία κορυφή στα 17.36 ppm, η οποία ολοκληρώνεται για 1 υδρογόνο και αποδίδεται στο πρωτόνιο του υδροξυλίου που βρίσκεται στον άνθρακα της θέσης 4 του αρωματικού δακτυλίου. Η χημική μετατόπιση του συγκεκριμένου πρωτονίου είναι ενδεικτική της συμμετοχής του σε πολύ ισχυρό δεσμό υδρογόνου με το οξυγόνο του καρβονυλίου στη θέση 3 του ετεροκυκλικού δακτυλίου.

Η επόμενη κορυφή που παρατηρείται είναι μια ευρεία κορυφή στα 10.41 ppm η οποία ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο που βρίσκεται στο αμιδικό άζωτο που είναι προσδεμένο στον άνθρακα της θέσης 9. Η απλή κορυφή στα 9.89 ppm αποδίδεται στο υδρογόνο του έτερου αμιδικού αζώτου που είναι προσδεμένο στον άνθρακα της θέσης 11.

Οι κορυφές που βρίσκονται μεταξύ 8.22 και 7.62 ppm αποδίδονται στα αρωματικά υδρογόνα. Επομένως, με σειρά εμφάνισης στο φάσμα η τριπλή κορυφή που εμφανίζεται στα 8.22 ppm, με σταθερά σύζευξης ίση με 6 Hz, ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο της θέσης 5 του αρωματικού δακτυλίου. Η

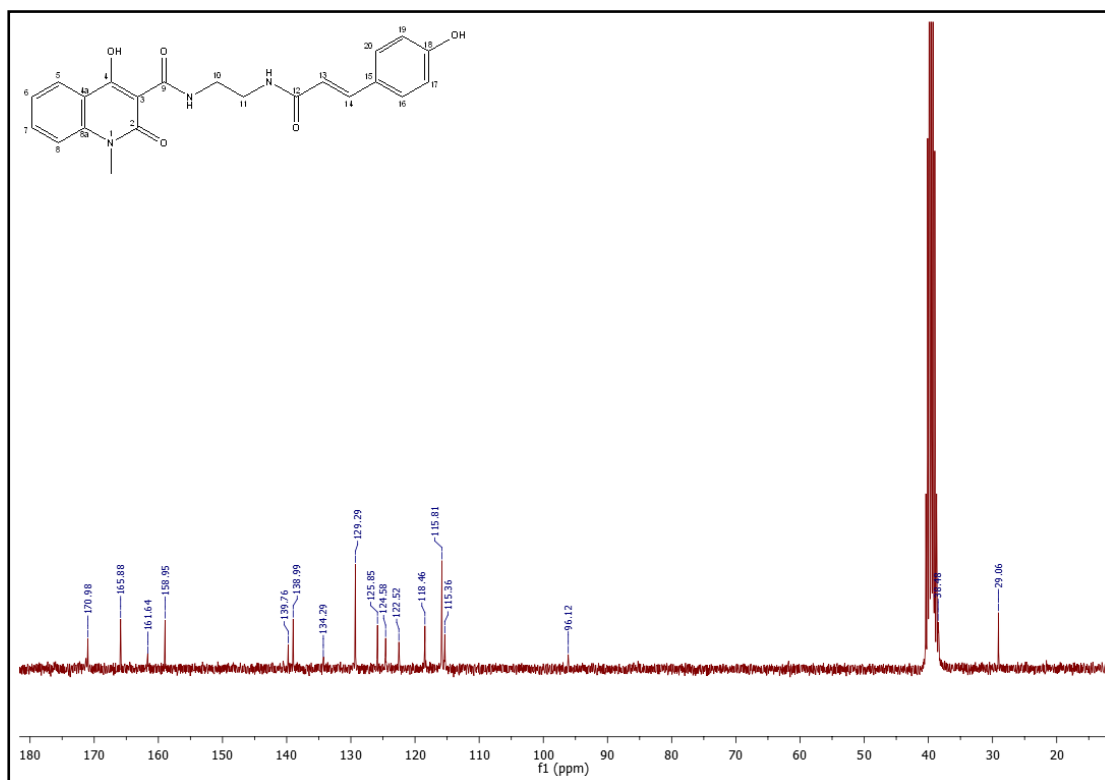
πολλαπλότητα της κορυφής οφείλεται στην πιθανή σύζευξη του πρωτονίου με τα αρωματικά υδρογόνα στις θέσεις 6 και 7 καθώς και με το υδρογόνο του υποκαταστάτη του C-4. Η διπλή κορυφή στα 8.10 ppm , με σταθερά σύζευξης 9 Hz, ολοκληρώνεται για 1H το οποίο αποδίδεται στο H-8 του δακτυλίου. Η διπλή κορυφή οφείλεται στη σύζευξη του υδρογόνου της θέσης 8 με τα υδρογόνα στις θέσεις 6 και 7 του δακτυλίου. Η τριπλή κορυφή στη θέση 7.80 ppm ολοκληρώνεται για 1H , έχει σταθερά σύζευξης ίση με 7.5 Hz και αποδίδεται στη θέση H-7. Το γεγονός της παρουσίας τριπλής κορυφής οφείλεται στη σύζευξη του υδρογόνου της θέσης 7 με τα υπόλοιπα υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου. Η διπλή κορυφή, που εμφανίζεται στα 7.62 ppm με σταθερά σύζευξης ίση με 9 Hz, ολοκληρώνεται για 1H όπως και τα υπόλοιπα αρωματικά και αποδίδεται στο πρωτόνιο H-6 , το οποίο παρουσιάζει σύζευξη με τα υδρογόνα των θέσεων 5 και 7.

Οι διπλές κορυφές στα 7.38 ppm και 6.80 ppm οφείλονται στα αρωματικά υδρογόνα του αρωματικού δακτυλίου που προέρχεται από το p-κουμαρικό οξύ, και είναι χαρακτηριστικές του p-υποκατεστημένου αρωματικού συστήματος. Η διπλή κορυφή στα 7.38 ppm με σταθερά σύζευξης 8.4 Hz ολοκληρώνεται για 2H και αποδίδεται στα υδρογόνα των θέσεων H-16 και H-20. Αντίστοιχα, η διπλή κορυφή στα 6.80 ppm έχει σταθερά σύζευξης ίση με 8.1 Hz, ολοκληρώνεται για 2H και αποδίδεται στα υδρογόνα των θέσεων H-17 και H-19.

Οι διπλές κορυφές στα 7.33 ppm και 6.41 ppm, με σταθερές σύζευξης 16.2 και 15 Hz αντίστοιχα, αποτελούν χαρακτηριστικές κορυφές που οφείλονται στα πρωτόνια εκατέρωθεν του βινυλικού δεσμού. Πιο συγκεκριμένα, η διπλή κορυφή στα 7.33 ppm ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο ηλεκτρόνιο της θέσης 13. Παράλληλα η κορυφή στα 6.41 ppm ολοκληρώνεται ομοίως για 1H και αποδίδεται στο H-14. Οι τιμές των σταθερών σύζευξης είναι ενδεικτικές της trans-γεωμετρίας του διπλού δεσμού.

Στο τελευταίο τμήμα του φάσματος, η απλή κορυφή στα 3.62 ppm ολοκληρώνεται για 3H και αποδίδεται στο μεθύλιο που βρίσκεται ως υποκαταστάτης του άνθρακα της θέσης 1 του αρωματικού δακτυλίου.

Οι πολλαπλές κορυφές στα 3.52 και 3.39 ppm, με ίσες σταθερές σύζευξης στα 6 Hz, ολοκληρώνονται για 2H η κάθε μία. Η κορυφή στα 3.52 ppm αποδίδεται στα H-11 και η κορυφή στα 3.39 ppm με στα H-10.

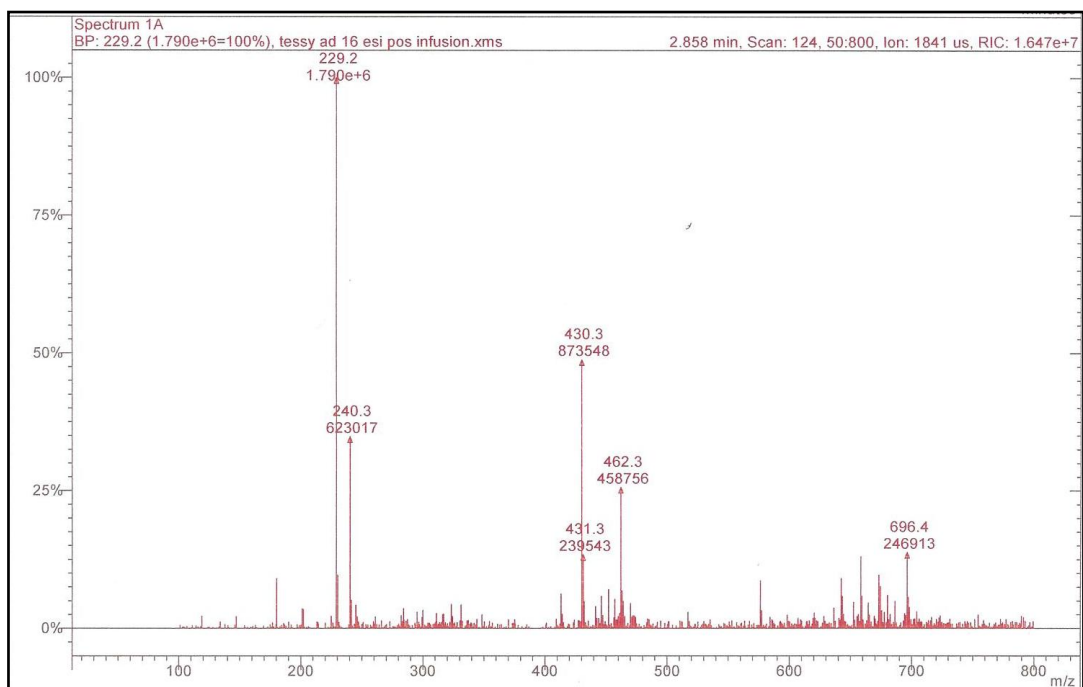


ΕΙΚΟΝΑ 12 : ΦΑΣΜΑ ^{13}C NMR (DMSO-D₆, 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7

Για τον πλήρη χαρακτηρισμό της ένωσης απαιτείται και το φάσμα άνθρακα του μορίου. Έτσι, το φάσμα ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 75MHz) της ένωσης **7** (Εικόνα 12) παρουσιάζει 17 άνθρακες του μορίου.

Χαρακτηριστικές κορυφές στο φάσμα είναι στα 170.98 και 165.88 ppm οι οποίες αποδίδονται στους άνθρακες στις θέσεις C-13 και C-9, αντίστοιχα. Οι άνθρακες των καρβονυλίων αποτελούν συνήθως τα πιο αποπροστατευμένα άτομα άνθρακα και συντονίζονται σε χαμηλά πεδία.

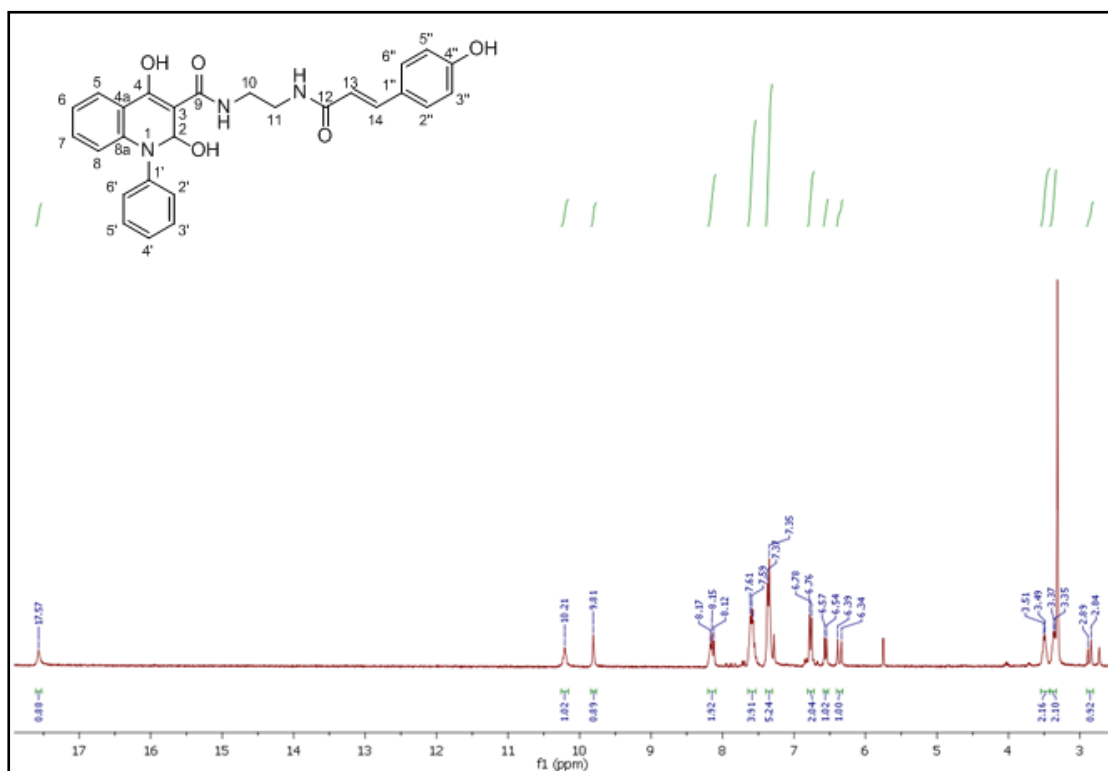
Κάποιες άλλες χαρακτηριστικές κορυφές βρίσκονται μεταξύ 161.64 και 96.09 ppm, οι οποίες αποδίδονται στους άνθρακες των αρωματικών δακτυλίων της ένωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 13 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 7

Στο φάσμα MS της ένωσης 7 παρατηρείται η κορυφή σε 430.3 m/z και αποδίδεται στο ιόν $[M+Na]^+$.

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ **8**



ΕΙΚΟΝΑ 14 : ΦΑΣΜΑ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ **8**

Το φάσμα ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) της ένωσης **8** (Εικόνα 14) χαρακτηρίζεται από μια ευρεία κορυφή στα 17.57 ppm η οποία αποδίδεται στο υδρογόνο του υδροξυλίου της θέσης 4.

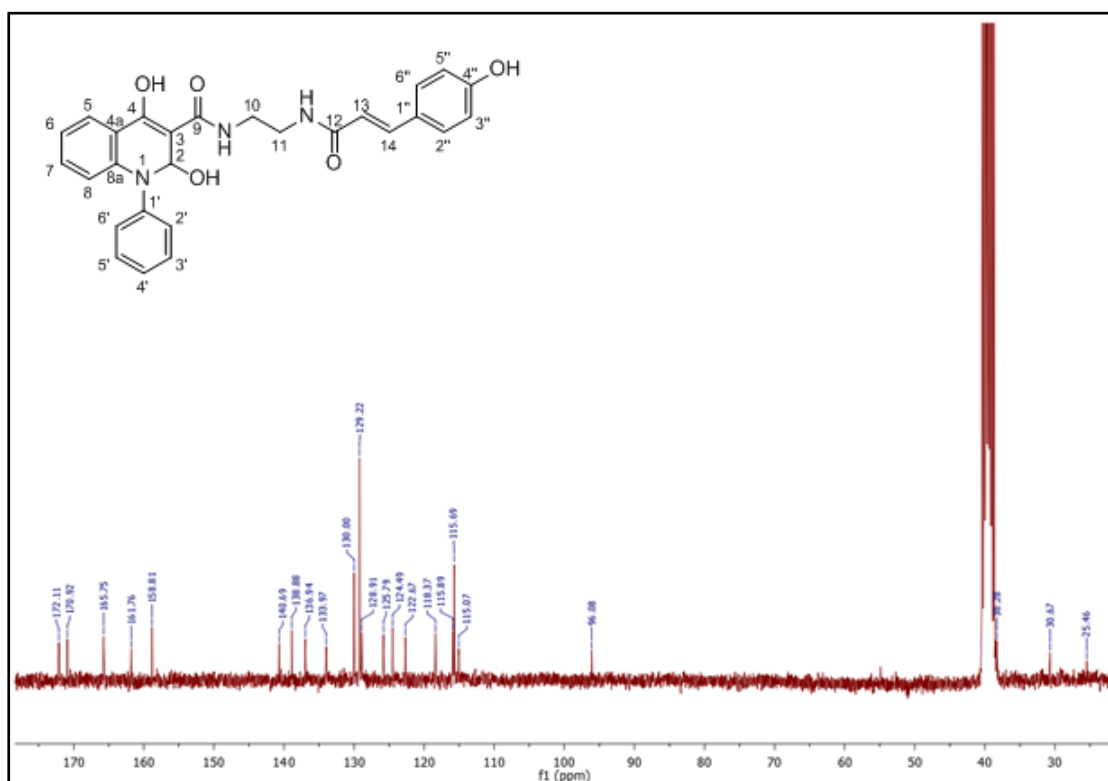
Η απλή κορυφή στα 10.21 ppm, η οποία ολοκληρώνεται για 1 υδρογόνο και αποδίδεται στο πρωτόνιο του υδροξυλίου που συμμετέχει στον αμιδικό δεσμό CONH. Η επόμενη απλή κορυφή που παρατηρείται στα 9.81 ppm ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο του υδροξυλίου της θέσης NHCO. Είναι γνωστό ότι στα χαμηλά πεδία συντονίζονται τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια, τα οποία στην συγκεκριμένη ένωση είναι τα υδρογόνα των υδροξυλίων.

Στο εύρος μεταξύ 8.15 και 6.77 ppm αποδίδονται τα αρωματικά υδρογόνα της ένωσης **8**. Η τριπλή κορυφή στα 8.15 ppm ολοκληρώνεται για 2H και αποδίδεται στα υδρογόνα των θέσεων H-8 και H-4'. Η τριπλή κορυφή στα 7.59 ολοκληρώνεται για 4 υδρογόνα και αποδίδεται στα αρωματικά υδρογόνα των θέσεων 5, 7, 2' και 6'. Η διπλή κορυφή στα 7.34 ολοκληρώνεται για 5 υδρογόνα και αποδίδεται στα

υδρογόνα των θέσεων 6, 2'', 6'', 3' και 5'. Η διπλή κορυφή στα 6.77 ppm ολοκληρώνεται για 2H και αποδίδεται στα πρωτόνια των θέσεων 3'' και 5''.

Οι διπλές κορυφές στα 6.37 και 2.87 ppm με σταθερές σύζευξης ίσες με 15 Hz αποδίδονται στα βινυλικά υδρογόνα 14 και 13, αντίστοιχα. Οι κορυφές αυτές αποτελούν χαρακτηριστικές κορυφές ενός βινυλικού δεσμού.

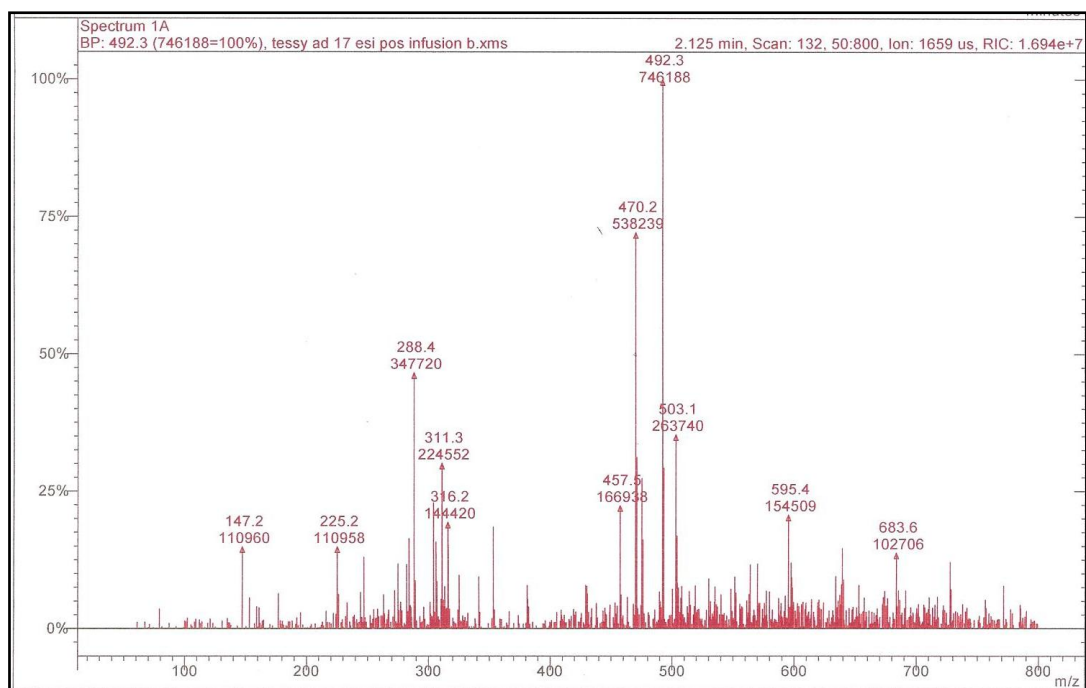
Οι διπλές κορυφές στα 3.50 και 3.36 ppm με σταθερές σύζευξης 6 Hz ολοκληρώνονται για 2 υδρογόνα η καθεμία των θέσεων 11 και 11, αντίστοιχα. Η πολλαπλότητα των κορυφών αυτών οφείλεται στην σύζευξη των συγκεκριμένων πρωτονίων μεταξύ τους.



ΕΙΚΟΝΑ 15 : ΦΑΣΜΑ ^{13}C NMR (DMSO-D₆, 75MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 8

Στο φάσμα ^{13}C NMR της ένωσης **8**, στην περιοχή 172-159ppm εμφανίζονται οι κορυφές που οφείλονται στα άτομα άνθρακα που είναι ενωμένα με οξυγόνο (C=O

της θέσης 2, αμιδικά καρβονύλια, ο άνθρακας της θέσης 4 του ετεροκυκλικού δακτυλίου και ο C του αρωματικού δακτυλίου του ρ-κουμαρικού οξέος που είναι συνδεδεμένος με την ομάδα OH). Επίσης, στην περιοχή 140-115 ppm εμφανίζονται οι κορυφές που αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια του μορίου. Η κορυφή στα 96.08 ppm οφείλεται στο άτομο άνθρακα της θέσης 3 του ετεροκυκλικού δακτυλίου ενώ στα 30.67 και 25.46 ppm εμφανίζονται οι κορυφές που αντιστοιχούν στους αλειφατικούς άνθρακες της διαμίνης.



ΕΙΚΟΝΑ 16 : ΦΑΣΜΑ ESI-MS ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 8

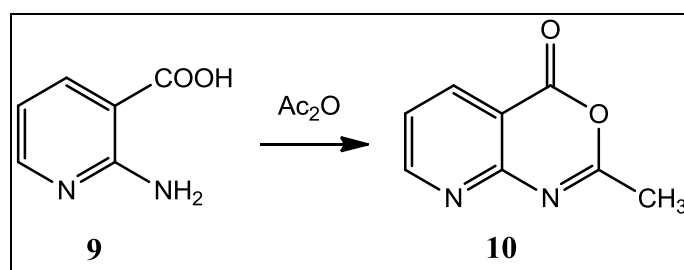
Στο φάσμα MS της ένωσης **8** παρατηρείται μια κορυφή σε m/z 492.3, αποδίδεται στο ιόν $[M+Na]^+$. Επιπλέον, παρατηρείται μια κορυφή σε m/z 470.2, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό βάρος της ένωσης με την προσθήκη ενός πρωτονίου H^+ , δηλαδή $[M+H]^+$.

2.2 ΝΕΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

2.2.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

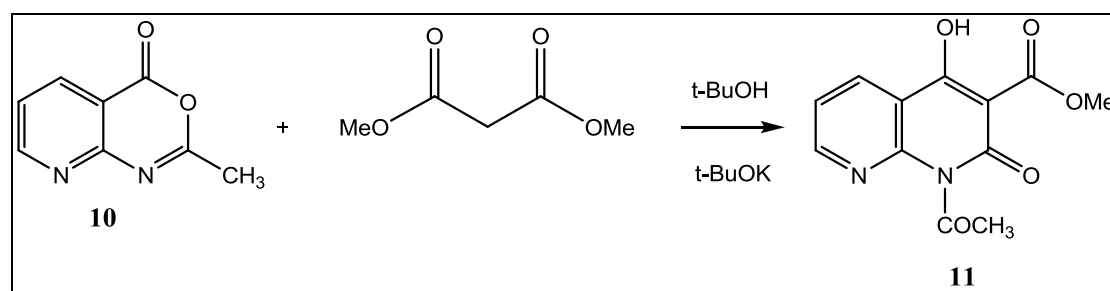
Η σύνθεση της αρχικής 3-μεθοξυκαρβονυλο-1-ακετυλ-4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνης (**11**) πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η κυκλοποίηση του αμινονικωτικού οξέος παρουσία οξικού ανυδρίτη με σκοπό τη σύνθεση της απαραίτητης οξαζινόνης (**10**), σε απόδοση 79% χωρίς περαιτέρω καθαρισμό (Σχήμα 28).



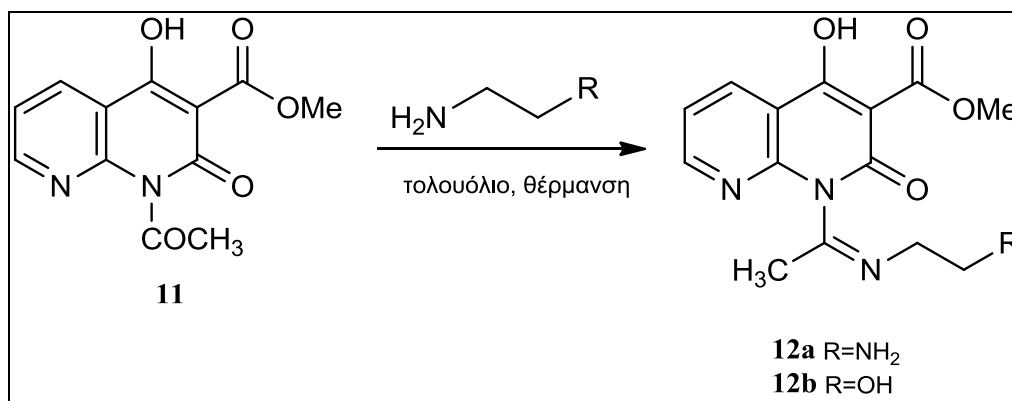
ΣΧΗΜΑ 32 : ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΑΜΙΝΟΝΙΚΩΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Η παραχθείσα οξαζινόνη (**10**) έδρασε ως ακυλιωτικό μέσο για την C-ακυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα σε βασικό περιβάλλον (Σχήμα 33). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως βάση t-βουτοξείδιο του καλίου (t-BuOK) σε διαλύτη t-βουτυλική αλκοόλη (t-BuOH). Η 3-μεθοξυκαρβονυλο-1-ακετυλ-4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνη (**11**) παραλήφθηκε με διήθηση, μετά από οξίνιση του διαλύματος και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω επεξεργασία στο επόμενο στάδιο.



ΣΧΗΜΑ 33 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 3-ΜΕΘΟΞΥΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-1-ΑΚΕΤΥΛ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΗΣ

Η σύνθεση των μορίων **12a** και **12b** πραγματοποιήθηκε με θέρμανση της 3-μεθοξυκαρβονυλο-1-ακετυλ-4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνης (**11**), με τις αλειφατικές αμίνες, αιθυλενοδιαμίνη και αιθανολαμίνη αντίστοιχα, σε διαλύτη άνυδρο τολουόλιο (Σχήμα 34).



ΣΧΗΜΑ 34 : ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΤΕΛΙΚΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

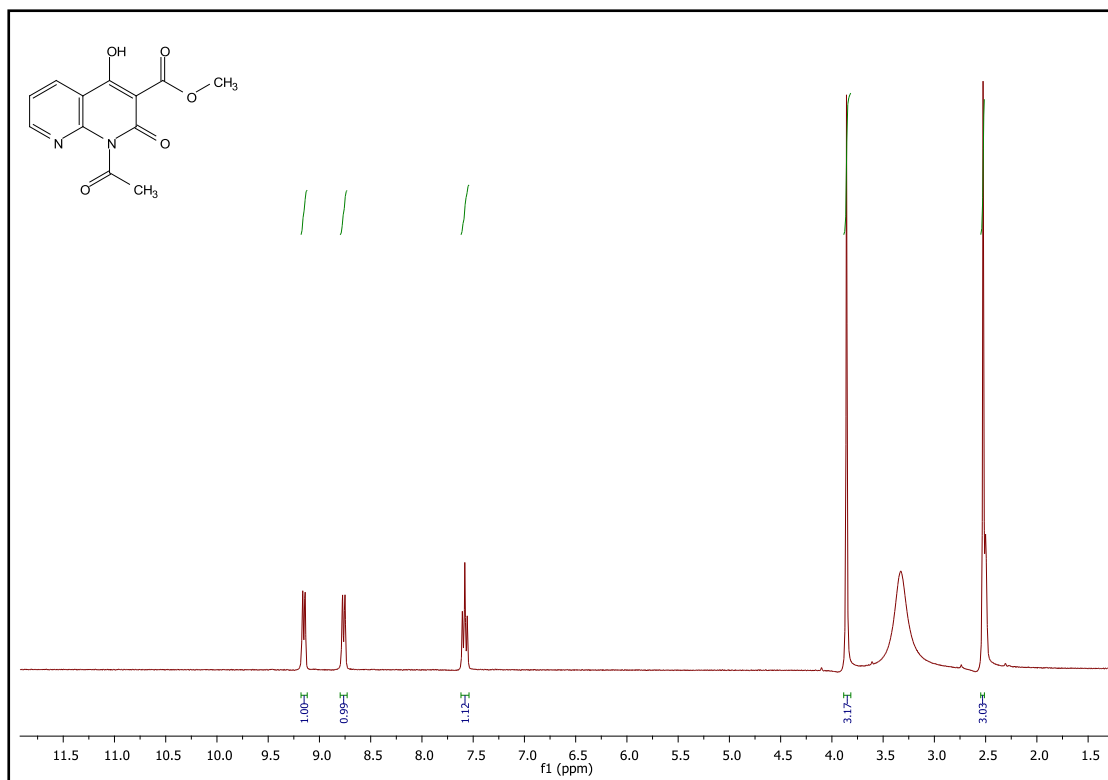
Τα σχηματιζόμενα μόρια **12a** και **12b** είναι αδιάλυτα στο τολουόλιο, επομένως η παραλαβή τους ήταν εύκολη με διήθηση και έκπλυση με διαιθυλαιθέρα. Για την παραλαβή της σχηματιζόμενης ναφθυριδινόνης **12a** απαιτήθηκε έκπλυση εν θερμώ παρουσία διαλυτών, μεθανόλης και διχλωρομεθανίου.

Στο τελευταίο στάδιο, πραγματοποιηθήκαν απόπειρες σύνθεσης νέων ναφθυριδινονών με αρωματικές αμίνες, οι οποίες όμως δεν στέφθηκαν με επιτυχία. Η εν λόγω πειραματική διαδικασία παρουσιάζει κάποιου είδους εκλεκτικότητα στις αλειφατικές αμίνες.

2.2.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΜΗΣ ΝΕΩΝ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

Ο πλήρης χαρακτηρισμός μιας ένωσης απαιτεί εκτενή φασματοσκοπική με φάσματα ¹H NMR, ¹³C NMR καθώς και MS. Για την ναφθυριδινόνες πραγματοποιήθηκε μια αρχική ταυτοποίηση για την συνέχιση της πειραματικής διαδικασίας. Οι νέες ναφθυριδινόνες που συντέθηκαν παρέχουν πρόσφορο έδαφος για περαιτέρω μελέτη και ανάλυση. Οι δομές των ενώσεων **12a** και **12b** είναι οι πιθανότερες δομές που προτείνονται σύμφωνα με τα φάσματά τους.

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 11



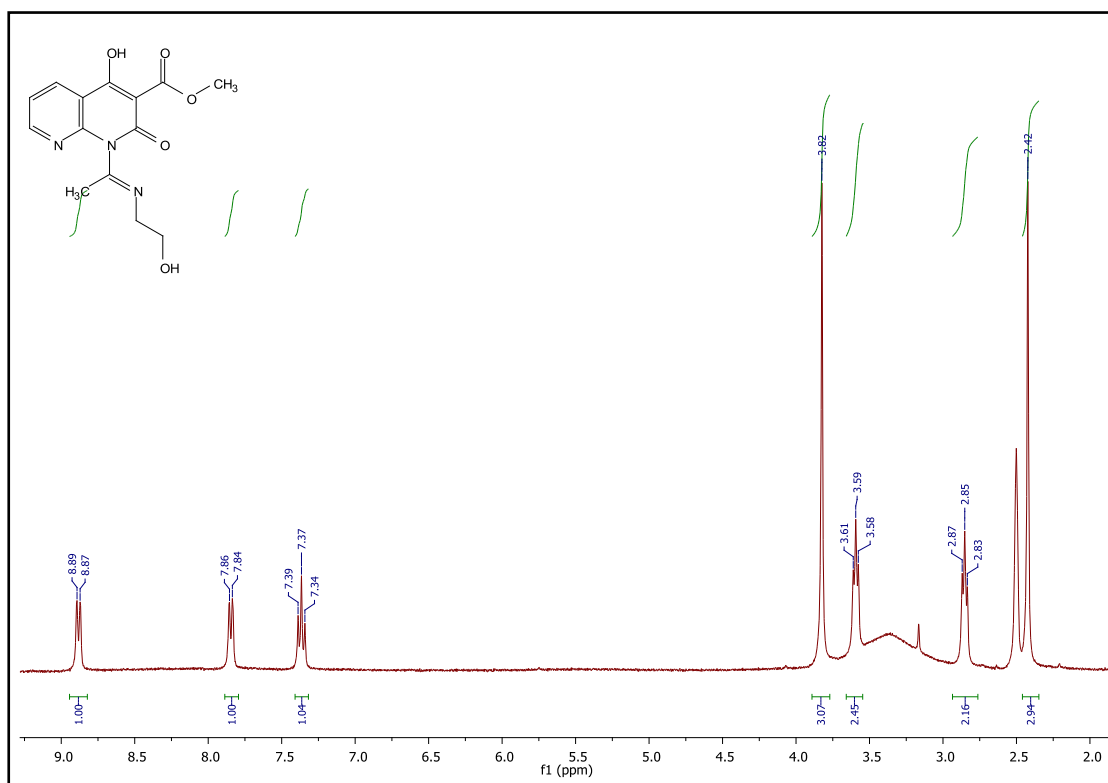
ΕΙΚΟΝΑ 17 : ΦΑΣΜΑ 1H NMR (DMSO-D6, 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ 11

Στο εύρος μεταξύ 9.15 και 7.58 ppm αποδίδονται στα αρωματικά υδρογόνα των δακτυλίων. Η διπλή κορυφή στα 9.15 ppm με σταθερά σύζευξης ίση με 6.9 Hz ολοκληρώνεται για 1 υδρογόνο και αποδίδεται στο αρωματικό υδρογόνο της θέσης 7 του δακτυλίου. Η πολλαπλότητα οφείλεται στη σύζευξη που παρουσιάζει με τα αρωματικά υδρογόνα των θέσεων 5 και 6. Η διπλή κορυφή στα 8.76 ppm με σταθερά σύζευξης 7.5 Hz ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο της θέσης 5. Η τριπλή κορυφή στα 7.58 ppm με σταθερά σύζευξης 7.1 Hz ολοκληρώνεται για 1 πρωτόνιο και αποδίδεται στο εναπομείναν αρωματικό υδρογόνο της θέσης 6.

Η απλή κορυφή στα 3.14 ppm ολοκληρώνεται για 3H και αποδίδεται στα υδρογόνα του καρβόνυλο υποκαταστάτη της θέσης 3.

Η απλή κορυφή στα 2.52 ppm ολοκληρώνεται για 3H και αποδίδεται στο μεθύλιο που υποκαθιστά το άζωτο της θέσης 1.

ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ **12b**



ΕΙΚΟΝΑ 18 : ΦΑΣΜΑ ¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHZ) ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ **12b**

Το φάσμα ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) της ένωσης **12b** (Εικόνα 18) χαρακτηρίζεται από τρεις πολλαπλές κορυφές μεταξύ 8.89 και 7.37 ppm οι οποίες αποδίδονται στα αρωματικά υδρογόνα. Η διπλή κορυφή στα 8.89 ppm με σταθερά σύζευξης ίση με 6.3 Hz ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο της θέσης 7 του αρωματικού δακτυλίου. Η διπλή κορυφή στα 7.86 ppm έχει σταθερά σύζευξης 5.7 Hz, ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο της θέσης H-5. Η τριπλή κορυφή στα 7.37 ppm με σταθερά σύζευξης 6.9 Hz, ολοκληρώνεται για 1H και αποδίδεται στο υδρογόνο της θέσης H-6.

Η απλή κορυφή στα 3.86 ppm ολοκληρώνεται για 3H και αποδίδεται στα υδρογόνα του μεθυλίου του καρβονυλο-υποκαταστάτη στη θέση 3.

Οι επόμενες τριπλές κορυφές έχουν σταθερές σύζευξης ίσες με 5.4 Hz και ολοκληρώνονται για 2H η καθεμία. Η πρώτη βρίσκεται στα 3.52 ppm και αποδίδεται

στα υδρογόνο του άνθρακα $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ και η επόμενη στα 2.85 ppm αποδίδεται στα υδρογόνα του άνθρακα που συμμετέχει στον αμιδικό δεσμό.

Η τελευταία απλή κορυφή στα 2.42 ppm αποδίδεται στο μεθύλιο που υποκαθιστά τη θέση 1 του αρωματικού δακτυλίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1 ΟΡΓΑΝΑ - ΣΥΣΚΕΥΕΣ

- Για την εκτέλεση των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν σφαιρικές φιάλες, ψυκτήρες, συσκευές θέρμανσης και ανάδευσης καθώς και μέσα διοχέτευσης αζώτου για εξασφάλιση αδρανών συνθηκών.
- Για την επεξεργασία των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε περιστροφικός εξατμιστήρας και αντλία κενού.
- Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H και ^{13}C NMR) έχουν καταγραφεί στο όργανο Varian Gemini 300MHz, στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ.

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων, δίνονται σε ppm. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα ^1H NMR αναφέρονται ως:

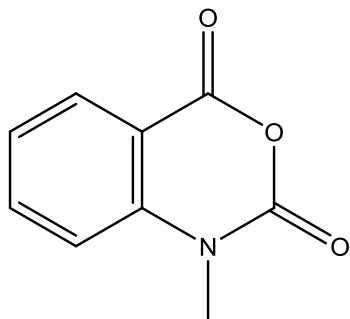
- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- q (quartet, τετραπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- br (broad, ευρύ).

Οι σταθερές συζεύξεως J δίνονται σε Hz.

- Τα φάσματα μάζας έχουν καταγραφεί στο όργανο LC-ESI/MS (VARIAN LC/ESI-MSⁿ), στο Οριζόντιο Εργαστήριο της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ. Η μέθοδος του ηλεκτροψεκασμού (Electrospray Ionization) που χρησιμοποιείται ως πηγή ιονισμού των δειγμάτων, είναι μια σχετικά ήπια πηγή ιονισμού και δεν προκαλεί μεγάλο ποσοστό θραυσματοποίησης.
- Τα σημεία τήξεως έχουν ληφθεί σε συσκευή Gallenkamp και δεν έχουν διορθωθεί.

3.2 ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΕΣ

1-μεθυλ-βενζο[d][1,3]οξαζιν-2,4-διόνη (2)

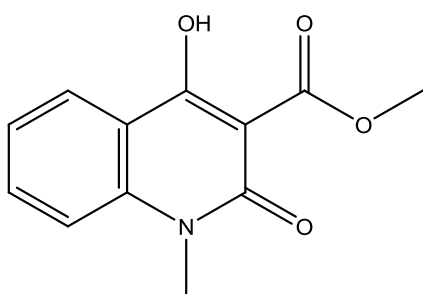


Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 50 ml DMF και 15 mmol (0,36 g) υδριδίου του νατρίου (NaH) υπό ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Έπειτα, προστέθηκαν 10 mmol (2 g) ισατοϊκού ανυδρίτη (1) και 12 mmol (0,75 ml) ιωδομεθανίου στάγδην υπό ψύξη καθώς αποτελεί εντόνως εξώθερμη αντίδραση. Ακολούθησε ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24h.

Το μίγμα της αντίδρασης προστέθηκε σε ποτήρι ζέσεως το οποίο περιείχε πάγο. Σχηματίστηκε ίζημα, το οποίο και διηθήθηκε υπό κενό ώστε να παραληφθεί το προϊόν σε ποσότητα 1,693 g.

Απόδοση : $\alpha=89\%$

3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνη(3)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 58 ml DMF με 39 mmol (4,5 ml) μηλονικού διμεθυλεστέρα και στη συνέχεια προστέθηκαν 15,6 mmol (0,375 g) υδριδίου του νατρίου (NaH), σε ανάδευση υπό πάγο. Έπειτα, προστέθηκαν 7,8 mmol (1,5 g) από το (2) σε θέρμανση υπό ανάδευση στους 80° C (reflux). Μετά την πάροδο 2,5h , αφέθηκε η σφαιρική να ψυχθεί ως τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Εν συνεχεία, προστέθηκε μικρή ποσότητα νερού(περίπου 30 ml) και οξινίστηκε το διάλυμα με την προσθήκη μικρής ποσότητας HCl 0,1%. Δημιουργήθηκε ίζημα, το οποίο παρελήφθη με διήθηση υπό κενό.

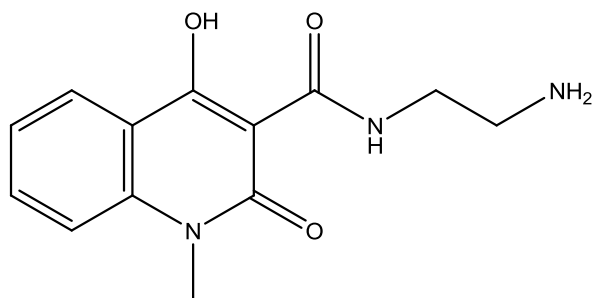
Απόδοση : 1,046g, $\alpha=58\%$

Σημείο τήξης : 164-166° C

ΦΑΣΜΑ 3:

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 14.07 (s, 1H, -OH), 8.19 (dd, J_{5,6}=9Hz, J_{5,7}=1.5Hz, 1H, 5-H), 7.71 (td, J_{8,7}=7.5Hz, J_{8,6}=1.5Hz, 1H, 8-H), 7.31 (t, J=6.3Hz, 2H, H-6, H-7), 4.04 (s, 3H, -COCH₃), 3.66 (s, 3H, -CH₃)

N-(2-αμινοαιθυλ)-4-υδρόξυ-1-μεθυλ-2-οξο-1,2-διυδροκινολιν-3-καρβοξαμίδιο (4a)



Σε σφαιρική τοποθετήθηκαν 1,7mmol (0,4 g) από την **3** και 3,4mmol (0,204 g) αιθυλενοδιαμίνης σε τολουόλιο (8,5ml). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία 100°C για 2h. Αφέθηκε

η σφαιρική να ψυχθεί και παραλήφθηκε το ίζημα με διήθηση υπό κενό και έκπλυση με διαιθυλαιθέρα. Η παραληφθείσα ποσότητα προϊόντος ήταν 0,285 g.

Απόδοση : α=64 %

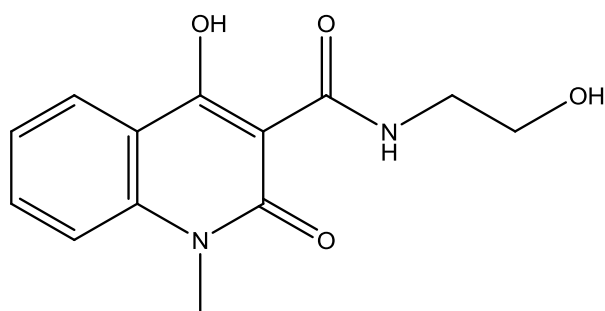
Σημείο τήξης : τήξη με αποσύνθεση για θ>280°C.

ΦΑΣΜΑΤΑ 4a:

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 10.62 (s, 0.4H, CONH), 8.24 (dd, 1H, J_{5,6}=8.1Hz, J_{5,7}=1.2Hz, 5-H), 7.81 (t, 1H, 7-H), 7.48 (m, 2H, 6-H, 8-H), 3.83 (s, 2H, NHCH₂-), 3.69 (s, 3H, -NCH₃), 3.46 (s, 2H, -CH₂NH₂).

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ (ppm) 172.7 (9-C), 172.6 (4-C), 163.1 (2-C), 139.5 (8α-C), 135.3 (C-7), 126.0 (5-C), 124.2 (6-C), 116.7 (8-C), 115.1 (4α-C), 112.9 (3-C), 41.7 (10-C), 37.6 (11-C), 30.2 (N-CH₃).

4-υδροξυ-2-υδροξυαιθυλ-1-μεθυλ-2-οξο-1,2-διυδροκινολιν-3-καρβοξαμίδιο (4b)



Η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για την σύνθεση της **4b** ήταν ακριβώς όμοια με τη διαδικασία παρασκευής του **4a**, με τις εξής αναλογίες αντιδρώντων: 1,7 mmol (0,4 g) του **3** και 3,4 mmol

(0,208 g) αιθανολαμίνης σε τολουόλιο (8,5 ml). Για την παραλαβή του προϊόντος πραγματοποιήθηκαν τα εξής : αφέθηκε η φιάλη να ψυχθεί και προστέθηκαν DCM και NaHCO₃. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε εκχύλιση, παρελήφθη η οργανική φάση και εξατμίστηκε. Προστέθηκε Et₂O και διηθήθηκε υπό κενό, ώσπου παρελήφθησαν 0,2 g προϊόντος.

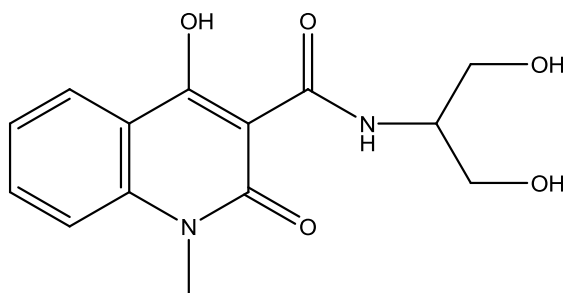
Απόδοση : α=45 %

Σημείο τήξης : 155-157°C.

ΦΑΣΜΑ **4b**:

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 16.75 (s, 1H, -OH), 10.61 (s, 1H, -NH), 8.20 (d, J=8.1Hz, 1H, 5-H), 7.69 (t, J=8Hz, 1H, 8-H), 7.35 (t, J=6.6Hz, 1H, 7-H), 7.28 (t, J=5.7Hz, 1H, 6-H), 3.86 (t, J=5.1Hz, 2H, -CH₂OH), 3.68 (s, 3H, -CH₃), 3.64 (t, J=5.3Hz, 2H, -NHCH₂)

N-(1,3-διυδροξυπροπαν-2-υλ)-4-υδροξυ-1-μεθυλ-2-οξο-1,2-διυδροκινολιν-3-καρβοξαμίδιο (4c)



Για τη σύνθεση του **4c** ακολουθήθηκε όμοια διαδικασία με το **4a**, στις εξής ποσότητες : 0,81 mmol (190 mg) από το **3**, 1,62 mmol (148 mg) 2-αμινό-1,3-προπανοδιόλης (σερινόλη) και τολουόλιο (4 ml). Η σφαιρική

έμεινε για 24ωρη ανάδευση υπό θέρμανση. Για την παραλαβή του τελικού προϊόντος (0,2 g) πραγματοποιήθηκε διήθηση και έκπλυση με διαιθυλαιθέρα.

Απόδοση : $\alpha=85\%$

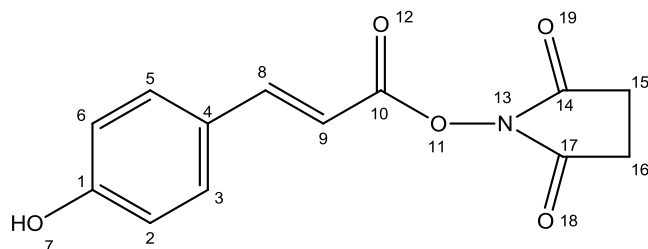
Σημείο τήξης : 238-239°C.

ΦΑΣΜΑΤΑ **4c**:

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz): δ (ppm) 10.51 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, -NH), 8.09 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, 5-H), 7.79 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, 8-H), 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, 7-H), 7.36 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, 6-H), 3.99 (m, $J=3.3\text{Hz}$, 1H, -NHCH), 3.61 (s, 3H, -CH₃), 3.58 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H, -CH₂OH), 3.54 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H, -CH₂OH)

$^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 75MHz): δ (ppm) 171.39 (4-C), 170.44 (2-C), 161.69 (-CONH), 139.72 (8 α -C), 134.48 (7-C), 134.14 (6-C), 124.54 (5-C), 122.42 (4 α -C), 115.32 (8-C), 95.96 (3-C), 59.43 (-CH₂OH), 52.46 (-NHCH), 28.96 (-NCH₃)

p-κουμαρικός-N-ηλεκτριμιδιλεστέρας (5)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 10ml THF μαζί με 3,05 mmol (0,5 g) p-κουμαρικού οξέος και 3,05 mmol (0,351 g) N-υδρόξυ-ηλεκτριμίδιο

(NHS). Στη συνέχεια προστέθηκαν αργά 3,05 mmol (0,63 g) DCC διαλυμένα σε 5 ml τετραυδροφουράνιο (THF) και παρέμειναν σε ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24 ώρες. Μετά το πέρας του απαραίτητου χρόνου, πραγματοποιήθηκε διήθηση υπό κενό και έκπλυση με THF. Παραλήφθηκε το διήθημα το οποίο εξατμίστηκε σε θέρμανση υπό κενό. Ακολούθησε η παραμονή του συμπυκνωμένου διηθήματος στην αντλία Edwards. Για τον καθαρισμό του στερεού από υπολείμματα αντιδρώντων ακολούθησε επεξεργασία με πετρελαϊκό αιθέρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Πραγματοποιήθηκε εκ νέου διήθηση και παραμονή στην αντλία Edwards για μερικές ώρες.

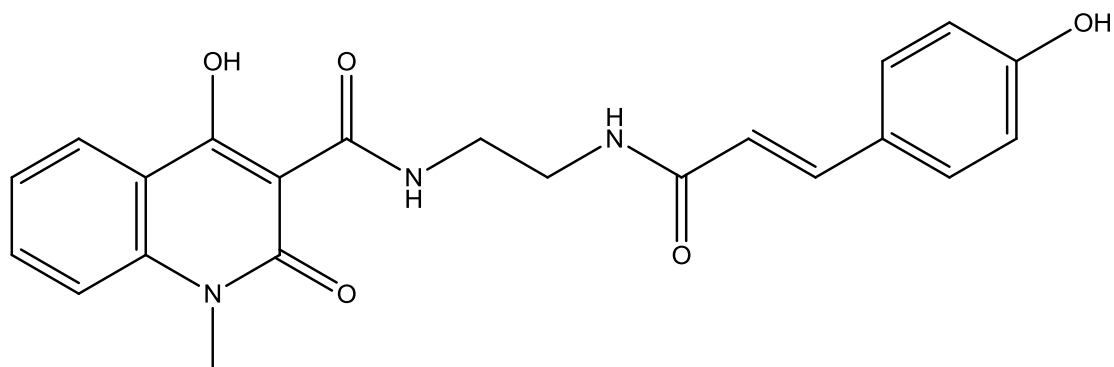
Απόδοση : $\alpha=75\%$

Σημείο τήξης : 187-189°C.

ΦΑΣΜΑ 5:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 /CDCl $_3$, 300MHz): δ (ppm) 9.51 (s, 1H, -OH), 7.77 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, 8-H), 7.36 (t, $J=9\text{Hz}$, 2H, 3-H, 5-H), 6.81 (m, $J=9\text{Hz}$, 2H, 2-H, 6-H), 6.31 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H, 9-H), 2.77 (m, $J=21\text{Hz}$, 4H, H-15, H-16)

(E)-4-υδροξυ-N-(2-(3-(4-υδροξυφαινολ)ακρυλαμιδ)αιθυλ)1-μεθυλ-2-οξο-1,2-διυδροκινολιν-3-καρβοξαμιδιο (7)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 3 mL CH $_2$ Cl $_2$ προστέθηκαν 0,38 mmol του **4a**, 0,38mmol του **5** σταγόνες DMF . Το μίγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 48h. Στο μίγμα της αντίδρασης προστέθηκαν 5 mL νερό και 5 mL χλωροφόρμιο, οπότε σχηματίστηκε ίζημα το οποίο παραλήφθηκε με διήθηση υπό κενό και έκπλυση με διαιθυλαιθέρα και ακετόνη.

Απόδοση : $\alpha=53\%$

Σημείο τήξης : τήξη με αποσύνθεση σε $\vartheta>242^\circ\text{C}$.

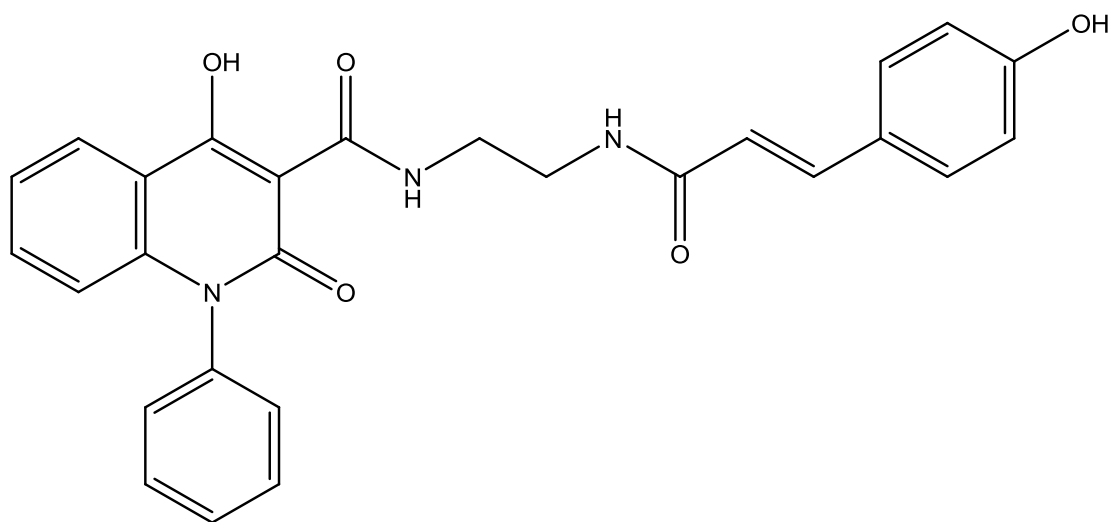
ΦΑΣΜΑ 7:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ (ppm) 17.36 (brs, 1H, 4-C-OH), 10.41 (br, 1H, CONH), 9.89 (s, 1H, NHCO), 8.22 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H, H-5), 8.10 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-8), 7.80 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, H-7), 7.62 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, H-6), 7.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, H-2',H-6'), 7.33 (d, $J=16.2\text{Hz}$,

1H, CO-CH=CH), 6.80 (d, J=8.1Hz, 2H, H-3',H-5'), 6.41 (d, J=15Hz, 1H, CO-CH=CH), 3.62 (s, 3H, N-CH₃), 3.52 (m, J=6Hz, 2H, CH₂NH) 3.39 (m, J=6Hz, 2H, NHCH₂)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75MHz): δ (ppm) 170.98 (NHCO), 165.88 (CONH), 161.64 (4-C), 158.95 (4'-C), 139.76 (CH=CH), 138.99 (8α-C), 134.19 (7-C), 129.29 (6'-C, 2'-C), 125.85 (1'-C), 124.58 (5-C), 122.52 (6-C), 118.46 (CH=CH), 115.81 (3'-C,5'-C), 115.36 (8-C), 96.09 (3-C), 38.48 (CH₂CH₂), 29.06 (N-CH₃)

(E)-4-υδροξυ-N-(2-(3-(4-υδροξυφαινολ)ακρυλαμιδ)αιθυλ)-2-οξο-1-φαινυλ-1,2-διυδροκινολιν-3-καρβοξαμιδιο (8)



Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 4mL CH₂Cl₂ προστέθηκαν 0,46 mmol του καρβοξαμιδίου **6** και 0,46 mmol του εστέρα **5** και σταγόνες διμεθυλοφορμαμιδίου (DMF). Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 48 h. Για την παραλαβή του τελικού προϊόντος προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης νερό και ακολούθησε εκχύλιση με χλωροφόρμιο (3x20mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα ενώθηκαν, ξηράθηκαν (Na₂SO₄) και ο διαλύτης απομακρύνθηκε με εξάτμιση υπό ελαττωμένη πίεση. Το ελαιώδες υπόλειμμα που προέκυψε, καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης με σύστημα CH₂Cl₂:MeOH 95:5.

Απόδοση : α=32% μετά τη χρωματογραφία στήλης.

Σημείο τήξης : τήξη με αποσύνθεση σε θ>242 °C.

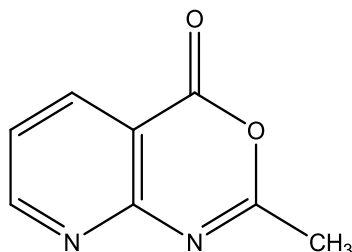
ΦΑΣΜΑΤΑ 8:

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm) 10.21 (s, 1H, 30-H), 9.81 (s, 1H, 19-H), 8.15 (t, J=7.5Hz, 2H, 2-H, 33-H), 7.59 (t, J=6Hz, 4H, 1-H, 5-H, 31-H, 35-H), 7.34 (d, J=6Hz, 5H, 6-H, 25-H, 29-H, 32-H, 34-H), 6.77 (d, J=6Hz, 2H, 26-H, 28-H), 6.56 (d, J=9Hz, 1H, 15-H), 6.37 (d, J=15Hz, 1H, 22-H), 3.50 (d, J=6Hz, 2H, 17-H), 3.36 (d, J=6Hz, 2H, 18-H), 2.87 (d, J=15Hz, 1H, 21-H)

¹³C NMR (DMSO-d₆, 75MHz): δ (ppm) 172.11, 170.92, 165.75, 161.76, 158.81, 140.69, 138.88, 136.94, 133.97, 130.00, 129.22, 128.91, 125.79, 124.49, 122.67, 118.37, 115.89, 115.69, 115.07, 96.08, 38.28, 30.67, 25.46

3.3 ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΕΣ

2-μεθυλ-πυριδο-[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (10)

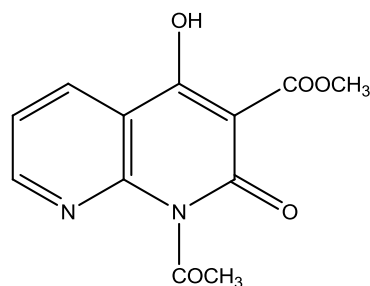


Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 7,2 mmol (1g) 2-αμινονικοτινικού οξέος (**9**) και 7,3ml οξικού ανυδρίτη με θέρμανση(reflux) στους 165°C. Μετά από 2 h, το διάλυμα εξατμίζεται και ακολούθησε διήθηση και έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα, ώστε να παραληφθεί η τελική ουσία σε ποσότητα 0,927 g.

Απόδοση : $\alpha=79\%$

Σημείο τήξης : 173-175° C

3-μεθοξυκαρβονυλο-1-ακετυλ-4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνη (11)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 18,5 mmol (2,075 g) t-BuOK σε 85 ml t-BuOH και αναδεύτηκαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος μέχρι τη διάλυση τους. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε προσθήκη 27,7 mmol (3,2 ml) μηλονικού εστέρα στάγδην και ακολούθησε

ανάδευση για περίπου 30 min. Έπειτα προστέθηκαν 9,3 mmol (1,5 g) της αρχικής ουσίας **10** και ακολούθησε ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 24h. Ακολούθως, οξινίστηκε το διάλυμα με αραιό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (HCl) 0,1% προς δημιουργία ιζήματος. Διηθήθηκε και εκπλύθηκε με νερό για παραλαβή του ιζήματος, το οποίο αποτελεί το τελικό προϊόν και παραλήφθηκε σε ποσότητα 1,85 g.

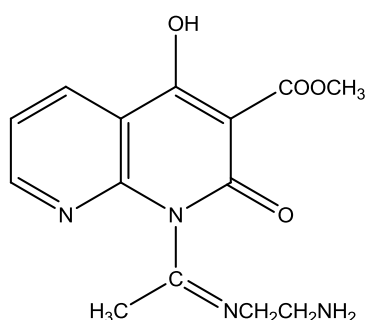
Απόδοση : $\alpha=77\%$

Σημείο τήξης : 209-210° C

ΦΑΣΜΑ 11:

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm) 9.15 (d, J=6.9Hz, 1H, 7-H), 8.76 (d, J=7.5Hz, 1H, 5-H), 7.58 (t, J=7.1Hz, 1H, 6-H), 3.14 (s, 3H, -COOCH₃), 2.52 (s, 3H, -COCH₃)

3-μεθοξυκαρβονυλο-1-(1-((2-αμινοαιθυλ)ιμινο)αιθυλ)-4-υδροξυ-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνη(12a)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 2,06 mmol (0,54 g) ναφθυριδινόνης **11** και 2,06 mmol (0,18 g) αιθυλενοδιαμίνης παρουσία 10 ml διαλύτη τολουολίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία 100°C σε αδρανείς συνθήκες για 2h. Ακολούθησε ψύξη του διαλύματος μέχρι τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, το διάλυμα διηθήθηκε και εκπλύθηκε με διαιθυλαιθέρα προς παραλαβή 0,5697 g προϊόντος. Καθώς το προϊόν περιείχε προσμίξεις πραγματοποιήθηκε έκπλυση εν θερμώ στους 50°C με DCM και MeOH. Αφέθηκε να ψυχθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και παραλήφθηκε το ίζημα με διήθηση υπό κενό. Η τελική ποσότητα προϊόντος ήταν 0,50 g.

Απόδοση : α=91 %

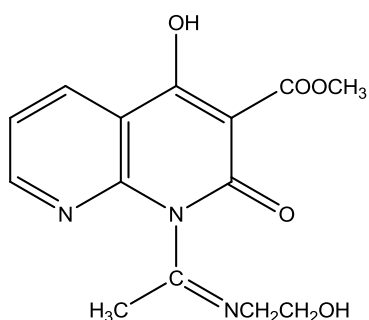
Απόδοση μετά την έκπλυση : α=80%

Σημείο τήξης : 197-199 °C

ΦΑΣΜΑ 12a:

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm) 8.85 (br s, 1H, 7-H), 7.74 (br s, 1H, 5-H), 7.34 (br s, 1H, 6-H), 5.76 (m, 2H, -NH₂), 3.82 (m, 2H, -NCH₂), 2.73 (m, 2H, NH₂CH₂)

3-μεθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-1-(1-((2-υδροξυεθυλ)ιμινο)εθυλ)-2-οξο-1,2-διυδρο-1,8-ναφθυριδινόνη (12b)



Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν 1,91 mmol (0,5 g) ναφθυριδινόνης **11** και 1,91 mmol (0,116 g) αιθανολαμίνης παρουσία 9 ml διαλύτη τολουολίου. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε σε θερμοκρασία 100°C σε αδρανείς συνθήκες για 2h. Ακολούθησε ψύξη του διαλύματος μέχρι τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια, το

διάλυμα διηθήθηκε και εκπλύθηκε με διαιθυλαιθέρα προς παραλαβή του ιζήματος, το οποίο ήταν το τελικό προϊόν, σε ποσότητα 0,48 g.

Απόδοση : $\alpha=79\%$

Σημείο τήξης : 172-173° C

ΦΑΣΜΑ **12b**:

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ (ppm) 8.89 (d, J=6.3Hz, 1H, 7-H), 7.86 (d, J=5.7Hz, 1H, 5-H), 7.37 (t, J=6.9Hz, 1H, 6-H), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 3.52 (t, J=5.4Hz, 2H, -CH₂OH), 2.85 (t, J=5.4Hz, NCH₂), 2.42 (s, 3H, COCH₃)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 :

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

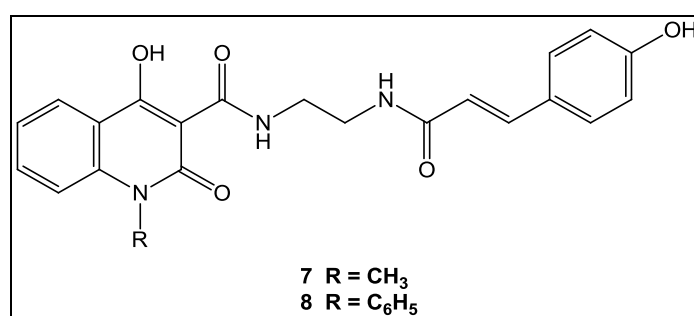
4.1 ΑΝΑΛΟΓΑ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

Η συνθετική μεθοδολογία των κινολινονών απέδωσε καλές αποδόσεις και υψηλή καθαρότητα των προϊόντων. Σε κάποιες περιπτώσεις απαιτήθηκε επιπλέον καθαρισμός για την περαιτέρω χρήση της παραχθείσας ουσίας, όπως στο μόριο **4b**.

Στόχος ήταν η σύνθεση νέων βιοδραστικών ενώσεων που συνδυάζουν στο ίδιο μόριο το σκελετό της κινολινονης και ένα φαινολικό οξύ, συγκεκριμένα p-κουμαρικό οξύ. Για την διευκόλυνση της αντίδρασης σχηματισμού του υβριδικού μορίου κρίθηκε απαραίτητη πρώτα η ενεργοποίηση του καρβοξυλίου του p-κουμαρικού οξέος με τη μορφή ενεργού εστέρα με N-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο και έπειτα η αντίδρασή του με το αντίστοιχο παράγωγο της κινολινονης. Η επιλογή ενεργοποίησης του οξέος με τη μορφή ενεργού εστέρα με N-υδροξυ-ηλεκτριμίδιο έγινε γιατί παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ενεργοποίηση με τη μορφή χλωριδίου. Συγκεκριμένα, ο ηλεκτριμιδυλ-εστέρας είναι στερεό προϊόν, ιδιαίτερα σταθερό και εύκολο στη χρήση. Επίσης, η απερχόμενη ομάδα N-υδροξυηλεκτριμίδιο είναι υδατοδιαλυτή και απομακρύνεται με την επεξεργασία της αντίδρασης οπότε δεν εμφανίζεται ως παραπροϊόν. Αντίθετα, τα χλωρίδια είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην υδρόλυση και πρέπει να χρησιμοποιούνται άμεσα μετά την παρασκευή τους.

Τα μόρια **7** και **8** (Σχήμα 35) που συντέθηκαν είναι σύνθετα υβριδικά μόρια με πιθανή βιολογική δράση. Πιο συγκεκριμένα για το μόριο **7** έχει μελετηθεί η αντιοξειδωτική και η αντιφλεγμονώδης δράση του σε δύο *in vitro* δοκιμασίες: αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης του λινολεϊκού οξέος η οποία προκαλείται από τη ρίζα AAPH και αναστολή της δράσης του ενζύμου λιποξυγονάση από σόγια. Το νέο αυτό παράγωγο παρουσιάζει σημαντική ικανότητα αναστολής της δράσης της λιποξυγονάσης από σόγια (IC50=80μM) και η ικανότητα αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως μια πρώτη ένδειξη της αντιφλεγμονώδους δράσης του μορίου. Επίσης,

το υβριδικό παράγωγο **7** εμφανίζει ισχυρή αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης (98% αναστολή σε συγκέντρωση 0.1mM). Η βιοδραστικότητα της ένωσης **7** είναι σημαντικά βελτιωμένη σε σχέση με την πρόδρομη ένωση **4a**, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η σύνθεση υβριδικών αναλόγων κινολινονών-φαινολικών οξέων αποτελεί ενδιαφέρουσα προσέγγιση για την ανάπτυξη νέων ενώσεων με συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η μελέτη της βιοδραστικότητας του υβριδικού μορίου **8** είναι υπό εξέλιξη.



ΣΧΗΜΑ 35 : ΣΥΝΘΕΤΑ ΥΒΡΙΔΙΚΑ ΜΟΡΙΑ 7 ΚΑΙ 8

Η σύνθεση του καρβοξαμιδίου της N-μεθυλο-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης με σερινόλη οδήγησε στην απομόνωση ενός μορίου με ενδιαφέρουσα δομή και πιθανή βιοδραστικότητα. Η σερινόλη επιλέχθηκε ως δομικό ανάλογο της γλυκερόλης γιατί προσφέρει δύο ομάδες υδροξυλίου οι οποίες επιτρέπουν περαιτέρω χημική τροποποίηση στο μόριο. Επομένως, θεωρήθηκε απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη της δράσης της κινολινόνης **4c**, ως προς τη δημιουργία υβριδικών μορίων αλλά και ως προς τη γενικότερη συμπεριφορά του μορίου κατά τη σύνθεση.

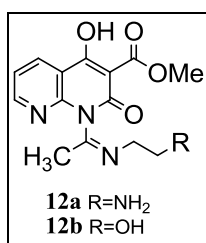
4.2 ΑΝΑΛΟΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

Η ομοιότητα της δομής των ναφθυριδινονών με τις κινολινόνες μας επέτρεψε τη διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την πορεία της διαδικασίας σύνθεσης. Τα πρώτα στάδια της σύνθεσης, δηλαδή η ακυλίωση του μηλονικού διμεθυλεστέρα με μια οξαζινόνη και η κυκλοποίηση των ενδιάμεσων προϊόντων, αποτέλεσαν παρόμοια μεθοδολογία σύνθεσης με τις κινολινόνες και παρουσίασαν και εδώ ικανοποιητική καθαρότητα προϊόντων και πολύ καλές αποδόσεις.

Η διαφοροποίηση από τη μεθοδολογία εμφανίστηκε κατά την αντίδραση της παραχθείσας ναφθυριδινόνης με τις αλειφατικές αμίνες. Όπως φάνηκε, οι αλειφατικές αμίνες παρουσίασαν μια ιδιαίτερη και αναπάντεχη εκλεκτικότητα στο μεθύλιο του ακέτυλο-υποκαταστάτη του αζώτου, αντί του καρβονυλίου του μεθυλεστέρα της θέσης 3 του αρωματικού δακτυλίου.

Αξίζει να παρατηρηθεί η εκλεκτικότητα της αντίδρασης, όχι μόνο ως προς τη θέση πρόσδεσης της αμίνης αλλά και ως προς τη φύση της αμίνης. Μετά από αποτυχημένες απόπειρες αντίδρασης της ναφθυριδινόνης με αρωματικές αμίνες, θα ήταν δυνατό να σχολιάσουμε την εκλεκτικότητα της αντίδρασης προς τις αλειφατικές αμίνες.

Μια ιδιαιτερότητα των μορίων που συντέθηκαν ήταν η χημική τους αστάθεια, καθώς οι απόπειρες σύνθεσης ενός υβριδικού μορίου υδρόλυαν το μόριο και παραλαμβάναμε την αρχική του ένωση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα και τη μη δυνατότητα αποθήκευσης των μορίων **12a** και **12b** για μεγάλο χρονικό διάστημα.



ΣΧΗΜΑ 36 : ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ 12A ΚΑΙ 12B

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Στα πλαίσια της ευρύτερης ενασχόλησης και εμπάθυνας της εργαστηριακής μας ομάδας με το αντικείμενο της σύνθεσης και αξιολόγησης της βιοδραστικότητας των νέων μορίων, είναι ορθό να προτείνουμε κάποιες ιδέες για περαιτέρω έρευνα.

Αρχικά, θα ήταν χρήσιμη η μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας όλων των νέων μορίων που συντέθηκαν, ώστε να πραγματοποιηθεί η πλήρης αξιολόγηση τους. Η μελέτη αυτή είναι υπό εξέλιξη.

Μια ενδιαφέρουσα επέκταση της παρούσας μεθοδολογίας είναι και η σύνθεση περισσότερων υβριδικών μορίων με χρήση και άλλων φαινολικών οξέων, εκτός του ρ-κουμαρικού που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής.

Τελευταία, αλλά απόλυτα σημαντική είναι η σύνθεση νέων παραγώγων με πρώτη ύλη το καρβοξαμίδιο με τη σερινόλη, λόγω των πλεονεκτημάτων που προσφέρει η δομή της όσον αφορά στη δυνατότητα χημικής τροποποίησης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Hurtado-Fernandez E., Gomez-Romero M., Carrasco-Pancorbo A., Fernandez-Gutierrez A.** Application and potential of capillary electroseparation methods to determine antioxidant phenolic compound from plant food material. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010, 53, 1130-1160.
2. **Saxena M., Saxena J, Pradhan A.** Flavonoids and Phenolic Acids as Antioxidants in Plants and Human Health. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012, 28, 130-134.
3. **A., Ορθούδη Στεργιανή.** Φαινολικά οξέα ως φυσικοί παρεμποδιστές οξείδωσης - Αξιολόγηση δραστηρότητας, προοπτική αξιοποίησης σε λειτουργικά τρόφιμα. *Διδακτορική Διατριβή*. Θεσσαλονίκη, 2007.
4. **Lafay S., Gil-Izquierdo A.** Bioavailability of phenolic acids. *Phytochemistry Reviews*. 2008, 301-311.
5. **Fiuza S.M., Gomes C., Texeira L.J., Girao da Cruz M.T., Cordeiro M.N.D.S., Milhazes N., Borges F., Marques M.P.M.** Phenolic acid derivatives with potential anticancer properties-a structure-activity relationship study. Part 1: Methyl,propyl and octyl esters of caffeic and gallic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004, 3581-3589.
6. **Serrano A., Palacios C., Roy C., Cespon C., Villar M.L., Nocito M., Gonzalez-Porque P.** Derivatives of Gallic Acid Induce Apoptosis in Tumoral Cell Lines and Inhibit Lymphocyte Proliferation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1998, 350, 49-54.
7. **Piazzon A., Vrhovsek U., Masuero D., Mattivi F., Mandoj F., Nardini M.** Antioxidant activity of phenolic acids and their metabolites: Synthesis and antioxidant properties of the sulfate derivatives of ferulic and caffeic acids and of the acyl glucuronide of ferulic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2012, 12312-12323.
8. **Sieber R., Butikofer U., Bosset J.O.** Benzoic Acid as a Natural Compound in Cultured Dairy Products and Cheese. *International Dairy Journal*. 1995, 227-246.
9. **Robbins, Rebecca J.** Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003, 51, 2866-2887.
10. **Tomas-Barberan F.A., Clifford M.N.** Dietary hydroxybenzoic acid derivatives - nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2000, 80, 1024-1032.

11. **Kirandeep K., Meenakshi J., Ravi R.P., Rahul J.** Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, 45, 3245-3264.
12. **Foley M., Tilley L.** Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents. *Pharmacology & Therapeutics*. 1998, 79, 55-87.
13. **Jampilek J., Musiol R., Pesko M., Kralova K., Vejsova M., Carroll J., Coffey A., Finster J., Tabak D., Niedbala H., Kozik V., Polanski J., Csollei J., Dohnal J.** Ring-substituted 4-Hydroxy-1H-quinolin-2-ones: Preparation and Biological Activity. *Molecules*. 2009, 14, 1145-1159.
14. **Musiol R., Jampilek J., Buchta V., Silva L., Niedbala H., Podeszwa B., Palka A., Majerz-Maniecka K., Oleksynd B., Polanski J.** Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006, 14, 3592-3598.
15. **Vargas L., Castelli M., Kouznetsov V., Urbina J., Lopez S., Sortino M., Enriz R., Ribas J., Zacchino S.** In vitro antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003, 11, 1531-1550.
16. **Detsi A., Bouloumbasi D., Prousis K.C., Koufaki M., Athanasellis G., Melagraki G.** Design and Synthesis of Novel Quinolinone-3-aminoamides and Their α -Lipoic Acid Adducts as Antioxidant and Anti-inflammatory Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007, 2450-2458.
17. **El Bakkali M., Ismaili L., Tomassoli I., Nicod L., Pudlo M., Refouvelet B.** Pharmacophore Modelling and Synthesis of Quinoline-3-Carbohydrazide as Antioxidants. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, DOI:10.1155/2011/592879
18. **Malakyan M.G., Badzhinyan S.A., Vardevanyan L.A., Grigoryan D.S., Egiazaryan D.É., Avetisyan A.A., Aleksanyan I.L., Ambartsumyan L.P., Sargsyan K.S.** Studies of the antioxidant and antihemolytic activity of quinoline derivatives in a model of oxidative damage to erythrocyte membranes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2007, 43, 7-10.
19. **Conner E.M., Grisham B.** Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*. 1996, 12, 274-277.
20. **Podeszwa B., Niedbal H., Polanski J., Musiol R., Tabak D., Finster J., Serafin K., Milczarek M., Wietrzyk J., Boryczka S., Mol W., Jampilek J., Dohnal J., Kalinowski D.S., Richardson D.R.** Investigating the antiproliferative activity of quinoline-5,8-diones and styrylquinolinecarboxylic acids on tumor cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007, 17, 6138-6141.

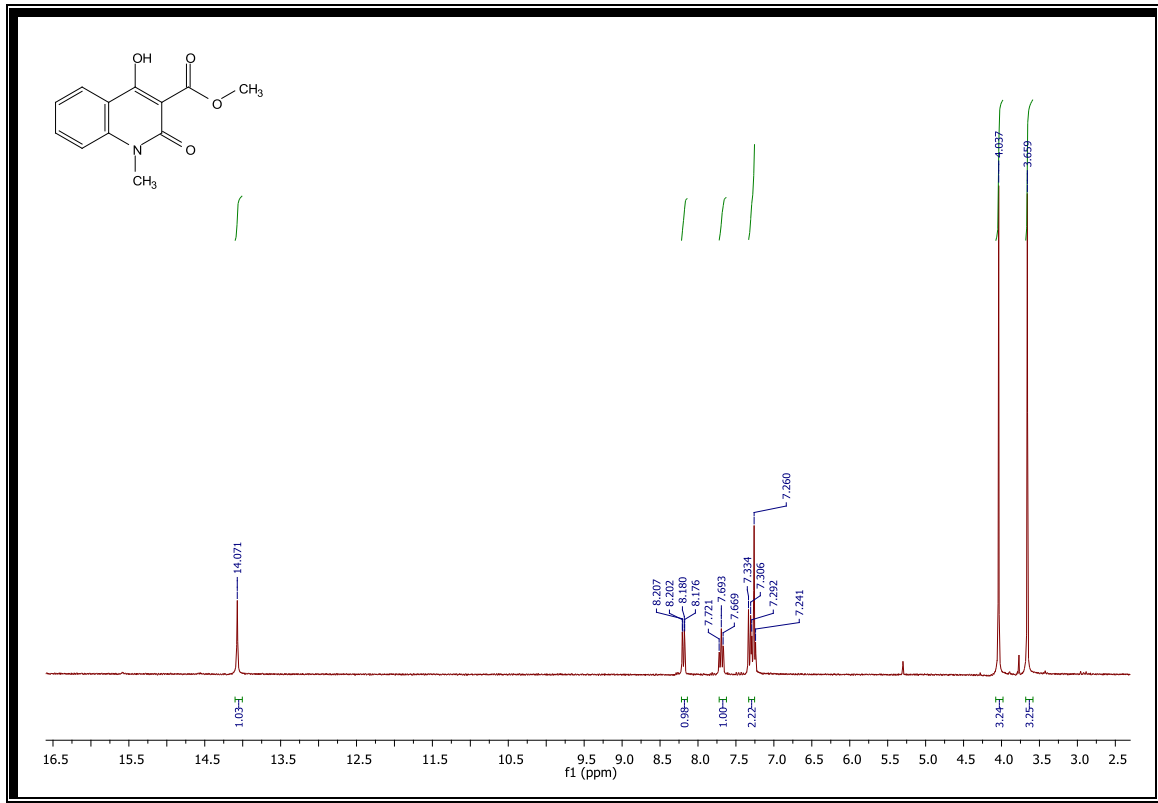
21. **Marella A., Tanwar O.P., Saha R., Rahmat Ali M., Srivastava S., Akhter M., Shaquiquzzaman M., Mumtaz Alam M.** Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2012, 21, 1-12.
22. **Goda F.E., Abdel-Azizb A.A.M, Ghoneim H.A.** Synthesis and biological evaluation of novel 6-nitro-5-substituted aminoquinolines as local anesthetic and anti-arrhythmic agents: molecular modeling study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005, 13, 3175-3183.
23. **de Souza M.V.N, Pais K.C., Kaiser C.R., Peralta M.A., Ferreira M.L., Lourenço C.S.** Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2009, 17, 1474-1480.
24. **Koleva I.I., van Beek T.A., Soffers A.E.M.F., Dusemund B., Rietjens I.M.C.M.** Alkaloids in the human food chain – Natural occurrence and possible adverse effects. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2012, 56, 30-52.
25. **P.Michael, Joseph.** Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*. 2007, 24, 223-246.
26. **G.M., Coppola.** The chemistry of 4H-3,1-Benzoxazin-4-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1999, 36, 563-588.
27. **Gregory L. Beutner, Jeffrey T. Kuethe, Nobuyoshi Yasuda.** A Practical Method for Preparation of 4-Hydroxyquinolinone Esters. *Journal of Organic Chemistry*. 2007, 7058-7061.
28. **Detsi A., Bardakos V., Markopoulos J., Igglesi-Markopoulou O.** Reactions of 2-methyl-3,1-benzoxazin-4-one with active methylene compounds: a new route to 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 1*. 1996, 2909-2913.
29. **Zikou L., Athanasellis G., Detsi A., Zografos A., Mitsos C., Igglesi-Markopoulou O.** A Novel Short-Step Synthesis of Functionalized 4-Hydroxy-2-quinolones Using a 1-Hydroxybenzotriazole Methodology. *Bulletin of Chemical Society of Japan*. 2004, 77, 1505-1508.
30. **Prousis K.C., Tzani A., Avlonitis N., Calogeropoulou T., Detsi A.** Reactivity of 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-ones and 2-Methyl-4H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-one Under Microwave Irradiation Conditions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2012, DOI 10.1002/jhet.1869.
31. **V.P., Litvinov.** Chemistry and biological activity of 1,8-naphthyridines. *Russian Chemical Reviews*. 2004, 73, 637-669.

32. **V.P., Litvinov.** Advances in the Chemistry of Naphthyridines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 2006, 91, 189-297.
33. **Vetrivel N., Thamarai S.S., Sellappan M.** Microwave one-step synthesis and evaluation of antimicrobial activities of new fused [1,8]naphthyridine derivatives . *Journal of Pharmacy Research* . 2009, 1120.
34. **Boros E.E., Edwards C.E., Foster S.A., Fuji M., Fujiwara T., Garvey E.P., Golden P.L., Hazen R.J., Jeffrey J.L., Johns B.A. et al.** Synthesis and Antiviral Activity of 7-Benzyl-4-hydroxy-1,5-naphthyridin-2(1H)-one HIV Integrase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, 52, 2754-2761.
35. **Banti I., Nencetti S., Orlandini E., Lapucci A., Breschi M.C., Fogli S.** Synthesis and in-vitro antitumour activity of new naphthyridine derivatives on human pancreatic cancer cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009, 61, 1057-1066.
36. **Manera C., Saccomanni G., Malfitano A.M., Bertini S., Castelli F., Laezza C., Ligresti A., Lucchesi V., Tuccinardi T., Rizzolio F., Bifulco M., Di Marzo V., Giordano A., Macchia M.,.** Rational design, synthesis and anti-proliferative properties of new CB2 selective cannabinoid receptor ligands: An investigation of the 1,8-naphthyridin-2(1H)-one scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, 52, 284-294.
37. **Badawneh M., Ferrarini P.L., Calderone V., Manera C., Martinotti E., Mori C., Saccomanni G., Testai L.** Synthesis and evaluation of antihypertensive activity of 1,8-naphthyridine derivatives. Part X. *European Journal of Chemistry* . 2001, 36, 925-934.
38. **Roma G., Di Braccio M., Grossi G., Mattioli F., Ghia M.** 1,8-Naphthyridines IV. 9-Substituted N,N-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent anti-inflammatory activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2000, 35, 1021-1035.
39. **Delieza V., Detsi A., Bardakos V., Igglessi-Markopoulou O.** Reactions of 2-methyl-4H-pyrido[2,3-d][3,1]oxazin-4-one with active methylene compounds: a new efficient route to 3-substituted 4-hydroxy-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones. *Journal of Chemical Society, Perkin Trans*. 1997, 1487-1490.
40. **McMurry, John.** *Οργανική Χημεία*. Ηράκλειο, 2009. 565-566. Τόμ. Ι.
41. **Skoog D.A., Holler F.J., Nieman T.A.** *Αρχές της ενόργανης ανάλυσης*. 5η. Κωσταράκη, 2005. 554,564.
42. **Ι., Παρέλη.** Σύνθεση, χαρακτηρισμός δομής βιοϊσοστερων αναλόγων 3-καρβαξαμιδικων-2-κινολινονών και μελέτη της αντιφλεγμονώδους, αντιοξειδωτικής και νευροπροστατευτικής δράσης τους. *Διπλωματική Εργασία*. Σχολή Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π., Φεβρουάριος 2012.

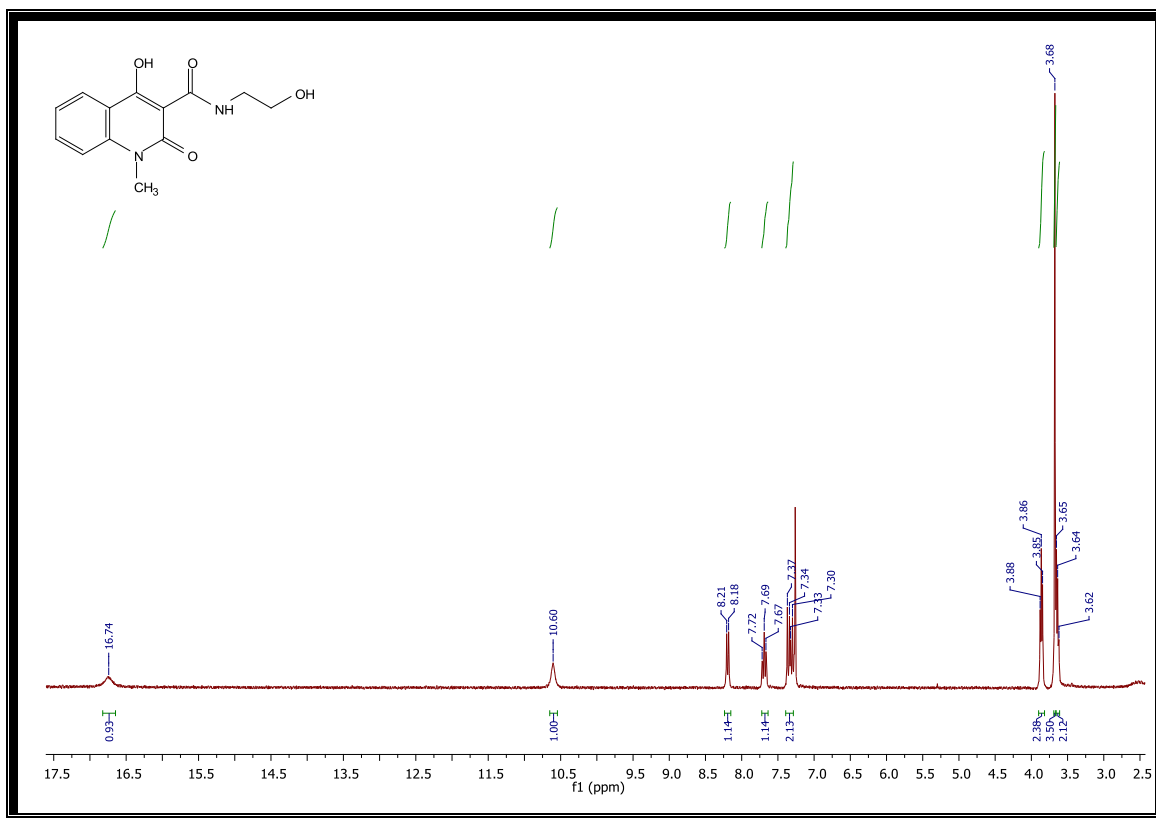
43. **Gonzalez N., Rodriguez J., Jimenez C.** Didemniserinolipids A-C, Unprecedented Serinolipids from the Tunicate *Didemnum*. *Journal of Organic Chemistry*. 1999, 5705-5707.
44. **Mitchell S. S., Rhodes D., Bushman F. D., Faulkner D.J.** Cyclodidemniserinol Trisulfate, a sulfated Serinolipid from the Palauan Ascidian *Didemnum guttatum* that Inhibits HIV-1 Integrase. *Organic Letters*. 2000, 1605-1607.
45. **Bieberich E., Kawaguchi T., Yu R.K.** N-Acylated Serinol Is a Novel Ceramide Mimic Inducing Apoptosis in Neuroblastoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2000, 177-181.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ

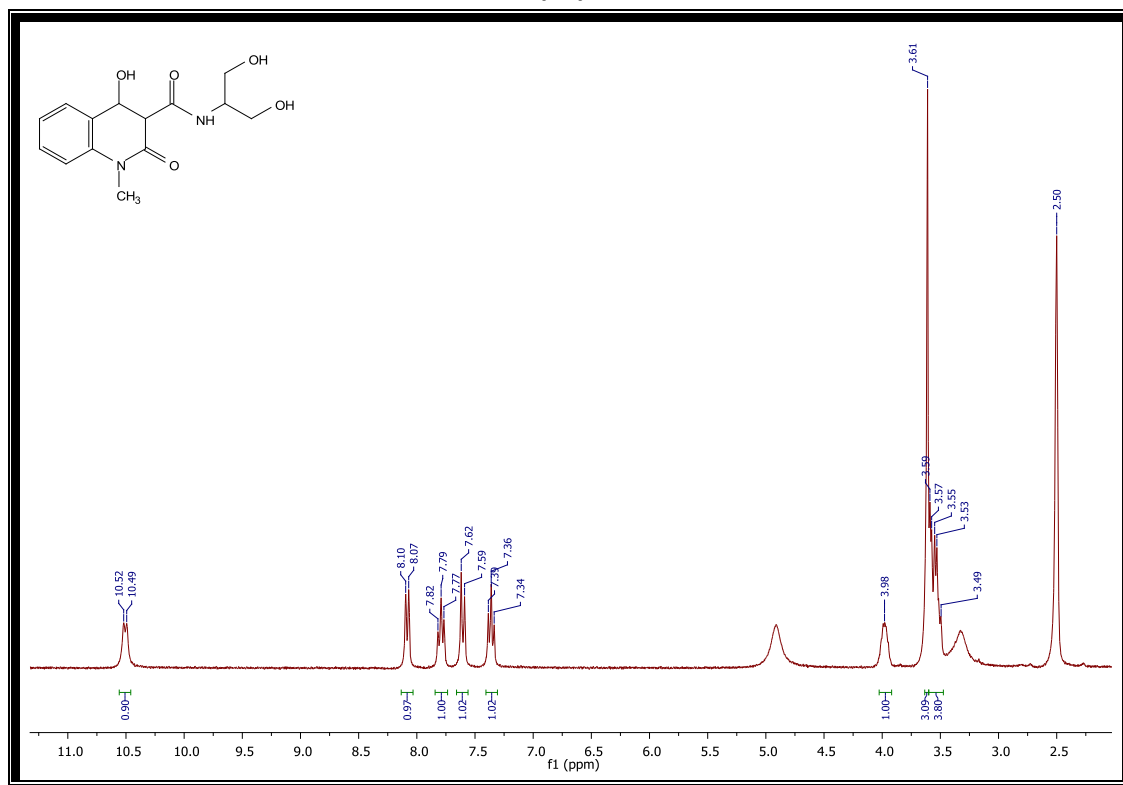
(3)



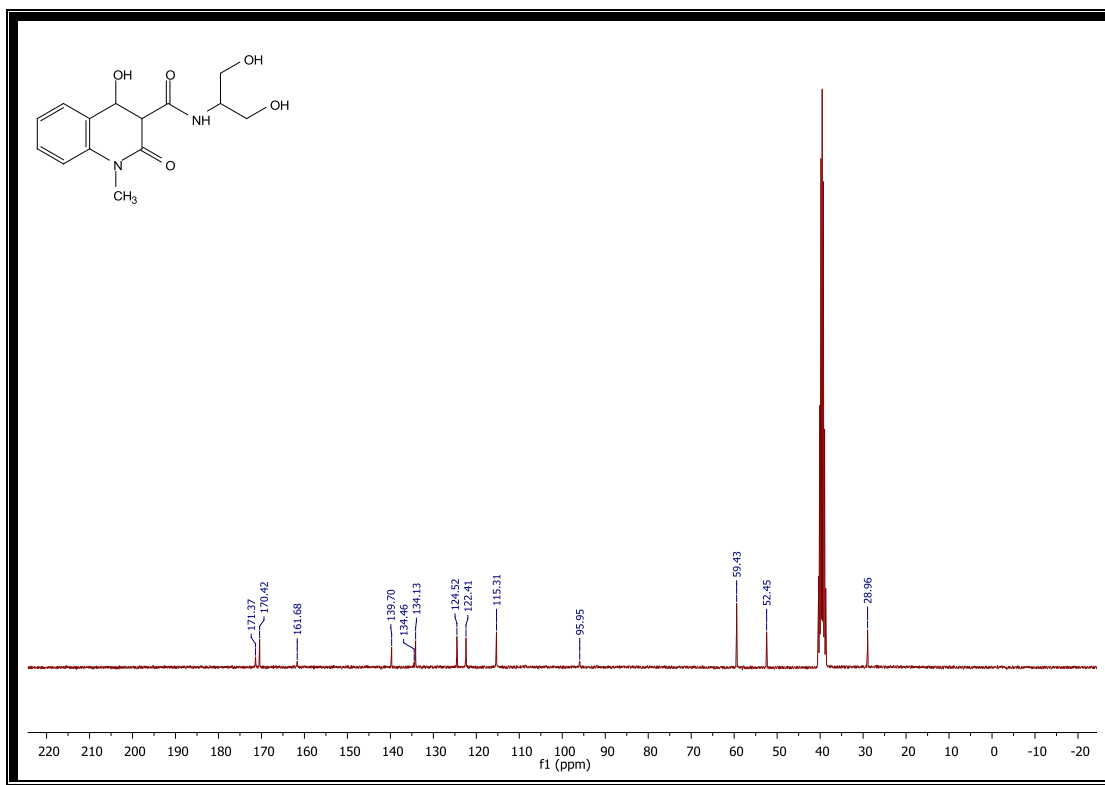
(4b)



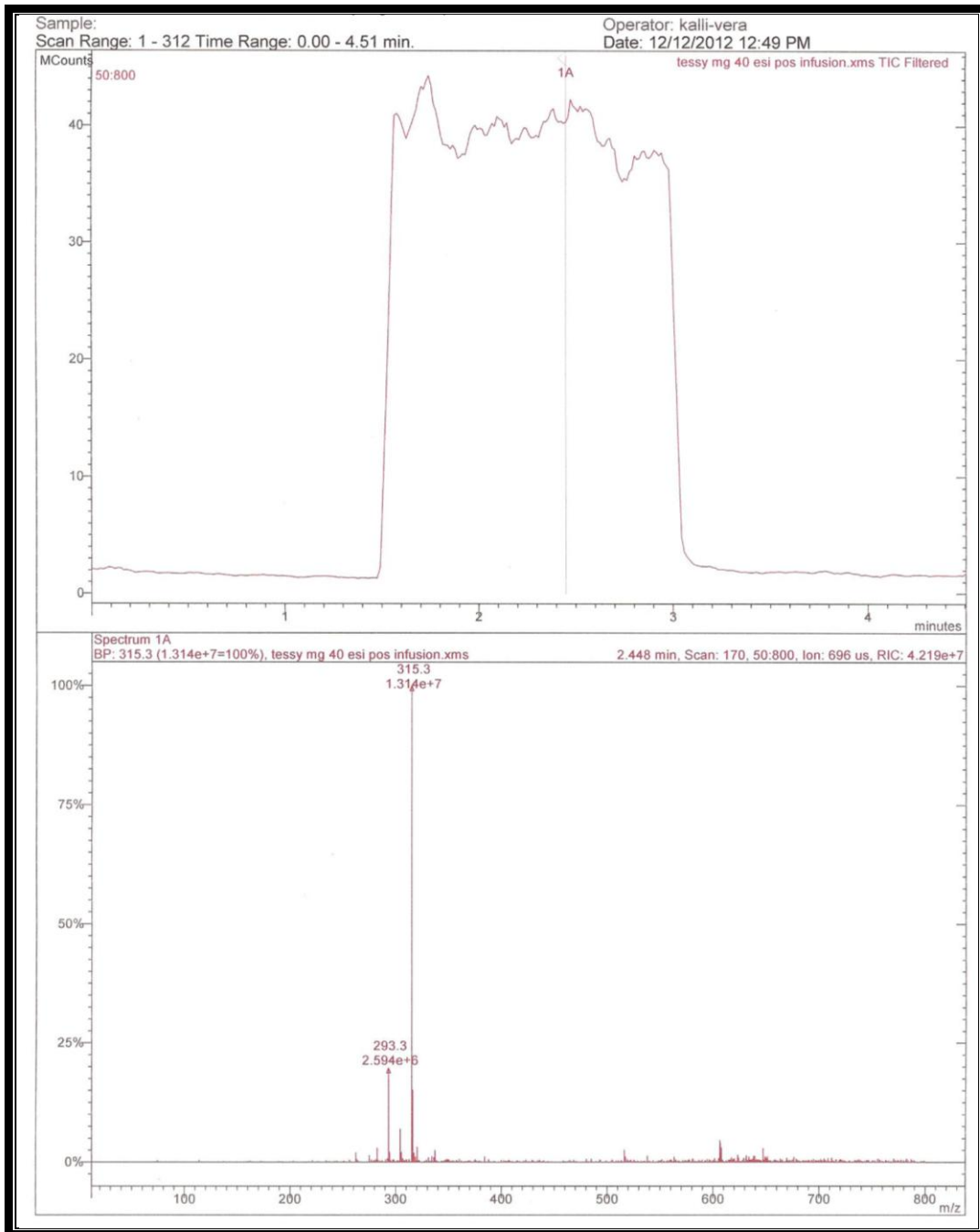
(4c)



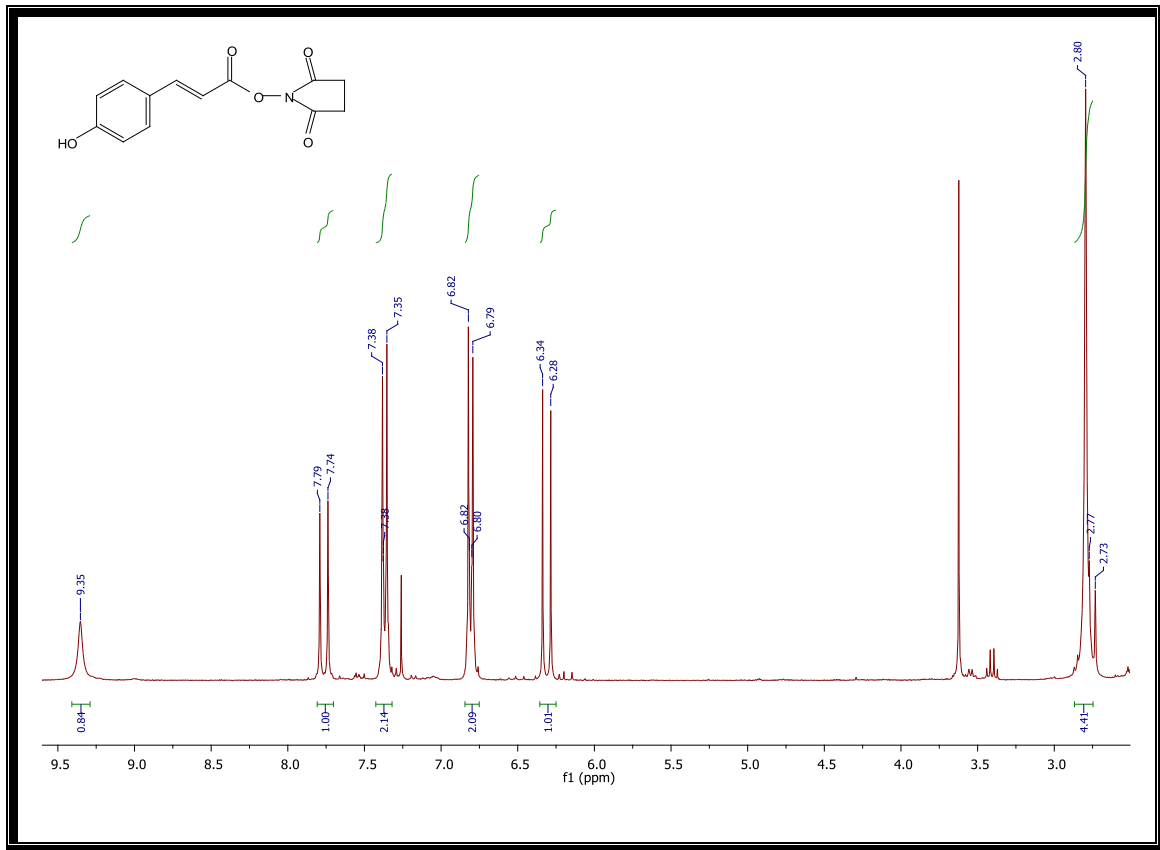
(4c)



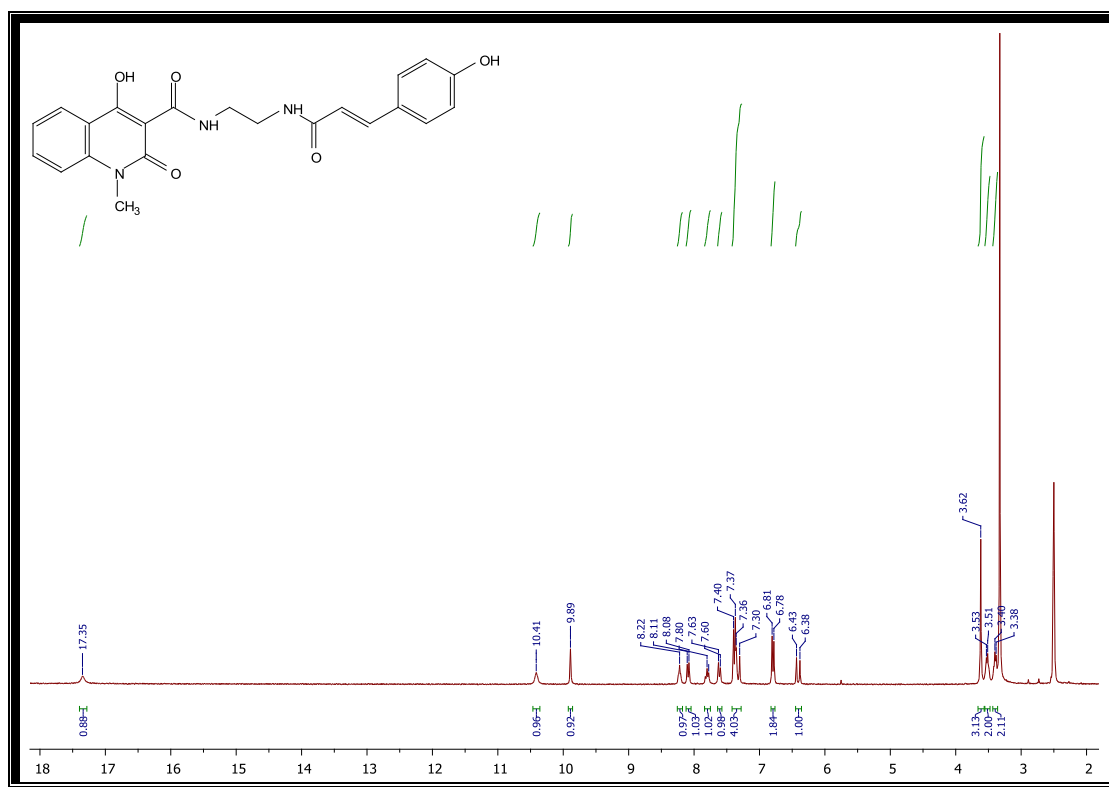
(4c)



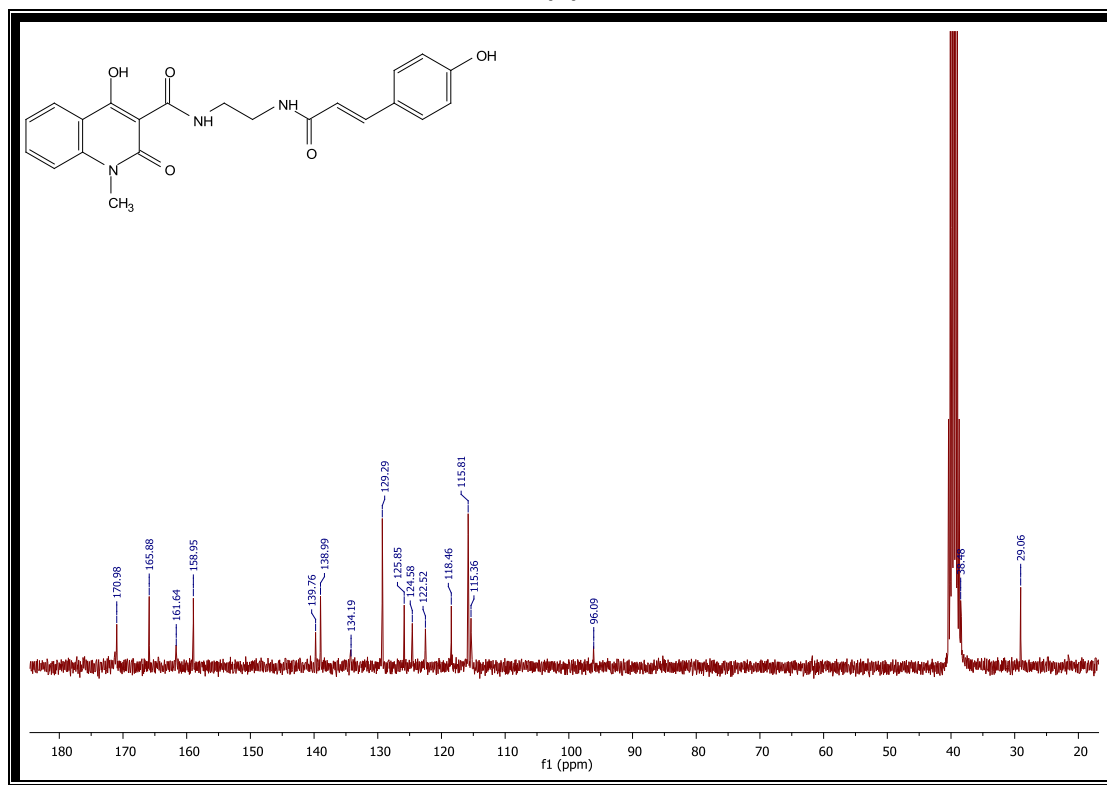
(5)



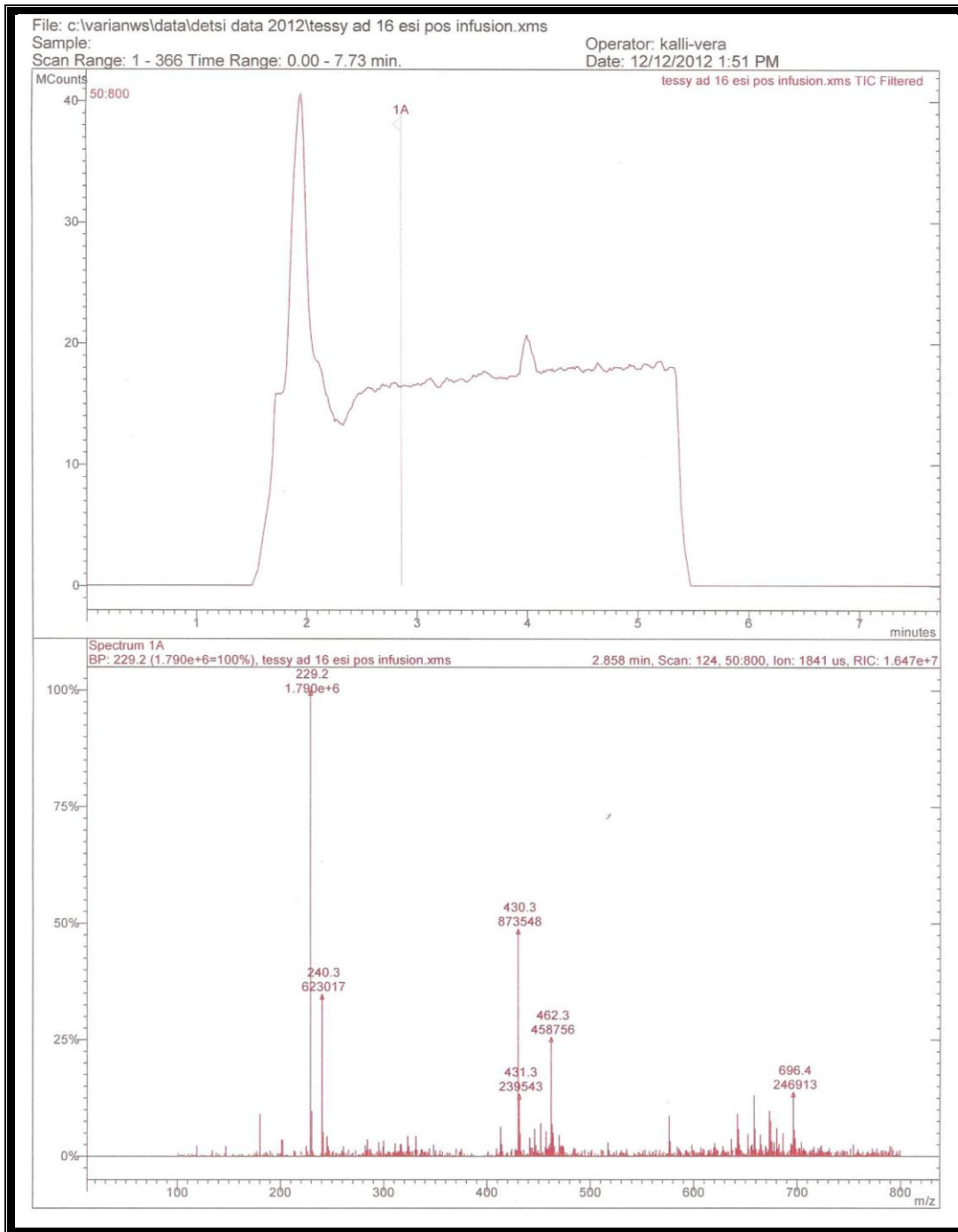
(7)



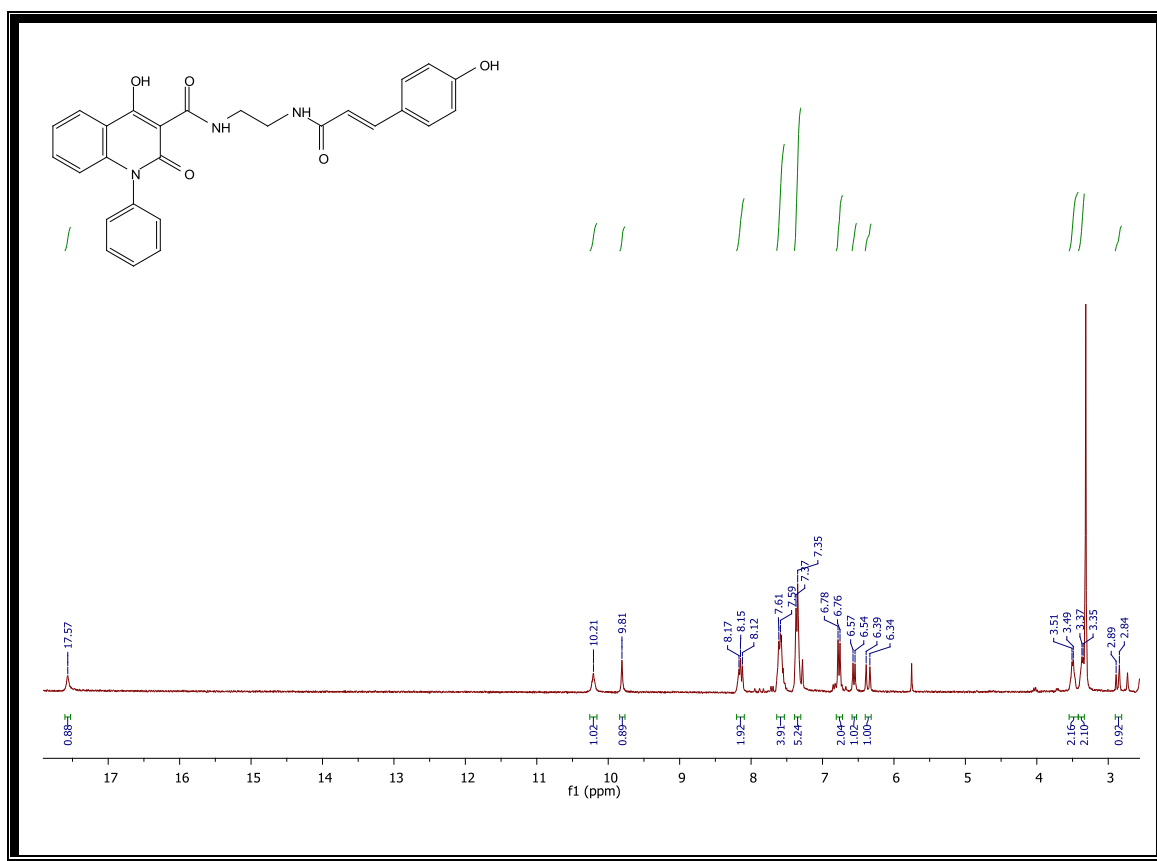
(7)



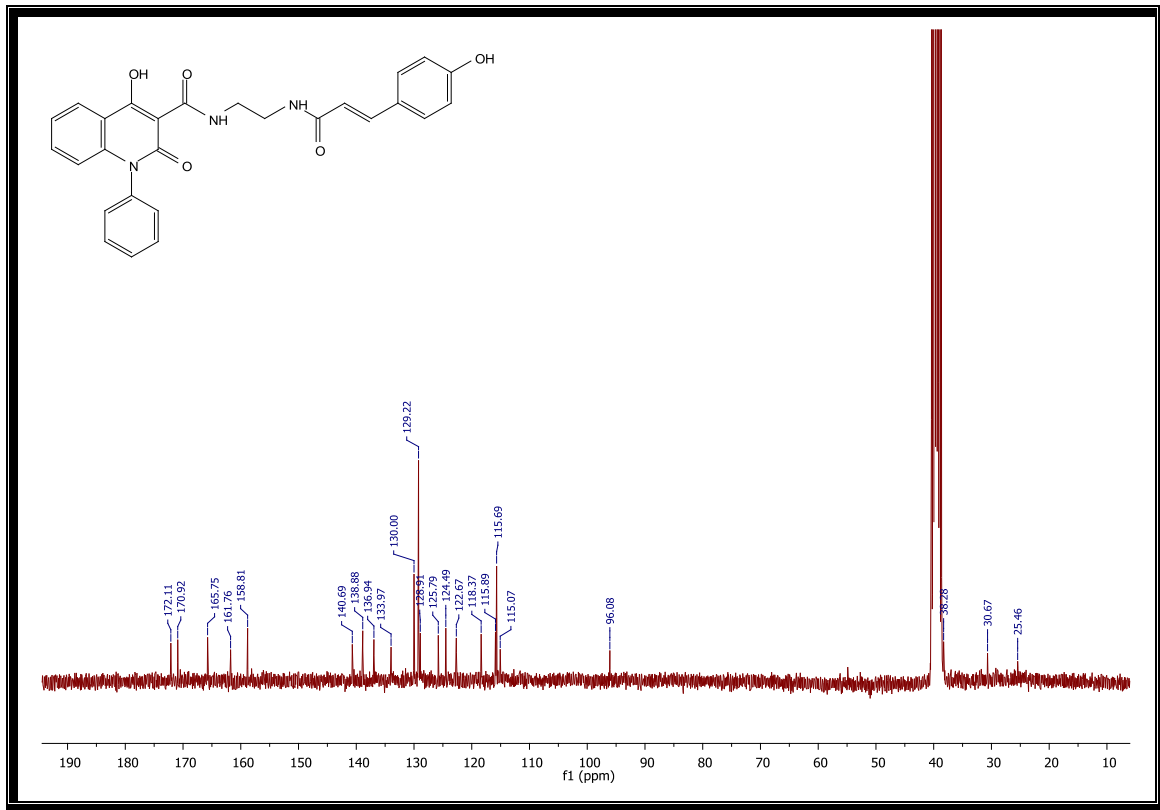
(7)



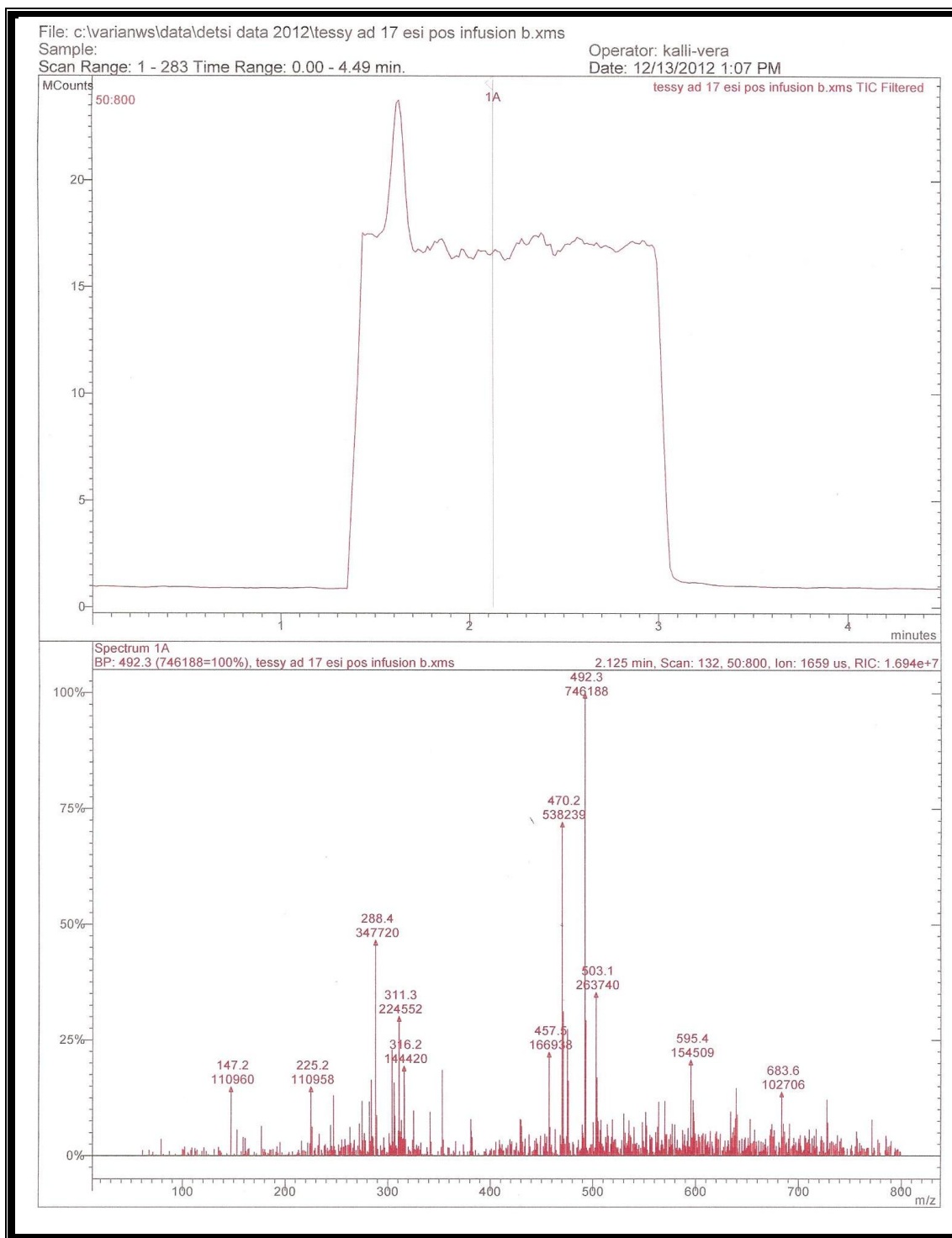
(8)



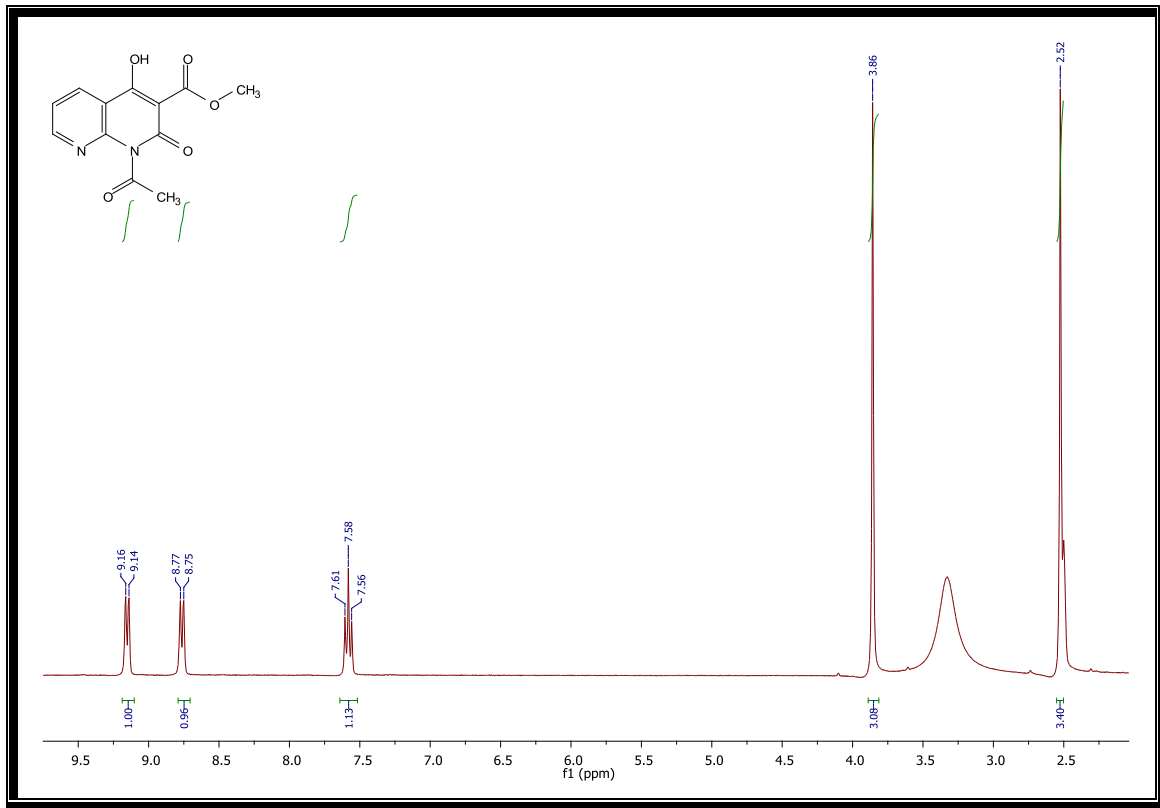
(8)



(8)



(11)



(12b)

