

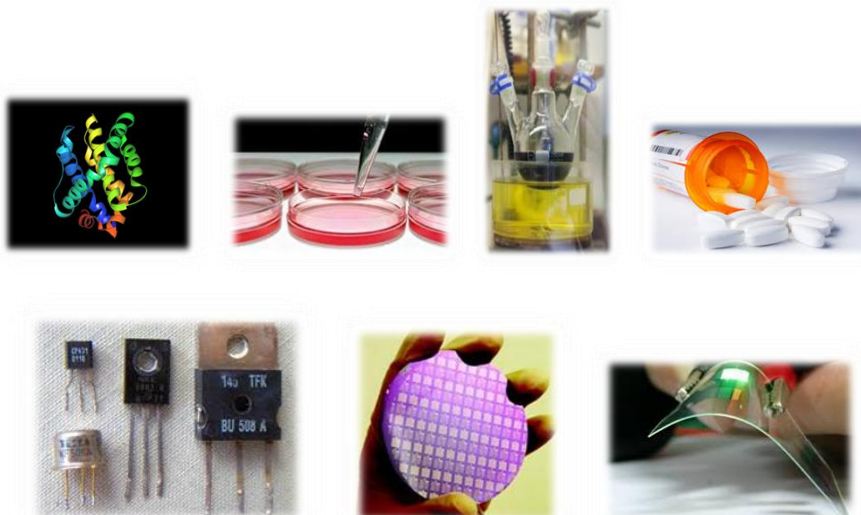
ANNA Σ. ΚΑΠΕΛΛΑ  
ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ  
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΕ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ**

- ❖ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ P13K $\alpha$
- ❖ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΛΥΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Επιβλέπων: Ηλίας Κουλαδούρος, Καθηγητής ΓΠΑ



ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2018



**ANNA Σ. ΚΑΠΕΛΛΑ**  
**ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ  
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΕ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ**

- ❖ **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ Ρ13Κ<sub>α</sub>**
- ❖ **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΛΥΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ**

**Επιβλέπων: Ηλίας Κουλαδούρος, Καθηγητής ΓΠΑ**

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**



ANNA Σ. ΚΑΠΕΛΛΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ  
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΕ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΞΕΩΝ**

- ❖ **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ ΡΙ3Κα**
- ❖ **ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΛΥΑΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ**

**Επιβλέπων: Ηλίας Κουλαδούρος, Καθηγητής ΓΠΑ**

**Εξεταστική επιτροπή:**

**Ηλίας Κουλαδούρος**, Καθηγητής Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών  
**Βιολέτα Κωνσταντίνου- Κόκοτου**, Καθηγήτρια Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών

**Βερονίκη Π. Βιδάλη**, Ερευνήτρια Γ' Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

**Παναγιώτης Αργεΐτης**, Ερευνητής Α' Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

**Εμμανουήλ Πιτσινός**, Ερευνητής Α' Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος»

**Δήμητρα Δημοτίκαλη**, Καθηγήτρια Σχολής Χημικών Μηχανικών Εθνικού Μετσοβίου Πολυτεχνείου

**Ζωή Κούρνια**, Ερευνήτρια Γ' Ιδρύματος Ιατροβιολογικών ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**



Εν κατακλείδι, η Εξεταστική Επιτροπή διαπίστωσε ότι η διδακτορική διατριβή της κ. Α. Καπέλλα με τίτλο «Σχεδιασμός και σύνθεση οργανικών ενώσεων με εφαρμογές στη φαρμακοχημεία και σε τεχνολογία ηλεκτρονικών διατάξεων» πληροί τις προϋποθέσεις της κείμενης Πανεπιστημιακής Νομοθεσίας και του Εσωτερικού κανονισμού του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών και την κρίνει άξια να της απονεμηθεί ο τίτλος της Διδάκτορα του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό.....

## **Η ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Ηλίας Κουλαδούρος**  
Καθηγητής ΓΠΑ

**Βιολέτα Κωνσταντίνου- Κόκοτου**  
Καθηγήτρια ΓΠΑ

**Βερονίκη Π. Βιδάλη**  
Ερευνήτρια Γ' ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

**Παναγιώτης Αργεΐτης**  
Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

**Εμμανουήλ Πιτσινός**  
Ερευνητής Α' ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος»

**Δήμητρα Δημοτίκαλη**  
Καθηγήτρια Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ

**Ζωή Κούρνια**  
Ερευνήτρια Γ' ΙΙΒΕΑΑ





Η παρούσα εργασία αφιερώνεται  
στους γονείς μου και στον σύζυγό μου,  
οι οποίοι με έχουν στηρίξει όλα αυτά τα χρόνια

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του ανθρώπου του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Νόμος 5343/32, άρθρο 202 παρ.2

## Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία έλαβε χώρα κατά το χρονικό διάστημα 2010-2018 και πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», με επιβλέποντα καθηγητή τον Ηλία Α. Κουλαδούρο.

Όταν ξεκίνησα τις σπουδές μου στη Σχολή Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ το 2002, παρά την αγάπη μου για τη Χημεία, δεν θα μπορούσα ποτέ να φανταστώ ότι κάποια μέρα θα έφτανα να κάνω διδακτορικό στην Οργανική Σύνθεση. Σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου για το πτυχίο, το μεταπτυχιακό, και τώρα το διδακτορικό, κάθε μου βήμα με οδήγησε εδώ που είμαι σήμερα, και για όλα αυτά που έμαθα και έζησα νιώθω ευγνώμων, παρά τις όποιες δυσκολίες αντιμετώπισα μέσα σε αυτά τα χρόνια. Ειδικά μέσα από την εμπειρία και τις γνώσεις που απέκτησα στο διδακτορικό, αισθάνομαι ότι βγαίνω πιο σοφή και πιο δυνατή να αντιμετωπίσω τις υπόλοιπες προκλήσεις της ζωής. Στην εκπόνηση του διδακτορικού μου είχα την τιμή να συνεργαστώ με τον κ. Κουλαδούρο, έναν εξαιρετικό επιστήμονα, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την ευκαιρία που μου έδωσε να δουλέψω μαζί του, καθώς και για την καθοδήγηση και τις συμβουλές που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια. Ιδιαίτερως θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Δρ. Ε. Πιτσινό για την ευκαιρία που μου έδωσε να αποτελέσω μέλος του εργαστηρίου του, την οικονομική στήριξη που μου παρείχε μέσω της υποτροφίας του Δημόκριτου για 4 χρόνια αλλά και για τις συμβουλές και την άψογη συνεργασία μας, που με οδήγησε να τον εκτιμώ σαν επιστήμονα και σαν άνθρωπο. Οφείλω, ομοίως, να ευχαριστήσω τον Δρ. Δ. Βουρλούμη για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω στο Δημόκριτο την διδακτορική μου διατριβή, με την στήριξη της παραπάνω υποτροφίας, καθώς και για τις χρήσιμες συμβουλές που μου παρείχε κάθε φορά που χρειάστηκε.

Επίσης, ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Δρ. Π. Αργεΐτη, διότι χωρίς αυτόν δεν θα ήμουν εδώ που βρίσκομαι σήμερα. Μου έδωσε την ευκαιρία, πριν ακόμα ξεκινήσω διδακτορικό, να γνωρίσω και να αγαπήσω τον χώρο της έρευνας. Κατά την εκπόνηση της διατριβής μου, μου έδωσε την ευκαιρία να εργαστώ και στο δικό του εργαστήριο για τα πειράματα αξιολόγησης του δεύτερου μέρους της παρούσας εργασίας, και μου παρείχε συνεχή καθοδήγηση και, κατά καιρούς, οικονομική στήριξη μετά τη λήξη της υποτροφίας.

Στη διάρκεια αυτών των οκτώ χρόνων, γνώρισα πολλούς ανθρώπους που με βοήθησαν ο καθένας με διαφορετικό τρόπο, αλλά αν πρέπει να ξεχωρίσω κάποιον, δεν μπορεί παρά να είναι η Δρ. Β. Βιδάλη, εξαιρετικός άνθρωπος και επιστήμονας, η οποία με στήριξε ψυχολογικά, με βοήθησε στο εργαστήριο πρακτικά και θεωρητικά όσο κανένας άλλος, μου χάρισε πολύτιμη καθοδήγηση και ασχολήθηκε ατελείωτες ώρες μαζί μου επιστημονικά αλλά και προσωπικά. Η εκπόνηση μιας διδακτορικής διατριβής είναι πολύ απαιτητική και δίχως την βοήθειά της δεν

ξέρω αν θα είχα καταφέρει να τελειώσω αυτό που άρχισα χωρίς την καταλυτική συμβολή της, ειδικά όταν βρισκόμουν σε αδιέξοδο, κάτι που στην Χημεία δεν είναι κάτι ασυνήθιστο. Η ολοκλήρωση της συγγραφής του διδακτορικού, επίσης, θα ήταν πολύ δύσκολη εάν δεν είχε διαθέσει πολύτιμο χρόνο να με βοηθήσει στην διόρθωση του κειμένου της παρούσης εργασίας.

Θέλω να ευχαριστήσω, επίσης, τους συναδέλφους μου Δρ. Αλέξανδρο Στρογγυλό, Δρ. Νατάσα Μίχου, Δρ. Εμμανουήλ Μπούζα, Δρ. Κορνηλία Μητσοπούλου, Δρ. Νίκο Αθηναίο, κ. Άννα Μαράντη, Δρ. Μαρίζα Λαμπροπούλου, Δρ. Γιάννη Μαυρίδη, Δρ. Ειρήνη Τζούμα, Δρ. Αντωνία Αντωνίου, Δρ. Μαρία Χατζοπούλου, Δρ. Μαρία Ουζούνη, κ. Άγγελο Περούλια και κ. Βαγγέλη Γεωργά για την καλή συνεργασία και το ευχάριστο, συνήθως, κλίμα που επικρατούσε μέσα στο εργαστήριο, καθώς και τον κ. Αποστόλη Βερούκιο από την Μικροηλεκτρονική για την συμβολή του σε κάποια πειράματα αξιολόγησης. Ευχαριστώ επίσης τον Δρ. Θοδωρή Μανουρά από την Μικροηλεκτρονική για την άψογη συνεργασία, τις συμβουλές και τη φιλία του όλα αυτά τα χρόνια. Ευχαριστώ, επίσης, την Δρ. Κ. Γιαννακοπούλου και την κ. Α. Παναγιωτοπούλου για την βοήθεια στη λήψη φασμάτων NMR, και τον Δρ. Γ. Πιστόλη για την βοήθεια στη λήψη φασμάτων φθορισμού.

Στη διάρκεια της εκπόνησης του διδακτορικού μου είχα την τύχη να συνεργαστώ και με αξιόλογους ανθρώπους κι επιστήμονες από άλλα πεδία κι ερευνητικά ιδρύματα. Οφείλω να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Δρ. Α. Ευστρατιάδη και την Δρ. Ζ. Κούρνια από το ΙΙΒΕΑΑ, με τους οποίους συνεργαστήκαμε στα πλαίσια του πρώτου μέρους της διδακτορικής διατριβής μου, όχι μόνο για την καλή κι ευχάριστη συνεργασία κατά τα πρώτα χρόνια, αλλά και για την στήριξη και βοήθειά τους τον τελευταίο, αυτόν, δύσκολο χρόνο.

Επίσης, ευχαριστώ τις κυρίες Δρ. Β. Κωνσταντίνου- Κόκοτου και Δρ. Δ. Δημοτικάλη για την άμεση ανταπόκριση σε κάθε επικοινωνία μας και για τη συμμετοχή τους στην επταμελή επιτροπή.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου και τον σύζυγό μου, για την αμέριστη υπομονή, την στήριξη, το ενδιαφέρον και την συμπαράστασή τους όλα αυτά τα χρόνια. Τους ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η παρούσα διατριβή χωρίζεται σε δύο κύριες θεματικές ενότητες.

Στο πρώτο μέρος της παρούσας διατριβής περιγράφεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση αναστολέων της μεταλλαγμένης κινάσης PI3Kα. Με χρήση υπολογιστικών μοντέλων έγινε εικονική αξιολόγηση ενός πολύ μεγάλου αριθμού μικρών μορίων για αναστολή της PI3Kα, και επιλέχθηκαν δύο ενώσεις-οδηγοί για βελτιστοποίηση, η PIK-010 και η PIK-104 καθώς και μια τρίτη ένωση, η PIK-108, ώστε να αξιολογηθεί ως αλλοστερικός αναστολέας. Οι δύο ενώσεις-οδηγοί συντέθηκαν και δοκιμάστηκαν στα κύτταρα και ακολούθησε μια κυκλική διαδικασία βελτιστοποίησής τους. Κάποιες από τις αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στις ενώσεις-οδηγούς, και που είχαν σαν στόχο την βελτιωμένη πρόσδεση στην μεταλλαγμένη πρωτεΐνη, περιλάμβαναν προσθήκη ή αφαίρεση μορίων αζώτου και θείου, καρβονυλίων, υδροξυλίων, αλλαγή αμινοπαραγώγων, όπου αυτό γίνεται, και προσθήκη μορίων φθορίου ή χλωρίου σε αρωματικούς δακτυλίους. Η σύνθεση των ενώσεων αυτών περιλαμβάνει κυρίως αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης σε αλκαλικές συνθήκες, εστεροποίηση, και σύζευξη ακυλο-, αλκυλο- και σουλφονυλο- χλωριδίων με διάφορες αμίνες. Σχεδιάστηκε, επίσης, και συντέθηκε, με μεθόδους συνδυαστικής χημείας, μια μικρή βιβλιοθήκη αναλόγων της ένωσης PIK-104. Από όλα τα ανάλογα που συντέθηκαν κι αξιολογήθηκαν βιολογικά έως τώρα, οι ενώσεις 010 και 021 αναστέλλουν καλύτερα την δράση της πρωτεΐνης, με την 010 να παρουσιάζει επίσης μεγάλη εκλεκτικότητα στην μεταλλαγμένη μορφή της, σε σχέση με την φυσικού τύπου. Οι δύο ενώσεις συντέθηκαν σε μεγάλη κλίμακα και πραγματοποιήθηκαν επίσης δοκιμές σε ποντίκια.

Στο δεύτερο μέρος της παρούσας διατριβής περιγράφεται ο σχεδιασμός και η σύνθεση μικρών, οργανικών, φωτοευαίσθητων ενώσεων, που προορίζονται για εφαρμογές σε ηλεκτρονικές διατάξεις. Μελετήθηκε η ανάπτυξη καινούριων, μη πολυμερικών υλικών, τα οποία περιλαμβάνουν ανάλογα του ανθρακενίου κι έχουν τη δυνατότητα κατεργασίας σε διάλυμα. Τα καινούρια υλικά που σχεδιάστηκαν στοχεύουν στην βελτίωση των μειονεκτημάτων του ανθρακενίου, όπως είναι για παράδειγμα η υψηλή τάση κρυστάλλωσης, και αναμένεται να συνδυάζουν τις καλές οπτοηλεκτρικές ιδιότητες του ανθρακενίου, με χαμηλότερο κόστος επεξεργασίας λόγω της βελτιωμένης διαλυτότητας. Επίσης, περιέχουν φωτοευαίσθητες ομάδες, οι οποίες αναμένεται να προσφέρουν δυνατότητα ελέγχου των ιδιοτήτων και της μορφολογίας των υμενίων μέσω της φωτοχημείας. Η τάση των ανθρακενικών παραγώγων να κρυσταλλώνουν μπορεί να αντιμετωπιστεί με εισαγωγή στο μόριο μη-επίπεδων ομάδων, ώστε να γίνει το υλικό άμορφο και άρα πιο ευδιάλυτο στους συνήθως χρησιμοποιούμενους οργανικούς διαλύτες. Ανάλογα με την εφαρμογή (πχ OLED, OFET, OPV), τα υλικά αυτά αναμένεται να μπορούν να αντιδράσουν φωτοχημικά, και

συγκεκριμένα να σπάσουν σε μικρότερα, κρυσταλλικά τμήματα, μετά από την επίστροφή από διάλυμα, ώστε να αλλάξουν κατά βούληση οι ιδιότητες του υμενίου (κρυσταλλικό ή άμορφο) καθώς και η οργάνωση του υλικού πάνω σε αυτό (σχηματισμός δομών). Από τα παράγωγα φωτοευαίσθητων κεταλών και φωτοευαίσθητων εστέρων που συντέθηκαν, προέκυψαν δύο ενώσεις από την κατηγορία των κεταλών, που παρουσίασαν τις επιθυμητές ιδιότητες. Αξιολογήθηκαν ως προς την ικανότητά τους να σχηματίζουν ομοιόμορφα υμένια και ως προς την θερμική τους σταθερότητα, μελετήθηκε η φωτοχημική τους διάσπαση και έγιναν κάποια προκαταρκτικά πειράματα για την εισαγωγή τους σε ηλεκτρονική διάταξη. Με την μελέτη αυτή άνοιξε ένα νέο κεφάλαιο στη σύνθεση ευδιάλυτων και εύκολα κατεργάσιμων φωτοευαίσθητων κεταλών που περιλαμβάνουν ανάλογα του ανθρακενίου, και προορίζονται για εφαρμογή σε οπτοηλεκτρονικές διατάξεις.

Λέξεις κλειδιά: οργανική χημεία, οργανική σύνθεση, ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων, ένωση-οδηγός, βελτιστοποίηση, αναστολή πρωτεϊνών, ηλεκτρονική διάταξη, ανθρακένιο, φωτοευαίσθητα υλικά, κατεργασία σε διάλυμα, κετάλες, σχηματισμός υμενίων, φαρμακοχημεία, μικροηλεκτρονική.

## SUMMARY

### DESIGN AND SYNTHESIS OF ORGANIC COMPOUNDS WITH APPLICATION TO PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND ELECTRONIC DEVICES

The present thesis consists of two major thematic units.

In the first part of the present thesis, the design and synthesis of PI3K $\alpha$  inhibitors is described. Through computational techniques, a large number of small organic molecules was evaluated. Two of them, PIK-010 and PIK-104, were selected as lead compounds for the synthesis of analogues with improved inhibitory action, and a third, PIK-108, was selected to be studied as an allosteric inhibitor. The two lead compounds were synthesized and tested for verification of the computational results and a series of analogues was designed and synthesized, in order to achieve better binding on the target mutated protein. The structural changes on the analogues included introduction or elimination of nitrogen, sulfur, fluorine or chlorine atoms, carbonyl or hydroxyl groups, and change of amino-substituents. Their synthesis mainly consists of nuclear substitution reactions in alkaline conditions, esterification and coupling of acyl-, alkyl- or sulfonyl chlorides with various amines. A small library of PIK-104 analogues was also synthesized through combinatorial synthesis techniques. Out of all the compounds synthesized and biologically tested until now, PIK-010 and PIK-021 show the best inhibitory action, with PIK-010 exhibiting good selectivity for the mutated protein versus the natural type. These two compounds were synthesized in large scale and were also tested in mice.

In the second part of the present thesis, the design and synthesis of small, organic, photosensitive molecules is described, for applications in organic electronic devices. The development of new, non-polymeric, solution processable materials, containing anthracene groups, is studied. These new materials aim to improve the advantages of the anthracene core, such as its high crystallization tendency, and are expected to combine the good optoelectronic properties of anthracene with lower processability cost, due to their improved solubility. Furthermore, they contain photosensitive groups that can be used to control the properties and the morphology of films through photochemistry. The crystallization tendency of anthracene containing compounds can be addressed by inserting non-planar groups, in order to turn the material amorphous, thus more soluble to the organic solvents widely used. Depending on the application (e.g. OLED, OFET, OPV), after film deposition, these materials are designed to cleave photochemically into smaller, crystalline parts, changing at will the film properties (amorphous to crystalline) and organization (pattern formation). Out of the compounds of

photosensitive esters and ketals synthesized, two ketal compounds have exhibited the desired properties. Their ability to form homogenous films and their thermal stability were evaluated and their photochemical reactions were studied. Preliminary experiments for their use in electronic devices were also realized. Through this study, a new chapter for the synthesis of soluble, anthracene containing, easily processable photosensitive ketals, for applications in optoelectronic devices has been introduced.

Key words: organic chemistry, organic synthesis, rational drug design, lead compound, protein inhibition, electronic device, anthracene, photosensitive materials, solution processable, ketals, film formation, pharmaceutical chemistry, microelectronics.



## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO ακετόνη  
(CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O οξικός ανυδρίτης  
(COCl)<sub>2</sub> οξαλυλο χλωρίδιο

Adam αδαμαντάνιο  
AlCl<sub>3</sub> τριχλωριούχο αργίλιο  
Anthr ανθρακένιο  
Ar αρωματικό

Benzim βενζιμιδαζόλιο  
Boc t-Butyl carbamate  
Bu<sub>3</sub>SnCl χλωριούχος τριβουτυλοκασσίτερος  
BuLi βουτυλολίθιο

CF<sub>3</sub>COOH, Tfa, τριφθοροξικό οξύ  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> διχλωρομεθάνιο  
CH<sub>3</sub>CN ακετονιτρίλιο  
CH<sub>3</sub>COOH οξικό οξύ  
CHCl<sub>3</sub> χλωροφόρμιο  
COBr<sub>2</sub> βρωμιούχο κοβάλτιο  
Chrom χρωμόνη  
CS<sub>2</sub> διθειάνθρακας  
CSA καμφοροσουλφονικό οξύ  
Cy κυκλοεξάνιο

DMA διμεθυλ-ακεταμίδιο  
DMAP 4- διμεθυλ-αμινοπυριδίνη  
DMF διμεθυλο φορμαμίδιο  
DMSO διμεθυλο

EDC αιθυλενο-διαμινο-καρβοδιιμίδιο  
Et<sub>2</sub>O διαιθυλαιθέρα  
Et<sub>3</sub>N τριεθυλαμίνη  
EtOAc οξικός αιθυλεστέρας  
EtOH αιθανόλη

H<sub>2</sub>O νερό  
HCl υδροχλώριο

I<sub>2</sub> ιώδιο

KMOPS άλας καλίου του 4-μορφολινο-προπανοσουλφονικού οξέος

LiHMDS λίθιο δις(τριμεθυλοσιλυλο)αμίδιο

m-, μετα-  
MeOH μεθανόλη  
Morphol μορφολίνη

n-, κανονικό  
Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> θειοθειϊκό νάτριο  
NaBH<sub>3</sub>CN κυανοβοροϋδρίδιο του νατρίου  
NaBH<sub>4</sub> βοροϋδρίδιο του νατρίου  
NaCl χλωριούχο νάτριο  
NaHCO<sub>3</sub> Όξινο ανθρακικό νάτριο  
NaOH καυστικό νάτριο  
N-Bu<sub>4</sub>NCl Χλωριούχο τετραβουτυλαμμώνιο  
NCS N-χλωροσουκινιμίδιο  
NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O ένυδρη υδραζίνη  
NH<sub>2</sub>OH\*HCl υδροχλωρική υδροξυλαμίνη  
NH<sub>4</sub>Cl χλωριούχο αμμώνιο  
NMP N-μεθυλο-2-πυρρολιδόνη

o-, ορθο-

p-, παρα-  
Pd(OAc)<sub>2</sub> οξικό παλλάδιο  
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> τετρακίς τριφαινυλοφωσφίνη-παλλάδιο  
PPA πολυφωσφορικό οξύ  
PPTS πυριδινό παρα τολουόλο σουλφονικό οξύ

SOCl<sub>2</sub> θειονυλο χλωρίδιο

tert-, τριτοταγής  
Tf<sub>2</sub>O τριφθορομεθανοσουλφονικός ανυδρίτης  
THF τετραϋδροφουράνιο  
TMEDA τετρα-μεθυλο-αιθυλενο-διαμίνη

Zn ψευδάργυρος  
ZnBr<sub>2</sub> βρωμιούχος ψευδάργυρος

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΜΕΡΟΣ Α: Σχεδιασμός και σύνθεση ενώσεων με στοχευμένη δράση κατά της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης PI3Kα

<u>Θεωρητικό μέρος</u> .....	1
A.1. Η πρωτεΐνη PI3K και ο ρόλος της.....	1
A.1.1. Οικογένεια ενζύμων PI3K: Τάξεις, ισομορφές και δομή.....	1
A.1.2. Μεταλλάξεις της πρωτεΐνης PI3K και ο ρόλος τους στον καρκίνο.....	2
A.2. Θεραπευτικές προσεγγίσεις-Στόχευση σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K.....	4
A.2.1. Γνωστοί αναστολείς της πρωτεΐνης PI3K και στόχευση της άλφα ισομορφής.....	7
A.3. Η αλλοστερικότητα και η σημασία της στην ανάπτυξη στοχευμένων αναστολέων...	10
A.4. Ο ορθολογικός σχεδιασμός στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων.....	12
A.4.1. Γενική εισαγωγή.....	12
A.4.2. Κρυσταλλική δομή και Προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής.....	15
A.4.3. Υπολογιστική πρόβλεψη κοιλοτήτων πρόσδεσης.....	15
A.4.4. Εικονική αξιολόγηση Χημειοθηκών με Docking και Scoring (Virtual Screening).....	16
A.4.5. Πειραματική επιβεβαίωση των υπολογισμών για την αναγνώριση κοιλοτήτων πρόσδεσης.....	18
A.4.6. Πρόβλεψη και αξιολόγηση φυσικοχημικών και άλλων ιδιοτήτων.....	19
A.4.7. Αποτελέσματα από την εικονική αξιολόγηση στην κρυσταλλική δομή της μεταλλαγμένης PI3Kα.....	22
A.5. Διαδικασία βιολογικής αξιολόγησης ελεύθερης κυττάρων (cell-free assay) με καρκινικά λιπώματα για μέτρηση της δραστηριότητας των αναστολέων.....	24
A.6. Η συνδυαστική χημεία ως μέθοδος για τη σύνθεση βιβλιοθηκών ενώσεων με φαρμακευτική δράση.....	27
<u>Σκοπός της εργασίας</u> .....	31
<u>Αποτελέσματα και Συζήτηση</u> .....	34
A.7. Σύνθεση του γνωστού αναστολέα της μεταλλαγμένης PI3Kα, PIK-108, ως ένωση ελέγχου (control).....	34
A.7.1. Βελτίωση της βιβλιογραφικής συνθετικής μεθόδου.....	34
A.7.2. Αξιολόγηση της αλλοστερικότητας της ένωσης PIK-108.....	36
A.8. Σύνθεση των ενώσεων-οδηγών PIK-010 και PIK-104.....	38
A.8.1. Σύνθεση της ένωσης PIK-010.....	38
A.8.2. Σύνθεση της ένωσης PIK-104.....	39
A.9. Βελτιστοποίηση των ενώσεων-οδηγών .....	39
A.9.1. Βελτιστοποίηση της ένωσης PIK-010.....	40
A.9.1.1. Σχεδιασμός αναλόγων της ένωσης PIK-010.....	40

A.9.1.2. Σύνθεση αναλόγων της ένωσης ΡΙΚ-010.....	42
A.9.2. Βελτιστοποίηση της ένωσης ΡΙΚ-104.....	50
A.9.2.1. Σχεδιασμός αναλόγων της ένωσης ΡΙΚ-104.....	50
A.9.2.2. Σύνθεση αναλόγων της ένωσης ΡΙΚ-104.....	51
<b>A.10. Σχεδιασμός και Σύνθεση Βιβλιοθηκών μικρών μορίων με μεθόδους συνδυαστικής χημείας.....</b>	<b>52</b>
A.10.1. Σχεδιασμός.....	53
A.10.2. Σύνθεση.....	55
<b>A.11. Βιολογική αξιολόγηση των ενώσεων.....</b>	<b>64</b>
A.11.1. Αξιολόγηση με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων.....	64
A.11.2. Αξιολόγηση in vivo σε ποντίκια.....	68
A.11.2.1. Με ανάπτυξη ετεροτοπικών όγκων.....	68
A.11.2.2. Με γενετικά μοντέλα ποντικών.....	69
<b><u>Συμπεράσματα- Προοπτικές.....</u></b>	<b>71</b>
<b>Βιβλιογραφία Α' Μέρους.....</b>	<b>73</b>
<b><u>ΜΕΡΟΣ Β: Σχεδιασμός και σύνθεση ενώσεων πολυαρωματικών παραγώγων με εφαρμογές σε οργανικές διατάξεις</u></b>	
<b><u>Θεωρητικό μέρος.....</u></b>	<b>76</b>
<b>B.1. Οργανικοί Ημιαγωγοί.....</b>	<b>76</b>
<b>B.2. Μικρά οργανικά μόρια ως υλικά οργανικών οπτοηλεκτρονικών διατάξεων.....</b>	<b>80</b>
<b>B.3. Εφαρμογές παραγώγων ανθρακενίου σε οπτοηλεκτρονικές διατάξεις.....</b>	<b>89</b>
<b>B.4. Χημεία φωτοευαίσθητων συνδετικών ομάδων.....</b>	<b>91</b>
B.4.1. Φωτοδιασπώμενα παράγωγα εστέρων.....	93
B.4.2. Φωτοδιασπώμενα παράγωγα κεταλών.....	94
<b><u>Σκοπός της εργασίας.....</u></b>	<b>97</b>
<b><u>Αποτελέσματα και Συζήτηση.....</u></b>	<b>101</b>
<b>B.5. Σχεδιασμός φωτοχημικά διασπώμενων ενώσεων.....</b>	<b>101</b>
B.5.1. Σχεδιασμός ανθρακενικών παραγώγων με φωτοχημικά ενεργούς εστέρες..	102
B.5.2. Σχεδιασμός ανθρακενικών παραγώγων με φωτοχημικά ενεργές κετάλες....	104
<b>B.6. Σύνθεση φωτοευαίσθητων ανθρακενικών παραγώγων.....</b>	<b>105</b>
B.6.1. Σύνθεση ενώσεων με φωτοχημικά ενεργούς εστέρες.....	105
B.6.2. Σύνθεση ενώσεων με φωτοχημικά ενεργές κετάλες.....	122
<b>B.7. Μελέτη μορφολογικών και φυσικοχημικών ιδιοτήτων.....</b>	<b>127</b>
B.7.1. Μελέτη ανθρακενικών παραγώγων με φωτοευαίσθητους εστέρες.....	127
B.7.1.1. Διερεύνηση ικανότητας παρασκευής υμενίων.....	127
B.7.1.2. Μελέτη με φασματοσκοπία υπεριώδους- ορατού (UV- Vis).....	127
B.7.1.2.1. Θερμική σταθερότητα.....	127

B.7.1.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε υπεριώδες φως.....	128
B.7.2. Μελέτη ανθρακενικών παραγώγων με κετάλες.....	130
B.7.2.1. Διερεύνηση ικανότητας παρασκευής υμενίων.....	130
B.7.2.2. Μελέτη με φασματοσκοπία υπεριώδους- ορατού (UV- Vis).....	130
B.7.2.2.1. Θερμική σταθερότητα.....	131
B.7.2.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε υπεριώδες φως.....	134
B.7.2.2.2.1. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-700 nm.....	135
B.7.2.2.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-300 nm.....	140
B.7.2.2.2.3. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 400-700 nm.....	141
B.7.2.2.2.4. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-700 nm με προσθήκη φωτοευαίσθητοποιητή.....	142
B.7.2.3. Μελέτη με φασματοσκοπία φθορισμού.....	144
B.7.2.4. Μελέτη σε δομή οργανικής διόδου.....	147
<u>Συμπεράσματα- Προοπτικές.....</u>	148
<u>Βιβλιογραφία Β' Μέρους.....</u>	151
<u>Πειραματικό Μέρος.....</u>	155
Γενικές Παρατηρήσεις.....	157
<u>Πειραματικό Α' Μέρους.....</u>	158
Π1. Σύνθεση.....	159
Π1.1. Σύνθεση της ένωσης PIK-108.....	159
Π1.2. Σύνθεση της ένωσης PIK-010 και των αναλόγων της.....	165
Π1.3. Σύνθεση της ένωσης PIK-104 και των αναλόγων της.....	199
Π1.4. Σύνθεση βιβλιοθήκης αναλόγων της ένωσης-οδηγού PIK-104 με συνδυαστική χημεία.....	206
Π2. Τεχνικές χαρακτηρισμού και οργανολογία.....	221
Π2.1. Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR).....	221
Π2.2. Υγρή Χρωματογραφία- Φασματοσκοπία Μάζας (LC-MS).....	221
Π2.2.1. Έλεγχος καθαρότητας με HPLC.....	221
Π2.2.2. Φασματομετρία μάζας (MS).....	222
<u>Πειραματικό Β' Μέρους.....</u>	223
Π3. Σύνθεση πολυαρωματικών φωτοευαίσθητων ενώσεων.....	224
Π4. Τεχνικές αξιολόγησης και οργανολογία.....	248
Π4.1. Παρασκευή υμενίων.....	248
Π4.2. Έκθεση υμενίων σε λάμπα υπεριώδους-Ακτινομετρία.....	248
Π4.3. Χαρακτηρισμός πάχους υμενίου- Προφίλομετρία.....	249
Π4.4. Φασματοσκοπία απορρόφησης υπεριώδους- ορατού.....	249
Π4.5. Φασματοσκοπία εκπομπής (φωτοφωταύγεια).....	251
Π4.6. Κατασκευή δομής οργανικής διόδου.....	252

**Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών**  
**Παράρτημα συγκεντρωτικού πίνακα ενώσεων που συντέθηκαν**  
**Παράρτημα NMR**  
**Παράρτημα LC-MS**

## ΜΕΡΟΣ Α

### **Σχεδιασμός και σύνθεση ενώσεων με στοχευμένη δράση κατά της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης PI3Kα**

Το Α' μέρος της παρούσας διατριβής, πραγματοποιήθηκε από την υποψήφια διδάκτορα (Σχεδιασμός και σύνθεση) στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος», σε συνεργασία με το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ) και το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Στο ΙΙΒΕΑΑ, από το Εργαστήριο της Δρ. Ζ. Κούρνιας πραγματοποιήθηκαν οι προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής, έγινε η επιλογή των ενώσεων οδηγών και τα *in vitro* πειράματα σε κύτταρα, από τα Εργαστήρια των Δρ. Ευστρατιάδη και Δρ. Κλινάκη πραγματοποιήθηκαν πειράματα *in vitro* σε κύτταρα και τα πειράματα *in vivo* στα ποντίκια, ενώ στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, από το Εργαστήριο του Δρ. Σ. Χριστοφορίδη έγινε η βιολογική αξιολόγηση με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων (cell free assay).

**Μέρος αυτής της εργασίας υποβλήθηκε για πατέντα με τίτλο:**

**“Method of preparation and use of phosphoinositide 3-kinase inhibitors in treating cancer”**

**Z. Cournia, S Christoforidis, A Kapela, E Couladouros, A Efstratiadis,**

**OBI Patent Application number 20180100392.**





## Θεωρητικό μέρος

### A.1. Η πρωτεΐνη PI3K και ο ρόλος της

#### A.1.1. Οικογένεια ενζύμων PI3K: Τάξεις, ισομορφές και δομή

Οι κινάσες φωσφοϊνοσιτιδίου (PI Kinases) είναι μια οικογένεια ενζύμων που φωσφορυλιώνουν τις φωσφατιδυλο-ινοσιτόλες (PtdIns), ένα από τα είδη λιπιδίων που βρίσκονται στην μεμβράνη των κυττάρων. Οι κινάσες PI3 (PI3Ks) φωσφορυλιώνουν συγκεκριμένα το υδροξύλιο στην θέση 3 του δακτυλίου της ινοσιτόλης (μετατρέπουν την 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη (*PIP2*) σε 3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη (*PIP3*)) και συμβάλλουν στην ρύθμιση κυτταρικών λειτουργιών όπως είναι ο έλεγχος της αύξησης κι επιβίωσης του κυττάρου, στην αφομοίωση θρεπτικών συστατικών, επιτελούν μεταγραφικές και μεταφραστικές λειτουργίες και συμμετέχουν στην διαίρεση, στη μετακίνηση και στην διαφοροποίηση των κυττάρων.<sup>1</sup>

Οι PI3Ks αποτελούνται από δύο υπομονάδες, τη ρυθμιστική και την καταλυτική υπομονάδα και διακρίνονται σε τρεις τάξεις, τις I, II, και III, κάθε μία από τις οποίες μπορεί να περιλαμβάνει διαφορετικές ισομορφές της καταλυτικής υπομονάδας. Οι ισομορφές μιας πρωτεΐνης αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνών που δομικά και λειτουργικά παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό ομοιότητας μεταξύ τους, διαφέρουν όμως και στη δομή καθώς και στον ρόλο που παίζουν στο κύτταρο.<sup>2,3,4</sup> Στον **Πίνακα 1** που ακολουθεί φαίνονται οι τάξεις των PI3K, οι ισομορφές τους και σε ποιον ιστό βρίσκεται κάθε μία.

**Πίνακας 1.** Τάξεις των PI3 κινασών

	<b>Ισομορφές καταλυτικών υπομονάδων</b>	<b>Διαμοιρασμός σε ιστούς</b>
<b>Τάξη IA</b>	p110α	Παντού
	p110β	Παντού
	p110δ	Λευκοκύτταρα, νευρώνες
<b>Τάξη IB</b>	p110γ	Λευκοκύτταρα, καρδιακά μυοκύτταρα
<b>Τάξη II</b>	C2α	Επιθήλια, ενδοθήλια
	C2β	Παντού

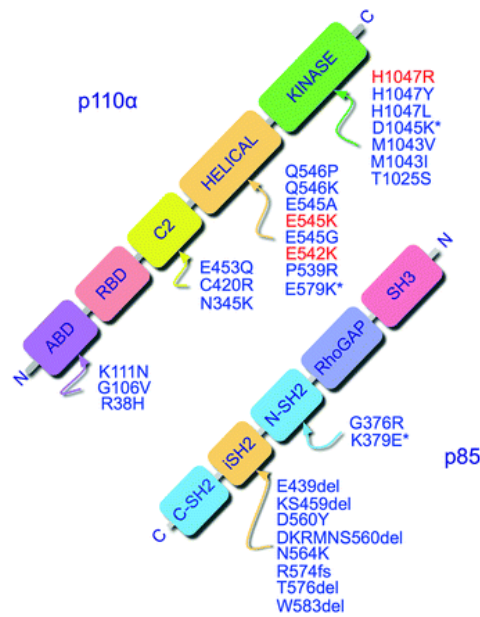
	C2γ	Ηπατικά κύτταρα
<b>Τάξη III</b>	VPS34	Παντού

Η **PI3Kα**, για παράδειγμα, που θα μας απασχολήσει και στη συνέχεια, είναι η ισομορφή άλφα της PI3K τάξης IA, η οποία έχει ως καταλυτική υπομονάδα την p110α, που κωδικοποιείται από το γονίδιο PIK3CA.

### **A.1.2. Μεταλλάξεις της πρωτεΐνης PI3K και ο ρόλος τους στον καρκίνο**

Οι κινάσες PI3K συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt/mTOR και, όπως αναφέρθηκε, ρυθμίζουν την αύξηση, την επιβίωση και την διαίρεση του κυττάρου. Σε περίπτωση που η PI3Kα, η οποία μας ενδιαφέρει στην παρούσα διατριβή, υπερεκφράζεται και το μονοπάτι υπερλειτουργεί, το κύτταρο αρχίζει να διαιρείται ανεξέλεγκτα, να μεταστά και να πολλαπλασιάζεται ανεξαρτήτως περιβάλλοντος. Αυτό οδηγεί στην δημιουργία όγκων αλλά και στην δημιουργία φλεγμονών ή και αυτοάνοσων νοσημάτων.<sup>1,5</sup> Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες ενεργοποίησης του μονοπατιού της κινάσης PI3K (όπως G πρωτεΐνες, κινάσες τυροσίνης), αλλά και παράγοντες απενεργοποίησης, όπως η ομόλογη με την τενσίνη φωσφατάση (παράγοντας PTEN), που αποτελεί φυσικό κατασταλτικό παράγοντα, αφού ρυθμίζει φυσιολογικά την δράση της κινάσης PI3K αποφωσφορυλιώνοντας τις φωσφατιδυλο-ινοσιτόλες (μετατρέπει την PIP3 σε PIP2). Το σηματοδοτικό μονοπάτι της PI3K μπορεί να απορρυθμιστεί και να οδηγήσει σε ασθένεια, είτε με μετάλλαξη και απορρύθμιση κάποιου παράγοντα ενεργοποίησης, είτε με μετάλλαξη και απορρύθμιση κάποιου κατασταλτικού παράγοντα.<sup>6</sup>

Ειδικά στην καρκινογένεση, η υπερέκφραση του μονοπατιού που οφείλεται στην μετάλλαξη των κινασών PI3K τάξης IA είναι πολύ συχνή. Συγκεκριμένα η ισομορφή α της τάξης IA, PI3K, έχει βρεθεί σε μεγάλη συχνότητα να μεταλλάσσεται σε μια πληθώρα πρωτογενών όγκων, όπως στον καρκίνο ωοθηκών, παχέος εντέρου, στήθους, στομάχου και εγκεφάλου. Μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι στο 15% όλων των τύπων καρκίνου εμφανίζονται μεταλλάξεις στο γονίδιο PIK3CA, που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα p110α, καθιστώντας την έτσι ως την πιο συχνά μεταλλαγμένη κινάση στο ανθρώπινο γονιδίωμα.<sup>1,6</sup> Μεταλλάξεις στην κινάση Akt (πρωτεϊνική κινάση B) ή στην πρωτεΐνη mTor (στόχος της ραπαμυκίνης των θηλαστικών), που αποτελούν κομβικά σημεία του μονοπατιού, εμφανίζονται επίσης σε όγκους αλλά η PI3K λόγω της συχνότητας μετάλλαξής της και της παρουσίας της σε ευρεία κλίμακα, αποτελεί τον πιο ελκυστικό θεραπευτικό στόχο.



**Σχήμα 1.** Σχηματική απεικόνιση της κινάσης PI3Kα και μεταλλάξεις της καταλυτικής και της ρυθμιστικής υπομονάδας της

Το 80% των μεταλλάξεων του γονιδίου PIK3CA εντοπίζεται γύρω από τρεις πιθανές μεταλλάξεις της p110α που αφορούν: την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος (E) στη θέση 542 από λυσίνη (K) (μετάλλαξη E542K) (**Σχήμα 1**), του γλουταμινικού οξέος (E) στη θέση 545 από λυσίνη (K) (E545K) και της ιστιδίνης (H) στη θέση 1047 από αργινίνη (R) (H1047R).<sup>7</sup> Η συγκέντρωση των μεταλλάξεων στα 3 αυτά “hot-spots” υποδεικνύει ότι τα κύτταρα που φέρουν αυτή την μετάλλαξη έχουν πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων και αναπαράγονται πιο εύκολα. Στο **Σχήμα 1** φαίνονται οι μεταλλάξεις της καταλυτικής υπομονάδας p110α και της ρυθμιστικής p85, της PI3Kα. Με κόκκινο σημειώνονται τα τρία σημεία που συσσωρεύεται το 80% των μεταλλάξεων.

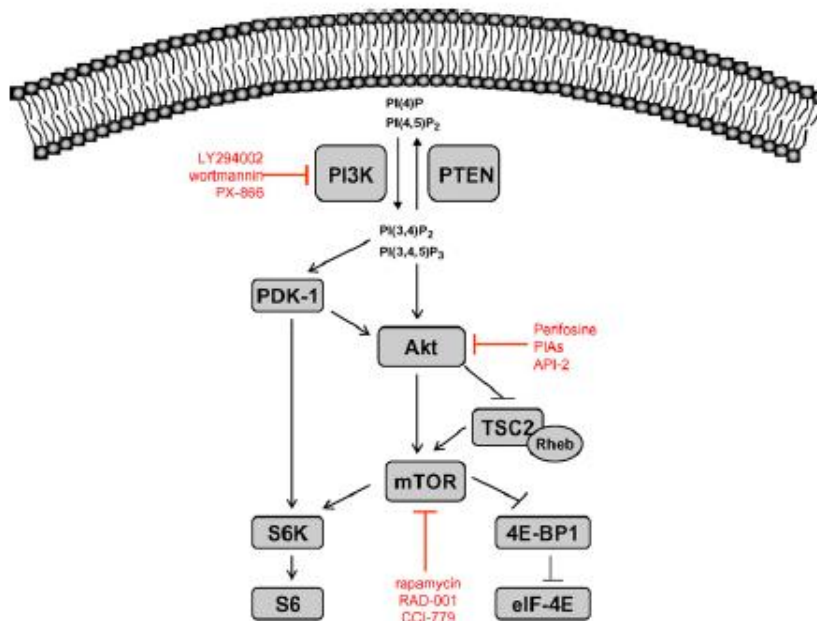
Η ογκογόνος δυνατότητα της υπομονάδας p110α έχει μελετηθεί εκτενώς σε πειραματικά συστήματα. Η συσχέτιση των υπολοίπων ισομορφών β, γ και δ με τον καρκίνο είναι πιο αδύναμη. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες καρκινογόνες μεταλλάξεις τους, αλλά έχει παρατηρηθεί διαφορετική έκφρασή τους σε πολλά είδη καρκίνου. Η p110δ πολύ συχνά υπερεκφράζεται στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία, αυξημένη έκφραση της p110γ απαντάται συχνά στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία ενώ υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις και για ανάμιξη και των τριών αυτών ισομορφών και σε συμπαγείς όγκους.<sup>7</sup>

Οι PI3K τάξης I μπορούν να φωσφορυλιώσουν την PIP2 σε PIP3 αλλά και την μονοφωσφορυλιωμένη PIP σε PIP2 καθώς και την μη-φωσφορυλιωμένη PI (nonphosphorylated phosphatidylinositol) σε PIP. Οι PI3K τάξης II μπορούν να φωσφορυλιώσουν μόνο τις PI και

PIP, ενώ αυτές της τάξης III αναγνωρίζουν ως υπόστρωμα μόνο την PI. Μέχρι στιγμής, μόνο οι PI3K τάξης I εμπλέκονται αδιαφιλονίκητα στην καρκινογένεση, ενώ ίσως οι PI3K τάξης II παίζουν επίσης κάποιο ρόλο. Γι' αυτό οι ισομορφές α, β, γ, δ της τάξης I είναι οι βασικοί στόχοι θεραπευτικών προσεγγίσεων όσον αφορά την οικογένεια των κινασών PI3K.

## A.2.Θεραπευτικές προσεγγίσεις- Στόχευση σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K

Το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt/mTOR παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα μετάλλαξης σε πολλά είδη καρκίνου και, όπως ήδη αναφέρθηκε, παίζει πρωταρχικό ρόλο στην αύξηση και επιβίωση του κυττάρου. Γι' αυτόν τον λόγο αποτελεί θελκτικό στόχο για φαρμακευτική παρέμβαση. Τα τελευταία χρόνια υπήρξε μια έκρηξη στον αριθμό των αναστολέων του συγκεκριμένου μονοπατιού που πέρασαν σε κλινικές μελέτες. Αυτοί οι αναστολείς μπορεί να παρεμβαίνουν σε ένα ή περισσότερα σημεία του σηματοδοτικού μονοπατιού, σε διαφορετικούς στόχους και με διαφορετικό τρόπο. Έτσι, έχουμε αναστολείς του ενεργού κέντρου του ενζύμου (ανταγωνιστικούς της τριφωσφορικής αδενοσίνης ή ATP που προσδένεται εκεί), αναστολείς διπλής δράσης των κινασών PI3K τάξης I και του παράγοντα mTOR, ολικούς αναστολείς της PI3K που αναστέλλουν όλες τις ισομορφές της, αναστολείς εξειδικευμένους για μόνο μία ισομορφή της PI3K, αλλοστερικούς αναστολείς της Akt ή του ενεργού κέντρου της, και αναστολείς του mTOR ανταγωνιστικούς της ATP. Στο **Σχήμα 2** φαίνονται τρία βασικά σημεία στόχευσης στο σηματοδοτικό μονοπάτι: στην κινάση PI3K, στην κινάση Akt και στον παράγοντα mTOR.

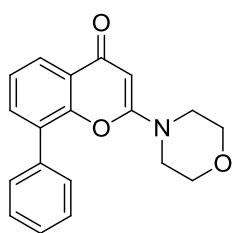


**Σχήμα 2.** Βασικά σημεία στόχευσης για αναστολή του μεταβολικού μονοπατιού<sup>5</sup>

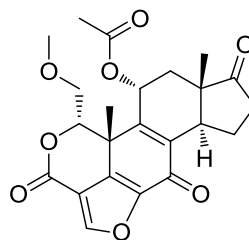
Σε γκρι πλαίσιο παρουσιάζονται πρωτεΐνες που σχετίζονται με το μονοπάτι, ενώ με κόκκινο σημειώνονται κάποιοι γνωστοί αναστολείς για κάθε σημείο στόχευσης.<sup>5,8</sup>

Ο κάθε αναστολέας έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης και χρησιμοποιείται είτε μόνος του είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Πλέον, εκτός από το να βρεθεί ένας αναστολέας ή ένας συνδυασμός φαρμάκων για ένα συγκεκριμένο είδος καρκίνου, γίνεται και ανάπτυξη βιοδεικτών για την συσχέτιση γονιδιακού προφίλ με αναστολείς που ενδεχομένως έχουν βέλτιστη δράση για συγκεκριμένες μεταλλάξεις.<sup>9</sup>

Η πρώτη γενιά αναστολέων της PI3K, περιλάμβανε ενώσεις, όπως η LY294002 και η γουορτμαννίνη (wortmannin) (**Σχήμα 3**), οι οποίες σε πειράματα σε κύτταρα έδιναν πολύ καλά αποτελέσματα σε πολύ μικρές δόσεις. Όταν δοκιμάστηκαν όμως σε οργανισμούς, και οι δύο ενώσεις παρουσίασαν φτωχή φαρμακοκινητική συμπεριφορά και μεγάλη τοξικότητα, γεγονός που περιορίζει πολύ τις θεραπευτικές τους δυνατότητες. Εντούτοις, οι προκλινικές μελέτες που έγιναν με αυτές έδειξαν την σημασία της σηματοδότησης της PI3K, κι άνοιξαν τον δρόμο για την ανακάλυψη καινούριων αναστολέων της με καλύτερη αποτελεσματικότητα, μικρότερη τοξικότητα και βελτιωμένη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά.<sup>6,10</sup>



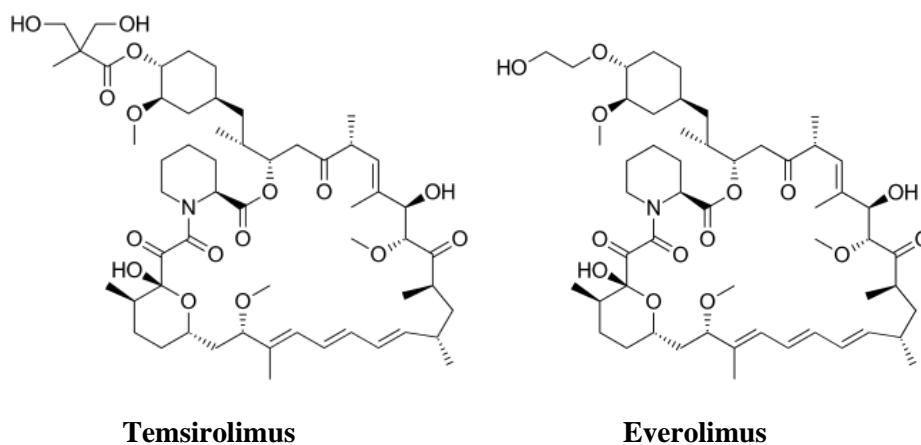
LY294002



Wortmannin

**Σχήμα 3.** Πρώτη γενιά αναστολέων της PI3K

Οι πρώτοι συνδυαστικοί αναστολείς των PI3K και mTOR που εγκρίθηκαν για αντικαρκινική θεραπεία (**Σχήμα 4**), ήταν τα ανάλογα της ραπαμυκίνης temsirolimus (για προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα) και everolimus (για προχωρημένο καρκίνο στήθους, για προχωρημένο νεφροκυτταρικό και νευροενδοκρινή παγκρεατικό καρκίνο, για νευροενδοκρινείς όγκους γαστρεντερικού και πνεύμονα κ.ά.) που είναι αναστολείς του mTOR.<sup>10</sup>



**Σχήμα 4.** Οι πρώτοι συνδυαστικοί αναστολείς PI3K/ mTOR

Ακολούθησε μια ποικιλία αναστολέων που σημαδεύουν διάφορα σημεία του μεταβολικού μονοπατιού. Αυτά περιλαμβάνουν ανταγωνιστές της ATP, συνδυαστικούς αναστολείς των κινασών PI3K τάξης I και του mTOR, αναστολείς και των 4 ισομορφών α, β, γ, και δ των PI3K κινασών, αναστολείς εξειδικευμένους σε μία μόνο ισομορφή, αλλοστερικούς αναστολείς της Akt και καταλυτικούς (του ενεργού κέντρου της), καθώς και αναστολείς με εξειδίκευση στον παράγοντα mTOR (**Πίνακας 2**). Η ποικιλία των διαφορετικών αναστολέων αποτελεί πρόκληση για την ανάπτυξη φαρμάκων. Πρώτα, πρέπει να αναπτυχθεί μια λογική προσέγγιση για την αναγνώριση του κλινικού και γενομικού περιβάλλοντος όπου ταιριάζει να χρησιμοποιηθεί ο κάθε αναστολέας. Πολλοί από τους αναστολείς του μονοπατιού PI3K έχουν δείξει ότι είναι πιο αποτελεσματικοί σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, οπότε σημασία έχει να καθοριστεί και ο ιδανικός συνδυασμός του κάθε αναστολέα με άλλα φάρμακα. Άλλος σημαντικός παράγοντας είναι να είναι ανεκτή στους ασθενείς η δόση στην οποία αναστέλλουν αυτοί οι αναστολείς τον καρκίνο, ώστε να μην δημιουργούν σοβαρές παρενέργειες για την υγεία. Ένα ζήτημα που προκύπτει επίσης, είναι οι μηχανισμοί ανοχής που αναπτύσσονται στα φάρμακα και τα παράλληλα σηματοδοτικά μονοπάτια που μπορεί να ενεργοποιούνται παρουσία αναστολέων και που επαναφέρουν την δράση του μονοπατιού της PI3K.<sup>9</sup>

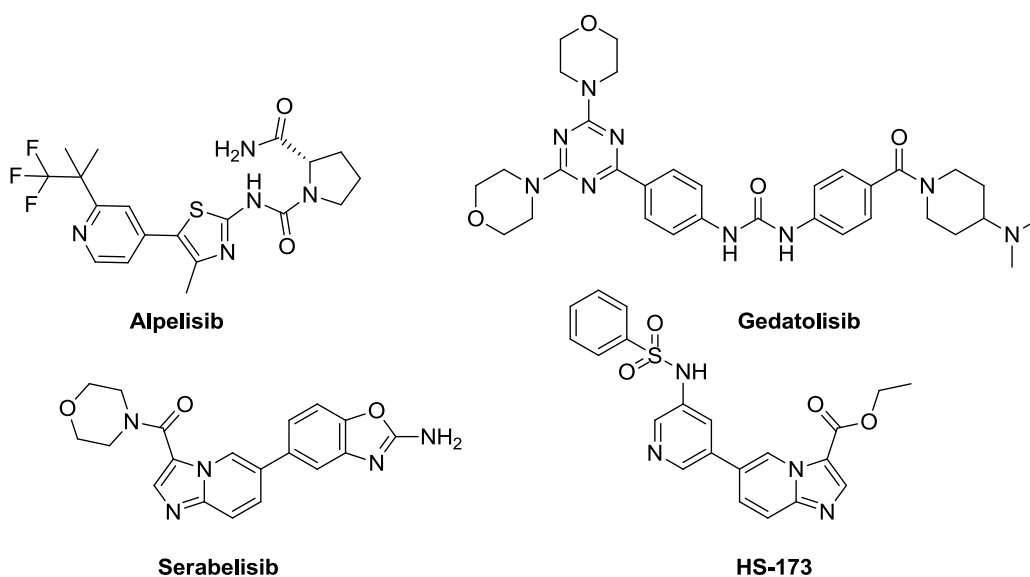
**Πίνακας 2.** Αναστολείς PI3K σε κλινικές δοκιμές για συμπαγείς όγκους<sup>10</sup>

Αναστολέας	Στόχος	Κλινική Φάση	Εταιρεία
Buparlisib (BKM120)	PI3K	III	Novartis
Pictilisib (GDC-0941)	PI3K	II	Genentech
PX-866	PI3K	II	Cascadian Therapeutics
Pilaralisib (SAR245408, XL147)	PI3K	II	Sanofi/ Exelixis
Copanlisib (BAY 80-6946)	PI3K	I/II	Bayer
BEZ235	PI3K/mTOR	Διακόπηκε	Novartis
GSK2126458	PI3K/mTOR	I	GlaxoSmithKline
Gedatolisib (PF-05212384, PKI-587)	PI3K/mTOR	I	Pfizer
Apitolisib (GDC-0980)	PI3K/mTOR	I	Genentech
PQR309	PI3K/mTOR	I/II	PIQUR
Alpelisib (BYL719)	p110α	III	Novartis
Taselisib (GDC-0032)	p110α,γ,δ	III	Genentech
MLN1117	p110α	II	Takeda
GSK2636771	p110β	I/II	GlaxoSmithKline
AZD8186	p110β	I	AstraZeneca
SAR260301	p110β	I	Sanofi
IPI-549	p110γ	I	Infinity

### A.2.1. Γνωστοί αναστολείς της πρωτεΐνης PI3K και στόχευση της άλφα ισομορφής

Λαμβάνοντας υπόψη για κάθε περίπτωση όλους τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν και επειδή το συγκεκριμένο μονοπάτι ρυθμίζει έναν τεράστιο αριθμό λειτουργιών του κυττάρου, κρίνεται σημαντικό να στοχεύονται ισομορφές της PI3K που σχετίζονται άμεσα με τον καρκίνο ώστε να μην επηρεάζονται αυτές που εκτελούν φυσιολογικές λειτουργίες. Αυτό αναμένεται να μεγιστοποιήσει τα θεραπευτικά οφέλη και να μειώσει την τοξικότητα που οφείλεται σε αναστολή άλλων βασικών κυτταρικών λειτουργιών και, ήδη, έχουν αναπτυχθεί αναστολείς με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα.<sup>6</sup>

Οι πιο ισχυροί εκλεκτικοί αναστολείς για την  $\alpha$  ισομορφή που υπάρχουν αυτή τη στιγμή είναι το Alpelisib (IC<sub>50</sub>=5 nM, επηρεάζει ελάχιστα τις ισομορφές  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) που βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές Φάσης III,<sup>11</sup> το Gedatolisib (IC<sub>50</sub>= 0.4 nM, σε δεκαπλάσια και τετραπλάσια δόση αντίστοιχα, επηρεάζει την ισομορφή  $\gamma$  και τον παράγοντα mTOR) που είναι σε κλινικές δοκιμές Φάσης I<sup>12</sup> και το Serabelisib (MLN1117) (IC<sub>50</sub> 21 nM και εκλεκτικότητα 100 φορές μεγαλύτερη έναντι των άλλων ισομορφών και του mTOR) που είναι σε κλινικές δοκιμές Φάσης I.<sup>13</sup> Επίσης το HS-173 είναι ισχυρός αναστολέας της ισομορφής  $\alpha$  (0.8 nM) και αναμένεται να ξεκινήσουν κλινικές δοκιμές γι'αυτό μέσα στο 2018 (Σχήμα 5).<sup>14</sup>



**Σχήμα 5.** Αναστολείς της ισομορφής PI3K $\alpha$  σε κλινικές δοκιμές

Υπάρχουν αρκετοί ακόμα αναστολείς που έχουν εκλεκτικότητα για την ισομορφή  $\alpha$ , αλλά επηρεάζουν σε κάποιο βαθμό και άλλες ισομορφές ή άλλους στόχους στο κύτταρο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Στην πρώτη στήλη αναφέρεται το όνομα του αναστολέα, στη συνέχεια, με σταυρούς σημειώνεται κατά πόσο επηρεάζει τις PI3K γενικά, συγκεκριμένες ισομορφές της PI3K τάξης I (p110 $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ ) ή τάξης II (C2 $\beta$ ) ή τάξης III (Vps34). Στην τελευταία στήλη αναφέρονται άλλα μόρια που επηρεάζεται η δράση τους από την συγκεκριμένη ένωση, όπως για παράδειγμα ο παράγοντας mTOR ή κινάσες PI4K. Ένα παράδειγμα από τον Πίνακα 1 είναι ο αναστολέας A66, που επηρεάζει μόνο την ισομορφή  $\alpha$  της PI3K, καθόλου τις υπόλοιπες ισομορφές της, επηρεάζει όμως και την ισομορφή  $\beta$  της πρωτεΐνης PI3K Τάξης II, C2 $\beta$ , καθώς και την κινάση PI4K $\beta$ . Ο αναστολέας PIK-75 επηρεάζει την ισομορφή  $\alpha$ , λιγότερο την  $\delta$ , πολύ λιγότερο την  $\gamma$ , καθόλου την  $\beta$ , αλλά επηρεάζει και την κινάση DNA-PK.



Πίνακας 3. Αναστολείς PI3K και ποιους στόχους επηρεάζει ο καθένας

Inhibitory Selectivity	Solubility	Inhibitor Name	PI3K	p110α	p110β	p110δ	p110γ	C2β	Vps34	Other Targets
		Dactolisib (BEZ235, NVP-BEZ235)	++++	++	++	+++	++++			mTOR (p70S6K),ATR
		Pictilisib (GDC-0941)	++++	++	++	++++	++			mTOR
		LY294002	+	+		+				
		Idelalisib (CAL-101, GS-1101)				++++	++			
		Buparlisib (BKM120, NVP-BKM120)	++	+	+	++	+		+	mTOR
		PI-103	++++	++++	++++	++++	+++			DNA-PK, mTOR
		TGX-221		++++	++++	++				
		IC-87114				+	+			
		Wortmannin	++++							DNA-PK, ATM, MLCK
		XL147 analogue	++	+	+	++	+++			
		ZSTK474	++	+++	++	++++	++			
		Alpelisib (BYL719)	++++							
		AS-605240	++	+	+	+	+++			
		PIK-75 HCl	+++			+	++			DNA-PK
		3-Methyladenine (3-MA)					+		+	
		A66	++					+		PI4Kβ
		Voxtalisis (SAR245409, XL765) Analogue	++	++		++	+++			DNA-PK, mTOR
		PIK-93	++	+	+	++	+++	+	+	PI4KIIIβ, DNA-PK, ATM
		Ompalisib (GSK2126458, GSK458)	++++	++++	++++	++++	++++			mTORC1, mTORC2
		PIK-90	+++	+	+	++	+++			
		PF-04691502	++++	++++	++++	++++	++++			P-Akt (S473), P-Akt (T308), mTOR
		AZD6482	+	+++		++				DNA-PK
		Apitolisib (GDC-0980, RG7422)	++++	++	++	+++	+++			mTOR
		GSK1059615	++++	++++	++++	++++	++++			mTOR
		Duvelisib (IPI-145, INK1197)		++++	++++	++++	++			

Υιοθετήθηκε από Selleckchem.com<sup>15</sup>

### **A.3. Η αλλοστερικότητα και η σημασία της στην ανάπτυξη στοχευμένων αναστολέων**

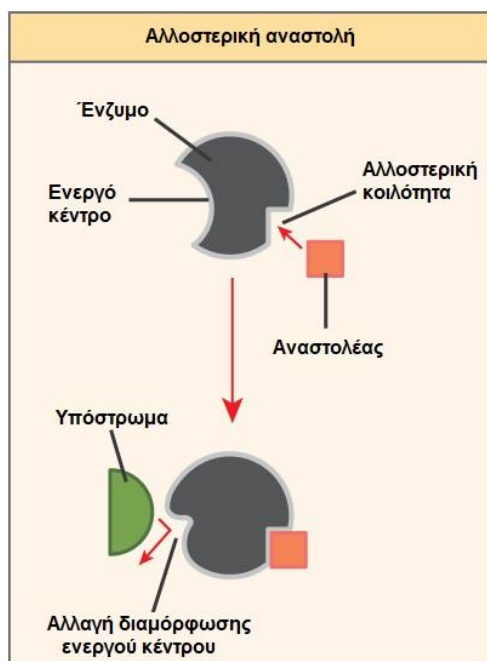
Τα περισσότερα φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι σχεδιασμένα να προσδένονται στο ενεργό κέντρο (ορθοστερική κοιλότητα) του βιολογικού τους στόχου. Ένα φάρμακο που προσδένεται στο ενεργό κέντρο ενός βιολογικού μορίου, όπως π.χ. ενζύμου, προκαλεί αναστολή ή τροποποίηση της δράσης του βιομορίου. Όταν ένα φάρμακο προσδένεται στο ενεργό κέντρο ενός ενζύμου, αποτρέπει το φυσιολογικό υπόστρωμα να προσδεθεί (δηλαδή την ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη)) κι έτσι αναστέλλει την δράση αυτού του ενζύμου. Τότε λέμε ότι παρουσιάζει ανταγωνιστική δράση, γιατί ανταγωνίζεται με την ATP για την πρόσδεση στην κοιλότητα του ενεργού κέντρου. Έτσι, τα περισσότερα φάρμακα είναι σχεδιασμένα να προσδένονται στο ενεργό κέντρο ώστε να έχουν την αντίστοιχη θεραπευτική δράση. Αυτή είναι η κλασική προσέγγιση στον σχεδιασμό φαρμάκων, η οποία έχει μελετηθεί εκτενώς, ενώ ο μεγάλος αριθμός τέτοιων φαρμάκων που κυκλοφορεί στην αγορά αποδεικνύει την αποτελεσματικότητά τους.<sup>16</sup>

Πολλά φάρμακα έχουν μεγάλη εκλεκτικότητα για τα ενεργά κέντρα βιολογικών μορίων που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες ή παθήσεις. Παρόλ'αυτά, διάφορες παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν, γιατί πολλά ένζυμα ή υποδοχείς που επιτελούν παρόμοιες λειτουργίες μπορεί να παρουσιάζουν ομοιότητες στο ενεργό τους κέντρο. Άλλο μειονέκτημα των φαρμάκων αυτών μπορεί να αποτελέσει το ότι προκαλούν πλήρη αναστολή ή ενεργοποίηση, κι όχι ρύθμιση της λειτουργίας του βιομορίου.

Μια καινούρια προσέγγιση στον σχεδιασμό φαρμάκων βασίζεται στην επίδραση δευτερευόντων κοιλοτήτων πρόσδεσης. Σε αυτή την προσέγγιση μικρά μόρια σχεδιάζονται για να προσδένονται σε δευτερεύουσες κοιλότητες πρόσδεσης πάνω στα επιλεγμένα βιομόρια, κι όχι στην κοιλότητα του ενεργού κέντρου (ορθοστερική κοιλότητα). Αυτές οι δευτερεύουσες κοιλότητες ονομάζονται αλλοστερικές και η προσέγγιση αυτή ονομάζεται αλλοστερισμός (**Σχήμα 6**).

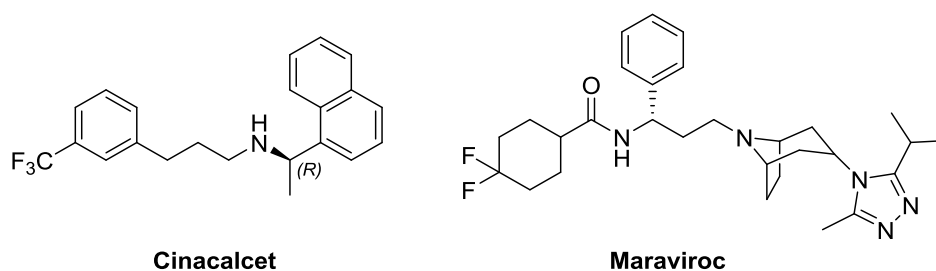
Ένα επιτυχημένο εν δυνάμει φάρμακο (αλλοστερικός/ μη ανταγωνιστικός ρυθμιστής) θα προσδένεται σε μια αλλοστερική κοιλότητα και θα αλλάζει την διαμόρφωση της ορθοστερικής κοιλότητας πρόσδεσης του βιολογικού στόχου. Αυτή η αλλαγή στη διαμόρφωση μπορεί να επηρεάσει την πρόσδεση του φυσιολογικού υποστρώματος του βιολογικού στόχου με δύο τρόπους: να βελτιώσει την πρόσδεση του υποστρώματος στην ορθοστερική κοιλότητα, προκαλώντας αύξηση του σήματος ή της δράσης (θετικοί αλλοστερικοί ρυθμιστές), να αναστείλει μερικώς ή πλήρως την πρόσδεση του υποστρώματος, προκαλώντας μείωση του σήματος ή της δράσης του βιολογικού μορίου (αρνητικοί αλλοστερικοί ρυθμιστές). Εδώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μπορεί κάποιες ενώσεις να προσδένονται σε αλλοστερικές

κοιλότητες χωρίς να επηρεάζουν την πρόσδεση του υποστρώματος στην ορθοστερική κοιλότητα. Επομένως δεν είναι όλες οι αλλοστερικές κοιλότητες κατάλληλες για να προκαλέσουν αλλαγές στην διαμόρφωση. Ο σχεδιασμός αποτελεσματικών αλλοστερικών αναστολέων εξαρτάται από τον εντοπισμό αλλοστερικών κοιλοτήτων και στη συνέχεια τον σχεδιασμό μορίων που μπορούν να προσδεθούν σε αυτές τις κοιλότητες και να προκαλέσουν τις επιθυμητές αλλαγές στην διαμόρφωση του βιομορίου- στόχου.



**Σχήμα 6.** Αναπαράσταση αλλοστερικής αναστολής ενζύμου

Παρόλο που αυτή η προσέγγιση στον σχεδιασμό φαρμάκων είναι σχετικά καινούρια και εξελισσόμενη, υπάρχουν ήδη κάποια αλλοστερικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί, όπως το Cinacalcet για τον υπερπαραθυροειδισμό και το Maraviroc για το AIDS (**Σχήμα 7**), κι υπάρχουν ακόμα πολλά υποψήφια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης.



**Σχήμα 7.** Τα αλλοστερικά φάρμακα Cinacalcet και Maraviroc

Η υιοθέτηση της αλλοστερικής ρύθμισης στον σχεδιασμό φαρμάκων μπορεί να προσφέρει πολλές δυνατότητες και πλεονεκτήματα. Μοναδικές αλλοστερικές κοιλότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την στόχευση συγκεκριμένου βιολογικού στόχου που σχετίζεται με συγκεκριμένη ασθένεια και για τον σχεδιασμό καινούριων φαρμάκων που ενδεχομένως έχουν λιγότερες παρενέργειες, αφού δεν θα επηρεάζουν άλλα βιολογικά μόρια. Επί του παρόντος υπάρχουν πολλές ασθένειες για τις οποίες δεν υπάρχει φάρμακο λόγω της δυσκολίας να σχεδιαστεί αναστολέας για την ορθοστερική κοιλότητα ή λόγω της μη εκλεκτικότητας. Η χρήση αλλοστερικών ρυθμιστών μπορεί να προσφέρει καλύτερες εναλλακτικές για την ανακάλυψη φαρμάκων για τέτοιες διαταραχές. Επίσης, οι αλλοστερικοί ρυθμιστές μπορεί να λειτουργήσουν σαν διακόπτες ρύθμισης της δράσης του βιολογικού μορίου παρά σαν τέλειοι αναστολείς ή ενεργοποιητές.<sup>16</sup>

#### **A.4. Ο ορθολογικός σχεδιασμός στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων**

##### **A.4.1. Γενική εισαγωγή**

Για την αντιμετώπιση των προκλήσεων που παρουσιάζει ένα ιδανικό φάρμακο, χρειάζονται απαιτητικές μέθοδοι ανάπτυξης καινούριων φαρμάκων. Η διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκου είναι δύσκολη, χρονοβόρα, ακριβή και απαιτεί τον συνυπολογισμό πολλών παραγόντων. Ήδη η ανάπτυξη μιας ένωσης-οδηγού κι ενός αποτελεσματικού φαρμάκου είναι μεγάλη πρόκληση ακόμα και για γνωστούς στόχους. Τα τελευταία χρόνια η ανακάλυψη καινούριων φαρμάκων έχει αυξηθεί, λόγω της ευρύτερης διαθεσιμότητας τρισδιάστατων δομών ακτίνων X ή δομών από το NMR πολλών βιολογικών μορίων, της ανάπτυξης υπολογιστικών εργαλείων εικονικής αξιολόγησης και γενικά υπολογιστικών μεθοδολογιών που θα περιγραφούν και παρακάτω. Παρόλο που η Πρωτεϊνική βάση δεδομένων (Protein Data Bank, PDB) περιλαμβάνει χιλιάδες τρισδιάστατες δομές πρωτεϊνών-στόχων, ο αριθμός αυτός δεν είναι αρκετός, καθώς πολλές τρισδιάστατες δομές σημαντικών στόχων είναι ακόμα άγνωστες.<sup>17</sup> Ο ορθολογικός σχεδιασμός νέων φαρμάκων διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

1. Ανάπτυξη μικρών μορίων με επιθυμητές ιδιότητες για στόχους των οποίων η τρισδιάστατη δομή είναι γνωστή. Ήδη, αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιείται ευρέως από τις φαρμακευτικές εταιρείες.
2. Ανάπτυξη μικρών μορίων με προκαθορισμένες ιδιότητες, για στόχους των οποίων οι κυτταρικές λειτουργίες και η δομή μπορεί να μην είναι γνωστές. Πληροφορίες για τέτοιου είδους στόχους μπορούν να αντληθούν από την ανάλυση δεδομένων για την γονιδιακή

έκφραση από δείγματα στα οποία έχει χορηγηθεί και από δείγματα στα οποία δεν έχει χορηγηθεί κάποιο φάρμακο, με τη χρήση προηγμένων υπολογιστικών τεχνικών.<sup>17,18</sup>

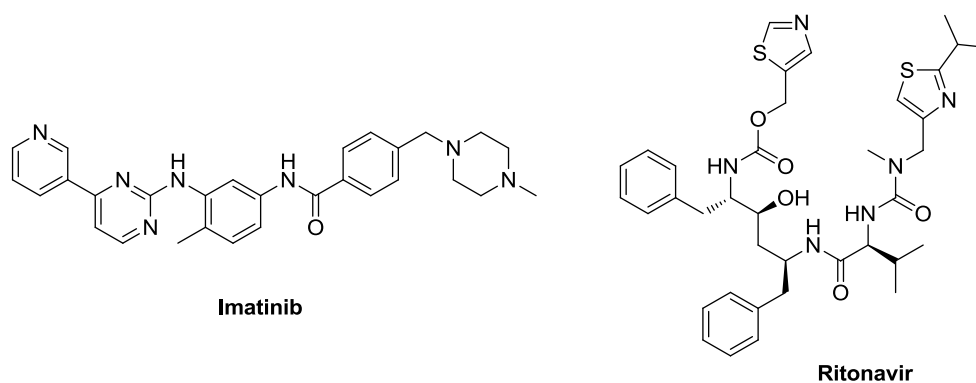
Και στις δύο περιπτώσεις, αφού εντοπιστεί το μόριο-στόχος, ακολουθεί η μελέτη πολλών χαρακτηριστικών για την επιλογή κατάλληλων μικρών μορίων. Κάποια από αυτά είναι η υπολογιστική αξιολόγηση σταθερών πρόσδεσης για την συγγένεια και την εκλεκτικότητα, η ισορροπία μεταξύ υδροφιλικότητας και λιποφιλικότητας, η απορρόφηση της ουσίας, η κατανομή, ο μεταβολισμός, η τοξικότητα του αρχικού μορίου και των προϊόντων μεταβολισμού του και πολλά άλλα.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν υπολογιστικές τεχνικές για την ανακάλυψη μορίων-οδηγών αποτελούν σημαντικό κομμάτι της ανακάλυψης νέων φαρμάκων για μόρια-στόχους των οποίων είναι γνωστή η τρισδιάστατη δομή. Η τρισδιάστατη δομή ενός μορίου-στόχου που έχει προσδεθεί με το φυσιολογικό του υπόστρωμα ή με ένα φάρμακο καθορίζεται με κρυσταλλογραφία ακτίνων X ή με NMR και αναγνωρίζεται η κοιλότητα πρόσδεσης. Έπειτα μπορεί να εφαρμοστεί η εικονική αξιολόγηση (virtual screening) βιβλιοθηκών μικρών μορίων (όπως είναι η ZINC) προκειμένου να ταυτοποιηθούν πιθανά καινούρια φάρμακα που μπορούν να προσδεθούν στην επιθυμητή κοιλότητα.<sup>17</sup>

Αντίστροφα, θα μπορούσε να γίνει εικονική αξιολόγηση μιας ομάδας μορίων-στόχων με κάποιο ισχυρό φάρμακο του οποίου ο βιολογικός στόχος δεν είναι ακόμα γνωστός. Κάποιο μόριο-στόχος που θα ταυτοποιηθεί με αυτόν τον τρόπο θα πρέπει στη συνέχεια να επιβεβαιωθεί και πειραματικά. Το τελευταίο δεν έχει εφαρμοστεί ευρέως, εντούτοις τα τελευταία χρόνια ελέγχονται γνωστά φάρμακα για καινούριους βιολογικούς στόχους.<sup>19</sup> Αυτό μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου, αλλά και να οδηγήσει στον περιορισμό της χρήσης κάποιου άλλου. Στην παρούσα εργασία δεν θα επεκταθούμε σε αυτή την προσέγγιση αλλά θα εστιάσουμε στον υπολογιστικό σχεδιασμό φαρμάκου de novo.

Όταν ένα πιθανό φάρμακο ταυτοποιηθεί μέσω της εικονικής αξιολόγησης (ένωση-οδηγός), και πριν την βελτιστοποίηση, θα πρέπει να αξιολογηθεί η δραστηριότητα, η συγγένεια και η εκλεκτικότητά του καθώς και μια πληθώρα άλλων χαρακτηριστικών που ένα φάρμακο θα πρέπει να έχει, για παράδειγμα τις ιδιότητες που καθορίζονται από τον κανόνα του 5 του Λιπίνσκι, που σχετίζονται με την φαρμακοκινητική και προβλέπουν τις πιθανότητες της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου, όταν λαμβάνεται από το στόμα. Ο κανόνας του 5 του Λιπίνσκι περιλαμβάνει τα εξής κριτήρια, όλα πολλαπλάσια του 5: Μέχρι 5 άτομα δότες δεσμών υδρογόνου, μέχρι 10 άτομα δέκτες δεσμών υδρογόνου, μοριακή μάζα μικρότερη από 500 Daltons, σταθερά κατανομή σε οκτανόλη-νερό  $\log P$  μικρότερη ή ίση του 5. Αφού γίνει υπολογισμός και πρόβλεψη όλων των επιθυμητών ιδιοτήτων, θα πρέπει αυτές να επαληθευτούν και με πειραματικές μεθόδους.

Αρκετά επιτυχημένα φάρμακα έχουν αναπτυχθεί χρησιμοποιώντας αυτόν τον υποβοηθούμενο από υπολογιστικές μεθόδους σχεδιασμό και κάποια κυκλοφορούν ήδη στην αγορά (**Σχήμα 8**). Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι το imatinib που χρησιμοποιείται για την θεραπεία κάποιων ειδών καρκίνου (όπως στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία και κάποια είδη γαστρεντερικών όγκων) και το ritonavir που χρησιμοποιείται στην θεραπεία HIV/AIDS.



**Σχήμα 8.** Φάρμακα σχεδιασμένα με υπολογιστικές μεθόδους

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανακάλυψη ενός φαρμάκου χρησιμοποιώντας όλη αυτή την προσέγγιση του προσεκτικού υπολογιστικού σχεδιασμού που δίνει πολύ καλά υπολογιστικά αποτελέσματα πρόσδεσης και εκλεκτικότητας, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι θα είναι ισχυρός αναστολέας του προς μελέτη μορίου ή ότι δεν θα παρουσιάσει ανεπιθύμητες παρενέργειες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ανάλυση των γονιδιακών προφίλ και οι προηγμένες υπολογιστικές τεχνικές είναι εργαλεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την συλλογή πληροφοριών για τις διάφορες παρενέργειες. Η τροποποίηση των αρχικών φαρμάκων που αναπτύχθηκαν, καθώς και η εφαρμογή συνδυαστικής θεραπείας με περισσότερα φάρμακα είναι δύο τρόποι με τους οποίους μπορούν να ελαχιστοποιηθούν τυχόν παρενέργειες.<sup>17</sup>

Στην παρούσα εργασία το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην αναστολή της PI3Kα, πάνω στην οποία γίνεται ο σχεδιασμός των φαρμακευτικών μορίων. Η μεταλλαγμένη κινάση PI3Kα προκαλεί την υπερενεργοποίηση της παραγωγής PIP3 και ακολούθως τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Ένας ιδανικός αναστολέας θα πρέπει να επηρεάζει μόνο την μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης κι όχι την φυσιολογική. Συγκεκριμένα, ο σχεδιασμός των νέων υποψήφιων φαρμάκων ξεκινάει από την ταυτοποίηση των αλλοστερικών κοιλοτήτων πρόσδεσης που υπάρχουν μόνο στην μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης, ώστε να μην επηρεαστεί η δράση της φυσιολογικής.

#### **A.4.2. Κρυσταλλική δομή και Προσομοιώσεις Μοριακής Δυναμικής**

Η δομή της ανθρώπινης καταλυτικής υπομονάδας p110a, όπως και η δομή της ανθρώπινης μετάλλαξης H1047R έχουν προσδιοριστεί με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η μετάλλαξη H1047R οδηγεί στην υπερέκφραση του ενζύμου, προκαλώντας δυναμικές αλλαγές στην κινάση PI3Kα. Οι αλλαγές αυτές προκαλούν ενισχυμένη πρόσδεση της κινάσης στην μεμβράνη, προκαλώντας έτσι και την αύξηση της δράσης της.<sup>20</sup>

Η μοριακή δυναμική (MD, ΜΔ) είναι μια υπολογιστική μέθοδος προσομοίωσης που χρησιμοποιείται για την μελέτη της φυσικής κίνησης των ατόμων και των μορίων. Τα άτομα και τα μόρια αυτά αφήνονται να αλληλεπιδράσουν για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, δίνοντας μια εικόνα για την δυναμική εξέλιξη του συστήματος. Ο υπολογισμός των κινήσεων βασίζεται στους νόμους κίνησης του Νεύτωνα. Για τις προσομοιώσεις ΜΔ χρησιμοποιήθηκαν α) η κρυσταλλική δομή του PIK3CA φυσιολογικού τύπου (κωδικός PDB: 2RD0) και β) η κρυσταλλική δομή του μεταλλαγμένου PIK3CA (κωδικός PDB: 3HIZ).<sup>21,22</sup> Στις κρυσταλλικές αυτές δομές λείπουν περιοχές του ηλεκτρονιακού χάρτη που δεν μπόρεσαν να προσδιοριστούν μέσω των ακτίνων X, διότι αυτά τα τμήματα της πρωτεΐνης είναι πολύ ευκίνητα, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αποτυπωθούν στον ηλεκτρονιακό χάρτη. Επομένως, το πρώτο βήμα για την πραγματοποίηση των προσομοιώσεων ΜΔ ήταν η συμπλήρωση του ηλεκτρονιακού χάρτη για τα αμινοξέα που λείπουν, μέσω μοριακής μοντελοποίησης. Ο ηλεκτρονιακός χάρτης συμπληρώθηκε για τις δύο πρωτεΐνες (α) με βάση άλλες γνωστές δομές της PI3Kα (πχ κωδικός PDB: 3HHM) και την τεχνική μοντελοποίησης μέσω ομολογίας πρωτεϊνών και β) με υπολογισμούς εξ'αρχής για τμήματα της πρωτεΐνης που δεν είναι γνωστά, μέσω του προγράμματος Modeller (ab initio loop modeling). Πραγματοποιήθηκε στην συνέχεια προσομοίωση ΜΔ για 80 νανοδευτερόλεπτα (ns) του PIK3CA φυσιολογικού τύπου και 80 ns του μεταλλαγμένου PIK3CA. Μόνο τα 50 τελευταία ns χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση της τροχιάς διότι διαπιστώθηκε ότι στα 30 πρώτα ns το σύστημα δεν είχε φθάσει σε ισορροπία ενώ η ενέργειά του εξισορροπήθηκε στα επόμενα 50 ns.

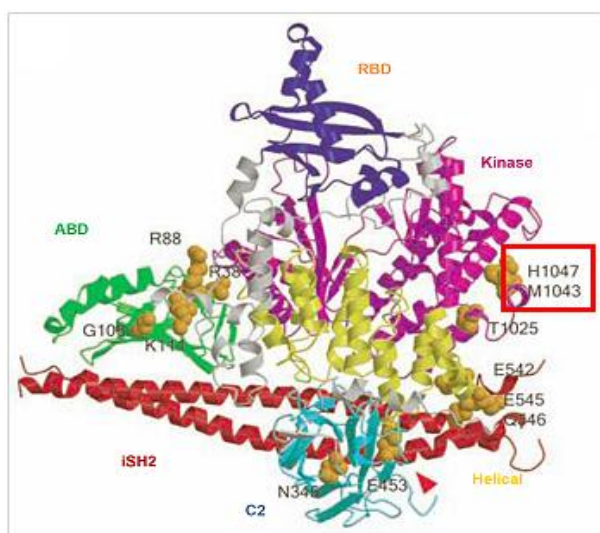
#### **A.4.3. Υπολογιστική πρόβλεψη κοιλοτήτων πρόσδεσης**

Από τις τροχιές ΜΔ, εξήχθησαν αντιπροσωπευτικές δομές των δύο πρωτεϊνών (μεταλλαγμένης και φυσικού τύπου). Για την εξαγωγή των αντιπροσωπευτικών αυτών δομών, χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο η τετραγωνική ρίζα της τυπικής απόκλισης (RMSD) μεταξύ των συντεταγμένων της εκάστοτε πρωτεΐνης κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης. Η ανάλυση έγινε με τον αλγόριθμο g\_cluster (GROMACS). Τελικά, τρεις αντιπροσωπευτικές δομές επελέγησαν

για κάθε μορφή της πρωτεΐνης. Οι 6 αυτές δομές υποβλήθηκαν σε ανάλυση με στόχο την αναγνώριση πιθανών κοιλοτήτων πρόσδεσης με τους αλγορίθμους QSiteFinder και SiteMap. Σκοπός της ανάλυσης αυτής ήταν η εξεύρεση κοιλοτήτων πρόσδεσης στην μεταλλαγμένη πρωτεΐνη που βρίσκονται κοντά στο σημείο της μετάλλαξης H1047R και δεν εμφανίζονται στην φυσιολογική. Έτσι, είναι πιθανό να επιτευχθεί ορθολογικός σχεδιασμός φαρμάκων σε κοιλοότητες πρόσδεσης που βρίσκονται εκτός του ενεργού κέντρου της πρωτεΐνης και μπορεί να εμφανίζουν αλλοστερικές ιδιότητες. Επελέγησαν έτσι 5 υποψήφιες κοιλοότητες πρόσδεσης στην PIK3CA μεταλλαγμένου τύπου. Οι κοιλοότητες αυτές ονομάστηκαν: α) Κοιλότητα 0, β) Κοιλότητα 1, γ) Κοιλότητα 2, δ) Κοιλότητα 3, ε) Κοιλότητα 4.

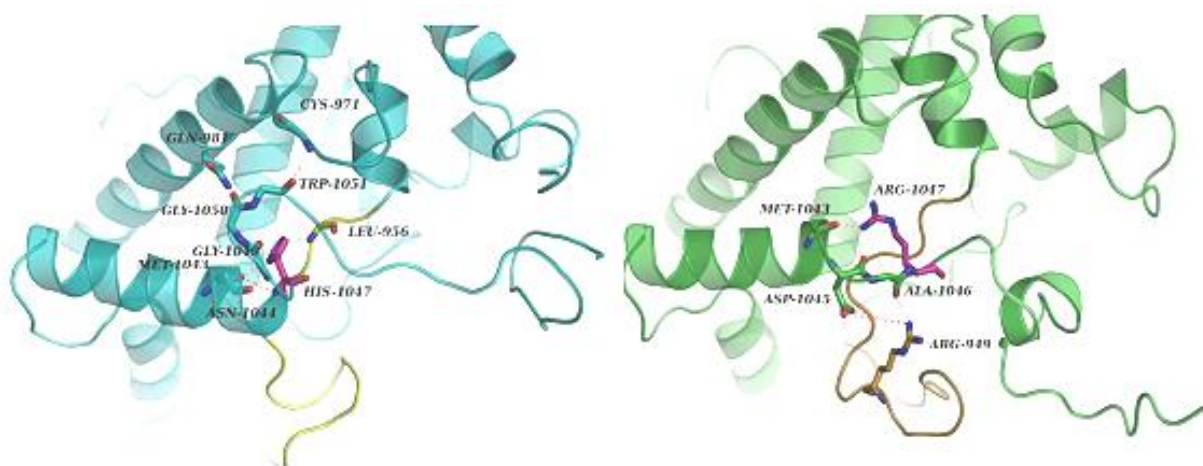
#### A.4.4. Εικονική αξιολόγηση Χημειοθηκών με Docking και Scoring (Virtual Screening)

Ο σκοπός της εργασίας αυτής είναι ο σχεδιασμός και η σύνθεση φαρμάκων που στοχεύουν στην αναστολή της δράσης της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης PI3Kα, που εμφανίζει την καρκινογόνα μετάλλαξη E545K ή H1047R. Αρχικά, χρησιμοποιώντας τις διαθέσιμες από τη βιβλιογραφία κρυσταλλικές δομές, έγινε, από το εργαστήριο της Δρ. Κούρνια, εικονική αξιολόγηση (virtual screening) της χημειοθήκης Maybridge (24.000 ενώσεις) και στη συνέχεια της χημειοθήκης ZINC (2.000.000 ενώσεις) στοχεύοντας στο σημείο της μετάλλαξης H1047R στην κρυσταλλική δομή της μεταλλαγμένης μορφής της PI3Kα (Σχήμα 9), το οποίο παρουσιάζει δομικές διαφορές έναντι του φυσικού τύπου (Σχήμα 10).<sup>21,22</sup>



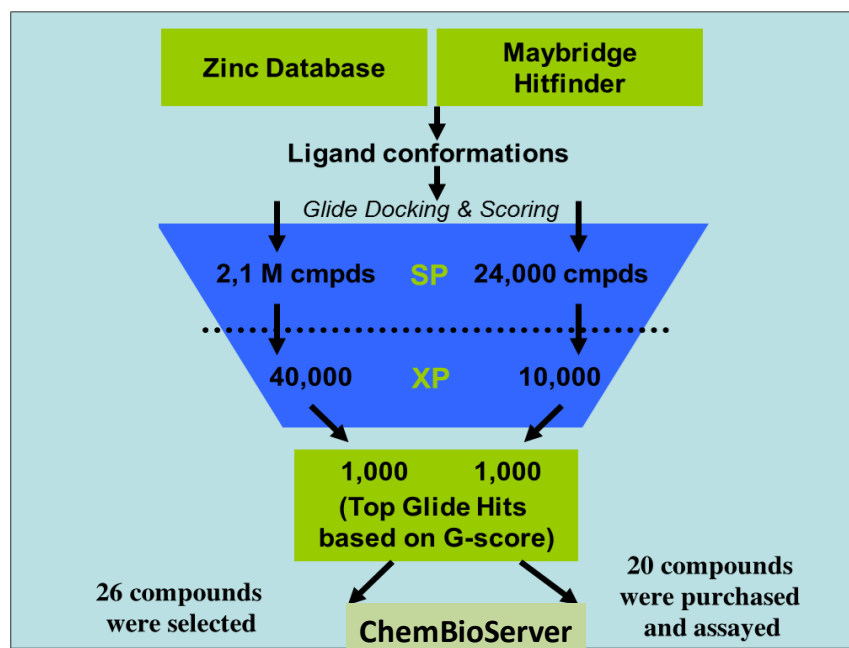
**Σχήμα 9.** Η δομή της πρωτεΐνης PI3Kα φυσικού τύπου. Σε κόκκινο πλαίσιο εμφανίζεται το σημείο της μετάλλαξης H1047R





**Σχήμα 10.** Δομικές αλλαγές που εμφανίζονται στην περιοχή της μετάλλαξης της πρωτεΐνης φυσικού τύπου (αριστερά, χρωματισμένη με κυανό, PDB ID: 2RD0) και της μεταλλαγμένης μορφής (δεξιά, χρωματισμένη με πράσινο, PDB ID: 3HIZ). Το αμινοξύ της μετάλλαξης 1047 είναι χρωματισμένο μωβ, αριστερά H1047 και δεξιά 1047R

Χρησιμοποιήθηκαν οι χημειοθήκες Maybridge (24.000 ενώσεις) και ZINC (2.000.000 ενώσεις) για την στόχευση της μεταλλαγμένη μορφή της PIK3CA. Για την εικονική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό «GLIDE».<sup>23</sup> Οι ενώσεις αξιολογήθηκαν με δύο φίλτρα ως προς τη συγγένεια πρόσδεσής τους με την πρωτεΐνη. Αρχικά, όλες οι ενώσεις αξιολογήθηκαν με την συνάρτηση αξιολόγησης SP.<sup>24</sup> Στη συνέχεια οι ενώσεις που κατετάγησαν στις πρώτες 10.000 από τη χημειοθήκη Maybridge και στις πρώτες 40.000 από τη χημειοθήκη ZINC, με βάση πάντα τη συγγένεια πρόσδεσής τους με την πρωτεΐνη, αξιολογήθηκαν περαιτέρω με τη συνάρτηση αξιολόγησης XP του λογισμικού GLIDE.<sup>23</sup> Μετά το πέρας της εικονικής αξιολόγησης, οι πρώτες 1.000 ενώσεις από από κάθε χημειοθήκη οπτικοποιήθηκαν, οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες υπολογίστηκαν και τελικά επιλέχθηκαν οι 50 πιο υποσχόμενες από κάθε ομάδα. Η διαδικασία εικονικής αξιολόγησης δίδεται σχηματικά στο **Σχήμα 11**.

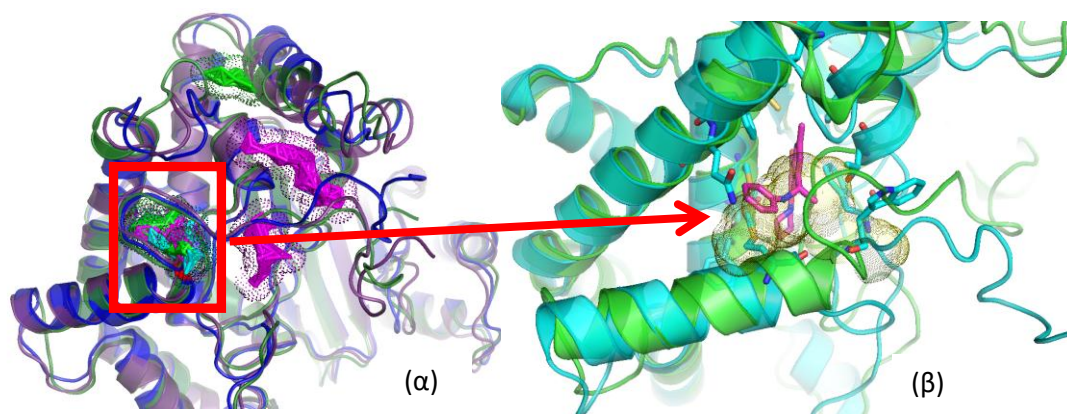


**Σχήμα 11.** Σχηματική περιγραφή της διαδικασίας εικονικής αξιολόγησης.

#### **A.4.5. Πειραματική επιβεβαίωση των υπολογισμών για την αναγνώριση κοιλοτήτων πρόσδεσης**

Πειραματικές μελέτες κρυσταλλογραφίας που έγιναν τον Δεκέμβριο του 2011 επιβεβαίωσαν την ύπαρξη μίας κοιλότητας πρόσδεσης εκτός του ενεργού κέντρου<sup>25</sup> που είχε αναγνωριστεί από τις υπολογιστικές μελέτες του *IIBEAA* για την πρωτεΐνη φυσικού τύπου. Στο **Σχήμα 12α** με κουκίδες φαίνονται οι υποψήφιες κοιλότητες πρόσδεσης που αναγνωρίζει ο αλγόριθμος QSiteFinder πάνω σε αντιπροσωπευτικές δομές της πρωτεΐνης φυσικού τύπου. Στο **Σχήμα 12β** αναπαρίσταται η κρυσταλλική δομή και το μικρό μόριο **PIK-108** που κρυσταλλώθηκε στην κοιλότητα που αναγνώρισε ο αλγόριθμος QSiteFinder (αριστερά). Το αμινοξύ της μετάλλαξης βρίσκεται πάρα πολύ κοντά στην κοιλότητα πρόσδεσης.

Με βάση τη νέα αυτή κρυσταλλική δομή (Hon et al., 2012) (PDB ID 4A55), πραγματοποιήθηκαν, από το εργαστήριο της Δρ.Κούρνια, Μοριακές Δυναμικές Προσομοιώσεις και υπολογίστηκε ότι το μόριο **PIK-108** που κρυσταλλώθηκε στη δομή φυσιολογικού τύπου, κοντά στο σημείο της μετάλλαξης (**Σχήμα 12**), σταθεροποιείται όχι μόνο στη δομή φυσιολογικού τύπου της πρωτεΐνης αλλά και στη μεταλλαγμένη δομή H1047R. Η κοιλότητα αυτή ονομάστηκε Κοιλότητα 2. Επομένως, η ένωση **PIK-108**, γνωστός αναστολέας της PI3Kα,<sup>26</sup> προτάθηκε για σύνθεση προκειμένου να χρησιμοποιηθεί σαν πρότυπη ένωση και να διαπιστωθεί η επαναληψιμότητα των αντιδράσεων.



**Σχήμα 12.** (α) Υποψήφιες κοιλότητες πρόσδεσης που αναγνωρίζει ο αλγόριθμος QSiteFinder πάνω σε αντιπροσωπευτικές δομές της πρωτεΐνης φυσικού τύπου. Σε κόκκινο πλαίσιο βρίσκεται η κοιλότητα πρόσδεσης μικρού μορίου που επιβεβαιώθηκε με φασματοσκοπία ακτίνων X. (β) Με πράσινο αναπαριστάται η κρυσταλλική δομή και με μωβ το μικρό μόριο PIK-108, που κρυσταλλώθηκε στην κοιλότητα που αναγνώρισε ο αλγόριθμος QSiteFinder (περιοχή με κουκίδες). Με γαλάζιο φαίνεται η αντιπροσωπευτική δομή της πρωτεΐνης από ΜΔ και το αμινοξύ 1047 κοντά στην νέα κοιλότητα πρόσδεσης.

#### A.4.6. Πρόβλεψη και αξιολόγηση φυσικοχημικών και άλλων ιδιοτήτων

Η επιλογή ενώσεων για πειραματική αξιολόγηση έγινε με βάση τα εξής κριτήρια:

- Τιμή της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης του μικρού μορίου με το ένζυμο PIK3CA όπως προκύπτει από το λογισμικό GLIDE.
- Έλεγχος αλληλεπιδράσεων van der Waals μεταξύ των ατόμων του μορίου.
- Αναγνώριση μη επιθυμητών ή τοξικών περιοχών σε μία χημική ένωση (π.χ. κινόνες).
- Αναγνώριση περιοχών με πιθανή μεταβολική δράση (π.χ. σημεία πιθανής γλυκουρονιδίωσης, διάνοιξη δακτυλίων κλπ).
- Ομαδοποίηση (clustering) των ενώσεων ως προς δομικά χαρακτηριστικά και φυσικοχημικές ιδιότητες, ώστε να γίνει επιλογή όσο το δυνατόν διαφορετικών ενώσεων-οδηγών (exemplars).
- Υπολογισμός φυσικοχημικών ιδιοτήτων και επιλογή ενώσεων με τις πιο κατάλληλες ιδιότητες (π.χ. υδατοδιαλυτότητα, κυτταρική διαπερατότητα κτλ).
- Εμπορική διαθεσιμότητα.
- Οπτικοποίηση της δομής της χημικής ένωσης στο σημείο πρόσδεσης του ενζύμου, όπως προέκυψε από το λογισμικό GLIDE. Συγκεκριμένα ελέγχθηκαν οι παράμετροι: επαφές

van der Waals, επίπεδο πεπτιδικού δεσμού, ισομερείωση αμιδίων *cis-trans* και εστέρων E-Z.

- Επιλογή ενώσεων-στόχων που φέρουν γνωστά φαρμακοφόρα τμήματα

Για την αξιολόγηση των επιλεγμένων ενώσεων με βάση τα παραπάνω, χρησιμοποιήθηκε το υπολογιστικό εργαλείο *ChemBioServer* που δημιουργήθηκε στα πλαίσια της κοινοπραξίας POM.<sup>27</sup> Ο *ChemBioServer* παρέχει τη δυνατότητα να «φιλτράρονται» οι ενώσεις, ώστε να επιλεγούν τελικά οι πιο αντιπροσωπευτικές με βάση την χημική δομή αλλά και με τις καλύτερες ιδιότητες. Οι ενώσεις που προέκυψαν από το φιλτράρισμα αυτό οπτικοποιήθηκαν, οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες υπολογίστηκαν και τελικά επιλέχθηκαν οι πλέον υποσχόμενες για κάθε κοιλότητα πρόσδεσης. Ο υπολογισμός των φυσικοχημικών ιδιοτήτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό «QikProp», το οποίο υπολογίζει γρήγορα και αξιόπιστα ιδιότητες όπως η υδατοδιαλυτότητα, η λιποφιλία, η κυτταρική διαπερατότητα κ.ά.

Το πρώτο κριτήριο για την επιλογή των ενώσεων είναι η τιμή της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης με το ένζυμο P13Ka όπως προκύπτει από την εικονική αξιολόγηση μέσω του λογισμικού GLIDE. Η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης είναι η πλέον χρήσιμη θερμοδυναμική παράμετρος για τον προσδιορισμό της πιθανότητας πρόσδεσης ενός μικρού μορίου σε ένα υποδοχέα. Συγκεκριμένα, όσο πιο αρνητική τιμή λαμβάνει η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης, τόσο πιο ισχυρά προσδέεται ένα υπόστρωμα στον υποδοχέα του.

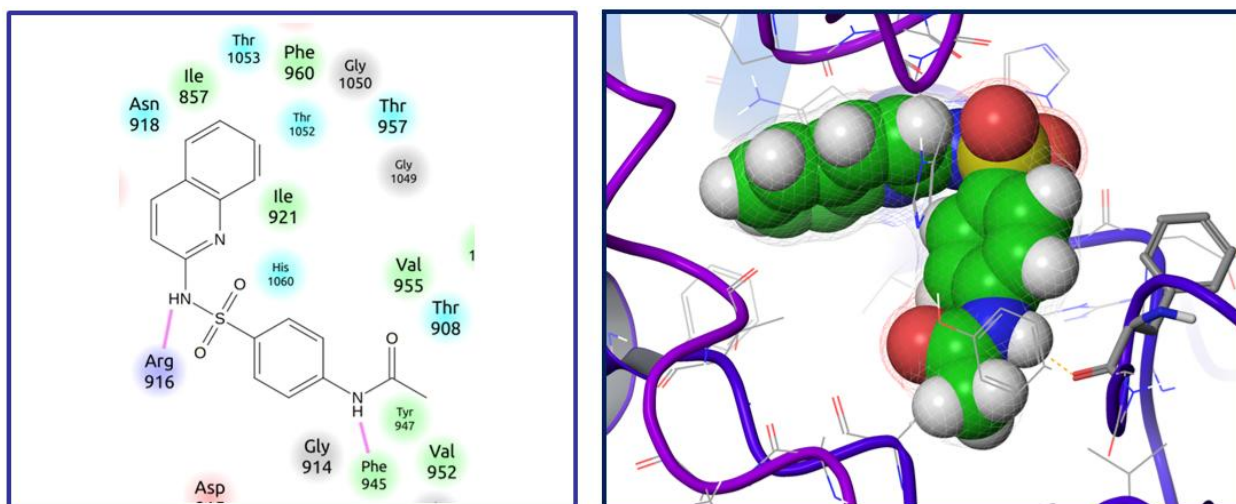
Το δεύτερο κριτήριο για την επιλογή των ενώσεων είναι η ενέργεια van der Waals μεταξύ των ατόμων της κάθε ένωσης. Είναι γνωστό ότι διαμορφώσεις των ενώσεων που απέχουν από το ενεργειακό τους ελάχιστο δεν είναι πιθανό να υιοθετούνται στη φύση. Επομένως, τέτοιες διαμορφώσεις πρέπει να απορριφθούν από την πειραματική αξιολόγηση. Κατά την εικονική αξιολόγηση με το GLIDE, παρατηρήσαμε ότι περίπου το 20% των διαμορφώσεων των μορίων βρίσκονται μακριά από το ενεργειακό τους ελάχιστο με βάση τις αλληλεπιδράσεις van der Waals μεταξύ των ατόμων τους. Μέσω του φίλτρου van der Waals του εργαλείου *ChemBioServer* απορρίφθηκαν ενώσεις με μη ρεαλιστικές διαμορφώσεις, οι οποίες εμφάνισαν ενέργεια van der Waals μεγαλύτερη από 50 kcal/mol ή παρουσίασαν ατομικές ακτίνες van der Waals σε αλληλεπικάλυψη.

Οι ενώσεις που πέρασαν από το φίλτρο van der Waals μελετήθηκαν ως προς πιθανές τοξικές ομάδες, όπως αυτές περιγράφονται από το φίλτρο τοξικότητας του *ChemBioServer*. Το φίλτρο τοξικότητας δεν εφαρμόστηκε στις αρχικές χημειοθήκες Maybridge και ZINC, επειδή κάποιες ενώσεις με υψηλές τιμές ενέργειας πρόσδεσης, οι οποίες ίσως περιέχουν κάποια τοξική ομάδα, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν σαν αρχικές δομές με δυνατότητες βελτιστοποίησης που θα εξαλείψει την τοξική ομάδα, διατηρώντας όμως την υψηλή τιμή ενέργειας πρόσδεσης.

Στη συνέχεια, για τις υπόλοιπες ενώσεις που «πέρασαν» το φίλτρο τοξικότητας, χρησιμοποιήθηκε ιεραρχική ομαδοποίηση (hierarchical clustering) χρησιμοποιώντας τον συντελεστή Tanimoto και την μέθοδο Complete Clustering Linkage. Συγκεκριμένα, η ιεραρχική ομαδοποίηση χωρίζει τις ενώσεις σε ομάδες ως προς τα δομικά χαρακτηριστικά τους, την τρισδιάστατη διαμόρφωσή τους κατά την πρόσδεση στην πρωτεΐνη καθώς και άλλες ιδιότητες (π.χ. υδροφοβικότητα). Από τις ομάδες που προέκυψαν από την ιεραρχική ομαδοποίηση επιλέχθηκαν οι πιο αντιπροσωπευτικές ενώσεις, μέσω της τεχνικής συγγένειας διάδοσης (affinity propagation). Με τη χρήση της ιεραρχικής ομαδοποίησης σε συνδυασμό με την τεχνική συγγένειας διάδοσης είναι δυνατό να αναλυθούν με επιτυχία αποτελέσματα μεγάλων βιβλιοθηκών, όπως αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο έργο, ώστε κατά την τελική επιλογή των ενώσεων που θα μελετηθούν πειραματικά να υπάρχει, όσο το δυνατόν, ποικιλία ως προς τις χημικές δομές.

Στην συνέχεια έγινε οπτικοποίηση των ενώσεων και υπολογισμός των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων. Οι ενώσεις αξιολογήθηκαν βάσει του κανόνα των τριών (Jorgensen rule of 3) και των ευνοϊκών διαμοριακών αλληλεπιδράσεων με τα γειτνιάζοντα αμινοξέα της πρωτεΐνης. Ο κανόνας του 3 του Γιόργκενσεν αποτελεί επέκταση του κανόνα του 5 του Λιπίνσκι, και αφορά τις ενώσεις-οδηγούς που προκύπτουν από την εικονική αξιολόγηση βιβλιοθηκών μικρών μορίων. Κατά τη διαδικασία βελτιστοποίησης μιας ένωσης-οδηγού, η λιποφιλικότητα και το μοριακό βάρος της ένωσης ενδεχομένως να αυξηθούν στην προσπάθεια να βελτιωθεί η δράση και η εκλεκτικότητα του υποψήφιου φαρμάκου. Προκειμένου λοιπόν να διατηρηθεί η καταλληλότητα των υποψήφιων φαρμακευτικών μορίων, τα μόρια των βιβλιοθηκών που θα προκύπτουν ως ενώσεις οδηγού, θα πρέπει να υπακούουν στον κανόνα του 3, έτσι ώστε να υπάρχει περιθώριο βελτιστοποιημένων αναλόγων που πληρούν κι αυτά τις απαραίτητες προϋποθέσεις. Ένα μόριο που υπακούει στον κανόνα του 3 πρέπει να έχει μέχρι 3 άτομα-δότες δεσμών υδρογόνου, μέχρι 3 άτομα δέκτες δεσμών υδρογόνου, μοριακή μάζα μικρότερη από 300 Daltons, σταθερά διαμοιρασμού σε οκτανόλη- νερό logP μικρότερη ή ίση του 3 και μέχρι 3 δεσμούς με δυνατότητα ελεύθερης περιστροφής.

Ένα παράδειγμα ευνοϊκών διαμοριακών αλληλεπιδράσεων φαίνεται στο **Σχήμα 13** όπου η ένωση-οδηγός **PI3K-104** σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με την Arg916 καθώς και με την Phe945.



**Σχήμα 13.** Ένωση **PI3K-104** και αλληλεπίδραση με τα γειτνιάζοντα αμινοξέα της πρωτεΐνης.

#### **A.4.7. Αποτελέσματα από την εικονική αξιολόγηση στην κρυσταλλική δομή της μεταλλαγμένης PI3Ka**

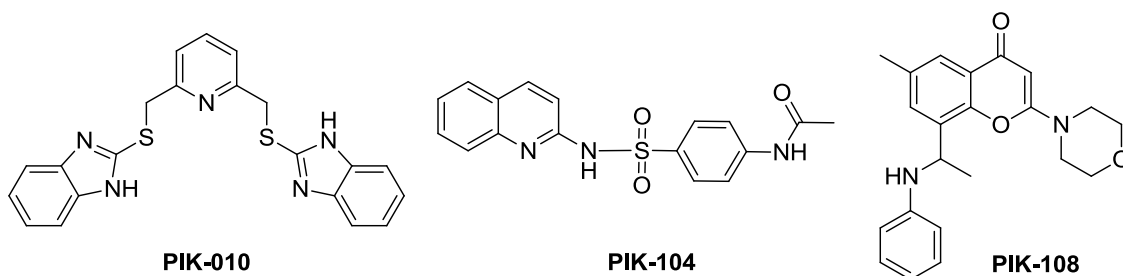
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μετά το πέρας της εικονικής αξιολόγησης, οι πρώτες 1.000 ενώσεις από από κάθε χημειοθήκη οπτικοποιήθηκαν, οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες υπολογίστηκαν και τελικά επιλέχθηκαν οι 50 πιο υποσχόμενες από κάθε ομάδα. Από τις 100 ενώσεις που επιλέχθηκαν με αυτή τη διαδικασία για την εικονική αξιολόγηση στην κρυσταλλική δομή της μεταλλαγμένης PI3K δομής στη συνέχεια επιλέχθηκαν 17 για πειραματική αξιολόγηση της πιθανής αναστολής δράσης του ενζύμου PI3Ka. Οι 17 αυτές ενώσεις που επιλέχθηκαν για πειραματική αξιολόγηση ήταν εμπορικά διαθέσιμες και οι υπολογισμένες ιδιότητές τους εμφανίζονται στον **Πίνακα 4**.

Στην πρώτη στήλη βρίσκεται το κωδικό όνομα της ένωσης, στην δεύτερη στήλη το κωδικό όνομα της ένωσης στην χημειοθήκη (Database Code), στην τρίτη το μοριακό βάρος (MW), στην τέταρτη ο λογάριθμος υδατοδιαλυτότητας (QP-LogS), στην πέμπτη ο λογάριθμος λιποφιλίας (QP-logPo/w) και στην έκτη στήλη η κυτταρική διαπερατότητα (QP-Caco2). Οι φυσικοχημικές ιδιότητες υπολογίστηκαν θεωρητικά με το πρόγραμμα «QikProp» (Schrodinger, Inc.)

**Πίνακας 4.** Ενώσεις που επιλέχθηκαν για πειραματική αξιολόγηση *in vitro*

	Database Code	MW	QP-LogS	QP- logPo/w	QP-Caco2
<b>PIK-001</b>	BTB 13329	462.52	7.04	4.5	5.03
<b>PIK-002</b>	RDR 01288	355.38	2.7	3.3	11.26
<b>PIK-003</b>	BTB 04976	369.36	4.86	3.23	558.41
<b>PIK-004</b>	RDR 02377	426.33	5.58	3.1	406.12
<b>PIK-005</b>	JFD 02936	320.37	3.4	8.4	249.32
<b>PIK-006</b>	HTS 06637	411.49	3.66	7.9	111.37
<b>PIK-007</b>	CD 09635	451.38	4.76	3.99	547.37
<b>PIK-008</b>	BTB 11505	308.35	4.4	1.8	167.73
<b>PIK-009</b>	HTS 08247	273.33	0.67	0.29	55.8
<b>PIK-010</b>	BTB 14890	403.52	7.29	5.53	1471.94
<b>PIK-011</b>	HTS 08365	380.36	3.61	0.79	76.12
<b>PIK-030</b>	ZINC 05343743	410.94	-5.12	2.65	405.2
<b>PIK-032</b>	ZINC 02040856	292.84	1.1	1.4	2.43
<b>PIK-033</b>	ZINC 03145186	324.38	-4.19	2.61	203.92
<b>PIK-035</b>	ZINC 04384698	317.38	-2.76	1.91	382.06
<b>PIK-037</b>	ZINC 03132111	403.48	-5.49	3.32	132.23
<b>PIK-038</b>	ZINC 01054655	372.35	-5.77	3.21	122.62

Από την παραπάνω διαδικασία εικονικής αξιολόγησης, που αφορά την μετάλλαξη H1047R, και ακολούθως της πειραματικής αξιολόγησης των παραπάνω ενώσεων με την μέθοδο ελεύθερη κυττάρων που περιγράφεται στην παράγραφο που ακολουθεί, προέκυψε ότι η ένωση **PIK-010** παρουσιάζει καλή ανασταλτική δράση για την μεταλλαγμένη PI3Kα και είναι κατάλληλη για περαιτέρω βελτιστοποίηση.



**Σχήμα 14.** Ενώσεις που επιλέχθηκαν μέσω υπολογιστικού σχεδιασμού

Παράλληλα, από την εικονική αξιολόγηση προέκυψε ότι και η ένωση **PIK-104** παρουσιάζει ενδιαφέρουσα ανασταλτική δράση εναντίον της μεταλλαγμένης PI3Kα, και προτάθηκε για σύνθεση και βελτιστοποίηση.

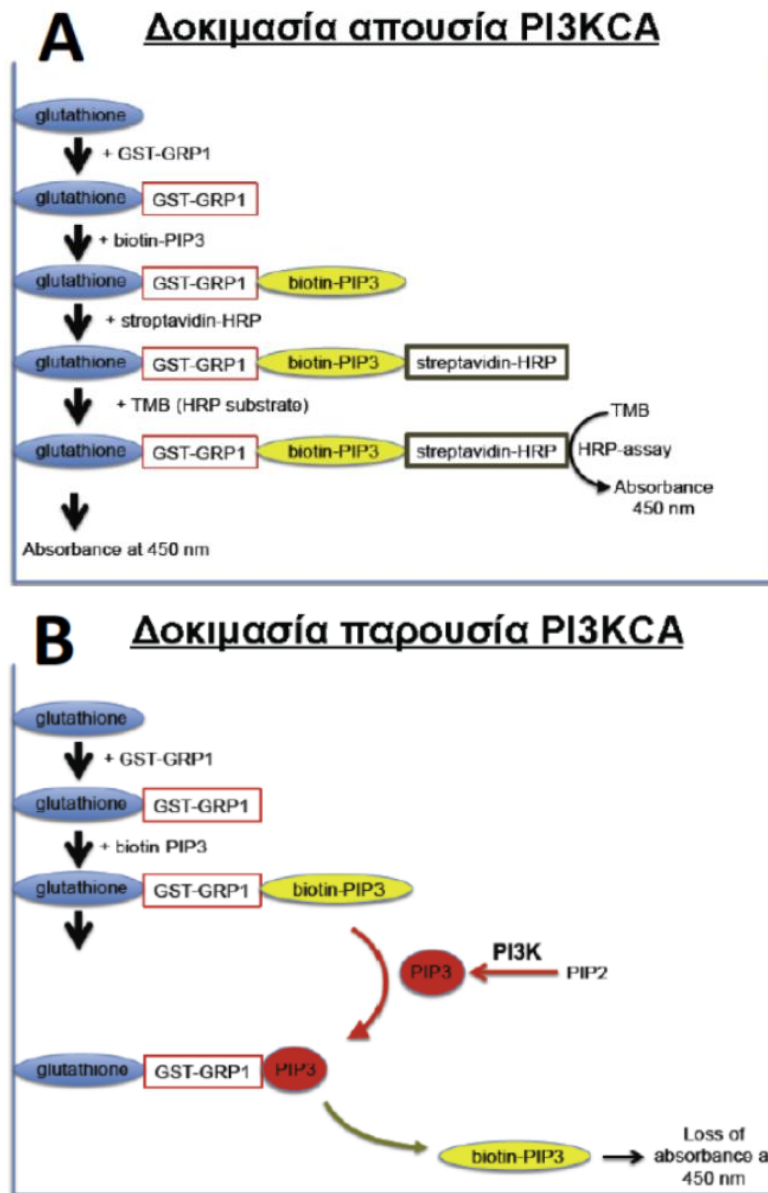
Τέλος, η ένωση **PIK-108**, που ήδη αναφέρθηκε ότι βρέθηκε να καταλαμβάνει και μία δεύτερη κοιλότητα στην μεταλλαγμένη PI3Kα, εκτός από αυτήν του ενεργού κέντρου, κρίθηκε σημαντικό να συντεθεί και να μελετηθεί ως πιθανός αλλοστερικός αναστολέας.

Να σημειωθεί ότι αντίστοιχη διαδικασία εικονικής αξιολόγησης, επιλογής, και πειραματικής αξιολόγησης των επιλεγμένων ενώσεων έγινε και για την μετάλλαξη E454K, από την οποία όμως δεν προέκυψε κάποια ένωση με αξιοσημείωτη δράση.

#### **A.5. Διαδικασία βιολογικής αξιολόγησης ελεύθερης κυττάρων με καρκινικά λιποσώματα (cell-free assay) για την μέτρηση της δραστηριότητας αναστολέων**

Για την βιολογική αξιολόγηση ελεύθερη κυττάρων, αναπτύχθηκε μια νέα μεθοδολογία, η αρχή της οποίας στηρίζεται στη δέσμευση βιοτινυλιωμένης PIP3 (biotin-PIP3) από την πρωτεΐνη GST-GRP1, ακολουθούμενη από σύνδεση του ιχνηθέτη στρεπταβιδίνης-υπεροξειδάσης (streptavidin-HRP) και μέτρηση της απορρόφησης της υπεροξειδάσης (HRP), παρουσία υποστρώματος 3,3',5,5'-τετραμεθυλο-βενζιδίνης (TMB), στα 450 nm (**Σχήμα 15**). Στη δοκιμασία αυτή, η μετατροπή του PIP2 σε PIP3, όταν η PI3Kα είναι ενεργή (π.χ. απουσία αναστολέα), εκτοπίζει την biotin-PIP3 από την GST-GRP1. Το γεγονός αυτό, καθιστά αδύνατη τη σύνδεση της streptavidin-HRP, γεγονός που προκαλεί εκμηδένιση του απορρόφησης στα 450 nm.

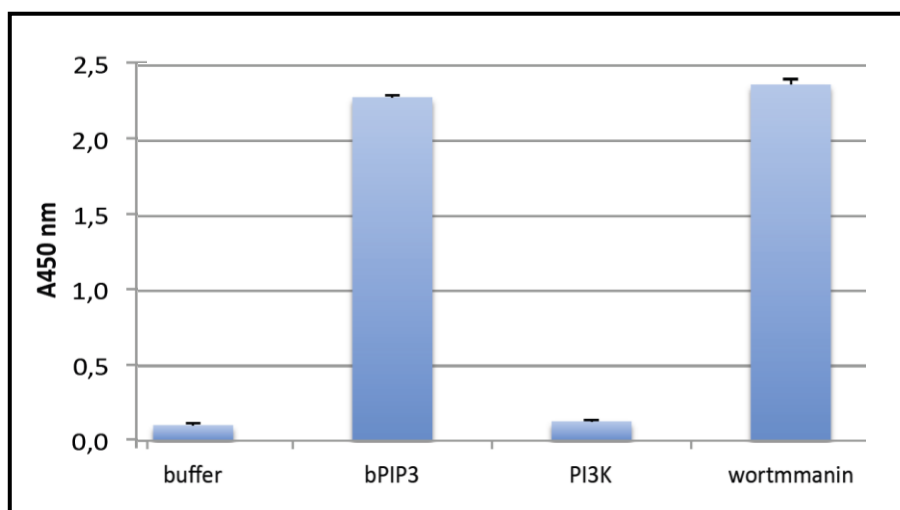




**Σχήμα 15.** Αρχή της μεθόδου μέτρησης δραστηριότητας της PI3Kα. Α) Σειρά αντιδράσεων στο τοίχωμα των φρεατίων απουσία της PI3-κινάσης. Τα φρεάτια είναι καλυμμένα με γλουταθειόνη Β) Οι αντίστοιχες αντιδράσεις παρουσία PI3Kα

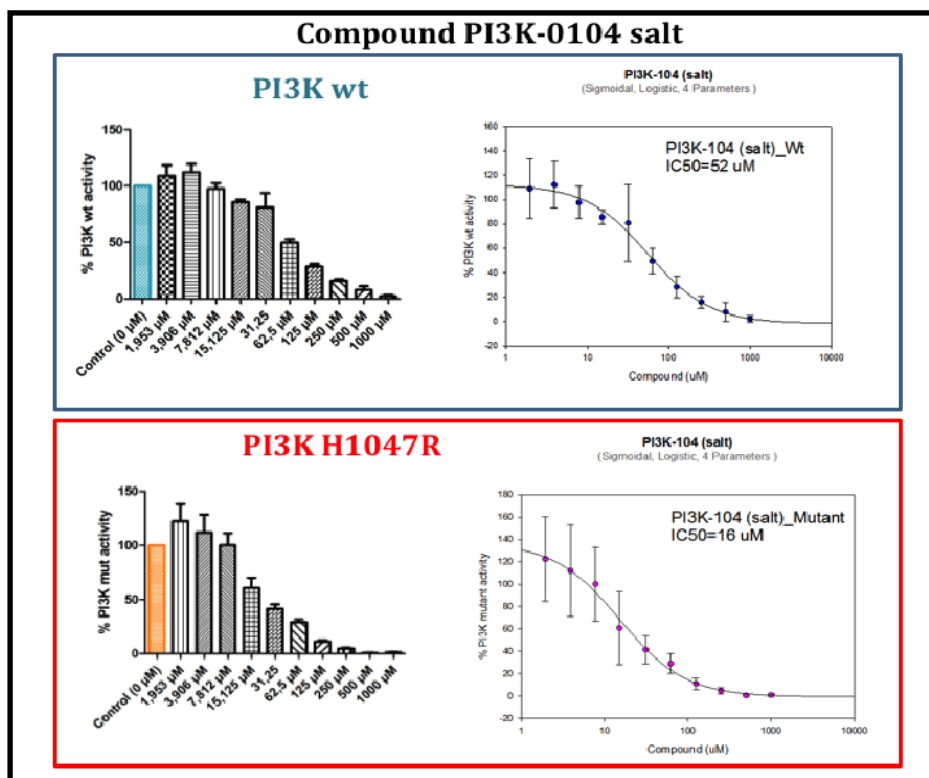
Η παραγωγή της πρωτεΐνης GST-GRP1 πραγματοποιήθηκε από το εργαστήριο του Δρ. Σ. Χριστοφορίδη, στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, με υπερέκφραση σε βακτήρια. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε το πλασμίδιο της GST-GRP1 (ευγενική προσφορά του Nicholas Leslie) το οποίο εισήχθη σε βακτήρια. Μετά από επαγωγή της έκφρασης της GST-GRP1, απομονώθηκε η πρωτεΐνη με χρήση στήλης γλουταθειόνης. Η καθαρότητα της πρωτεΐνης ελέγχθηκε με SDS-PAGE και χρώση με coomassie.

Η τελική μεθοδολογία είχε χαμηλό θόρυβο, δυναμικό εύρος απορρόφησης από 0.1 μέχρι 2.4, και η αναστολή της PI3K ήταν πλήρης. Η αναστολή αυτή αίρεται από την γουορτμαννίνη (wortmannin), τον ειδικό αναστολέα της PI3Kα (Σχήμα 16). Βλέπουμε ότι η ενεργότητα της PI3Kα μειώνει δραστικά την ικανότητα δέσμευσης της biotin-PIP3, ενώ η αναστολή από την wortmmanin είναι πλήρης.



**Σχήμα 16.** Μέτρηση της δράσης της PIK3CA με τη νέα μέθοδο

Ο υπολογισμός της δραστικότητας των αναστολέων με την παραπάνω μέθοδο, έγινε μέσω της μέτρησης της τιμής IC50. Πρόκειται για την συγκέντρωση του αναστολέα που απαιτείται για να αναστείλει τη δράση ενός βιολογικού μορίου κατά 50%. Στο Σχήμα 17 φαίνεται ένα παράδειγμα υπολογισμού της τιμής IC50 για την ένωση **PIK-104** για την φυσικού τύπου και για την μεταλλαγμένη πρωτεΐνη.



**Σχήμα 17.** Επίδραση του μορίου PI3K-104 (άλας) στην μεταλλαγμένη (H1047R) αλλά και στην φυσικού τύπου (wild type, wt) κινάση και υπολογισμός της τιμής IC50

#### **A.6. Η συνδυαστική χημεία ως μέθοδος για τη σύνθεση βιβλιοθηκών ενώσεων με φαρμακευτική δράση**

Στα πλαίσια της σύνθεσης αναλόγων των επιλεγμένων ουσιών, χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές συνδυαστικής χημείας και μέθοδοι παράλληλης σύνθεσης πολλών ενώσεων. Από τα ανάλογα μιας επιλεγμένης ένωσης, συνήθως είναι πολύ μικρό ποσοστό αυτό που μπορεί να δώσει καλύτερα αποτελέσματα, με την πλειονότητα των ενώσεων που συντίθενται να έχουν χειρότερη δράση, ή και να είναι ανενεργές. Το βασικό πλεονέκτημα χρήσης τέτοιων μεθόδων είναι η ταχύτητα σύνθεσης πολλών ενώσεων που έχουν κάποια κοινά δομικά χαρακτηριστικά αλλά και μεγάλη χημική ποικιλία, χρησιμοποιώντας ένα αυτοματοποιημένο κοινό πρωτόκολλο. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να γίνει η σύνθεση μιας βιβλιοθήκης αναλόγων που προορίζονται για συγκεκριμένο βιολογικό στόχο, αλλά ακόμα περισσότερο, η σύνθεση μιας βιβλιοθήκης μορίων που ουσιαστικά διαθέτει κάποια κοινά χαρακτηριστικά.

Η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών ουσιών, είτε αυτές προέρχονται από φυσικά προϊόντα, είτε από μικρά μόρια που προέκυψαν από σύγχρονες υπολογιστικές μεθόδους, στηρίζεται σε μια μεγάλη διαδικασία που περιλαμβάνει την απομόνωση/ανακάλυψη μιας

ένωσης, την βιολογική αξιολόγησή της, και ανάλογα με το φαρμακολογικό ενδιαφέρον της, την μελέτη και την σύνθεσή της στο εργαστήριο. Ακολουθούν εκτεταμένα πειράματα βιολογικής δραστηριότητας, ενώ παράλληλα το ίδιο γίνεται και σε ανάλογα της ένωσης που παρασκευάστηκαν στο εργαστήριο. Αυτό έχει σαν σκοπό την μελέτη του μηχανισμού δράσης, την εύρεση των ενώσεων με την πιο ενδιαφέρουσα βιολογική και φαρμακολογική δράση και την χαμηλότερη τοξικότητα. Στην περίπτωση που τα βιολογικά πειράματα είναι ενθαρρυντικά, το επόμενο βήμα είναι τα βιοδραστικά αυτά μόρια να εισαχθούν στη φάση των κλινικών δοκιμών με απώτερο σκοπό την φαρμακευτική τους χρήση. Η διαδικασία αυτή είναι εξαιρετικά χρονοβόρα και πολυδάπανη, ενώ συχνά τα αποτελέσματά της δεν είναι τα αναμενόμενα.

Μέσα από την ανάγκη, λοιπόν, να βρεθεί ένας σχετικά οικονομικός, αλλά πάνω απ' όλα αποτελεσματικός τρόπος σύνθεσης πολλών παραγώγων σε σύντομο χρονικό διάστημα, ο οποίος να συνδυάζει την πλούσια χημική γνώση και τα τεχνολογικά μέσα, γεννήθηκε η Συνδυαστική Χημεία (Combinatorial Chemistry). Με την βοήθειά της είναι δυνατόν, με τον κατάλληλο σχεδιασμό, να συνδυαστούν χημικά μόρια με διάφορους πιθανούς τρόπους και να παρασκευαστεί ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών ανάλογων ενώσεων, εξοικονομώντας χρόνο. Η ιδέα της συνδυαστικής χημείας παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1984 από τον Geysen<sup>28</sup> κι ακολούθησε το 1985 ο Houghten,<sup>29</sup> και βασίζεται στις πρωτοπόρες μελέτες του Merrifield<sup>30</sup> τη δεκαετία του 1960, σχετικά με τη σύνθεση πεπτιδίων σε στερεή φάση, για τις οποίες του απονεμήθηκε το Νόμπελ Χημείας το 1984. Έκτοτε, πολλά εργαστήρια συνέβαλαν στην αλματώδη ανάπτυξη της μεθόδου μέχρι τις μέρες μας, παρουσιάζοντας νέες τεχνικές και τα τελευταία χρόνια πολλές φαρμακευτικές εταιρείες έχουν υιοθετήσει την τεχνική αυτή στην εύρεση νέων φαρμάκων.<sup>31</sup>

Σύμφωνα με τη γενική ιδέα, μια μητρική χημική δομή προσδένεται ή δημιουργείται πάνω σε ένα στερεό πολυμερές υπόστρωμα (ρητίνη- resin) με τρόπο αντιστρεπτό, μέσω ενός μορίου-συνδέσμου (linker) και ακολουθούν χημικές μετατροπές είτε στην δομή του σκελετού είτε στις δραστικές ομάδες, με τελική παραλαβή των παραγώγων μετά από την απόσπασή τους από το πολυμερές.

Η συνδυαστική χημεία μπορεί να γίνει είτε πάνω σε ένα πολυμερές υπόστρωμα (σύνθεση σε στερεή φάση) είτε σε διάλυμα (παράλληλη σύνθεση).

#### i. Σύνθεση σε στερεή φάση

Μια βασική διαφορά στη φιλοσοφία από την κλασική σύνθεση σε διάλυμα είναι ότι θεωρείται προτιμότερο να επενδύεται χρόνος για την δημιουργία όσο το δυνατόν περισσότερων ενώσεων,

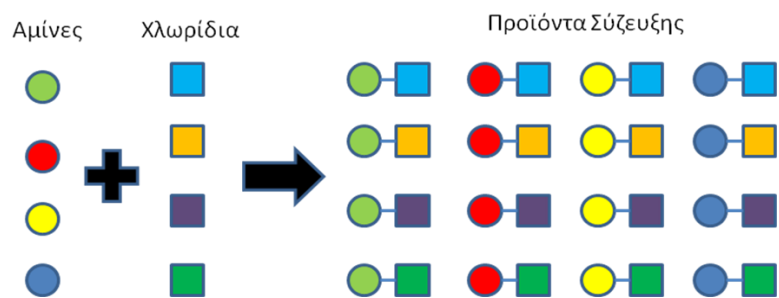
με την μεγαλύτερη δυνατή δομική ποικιλομορφία, παρά για την σύνθεση λίγων, και συχνά βιολογικά ανενεργών, ενώσεων.

Οι Bunin και Ellman το 1992<sup>32</sup> πραγματοποίησαν την σύνθεση της πρώτης βιβλιοθήκης με συνδυαστική χημεία, σχηματίζοντας μια ποικιλία βενζοδιαζεπινών. Όταν αναφερόμαστε σε βιβλιοθήκες, εννοούμε το σύνολο των παραγώγων που προκύπτουν από την εφαρμογή της συνδυαστικής χημείας. Σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός γνωστών βασικών χημικών δομών έχουν προσεγγιστεί με επιτυχία χρησιμοποιώντας αυτή την μέθοδο, παράγοντας έναν μεγάλο αριθμό βιβλιοθηκών.

Ρίχνοντας μια γρήγορη ματιά στα πλεονεκτήματα της σύνθεσης σε στερεή φάση και την εφαρμογή της στην συνδυαστική χημεία, διαπιστώνουμε ότι: α) διευκολύνεται η διαδικασία της σύνθεσης, καθώς τα αντιδραστήρια απομακρύνονται εύκολα με μία απλή διήθηση, β) δεν απαιτούνται ενδιάμεσα στάδια καθαρισμού παρά μόνο προσεκτική έκπλυση της ρητίνης, γ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν μεγάλες ποσότητες αντιδραστηρίων και υψηλές συγκεντρώσεις προκειμένου να ολοκληρωθεί η αντίδραση και δ) υπάρχει η δυνατότητα αυτοματοποίησης της μεθόδου πχ με την χρήση αυτόματου οργανικού συνθέτη (organic synthesizer).

## ii. Παράλληλη σύνθεση

Η παράλληλη σύνθεση είναι η αυτοματοποιημένη παράλληλη σύνθεση πολλών αναλόγων με την λογική της συνδυαστικής χημείας αλλά χωρίς την χρήση ρητίνης, με κλασική αντίδραση σε διάλυμα. Ξεκινώντας από ένα κοινό σκελετό, και συνδυάζοντάς το με διαφορετικούς υποκαταστάτες, σχηματίζονται ανάλογα του ίδιου αρχικού μορίου. Με αυτόν τον τρόπο, πραγματοποιείται η ταυτόχρονη σύνθεση πολλών αναλόγων τα οποία παρουσιάζουν ένα κοινό κομμάτι στο σκελετό τους και διαφέρουν ως προς κάποιο άλλο. Έτσι, με τον συνδυασμό ενός πεπερασμένου αριθμού κομματιών με διάφορους τρόπους, μπορεί να προκύψει μια μεγάλη ποικιλία ενώσεων οι οποίες, ως επί το πλείστον, μπορούν να συντεθούν ταυτόχρονα με κάποια ενοποιημένη μέθοδο.



**Σχήμα 18.** Σχηματική αναπαράσταση ανασυνδυασμού πρώτων υλών στην παράλληλη σύνθεση

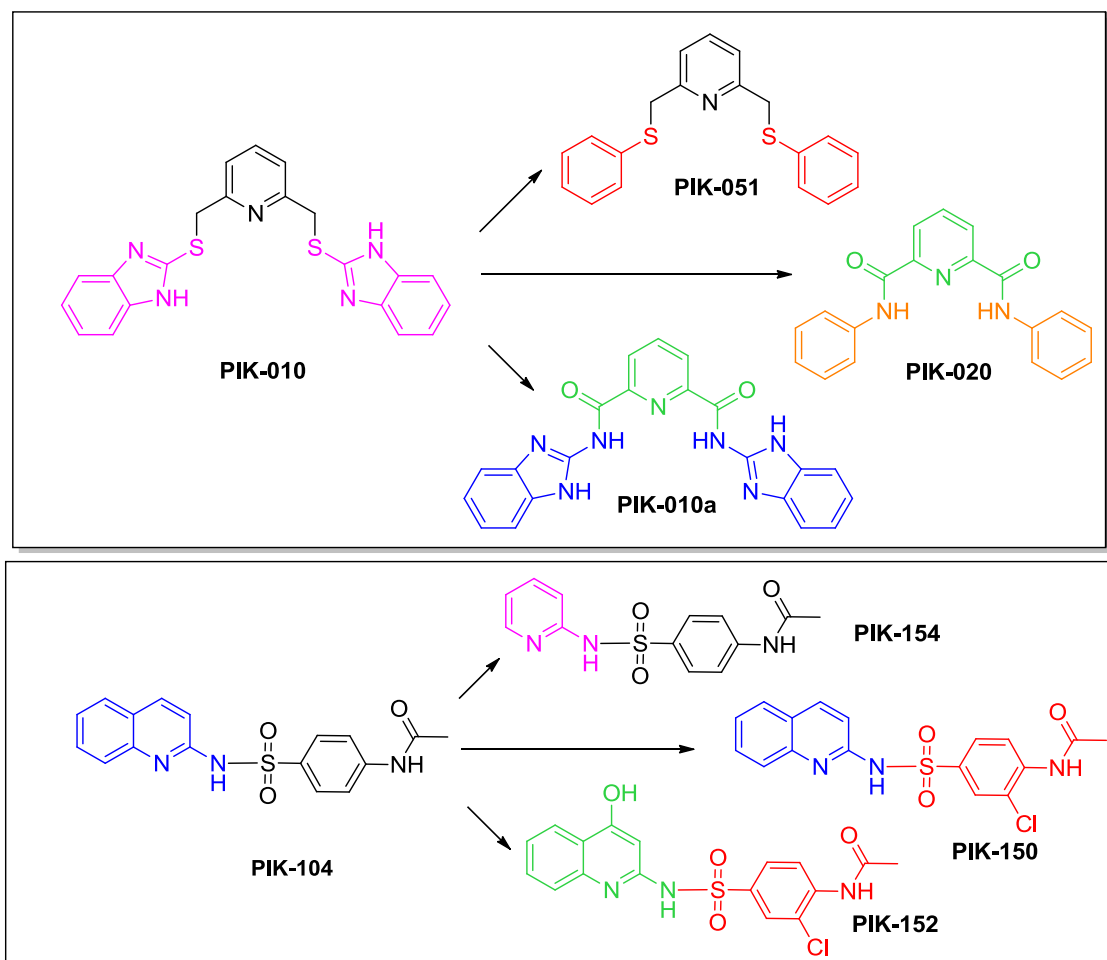
Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της παράλληλης σύνθεσης, λόγω της ευελιξίας που προσφέρει στην σύνθεση πολλών αναλόγων ταυτόχρονα, με απλό ανασυνδυασμό των επιλεγμένων κομματιών, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 18**.

## Σκοπός της εργασίας

Ο σκοπός του πρώτου μέρους της εργασίας, είναι ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η αξιολόγηση βελτιωμένων αναστολέων της μεταλλαγμένης μορφής της PI3Kα, με χρήση **ενώσεων-οδηγών** που προκύπτουν από υπολογιστικές μεθόδους.

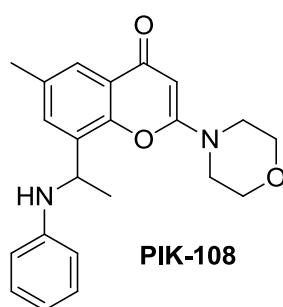
Χρησιμοποιώντας την κρυσταλλική δομή της πρωτεΐνης, μέσω υπολογιστικών μεθόδων που συμπλέκουν ψηφιακά πρωτεΐνες με έναν τεράστιο αριθμό ενώσεων που αντλούν από ψηφιακές βιβλιοθήκες μικρών μορίων, ανακαλύπτονται μόρια που μπορεί να αποτελούν καλούς αναστολείς. Στη συνέχεια, υπολογίζονται οι φυσικοχημικές ιδιότητες των μορίων αυτών, ώστε να επιλεγούν μόνο τα πιο κατάλληλα ως φάρμακα. Οι καλύτερες από αυτές τις ενώσεις που είναι εμπορικά διαθέσιμες αγοράστηκαν και δοκιμάστηκαν *in vitro* με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων με καρκινικά λιποσώματα (cell free assay), ώστε να διαπιστωθεί και πειραματικά η δράση τους. Ακολούθως, οι καλύτερες από αυτές τις ενώσεις γίνονται ενώσεις-οδηγοί (lead compounds) και μπαίνουν σε διαδικασία βελτιστοποίησης.

Στο κομμάτι του Σχεδιασμού, η διαδικασία βελτιστοποίησης περιλαμβάνει την αλλαγή μικρότερων ή μεγαλύτερων ομάδων πάνω στο μόριο-οδηγό, με σκοπό να προκύψει κάποιο ανάλογο που θα δώσει καλύτερη δράση ή καλύτερη εξειδίκευση για την μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης έναντι του φυσικού τύπου. Ο σχεδιασμός, η σύνθεση και η αξιολόγηση των βελτιστοποιημένων αναλόγων είναι μια κυκλική διαδικασία που μπορεί να επαναληφθεί αρκετές φορές, ανάλογα με τα αποτελέσματα των *in vitro* δοκιμών. Στην συγκεκριμένη περίπτωση, οι υπολογιστικές μέθοδοι και η δοκιμασία *in vitro* που ακολούθησε, ανέδειξαν δύο μόρια με ενδιαφέρουσα ανασταλτική δράση εναντίον της PI3Kα: Τις ενώσεις **PIK-010** και **PIK-104**. Οι ενώσεις αυτές, επομένως μπήκαν σε διαδικασία βελτιστοποίησης με σκοπό να αυξηθεί η δράση και η εκλεκτικότητά τους. Με στόχο την βελτίωση των αλληλεπιδράσεων του μορίου με την PI3Kα, και λαμβάνοντας υπόψη έναν αριθμό παραγόντων, όπως η υπολογιστική πρόβλεψη της ενέργειας πρόσδεσης για κάθε σχεδιασμένο μόριο και η χρήση γνωστών φαρμακοφόρων ομάδων, σχεδιάστηκαν αλλαγές για διάφορους υποκαταστάτες των ενώσεων-οδηγών. Μερικά παραδείγματα φαίνονται στο **Σχήμα 19**.



**Σχήμα 19.** Ενώσεις-οδηγοί και παραδείγματα σχεδιασμού αναλόγων τους

Παράλληλα, μέσω των υπολογιστικών τεχνικών, προέκυψε η ένωση **PIK-108**, που αποτελεί γνωστό αναστολέα των PI3 κινασών (**Σχήμα 20**). Η ένωση αυτή βρέθηκε (υπολογιστικά και πειραματικά) να καταλαμβάνει μια αλλοστερική κοιλότητα που υπάρχει μόνο στην μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης, και προτάθηκε, από το εργαστήριο της Δρ. Κούρνια, για σύνθεση και μελέτη ως πιθανός αλλοστερικός αναστολέας.



**Σχήμα 20.** Ένωση **PIK-108**



Στο κομμάτι της Σύνθεσης, οι επιθυμητές αλλαγές για σύνθεση αναλόγων της **PIK-010**, αφορούν την αντικατάσταση των ομάδων θειόλης είτε με άλλες θειόλες είτε με αμίνες, την εισαγωγή καρβονυλίων στον δακτύλιο της πυριδίνης, καθώς και ομάδων υδροξυλίου, ή φθορίου πάνω στο μόριο. Οι συνθετικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση αυτών των αναλόγων είναι κυρίως σύζευξεις χλωριδίων και καρβονυλο-χλωριδίων με αμίνες ή θειόλες και τα ανάλογα που αναμένεται να προκύψουν είναι κατά κύριο λόγο συμμετρικά (**Σχήμα 19A**). Για τη σύνθεση των αναλόγων της ένωσης **PIK-104**, θα χρησιμοποιηθούν αντιδράσεις σύζευξης σουλφονυλο-χλωριδίων με αμίνες (**Σχήμα 19B**). Επιπλέον, για την ένωση **PIK-104** σχεδιάστηκε μια μικρή βιβλιοθήκη σουλφαμιδικών αναλόγων, που θα συντεθεί με την τεχνική της παράλληλης σύνθεσης, με τη χρήση μεθόδων συνδυαστικής χημείας.

Η αξιολόγηση, τέλος, των αναλόγων που συντέθηκαν, θα πραγματοποιηθεί με τρεις τρόπους: α) Σε καλλιέργειες κυττάρων που φέρουν την φυσιολογική ή την μεταλλαγμένη PI3Kα, β) με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων με καρκινικά λιποσώματα και γ) σε ποντίκια με όγκους, είτε γενετικά τροποποιημένα να φέρουν το φυσιολογικό ή το μεταλλαγμένο γονίδιο PIK3CA, είτε με ετεροτοπικούς όγκους, που δημιουργήθηκαν σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια από ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα.

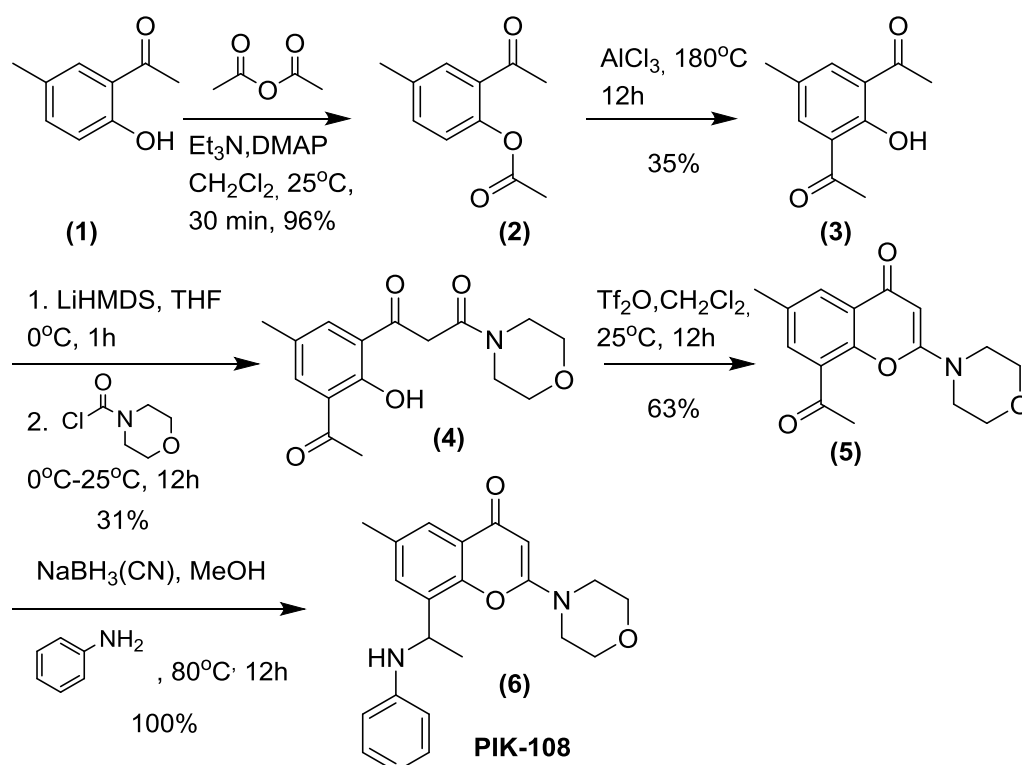
## Αποτελέσματα και Συζήτηση

### A.7. Σύνθεση του γνωστού αναστολέα της μεταλλαγμένης PI3Kα, PIK-108, ως ένωση ελέγχου (control)

#### A.7.1. Βελτίωση της βιβλιογραφικής συνθετικής μεθόδου

Έπειτα από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, για την σύνθεση της ένωσης **PIK-108** επιλέχθηκε η πειραματική πορεία όπως αυτή περιγράφεται στην δημοσίευση του Knight<sup>26</sup>, με αλλαγές όπου κρίθηκε απαραίτητο προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της μεθόδου σε όσα στάδια ήταν προβληματικά.

Αναδιάταξη Fries του εστέρα (**2**), ο οποίος προέκυψε από ακετυλίωση της φαινόλης (**1**), οδήγησε στο σχηματισμό της φαινόλης (**3**). Μονο-αλκυλίωση στον α-κετο-C του (**3**) έδωσε το παράγωγο (**4**), από το οποίο με κυκλοποίηση συντέθηκε η μορφολινοχρωμόνη (**20**). Τέλος, παρασκευάστηκε η ένωση **PIK-108** με αναγωγική αμίνωση της (**20**). Αναλυτικά η συνθετική πορεία παρουσιάζεται στο ακόλουθο **Σχήμα 21**.



**Σχήμα 21.** Συνθετική πορεία της Μορφολινο-χρωμόνης **PIK-108**

Οι πρώτες ύλες ήταν εμπορικά διαθέσιμες, εκτός από το άλας του εξαμεθυλοδισιλαζανίου που χρησιμοποιείται στο τρίτο στάδιο, το οποίο συντίθεται κάθε φορά πριν την αντίδραση, σύμφωνα με το πειραματικό του **Σχήματος 124**, στο Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών.

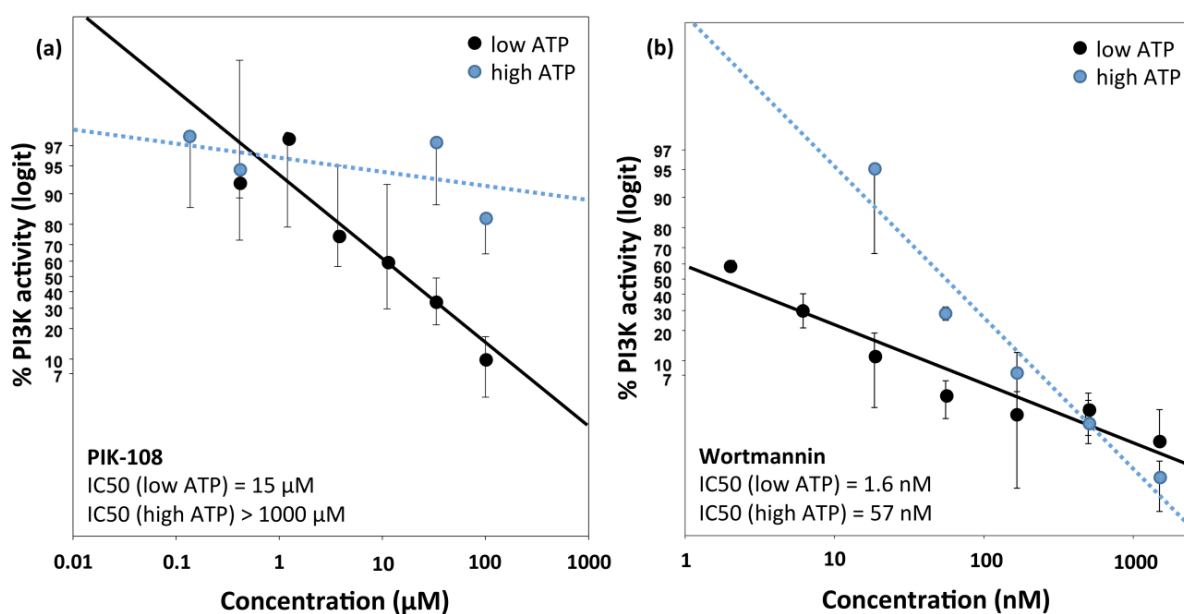
Κατά τη σύνθεση της **PIK-108** παρουσιάστηκαν αρκετές δυσκολίες και έγιναν αρκετές μετατροπές στις συνθήκες προκειμένου να προκύψει το επιθυμητό προϊόν ή και να αυξηθεί η απόδοση. Στο πρώτο στάδιο της σύνθεσης, με τον οξικό ανυδρίτη, διαπιστώθηκε ότι ο πειραματικός χρόνος που έδινε το άρθρο της βιβλιογραφίας<sup>26</sup> ήταν υπερβολικά μεγάλος, με αποτέλεσμα να αποσυντίθεται το προϊόν και να μειώνεται η απόδοση. Η αντίδραση του δεύτερου σταδίου αρχικά ήταν σε διχλωρομεθάνιο, για 4 μέρες σε θερμοκρασία δωματίου, όμως το χλωριούχο αργίλιο είναι πολύ ευαίσθητο στην υγρασία και η αντίδραση μετάθεσης ποτέ δεν ολοκληρωνόταν. Προτιμήθηκε τελικά να γίνει η αντίδραση σε υψηλή θερμοκρασία, χωρίς διαλύτη, προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος και να βελτιωθεί η απόδοση. Στο τρίτο στάδιο, έπειτα από πολλές δοκιμές, εκτιμήθηκε ότι η αντίδραση είναι πιο αποδοτική σε υψηλότερη θερμοκρασία (0°C) από αυτή που έδινε το άρθρο της βιβλιογραφίας (-78°C), χρησιμοποιώντας περισσότερα ισοδύναμα LiHMDS. Το τέταρτο στάδιο ακολουθήθηκε ως έχει, η αντίδραση όμως δίνει περισσότερα από ένα προϊόντα, με αποτέλεσμα η απόδοση να παραμένει χαμηλή. Το τελικό στάδιο δίνει απόδοση 100%. Οι αντίστοιχες αποδόσεις της βιβλιογραφίας ήταν 38% για το πρώτο και δεύτερο στάδιο μαζί, 6.5% για την ακυλίωση και την κυκλοποίηση μαζί, και 81% για την αναγωγική αμίνωση.

Στη σύνθεση της ένωσης **PIK-108**, όλα τα ενδιάμεσα στάδια έχουν χαρακτηριστεί με φασματομετρία μάζας (MS) και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR).

#### **A.7.2. Αξιολόγηση της αλλοστερικότητας της ένωσης PIK-108**

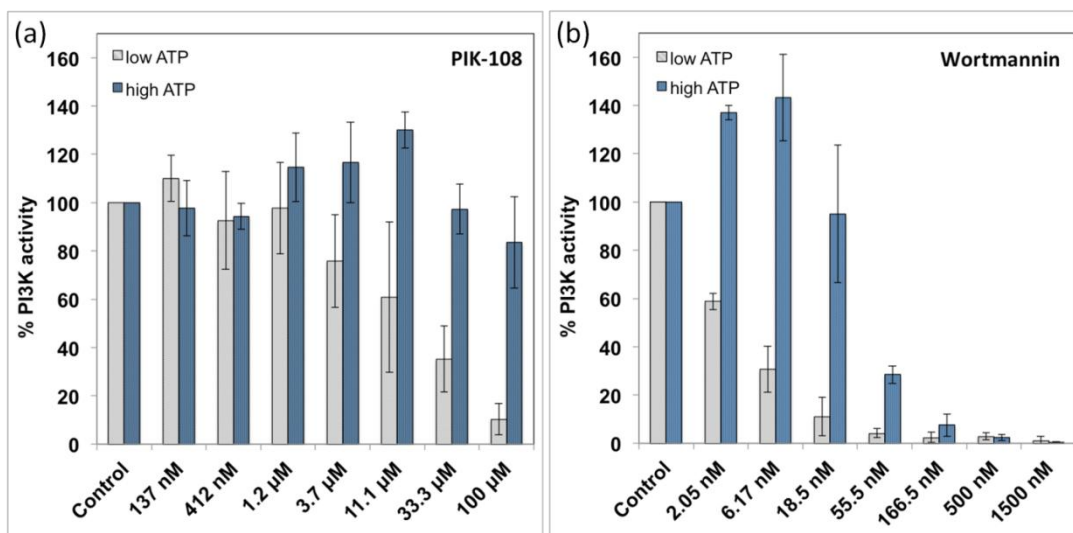
Η αξιολόγηση της ένωσης **PIK-108** έγινε με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων. Η μέθοδος εφαρμόστηκε παρουσία ATP, που αποτελεί το φυσικό υπόστρωμα της PI3K, το οποίο συνδέεται στο ενεργό κέντρο. Εάν η **PIK-108** αποτελεί αλλοστερικό αναστολέα, αφού προσδεθεί στην αλλοστερική κοιλότητα θα επηρεάσει την διαμόρφωση της πρωτεΐνης και θα αναστείλει την δράση της PI3K, ακόμα και παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP. Αν, αντίθετα, δεν αποτελεί αλλοστερικό αναστολέα αλλά ορθοστερικό (ανταγωνιστικό του ενεργού κέντρου), τότε παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP θα εκτοπίζεται από το ενεργό κέντρο και η ανασταλτική της δράση θα εξαλείφεται. Το ίδιο πείραμα πραγματοποιήθηκε για λόγους σύγκρισης και με την wortmannin, η οποία αποτελεί γνωστό αναστολέα του ενεργού κέντρου της PI3K.

Στο **Σχήμα 22** φαίνεται η μεταβολή της δράσης της PI3K σε συνάρτηση με την μεταβολή της συγκέντρωσης α) της **PIK-108** και β) της wortmannin. Με γαλάζιο είναι το πείραμα που πραγματοποιήθηκε παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης ATP, ενώ με μαύρο το πείραμα που πραγματοποιήθηκε παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP. Και για τις 2 ενώσεις, παρατηρείται ότι παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP το IC50 αυξάνεται, και ειδικά για την **PIK-108** αυξάνεται απεριόριστα, πράγμα που σημαίνει ότι η δράση της εξαλείφεται εντελώς. Η συμπεριφορά αυτή είναι αντίστοιχη με συμπεριφορά αναστολέα του ενεργού κέντρου κι όχι ενός αλλοστερικού αναστολέα.<sup>33</sup>



**Σχήμα 22.** Υπολογισμός δράσης α) της ένωσης **PIK-108** και β) της wortmannin, παρουσία ATP.

Ομοίως, στο **Σχήμα 22 α)**, βλέπουμε ότι παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP η δράση της PI3K δεν μειώνεται όπως παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης ATP, πράγμα που σημαίνει ότι η ATP εκτόπισε την PIK-108 από το ενεργό κέντρο. Επομένως η **PIK-108** είναι αναστολέας του ενεργού κέντρου της PI3Kα και δεν αποτελεί αλλοστερικό αναστολέα.<sup>33</sup>



**Σχήμα 23.** Δράση της PI3K σε συνάρτηση με την συγκέντρωση α) της PIK-108 β) της wortmannin, παρουσία ATP

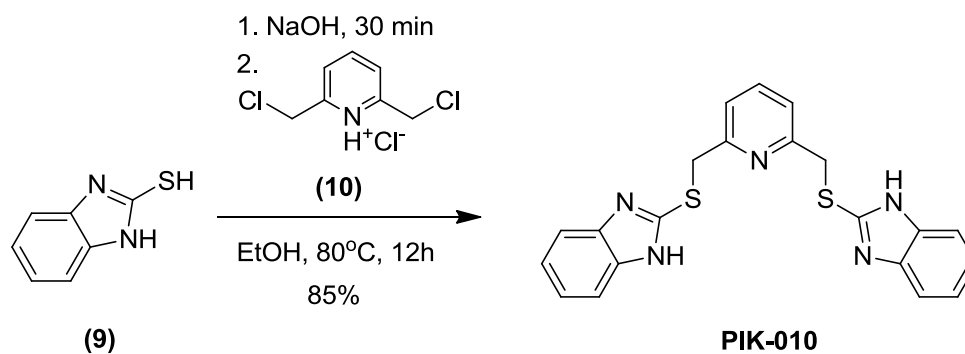
Μια παρατήρηση που θα μπορούσε να κάνει κανείς στα **Σχήματα 23 α)** και **β)**, είναι ότι η δράση της wortmannin, παρουσία υψηλής συγκέντρωσης ATP ενώ δείχνει σαφώς να μειώνεται, (το IC<sub>50</sub> αυξάνεται από 1.6 σε 57 nM), δεν αλλάζει δραματικά όπως στην περίπτωση της **PIK-108**.

Αυτό έχει να κάνει με τον τρόπο που συνδέεται η ένωση στο ενεργό κέντρο. Η wortmannin συνδέεται ομοιοπολικά, με αποτέλεσμα να μην είναι τόσο εύκολο να εκτοπιστεί από την ATP από το ενεργό κέντρο. Παρ'όλ' αυτά δεν παύει να αποτελεί αναστολέα του ενεργού κέντρου και η δράση της να επηρεάζεται από την υψηλή συγκέντρωση ATP.

## A.8. Σύνθεση των ενώσεων-οδηγών PIK-010 και PIK-104

### A.8.1. Σύνθεση της ένωσης PIK-010

Η σύνθεση της ένωσης-οδηγού **PIK-010** έγινε σύμφωνα με γνωστή μέθοδο της βιβλιογραφίας,<sup>34</sup> που περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός διπλού θειοαιθέρα στο διχλωροπαράγωγο **10** με αλκυλίωση του 2-μερκαπτοβενζιμιδαζολίου **9**, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 24**:

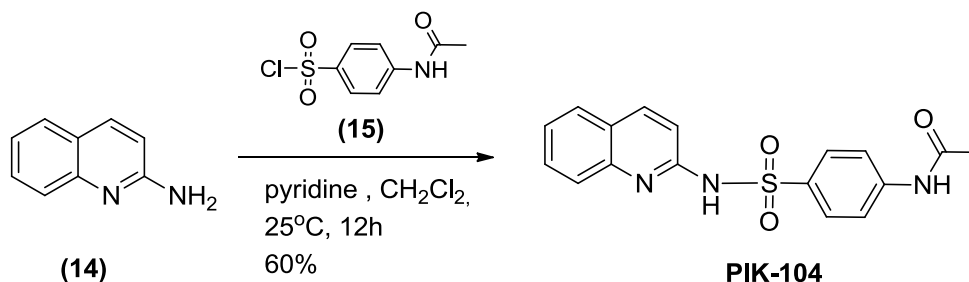


**Σχήμα 24.** Σύνθεση ένωσης **PIK-010**

Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν όλες εμπορικά διαθέσιμες εκτός από το υδροχλωρικό αλάτι **(10)** του διχλωριδίου **(14)**, το οποίο συντέθηκε σύμφωνα με μέθοδο της βιβλιογραφίας, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών (**Σχήμα 125**).

### A.8.2. Σύνθεση της ένωσης PIK-104

Για τη σύνθεση της ένωσης **PIK-104**, οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν όλες εμπορικά διαθέσιμες. Η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε περιλάμβανε τη σύζευξη μιας αμίνης με ένα σουλφονυλο- χλωρίδιο σε βασικές συνθήκες<sup>35</sup>, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 25**:



**Σχήμα 25.** Σύνθεση της ένωσης **PIK-104**

Αρχικά η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε ακετόνη με βάση την πυριδίνη, τελικά όμως το CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> κρίθηκε πιο κατάλληλος διαλύτης για την αντίδραση, αφού έδινε καλύτερες αποδόσεις. Δοκιμάστηκαν επίσης Et<sub>3</sub>N, DMAP και συνδυασμός Et<sub>3</sub>N/DMAP, η αντίδραση με την πυριδίνη όμως έδωσε την καλύτερη απόδοση κι έδειξε να ολοκληρώνεται πιο γρήγορα από τις υπόλοιπες.

### A.9. Βελτιστοποίηση των ενώσεων-οδηγών

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, με υπολογιστική αξιολόγηση επιλέχθηκαν οι ενώσεις-οδηγοί πάνω στις οποίες βασίστηκε ο σχεδιασμός νέων αναλόγων με σκοπό τη μελέτη και τη βελτίωση της ανασταλτικής τους δράσης ενάντια στη μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης PI3Kα. Η επιλογή των ενώσεων-οδηγών με υπολογιστικές μεθόδους έγινε από την ομάδα της Δρ. Ζ. Κούρνια (ΠΒΕΑΑ). Ο σχεδιασμός των αναλόγων των ενώσεων-οδηγών πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης & Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος", όπου εκπονήθηκε και η παρούσα διατριβή και βασίστηκε στο συνδυασμό διαφορετικών αρωματικών πυρήνων και υποκαταστατών στις δομικές υπομονάδες των ενώσεων οδηγών, με σκοπό την βελτιστοποίηση της δράσης τους. Τα σχεδιασμένα ανάλογα αξιολογήθηκαν υπολογιστικά από

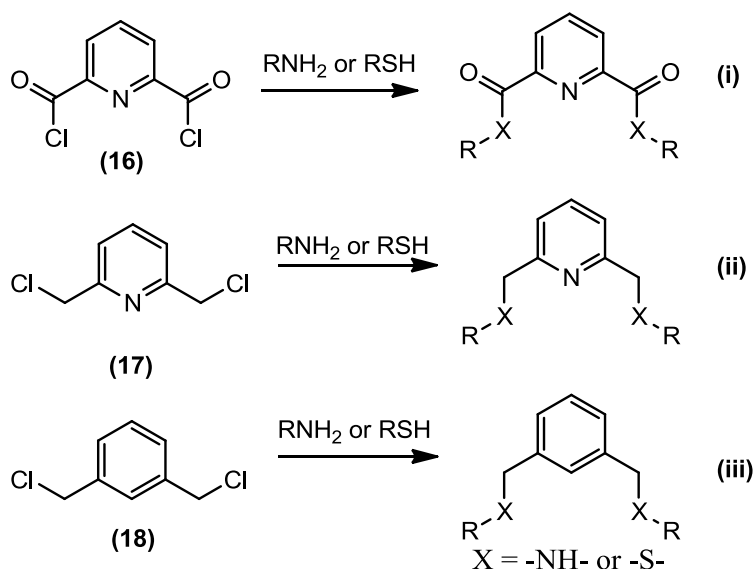
την ομάδα της Δρ. Ζ. Κούρνια, όσον αφορά τις σταθερές πρόσδεσής τους με τη μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης PI3Kα.

### A.9.1. Βελτιστοποίηση της ένωσης PIK-010

#### A.9.1.1. Σχεδιασμός αναλόγων της ένωσης PIK-010

Οι αλλαγές στις δομές των ενώσεων-οδηγών γίνονται για να εξακριβωθεί αν συγκεκριμένες ομάδες συμμετέχουν στην αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη μέσω δεσμών υδρογόνου ή με άλλο τρόπο, αν η θέση τους δηλαδή πάνω στο μόριο αποτελεί σημείο πρόσδεσης πάνω στην πρωτεΐνη. Τα ανάλογα της ένωσης-οδηγού **PIK-010** που σχεδιάστηκαν, αποτελούνται από έναν κεντρικό πυρήνα διυποκατεστημένης πυριδίνης ή βενζολίου, όπως η αρχική ένωση, και δύο συμμετρικούς υποκαταστάτες. Αρχικά οι δομικές αλλαγές έγιναν με την λογική της δημιουργίας δομικής ποικιλότητας ώστε να προκύψουν συμπεράσματα για την σχέση δομής-δράσης. Για τη σύνθεση συμμετρικών παραγώγων, όπως η αρχική ένωση-οδηγός **PIK-010**, χρησιμοποιήθηκε μια ποικιλία αμινών και θειολών που θα παρουσιαστούν στην επόμενη παράγραφο. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της βιολογικής δράσης των αναλόγων, πραγματοποιήθηκε επανασχεδιασμός και σύνθεση νέων παραγώγων.

Επιλέχθηκαν, λοιπόν, να χρησιμοποιηθούν τρεις βασικοί πυρήνες, (16), (17) και (18), που εμφανίζονται στο **Σχήμα 26**.



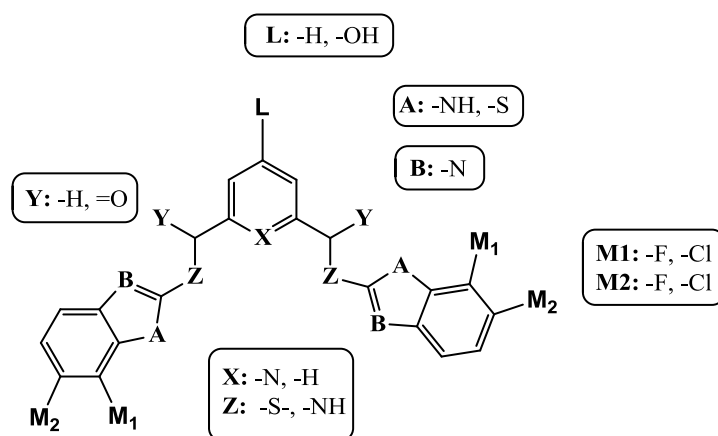
**Σχήμα 26.** Γενικές πειραματικές πορείες



Η παρουσία του καρβονυλίου δεν φάνηκε να επηρεάζει την πρόσδεση του αναστολέα στην πρωτεΐνη υπολογιστικά, ομοίως και το άζωτο του κεντρικού δακτυλίου. Σημαντικότερο ρόλο αναμένεται να παίζουν οι ελεύθερες πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμινομάδες και τα υδροξύλια, τα οποία θα βρίσκονται πάνω στους υποκαταστάτες -R που έχουν επιλεγεί.

Εκτός από τις ενώσεις με τις γενικές δομές του **Σχήματος 26**, κρίθηκε σκόπιμο να συντεθούν και μερικά ανάλογα της **PIK-010**, τα οποία να μοιάζουν πιο πολύ με τη δομή του αρχικού μορίου. Η γενική δομή τους είναι αυτή που φαίνεται στο **Σχήμα 27** που ακολουθεί.

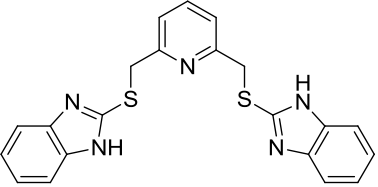
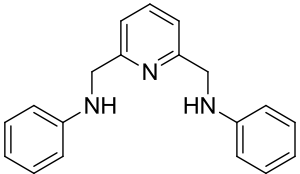
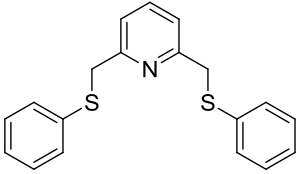
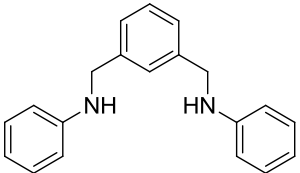
Οι ενώσεις αυτές περιλαμβάνουν τον πενταμελή και εξαμελή δακτύλιο του βενζιμιδαζολίου, στον οποίο το άζωτο μπορεί να αντικατασταθεί από θείο. Εξετάστηκε επίσης η προσθήκη ενός φθορίου ή χλωρίου στον εξαμελή δακτύλιο, καθώς και η προσθήκη ενός υδροξυλίου στην δακτύλιο της πυριδίνης.



**Σχήμα 27.** Γενική δομή των ευθέως αναλόγων της PIK-010

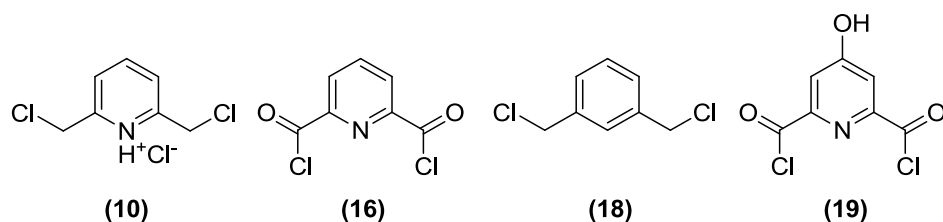
Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε από το εργαστήριο της Δρ. Κούρνια (ΙΙΒΕΑΑ) υπολογιστική πρόβλεψη για την αξιολόγηση της θέσης και της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης, με την οποία τα σχεδιασμένα ανάλογα προσδένονται στον στόχο. Στον **Πίνακα 4** φαίνεται ένα παράδειγμα υπολογισμού της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης μερικών σχεδιασμένων ενώσεων στην πρωτεΐνη (χρήση λογισμικού GLIDE και συνάρτησης XP). Όσο μικρότερη είναι η ενέργεια αυτή, τόσο καλύτερη η πρόσδεση του μορίου. Με βάση τα παραπάνω, από τις ενώσεις του **Πίνακα 4**, η **PIK-010** φαίνεται να είναι η πιο δραστική. Στην υπολογιστική πρόβλεψη πρέπει να γίνει και πειραματική επιβεβαίωση γιατί μερικές φορές τα αποτελέσματα διαφέρουν.

**Πίνακας 4.** Παραδείγματα υπολογισμού της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης

Όνομα	Δομή	Ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης (kcal/mol)
<b>PIK-010</b>		<b>-7.853</b>
<b>PIK-050</b>		<b>-5.483</b>
<b>PIK-051</b>		<b>-6.104</b>
<b>PIK-052</b>		<b>-5.986</b>

#### A.9.1.2. Σύνθεση αναλόγων της ένωσης PIK-010

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι συνθετικές πορείες των αναλόγων της ένωσης **PIK-010** βασίστηκαν σε αντιδράσεις σύζευξης κατάλληλα υποκατεστημένων χλωριδίων με αμίνες ή θειόλες. Με βάση το σχεδιασμό των αναλόγων, τα χλωρίδια που χρησιμοποιήθηκαν δίνονται στο παρακάτω **Σχήμα 28**.



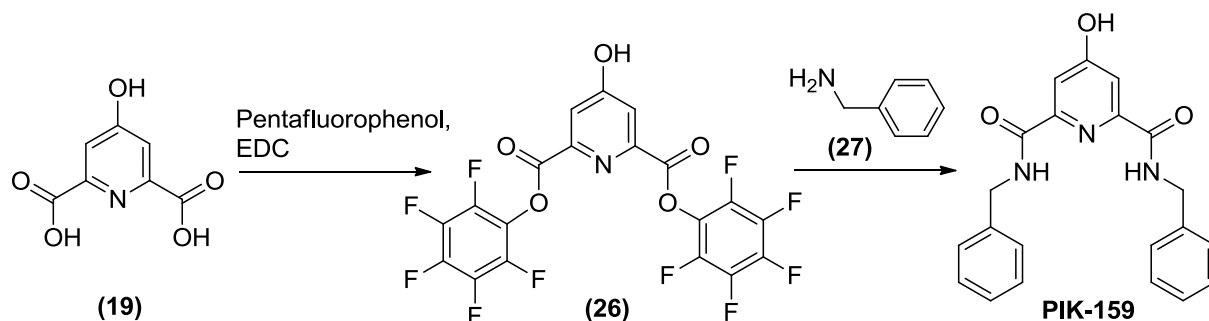
**Σχήμα 28.** Χλωρίδια που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση αναλόγων της ένωσης **PIK-010**

Το χλωρίδιο (18) ήταν εμπορικά διαθέσιμο, το χλωρίδιο (10) συντέθηκε με βάση την πορεία του Σχήματος 125<sup>37</sup> που παρουσιάζεται στο Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών, και το χλωρίδιο (16) συντέθηκε με χλωρίωση του αντίστοιχου δικαρβοξυλικού οξέος (11) (Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών, Σχήμα 126).<sup>38</sup> Με ανάλογη αντίδραση χλωρίωσης από το δικαρβοξυλικό οξύ (20), συντέθηκε το διχλωρίδιο (19) (Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών, Σχήμα 127).<sup>39,40,41,42</sup>

Οι θειόλες και αμίνες που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζονται στους Πίνακες 5, 6, 7 και 8. Από αυτές όλες ήταν εμπορικά διαθέσιμες, με εξαίρεση τη θειόλη (25), η οποία συντέθηκε σύμφωνα με την πορεία του Σχήματος 128 στο Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών.<sup>43</sup>

Στους Πίνακες 5-8 που ακολουθούν παρουσιάζονται αναλυτικά τα 23 ανάλογα της ένωσης PIK-010 που συντέθηκαν, χωρισμένα σε κατηγορίες (i), (ii) και (iii) και (iv), ανάλογα με το χλωρίδιο που χρησιμοποιήθηκε (Σχήμα 28). Σε κάθε περίπτωση, οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν πρώτα σε μικρή κλίμακα προκειμένου να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα των μεθόδων. Μικρές ή μεγαλύτερες τροποποιήσεις σε σχέση με την βιβλιογραφία, κρίθηκαν απαραίτητες κατά περίπτωση, ώστε να ληφθούν προϊόντα υψηλής καθαρότητας και σε επαρκείς ποσότητες για περαιτέρω βιολογική αξιολόγηση. Στον κάθε πίνακα σημειώνονται επίσης, οι συνθήκες των αντιδράσεων και η μέθοδος καθαρισμού. Λεπτομερή συνθετικά πρωτόκολλα περιλαμβάνονται στο Πειραματικό Μέρος της παρούσας διατριβής.

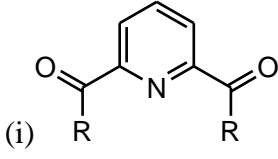
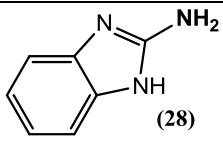
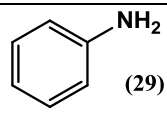
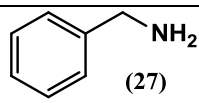
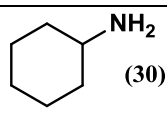
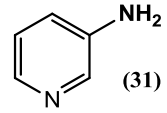
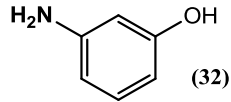
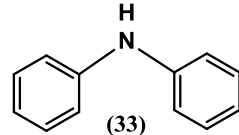
Εκτός από την παραπάνω μέθοδο σύζευξης χλωριδίων με αμίνες και θειόλες, εφαρμόστηκε επίσης μέθοδος σύζευξης του οξέος κατευθείαν με την αμίνη με χρήση αιθυλενοδιαμινο-καρβοδιιμιδίου (EDC), και σύζευξη του οξέος με την αμίνη με χρήση πενταφθοροφαινόλης η οποία σχηματίζει με το οξύ έναν πολύ δραστικό ενδιάμεσο εστέρα (26), ο οποίος αντιδρά πολύ εύκολα με τις αμίνες (Σχήμα 29).

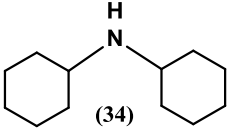
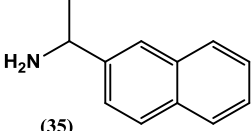
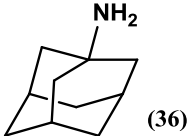
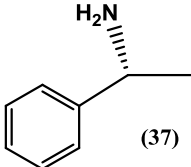
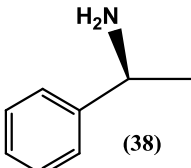
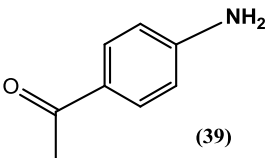
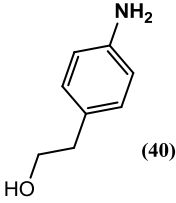
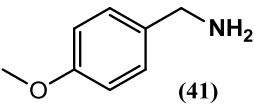


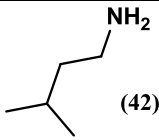
Σχήμα 29. Σύζευξη του οξέος (19) με την αμίνη (27) με τη χρήση πενταφθοροφαινόλης



**Πίνακας 5.** Παράγωγα της **PIK-010** του γενικού τύπου (i) με το χλωρίδιο (16)

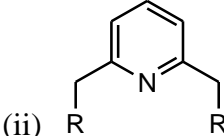
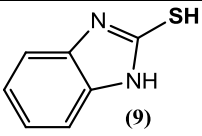
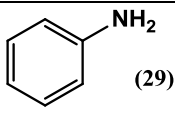
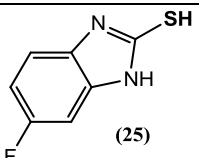
 (i)					
Ομάδα R-H	Μοριακό Βάρος	Καθαρότητα (HPLC)	Κωδικός Προϊόντος	Συνθήκεςαντίδρασι και καθαρισμού	Απόδοση (%)
 (28)	397.39	100%	<b>PIK-010a</b>	DMA, DMAP, TEA, 72 h  Ανακρ.*/Εκπλ.**	7
 (29)	317.34	99%	<b>PIK-020</b>	Τολουόλιο, 25°C, 12 h  Εκπλ.	26
 (27)	345.39	99%	<b>PIK-021</b>	Τολουόλιο, 25°C, 12 h  Ανακρ.	71
 (30)	329.44	99%	<b>PIK-022</b>	Τολουόλιο, 25°C, 12 h  Ανακρ.	38
 (31)	351.4	90.3%	<b>PIK-023</b>	Τολουόλιο, Et <sub>3</sub> N, 70-80°C, 5 h  Ανακρ.	23
 (32)	349.34	98%	<b>PIK-024</b>	THF, Et <sub>3</sub> N, -20 εως 0°C, 1,5h  Ανακρ.	29
 (33)	356.51	100%	<b>PIK-025</b>	Τολουόλιο, 50°C, 6 h  Εκπλ.	12

 <p>(34)</p>	493.72	95.9%	<b>PIK-040</b>	Τολουόλιο, Et <sub>3</sub> N, RT, 12 h  Χρ.Στ.***	5
 <p>(35)</p>	473.56	99%	<b>PIK-041</b>	DCM, NaHCO <sub>3</sub> , 25°C, 12 h  Ανακρ.	9
 <p>(36)</p>	433.59	94.9%	<b>PIK-042</b>	Τολουόλιο, Et <sub>3</sub> N, 25°C, 12 h  Χρ. Στ.	10
 <p>(37)</p>	373.45	99,5%	<b>PIK-044A</b>	Τολουόλιο, 25°C, 12 h  Χρ. Στ.	11
 <p>(38)</p>	373.45	100%	<b>PIK-044B</b>	THF, 25°C, 12 h  Χρ. Στ.	16
 <p>(39)</p>	401.41	98.2%	<b>PIK-045</b>	Τολουόλιο, 25°C, 12 h  Ανακρυστ.	10
 <p>(40)</p>	405.45	96.8%	<b>PIK-047</b>	THF, Et <sub>3</sub> N, -20 εως 0°C, 1h  Ανακρυστ.	10
 <p>(41)</p>	405.45	99%	<b>PIK-066</b>	CH <sub>3</sub> CN, EDC, Et <sub>3</sub> N, 25°C (σύζευξη με το οξύ) Χρ.Στ.	50

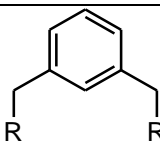
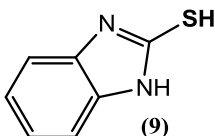
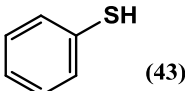
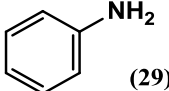
 (42)	305.42	98%	<b>PIK-067</b>	THF, Et <sub>3</sub> N, 25°C  Χρ.Στ..	92
---	--------	-----	----------------	---	----

Όλες οι αντιδράσεις παρακολούθηθηκαν με Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας (TLC).  
 Σημείωση: Οι αποδόσεις που παρουσιάζονται στους Πίνακες, υπολογίστηκαν με βάση την ποσότητα των προϊόντων που απομονώθηκαν σε καθαρή μορφή με κρυστάλλωση ή με χρωματογραφία στήλης. \*Ανακρυστ.= Ανακρυστάλλωση \*\* Εκπλ.= Έκπλυση  
 \*\*\* Χρ.Στ.= Χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως

**Πίνακας 6.** Παράγωγα της **PIK-010** του γενικού τύπου (ii) με το χλωρίδιο (10).

 (ii) R R					
Ομάδα R-H	Μοριακό Βάρος	Καθαρότητα (HPLC)	Κωδικός Προϊόντος	Συνθήκες αντίδρασης και καθαρισμού	Απόδοση (%)
 (9)	390.50	97%	<b>PIK-010</b>	EtOH, NaOH, 60 °C, 2h Ανακρυστ./ Χρ.Στ.	15
 (29)	289.37	98.2%	<b>PIK-050</b>	Τολουόλιο, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  Χρ.Στ.	15
 (25)	167.25	98.3%	<b>PIK-155</b>	EtOH, NaOH  Χρ.Στ.	20

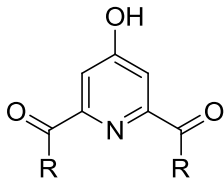
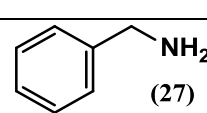
**Πίνακας 7.** Παράγωγα της **PIK-010** του γενικού τύπου (iii) με το χλωρίδιο (**20**).

 (iii)					
<b>Ομάδα R-H</b>	<b>Μοριακό Βάρος</b>	<b>Καθαρότητα (HPLC)</b>	<b>Κωδικός Προϊόντος</b>	<b>Συνθήκες αντίδρασης και καθαρισμού</b>	<b>Απόδοση (%)</b>
 (9)	402.54	99.7%	<b>PIK-026</b>	Τολουόλιο, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 12 h  Εκπλ.	11
 (43)	322.49	94%	<b>PIK-051</b>	Τολουόλιο, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 12 h  Χρ.Στ.	10
 (29)	288.39	98.8%	<b>PIK-052</b>	Τολουόλιο, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 12 h  Χρ.Στ.	13

Στον **Πίνακα 8**, φαίνεται ένα ανάλογο που συντέθηκε με χρήση του χλωριδίου (**27**) το οποίο φέρει ένα υδροξύλιο πάνω στον δακτύλιο της πυριδίνης.

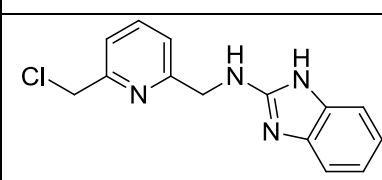
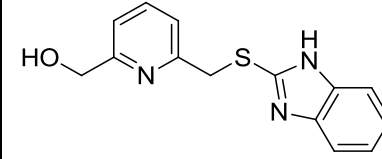
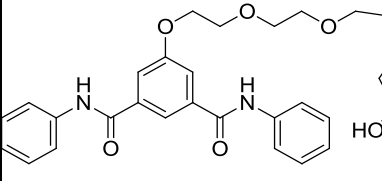


**Πίνακας 8.** Παράγωγα της **PI3K-010** με το χλωρίδιο (**19**) του **Σχήματος 30**.

					
Ομάδα R-H	Μοριακό Βάρος	Καθαρότητα (HPLC)	Κωδικός Προϊόντος	Συνθήκες αντίδρασης και καθαρισμού	Απόδοση (%)
 (27)	361.39	91%	<b>PIK-159</b>	THF, Et <sub>3</sub> N  C.C.	20

Στον **Πίνακα 9**, τέλος, φαίνονται τρία ανάλογα που συντέθηκαν με διαφορετική λογική από τα υπόλοιπα. Η **PIK-010b** και η **PIK-053** είναι μη-συμμετρικές, ενώ η **PIK-078** έχει στον κεντρικό δακτύλιο μια αλυσίδα πολυαιθυλενογλυκόλης που αποσκοπούσε στην βελτίωση της διαλυτότητάς της.

**Πίνακας 9.** Επιπλέον παράγωγα της **PIK-010**

Δομή	Μοριακό Βάρος	Καθαρότητα (HPLC)	Κωδικός Προϊόντος	Συνθήκες αντίδρασης/καθαρισμού	Απόδοση (%)
	272.73	98.7%	<b>PIK-010b</b>	EtOH, NaOH, 60°C, 2h Χρ.Στ.	20
	271.34	98%	<b>PIK-053</b>	EtOH, NaOH, 60°C, 2h Χρ.Στ.	10
	537.61	95%	<b>PIK-078</b>	<b>1.</b> THF, Et <sub>3</sub> N <b>2.</b> DMF, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> NaI, 70°C Χρ.Στ.	25

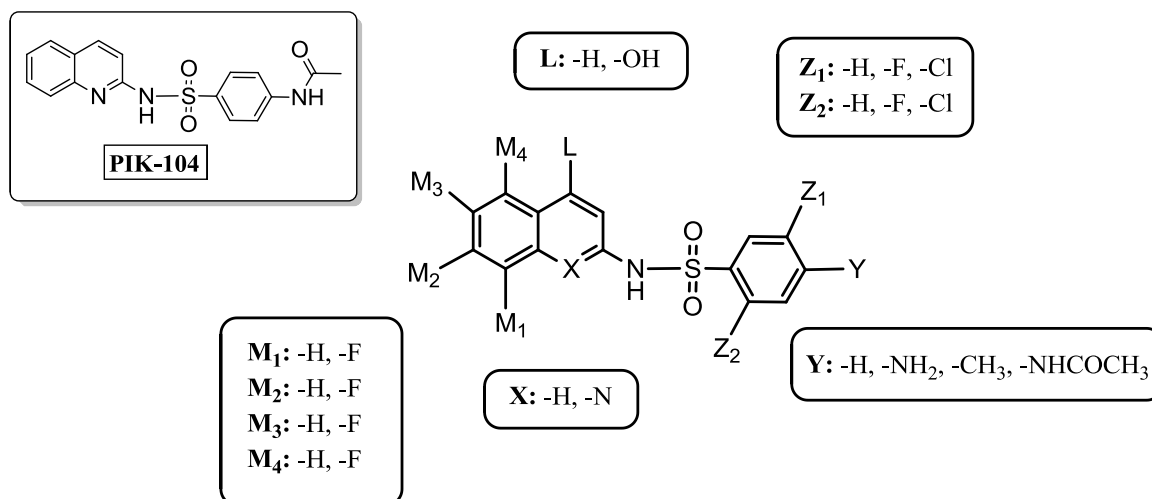
Στην βιολογική αξιολόγηση όλων των παραπάνω ενώσεων που συντέθηκαν, θα αναφερθούμε στο Κεφάλαιο Γ5.

## A.9.2. Βελτιστοποίηση της ένωσης PIK-104

### A.9.2.1. Σχεδιασμός αναλόγων της ένωσης PIK-104

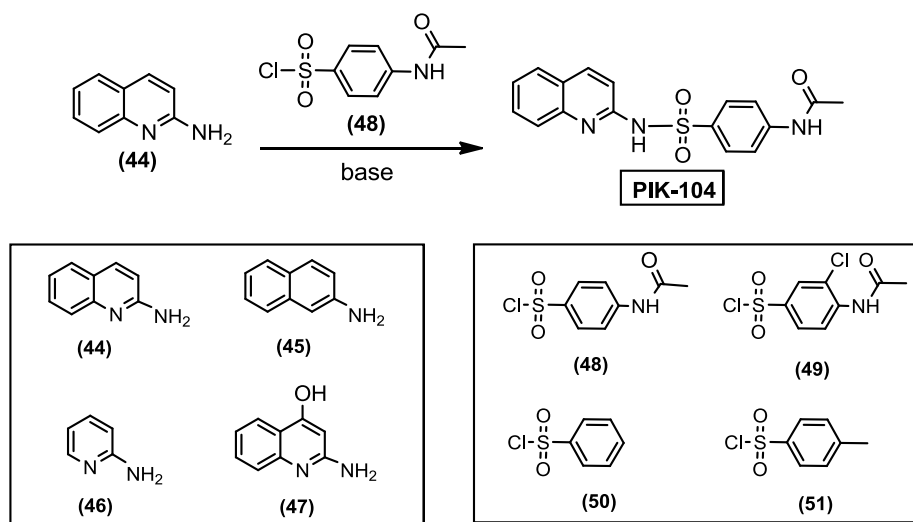
Η δεύτερη ένωση-οδηγός που επιλέχθηκε για τη βιολογική της δράση ως αναστολέας της **PI3Kα** είναι η **PIK-104** (Σχήμα 25). Το εργαστήριο της Δρ. Ζ. Κούρνια (ΠΒΕΑΑ), μέσω εικονικής αξιολόγησης πρότεινε το **PIK-104** ως υποψήφια ένωση-οδηγό. Η ένωση **PIK-104** επιβεβαιώθηκε με πειράματα των εργαστηρίων των Δρ. Ευστρατιάδη (ΠΒΕΑΑ), Δρ. Κούρνια (ΠΒΕΑΑ, Δρ. Χριστοφορίδη (ΙΤΕ/ΙΒΕ) και Δρ. Αλέξη (ΕΙΕ), ότι δρα ως αναστολέας με πρόσδεση σε καινούρια κοιλότητα της μεταλλαγμένης μορφής της πρωτεΐνης.

Για τα ανάλογα της **PIK-104**, μετά από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, σχεδιάστηκε μια σειρά αναλόγων, των οποίων η γενική δομή φαίνεται στο Σχήμα 30.



Σχήμα 30. Δομή της ένωσης **PIK-104** και γενική δομή των σχεδιασμένων αναλόγων της

Η σύνθεση της ένωσης **PIK-104**, καθώς και των σχεδιασμένων αναλόγων της, βασίστηκε στη σύζευξη κατάλληλα υποκατεστημένων αμινών με σουλφονυλογλωρίδια, που αποτελούν και τις δομικές υπομονάδες της ένωσης **PIK-104**. Η μέθοδος για τη σύνθεση της **PIK-104** καθώς και οι αμίνες και τα σουλφονυλογλωρίδια που επιλέχθηκαν για την σύνθεση των αναλόγων της, φαίνονται στο Σχήμα 31.



**Σχήμα 31.** Σύνθεση της **PIK-104** και προτεινόμενες δομικές αλλαγές.

Από την μελέτη *in silico* των αναλόγων, φάνηκε ότι τα δευτεροταγή άτομα αζώτου του σουλφονυλο-αμιδικού και του ακεταμιδικού δεσμού αυξάνουν σημαντικά την πρόσδεση της ένωσης με την πρωτεΐνη. Επίσης, η υπολογιστική αξιολόγηση έδειξε ότι η παρουσία μιας υδροξυλομάδας στην αρωματική υπομονάδα της αμίνης προσδίδει σημαντική βελτίωση της πρόσδεσης του αντίστοιχου σουλφονυλο-αμιδικού αναλόγου στην κοιλότητα της πρωτεΐνης. Επιπλέον, στο σχεδιασμό των αναλόγων της ένωσης **PIK-104**, συμπεριλήφθησαν και ενώσεις που δεν περιείχαν τις παραπάνω ομάδες ακεταμιδίου ή υδροξυλίου (για παράδειγμα ενώσεις που προέκυψαν με χρήση των χλωριδίων **(50)** και **(51)** του **Σχήματος 31**), ώστε να χρησιμοποιηθούν ως αρνητικά δείγματα (negative controls), προς επιβεβαίωση των θεωρητικών υπολογισμών.

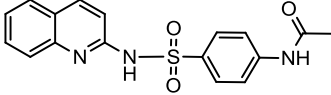
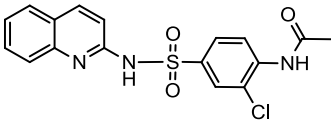
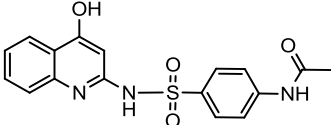
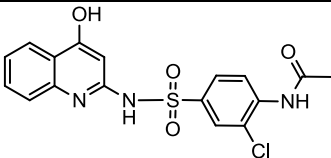
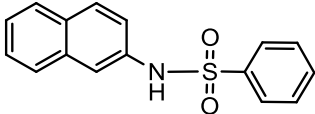
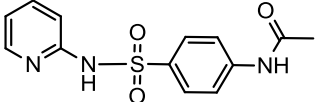
#### A.9.2.2. Σύνθεση αναλόγων της ένωσης **PIK-104**

Για τη σύνθεση των παραπάνω αναλόγων, και με εξαίρεση την 2-ναφθυλαμίνη **(53)**, η οποία συντέθηκε σύμφωνα με μέθοδο της βιβλιογραφίας<sup>44</sup>, όλες οι πρώτες ύλες ήταν εμπορικά διαθέσιμες.

Έτσι, με βάση την υπολογιστική αξιολόγηση και με κατάλληλους συνδυασμούς αμινών και σουλφονυλοχλωριδίων, συντέθηκαν τα σουλφοναμιδικά ανάλογα της ένωσης **PIK-104** που φαίνονται στον **Πίνακα 10**. Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζονται επίσης οι συνθήκες σύζευξης των αμινών με τα σουλφονυλοχλωρίδια, καθώς και ο τρόπος καθαρισμού, οι αποδόσεις και τα ποσοστά καθαρότητας των ενώσεων που προέκυψαν.



**Πίνακας 10.** Ένωση **PIK-104** και ανάλογά της

Δομή	Μοριακό Βάρος	Καθαρότητα (HPLC)	Κωδικός προϊόντος	Συνθήκες αντίδρασης και καθαρισμού	Απόδοση (%)
	341.38	95%	<b>PIK-104</b>	πυριδίνη, DCM, 25°C Χρ.Στ.	60
	375.83	96%	<b>PIK-150</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DCM, 25°C Χρ.Στ.	65
	357.38	91%	<b>PIK-151</b>	Et <sub>3</sub> N, DCM, 0°C Χρ.Στ.	48
	391.83	94%	<b>PIK-152</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DCM, RT CC	70
	283.34	84%	<b>PIK-153</b>	Et <sub>3</sub> N, DCM, 25°C Χρ.Στ.	50
	291.33	96%	<b>PIK-154</b>	πυριδίνη, DCM, 25°C Χρ.Στ.	56

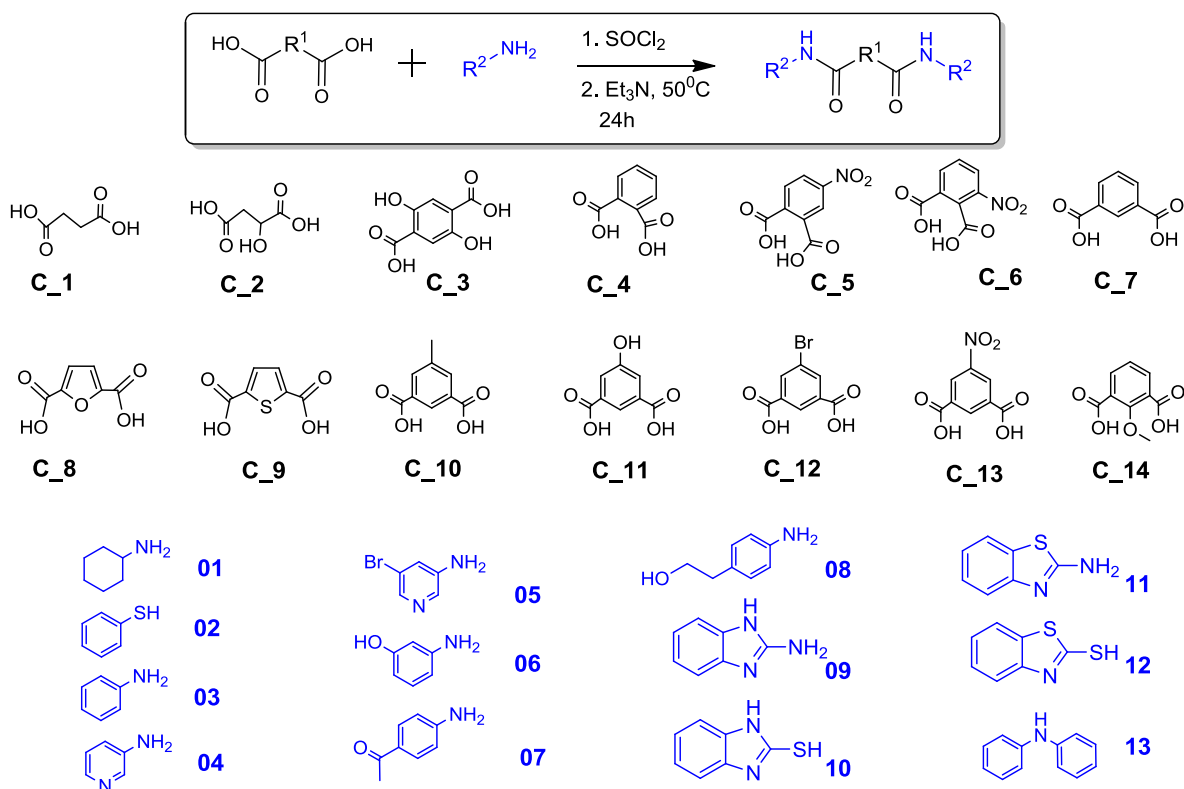
Η βιολογική αξιολόγηση των 6 αυτών αναλόγων θα σχολιαστεί στο κεφάλαιο Γ5.

## A.10. Σχεδιασμός και Σύνθεση Βιβλιοθηκών μικρών μορίων με μεθόδους συνδυαστικής χημείας

Για την επέκταση της ποικιλίας των αναλόγων των ενώσεων-οδηγών **PIK-010** και **PIK-104**, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της συνδυαστικής χημείας, με σκοπό την ταυτόχρονη σύνθεση ενός μεγάλου αριθμού νέων ενώσεων. Με τη μέθοδο αυτή σχεδιάστηκαν, εκ νέου, δομικές υπομονάδες των ενώσεων-οδηγών που φέρουν διαφορετικούς αρωματικούς πυρήνες και υποκαταστάτες, και από συνδυασμούς των οποίων προέκυψαν βιβλιοθήκες νέων αναλόγων της ένωσης **PIK-010** και της ένωσης **PIK-104**. Μετά την σύνθεση των 25 αναλόγων της ένωσης και των 6 αναλόγων της ένωσης, ακολούθησε ο σχεδιασμός αναλόγων τους προκειμένου να συντεθεί ταυτόχρονα ένας μεγάλος αριθμός από αυτά, με χρήση μεθόδων συνδυαστικής χημείας.

### A.10.1. Σχεδιασμός βιβλιοθηκών

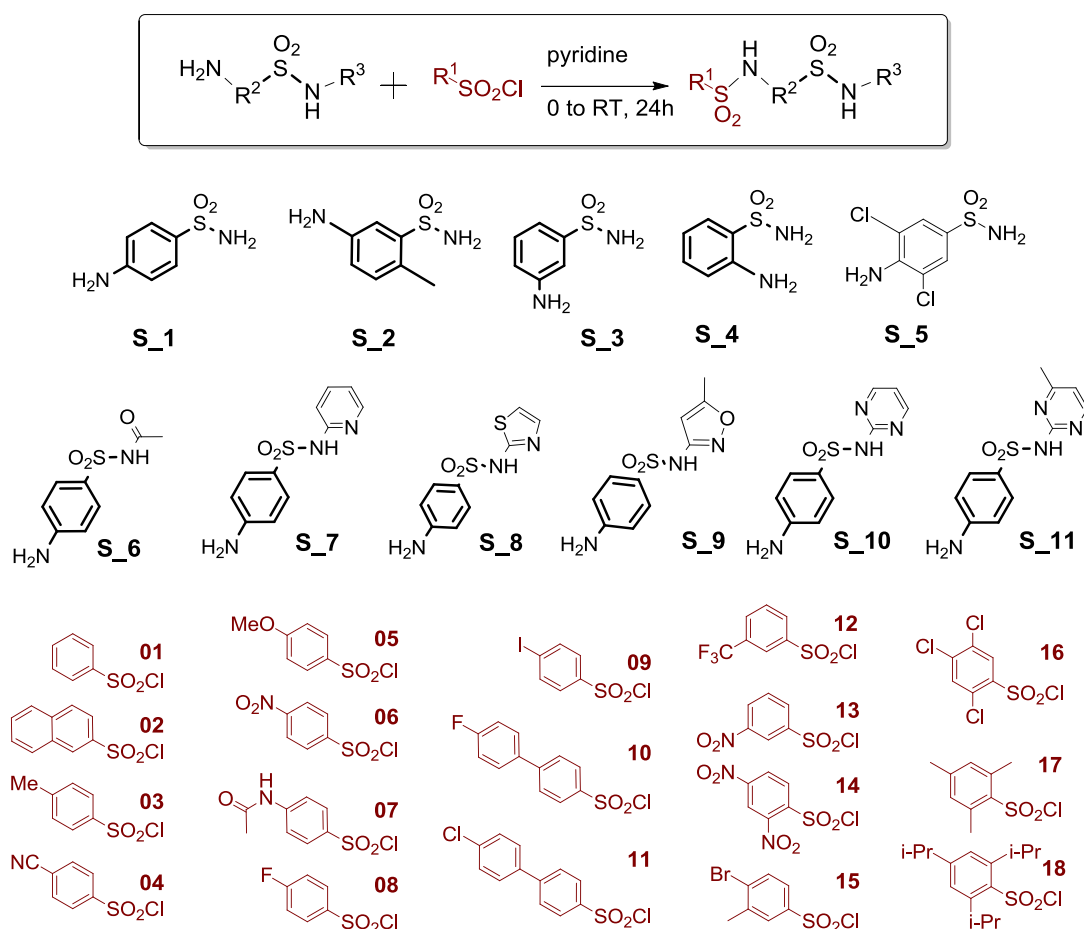
Για τη βιβλιοθήκη των αναλόγων της ένωσης **PIK-010**, συνδυάστηκαν διαφορετικά διοξεία με διαφορετικές αμίνες. Οι επιλεγμένες προς σύζευξη ενώσεις, καθώς και οι συνθήκες σύζευξής τους, φαίνονται στο **Σχήμα 32**.



**Σχήμα 32.** Σχεδιασμός αναλόγων της **PIK-010** και γενική πειραματική πορεία

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε περιλάμβανε τον συνδυασμό κάθε διοξέος με όλες τις επιλεγμένες αμίνες. Με αυτόν τον τρόπο σχεδιάστηκαν 182 ανάλογα της ένωσης **PIK-010**.

Κατά τον ίδιο τρόπο, για τη βιβλιοθήκη των αναλόγων της ένωσης **PIK-104**, συνδυάστηκαν διαφορετικές αμίνες φέρουσες σουλφοναμιδικές ομάδες (σουλφανιλαμίδια), με διαφορετικά σουλφονυλογλωρίδια, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 33**. Με αυτόν τον τρόπο σχεδιάστηκαν 198 ανάλογα της **PIK-104**.



**Σχήμα 33.** Σχεδιασμός αναλόγων της **PIK-104** και γενική πειραματική πορεία

### A.10.2. Σύνθεση βιβλιοθηκών

Η ταυτόχρονη σύνθεση των παραπάνω, πραγματοποιήθηκε με την χρήση δύο οργάνων Advanced ChemTech PLS Organic Synthesizer, τα οποία φαίνονται στο **Σχήμα 34**.



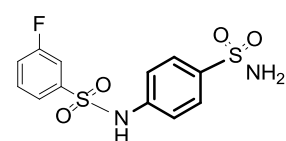
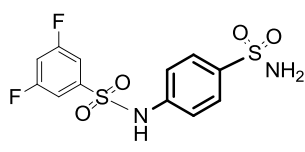
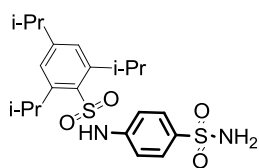
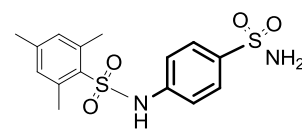
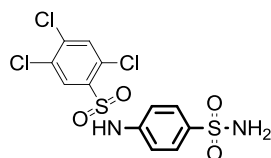
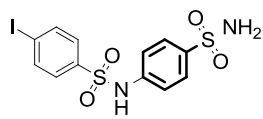
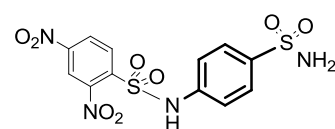
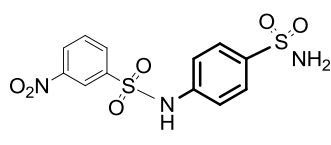
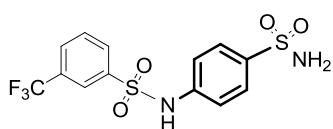
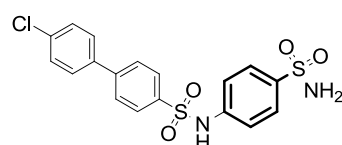
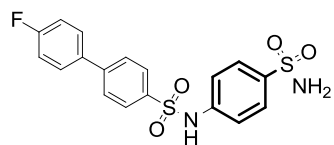
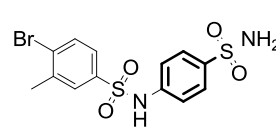
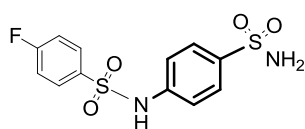
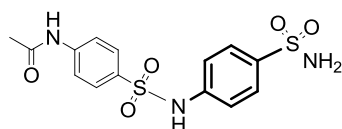
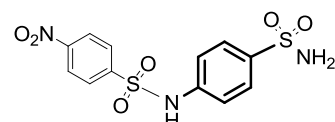
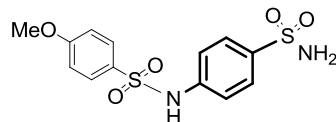
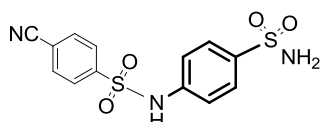
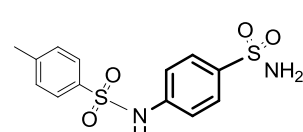
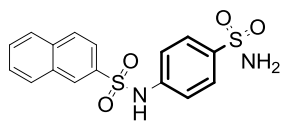
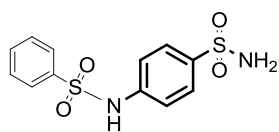
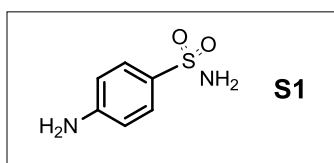
**Σχήμα 34.** Αυτόματοι συνθέτες με 16 και 24 πηγάρια

Τα όργανα αυτά περιλαμβάνουν αποσπώμενα πηγάρια με πορώδη πυθμένα και σύστημα διήθησης υπό κενό, θέρμανση και μηχανική ανακίνηση.

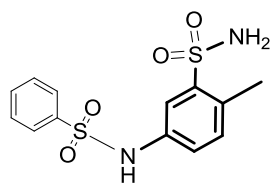
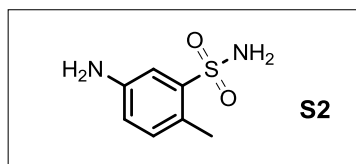
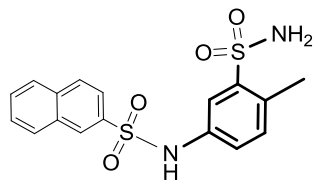
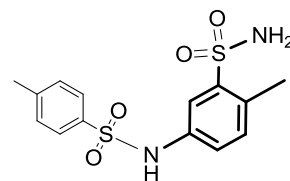
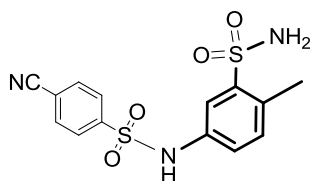
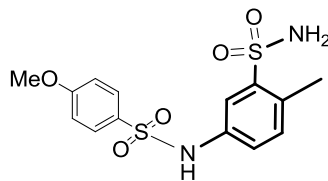
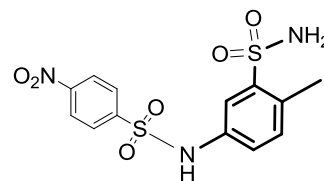
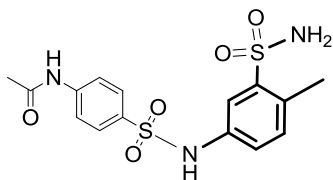
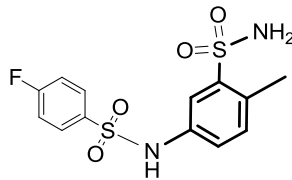
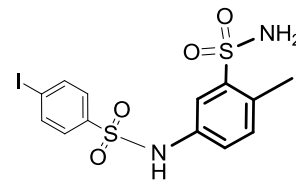
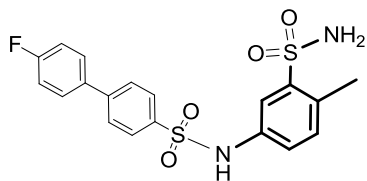
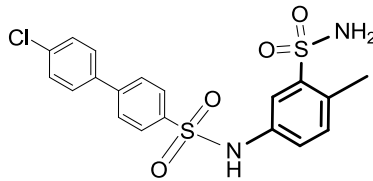
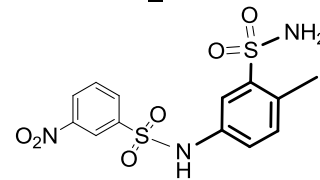
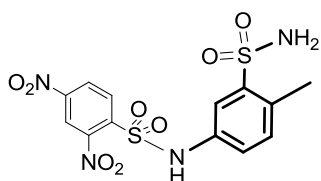
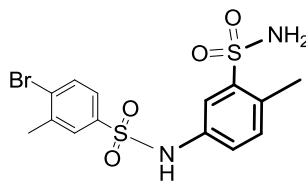
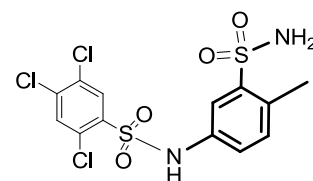
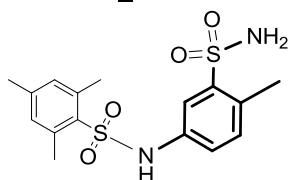
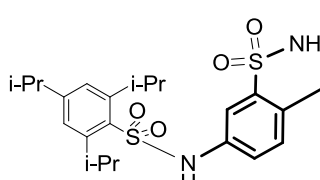
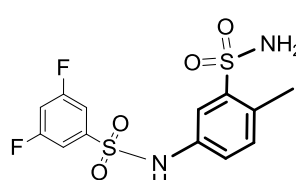
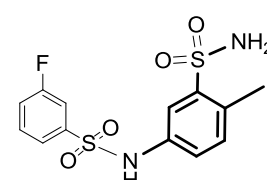
Στην περίπτωση των αναλόγων της ένωσης **PIK-010**, δεν επιτεύχθηκε η παραλαβή καθαρών διυποκατεστημένων προϊόντων, λόγω προβλημάτων διαλυτότητας αλλά και διαφορετικότητας των υποστρωμάτων, που δεν επέτρεπε την εφαρμογή ενός ενοποιημένου πρωτοκόλλου για την επεξεργασία των αντιδράσεων.

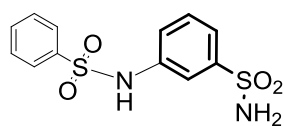
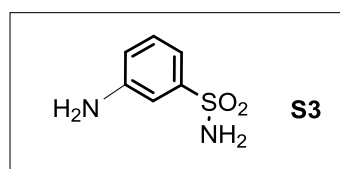
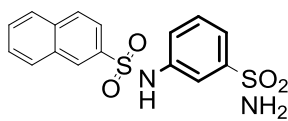
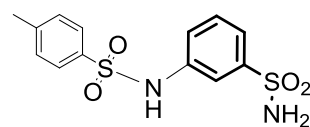
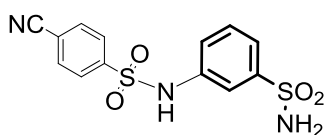
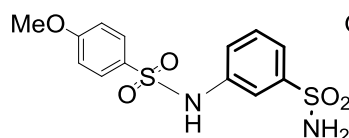
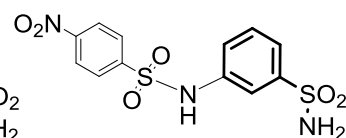
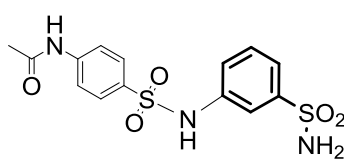
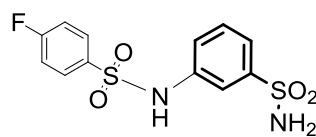
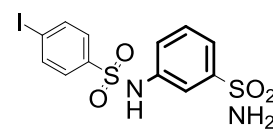
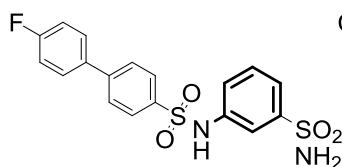
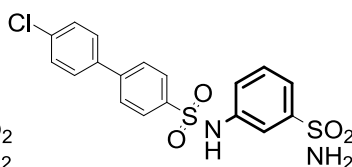
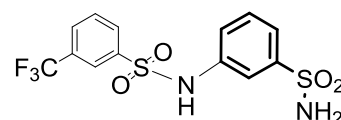
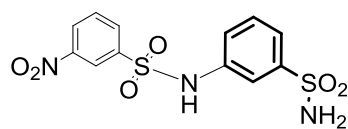
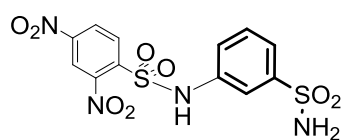
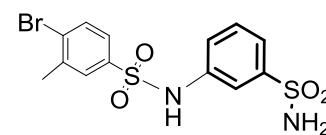
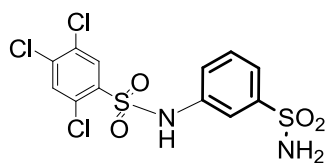
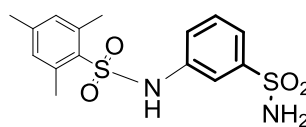
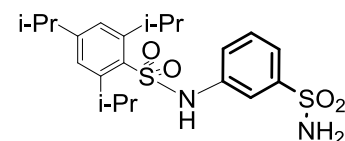
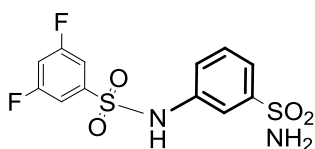
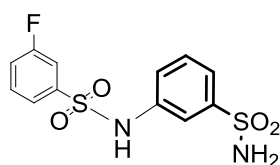
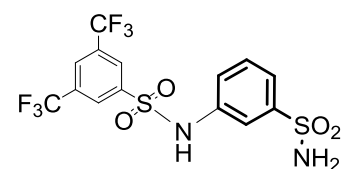
Αντίθετα, στην περίπτωση των αναλόγων της **PIK-104**, προέκυψαν 121 καινούριες ενώσεις, οι οποίες χαρακτηρίστηκαν με φασματομετρία LC-MS. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζονται κατηγοριοποιημένες με βάση το σουλφανιλαμίδιο που χρησιμοποιήθηκε, και οι δομές τους φαίνονται στα **Σχήματα 35-42**.

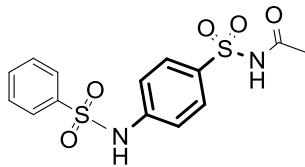
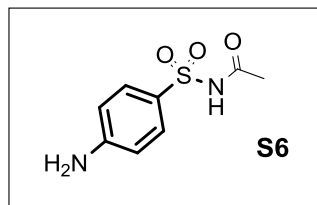




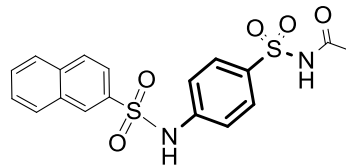
**Σχήμα 35.** Δομές ενώσεων οικογένειας S1

**S2\_01****S2\_02****S2\_03****S2\_04****S2\_05****S2\_06****S2\_07****S2\_08****S2\_09****S2\_10****S2\_11****S2\_13****S2\_14****S2\_15****S2\_16****S2\_17****S2\_18****S2\_20****S2\_21****Σχήμα 36.** Δομές ενώσεων οικογένειας S2.

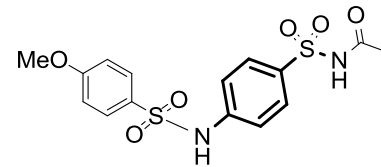
**S3\_01****S3\_02****S3\_03****S3\_04****S3\_05****S3\_06****S3\_07****S3\_08****S3\_09****S3\_10****S3\_11****S3\_12****S3\_13****S3\_14****S3\_15****S3\_16****S3\_17****S3\_18****S3\_20****S3\_21****S3\_22****Σχῆμα 37.** Δομές ενώσεων οικογενείας S3



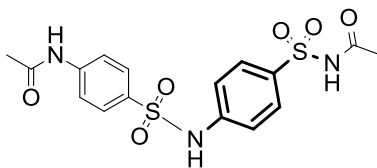
**S6\_01**



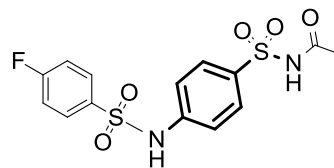
**S6\_02**



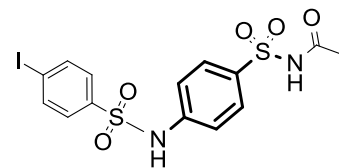
**S6\_05**



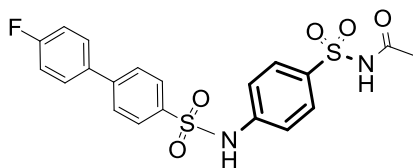
**S6\_07**



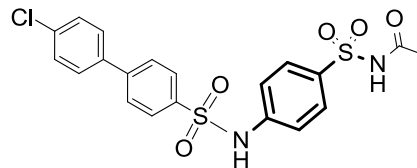
**S6\_08**



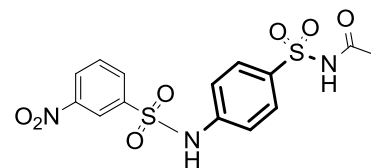
**S6\_09**



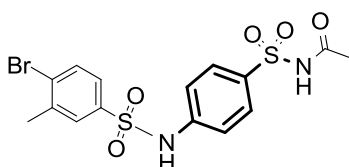
**S6\_10**



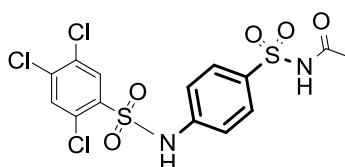
**S6\_11**



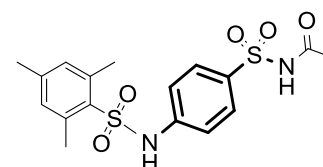
**S6\_13**



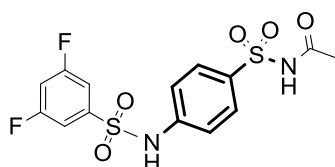
**S6\_15**



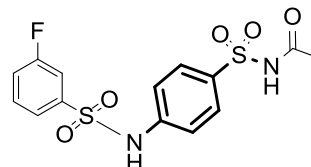
**S6\_16**



**S6\_17**

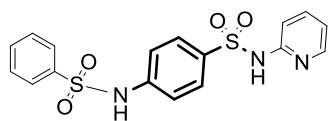
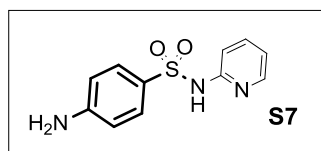


**S6\_20**

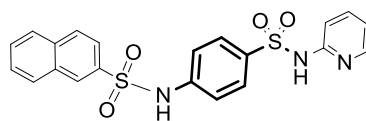


**S6\_21**

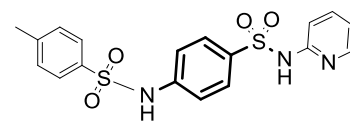
**Σχήμα 38.** Δομές ενώσεων οικογενείας S6.



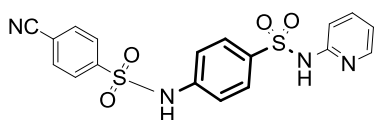
**S7\_01**



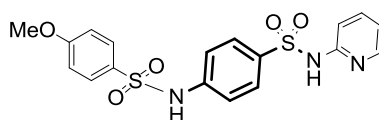
**S7\_02**



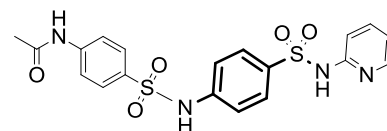
**S7\_03**



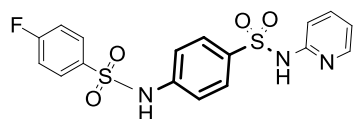
**S7\_04**



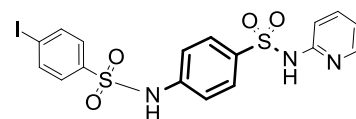
**S7\_05**



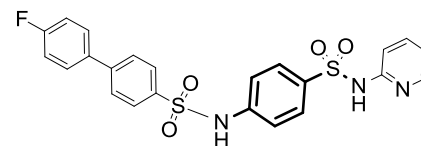
**S7\_07**



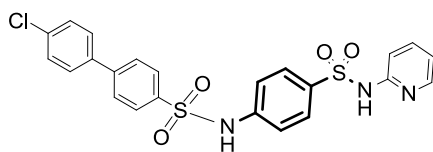
**S7\_08**



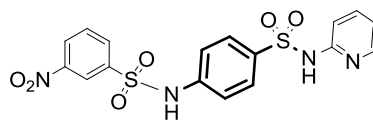
**S7\_09**



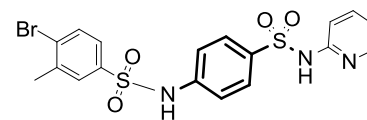
**S7\_10**



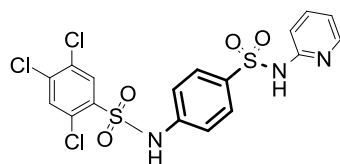
**S7\_11**



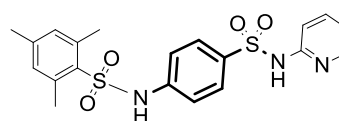
**S7\_13**



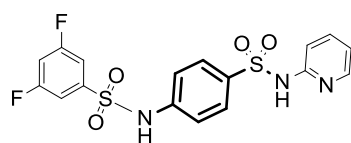
**S7\_15**



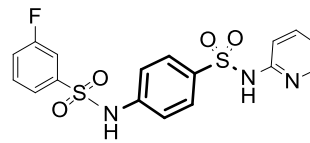
**S7\_16**



**S7\_17**

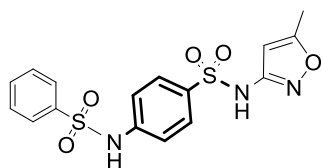
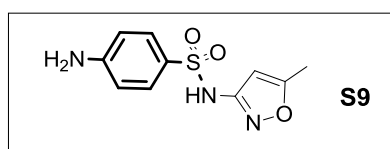


**S7\_20**

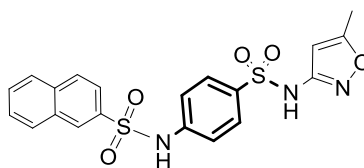


**S7\_21**

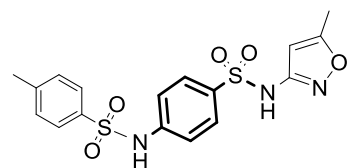
**Σχήμα 39.** Δομές ενώσεων οικογένειας S7



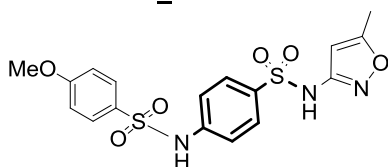
**S9\_01**



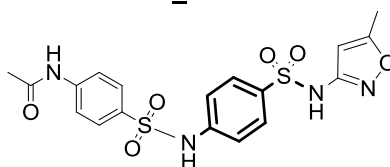
**S9\_02**



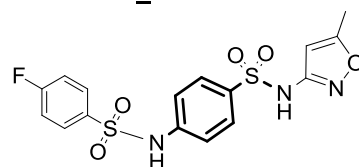
**S9\_03**



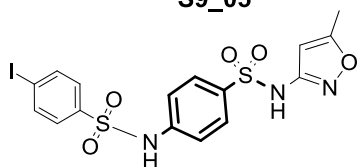
**S9\_05**



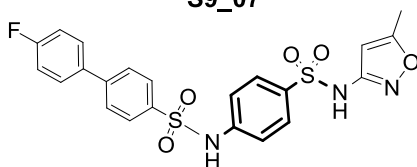
**S9\_07**



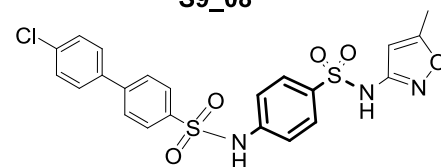
**S9\_08**



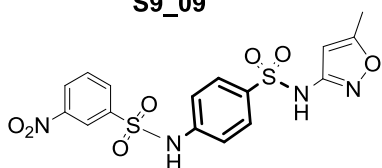
**S9\_09**



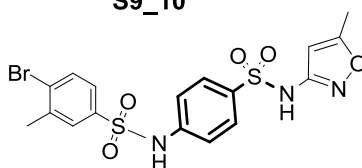
**S9\_10**



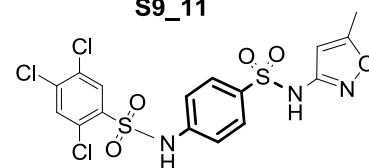
**S9\_11**



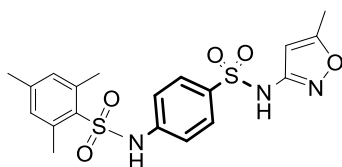
**S9\_13**



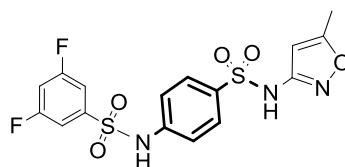
**S9\_15**



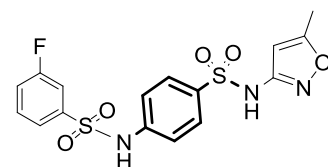
**S9\_16**



**S9\_17**

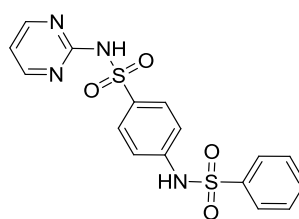
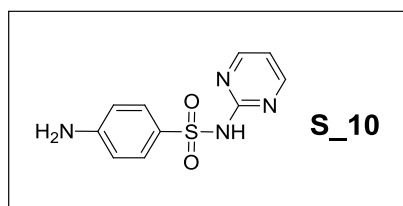


**S9\_20**

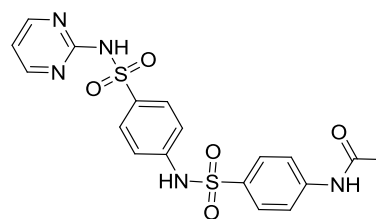


**S9\_21**

**Σχήμα 40.** Δομές ενώσεων οικογενείας S9

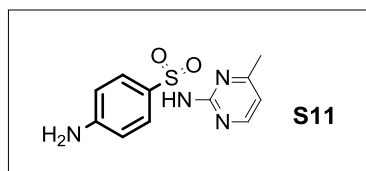


**S\_10\_01**

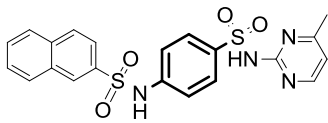


**S\_10\_07**

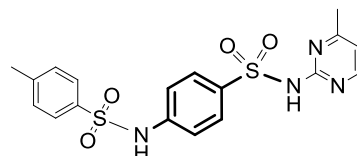
**Εικόνα 41.** Δομές ενώσεων οικογενείας S10



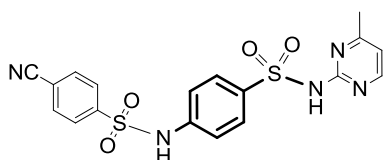
**S11\_01**



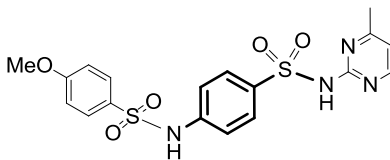
**S11\_02**



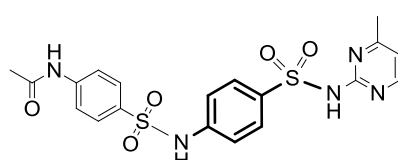
**S11\_03**



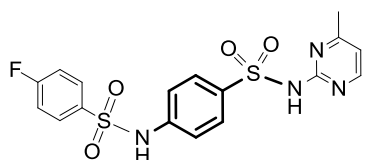
**S11\_04**



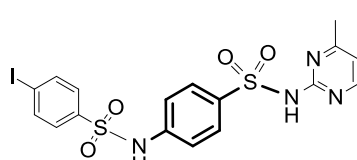
**S11\_05**



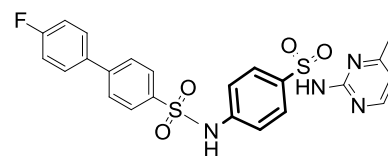
**S11\_07**



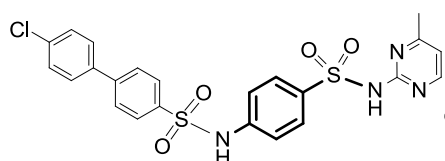
**S11\_08**



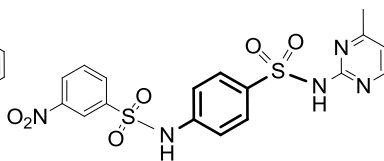
**S11\_09**



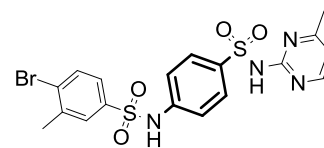
**S11\_10**



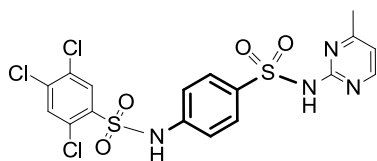
**S11\_11**



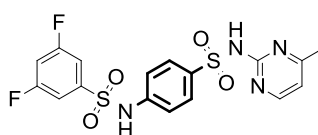
**S11\_13**



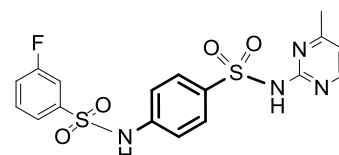
**S11\_15**



**S11\_16**



**S11\_20**



**S11\_21**

**Σχήμα 42.** Δομές ενώσεων οικογένειας S11

Με βάση τα παραπάνω προέκυψαν:

20 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S1 (**Σχήμα 35**)

20 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S2 (**Σχήμα 36**)

20 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S3 (**Σχήμα 37**)

14 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S6 (**Σχήμα 38**)

16 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S3 (**Σχήμα 39**)

15 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S9 (Σχήμα 40)  
2 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S10 (Σχήμα 41) και  
15 ενώσεις με το σουλφανιλαμίδιο S11 (Σχήμα 42).

Τα σουλφανιλαμίδια S4, S5 και S8 δεν έδωσαν προϊόν με την συγκεκριμένη μέθοδο κι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για την ανεύρεση καταλληλότερου πειραματικού πρωτοκόλλου.



## A.11. Βιολογική αξιολόγηση των ενώσεων

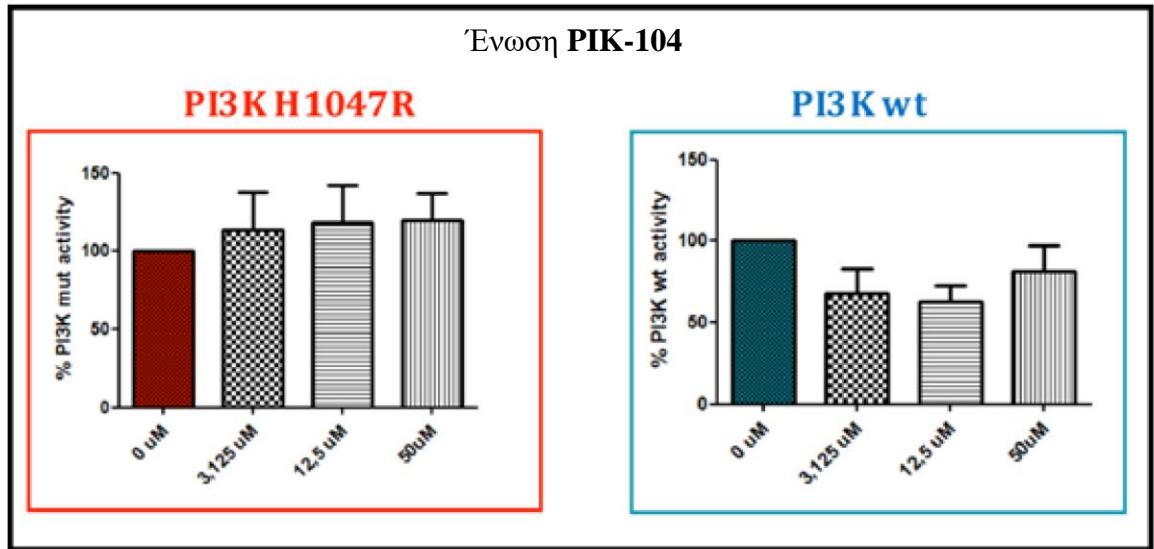
Η βιολογική αξιολόγηση των ενώσεων πραγματοποιήθηκε *in vitro* σε καρκινικές κυτταρικές σειρές (Εργαστήρια των Δρ. Κούρνια και Δρ. Ευστρατιάδη, ΠΒΕΑΑ) και με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων (cell free assay, Εργαστήριο Δρ. Χριστοφορίδη, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων). Λόγω της κακής διαλυτότητας των περισσοτέρων ενώσεων τα πειράματα των *in vitro* δοκιμών στα κύτταρα δεν ήταν επαναλήψιμα. Για το λόγο αυτό, βαρύτητα δόθηκε στη δεύτερη μέθοδο. Για τις ενώσεις που κρίθηκαν καταλληλότερες με τη μέθοδο ελεύθερη κυττάρων, πραγματοποιήθηκαν και δοκιμές *in vivo* σε ποντίκια με ξενομοσχεύματα ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων καθώς και σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια (Εργαστήρια των Δρ. Ευστρατιάδη και Δρ. Κλινάκη, ΠΒΕΑΑ). Μέχρι στιγμής έχει ολοκληρωθεί η αξιολόγηση μόνο για τα ανάλογα της ένωσης **PIK-010** και τα 6 πρώτα ανάλογα της ένωσης **PIK-104**, ενώ η βιβλιοθήκη ενώσεων με τα ανάλογα της ένωσης **PIK-104** βρίσκεται στο στάδιο της αξιολόγησης.

### A.11.1. Αξιολόγηση με μέθοδο ελεύθερη κυττάρων

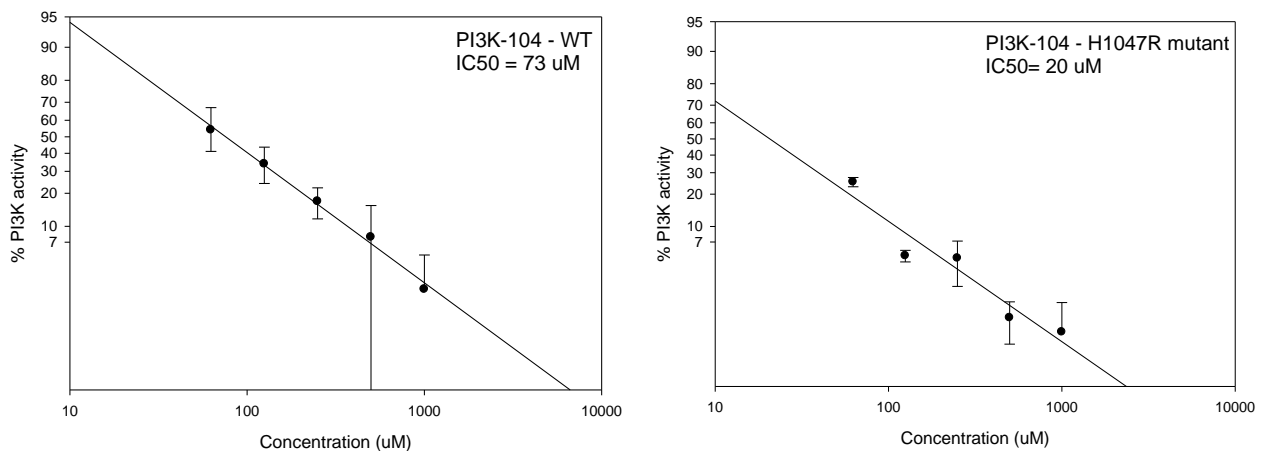
Σύμφωνα με τη μέθοδο αξιολόγησης σε συστήματα της μεταλλαγμένης κινάσης, ελεύθερα κυττάρων, αρχικά ελέγχθηκε η ανασταλτική δράση κάθε ένωσης. Εφόσον διαπιστώθηκε αναστολή για κάποιες ενώσεις, εξετάστηκε η δράση τους και στην φυσικού τύπου κινάση για να καθοριστεί αν υπάρχει ή όχι εξειδίκευση μόνο στην μεταλλαγμένη ή αν αναστέλλονται εξίσου και η φυσικού τύπου και η μεταλλαγμένη κινάση. Στα μόρια που φαινόταν να υπάρχει πιο εξειδικευμένη δράση ή ισχυρή αναστολή, έγινε περαιτέρω υπολογισμός της τιμής  $IC_{50}$ , δηλαδή της συγκέντρωσης της ένωσης που απαιτείται για να προκαλέσει 50% αναστολή στην ενεργότητα της PI3Kα.

Ένα τεχνικό πρόβλημα που προέκυψε κι εδώ, όπως και στα *in vitro* με τα κύτταρα, ήταν η χαμηλή διαλυτότητα που παρουσίασαν πολλές από τις ενώσεις που συντέθηκαν κι αξιολογήθηκαν, με αποτέλεσμα να μην είναι ασφαλής η εκτίμηση της δράσης αυτών των μορίων. Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, οι ενώσεις αυτές μετατράπηκαν σε υδροχλωρικά άλατα. Ένα παράδειγμα στη διαφορά που παρουσιάστηκε στην δράση μιας ένωσης σε φυσική μορφή και σε μορφή άλατος, φαίνεται στα παρακάτω σχήματα (**Σχήμα 43 και 44**) για την ένωση **PIK-104**. Το μόριο αυτό, στην ελεύθερη μορφή του δεν εμφάνισε καμία δράση στην ενεργότητα της PI3Kα. Αντίθετα, το **PIK-104** σε μορφή άλατος εμφάνισε ανασταλτική δράση, με μικρή εξειδίκευση στην μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης. Έτσι, το  $IC_{50}$  για την

μεταλλαγμένη μορφή της κινάσης είναι 20  $\mu\text{M}$ , ενώ για την φυσικού τύπου 73  $\mu\text{M}$ , δηλαδή τρεις φορές μεγαλύτερο (Σχήμα 44).

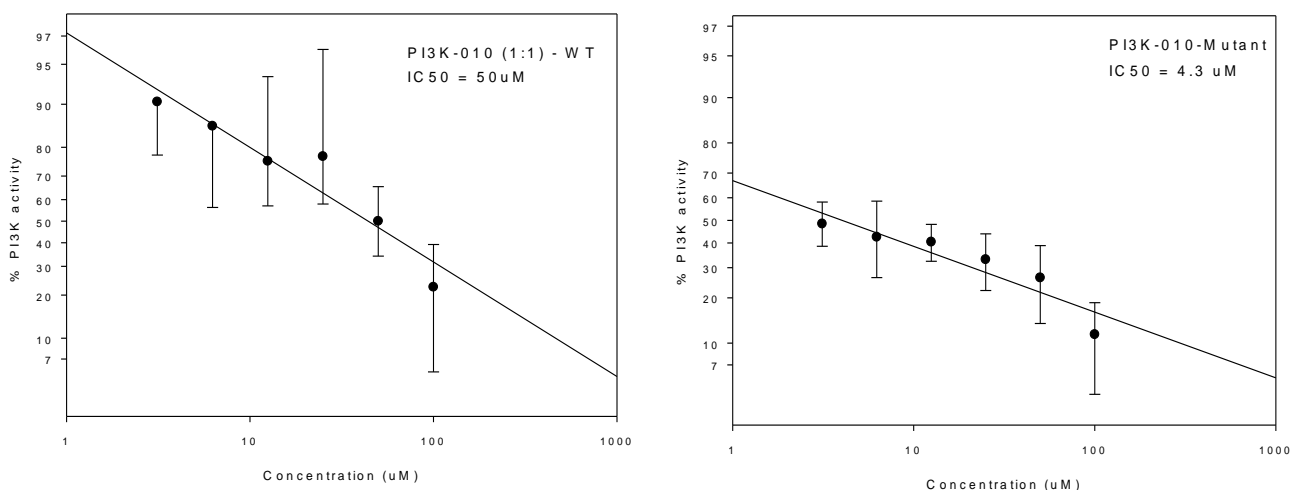


**Σχήμα 43.** Επίδραση **PIK-104** (ελεύθερης μορφής) στην μεταλλαγμένη (H1047R) και στην φυσικού τύπου (wt) κινάση



**Σχήμα 44.** Επίδραση **PIK-104** (άλατος) στην μεταλλαγμένη (H1047R) και στην φυσικού τύπου (wt) κινάση

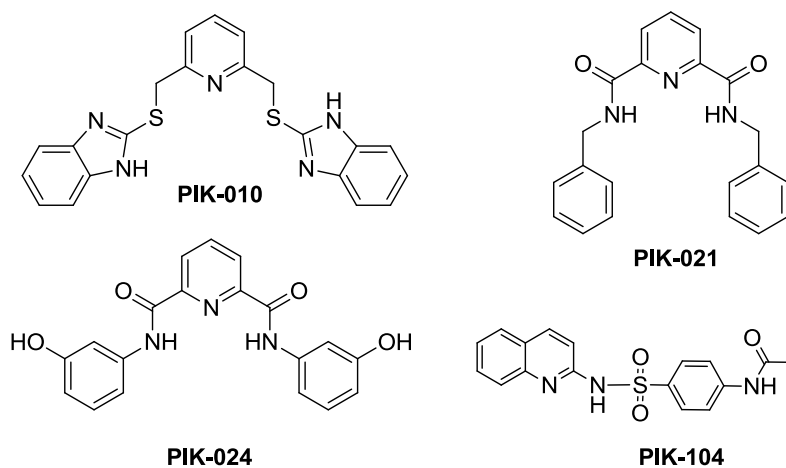
Από τις ενώσεις που έχουν αξιολογηθεί μέχρι τώρα, βρέθηκε ότι η ένωση **PIK-010** είναι αυτή που παρουσίασε την καλύτερη αναστολή σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη εξειδίκευση για την μεταλλαγμένη PI3Kα. Το IC50 για την για την μεταλλαγμένη μορφή της κινάσης είναι 4.3  $\mu\text{M}$ , ενώ για την φυσικού τύπου κινάση ήταν 50  $\mu\text{M}$ , δηλαδή σχεδόν δεκαπλάσια (Σχήμα 45).



**Σχήμα 45.** Επίδραση της ένωσης **PIK-010** (άλατος) στη δράση της μεταλλαγμένης (H1047R) και της φυσικού τύπου (wt) κινάσης

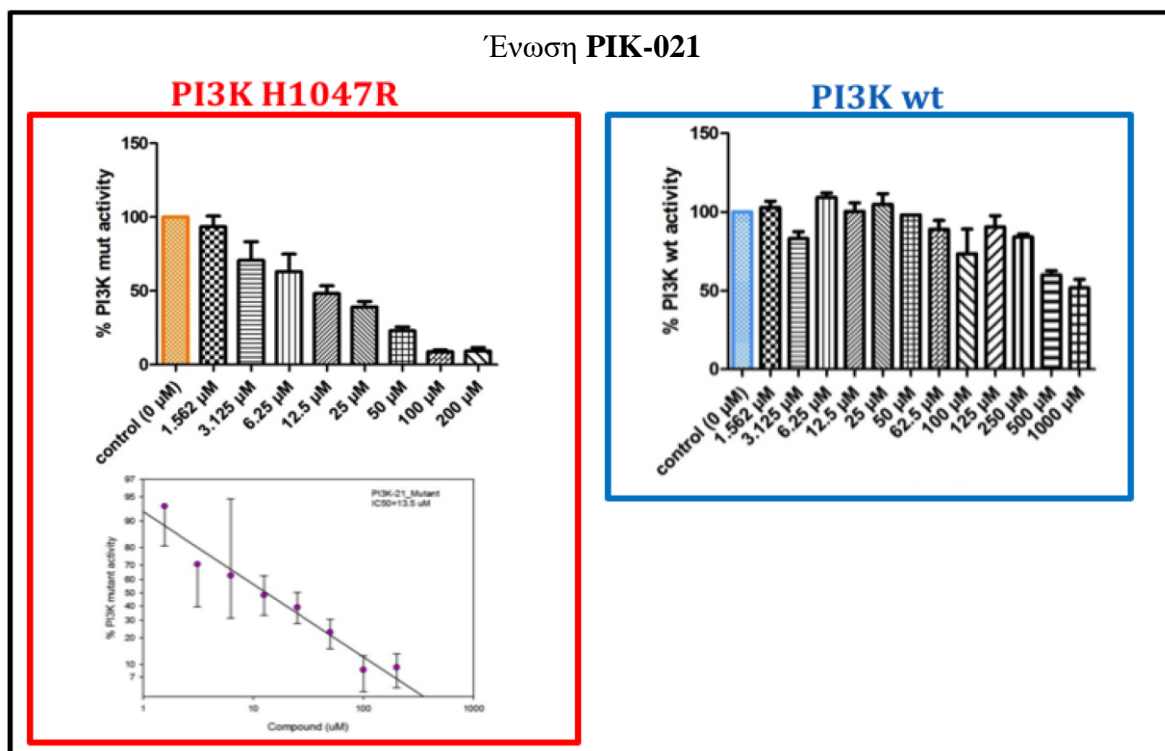
Από τα ανάλογα της **PIK-010** που συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν, δύο παρουσίασαν ενδιαφέρουσα δράση κατά της PI3Kα: οι ενώσεις **PIK-021** και **PIK-024** (Σχήμα 46).

Η ένωση **PIK-021**, όπως φαίνεται στο Σχήμα 47, παρουσιάζει εξαιρετική εξειδίκευση για την μεταλλαγμένη μορφή της PI3Kα. Η τιμή IC50 για την μεταλλαγμένη κινάση είναι 13.5 μM, ενώ για την φυσικού τύπου είναι πολύ μεγάλη (>1000 μM).



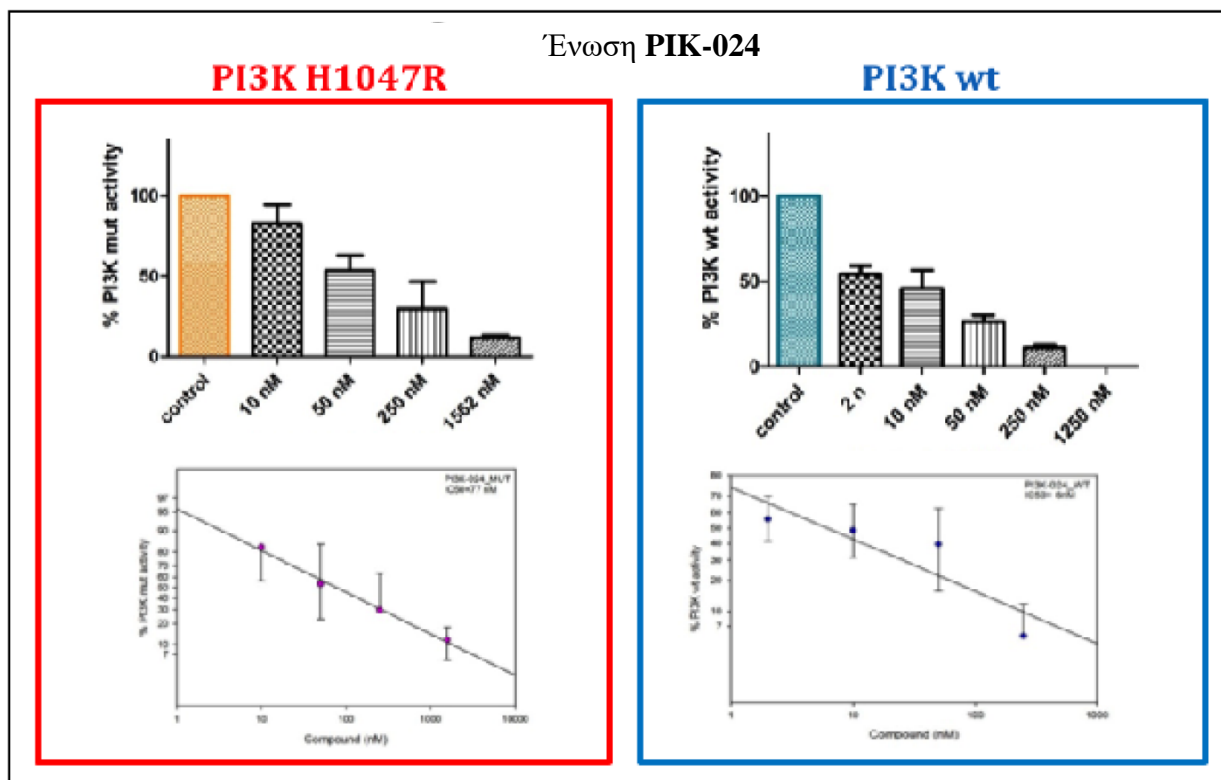
**Σχήμα 46.** Οι τρεις ενώσεις με την πιο ενδιαφέρουσα ανασταλτική δράση

## Ένωση **PIK-021**



**Σχήμα 47.** Επίδραση της ένωσης **PIK-021** στη δράση της μεταλλαγμένης (H1047R) και της φυσικού τύπου (wt) κινάσης

Η ένωση **PIK-024**, παρουσιάζει επίσης ενδιαφέρον. Αποτελεί τον πιο ισχυρό αναστολέα της PI3Kα που έχει δοκιμαστεί έως τώρα. Οι συγκεντρώσεις από τις οποίες ξεκινά η δράση της συγκεκριμένης ένωσης είναι πολύ χαμηλές, της τάξης των nM (**Σχήμα 48**). Η τιμή IC50 για την μεταλλαγμένη μορφή της κινάσης είναι 77 nM, ενώ για την φυσικού τύπου είναι 6 nM. Πρατηρούμε ότι η δράση είναι μη ειδική για την μεταλλαγμένη κινάση κι ότι επηρεάζεται και η φυσικού τύπου κινάση. Παρόλ' αυτά, η εντυπωσιακά χαμηλή τιμή IC50 καθιστά το μόριο αυτό ιδιαίτερα ενδιαφέρον.



**Σχήμα 48.** Επίδραση της ένωσης **PIK-024** στη δράση της μεταλλαγμένης (H1047R) και της φυσικού τύπου (wt) κινάσης

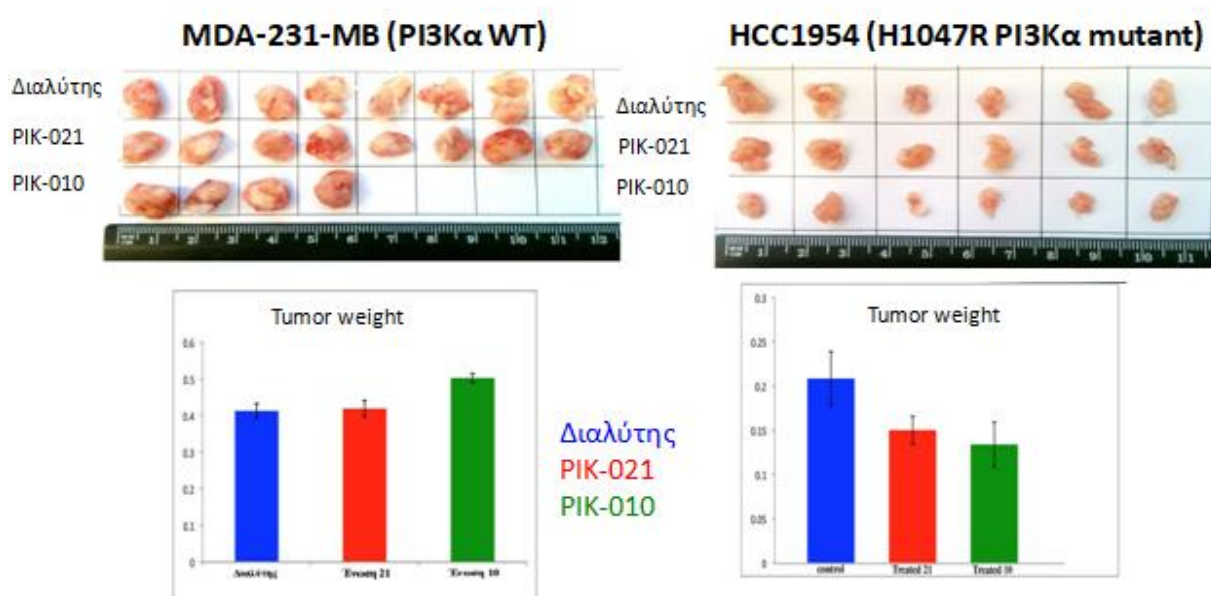
### A.11.2. Αξιολόγηση *in vivo* σε ποντίκια

#### A.11.2.1. Αξιολόγηση με ανάπτυξη ετεροτοπικών όγκων

Για την αξιολόγηση των δύο καλύτερων αναστολέων της μεταλλαγμένης PI3Kα (για την μετάλλαξη H1047R), δηλαδή των ενώσεων **PIK-010** και **PIK-021**, έγινε ανάπτυξη ετεροτοπικών όγκων (heterotopic xenografts) σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, με υποδόρια ένθεση δύο διαφορετικών ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού. Η πρώτη είναι η MDA-MB-231, η οποία δεν φέρει μετάλλαξη στο γονίδιο της PIK3CA, και για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε ως μάρτυρας της εξειδίκευσης των αναστολέων, και η δεύτερη σειρά είναι η HCC1954, η οποία φέρει την μετάλλαξη H1047R στην p110α καταλυτική υπομονάδα, και χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της δραστηριότητας των αναστολέων.

Τα δύο υποψήφια φάρμακα, καθώς και ο διαλύτης (control), χορηγήθηκαν σε μορφή αιωρήματος, ημερησίως για 2 εβδομάδες (MDA-MB-231) ή 3 εβδομάδες (HCC1954), με διασωλήνωση (gavage) απευθείας στο στομάχι των ποντικών, σε δόση 150 mg/kg. Τα φάρμακα δεν έδειξαν δράση στους όγκους από κύτταρα της σειράς MDA, ενώ στους όγκους από

κύτταρα της σειράς HCC παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των όγκων, όπως φαίνεται στο παρακάτω **Σχήμα 49**.



**Σχήμα 49.** Επίδραση των ενώσεων **PIK-010** και **PIK-021** σε ετεροτοπικούς όγκους ανοσοκατεσταλμένων ποντικών

Στους όγκους που χορηγήθηκε η ένωση **PIK-010**, ιστολογική εξέταση έδειξε εμφανή κυτταρική νέκρωση, όχι όμως και στους όγκους που χορηγήθηκε διαλύτης ή ένωση **PIK-021**.

Αντίστοιχα πειράματα για την ένωση **PIK-010**, με ανάπτυξη ετεροτοπικών όγκων έγιναν και με ανθρώπινες καρκινικές σειρές του παχέος εντέρου, μία που φέρει την επιθυμητή μετάλλαξη (HCT116mut) και μία που δεν την φέρει (HCT116wt). Τα ποντίκια και με τις δύο κυτταρικές σειρές ανέπτυξαν όγκους και η χορήγηση αιωρήματος της ένωσης με βελόνα τροφοδοσίας (gavage) ξεκίνησε μόλις κατέστησαν ψηλαφητοί οι όγκοι. Η καθημερινή δόση που χορηγήθηκε ήταν 150 mg/kg, για 16 μέρες συνολικά. Από αυτό το πείραμα δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική μείωση των όγκων μετά την χορήγηση της **PIK-010**.

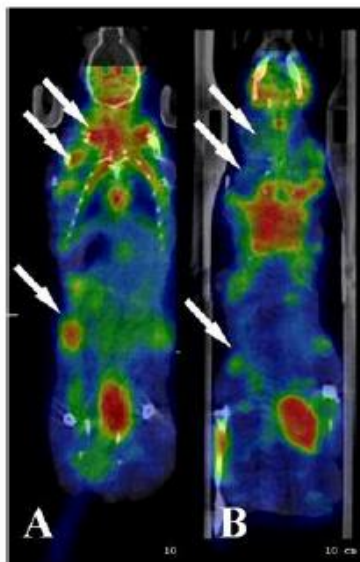
#### A.11.2.2. Αξιολόγηση με γενετικά μοντέλα ποντικών

Εκτός από την αξιολόγηση σε ετεροτοπικούς όγκους που αναπτύχθηκαν σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, έγινε προσπάθεια δημιουργίας και γενετικών μοντέλων ποντικών με τις επιθυμητές μεταλλάξεις που εμφανίζουν καρκίνο του μαστού και του παχέος

εντέρου. Η δημιουργία γενετικού μοντέλου καρκίνου του παχέος εντέρου δεν κατέστη δυνατή (τα ποντίκια με τον επιθυμητό συνδυασμό γονιδίων δεν επιβίωσαν αρκετά ώστε να χορηγηθεί η θεραπεία ή γεννιόντουσαν νεκρά), αντίθετα, δημιουργήθηκε επιτυχώς γενετικό μοντέλο καρκίνου του μαστού.

Για την αξιολόγηση της πορείας της νόσου κατά την χορήγηση θεραπείας με την ένωση **PIK-010** σε αυτά τα ποντίκια, χρησιμοποιήθηκε η ποζιτρονική τομογραφία, (PET), που είναι η πιο σύγχρονη απεικονιστική διαγνωστική μέθοδος της Πυρηνικής Ιατρικής, με εφαρμογές στην Ογκολογία, την Καρδιολογία και τη Νευρολογία. Η μέθοδος αυτή παρακολουθεί τον μεταβολισμό της γλυκόζης στους ιστούς και τα όργανα. Περιοχές με αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης υποδεικνύουν παθολόγεια. Με χρήση ενός ειδικού για μικρά ζώα τομογράφου, αξιολογήθηκε η απορρόφηση φθοριωμένης ραδιενεργής γλυκόζης  $^{18}\text{F}$ -FDG, πριν και μετά τη χορήγηση θεραπείας για 2 εβδομάδες της ένωσης **PIK-010**. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο παρακάτω **Σχήμα 50**.

Είναι εμφανές ότι μετά από 2 εβδομάδες οι όγκοι έχουν μειωθεί. Αντίστοιχη μείωση δεν παρατηρήθηκε σε ποντίκι που του χορηγήθηκε μόνο διαλύτης. Στο ποντίκι που έλαβε την θεραπεία παρατηρήθηκε αυξημένη κυτταρική νέκρωση και μειωμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός.



**Σχήμα 50.** PET-CT απεικόνιση του ποντικού (A) πριν από τη χορήγηση θεραπείας με **PIK-010** και (B) μετά από θεραπεία 2 εβδομάδων

## Συμπεράσματα- Προοπτικές

Τα αποτελέσματα της παρούσας προσπάθειας ανάπτυξης καινούριων αναστολέων για την μεταλλαγμένη μορφή της κινάσης PI3Kα είναι ενθαρρυντικά. Οι ενώσεις που σχεδιάστηκαν και συντέθηκαν δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί πλήρως, αλλά έχουν ήδη προκύψει τέσσερις ενώσεις, ανάλογα της **PIK-010**, που παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Η ένωση **PIK-010**, που παρουσιάζει καλή ανασταλτική δράση με εξειδίκευση στην μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης, η ένωση **PIK-104** που επίσης παρουσιάζει καλή αναστολή, η ένωση **PIK-021** που, αν και αποτελεί λιγότερο ισχυρό αναστολέα από τις άλλες δύο ενώσεις, παρουσιάζει εκατονταπλάσια εξειδίκευση για την μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης, και, τέλος, η ένωση **PIK-024** που αποτελεί έναν πάρα πολύ ισχυρό αναστολέα, χωρίς καμία όμως εξειδίκευση για την μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης. Η δράση και η εξειδίκευση των ενώσεων αυτών χρήζει βελτίωσης είτε μέσω περαιτέρω βελτιστοποίησης της δομής των ενώσεων αυτών, είτε μέσω συνδυασμένης χορήγησής τους με άλλα φάρμακα. Από τα in vivo πειράματα που έγιναν έως τώρα, η ένωση **PIK-010** έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση όγκων σε μοντέλα ποντικών με ξενομοσχεύματα καρκινικών κυττάρων από ανθρώπινο καρκίνο του μαστού αλλά και σε μοντέλα γενετικά τροποποιημένων ποντικών με καρκίνο του μαστού, καθώς και αυξημένη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων.

Η δράση των ενώσεων αυτών μένει να μελετηθεί περισσότερο σε αντίστοιχα μοντέλα ποντικών για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Από την αξιολόγηση της βιβλιοθήκης των 122 αναλόγων της ένωσης **PIK-104** που δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί, πιθανώς να προκύψουν κι άλλοι αξιόλογοι αναστολείς της PI3Kα.

Οι ενώσεις **PIK-010** και **PIK-021**, τέλος, έχουν σταλεί στο Πανεπιστήμιο Johns Hopkins στην Αμερική, προκειμένου να γίνει κρυσταλλογραφία των ενώσεων μαζί με την μεταλλαγμένη PI3Kα. Με αυτόν τον τρόπο θα γίνει επιβεβαίωση εάν οι ενώσεις αυτές αποτελούν αλλοστερικούς αναστολείς της μεταλλαγμένης κινάσης.



## Βιβλιογραφία Α' Μέρους

1. Crabbe, T., Welham, M. J., Ward, S. G. *Trends Biochem Sci.* **2007** 32(10), 450-456.
2. Vanhaesebroeck, B., Waterfield, M. D. *Exp Cell Res.* **1999** 253, 239-254.
3. Thorpe, L. M., Yuzugullu, H., Zhao, J. *J. Nat Rev Cancer* **2015** 15(1), 7-24.
4. Stark, A.-K., Sriskantharajan, S., Hessel, E. M., Okkenhaug, K. *Curr Opin Pharmacol* **2015**, 23, 82-91.
5. Marone, R., Cmilianovic, V., Giese, B., Wymann, M. P. *Biochim Biophys Acta* **2008** 159-185.
6. Yap, T. A., Garrett, M. D., Walton, M. I., Raynaud, F., de Bono, J. S., Workman, P. *Curr Opin Pharmacol* **2008** 8, 393-412.
7. Vogt, P. K., Hart, J. R., Gymnopoulos, M., Jiang, H., Kang, S., Bader, A. G., Zhao, L., Denley, A. *Curr Top Microbiol Immunol.* **2011** 347, 79-104.
8. LoPiccolo, J., Blumenthal, G. M., Bernstein, W. B., Dennis P. A., et al. *Drug Resist Updat.* **2008** 11(1-2), 32-50.
9. Dienstmann, R., Rodon, J., Serra, V., Tabernero, J. *Mol Cancer Ther* **2014** 13(5), 1021-1031.
10. Janku, F., *Cancer Treat Rev* **2017** 59, 93-101.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02437318>
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684032>
13. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899053>
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400254>
15. <http://www.selleckchem.com/PIK.html>
16. Abdel-Maghid, A. F. *ACS Med Chem Lett.* **2014** 6, 104-107.
17. Mandal, S. et al. *Eur J Pharmacol* **2009** 625, 90-100.
18. Mavromoustakos, T., Durdagi, S., Koukoulitsa, C., Simcic, M., Papadopoulos, M. G., Hodosek, M., Golic Grdadolnik, S. *Curr Med Chem* **2011** 18(17), 2517-2530.
19. Keiser, M. J. et al *Nature* **2009** 462, 175-181.
20. Gkeka, P., Evangelidis, T., Pavlaki, M., Lazani, V., Christoforidis, S., Agianian, B., Zoe Cournia, Z. *PLoS Comput Biol* **2014** 10(10), 1-12.
21. Huang, S. Y., Zou, X. *Proteins* **2007** 66(2), 399-421.
22. Mandelker, D., Gabelli, S. B., Schmidt-Kittler, O., Zhu, J., Cheong, I., Huang, C.-H., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Amzel, L. M. *Proc Natl Acad Sci USA* **2009** 106(40), 16996-17001.
23. Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Halgren, T. A., Sanschagrin, P. C., Mainz, D. T. *J Med Chem* **2006** 49(21), 6177-96.
24. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., Shenkin, P.S. *J Med Chem* **2004** 47(7), 1739-49.
25. Hon, W. C., Berndt, A., Williams, R. L. *Oncogene* **2012** 31(32), 3655-66.
26. Knight, Z. A., Gonzalez, B., Feldman, M. E., Zunder, E. R., Goldenberg, D. D., Williams, O., Loewith, R., Stokoe, D., Balla, A., Toth, B., Balla, T., Weiss, W. A., Williams, R. L., Shokat, K. M. *Cell* **2006**, 125, 733-747.
27. Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D. K., Cournia, Z. *Curr Top Med Chem* **2014**, 14, 1923-1938.
28. Geysen, H. M., Meloen, R. H., Barteling S. J. *Proc Nati Acad Sci USA* **1984** 81, 3998-4002.
29. Houghten, R. A. *Nati Acad Sci USA* **1985** 82, 5131-5135.
30. Merrifield, R. B. *J Am Chem Soc* **1963** 85(14), 2149-2154.
31. Liu, R., Li, X., Lam, K. S. *Curr Opin Chem Biol* **2017** 38, 117-126.
32. Bunin, B. A., Ellman, J. A. *J Am Chem Soc* **1992**, 114, 10997-10998.

33. Gkeka, P., Papafotika, A., Christoforidis S., Cournia, Z. *J. Phys. Chem. B* **2015** 119, 1002–1016.
34. Wahlgren, C. G., Addison, A. W. *J Heterocycl Chem* **1989** 26, 541-543.
35. Phillips, M. A. *J Chem Soc* **1941** 0, 9-15.
36. Boechat, N., da Costa, J. C. S., de Souza Mendonça, J., de Oliveira, P. S. M., Vinícius Nora De Souza, M. *Tet Lett* **2004** 45, 6021-6022.
37. Sprakel, V. S. I., Elemans, J. A. A. W., Feiters, M. C., Lucchese, B., Karlin, K. D., Nolte, R. J. M. *Eur J Org Chem* **2006** 10, 2281-2295.
38. Kim, H.-J., Asif, R., Chung, D. S., Hong, J.-I. *Tet Lett* **2003** 44, 4335-4338.
39. Bradshaw, J. S., Nakatsuji, Y., Huszthy, P., Wilson, B. E., Dalley, N. K., Izatt, R. M. *J Heterocycl Chem* **1986** 23, 353-360.
40. Nakatsuji, Y., Bradshaw, J. S., Tse, P.-K., Arena, G., Wilson, B. E., Dalley, N. K., Izatt, R. M. *J Chem Soc, Chem Comm* **1985** 0, 749-751.
41. Schmidt, B., Jiricek, J., Titz, A., Ye, G., Parang, K. *Bioorg Med Chem Lett* **2004** 14, 4203-4206.
42. Scrimin, P., Tecilla, P., Tonellato, U., Vendrame, T. *J Org Chem* **1989** 54, 5988-5991
43. Pujari, H. K., Sharma, B. R., Dahiya, R., Kumar, S., Murakami, Y., Tani, M. *J Fluor Chem* **1990** 46, 343-355.
44. Snyder, H. R., Elston, C. T. *J Am Chem Soc* **1955** 77, 364-366.

## ΜΕΡΟΣ Β

### Σχεδιασμός και σύνθεση ενώσεων πολυαρωματικών παραγώγων με εφαρμογές σε οργανικές διατάξεις

Το Β' μέρος της παρούσας διατριβής, πραγματοποιήθηκε από την υπογήφια διδάκτορα στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (πρώην Τμήμα Φυσικοχημείας) και στο Εργαστήριο Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (πρώην Τμήμα Μικροηλεκτρονικής), του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος».

## Θεωρητικό μέρος

### **B.1. Οργανικοί Ημιαγωγοί**

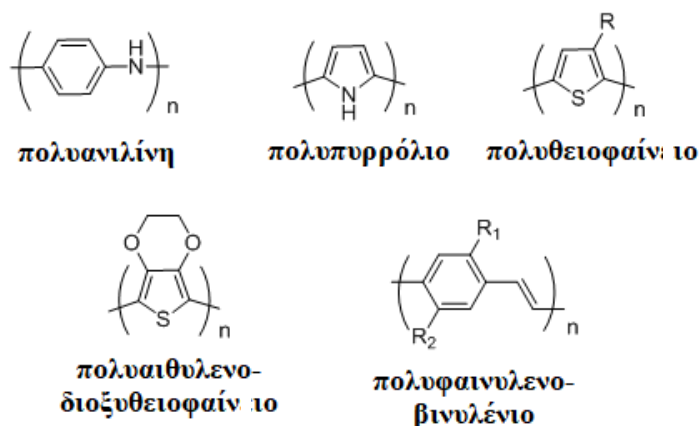
Οι οργανικοί ημιαγωγοί εμφανίστηκαν πριν από περίπου 40 χρόνια κι από τότε, λόγω της ευκολίας κατασκευής και του χαμηλότερου κόστους σε σχέση με τους ανόργανους ημιαγωγούς, αλλά και λόγω λειτουργικών πλεονεκτημάτων σε επιλεγμένες εφαρμογές, έχει ξεκινήσει μεγάλη ερευνητική προσπάθεια στον τομέα των ηλεκτρονικών που βασίζονται σε συζευγμένα οργανικά μόρια. Το 2000, οι Heeger, MacDiarmid και Shirakawa πήραν το Νόμπελ Χημείας για την «ανακάλυψη και ανάπτυξη αγώγιμων οργανικών πολυμερών». Έχουν ευρύ πεδίο εφαρμογών που περιλαμβάνει όλες τις οργανικές ηλεκτρονικές διατάξεις. Οι οργανικοί ημιαγωγοί έχουν τη δυνατότητα να φέρουν επανάσταση σε πολλές εκφάνσεις της ζωής μας, όπως για παράδειγμα μέσω της εφαρμογής τους στην παραγωγή ευρέως διαθέσιμης φωτοβολταϊκής ενέργειας, αποδοτικού και οικονομικού λευκού φωτισμού, στην κατασκευή διαφανών οθονών καθώς και εύκαμπτων, ανάγλυφων ηλεκτρονικών. Τα υλικά αυτά υπερέχουν σε πολλές περιπτώσεις έναντι των ανόργανων ημιαγωγών διότι είναι γενικά φθηνότερα και συμβατά με τεχνικές κατασκευής με χαμηλό κόστος, μεγάλης επιφάνειας και χαμηλών θερμοκρασιών, ενώ παρέχουν και ελκυστικά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα ευκαμψία και εύκολη τροποποίηση των ιδιοτήτων τους μέσω αλλαγών στη χημική δομή τους. Οι χαμηλότερες θερμοκρασίες επεξεργασίας των οργανικών υλικών επιτρέπουν την χρήση υποστρωμάτων γυαλιού, πλαστικού ή μεταλλικών φύλλων, ενώ οι περισσότερες συσκευές με ανόργανα υλικά απαιτούν ακριβά και δύσκαμπτα κρυσταλλικά υποστρώματα υψηλής καθαρότητας.<sup>45</sup>

Τα παραπάνω πλεονεκτήματα σε συνδυασμό με την εξέλιξη των μεθόδων σύνθεσης και επεξεργασίας των οργανικών ημιαγωγών έχει οδηγήσει ήδη στην ευρεία εμπορευματοποίησή τους, καθώς έχει βελτιωθεί πάρα πολύ η απόδοση και η σταθερότητα των καινούριων υλικών. Οι κυριότερες εφαρμογές τους αφορούν την τεχνολογία οθονών (OLED Displays), τα οργανικά φωτοβολταϊκά (OPVs) και τα οργανικά τρανζίστορ (Organic transistors). Για παράδειγμα, στον τομέα των OLEDs, το 2002 η Philips εισήγαγε στην αγορά την πρώτη συσκευή με οθόνη τεχνολογίας OLED (Sensotec Philishave), ενώ σήμερα πολλές εταιρείες χρησιμοποιούν αυτήν την τεχνολογία σε οθόνες τηλεοράσεων, κινητών και άλλων συσκευών, όπως η Kodak, η Samsung, η Sony, η LG, η Mitsubishi, και η Apple. Τα πλεονεκτήματα της τεχνολογίας OLED σε σχέση με την τεχνολογία υγρών κρυστάλλων (LCDs, Liquid Crystal Displays), είναι το χαμηλότερο κόστος κατασκευής, το μικρότερο βάρος, η δυνατότητα χρήσης εύκαμπτων πλαστικών υποστρωμάτων, η καλύτερη ευκρίνεια, η μεγαλύτερη αντίθεση και η ευρύτερη

γωνία παρακολούθησης, η μηδενική κατανάλωση ενέργειας σε σβηστή οθόνη, ο μικρότερος χρόνος ανταπόκρισης, καθώς και η ύπαρξη πραγματικού μαύρου χρώματος, λόγω απουσίας εξωτερικής πηγής φωτός, καθότι τα OLED εκπέμπουν τα ίδια φως. Το μεγαλύτερο μειονέκτημά τους αποτελεί η σχετικά περιορισμένη διάρκεια ζωής των οργανικών υλικών, και η αποδόμησή τους από την επαφή με το οξυγόνο και την υγρασία. Καθώς η τεχνολογία των OLEDs ωριμάζει όλο και περισσότερο, η διάρκεια ζωής των καινούριων οθονών έχει φτάσει πλέον αυτήν των LCDs, ενώ για την προστασία των υλικών από την υγρασία και το οξυγόνο, χρησιμοποιούνται προηγμένες μέθοδοι στεγανοποίησής τους μέσα στις ηλεκτρονικές συσκευές. Άλλες εταιρείες που ασχολούνται με την ανάπτυξη και εφαρμογή οργανικών πολυμερών σε OLEDs, OPVs και OFETs είναι οι: NanoFlex, Ossila, E Ink, Thinfilm, Palo Alto Research Center, BrightVolt, Vorbeck Materials κ.ά.

Δομικά, οι οργανικοί ημιαγωγοί είναι ενώσεις που έχουν ως βάση τον άνθρακα και μπορεί να περιέχουν ετεροάτομα όπως οξυγόνο, άζωτο και θείο. Παρουσιάζουν ιδιότητες αντίστοιχες με αυτές των ανόργανων ημιαγωγών, όπως ηλεκτρική αγωγιμότητα και απορρόφηση/εκπομπή φωτός. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τα πολυμερικά υλικά και τα μικρά οργανικά μόρια. Τα πολυμερικά υλικά αποτελούνται από αλυσίδες ομοιοπολικά συνδεδεμένων μοριακών επαναλαμβανόμενων μονάδων (μονομερών) και το τεχνολογικό ενδιαφέρον που παρουσιάζουν οφείλεται κυρίως στη δυνατότητα που προσφέρουν για εναπόθεση από διάλυμα με μεθόδους σχετικά χαμηλού κόστους, όπως είναι η επίστρωση με περιστροφή (spin coating), εκτύπωση μελάνης (inkjet printing) και τεχνικές περιέλιξης (roll-to-roll coating). Τα μοριακά υλικά εναποτίθενται σε κατάλληλα υποστρώματα ως άμορφα υμένια με μεθόδους εξάχνωσης ή επίστρωσης με περιστροφή (spin coating).<sup>46</sup>

Τα πολυμερή ορισμένα ελκυστικά χαρακτηριστικά για χρήση στη βιομηχανία έναντι των μικρών οργανικών μορίων, κυρίως λόγω της δυνατότητας σχηματισμού καλής ποιότητας υμενίων με επίστρωση από διάλυμα, που οδηγεί σε μείωση του κόστους κατασκευής των διατάξεων, και της ομοιομορφίας των υμενίων που σχηματίζουν. Συνδυάζουν επίσης, συχνά, ορισμένα πλεονεκτήματα των μετάλλων ή των ανόργανων ημιαγώγιμων υλικών (επιθυμητές ηλεκτρικές και οπτικές ιδιότητες), με μηχανική ευελιξία, εύκολη επεξεργασία και μειωμένο κόστος κατασκευής διατάξεων. Η αγωγιμότητα των πολυμερών που χρησιμοποιούνται στα οργανικά ηλεκτρονικά, οφείλεται στην ύπαρξη συζυγιακών δεσμών μεταξύ των δομικών μονάδων τους, που έχουν ως αποτέλεσμα τον απεντοπισμό του ηλεκτρονιακού νέφους στον χώρο γύρω από αυτά. Ως συζυγιακοί δεσμοί νοούνται οι εναλασσόμενοι διπλοί και απλοί δεσμοί (π.χ. πολυένια) ή μια εκτεταμένη σειρά αλληλοεπικαλυπτόμενων p τροχιακών που μπορεί να ανήκουν και σε ετεροάτομα (π.χ. πολυφαινυλένια, πολυθειοφαίνια). Μερικά παραδείγματα φαίνονται στο **Σχήμα 51**.

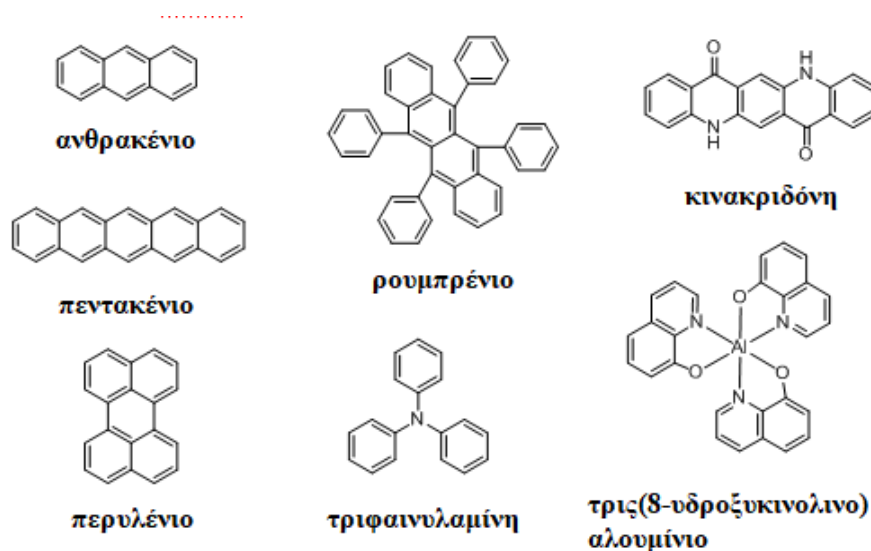


**Σχήμα 51.** Παραδείγματα ημιαγωγίμων πολυμερών

Τα τελευταία 20 χρόνια, υλικά που βασίζονται σε μικρά οργανικά μόρια έχουν επίσης μελετηθεί εκτεταμένα ως βασικά υλικά σε οργανικές οπτοηλεκτρονικές διατάξεις. Πλεονεκτούν έναντι των πολυμερών ως προς την καθορισμένη δομή τους και τις μεθόδους σύνθεσης αλλά και ως προς τις μεθόδους επεξεργασίας τους. Συγκεκριμένα, η καθαρότητα των τελικών προϊόντων σύνθεσης είναι μεγαλύτερη, οι δομές των μικρών μορίων μπορούν να καθοριστούν με μεγαλύτερη σαφήνεια, ενώ οι συνθετικές μέθοδοι είναι πιο καθορισμένες, ευέλικτες και αποδοτικές από αυτές των πολυμερών. Επιπλέον, για ειδικές εφαρμογές στα οργανικά ηλεκτρονικά που απαιτούν σχηματισμό δομών στα υμένα, τα μικρά οργανικά μόρια οδηγούν σε μεγαλύτερη ευκρίνεια δομών, με μικρότερη πλευρική τραχύτητα (LER) δίνοντας τη δυνατότητα για περαιτέρω μείωση των διαστάσεων, μια πρόκληση που πάντα είναι επίκαιρη. Τα παραπάνω δείχνουν ότι τα μικρά οργανικά μόρια είναι μια νέα κατηγορία ενεργών υλικών για την επόμενη γενιά οικονομικά ανταγωνιστικών, εύκαμπτων και αποδοτικών οργανικών ηλεκτρονικών.<sup>47</sup>

Το ανθρακένιο αποτέλεσε την πρώτη ένωση για την επίδειξη μιας συσκευής ηλεκτροφωταύγειας βασισμένης σε οργανική ένωση.<sup>48</sup> Στη συνέχεια, μοριακά υλικά για αποδοτικές διατάξεις OLED αναπτύχθηκαν για πρώτη φορά το 1987.<sup>48b</sup> Τα μόρια που χρησιμοποιούνταν αρχικά περιλάμβαναν οργανομεταλλικά σύμπλοκα, φθορίζουσες και φωσφορίζουσες χρωστικές, καθώς και συζευγμένα δενδριμερή. Υλικά με καλές ιδιότητες μεταφοράς φορτίου, όπως η τριφαινυλαμίνη, και παράγωγα αυτής, χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε υμένα/στρώματα μεταφοράς οπών (hole transport layers). Φθορίζουσες ουσίες όπως το περυλένιο, το ρουμπρένιο και η κιννακρίδονη χρησιμοποιούνται συχνά ως πρόσθετα σε πολυμερή, για την μεταβολή των μορφολογικών χαρακτηριστικών, των μηχανικών ιδιοτήτων

καθώς και του χρώματος εκπομπής των υλικών. Το τρις(8-υδροξυκινολινο)αλουμίνιο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την εκπομπή πράσινου φωτός, ως υλικό μεταφοράς ηλεκτρονίων και μήτρα για χρωστικές που εκπέμπουν κίτρινο και κόκκινο φως. Μικρά οργανικά μόρια παράγωγα πολυκυκλικών πολυαρωματικών ενώσεων, όπως είναι το πεντακένιο, το ανθρακένιο και το ρουμπρένιο (Σχήμα 52) βρίσκουν επίσης ευρεία εφαρμογή στον τομέα των OLEDs.



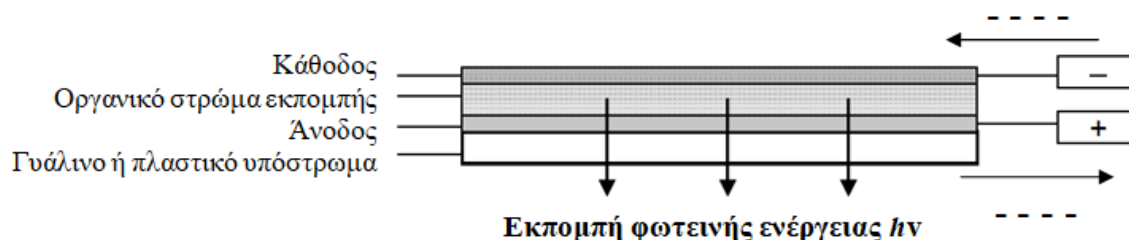
**Σχήμα 52.** Μοριακοί οργανικοί ημιαγωγοί

Η κατασκευή διατάξεων με χρήση μικρών μορίων μπορεί να γίνει με εναπόθεση από διάλυμα ή εκτύπωση από διάλυμα, συνήθως όμως, λόγω της μικρής διαλυτότητας που παρουσιάζουν τα μόρια αυτά στους χρησιμοποιούμενους διαλύτες, γίνεται με εξάχνωση και εναπόθεση υπό κενό. Αυτό καθιστά την μέθοδο κατασκευής σχετικά πιο ακριβή, λόγω απώλειας μεγάλης ποσότητας υλικού κατά την εναπόθεση. Σε αντίθεση όμως με τις διατάξεις όπου χρησιμοποιούνται πολυμερή, η εναπόθεση με εξάχνωση υπό κενό επιτρέπει την δημιουργία ελεγχόμενων, ομοιογενών υμενίων καθώς και την κατασκευή πολύπλοκων πολυστρωματικών διατάξεων. Η μεγάλη ευελιξία στον σχηματισμό πολλών διαδοχικών στρωμάτων που επιτρέπουν τον καλύτερο έλεγχο της μεταφοράς των ηλεκτρονίων, είναι ο βασικός λόγος που οι οργανικές διατάξεις με μικρά οργανικά μόρια είναι τόσο αποδοτικές. Τα τελευταία χρόνια, σημαντικό ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στην βελτίωση της εναπόθεσης των μικρών μορίων από διάλυμα προκειμένου να μειωθεί το κόστος κατασκευής των οργανικών διατάξεων.

## B.2. Μικρά οργανικά μόρια ως υλικά οργανικών οπτοηλεκτρονικών διατάξεων

Τα τρία είδη διατάξεων οργανικών ημιαγωγών που αποτέλεσαν αντικείμενο ενδιαφέροντος της παρούσας διατριβής, είναι οι οργανικές δίοδοι εκπομπής φωτός (OLEDs), τα τρανζίστορ επίδρασης πεδίου (OFETs) και τα οργανικά φωτοβολταϊκά (OPVs). Τα μικρά οργανικά μόρια που βρίσκουν εφαρμογή στις διατάξεις αυτές, πρέπει στην κάθε περίπτωση να έχουν διαφορετικές ιδιότητες. Παρακάτω περιγράφεται συνοπτικά η αρχή λειτουργίας των διατάξεων OLED, OFET και OPV, καθώς και οι προδιαγραφές και τα χαρακτηριστικά για τα υλικά που χρησιμοποιούνται σε κάθε περίπτωση.

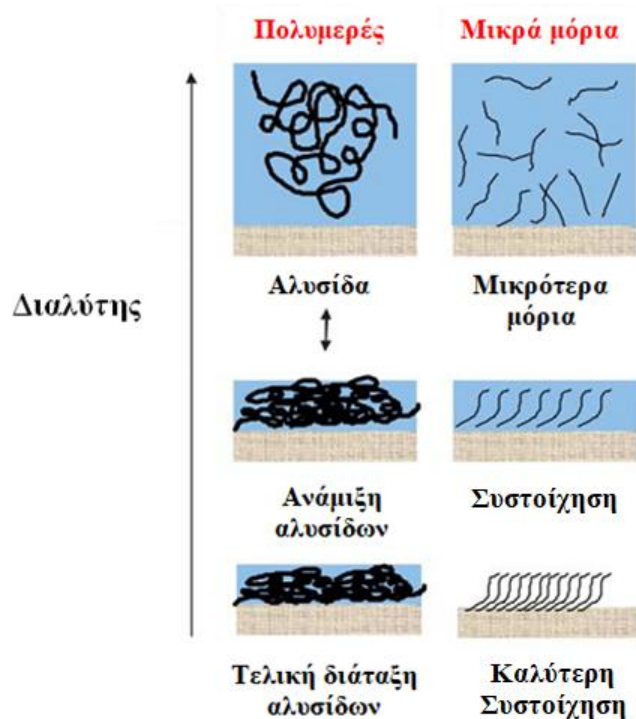
Στο **Σχήμα 53** παρουσιάζεται μια τυπική μονοστρωματική διάταξη οργανικής φωτοδιόδου OLED. Το οργανικό στρώμα επιστρώνεται μεταξύ 2 ηλεκτροδίων.



**Σχήμα 53.** Τυπική διάταξη μονοστρωματικής οργανικής φωτοδιόδου

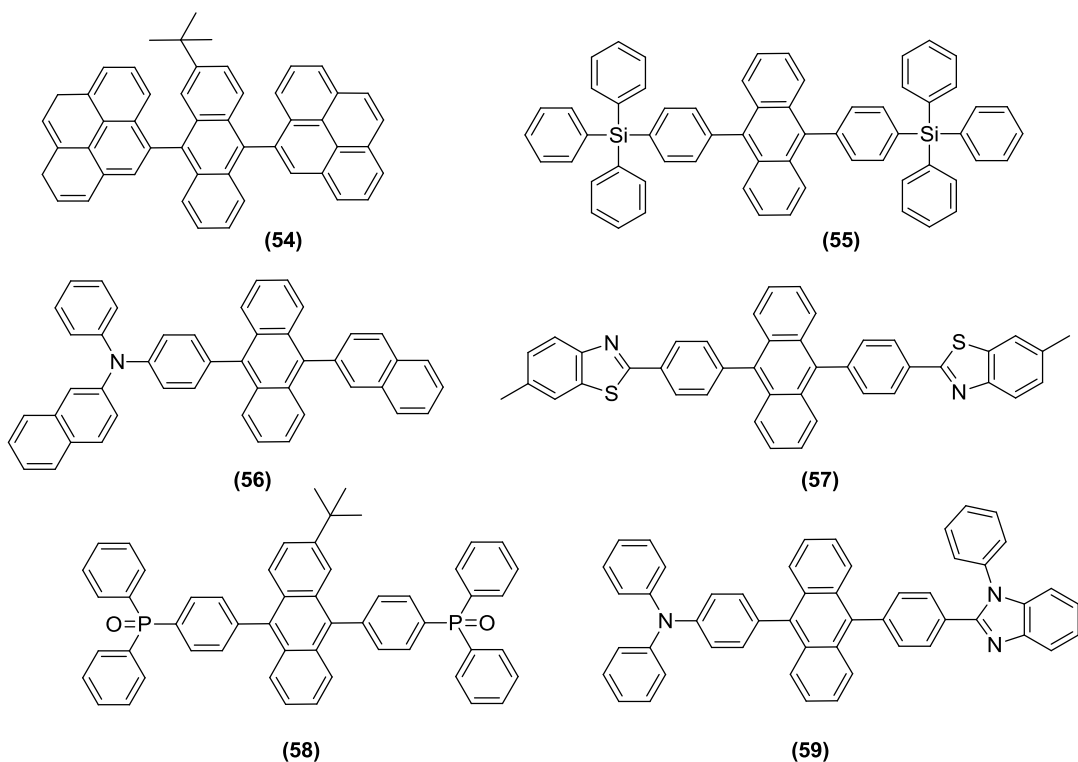
Η ανάγκη για την ανάπτυξη επεξεργασίας των υλικών με χαμηλό κόστος έχει ωθήσει την επιστημονική κοινότητα, όπως ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως, προς την πλευρά των διαλυτών πολυμερών. Από την άλλη πλευρά, η χρήση μικρών μορίων πλεονεκτεί έναντι των πολυμερών όσον αφορά στην ευκολία παρασκευής και καθαρισμού τους, αλλά και στην βελτίωση της συστοίχισης («πακεταρίσματος») κατά την επίστρωση, λόγω του μικρότερου μεγέθους τους (**Σχήμα 54**).





**Σχήμα 54.** Πλεονεκτήματα μικρών μορίων έναντι πολυμερών

Μη πολυμερικά πολυαρωματικά παράγωγα, όπως αυτά του ανθρακενίου, έχουν μελετηθεί εκτεταμένα για εφαρμογές σε αυτόν τον τομέα. Τέτοια παράγωγα μπορεί να έχουν πυρήνα πυριτίου<sup>52</sup> ή να αποτελούνται από αρωματικές και πολυαρωματικές ομάδες που περιλαμβάνουν υποκαταστάτες οι οποίοι παίρνουν ή δίνουν ηλεκτρόνια και που συνδέονται μεταξύ τους με αλυσίδες που περιλαμβάνουν απλούς ή και πολλαπλούς δεσμούς (**Σχήμα 55**).<sup>50,53</sup> Αλλάζοντας τους υποκαταστάτες μπορεί ανάλογα να αλλάξει και το χρώμα εκπομπής, οπότε με την επιλογή των κατάλληλων ομάδων ρυθμίζεται και αν το χρώμα εκπομπής θα είναι κόκκινο, πράσινο ή μπλε. Έμφαση δίνεται στην βελτίωση της σταθερότητας και της απόδοσης των μπλε OLED, που είναι κατώτερες σε σχέση με αυτές των κόκκινων και πράσινων.<sup>52</sup>



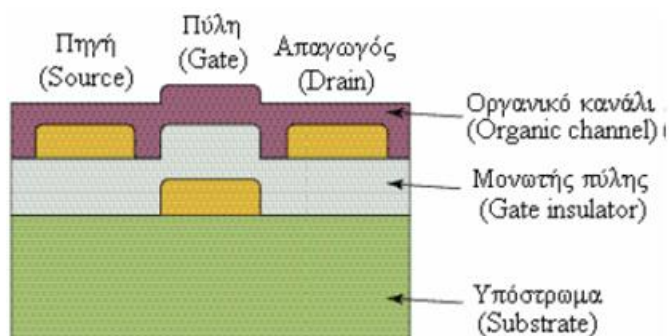
**Σχήμα 55.** Παραδείγματα αρωματικών και ετεροαρωματικών παραγώγων ανθρακενίου για εφαρμογές σε OLEDs

Εντούτοις, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχουν περιορισμοί όσον αφορά στη διαλυτότητα των ενώσεων αυτών, ώστε να έχουν τη δυνατότητα επεξεργασίας σε διάλυμα και ευρύτερης εφαρμογής σε έγχρωμες οθόνες. Σε συνδυασμό με την προσπάθεια για τη βελτίωση της απόδοσης και της σταθερότητας των διατάξεων αυτών, έχει καταστεί σαφής και η ανάγκη για την ανάπτυξη διαδικασιών επεξεργασίας, που θα επιτρέψουν τεχνολογίες παραγωγής οθονών και συσκευών φωτισμού με χαμηλό κόστος. Γι' αυτούς τους λόγους, τα τελευταία χρόνια στην περιοχή αυτή υπάρχει στροφή προς τη χρήση μοριακών υάλων, δηλαδή μη πολυμερικών οργανικών μορίων χαμηλού μοριακού βάρους, τα οποία μπορούν να υπάρξουν σε υαλώδη κατάσταση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή και σε υψηλότερες θερμοκρασίες και μπορούν να σχηματίζουν στερεά, άμορφα υμένα πάνω στα υποστρώματα. Οι μοριακοί υάλιοι παρουσιάζουν μεγάλη διαλυτότητα στους διαλύτες που χρησιμοποιούνται για την επίστρωση και μπορούν να επιστρωθούν σε μια διαδικασία "roll-to-roll" για μεγάλη επιφάνεια σε εύκαμπτα φύλλα, και για τη δημιουργία πολυστρωματικών διατάξεων, χωρίς αλλοίωση των προηγούμενων στρωμάτων από τον διαλύτη της καινούριας στρώσης, με σκοπό την αύξηση των αποδόσεων και της ποικιλίας των χρωμάτων. Στην περιοχή των μοριακών υάλων έχουν αναπτυχθεί καινοτόμα, μη κρυσταλλικά υλικά με χημικούς σταυροδεσμούς, ώστε να αντιμετωπιστούν τα παραπάνω προβλήματα.<sup>60,61</sup> Κάποιοι από τους τρόπους που

αντιμετωπίζουν τα προβλήματα κρυστάλλωσης και διαλυτότητας είναι η σύνθεση μη συμμετρικών μορίων, η χρήση κατάλληλων υποκαταστατών που αποτρέπουν την κρυστάλλωση καθιστώντας τα μόρια μη επίπεδα, όπως και η χρήση μίγματος υλικών.

Συνεπώς, η χρήση μοριακών υάλων αναμένεται να μειώσει το κόστος κατασκευής των αντίστοιχων οθονών, σε επίπεδα χαμηλότερα και από αυτά που απαιτούνται για την κατασκευή οθονών LCD, ακριβώς επειδή καθιστούν δυνατή την επεξεργασία τους σε διάλυμα. Μάλιστα υπολογίζεται ότι η διαδικασία επεξεργασίας σε διάλυμα θα οδηγήσει σε μείωση του κόστους κατασκευής, για παράδειγμα, μιας οθόνης OLED 55 ιντσών κατά 44.4%, σε σχέση με το αντίστοιχο κόστος κατασκευής που επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας την παραδοσιακή διαδικασία θερμικής εξάτμισης (thermal evaporation process). Σε αυτόν τον τομέα δεν υπάρχουν πολλές αναφορές για τη μελέτη μοριακών υάλων που να βασίζονται στο ανθρακένιο.<sup>62</sup>

Σε αντίθεση με τα OLEDs, όπου τα οργανικά υλικά του ενεργού στρώματος πρέπει να είναι άμορφα, η Παρασκευή υμενίων οργανικών ημιαγωγών με εκτεταμένες κρυσταλλικές περιοχές είναι επιθυμητή για χρήση σε εφαρμογές που απαιτούν υψηλή ευκινησία κατά τη μεταφορά φορτίου, όπως είναι τα OFETs. Μια τυπική διάταξη OFET, φαίνεται στο παρακάτω **Σχήμα 56**. Τα οργανικά τρανζίστορ μπορούν να περιλαμβάνουν ένα μοριακό ή πολυμερικό οργανικό κανάλι που συνδέεται με τις επαφές απαγωγού και πηγής, ενώ ο μονωτής της πύλης μπορεί να είναι οργανικός ή ανόργανος.



**Σχήμα 56.** Τυπική διάταξη OFET

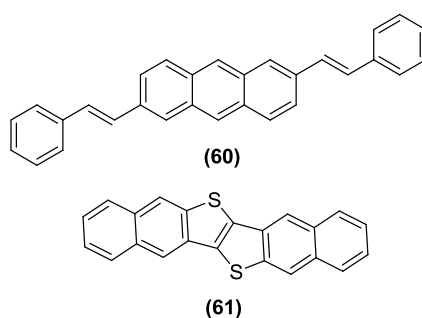
Οι επιδόσεις των OFETs δείχνουν πως μπορούν να φανούν ανταγωνιστικά σε ορισμένες υπάρχουσες ή και νέες εφαρμογές των τρανζίστορ πυριτίου που απαιτούν μεγάλη επιφάνεια κάλυψης, ευκαμψία, επεξεργασία σε χαμηλές θερμοκρασίες και, κυρίως, χαμηλό κόστος κατασκευής. Για να καταστεί η απόδοση των οργανικών ημιαγωγών αποδεκτή, θα πρέπει να

ικανοποιούν ορισμένα γενικά κριτήρια που αφορούν στην έγχυση και τα χαρακτηριστικά των φορέων. Ειδικότερα, στα υλικά για αυτές τις εφαρμογές πρέπει:

- Τα HOMO και LUMO τροχιακά των μεμονωμένων μορίων (που διαταράσσονται κατά την τοποθέτησή τους σε ένα κρυσταλλικό στερεό) να είναι σε επίπεδα όπου οι οπές ή τα ηλεκτρόνια να μπορούν να μεταβούν σε προσिता εφαρμοζόμενα ηλεκτρικά πεδία.
- Η κρυσταλλική δομή του υλικού να παρέχει ικανοποιητική επικάλυψη των συνοριακών τροχιακών, ώστε να επιτρέπει αποδοτική μεταπήδηση φορτίων μεταξύ γειτονικών μορίων.
- Το στερεό να είναι όσο το δυνατό καθαρότερο, δεδομένου ότι οι προσμίξεις ενεργούν ως παγίδες φορτίων.
- Τα μόρια να προσανατολίζονται με τους επιμήκεις άξονες, περίπου παράλληλα στο υπόστρωμα FET, δεδομένου ότι η αποδοτικότερη μεταφορά φορέων εμφανίζεται κατά μήκος της κατεύθυνσης της διαμοριακής συσσώρευσης π-π.
- Οι κρυσταλλικές περιοχές του ημιαγωγού να καλύπτουν την περιοχή μεταξύ των επαφών της πηγής και της απαγωγού ομοιόμορφα. Αυτό σημαίνει ότι το υμένιο πρέπει να κατέχει μια μορφολογία όμοια με μονοκρυστάλλου.

Σημαντικές βελτιώσεις μπορούν να επιτευχθούν αν οι οργανικοί ημιαγωγοί προέρχονται από εμβάπτιση σε διαλύματα, καθώς οι τιμές της ευκινησίας των φορτίων που προκύπτουν με την μέθοδο αυτή είναι σχετικά συγκρίσιμες με αυτές των υμενίων που εναποτέθηκαν υπό κενό. Στην περιοχή αυτή υπάρχουν πολύ επιτυχημένα παραδείγματα χρήσης ενώσεων όπως είναι το πεντακένιο και το ρουμπρένιο<sup>63,64</sup> καθώς και άλλων ετεροαρωματικών ενώσεων (Σχήμα 57).<sup>65</sup>

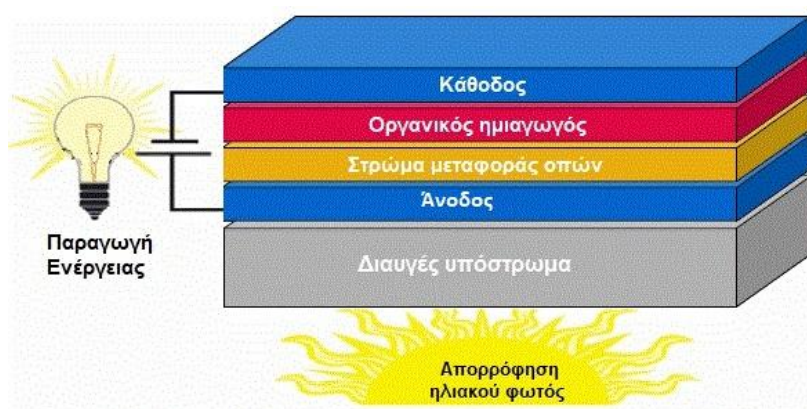
Παράγωγα του ανθρακενίου έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε αποδοτικά οργανικά και σταθερά τρανζίστορς από λεπτά υμένια. Το ανθρακένιο συνδυάζει την υψηλή ικανότητα μεταφοράς φορτίου (παρόμοια με αυτή του πεντακενίου) με το υψηλό δυναμικό ιοντισμού, έχοντας επιπλέον το πλεονέκτημα της αυξημένης σταθερότητας του δακτυλίου του, σε σχέση με το πεντακένιο.<sup>66,67</sup>



**Σχήμα 57.** Παραδείγματα μικρών μορίων με εφαρμογές σε OFET

Η επεξεργασία των ενώσεων αυτών πραγματοποιείται συνήθως με εναπόθεση μέσω ατμού, ενώ οι διαστάσεις των διατάξεων που σχηματίζονται είναι προς το παρόν μεγαλύτερες από 1μm. Εντούτοις, υπάρχει η ανάγκη για την ανάπτυξη διαδικασιών που είναι ικανές να οδηγήσουν σε μικρότερες διατάξεις, προκειμένου τα οργανικά ηλεκτρονικά να εισέλθουν σε ευρύτερη περιοχή εφαρμογών.

Τέλος, η ανάγκη για την επίλυση του ενεργειακού ζητήματος, το οποίο έχει πολλαπλές επιπτώσεις στην οικονομία, την κοινωνία και το περιβάλλον, έχει στρέψει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας προς εναλλακτικές πηγές ενέργειας, όπως είναι η ηλιακή και η ανάπτυξη φωτοβολταϊκών στοιχείων για την αξιοποίησή της. Ενώ τα εμπορικά φωτοβολταϊκά στοιχεία αποτελούνται κυρίως από κρυσταλλικό πυρίτιο, υπάρχει μια τάση για την ανάπτυξη εναλλακτικών μη πυριτικών φωτοβολταϊκών στοιχείων, ανάμεσα στα οποία συμπεριλαμβάνονται και τα OPVs. Μια τυπική διάταξη OPV φαίνεται στο παρακάτω **Σχήμα 58**.



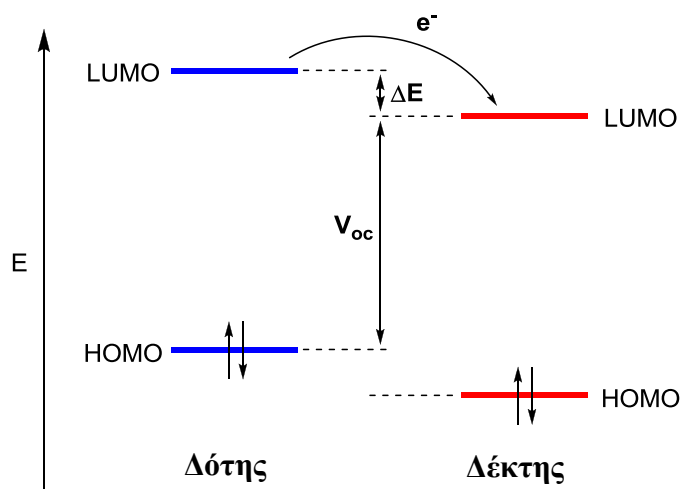
**Σχήμα 58.** Τυπική διάταξη OPV

Η βασική αρχή λειτουργίας ενός φωτοβολταϊκού στοιχείου αποτελείται από τα εξής βήματα:

- i. απορρόφηση των φωτονίων της ηλιακής ακτινοβολίας, διέγερση του ημιαγωγού δότη ηλεκτρονίων και δημιουργία εξιτονίων (ζεύγος ηλεκτρονίου / οπής),
- ii. διάχυση των εξιτονίων προς τη διεπιφάνεια δότη / αποδέκτη,
- iii. διαχωρισμός των εξιτονίων και σχηματισμός των ελεύθερων φορέων (ηλεκτρόνια και οπές), και
- iv. μεταφορά και συλλογή των φορέων στην άνοδο και την κάθοδο.

Ένας ιδανικός ημιαγωγός, ο οποίος θα δρα ως δότης ηλεκτρονίων, πρέπει να έχει τροχιακά HOMO και LUMO χαμηλής ενέργειας. Επίσης, πρέπει το LUMO τροχιακό του δότη

ηλεκτρονίων να είναι υψηλότερης ενέργειας από το LUMO τροχιακό του δέκτη ηλεκτρονίων (Σχήμα 59). Έχει βρεθεί, από θεωρητικούς υπολογισμούς, ότι ιδανικά το  $\Delta E$  πρέπει να είναι 0,3 eV.

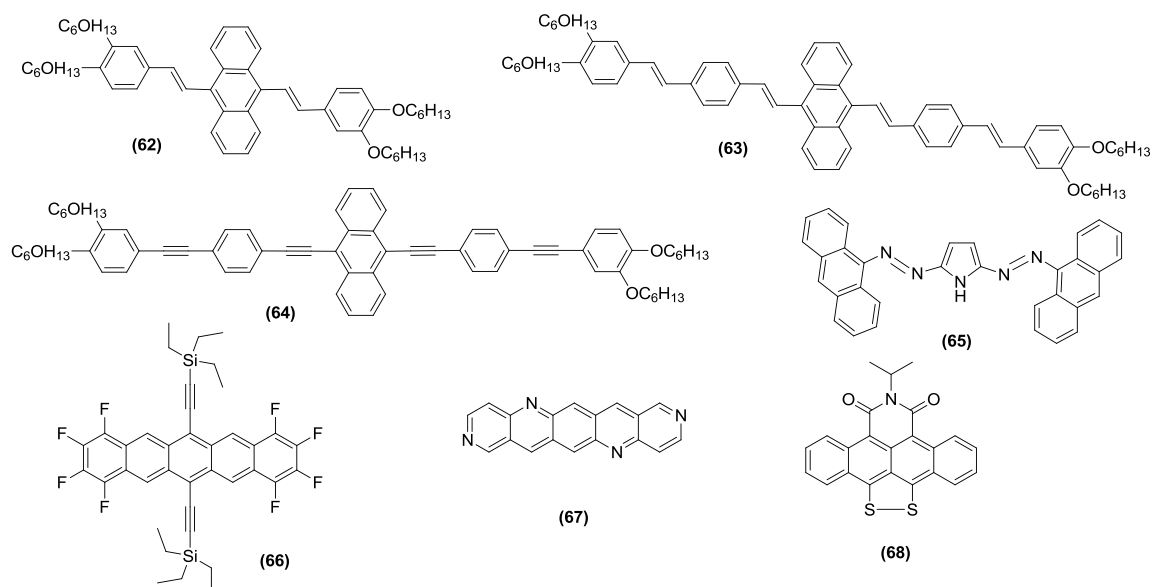


**Σχήμα 59.** Ενεργειακά επίπεδα των HOMO και LUMO τροχιακών του δότη και του δέκτη ηλεκτρονίων σε ένα φωτοβολταϊκό στοιχείο.

Για να είναι δυνατή η διέγερση από τα φωτόνια της υπέρυθρης ακτινοβολίας, το ενεργειακό χάσμα μεταξύ HOMO και LUMO του δότη ηλεκτρονίων πρέπει να είναι 1,2-1,6 eV. Παράλληλα, είναι επιθυμητό, η τάση ανοιχτού κυκλώματος,  $V_{OC}$ , να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη. Άλλες επιθυμητές ιδιότητες είναι το ευρύ φάσμα απορρόφησης και η υψηλή ευκινησία των φορέων φορτίου. Εξίσου σημαντικά είναι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του ημιαγωγού. Συγκεκριμένα, έχει υπολογιστεί ότι τα εξιτόνια πρέπει να σχηματίζονται σε απόσταση 5 - 20 nm από την διεπιφάνεια δότη / αποδέκτη ηλεκτρονίων, αλλιώς αποσυντίθενται πριν την φτάσουν (με αποτέλεσμα την ελάττωση της απόδοσης του φωτοβολταϊκού στοιχείου). Άρα θα πρέπει οι ημιαγωγοί να παρουσιάζουν διαχωρισμό φάσεων μικρής κλίμακας. Επιπλέον, η ευκινησία των φορέων φορτίου είναι άμεσα συνδεδεμένη με την μοριακή οργάνωση ("κρυσταλλικότητα") των νανο-φάσεων. Συμπερασματικά, ο δότης ηλεκτρονίων θα πρέπει:

- να είναι σχετικά διαλυτός στους χρησιμοποιούμενους οργανικούς διαλύτες και να έχει καλές ιδιότητες σχηματισμού υμενίων,
- να είναι επαρκώς αναμίξιμος με τον δέκτη ηλεκτρονίων αλλά να έχει την ικανότητα να σχηματίζει νανο-φάσεις, και
- να παρουσιάζει κάποιον βαθμό οργάνωσης σε στερεά κατάσταση.

Εκτός από το χαμηλότερο κόστος, τα οργανικά φωτοβολταϊκά στοιχεία προσφέρουν κυρίως λειτουργικά πλεονεκτήματα. Είναι πιο ελαφριά, πιο λεπτά, πιο εύκαμπτα και επιτρέπουν μεγαλύτερη μορφολογική ευελιξία. Έτσι, είναι ουσιαστικά μία συμπληρωματική τεχνολογία, η οποία θα προσφέρει λύσεις σε εφαρμογές στις οποίες τα στοιχεία του πυριτίου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ωστόσο, προς το παρόν, οι αποδόσεις των OPVs είναι ακόμα σχετικά χαμηλές και υπάρχει μεγάλος ανταγωνισμός για την ανάπτυξη στρατηγικών που να επιτρέπουν τη βελτίωσή τους και την επίτευξη αποδόσεων πάνω από 10%. Είναι αξιοσημείωτο ότι η εταιρία Heliatek ανακοίνωσε τον Φεβρουάριο του 2016 την επίτευξη απόδοσης στο 13.2%,<sup>48</sup> ενώ, στην επιστημονική βιβλιογραφία, πολλαπλασιάζονται τα παραδείγματα οργανικών φωτοβολταϊκών διατάξεων που έχουν πετύχει αποδόσεις πάνω από 10%.<sup>69,70</sup> Ωστόσο, η ανάπτυξη οργανικών φωτοβολταϊκών στοιχείων με ικανοποιητικές αποδόσεις παραμένει μία από τις προκλήσεις στο πεδίο των οργανικών ηλεκτρονικών. Για το σκοπό αυτό, τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί διάφορες διατάξεις οργανικών φωτοβολταϊκών στοιχείων. Το πρώτο μεγάλο βήμα έγινε την δεκαετία του 1980, όταν ο Tang περιέγραψε ένα οργανικό φωτοβολταϊκό στοιχείο που βασιζόταν σε δύο στρώματα οργανικών ημιαγωγών: έναν δότη και έναν δέκτη ηλεκτρονίων - στοιχεία επίπεδης ή διπλοστρωματικής ετεροεπαφής (planar or bilayer heterojunction cells).<sup>71</sup> Αργότερα, προτάθηκαν διατάξεις στις οποίες οι δύο φωτοενεργές ουσίες βρίσκονται σε μίγμα και όχι σε δύο ξεχωριστά στρώματα-στοιχεία μεικτής ετεροεπαφής ή ετεροεπαφής κυρίου όγκου (bulk heterojunction cells, BHJ).<sup>72</sup> Και στις περιπτώσεις αυτές, το ευρύ φάσμα απορρόφησης και η υψηλή ευκινησία των φορέων φορτίου αποτελούν επιθυμητές ιδιότητες των υλικών. Γενικά, οι οργανικοί ημιαγωγοί που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις διατάξεις μπορεί να είναι πολυμερή ή μικρά οργανικά μόρια. Η ευκινησία των φορέων φορτίου και ο συντελεστής απορρόφησης είναι συνήθως υψηλότεροι στα οργανικά μόρια απ' ό,τι στα πολυμερή. Τέλος, όπως και στις περιπτώσεις των OLEDs και των OPVs, είναι πιο εύκολη η συσχέτιση της δομής με τις ιδιότητές τους. Πολυαρωματικές μονομοριακές ενώσεις, ανάμεσα στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και παράγωγα του ανθρακενίου έχουν αξιολογηθεί με επιτυχία για την κατασκευή φωτοβολταϊκών στοιχείων, φτάνοντας αποδόσεις από 1.5 μέχρι και 2.6%. Μερικά παραδείγματα φαίνονται στο **Σχήμα 60**.<sup>73a,b,c,d</sup>

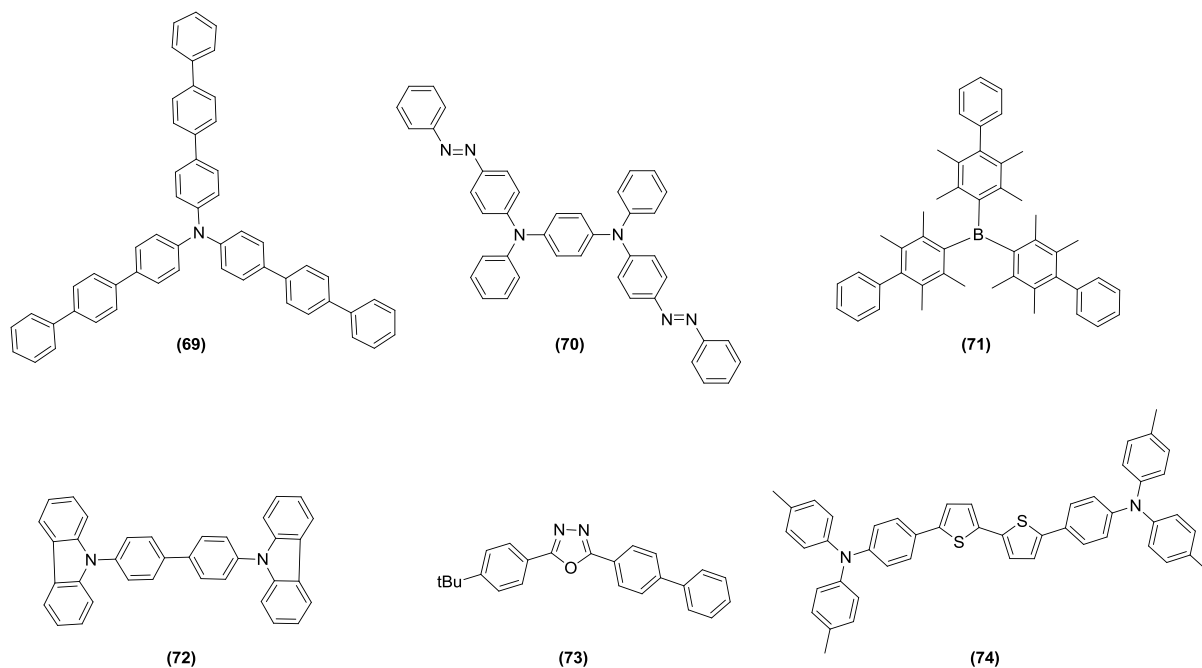


**Σχήμα 60.** Παράγωγα ανθρακενίου με εφαρμογές στα OPVs

Όσον αφορά στη χρήση των ενώσεων του ανθρακενίου, αυτές έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι των παραγώγων του πεντακενίου και του τετρακενίου. Συγκεκριμένα, οι τελευταίες περιορίζονται από τη δυσκολία της εισαγωγής λειτουργικών ομάδων στους δακτυλίους τους, από την αστάθειά τους, καθώς και από τις ιδιότητες της χαμηλής φωταύγειας στη στερεή φάση.<sup>74</sup> Αντίθετα, για το ανθρακένιο υπάρχει συνθετική ευχέρεια στην παρασκευή παραγώγων, μεγαλύτερη σταθερότητα στον πυρήνα του, ενώ παρουσιάζει καλύτερες ιδιότητες μπλέ φθορισμού.<sup>75</sup> Παράγωγα ανθρακενίου έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τα τελευταία χρόνια με αναφορά στην ευκινήσια φορτίων που φτάνει ακόμα και τα  $10 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .<sup>76,77,78</sup> Οι ενώσεις αυτές μπορούν να συντεθούν εύκολα, αλλά και να τροποποιηθούν με μια ποικιλία υποκαταστατών.<sup>79</sup>

Συμπερασματικά, στην περιοχή των οργανικών ηλεκτρονικών υπάρχουν δύο βασικές τάξεις οργανικών ημιαγωγών: τα μικρά οργανικά μόρια που εναποτίθενται με θερμική εξάτμιση και τα επεξεργαζόμενα σε διάλυμα πολυμερή. Μια τρίτη προσέγγιση αποτελεί και η χρήση μικρών μορίων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα επεξεργασίας σε διάλυμα και τα οποία σχηματίζουν άμορφα στερεά, γνωστά ως "μοριακοί ύαλοι" (**Σχήμα 61**). Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι η προσέγγιση για χρήση μοριακών υάλων έχει προταθεί αρκετά χρόνια πριν από την ομάδα του Shirota<sup>80,81</sup> για εφαρμογές στη μικρολιθογραφία αλλά και σε οργανικές διατάξεις ηλεκτροφωταύγειας και φωτοφωταύγειας. Τα μόρια που μελετήθηκαν με αυτή την προσέγγιση περιλάμβαναν κυρίως απλά φαινυλο-παράγωγα, ενώ η μελέτη προς την περιοχή των πολυαρωματικών μορίων περιορίζεται σημαντικά από τη χαμηλή διαλυτότητα και την υψηλή τάση των μορίων αυτών να κρυσταλλώνουν.





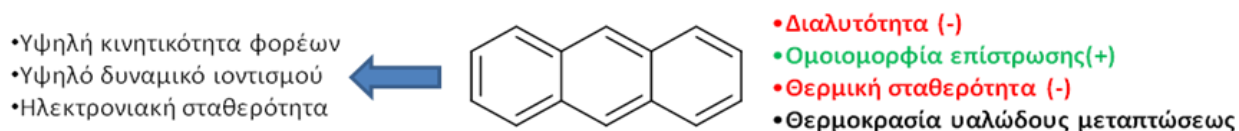
**Σχήμα 61.** Παραδείγματα μοριακών υάλων<sup>80,81</sup>

### **B.3. Εφαρμογές παραγώγων του ανθρακενίου σε οπτοηλεκτρονικές διατάξεις**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το ανθρακένιο αποτελεί την πρώτη ένωση για την επίδειξη μιας συσκευής ηλεκτροφωταύγειας βασισμένης σε οργανική ένωση<sup>48</sup>. Υπάρχουν ήδη εφαρμογές παραγώγων του ανθρακενίου σε διατάξεις OLEDs, OFETs και OPVs. Το ανθρακένιο και τα παράγωγά του έχουν μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια, ειδικά ως εκπομποί μπλε φωτός για εφαρμογές σε διόδους εκπομπής (LEDs). Τα παράγωγα του αρωματικού πυρήνα του έχουν κεντρίσει το επιστημονικό ενδιαφέρον, λόγω των ασυνήθιστων φυσικών ιδιοτήτων του, όπως είναι η εξαιρετική τους ηλεκτροφωταύγεια (EL) και φωτοφωταύγεια (PL), η θερμική σταθερότητα, και η ηλεκτρονιακή του δομή με τα συζευγμένα π-ηλεκτρόνια. Από συνθετική άποψη, η εισαγωγή υποκαταστατών στο ανθρακένιο είναι εύκολη στις θέσεις 9 και 10 γιατί το μόριο σταθεροποιείται με περισσότερες δομές συντονισμού απ' ό,τι αν γινόταν υποκατάσταση σε κάποιον εξωτερικό δακτύλιο και τα ανάλογά του είναι πιο σταθερά. Υποκατάσταση στις θέσεις 9 και 10 αυξάνει, επίσης, τον φθορισμό του μορίου, και με χρήση ογκωδών ομάδων σε συνδυασμό με ομάδες που παίρνουν ή δίνουν ηλεκτρόνια, η υποκατάσταση μπορεί να βελτιώσει την ηλεκτροφωταύγεια και την ικανότητα μεταφοράς φορτίων και να προσδώσει στο υλικό τις επιθυμητές φυσικοχημικές ιδιότητες ανάλογα με την εφαρμογή για την οποία προορίζεται (π.χ. άμορφη κατάσταση αντί για κρυσταλλική).<sup>49,50,51</sup>

Μετά την έκρηξη του ενδιαφέροντος προς τις οργανικές διατάξεις, αρκετές πολυαρωματικές ενώσεις έχουν επίσης προταθεί για την κατασκευή και άλλων οργανικών διατάξεων. Οι ενώσεις αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως για την κατασκευή υλικών με κρυσταλλικά τμήματα, ώστε να επιτρέπεται η χρήση τους σε εφαρμογές που χρήζουν υψηλής ικανότητας μεταφοράς οπών, όπως είναι τα οργανικά τρανζίστορς επίδρασης πεδίου (OFETs) και τα οργανικά φωτοβολταϊκά (OPVs).<sup>47,49,58,59</sup>

Τα παράγωγα του ανθρακενίου, παρά τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν ως ενεργά υλικά οπτοηλεκτρονικών διατάξεων, παρουσιάζουν και σημαντικά μειονεκτήματα. Ένα από αυτά είναι η χαμηλή διαλυτότητα σε οργανικούς διαλύτες, η τάση τους για κρυστάλλωση, λόγω της επίπεδης δομής τους, καθώς και η τάση τους να εξαχνώνονται. Η μικρή διαλυτότητα δυσχεραίνει την επεξεργασία τους σε διάλυμα, καθιστώντας απαραίτητη την εναπόθεσή τους μέσω εξάχνωσης, ενώ η τάση προς κρυστάλλωση μπορεί να οδηγήσει σε ανομοιόμορφα υμένια, πράγμα που καθιστά τις ενώσεις αυτές ακατάλληλες για κάποιου είδους εφαρμογές. Επιπλέον, η τάση του ανθρακενίου για εξάχνωση μπορεί να αποτελέσει μειονέκτημα κατά την κατεργασία των παραγώγων για την κατασκευή οργανικών διατάξεων, όπου μπορεί να απαιτείται θέρμανση κατά την επεξεργασία. Πιθανό μειονέκτημα μπορεί να αποτελέσει επίσης η τάση του ανθρακενίου να φωτοδιμερίζεται και να υπόκειται σε αντίδραση κυκλοπροσθήκης 4+4.



## Σχήμα 62. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ανθρακενίου

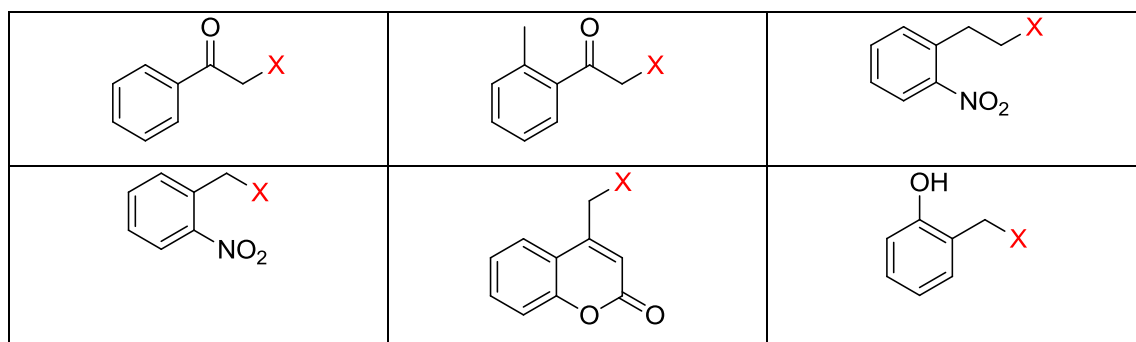
Το Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του INN του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος", όπου πραγματοποιήθηκε το κομμάτι της σύνθεσης της παρούσας εργασίας, έχει πολύχρονη εμπειρία στη σύνθεση ανθρακενικών παραγώγων για εφαρμογές κυρίως στη φωτολιθογραφία. Οι ιδιότητες των υλικών της φωτολιθογραφίας διαφέρουν από των υλικών που προορίζονται για οπτοηλεκτρονικές διατάξεις όπου δεν απαιτείται η σχηματοποίηση δομών, η σύνθεση όμως μπορεί πολλές φορές να επιτευχθεί με παρόμοιες μεθόδους.

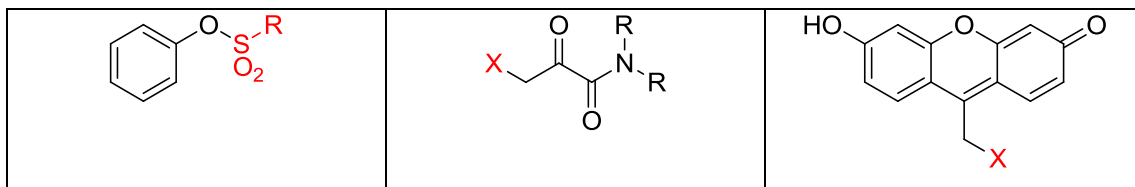
#### B.4. Χημεία φωτοευαίσθητων συνδετικών ομάδων

Στην παρούσα διατριβή, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στον σχεδιασμό και τη σύνθεση πολυαρωματικών μικρών μορίων, κατάλληλων για εφαρμογές σε οπτοηλεκτρικές διατάξεις, και με δυνατότητα επεξεργασίας σε διάλυμα. Όπως θα περιγραφεί αναλυτικότερα και στη συνέχεια, η σύνδεση των διαφόρων ομάδων μεταξύ τους πραγματοποιείται με αντιδράσεις εστεροποίησης σε όξινες ή αλκαλικές συνθήκες, με καταλυτικές αντιδράσεις για σχηματισμό δεσμού C-C, όπως η αντίδραση Heck, ενώ αξιοποιούνται επίσης ομάδες όπως αλκοόλες ή καρβοξύλια για αντιδράσεις κεταλοποίησης. Σημαντικό ρόλο θα παίζει στα μόρια αυτά και η παρουσία φωτοχημικά ενεργών ομάδων. Οι ομάδες αυτές μπορεί να εξυπηρετούν διπλό σκοπό, ανάλογα με την εφαρμογή: πριν τον φωτισμό αποτρέπουν την κρυστάλλωση των μορίων ώστε να είναι πιο ευδιάλυτα κι εύκολα επεξεργάσιμα σε διάλυμα, ενώ μετά το φωτοχημικό σπάσιμο του μορίου σε μικρότερα θραύσματα, θα μπορούσαν να δημιουργούν εκτεταμένες κρυσταλλικές περιοχές. Στην παράγραφο του σχεδιασμού θα φανεί καλύτερα η σημασία αυτών των φωτοχημικά ενεργών ομάδων.

Γενικότερα, οι φωτοχημικά ευαίσθητες, ενεργές ομάδες, αποτελούν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο που επιτρέπει τον έλεγχο της διάσπασης μιας ομάδας του μορίου σε επιλεγμένο χρόνο, χωρίς την μεσολάβηση κάποιου επιπλέον αντιδραστήριου. Αυτό είναι επιθυμητό σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών τόσο στην χημεία όσο και στην βιολογία (οργανική σύνθεση, βιοχημεία, νευροβιολογία, βιοιατρική, πολυμερισμό, ενεργοποίηση φθορισμού, λιθογραφία κ.ά.).<sup>82</sup> Στον πίνακα που ακολουθεί φαίνονται μερικά παραδείγματα φωτοχημικά ενεργών ομάδων που απελευθερώνουν οργανικά μόρια. Οι δομές παρουσιάζονται γενικευμένες και με κόκκινο χρώμα φαίνεται σε κάθε περίπτωση η αποχωρούσα ομάδα.

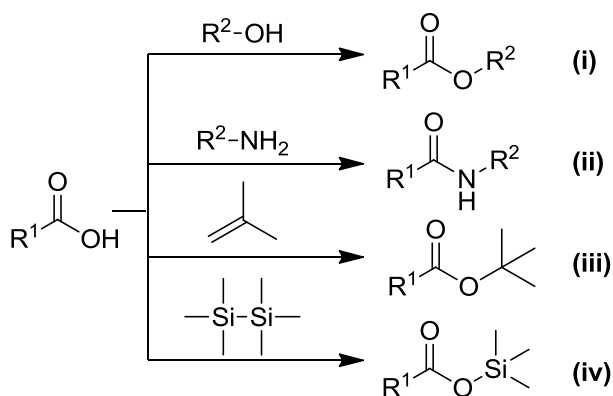
**Πίνακας 11.** Παραδείγματα φωτοχημικά ενεργών ομάδων





Η επιλογή μιας φωτοχημικά ευαίσθητης ομάδας εξαρτάται από το είδος της ένωσης με την οποία είναι επιθυμητή η σύζευξη της και από τον λόγο για τον οποίο είναι απαραίτητη η χρήση της. Συνήθως, οι φωτοδιασπώμενες ομάδες χρησιμοποιούνται είτε ως προστατευτικές ομάδες μιας ένωσης, είτε ως μέσο αλλαγής των φυσικοχημικών ιδιοτήτων της κατά την επεξεργασία της.

Όσον αφορά τις λειτουργικές ομάδες που φέρουν τα πολυαρωματικά παράγωγα στην παρούσα διατριβή, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στις ομάδες καρβοξυλίων. Τα καρβοξυλικά οξέα αποτελούν μια πολύ σημαντική λειτουργική ομάδα στην οργανική σύνθεση, και μπορεί πολλές φορές να χρειαστεί προστασία για κάποια στάδια σύνθεσης ή επεξεργασίας (acid blocking ή protection).<sup>83,84</sup> Στη βιομηχανία, και ειδικότερα στις προστατευτικές επικαλύψεις επιφανειών, λόγω της αστάθειας των διαλυμάτων επικάλυψης παρουσία εποξειδίων και λόγω της χαμηλής διαλυτότητας των περιεχόμενων πολυλειτουργικών οξέων, υπάρχει η ανάγκη για ανάπτυξη τεχνικών προστασίας της ομάδας του καρβοξυλίου. Μερικές κλασικές μέθοδοι προστασίας του καρβοξυλίου που χρησιμοποιούνται φαίνονται στο παρακάτω **Σχήμα 63**.<sup>85</sup>



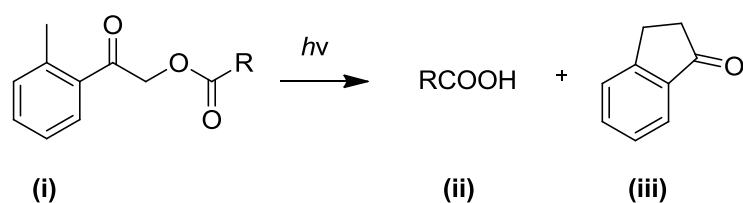
**Σχήμα 63.** Μερικοί τρόποι προστασίας καρβοξυλικών οξέων

Οι προστατευτικές αυτές μέθοδοι περιλαμβάνουν το σχηματισμό εστέρα (**Σχήμα 63 (i)**), αμιδίου (**63 (ii)**), τριτοταγούς βουτυλεστέρα (**63 (iii)**) και σιλυλεστέρα (**63 (iv)**). Τα μειονεκτήματα των κλασικών μεθόδων είναι ότι οι συμβατικοί εστέρες και τα αμίδια είναι αρκετά αδρανή και δεν μετατρέπονται εύκολα στο αρχικό οξύ σε συνήθεις θερμοκρασίες επεξεργασίας (120-160°C), οι τριτοταγείς βουτυλεστέρες απαιτούν την παρουσία ισχυρού

οξέος και παράγουν ισοβουτάνιο που προκαλεί θύλακες αερίου, ενώ οι σιλυλεστέρες υδρολύονται πολύ εύκολα παρουσία υγρασίας. Όλα αυτά καθιστούν τις κλασικές μεθόδους προστασίας του καρβοξυλίου ακατάλληλες για τη βιομηχανία.<sup>86</sup>

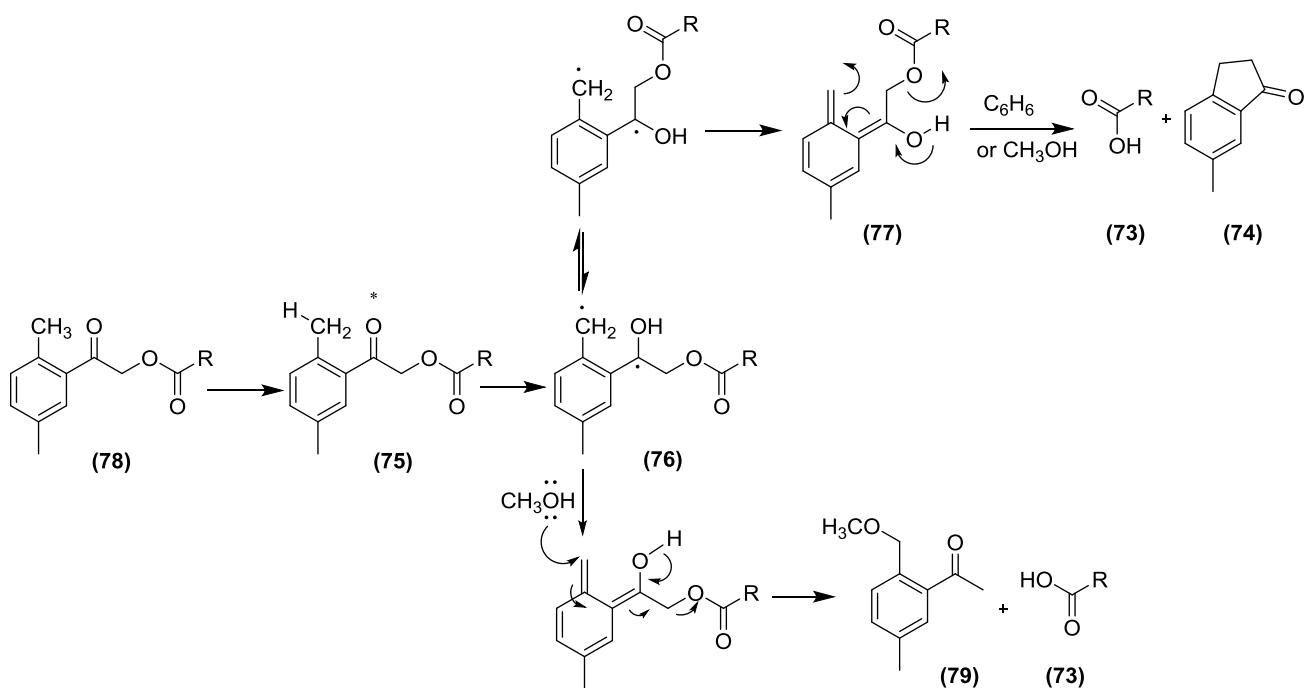
#### B.4.1. Φωτοδιασπώμενα παράγωγα εστέρων

Η πρώτη φωτοχημικά ενεργή ομάδα που επιλέξαμε να ασχοληθούμε, περιλαμβάνει το σχηματισμό/ σπάσιμο ενός εστέρα, όπου η αποχωρούσα ομάδα είναι ένα οξύ. Η φωτοχημεία τέτοιων εστέρων φαίνεται στο **Σχήμα 64**.<sup>90,91</sup>



**Σχήμα 64.** Φωτοχημεία εστέρων

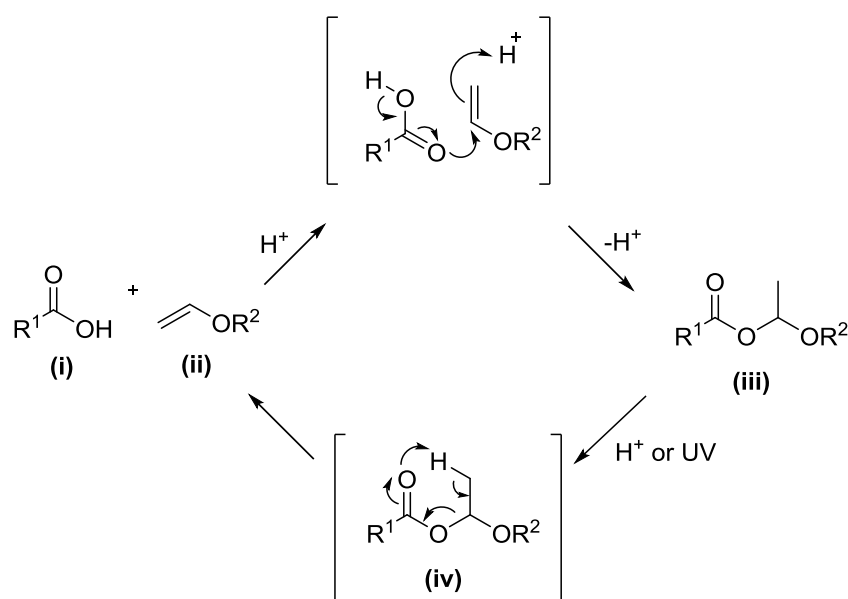
Με απορρόφηση ακτινοβολίας, διασπάται ο εστέρας (i) του **Σχήματος 64** και δίνει το οξύ (ii). Το βενζοϊκό παράγωγο που απομένει κυκλοποιείται και δίνει την ένωση (iii). Όπως έδειξε η μελέτη του μηχανισμού,<sup>90</sup> η φωτοδιάσπαση του εστέρα (78), μετά από έκθεση σε λάμπα υδραργύρου στα 280-366 nm, δίνει ποσοτικά το αντίστοιχο καρβοξυλικό οξύ (73) (**Σχήμα 65**). Ανάλυση όλων των σημαντικών προϊόντων της φωτοδιάσπασης που έλαβε χώρα μέσα σε βενζόλιο, έδειξε ότι ουσιαστικά τα μοναδικά προϊόντα ήταν το οξύ (73) και η ινδανόνη (74). Πιθανόν η αντίδραση να προχωράει με σχηματισμό του διηγεργμένου εστέρα (75), κι ακολούθως, μέσω μηχανισμού ελευθέρων ριζών (76), να απελευθερώνεται το οξύ (73) με ταυτόχρονη αναδιάταξη της ενόλης (77). Όταν η φωτόλυση πραγματοποιήθηκε μέσα σε πυρηνόφιλη μεθανόλη, παρατηρήθηκε επιπλέον ο σχηματισμός της ακετοφαινόνης (79).<sup>92,93,94</sup>



**Σχήμα 65.** Προτεινόμενος μηχανισμός φωτοδιάσπασης<sup>92,93,94</sup>

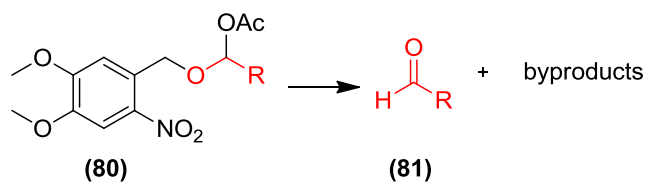
#### B.4.2. Φωτοδιασπώμενα παράγωγα κεταλών

Μία εναλλακτική μέθοδος προστασίας του καρβοξυλίου που αναπτύχθηκε, ξεπερνώντας τα μειονεκτήματα των παραδοσιακών μεθόδων, είναι η προστασία μέσω σχηματισμού της κετάλης **(iii)** (Σχήμα 66), η οποία προκύπτει από την σύζευξη του καρβοξυλικού οξέος **(i)** με έναν κατάλληλα υποκατεστημένο βινυλοαιθέρα **(ii)** σε όξινες συνθήκες.



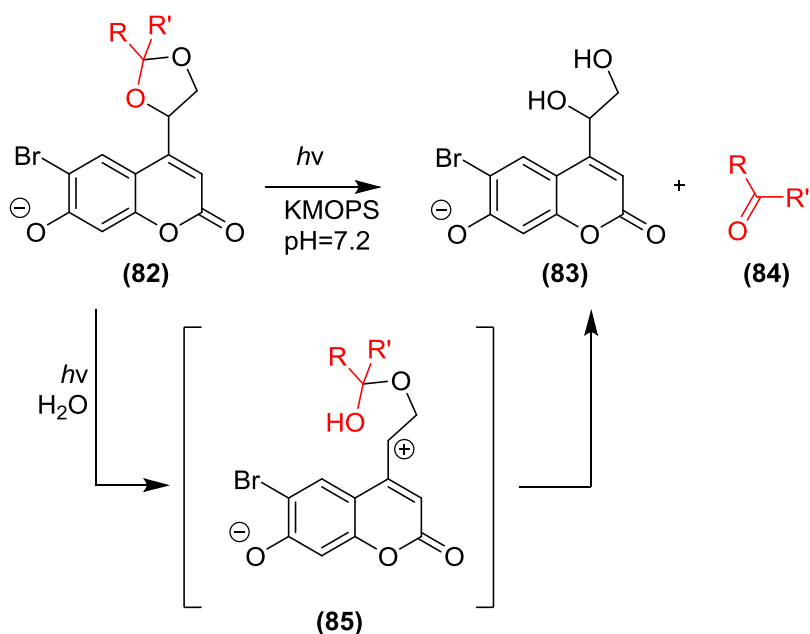
**Σχήμα 66.** Προτεινόμενος μηχανισμός όξινης ή φωτοχημικής διάσπασης της ακετάλης **(iii)**<sup>86</sup>

Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την παραλαβή του αρχικού οξέος **(i)**, με υδρόλυση σε ήπια όξινες συνθήκες<sup>87</sup> ή με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία. Οι κετάλες χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά και για την προστασία αλκοολών, αλδευδών και κετονών (**Σχήμα 67, 68**)<sup>91,95,97</sup> και έχουν πολλές εφαρμογές στην βιολογία και την ιατρική, όπου συνήθως πολυκετάλες χρησιμοποιούνται για επιλεκτική υδρόλυση σε ήπια όξινες συνθήκες.



**Σχήμα 67.** Παράδειγμα φωτόλυσης μιας α-ακετυλο ακετάλης

Στο παραπάνω **Σχήμα 67**, φαίνεται ένα παράδειγμα φωτόλυσης της α-ακετυλο ακετάλης **(80)**, ενώ στο **Σχήμα 68** φαίνεται ένα παράδειγμα αποπροστασίας μιας διόλης, με φωτόλυση της κυκλικής κετάλης **(82)**.

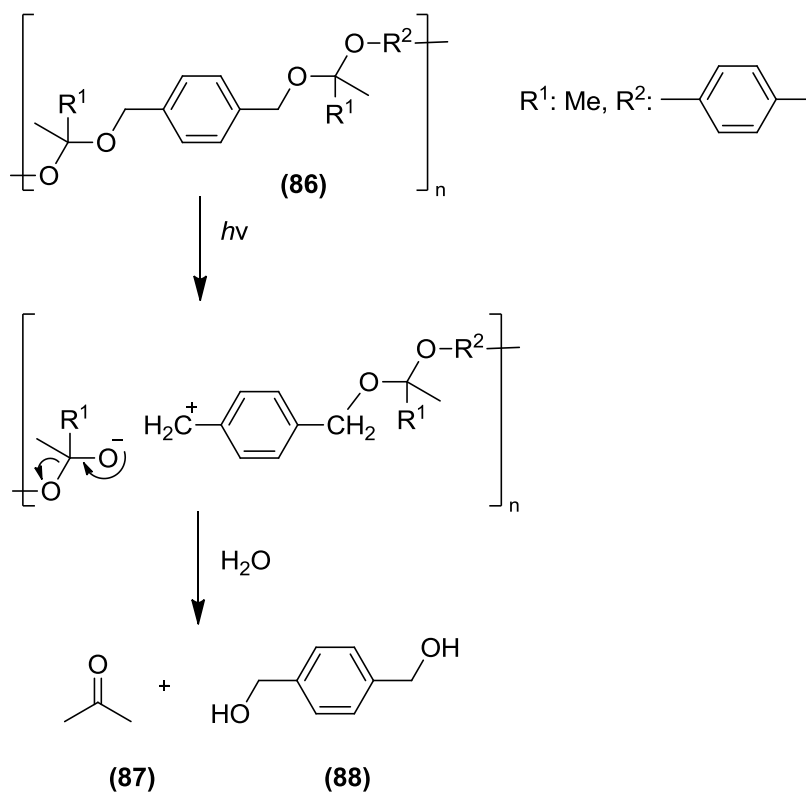


**Σχήμα 68.** Παράδειγμα αποπροστασίας μιας διόλης, με φωτόλυση της κυκλικής κετάλης.

Οι κετάλες χρησιμοποιούνται εκτενώς στην δημιουργία φωτοδιασπώμενων πολυμερών, που είναι σημαντικά για την προστασία του περιβάλλοντος, κι έχουν και εφαρμογή στην στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων (targeted drug delivery) και την βιοτεχνολογία ιστών.<sup>88,89</sup> Η κεταλοποίηση οξέος με βινυλαιθέρα χρησιμοποιείται, επίσης, συχνά στην φωτοχημεία πολυμερών είτε για την σύνθεση φωτοδιασπώμενων πολυμερών, είτε για την προστασία του

καρβοξυλίου, είτε για την φωτοχημική αλλαγή της διαλυτότητας του πολυμερούς αν το απαιτεί η εφαρμογή.<sup>85,86,88,96</sup>

Στο **Σχήμα 69** που ακολουθεί φαίνεται ο προτεινόμενος μηχανισμός για την φωτοχημική διάσπαση των κεταλών σε ένα πολυμερές, μέσα σε υμένιο.<sup>88</sup> Διασπάται ο δεσμός ανάμεσα στον δευτεροταγή άνθρακα και τα οξυγόνα της κετάλης και δίνει την αντίστοιχη διόλη **(88)** και την ακετόνη, στην συγκεκριμένη περίπτωση, ως προϊόντα.



**Σχήμα 69.** Προτεινόμενος μηχανισμός φωτοδιάσπασης κετάλης<sup>88</sup>



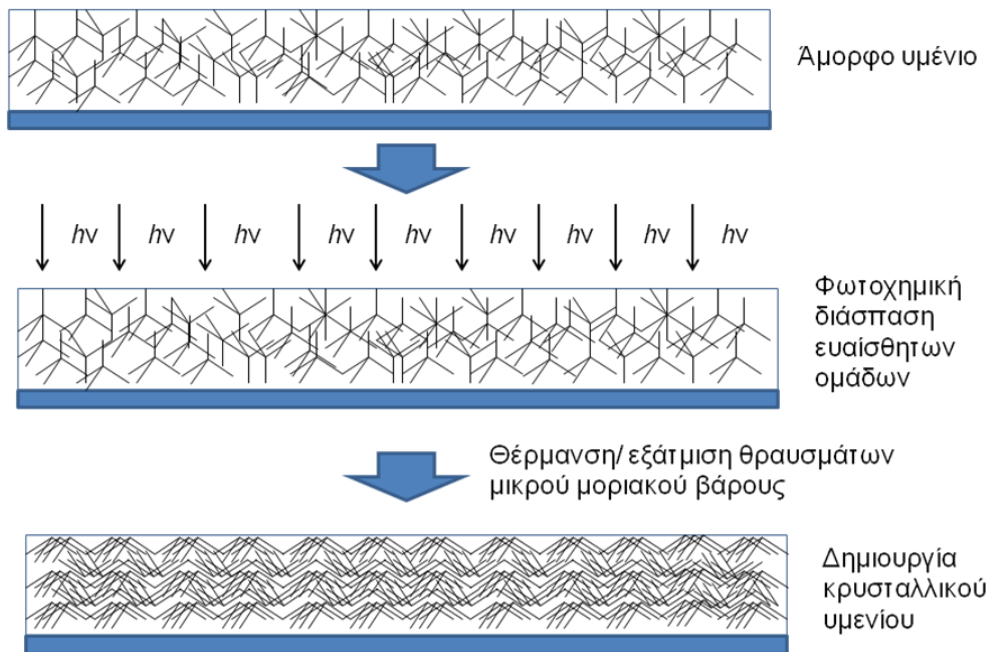
## Σκοπός της εργασίας

Η κατεργασία σε διάλυμα είναι βασικό χαρακτηριστικό των υλικών που θέλουμε να αναπτύξουμε. Συγκεκριμένα, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανάπτυξη καινούριων, μη πολυμερικών παραγώγων του ανθρακενίου, που επιτρέπουν:

- A) Την βελτίωση των μειονεκτημάτων του ανθρακενίου, όπως είναι η χαμηλή διαλυτότητα και η υψηλή τάση κρυστάλλωσης και εξάχνωσης,
- B) Την δυνατότητα επίστρωσης των ενώσεων, από διάλυμά τους, σε ομοιόμορφα λεπτά υμένια,
- Γ) Τον έλεγχο του βαθμού οργάνωσης πάνω στο υμένιο, με χρήση φωτοδιασπώμενων ομάδων, ανάλογα με τη δομή, τη μέθοδο επεξεργασίας και το είδος της διάταξης για την οποία προορίζεται η ένωση,
- Δ) Την δυνατότητα δημιουργίας σχηματοποιημένων υμενίων, ανάλογα με το είδος της διάταξης για την οποία προορίζονται.

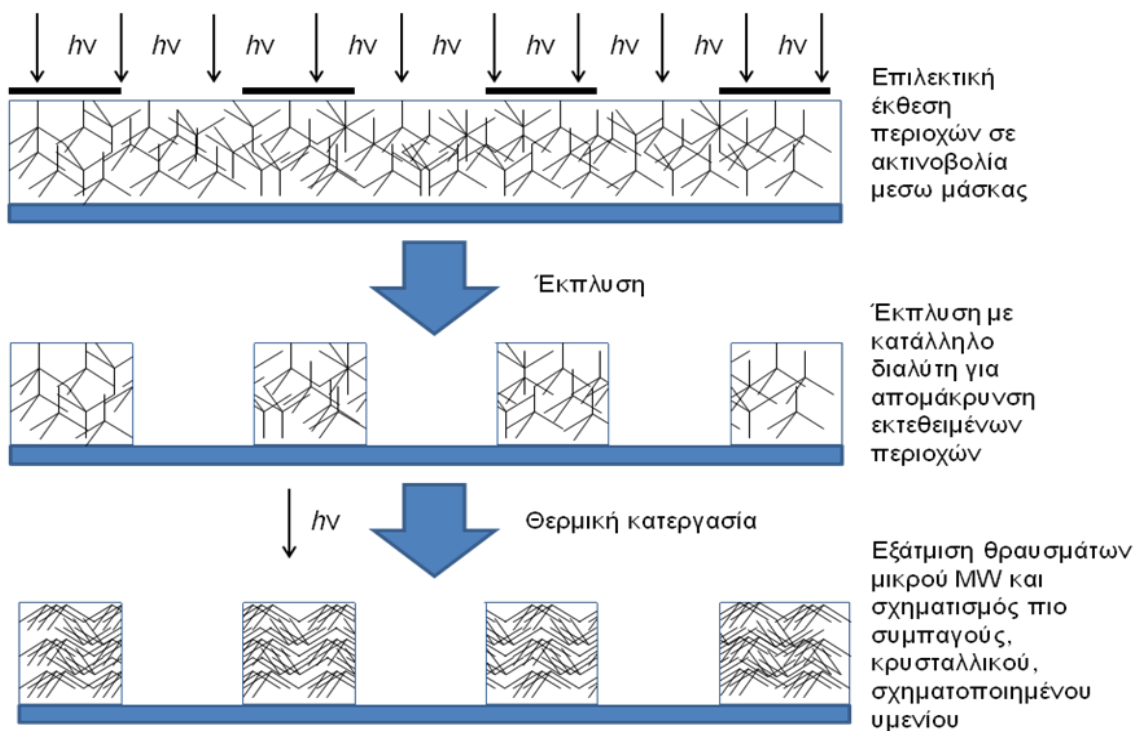
Οι καινούριες αυτές ενώσεις αποτελούν ανθρακενικά παράγωγα, που διακρίνονται για τη σταθερότητά τους έναντι των άλλων πολυαρωματικών, και στα οποία το εργαστήριο ήδη έχει συνθετική εμπειρία. Με αυτόν τον τρόπο επιδιώκουμε να φτιάξουμε υλικά που θα συνδυάζουν τις καλές οπτοηλεκτρικές ιδιότητες του ανθρακενίου, με χαμηλότερο κόστος επεξεργασίας λόγω της βελτιωμένης διαλυτότητας και που ο σχεδιασμός τους αναμένεται να προσφέρει δυνατότητα ελέγχου των ιδιοτήτων και της μορφολογίας των υμενίων (κρυσταλλικά ή άμορφα) μέσω της φωτοχημείας.

Η τάση των ανθρακενικών παραγώγων να κρυσταλλώνουν μπορεί να αντιμετωπιστεί με εισαγωγή στο μόριο μη-επίπεδων ομάδων, όπως είναι οι tert-βουτυλομάδες, ή οι κετάλες, ώστε να γίνει το υλικό άμορφο και άρα πιο ευδιάλυτο στους συνήθως χρησιμοποιούμενους οργανικούς διαλύτες. Είναι επίσης σημαντικό στην περίπτωση των OLED τα υλικά να είναι άμορφα, ώστε να είναι διαυγή και να σχηματίζουν ομοιογενή υμένια χωρίς ελαττώματα. Τα υλικά αυτά αναμένεται να μπορούν επίσης να αντιδράσουν φωτοχημικά, και συγκεκριμένα να σπάσουν σε μικρότερα, κρυσταλλικά τμήματα, μετά από την επίστρωση από διάλυμα, ώστε να αλλάξουν κατά βούληση οι ιδιότητες του υμενίου καθώς και η οργάνωση του υλικού πάνω σε αυτό (**Σχήμα 70**). Η συγκεκριμένη διεργασία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για εφαρμογή σε OFET, όπου απαιτείται κρυσταλλικό και όχι άμορφο υλικό ώστε να είναι μεγάλη η κινητικότητα των φορέων.



**Σχήμα 70.** Σχηματική επίδειξη δυνατότητας για δημιουργία κρυσταλλικότητας στο υμένιο μέσω φωτοχημικής διάσπασης

Ένα παράδειγμα τροποποίησης της μορφολογίας του υμενίου παρουσιάζεται στο παρακάτω **Σχήμα 71**.

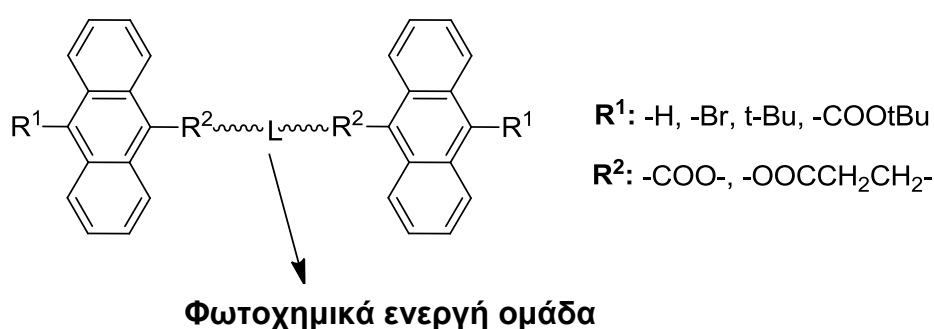


**Σχήμα 71.** Παράδειγμα ελέγχου της μορφολογίας υμενίου

Ο έλεγχος της μορφολογίας του υμενίου, δηλαδή ο σχηματισμός καθορισμένων δομών, είναι επίσης κάτι που μπορεί να επιτευχθεί μέσω της φωτοχημικής διάσπασης επιλεγμένων ομάδων του μορίου μετά από φωτισμό μέσω μάσκας (Σχήμα 71). Τα βήματα που λαμβάνουν χώρα κατά τη διαδικασία περιλαμβάνουν:

- 1) Έκθεση επιλεγμένων περιοχών του υμενίου σε υπεριώδες φως
- 2) Φωτοχημική διάσπαση του υλικού στις εκτεθειμένες περιοχές
- 3) Έκπλυση με κατάλληλο εμφανιστή για την απομάκρυνση των εκτεθειμένων περιοχών που έχουν διασπαστεί σε θραύσματα
- 4) Έκθεση και των υπολοίπων περιοχών, κι ακολούθως θερμική κατεργασία και εξάτμιση των θραυσμάτων μικρού μοριακού βάρους
- 5) Καλύτερη οργάνωση πιο μικρών και πιο επίπεδων θραυσμάτων (που αποτελούν πολυαρωματικά παράγωγα του ανθρακενίου), δημιουργώντας ένα πιο συμπαγές και καλύτερα οργανωμένο υμένιο.

Η μεθοδολογία αποτελείται από τον Σχεδιασμό, την Σύνθεση και την Αξιολόγηση των καινούριων ενώσεων. Στο Σχεδιασμό επιδιώκεται η εισαγωγή υποκαταστατών στην ομάδα του ανθρακενίου, είτε άλλων ομάδων γενικότερα στο μόριο, που θα βελτιώνουν την διαλυτότητα και θα μειώνουν την τάση για κρυστάλλωση, σε συνδυασμό με χρήση κάποιας φωτοχημικά ενεργής ομάδας, που θα επιτρέπει την διάσπαση του μορίου μετά από έκθεση σε υπεριώδες φως (Σχήμα 72).



**Σχήμα 72.** Γενική δομή νέων ενώσεων ανθρακενίου

Για τη Σύνθεση των καινούριων παραγώγων αξιοποιούνται απλές αντιδράσεις σύζευξης όπως για παράδειγμα εστεροποίηση, αλλά και οργανομεταλλικές όπως η Negishi και η Heck. Η σύνθεση είναι επιθυμητό να γίνεται σε λίγα στάδια και οι αντιδράσεις να είναι όσο

το δυνατόν αποδοτικές, ώστε να παραμένει χαμηλό το κόστος παραγωγής και να μπορεί να γίνει σύνθεση σε μεγάλη κλίμακα.

Η Αξιολόγηση, τέλος των καινούριων ενώσεων γίνεται με μελέτη της θερμικής τους σταθερότητας, της ικανότητάς τους να σχηματίζουν ομοιόμορφα υμένια, καθώς και με μελέτη της φωτοχημείας τους μέσα σε υμένιο, μέσω φασματοσκοπίας υπεριώδους- ορατού (UV-Vis spectroscopy).

## Αποτελέσματα και Συζήτηση

### **B. 5. Σχεδιασμός φωτοχημικά διασπώμενων ενώσεων**

Τα δύο βασικά χαρακτηριστικά που ελήφθησαν υπόψη κατά τον σχεδιασμό των καινούριων αυτών ενώσεων είναι η δυνατότητα αλλαγής των φυσικοχημικών ιδιοτήτων (φωτοχημική διάσπαση ένωσης) και των ιδιοτήτων απορρόφησης και εκπομπής (παρακολούθηση αντίδρασης με φασματοσκοπία UV-Vis) μέσω φωτοχημείας, και ο έλεγχος της μορφολογίας του υμενίου. Αυτά μπορούν να επιτευχθούν μέσω της εισαγωγής διαφορετικών υποκαταστατών πάνω στο ανθρακένιο και την επιλογή φωτοευαίσθητων συνδετικών ομάδων.

Επιλέχθηκαν δύο είδη φωτοχημικά ενεργών ομάδων, με βάση την ευκολία της σύνθεσης των τελικά σχεδιασμένων προϊόντων και με βάση τα προϊόντα της φωτοδιάσπασης, όπου επιδιώκεται τα μη απαραίτητα θραύσματα που προκύπτουν από τη φωτοδιάσπαση να είναι πτητικά. Αυτές οι ομάδες είναι οι φωτοχημικά ενεργοί εστέρες και οι φωτοχημικά ενεργές κετάλες.

Από τη σύνθεση μικρών οργανικών μορίων, παραγώγων του ανθρακενίου, που έχουν συντεθεί παλαιότερα στο εργαστήριο ως μοριακά υλικά για χρήση στην λιθογραφία, έχουν προκύψει διάφορα συμπεράσματα για τη συσχέτιση της δομής τους με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Τα πιο σημαντικά είναι η παρουσία ασύμμετρων κέντρων άνθρακα που αποτρέπουν την κρυστάλλωση και καθιστούν το μόριο άμορφο, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την διαλυτότητα, και το μέγεθος του μορίου που αυξανόμενο αποτρέπει την εξάχνωση και βελτιώνει την θερμική σταθερότητα.

Έτσι, οι σχεδιασμένες ενώσεις είναι επιθυμητό να περιλαμβάνουν περισσότερες από μία ομάδες ανθρακενίου, για αύξηση του μοριακού βάρους και μείωση του φαινομένου της εξάχνωσης, ενδεχομένως και βελτίωση του φθορισμού της ένωσης. Παράλληλα υποκατάσταση πάνω στο ανθρακένιο, για παράδειγμα με *tert-butyl*, καθιστά το μόριο μη επίπεδο. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται και η τάση του υλικού για κρυστάλλωση. Στις ενώσεις που σχεδιάστηκαν με φωτοχημικά ενεργές κετάλες, η παρουσία την ομάδα της κετάλης ήδη από μόνη της περιλαμβάνει έναν τετραεδρικό άνθρακα, οπότε ολόκληρο το μόριο καθίσταται μη-επίπεδο και το υλικό που προκύπτει είναι άμορφο.

Συμπερασματικά, με αυτόν τον τρόπο, σχεδιάστηκαν ενώσεις οι οποίες στοχεύουν στα εξής χαρακτηριστικά:

- Αποτελούνται από κατάλληλα υποκατεστημένες ομάδες ανθρακενίου που συνδέονται μέσω φωτοχημικά ενεργών ομάδων

- Αποτελούν ουσιαστικά μια πρόδρομη μορφή υλικού ώστε να είναι κατεργάσιμο σε διάλυμα και σχηματίζουν ομοιογενή υμένια
- Έχουν την δυνατότητα να σχηματίσουν δομές λιθογραφίας με έκθεση σε ακτινοβολία UV, διάσπαση και εμφάνιση σε κατάλληλο διαλύτη
- Σχηματίζουν κρυσταλλικές δομές, μετά την επίστρωση από διάλυμα, με έκθεση σε ακτινοβολία UV και διάσπαση σε μικρότερα τμήματα
- Τα πολυαρωματικά κρυσταλλικά τμήματα που περιλαμβάνουν, πακετάρονται κοντά το ένα στο άλλο ώστε να προκύψει συσσώρευση π-δεσμών που επιτρέπει την εύκολη μεταφορά των φορτίων

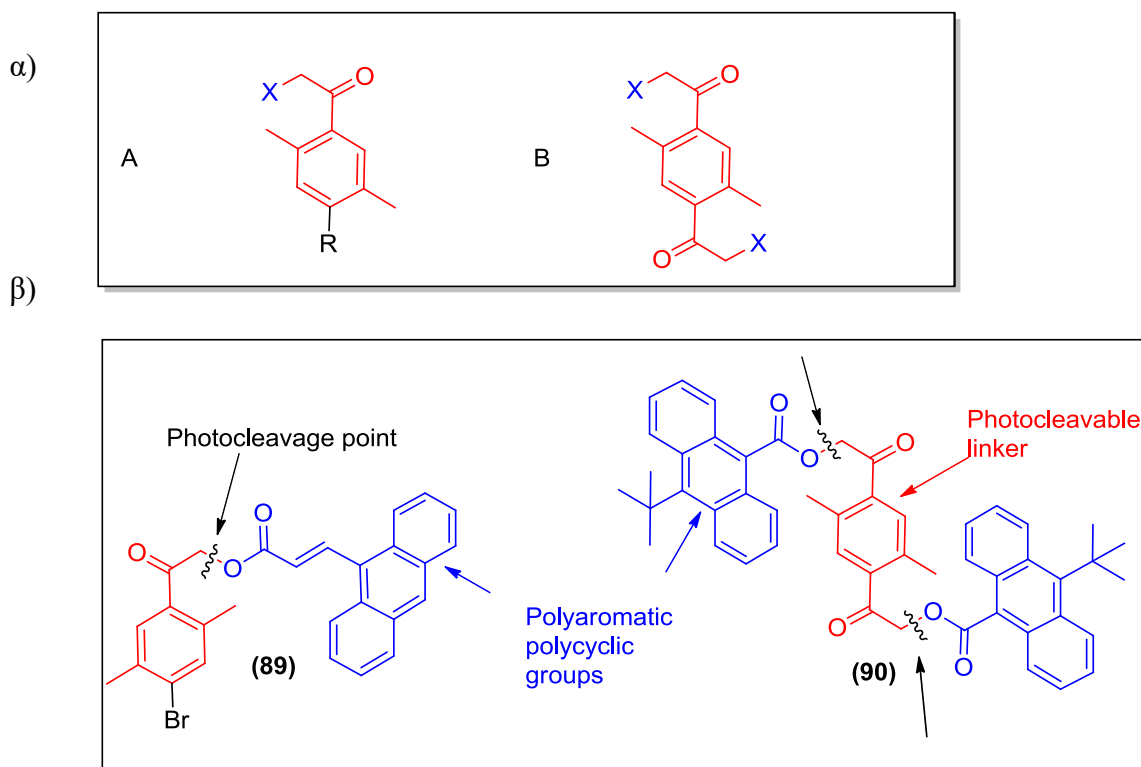
### **B.5.1. Σχεδιασμός ανθρακενικών παραγώγων με φωτοχημικά ενεργούς εστέρες**

Οι ενώσεις που σχεδιάστηκαν στην κατηγορία των εστέρων αποτελούνται από τα εξής βασικά μέρη (**Σχήμα 73α**):

1. φωτοευαίσθητη συνδετική αλυσίδα ή αλυσίδες βενζοϊκού εστέρα
2. μία ή περισσότερες πολυαρωματικές ομάδες, παράγωγα του ανθρακενίου

Ενώ βασική προϋπόθεση είναι να μπορεί το υλικό να κατεργαστεί σε διάλυμα, μετά από την δημιουργία υμενίου, οι φωτοδιασπώμενες αλυσίδες είναι επιθυμητό να σπάσουν με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία ώστε με ήπια θερμική κατεργασία το υλικό να πάρει κρυσταλλική μορφή.

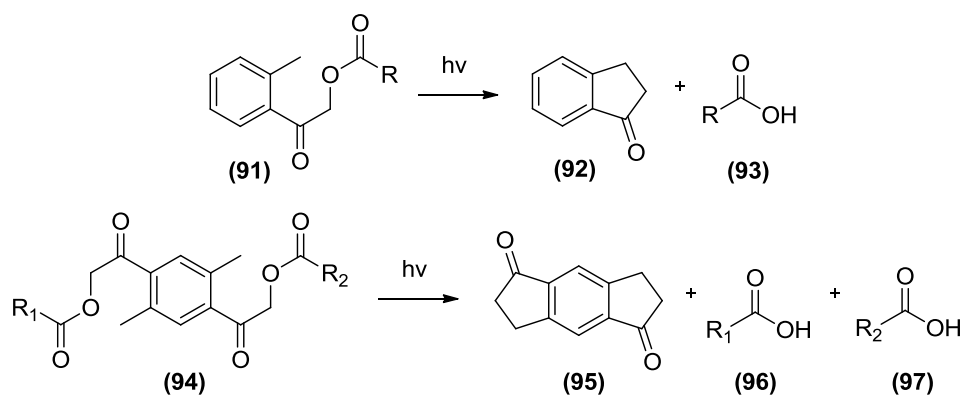
Ένα απλό παράδειγμα σχεδιασμένης ένωσης φαίνεται στο ακόλουθο **Σχήμα 73β**. Οι ενώσεις μπορούν να είναι της μορφής A ή B, όπου X μια πολυαρωματική ομάδα με ανθρακένιο (με μπλε χρώμα), όπως αυτή του **Σχήματος 73β**. Με κόκκινο σημειώνονται οι φωτοδιασπώμενες αλυσίδες, ενώ με τα μαύρα βελάκια υποδεικνύονται τα σημεία διάσπασης της αλυσίδας:



**Σχήμα 73.** α) Γενική δομή β) Παραδείγματα σχεδιασμένων φωτοχημικά ενεργών εστέρων

Με αυτόν τον τρόπο, ενώνονται περισσότερες από μία πολυκυκλικές ομάδες μέσω φωτοδιασπώμενων συνδετικών αλυσίδων, οι οποίες όταν σπάσουν φωτοχημικά θα δώσουν σε κομμάτια τις πολυκυκλικές ομάδες και το ακόλουθο προϊόν της φωτοχημικής αντίδρασης της συνδετικής αλυσίδας (**Σχήμα 74**).<sup>97,98</sup>

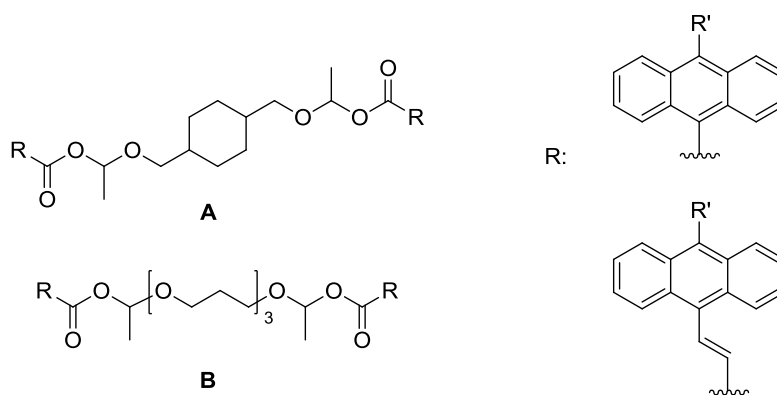
Ο βενζοϊκός εστέρας (**91**) με ακτινοβολία UV διασπάται στο αντίστοιχο οξύ (**93**) και την ένωση (**92**) ως κύριο παραπροϊόν. Αντίστοιχα, ο διυποκατεστημένος βενζυλεστέρας (**94**), μετά από διάσπαση δίνει δύο μόρια οξέος και το κυκλοποιημένο παραπροϊόν (**95**). Οι διεργασίες και οι φωτοχημικές αντιδράσεις που αναμένεται να πραγματοποιηθούν στις σχεδιασμένες ενώσεις λαμβάνουν χώρα σε υμένιο, οπότε το κυκλοποιημένο παραπροϊόν θα μπορεί εύκολα να απομακρυνθεί με ήπια θέρμανση. Το οξύ που αναμένεται να αποτελέσει το βασικό υλικό του υμενίου αποτελεί παράγωγο του ανθρακενίου και, μετά τη σχάση, αναμένεται να σχηματίσει ένα κρυσταλλικό, πλέον, υμένιο.



**Σχήμα 74.** Φωτοχημική αντίδραση του εστέρα

### B.5.2. Σχεδιασμός ανθρακενικών παραγώγων με φωτοχημικά ενεργές κετάλες

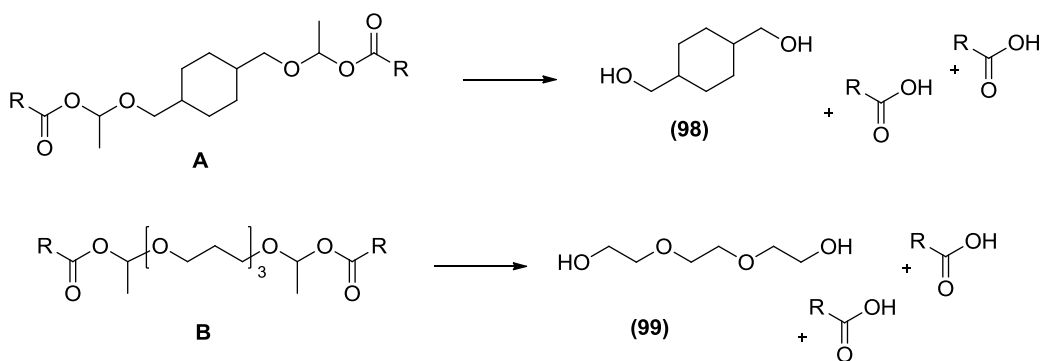
Στην περίπτωση των φωτοχημικά ενεργών κεταλών, οι ενώσεις που σχεδιάστηκαν αποτελούνται από μια φωτοευαίσθητη συνδετική αλυσίδα, πάνω στην οποία συνδέονται αντιστρεπτά δύο πολυαρωματικές ομάδες R, μέσω κεταλών. Παραδείγματα γενικής δομής των κεταλών που συντέθηκαν φαίνονται στο παρακάτω **Σχήμα 75**, όπου οι ομάδες R είναι υποκατεστημένες ομάδες ανθρακενίου.



**Σχήμα 75.** Γενική δομή σχεδιασμένων κεταλών

Η φωτοχημική αντίδραση αυτών των μορίων αναμένεται να οδηγήσει στα προϊόντα που φαίνονται παρακάτω (**Σχήμα 76**): μια διόλη και δύο μόρια οξέος. Κατά την επεξεργασία των ενώσεων στο υμένιο, μας ενδιαφέρει η παραγωγή των μορίων του οξέος, ώστε το υμένιο να μετατραπεί από άμορφο σε κρυσταλλικό, και με πιο συμπαγή τακτοποίηση των μορίων, όπως περιγράφηκε στο **Σχήμα 70**.



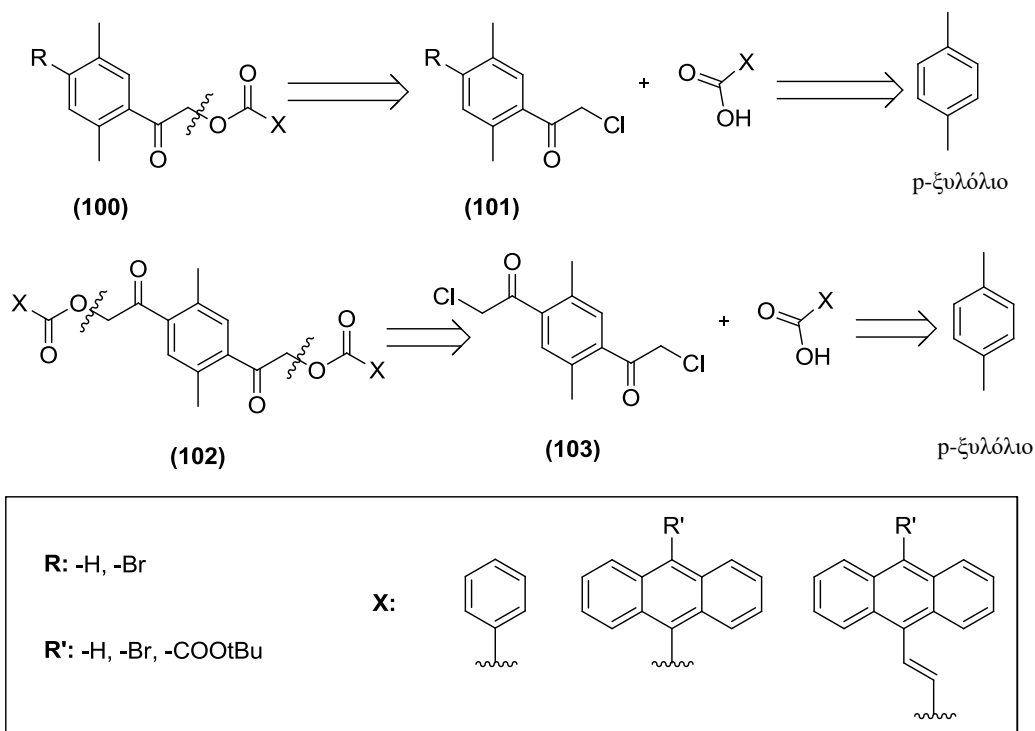


**Σχήμα 76.** Φωτοχημική διάσπαση σχεδιασμένων κεταλών

## B.6. Σύνθεση φωτοευαίσθητων ανθρακενικών παραγώγων

### B.6.1. Σύνθεση ενώσεων με φωτοχημικά ενεργούς εστέρες

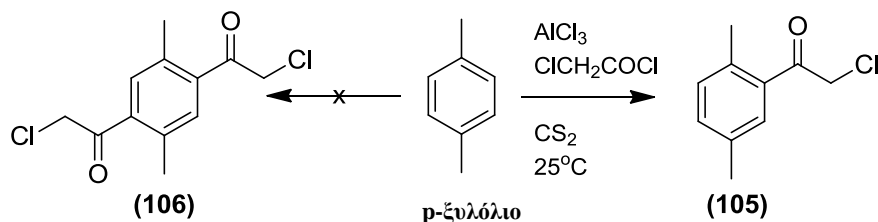
Για τη σύνθεση των μονοεστέρων και των διεστέρων του **Σχήματος 73a**, προκύπτει η παρακάτω ρετροσυνθετική ανάλυση (**Σχήμα 77**). Οι μονοεστέρες (**100**) αναμένεται να προκύψουν από σύζευξη κατάλληλου οξέος με το χλωρίδιο (**101**), το οποίο αποτελεί το βασικό κοινό ενδιάμεσο για την σύνθεση μιας μεγάλης ποικιλίας φωτοχημικά ενεργών προϊόντων. Οι διεστέρες (**102**) αντίστοιχα, αναμένεται να προκύψουν από σύζευξη του διχλωριδίου (**103**) με κατάλληλο οξύ. Τα χλωρίδια (**101**) και (**103**), αναμένεται να προκύψουν και τα δύο από το p-ξυλόλιο.



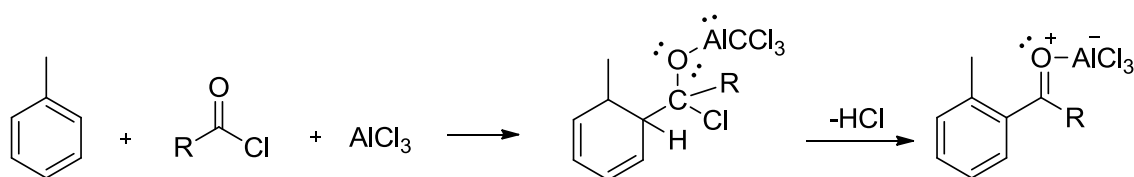
**Σχήμα 77.** Ρετροσυνθετικό σχήμα σύνθεσης φωτοχημικά ενεργών εστέρων

Με βάση το ρετροσυνθετικό σχήμα, η σύνθεση του μονοχλωριδίου και του διχλωριδίου καθώς και η μετέπειτα σύζευξή τους με διαφορετικά καρβοξυλικά οξέα, αναμένεται να οδηγήσει σε μια ποικιλία ενώσεων με τις επιθυμητές ιδιότητες.

Το ξυλόλιο, όπως είναι αναμενόμενο λόγω της απενεργοποίησης του δακτυλίου από την προσθήκη του πρώτου ακυλο-υποκαταστάτη, με απ'ευθείας αλκυλίωση Friedel Crafts με τριχλωριούχο αργίλιο δίνει ως μοναδικό προϊόν την ένωση **(105)** (**Σχήμα 78**), ακόμα και σε συνθήκες χωρίς άλλο διαλύτη εκτός του ξυλολίου, θέρμανση στους 180°C ή θέρμανση με μικροκύματα.

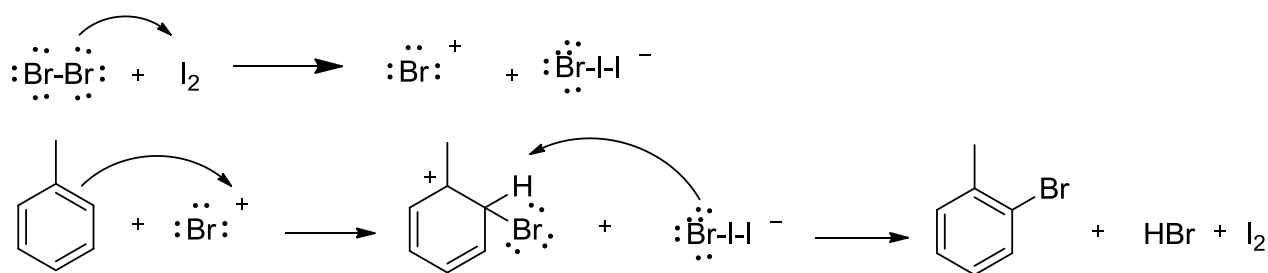


**Σχήμα 78.** Ακυλίωση Friedel Crafts στο p-ξυλόλιο



**Σχήμα 79.** Μηχανισμός αντίδρασης Friedel Crafts<sup>99a</sup>

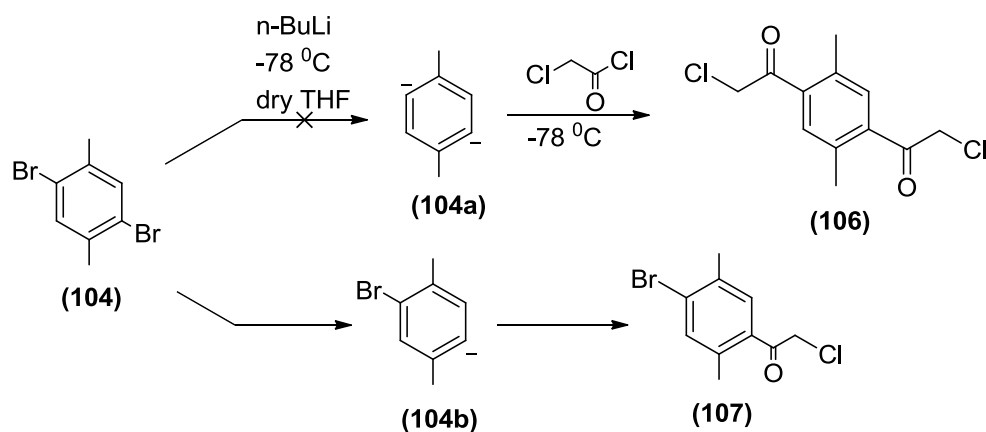
Για τη σύνθεση του χλωριδίου **(103)** του **Σχήματος 77**, πραγματοποιήθηκε αρχικά βρωμίωση του p-ξυλολίου, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα σύνθεσης πρώτων υλών (**Σχήμα 129**).<sup>99b</sup> Ο μηχανισμός βρωμίωσης του p-ξυλολίου είναι αντίστοιχος με αυτόν της βρωμίωσης του τολουολίου, που φαίνεται στο παρακάτω **Σχήμα 80**.<sup>99a</sup>



**Σχήμα 80.** Μηχανισμός βρωμίωσης τολουολίου

Η βρωμίωση στο τολουόλιο γίνεται σε όρθο, μέτα και πάρα θέση (**Σχήμα 80**), με κυρίαρχες την όρθο και πάρα θέση διότι το μεθύλιο είναι όρθο και πάρα κατευθυντής. Στην περίπτωση του ξυλολίου που υπάρχουν δύο μεθύλια, η υποκατάσταση γίνεται μόνο σε όρθο θέση ως προς το καθένα από τα δύο μεθύλια.

Για τη σύνθεση του διχλωριδίου (**106**), δοκιμάστηκε η δημιουργία του διανιόντος του διβρωμιδίου (**104**) (**Σχήμα 81**) με  $n\text{-BuLi}$ , ώστε να γίνει στη συνέχεια σύζευξη με χλωροακετυλοχλωρίδιο. Η απομόνωση όμως του προϊόντος (**107**) της αντίδρασης έδειξε ότι έγινε υποκατάσταση μόνο του ενός βρωμίου.



**Σχήμα 81.** Δημιουργία ανιόντος με  $n\text{-BuLi}$  και σύζευξη με χλωροακετυλο χλωρίδιο

Ενώ στη βιβλιογραφία υπάρχουν παραδείγματα όπου με  $n\text{-βουτυλολίθιο}$  γίνεται το διανιόν του διβρωμιδίου, ακόμα και τριπλό ανιόν τριβρωμιδίου,<sup>100,101,102</sup> σε καμία από τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν δεν απομονώθηκε το διυποκατεστημένο προϊόν (**106**). Οι συνθήκες που δοκιμάστηκαν για την δημιουργία του διανιόντος φαίνονται στον **Πίνακα 12**.

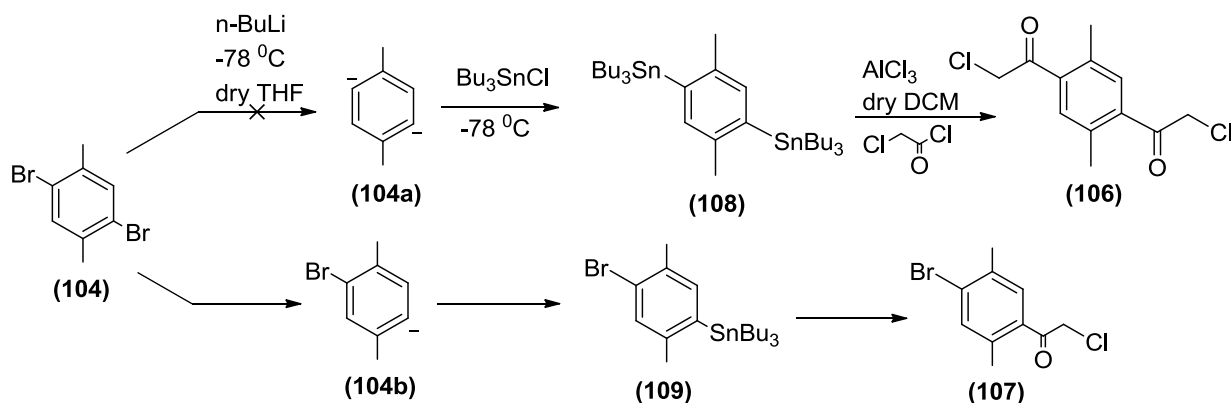
**Πίνακας 12.** Συνθήκες αντίδρασης για δημιουργία διανιόντος του διβρωμιδίου

α/α δοκιμής	Βάση	Ισοδύναμα Βάσης και χλωριδίου	Θερμοκρασία για ανιόν (°C)	Χρόνος για ανιόν (min)	Ακυλο-χλωρίδιο/θερμοκρασία προσθήκης	Χρόνος αντίδρασης (h)
1	n-BuLi	2	-40	5	CH <sub>3</sub> COCl/ -78	0.5
2	n-BuLi	2.2	-78 έως -10	60	CH <sub>3</sub> COCl/ -78	8
3	n-BuLi	3.5	-78 έως 0	60	CH <sub>3</sub> COCl/ -78	8
4	n-BuLi	3.5	-78 έως -40	10	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	0.25
5	n-BuLi	2.1	-78	30	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	8
6	n-BuLi	3.5	-78	30	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	8
7	n-BuLi	2.1	-78 έως 25	30	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	0.2
8	n-BuLi	1.3	-78 έως 0	120	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	0.2
9	n-BuLi	3	-78 έως 0	120	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	0.2
10	n-BuLi	2.1	-78	30	Bu <sub>3</sub> SnCl/ -78	16
11	n-BuLi	1.05	-78	10	ClCH <sub>2</sub> COCl/ -78	0.2

Στις περιπτώσεις 7, 8, 10 και 11, απομονώθηκε η ένωση (**107**), το μονοϋποκατεστημένο δηλαδή, προϊόν. Δοκιμάστηκε επίσης tert-βουτυλολίθιο αντί για n-βουτυλολίθιο<sup>104</sup> για το σχηματισμό του διανιόντος, χωρίς να απομονωθεί όμως πάλι το διυποκατεστημένο προϊόν (**106**).

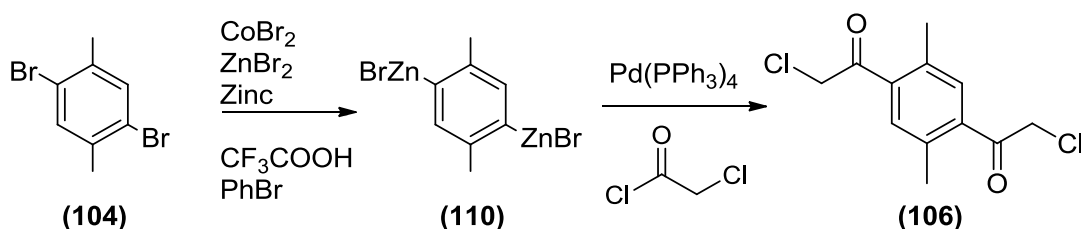
Παρόμοιες απόπειρες έγιναν με χρήση χλωριούχου τριβουτυλοκασσίτερου (Σχήμα 82),<sup>103</sup> μετά την απομόνωση του προϊόντος της Friedel Crafts διαπιστώθηκε ότι πάλι πήραμε το μονοϋποκατεστημένο προϊόν (107), που σημαίνει ότι δεν καταφέραμε να κάνουμε το διανιόν (104a) και άρα ούτε το δικασσιτερικό παράγωγο (108) (Σχήμα 82).

Καθ'ότι το διανιόν, όταν σχηματιστεί, είναι εξαιρετικά ευαίσθητο σε οξύ, αν το χλωροακετυλοχλωρίδιο περιέχει έστω και ίχνη οξέος, το προϊόν της αντίδρασης του Σχήματος 81 θα είναι το ξυλόλιο, το οποίο δεν θα μπορούσαμε να απομονώσουμε με την χρωματογραφία. Γι' αυτό το λόγο παρασκευάστηκε διάλυμα χλωροακετυλοχλωριδίου σε άνυδρο THF το οποίο αναδεύτηκε για 30 λεπτά με στερεό Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ώστε να εξουδετερωθούν τυχόν όξινα κατάλοιπα, και μετά προστέθηκε στην αντίδραση με μεταφορά της υγρής μόνο φάσης. Παρόλ'αυτά δεν φάνηκε να αλλάζει κάτι στα προϊόντα της αντίδρασης.



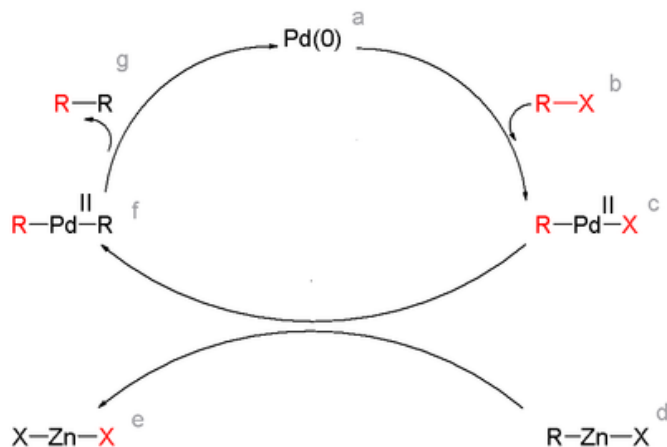
Σχήμα 82. Πορεία με  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{AlCl}_3$  και  $\text{ClCOCH}_2\text{Cl}$

Καθ'ότι ο σχηματισμός του διανιόντος (104a) από το διβρωμίδιο (104) δεν κατέστη δυνατός, μελετήθηκε η σύνθεση του διχλωριδίου (106) μέσω αντίδρασης Negishi, όπως φαίνεται στο Σχήμα 83.



Σχήμα 83. Σχηματισμός του διχλωριδίου (106) μέσω αντίδρασης Negishi

Αρχικά, από το διβρωμίδιο (**104**), δημιουργείται το οργανοψευδαργυρικό ενδιάμεσο (**110**), το οποίο στη συνέχεια αναμένεται να συζευχθεί με το χλωροακετυλοχλωρίδιο με χρήση καταλύτη παλλαδίου, ώστε να προκύψει το διακυλιωμένο παράγωγο (**106**). Γενικά, η αντίδραση Negishi είναι μια οργανική αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης στην οποία συμμετέχουν μια οργανοψευδαργυρική ένωση, ένα αλογονίδιο και καταλύτης τετρακίς(τριφαινυλοφωσφίνο)παλλάδιο(0) ή καταλύτης νικελίου. Έτσι δημιουργείται ένας νέος δεσμός άνθρακα-άνθρακα. Η αντίδραση χρησιμοποιείται για τη σύνθεση υποκατεστημένων παραγώγων αρωματικών ενώσεων, όπως του βενζολίου, του τολουολίου και του ξυλολίου.



**Σχήμα 84.** Μηχανισμός αντίδρασης Negishi

Ο μηχανισμός της αντίδρασης (**Σχήμα 84**) εικάζεται ότι προχωράει μέσω καταλυτικού κύκλου του παλλαδίου, όπου το παλλάδιο ξεκινάει από παλλάδιο (0) κι ακολούθως, σε στάδιο οξειδωτικής προσθήκης που περιλαμβάνει το οργανο-αλογονίδιο, οξειδώνεται σε παλλάδιο (II). Ο μηχανισμός της αντίδρασης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως όσον αφορά το σύμπλεγμα του οργανοαλογονιδίου με το παλλάδιο που δημιουργείται.

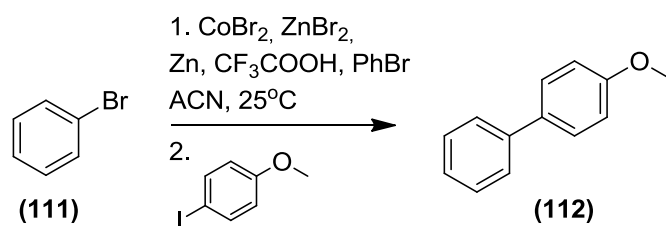
Στη συνέχεια, ακολουθεί το στάδιο της τρανσμεταλλίωσης, όπου το οργανοψευδαργυρικό αντιδραστήριο ανταλλάσσει τον οργανικό υποκαταστάτη του με το αλογόνο του συμπλόκου του παλλαδίου (II), δημιουργώντας ένα καινούριο σύμπλοκο παλλαδίου κι ένα άλας ψευδαργύρου-αλογόνου. Αυτό είναι και το στάδιο που καθορίζει την ταχύτητα της αντίδρασης.

Το τελευταίο βήμα της αντίδρασης Negishi αποτελεί μια αναγωγική απόσπαση, απ'το οποίο προκύπτει το τελικό οργανικό προϊόν και αναγεννά τον καταλύτη παλλαδίου (0).

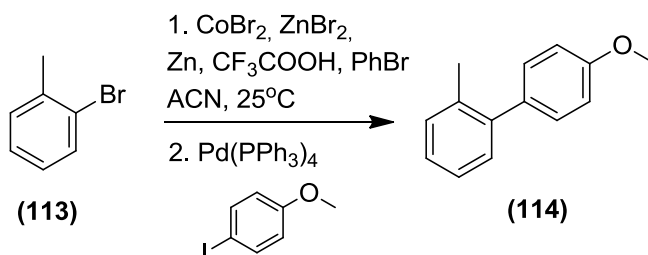
Ο σχηματισμός της οργανοψευδαργυρικής ένωσης δοκιμάστηκε να γίνει με τις εξής μεθόδους: Αρχικά δοκιμάστηκε η ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου με αραιό υδροχλώριο 5%,<sup>105</sup> και ακολούθησε ξήρανση του ενεργοποιημένου ψευδαργύρου και προσθήκη του σε

διάλυμα διβρωμιδίου και θέρμανση στους 100°C, για τον σχηματισμό της αντίστοιχης βρωμοψευδαργυρικής ένωσης. Μια άλλη μέθοδος ήταν η ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου με προσθήκη I<sub>2</sub> σε άνυδρο DMA<sup>106</sup> και ακολούθως προσθήκη του διβρωμιδίου και θέρμανση στους 80°C, για τον σχηματισμό βρωμοψευδαργυρικής ένωσης. Μια τρίτη μέθοδος που δοκιμάστηκε είναι η ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου σε 1,2-διβρωμοαιθάνιο σε άνυδρο THF και θέρμανση στους 100°C<sup>107</sup>, με ακόλουθη προσθήκη τριμεθυλοσιλυλο-χλωριδίου και έπειτα του διβρωμιδίου, για τον σχηματισμό βρωμοψευδαργυρικής ένωσης. Η μέθοδος με χρήση ναφθαλενίου και λιθίου σε THF με χρήση υπερήχων,<sup>108</sup> δοκιμάστηκε για την ενεργοποίηση ψευδαργύρου από χλωριούχο ψευδάργυρο και σχηματισμό ιωδοψευδαργυρικής ένωσης. Μια πέμπτη μέθοδος που δοκιμάστηκε για την ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου είναι με βρωμιούχο κοβάλτιο, αλλυλοχλωρίδιο και τριφθοροξικό οξύ<sup>109</sup> και ακολούθως προσθήκη του διβρωμιδίου για τον σχηματισμό βρωμοψευδαργυρικής ένωσης. Τέλος, η μέθοδος η οποία τελικά χρησιμοποιήθηκε, είναι η ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου με βρωμιούχο κοβάλτιο, βρωμοβενζόλιο και τριφθοροξικό οξύ σε άνυδρο ακετονιτρίλιο.<sup>110</sup> Ακολούθως η σύζευξη των οργανοψευδαργυρικών ενώσεων με κάποιο καρβονυλοχλωρίδιο, έγινε σε όλες τις περιπτώσεις με καταλύτη παλλαδίου ή νικελίου.

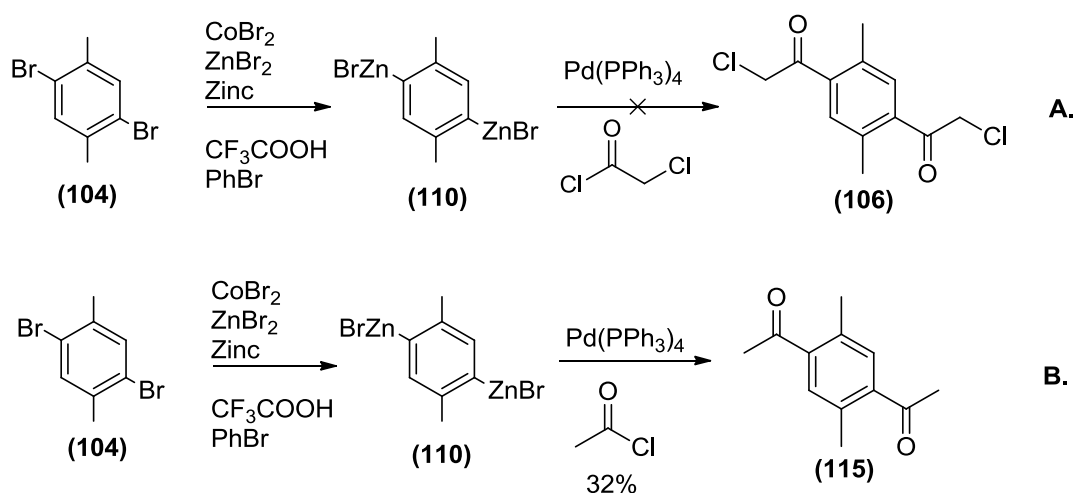
Οι αντιδράσεις Negishi που ήταν επιτυχείς, πραγματοποιήθηκαν με ενεργοποίηση σκόνης ψευδαργύρου με τον τελευταίο τρόπο που αναφέρθηκε (**Σχήματα 85, 86, 87**).<sup>110</sup> Στα **Σχήματα 85** και **86**, φαίνεται ο σχηματισμός και η σύζευξη των βρωμιδίων (**111**) και (**113**) με την 4-ιωδοανισόλη, ενώ επιτυχής ήταν και η σύζευξη της οργανοψευδαργυρικής ένωσης (**110**) με ακετυλοχλωρίδιο (α=32%) (**Σχήμα 87B**).



**Σχήμα 85.** Σύζευξη Negishi του βρωμοβενζολίου (**111**) με την 4-ιωδοανισόλη



**Σχήμα 86.** Σύζευξη Negishi του 2-βρωμοτολουολίου με την 4-ιωδοανισόλη

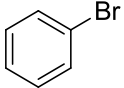
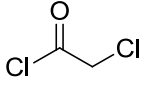
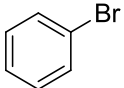
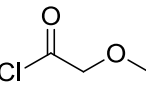
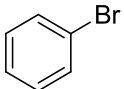
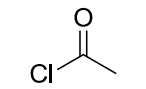
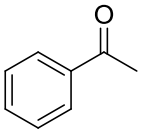
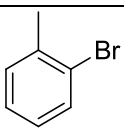
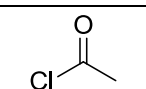
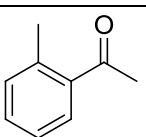
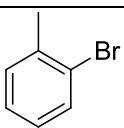
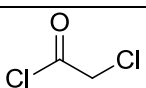
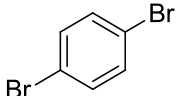
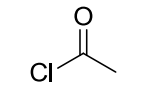
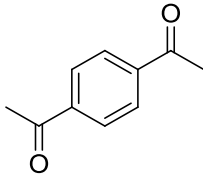


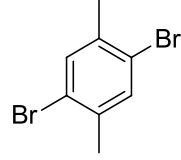
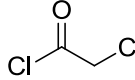
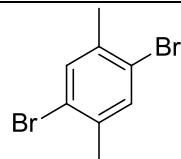
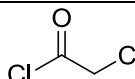
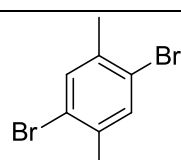
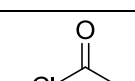
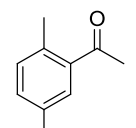
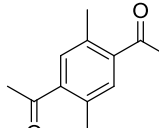
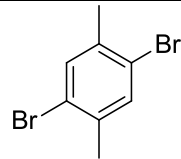
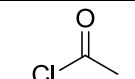
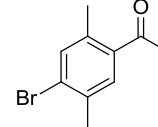
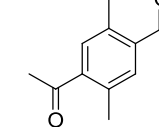
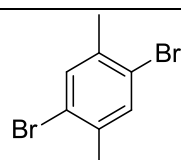
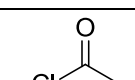
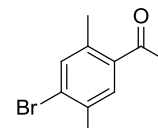
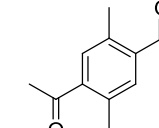
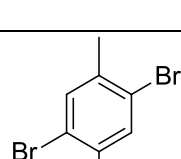
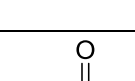
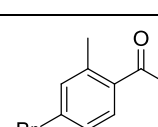
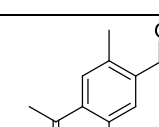
**Σχήμα 87.** Σύζευξη Negishi του 2,5- διβρωμοξυλολίου (**104**) με χλωροακετυλοχλωρίδιο (A) και με ακετυλοχλωρίδιο (B)

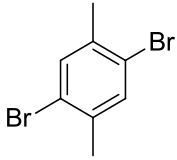

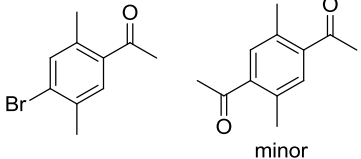
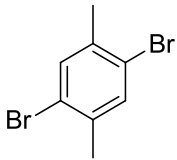

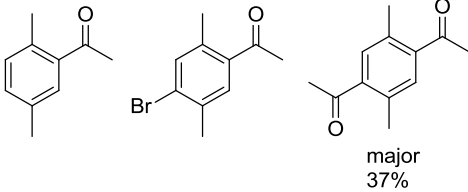
Επιλέχθηκε να γίνεται ο σχηματισμός της οργανοψευδαργυρικής ένωσης με βρωμιούχο κοβάλτιο, φαινυλοβρωμίδιο και τριφθοροξικό οξύ γιατί μας έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα. Επιπλέον, πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η *in situ* αντίδραση του ενδιάμεσου οργανοψευδαργυρικού βρωμιδίου (**110**) με το ακετυλοχλωρίδιο, γεγονός που ευνοεί τον αποκλεισμό της υγρασίας και του οξυγόνου της ατμόσφαιρας. Στον **Πίνακα 13** που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι δοκιμές που έγιναν για το σχηματισμό και τη σύζευξη της βρωμοψευδαργυρικής ένωσης με ακυλοχλωρίδιο. Στην περίπτωση του χλωροακετυλοχλωριδίου (**Σχήμα 87A**) καμία προσπάθεια σύζευξης δεν ήταν επιτυχής.



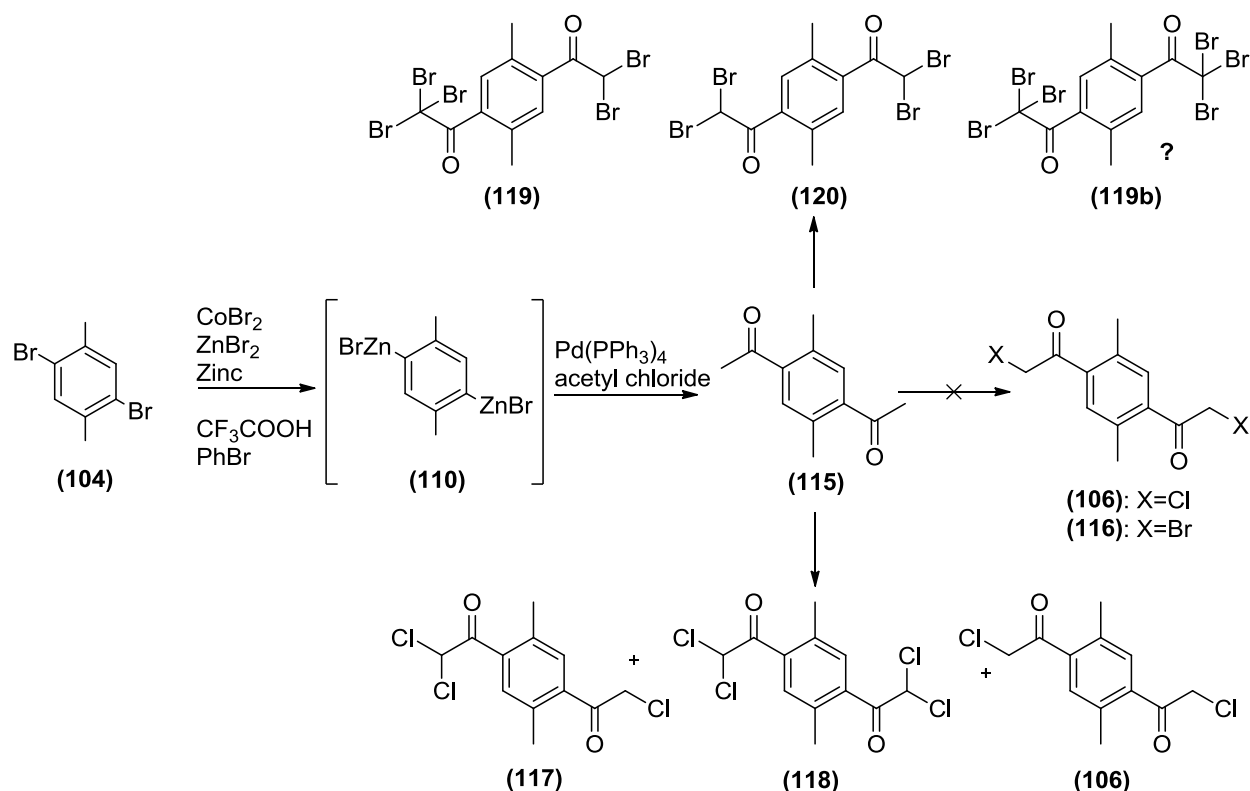
Πίνακας 13. Σχηματισμός οργανοψευδαργυρικής ένωσης και σύζευξη με ακυλοχλωρίδιο

α/α	Αλογονίδιο	Ακυλο- χλωρίδιο	Ισοδύναμα χλωριδίου (eq)/ Θερμοκρασία προσθήκης (°C)	V <sub>δ/τη</sub> ανά mmol αλογονιδίου (mL)	t σχηματ οργ/ψευδ. / T σχημ. (°C)	Χρόνος αντίδρασης Σύζευξης (στους 25°C)	Προϊόν
1			1/ 25	1.3	30 min/ 25	2h	-
2			1/ 25	1.3	30 min/ 25	2h	-
3			1/ 25	1.3	30 min/ 25	2h	
4			1/ 25	1.3	30 min/ 25	2h	
5			1/ 25	1.3	30 min/ 25	2h	-
6			3/ 25	1.3	30 min/ 25	12h	

7			3/ 25	1.3	12h/ 25	12h	-
8			3/ 25	1.3	12h/ 80	12h	-
9			4/ 25	1.3	60 min/ 25	12h	  6%
10			4/ 25	1.3	90 min/ 25	24h	 
11			4/ 25	1.3	12h/ 25	12h	  minor
12			4/ 25	1.3	90min/ 80	12h	  minor

13			4/ 25	1.3	4h/ 80	48h	
14			4/ 0	1.3	90min/ 80	12h	

Η πορεία που ακολουθήθηκε, τελικά, για την σύνθεση του διχλωριδίου (**106**), φαίνεται παρακάτω στο **Σχήμα 88**.

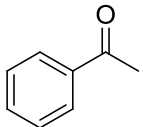
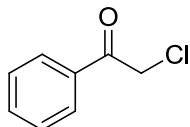
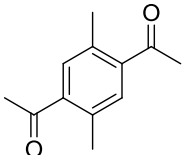
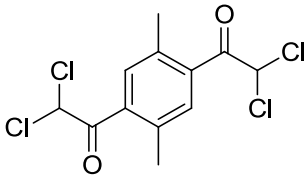
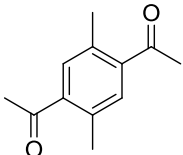
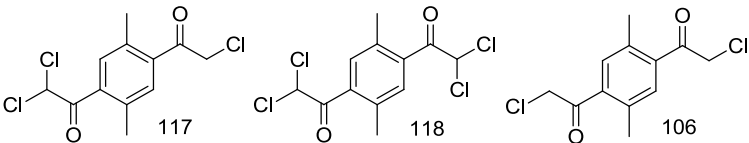
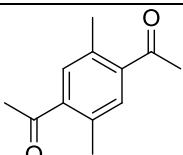
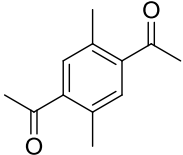
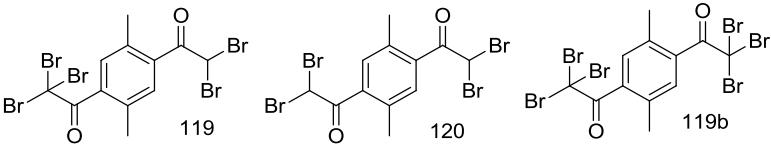


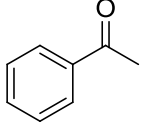
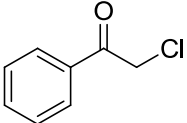
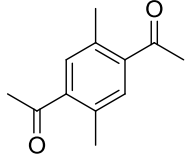
**Σχήμα 88.** Προσέγγιση Negishi

Για τη σύνθεση του διχλωριδίου (**106**), πραγματοποιήθηκε αρχικά ο σχηματισμός του ενδιάμεσου οργανοψευδαργυρικού βρωμιδίου (**110**) και η σύζευξή του με το ακετυλοχλωρίδιο, με τη βοήθεια καταλύτη παλλαδίου, προς το διακετυλοπαράγωγο (**115**). Ακολούθησε μια σειρά από δοκιμές χλωρίωσης του τελευταίου με σκοπό τον έλεγχο της προόδου της αντίδρασης προς το επιθυμητό προϊόν (**Πίνακας 14**).

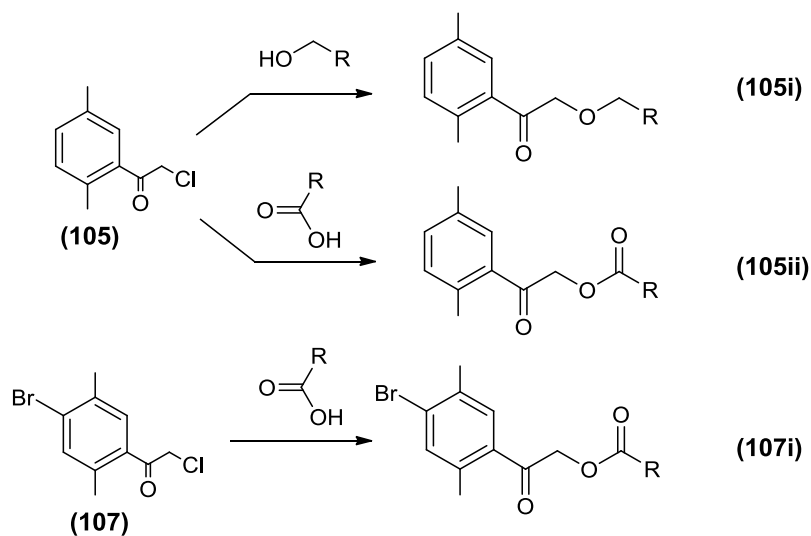
Ενώ στις δοκιμές χλωρίωσης της ακετοφαινόνης απομονώθηκε η χλωροακετοφαινόνη (γραμμή 1 του **Πίνακα 14**), στις αντιδράσεις χλωρίωσης ή βρωμίωσης του διακετυλιωμένου παραγώγου (**115**) προέκυψαν μίγματα πολυ-υποκατεστημένων ενώσεων, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 14**. Η αντίδραση με N-χλωροηλεκτριμίδιο στους  $80^\circ\text{C}$  έδωσε τα προϊόντα της γραμμής 3 του Πίνακα, όπου το επιθυμητό προϊόν εντοπίστηκε σε μικρές ποσότητες. Από τις δοκιμές προκύπτει το συμπέρασμα ότι η αντίδραση διχλωρίωσης της ένωσης (**115**) του **Σχήματος 88** δεν μπορεί να ελεγχθεί, καθώς φαίνεται ότι ευνοείται σημαντικά η εισαγωγή δεύτερης ομάδας χλωρίου στο αρχικά σχηματιζόμενο διχλωροπαράγωγο (**106**). Παρόμοια αποτελέσματα πήραμε και με α-βρωμίωση με  $\text{Br}_2$  αντί για α-χλωρίωση (ενώσεις (**119**), (**120**), (**119b**), (**Σχήμα 88**)).

Πίνακας 14. Δοκιμές χλωρίωσης/βρωμίωσης ακετυλο παραγώγων

a/a	Ένωση	Αντιδραστήριο Αλογόνωσης/ Ισοδύναμα (eq)	Διαλύτης/ Θερμοκρασία (°C)	Χρόνος αντίδρασης	Προϊόν
1		NCS/ 1	Ακετονιτρίλιο/ 80	12h	 106a
2		NCS/ 2.2	Ακετονιτρίλιο/ 80	12h	 κύριο προϊόν 93%
3		NCS/ 2.2	Ακετονιτρίλιο/ 80	48h	 117 118 106
4		Br <sub>2</sub> / 2.5	Διοξάνιο/ 25	2h	-
5		Br <sub>2</sub> / 4	Διοξάνιο/ 40	12h	 119 120 119b

6		$\text{NH}_4\text{Cl}/$ 2	Μεθανόλη/ 25	12h	
7		$\text{NH}_4\text{Cl}/$ 4	Μεθανόλη/ 25	4h	<b>Μίγμα τουλάχιστον 3 προϊόντων</b>

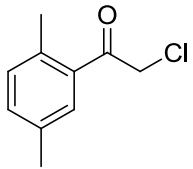
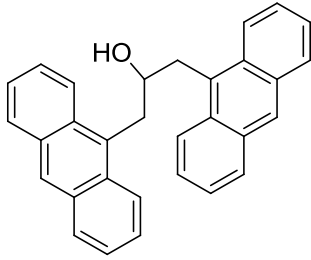
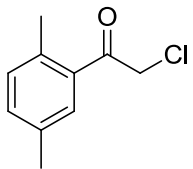
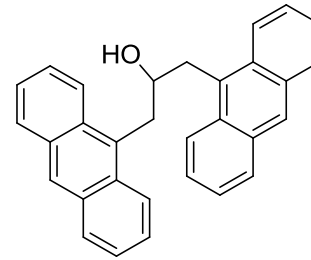
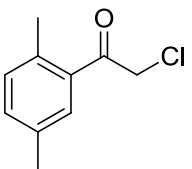
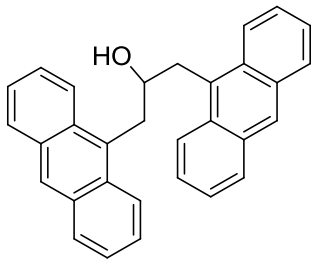
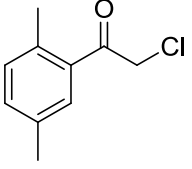
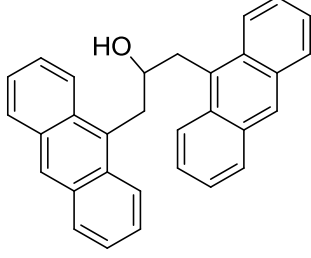
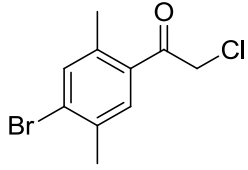
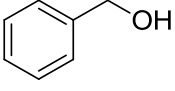
Παράλληλα με τις προσπάθειες για την σύνθεση του διχλωριδίου (106), πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες σύνθεσης μιας σειράς φωτοευαίσθητων μονοπαραγώγων η οποία βασίστηκε στη σύζευξη των μονοχλωριωμένων παραγώγων (105) και (107), με κατάλληλα υποκατεστημένα οξέα ή πρωτοταγείς αλκοόλες, με βάση το παρακάτω γενικό Σχήμα 89.



Σχήμα 89. Προσπάθειες σύνθεσης μονών αναλόγων από τα χλωρίδια (105) και (107)

Πίνακας 15. Δοκιμές σύζευξης των χλωριδίων (105) και (107) με αλκοόλες

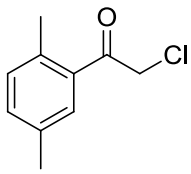
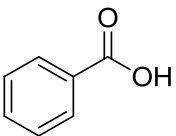
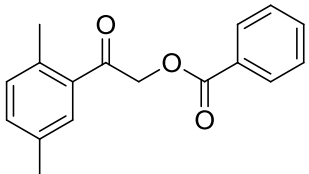
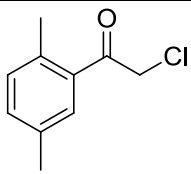
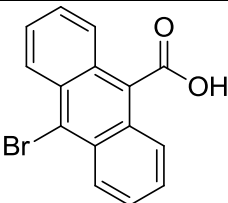
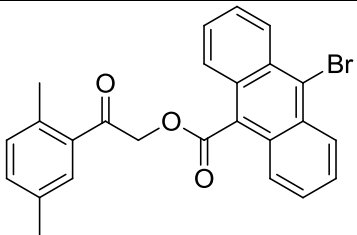
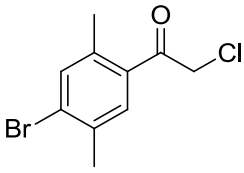
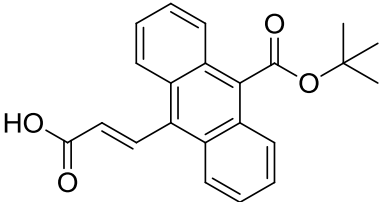
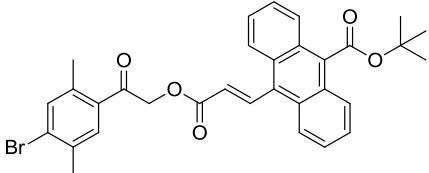
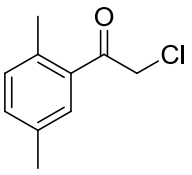
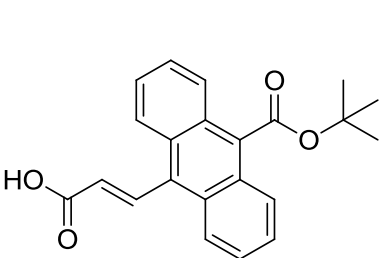
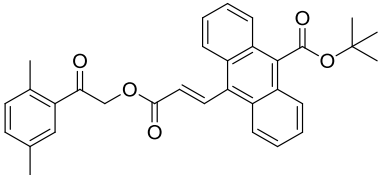
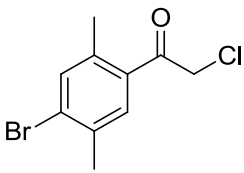
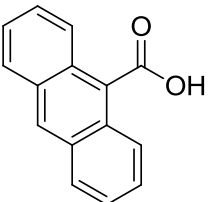
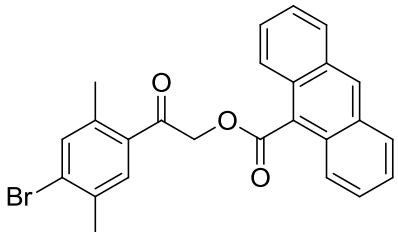
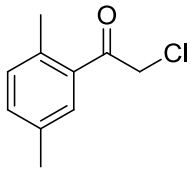
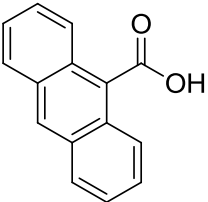
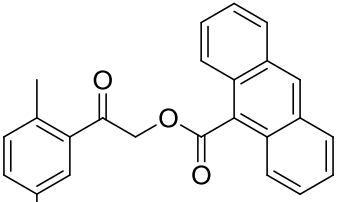
Δοκιμή	Χλωρίδιο	Αλκοόλη	Συνθήκες
1			THF, NaH, 25°C, 3h
2			THF, NaH, 25°C, 12h
3	 excess		THF, NaH, 50°C, 12h

4		 excess	THF, NaOH, 50°C, 12h
5		 excess	THF, DIPEA, 50°C, 12h
6	 excess		Χωρίς διαλύτη, DMAP, 25°C, 48h
7	 excess		Χωρίς διαλύτη, DBU, 25°C, 48h
8		 excess	THF, DMAP, 25°C, 12h

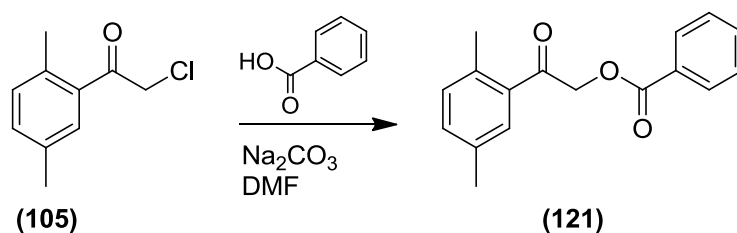
Όσον αφορά τη σύζευξη του χλωριδίου (**105**) με αλκοόλες, πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες που περιλάμβαναν τη χρήση διαφόρων βάσεων, και διαφορετικές θερμοκρασίες και χρόνους αντίδρασης, χωρίς όμως το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αντίθετα, η σύζευξη των (**105**) και (**107**) με οξέα κατέστη επιτυχής με χρήση αλκαλικών συνθηκών, οπότε συντέθηκε μια σειρά φωτοευαίσθητων παραγώγων, όπως φαίνεται στον παρακάτω Πίνακα 16.



**Πίνακας 16.** Δοκιμές σύζευξης χλωριδίων (**105**) και (**107**) με οξέα

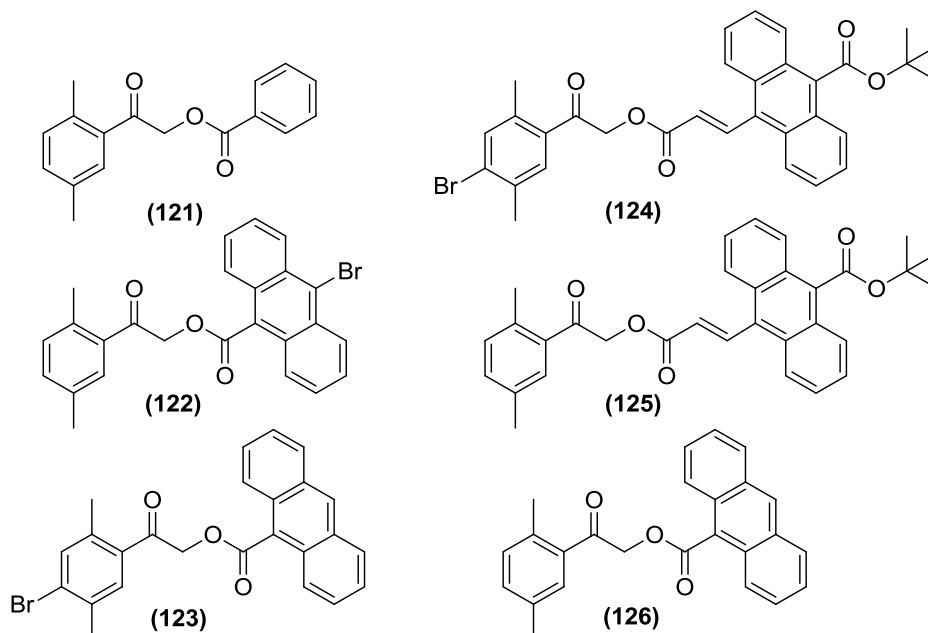
Δοκιμή	Χλωρίδιο	Αλκοόλη	Συνθήκες	Προϊόν
1			DMF, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 25°C, 4h	
2			ακετόνη, DMAP, 25°C, 12h	
3			ακετόνη, DMAP, 25°C, 12h	
4			ακετόνη, DMAP, 25°C, 12h	
5			ακετόνη, DMAP, 25°C, 12h	
6			ακετόνη, DMAP, 25°C, 12h	

Ένα παράδειγμα σύνθεσης φαίνεται στο **Σχήμα 90**. Οι βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το DMAP, η τριαιθυλαμίνη ή το ανθρακικό νάτριο.



**Σχήμα 90.** Σύνθεση ένωσης (121)

Τα φωτοευαίσθητα παράγωγα (121) έως (126) του σχήματος που ακολουθεί (Σχήμα 91), αποτελούν την πρώτη γενιά φωτοευαίσθητων παραγώγων που εν συνεχεία θα μελετηθούν ως προς την ικανότητά τους να αντιδρούν φωτοχημικά και να σχηματίζουν υμένια, τη θερμική τους σταθερότητα και την απορρόφηση UV.



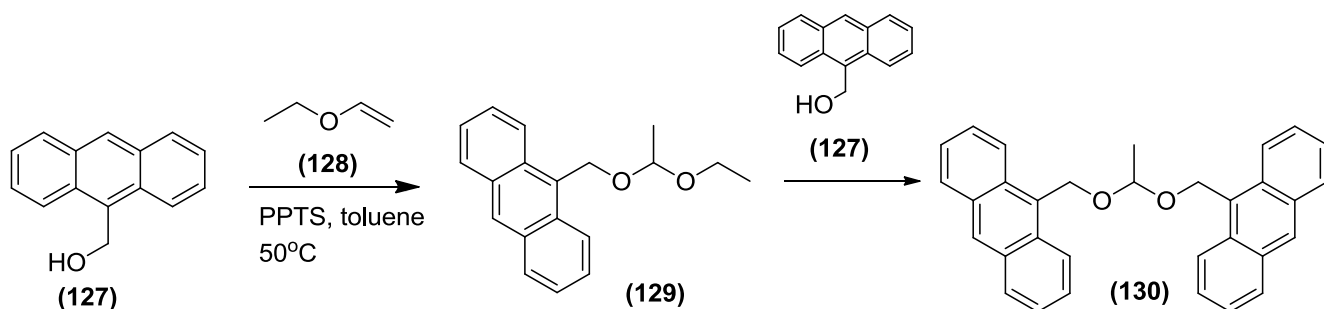
**Σχήμα 91.** Πρώτη γενιά φωτοευαίσθητων παραγώγων

Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των ενώσεων αυτών αναλύονται στην παράγραφο Γ.3.1.

### B.6.2. Σύνθεση ενώσεων με φωτοχημικά ενεργές κετάλες

Η σύνθεση των φωτοδιασπώμενων κεταλών βασίστηκε αρχικά στην αντίδραση σύζευξης της αλκοόλης (127) (2 ισοδύναμα) με τον βινυλαιθέρα (128) (1 ισοδύναμο). Το

προϊόν δεν ήταν η ένωση **(129)** όπως αναμενόταν, καθότι μετά την κεταλοποίηση ακολούθησε και υποκατάσταση της αιθυλομάδας από την αλκοόλη (Σχήμα 92).<sup>113</sup>

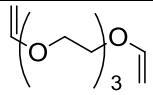
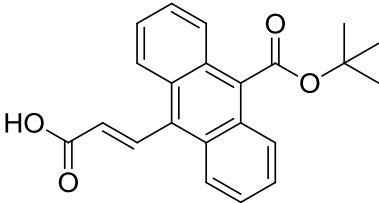
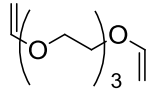
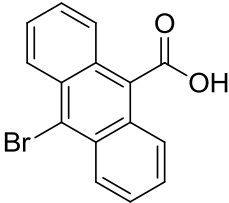
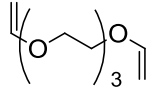
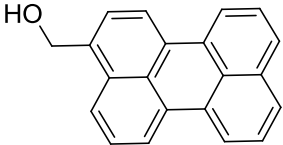
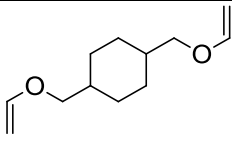
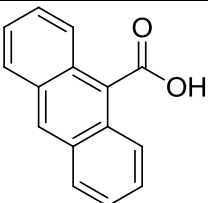
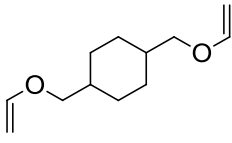
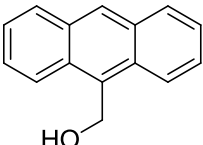
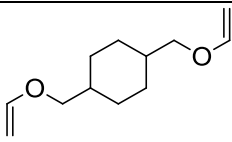
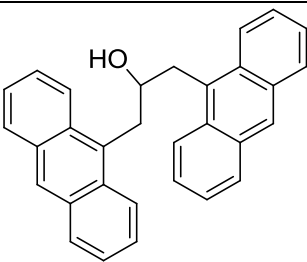
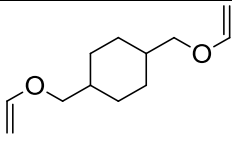
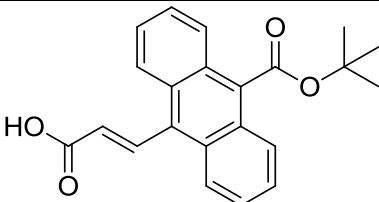
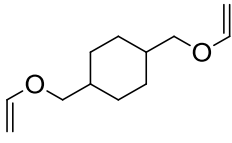
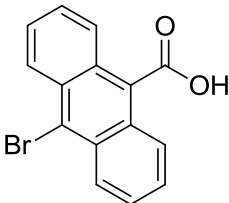


**Σχήμα 92.** Κεταλοποίηση ανθρυλ-μεθανόλης με αιθυλο-βινυλαιθέρα

Ακολούθησαν προσπάθειες σύνθεσης φωτοδιασπώμενων κεταλών με σύζευξη οξέων ή αλκοολών (2.2 ισοδύναμα) με τους διβινυλαιθέρες **(135)** και **(138)** (1 ισοδύναμο) με χρήση PPTS (καταλυτική ποσότητα 1%), σε τολουόλιο, για 12 ώρες. Οι δοκιμές αυτές φαίνονται στον **Πίνακα 17** που ακολουθεί. Σε κάποιες από αυτές παρατηρήθηκαν ίχνη προϊόντων, από καμία όμως δεν απομονώθηκε το επιθυμητό προϊόν.

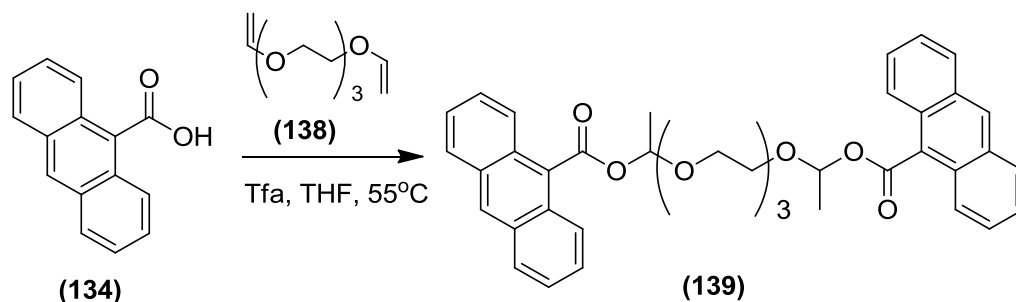
**Πίνακας 17.** Δοκιμές σύνθεσης φωτοδιασπώμενων κεταλών

Δοκιμή	Βινυλαιθέρας	Αλκοόλη/ οξύ	Θερμοκρασία
1			25°C και 40°C
2			25°C
3			25°C

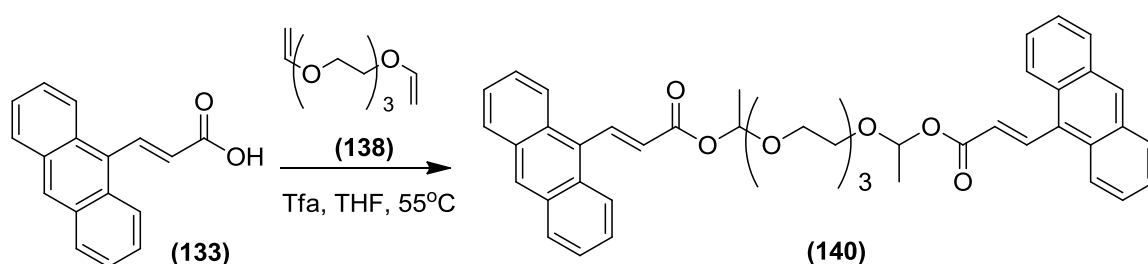
4			25°C και 40°C
5			25°C
6			25°C
7			25°C
8			25°C
9			25°C
10			25°C και 40°C
11			25°C και 40°C



Χρησιμοποιώντας τα ίδια οξέα **(133)** και **(134)**, συντέθηκαν άλλες δύο δικετάλες με χρήση του διβινυλαιθέρα **(138)**, όπως φαίνεται στα **Σχήματα 96, 97**.



**Σχήμα 96.** Σύνθεση δικετάλης **(139)**



**Σχήμα 97.** Σύνθεση δικετάλης **(140)**

Οι δικετάλες **(136)**, **(137)**, **(139)** και **(140)**, αξιολογήθηκαν εκτενώς, παράλληλα με τις δοκιμές σύνθεσης κι άλλων κεταλών με ετεροκυκλικούς υποκαταστάτες, κι έχουν μέχρι στιγμής τις καλύτερες φυσικοχημικές ιδιότητες από όλα τα υπόλοιπα μόρια που έχουν συντεθεί, παρουσιάζουν καλή συμπεριφορά σε υμένια και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μόρια- οδηγό για το σχεδιασμό και τη σύνθεση βελτιωμένων αναλόγων τους.

## **B.7. Μελέτη μορφολογικών και φυσικοχημικών ιδιοτήτων**

Η μελέτη και ο χαρακτηρισμός των υλικών που συντέθηκαν διακρίνεται σε τρία στάδια. 1) παρασκευή ομοιόμορφου υμενίου από διάλυμα της ένωσης, σε κατάλληλο διαλύτη, με επίστρωση με περιστροφή, 2) μελέτη του υμενίου με φασματοσκοπία υπεριώδους- ορατού και φθορισμού μετά από θέρμανση 3) μελέτη του υμενίου με φασματοσκοπία υπεριώδους- ορατού και φθορισμού μετά από ακτινοβολία 4) μελέτη υλικού σε δομή οργανικής διόδου. Η μελέτη των υλικών που βασίζονται στη φωτοχημεία των εστέρων και των κεταλών περιγράφεται στα κεφάλαια Γ.3.1. και Γ.3.2.

### **B.7.1. Μελέτη ανθρακενικών παραγώγων με φωτοευαίσθητους εστέρες**

#### **B.7.1.1. Διερεύνηση ικανότητας παρασκευής υμενίων**

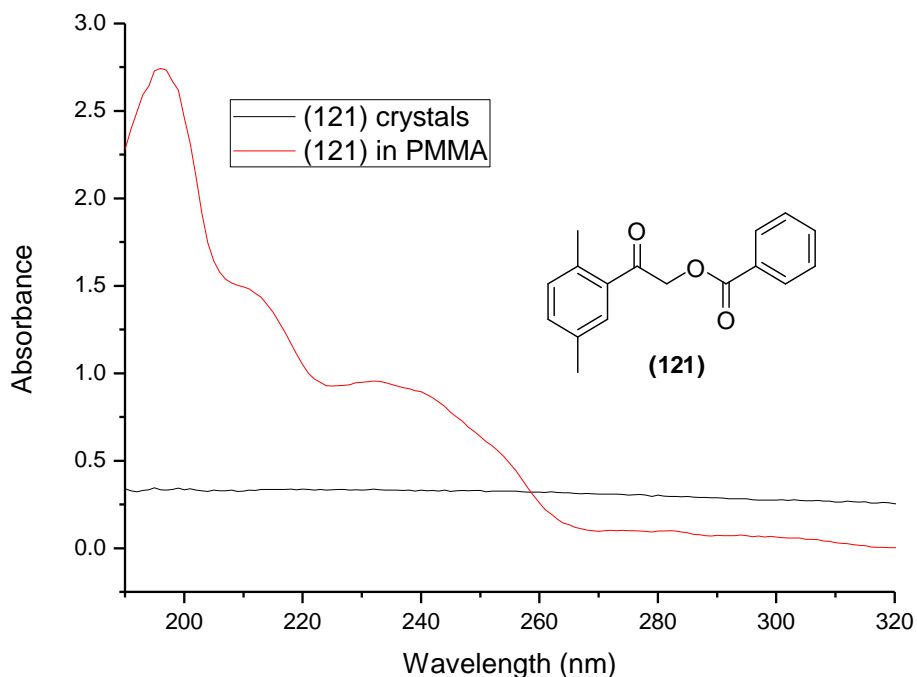
Οι ενώσεις (121)-(126) του Σχήματος 99, αποτελούν την πρώτη γενιά φωτοευαίσθητων παραγώγων. Λόγω της χαμηλής θερμικής σταθερότητας ή της μεγάλης τάσης εξάχνωσης και επιπλέον λόγω της τάσης τους για κρυστάλλωση, παρουσιάζουν δυσκολία στην κατεργασία σε διάλυμα και σχηματίζουν υμένια χαμηλής ποιότητας, όπως ήδη αναφέρθηκε. Με καμία από τις ενώσεις (121)-(126) δεν κατέστη δυνατή η παρασκευή ομοιογενούς υμενίου από διάλυμα με επίστρωση με περιστροφή, λόγω της τάσης των ενώσεων αυτών για κρυστάλλωση και κακής πρόσφυσης με το υπόστρωμα χαλαζία.

#### **B.7.1.2. Μελέτη με φασματοσκοπία υπεριώδους ορατού (UV- Vis)**

##### **B.7.1.2.1. Θερμική σταθερότητα**

Η μελέτη της θερμικής σταθερότητας όλων των υλικών είναι απαραίτητη όχι μόνο για να διαπιστωθεί το αν αντέχουν στην θέρμανση γενικά αλλά κι επειδή η θέρμανση αποτελεί ένα απαραίτητο στάδιο στην κατασκευή διατάξεων, όπως θα περιγραφεί στην σχετική παράγραφο Γ.3.2.3.

Προκειμένου να ελεγχθεί η θερμική σταθερότητα των ενώσεων στα υμένια, έγινε προσπάθεια επίστρωσης υμενίων σε μικρά διαπερατά υποστρώματα χαλαζία διαστάσεων 2x2 εκατοστών, τα οποία ακολούθως θερμάνθηκαν σε μεταλλικές πλάκες για 2 λεπτά. Πριν και μετά το στάδιο της θέρμανσης πραγματοποιήθηκε λήψη φασμάτων UV-Vis για να διαπιστωθεί η σταθερότητα των υμενίων.



**Σχήμα 98.** Φάσμα UV-Vis της ένωσης **(121)** μέσα σε πολυμερική μήτρα PMMA (κόκκινη γραμμή)

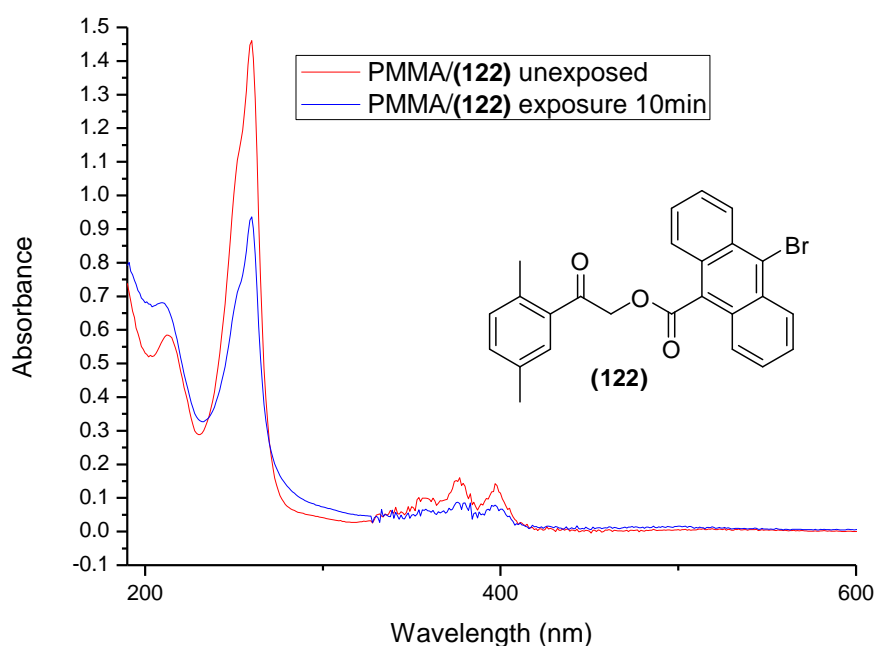
Στο φάσμα του **Σχήματος 98** φαίνεται με μαύρη γραμμή η προσπάθεια να ληφθεί το φάσμα απορρόφησης υμενίου της ένωσης **(121)**, το οποίο έγινε με εναπόθεση από διάλυμα στάγδην και στη συνέχεια εξάτμιση του διαλύτη. Σε καμία από τις ενώσεις, όπως προαναφέρθηκε δεν κατέστη δυνατή η παρασκευή υμενίου και ακολούθως η λήψη φάσματος UV-Vis. Για το λόγο αυτό επιχειρήθηκε, ενδεικτικά, η ενσωμάτωση της ένωσης **(121)** σε μία ουδέτερη πολυμερική μήτρα ώστε να καταστεί δυνατή η λήψη του φάσματος απορρόφησης της ένωσης. Με κόκκινη γραμμή φαίνεται το φάσμα της ίδιας ένωσης **(121)** που έχει ενσωματωθεί σε PMMA (πολυμεθακρυλικό μεθυλεστέρα) (0,55% ένωσης κ.β. μέσα σε διάλυμα PMMA 1,2% κ.β. σε τετραχλωροαιθάνιο) προκειμένου να δημιουργηθεί ένα υμένιο ομοιόμορφο που θα μας δώσει την απορρόφησή της.

#### **B.7.1.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε υπεριώδες φως**

Ενδεικτικά, για να ληφθεί ένδειξη από το UV για την φωτοχημική αντίδραση για μία από τις ενώσεις, ενσωματώθηκε μέσα σε υμένιο PMMA, προκειμένου να γίνει έκθεση σε ακτινοβολία. Στο **Σχήμα 99** φαίνεται ποιοτικά η απορρόφηση υμενίου PMMA που περιέχει



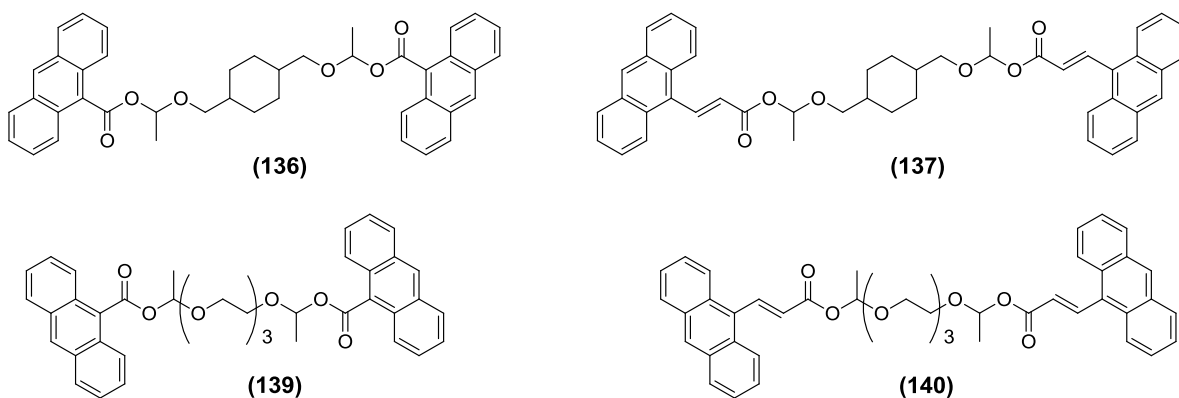
την ένωση (**123**). Με μαύρη γραμμή φαίνεται το υμένιο που παρασκευάστηκε με 0,75 στροφές το λεπτό, με κόκκινη γραμμή είναι υμένιο που παρασκευάστηκε με 0,22 στροφές το λεπτό (ώστε να βγει πιο παχύ και να έχει μεγαλύτερη απορρόφηση) και με μπλε γραμμή είναι το τελευταίο αυτό υμένιο μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV με ολόκληρη τη λάμπα (χωρίς φίλτρο), για διάστημα 10 λεπτών. Η μεταβολή της απορρόφησης αλλά και της μορφής του φάσματος από την κόκκινη (πριν την έκθεση) στην μπλε γραμμή (μετά την έκθεση) επιβεβαιώνει ότι όντως συμβαίνει φωτοχημική αντίδραση κατά την έκθεση του υλικού σε ακτινοβολία UV.



**Σχήμα 99.** Φάσμα απορρόφησης υμενίου ένωσης B 0,44% κ.β. μέσα σε διάλυμα PMMA (1,2% κ.β. σε τετραχλωροαιθάνιο)

Παρά το γεγονός της ικανότητας φωτοδιάσπασης της ένωσης (**123**), οι ενώσεις αυτές, ως έχουν, δεν είναι κατεργάσιμες σε διάλυμα και λόγω της χαμηλής θερμικής σταθερότητας και της τάσης τους για κρυστάλλωση δεν είναι κατάλληλες για τις εφαρμογές που σχεδιάστηκαν. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε τις ενώσεις που συντέθηκαν ως πρόσθετα υλικά, αλλά ως βασικά υλικά που ενδεχομένως να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ηλεκτρονικές διατάξεις. Γι' αυτό τον λόγο δεν επεκταθήκαμε στη μελέτη των ιδιοτήτων των συγκεκριμένων μονοϋποκατεστημένων εστέρων, αλλά προχωρήσαμε στην μελέτη της επόμενης κατηγορίας ενώσεων.

### B.7.2. Μελέτη ανθρακενικών παραγώγων με κετάλες



**Σχήμα 100.** Κετάλες που μελετήθηκαν

Στο **Σχήμα 100** φαίνονται οι κετάλες που μελετήθηκαν ως προς τον σχηματισμό υμενίων, την θερμική τους σταθερότητα, την απορρόφηση στο UV και τον φθορισμό τους.

#### B.7.2.1. Διερεύνηση ικανότητας παρασκευής υμενίων

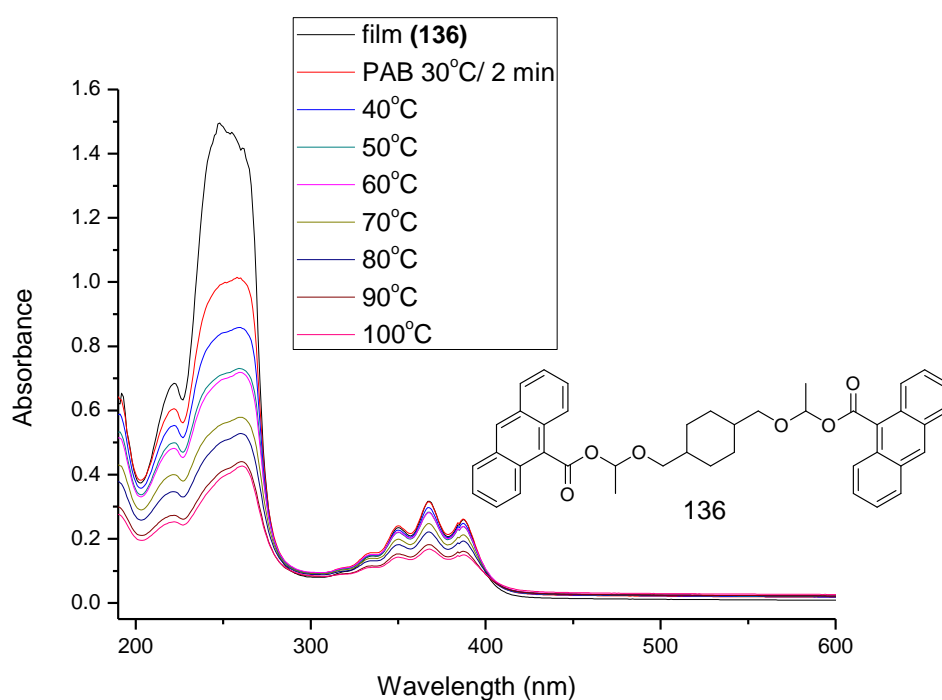
Οι τέσσερις παραπάνω κετάλες είναι όλες σε ελαιώδη μορφή και διαλύονται εύκολα στην μέθυλο-ισοβουτυλοκετόνη (MIBK), η οποία χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή των διαλυμάτων και την επίστρωση υμενίων. Η συγκέντρωση των διαλυμάτων ήταν 4 % ή 8% και οι επιστρώσεις έγιναν στις 1000-3000 στροφές/λεπτό, για 70 δευτερόλεπτα. Τα υμένια που προέκυψαν ήταν αρκετά ομοιογενή ώστε να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν μετρήσεις απορρόφησης.

#### B.7.2.2. Μελέτη με φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV- Vis)

Η απορρόφηση UV των τεσσάρων υλικών μετρήθηκε σε υμένιά τους πάνω σε υποστρώματα χαλαζία 2x2 εκατοστών σε δύο περιπτώσεις: α) Πριν και μετά από θέρμανση για να διαπιστωθεί η θερμική τους σταθερότητα σε διάφορες θερμοκρασίες β) Πριν και μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία για να διαπιστωθεί η δομική σταθερότητα του υλικού και τυχόν φωτοχημικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα. Στην περίπτωση αυτή δοκιμάστηκε έκθεση είτε με ολόκληρη τη λάμπα UV (μήκος κύματος ακτινοβολίας (190-700 nm) είτε με χρήση φίλτρων (200-300 nm και 400-700 nm) ώστε η έκθεση να γίνεται σε συγκεκριμένα μήκη κύματος.

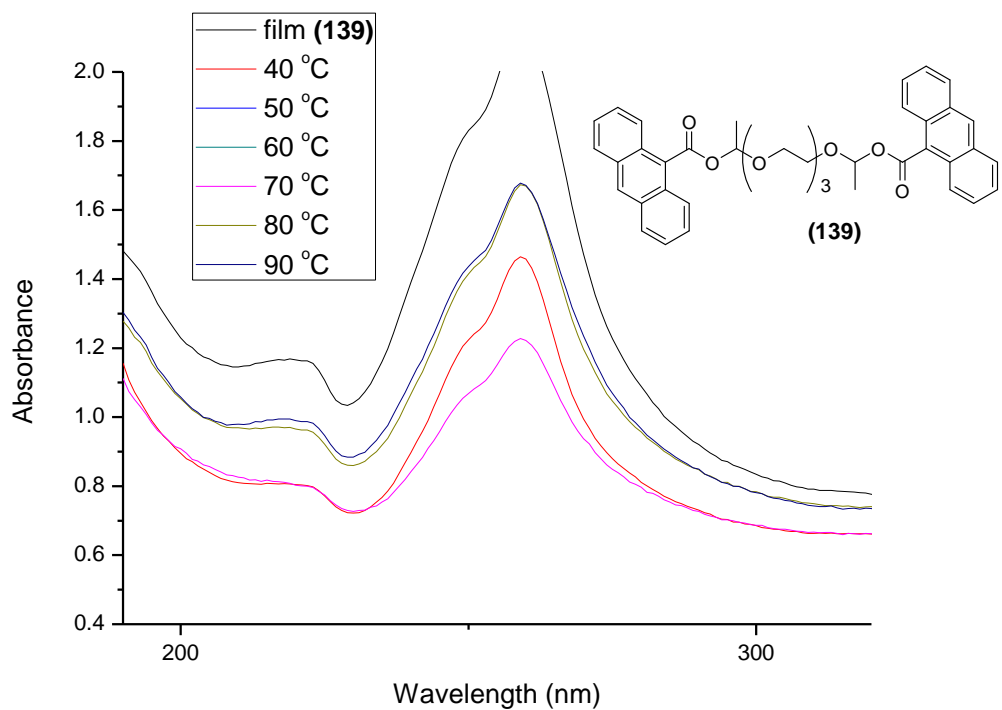
### B.7.2.2.1. Θερμική σταθερότητα

Η θερμική σταθερότητα των κεταλών μελετήθηκε σε υμενιά τους που παρασκευάστηκαν από διάλυμα της κάθε ένωσης σε MIBK. Στο **Σχήμα 101** φαίνεται η μεταβολή της απορρόφησης UV υμενίου της ένωσης (**165**), μετά από θέρμανση στους 40, 50, 60, 70, 80 και 90°C. Παρατηρούμε ότι μετά τη θέρμανση στους 70°C η απορρόφηση του υμενίου έχει μειωθεί δραματικά. Αυτό σημαίνει ότι το μόριο είναι θερμικά ασταθές από τους 70°C και πάνω.



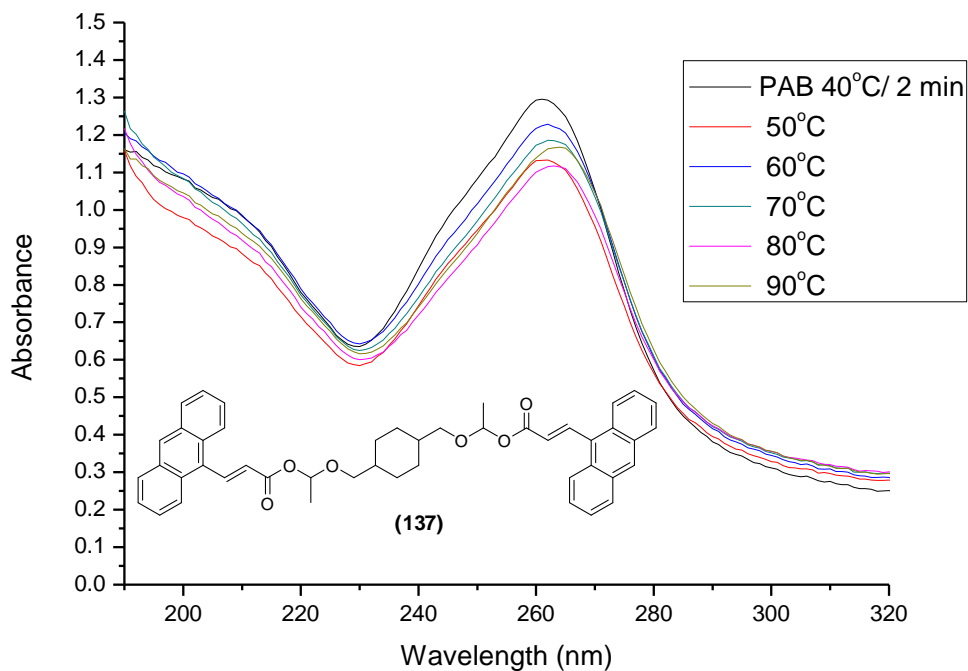
**Σχήμα 101.** Φάσμα απορρόφησης κετάλης (**136**) μετά από θέρμανση σε διάφορες θερμοκρασίες

Στο **Σχήμα 102** παρουσιάζεται την μεταβολή της απορρόφησης της κετάλης (**139**) μετά από θέρμανση στους 40, 50, 60, 70, 80 και 90°C. Στην περίπτωση αυτή, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της απορρόφησης από τους 50°C και πάνω, χωρίς παρόλ' αυτά να παρατηρείται και ποιοτική μεταβολή του φάσματος απορρόφησης. Αυτό σημαίνει ότι η ένωση εξαχνώνεται, αλλά δομικά παραμένει σταθερή.



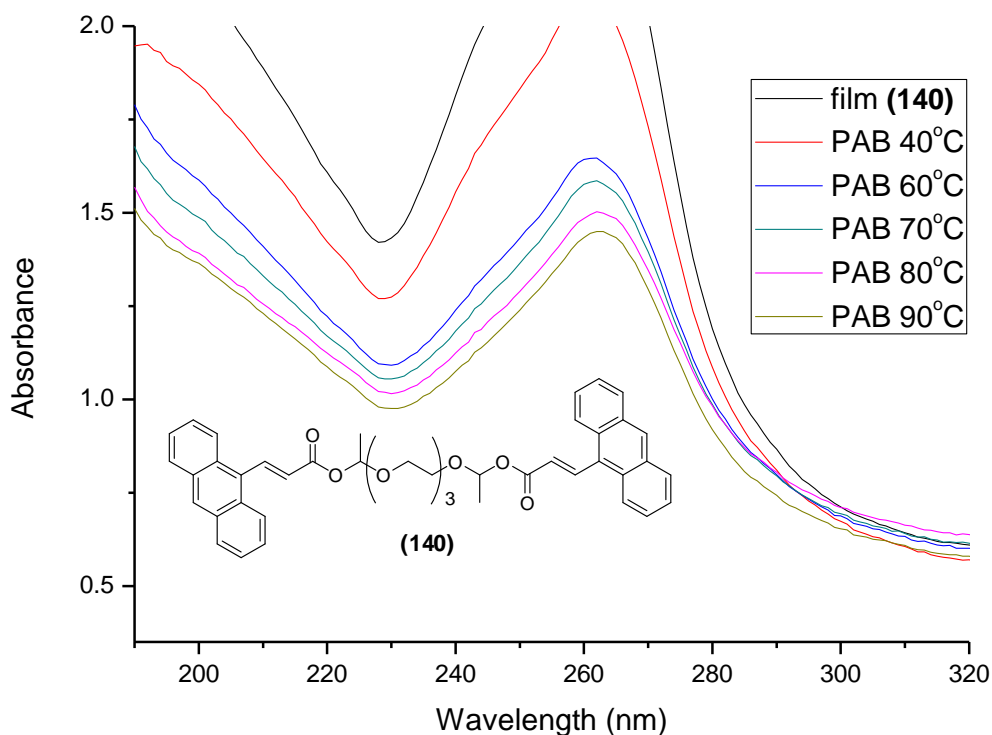
**Σχήμα 102.** Φάσμα απορρόφησης κετάλης (**139**) μετά από θέρμανση σε διάφορες θερμοκρασίες

Στο **Σχήμα 103** φαίνεται η μεταβολή της απορρόφησης της κετάλης (**137**) μετά από θέρμανση στους 40, 50, 60, 70, 80 και 90°C. Η απορρόφηση δεν φαίνεται να μεταβάλλεται σημαντικά, που σημαίνει ότι το υμένιο είναι θερμικά σταθερό τουλάχιστον μέχρι τους 90°C.



**Σχήμα 103.** Φάσμα απορρόφησης κετάλης (**137**) μετά από θέρμανση σε διάφορες θερμοκρασίες

Στο **Σχήμα 104** βλέπουμε την μεταβολή της απορρόφησης της κετάλης (**140**) μετά από θέρμανση στους 40, 60, 70, 80 και 90°C. Η απορρόφηση μειώνεται σημαντικά με θέρμανση πάνω από 40°C.



**Σχήμα 104.** Φάσμα απορρόφησης κετάλης **(140)** μετά από θέρμανση σε διάφορες θερμοκρασίες

Ιδανικά ένα υμένιο είναι επιθυμητό να παραμένει σταθερό σε θερμοκρασία τουλάχιστον 60-70°C ώστε να μην καταστρέφεται στην επεξεργασία για την δημιουργία διάταξης εκπομπής. Από τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι τα υμένια των ενώσεων **(136)** και **(137)** εμφανίζουν την υψηλότερη θερμική σταθερότητα. Κοινό δομικό χαρακτηριστικό των δύο αυτών ενώσεων αποτελεί η παρουσία του κεντρικού κυκλοεξανικού δακτυλίου. Αυτές οι δύο ενώσεις επιλέχθηκαν για αξιολόγηση με έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία. Επίσης είναι επιθυμητή η συγκριτική μελέτη ιδιοτήτων τους, αφού διαφέρουν δομικά κατά έναν επιπλέον διπλό δεσμό στην **(137)** που παρεμβάλλεται ανάμεσα στο ανθρακένιο και την καρβονυλομάδα.

#### **B.7.2.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε υπεριώδες φως**

Μετρώντας την απορρόφηση UV των ενώσεων, μπορούμε να καταλάβουμε αν μία ένωση αντιδρά φωτοχημικά και μπορούμε, επίσης, χρησιμοποιώντας φίλτρα που αποκλείουν κάποια μήκη κύματος να μελετήσουμε αν η απορρόφηση μεταβάλλεται διαφορετικά.

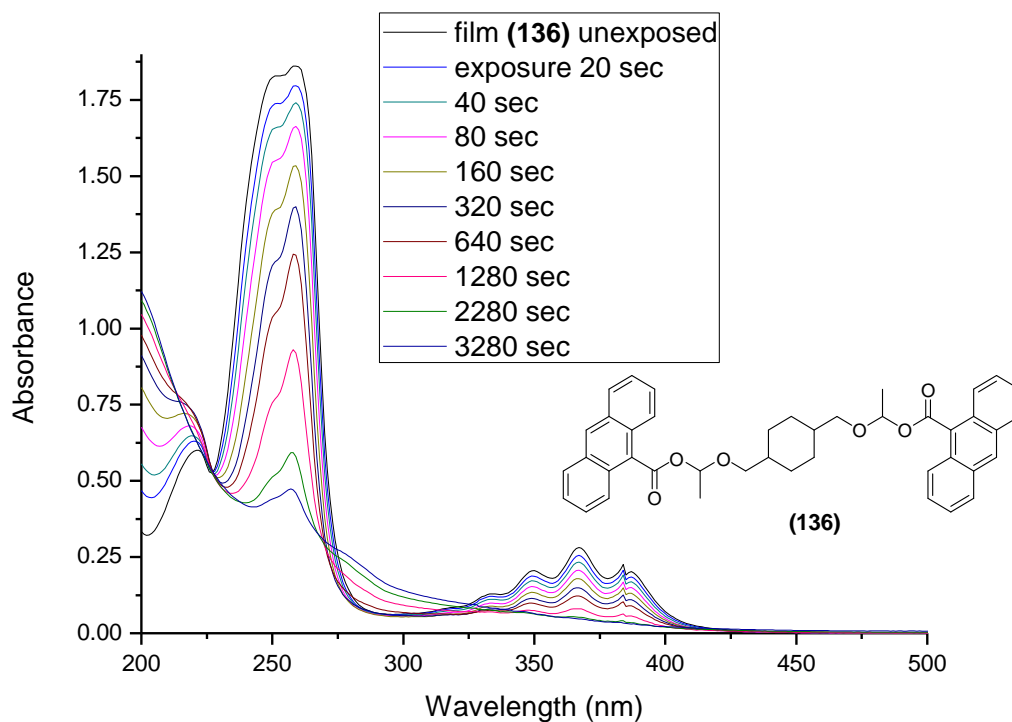
#### B.7.2.2.2.1. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-700 nm

Υμένια των δύο κεταλών, (136) και (137), παρασκευάστηκαν σε υποστρώματα χαλαζία και εκτέθηκαν σε υπεριώδη ακτινοβολία για διαστήματα από 10 έως 8000 δευτερόλεπτα συνολικά (περίπου 2 ώρες και 13 λεπτά). Μετά από κάθε έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία λαμβανόταν το φάσμα απορρόφησης UV του υμενίου και πραγματοποιήθηκε μελέτη της μεταβολής του.

Στο **Σχήμα 105** βλέπουμε την μεταβολή της απορρόφησης της ένωσης (136) (8% δ/μα σε MIBK, 1500 rpm, 70'', 120 nm πάχος, μετά την έκθεση 115 nm) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV με ολόκληρη τη λάμπα (μήκη κύματος 200-700 nm). Υπάρχουν τρεις περιοχές του φάσματος που μας ενδιαφέρουν: Η μία είναι στα 370 nm περίπου, όπου έχουμε μια τριπλή ευρεία κορυφή, χαρακτηριστική των ανθρακενίων, η δεύτερη στα 260 nm περίπου, η οποία επίσης οφείλεται στο ανθρακένιο, και η τρίτη γύρω στα 220 nm. Με την έκθεση παρατηρούμε σταδιακά μείωση της κορυφής στα 370 και στα 260 nm, ενώ η κορυφή στα 220 nm αυξάνεται. Όσο μειώνεται η απορρόφηση στα 370 nm, και για χρόνους έκθεσης μεγαλύτερους από 1000 δευτερόλεπτα, παρατηρείται και μια αύξηση της απορρόφησης στα 280 nm. Στα 2280 δευτερόλεπτα πλέον έχει εξαφανιστεί εντελώς η τριπλή κορυφή στα 370 nm και το φάσμα πλέον δεν μεταβάλλεται, έχουν ολοκληρωθεί επομένως οι φωτοχημικές μεταβολές.

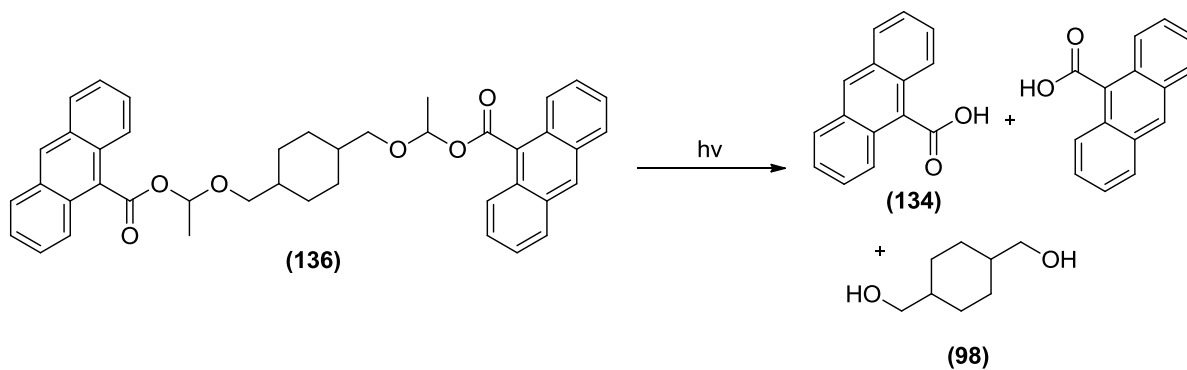
Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το πάχος του υμενίου έχει μειωθεί από τα 165nm στα 115 nm, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην διάσπαση της κετάλης και το καλύτερο “πακετάρισμα” των μορίων στο υμένιο, όπως και στην εξάχνωση προϊόντων μικρού μοριακού βάρους μετά την φωτοδιάσπαση.

Σε κάποια από τα φάσματα που ακολουθούν, στην περιοχή 350-380 nm εμφανίζονται μερικές φορές μικρές αιχμηρές κορυφές. Αυτές δεν αντιστοιχούν σε πραγματική μέτρηση και οφείλονται σε δυσλειτουργία της λάμπας του οργάνου.



**Σχήμα 105.** Μεταβολή απορρόφησης της ένωσης **(136)** μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 190-700 nm

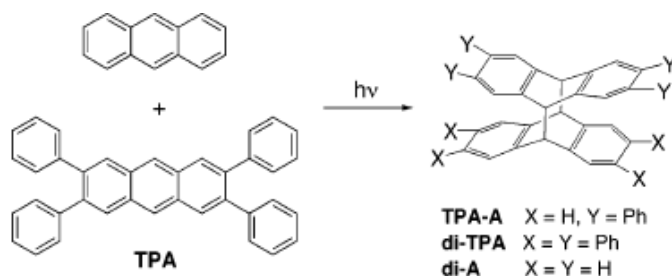
Η σταδιακή εξαφάνιση της τριπλής κορυφής στα 370 nm, που είναι χαρακτηριστική των ανθρακενίων, καθώς και της κορυφής στα 260 nm, μπορεί να οφείλεται εν μέρει και σε μια δεύτερη φωτοχημική αντίδραση που πιθανόν να λαμβάνει χώρα μέσα στο υμένιο κατά την έκθεση στο UV. Με βάση τη βιβλιογραφία, η βασική φωτοχημική αντίδραση που αναμένεται να λαμβάνει χώρα περιλαμβάνει τη διάσπαση της κετάλης **(136)** και τον σχηματισμό της κεντρικής διόλης **(98)** και δύο μορίων οξέος **(134)** (Σχήμα 106).



**Σχήμα 106.** Φωτοχημική διάσπαση κετάλης

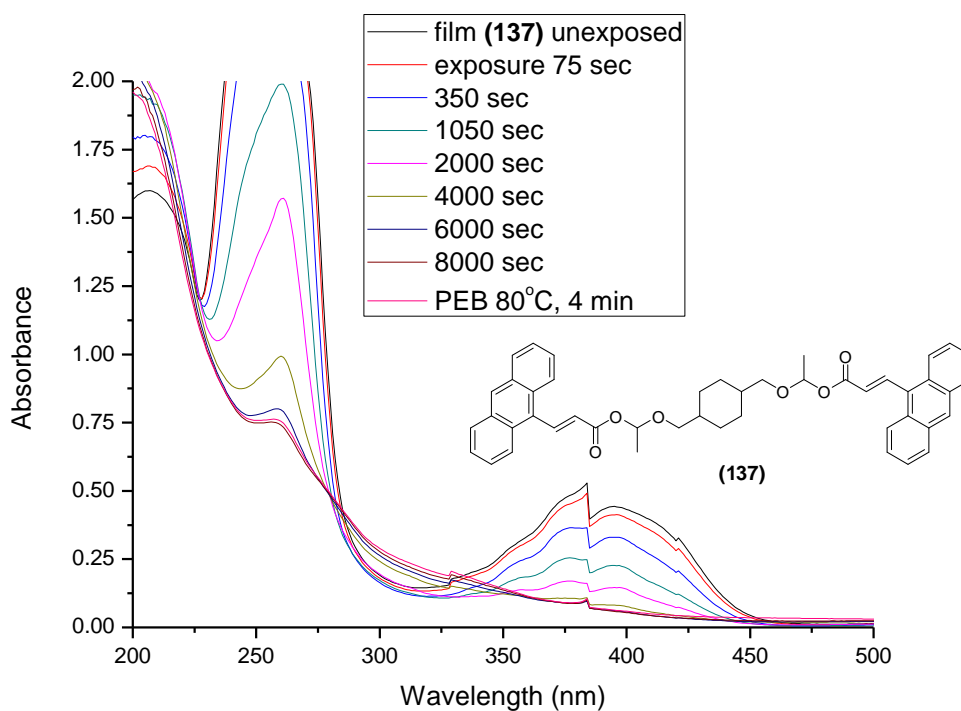


Παράλληλα όμως, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία,<sup>113,115,116</sup> τα ανθρακένια πολύ εύκολα όταν βρεθούν το ένα κοντά στο άλλο υπόκεινται σε αντιδράσεις διμερισμού μέσω κυκλοπροσθήκης [4+4] (**Σχήμα 107**). Εφόσον η δομή του ανθρακενίου μεταβάλλεται, πραγματοποιείται μεταβολή και στη χαρακτηριστική αυτή μορφή του φάσματος απορρόφησης της ένωσης στα 370 nm.



**Σχήμα 107.** Αντίδραση διμερισμού ανθρακενίων με έκθεση σε ακτινοβολία UV (TPA: Τετραφαινυλο-ανθρακένιο)

Η μετατροπή αυτή εξηγεί και την αύξηση της κορυφής στα 220 nm που αντιστοιχεί στην απορρόφηση του βενζολικού δακτυλίου, γεγονός που υποδεικνύει την παρουσία του στο υμένιο, μετά την έκθεσή του στην ακτινοβολία UV.

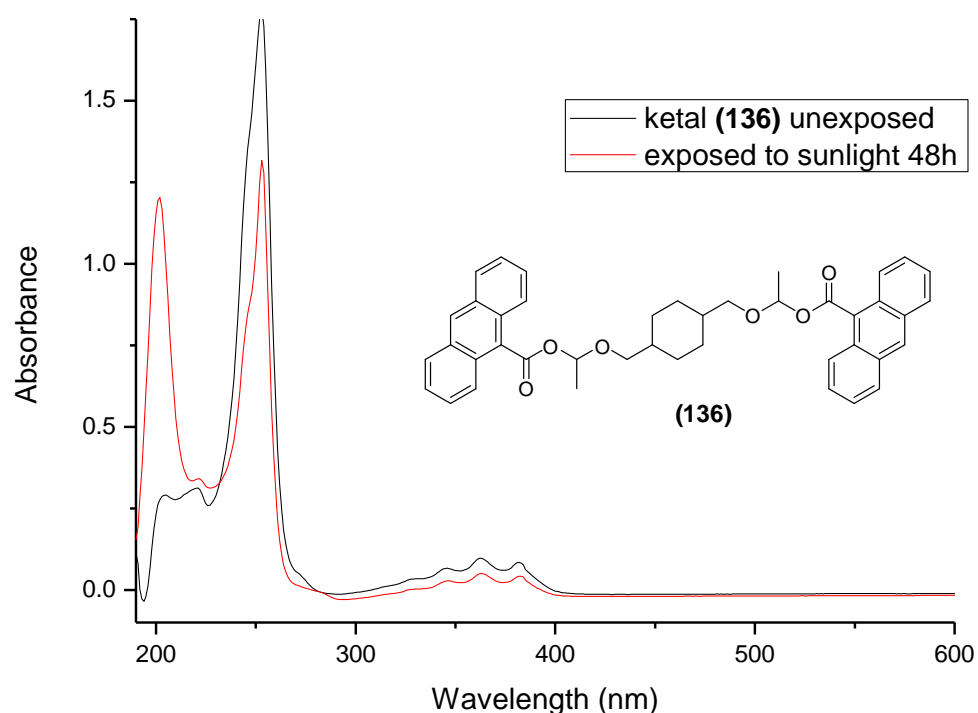


**Σχήμα 108.** Μεταβολή απορρόφησης της ένωσης (**137**) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 190-700nm

Στο **Σχήμα 108** φαίνεται η μεταβολή της απορρόφησης υμενίου της ένωσης (**137**) (8% δ/μα σε MIBK, 1000 rpm, 70'', 240 nm πάχος, μετά την έκθεση 200 nm) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV με ολόκληρη τη λάμπα (200-700 nm).

Εδώ παρατηρούμε ότι το φάσμα διαφέρει λίγο στην μορφή, καθ'ότι η απορρόφηση στα 390 nm (κι όχι πλέον στα 370 nm) δεν είναι τριπλή αλλά μία ευρεία κορυφή, γεγονός που πρέπει να οφείλεται στον επιπλέον διπλό δεσμό που παρεμβάλλεται μεταξύ του ανθρακενίου και του καρβονυλίου και δημιουργεί συζυγία.

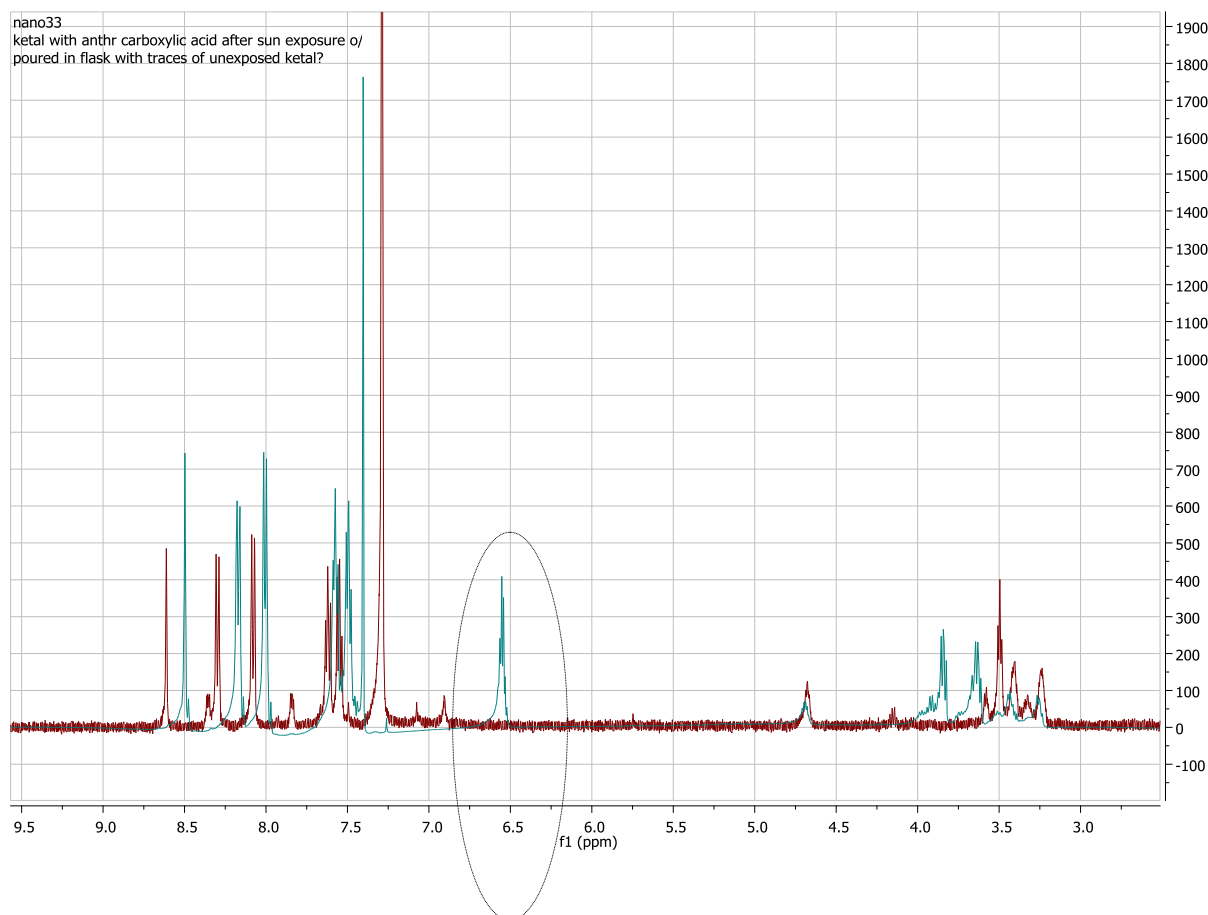
Ομοίως εδώ παρατηρείται μείωση της κορυφής στα 390 nm με την έκθεση, μείωση της κορυφής στα 250 nm (ενώ πριν ήταν στα 270) και ελαφριά μετακίνησή της προς τα δεξιά, με ταυτόχρονη αύξηση των κορυφών στα 210 και 300 nm. Ενώ η μεταβολή της απορρόφησης εξελίσσεται με παρόμοιο τρόπο όπως στην ένωση (**136**), διαφέρει ως προς την ταχύτητα, αφού στα 2000 δευτερόλεπτα συνεχίζεται ακόμα η μεταβολή, ενώ στην περίπτωση της (**136**) είχε ήδη ολοκληρωθεί.



**Σχήμα 109.** Φωτοχημική διάσπαση κετάλης (**136**) με έκθεση σε ηλιακό φως

Στο **Σχήμα 109**, παρουσιάζεται η μεταβολή της απορρόφησης της ένωσης (**136**) μετά από έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία για 48 ώρες. Οι μεταβολές που παρατηρούνται είναι αντίστοιχες με αυτές που πραγματοποιήθηκαν κατά την έκθεση στο φως της λάμπας του εργαστηρίου. Μειώνεται η τριπλή κορυφή στα 370 nm, καθώς και αυτή στα 260, ενώ

αύξάνεται η κορυφή στα 220 nm. Με φασματοσκοπία NMR διαπιστώθηκε ότι όντως η κετάλη έχει διασπαστεί πλήρως (Σχήμα 110). Η κορυφή που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της αφώτιστης κετάλης (**136**) στα ~6.6 ppm σημειώνεται με κύκλο στο πράσινο φάσμα. Με κόκκινο είναι το φάσμα της κετάλης μετά την έκθεση στο ηλιακό φως, όπου διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχει στο φωτισμένο υλικό η αντίστοιχη κορυφή.

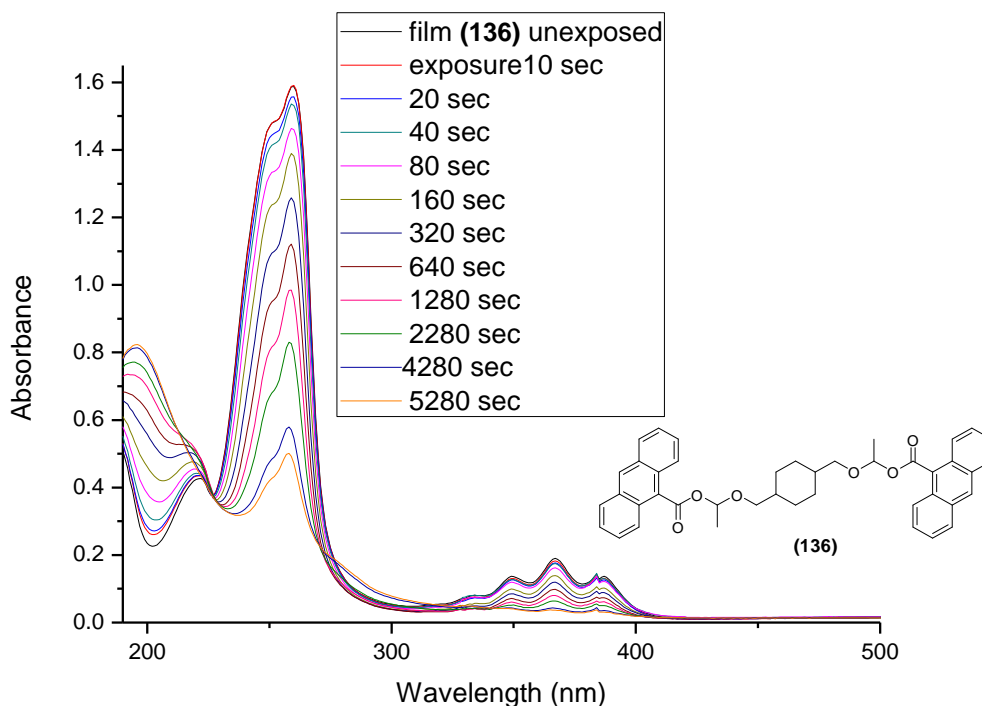


Σχήμα 110.  $^1\text{H}$  NMR της κετάλης πριν την έκθεση στο φως (πράσινο) και μετά (κόκκινο)

Ακολουθούν φάσματα από την έκθεση των ουσιών (**136**) και (**137**) με φίλτρα διαπερατότητας 200-300 nm, 400-700 nm καθώς και έκθεση υμενίου των δύο ενώσεων με προσθήκη φωτοευαίσθητοποιητή και ενδιάμεσα στάδια θέρμανσης.

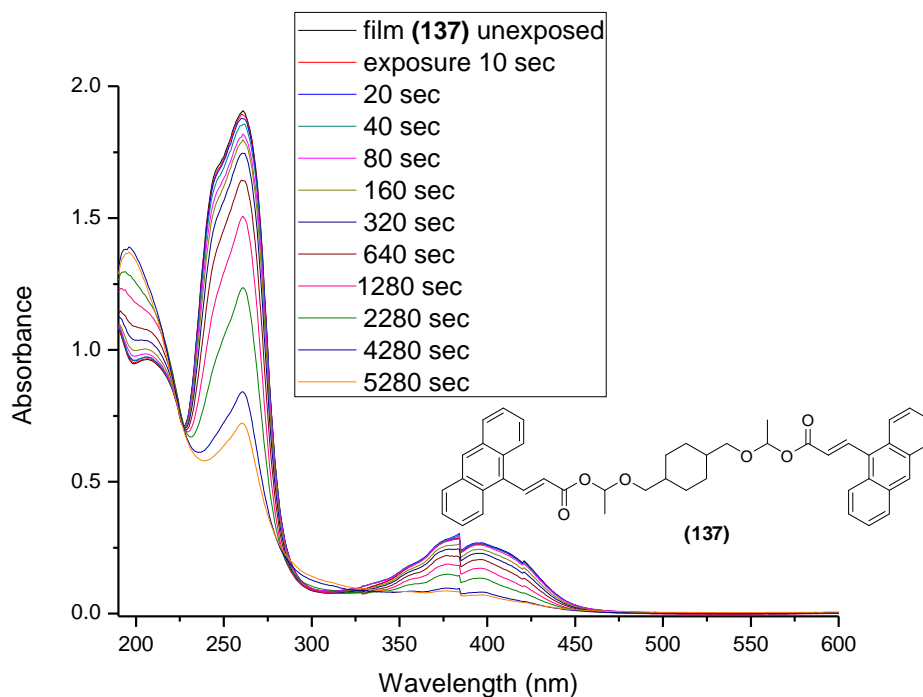
#### B.7.2.2.2. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-300 nm

Το φάσμα απορρόφησης της ένωσης (136) μετά από έκθεση με φίλτρο UV διαπερατότητας 200-300 nm φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 111.



Σχήμα 111. Φάσμα απορρόφησης της ένωσης (136) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 200-300 nm.

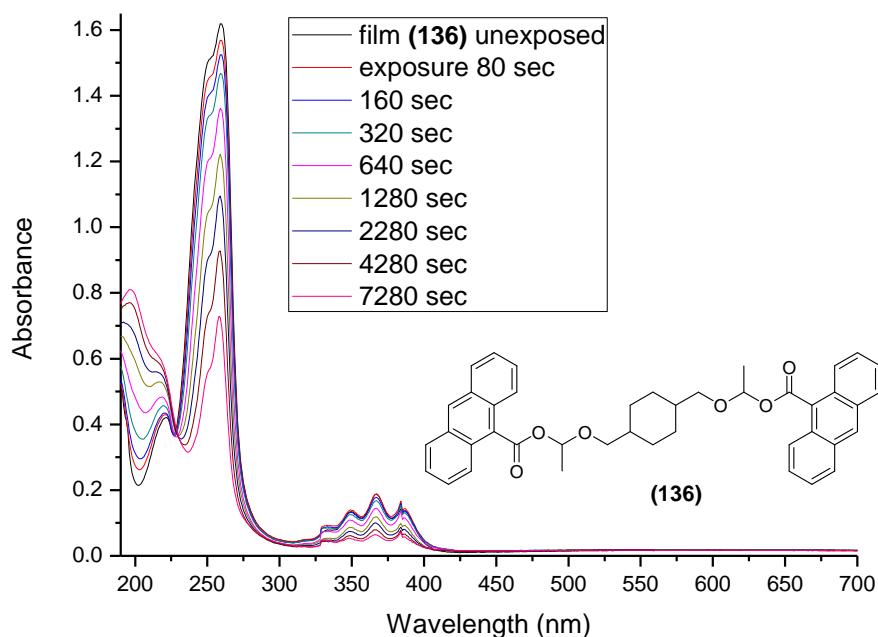
Η μεταβολή του φάσματος απορρόφησης εξελίσσεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στην περίπτωση έκθεσης με ολόκληρη την λάμπα χωρίς φίλτρο, με την διαφορά ότι η αύξηση της κορυφής στα 290 nm εδώ αρχίζει να γίνεται μετά τα 2000 δευτερόλεπτα έκθεσης, ενώ στην περίπτωση όλης της λάμπας (Σχήμα 113) ξεκινάει πολύ νωρίτερα, μετά τα 600 δευτερόλεπτα.



**Σχήμα 112.** Φάσμα απορρόφησης της ένωσης (137) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 200-300 nm.

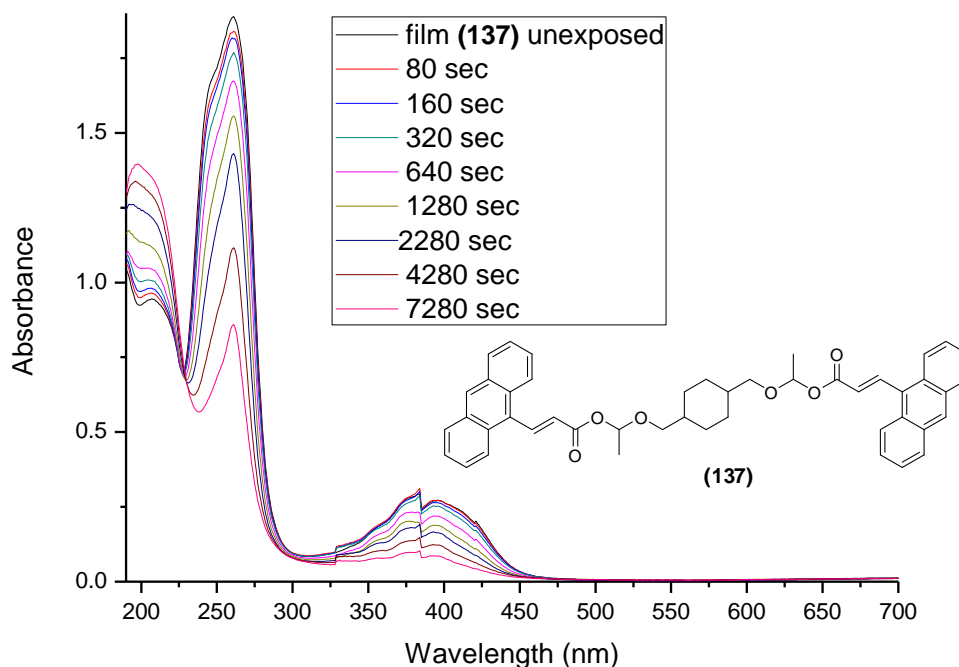
Παρομοίως, στην ένωση (137), όταν η ακτινοβολία UV περιορίζεται στα 200-300 nm, η αύξηση της κορυφής στα 300 nm ξεκινάει μετά τα 2000 δευτερόλεπτα έκθεσης (Σχήμα 112). Η μεταβολή του φάσματος εξελίσσεται με παρόμοιο τρόπο με τα προηγούμενα. Μείωση των κορυφών στα 250 και 390 nm, και αύξηση των κορυφών στα 300 και 210 nm.

#### B.7.2.2.2.3. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 400-700 nm



**Σχήμα 113.** Φάσμα απορρόφησης της ένωσης (136) μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 400-700 nm

Στο φάσμα απορρόφησης της ένωσης **(136)** με χρήση γυάλινου φίλτρου διαπερατότητας 400-700 nm (**Σχήμα 113**), παρατηρούμε ότι μέχρι και τα 7000 δευτερόλεπτα δεν έχει εμφανιστεί καθόλου κορυφή στα 290-300 nm.



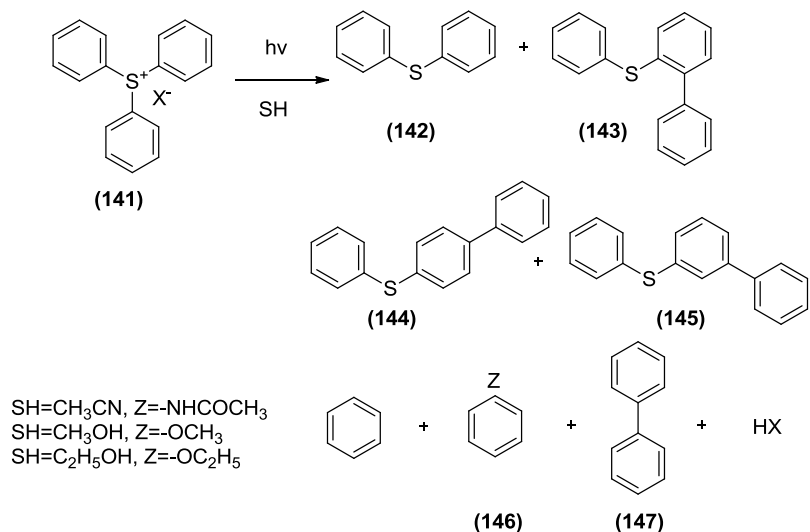
**Σχήμα 114.** Φάσμα απορρόφησης της ένωσης **(137)** μετά από έκθεση σε ακτινοβολία UV 400-700 nm.

Ομοίως φαίνεται να συμβαίνει και στην περίπτωση της ένωσης **(137)** (**Σχήμα 114**). Οι αλλαγές στο υπόλοιπο φάσμα είναι αντίστοιχες με αυτές που συμβαίνουν όταν η έκθεση γίνεται είτε με ολόκληρη τη λάμπα είτε με φίλτρο διαπερατότητας 200-300 nm, με πιο αργό, όμως, ρυθμό.

#### **B.7.2.2.2.4. Φωτοχημική συμπεριφορά σε φως μήκους κύματος 200-700 nm με προσθήκη φωτοευαισθητοποιητή**

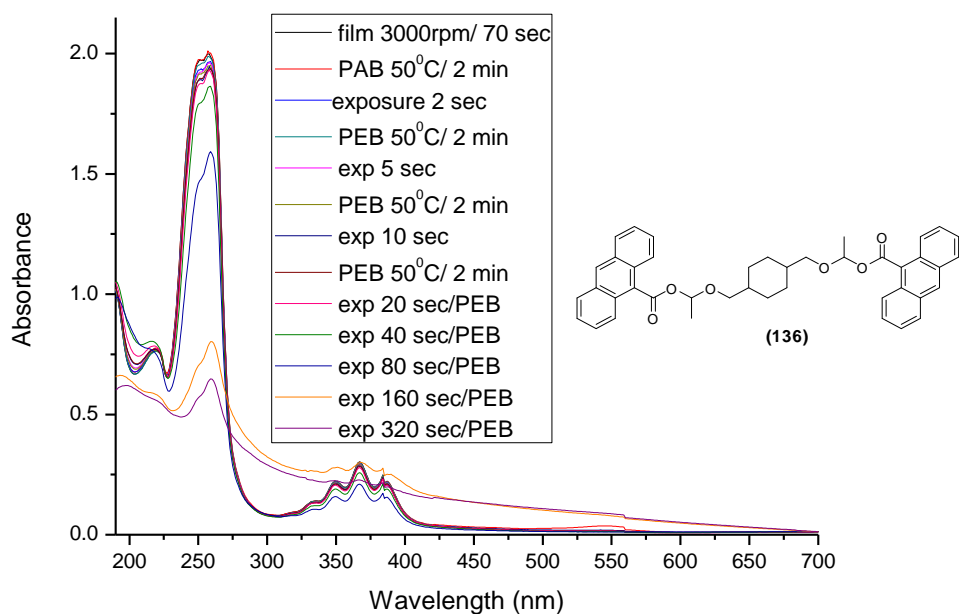
Δοκιμάστηκε, τέλος, η προσθήκη ενός φωτοευαισθητοποιητή (τριφθοροξικό άλας τριφαινυλο σουλφονίου, TPS triflate) μέσα στο διάλυμα της ένωσης, ο οποίος παράγει οξύ που θα καταλύσει την διάσπαση της κετάλης. Τα υμένια που παρασκευάστηκαν από αυτά τα διαλύματα εκτέθηκαν σε ακτινοβολία UV χωρίς φίλτρο. Κάθε φορά μετά την έκθεση του υμενίου έγινε λήψη του φάσματος απορρόφησης κι ακολουθούσε ένα στάδιο θέρμανσης (PEB, post exposure bake). Αυτό συνηθίζεται στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται φωτοευαισθητοποιητής ώστε να ολοκληρωθεί καλύτερα η αντίδραση.

Η φωτοχημική διάσπαση των αλάτων τριφαινυλοσουλφονίου<sup>117</sup> παράγει, μεταξύ άλλων, οξύ (**Σχήμα 115**), το οποίο καταλύει την φωτοχημική αντίδραση του υποστρώματός μας, δηλαδή την φωτοχημική διάσπαση της κετάλης.



**Σχήμα 115.** Προϊόντα φωτοχημικής αντίδρασης αλάτων τριφαινυλοσουλφονίου

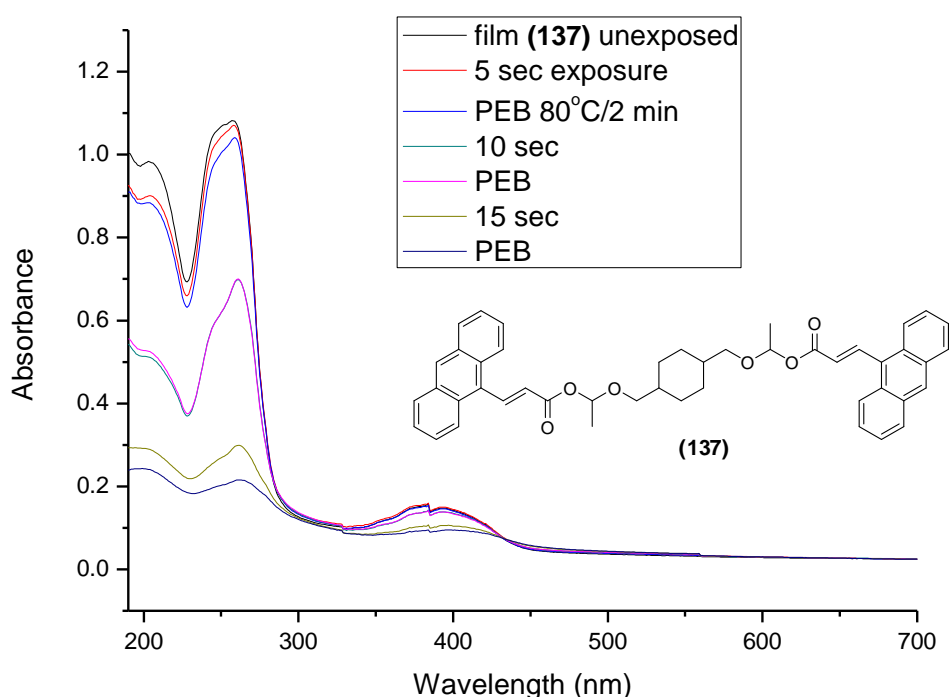
Στο παρακάτω **Σχήμα 116** βλέπουμε το φάσμα απορρόφησης υμενίου της ένωσης (**136**) μαζί με φωτοευαισθητοποιητή (8% κβ δ/μα σε MIBK με 5% TPS vs 165, 3000 rpm, 70 sec, PEB 50/2min) μετά από έκθεση σε διάφορους χρόνους και μετά από την ακόλουθη θέρμανση. Η αλλαγή του φάσματος συμβαίνει με ραγδαία ταχύτητα σε σχέση με τις περιπτώσεις που δεν χρησιμοποιήθηκε φωτοευαισθητοποιητής, αφού με έκθεση 320 δευτερόλεπτα φαίνεται να έχουν ολοκληρωθεί οι μεταβολές.



**Σχήμα 116.** Φάσμα απορρόφησης της ένωσης (**136**) μετά από έκθεση και θέρμανση, παρουσία φωτοευαισθητοποιητή

Το στάδιο της θέρμανσης δεν φαίνεται να επηρεάζει την απορρόφηση, που σημαίνει ότι ήδη με την έκθεση στην ακτινοβολία UV η οξοκαταλυόμενη αντίδραση φωτοδιάσπασης προχωράει ταχύτατα. Επίσης, μέχρι τα 80 δευτερόλεπτα έκθεσης δεν παρατηρείται καθόλου αύξηση της κορυφής στα 290-300 nm.

Η ένωση **(137)** (Σχήμα 117) φαίνεται να αντιδρά ακόμα πιο γρήγορα φωτοχημικά παρουσία φωτοευαισθητοποιητή (8% κβ δ/μα σε MIBK, 5% TPS vs 167-1, 3000 rpm, 70 sec, PEB 80/2min), σε σχέση με την **(136)**. Το στάδιο της θέρμανσης μετά την έκθεση και σε αυτή την περίπτωση δεν φαίνεται να επηρεάζει ιδιαίτερα την απορρόφηση.

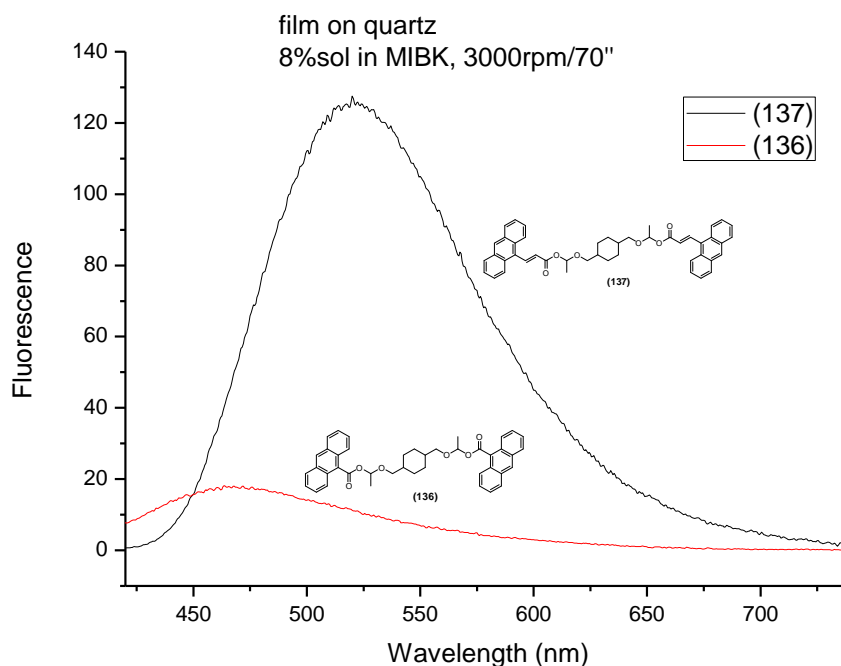


**Σχήμα 117.** Φάσμα απορρόφησης της ένωσης **(137)** μετά από έκθεση και θέρμανση, παρουσία φωτοευαισθητοποιητή.

### B.7.2.3. Μελέτη με φασματοσκοπία φθορισμού

Μια τελευταία μελέτη που έγινε στις ενώσεις **(136)** και **(137)** είναι σχετικά με τον φθορισμό τους. Παρασκευάστηκαν υμένιά τους σε υποστρώματα χαλαζία (8% διάλυμα σε MIBK, 3000 rpm/ 70 sec) και μετρήθηκε ο φθορισμός τους στο εργαστήριο του Δρ. Πιστόλη στο INN του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.

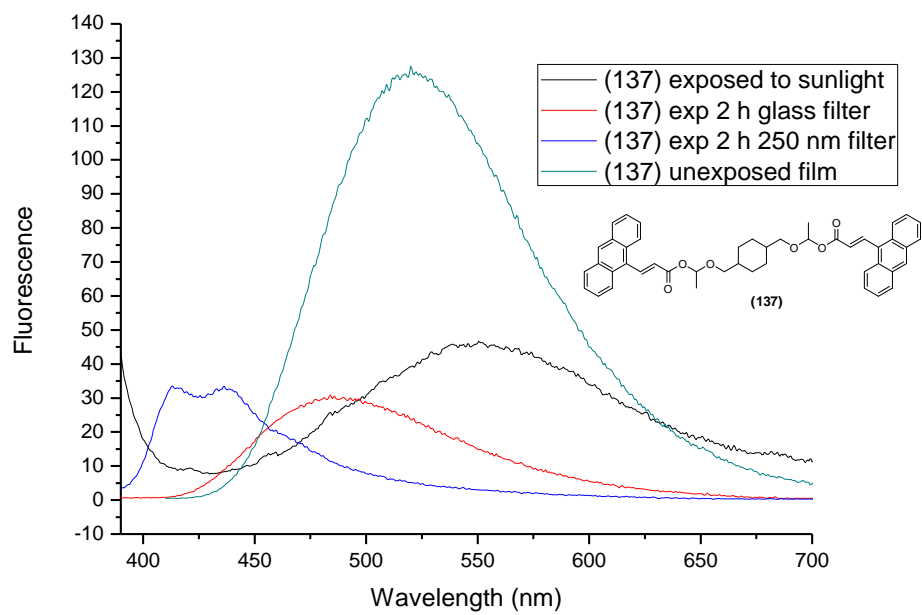




**Σχήμα 118.** Φάσματα φθορισμού για τις ενώσεις **(136)** (κόκκινη γραμμή) και **(137)** (μαύρη)

Η ένωση **(136)** εκπέμπει στα 460 nm μπλε φως ενώ η **(137)** εκπέμπει στα 525 nm πράσινο φως (**Σχήμα 118**). Η ένωση **(137)** φθορίζει 6 φορές πιο έντονα από την **(136)**, γεγονός που οφείλεται στην εκτεταμένη συζυγία που διαθέτει.

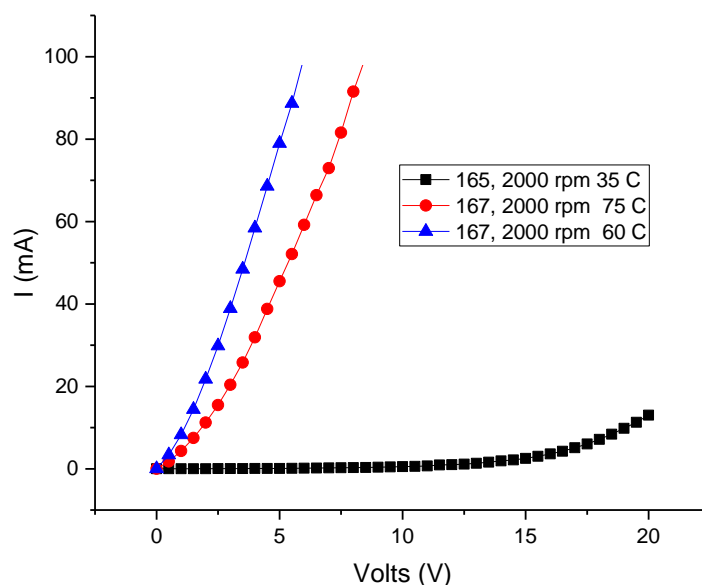
Στο **Σχήμα 119** βλέπουμε επίσης πώς μεταβάλλεται ο φθορισμός της ένωσης **(137)**, ανάλογα με το μήκος κύματος της ακτινοβολίας που εκτέθηκε. Η γκρι γραμμή με την μεγάλη εκπομπή στα 540 nm είναι η ένωση **(137)** πριν την έκθεση σε ακτινοβολία, η μαύρη γραμμή είναι μετά από έκθεση σε ηλιακό φως για 2 ώρες, η κόκκινη γραμμή είναι μετά από έκθεση σε ακτινοβολία μήκους κύματος 400-700 nm για 2 ώρες και η μπλε γραμμή είναι μετά από έκθεση σε ακτινοβολία μήκους κύματος 250 nm. Μελέτες που πρέπει να πραγματοποιηθούν στην συνέχεια θα συνδέσουν τις δομικές αλλαγές που συμβαίνουν στο υλικό κατά την έκθεση στα διάφορα είδη ακτινοβολίας, με τις μεταβολές στην ένταση καθώς και την μετατόπιση του φθορισμού της.



Σχήμα 119. Φθορισμός υμενίων ένωσης (137) πριν και μετά την έκθεση, με φίλτρο και χωρίς

#### B.7.2.4. Μελέτη σε δομή οργανικής διόδου

Στο **Σχήμα 120** που ακολουθεί, φαίνεται η γραφική παράσταση του ρεύματος με την τάση που εφαρμόζεται. Το πείραμα πραγματοποιήθηκε από τον υποψήφιο διδάκτορα Απόστολο Βερούκιο στο Εργαστήριο Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας του ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος.



**Σχήμα 120.** Διάγραμμα I-V των ενώσεων **(136)** και **(137)**

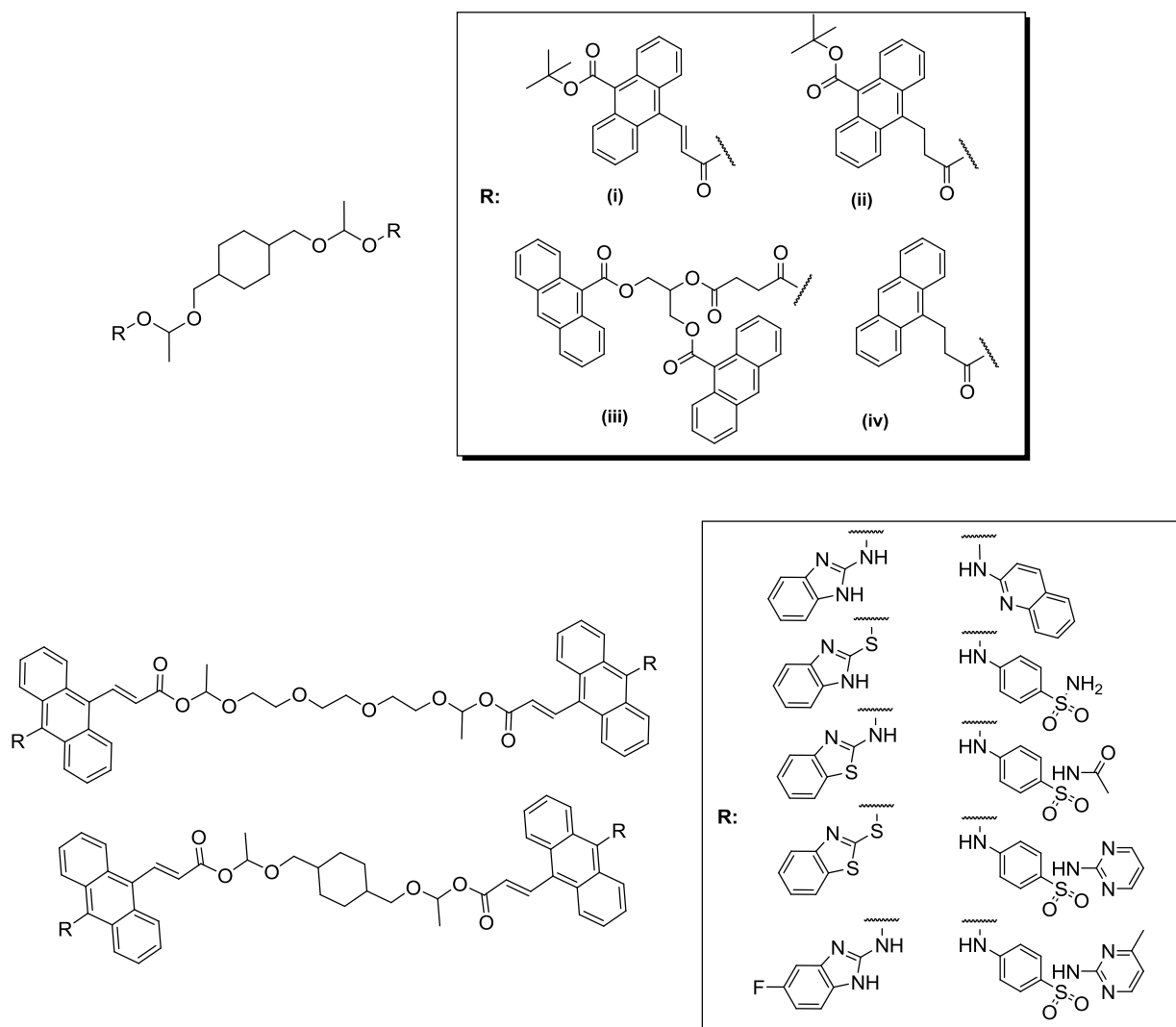
Η κόκκινη και η μπλε καμπύλη αφορούν την ένωση **(137)**, με θέρμανση του υμενίου μετά την επίστρωση στους 60 και 75°C αντίστοιχα, ενώ η μαύρη καμπύλη αφορά την ένωση **(136)** με θέρμανση στους 35°C. Από την διάταξη με την ένωση **(137)** περνάει ρεύμα όταν ασκείται μια διαφορά τάσης, φαίνεται όμως να περνάει πολύ, λόγω της απότομης κλίσης που έχουν και οι δύο καμπύλες. Παρ'όλ'αυτά παρουσιάζει συμπεριφορά οργανικής φωτοδιόδου. Από την διάταξη με την ένωση **(136)** (θέρμανση υμενίου στους 35°C), αντίθετα, δεν φαίνεται να περνάει ρεύμα. Και για τις δύο ενώσεις πρέπει να βελτιστοποιηθούν οι συνθήκες κατασκευής της διάταξης, όπως πχ η θερμοκρασία στην οποία θερμαίνεται το υμένιο, γιατί επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα.

## Συμπεράσματα- Προοπτικές

Συμπερασματικά, έγινε προσπάθεια σύνθεσης μικρών μορίων που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως οργανικοί ημιαγωγοί. Με την φωτοχημικά ενεργή ομάδα των βενζοϊκών εστέρων δεν συντέθηκε κάποια ένωση που να είναι εύκολα κατεργάσιμη σε διάλυμα και να σχηματίζει σταθερό και ομοιόμορφο υμένιο.

Με την φωτοχημικά ενεργή ομάδα των κεταλών συντέθηκαν τέσσερις ενώσεις και μελετήθηκαν ως προς την ικανότητά τους να σχηματίζουν άμορφα ομοιόμορφα υμένια, τα οποία εξετάστηκαν ως προς την θερμική τους σταθερότητα αλλά και τη μεταβολή της απορρόφησής τους όταν εκτίθενται σε διαφορετικά μήκη κύματος ακτινοβολίας UV. Οι κετάλες αυτές, πράγματι μπορούν να σχηματίσουν ικανοποιητικά ομοιόμορφα υμένια και δύο από αυτές ((136) και (137)) ήταν και θερμικά σταθερές ώστε να μελετηθούν πιο εκτεταμένα. Διαπιστώθηκε ότι, με την έκθεση σε υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία, πράγματι, οι ενώσεις είναι φωτοχημικά ενεργές κι εκτός από την φωτοχημική διάσπαση συμβαίνει και μία επιπλέον αντίδραση διμερισμού των ανθρακενίων που χρήζει καλύτερης μελέτης. Μελετήθηκε επίσης φωτοχημική διάσπαση των ενώσεων μέσα στο υμένιο με προσθήκη φωτοευαισθητοποιητή, οπότε και διαπιστώθηκε η εκθετική αύξηση της ταχύτητας της φωτοχημικής αντίδρασης. Οι δύο πιο σταθερές ενώσεις, τέλος, μπήκαν δοκιμαστικά σε τυπική διάταξη διόδου, και διαπιστώθηκε η δυνατότητα ενσωμάτωσής τους σε διάταξη σαν οργανικοί ημιαγωγοί (proof of concept).

Περισσότερες κετάλες που σχεδιάστηκαν, φαίνονται στο **Σχήμα 121**. Γενικά είναι επιθυμητή η παρουσία ανθρακενίων, διπλών δεσμών, tert-βουτυλομάδων αλλά και η προσθήκη ετεροκυκλικών και άλλων ομάδων που περιέχουν άζωτο, θείο και οξυγόνα (βενζιμιδαζόλια, βενζοθειαζόλια, σουλφοναμίδια, σουλφανιλαμίδια κ.ο.κ.). Συγκριτικές μελέτες μορίων που διαφέρουν ως προς μία μόνο ομάδα ή δεσμό είναι επίσης επιθυμητές, επειδή συσχετίζονται καλύτερα δομικές αλλαγές με αλλαγές στις φυσικοχημικές ιδιότητες.



**Σχήμα 121.** Σχεδιασμός τροποποιημένων κεταλών

Με την μελέτη αυτή για τα ανθρακενικά παράγωγα φωτοευαίσθητων εστέρων και φωτοευαίσθητων κεταλών, ανοίγει ο δρόμος για την σύνθεση βελτιστοποιημένων υλικών που περιέχουν αυτές τις ομάδες, υλικά κατάλληλα για εφαρμογές σε οργανικές διατάξεις. Γνωρίζοντας πλέον τα βασικά προβλήματα της σύνθεσης παρόμοιων αναλόγων, μπορούμε να φτιάξουμε πιο μεγάλα και σταθερά μόρια που ανταποκρίνονται στις επιθυμητές προδιαγραφές και ενδεχομένως παρουσιάζουν καλύτερες ιδιότητες εκπομπής και απορρόφησης.

Για τις περιπτώσεις, τέλος, όπου απαιτείται σχηματισμός δομών, πρέπει να βρεθούν οι συνθήκες που μπορεί να γίνει λιθογραφία, δηλαδή μήκος κύματος ακτινοβολίας, χρόνος έκθεσης, θερμοκρασία και χρόνος θέρμανσης και, τέλος, κατάλληλος διαλύτης για εμφάνιση.

Οι ενώσεις που μελετήθηκαν βάζουν τις βάσεις για μια νέα γενιά μικρών μορίων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υλικά σε διατάξεις οργανικών ημιαγωγών και που μπορεί να λύσουν το πρόβλημα του μεγάλου κόστους επεξεργασίας λόγω της κατεργασίας τους από

διάλυμα και της εύκολης επίστρωσής τους σε μια μεγάλη ποικιλία εύκαμπτων και πιο ευαίσθητων υποστρωμάτων.

Οι ενώσεις που περιέχουν ομάδες κεταλών φαίνεται να είναι υποσχόμενες για υποψήφια υλικά για διατάξεις οργανικών ημιαγωγών. Για εφαρμογή σε OLED, με εισαγωγή στα μόρια ετεροκυκλικών ομάδων και ενδεχομένως περισσότερων συζυγιακών δεσμών, μπορεί να αυξηθεί η σταθερότητα των μορίων ώστε να μην επηρεάζονται από την θερμική κατεργασία σε σχετικά χαμηλές θερμοκρασίες.

Για εφαρμογή σε διάταξη OFET θα πρέπει να γίνει βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής διάσπασης (μήκος κύματος ακτινοβολίας, χρόνος, συγκέντρωση ουσίας και φωτοευαισθητοποιητή, συνθήκες θέρμανσης κτλ), ώστε να επιτευχθεί ο σχηματισμός του συμπαγούς υμενίου που περιγράφηκε στην παράγραφο του σχεδιασμού, και να κατασκευαστεί ακολούθως μια τυπική διάταξη OFET. Παρόμοια βελτιστοποίηση πρέπει να γίνει για διάταξη OPV, όπου πάλι θέλουμε την εύκολη κατεργασία σε διάλυμα αλλά θέλουμε το υλικό να είναι κρυσταλλικό. Οι κετάλες σχηματίζουν αρχικά άμορφα υμένια και μπορεί να αποτελούν την λύση στο πρόβλημα της κρυστάλλωσης και της μικρής διαλυτότητας που παρουσιάζουν γενικότερα τα υλικά για OFETs και OPVs.

## Βιβλιογραφία Β' Μέρους

45. Myers, J. D., Xue, J. *Polym Rev* **2012** 52(1), 1-37.
46. Kohler, A., Bassler, H. *Mater Sci Eng R* **2009** 66, 71.
47. Zhu, M., Ye, T., Li, C., Cao, X., Zhong, C., Ma, D., Qin, J., Yang, C. *J Phys Chem C* **2011** 115, 17965.
48. (a) Pope, M., Kallmann, H. P., Magnante, P. *J Chem Phys* **1963** 38, 2042 (b) Tang, C., Van slyke, S. *Appl Phys Lett* **1987** 51(12), 913-915.
49. Slodek, A. et al *Eur J Org Chem* **2016**, 2016(23), 4020-4031.
50. Huang, j., Su J.-H., Tian, H. *J Mater Chem* **2012** 22, 10977.
51. Serevicius, T., et al *Dyes and Pigments* 2015 122, 147-159.
52. Lyu, Y.-Y., Kwak, J., Kwon, O., Lee, S.-H., Kim, D., Lee, C., Char, K. *Adv Mater* **2008** 20, 2720–2729.
53. Aydemir, M., et al *Org Electron* **2016** 30, 149.
54. Kim, R., Lee, S., Kim, K.H., Lee, Y.J., Kwon, S.K., Kim, J.J., Kim, Y.H., *Chem Commun* **2013** 49, 4664.
55. Bin, J.K., Hong, J.I. *Org Electron* **2011** 12, 802.
56. Ribierre, J.C., Ruseckas, A., Cavaye, H., Barcena, H.S., Burn, P.L., Samuel, I.D.W., *J Phys Chem A* **2011** 1145, 7401.
57. Park, J.-H., Chung, D.S., Park, J.-W., Ahn, T., Kong, H., Jung, Y.K., Lee, J., Yi, M.H., Park, C.E., Kwon, S.-K., Shim, H.-K., *Org Lett* **2007** 9, 2573.
58. Zhao, Y., Yan, L., Murtaza, I., Liang, X., Meng, H., Huang, W. *Org Electron* **2017** 43, 105-111.
59. Chung, D. S., Park, J. W., Yun W. M., Cha, H., Kim, Y.-H., Kwon, S. K., Park, C. E. *Chem Sus Chem* **2010** 3, 742 – 748.
60. Duan, L., Hou, L., Lee, T. W., Qiao, J., Zhang, D., Dong, G., Wanga, L., Qiu, Y. *J Mater Chem* **2010** 20, 6392–6407.
61. Molaire, F., United States Application Patent US20150053894.
62. Niu, Q., Zhang, Q., Xu, W., Jiang, Y., Xia, R., Bradley D. D. C., Li, D., Wenc, X., *Org Electron* **2015** 18, 95–100.
63. Sundar, V. C. , Zaumseil, J., Podzorov, V., Menard, E., Someya, T., Gerhenso, M. E., Rogers, J. A. *Science* **2004** 303, 1664.
64. Khan, H. U., Roberts, M. E., Knoll, W., Bao, Z. *Chem Mater* **2011** 23, 1946–1953.
65. Podzorov, V., *Nat Mater* **2010** 9, 616-617.
66. Klauk, H., Zschieschang, U., Weitz, R. T., Meng, H., Sun, F., Nunes, G., Keys, D. E., Fincher, C. R., Xiang, Z. *Adv Mater* **2007** 19, 3882.
67. Jiang, L., Hu, W., Wei, Z., Hu, W., Meng, H. *Adv Mater* **2009** 21, 3649.
68. <http://www.heliatek.com/en/news/news/details/heliatek-sets-new-organic-photovoltaic-world-record-efficiency-of-13-2-228>
69. Liu, Y., Chen, C., Hong, Z., Gao, J., Yang, Y., Zhou, H., Dou, L., Li, G., Yang, Y. *Scientific reports* **2013** 3, 3356.
70. Zhang, S., Ye, L., Hou, J *Adv Energy* **2016** 6, 1502529.
71. Tang, C. W. *App Phys Lett* **1986** 48, 183.
72. Yu, G., Gao, J., Hummelen, J. C., Wudl, F., Heeger A. J. *Science* **1995** 270 (5243), 1789.
73. a) Mikroyannidis, J. A., Tsagkournos, D. V., Sharma, S. S., Kumar, A., Vijay, Y. K., Sharma, G. D. *Sol Energy Mater Sol Cells* **2010** 94, 2318. b) Lloyd, M. T., Anthony, J. E., Malliaras, G. G. *Materials Today* **2010** 10(11), 34. c) Halls, M. D., et al *New J Phys* **2013** 15, 105029. d) Okamoto, T., Suzuki, T., Tanaka, H., Hashizume, D., Matsuo, Y. *Chem Asian J* **2012** 7, 105 – 111.

74. Zhao, Y., Yan, L., Murtaza, I., Liang, X., Meng, H., Huang, W. *Org Electron* **2017** 43, 105-111.
75. LeBlanc Jr, O. H., *J Chem Phys* **1961** 35, 1275–1280.
76. Liu, J., Dong, H., Wang, Z., Ji, D., Cheng, C., Geng, H., Zhang, H., Zhen, Y., Jiang, L., Fu, H., Bo, Z., Chen, W., Shuai Z., Hu, W. *Chem Commun* **2015** 51, 11777–11779.
77. Liu, J., Zhang H., Dong, H. et al. *Nat Commun* **2015** 6, 10032.
78. Meng, H., Sun, F., Goldfinger, M. B., Jaycox, G. D., Li, Z., Marshall W. J., Blackman, G. S., *J Am Chem Soc* **2005** 127, 2406–2407.
79. Meng, H., Bendikov, M., Mitchell, G., Helgeson, R., Wudl, F., Bao, Z., Siegrist, T., Kloc C., Chen, C. H. *Adv Mater* **2003** 15, 1090–1093.
80. Shirota, Y. *J Mater Chem* **2000** 10, 1-25.
81. Shirota, Y. *J Mater Chem* **2005** 15, 75-93.
82. Klan, P., Zabadal, M., Heger, D. *Org Lett* **2000** 2(11), 1569-1571.
83. Yang, H., Zhang, X., Zhou, L., Wang, P. *J Org Chem* **2011** 76, 2040-2048.
84. Wang, P. *Asian J Org Chem* **2013**, 2, 452 – 464.
85. Nakane, Y., Ishidoya, M. *Prog Org Coat* **1997** 31, 113-120.
86. Nakane, Y., Ishidoya, M., Endo, T. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem* **1999** 37, 609–614.
87. Murthy, N., Xu, M., Schuck, S., Kunisawa, J., Shastri, N., Frechet, J.M.J., *Proc Natl Acad Sci USA* **2003** 100, 4995.
88. Pasparakis, G., Manouras, T., Selimis, A., Vamvakaki, M., Argitis, P. *Angew Chem Int Ed* **2011** 50, 4142 –4145.
89. Pasparakis, G., Manouras, T., Vamvakaki, M., Argitis, P. *Nat Comm* **2013** 5, 3623
90. Pelliccioli, A. P., Wirz, J. *Photochem Photobiol Sci* **2002** 1, 441–458.
91. Klan, P., et al *Chem Rev* **2013** 113, 119-191.
92. Du, L.-H., Zhang, S.-J., Wang, Y.-G. *Tet Lett* **2005** 46, 3399–3402.
93. Klan, P., Zabadal, M., Heger, D. *Org Lett* **2000** 2, 1569.
94. Zabadal, M., Pelliccioli, A. P., Klan, P., Wirz, J. J. *Phys Chem A* **2001** 105, 10329.
95. Greene, T. W. *Protective groups in organic synthesis*, Wiley, New York, 1981
96. Imaeda, T., Hashimoto, T., Irie, S., Urushisaki, M., Sakaguchi, T. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem* **2013** 51, 1796–1807.
97. Wang, P., Hu, H., Wang, Y. *Org Lett* **2007** 9(8), 1533-1535.
98. Wessig, P., Glombitza, C., Muller, G., Teubner, J. *J Org Chem*, **2004** 69(22), 7583.
99. (a) March's *Advanced Organic Chemistry* 5th Edition, M.B. Smith and J. March, Wiley, NY, (b) Bonifacio, M. C., Robertson, C. R., Jung, J.-Y., King, B. T. *J Org Chem* **2005** 70, 8522-8526.
100. Port, A., Moragas, M., Sánchez-Ruiz, X., Jaime, C., Virgili, A., Alvarez-Larena, A., Piniella, J. F. *J Org Chem* **1997** 62(4), 899–902.
101. Casarini, D., Lunazzi, L., Mazzanti, A. *J Org Chem* **1998** 63, 4991-4995.
102. Lu, J., Ho, D. M., Vogelaar, N. J., Kraml, C. M., Bernhard, S., Byrne, N., Kim, L. R., Pascal Jr., R. A. *J Am Chem Soc* **2006** 128(51), 17043 – 17050.
103. Schwolow S., Kunz, H., Rheinheimer, J., Opatz, T. *Eur J Org Chem* **2013**, 6519–6524.
104. Matsumoto, T., Singh, I. P., Etoh, H., Tanaka, H., *Chem Lett* **2001** 30(3), 210-211.
105. Hegedus, L. S., Lipschutz, B. H., Marshal, J. A., Nakamura, E., Negishi, E., Reetz M. T., Semmelhack, M. F., Smith, K., Yamamoto, H. *Organometallics in Synthesis: A Manual*, Wiley, **2013**, 589.
106. Huo, S., *Org Lett* **2003** 5(4), 423–425.
107. Erdik, E. *Organozinc Reagents in Organic Synthesis* Taylor and Francis, **1996**, 19.
108. Rieke, R. D., Kim, S.-H. *Tetr Lett* **2011** 52, 3094–3096.



109. Qian, X., Yu, Z., Auffrant, A., Gosmini C. *Chem Eur J* **2013** 19, 6225 – 6229.
110. Fillon, H., Gosmini, C., Perichon, J., *J Am Chem Soc* **2003** 125(13), 3867–3870.
111. Sonawane, M. R., Cisarova, I., Lyapkalo, I. M. *Chem Commun* **2010** 46, 2656-2658.
112. Jones, R. N *Chem Rev* **1947** 41(2), 353-71.
113. Bailey, D., Williams, V. E. *J Org Chem* **2006** 71(15), 5778–5780.
114. Nedolya, N. A., Shlyakhtina, N. I., Zinov'eva, V. P., Dmitrieva, L. L., Sarapulova, G. I. *Russ J Gen Chem* **2002** 72(5), 760-766.
115. Breton, G. W., Vang, X. *J Chem Ed* **1998** 75(1), 81-82.
116. Langhals, H., Schönmann, G., Polborn, K. *Chem Eur J* **2008** 14(17), 5290 – 5303.
117. Dektar, J. L., Hacker, N. P. *J Am Chem Soc* **1990** 112, 6004-6015.



## **Πειραματικό μέρος**



## Γενικές Παρατηρήσεις

Τα συνθετικά πειράματα της παρούσας εργασίας έλαβαν χώρα στο Εργαστήριο Σύνθεσης Φυσικών Προϊόντων και Βιοοργανικής Χημείας του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (INN) του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» (υπεύθ. Ερευνητής κ. Ε. Πιτσινός).

Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, με πρόσφατα απεσταγμένους διαλύτες, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Για την ανάδευση χρησιμοποιήθηκαν μηχανικοί αναδευτήρες και μαγνήτες με περίβλημα από τεφλόν, ενώ οι θερμοκρασίες μετρήθηκαν εξωτερικά. Οι αντιδράσεις που απαιτούσαν άνυδρες συνθήκες πραγματοποιήθηκαν σε γυάλινα σκεύη, στεγνωμένα σε κλίβανο (120°C για 24 ώρες) ή με φλόγα υπό κενό (flame dried).

Τα εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν, αγοράστηκαν από τις εταιρείες Aldrich, Alfa ή Merck και χρησιμοποιήθηκαν ως έχουν. Το τετραϋδροφουράνιο (THF) και ο διαιθυλαιθέρας (Et<sub>2</sub>O) αποστάχθηκαν, υπό ατμόσφαιρα αργού, από μεταλλικό νάτριο και βενζοφαινόνη. Το τολουόλιο αποστάχθηκε από μεταλλικό νάτριο, ενώ το διχλωρομεθάνιο (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) από υδρίδιο του ασβεστίου (CaH<sub>2</sub>). Το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) αποθηκεύτηκε με ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα με διάμετρο πόρων 4Å.

Η πορεία των αντιδράσεων παρακολούθηθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν γυάλινες πλάκες Merck (25mm) επιστρωμένες με silica gel (60F-254). Για την εμφάνιση χρησιμοποιήθηκε υπεριώδης ακτινοβολία (UV) καθώς και διαλύματα p- ανισαλδεΐδης, 7% αιθανολικού φωσφομολυβδαινικού οξέος, νινυδρίνης, 2,4-δινιτροφαινυλο- υδραζίνης και για την ανίχνευση καρβοξυλικών οξέων αιθανολικό διάλυμα πράσινου βρωμοκρεσόλης. Για την χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως χρησιμοποιήθηκε silica gel από την εταιρεία Merck, μεγέθους 0,040- 0,063 mm.

Για τον έλεγχο της καθαρότητας με υγρή χρωματογραφία, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις με χρήση μηχανήματος HPLC Shimadzu 2010EV, εφοδιασμένου με ανιχνευτή SPD-20A UV/Vis. Η λήψη φασμάτων μάζας πραγματοποιήθηκε στο μηχάνημα Shimadzu LCMS 2010EV, όπου για την διεξαγωγή των αναλύσεων εξετάστηκε η χρήση δύο τεχνικών ιονισμού των δειγμάτων: Electron Spray Ionization (ESI) και Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ελήφθησαν σε μηχανήματα BRUKER AVANCE DRX 500 MHz και 250 MHz. Για την επεξεργασία των φασμάτων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Mestre-C 4.5 ή MestReNova. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ) μετρήθηκαν σε μέρη στο εκατομμύριο (ppm), ως προς τον δευτεριωμένο διαλύτη που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε πείραμα. Οι πολλαπλότητες στην ανάλυση των φασμάτων συμβολίζονται ως απλή (s), ευρεία απλή (bs), διπλή (d), διπλή διπλών (dd), διπλή διπλών (ddd), τριπλή (t), διπλή τριπλών (dt), τετραπλή (q), πολλαπλή (m). Όπου απαιτήθηκε, το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο διηθήθηκε από άνυδρο K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> για την απομάκρυνση τυχόν όξινων υπολειμμάτων.

Τα πειράματα αξιολόγησης των φωτοευαίσθητων ενώσεων του Β' Μέρους της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Χημείας του INN του ΕΚΕΦΕ «Δημόκριτος» (υπεύθ. Ερευνητής κ. Π. Αργεΐτης).



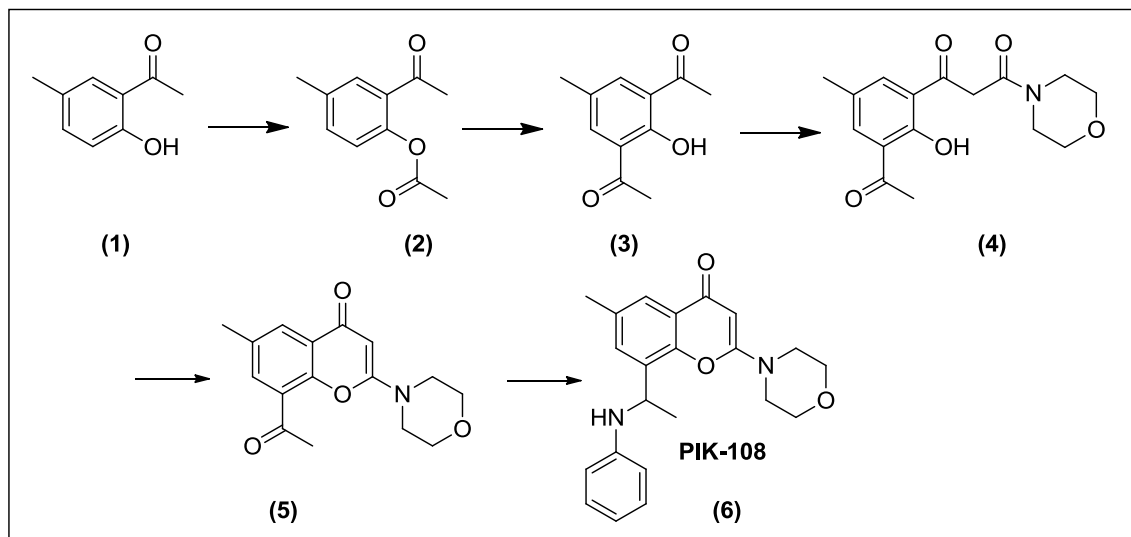
## Πειραματικό Α' Μέρους

- Σύνθεση ένωσης-οδηγού **PIK-108**
- Σύνθεση ένωσης-οδηγού **PIK-010** και αναλόγων της
- Σύνθεση ένωσης-οδηγού **PIK-104** και αναλόγων της-  
Μεθοδολογία σύνθεσης βιβλιοθήκης σουλφονυλαμινών με  
συνδυαστική χημεία

Από τις ενώσεις που συντέθηκαν στο πρώτο μέρος της παρούσας διατριβής, οι ενώσεις **PIK-010, 010a, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 40, 42, 47, 51, 52, 104, 153, 154** και **108** είναι ήδη γνωστές στη βιβλιογραφία, όλες όμως συντέθηκαν με τροποποιημένα πρωτόκολλα που παρουσιάζονται παρακάτω. Οι αλλαγές αφορούν κυρίως τους διαλύτες και τις βάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τις αντιδράσεις σύζευξης καθώς και τις μεθόδους καθαρισμού. Ειδικά το τροποποιημένο πρωτόκολλο για την **PIK-108**, αναλύεται διεξοδικά στο Θεωρητικό Μέρος. Στο Παράρτημα NMR δίνονται τα φάσματα όλων των τελικών προϊόντων προς απόδειξη της σύνθεσης και της καθαρότητάς τους.

## Π1. Σύνθεση

### Π1.1. Σύνθεση ένωσης PIK-108



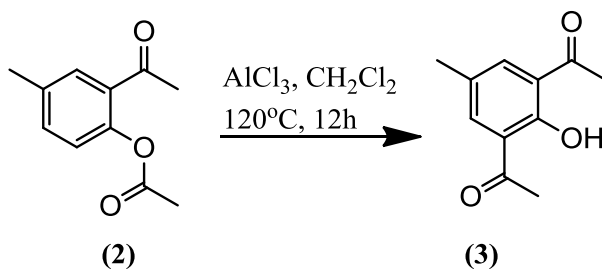


2-acetyl-4-methylphenyl acetate 2-ακετυλο-4-μεθυλο-φαινυλεστέρας (2)				
<p style="text-align: center;">(1) <span style="margin-left: 200px;"></span> (2)</p>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
96%	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	192.21	192.08	R <sub>f</sub> = 0.86 Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της 2-ακετυλο-3-μεθυλο-φαινόλης (1) (3g, 20 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), προστίθενται διαδοχικά Et<sub>3</sub>N (3.07 mL, 22 mmol), DMAP (244 mg, 2 mmol), (CH<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2.3 mL, 24 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται για 2 ώρες στους 25 °C. Η αντίδραση διακόπτεται με την προσθήκη H<sub>2</sub>O (30 mL) και εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προκύπτον μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 95:5, για να δώσει την ένωση (2) ως πορτοκαλί λάδι (3.7 g).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.55 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H, ArH), 7.26 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H, ArH), 6.94 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H, ArH), 2.47 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -CO-), 2.32 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.27 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -COO-) ppm
---	--

**1,1'-(2-hydroxy-5-methyl-1,3-phenylene)diethanone**  
**1,1'-(2-υδροξυ-5-μεθυλο-1,3-φαινυλενο)δισαιθανόνη (3)**

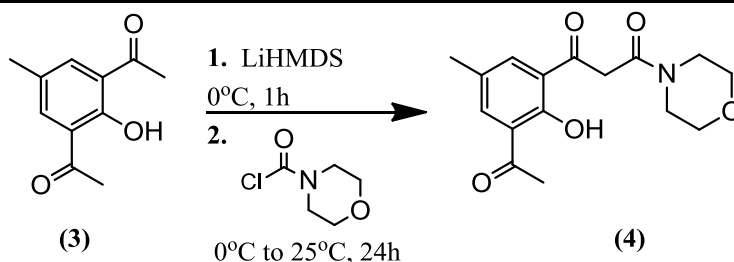


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
35%	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	192,21	192,08	R <sub>f</sub> = 0.86 Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Η ακετοφαινόλη (2) (3.7g, 1.9 mmol) θερμαίνεται σταδιακά στους 120°C και AlCl<sub>3</sub> (0.779 g, 5.8 mmol) προστίθεται σε δόσεις. Η αντίδραση αναδεύεται στους 120 °C για 12 ώρες, διάστημα κατά το οποίο παρατηρείται σχηματισμός στερεού. Το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται στους 25°C, προστίθενται διαδοχικά πάγος και υδατικό διάλυμα HCl 1N (50 mL) και αναδεύεται στους 25°C για 1 ώρα. Το μίγμα εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 για να δώσει την φαινόλη (3) ως κίτρινο στερεό (1.3g). Το NMR συμφωνεί απόλυτα με αυτό της βιβλιογραφίας.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 13.1 (s, 1H, -OH), 7.73 (s, 2H, ArH), 2.62 (s, 6H, CH <sub>3</sub> -CO-), 2.28 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> ) ppm
---	---

**1-(3-acetyl-2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-morpholinopropane-1,3-dione**  
**1-(3-ακετυλο-2-υδροξυ-5-μεθυλο-φαινυλο)-3-μορφολινο-προπανο-1,3-διόνη (4)**



Απόδοση (για 2 βήματα)	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
31%	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	305.33	305.13	$R_f = 0.25$ Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Η φαινόλη (3) (1 g, 5.2 mmol) διαλύεται σε THF (40 mL), ψύχεται στους  $-78^\circ\text{C}$ , και στο μίγμα προστίθεται LiHMDS (15.6 mL από διάλυμα 1.0 M σε THF, 15.6 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους  $0^\circ\text{C}$  για 1 ώρα. Στη συνέχεια προστίθεται μορφολινο-ακετυλο χλωρίδιο (0.73 mL, 6.24 mmol) και η αντίδραση ψύχεται στους  $25^\circ\text{C}$  κι αναδεύεται για 12 ώρες. Στην αντίδραση προστίθεται  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) και εκχυλίζεται με  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 1:1 για να δώσει το μορφολινοπαράγωγο (4) ως κίτρινο στερεό (238 mg).

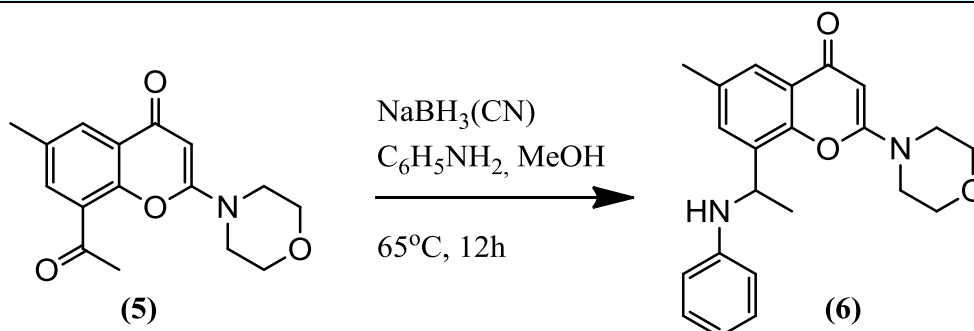
<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> (500 MHz) <b><math>25^\circ\text{C}</math>, <math>\text{CDCl}_3</math></b>	$\delta$ 13.25 (s, 1H, -OH), 7.93 (s, 1H, ArH), 7.77 (s, 1H, ArH), 4.21 (s, 2H, - $\text{CH}_2$ -), 3.47-3.72 (m, 8H, - $\text{CH}_2$ -morphol), 2.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}$ -), 2.35 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ) ppm
---	---

8-acetyl-6-methyl-2-morpholino-4H-chromen-4-one 8-ακετυλο-6-μεθυλο-2-μορφολινο-4H-χρωμεν-4-όνη (5)				
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
63%	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	287.31	287.12	R <sub>f</sub> = 0.37 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του μορφολινοπαραγώγου (4) (170 mg, 0.56 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), προστίθεται Tf<sub>2</sub>O (0.34 mL, 0.2 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται στους 25 °C για 12 ώρες. Έπειτα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, στο προκύπτον στερεό προστίθεται MeOH (3 mL) και η αντίδραση αναδεύεται για 5 ώρες στους 25 °C. Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5, για να δώσει την μορφολινοχρωμόνη (5) (100 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.18 (s, 1H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 5.31 (s, 1H, -CH-chrom), 3.86 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 4H, -CH <sub>2</sub> -morphol), 3.67 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H, -CH <sub>2</sub> -morphol), 2.69 (s, 3H, CH <sub>3</sub> CO-), 2.5 (s, 3H, Ar-CH <sub>3</sub> )
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 288.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 287.8

**6-methyl-2-morpholino-8-(1-(phenylamino)ethyl)-4H-chromen-4-one**  
**6-μεθυλο-2-μορφολινο-8-(1-(φαινυλο-αμινο)αιθυλο-4H-χρωμεν-4-όνη**  
**PIK-108 (6)**

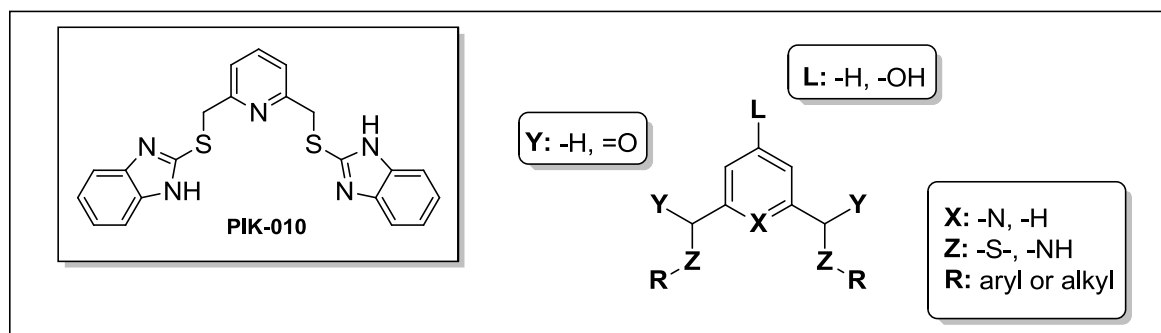


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
80%	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	364.44	364.18	$R_f = 0.37$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της μορφολινοχρωμόνης (5) (20 mg, 0.07 mmol) σε MeOH (2.5 mL), προστίθενται διαδοχικά  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (5 mg, 0.08 mmol), ανιλίνη (0,2 mL), και  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (0.2 mL) και αναδεύονται με θέρμανση με επαναροή στους  $65^\circ\text{C}$  για 12 ώρες. Η αντίδραση ψύχεται στους  $25^\circ\text{C}$ , συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$  9.5:5, για να δώσει την ένωση PIK-108 ως λευκό στερεό (21 mg).

<b><math>^1\text{H NMR}</math></b> (500 MHz) <b><math>25^\circ\text{C}</math>, <math>\text{CDCl}_3</math></b>	$\delta$ 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, Ar-H), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar-H), 6.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 6.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 5.62 (s, 1H, -CH-chrom), 4.95 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.80 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H, - $\text{CH}_2\text{-morphol}$ ), 3.49 (t, $J = 4$ Hz, 4H, - $\text{CH}_2\text{-morphol}$ ), 2.36 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.6 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ppm
<b>MS</b>	$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{θεορ.}}: 365.19; [\text{M}+\text{H}]^+_{\text{πειραμ.}}: 365.40$

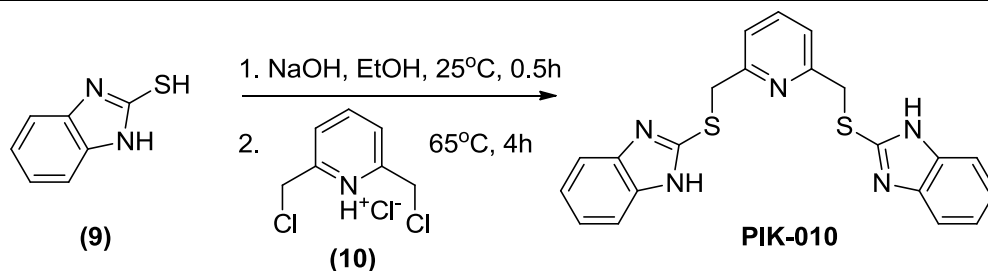
## Π1.2. Σύνθεση της ένωσης PIK-010 και των αναλόγων της



**Γενική πειραματική πορεία A:** Σε διάλυμα της αμίνης (2 ισοδύναμα) σε τολουόλιο προστίθεται το χλωρίδιο (1 ισοδύναμο). Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C υπό ατμόσφαιρα αργού για 12 ώρες. Σύμφωνα με αυτήν την πειραματική πορεία έγινε η σύνθεση των ενώσεων PIK-020, PIK-021, PIK-022.

**Γενική πειραματική πορεία B:** Σε διάλυμα της αμίνης (2 ισοδύναμα) σε τολουόλιο προστίθεται αρχικά μία βάση (2 ισοδύναμα) και ακολούθως το χλωρίδιο (1 ισοδύναμο). Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C υπό ατμόσφαιρα αργού για 12 ώρες.

**2,6-bis(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridine**  
**2,6-δι(((1H-βενζο[d]ιμιδαζολ-2-υλο)θειο)μεθυλο)πυριδίνη**  
**PIK-010**

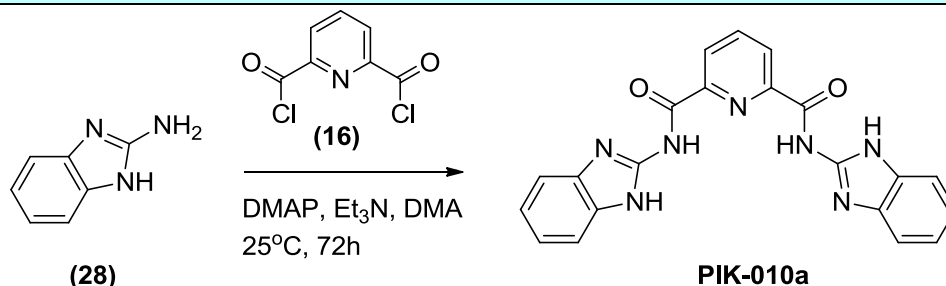


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
85%	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	403.52	403.09	R <sub>f</sub> = 0.5 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της θειόλης (100 mg, 0.67 mmol) σε EtOH υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται NaOH (27 mg, 0.67 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 25<sup>0</sup>C για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (72 mg, 0.34 mmol) σε EtOH (1.7 mL) και η αντίδραση αναδεύεται με θέρμανση με επαναροή στους 65°C. Μετά από 4 ώρες η αντίδραση ψύχεται στους 25°C και προστίθεται σε αυτήν υδατικό διάλυμα NaOH 1M (0.5 mL), ώστε το pH να πάει στο 9. Η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προϊόν ανακρυσταλλώνεται από H<sub>2</sub>O και MeOH (114 mg, λευκό στερεό).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, DMSO</b>	δ 12.63 (s, 2H, -NH-), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.44 (s, 6H, Ar <i>H</i> ), 7.11 (dd, <i>J</i> = 5.4, 2.8 Hz, 4H, Ar <i>H</i> ), 4.65 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -).
<b>MS</b>	[M-H] <sup>-</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 402.1; [M-H] <sup>-</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 401.7

**N2,N6-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι(1H-βενζο[d]ιμιδαζολ-2-υλο)πυριδινό-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-010a**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
48%	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	397,39	397,13	R <sub>f</sub> = 0.3 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμίνης (100 mg, 0.75 mmol) σε DMA (5 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθενται DMAP (2.2 mg, 0.018 mmol) και Et<sub>3</sub>N (0.5 mL). Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C για 15 λεπτά. Ακολούθως προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (75mg, 0.36 mmol) σε DMA (5 mL) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C υπό ατμόσφαιρα αργού για 72 ώρες. Η αντίδραση συμπυκνώνεται με απόσταξη υπό κενό και στο ελαιώδες υπόλειμμα προστίθεται MeOH. Το μίγμα θερμαίνεται στους 80°C και ψύχεται αργά στους 25°C, για να κρυσταλλώσει το προϊόν ως κίτρινο σκούρο στερεό (68 mg). Το στερεό διηθείται και εκπλένεται με MeOH (3 mL).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, DMSO</b>	δ 12.89 (s, 2H, -NH-), 12.43 (s, 2H, -NH-), 8.52 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, ArH), 8.40 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.56 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 4H, ArH), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H, ArH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 398.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 397.8

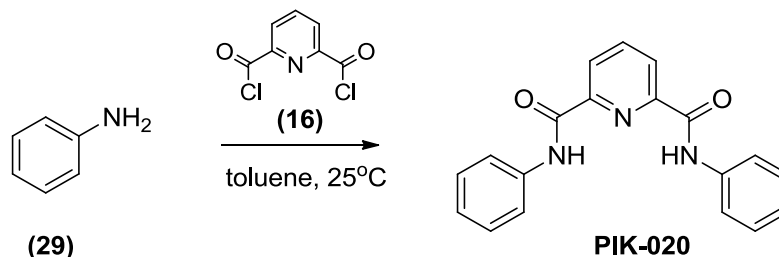


<b>N-((6-(chloromethyl)pyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine</b> <b>N-((6-(χλωρομεθυλο)πυριδιν-2-υλο)μεθυλο)-1H-βενζο[d]ιμιδαζολο-2-αμίνη</b> <b>PIK-010b</b>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
20%	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	272,73	272,08	R <sub>f</sub> = 0.4 EtOAc/ MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμίνης (40 mg, 0.3 mmol) σε THF (1.5 mL), προστίθεται NaOH (12 mg, 0.3 mmol) υπό ατμόσφαιρα αργού. Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται το χλωρίδιο (32 mg, 0.15 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται με θέρμανση με επαναρροή στους 65°C. Μετά από 4 ώρες η αντίδραση ψύχεται στους 25°C και προστίθεται σε αυτήν υδατικό διάλυμα NaOH 1M (0.5 mL), ώστε το pH να πάει στο 9. Η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών CHCl<sub>3</sub> / MeOH 9.5: 0.5 και το προϊόν απομονώνεται ως λευκό στερεό (8,5 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, DMSO</b>	δ 7.77 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, ArH), 6.92 (s, 1H, ArH), 6.86 – 6.77 (m, 2H, ArH), 6.51 (s, 2H, -NH-), 5.33 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 4.77 (s, 2H, Cl-CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 272.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 272.5

**N2,N6-diphenylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-διφαινυλο-πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-020**

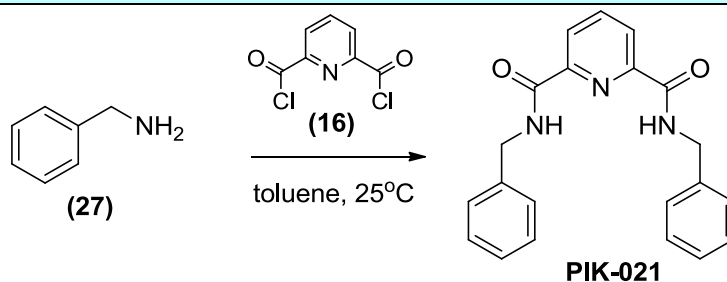


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
26%	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	317.34	317.12	R <sub>f</sub> = 0.8 EtOAc

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία A, χρησιμοποιώντας ανιλίνη (46 mg, 0.49 mmol) και χλωρίδιο (50 mg, 0.25 mmol) σε τολουόλιο (3 mL) για 12 ώρες στους 25°C. Στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (5x2 mL) για να δώσει την ένωση PIK-020 ως λευκό στερεό (20 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (250 MHz) 25 °C, DMSO	δ 11.07 (s, 2H, -NH-), 8.42 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 8.39 (s, 1H, Ar <i>H</i> ), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.4 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H, Ar <i>H</i> ), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 4H, Ar <i>H</i> ), 7.19 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, Ar <i>H</i> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 318.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 317.8

**N2,N6-dibenzylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-διβενζυλο-πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-021**

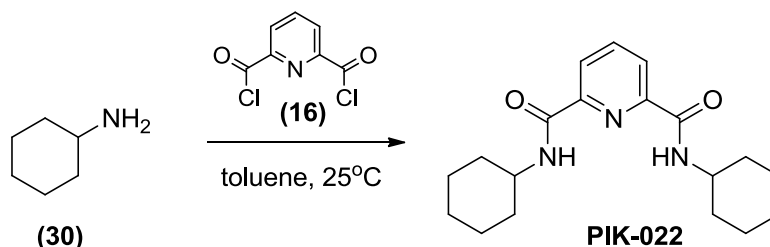


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
70%	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	345.39	345.15	R <sub>f</sub> = 0.83 CHCl <sub>3</sub> :MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Α, χρησιμοποιώντας βενζυλαμίνη (0.2 mL, 0.49 mmol), και χλωρίδιο (50 mg, 0.25 mmol) σε τολουόλιο (3 mL) για 12 ώρες στους 25°C. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό ανακρυσταλλώνεται από τολουόλιο για να δώσει την ένωση PIK-021 (60 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH), 8.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.33 – 7.28 (m, J = 3.9 Hz, 10H, ArH), 4.65 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 346.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 345.8

**N2,N6-dicyclohexylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δικυκλοεξυλο-πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-022**

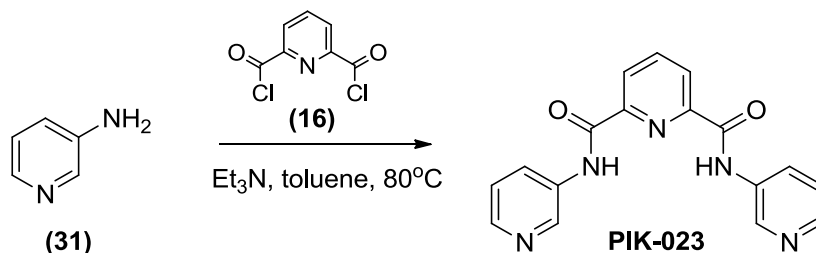


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
38%	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	329.44	329.21	R <sub>f</sub> = 0.45 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία A, χρησιμοποιώντας κυκλοεξυλαμίνη (0,06 mL, 0.49 mmol), και χλωρίδιο (50 mg, 0,25 mmol) σε τολουόλιο (3 mL) για 12 ώρες στους 25°C. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό ανακρυσταλλώνεται από τολουόλιο για να δώσει την ένωση PIK-022 (30 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 7.94 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 3.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 4H), 0.98 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 4H), 0.85 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 0.69 (dd, <i>J</i> = 23.5, 11.6 Hz, 4H), 0.55 (dd, <i>J</i> = 24.8, 12.3 Hz, 4H), 0.39 (dd, <i>J</i> = 24.5, 12.2 Hz, 2H) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 330.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 329.8

**N2,N6-di(pyridin-3-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι(πυριδιν-3-υλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-023**

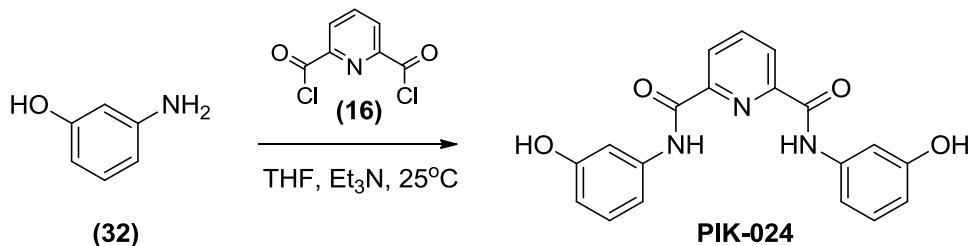


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
24%	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	319.32	319.11	R <sub>f</sub> = 0.46 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμινοπυριδίνης (46 mg, 0.49 mmol) σε τολουόλιο (2.5 mL) προστίθενται διαδοχικά Et<sub>3</sub>N (0.07 mL, 0.49 mmol) και διάλυμα του χλωριδίου (50 mg, 0.25 mmol) σε τολουόλιο (1,5 mL). Το μίγμα αναδεύεται με θέρμανση με επαναροή υπό ατμόσφαιρα αργού στους 80°C. Μετά από 5 ώρες, η αντίδραση ψύχεται στους 25°C και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προκύπτον στερεό εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (5x2 mL) και ανακρυσταλλώνεται από MeOH για να δώσει την ένωση PIK-023 (19 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 11.41 (s, 2H, -NH-), 9.24 (s, 2H, ArH), 8.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H, ArH), 8.49 – 8.39 (m, 4H, ArH), 8.39 – 8.28 (m, 1H, ArH), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H, ArH), 8.21 – 8.13 (m, 1H, ArH), 7.65 – 7.57 (m, J = 4.7 Hz, 2H, ArH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 320.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 319.8

**N2,N6-bis(3-hydroxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι(3-υδροξυ-φαινυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-024**

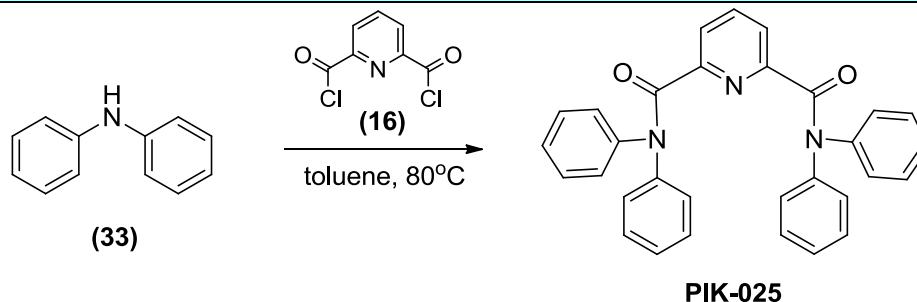


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
29%	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	349.34	349.11	R <sub>f</sub> = 0.19 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμινοφαινόλης (54 mg, 0.49 mmol) μαζί με Et<sub>3</sub>N (70 μl, 0.49 mmol) σε THF (1 mL), προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (50 mg, 0.245 mmol) σε THF (2,5 mL) στους -20°C και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C υπό ατμόσφαιρα αργού για 2 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό ανακρυσταλλώνεται από MeOH για να δώσει την ένωση PIK-024 (25 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 10.90 (s, 2H-NH- or -OH), 9.53 (s, 2H, -NH- or -OH), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H, ArH), 8.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.47 (s, 2H, ArH), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H, ArH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 350.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 349.7

**N2,N2,N6,N6-tetraphenylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N2,N6,N6-τετραφαινυλο-πυριδινό-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-025**

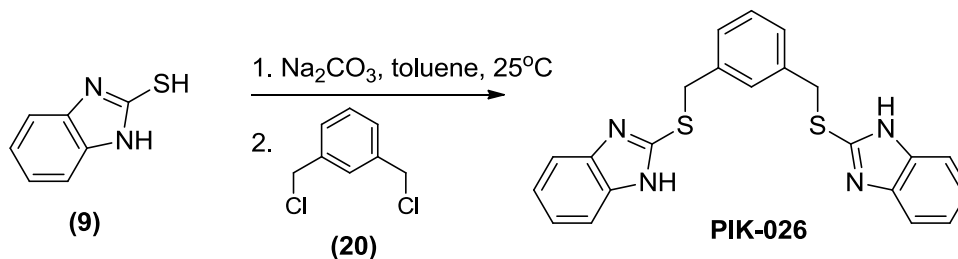


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
11%	C <sub>31</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	469,53	469,18	R <sub>f</sub> = 0.36 Εξάνιο/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της διφαινυλαμίνης (83 mg, 0.49 mmol) σε τολουόλιο (1 mL) προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (50 mg, 0.245 mmol) σε τολουόλιο (2,5 mL). Το μίγμα αναδεύεται με θέρμανση με επαναρροή στους 80°C, υπό ατμόσφαιρα αργού, για 6 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (10x3 mL) για να δώσει την ένωση PIK-025 (12.5 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.1 Hz, 16H), 7.02 (s, 4H) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 470.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 469.7

**1,3-bis(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)benzene**  
**1,3-δι(((1H-βενζο[d]ιμιδαζολ-2-υλο)θειο)μεθυλο)βενζόλιο**  
**PIK-026**



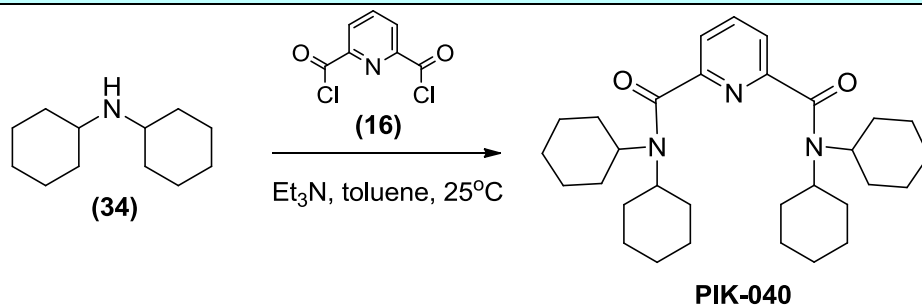
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
20%	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	402.54	402.1	R <sub>f</sub> = 0.4 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας μερκαπτοβενζιμιδαζόλιο (17 mg, 0.114 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 mg, 0.114 mmol), χλωρίδιο (10 mg, 0.057 mmol) και τολουόλιο (2 mL). Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3x5 mL). Ακολούθως το στερεό διαλύεται σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, διηθείται και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει το προϊόν (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 7.53 (s, 1H, ArH), 7.40 (s, 4H, ArH), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.27 – 7.19 (m, 1H, ArH), 7.05 (s, 4H, ArH), 4.52 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 403.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 402.8



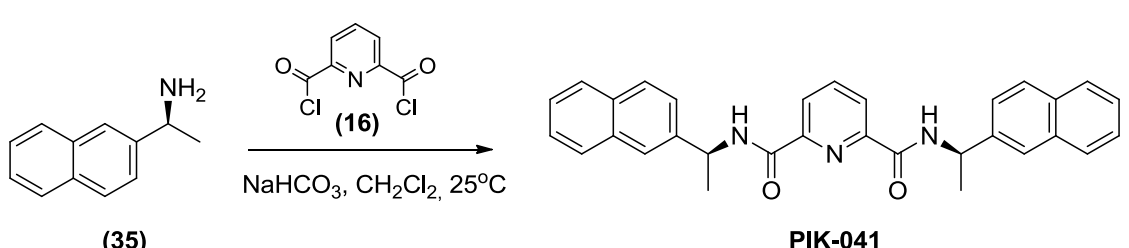
**N2,N2,N6,N6-tetracyclohexylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N2,N6,N6-τετρακυκλοεξυλο-πυριδινό-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-040**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
5%	C <sub>31</sub> H <sub>47</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	493.72	493.37	R <sub>f</sub> = 0.54 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας δικυκλοεξυλαμίνη (98 μl, 0.49 mmol), Et<sub>3</sub>N (68 μl, 0.49 mmol), χλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol) τολουόλιο (3 mL). Το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9: 1 για να δώσει το προϊόν (6 mg).

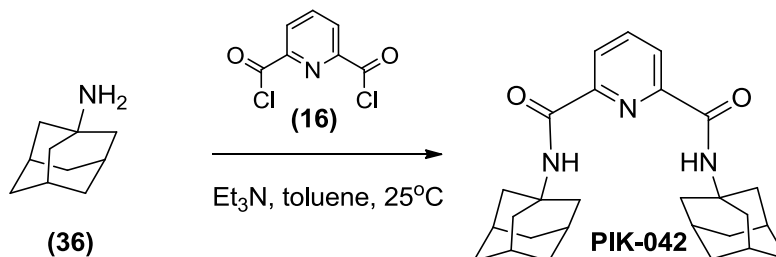
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 7.83 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, ArH), 2.02 – 0.84 (m, 40H, cyH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 494.4; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 494

<b>N2-((R)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-N6-((S)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide</b> <b>N2-((R)-1-(ναφθαλεν-2-υλο)αιθυλο)-N6-((S)-1-(ναφθαλεν-2-υλο)αιθυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο</b> <b>PIK-041</b>				
				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
9%	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	473.56	473.21	R <sub>f</sub> = 0.36 Εξάνιο/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα R-(+)-1-(1-ναφθυλ)αιθυλαμίνης (79 μl, 0.49 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), υπό έντονη ανάδευση, προστίθενται διαδοχικά το διχλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol) και υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> 5% (2.3 mL). Η αντίδραση αναδεύεται για 48 ώρες στους 25°C. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και ανακρυσταλλώνεται από MeOH για να δώσει την ένωση PIK-041 (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, DMSO</b>	δ 11.19 (s, 2H, -NH-), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 2H, ArH), 8.30 – 8.22 (m, 1H, ArH), 8.01 (dd, J = 28.9, 8.4 Hz, 14H, ArH), 3.20 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 3.08 (s, 2H, -CH-) ppm
<b>MS</b>	[M+Na] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 496.2; [M+Na] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 495.8

**N2,N6-di((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι((3s,5s,7s)-αδαμανταν-1-υλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-042**

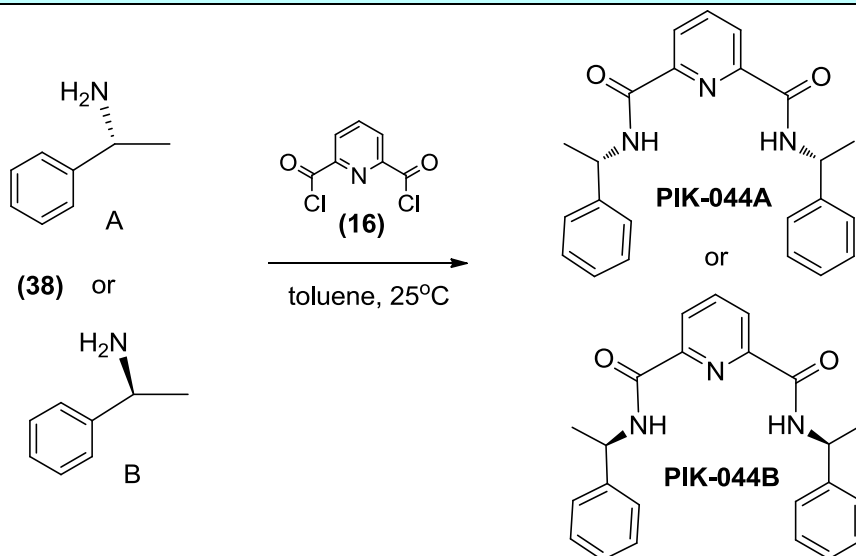


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
10%	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	433.59	433.27	R <sub>f</sub> = 0.21 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας υδροχλωρική 1-αδαμαντυλαμίνη (92 mg, 0.49 mmol), το διχλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol), Et<sub>3</sub>N (70 μl, 0,49 mmol) και τολουόλιο (2.5 mL). Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 8: 2 για να δώσει την ένωση PIK-042 (11 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, DMSO	δ 8.29 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, Ar <i>H</i> ), 7.99 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.48 (s, 2H, -NH-), 2.17 (s, 18H, adam <i>H</i> ), 1.76 (s, 12H, adam <i>H</i> ), 1.53 (s, 6H, adam <i>H</i> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 434.28; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 433.85

**N2-((R)-1-phenylethyl)-N6-((S)-1-phenylethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2-((R)-1-φαινυλο-αιθυλο)-N6-((S)-1-φαινυλο-αιθυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-044A και PIK-044B**

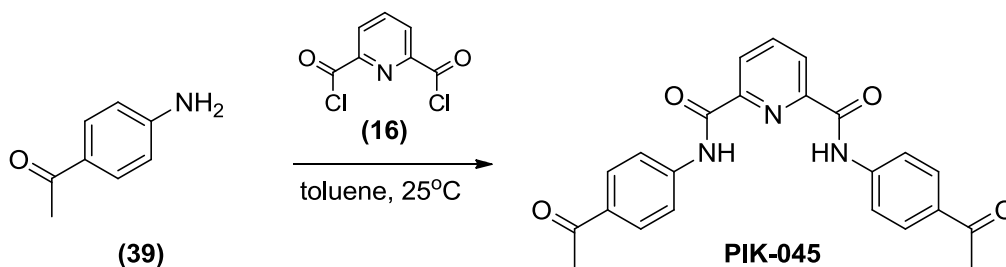


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
16%	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	373.45	373.18	R <sub>f</sub> = 0.36 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία A, χρησιμοποιώντας 1-φαινυλ-βενζυλαμίνη (63 μl, 0.49 mmol), χλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol) και τολουόλιο (2.5 mL). Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, το προκύπτον στερεό εκπλένεται με εξάνιο και ακολούθως ανακρυσταλλώνεται από Et<sub>2</sub>O για να δώσει τις ενώσεις PIK-044A και B (15 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 25 °C, DMSO</b>	δ 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.99 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.93 (s, 2H, -NH-), 7.44 – 7.23 (m, 10H, ArH), 5.29 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 2H, -CH-), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 374.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 373.8

**N2,N6-bis(4-acetylphenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι(4-ακετυλο-φαινυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-045**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
10%	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	401.41	401.14	R <sub>f</sub> = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία A, χρησιμοποιώντας p-αμινο ακετοφαινόνη (66 mg, 0.49 mmol), χλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol) και τολουόλιο 3.5 mL. Το μίγμα της αντίδρασης πλένεται με υδατικό διάλυμα NaOH 1N και εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και ανακρυσταλλώνεται από MeOH για να δώσει την ένωση PIK-045 (λευκό στερεό, 10 mg).

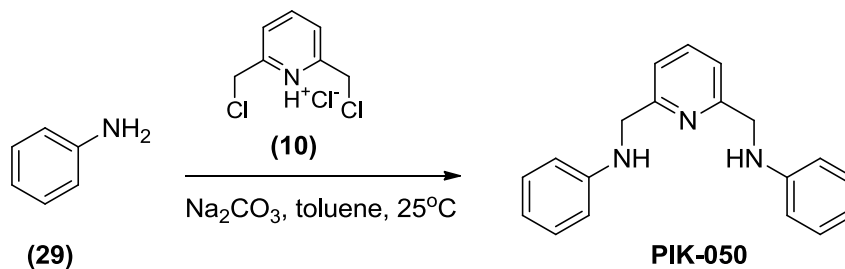
<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, DMSO</b>	δ 11.30 (s, 2H, -NH-), 8.45 (s, 2H, ArH), 8.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 8.11 (dd, J = 28.7, 8.5 Hz, 8H, ArH), 1.59 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 402.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 402

<b>N2,N6-bis(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide</b> <b>N2,N6-δι(4-(2-υδροξυ-αιθυλο)φαινυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο</b> <b>PIK-047</b>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
10%	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	405.45	405.17	R <sub>f</sub> = 0.2 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμίνης (67 mg, 0.49 mmol) μαζί με Et<sub>3</sub>N (0.1 mL, 0.71 mmol) σε THF (2.5 mL) στους -20 °C, προστίθεται το χλωρίδιο (50 mg, 0.245 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 25 °C υπό ατμόσφαιρα αργού για 1 ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης πλένεται με υδατικό διάλυμα NaOH 1N και εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό ανακρυσταλλώνεται από CHCl<sub>3</sub> για να δώσει την ένωση PIK-047 (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, DMSO</b>	$\delta$ 10.96 (s, 2H, -OH or -NH-), 8.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 8.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, ArH), 4.63 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, -OH or -NH-), 3.63 (dd, $J = 12.1, 6.5$ Hz, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH), 2.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 406.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 405.8

**N,N'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))dianiline**  
**N,N'-(πυριδινο-2,6-δωλο-δι(μεθυλενο))διανιλίνη**  
**PIK-050**

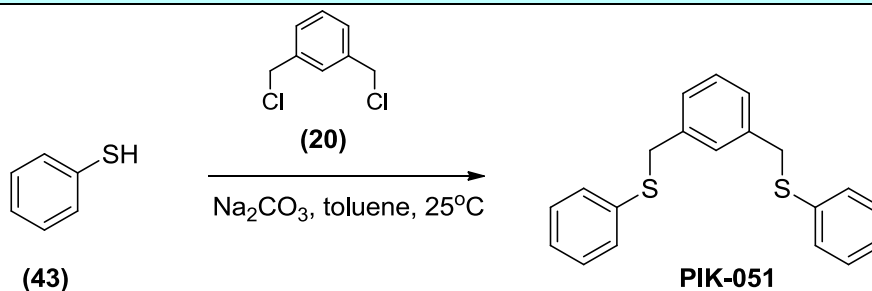


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
17%	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	289.37	289.16	R <sub>f</sub> = 0.43 Εξάνιο/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας ανιλίνη (4.5 μl, 0,047 mmol), χλωρίδιο (5 mg, 0,0234 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mg, 0.047 mmol) και τολουόλιο (0.7 mL). Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 7: 3 για να δώσει την ένωση PIK-050 (1.5 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.85 (dd, J = 20.0, 7.4 Hz, 3H, ArH), 7.60 – 7.28 (m, 10H, ArH), 4.75 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 290.17; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 289.8

**1,3-bis((phenylthio)methyl)benzene**  
**1,3-δι((φαινυλο-θειο)μεθυλο)βενζόλιο**  
**PIK-051**



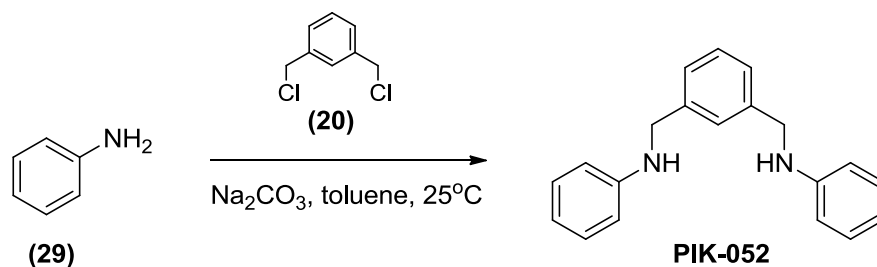
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
10%	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> S <sub>2</sub>	322.49	322.08	R <sub>f</sub> = 0.13 Εξάνιο

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας θειοφαινόλη (30μl, 0.286 mmol), χλωρίδιο (25mg, 0.143 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mg, 0.286 mmol) και τολουόλιο (1 mL). Στην αντίδραση προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N, εκχυλίζεται με EtOAc, η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 98: 2 για να δώσει την ένωση PIK-051 (5 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.33 – 7.05 (m, 14H, ArH), 4.08 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M-H] <sup>-</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 321.1; [M-H] <sup>-</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 320.8



**N,N'-(1,3-phenylenebis(methylene))dianiline**  
**N,N'-(1,3-φαινυλενο-δι(μεθυλενο))διανιλίνη**  
**PIK-052**

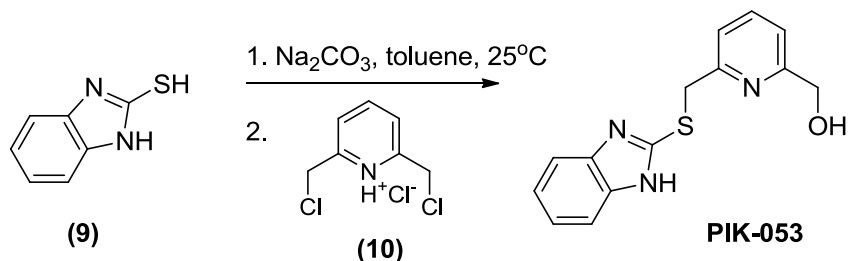


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
12.5%	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$	288.39	288.16	$R_f = 0.48$ Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας ανιλίνη (26  $\mu\text{l}$ , 0.286 mmol), χλωρίδιο (25 mg, 0.143 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 mg, 0.286 mmol) και τολουόλιο (1 mL). Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 99:1 για να δώσει την ένωση PIK-052 (5 mg).

<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> (500 MHz) 25 °C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 7.49 – 6.44 (m, 14H, ArH), 4.31 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$ ) ppm
<b>MS</b>	$[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{θεωρ.}}$ : 289.2; $[\text{M}+\text{H}]^+_{\text{πειραμ.}}$ : 288.8

**(6-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridin-2-yl)methanol**  
**(6-(((1H-βενζο[d]ιμιδαζολ-2-υλ)θειο)μεθυλο)πυριδιν-2-υλο)μεθανόλη**  
**PIK-053**

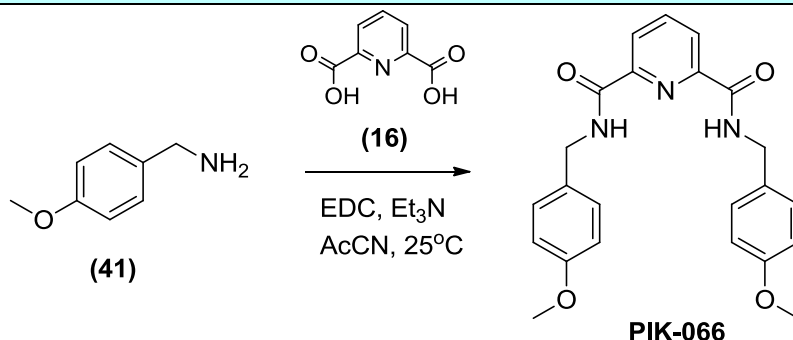


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
16%	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	271.34	271.08	R <sub>f</sub> = 0.25 Hexane/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία B, χρησιμοποιώντας μερκαπτο-βενζοθειαζόλιο (39 mg, 0.234 mmol), χλωρίδιο (25 mg, 0.117 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25mg, 0.234 mmol) και τολουόλιο (1,5 mL). Στην αντίδραση προστίθεται υδατικό διάλυμα NaOH 1N, εκχυλίζεται με EtOAc, η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών CHCl<sub>3</sub> /ακετόνη 99: 1 έως 95:5 και CHCl<sub>3</sub>/ακετόνη/MeOH 20:3:1 για να δώσει την ένωση PIK-053 (5 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, ArH), 4.75 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>2</sub> -OH) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 289.1; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 288.7

**N2,N6-bis(4-methoxybenzyl)pyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δι(4-μεθοξυ-βενζυλο)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-066**

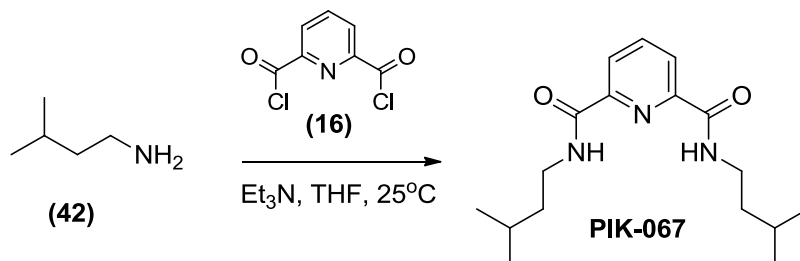


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
20%	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	405.45	405.17	R <sub>f</sub> = 0.3 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμίνης (41) (47 μl, 0.36 mmol) σε ακετονιτρίλιο (0.3 mL) προστίθενται διαδοχικά Et<sub>3</sub>N (42 μl, 0.3 mmol), το καρβοξυλικό οξύ (20 mg, 0.120 mmol) και EDC (57 mg, 0.3 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 25 °C υπό ατμόσφαιρα αργού για 72 ώρες. Στο μίγμα της αντίδρασης αρχικά προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NH<sub>4</sub>Cl, εκχυλίζεται με EtOAc και ακολούθως προστίθεται κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub>, και εκχυλίζεται με EtOAc. Οι οργανικές φάσεις πλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνονται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και ακολούθως συμπυκνώνονται υπό ελαττωμένη πίεση. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 2:1 έως 1:1 για να δώσει την ένωση PIK-066 (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.40 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H, -NH-), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, ArH), 7.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H, ArH), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H, ArH), 4.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H, -CH <sub>2</sub> -), 3.71 (s, 6H, -OCH <sub>3</sub> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 406.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 406.1

**N2,N6-diisopentylpyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-δισοπεντυλο-πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-067**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
92%	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	305.42	305.21	R <sub>f</sub> = 0.5 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αμίνης (42) (78 μl, 0.67 mmol) μαζί με Et<sub>3</sub>N (0.34 mL, 2.4 mmol) σε THF (0.3 mL) προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (49 mg, 0.24 mmol) σε THF (0.1 mL). Το μίγμα αναδεύεται στους 25 °C υπό ατμόσφαιρα αργού για 24 ώρες. Το μίγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 1:1 για να δώσει την ένωση PIK-067 (67 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, MeOD	δ 8.27 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, ArH), 8.13 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, ArH), 4.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, -NH-), 3.54 – 3.42 (m, 4H, -NH-CH <sub>2</sub> -), 1.67 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.8 Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH-), 1.60 – 1.51 (m, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH-), 0.97 (dd, <i>J</i> = 10.0, 5.0 Hz, 12H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b>MS</b>	[M+H] <sup>+</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 306.2; [M+H] <sup>+</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 306

**N2,N6-dibenzyl-4-(2-(2-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridine-2,6-dicarboxamide**

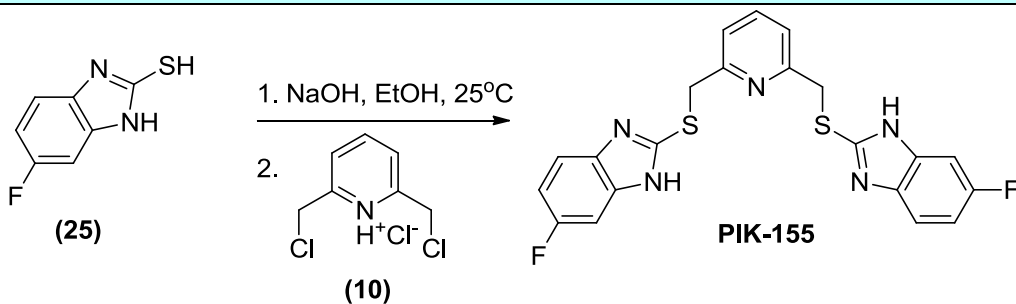
**N2,N6-διβενζυλο-4-(2-(2-(2-(2-υδροξυ-αιθοξυ)αιθοξυ)αιθοξυ)αιθοξυ)αιθοξυ)πυριδινο-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-078**

<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
67%	C <sub>29</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	537.60	537.25	R <sub>f</sub> = 0.41 CHCl <sub>3</sub> /MeOH/ Et <sub>3</sub> N 40:1:0.1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της ένωσης PIK-159 (10 mg, 0.028 mmol) σε DMF (0.4 mL), προστίθενται διαδοχικά διάλυμα της σουλφονυλογλυκόλης (11 mg, 0.032 mmol) σε DMF (0.1 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 mg, 0.056 mmol), NaI (6 mg, 0.042 mmol) και το διάλυμα αναδεύεται στους 60<sup>0</sup>C. Μετά από 12 ώρες στην αντίδραση προστίθεται H<sub>2</sub>O και εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών CHCl<sub>3</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 40:1:0.5 για να δώσει την ένωση PIK-078 (12 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, MeOD</b>	δ 7.85 (s, 2H, ArH), 7.30 (ddd, J = 35.5, 13.0, 6.9 Hz, 10H, ArH), 4.63 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -), 3.67 (m, 16H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-) ppm
--	---

**2,6-bis(((6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridine**  
**2,6-δι(((6-φθορο-1H-βενζο[d]ιμιδαζολ-2-υλο)θειο)μεθυλο)πυριδίνη**  
**PIK-155**

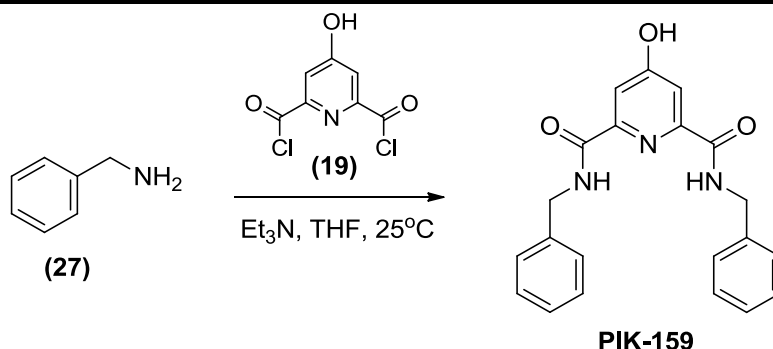


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
83%	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	439.50	439.07	R <sub>f</sub> = 0.1 Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της θειόλης (9.5 mg, 0,056 mmol) σε EtOH (1 mL) υπό ατμόσφαιρα αργού, προστίθεται NaOH (9 mg, 0.224 mmol). Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα του χλωριδίου (6 mg, 0.0282 mmol) σε EtOH (0.5 mL) και η αντίδραση αναδεύεται με θέρμανση με επαναροή στους 70°C. Μετά το πέρας 4 ωρών η αντίδραση ψύχεται στους 25°C και προστίθεται σε αυτήν υδατικό διάλυμα NaOH 1M (2 mL). Η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc, η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών Εξάνιο/EtOAc 1:1 για να δώσει την ένωση PIK-155 (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 2H, Ar <i>H</i> ), 7.28 (s, 2H, Ar <i>H</i> ), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, Ar <i>H</i> ), 6.90 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H, Ar <i>H</i> ), 4.45 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
<b>MS</b>	[M-H] <sup>-</sup> <sub>θεωρ.</sub> : 438.1; [M-H] <sup>-</sup> <sub>πειραμ.</sub> : 437.7

**N2,N6-dibenzyl-4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxamide**  
**N2,N6-διβενζυλο-4-υδροξυ-πυριδινό-2,6-δικαρβοξαμίδιο**  
**PIK-159**

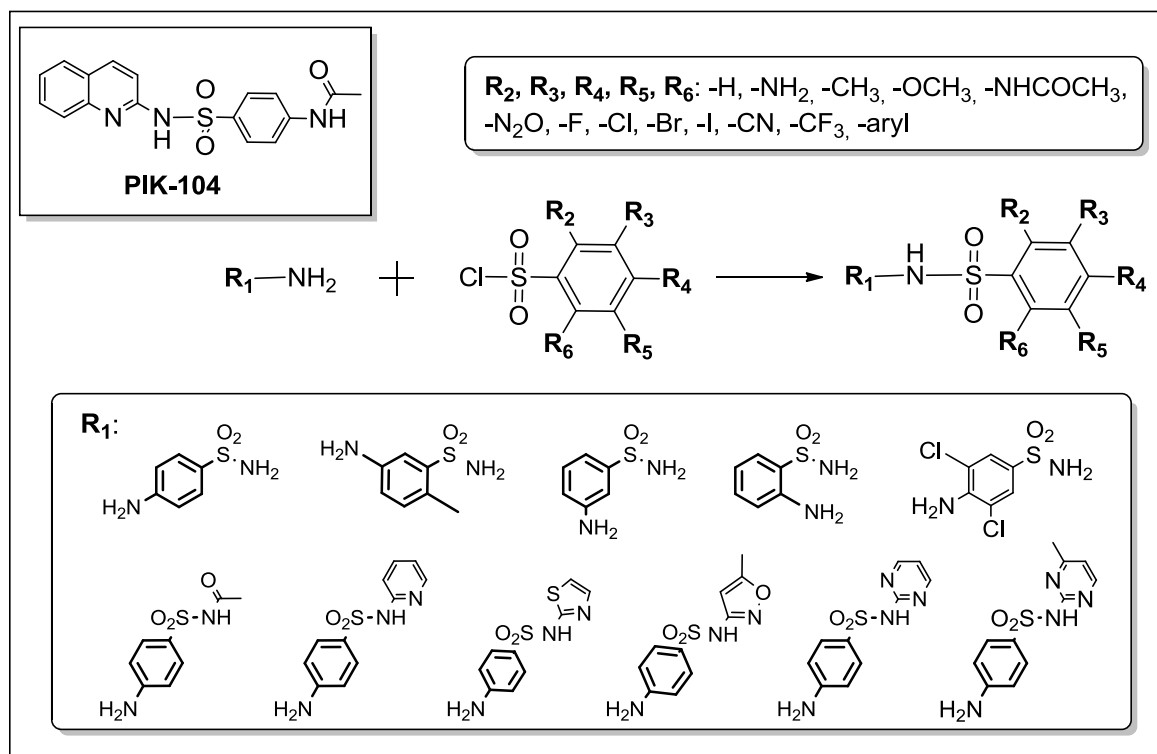


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
50%	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	361.39	361.14	R <sub>f</sub> = 0.21 CHCl <sub>3</sub> /MeOH/ Et <sub>3</sub> N 9:1:0.1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της βενζυλαμίνης (15μl, 0.138 mmol) σε THF (0.2 mL) προστίθενται διαδοχικά Et<sub>3</sub>N και διάλυμα του χλωριδίου (12 mg, 0.055 mmol) σε THF (0.2 mL) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες στην αντίδραση προστίθεται H<sub>2</sub>O (2 mL) και εκχυλίζεται διαδοχικά με EtOAc (3x3 mL) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x3 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl, ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N 40:1:0.5 και 9:1:0,5 για να δώσει την ένωση PIK-159 (10 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz) 25 °C, MeOD</b>	δ 7.71 (s, 2H, ArH), 7.44 – 7.31 (m, 8H, ArH), 7.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H, ArH), 4.65 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -) ppm
--	--

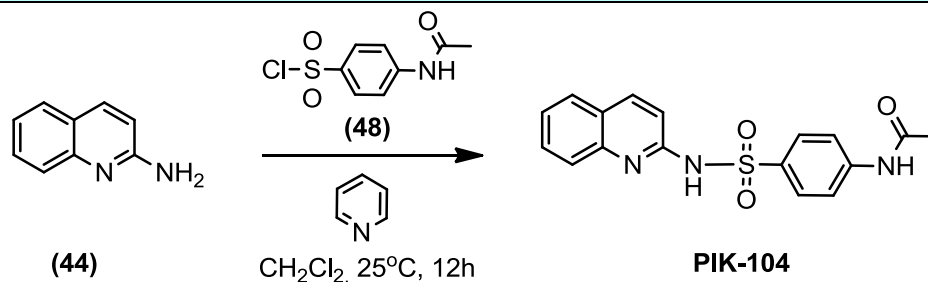
### Π1.3. Σύνθεση της ένωσης PIK-104 και των αναλόγων της



**Γενική πειραματική πορεία Γ:** Σε διάλυμα της αμίνης (1 ισοδύναμο) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> προστίθεται αρχικά μία βάση (1,5 ισοδύναμα) και ακολούθως το χλωρίδιο (1,2 ισοδύναμα). Το μίγμα αναδεύεται στους 25°C υπό ατμόσφαιρα αργού για 12 ώρες. Για τις ενώσεις PIK-104, PIK-154 η βάση που χρησιμοποιήθηκε είναι η πυριδίνη, για τις ενώσεις PIK-151, PIK-153 χρησιμοποιήθηκε Et<sub>3</sub>N ενώ για τις ενώσεις PIK-150, PIK-152, η βάση που χρησιμοποιήθηκε ήταν το K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



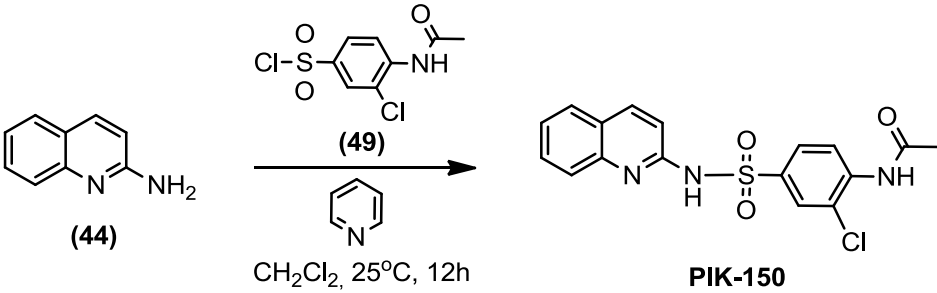
**N-(4-(N-(quinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide**  
**N-(4-(N-(κινολιν-2-υλο)σουλφαμοϋλο)φαινυλο)ακεταμίδιο**  
**PIK-104**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
60%	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	341.38	341.08	$R_f = 0.42$ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ, χρησιμοποιώντας αμινοκινολίνη (20 mg, 0.139 mmol), σουλφονυλοχλωρίδιο (28 mg, 0.12 mmol), και πυριδίνη (15 μl, 0.189 mmol) σε  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 mL). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 1: 1 έως 0:1 για να δώσει το προϊόν (25 mg).

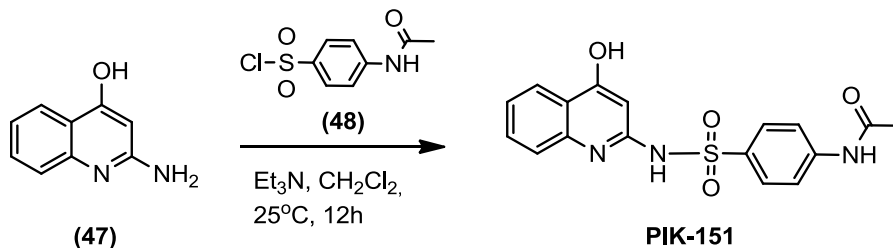
<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> (500 MHz) 25 °C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.87 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (dd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 3H, ArH), 7.47 – 7.29 (m, 3H, ArH), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, -NH-), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H, - $\text{CH}_3$ ), 3.98 (dd, $J = 5.7, 3.8$ Hz, 1H, -NH-) ppm
---	--

<b>N-(2-chloro-4-(N-(quinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide</b> <b>N-(2-χλωρο-4-(N-(κινολιν-2-υλο)σουλφαμοϋλο)φαινυλο)ακεταμίδιο</b> <b>PIK-150</b>				
				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
65%	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	375.83	375.04	R <sub>f</sub> = 0.58 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /MeOH 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ, χρησιμοποιώντας αμινοκινολίνη (20mg, 0.139 mmol), σουλφονυλοχλωρίδιο (45 mg, 0.167 mmol), πυριδίνη (17  $\mu$ l, 0.209 mmol) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 9, 5: 0,5 για να δώσει το προϊόν (34 mg).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	$\delta$ 8.68 (d, $J$ = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, $J$ = 1.8 Hz, 2H, ArH), 7.90 – 7.78 (m, 5H, ArH), 4.16 (q, $J$ = 7.1 Hz, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	--

**N-(4-(N-(4-hydroxyquinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide**  
**N-(4-(N-(4-υδροξυ-κινολιν-2-υλο)σουλφαμοϋλο)φαινυλο)ακεταμίδιο**  
**PIK-151**

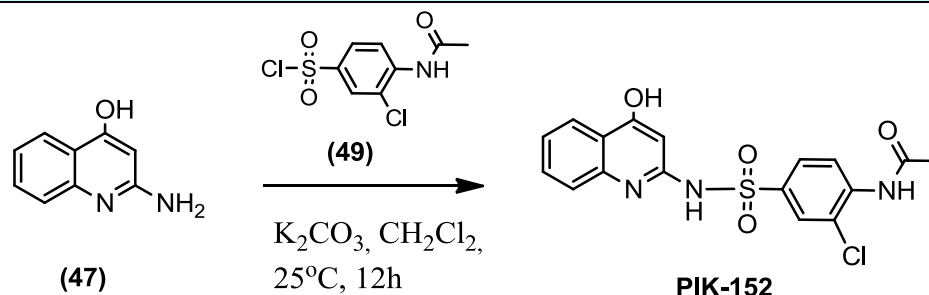


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
48%	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	357.38	357.08	R <sub>f</sub> = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ, χρησιμοποιώντας 4- υδροξυ- 2- αμινοκινολίνη (50 mg, 0.312 mmol), σουλφονυλογλωρίδιο (87.5 mg, 0.38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52.5 mg, 0.38 mmol) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 9.5: 0.5 για να δώσει το προϊόν (53 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 7.88 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.56 – 7.50 (m, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 7.20 – 7.13 (m, 1H, ArH), 5.11 (s, 1H, -OH), 2.22 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
--	---

**N-(2-chloro-4-(N-(4-hydroxyquinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide**  
**N-(2-χλωρο-4-(N-(4-υδροξυκινολιν-2-υλο)σουλφαμοϋλο)φαινυλο)ακεταμίδιο**  
**PIK-152**

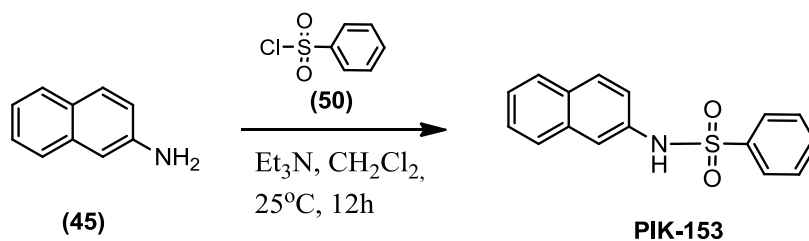


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
70%	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	391.83	391.04	R <sub>f</sub> = 0.29 CHCl <sub>3</sub> /MeOH 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ, χρησιμοποιώντας 4- υδροξυ- 2- αμινοκινολίνη (50 mg, 0.312 mmol), σουλφονυλογλωρίδιο (101,9 mg, 0.38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (52.5 mg, 0.38 mmol) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). Η αντίδραση διηθείται και το λευκό στερεό ανακρυσταλλώνεται από CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> για να δώσει το προϊόν (85 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> <b>(500 MHz)</b> <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 8.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.96 (s, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.87 – 7.72 (m, 2H, Ar <i>H</i> ), 7.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 7.18 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, Ar <i>H</i> ), 6.72 (s, 1H, -OH or -NH-), 4.82 (s, 1H, -OH or -NH-), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 1H, -OH or -NH-) ppm
--	---

**N-(naphthalen-2-yl)benzenesulfonamide**  
**N-(ναφθαλεν-2-υλο)βενζο-σουλφοναμίδιο**  
**PIK-153**

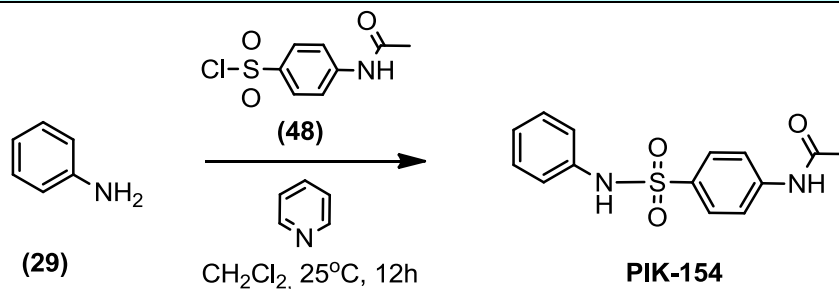


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
50%	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	283,34	283,07	R <sub>f</sub> = 0.33 Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ, χρησιμοποιώντας 2- ναφθυλαμίνη (7 mg, 0.049 mmol), σουλφονυλογλωρίδιο (7.5 μl, 0.059 mmol), Et<sub>3</sub>N (10 μl, 0.074 mmol) και CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL). Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9: 1 για να δώσει το προϊόν (7 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.76 (dt, <i>J</i> = 25.0, 8.1 Hz, 5H, ArH), 7.55 – 7.35 (m, 6H, ArH), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H, ArH), 6.60 (s, 1H, -NH-) ppm
---	---

**N-(4-(N-phenylsulfamoyl)phenyl)acetamide**  
**N-(4-(N-φαινυλο-σουλφαμοϋλο)φαινυλο)ακεταμίδιο**  
**PIK-154**



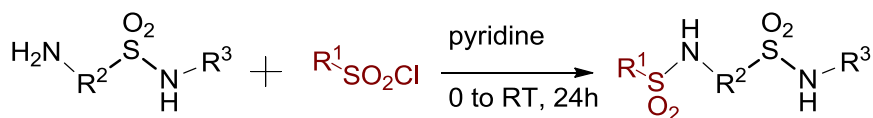
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
56%	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	290.34	290.07	$R_f = 0.2$ Εξάνιο/EtOAc 1:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία Γ. Καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης μέσης πίεσεως και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 1: 1.

<b><math>^1\text{H NMR}</math></b> (500 MHz) 25 °C, $\text{CDCl}_3$	$\delta$ 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.29 (s, 1H, -NH-), 7.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, ArH), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, ArH), 6.43 (s, 1H, -NH-), 2.19 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ) ppm
---	--

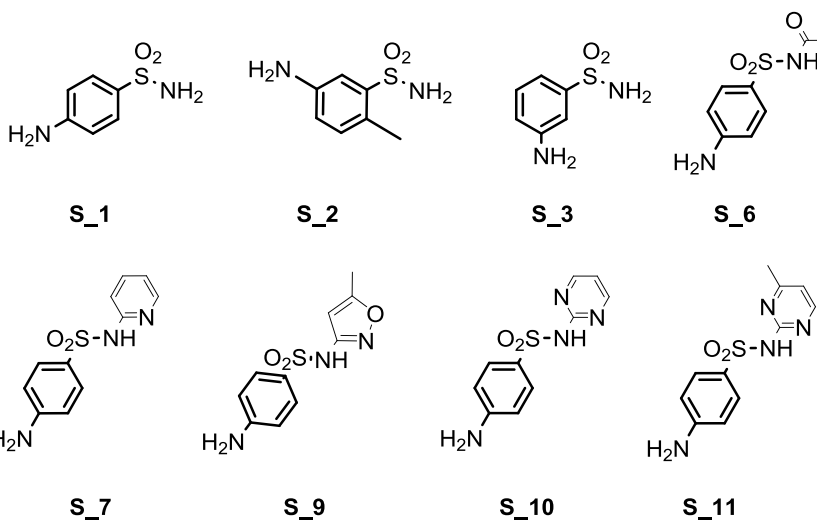
#### Π1.4. Σύνθεση βιβλιοθήκης αναλόγων της ένωσης-οδηγού PIK-104 με συνδυαστική χημεία

##### Γενική μέθοδος σύνθεσης βιβλιοθήκης σουλφονουλαμινών

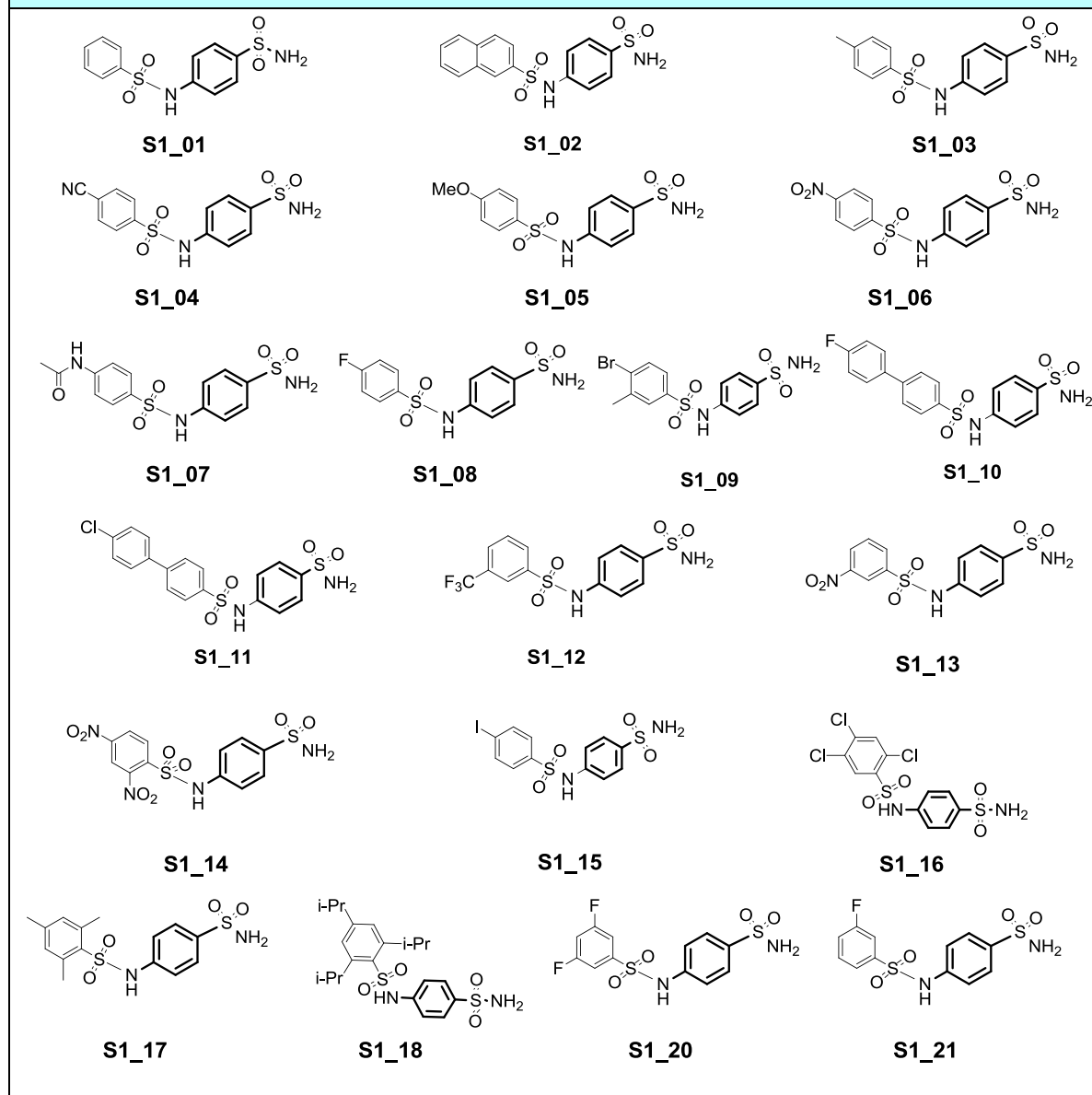


**Γενική μέθοδος παρασκευής:** Η σύνθεση της βιβλιοθήκης πραγματοποιήθηκε στον αυτόματο οργανικό συνθέτη Advanced Chem Tech PLS organic synthesizer. Σε κάθε μικροαντιδραστήρα (reactor tube), υπό ατμόσφαιρα αργού, τοποθετούνται χ mmol κάθε αμίνης (χ ισοδύναμα), σε X mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, μαζί με χ mmol Et<sub>3</sub>N (χ ισοδύναμα) και το σύστημα θερμαίνεται στους X °C υπό ανακίνηση. Ακολούθως, προστίθενται χ mmol του χλωριδίου (χ ισοδύναμα). Το σύνολο των μικροαντιδραστήρων ανακινείται για 24 ώρες, διαστημα στο οποίο παρατηρείται ολοκλήρωση όλων των αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις παρακολουθούνται με TLC. Το σύστημα ψύχεται στους 25°C χωρίς ανακίνηση. Η κάθε αντίδραση διηθείται υπό κενό και το στερεό που παραμένει στον ηθμό εκπλένεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x5 mL). Η ταυτοποίηση των ενώσεων πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία μάζας.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα δεδομένα αυτής της βιβλιοθήκης χωρισμένα σε οχτώ κατηγορίες ανάλογα με την αμίνη που χρησιμοποιήθηκε κάθε φορά.



## Βιβλιοθήκη σουλφονυλαμινών S1



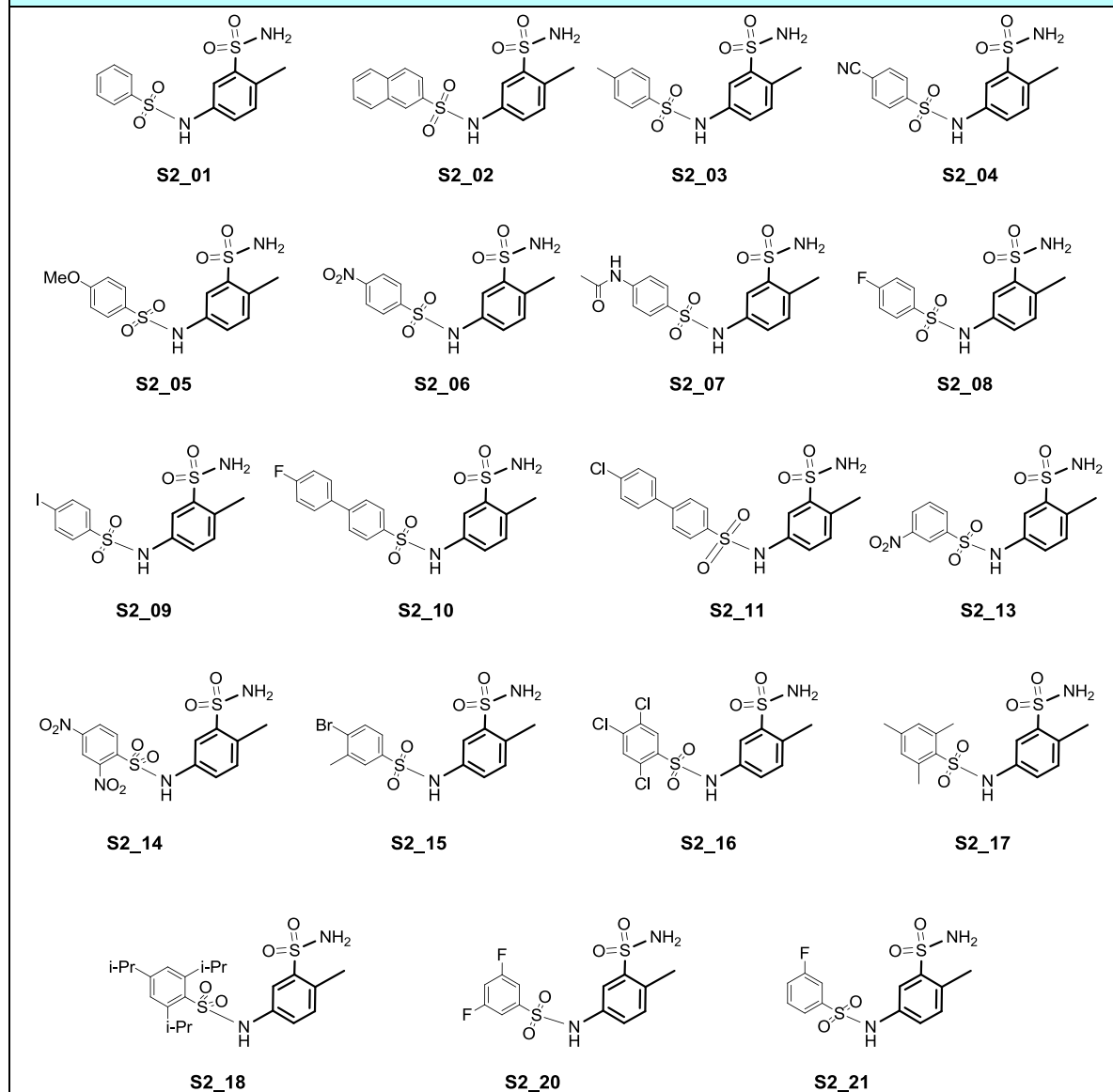
Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
S1_1	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	312,3647	312	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 311
S1_2	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	376,4499	376,1	καθ.<10%
S1_3	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	326,3913	326	καθ.<10%
S1_4	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	337,3741	337	καθ.<10%
S1_5	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	342,0344	342,4	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 341
S1_6	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	357,3622	357	καθ.<10%
S1_7	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	369,416	369,1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 369
S1_8	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	330,3551	330	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 329



<b>S1_9</b>	$C_{13}H_{13}IN_2O_4S_2$	452,2878	451,9	καθ.<10%
<b>S1_10</b>	$C_{19}H_{17}FN_2O_4S_2$	420,4777	420,1	καθ.<10%
<b>S1_11</b>	$C_{19}H_{17}ClN_2O_4S_2$	436,9323	436	καθ.<10%
<b>S1_12</b>	$C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S_2$	380,36	380	$[M-H]^-$ πειραμ.: 379
<b>S1_13</b>	$C_{12}H_{11}N_3O_6S_2$	357,3622	357	$[M-H]^-$ πειραμ.: 356
<b>S1_14</b>	$C_{12}H_{10}N_4O_8S_2$	402,3598	402	$[M-H]^-$ πειραμ.: 401
<b>S1_15</b>	$C_{14}H_{15}BrN_2O_4S_2$	419,3139	418	καθ.<10%
<b>S1_16</b>	$C_{12}H_9C_{13}N_2O_4S_2$	415,6999	413,9	καθ.<10%
<b>S1_17</b>	$C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$	354,4444	354,1	$[M-H]^-$ πειραμ.: 353.4
<b>S1_18</b>	$C_{21}H_{30}N_2O_4S_2$	438,6039	438,2	καθ.<10%
<b>S1_20</b>	$C_{12}H_{10}F_2N_2O_4S_2$	348,005	348,3	καθ.<10%
<b>S1_21</b>	$C_{12}H_{11}FN_2O_4S_2$	330,3551	330	καθ.<10%

\*καθ.=καθαρότητα

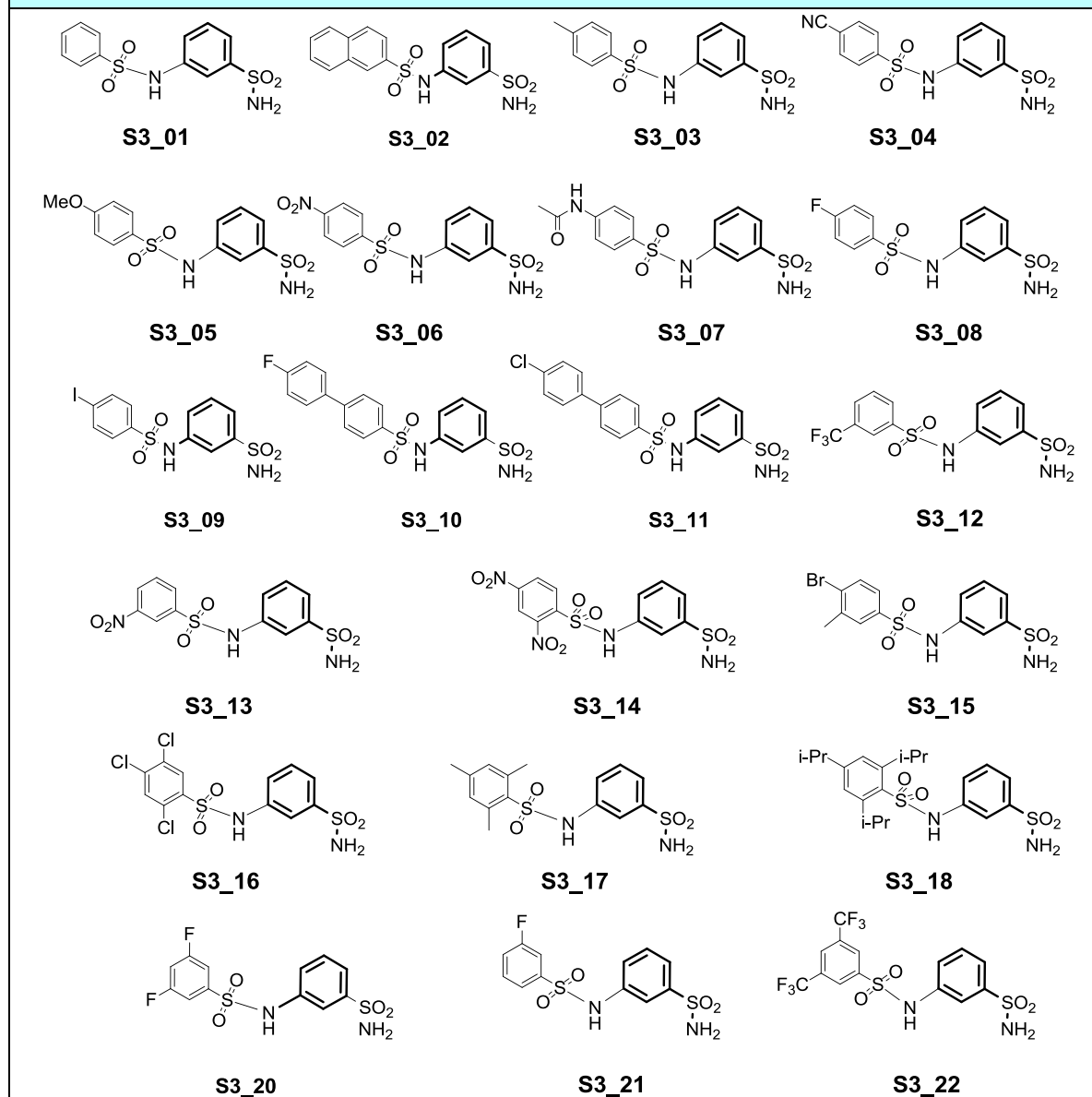
## Βιβλιοθήκη σουλφοναμιδών S2



Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
S2_01	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	326.39	326	καθ.<10%
S2_02	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	376.45	376.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 375
S2_03	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	340.42	340.1	καθ.<10%
S2_04	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	351.40	351	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 350
S2_05	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	356.42	356.1	καθ.<10%
S2_06	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	371.39	371	καθ.<10%
S2_07	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	383.44	383.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 382
S2_08	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	344.38	344	καθ.<10%
S2_09	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	452.29	451.9	καθ.<10%

<b>S2_10</b>	$C_{19}H_{17}FN_2O_4S_2$	420.48	420.1	καθ.<10%
<b>S2_11</b>	$C_{19}H_{17}ClN_2O_4S_2$	436.93	436	καθ.<10%
<b>S2_13</b>	$C_{13}H_{13}N_3O_6S_2$	371.39	371	καθ.<10%
<b>S2_14</b>	$C_{13}H_{12}N_4O_8S_2$	416.39	416	$[M-H]^-$ πειραμ.: 415
<b>S2_15</b>	$C_{14}H_{15}BrN_2O_4S_2$	419.31	418	καθ.<10%
<b>S2_16</b>	$C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_4S_2$	429.73	427.9	καθ.<10%
<b>S2_17</b>	$C_{16}H_{20}N_2O_4S_2$	368.47	368.1	$[M-H]^-$ πειραμ.: 367
<b>S2_18</b>	$C_{22}H_{32}N_2O_4S_2$	452.63	452.2	καθ.<10%
<b>S2_20</b>	$C_{13}H_{12}F_2N_2O_4S_2$	362.37	362	καθ.<10%
<b>S2_21</b>	$C_{13}H_{13}FN_2O_4S_2$	344.38	344	

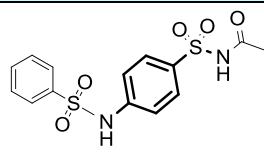
### Βιβλιοθήκη σουλφοναμιδών S3



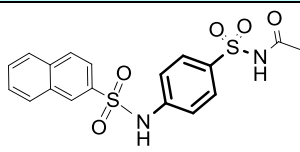
Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
S3_01	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	312.37	312	καθ.<10%
S3_02	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	376.45	376.1	καθ.<10%
S3_03	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	326.39	326	καθ.<10%
S3_04	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	337.37	337	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 336
S3_05	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	342.39	342	καθ.<10%
S3_06	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	357.36	357	καθ.<10%
S3_07	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	369.42	369.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 368
S3_08	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	330.36	330	καθ.<10%

<b>S3_09</b>	$C_{13}H_{13}IN_2O_4S_2$	452.29	451.9	καθ.<10%
<b>S3_10</b>	$C_{19}H_{17}FN_2O_4S_2$	420.48	420.1	καθ.<10%
<b>S3_11</b>	$C_{19}H_{17}ClN_2O_4S_2$	436.93	436	καθ.<10%
<b>S3_12</b>	$C_{13}H_{11}F_3N_2O_4S_2$	380.36	380	καθ.<10%
<b>S3_13</b>	$C_{12}H_{11}N_3O_6S_2$	357.36	357	καθ.<10%
<b>S3_14</b>	$C_{12}H_{10}N_4O_8S_2$	402.36	402	καθ.<10%
<b>S3_15</b>	$C_{13}H_{13}BrN_2O_4S_2$	403.86	403	καθ.<10%
<b>S3_16</b>	$C_{12}H_9Cl_3N_2O_4S_2$	415.70	413.9	καθ.<10%
<b>S3_17</b>	$C_{15}H_{18}N_2O_4S_2$	354.44	354.1	καθ.<10%
<b>S3_18</b>	$C_{21}H_{30}N_2O_4S_2$	438.60	438.2	καθ.<10%
<b>S3_20</b>	$C_{12}H_{10}F_2N_2O_4S_2$	348.35	348	καθ.<10%
<b>S3_21</b>	$C_{12}H_{11}FN_2O_4S_2$	330.36	330	καθ.<10%
<b>S3_22</b>	$C_{14}H_{10}F_6N_2O_4S_2$	448.36	448	καθ.<10%

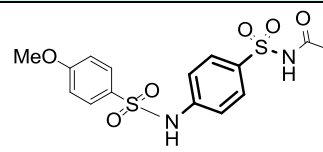
### Βιβλιοθήκη σουλφονυλαμινών S6



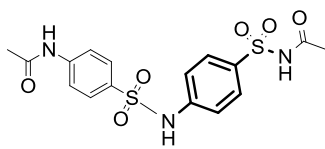
**S6\_01**



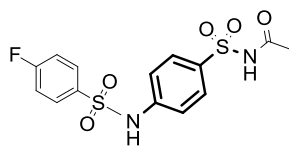
**S6\_02**



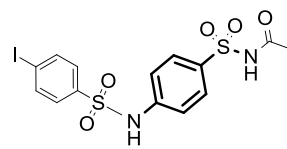
**S6\_05**



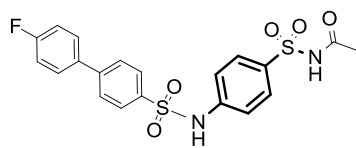
**S6\_07**



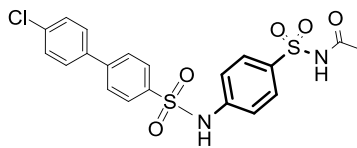
**S6\_08**



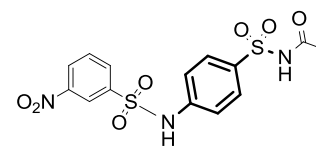
**S6\_09**



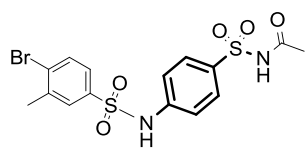
**S6\_10**



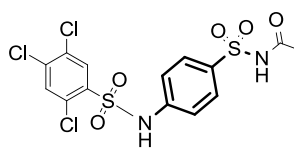
**S6\_11**



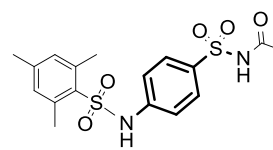
**S6\_13**



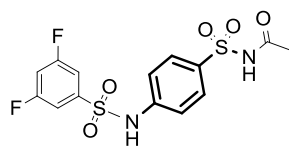
**S6\_15**



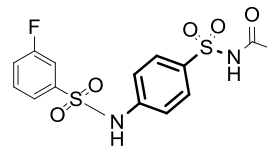
**S6\_16**



**S6\_17**



**S6\_20**

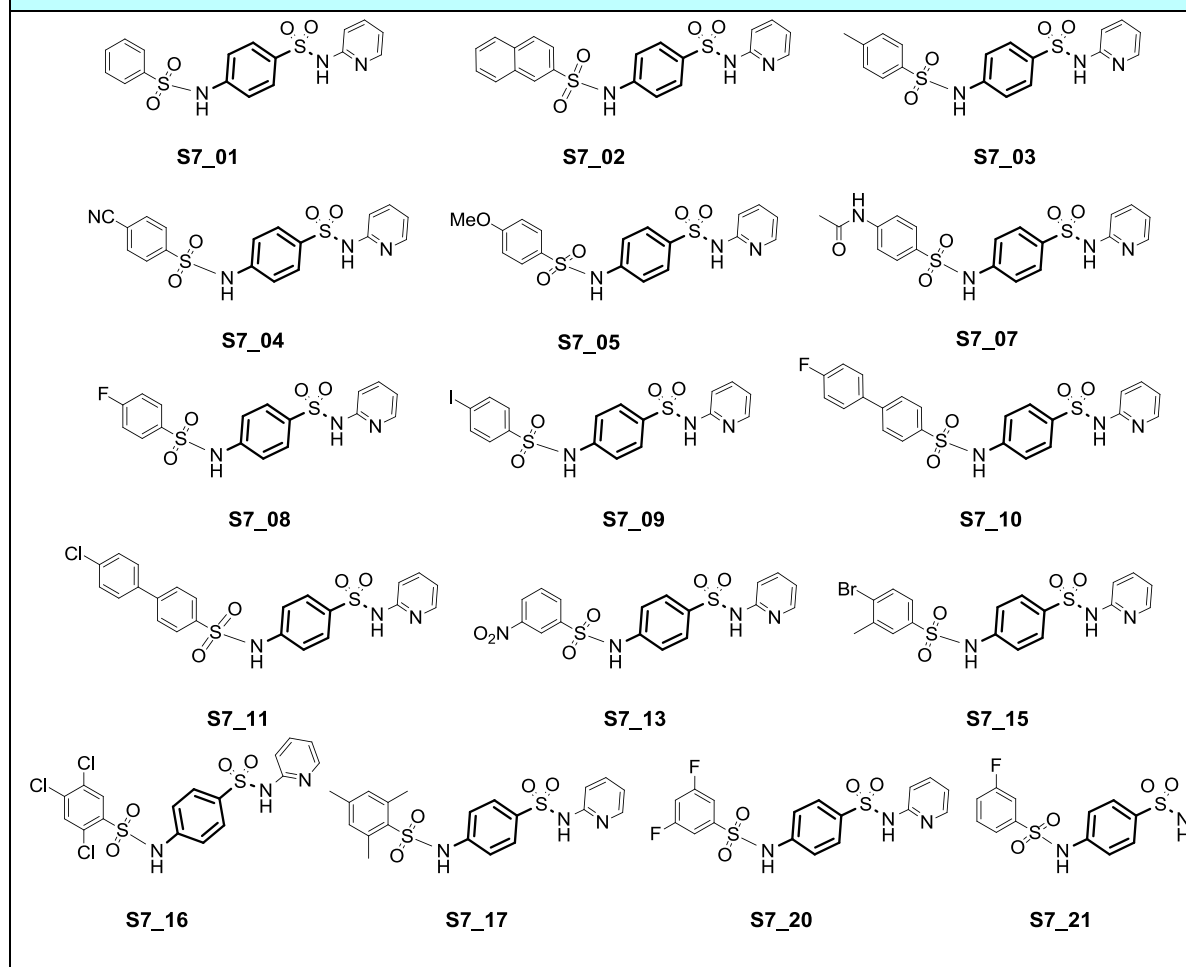


**S6\_21**

Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
<b>S6_01</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	354.40	354	καθ.<10%
<b>S6_02</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	404.46	404.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 403
<b>S6_05</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	384.43	384.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 383
<b>S6_07</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	411.45	411.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 410
<b>S6_08</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	372.39	372	καθ.<10%
<b>S6_09</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	480.29	479.9	καθ.<10%
<b>S6_10</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	448.49	448.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 447
<b>S6_11</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	464.94	464	καθ.<10%
<b>S6_13</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	399.39	399	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.: 398

<b>S6_15</b>	$C_{15}H_{15}BrN_2O_5S_2$	447.32	446	$[M-H]^-$ πειραμ.: 445
<b>S6_16</b>	$C_{14}H_{11}C_{13}N_2O_5S_2$	457.74	455.9	καθ.<10%
<b>S6_17</b>	$C_{17}H_{20}N_2O_5S_2$	396.48	396.1	$[M-H]^-$ πειραμ.: 395
<b>S6_20</b>	$C_{14}H_{12}F_2N_2O_5S_2$	390.38	390	καθ.<10%
<b>S6_21</b>	$C_{14}H_{13}FN_2O_5S_2$	372.39	372	$[M-H]^-$ πειραμ.: 371

### Βιβλιοθήκη σουλφονυλαμινών S7

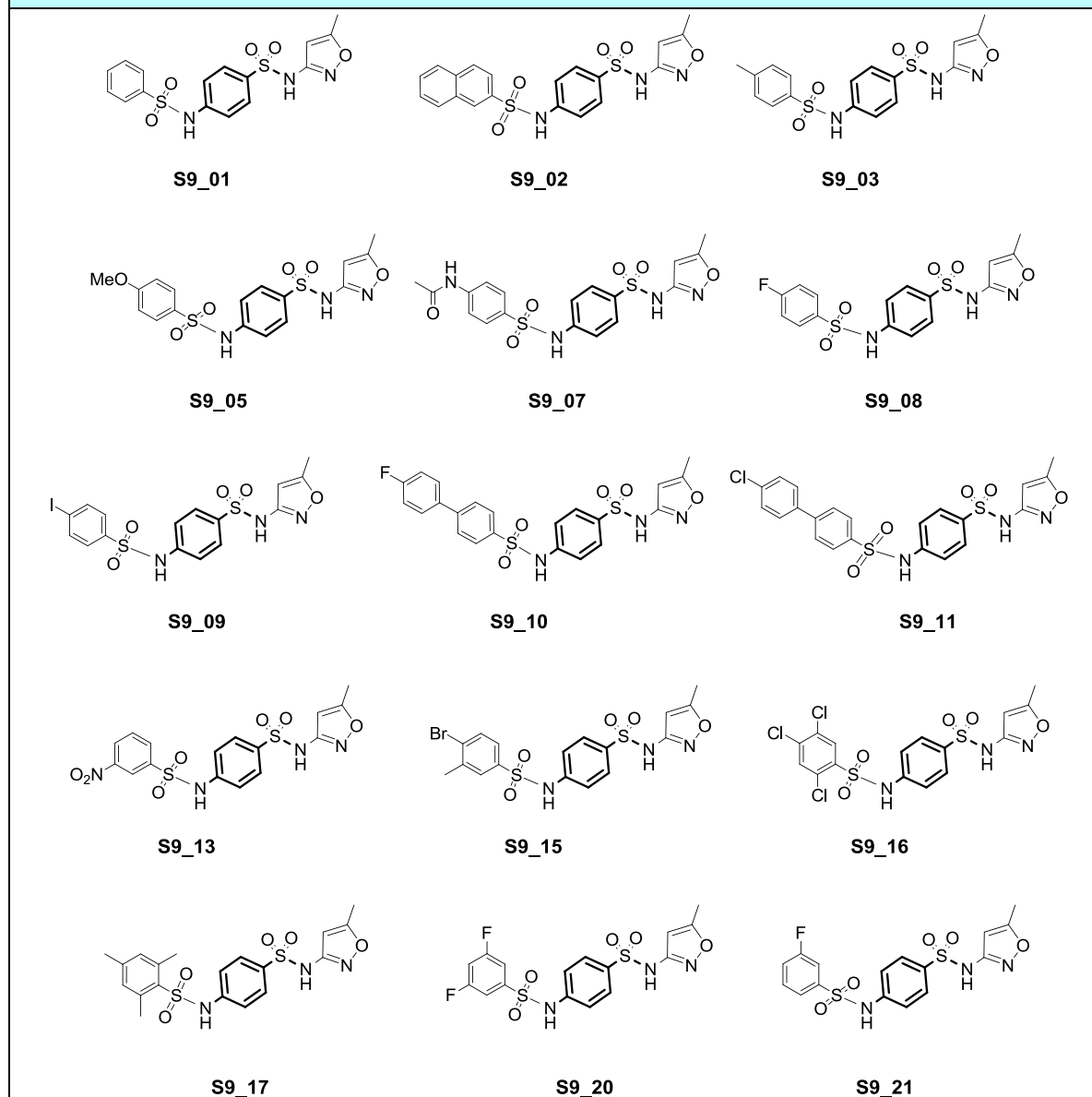


Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
S7_01	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	389.45	389.1	[M+H] <sup>+</sup> πειραμ.: 390
S7_02	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	439.51	439.1	καθ.<10%
S7_03	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	403.48	403.1	καθ.<10%
S7_04	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	414.46	414.1	καθ.<10%
S7_05	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	419.48	419.1	[M+H] <sup>+</sup> πειραμ.:420
S7_07	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	446.5	446.1	καθ.<10%
S7_08	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	407.44	407	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:406
S7_09	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	515.35	515	καθ.<10%
S7_10	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	483.53	483.1	καθ.<10%
S7_11	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	499.99	499	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:498
S7_13	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	434.45	434	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:433
S7_15	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	482.37	481	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:480



<b>S7_16</b>	$C_{17}H_{12}Cl_3N_3O_4S_2$	492.78	490.9	καθ.<10%
<b>S7_17</b>	$C_{20}H_{21}N_3O_4S_2$	431.53	431.1	$[M-H]^-$ περιμ.: 430
<b>S7_20</b>	$C_{17}H_{13}F_2N_3O_4S_2$	425.43	425	καθ.<10%
<b>S7_21</b>	$C_{17}H_{14}FN_3O_4S_2$	407.44	407	καθ.<10%

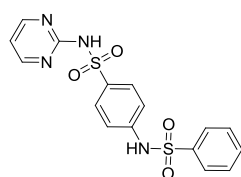
## Βιβλιοθήκη σουλφονυλαμινών S9



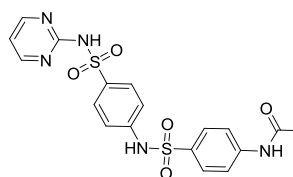
Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
<b>S9_01</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	393.44	393.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:392
<b>S9_02</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	443.50	446.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:445
<b>S9_03</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	407.46	407.1	καθ.<10%
<b>S9_05</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	423.46	423.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:422
<b>S9_07</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	450.49	450.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:449
<b>S9_08</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	411.43	411	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:410
<b>S9_09</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> IN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	519.33	519	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:518
<b>S9_10</b>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	487.52	487.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:486

<b>S9_11</b>	$C_{22}H_{18}ClN_3O_5S_2$	503.98	503	$[M-H]^-$ πειραμ.:502
<b>S9_13</b>	$C_{16}H_{14}N_4O_7S_2$	438.44	438	καθ.<10%
<b>S9_15</b>	$C_{17}H_{16}BrN_3O_5S_2$	486.36	485	$[M-H]^-$ πειραμ.:484
<b>S9_16</b>	$C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_5S_2$	496.77	494.9	$[M-H]^-$ πειραμ.:494
<b>S9_17</b>	$C_{19}H_{21}N_3O_5S_2$	435.52	435.1	$[M-H]^-$ πειραμ.: 434
<b>S9_20</b>	$C_{16}H_{13}F_2N_3O_5S_2$	429.42	429	$[M-H]^-$ πειραμ.:428
<b>S9_21</b>	$C_{16}H_{14}FN_3O_5S_2$	411.43	411	$[M-H]^-$ πειραμ.:410

### Βιβλιοθήκη σουλφονλαμινών S10



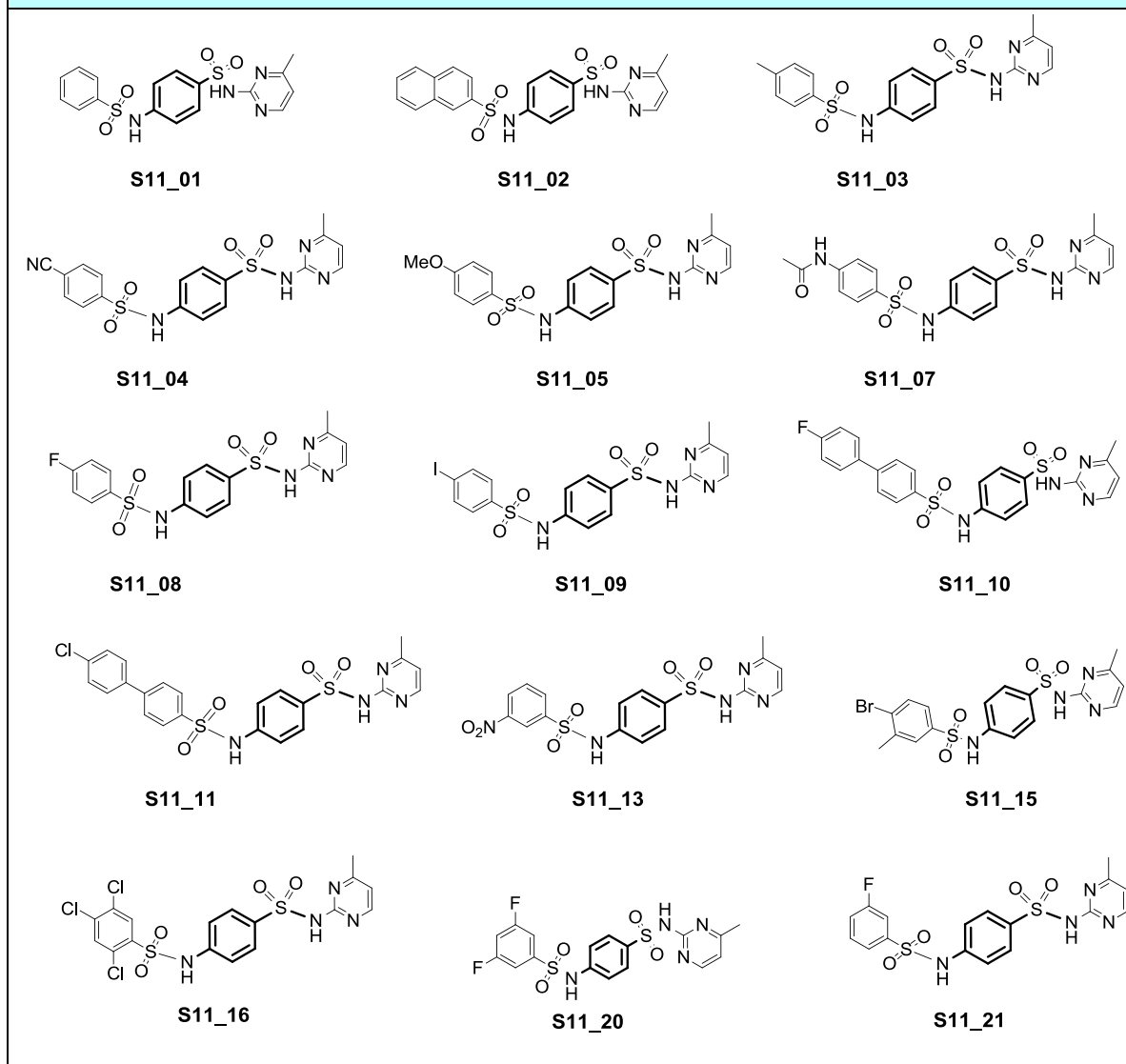
**S\_10\_01**



**S\_10\_07**

Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
<b>S10_01</b>	$C_{16}H_{14}N_4O_4$ $S_2$	390.44	390.1	καθ.<10%
<b>S10_07</b>	$C_{18}H_{17}N_5O_5$ $S_2$	447.49	447.1	καθ.<10%

## Βιβλιοθήκη σουλφοναμινών S11



Ένωση	MT	MB	MB μονοϊσοτοπικό θεωρητικό	MB μονοϊσοτοπικό πειραματικό
S11_01	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	393.44	393.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:392
S11_02	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	443.49	443.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:442
S11_03	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	418.49	418.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:417
S11_04	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	429.47	429.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:428
S11_05	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	434.49	434.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:433
S11_07	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	461.52	461.1	[M+H] <sup>+</sup> πειραμ.:462
S11_08	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	422.45	422.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:421
S11_09	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> IN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	530.36	530	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:529
S11_10	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	487.52	487.1	[M-H] <sup>-</sup> πειραμ.:486

<b>S11_11</b>	$C_{23}H_{19}ClN_4O_4S_2$	515.00	514.1	$[M-H]^-$ πειραμ.:513
<b>S11_13</b>	$C_{17}H_{15}N_5O_6S_2$	449.46	449.1	$[M-H]^-$ πειραμ.:448
<b>S11_15</b>	$C_{17}H_{16}BrN_3O_5S_2$	486.36	485	$[M-H]^-$ πειραμ.:484
<b>S11_16</b>	$C_{17}H_{13}Cl_3N_4O_4S_2$	507.79	505.9	$[M-H]^-$ πειραμ.:505
<b>S11_20</b>	$C_{16}H_{13}F_2N_3O_5S_2$	429.42	429	$[M-H]^-$ πειραμ.:428
<b>S11_21</b>	$C_{17}H_{15}FN_4O_4S_2$	422.45	422.1	$[M-H]^-$ πειραμ.:422

## Π2. Τεχνικές χαρακτηρισμού και οργανολογία

Όλες οι ενώσεις που περιγράφονται στο παρόν πειραματικό, χαρακτηρίστηκαν με φασματοσκοπικές μεθόδους και η καθαρότητά τους ελέγχθηκε με HPLC, όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Σε όλα τα τελικά προϊόντα, έγινε επιβεβαίωση και χαρακτηρισμός της δομής τους ή με χρήση φασματομετρίας μάζας (MS) ή/και με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR ( $^1\text{H}$  ή/και  $^{13}\text{C}$ ). Τα φάσματα NMR και LC-MS των ενώσεων δίνονται στα αντίστοιχα Παραρτήματα.

### Π2.1. Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)

Στην παρούσα διατριβή, τα φάσματα που ελήφθησαν είναι πρωτονίου  $^1\text{H}$ , άνθρακα  $^{13}\text{C}$  και σε μία περίπτωση και φθορίου  $^{19}\text{F}$ . Η λήψη των φασμάτων NMR έγινε σε όργανο BRUKER AVANCE DRX 500 MHz. Η ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο δευτεριωμένο διαλύτη και σε θερμοκρασία  $25^\circ\text{C}$ .

### Π2.2. Υγρή Χρωματογραφία- Φασματοσκοπία Μάζας (LC-MS)

Οι αναλύσεις LC-MS πραγματοποιήθηκαν από τις εταιρείες Pro-Actina και Pro-Rad.

#### Π2.2.1. Έλεγχος καθαρότητας με HPLC

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με χρήση μηχανήματος HPLC Shimadzu 2010EV, εφοδιασμένου με ανιχνευτή SPD-20A UV/Vis. Για την κινητή φάση και την παρασκευή των ρυθμιστικών διαλυμάτων, χρησιμοποιήθηκαν διαλύτες προδιαγραφών LC/MS, αντιδραστήρια αναλυτικής καθαρότητας και πραγματοποιήθηκε φιλτράρισμα και παραμονή της στο λουτρό υπερήχων για 15 min.

Τα δείγματα, διαλυμένα στο επιλεγμένο σύστημα διάλυσης, φιλτράρονται πριν την εισαγωγή τους στο σύστημα, με χρήση φίλτρων Whatman Puradisc PTFE, 13mm, 045μm. Οι αναλυτικές στήλες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των αναλόγων περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα:

#### Στήλες Υγρής Χρωματογραφίας HPLC για τον έλεγχο καθαρότητας

ΚΑΤΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ	ΤΥΠΟΣ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Merck	LiChroCART Purospher RP8- end capped	250 x 4.6mm, 5μm
Shimadzu	Shim-pack XR-ODS	100 x 4.6mm, 2.2μm
Supelco	Kromasil C8	250 x 4.6mm, 5μm
Fisher Scientific	Thermo BDS C18	250 x 4.6mm, 5μm

Από τις παραπάνω στήλες, επιλέχθηκαν οι δύο τελευταίες ως οι καταλληλότερες για τον καλύτερο διαχωρισμό των προς ανάλυση μειγμάτων.

Ως κινητή φάση, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω συνδυασμοί:

- Acetonitrile / aq. ammonium acetate 10 mM, pH=3.9 with formic acid
- Methanol / aq. ammonium acetate 10 mM, pH=3.9 with formic acid

Σε κάθε ανάλογο εξετάστηκε η εφαρμογή καθενός από τους παραπάνω δύο συνδυασμούς. Η επί τοις εκατό σύσταση της κινητής φάσης επιλέχθηκε ανά περίπτωση με βάση την πολικότητα και κυμάνθηκε από 75% B έως 90% B, με σπανιότερη τη χρήση gradient.

Οι βέλτιστες συνθήκες ανάλυσης επιλέχθηκαν βάσει των αποτελεσμάτων τους σε resolution (>1.5), peak shape και tailing factor (<1.5–2.0).

Ανάλογα με την κινητή φάση που επιλέχθηκε σε κάθε περίπτωση ανάλυσης, το δείγμα διαλύθηκε στη Mobile Phase B (acetonitrile ή methanol).

### **Π2.2.2. Φασματομετρία μάζας (MS)**

Οι μέθοδοι παραγωγής ιόντων που εξετάστηκαν στην παρούσα εργασία είναι ο Χημικός Ιοντισμός σε Ατμοσφαιρική Πίεση (Atmospheric Pressure Chemical Ionization, APCI) όπου το δείγμα ιονίζεται σε σπρέι του διαλύματος του δείγματος και ο Ιοντισμός Ηλεκτροψεκασμού (Electron Spray Ionization, ESI), όπου ο ιοντισμός γίνεται σε διάλυμα του δείγματος που έχει περάσει μέσα από ισχυρό ηλεκτρικό πεδίο.

Για τη φασματομετρία μάζας χρησιμοποιήθηκε ο ανιχνευτής μάζας του μηχανήματος Shimadzu LCMS 2010EV που χρησιμοποιήθηκε και για τη διεξαγωγή των αναλύσεων. Εξετάστηκε η χρήση δύο τεχνικών ιονισμού των δειγμάτων: Electron Spray Ionization (ESI) και Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) με τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Electron Spray Ionization (ESI)

CDL temperature: 250 °C

Nebulizing gas flow: 1.5L/min

Heat block: 200 °C

- Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI)

Interface temperature: 400 °C

CDL temperature: 250 °C

Nebulizing gas flow: 2.25L/min

Heat block: 200 °C

Τελικά επιλέχθηκε η ESI, ως πιο ήπια τεχνική ιονισμού και με καλύτερα αποτελέσματα στα υπό εξέταση παράγωγα.

### Πειραματικό Β' Μέρους

- Σύνθεση φωτοευαίσθητων αρωματικών και πολυαρωματικών εστέρων
- Σύνθεση φωτοευαίσθητων πολυαρωματικών κεταλών

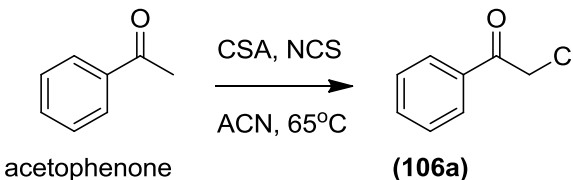


### Π3. Σύνθεση πολυαρωματικών φωτοευαίσθητων ενώσεων

2-chloro-1-(2,5-dimethylphenyl)ethanone 2-χλωρο-1-(2,5-διμεθυλο-φαινυλο)αιθανόνη (105)				
<p style="text-align: center;"> <chem>Cc1ccc(C)cc1</chem> <math>\xrightarrow[\text{CS}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{AlCl}_3, \text{ClCH}_2\text{COCl}}</math> <chem>Cc1cc(C)c(cc1)C(=O)CCl</chem>  p-xylene <span style="margin-left: 200px;">(105)</span> </p>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
80%	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClO	182.65	182.05	R <sub>f</sub> = 0.6 Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε αιώρημα AlCl<sub>3</sub> (32.4 g, 0.243 mol) σε CS<sub>2</sub> (22 mL), προστίθεται στους 0°C, στάγδην, χλωροακετυλο-χλωρίδιο (19.3 mL, 0.243 mol) στη διάρκεια 30 λεπτών κι ακολούθως διάλυμα p- ξυλολίου (10 mL, 0.081 mol) σε CS<sub>2</sub> (11 mL). Μετά από 12 ώρες ανάδευσης στους 25°C προστίθενται στην αντίδραση πάγος και υδατικό διάλυμα HCl 1N (20 mL) και εκχυλίζεται με CHCl<sub>3</sub> (6x10 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το μίγμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 9:1 για να δώσει το χλωρίδιο (105) (υποκίτρινο λάδι, 11.5 g).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.28 (s, 1H; ArH), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H; ArH), 6.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H; ArH), 4.50 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.31 (s, 3H; Ar-CH <sub>3</sub> ), 2.21 (s, 3H; Ar-CH <sub>3</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 193.3, 135.3, 134.7, 133.7, 132.3, 131.4, 128.5, 47.5, 20 ppm

2-chloroacetophenone 2-χλωροακετοφαινόνη (106a)				
 <p style="text-align: center;">acetophenone <span style="margin-left: 150px;">(106a)</span></p>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
30%	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClO	154.59	154.02	R <sub>f</sub> = 0.5 Εξάνιο/EtOAc 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα ακετοφαινόνης (97 μl, 0.83 mmol) σε ACN (4 mL), προστίθενται διαδοχικά CSA (290 mg, 1.25 mmol) και NCS (111 mg, 0.83 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 65°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται σε αυτήν EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 για να δώσει το χλωρίδιο (**106a**) (38 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H; Ar <i>H</i> ), 7.65 (s, 1H; Ar <i>H</i> ), 7.53 (s, 2H; Ar <i>H</i> ), 4.72 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -) ppm
---	---

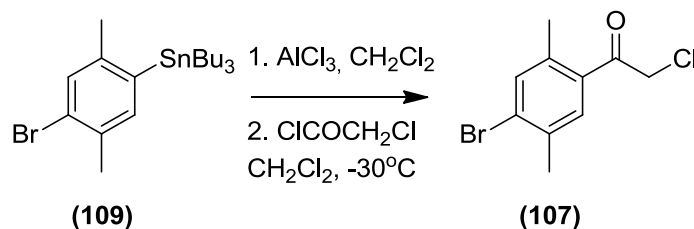
**Χλωροπαράγωγα (106), (117), (118)**

(115)	A:118	B:117	C:106	
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
-	A: C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> O <sub>2</sub> B: C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C: C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	A: 328.02 B: 293.57 C: 259.13	A: 325.94 B: 291.98 C: 258.02	A: R <sub>f</sub> = 0.46 B: R <sub>f</sub> = 0.33 C: R <sub>f</sub> = 0.23 Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του διακετυλο-παραγώγου (115) (120 mg, 0.63 mmol) σε CH<sub>3</sub>CN (6 mL), προστίθενται διαδοχικά CSA (439 mg, 1.89 mmol) και NCS (210 mg, 1.58 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 65°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 για να δώσει τα τρία προϊόντα.

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	A: δ 7.62 (s, 2H, ArH), 6.61 (s, 2H, -CH-), 2.53 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm B: δ 7.59 (s, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 6.63 (s, 1H, -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ), 4.62 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> Cl), 2.52 (d, J = 5.7 Hz, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm C: δ 7.49 (s, 2H, ArH), 4.62 (s, 4H-CH <sub>2</sub> -), 2.53 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	--

**1-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-chloroethanone**  
**1-(4-βρωμο-2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-χλωροαιθανόνη (107)**

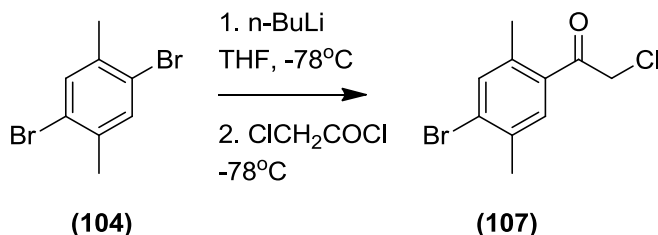


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
20%	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrClO	261.54	259.96	R <sub>f</sub> = 0.24 Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του βρωμο-κασσιτερικού παραγώγου (**109**) (3.8 mmol) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) προστίθεται AlCl<sub>3</sub> (1.516 g, 11.4 mmol). Το μίγμα ψύχεται στους -30°C και προστίθεται σε αυτήν διάλυμα ClCOCH<sub>2</sub>Cl (0.90 mL, 11.4 mmol) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Ακολουθεί ανάδευση στους 25°C για 16 ώρες. Στο μίγμα προστίθενται διαδοχικά πάγος και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (15 mL), η αντίδραση εκχλιζείται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3x10 mL) και κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 98:2 για να δώσει το χλωρίδιο (**107**) (λευκό στερεό, 190 mg).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.48 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H, ArH, ArH), 4.60 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 2.46 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -Ar), 2.41 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
---	---

**1-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-chloroethanone**  
**1-(4-βρωμο-2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-χλωροαιθανόνη (107)**

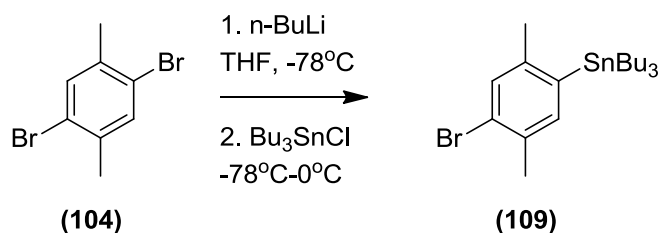


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
7%	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrClO	261.54	259.96	R <sub>f</sub> = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του διβρωμιδίου (104) (1 g, 3.8 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL) στους -78°C προστίθεται στάγδην διάλυμα n-BuLi (2.5 mL, 3.9 mmol, 1.6 M σε εξάνιο). Μετά από 30 λεπτά στους 25°C, προστίθεται, στους -78°C, ClCH<sub>2</sub>COCl (0.32 mL, 0.0039 mol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά το πέρας 10 λεπτών, στο μίγμα προστίθεται υδατικό διάλυμα HCl 1N (10 mL), η αντίδραση εκχυλίζεται με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 98:2 για να δώσει το χλωρίδιο (107) (λευκό στερεό, 67 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.48 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H; ArH <sub>4</sub> , ArH <sub>1</sub> ), 4.59 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.47 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.42 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 193.8, 138.7, 136.1, 135.7, 133.7, 130.8, 129.6, 47.6, 22.6, 20.7 ppm

**(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)tributylstannane**  
**(4-βρωμο-2,5-διμεθυλο-φαινυλο)τριβουτυλοκασσίτερος (109)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
-	C <sub>20</sub> H <sub>35</sub> BrSn	474.11	474.09	R <sub>f</sub> = 0.41 Εξάνιο/EtOAc 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του διβρωμο-ξυλολίου (1g, 3.8 mmol) σε άνυδρο THF (15 mL) στους -78°C, προστίθεται στάγδην διάλυμα n-BuLi (5.69 mL, 9.1 mmol, 1.6 M σε εξάνιο) και η αντίδραση αναδεύεται για 30 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται Bu<sub>3</sub>SnCl (2.47 mL, 9.1 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες, προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με Et<sub>2</sub>O (3x10 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το μίγμα δεν καθαρίζεται περαιτέρω και χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο στάδιο.

<b>4-methoxy-1,1'-biphenyl</b> <b>4-μεθοξυ-1,1'-διφαινύλιο (112)</b>				
<p>1. <math>\text{CoBr}_2</math>, <math>\text{ZnBr}_2</math>, <math>\text{Zn}</math>, <math>\text{CF}_3\text{COOH}</math>, <math>\text{PhBr}</math> <math>\text{CH}_3\text{CN}</math>, <math>25^\circ\text{C}</math> 2. </p>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
60%	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$	184.23	184.09	$R_f = 0.32$ Εξάνιο/EtOAc 9.8:0.2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα  $\text{CoBr}_2$  (165 mg, 0.75 mmol) σε ACN (10 mL) προστίθενται διαδοχικά  $\text{ZnBr}_2$  (169 mg, 0.75 mmol), καταλυτική ποσότητα βρωμοβενζολίου (80  $\mu\text{l}$ , 0.75 mmol), σκόνη Zn (1.47 g, 22.5 mmol) και  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (25  $\mu\text{l}$ ). Η αντίδραση αναδεύεται στους  $25^\circ\text{C}$  για 15 λεπτά κι ακολούθως προστίθεται σε αυτήν βρωμοβενζόλιο (800  $\mu\text{l}$ , 7.5 mmol). Μετά το πέρας 30 λεπτών, όπου διαπιστώνεται με TLC η πλήρης κατανάλωση του βρωμοβενζολίου, προστίθεται στην αντίδραση 4-ιωδοανισόλη (1.8 g, 7.5 mmol) και αναδεύεται στους  $25^\circ\text{C}$ . Έπειτα από 2 ώρες προστίθεται στο μίγμα  $\text{HCl}$  1 N (10 mL), η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x10 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 100:0 έως 98:2 για να δώσει το διφαινυλο-παράγωγο (112) (820 mg).

<b><math>^1\text{H}</math> NMR</b> (500 MHz) <b><math>25^\circ\text{C}</math>, <math>\text{CDCl}_3</math></b>	$\delta$ 7.58 (dd, $J = 11.3, 8.2$ Hz, 4H; ArH), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H; ArH), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H; ArH), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; ArH), 3.87 (s, 3H; $-\text{OCH}_3$ ) ppm
---	--

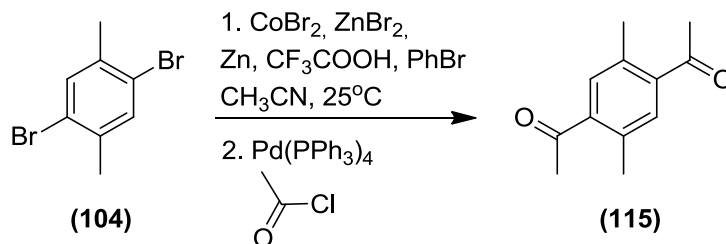
4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl 4'-μεθοξυ-2-μεθυλο-1,1'-διφαινύλιο (114)				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
20%	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O	198.26	198.10	R <sub>f</sub> = 0.53 Εξάνιο/EtOAc 9.8:0.2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα CoBr<sub>2</sub> (82 mg, 0.375 mmol) σε ACN (5 mL) προστίθενται διαδοχικά ZnBr<sub>2</sub> (85 mg, 0.375 mmol), καταλυτική ποσότητα βρωμοβενζολίου (40 μl, 0.375 mmol), σκόνη Zn (0,742 g, 11,25 mmol) και CF<sub>3</sub>COOH (12,5 μl). Η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C για 15 λεπτά κι ακολούθως προστίθεται σε αυτήν βρωμοτολουόλιο (451 μl, 3,75 mmol). Μετά το πέρας 2 ωρών, όπου διαπιστώνεται με TLC η πλήρης κατανάλωση του βρωμοτολουολίου, προστίθεται στην αντίδραση Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.43 mg, 0.375 mmol) και 4-ιωδοανισόλη (0.88 mL, 3.75 mmol) και αναδεύεται στους 25°C. Έπειτα από 12 ώρες προστίθεται στο μίγμα HCl 1 N (5 mL), η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 100:0 έως 98:2 για να δώσει το διφαινυλο-παράγωγο (114) (148 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H; <i>ArH</i> ), 7.30 – 7.21 (m, 4H; <i>ArH</i> ), 7.01 – 6.94 (m, 3H; <i>ArH</i> ), 3.88 (s, 3H; -OCH <sub>3</sub> ), 2.30 (s, 3H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	---



**1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)diethanone**  
**1,1'-(2,5-διμεθυλο-1,4-φαινυλενο)διαιθανόνη (115)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
32%	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	162.19	162.07	R <sub>f</sub> = 0.48 Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα CoBr<sub>2</sub> (82 mg, 0.375 mmol) σε CH<sub>3</sub>CN (4 mL) προστίθενται διαδοχικά ZnBr<sub>2</sub> (85 mg, 0.375 mmol), καταλυτική ποσότητα βρωμοβενζολίου (40 μl, 0.375 mmol), σκόνη Zn (0,742 g, 11,25 mmol) και CF<sub>3</sub>COOH (12,5 μl). Η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C για 15 λεπτά κι ακολούθως προστίθεται σε αυτήν διβρωμοβενζόλιο (236 mg, 3,75 mmol) κι η αντίδραση αναδεύεται στους 65°C. Μετά το πέρας 2 ωρών, όπου διαπιστώνεται με TLC η πλήρης κατανάλωση του διβρωμοβενζολίου, η αντίδραση ψύχεται στους 0°C και προστίθενται στην αντίδραση Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.43 mg, 0.375 mmol) και, στάγδην, διάλυμα ακετυλοχλωριδίου (0.88 mL, 3.75 mmol) σε CH<sub>3</sub>CN (1 mL). Το διάλυμα αυτό, πριν την προσθήκη, αναδεύτηκε με άνυδρο K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> για 5 λεπτά. Η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C κι έπειτα από 12 ώρες προστίθεται στο μίγμα HCl 1 N (5 mL), η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL), η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 έως 9:1 για να δώσει το διακετυλοπαράγωγο (115) (37 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 7.50 (s, 2H; ArH), 2.58 (s, 6H; -COCH <sub>3</sub> ), 2.50 (s, 6H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 201.3, 139.8, 135.2, 132.4, 29.7, 20.8 ppm

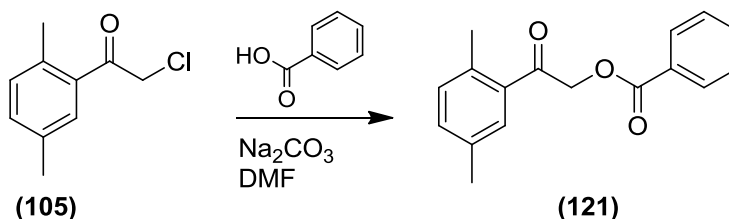
**Βρωμοπαράγωγα (116), (119), (120)**

(115)	A:116	B:119	C:120	
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
-	A: C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>2</sub> B: C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> Br <sub>5</sub> O <sub>2</sub> C: C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Br <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	A: 348.03 B: 584.72 C: 505.82	A: 345.9 B: 579.7 C: 501.7	A: 0.8 B: 0.52 C: 0.21 R <sub>f</sub> = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του (115) (72 mg, 0.378 mmol) σε ACN (3 mL), προστίθεται, απουσία φωτός, βρώμιο (0.082 mL, 1.59 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 40°C. Μετά από 12 ώρες προστίθεται στο μίγμα Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 mg) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 για να δώσει τα τρία προϊόντα.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	A: μίγμα B: δ 7.89 (s, 1H, ArH), 7.58 (s, 1H, ArH), 6.64 (s, 1H, -CH-), 2.52 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 2.42 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ppm C: δ 7.57 (s, 2H, ArH), 6.63 (s, 2H, -CH-), 2.52 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	--

**2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl benzoate**  
**2-(2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-οξοεθυλο βενζοϊκός εστέρας (121)**

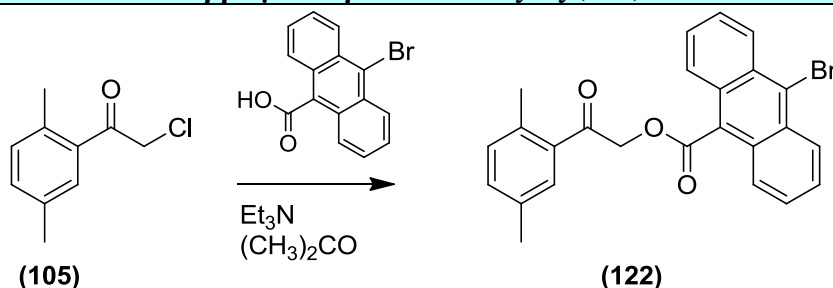


Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
10%	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	268.31	268.11	R <sub>f</sub> = 0.42 Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (2g, 10.9 mmol) σε DMF (25 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.6 g, 43.8 mmol) και βενζοϊκό οξύ (1.6 g, 13.14 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες προστίθεται στο μίγμα H<sub>2</sub>O (10 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με εξάνιο (3\*15 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9:1 για να δώσει τον εστέρα (121) (λευκό στερεό, 316 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.15 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H; Ar <i>H</i> , Ar <i>H</i> ), 7.57 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H; Ar <i>H</i> <sub>18</sub> ), 7.50 (s, 1H; Ar <i>H</i> <sub>4</sub> ), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H; Ar <i>H</i> <sub>17</sub> , Ar <i>H</i> <sub>19</sub> ), 7.19 (dd, <i>J</i> = 29.4, 7.2 Hz, 2H; Ar <i>H</i> <sub>1</sub> , Ar <i>H</i> <sub>2</sub> ), 5.42 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.51 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.36 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 196.08, 166.23, 136.05, 135.58, 134.62, 133.49, 133.11, 130.12, 129.75, 128.94, 128.90, 128.63, 67.92, 20.86, 20.43 ppm

**2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl 10-bromoanthracene-9-carboxylate**  
**2-(2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-οξοεθυλο 9-καρβοξυλικός εστέρας του 10-βρωμοανθρακενικού οξέος (122)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
100%	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> BrO <sub>3</sub>	447.32	446.05	R <sub>f</sub> = 0.14 Εξάνιο/EtOAc 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (100 mg, 0.548 mmol) σε ακετόνη (7 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά Et<sub>3</sub>N (0.084mL, 0.60 mmol) και το οξύ του βρωμοανθρακενίου (247 mg, 0.82 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, και το στερεό υπόλειμμα διαλύεται σε EtOAc. Η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9.5:0.5 για να δώσει τον εστέρα (122) (υπόλευκο στερεό, 250 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.60 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.4 Hz, 2H; Anthr- <i>H</i> ), 8.37 (dd, <i>J</i> = 6.4, 3.3 Hz, 2H; Anthr- <i>H</i> ), 7.67 – 7.60 (m, 4H; Anthr- <i>H</i> ), 7.55 (s, 1H; Ar <i>H</i> ), 7.24 (dd, <i>J</i> = 25.9, 7.8 Hz, 2H; Ar <i>H</i> ), 5.64 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.59 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.37 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 196.28, 169.28, 136.07, 135.67, 134.63, 133.24, 132.40, 130.19, 129.24, 128.91, 128.71, 128.30, 127.87, 127.55, 127.53, 127.36, 125.99, 68.89, 21.11, 20.85 ppm

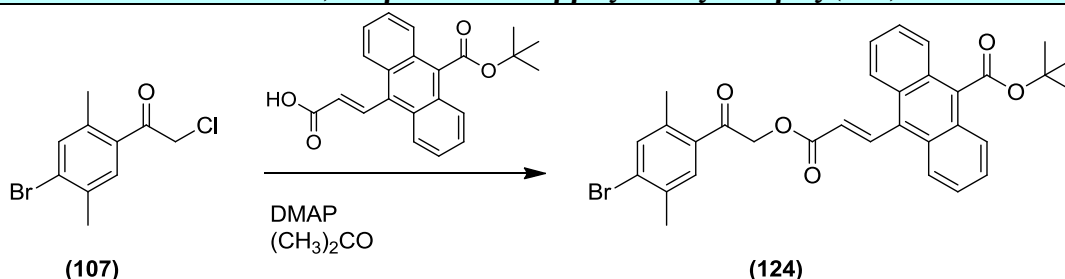
2-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl anthracene-9-carboxylate 2-(4-βρωμο-2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-οξοεθυλο καρβοξυλικός εστέρας του 9-ανθρακενικού οξέος (123)				
<p style="text-align: center;"> <chem>CC1=C(C)C(Br)C=C1C(=O)OCCl</chem> + <chem>O=C(O)c1ccc2ccccc2c1</chem>   <math>\xrightarrow[\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CO}]{\text{DMAP}}</math>   <chem>CC1=C(C)C(Br)C=C1C(=O)OCC(=O)c1ccc2ccccc2c1</chem> </p>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
26%	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> BrO <sub>3</sub>	447.32	446.05	R <sub>f</sub> = 0.2 Εξάνιο/EtOAc 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (50 mg, 0.191 mmol) σε ακετόνη (6 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά DMAP (47 mg, 0.382 mmol) και το οξύ (85 mg, 0.382 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, το υπόλειμμα διαλύεται σε EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9.5:0.5 για να δώσει τον εστέρα (123) (υπόλευκο στερεό, 22 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.57 (s, 1H; ArH), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H; ArH), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H; ArH), 7.63 – 7.47 (m, 6H; ArH), 5.59 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.58 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.44 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
<b><sup>13</sup>C NMR</b> (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 195.57, 169.24, 138.28, 136.09, 131.14, 130.32, 130.04, 129.01, 128.71, 127.36, 125.72, 125.39, 68.69, 22.58, 20.38 ppm

**(E)-tert-butyl 10-(3-(2-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)anthracene-9-carboxylate**

**(E)-tert-βουτυλο 10-(3-(2-(4-βρωμο-2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-οξοαιθοξυ)-3-οξοπροπ-1-εν-1-υλο)ανθρακενο-9-καρβοξυλικός εστέρας (124)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
28%	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> BrO <sub>5</sub>	573.47	572.12	R <sub>f</sub> = 0.46 Εξάνιο/EtOAc 6:4

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (35 mg, 0.1912 mmol) σε ακετόνη (6 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά DMAP (25 mg, 0.287 mmol) και το οξύ (72 mg, 0.287 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται σε αυτήν EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/ EtOAc 9:1 για να δώσει τον εστέρα (124) (υπόλευκο στερεό, 31 mg).

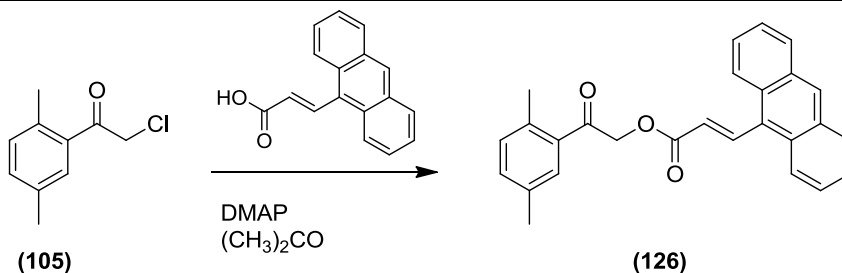
<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.70 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H; -CO-CH=CH-anthr), 8.24 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H; ArH), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H; ArH), 7.65 – 7.47 (m, 6H; ArH), 6.52 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H; -CO-CH=CH-anthr), 5.37 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.53 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.46 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 1.79 (s, 9H; -C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) ppm
---	---

(E)-tert-butyl 10-(3-(2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)anthracene-9-carboxylate (E)-tert-βουτυλο 10-(3-(2-(2,5-διμεθυλοφαινυλο)-2-οξοαιθοξύ)-3-οξπροπ-1-εν-1-υλο)ανθρακενο-9-καρβοξυλικός εστέρας (125)				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
37%	$C_{32}H_{30}O_5$	494.58	494.21	$R_f = 0.44$ Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (50 mg, 0.548 mmol) σε ακετόνη (6 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά DMAP (67 mg, 1.1 mmol) και το οξύ (114 mg, 0.657 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται σε αυτήν EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω  $Na_2SO_4$ , και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 9:1 για να δώσει τον εστέρα (125) (υποκίτρινο στερεό, 100 mg).

<b><math>^1H</math> NMR</b> (500 MHz) 25 °C, $CDCl_3$	$\delta$ 8.72 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H; ArH), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H; ArH), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H; ArH), 7.66 – 7.48 (m, 5H; ArH), 7.26 (dd, $J = 29.0, 9.4$ Hz, 2H; ArH), 6.60 – 6.51 (m, $J = 16.3$ Hz, 1H; -CO-CH=CH-anthr), 5.43 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.56 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.43 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 1.81 (s, 9H; -C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) ppm
---	---

**(E)-2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl 3-(anthracen-9-yl)acrylate**  
**(E)-2-(2,5-διμεθυλο-φαινυλο)-2-οξοεθυλο 3-(ανθρακεν-9-υλο)ακρυλικός εστέρας**  
**(126)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
45%	$C_{27}H_{22}O_3$	394.16	394.46	$R_f = 0.33$ Εξάνιο/EtOAc 9:1

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του χλωριδίου (150 mg, 0.821 mmol) σε ακετόνη (8 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά DMAP (202 mg, 1.64 mmol) και το οξύ (274 mg, 1.23 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται σε αυτήν EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω  $Na_2SO_4$ , και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 9:1 για να δώσει τον εστέρα (126) (145 mg).

$^1H$ NMR (500 MHz) 25 °C, $CDCl_3$	$\delta$ 8.57 (s, 1H; ArH), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H; ArH), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H; ArH), 7.56 (dt, $J = 40.0, 7.3$ Hz, 5H; ArH), 7.39 (s, 1H; -CO-CH=CH-anthr), 7.33 – 7.19 (m, 2H; ArH), 5.64 (s, 2H; -CH <sub>2</sub> -), 2.60 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar), 2.41 (s, 3H; CH <sub>3</sub> -Ar) ppm
---	---

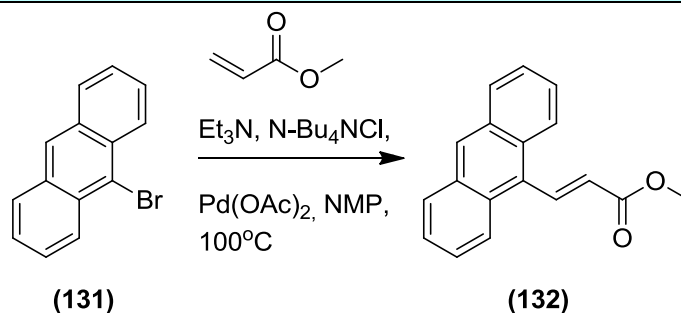


<b>9,9'-((ethane-1,1-diylbis(oxy))bis(methylene))dianthracene</b> <b>9,9'-((αιθανο-1,1-δυλο-δισ(οξυ))δι(μεθυλενο))διανθρακένιο (130)</b>				
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
37%	C <sub>32</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	442.55	442.19	R <sub>f</sub> = 0.54 Εξάνιο/EtOAc 9.5:0.5

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα της αλκοόλης (150 mg, 0.72 mmol) σε τολουόλιο (1 mL) προστίθενται διαδοχικά ο βινυλαιθέρας (0.035 mL, 0.36 mmol) και το PPTS (1 mg, 0.0036 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 50°C. Μετά το πέρας 12 ωρών η αντίδραση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση, προστίθεται σε αυτήν EtOAc, εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 95:5 για να δώσει την δικετάλη (130) (58 mg).

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.48 (s, 2H; ArH), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H; ArH), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H; ArH), 7.47 (s, 8H; ArH), 5.62 (dd, <i>J</i> = 20.6, 11.5 Hz, 4H; -CH <sub>2</sub> O-), 5.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H; -OCH(-CH <sub>3</sub> )O-), 1.58 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H; -OCH(-CH <sub>3</sub> )O-) ppm
<sup>13</sup> C NMR (125.8 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 131.52, 131.03, 129.02, 128.77, 128.38, 126.22, 124.97, 124.46, 99.26, 59.90, 20.13 ppm

**(E)-methyl 3-(anthracen-9-yl)acrylate**  
**(E)-μεθυλο 3-(ανθρακεν-9-υλο)ακρυλικός εστέρας (132)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
-	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2$	262.30	262.10	$R_f = 0.57$ Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του βρωμιδίου (200 mg, 0.78 mmol) σε NMP (1 mL), προστίθενται διαδοχικά  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.43 mL, 3.1 mmol),  $\text{N-Bu}_4\text{NCl}$  (217 mg, 0.78 mmol),  $\text{Pd(OAc)}_2$  (9 mg, 0.04 mmol), ακρυλικός μεθυλεστέρας (0.33 mL, 2.6 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους  $100^\circ\text{C}$ . Μετά από 3 ώρες η αντίδραση συμπυκνώνεται μερικώς υπό ελαττωμένη πίεση και προστίθεται σε αυτήν κορεσμένο υδατικό διάλυμα  $\text{NaCl}$ , εκχυλίζεται με  $\text{EtOAc}$  (3x3 mL) και η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα  $\text{NaCl}$  (2 mL), ξηραίνεται υπεράνω  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση για να δώσει τον εστέρα (132) ως κίτρινο λάδι. Το προϊόν χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω καθαρισμό στο επόμενο βήμα.

<b>(E)-3-(anthracen-9-yl)acrylic acid</b> <b>(E)-3-(ανθρακεν-9-υλο)ακρυλικό οξύ (133)</b>				
<b>Απόδοση</b> <b>(για 2 βήματα)</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
21%	$C_{17}H_{12}O_2$	248.28	248.08	$R_f = 0.63$ EtOAc

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του μίγματος του εστέρα (250 mg, 0.95 mmol) σε THF/H<sub>2</sub>O 1:1 (10 mL) προστίθεται LiOH·H<sub>2</sub>O (130 mg, 3.1 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 25°C. Μετά από 12 ώρες προστίθεται στην αντίδραση υδατικό διάλυμα HCl 1N, εκχυλίζεται με EtOAc, η οργανική φάση εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (10 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση και το υπόλειμμα καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών εξάνιο/EtOAc 70:30 για να δώσει το οξύ (133) (50 mg).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H; ArH), 8.49 (s, 1H; -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H; ArH), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; ArH), 7.62 – 7.45 (m, 4H; ArH), 6.50 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H; -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH) ppm
---	--

((cyclohexane-1,4-diylbis(methylene))bis(oxy))bis(ethane-1,1-diyl) bis(anthracene-9-carboxylate) ((κυκλοεξανο-1,4-δυλο-δι(μεθυλενο))δισ(οξυ))δισ(αιθανο-1,1-δυλο) δισ(ανθρακενο-9-καρβοξυλικός εστέρας) (136)				
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
66%	C <sub>42</sub> H <sub>40</sub> O <sub>6</sub>	640.76	640.28	R <sub>f</sub> = 0.39 Εξάνιο/EtOAc 8:2

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του οξέος (100 mg, 0.45 mmol) σε THF (1 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά διαιθέρας (38 μL, 0.18 mmol), TFA (4.5 μL, 0.059 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 55°C. Μετά από 3.5 ώρες προστίθεται στο μίγμα NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3x3 mL), ακολούθως εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (2 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3x5 mL), και η οργανική φάση συμπυκνώνεται για να δώσει την κετάλη (136) (76 mg, υποκίτρινο λάδι).

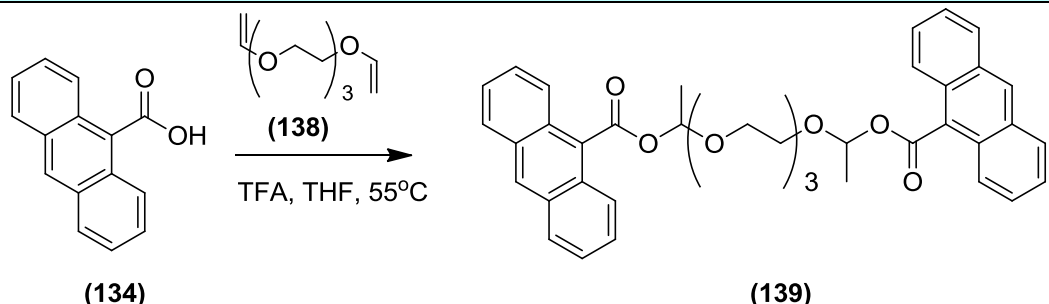
<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.50 (s, 2H; ArH), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 4H; ArH), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 4H; ArH), 7.64 – 7.45 (m, 8H; ArH), 6.55 (dt, J = 10.1, 5.2 Hz, 2H; -OCH(-CH <sub>3</sub> )O), 3.98 – 3.58 (m, 4H; -OCH <sub>2</sub> CH-), 1.92 (d, J = 8.3 Hz, 6H; cy-H), 1.77 (d, J = 5.2 Hz, 6H; -CH <sub>3</sub> ), 1.72 – 1.45 (m, 2H; cy-H), 1.05 (dd, J = 21.0, 9.0 Hz, 2H; cy-H) ppm
---	---

<b>(2E,2'E)-((cyclohexane-1,4-diylbis(methylene))bis(oxy))bis(ethane-1,1-diyl) bis(3-(anthracen-9-yl)acrylate)</b> <b>(2E,2'E)-((κυκλοεξανο-1,4-δυλο-δι(μεθυλενο))δισ(οξυ))δισ(αιθανο-1,1-δυλο) δισ(3-(ανθρακεν-9-υλο)ακρυλικός εστέρας) (137)</b>				
Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
59%	C <sub>46</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub>	692.84	692.31	R <sub>f</sub> = 0.26 Εξάνιο/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του οξέος (100 mg, 0.45 mmol) σε THF (1 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά διαιθέρας (38 μL, 0.18 mmol), TfA (4.5 μL, 0.059 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 55°C. Μετά από 3.5 ώρες προστίθεται στο μίγμα NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3x3 mL), ακολούθως εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3x5 mL), και η οργανική φάση συμπυκνώνεται για να δώσει την κετάλη (137) (73 mg) ως υποκίτρινο λάδι.

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz) 25 °C, CDCl <sub>3</sub>	δ 8.70 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H, -CH=CH-anthr), 8.49 (s, 2H, ArH), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 4H, ArH), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 4H, ArH), 7.53 (m, 8H, ArH), 6.47 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 2H, ; -CH=CH-anthr), 6.18 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H, -OCH(-CH <sub>3</sub> )O-), 4.67 (s, 4H, -CH <sub>2</sub> -), 1.59 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 1.33-1.86 (m, <i>J</i> = 391.8, 83.2 Hz, 10H, cy-H) ppm
---	--

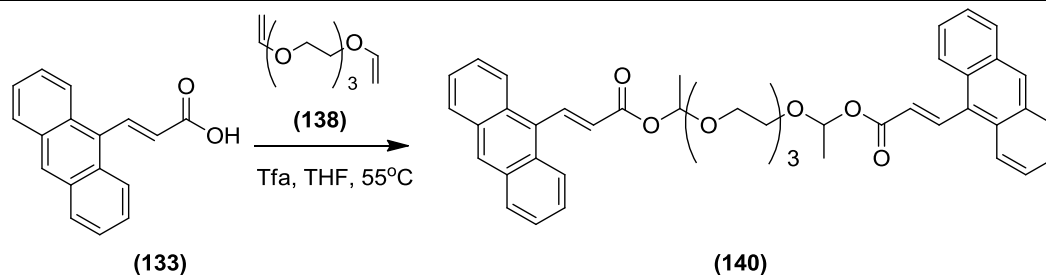
**3,6,9,12-tetraoxatetradecane-2,13-diyl bis(anthracene-9-carboxylate)**  
**3,6,9,12-τετραοξα-τετραδεκανο-2,13-δυλο δισ(ανθρακενο-9-καρβοξυλικός**  
**εστέρας) (139)**

				
<b>Απόδοση</b>	<b>M.T.</b>	<b>M.B.</b>	<b>M.B.</b> (μονοϊσοτοπικό)	<b>TLC</b>
55%	C <sub>40</sub> H <sub>38</sub> O <sub>8</sub>	642.72	646.26	R <sub>f</sub> = 0.17 Εξάνιο/EtOAc 7:3

**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του οξέος (100 mg, 0.45 mmol) σε THF (1 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά διαιθέρας (38 μL, 0.18 mmol), TFA (4.5 μL, 0.059 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 55°C. Μετά από 3.5 ώρες προστίθεται στο μίγμα NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3x3 mL), έπειτα εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3x5 mL), και η οργανική φάση συμπυκνώνεται για να δώσει την κετάλη (139) (63 mg, υποκίτρινο λάδι).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 8.52 (s, 2H; ArH), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 4H; ArH), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H; ArH), 7.51 (d, <i>J</i> = 29.7 Hz, 8H; ArH), 6.53 (s, 2H; -OCH(-CH <sub>3</sub> )O-), 3.79 – 3.56 (m, 12H; -CH <sub>2</sub> -), 1.76 – 1.70 (m, 6H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	---

**(2E,2'E)-3,6,9,12-tetraoxatetradecane-2,13-diyl bis(3-(anthracen-9-yl)acrylate)**  
**(2E,2'E)-3,6,9,12-τετραοξα-τετραδεκανο-2,13-διυλο δις(3-(ανθρακεν-9-υλο)ακρυλικός εστέρας) (140)**



Απόδοση	M.T.	M.B.	M.B. (μονοϊσοτοπικό)	TLC
52%	C <sub>44</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub>	698.80	698.29	R <sub>f</sub> = 0.32 Εξάνιο/EtOAc 7:3

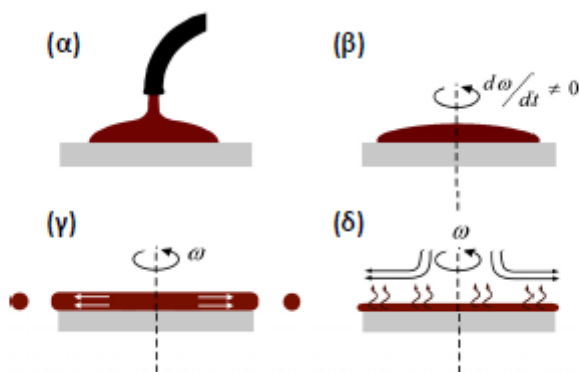
**Μέθοδος παρασκευής:** Σε διάλυμα του οξέος (100 mg, 0.45 mmol) σε THF (1 mL), απουσία φωτός, προστίθενται διαδοχικά διαιθέρας (38 μL, 0.18 mmol), TFA (4.5 μL, 0.059 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται στους 55°C. Μετά από 3.5 ώρες προστίθεται στο μίγμα NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) και η αντίδραση εκχυλίζεται με EtOAc (3x5 mL). Η οργανική φάση εκπλένεται με H<sub>2</sub>O (3x3 mL), ακολούθως εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα NaCl (5 mL), ξηραίνεται υπεράνω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση. Το στερεό υπόλειμμα εκπλένεται με Et<sub>2</sub>O (3x5 mL), και η οργανική φάση συμπυκνώνεται για να δώσει την κετάλη (140) (65 mg, υποκίτρινο λάδι).

<b><sup>1</sup>H NMR</b> (500 MHz) <b>25 °C, CDCl<sub>3</sub></b>	δ 8.68 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H; -CH=CH-anthr), 8.46 (s, 2H; ArH), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H; ArH), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 4H; ArH), 7.58 – 7.43 (m, 8H; ArH), 6.45 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H; -CH=CH-anthr), 5.73 – 5.24 (m, 2H; -OCH(-CH <sub>3</sub> )O-), 3.68 (ddd, <i>J</i> = 20.2, 8.8, 4.2 Hz, 12H; -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-), 1.69 (s, 6H; -CH <sub>3</sub> ) ppm
---	---

## Π4. Τεχνικές αξιολόγησης και οργανολογία

### Π4.1. Παρασκευή υμενίων

Η εναπόθεση όλων των οργανικών υμενίων έγινε με την τεχνική της επίστρωσης με περιστροφή (spin-coating). Η επίστρωση με περιστροφή πραγματοποιείται σε θερμοκρασία δωματίου με το διάλυμα της ουσίας να πέφτει στο υπόστρωμα (πυριτίου ή χαλαζία), το οποίο συγκρατείται με υποπίεση σε μια μεταλλική πλάκα. Όταν η πλάκα αυτή ξεκινάει να περιστρέφεται, ο διαλύτης εξατμίζεται και η ουσία, με τη βοήθεια της φυγόκεντρου δύναμης, σχηματίζει ένα ομοιόμορφο λεπτό υμένιο (Σχήμα 5.1)



**Σχήμα 122.** Τα στάδια της επίστρωσης με περιστροφή: α) τοποθέτηση του διαλύματος β) κυκλική επιτάχυνση γ) ομοιόμορφη κατανομή του υλικού λόγω της φυγόκεντρου δύναμης και δ) εξάτμιση του διαλύτη

Το πάχος των στρωμάτων εξαρτάται από την ταχύτητα της περιστροφής και τη συγκέντρωση του διαλύματος της ουσίας. Επίσης εξαρτάται από το μοριακό βάρος της ουσίας, αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό εφόσον μιλάμε για μικρά μόρια που έχουν όλα παρόμοια μοριακά βάρη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μετά την επίστρωση, τα υμένια τοποθετούνται σε θερμαινόμενη πλάκα και θερμαίνονται (Post Applied Bake, PAB) σε κατάλληλη θερμοκρασία μικρότερη του σημείου ζέσης), για να εξατμιστεί τελείως ο διαλύτης και να προκύψουν όσο γίνεται πιο λεία και ομοιογενή υμένια.

### Π4.2. Έκθεση υμενίων σε λάμπα υπεριώδους- Ακτινομετρία

Για την έκθεση των υμενίων σε υπεριώδη ακτινοβολία χρησιμοποιήθηκε λυχνία εκκενώσεως Υδραργύρου- Ξένου (Hg-Xe). Η συσκευή αποτελείται από το τροφοδοτικό της λάμπας υδραργύρου, τον ρυθμιστή της έντασης της ακτινοβολίας, τον ανιχνευτή της έντασης της ακτινοβολίας και τη λυχνία με το σύστημα καθρεπτών και το διάφραγμα.

Η διαδικασία έκθεσης πραγματοποιείται με την ακόλουθη διαδικασία: Αρχικά ρυθμίζεται ο χρόνος έκθεσης μέσω χρονοδιακόπτη, έπειτα τοποθετείται το υπόστρωμα με το υμένιο και εκτίθεται στην ακτινοβολία της λάμπας. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται κάποιο φίλτρο, αυτό παρεμβάλλεται ανάμεσα στην λάμπα και το υπόστρωμα, ώστε αυτό το τελευταίο να εκτίθεται μόνο σε συγκεκριμένο μήκος κύματος. Η έκθεση παύει αυτόματα μετά το τέλος της προκαθορισμένης χρονικής περιόδου. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα απεριόριστης έκθεσης με παράκαμψη του ρυθμιστή χρόνου. Η ισχύς λειτουργίας της λυχνίας ρυθμίζεται στα 450 W.

Με την πάροδο του χρόνου η συνεχής λειτουργία της λυχνίας οδηγεί σε μείωση της έντασής της και είναι απαραίτητη η ακτινομετρία για την ακριβή γνώση της ενέργειας της ακτινοβολίας. Για το λόγο αυτό, το σύστημα περιλαμβάνει ειδική συσκευή που περιέχει αισθητήρες και φίλτρα και εφαρμόζεται για τη μέτρηση της ισχύος της λάμπας ανά μονάδα επιφάνειας σε  $W/cm^2$ . Με τη χρήση επιπρόσθετων φίλτρων αποκόπτονται οι επιθυμητές



φασματικές περιοχές της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας και η μέτρηση γίνεται με ακρίβεια στο συγκεκριμένο μήκος κύματος (π.χ. 248 nm, 254 nm). Η ενέργεια της ακτινοβολίας σε J/cm<sup>2</sup> προκύπτει πολλαπλασιάζοντας την μετρούμενη ισχύ με τον χρόνο έκθεσης, δηλαδή ισχύει η σχέση:

$$E=P*\Delta t$$

όπου E (mJ/cm<sup>2</sup>) η ενέργεια της ακτινοβολίας ανά μονάδα επιφάνειας, P (mW/cm<sup>2</sup>) η ισχύς ανά μονάδα επιφάνειας και Δt (sec) ο χρόνος ακτινοβολήσης.

Στην παρούσα διατριβή η έκθεση έγινε με χρήση μιας λάμπας Hg-Xe της Oriel μέγιστης ισχύος 500 Watt, ενώ η προσπίπτουσα ισχύς μετρήθηκε με ένα ραδιόμετρο μοντέλο IL1700 της International Light και βρέθηκε ίση με 0.21±0.02 mJ/s.

### Π4.3. Χαρακτηρισμός πάχους υμενίου- Προφίλομετρία

Η προφίλομετρία είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για την μέτρηση της τοπογραφίας μιας επιφάνειας, προκειμένου να μελετηθεί η τραχύτητά της. Το προφιλόμετρο ακίδας αποτελείται από δύο τμήματα: τον χώρο του δείγματος και τον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Ο χώρος του δείγματος, ο οποίος βρίσκεται σε κλειστό θάλαμο που επιτρέπει την εφαρμογή κενού (όταν είναι επιθυμητή), περιλαμβάνει:

A) ακίδα από διαμάντι ώστε η επαφή με την επιφάνεια του υμενίου να είναι όσο το δυνατόν ανεπαίσθητη και να μην χαράζει το δείγμα. Επιπλέον, όσο πιο λεπτή είναι η κεφαλή της ακίδας τόσο πιο ακριβής είναι η μέτρηση.

B) Επιφάνεια τοποθέτησης του δείγματος η οποία μετακινείται μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή παρέχοντας τη δυνατότητα μέτρησης του πάχουν σε οποιοδήποτε σημείο του υμενίου. Οι ρυθμίσεις που γίνονται στον χώρο του δείγματος αφορούν κυρίως την κλίση της επιφάνειας τοποθέτησης του δείγματος. Οι ρυθμίσεις που γίνονται μέσω του ηλεκτρονικού υπολογιστή αφορούν: το είδος του «βήματος» σάρωσης, το μήκος και την ταχύτητα σάρωσης της επιφάνειας από την ακίδα καθώς και την πίεση της ακίδας πάνω στην επιφάνεια του υμενίου. Με τον υπολογιστή δίνεται η εντολή σάρωσης του δείγματος και τελικά μετριέται το πάχος από την υψομετρική διαφορά ανάμεσα σε σημείο αναφοράς και στο σημείο που γίνεται η μέτρηση.

Προκειμένου να μετρηθεί το πάχος, δημιουργήθηκε μια χαραγή στην επιφάνεια των υμενίων. Η ακίδα του οργάνου σαρώνει το υμένιο σε ευθεία κάθετη ως προς τη χαραγή. Πριν τη μέτρηση του πάχους γίνεται η επιλογή του κατάλληλου βήματος (step). Το προφιλόμετρο κινεί την ακίδα κατά μήκος της επιφάνειας του δείγματος που περιλαμβάνει το βήμα. Καθώς η ακίδα συναντά το βήμα προκαλείται αλλαγή στο σήμα επαγωγικού χαρακτήρα, που είναι ενδεικτική του ύψους του βήματος.

Στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιήθηκε το προφιλόμετρο XP-2 της Ambios Technology, το οποίο παρέχει τη δυνατότητα μετρήσεων υψηλής ανάλυσης της επιφανειακής τοπογραφίας ποικίλου εύρους δειγμάτων.

### Π4.4. Φασματοσκοπία απορρόφησης υπεριώδους- ορατού

Οι φασματοσκοπικές μέθοδοι χαρακτηρισμού βασίζονται στην αλληλεπίδραση του φωτός με την ύλη μέσω της καταγραφής του φάσματος, δηλαδή της έντασης μιας απόκρισης σε συνάρτηση με το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας. Για παράδειγμα, ανάλογα με τον τύπο της φασματοσκοπικής τεχνικής, η ένταση αυτή μπορεί να δίνει πληροφορίες για την απορροφητικότητα/ διαπερατότητα του δείγματος, την εκπομπή φωτός κατά την αποδιέγερση της διεγερμένης κατάστασης ή τον ενεργειακό χάρτη της ηλεκτρονιακής κατανομής του υλικού.

Η ενέργεια του φωτονίου E συνδέεται με τη συχνότητά του ν μέσω της σχέσης

$$E=h\nu$$

όπου h είναι η σταθερά του Planck ( $h=6.64*10^{-34}$  J\*s= $4.13*10^{-15}$  eV\*s) και λ το μήκος κύματος, το οποίο συνδέεται με την ενέργεια E χρησιμοποιώντας την σχέση  $c=\nu\lambda$ :

$$E=h \times c / \lambda$$

όπου  $c$  είναι η ταχύτητα του φωτός στο κενό ( $c=3 \times 10^8$  km/s). Το γινόμενο των σταθερών  $h \times c$  ισούται με περίπου 1240 eV /nm, οπότε μπορεί να γίνει εύκολα η μετατροπή των μονάδων ενέργειας σε μονάδες μήκους κύματος και αντίστροφα.

Στη φασματοσκοπία απορρόφησης υπεριώδους- ορατού (UV-Vis absorption spectroscopy), ακτινοβολία μήκους κύματος που κυμαίνεται από την αρχή του υπεριώδους ως το κοντινό υπέρυθρο προσπίπτει πάνω στο δείγμα, το οποίο μπορεί να είναι είτε διάλυμα τοποθετημένο σε κατάλληλη- διάφανη στη συγκεκριμένη φασματική περιοχή- κυψελίδα, είτε στερεό υμένιο τοποθετημένο σε κάποιο διαφανές υπόστρωμα (π.χ. γυαλί, χαλαζίας). Ένα μέρος από αυτή την ακτινοβολία απορροφάται από το υπό μελέτη υλικό, ένα μέρος διέρχεται μέσα από το υλικό και κάποιο ποσοστό αυτής ανακλάται. Συνήθως το ανακλώμενο τμήμα της ακτινοβολίας δε λαμβάνεται υπόψη, είναι αμελητέο (για μη ανακλαστικά υλικά). Η ικανότητα απορρόφησης (Absorbance,  $A$ ) του υλικού σε κάθε μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, δίνεται από τη σχέση:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = -\log T$$

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Όπου  $I_0$  είναι η ένταση της προσπίπτουσας στο δείγμα ακτινοβολίας,  $I$  η ένταση της εξερχόμενης από το δείγμα ακτινοβολίας και  $T$  η διαπερατότητα (Transmittance,  $T$ ) του δείγματος σε κάθε μήκος κύματος.

Η απορροφητικότητα  $A$  ενός δείγματος διέπεται από το Νόμο των Lambert-Beer, σύμφωνα με τον οποίο η απορροφητικότητα ενός υλικού είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της οπτικώς ενεργής ουσίας και του μήκους της οπτικής διαδρομής της ακτινοβολίας μέσα από το υλικό:

$$A = \epsilon c l$$

όπου  $\epsilon$  είναι ο μοριακός συντελεστής απορρόφησης του υλικού ( $l$   $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ),  $l$  είναι το μήκος απορρόφησης (cm) [ορίζεται από τις διαστάσεις της χρησιμοποιούμενης κυψελίδας ή το πάχος του διαφανούς υποστρώματος] και  $c$  η συγκέντρωση του οπτικώς ενεργού υλικού ( $\text{mol/l}$ ).

Στην παρούσα διατριβή, η φασματοσκοπία απορρόφησης υπεριώδους-ορατού χρησιμοποιήθηκε πρωτίστως για την παρακολούθηση της εξέλιξης των φωτοχημικών αντιδράσεων που έλαβαν χώρα μετά από την έκθεση των λεπτών υμενίων των υπό εξέταση υλικών σε υπεριώδη ακτινοβολία. Αυτό επετεύχθη μέσω της παρακολούθησης της μεταβολής της έντασης και της μετακίνησης των χαρακτηριστικών κορυφών απορρόφησης κατά τη διάρκεια της έκθεσης των υμενίων στην ακτινοβολία. Επιπλέον, με τη μέθοδο αυτή, σε κάποιες περιπτώσεις ελέγχθηκε και η φωτοχημική και η θερμική τους σταθερότητα.

Το φασματοφωτόμετρο υπεριώδους- ορατού (UltraViolet-Visible, UV-Vis) που χρησιμοποιήθηκε είναι το μοντέλο Lambda 16 της Perkin-Elmer. Πρόκειται για φασματοφωτόμετρο διπλής δέσμης με φασματική περιοχή σάρωσης 190-1100 nm, το οποίο διαθέτει ένα οπτικό σύστημα που λειτουργεί αποκλειστικά με τη χρήση κατόπτρων (χωρίς φακούς). Όλα τα οπτικά μέρη του οργάνου καλύπτονται από ένα στρώμα οξειδίου του πυριτίου για μεγαλύτερη αντοχή. Η φασματική περιοχή λειτουργίας του οργάνου καλύπτεται από λυχνία δευτερίου, η οποία εκπέμπει στην περιοχή του υπεριώδους φάσματος, και λυχνία αλογόνου, η οποία εκπέμπει στην περιοχή του ορατού φάσματος. Κατάλληλο σύστημα κατόπτρων επιτρέπει να φτάνει στον μονοχρωμάτορα, και συνεπώς στο δείγμα, μόνο το ένα είδος της ακτινοβολίας. Η αλλαγή στην πηγή της ακτινοβολίας γίνεται αυτόματα, καθώς ο μονοχρωμάτορας περιστρέφεται. Τα δείγματα επιστρώθηκαν σε υπόστρωμα χαλαζία, το φάσμα του οποίου

λαμβάνοταν πάντα πριν την εναπόθεση του υμενίου (“τυφλό” δείγμα, blank) και στη συνέχεια γινόταν αφαίρεσή του από το φάσμα του δείγματος με το προς μελέτη υμένιο.

#### **Π4.5. Φασματοσκοπία Εκπομπής (Φωτοφωταύγεια)**

Στη φασματοσκοπία φωτοφωταύγειας (εκπομπής) (emission/photoluminescence spectroscopy, PL), μια ακτινοβολία μήκους κύματος στην περιοχή του υπεριώδους-ορατού προσπίπτει πάνω στο δείγμα, το οποίο μπορεί να είναι είτε διάλυμα τοποθετημένο σε κατάλληλη κυψελίδα, είτε στερεό υμένιο επιστρωμένο σε κάποιο υπόστρωμα (γυαλί, χαλαζία, πυρίτιο κτλ). Τα φωτόνια που απορροφώνται διεγείρουν τα ηλεκτρόνια της ένωσης του δείγματος, τα οποία αποδιεγειρόμενα εκπέμπουν φως. Η ενεργειακή κατανομή των εκπεμπόμενων από το δείγμα φωτονίων αποτελούν το φάσμα εκπομπής. Η φασματοσκοπία εκπομπής διακρίνεται σε στατική και χρονικά αναλυμένη. Οι μετρήσεις φωτοφωταύγειας πραγματοποιήθηκαν στο ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος στο εργαστήριο του Δρ. Γιώργου Πιστόλη.

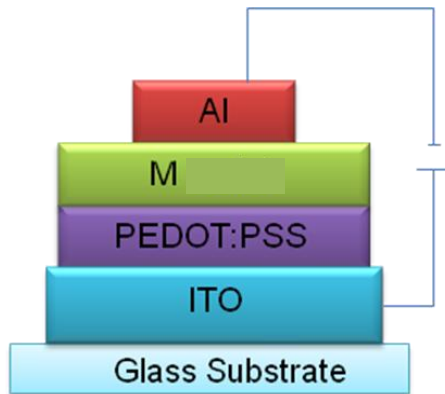
Στη στατική φασματοσκοπία εκπομπής (steady state photoluminescence spectroscopy) που χρησιμοποιήσαμε, η πηγή φωτός εκπέμπει σταθερή ροή φωτονίων, δηλ σταθερή ποσότητα φωτονίων στη μονάδα του χρόνου, για το εκάστοτε μήκος κύματος διέγερσης. Έτσι, για σταθερά φωτιζόμενο δείγμα, η συγκέντρωση των μορίων που βρίσκονται στη διεγερμένη κατάσταση παραμένει σταθερή και η διαφοροποίηση της έντασης της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας σε κάθε μήκος κύματος δίνει το (στατικό) φάσμα εκπομπής, το οποίο είναι χαρακτηριστικό για κάθε μοριακή ένωση. Να σημειωθεί ότι η ένταση της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας είναι ανάλογη των εκπεμπόμενων φωτονίων και των φωτονίων που απορροφήθηκαν στο συγκεκριμένο μήκος κύματος διέγερσης, αλλά παρουσιάζεται ως αδιάστατο μέγεθος, καθώς εξαρτάται και από παραμέτρους που σχετίζονται με τη γεωμετρία των οπτικών τμημάτων του οργάνου, όπως η γωνία που είναι τοποθετημένος ο ανιχνευτής σε σχέση με το δείγμα, το εύρος των σχισμών του μονοχρωμάτορα κλπ.

Συνεπώς, το φάσμα εκπομπής δε δίνει άμεσα ποσοτικές πληροφορίες αλλά πληροφορίες σχετικά με το μήκος κύματος της εκπομπής ενός υλικού (χρώμα), δυνατότητα μελέτης μηχανισμών απόσβεσης της φωτοφωταύγειας και μηχανισμών μεταφοράς ενέργειας μεταξύ μιγμάτων δύο ή περισσότερων υλικών. Τα υμένια που μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή ήταν επιστρωμένα σε υπόστρωμα χαλαζία.

Στην παρούσα διατριβή οι μετρήσεις φασματοσκοπίας εκπομπής πραγματοποιήθηκαν με ένα φασματοφωτόμετρο Edinburgh Instruments Model FS-900. Η οργανολογία περιλαμβάνει μια πηγή συνεχούς φωτός λυχνίας Ξένου (Xe), μονοχρωμάτορα για την επιλογή του μήκους κύματος διέγερσης και ανιχνευτή του εκπεμπόμενου φωτός.

#### Π4.6. Κατασκευή δομής οργανικής διόδου

Κατασκευάστηκε τυπική διάταξη με δομή ITO/ PEDOT-PSS (40 nm)/ Mresist/ Al (150 nm). Γυαλί με επικάλυψη Indium Tin Oxide χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα και ως άνοδος, ενώ μια στρώση PEDOT-PSS (poly(3,4-ethylenedioxythiophene) poly(styrenesulfonate)) χρησιμοποιήθηκε ως στρώμα έγχυσης οπών (hole injection layer). Το στρώμα εκπομπής (emission layer, EML) αποτελείται από το προς μελέτη υλικό (M) και η άνοδος από αλουμίνιο.



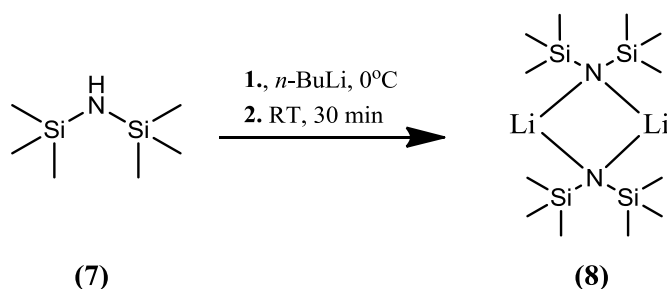
Σχήμα 123. Δομή οργανικής διόδου

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

Οι παρακάτω πρώτες ύλες συντέθηκαν σύμφωνα με βιβλιογραφικές μεθόδους:

### LiHMDS

Το αλάτι του εξαμεθυλο-δισιλαζανίου με το λίθιο (LiHMDS) που χρησιμοποιείται στο τρίτο στάδιο της αντίδρασης του Σχήματος 21, το οποίο παρασκευάζεται κάθε φορά πριν από την αντίδραση από βουτυλλίθιο και εξαμεθυλοδισιλαζάνιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 124):

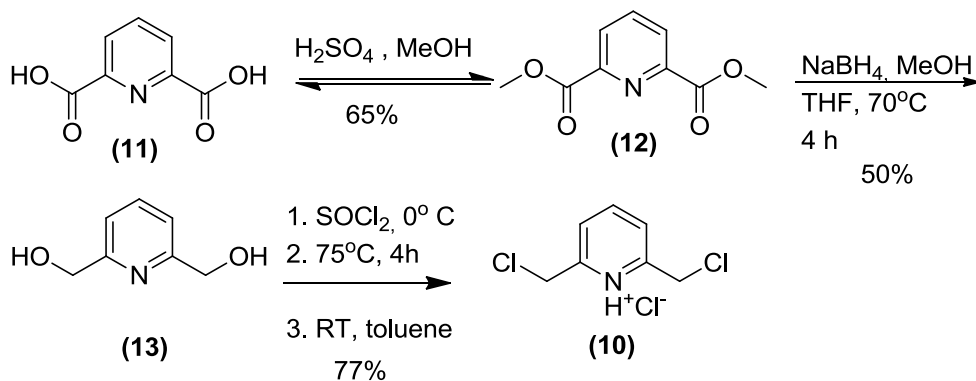


Σχήμα 124. Συνθετική πορεία για το LiHMDS

### 2,6-bis(chloromethyl)pyridin-1-ium chloride

#### Υδροχλωρικό άλας της 2,6-δισ (χλωρομεθυλο) πυριδίνης (10)

Το υδροχλωρικό αλάτι του διχλωριδίου (14) συντέθηκε σύμφωνα με το παρακάτω Σχήμα 125.<sup>37</sup> Αρχικά γίνεται εστεροποίηση του διοξέος (11) με πυκνό θεικό οξύ και μεθανόλη, στη συνέχεια πραγματοποιείται αναγωγή του διεστέρα (12) σε διόλη και, τέλος, από τη διόλη (13), με θειονυλοχλωρίδιο, σχηματίζεται το χλωρίδιο (10).

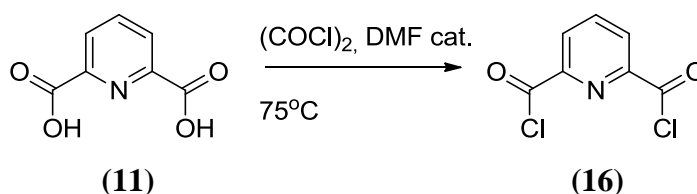


Σχήμα 125. Σύνθεση του χλωριδίου (10)

### 2,6-pyridindicarbonyl dichloride

### 2,6-πυριδινο-δικαρβονυλο διχλωρίδιο (16)

Το χλωρίδιο (16) συντέθηκε με χλωρίωση του αντίστοιχου δικαρβοξυλικού οξέος (11) (Σχήμα 126) με οξαλυλοχλωρίδιο και καταλυτική ποσότητα DMF.<sup>38</sup>

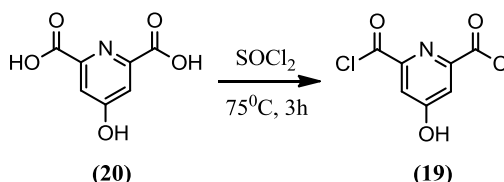


Σχήμα 126. Συνθετική πορεία για το χλωρίδιο (16)

### 4-hydroxypyridine-2,6-dicarbonyl dichloride

### 4-υδροξυπυριδίνη-2,6-δικαρβονυλο διχλωρίδιο (19)

Με ανάλογη αντίδραση χλωρίωσης με την παραπάνω, από το δικαρβοξυλικό οξύ (20) συντέθηκε το διχλωρίδιο (19) (Σχήμα 127).<sup>39,40,41,42</sup>

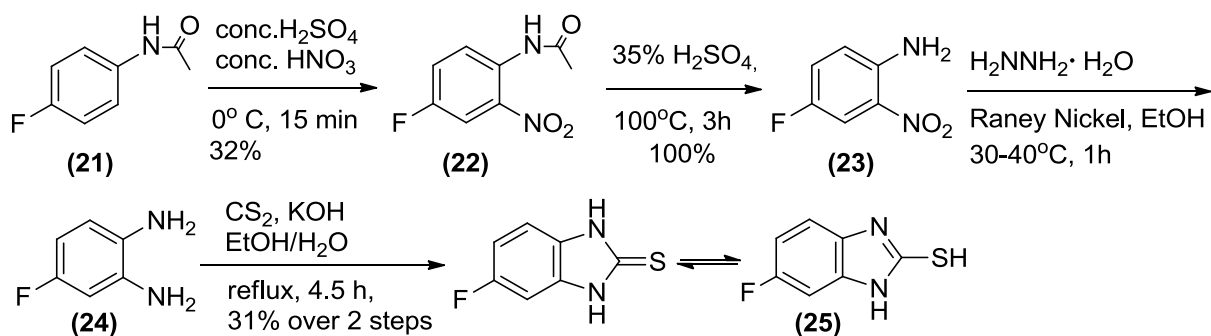


Σχήμα 127. Συνθετική πορεία για το χλωρίδιο (19)

### 6-fluoro-1H-benzof[d]imidazole-2-thiol

### 6-φθορο-1<sup>H</sup>-βενζο(d)ιμιδαζολο-2-θειόλη (25)

Η θειόλη (25) συντέθηκε σύμφωνα με το Σχήμα 128.<sup>43</sup> Αρχικά πραγματοποιείται νίτρωση του ακετανιλιδίου (21) με πυκνό θεικό και πυκνό νιτρικό οξύ, ακολουθεί αποπροστασία του ακεταμιδίου (22) με θειικό οξύ και θέρμανση, αναγωγή της νιτροομάδας της ένωσης (23) σε αμινομάδα με υδραζίνη και Raney Nickel, και τέλος κυκλοποίηση της διαμίνης (24) με διθειάνθρακα και σύνθεση του φθορο-βενζιμιδαζολίου (25).

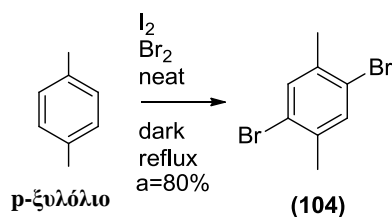


Σχήμα 128. Σύνθεση της θειόλης (25)

### 1,4-dibromo-2,5-dimethylbenzene

### 1,4-διβρωμο-2,5-διμεθυλο βενζόλιο (104)

Για τη σύνθεση του χλωριδίου (103), πραγματοποιήθηκε αρχικά **βρωμίωση του p-ξυλολίου**, με τη βοήθεια στοιχειακού βρωμίου, καταλυτικής ποσότητας ιωδίου, και θέρμανση με επαναροή, απουσία φωτός (Σχήμα 129).<sup>99b</sup>



Σχήμα 129. Βρωμίωση p-ξυλολίου





ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΟΥ ΠΙΝΑΚΑ ΕΝΩΣΕΩΝ ΠΟΥ ΣΥΝΤΕΘΗΚΑΝ

(2)	2-acetyl-4-methylphenyl acetate
(3)	1,1'-(2-hydroxy-5-methyl-1,3-phenylene)diethanone
(4)	1-(3-acetyl-2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-morpholinopropane-1,3-dione
(5)	8-acetyl-6-methyl-2-morpholino-4H-chromen-4-one
PIK-108	6-methyl-2-morpholino-8-(1-(phenylamino)ethyl)-4H-chromen-4-one
PIK-010	2,6-bis(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridine
PIK-010a	N2,N6-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-010b	N-((6-(chloromethyl)pyridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amine
PIK-020	N2,N6-diphenylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-021	N2,N6-dibenzylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-022	N2,N6-dicyclohexylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-023	N2,N6-di(pyridin-3-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-024	N2,N6-bis(3-hydroxyphenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-025	N2,N2,N6,N6-tetraphenylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-026	1,3-bis(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)benzene
PIK-040	N2,N2,N6,N6-tetracyclohexylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-041	N2-((R)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-N6-((S)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-042	N2,N6-di((3s,5s,7s)-adamantan-1-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-044	N2-((R)-1-phenylethyl)-N6-((S)-1-phenylethyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-045	N2,N6-bis(4-acetylphenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-047	N2,N6-bis(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-050	N,N'-(pyridine-2,6-diylbis(methylene))dianiline
PIK-051	1,3-bis((phenylthio)methyl)benzene
PIK-052	N,N'-(1,3-phenylenebis(methylene))dianiline
PIK-053	(6-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridin-2-yl)methanol
PIK-066	N2,N6-bis(4-methoxybenzyl)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-067	N2,N6-diisopentylpyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-078	N2,N6-dibenzyl-4-(2-(2-(2-(2-

	hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-155	2,6-bis(((6-fluoro-1H-benzof[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)pyridine
PIK-159	N2,N6-dibenzyl-4-hydroxypyridine-2,6-dicarboxamide
PIK-104	N-(4-(N-(quinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide
PIK-150	N-(2-chloro-4-(N-(quinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide
PIK-151	N-(4-(N-(4-hydroxyquinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide
PIK-152	N-(2-chloro-4-(N-(4-hydroxyquinolin-2-yl)sulfamoyl)phenyl)acetamide
PIK-153	N-(naphthalen-2-yl)benzenesulfonamide
PIK-154	N-(4-(N-phenylsulfamoyl)phenyl)acetamide
(105)	2-chloro-1-(2,5-dimethylphenyl)ethanone
(106a)	2-chloroacetophenone
(106)	1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis(2-chloroethanone)
(117)	2,2-dichloro-1-(4-(2-chloroacetyl)-2,5-dimethylphenyl)ethanone
(118)	1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis(2,2-dichloroethanone)
(107)	1-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-chloroethanone
(109)	(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)tributylstannane
(112)	4-methoxy-1,1'-biphenyl
(114)	4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl
(115)	1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)diethanone
(116)	1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis(2-bromoethanone)
(119)	2,2,2-tribromo-1-(4-(2,2-dibromoacetyl)-2,5-dimethylphenyl)ethanone
(120)	1,1'-(2,5-dimethyl-1,4-phenylene)bis(2,2-dibromoethanone)
(121)	2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl benzoate
(122)	2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl 10-bromoanthracene-9-carboxylate
(123)	2-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl anthracene-9-carboxylate
(124)	(E)-tert-butyl 10-(3-(2-(4-bromo-2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)anthracene-9-carboxylate
(125)	(E)-tert-butyl 10-(3-(2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)anthracene-9-carboxylate
(126)	(E)-2-(2,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl 3-(anthracen-9-yl)acrylate
(130)	9,9'-((ethane-1,1-diylbis(oxy))bis(methylene)dianthracene

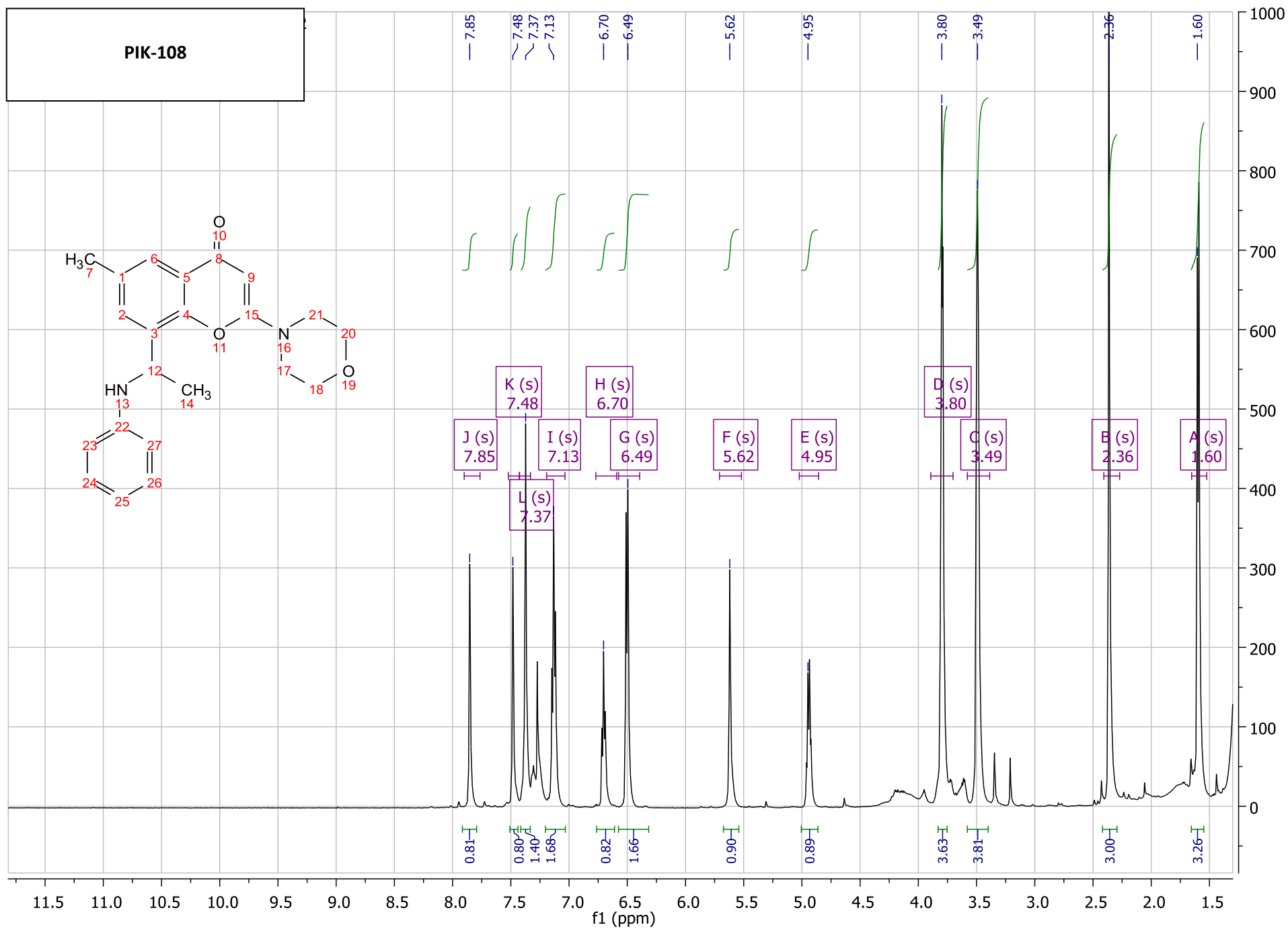
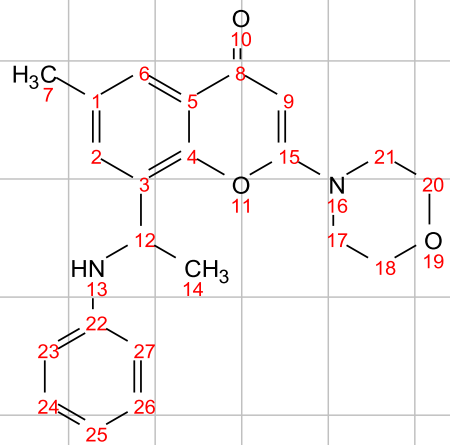
(132)	<b>(E)-methyl 3-(anthracen-9-yl)acrylate</b>
(133)	<b>(E)-3-(anthracen-9-yl)acrylic acid</b>
(136)	<b>((cyclohexane-1,4-diylbis(methylene))bis(oxy))bis(ethane-1,1-diyl) bis(anthracene-9-carboxylate)</b>
(137)	<b>(2E,2'E)-((cyclohexane-1,4-diylbis(methylene))bis(oxy))bis(ethane-1,1-diyl) bis(3-(anthracen-9-yl)acrylate)</b>
(139)	<b>3,6,9,12-tetraoxatetradecane-2,13-diyl bis(anthracene-9-carboxylate)</b>
(140)	<b>(2E,2'E)-3,6,9,12-tetraoxatetradecane-2,13-diyl bis(3-(anthracen-9-yl)acrylate)</b>



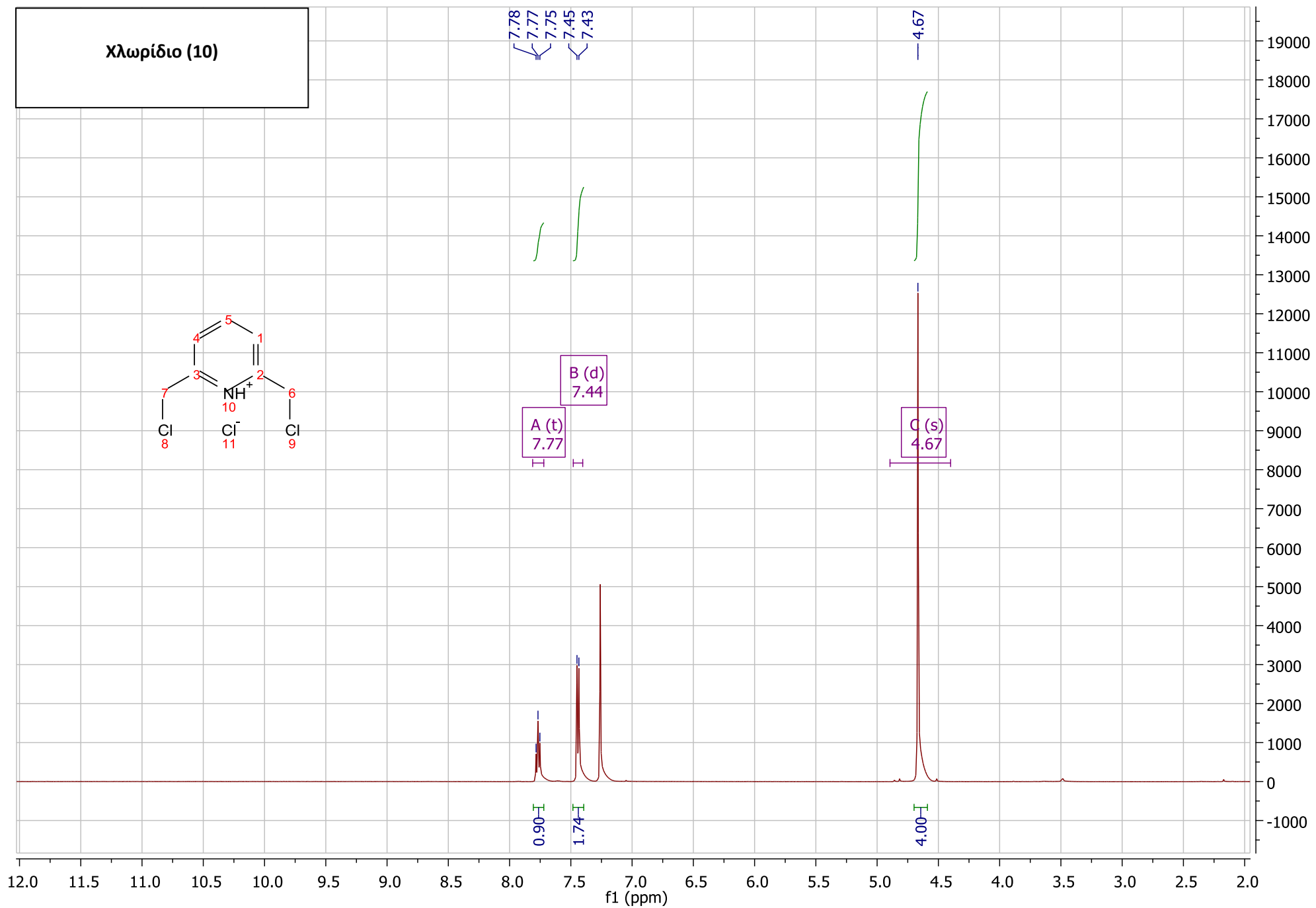
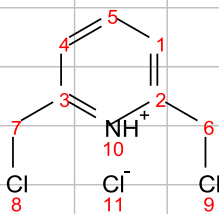
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ NMR



PIK-108

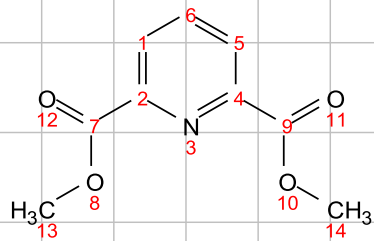


χλωρίδιο (10)





Διεστέρας (12)



8.33  
8.31  
8.05  
8.03  
8.02

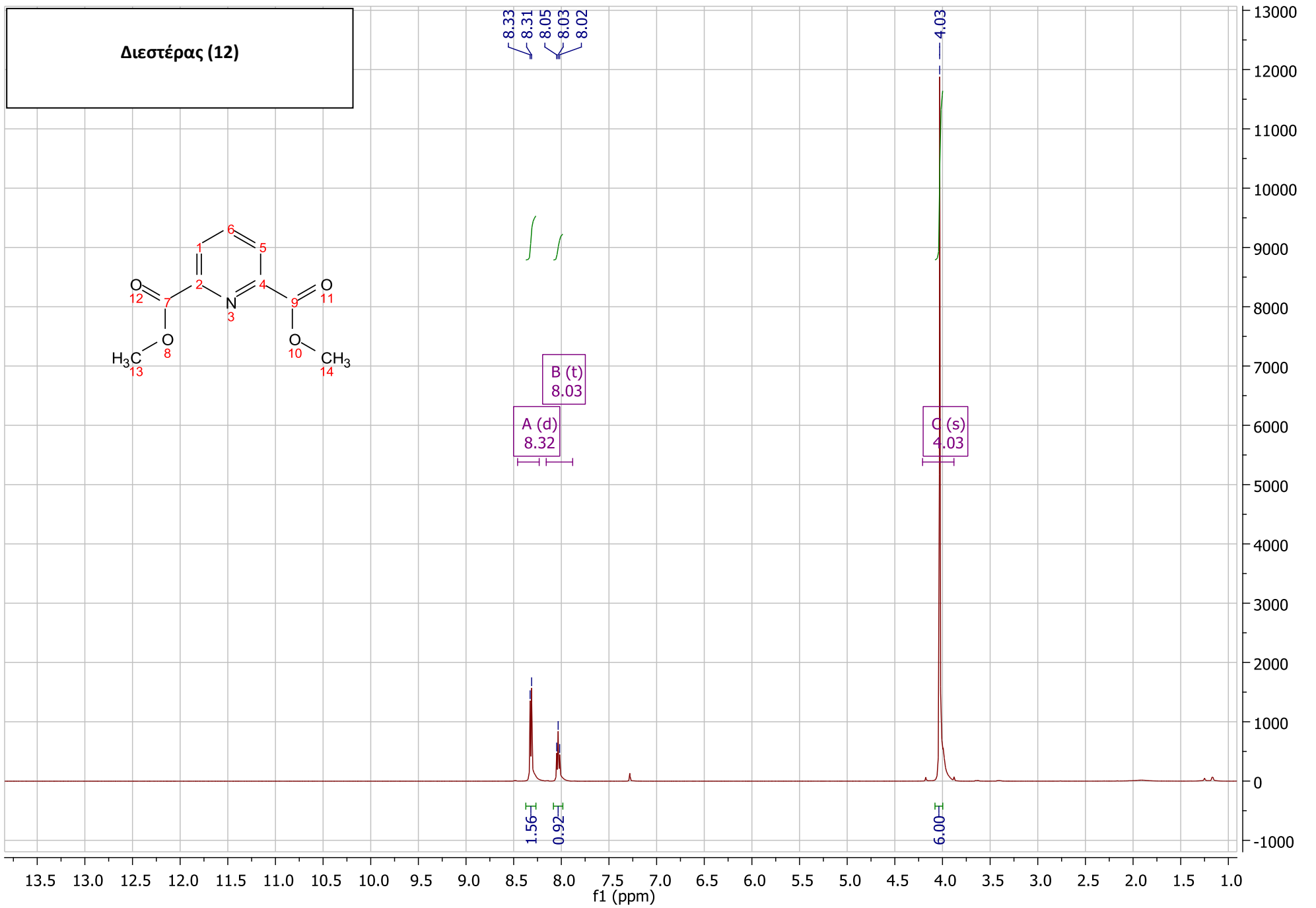
A (d)  
8.32

B (t)  
8.03

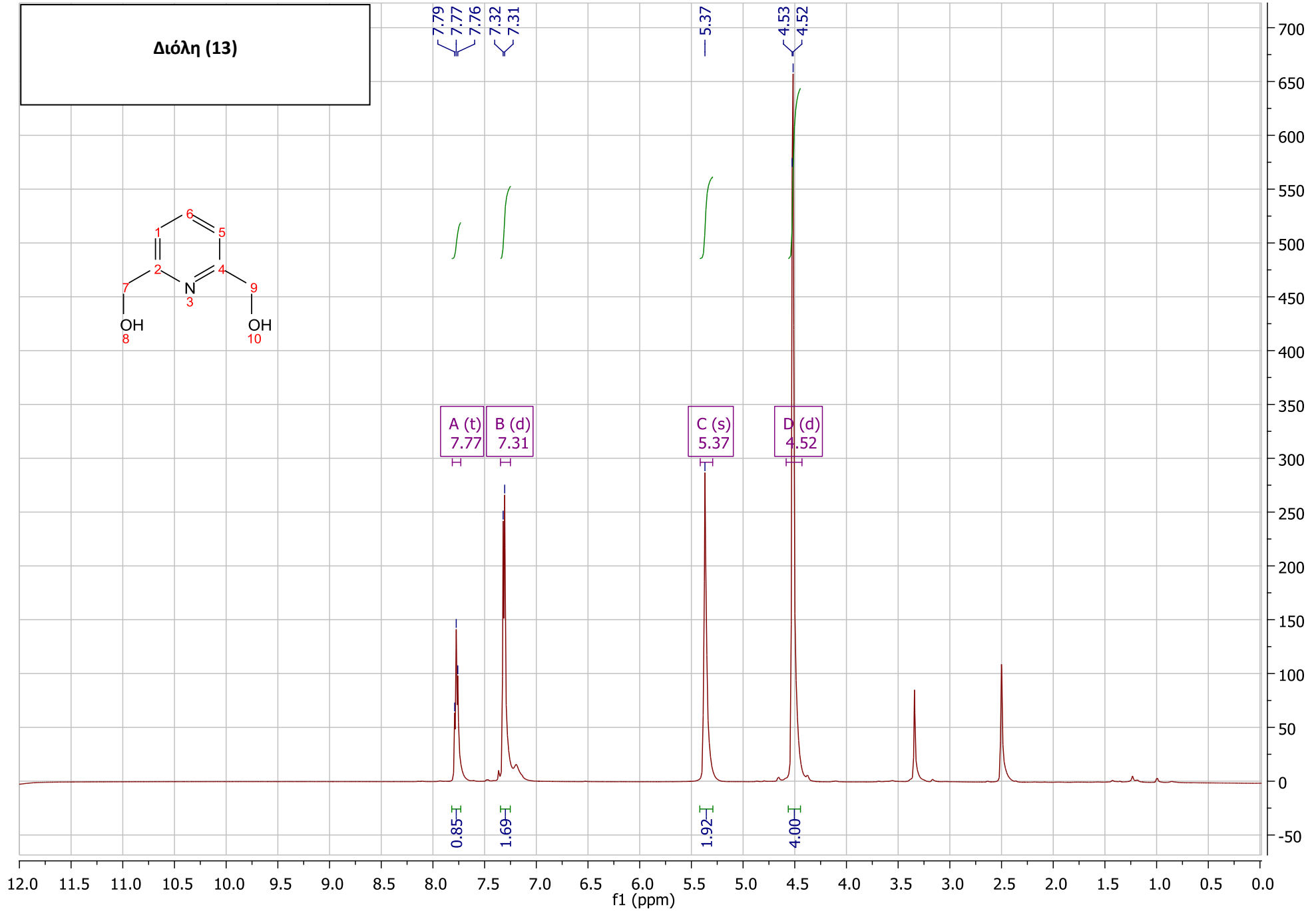
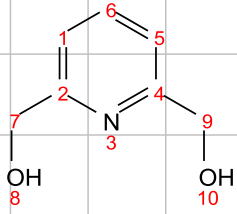
C (s)  
4.03

1.56  
0.92

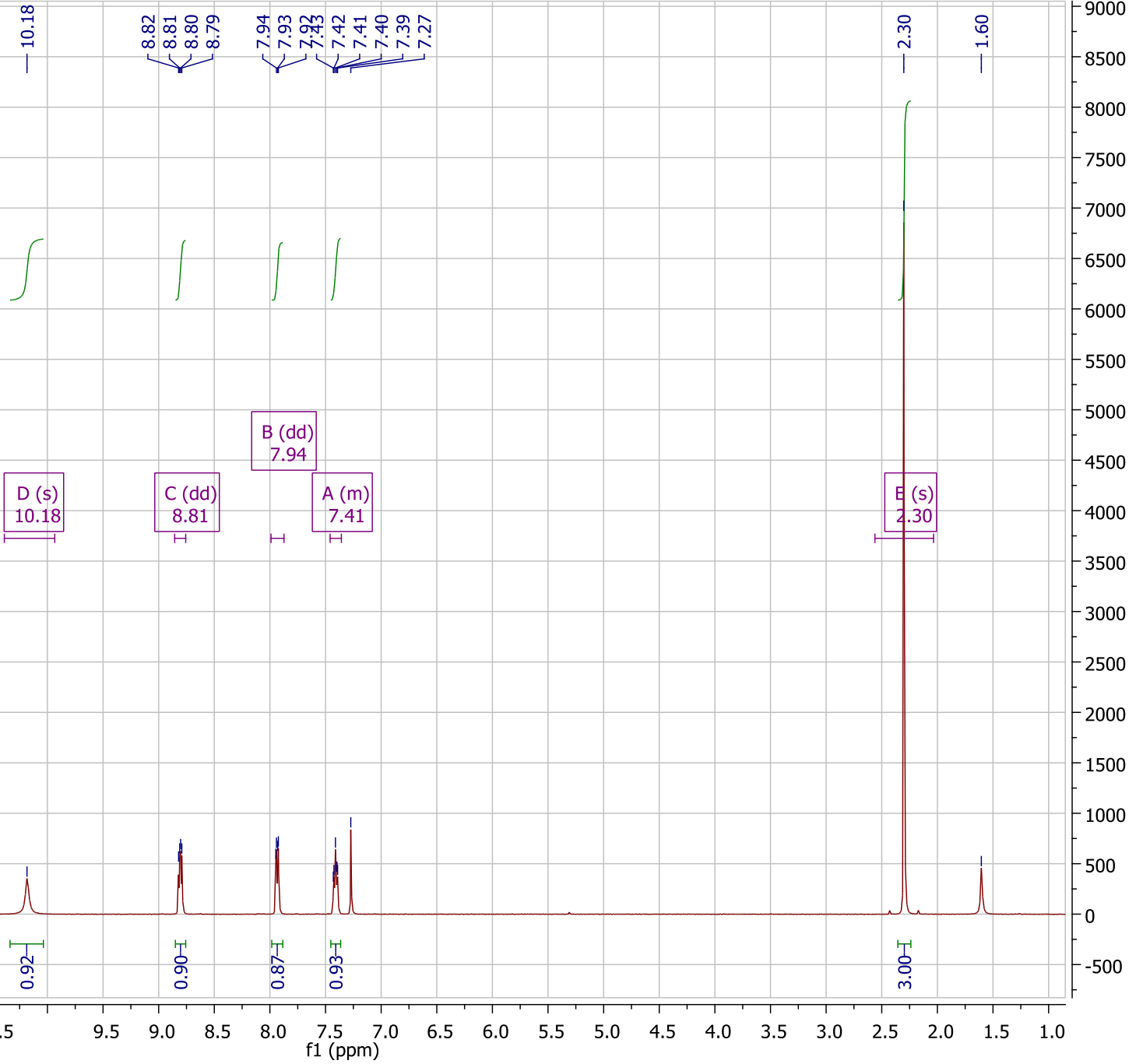
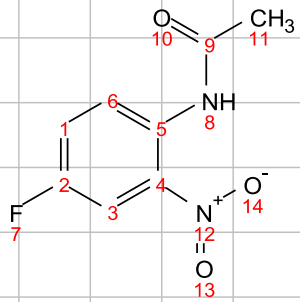
6.00



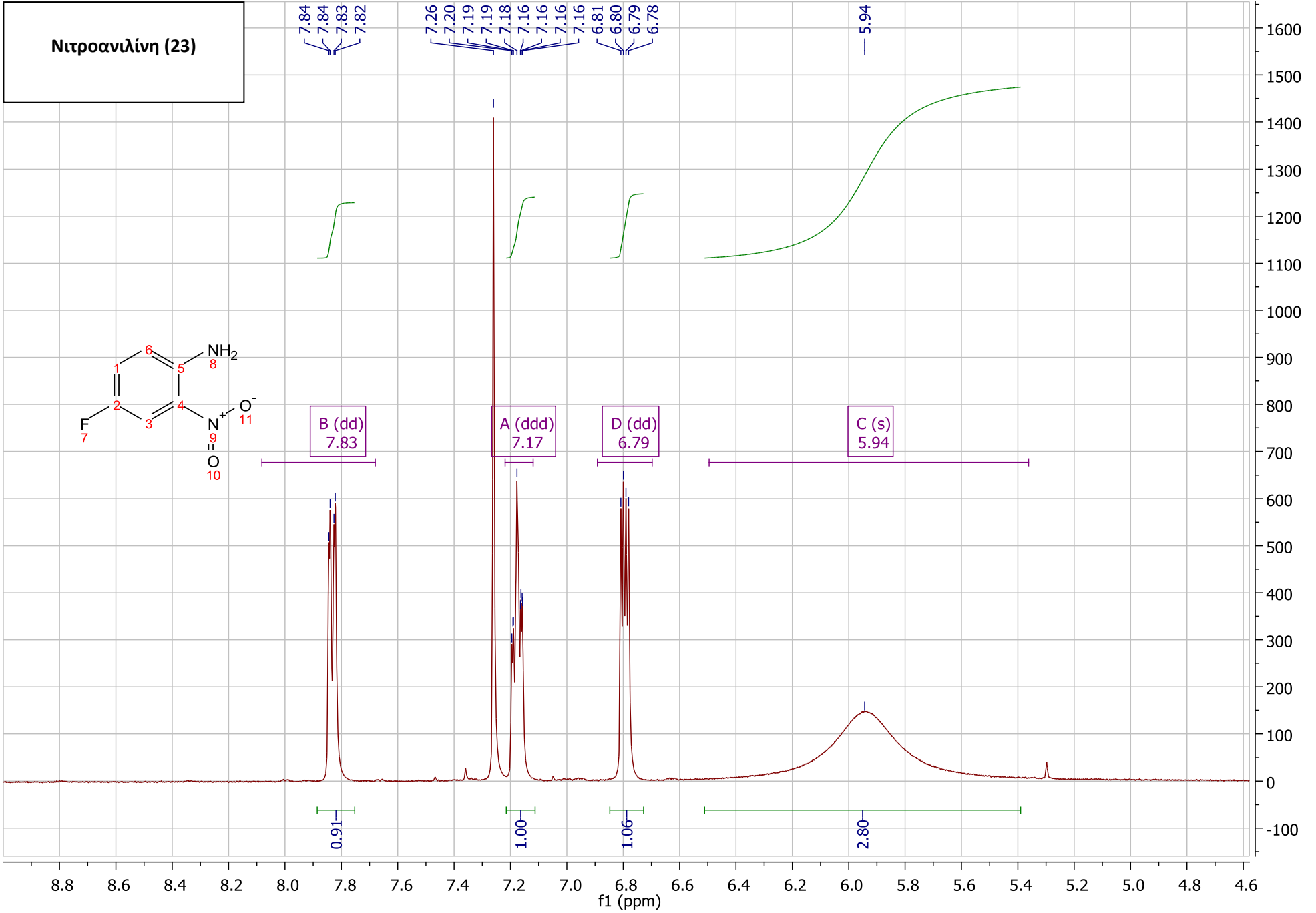
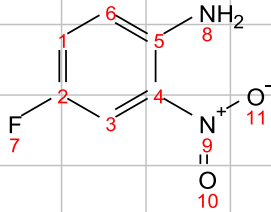
Διόλη (13)



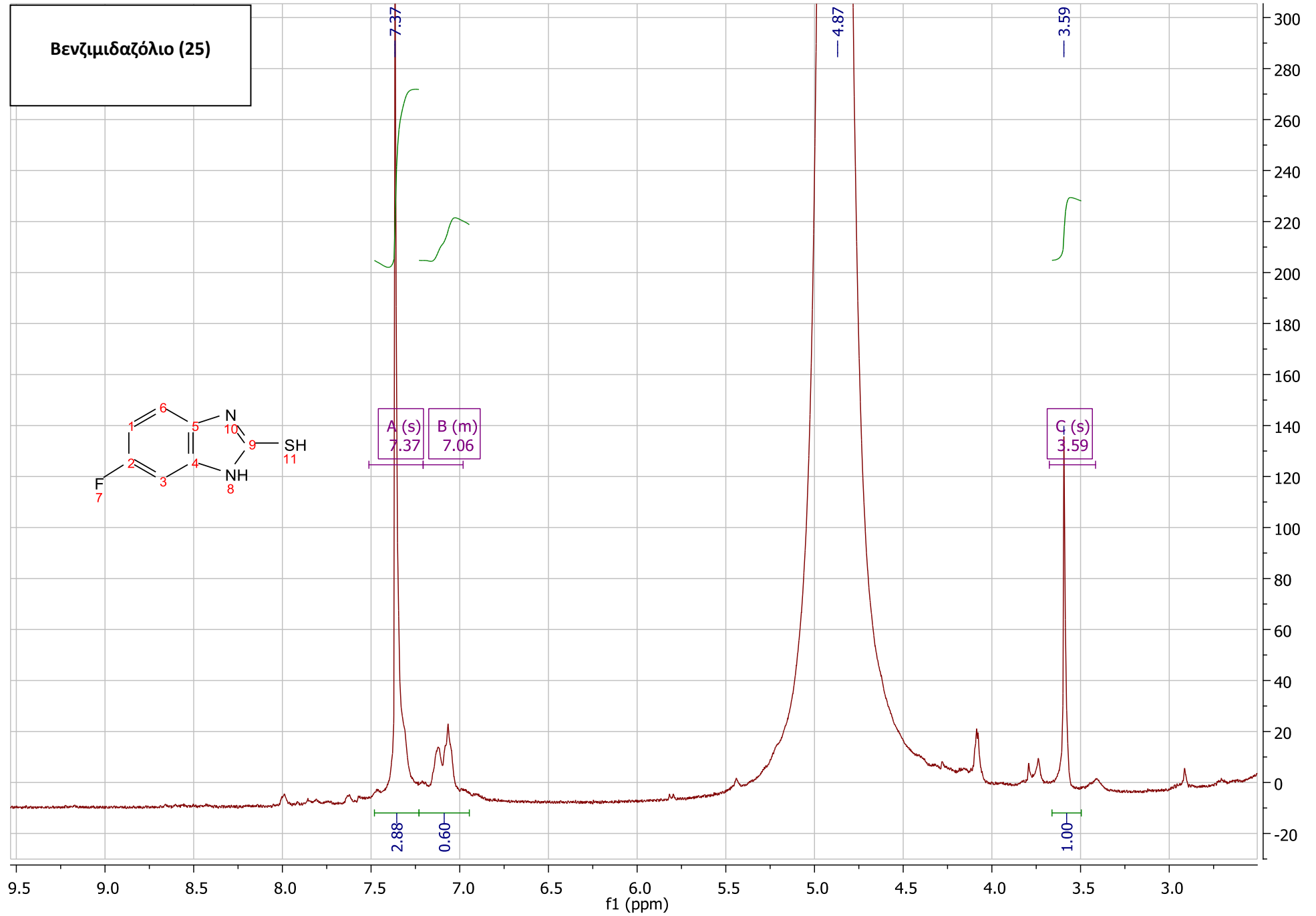
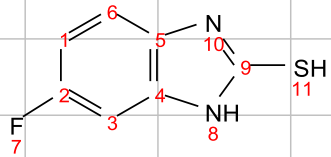
Ακετανιλίδιο (22)



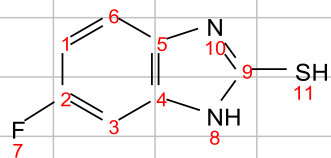
**Νιτροανιλίνη (23)**



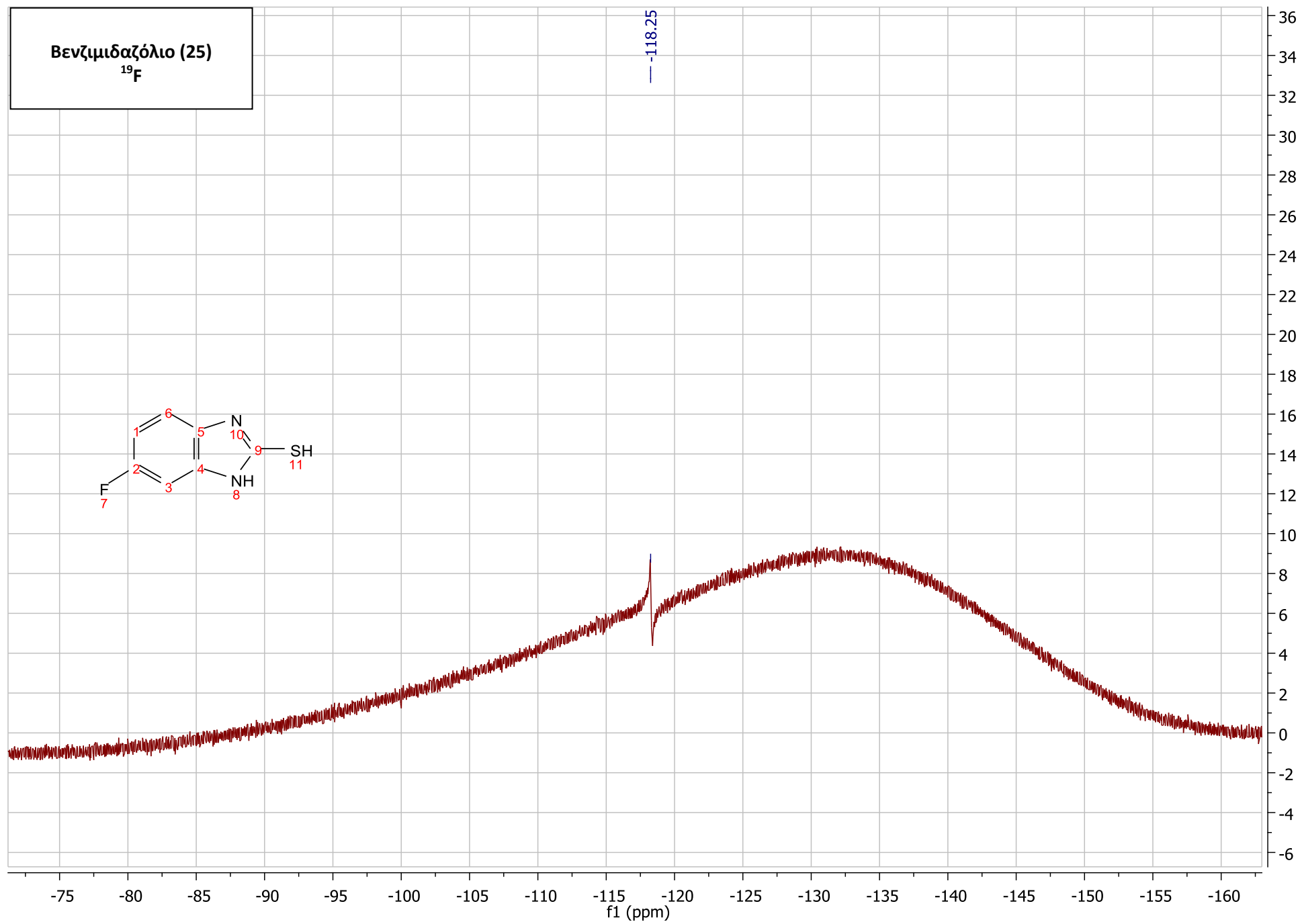
Βενζιμιδαζόλιο (25)



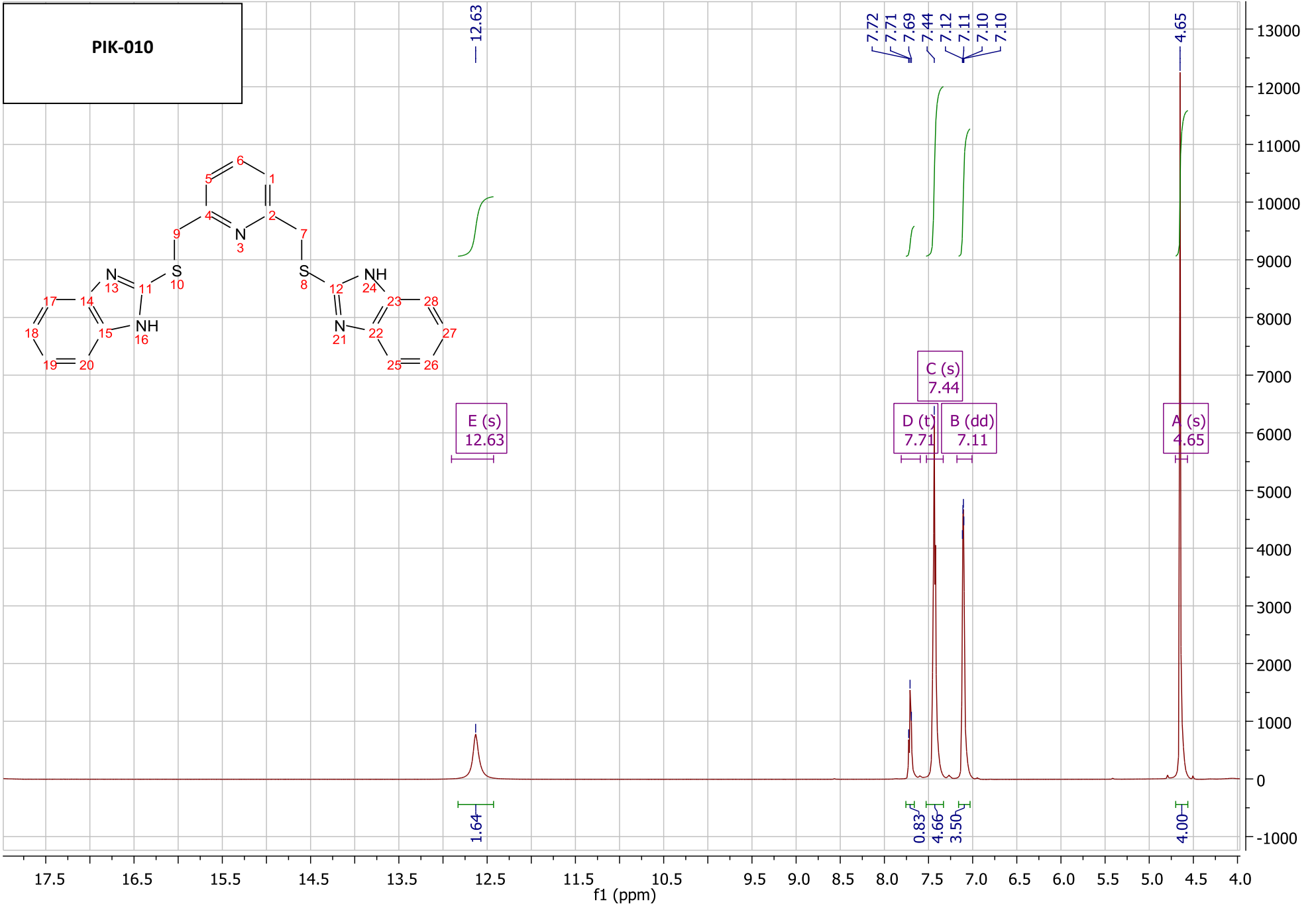
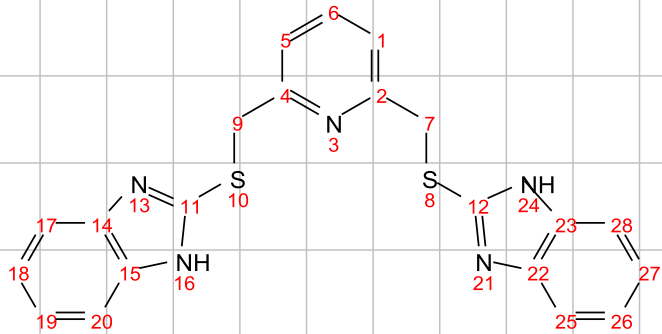
Βενζιμιδαζόλιο (25)  
<sup>19</sup>F

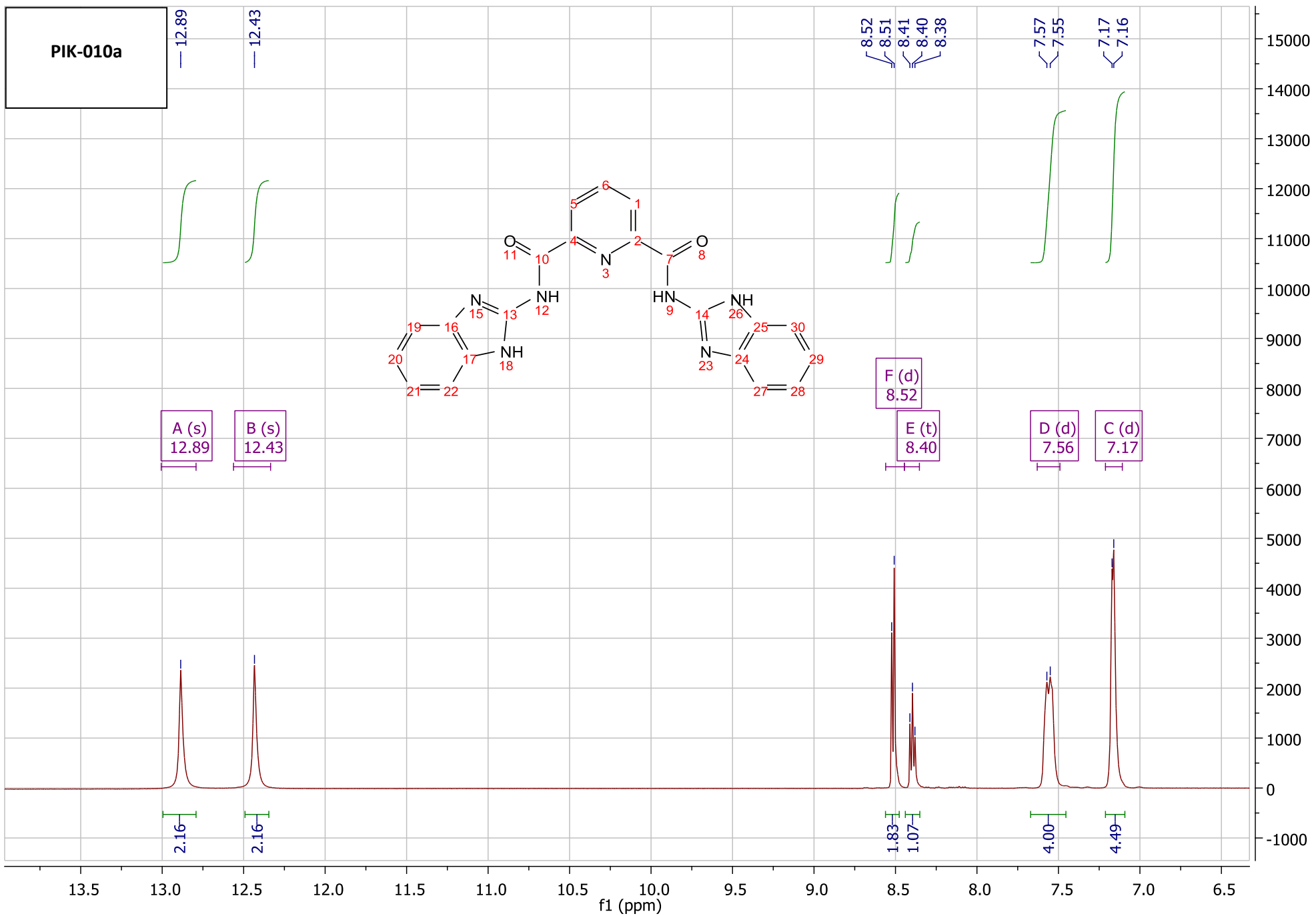


-118.25



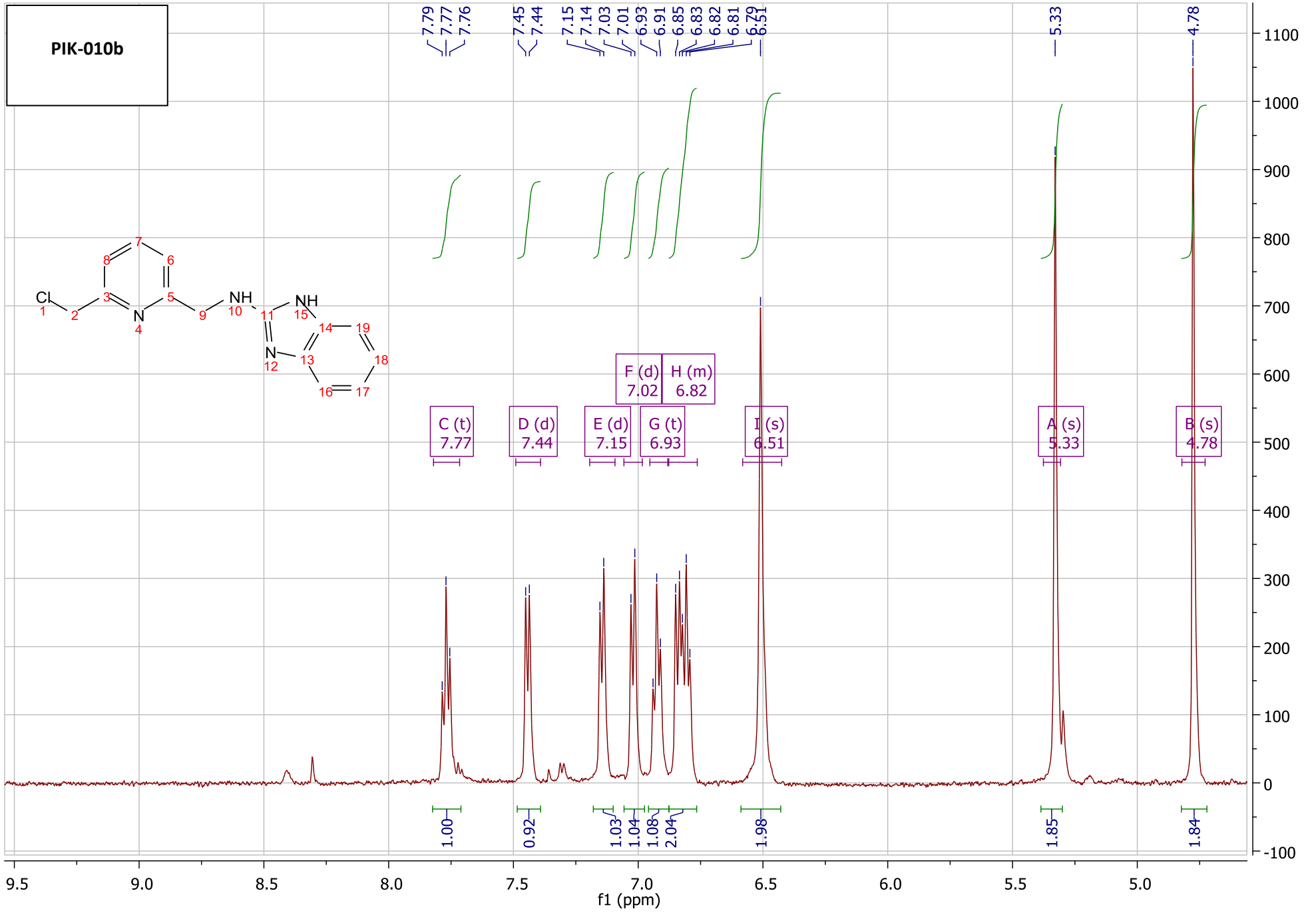
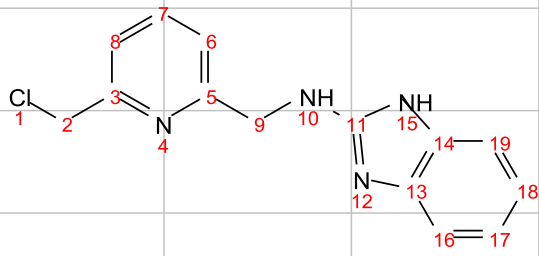
PIK-010

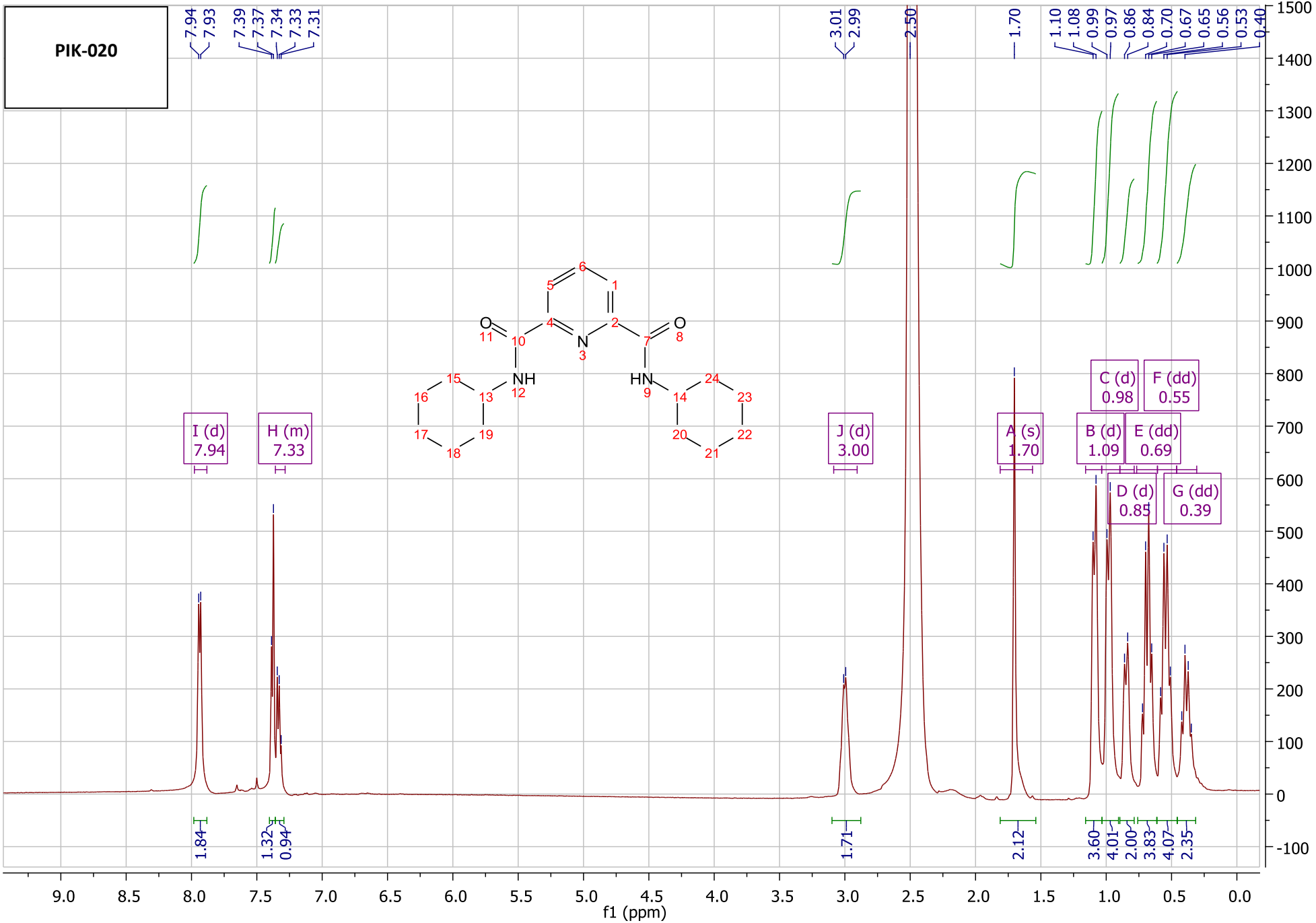




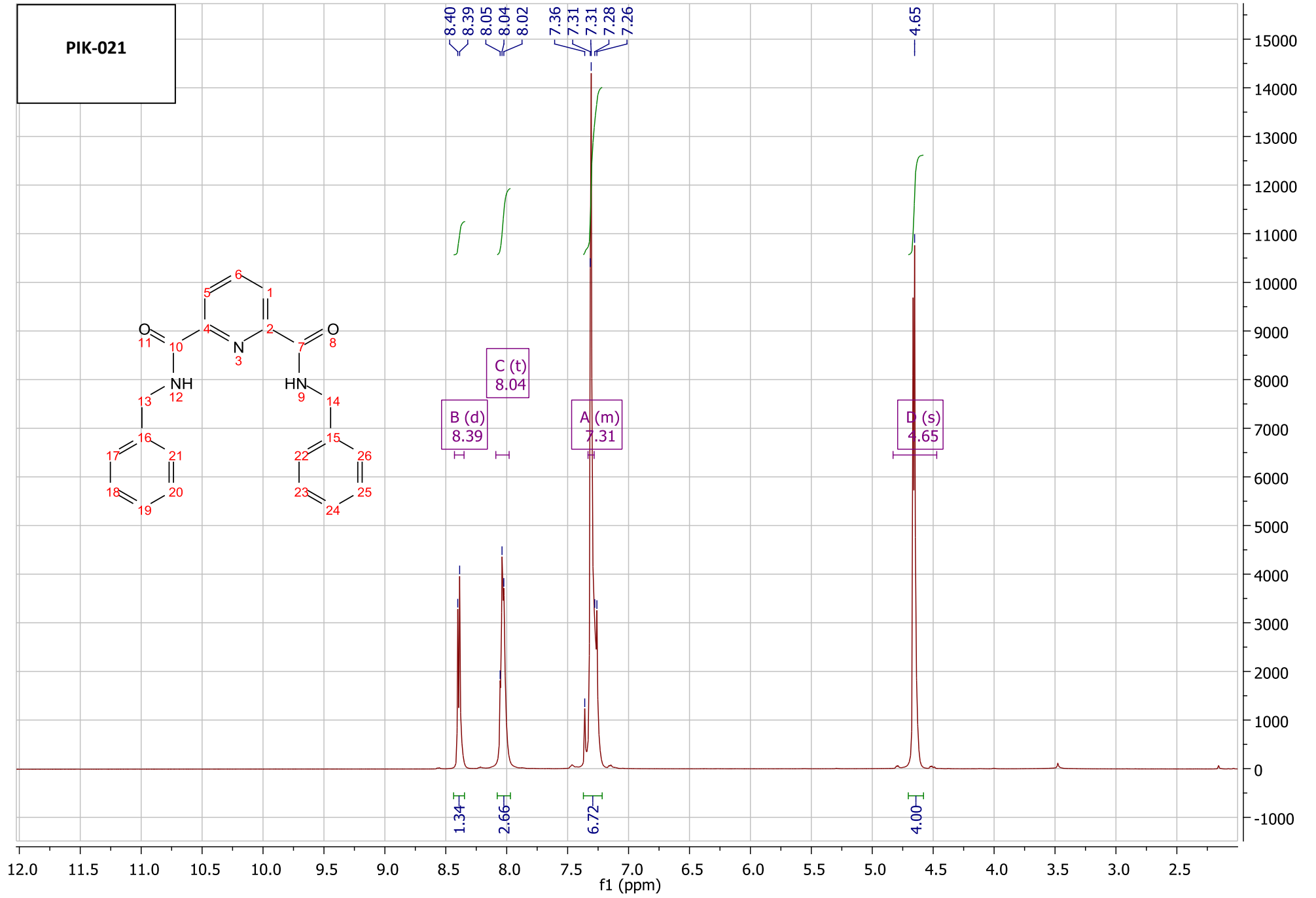
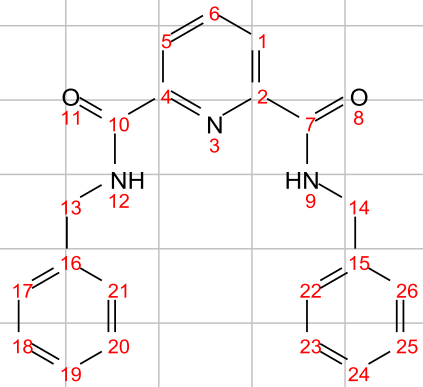


PIK-010b

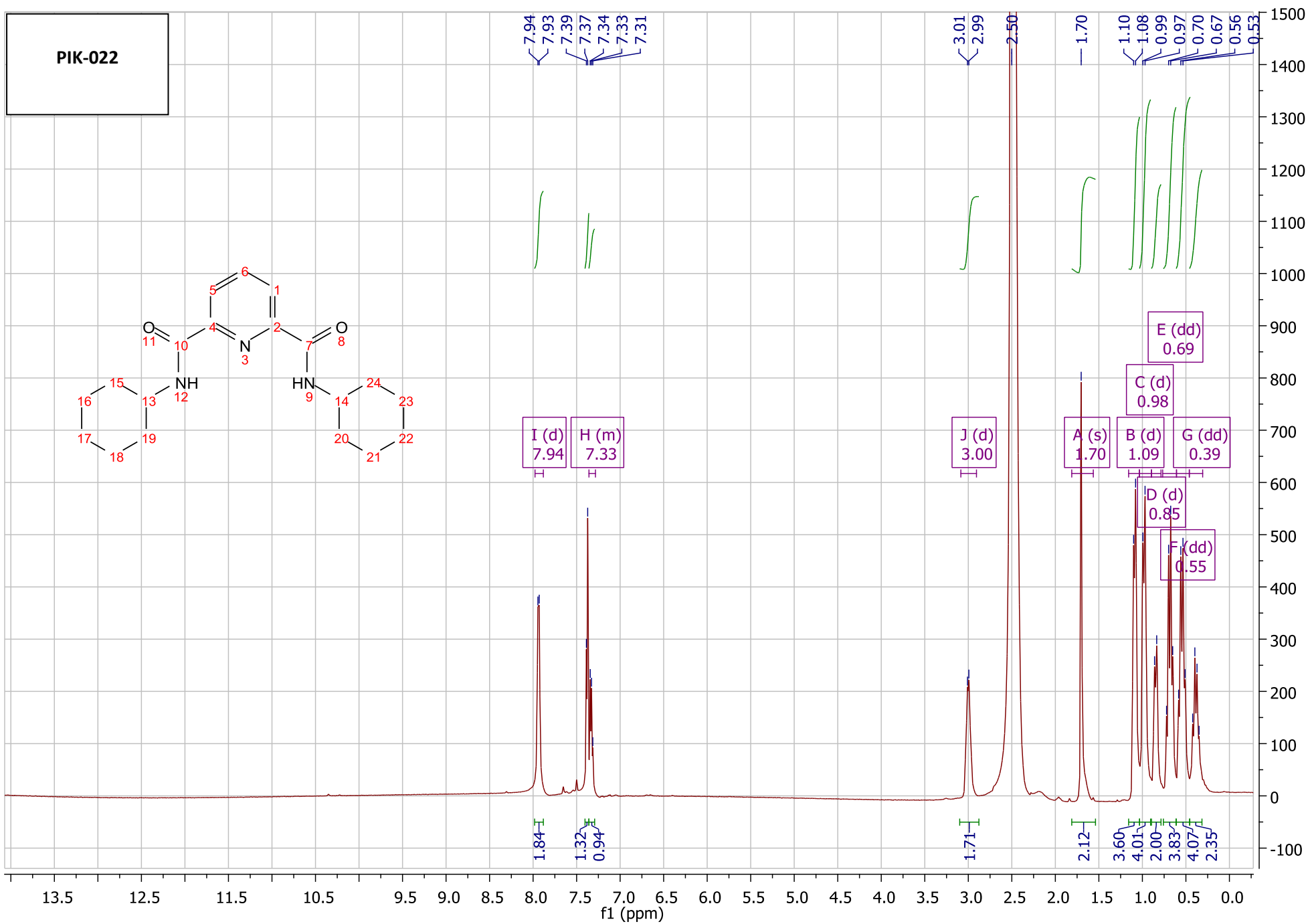
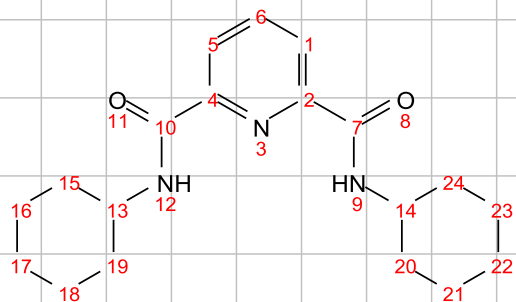




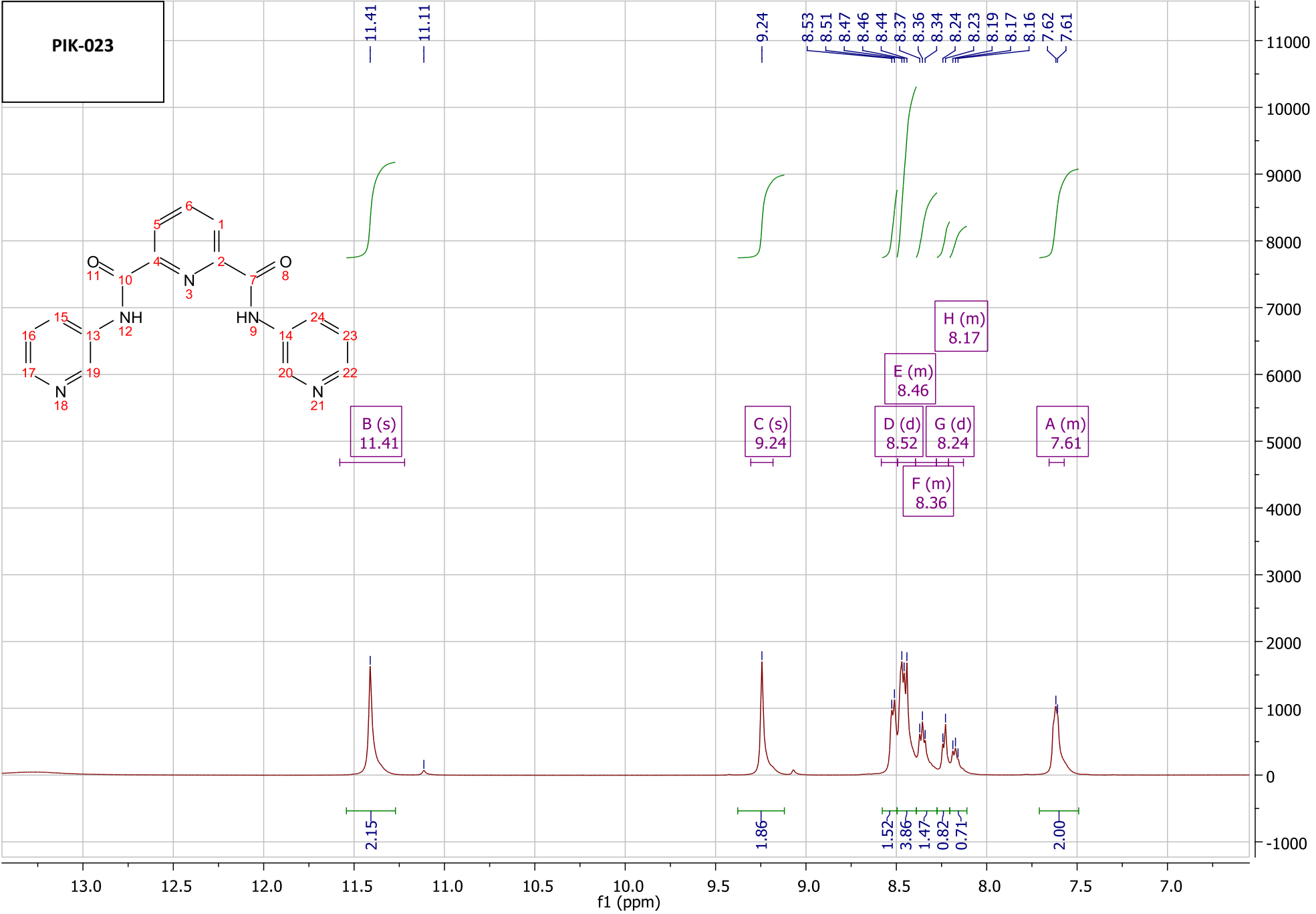
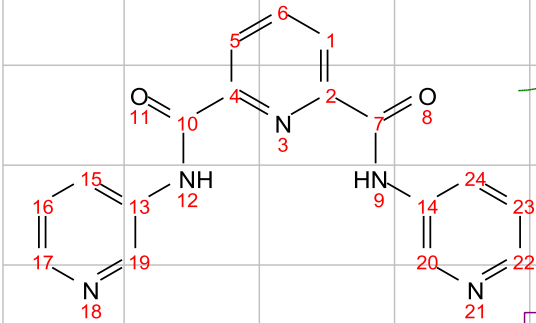
PIK-021



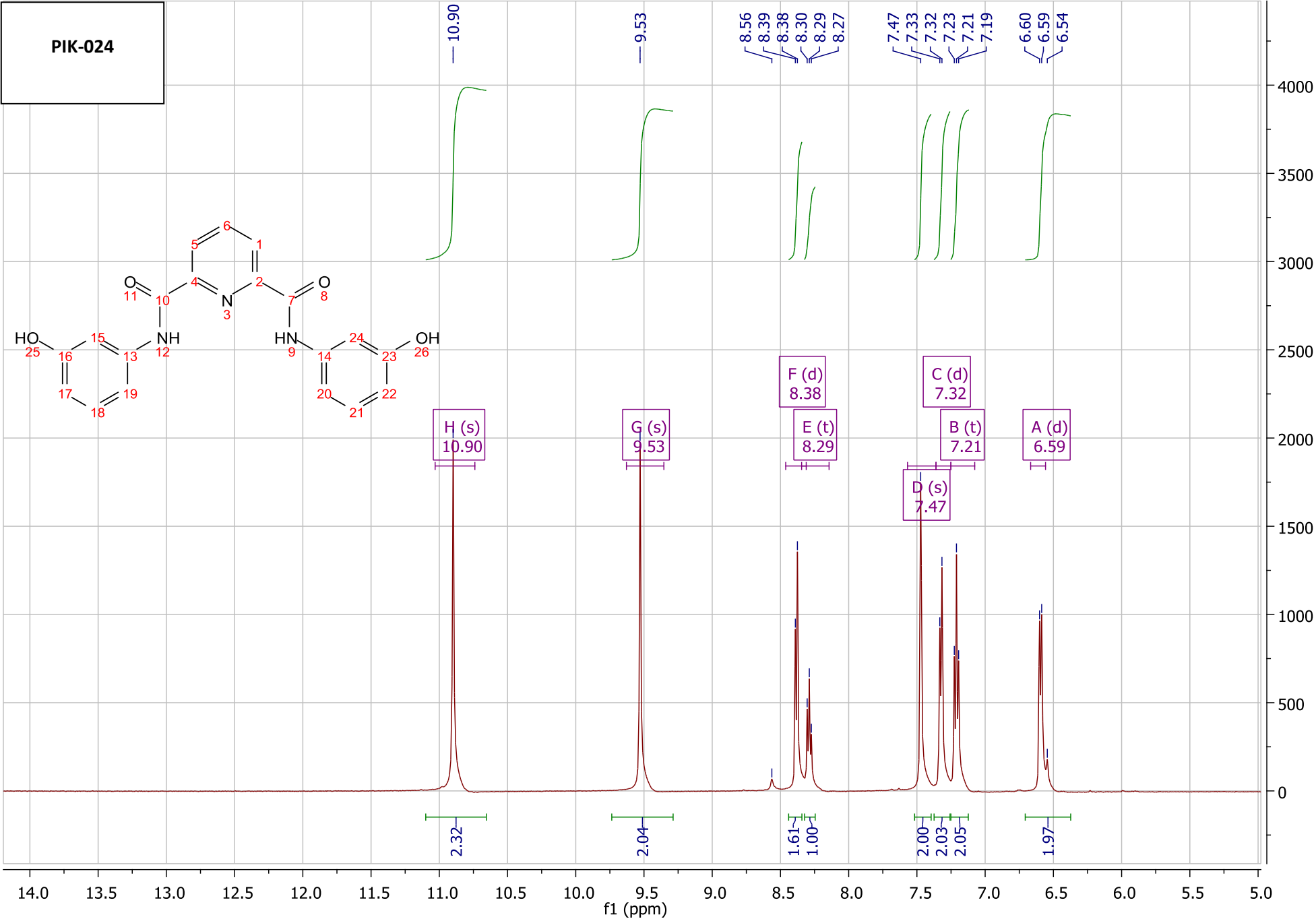
PIK-022



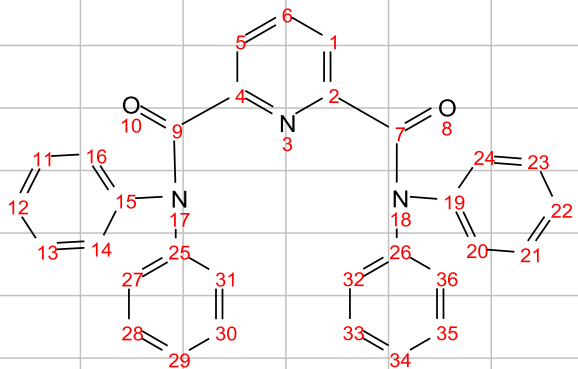
PIK-023



PIK-024



PIK-025



7.69  
7.67  
7.66  
7.63  
7.61

7.23  
7.21  
7.20

7.02

E (m)  
7.67

D (d)  
7.62

C (t)  
7.21

B (s)  
7.02

1.20  
2.00

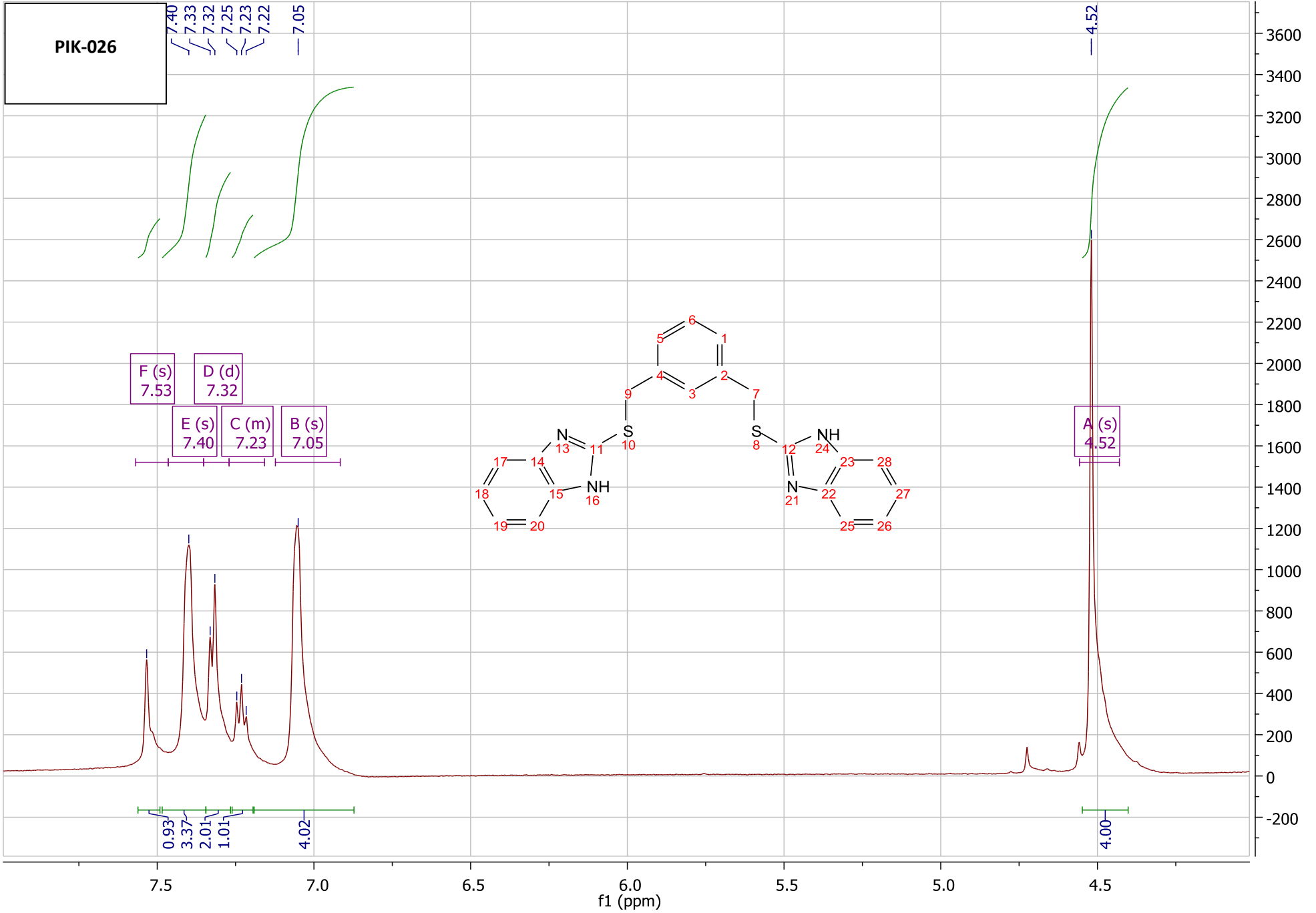
33.37

6.60

8.4 8.3 8.2 8.1 8.0 7.9 7.8 7.7 7.6 7.5 7.4 7.3 7.2 7.1 7.0 6.9 6.8 6.7

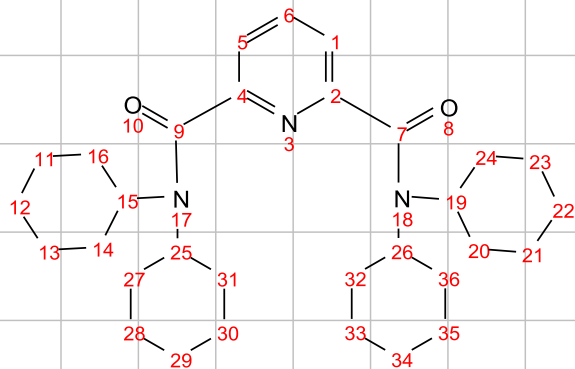
f1 (ppm)

3600  
3400  
3200  
3000  
2800  
2600  
2400  
2200  
2000  
1800  
1600  
1400  
1200  
1000  
800  
600  
400  
200  
0  
-200





PIK-040

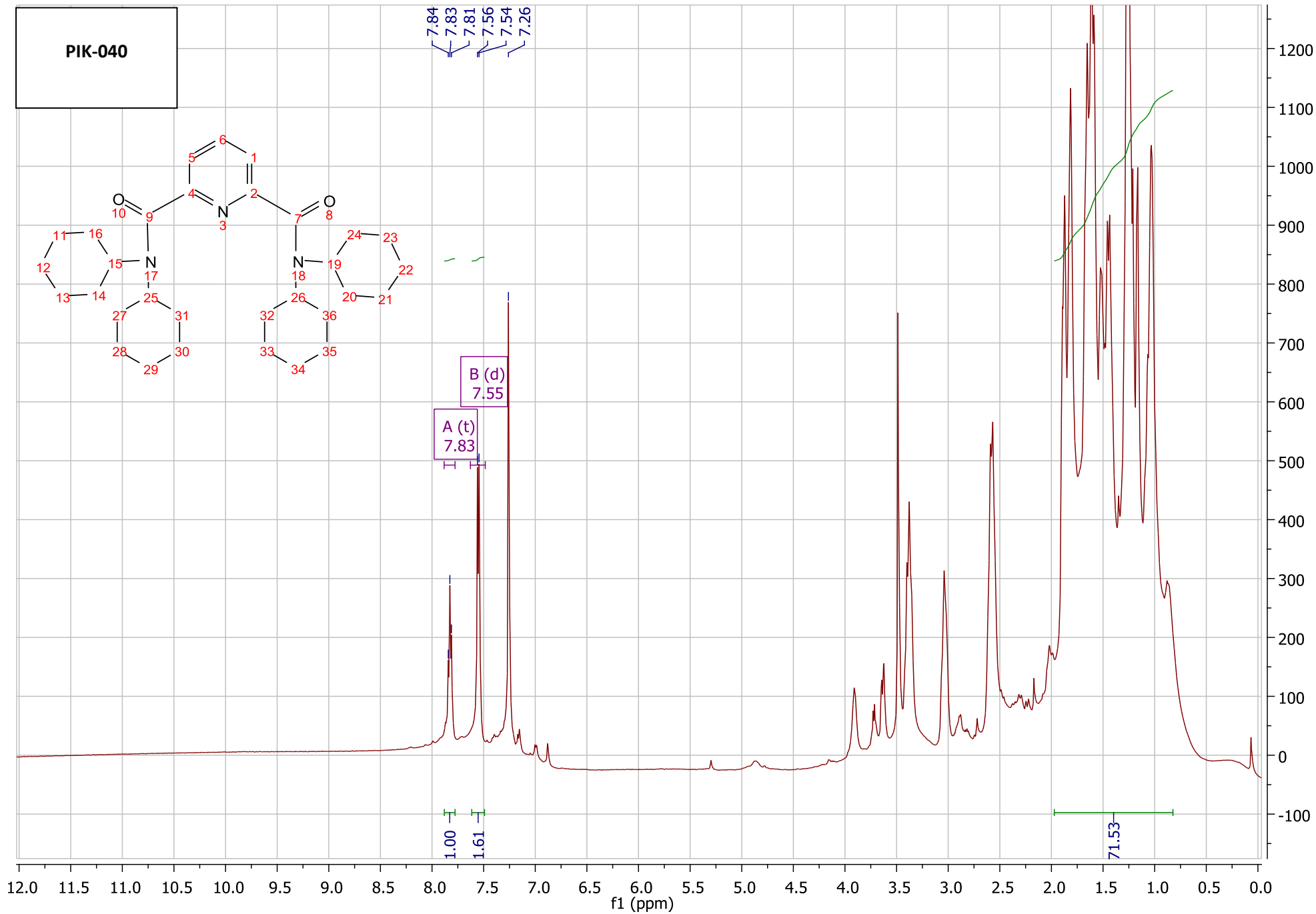


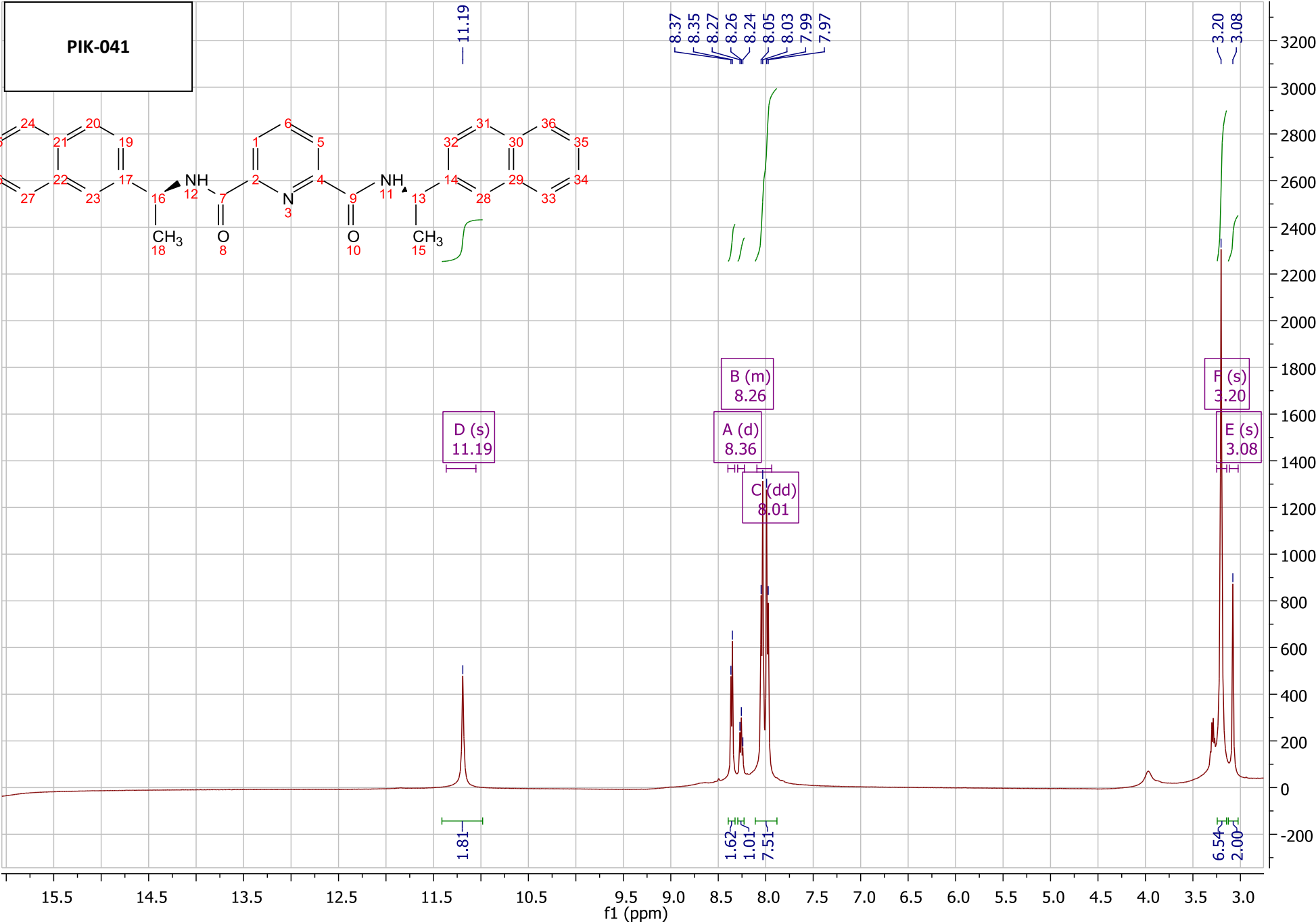
7.84  
7.83  
7.81  
7.56  
7.54  
7.26

B (d)  
7.55  
A (t)  
7.83

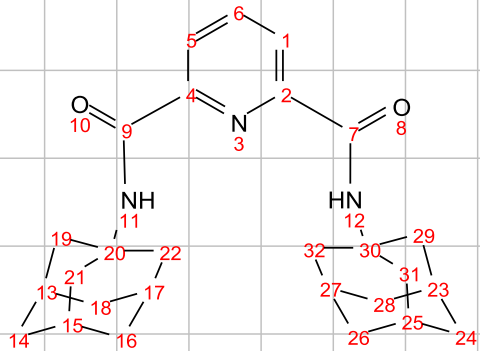
1.00  
1.61

71.53





PIK-042



8.30  
8.28  
8.00  
7.99  
7.97  
7.48  
7.26

A (d)  
8.29  
H H

B (t)  
7.99  
H

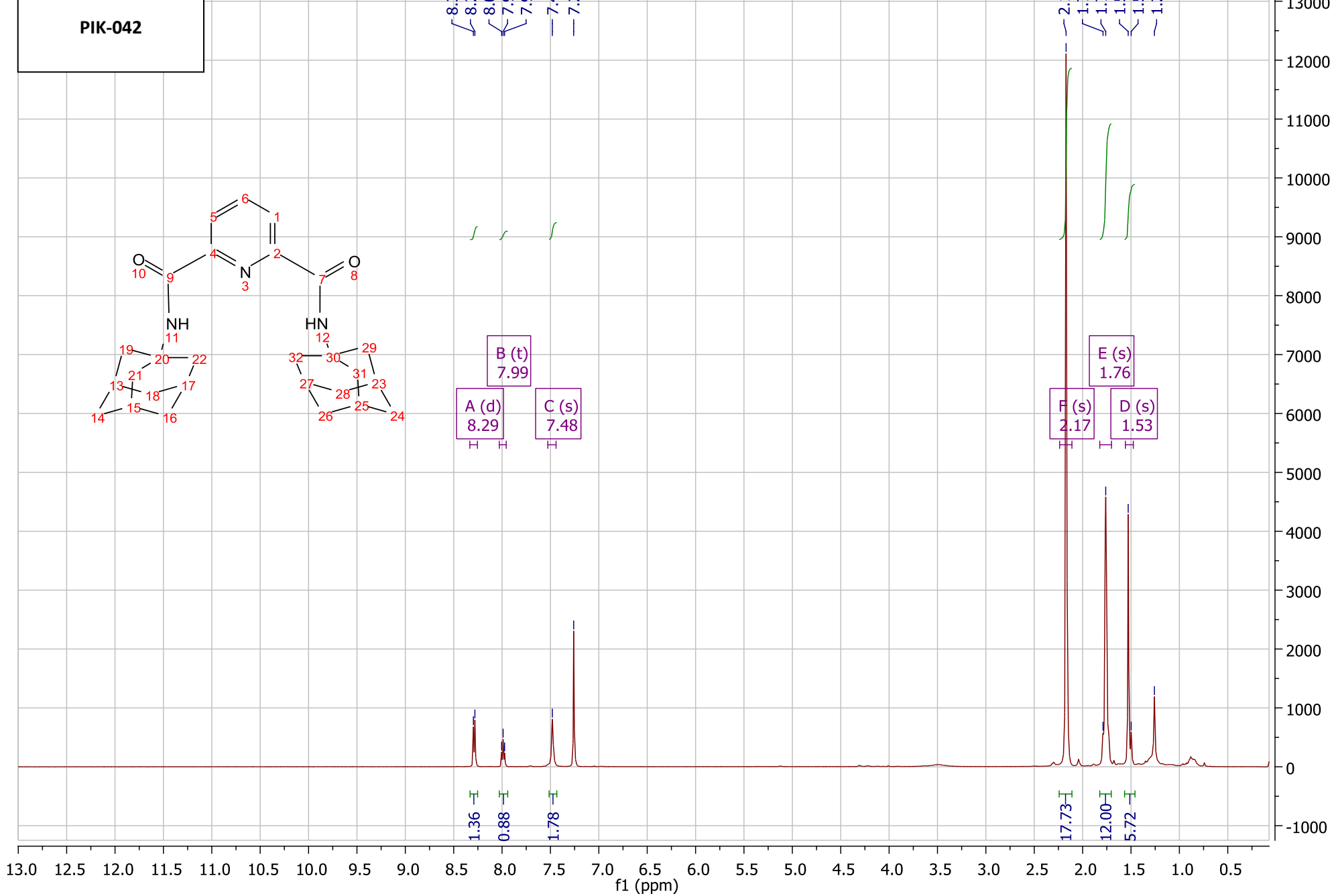
C (s)  
7.48  
H

2.17  
1.79  
1.76  
1.53  
1.50  
1.26

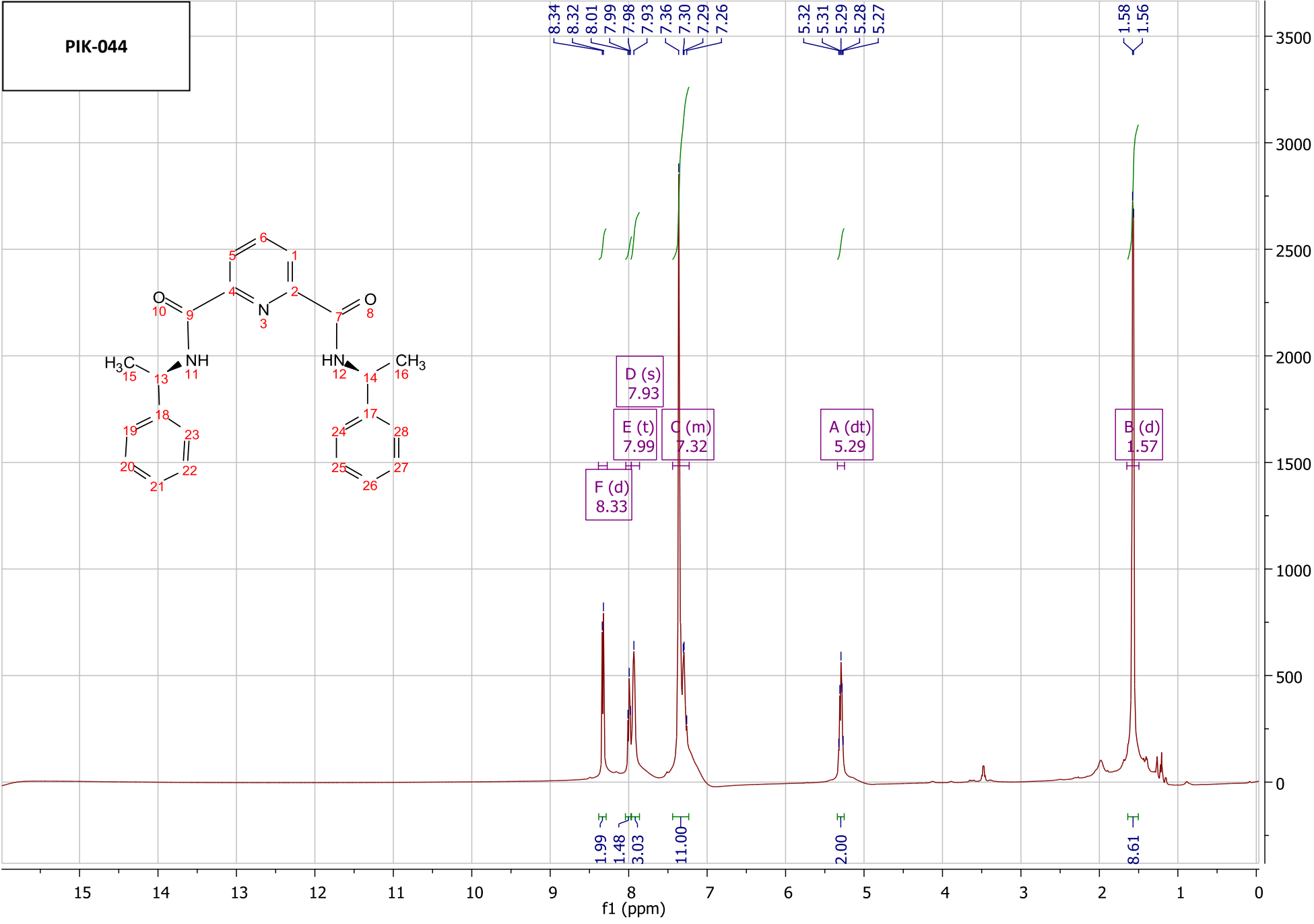
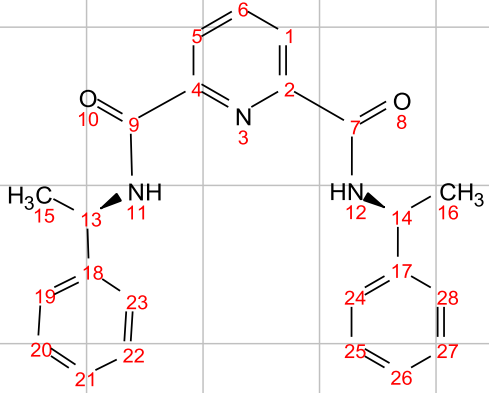
F (s)  
2.17  
H

E (s)  
1.76  
H

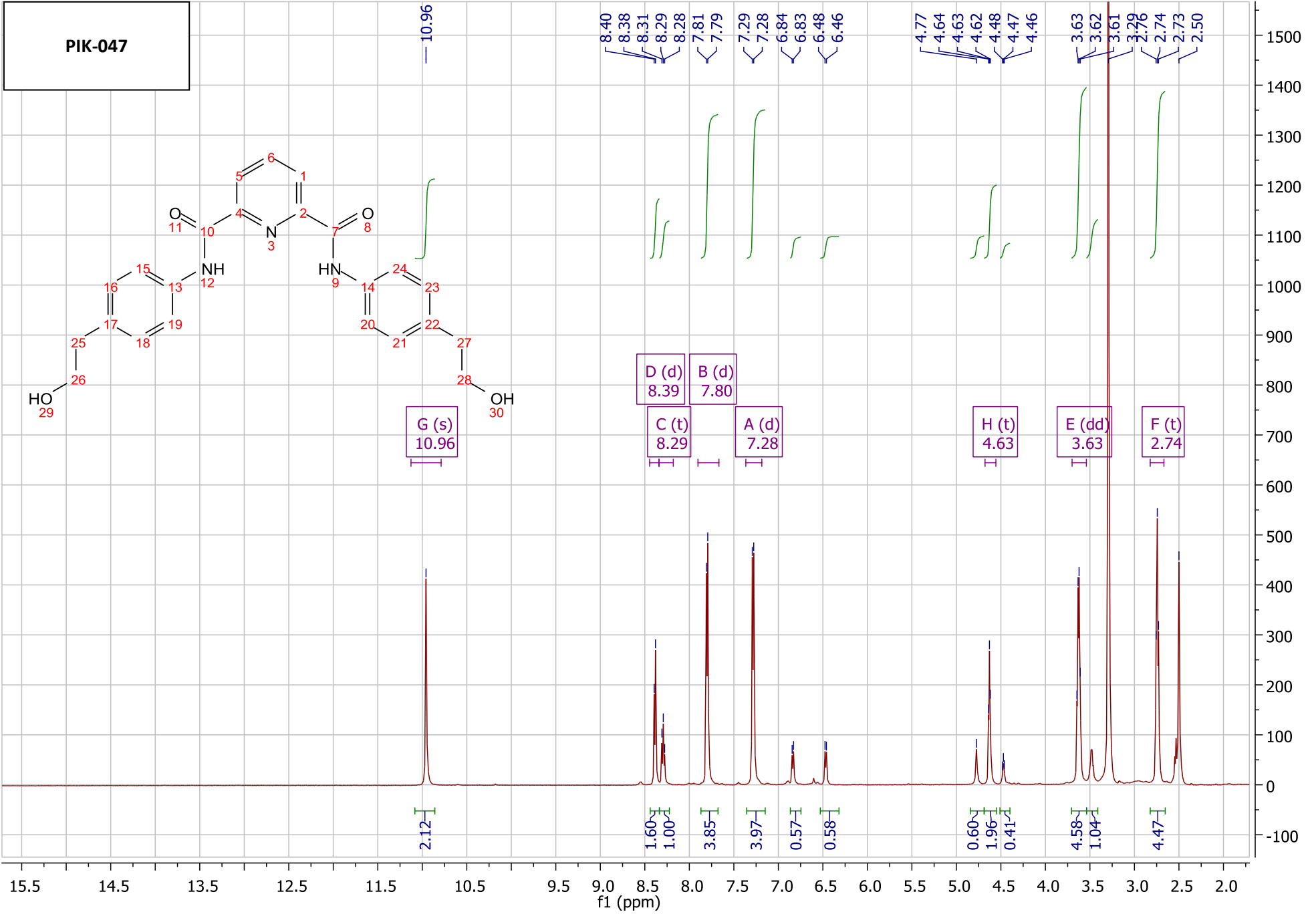
D (s)  
1.53  
H



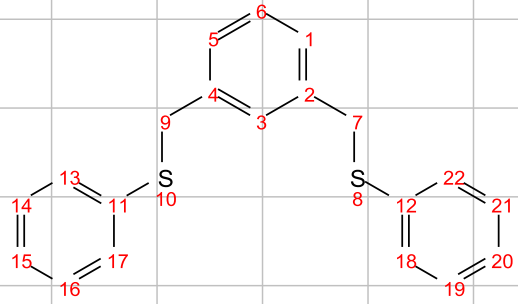
PIK-044



PIK-047



PIK-051

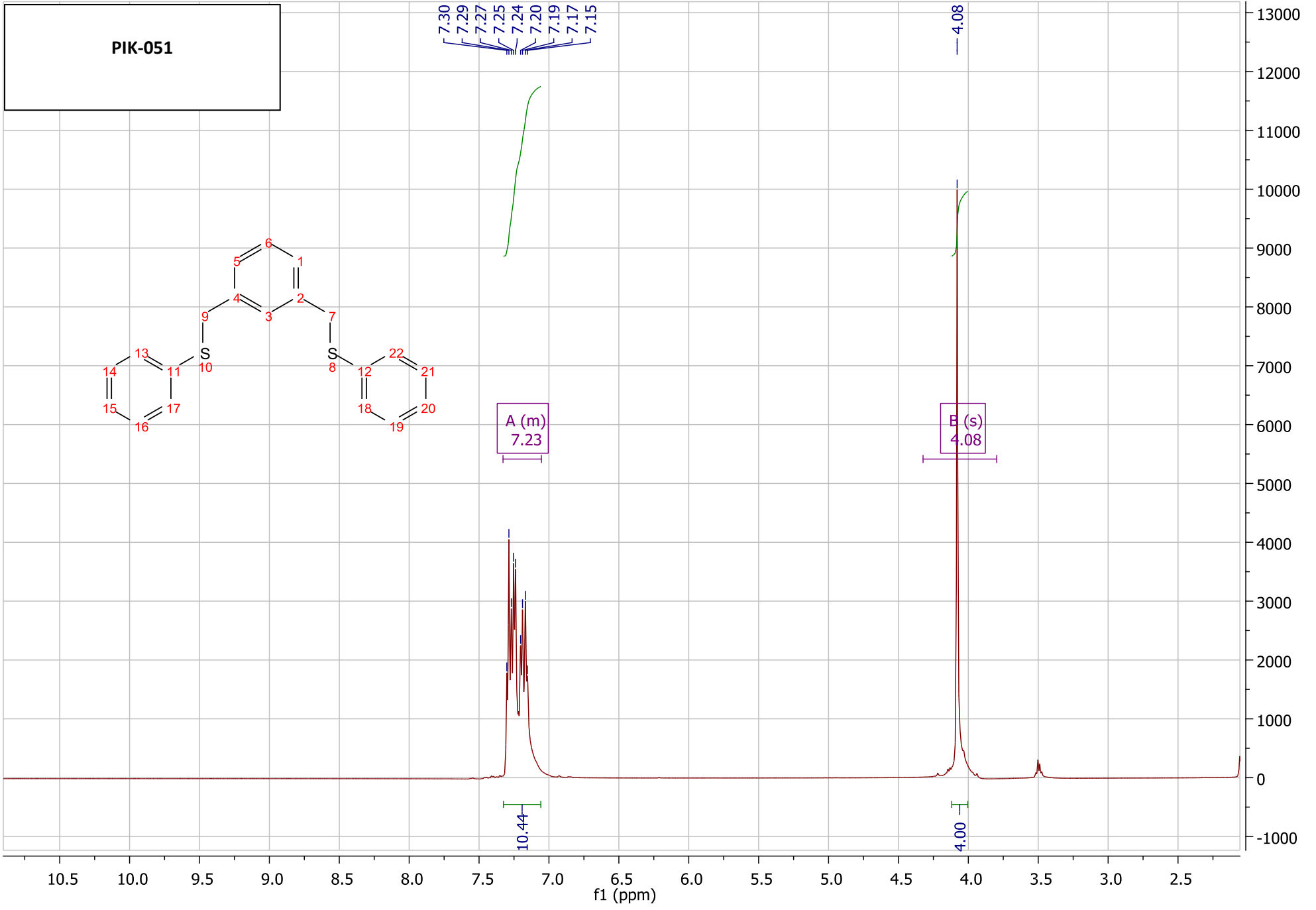


7.30  
7.29  
7.27  
7.25  
7.24  
7.20  
7.19  
7.17  
7.15

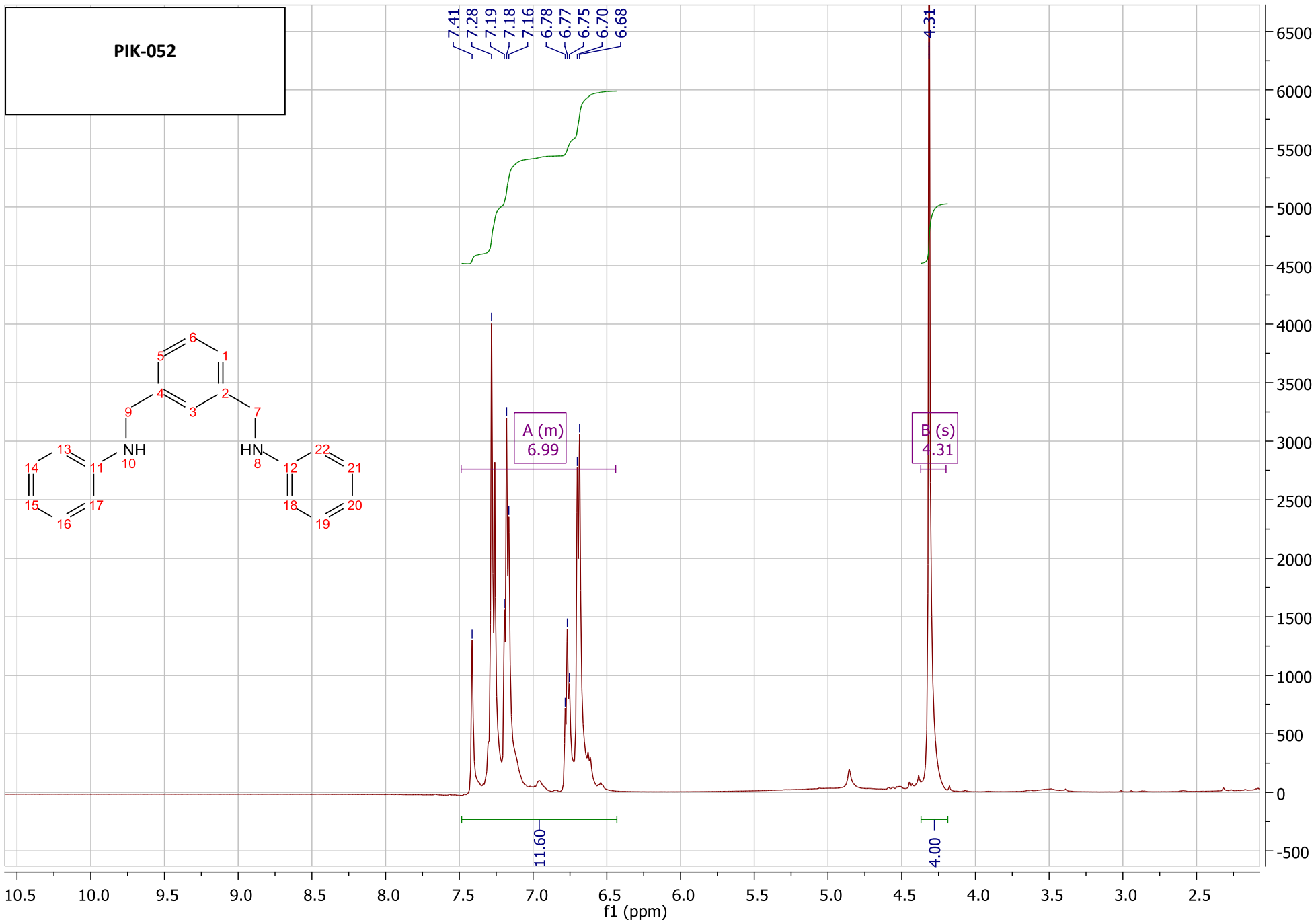


A (m)  
7.23

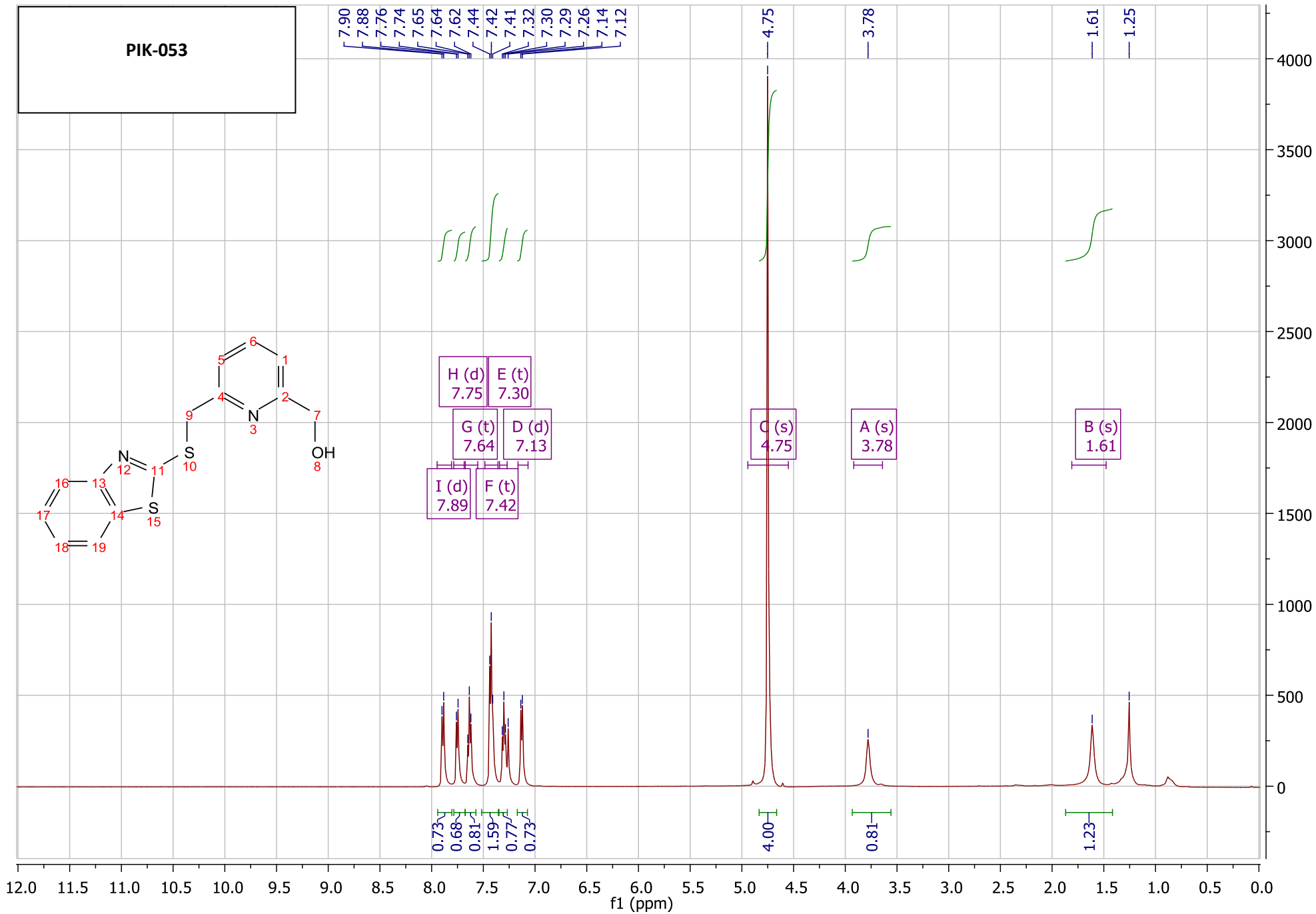
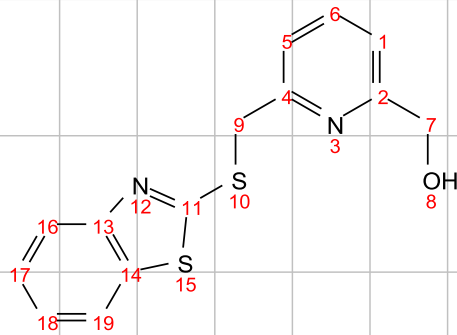
B (s)  
4.08



PIK-052

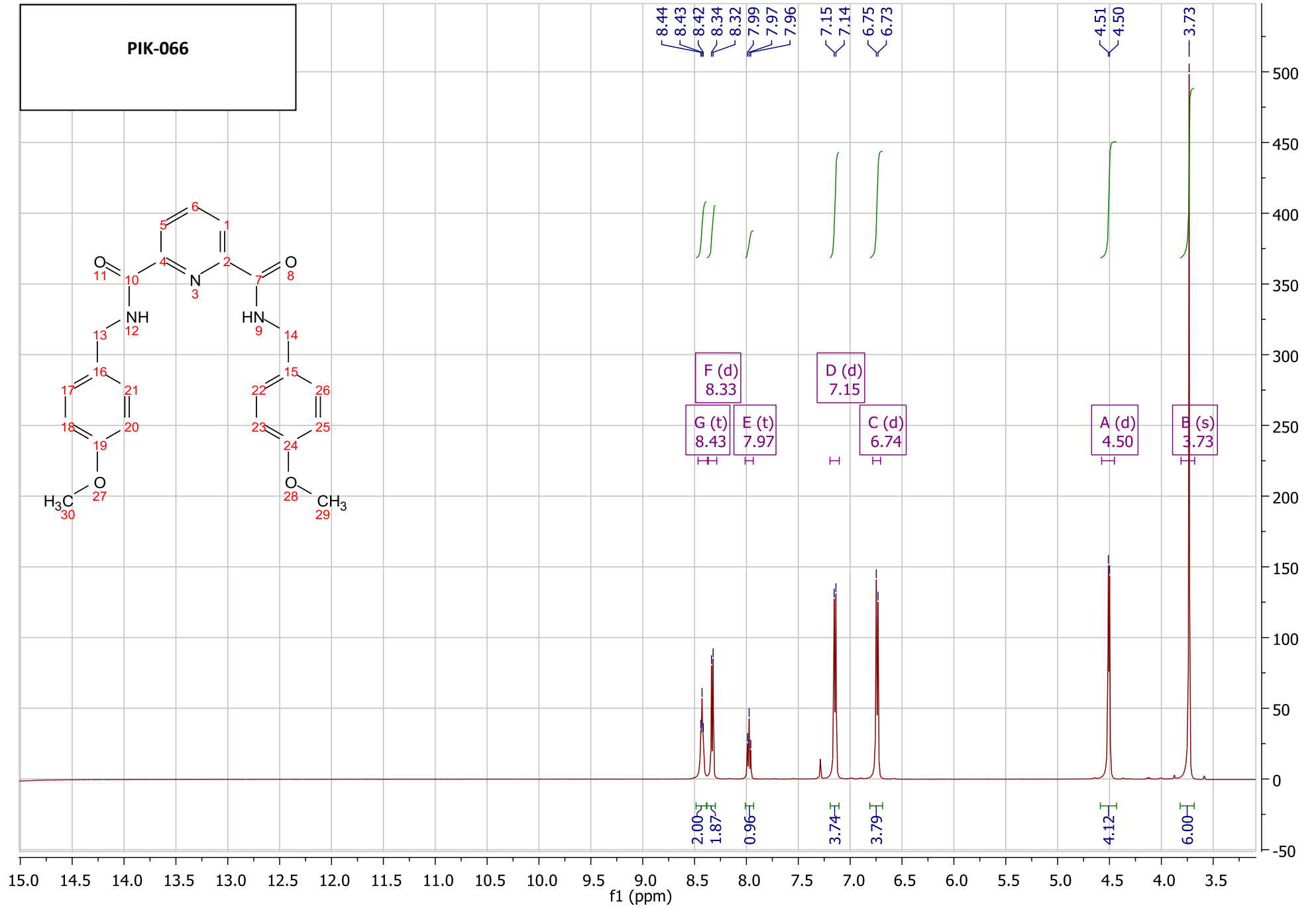
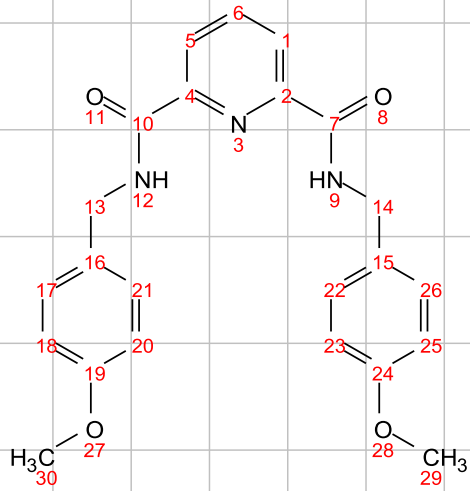


PIK-053

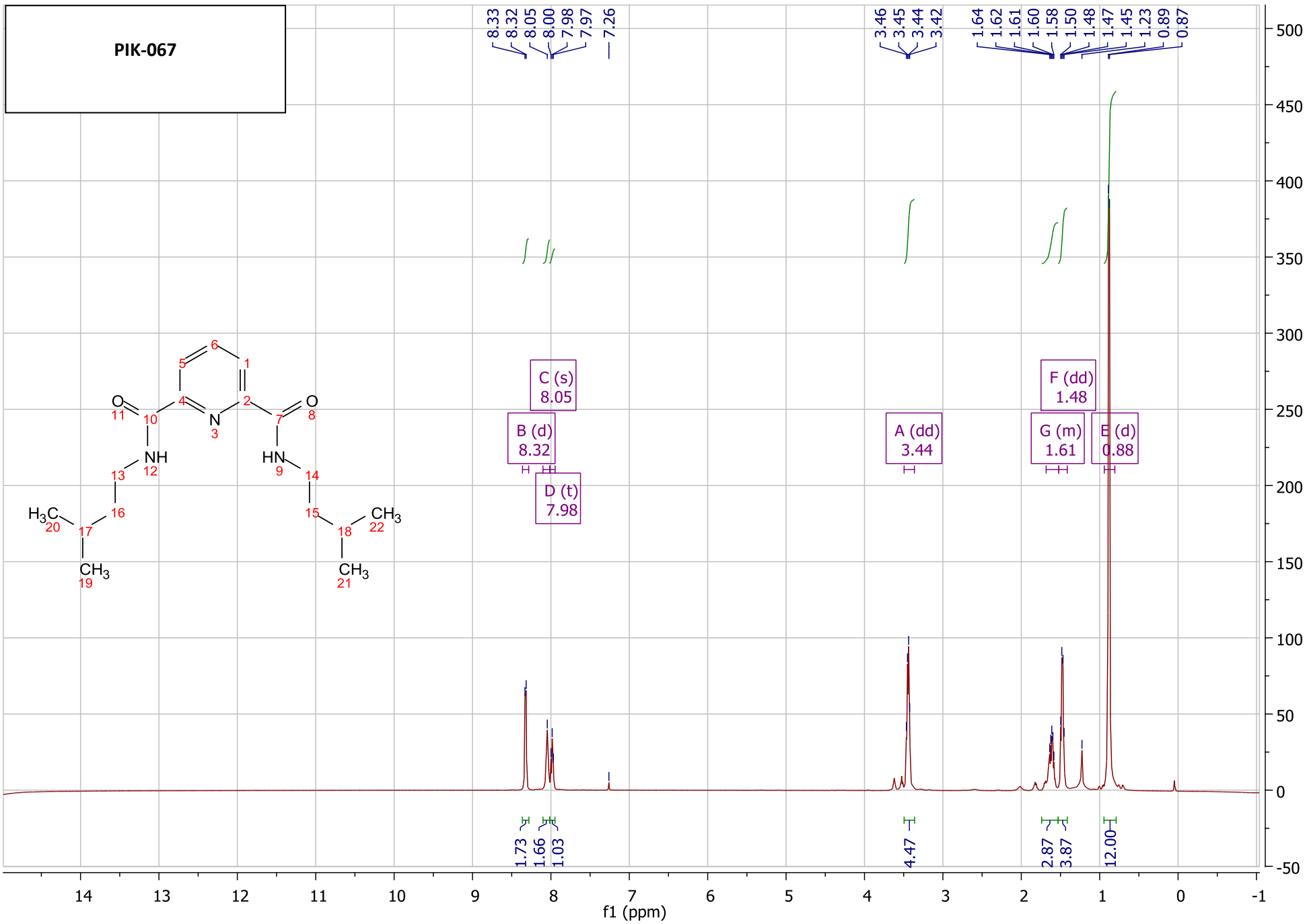




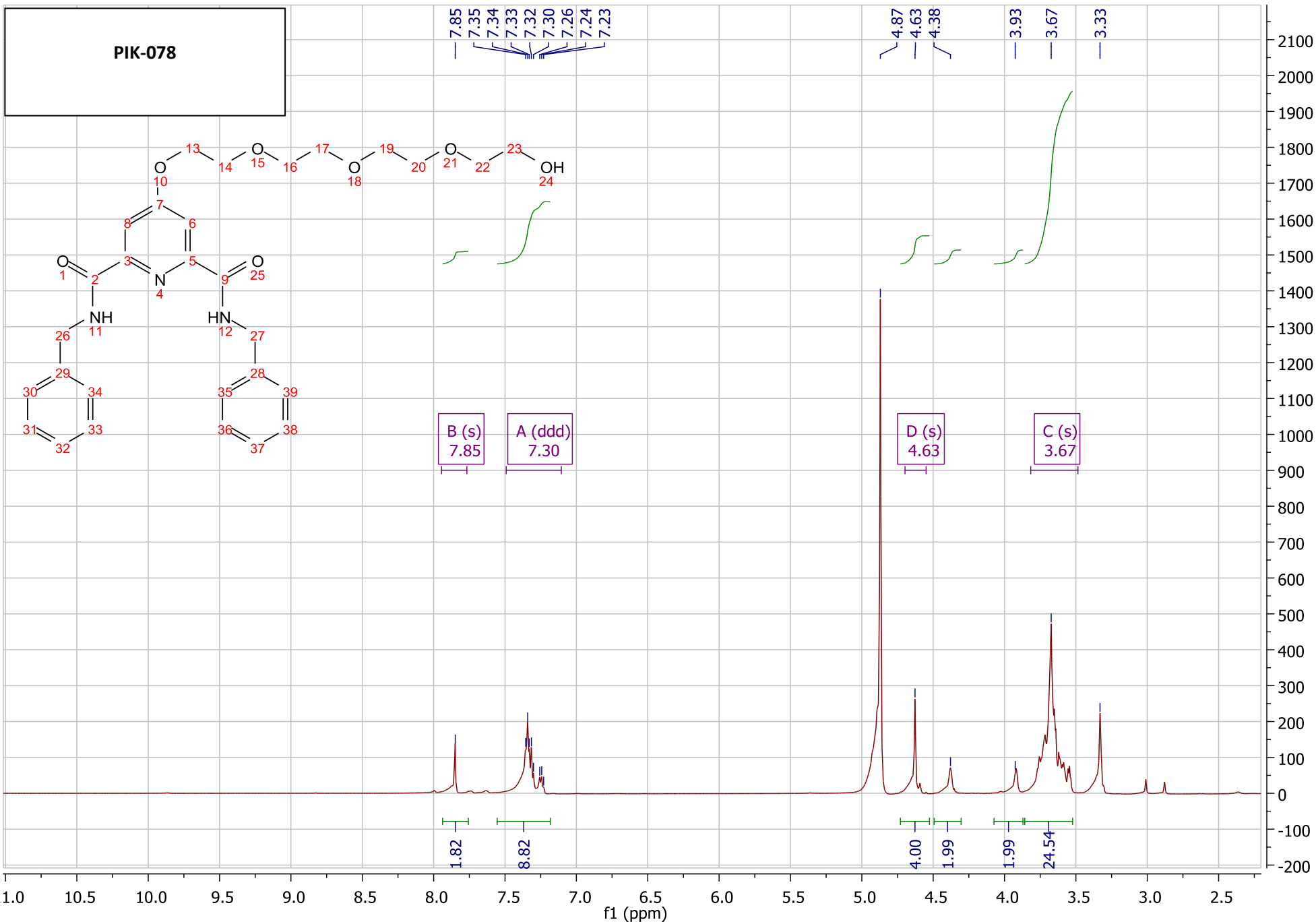
PIK-066



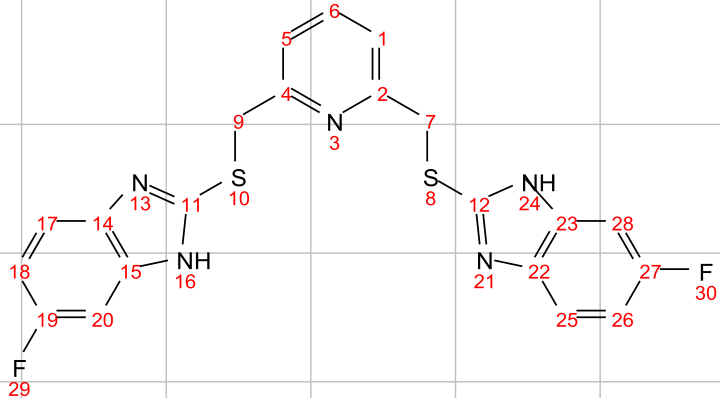
PIK-067



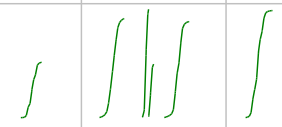
PIK-078



PIK-155

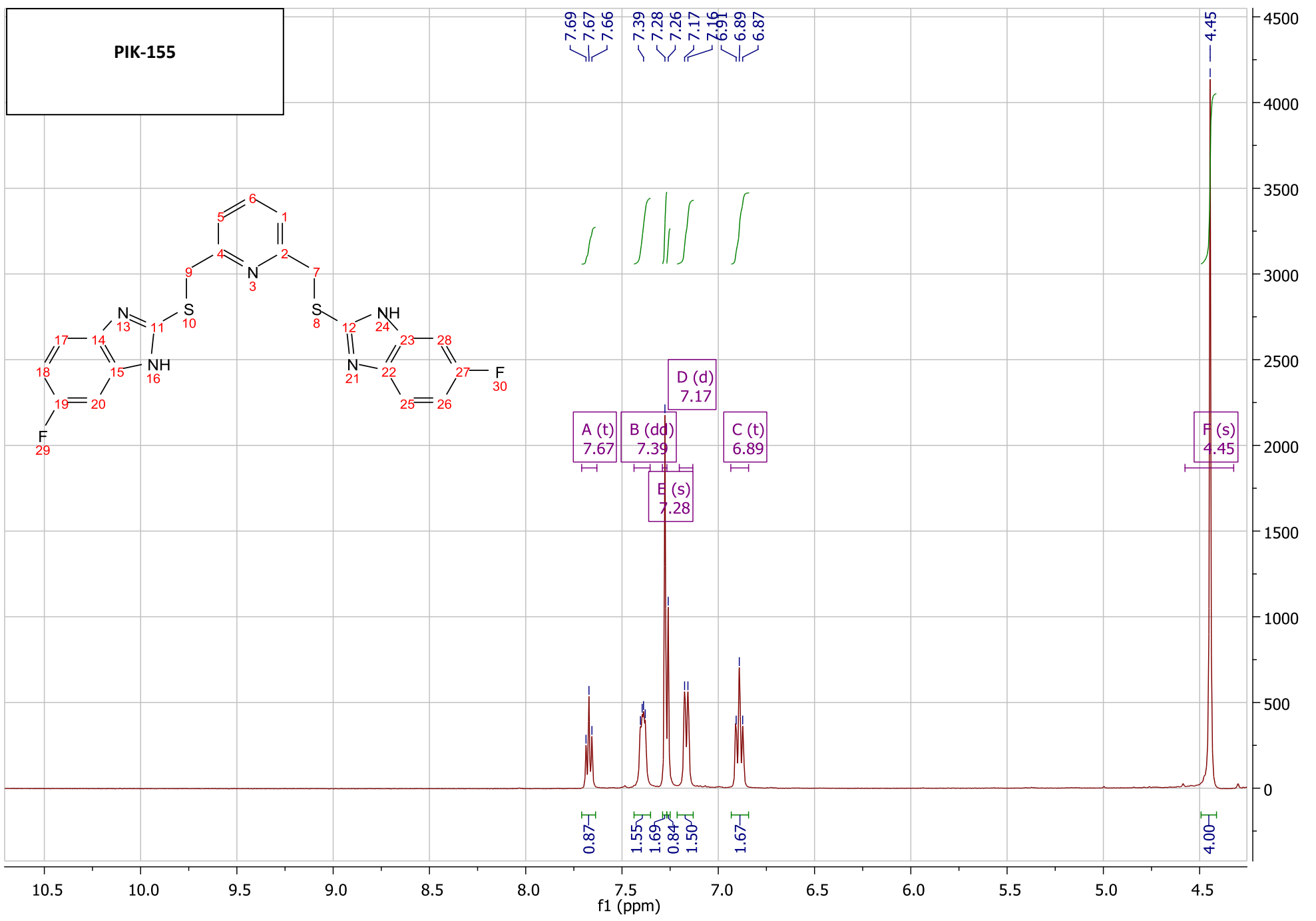


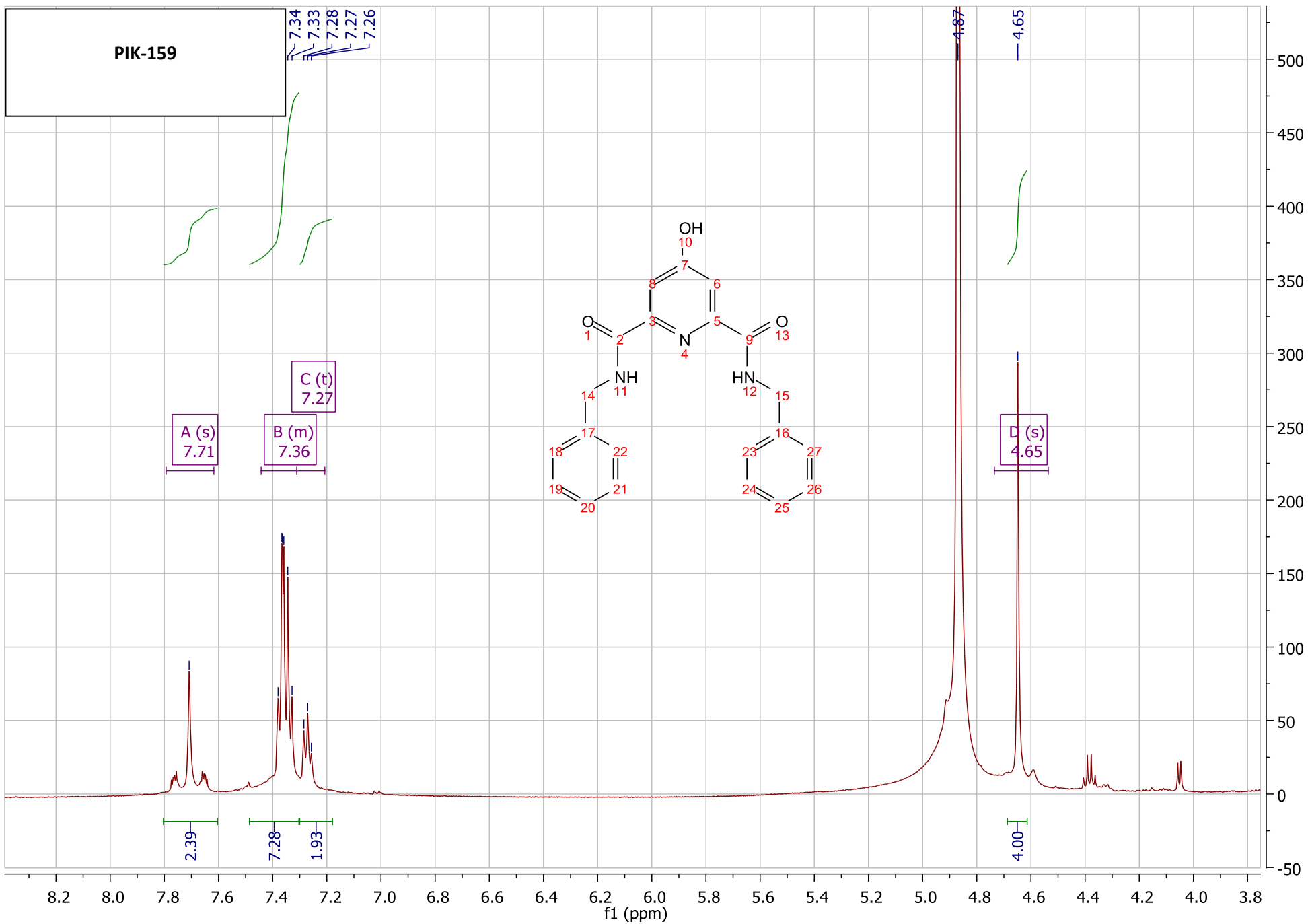
7.69  
7.67  
7.66  
7.39  
7.28  
7.26  
7.17  
7.16  
6.91  
6.89  
6.87



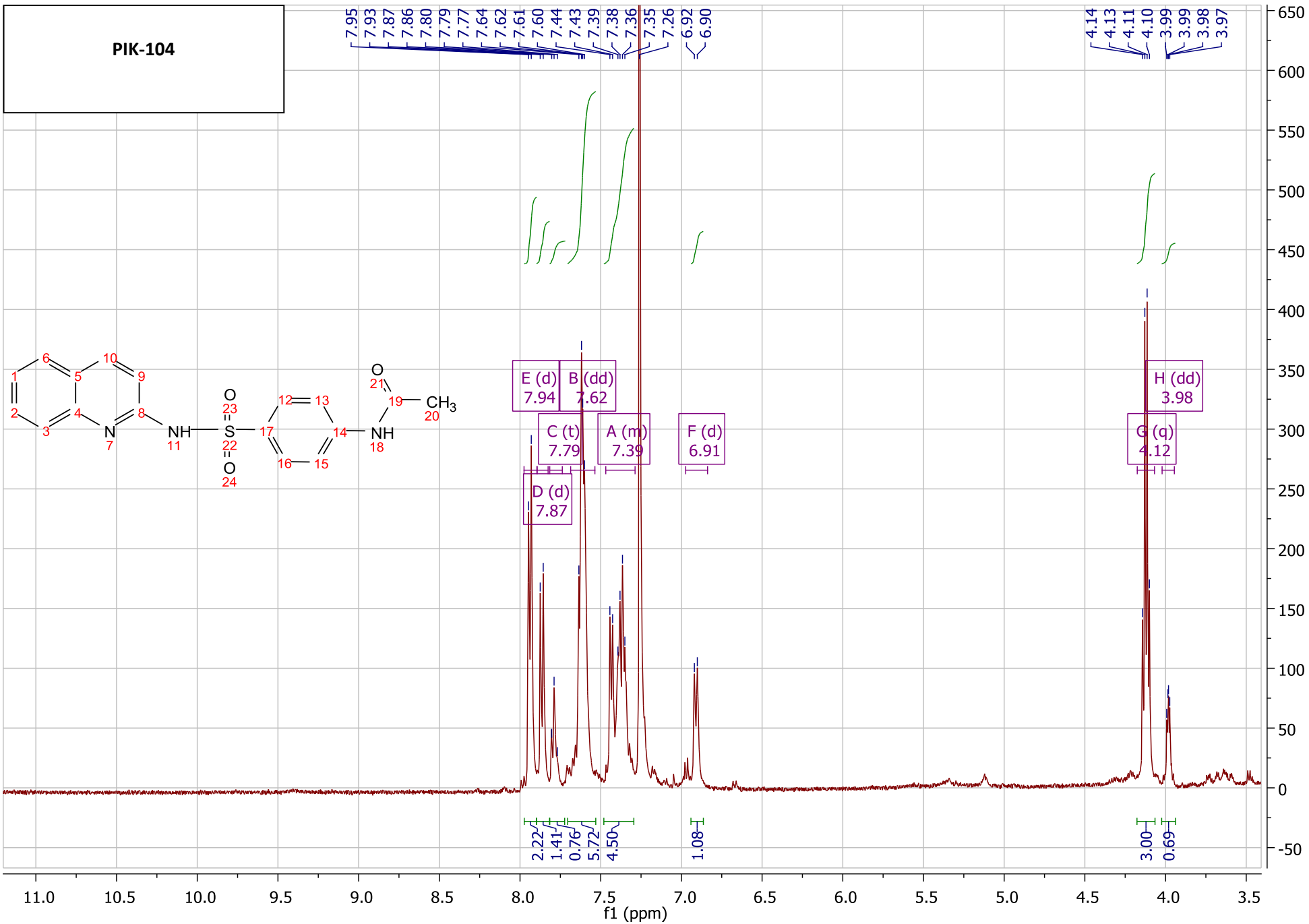
A (t) 7.67  
B (dd) 7.39  
E (s) 7.28  
D (d) 7.17  
C (t) 6.89  
F (s) 4.45

0.87  
1.55  
1.69  
0.84  
1.50  
1.67  
4.00

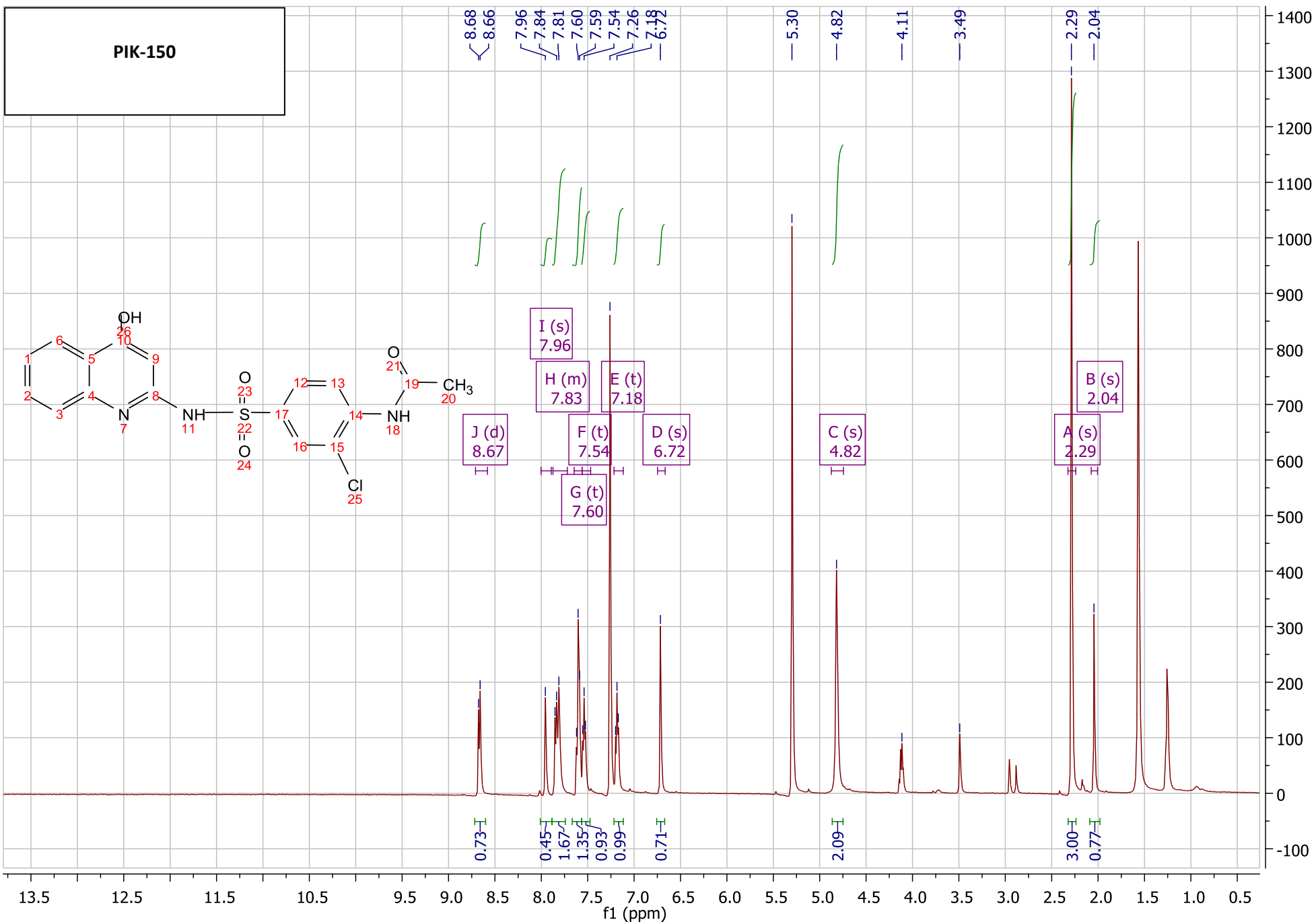




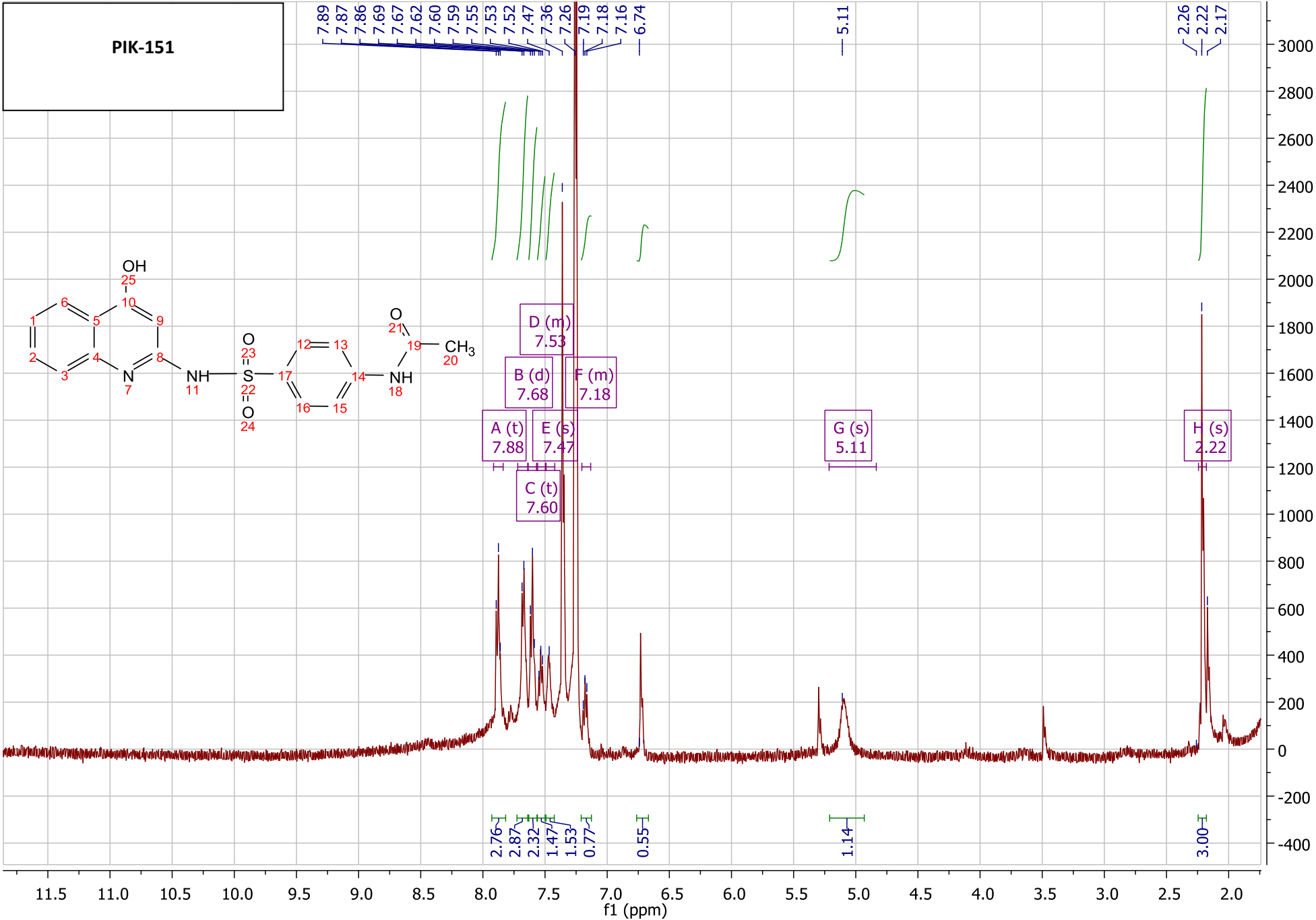
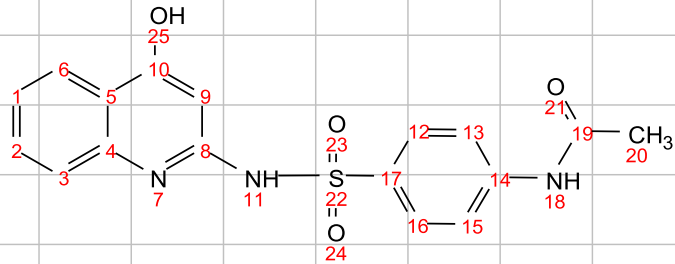
PIK-104



PIK-150

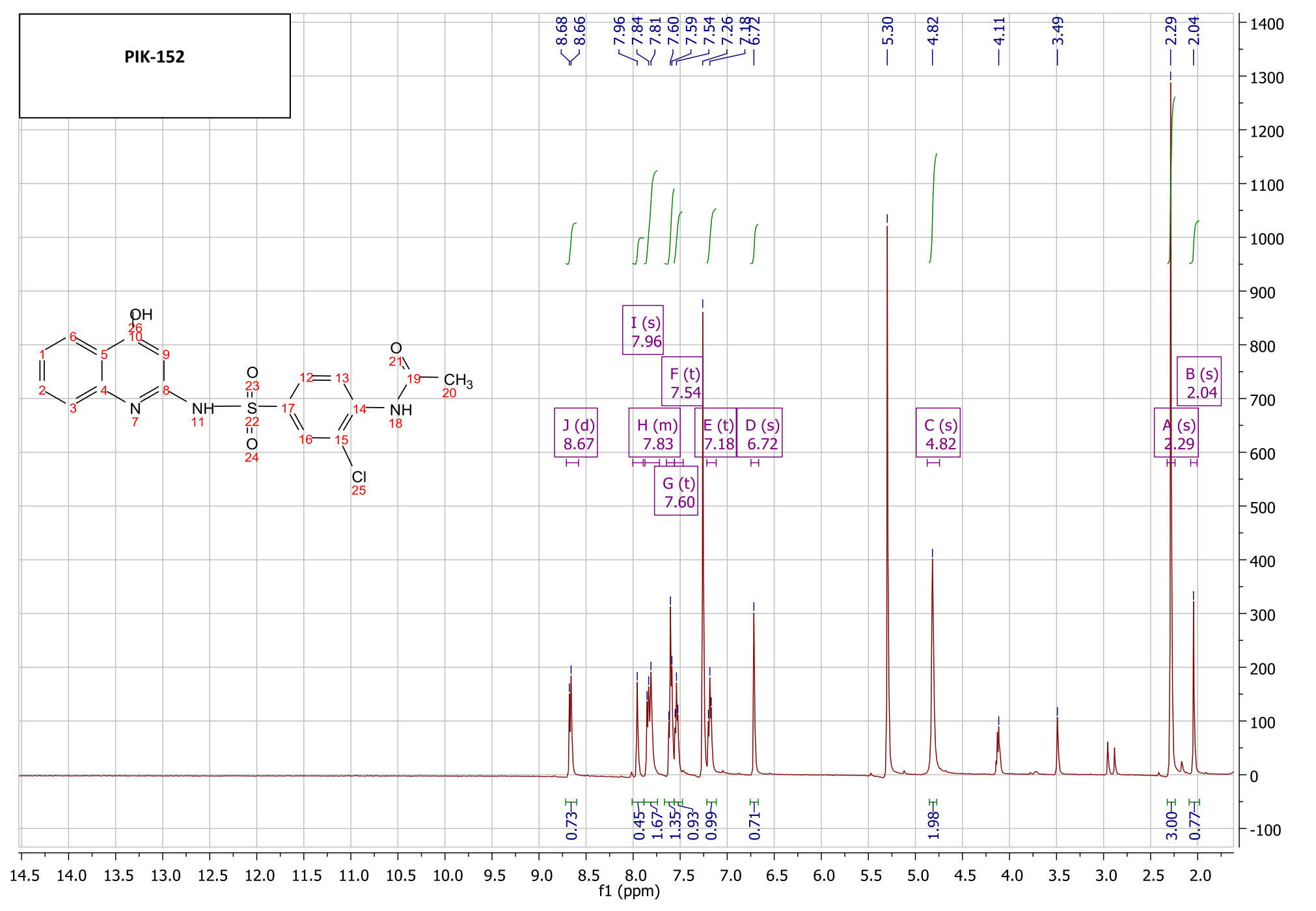
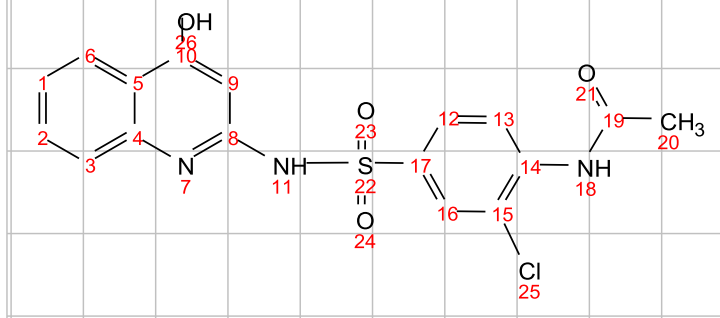


PIK-151

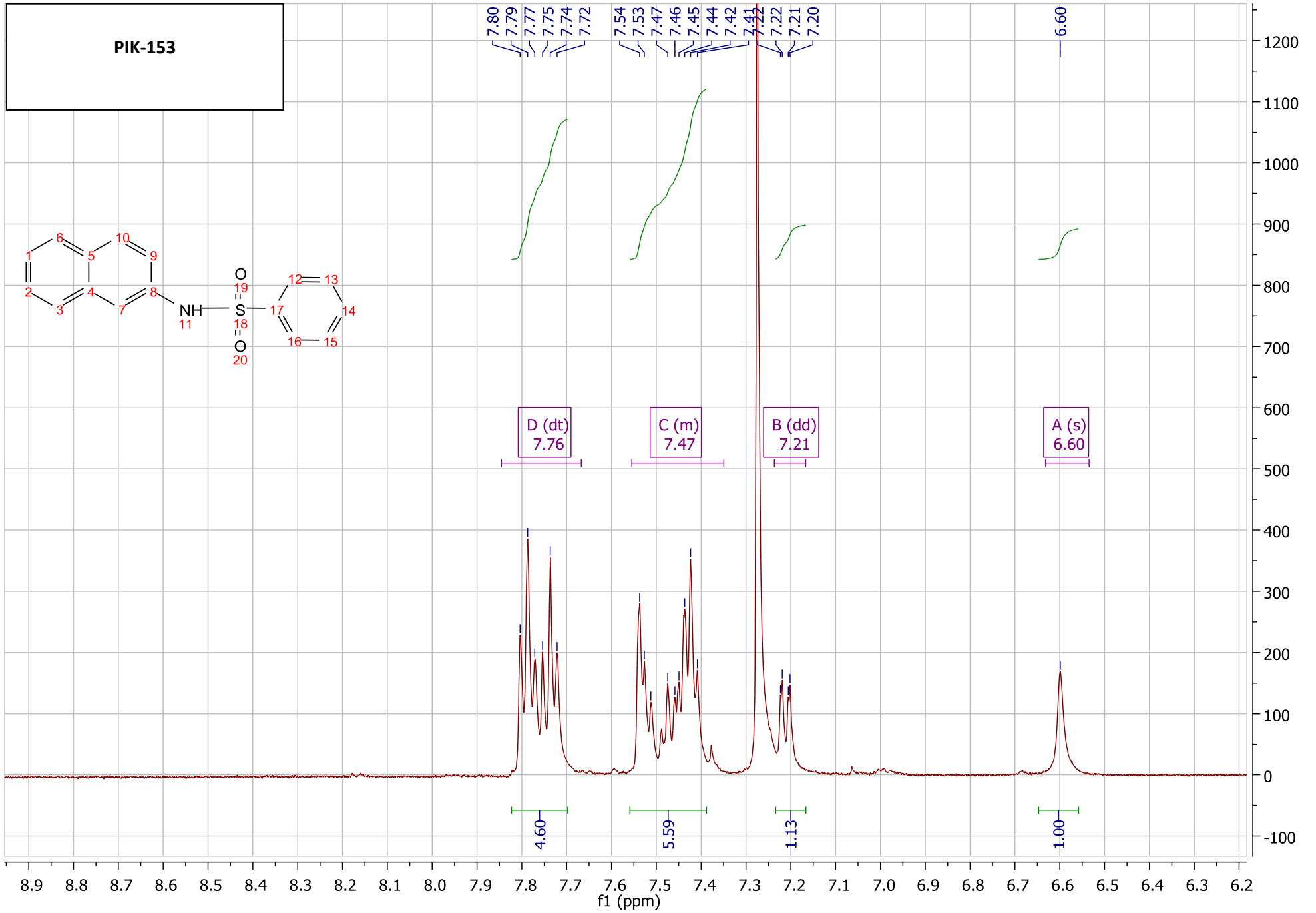
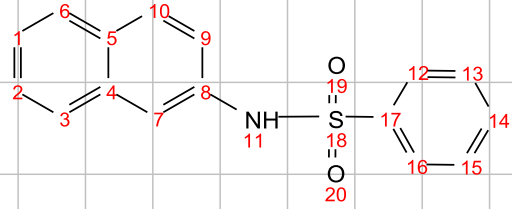




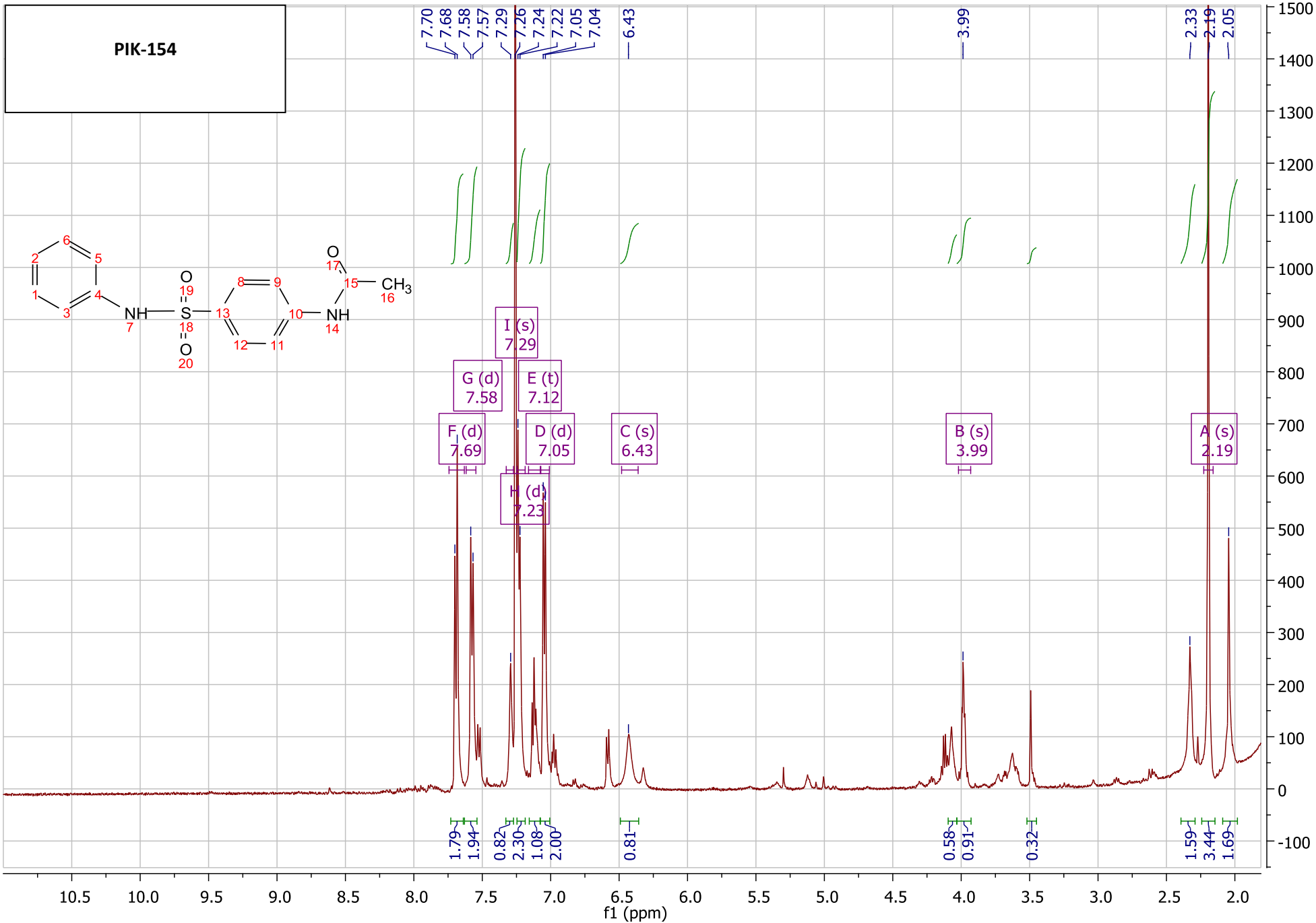
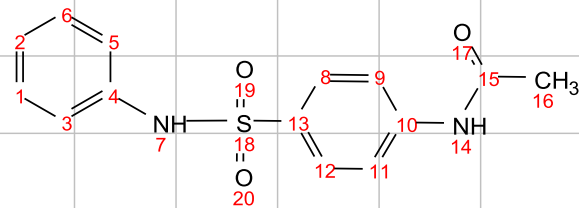
PIK-152



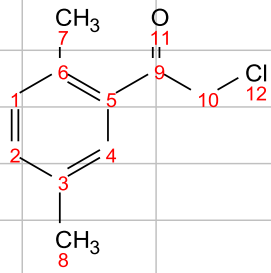
PIK-153



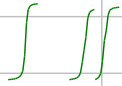
PIK-154



Χλωρίδιο (105)



7.28  
7.07  
7.06  
7.00  
6.98



A (s) 7.28  
B (d) 7.06  
C (d) 6.99

0.90  
0.84  
0.86

4.50



D (s) 4.50

1.98

2.31  
2.21



E (s) 2.31  
F (s) 2.21

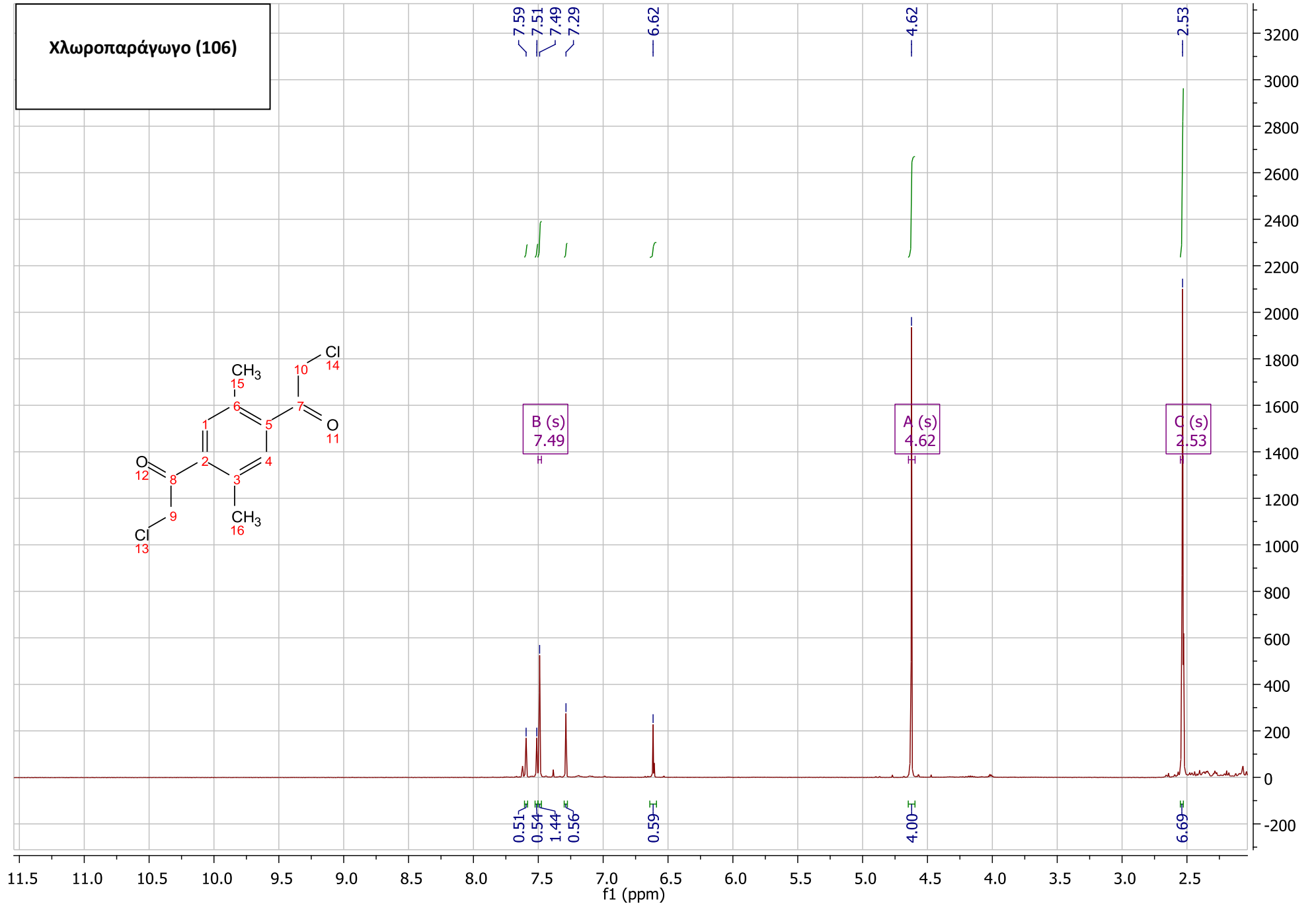
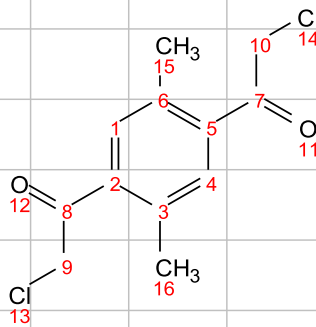
3.00  
3.05

8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0

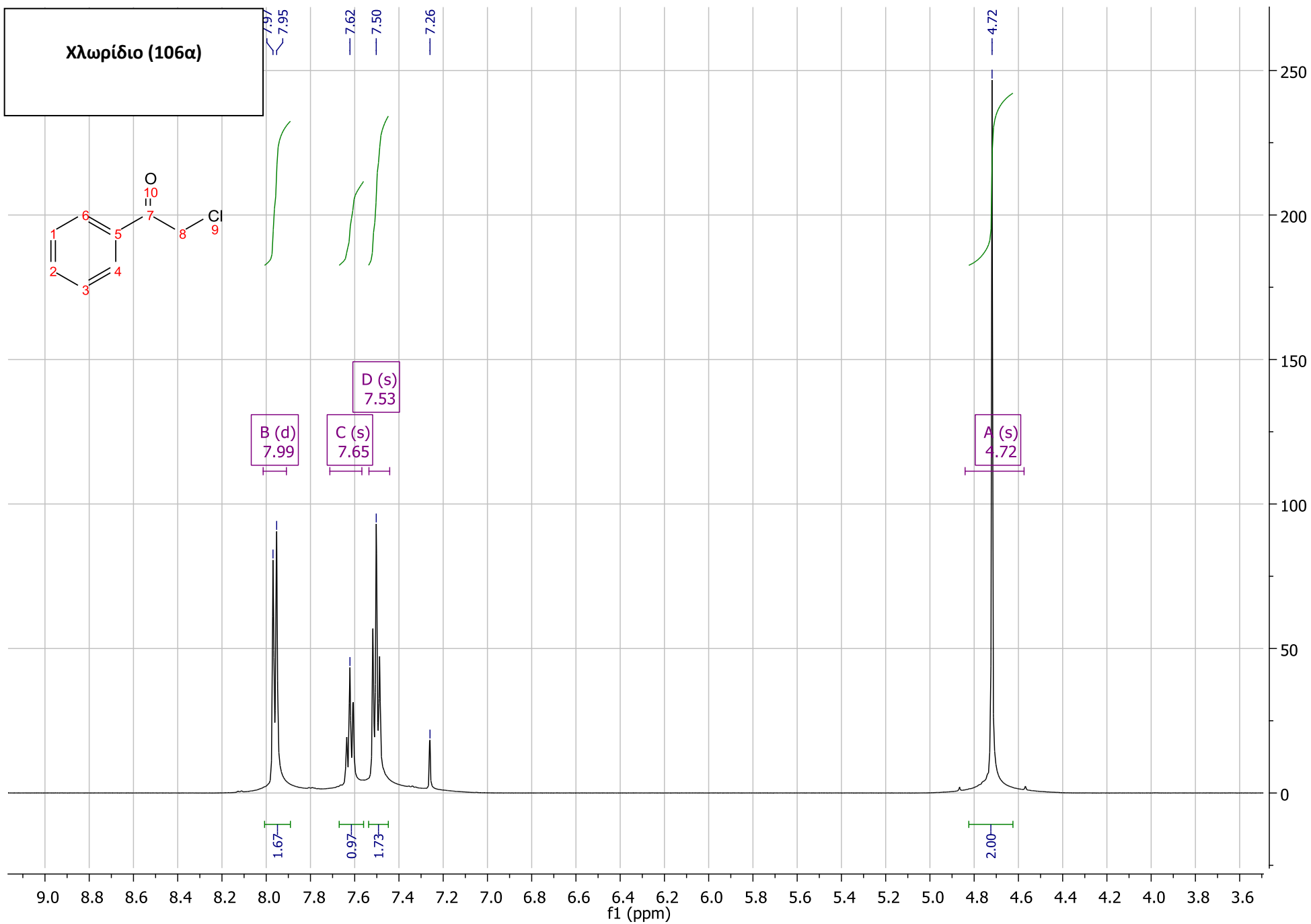
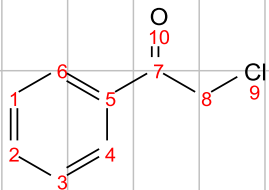
f1 (ppm)

2000  
1900  
1800  
1700  
1600  
1500  
1400  
1300  
1200  
1100  
1000  
900  
800  
700  
600  
500  
400  
300  
200  
100  
0  
-100

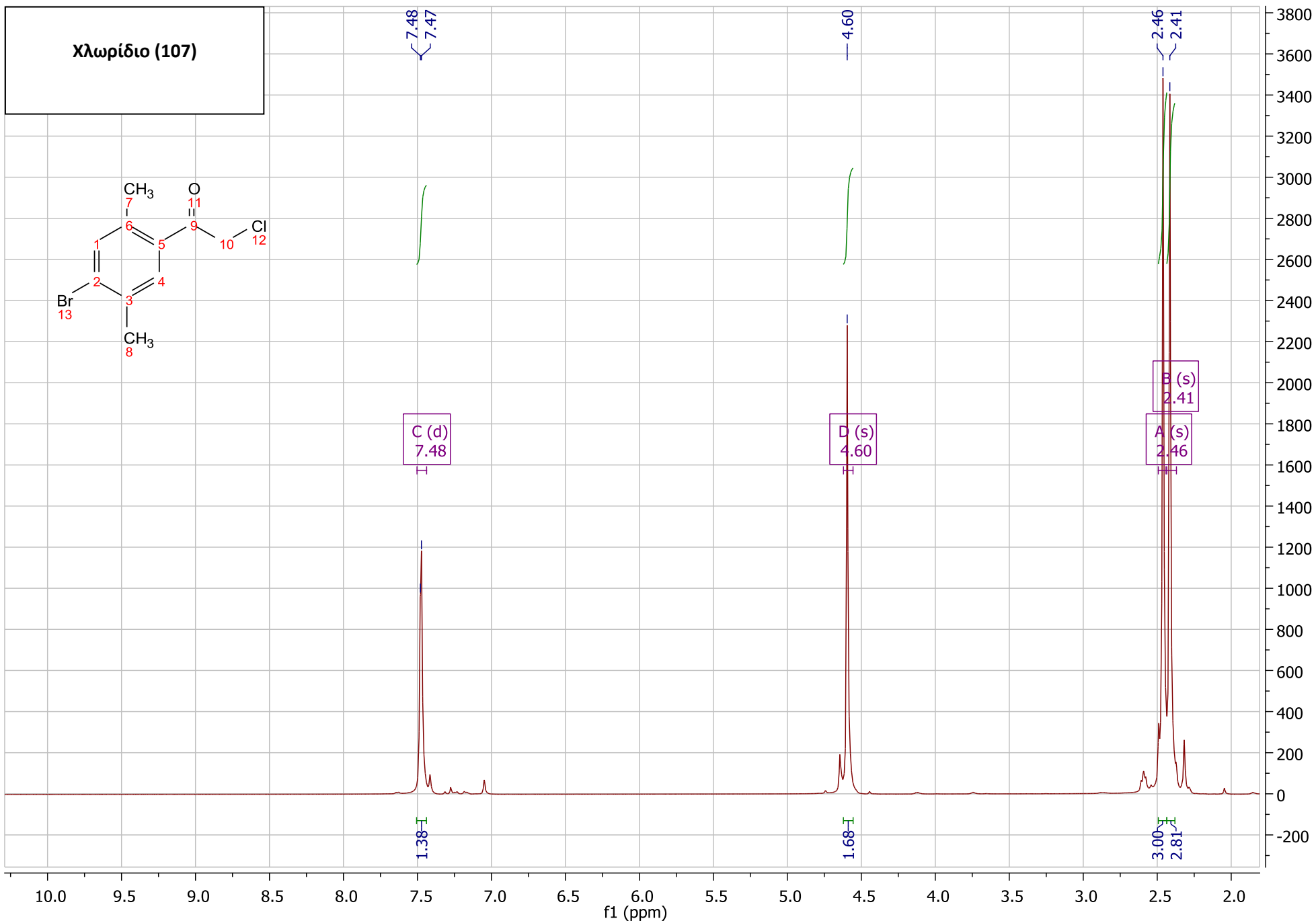
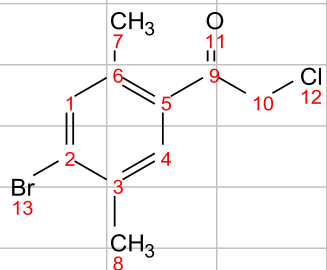
Χλωροπαράγωγο (106)



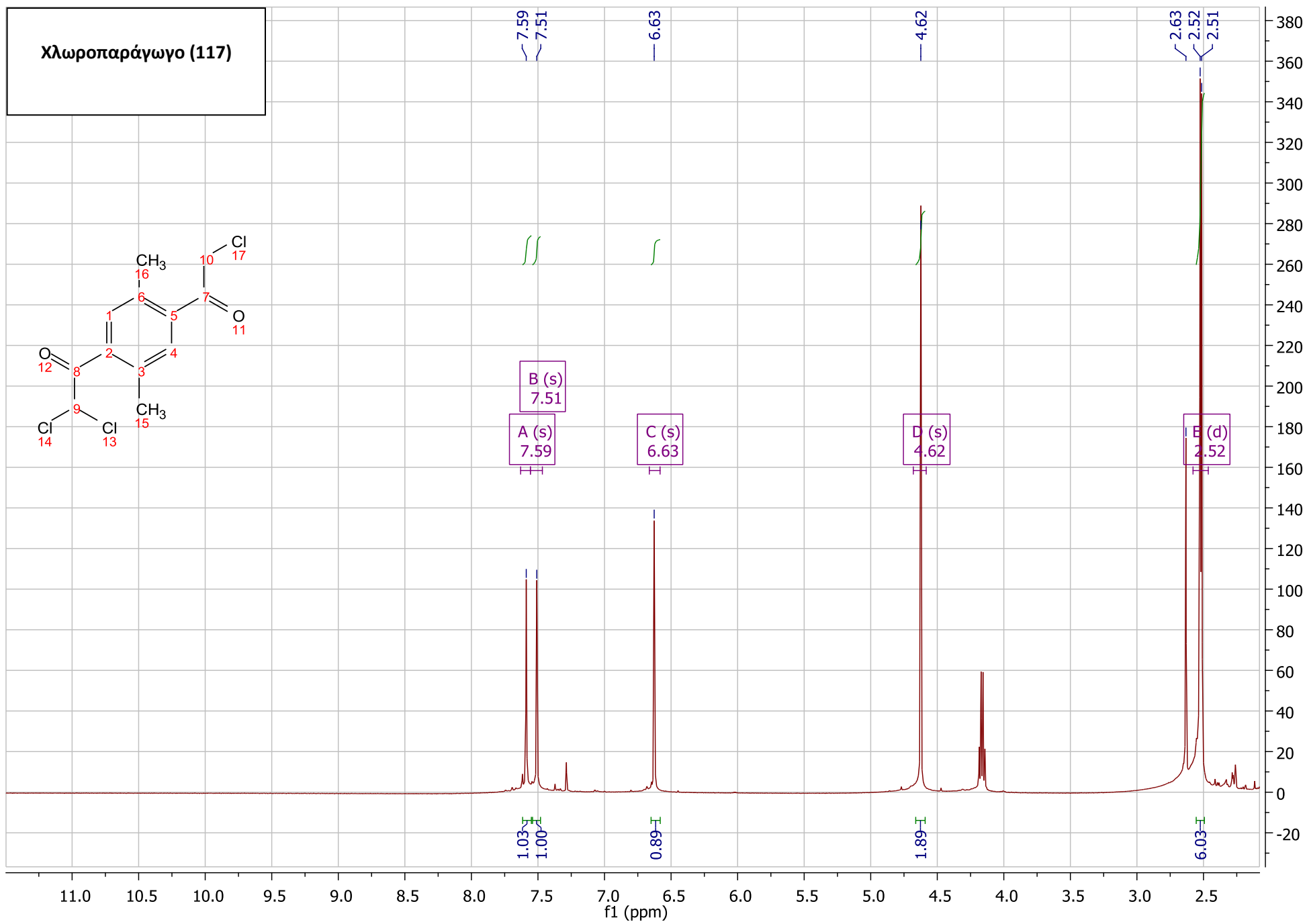
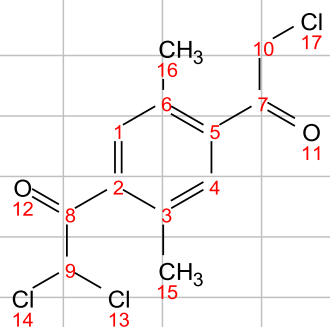
χλωρίδιο (106α)



χλωρίδιο (107)

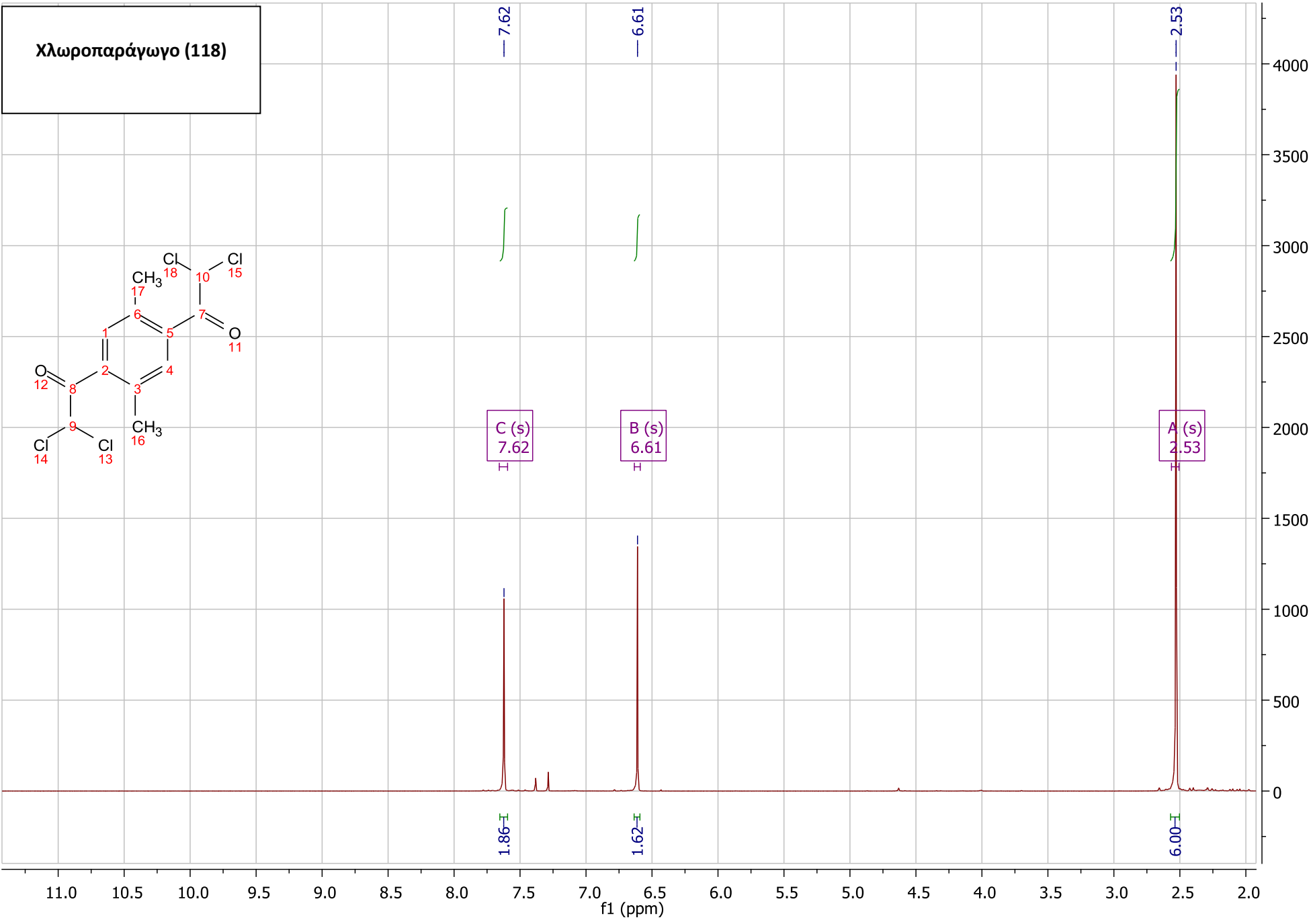
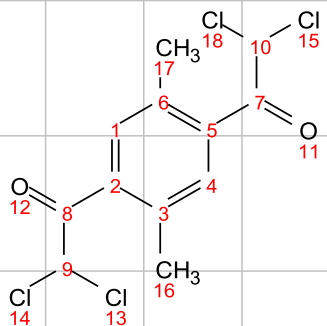


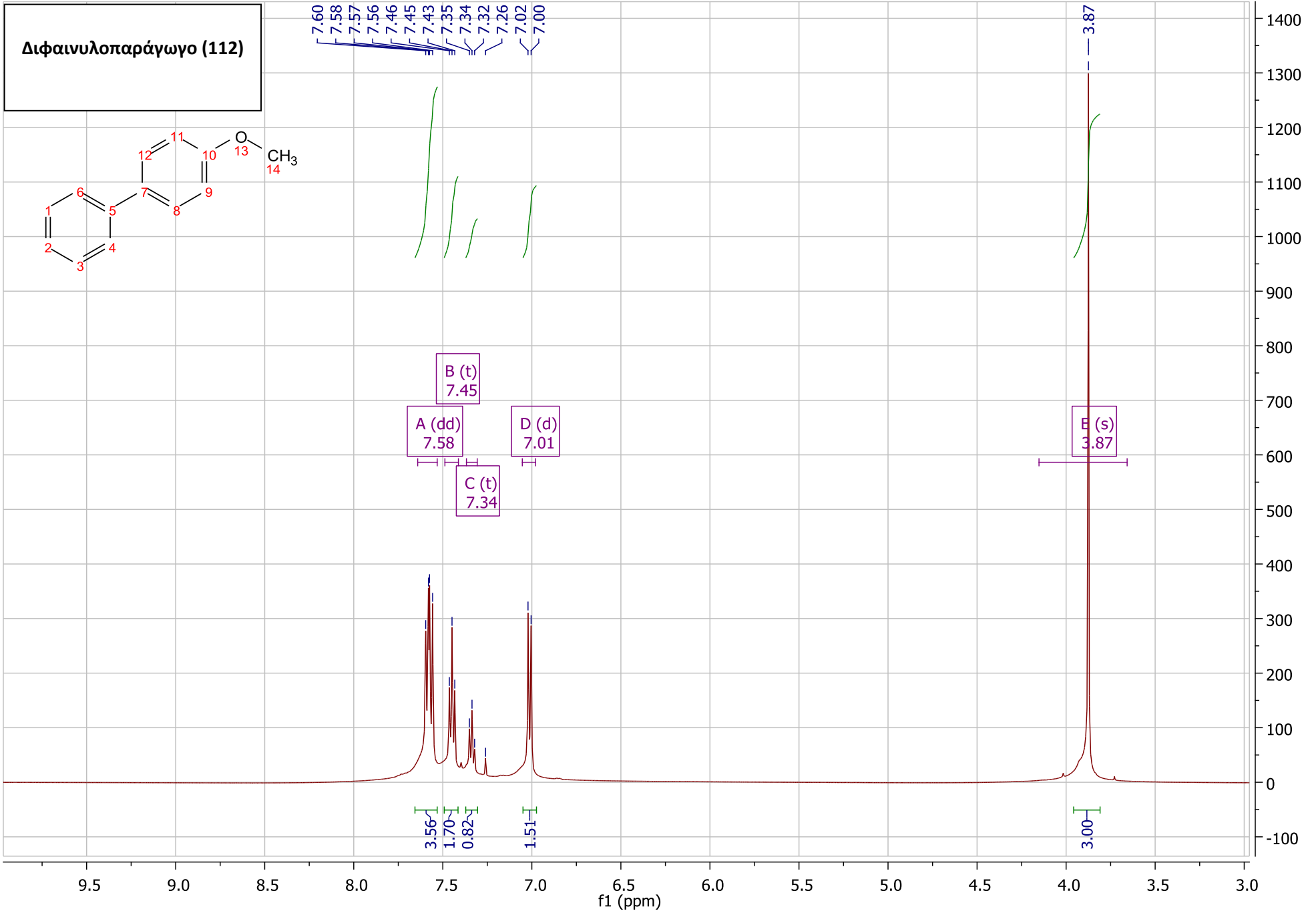
Χλωροπαράγωγο (117)



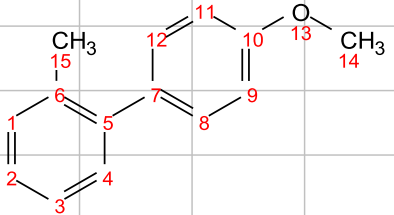


Χλωροπαράγωγο (118)





**Διφαινυλοπαράγωγο (114)**



7.50  
7.49  
7.28  
7.26  
7.26  
7.25  
7.24  
6.98  
6.97  
6.96

3.88  
3.86

2.30

A (d)  
7.49

B (m)  
7.26

C (m)  
6.97

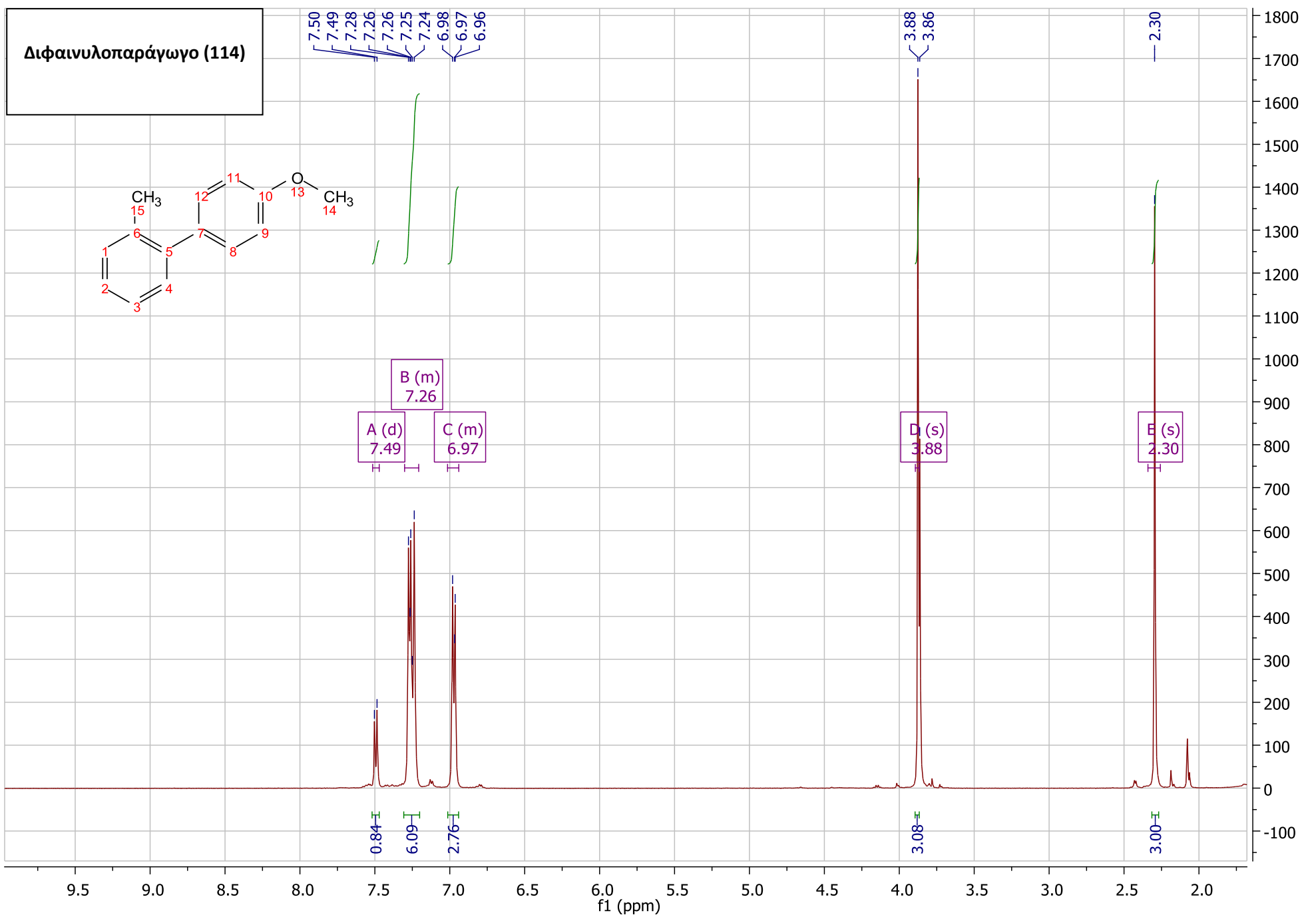
D (s)  
3.88

E (s)  
2.30

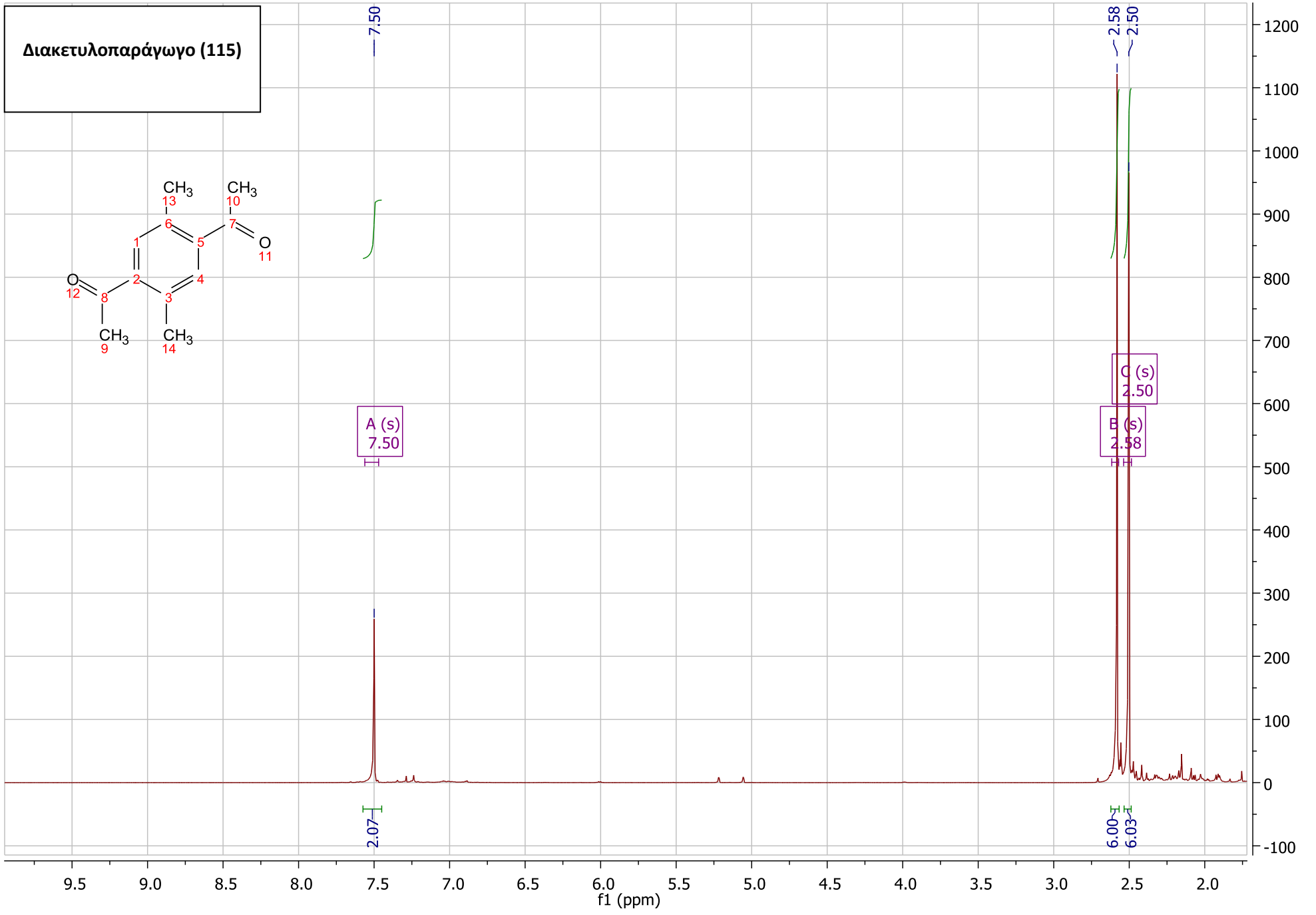
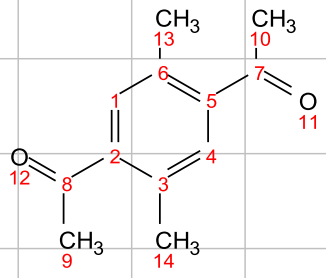
0.84  
6.09  
2.76

3.08

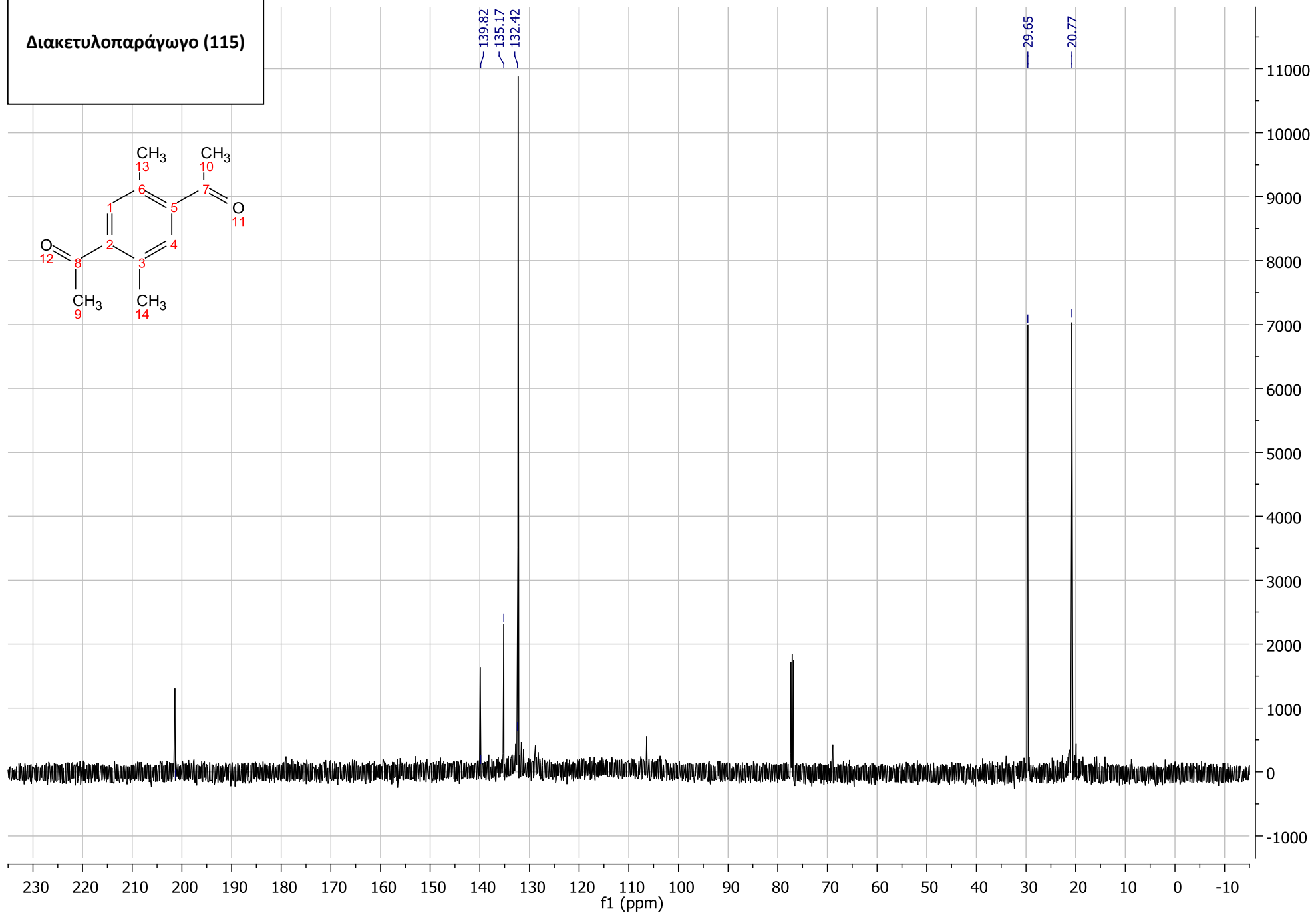
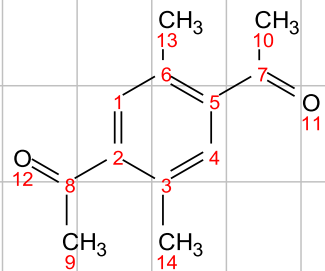
3.00



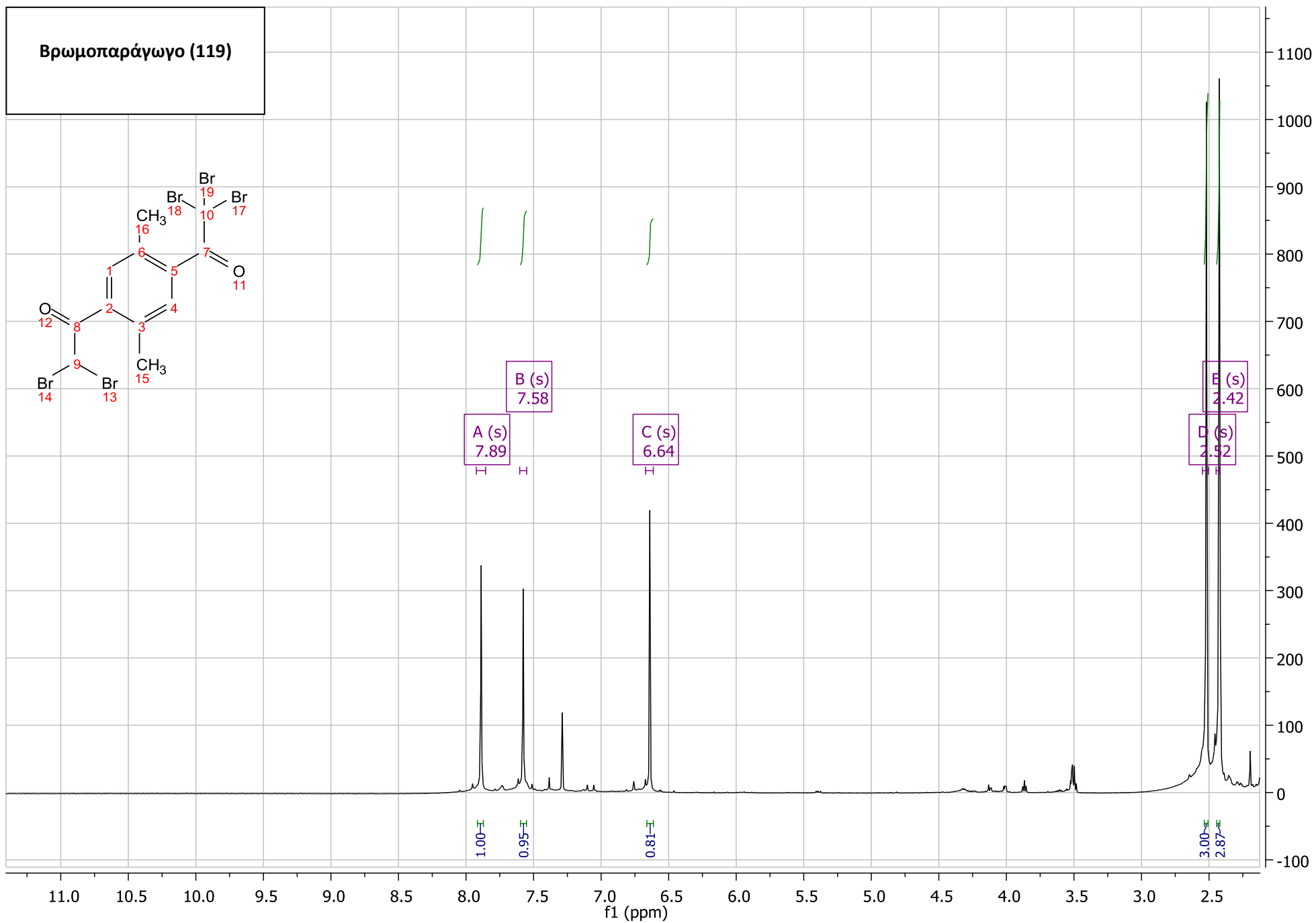
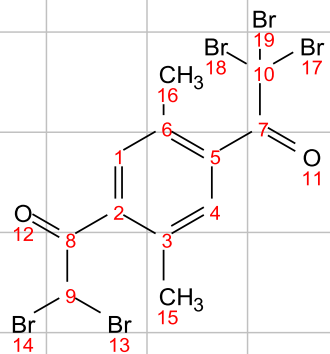
Διακετυλοπαράγωγο (115)



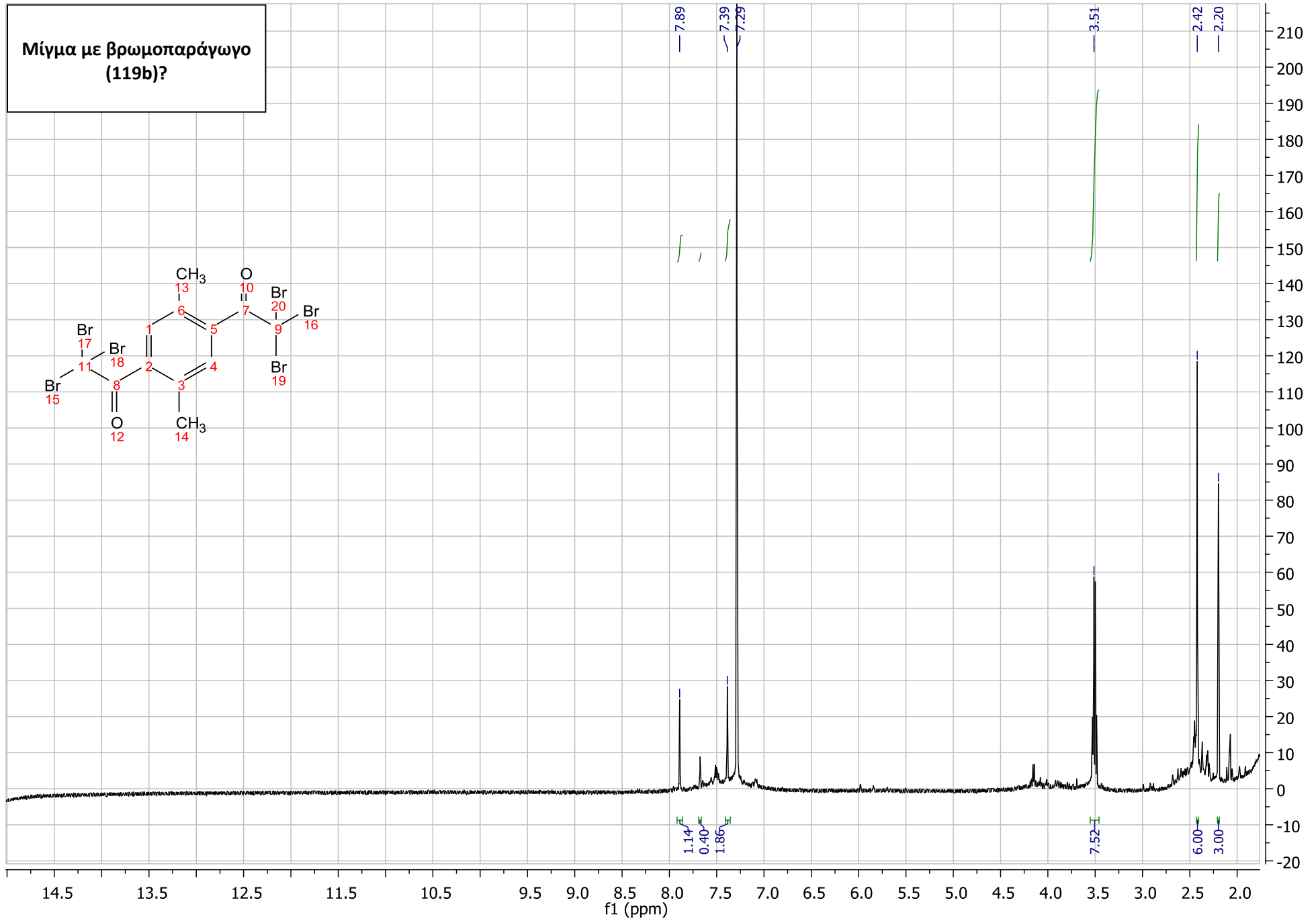
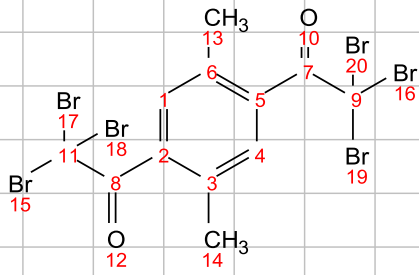
Διακετυλοπαράγωγο (115)



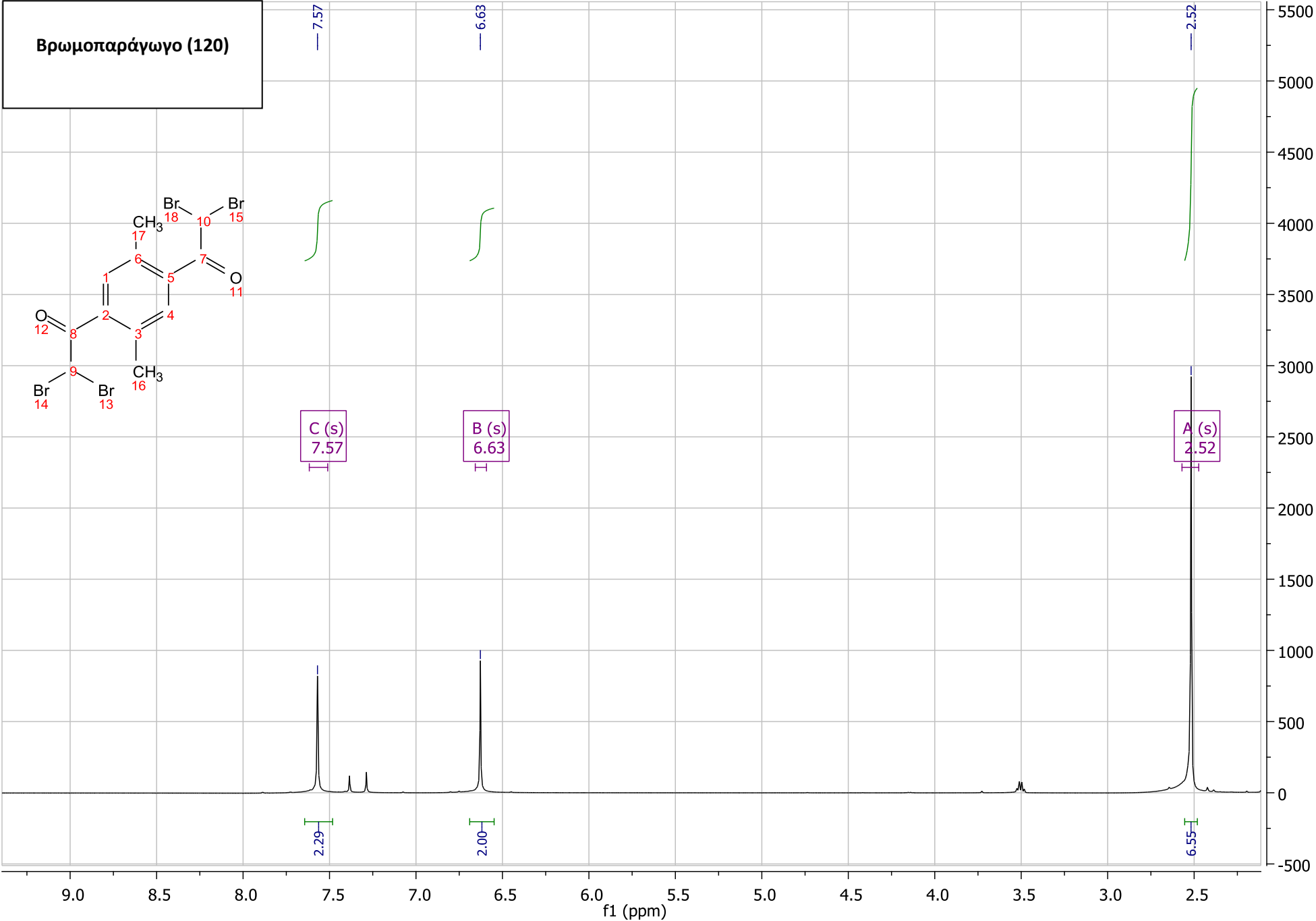
Βρωμοπαράγωγο (119)



Μίγμα με βρωμοπαράγωγο  
(119b)?

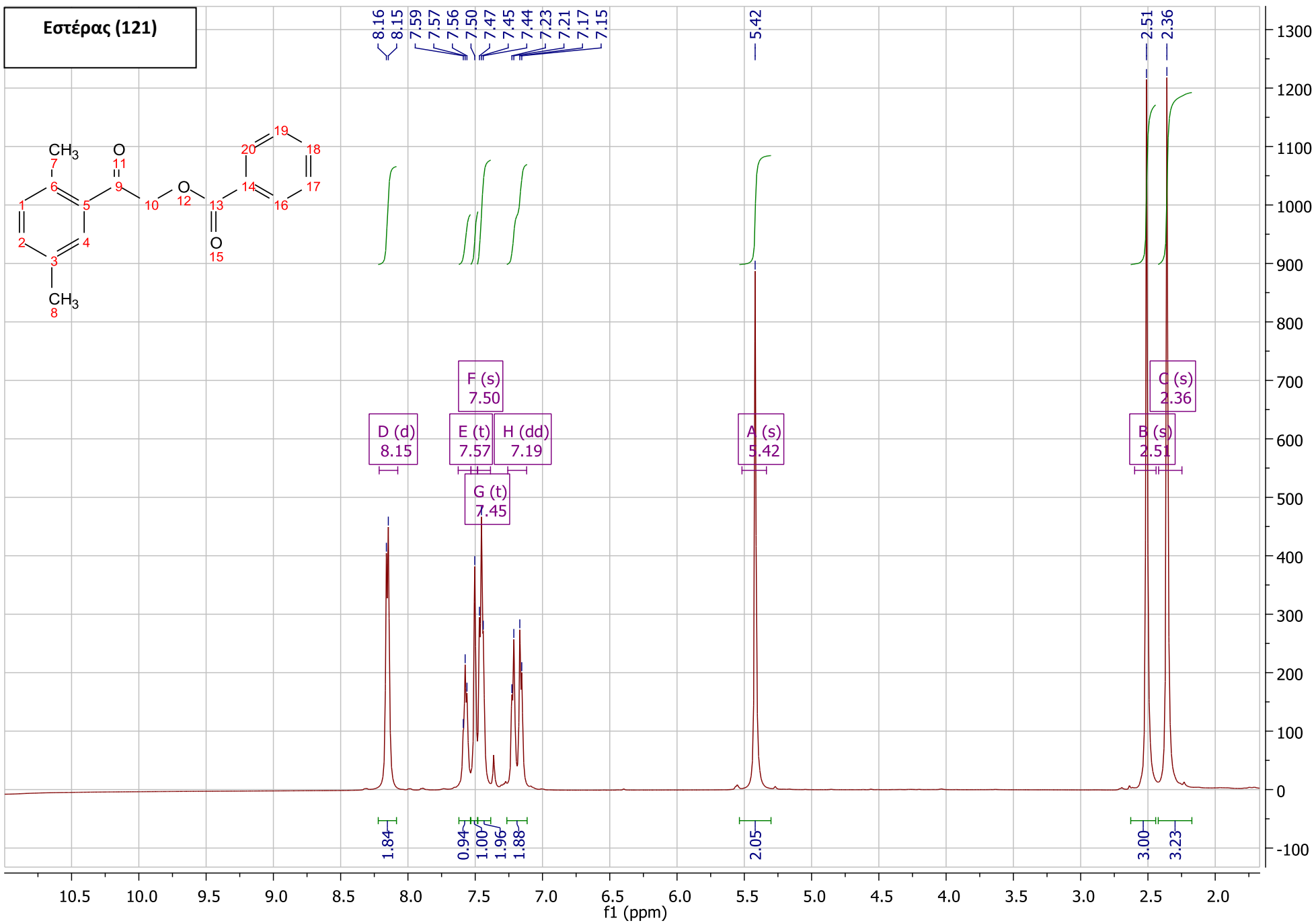
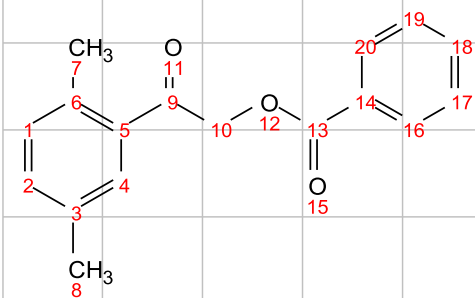


Βρωμοπαράγωγο (120)

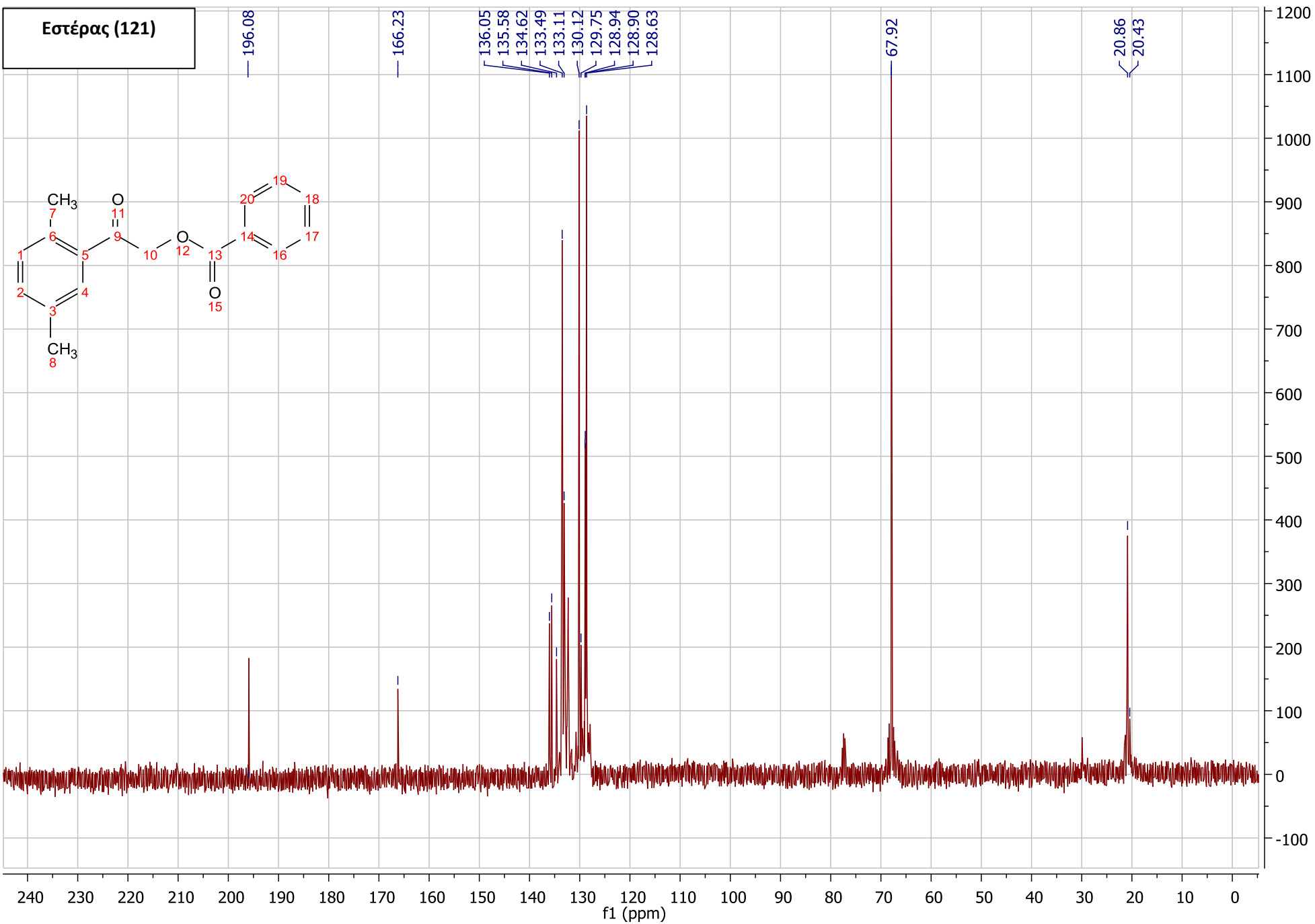


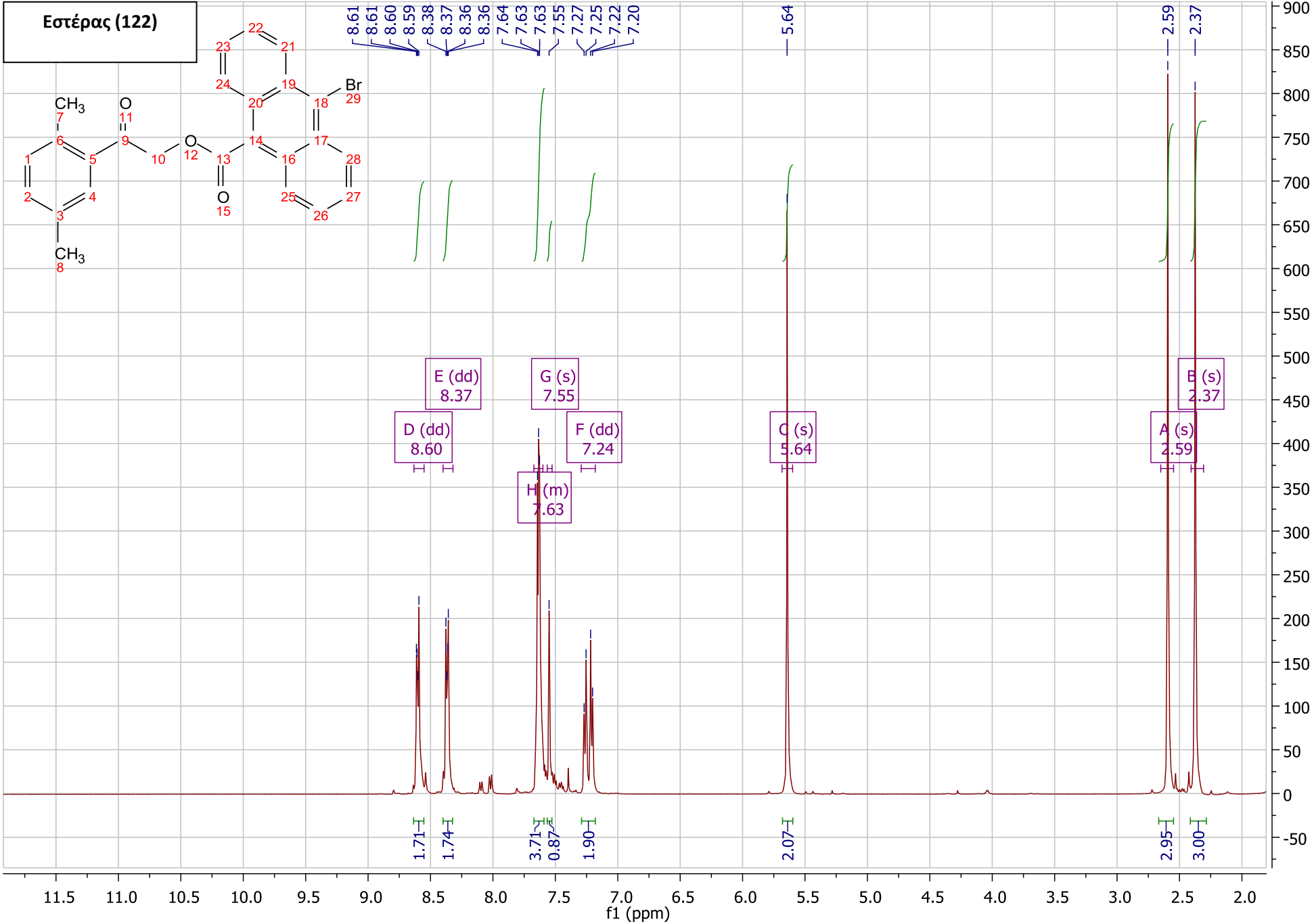


Εστέρας (121)

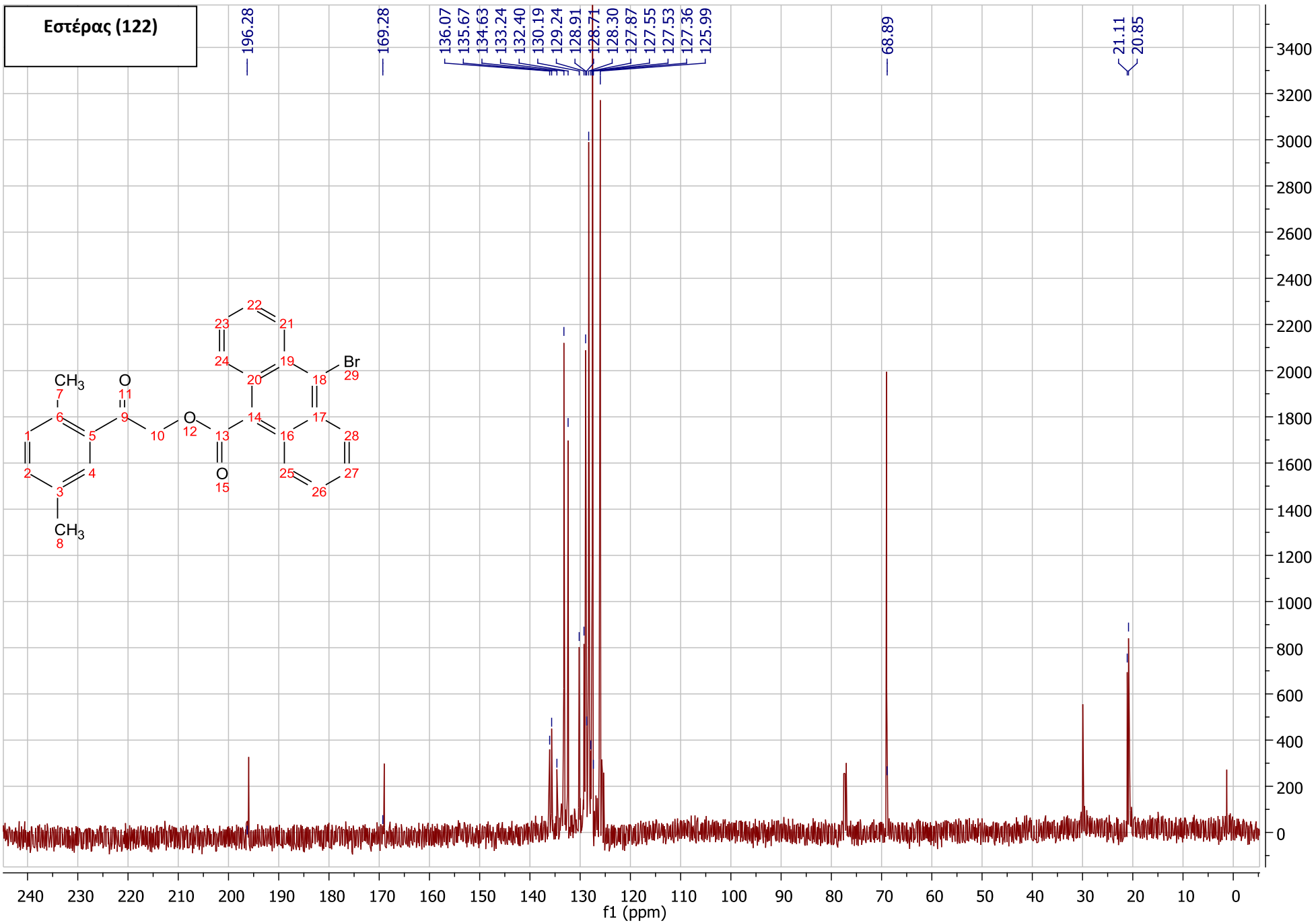


Εστέρας (121)

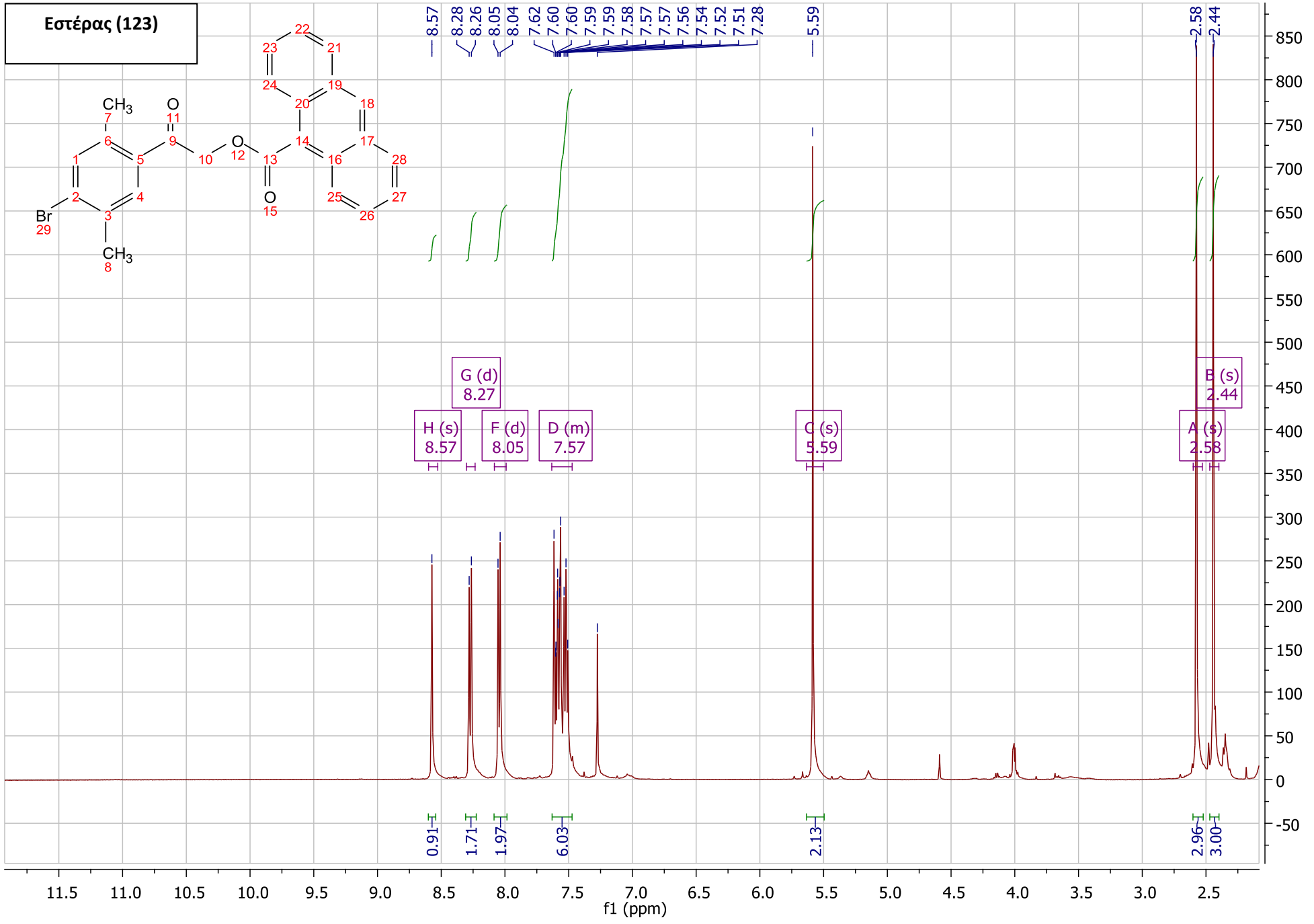




Εστέρας (122)



Εστέρας (123)



Εστέρας  
(124)

8.72  
8.68

8.25  
8.23

8.07  
8.05

7.56  
7.54

7.53

7.26

6.53

6.50

5.37

4.83

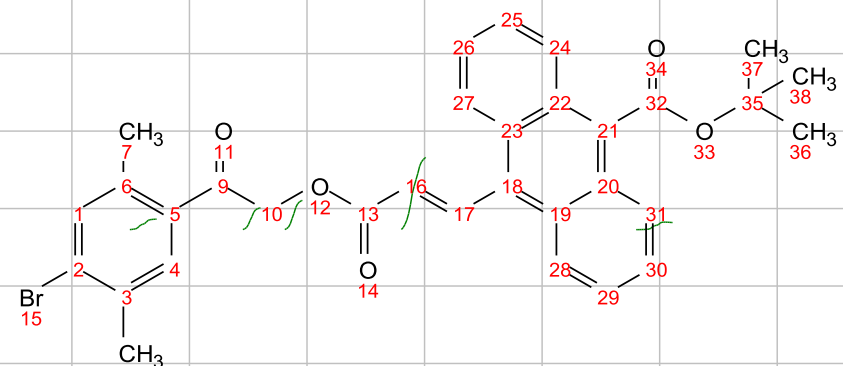
3.99

3.66

2.53

2.46

1.79



H (d)  
8.70

G (d)  
8.24

F (d)  
8.06

E (m)  
7.54

D (d)  
6.52

C (s)  
5.37

B (s)  
2.46

A (s)  
2.53

I (s)  
1.79

1.16

2.41

3.23

7.98

0.78

2.00

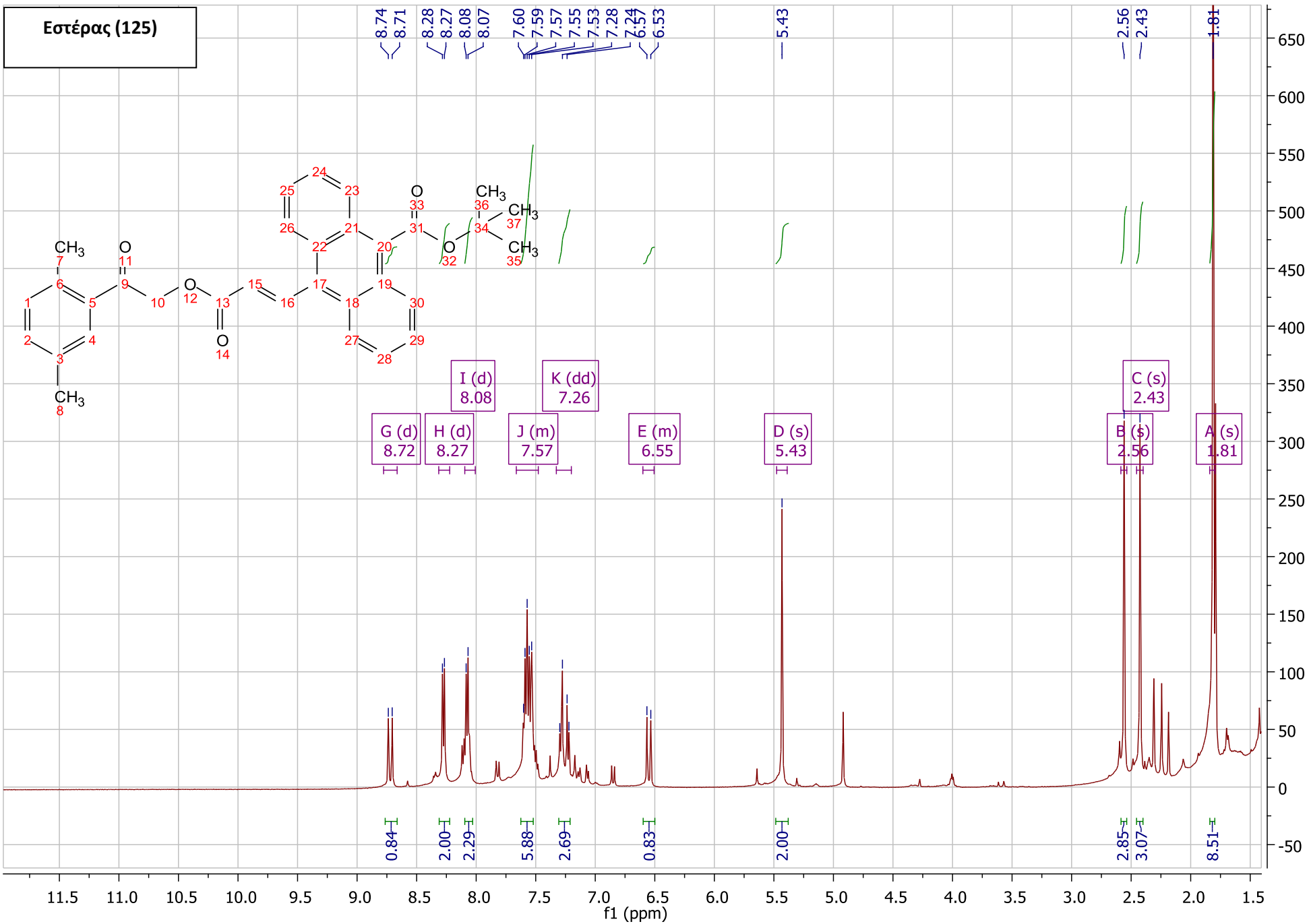
5.26

4.53

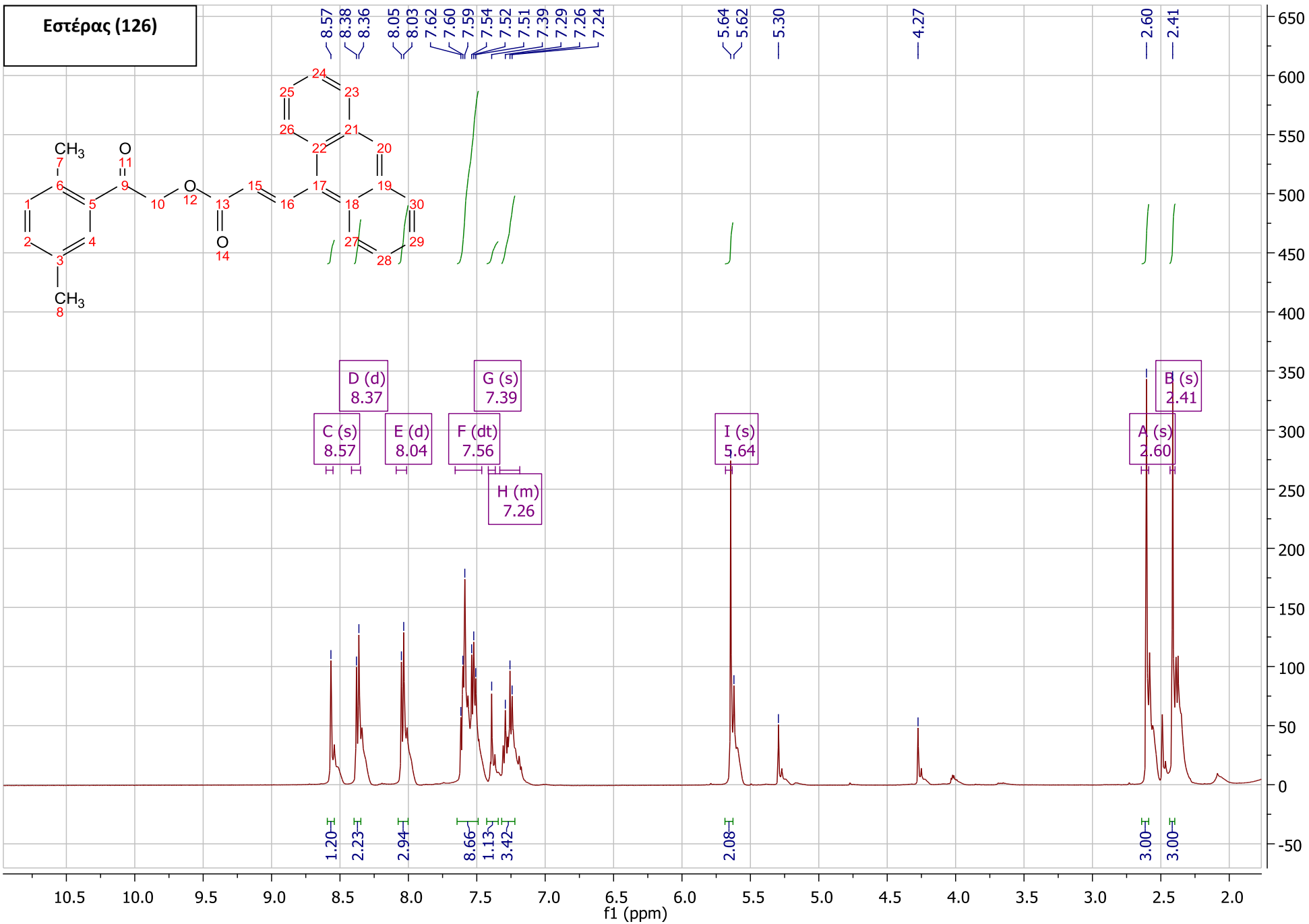
28.27

f1 (ppm)

Εστέρας (125)

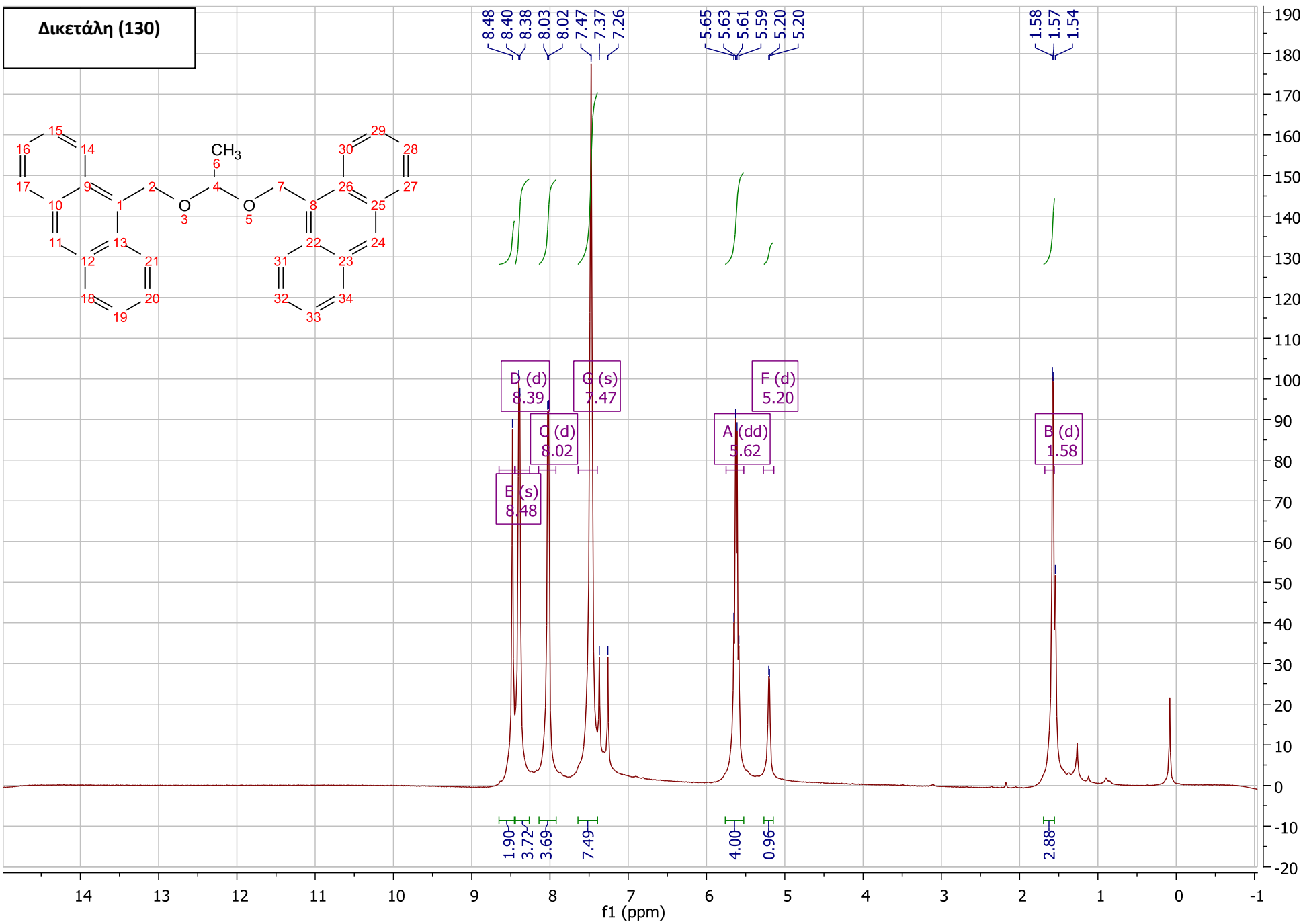


Εστέρας (126)

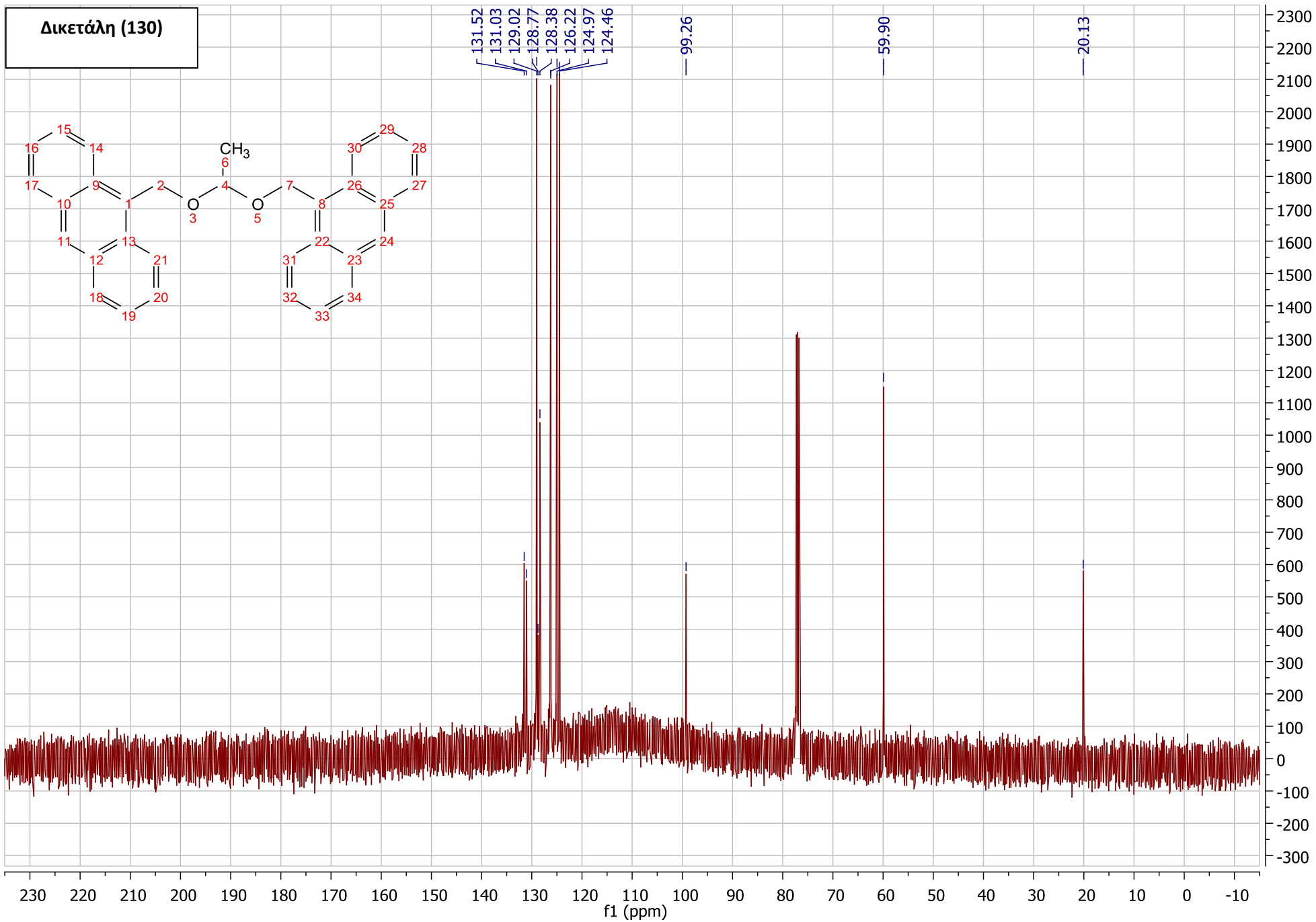




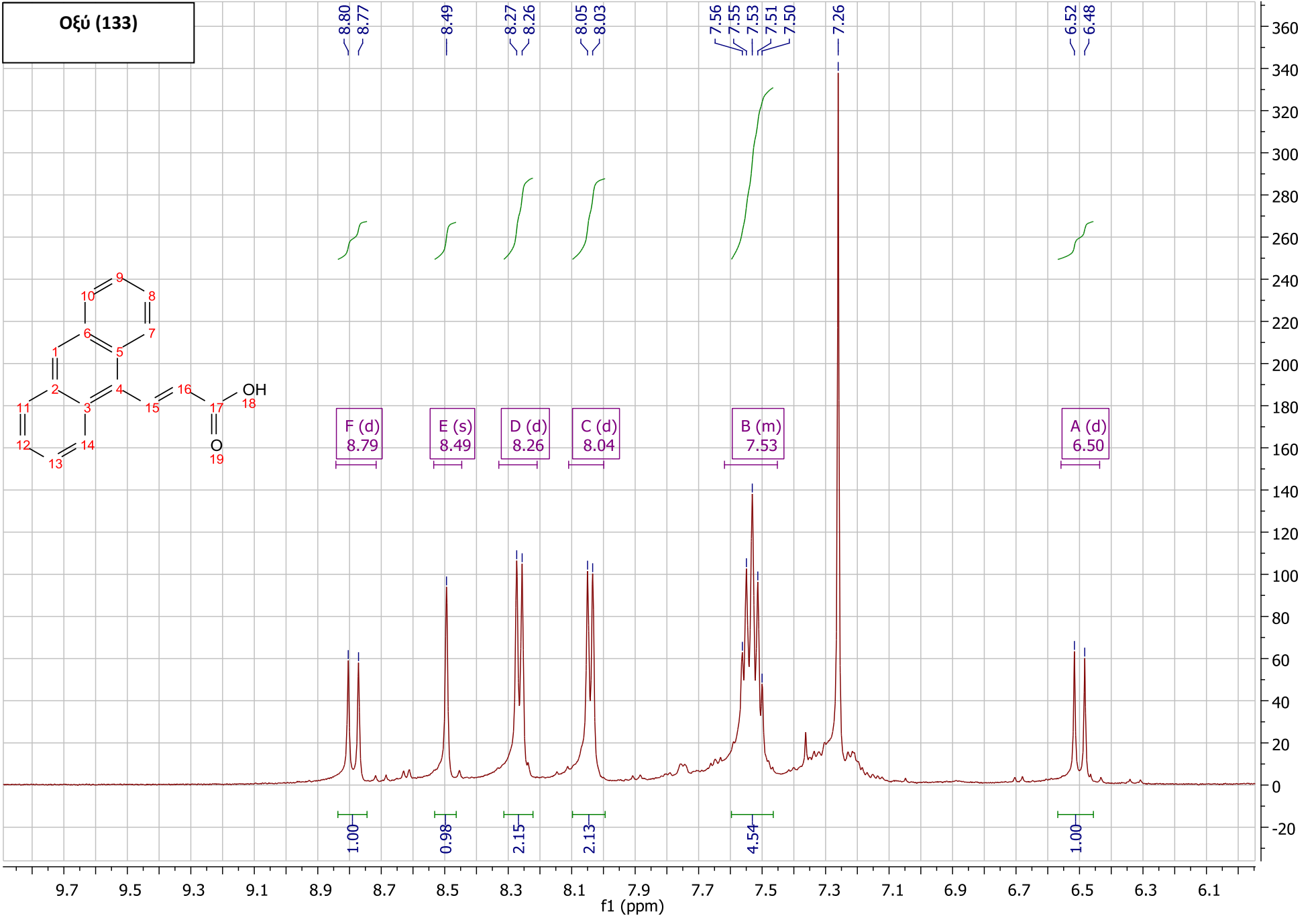
Δικετάλη (130)



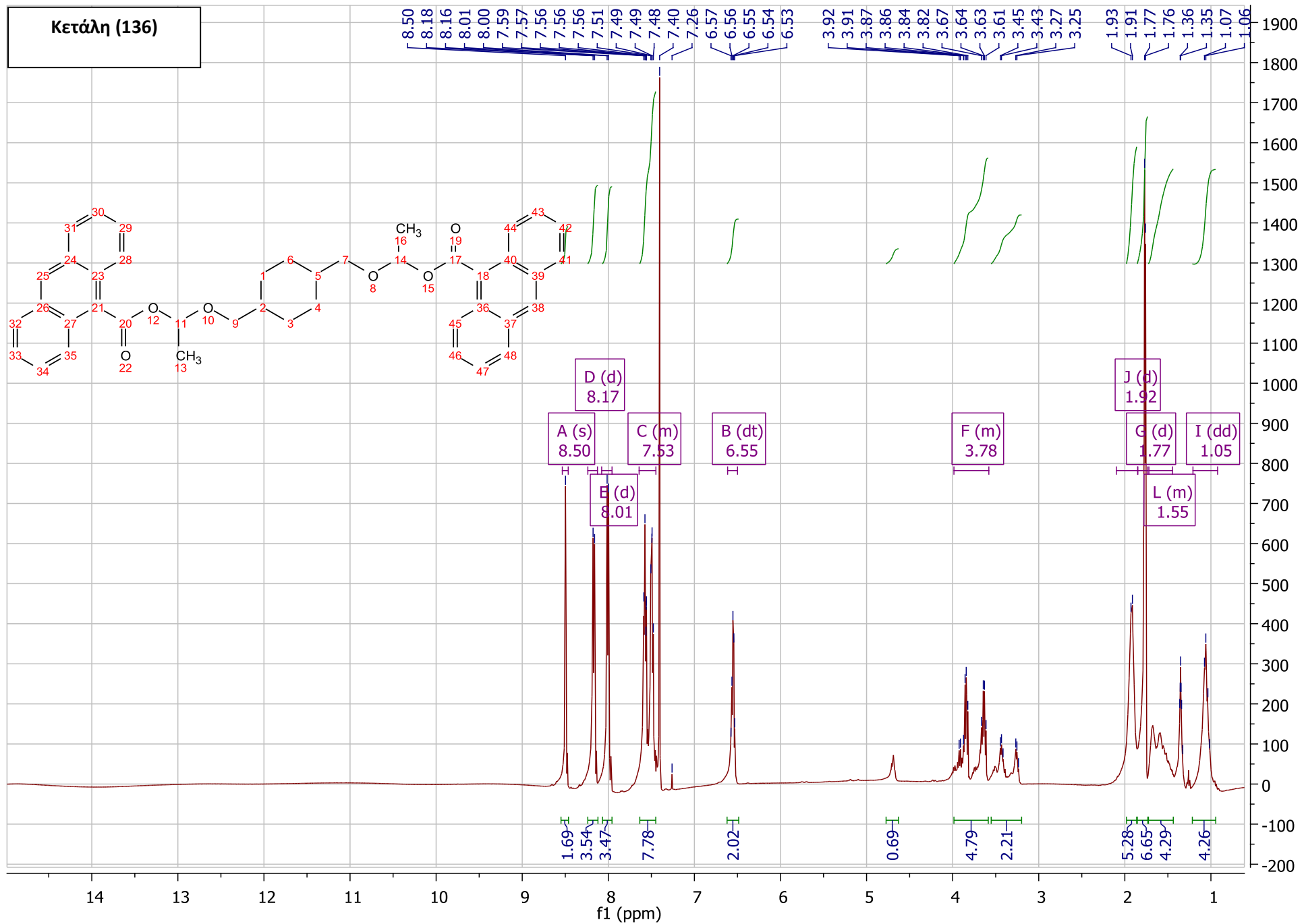
Δικετόλη (130)



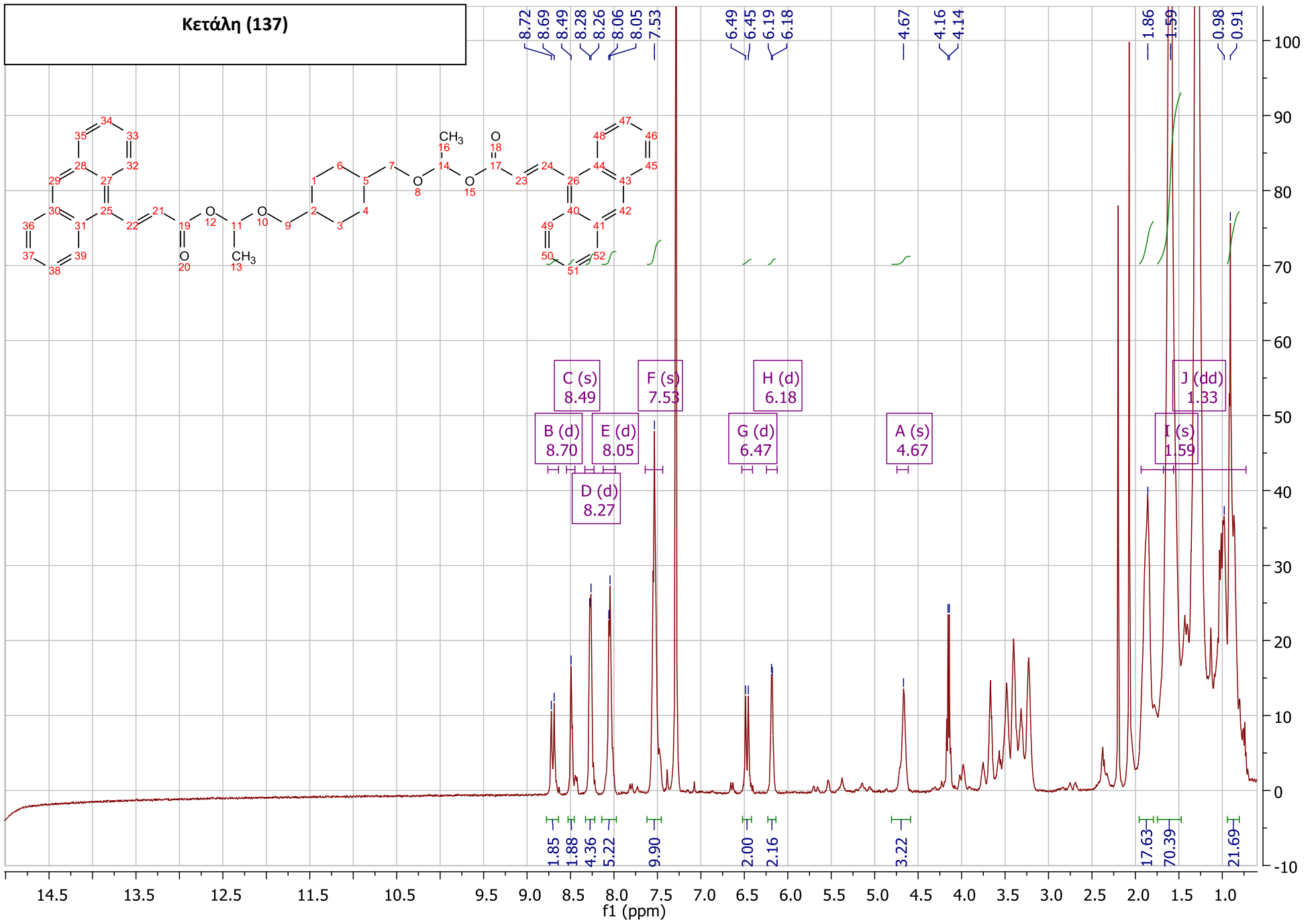
Οξύ (133)



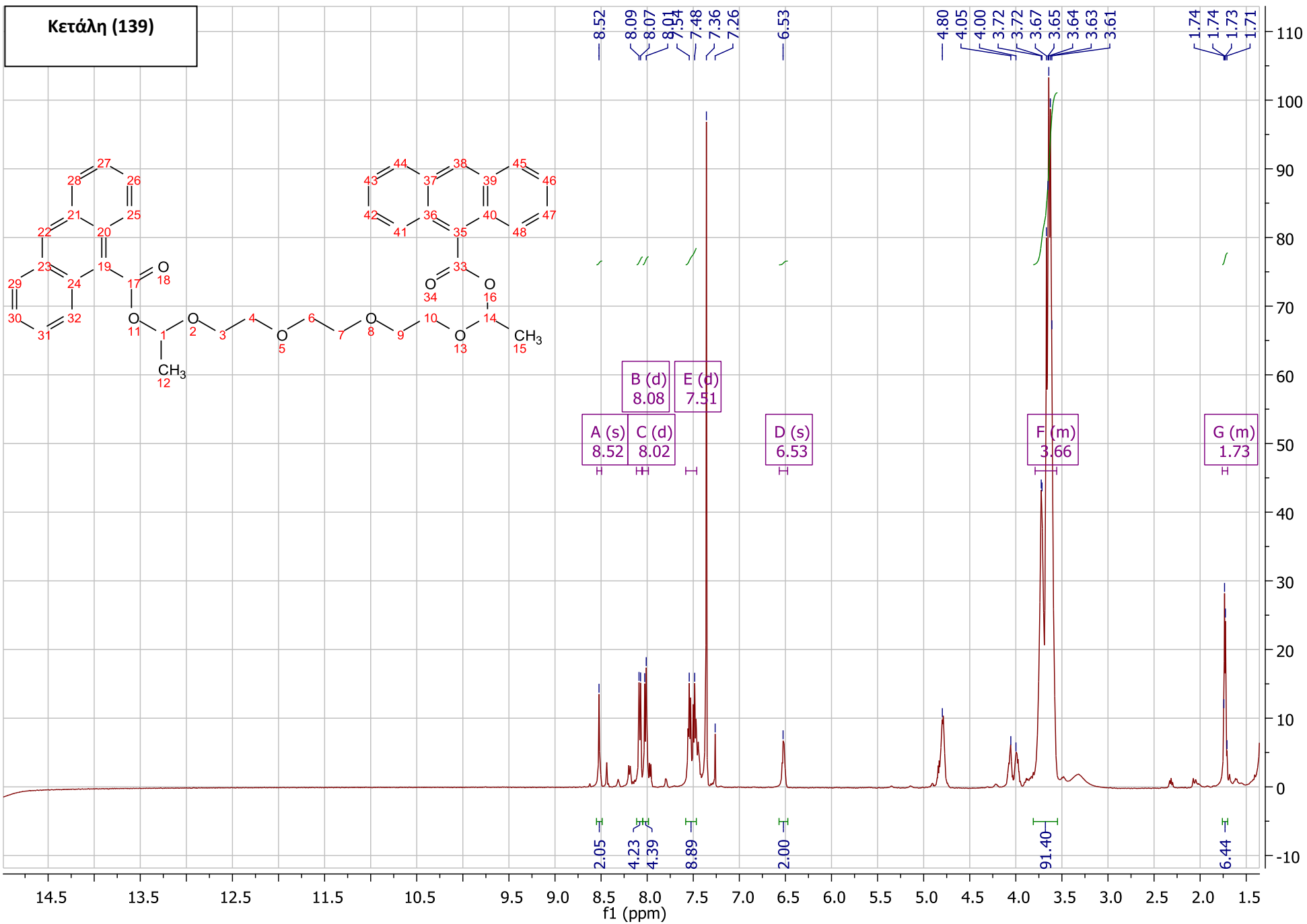
Κετόλη (136)



Κετόλη (137)



Κετόλη (139)



Κετόλη (140)

