

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

Σύνθεση νέων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών με δομική μονάδα 1*H*-ιμιδαζολίου και *N,N,N΄*-τριάρυλο-ουριών με δομική μονάδα γουανίνης

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΠΟΥΚΟΒΙΝΑΣ ΘΕΟΦΑΝΗΣ
Χημικός

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2026
ΙΩΑΝΝΙΝΑ



UNIVERSITY OF IOANNINA
SCHOOL OF SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY
LABORATORY OF ORGANIC CHEMISTRY

Synthesis of novel 1H-imidazole-based *N,N´*-diaryl-ureas and guanine-based *N,N,N´*-triaryl-ureas

MASTER OF SCIENCES THESIS

BOUKOVINAS THEOFANIS
Chemist

NOVEMBER 2026

IOANNINA

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

(Απόφαση της υπ. αριθμ. 1171/09.09.2026 Γ.Σ. Τμήματος Χημείας)

Νικόλαος Καρούσης (Επιβλέπων), Επίκουρος Καθηγητής Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Γεώργιος Ρώτας, Επίκουρος Καθηγητής Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Μιχαήλ Σίσκος, Αφυπηρετήσας Καθηγητής, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τμήμα Χημείας,

Μπουκοβίνας, Θεοφάνης

© 2026 – Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος

University of Ioannina, Department of Chemistry,

Boukovinas, Theofanis

© 2026 – All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ουρία αποτελεί ένα ευρέως διαδεδομένο λειτουργικό δομικό στοιχείο στην συνθετική και φαρμακευτική χημεία λόγω των ποικίλων φαρμακοκινητικών και φυσικοχημικών ιδιοτήτων που εμφανίζουν τα δομικά ανάλογα που την περιέχουν. Μέχρι σήμερα έχει εγκριθεί μία μεγάλη σειρά από φαρμακευτικά μόρια τα οποία αποτελούνται από άρυλο υποκατεστημένες ουρίες και παρουσιάζουν πολλαπλές βιολογικές δράσεις, όπως αντικαρκινικές, αντιαιμοπεταλιακές, αντιδιαβητικές, αντιπαρασιτικές, αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύνθεση μιας σειράς από νέα ανάλογα *N,N΄*-διάρυλο-ουριών με δομική μονάδα *1H*-ιμιδαζολίου και *N,N,N΄*-τριάρυλο-ουριών με δομική μονάδα γουανίνης, μέσα από αντιδράσεις σύζευξης μεταξύ άρυλο ισοκυανικών εστέρων με τις αντίστοιχες αμίνες. Τόσο το ιμιδαζόλιο όσο και η γουανίνη αποτελούν θεμελιώδεις φαρμακοφόρους δακτυλίους με εκτενή βιολογική δραστικότητα και φαρμακευτικές εφαρμογές, καθώς απαντώνται σε διάφορα βιολογικά συστήματα όπως τα ένζυμα και τις βάσεις του DNA.

Η πρώτη σειρά αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών συντέθηκε ξεκινώντας από την ένωση 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη. Αρχικά, γίνεται η πυρηνόφιλη προσβολή του ιμιδαζολίου πάνω στην 4-βρωμονιτροακετοφαινόνη, με αποτέλεσμα τη σύνθεση της αντίστοιχης νίτρο-ένωσης. Έπειτα, ακολουθεί αναγωγή της νίτρο-ομάδας προς την αντίστοιχη αμίνη. Τέλος, λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός της ουρίας μετά την αντίδραση της αμίνης με άρυλο-ισοκυανικούς εστέρες. Με αυτό το τρόπο πραγματοποιήθηκε η σύνθεση 8 νέων αναλόγων διάρυλο-ουριών, τα οποία φέρουν δομική ομάδα ιμιδαζολίου σε αποδόσεις 33-63%. Η δεύτερη ομάδα αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών αποτελεί επέκταση των προηγούμενων αναλόγων διάρυλο-ουριών κατά έναν υποκατεστημένο δακτύλιο, μέσα από μια αντίδραση Suzuki μεταξύ της 1-(4-(2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρίας και μιας σειράς από άρυλο υποκατεστημένα βορονικά οξέα. Ως αποτέλεσμα, συντέθηκαν 5 νέα παράγωγα *N,N΄*-διάρυλο-ουριών οι οποίες φέρουν δακτύλιο 1*H*-ιμιδαζολίου, σε αποδόσεις 5-52%.

Τέλος, οι νέες *N,N,N΄*-τριάρυλο-ουρίες με δομική μονάδα γουανίνης συντέθηκαν ξεκινώντας από την 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη και την 4-μορφολινοφαινυλο-ανιλίνη. Το αρχικό βήμα της αντίδρασης περιλαμβάνει την σύζευξη του πουρινικού δακτυλίου με την μορφολινοφαίνυλο ανιλίνη, η οποία οδηγεί στην σύνθεση της ενδιάμεσης διαμίνης. Ακολούθως, μέσω αντίδρασης σύζευξης μεταξύ της ενδιάμεσης δευτεροταγούς αμίνης και μιας σειράς από άρυλο ισοκυανικούς εστέρες προέκυψαν 8 νέα ανάλογα *N,N,N΄*-τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών σε αποδόσεις 9-56%.

Η δραστικότητα των νέων ενώσεων ως αναστολείς του υποδοχέα P_2Y_1 εξετάστηκε μέσα από θεωρητικές μελέτες. Τα αποτελέσματα των θεωρητικών μελετών έδειξαν ότι όλες οι ενώσεις προσδένονται ισχυρά σε αλλοστερική θέση του υποδοχέα. Μάλιστα, οι τρι-υποκατεστημένες ουρίες με βάση τη γουανίνη έδειξαν τη μεγαλύτερη δραστικότητα, και ειδικότερα η ένωση **232** (βλ. σελίδα 130). Ωστόσο, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν *in vitro* βιολογικές μελέτες ώστε να επιβεβαιωθεί η βιολογική δραστικότητα των νέων ενώσεων ως πιθανά αντιθρομβωτικά φάρμακα.

ABSTRACT

The urea bond poses a widely functional and prevalent structural motif in synthetic and medicinal chemistry, due to its diverse pharmacokinetic and physicochemical properties of the structural analogues that can be synthesized from it. An unlimited range of pharmaceutical molecules composed of aryl-substituted ureas with multiple biological activities—such as anticancer, antiplatelet, antidiabetic, antiparasitic, antimicrobial, and anti-inflammatory activities—is commercially available. The aim of the present diploma thesis is the synthesis of a series of novel *N,N′*-diaryl urea analogues bearing a *1H*-imidazole moiety, and *N,N,N′*-triaryl urea analogues bearing a guanine structural unit, through coupling reactions between aryl isocyanate esters and the corresponding amines. Both imidazole and guanine constitute fundamental pharmacophoric rings with extensive biological activity and pharmaceutical applications, as they are found in various biological systems such as enzymes and DNA bases.

The first series of *N,N′*-diaryl urea analogues was synthesized starting from the compound 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-one. Initially, nucleophilic attack of imidazole onto 4-bromonitroacetophenone was carried out, yielding the corresponding nitro compound. This was followed by reduction of the nitro group to produce the amine. Finally, the urea formation took place using a series of substituted aryl isocyanate esters. In this manner, 8 new diaryl urea analogues bearing an imidazole structural group were synthesized, in yields of 33–63%. The second group of *N,N′*-diaryl urea analogues sets an extension of the previous diaryl urea analogues by an additional substituted ring, through a Suzuki reaction between 1-(4-(2-(*1H*-imidazol-1-yl)acetyl)phenyl)-3-(4-bromophenyl)urea and a series of aryl substituted boronic acids. As a result, 5 new *N,N′*-diaryl urea compounds bearing a *1H*-imidazole ring were synthesized, in yields of 5–52%. Finally, the third series was synthesized starting from 2-amino-6-chloropurine and 4-morpholinophenylaniline. The initial step of the reaction involved coupling of the purine ring with the morpholinophenyl aniline, leading to the synthesis of the intermediate diamine. Subsequently, through the classical coupling reaction between the secondary amine of the intermediate diamine and a series of aryl isocyanate esters, 8 new *N,N,N′*-triaryl-substituted urea analogues were obtained, in yields of 9–56%.

In conclusion, the biological activity of the new compounds was evaluated through theoretical studies as inhibitors of the P_2Y_1 receptor. The results of these studies showed that all compounds bind strongly to the allosteric site of the receptor. Notably, the guanine-based tri-substituted ureas showed the highest activity, and in particular compound **232** (see page 130). Further biological studies may demonstrate the biological activity of the new compounds as potential antithrombotic drugs.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε την περίοδο Ιανουάριος 2025-Οκτώβριος 2026 στο Εργαστήριο Οργανικής Σύνθεσης, του τομέα Οργανικής Χημείας και Βιοχημείας, του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στην κατεύθυνση ΙΙΙ, "Συνθετική Χημεία, Βιοχημεία – Βιοδραστικές ενώσεις" , υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή κ. Καρούση Νικολάου. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον επιβλέποντα καθηγητή μου, τον κ. Καρούση για όλη τη στήριξη και τη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας. Πρόκειται για έναν εξαιρετικό, φιλόδοξο και εργατικό άνθρωπο, ο οποίος ήταν συνεχώς δίπλα μου σε όλη τη πορεία της διπλωματικής μου έρευνας. Τον ευχαριστώ επίσης για όλα όσα μου έμαθε, τις συμβουλές που μου έδωσε καθώς και το πολύτιμο χρόνο που αφιέρωσε για εμένα, εντός και εκτός του εργαστηρίου. Ωστόσο, το μεγαλύτερο αγαθό που έλαβα από το κύριο Καρούση είναι το να πιστεύεις στον εαυτό σου και στις δυνάμεις σου. Δίπλα του έμαθα ότι η αυτοπεποίθηση είναι το μεγαλύτερο εργαλείο και εφόδιο που χρειάζεται κανείς για τη πραγματοποίηση όλων των ονείρων του. Μέσα σε αυτά τα δύο χρόνια, λοιπόν, είχα τη τύχη να συναναστραφώ με έναν αξιοθαύμαστο επιστήμονα, και φίλο, ο οποίος ήταν παρών σε όλες τις καλές και δύσκολες στιγμές. Οι λέξεις είναι φτωχές και το μέσο ψυχρό για να αποτυπωθεί το μεγαλείο αυτού του ανθρώπου

Επιτρέψτε μου να αφιερώσω μερικές ακόμα ξεχωριστές παραγράφους σε όλους τους συναδέλφους μου, με τους οποίους περνούσαμε ατελείωτες ώρες χαράς και λύπης μέσα στο εργαστήριο.

Ειδικότερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω με όλη μου τη καρδιά τη φίλη, συνάδελφο, συνεργάτιδα και συνοδοιπόρο σε αυτό το μακρύ ταξίδι, την Ευαγγελία Τούφα. Με την Ευαγγελία μοιραστήκαμε τη κοινή εμπειρία του «Άλλη μια μέρα είναι μια καινούρια μέρα μέσα στο εργαστήριο», όπως συνηθίζαμε να λέμε κάθε μέρα. Μέσα από τη καρδιά μου την ευχαριστώ βαθιά για την άψογη συνεργασία που είχαμε, τον ευχάριστο χρόνο που περάσαμε μαζί καθώς και για την αδιάκοπη στήριξη και βοήθεια που μου παρείχε σε όλο το διάστημα. Εύχομαι ευτυχία, απέραντη αγάπη, καλή σταδιοδρομία και καλή επιτυχία στη μετέπειτα ζωή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Σταύρο Πανάρετο και Αργυρώ Δερμεντζή για την ευχάριστη συνεργασία και το όμορφο κλίμα που φέρανε μέσα στο εργαστήριο. Παρ 'ότι ήταν οι πιο πρόσφατες «προσθήκες» μέσα στο εργαστήριο, καταφέρανε να εγκλιματιστούνε ταχύτατα και να συμβάλλουν καθοριστικά, ο καθένας με το δικό του μοναδικό τρόπο, στη διαμόρφωση και στην εξέλιξη του εργαστηρίου. Μέσα σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα, καταφέραμε να χτίσουμε μια πανίσχυρη ομάδα μέσα στο εργαστήριο, την οποία σπανίως συναντούμε πλέον. Το ήθος τους, η αλήθεια τους και το όραμά τους είναι αυτό που έπαιξε ουσιαστικό ρόλο στην επίτευξη αυτού του μοναδικού συναισθήματος. Από καρδιάς μου, εύχομαι καλή συνέχεια και καλή επιτυχία στις μετέπειτα σπουδές τους.

Φυσικά, ευχαριστώ ιδιαιτέρως τη διδακτορική φοιτήτρια Ήρα Σδούκου η οποία ήταν δίπλα μου στις αρχές και σε όλη τη δυσκολία που αντιμετώπισα κατά την έναρξη της διπλωματικής μου έρευνας. Με την Ήρα μας συνδέει γνωριμία αρκετών ετών, μιας και βρισκόταν στο ερευνητικό εργαστήριο του αείμνηστου Σκομπρίδη Κωνσταντίνου† με τον οποίο είχα τη τιμή να εκπονήσω τη πτυχιακή μου εργασία. Η Ήρα, πάντα πρόσχαρη, ευγενική και χαμογελαστή, έφερνε μια νότα ηρεμίας και γαλήνης μέσα στο εργαστήριο. Με τις γνώσεις τις και την εμπειρία της πάνω στο αντικείμενο, παρείχε καταλυτική και ανιδιοτελή υποστήριξη όλα αυτά τα χρόνια της άψογης συνεργασίας μας, και την ευγνωμονώ για αυτό.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Σίσκο Μιχαήλ και τον κύριο Ρώτα Γεώργιο, καθηγητές της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τις πολύτιμες συμβουλές και τον χρόνο που αφιέρωσαν για να με υποστηρίξουν κατά την διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήταν παράλειψή μου να μην πω ευχαριστώ στον άνθρωπο που με έφερε στον κόσμο, τη μητέρα μου Λαμπρινή, η οποία από μικρή ηλικία πάλεψε για να με μεγαλώσει, και να με «πλάσει» ως τον άνθρωπο που κατάφερα να γίνω, σήμερα. Νιώθω υπερήφανος για αυτήν, για όλες τις δυσκολίες που κατάφερε να υπερκεράσει, για το θάρρος της και το τεράστιο ψυχικό «εκτόπισμα» που διαθέτει. Η μητέρα μου δεν έλειψε λεπτό από το πλάι μου, και υπήρξε ακέραιος φρουρός και σε εμένα και στην αδερφή μου, τη Δήμητρα. Της χρωστάω τη ζωή μου, την οποία της αφιερώνω. Ζητάω συγχώρεση που αναγκάστηκα να αξιοποιήσω ένα απρόσωπο ή «ξύλινο» μέσο για να περιγράψω ένα μαγικό συναίσθημα.

"All that glitters may not be gold, but at least it contains free electrons.", John Desmond Baernal, 1901-1971

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνεται στην οικογένειά μου και στους αγαπημένους μου ανθρώπους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη

Abstract

Ευχαριστίες

1. Εισαγωγικές πληροφορίες για την ουρία 1

1.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της ουρίας 1

1.1.1. Κρυσταλλική δομή της ουρίας 1

1.1.2. Σταθερότητα των δεσμών της ουρίας 3

1.1.3. Ικανότητα των ουριών να σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου 5

1.2. Η χημεία των άρυλο υποκατεστημένων ουριών 6

1.2.1. Γεωμετρική ευελιξία των υποκατεστημένων ουριών 7

1.2.2. Η ικανότητα των άρυλο υποκατεστημένων ουριών να σχηματίζουν ενδομοριακές δομές μέσω δεσμών υδρογόνου 9

1.2.3. Η ικανότητα των άρυλο υποκατεστημένων ουριών να σχηματίζουν υπερμοριακές δομές 11

2. Βιολογική δράση των άρυλο υποκατεστημένων ουριών 13

2.1. Αλληλεπιδράσεις των άρυλο υποκατεστημένων ουριών με διάφορες πρωτεΐνες-υποδοχείς 19

2.2. Φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν δεσμό ουρίας 23

3. Φαρμακοφόροι δακτύλιοι 26

3.1. Το ιμιδαζόλιο ως φαρμακοφόρος δακτύλιος 26

3.1.1. Δομή και αρωματικότητα ιμιδαζολίου 26

3.1.2. Φυσικοχημικές ιδιότητες ιμιδαζολίου 27

3.1.3. Χημικές ιδιότητες ιμιδαζολίου 27

3.1.4. Βιολογικός ρόλος και εφαρμογές ιμιδαζολίου 28

3.2. Η γουανίνη ως φαρμακοφόρος δακτύλιος 30

3.2.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της γουανίνης 30

3.2.2. Δεσμοί υδρογόνου στο μόριο της γουανίνης 31

3.2.3. Βιολογική δράση ενώσεων που φέρουν μονάδα γουανίνης 34

3.3. Η μορφολίνη ως φαρμακοφόρος δακτύλιος 36

3.3.1. Ιδιότητες της μορφολίνης 36

3.3.2. Βιολογικές εφαρμογές μορφολίνης 37

3.3.3. Φαρμακευτικά σκευάσματα που φέρουν δακτύλιο μορφολίνης 38

4. Μέθοδοι σύνθεσης άρυλο υποκατεστημένων ουριών 40

4.1. Σύνθεση διάρυλο ουριών με τη χρήση άρυλο ισοκυανικών εστέρων 40

4.2. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών ξεκινώντας από άρυλο ισοκυανικούς εστέρες, μέσω μεταθέσεων Hofmann, Curtius και Lossen 42

4.3. Σύνθεση δι- και τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω σύνθεσης άρυλο ισοκυανικών εστέρων in situ, με τη χρήση του φωσγενίου και παράγωγα αυτού 50

4.4. Σύνθεση *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένων ουριών με τη χρήση του 1,1′-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (CDI) 57

4.5. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση της μεθόδου της διοξαζονόλης 58

4.6. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση καταλυτών 59
4.6.1. Σύνθεση *N,N'*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη παλλαδίου 59
4.6.2. Σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη ρουθήνιο 65
4.6.3. Σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη κοβαλτίου 67
4.6.4. Σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη χαλκό 67
4.6.5. Σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη σιδήρου 69
4.6.6. Σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση ζεολιθικού καταλύτη 71
4.7. Άλλες μέθοδοι σύνθεσης άρυλο υποκατεστημένων ουριών 72
4.7.1. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω αναγωγικής καρβονυλίωσης νίτρο-ενώσεων με θείο 72
4.7.2. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών με καταλύτη σελήνιο 73
4.7.3. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω άρυλο-οξιμών 74
5. Αντίδραση Suzuki-Miyaura και εφαρμογή στη σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών 75
5.1. Καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki 76
5.2. Εφαρμογές της αντίδρασης Suzuki στη σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών 78
Σκοπός 82
6. Συζήτηση-Αποτελέσματα 84
6.1. Πορεία σύνθεσης 9 νέων παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **201-209** με υποκαταστάτη το δακτύλιο του *1H*-ιμιδαζολίου **50**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188** 84
6.2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί των αντιδράσεων για τη σύνθεση νέων παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **201-208** με υποκαταστάτη το δακτύλιο του *1H*-ιμιδαζολίου **50**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188** 100
6.2.1. Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** 103
6.2.2. Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191** 104
6.2.3. Μηχανισμός σύνθεσης των διάρυλο-ουριών **201-208** 105
6.2.4. Μηχανισμός σύνθεσης των διμερών παραπροϊόντων ουρίας **214** 105
6.3. Αντιδράσεις της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο)ουρίας **205** με άρυλο-βορονικά οξέα 107
6.4. Προτεινόμενος μηχανισμός εφαρμογής της αντίδρασης Suzuki στην 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρία **205** 114
6.5. Προσπάθεια σύνθεσης νέων παραγώγων *N,N,N΄*-τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών, ξεκινώντας από την 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη **33** και την 4-μορφολινοφαινυλο ανιλίνη **34** 115
6.6. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για τη σύνθεση νέων παραγώγων *N,N,N΄*-τριαρυλο υποκατεστημένων ουριών **230-237** 124

6.7. Προσπάθεια σύνθεσης νέων παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **243** με υποκαταστάτη το δακτύλιο της γουανίνης **226**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188** 126

6.8. Προσπάθεια σύνθεσης νέων παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **250**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη **244** και την p-μεθόξυ ανιλίνη **245**, με *N*-υποκατάσταση κιναζολίνης **247** 127

6.9. Θεωρητικές μελέτες μοριακής πρόσδεσης (docking) των νέων αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών με δομική μονάδα *1H*-ιμιδαζολίου και *N,N,N΄*-τριάρυλο-ουριών με δομική μονάδα γουανίνης στον υποδοχέα P_2Y_1 129

7. Πειραματικό μέρος 135

7.1. Αντιδράσεις σύνθεσης 8 παραγώγων *N,N*-διάρυλο ουριών με υποκαταστάτη το δακτύλιο του *1H*-ιμιδαζολίου, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη 136

7.1.1. Σύνθεση της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** 136

7.1.2. Σύνθεση της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191** 138

7.1.3. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-φαινυλο ουρίας **201** 140

7.1.4. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-χλωροφαινυλο) ουρίας **202** 142

7.1.5. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(3-χλωροφαινυλο) ουρίας **203** 144

7.1.6. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο) ουρίας **204** 146

7.1.7. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρίας **205** 148

7.1.8. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-φθοροφαινυλο) ουρίας **206** 150

7.1.9. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο) ουρίας **207** 152

7.1.10. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-κυανοφαινυλο) ουρίας **208** 156

7.2. Αντιδράσεις σύνθεσης 5 παραγώγων *N,N*-διάρυλο ουριών με υποκαταστάτη το δακτύλιο του *1H*-ιμιδαζολίου, και επιμήκυνση του μορίου με αντίδραση Suzuki, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη 158

7.2.1. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** 158

7.2.2. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(3'-κυανο-4΄-φθορο)-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **221** 162

7.2.3. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-φθορο-5΄-νιτρο)-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **222** 164

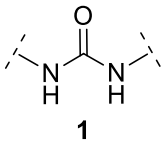
7.2.4. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(3'-τριφθορομεθυλο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **223** 166

7.2.5. Σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(3'-κυανο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **224** 168

7.3. Αντιδράσεις σύνθεσης 8 παραγώγων *N,N,N΄*-τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών, ξεκινώντας από την 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη και την 4-μορφολινοφαινυλο-ανιλίνη 170
7.3.1. Σύνθεση της N^6-(4-μορφολινοφαινυλο)-*7H*-πουρινο-2,6-διαμίνης **228** 170
7.3.2. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(3-χλωροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **230** 172
7.3.3. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **231** 174
7.3.4. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **232** 176
7.3.5. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(4-χλωροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **233** 178
7.3.6. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(4-φθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **234** 180
7.3.7. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **235** 184
7.3.8. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(4-κυανοοφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **236** 186
7.3.9. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-((3-τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **237** 188
8. Βιβλιογραφία 190

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1
ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΑ

Η δομική μονάδα της ουρίας **1** (Εικόνα 1) είναι μια ευρέως διαδεδομένη δομική μονάδα στην οργανική και φαρμακευτική χημεία και αποτελείται από ένα καρβονύλιο και δυο άμινο-ομάδες, οι οποίες είναι συχνά υποκατεστημένες με διάφορες λειτουργικές ομάδες.



1

[Εικόνα 1]. Η δομική μονάδα της ουρίας

Η ονομασία της προέρχεται από την απλούστερη οργανική ένωση που μπορεί να σχηματιστεί, αν οι υποκαταστάτες στις ακραίες θέσεις των άμινο-ομάδων είναι το υδρογόνο. Η ένωση αυτή ονομάζεται επίσης καρβαμίδιο και έχει συντακτικό τύπο $CO(NH_2)_2$. Ανακαλύφθηκε και απομονώθηκε με ανακρυστάλλωση από τα ανθρώπινα ούρα για πρώτη φορά από τον Δανό επιστήμονα Herman Boerhaave το 1727 και έπειτα από τον Γάλλο H.M. Rouelle το 1773[1]. Πρόκειται για ένα άχρωμο, άοσμο και άγευστο κρυσταλλικό στερεό.

Η ουρία παίζει καίριο βιολογικό ρόλο στο μεταβολισμό του αζώτου στους ζωντανούς οργανισμούς, μέσα από το κύκλο της ουρίας στο ήπαρ. Κατά την αποικοδόμηση των αμινοξέων στον οργανισμό, η περίσσεια του αζώτου μετατρέπεται σε αμμωνία η οποία είναι τοξική για τον οργανισμό. Έτσι, μέσα από το κύκλο της ουρίας, η αμμωνία μετατρέπεται στη μη τοξική ουρία, η οποία εν τέλεια απεκκρίνεται από τα ούρα[2].

Εργαστηριακά, η ουρία συντέθηκε πρώτη φορά από τον Γερμανό Friedrich Wöhler[3] το 1828 κατά τη κατεργασία του ισοκυανικού αργύρου με το χλωριούχο αμμώνιο, προς σχηματισμό του κυανικού αμμωνίου. Ακολούθησε θερμική αποικοδόμηση του κυανικού αμμωνίου σε αμμωνία και ισοκυανικό οξύ τα οποία στη συνέχεια μεταπίπτουν προς το σχηματισμό κρυσταλλικής ουρίας (Σχήμα 1β).

$$Ag(NCO) + NH_4Cl \rightarrow NH_4(OCN) + AgCl$$

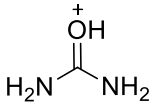
$$NH_4(OCN) \xrightarrow{\Delta} NH_3 + HOCN \rightleftharpoons (NH_2)_2CO$$

[Σχήμα 1]. Αντιδράσεις αρχικής σύνθεσης ουρίας

Πλέον η ουρία αποτελεί ένα σημαντικό προϊόν της πετροχημικής βιομηχανίας και τεράστιο τμήμα της παγκόσμιας βιομηχανικής παραγωγής, μιας και παράγονται τουλάχιστον 100 εκατομμύρια τόνοι κάθε χρόνο. Χρησιμοποιείται σε πολλούς διαφορετικούς τομείς με ευρύ φάσμα εφαρμογών[4]. Αποτελεί βασικό συστατικό τόσο στην παραγωγή λιπασμάτων όσο και στη σύνθεση εκρηκτικών, ενώ βρίσκει χρήση και στη διατροφή των ζώων μέσω ζωοτροφών. Στον φαρμακευτικό κλάδο αξιοποιείται σε διουρητικά σκευάσματα, σε προϊόντα για τοπική εφαρμογή στο δέρμα, αλλά και ως βοηθητική ουσία που ενισχύει τη μεταφορά φαρμάκων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Παράλληλα, παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες εργαστηριακές διαδικασίες καθώς και σε ιατρικές τεχνικές[5]. Η κύρια βιομηχανική μέθοδος σύνθεσής της περιλαμβάνει την αντίδραση της αμμωνίας με το διοξείδιο του άνθρακα σε αντιδραστήρα υψηλής πίεσης και θερμοκρασίας, σύμφωνα με τη τεχνολογία που εισήγαγε η Ολλανδική εταιρία Stamicarbon.[6]

1.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της ουρίας.

Η ουρία[5] είναι ένα μικρό, πολικό μόριο, με μοριακό βάρος 60.06 g/mol, και σημείο τήξης το οποίο κυμαίνεται από 133 μέχρι 135 °C. Είναι ευδιάλυτη στο νερό λόγω των εκτενών διαμοριακών δεσμών υδρογόνου που μπορεί να σχηματίσει. Είναι ασθενής βάση, με $pK_b = 13.9$ και με κατεργασία με οξύ σχηματίζει το κατιόν του ουρωνίου **2** (uronium cation) (Εικόνα 1.1) με πρωτονίωση του καρβονυλικού οξυγόνου. Διαθέτει από ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων σε κάθε άτομο αζώτου και δυο ασύζευκτα ζεύγη ηλεκτρονίων στο καρβονυλικό οξυγόνο, τα οποία μπορούν να συμμετέχουν σε διάφορες αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης. Στο νερό, οι αμινο-ομάδες υφίστανται αργή υποκατάσταση από μόρια νερού, με αποτέλεσμα την παραγωγή αμμωνίας, αμμωνιακών ιόντων ή διττανθρακικών ιόντων.



2

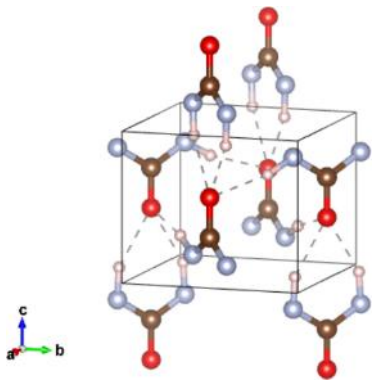
[Εικόνα 1.1]. Κατιόν ουρωνίου

1.1.1. Κρυσταλλική δομή της ουρίας

Το μόριο της ουρίας, στη στερεά κατάσταση, είναι γραμμικό και ανισοτροπικό[7], με μια χαρακτηριστική δομή «ομπρέλας», λόγω του sp^2 υβριδισμού των τροχιακών των ατόμων του αζώτου. Ο άνθρακας του καρβονυλίου υιοθετεί επίσης sp^2 υβριδισμό και ο δεσμός C-N έχει χαρακτήρα διπλού δεσμού, λόγω των δομών συντονισμού που μπορούν να σχηματιστούν στο μόριο. Δεδομένα ακτίνων-Χ για τη δομή της *N,N′*-(διφαινυλο)-*N,N′*-(διαιθυλο)ουρίας αποκάλυψαν ότι τα δύο άτομα αζώτου της ουρίας υιοθετούν μια γεωμετρία μεταξύ τριγωνικής και τετραεδρικής. Οι αμιδικές ομάδες εμφανίζουν μια μη επίπεδη παραμόρφωση περίπου 30° με μήκη δεσμών των αμιδικών C–N να είναι ίσα με 1,37 Å. [8] Αντίθετα, στην αέρια κατάσταση ή σε υδατικά διαλύματα, το μόριο είναι μη γραμμικό και υιοθετεί C_2 συμμετρία όπου οι δεσμοί

C–N–H και H–N–H έχουν γωνία η οποία είναι περίπου 118° και ομοιάζει μια κατάσταση ενδιάμεση της τριγωνικής και τετράεδρης γωνίας.

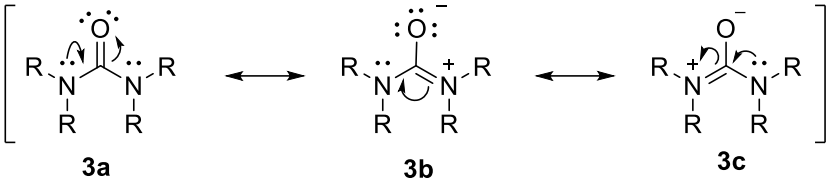
Η ουρία έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει μέχρι 6 διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου όπου το οξυγόνο δρα ως δότης και τα υδρογόνα ως δέκτες ηλεκτρονιακής πυκνότητας. Εμφανίζεται στη φύση με τη μορφή διμερών τα οποία σταθεροποιούνται μέσω 2 δεσμών υδρογόνου μεταξύ του καρβονυλικού οξυγόνου του πρώτου μονομερούς και των δυο υδρογόνων του δεύτερου μονομερούς. Η κρυσταλλική δομή της ουρίας (Εικόνα 1.1.1) συγκροτείται όταν τα διμερή αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους μέσω διαμοριακών δεσμών υδρογόνου, σχηματίζοντας ένα ενιαίο σύμπλοκο ή μια υπερμοριακή δομή. Ως αποτέλεσμα, δημιουργούνται κάποιες «μπάντες» όπου τα διμερή διατάσσονται αντιπαράλληλα, και ευθυγραμμίζονται με βάση τους δεσμούς υδρογόνου σε μια δομή «κεφαλής-ουράς». Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.1.1, σχηματίζεται μια δομή όπου οι μπάντες είναι παράλληλες και κάθετες μεταξύ τους και τα μόρια προσανατολίζονται προς αντίθετες κατευθύνσεις. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει μια ανοιχτή δομή, όπου οι σχηματιζόμενες «κορδέλες» δημιουργούν σήραγγες με τετράγωνη διατομή. [7]



[Εικόνα 1.1.1]. Η κρυσταλλική δομή της ουρίας. Με τα γκρίζα διακεκομμένα βέλη απεικονίζονται οι δεσμοί υδρογόνου. (Αναπαραγωγή της Εικόνας 2 της αναφοράς 7).

1.1.2. Σταθερότητα των δεσμών της ουρίας.

Λόγω των δομών συντονισμού που εμφανίζονται στο μόριο, ο δεσμός C-N της ουρίας είναι πολύ ισχυρός. Παρατηρείται η μετατόπιση του ασύζευκτου ζεύγους ηλεκτρονίων του αζώτου προς τον καρβονυλικό άνθρακα η οποία επάγεται από τη ταυτόχρονη μετατόπιση ηλεκτρονιακής πυκνότητας προς το ηλεκτραρνητικό άτομο του οξυγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία 3 δομών συντονισμού **3a-c** (Σχήμα 1.1.2.1) στο μόριο και ταυτόχρονη ροή ηλεκτρονίων διαμέσου των σ δεσμών του μορίου, δημιουργώντας ένα ενεργοποιημένο υβρίδιο. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο λόγος που ο δεσμός C-N είναι πιο μικρός από ότι θα αναμενόταν οφείλεται στις δομές συντονισμού όπου διαφαίνεται πως ο δεσμός έχει χαρακτήρα διπλού δεσμού, σε ποσοστό 28%. Ενδεικτικά, παρόλο που ένας τυπικός απλός δεσμός C-N κυμαίνεται στη τάξη του 1.47 Å, ο δεσμός C-N στην ουρία εμφανίζεται γύρω στα 1.37 Å.

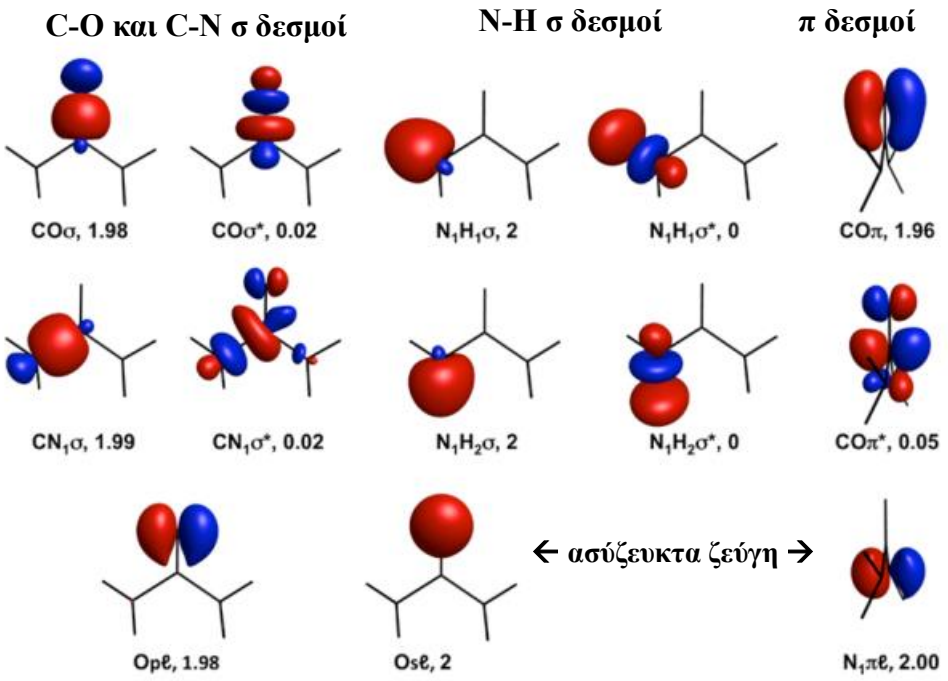


[Σχήμα.1.1.2.1]. Δομές συντονισμού υποκατεστημένων ουριών.

Σύμφωνα με τις θεωρητικές μελέτες που υλοποίησε η ομάδα των Aaron C. West, Michael W. Schmidt, Mark S. Gordon και Klaus Ruedenberg[9] στο τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου της Iowa, ΗΠΑ, όπου μελετήθηκαν τα κινητικά και δεσμικά φαινόμενα της ουρίας, βρέθηκε ότι η ουρία σταθεροποιείται με έντονα υπερσυζυγιακά φαινόμενα. Στο πλαίσιο της έρευνας αυτής, χαρτογραφήθηκαν όλα τα δεσμικά και αντιδεσμικά τροχιακά της ουρίας, σύμφωνα με τη κβαντική υπολογιστική μέθοδο ORMAS (Occupation Restricted Multiple Active Space), η οποία υπολογίζει τις κυματοσυναρτήσεις των τροχιακών και προσεγγίζει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα κάθε δεσμικού και αντιδεσμικού τροχιακού.

Για κάθε *σ* δεσμό C-O, C-N, and N-H, συμβολίζουμε αντίστοιχα τα δεσμικά και αντιδεσμικά τροχιακά ως εξής: COσ, COσ*, CNσ, CNσ*, NHσ, και NHσ*. Έχει βρεθεί ότι το NHσ* είναι το LUMO. Σύμφωνα με την Εικόνα 1.1.2.2, τα τροχιακά COσ* και CNσ* παρουσιάζουν τιμές ηλεκτρονιακής πυκνότητας ίση με 0.02 πράγμα που σημαίνει ότι συμβάλλουν στα συζυγιακά φαινόμενα. Επίσης από την εικόνα παρατηρείται ότι ενώ θα έπρεπε οι αλληλεπικαλύψεις των τροχιακών CNσ και CNσ* να ισούται με 2, στη συγκεκριμένη περίπτωση το άθροισμα ισούται με 2.01. Αυτό συμβαίνει διότι η τιμή για το CNσ είναι 1.99, και για το τροχιακό CNσ* είναι 0.02. Έτσι συμπεραίνουμε ότι υπάρχει μια περίσσεια 0.01 ηλεκτρονιακής πυκνότητας η οποία αποδίδεται σε υπερσυζυγιακά φαινόμενα μεταξύ των αντιδεσμικού τροχιακού του καρβονυλικού οξυγόνου και των δεσμικών τροχιακών των δεσμών C-N.

Split-απεντοπισμένα τροχιακά της ουρίας



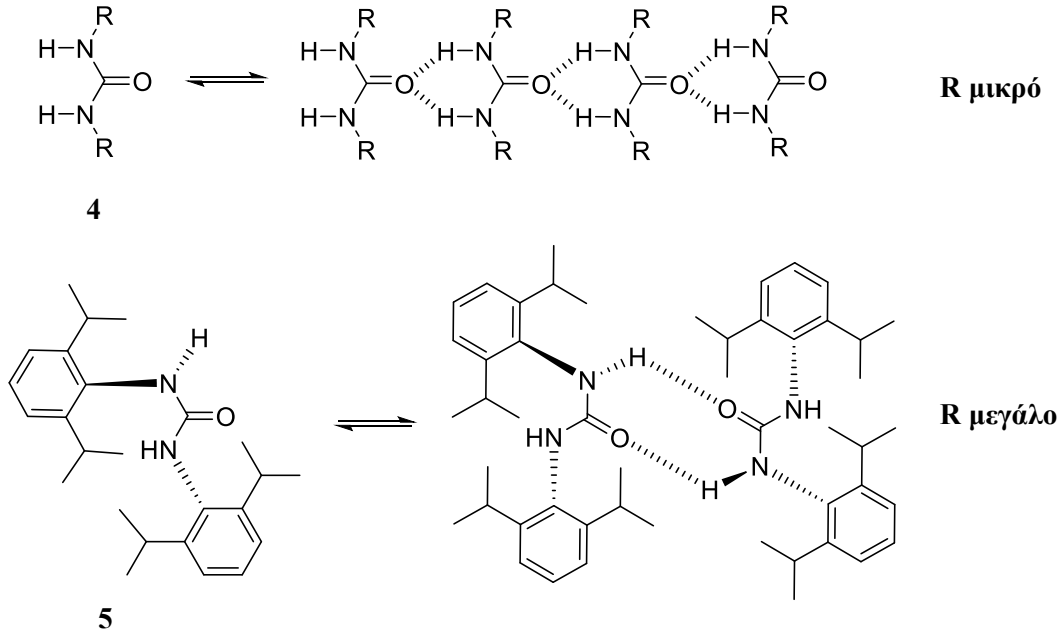
[Εικόνα .1.1.2.2]. Απεντοπισμένα τροχιακά με βάση τη μέθοδο ORMAS για την εύρεση των κυματοσυναρτήσεων για το μόριο της ουρίας. Οι τιμές κάτω από τα τροχιακά είναι ενδεικτικές της απεντοπισμένης ηλεκτρονιακής πυκνότητας για κάθε δεσμικό ή αντιδεσμικό τροχιακό, μετρημένη σε μονάδες (electron/bohr^3)$^{1/2}$. (Αναπαραγωγή της Εικόνας 5 της αναφοράς 9.

1.1.3. Ικανότητα των ουριών να σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου.

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, κάθε μόριο ουρίας στη στερεά κατάσταση έχει τη δυνατότητα να σχηματίζει κατά μέσο όρο μέχρι 6 διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου, οι οποίοι συγκροτούν μια τετραεδρική γεωμετρία. Ενδεικτικά, έχει τη δυνατότητα να σχηματίσει 4 δεσμούς υδρογόνου με το καρβονυλικό οξυγόνο, το οποίο είναι δότης 2 ζευγών ηλεκτρονίων (C=O---H-N). Επιπλέον, μπορεί να σχηματίσει άλλους 2 δεσμούς υδρογόνου διαμέσου των υδρογόνων που είναι συνδεδεμένα σε καθεμία από τις δυο άμινο-ομάδες, τα οποία δρουν ως δέκτες ηλεκτρονιακής πυκνότητας (N-H----O=C).

Φυσικά, ο αριθμός των διαμοριακών δεσμών υδρογόνου μεταβάλλεται ανάλογα το διαλύτη, τους υποκαταστάτες με τους οποίους είναι συνδεδεμένη η ουρία και την κατάσταση που βρίσκεται η ουρία. Για παράδειγμα, σε υδατικό διάλυμα, η ουρία έχει τη δυνατότητα να εισχωρεί μέσα στο πλέγμα που σχηματίζουν τα μόρια του νερού διασπώντας τους διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μόνο 4 δεσμών υδρογόνου. Πλέον, το οξυγόνο μπορεί να σχηματίσει 2 δεσμούς υδρογόνου, οι οποίοι είναι μικρότερου μήκους και επομένως πιο ισχυροί σε σχέση με τη στερεή κατάσταση. Ο λόγος είναι διότι στη στερεά κατάσταση, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του οξυγόνου μοιράζεται σε περισσότερα άτομα υδρογόνου με αποτέλεσμα ο σχηματιζόμενος δεσμός υδρογόνου να είναι ασθενέστερος και μεγαλύτερου μήκους[7]. Για το λόγο αυτό, γίνεται εύκολα αντιληπτό πως οι δεσμοί υδρογόνου

της ουρίας την καθιστούν μια λειτουργική δομική μονάδα η οποία μπορεί να δρα ταυτόχρονα και ως δέκτης και ως δότης δεσμών υδρογόνου. Τέλος, οι δεσμοί υδρογόνου μπορούν να επηρεαστούν με την ύπαρξη ογκωδών υποκαταστατών στο μόριο. Για παράδειγμα, στο Σχήμα 1.1.3, στη περίπτωση **5** λόγω των στερικών παρεμποδίσεων που προκαλεί η ύπαρξη των ισοπρόπυλο ομάδων στο μόριο, δεν είναι εφικτό να εκδηλωθούν όλοι οι δεσμοί υδρογόνου μεταξύ του καρβονυλικού οξυγόνου και το αμιδικών πρωτονίων, με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των διαμοριακών δεσμών.[8] Επομένως, αυτή η διττότητα προσδίδει μεγάλη δραστικότητα, υδατοδιαλυτότητα και ποικίλη βιοδραστικότητα στο μόριο της ουρίας, και στα παράγωγά της.



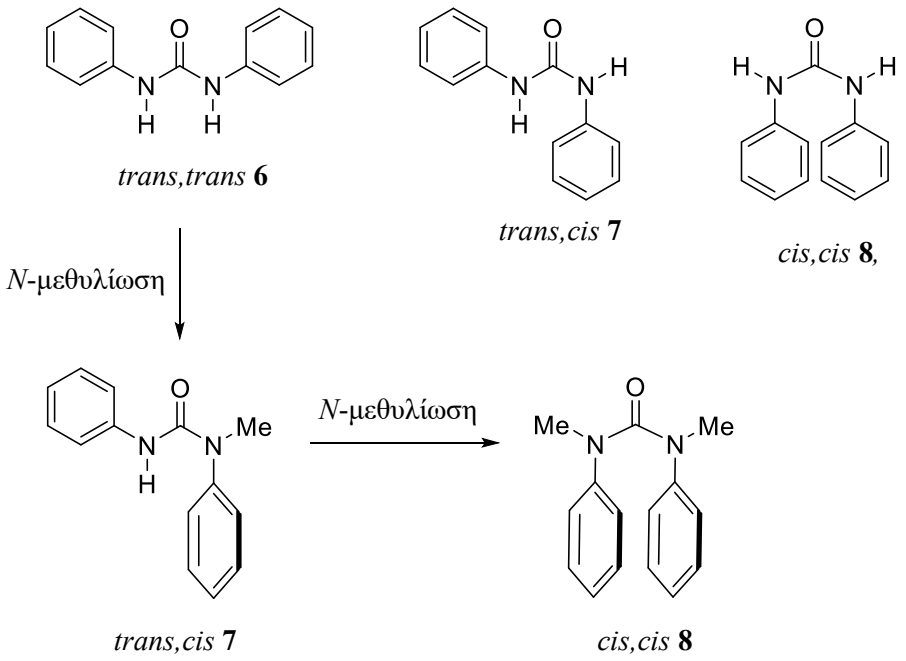
[Σχήμα 1.1.3]. Διαμοριακοί δεσμοί υδρογόνου σε παράγωγα ουρίας στη περίπτωση **4** που οι υποκαταστάτες είναι μικρού μοριακού βάρους, και στη περίπτωση **5** που οι υποκαταστάτες είναι ογκώδεις και προκαλούν στερικές παρεμποδίσεις.

1.2. Η χημεία των άρυλο υποκατεστημένων ουριών.

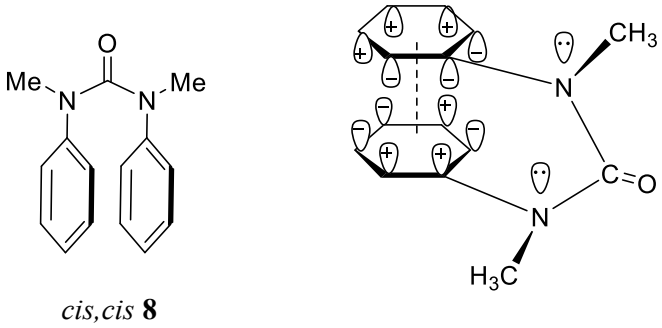
Οι χημικές ιδιότητες των άρυλο υποκατεστημένων ουριών επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη συμπεριφορά, τη λειτουργικότητα και τη βιοδραστικότητα των μορίων. Λόγω της υψηλής φαρμακολογικής τους αξίας, σε συνδυασμό με την επαμφοτερίζουσα δραστικότητά τους ως δότες και δέκτες ηλεκτρονιακής πυκνότητας, οι υποκατεστημένες άρυλο ουρίες καθίστανται κυρίαρχα φαρμακευτικά μόρια για τη στόχευση διάφορων πρωτεϊνών. Η παρουσία διάφορων λειτουργικών ομάδων στο μόριο της ουρίας παίζει καταλυτικό ρόλο στη διαλυτότητα, στη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών, στο μεταβολισμό και στην απορρόφηση των ουριών από τον οργανισμό. Επομένως, ανάλογα με τους υποκαταστάτες που φέρει η ουρία, μπορεί εύκολα να μεταβληθεί η δραστικότητα, η λιποφιλικότητα και η γεωμετρία του μορίου, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα στην εκδήλωση ποικιλόμορφων βιολογικών και μη λειτουργιών των άρυλο υποκατεστημένων ουριών.

1.2.1. Γεωμετρική ευελιξία των υποκατεστημένων ουριών.

Οι πιο απλές συμμετρικές διάρυλο υποκατεστημένες ουρίες είναι οι *N,N′*-(διφαινυλο)ουρίες, οι οποίες μπορούν να λάβουν 3 διαφορετικές διαμορφώσεις σε ισορροπία, σχηματίζοντας τρία πιθανά ισομερή ανάλογα με τη γεωμετρία που λαμβάνουν οι υποκαταστάτες στο χώρο (Σχήμα 1.2.1.1). Σε διάλυμα και στη στερεή κατάσταση, ευνοείται ενεργειακά η *trans, trans* **6** διαμόρφωση μεταξύ των δακτυλίων σε ποσοστό 99%. [10] Ωστόσο, με δυο διαδοχικές *N*-μεθυλιώσεις στα ελεύθερα άμινο άκρα της *N,N′*-(διφαινυλο)ουρίας ευνοείται τη μετάπτωση της δομής από την *trans,trans* διαμόρφωση **6** στην *cis*,*cis* διαμόρφωση **8**, η οποία σταθεροποιείται με αλληλεπιδράσεις *π*–*π* στοίβαξης (Εικόνα 1.2.1.1).

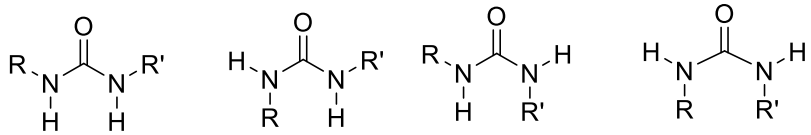


[Σχήμα.1.2.1.1]. Η διαδοχική *N*-μεθυλίωση των άμινο-ομάδων ως μια στρατηγική μεταβολής της δομής των διάρυλο ουριών στη *cis, cis* διαμόρφωση **8**.



[Εικόνα.1.2.1.1]. Σταθεροποίηση της *cis, cis* διαμόρφωσης **8** των διάρυλο-ουριών μέσω αλληλεπιδράσεων *π*-*π* στοίβαξης.

Αντίστοιχα, οι ασύμμετρα υποκατεστημένες ουρίες μπορούν να λάβουν 4 διακριτές πιθανές διαμορφώσεις (Εικόνα 1.2.1.2)

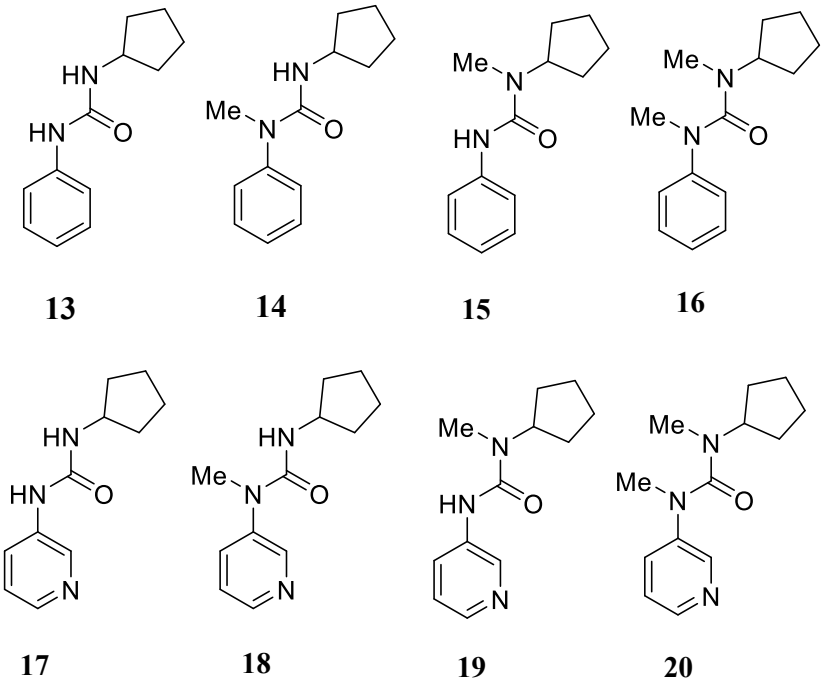


trans,trans **9** *cis,trans* **10** *trans,cis* **11** *cis,cis* **12**

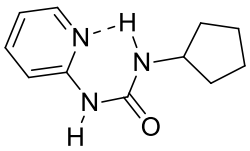
[Εικόνα 1.2.1.2]. Διαμορφώσεις ασύμμετρων ουριών.

Με σκοπό τη διερεύνηση των παραγόντων που οδηγούν στη διαμορφωτική μεταβολή των υποκατεστημένων ουριών κατά τη μεθυλίωση, η H. L. Stewart και οι συνεργάτες της[10] συνέθεσαν μια σειρά από 8 νέα παράγωγα ασύμμετρα υποκατεστημένων ουριών **13-20** (Εικόνα 1.2.1.3), οι οποίες στη μια πλευρά φέρουν έναν αρωματικό δακτύλιο, και στην άλλη πλευρά φέρουν μια ομάδα κυκλοπεντανίου. Στα πλαίσια της μελέτης, πραγματοποιήθηκαν DFT υπολογισμοί ημι-εμπειρικής φύσης (GFN2-xTB), αξιοποιήθηκαν μοντέλα μοριακής δυναμικής και πακέτα προσομοίωσης WT-MetaD και ακολούθησαν συνδυαστικές μελέτες NMR και κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ, τα οποία επιβεβαίωσαν τη διαμορφωτική μεταβολή που προκύπτει με τη διπλή *N*-μεθυλίωση των *N*-αλκυλο-*N′*-αρυλο-ουριών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι για τις μη-μεθυλιωμένες ουρίες όπως η ουρία **13** (Εικόνα 1.2.1.4), η διαμόρφωση *trans,trans* **9** και η *cis,trans* **10** είναι ίσης ενέργειας, εκτός αν υπάρχει άζωτο στους γειτονικούς υποκαταστάτες, όπως στη περίπτωση της ουρίας **14,** όπου ευνοείται η *cis,trans* διαμόρφωση **10**. Αυτό συμβαίνει διότι γίνεται εφικτός ο σχηματισμός ενός ενδομοριακού δεσμού υδρογόνου μεταξύ του παρακείμενου αμιδικού πρωτονίου και του αζώτου του πυριδίνης (Σχήμα 1.2.1.4). Ωστόσο, αν μεθυλιωθούν και τα δυο άζωτα, όπως στην περίπτωση των ουριών **19** και **20**, η δομή μεταπίπτει σε *cis,cis* διαμόρφωση **12** όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Συμπερασματικά φαίνεται ότι η κινητήριος δύναμη για τη διαμόρφωση που θα λάβουν οι υποκατεστημένες ουρίες είναι οι διαμοριακοί δεσμοί υδρογόνου οι οποίοι σταθεροποιούν το μόριο και μειώνουν την ενέργειά του. Ωστόσο, με μεθυλίωση και των δυο αζώτων της ουρίας, δεν είναι εφικτός ο σχηματισμός των δεσμών υδρογόνου, οπότε το μόριο αναγκάζεται να λάβει *cis,cis* διαμόρφωση **12** έτσι ώστε να σταθεροποιηθεί μέσω *π-π* αλληλεπιδράσεων. Επίσης, λόγω των στερικών παρεμποδίσεων που προκαλούν οι μεθυλο-ομάδες, παρατηρούνται φαινόμενα ατροποϊσομέρειας καθώς ο περιορισμός της περιστροφής του δεσμού C-N καθίσταται ελεγχόμενος και επιτρέπει στους αρωματικούς υποκαταστάτες να έρθουν κοντά και να λάβουν διαμόρφωση *cis, cis*.[11]



[Εικόνα 1.2.1.3]. Δομές 8 παραγώγων ασύμμετρων υποκατεστημένων ουριών **13-20**[10].

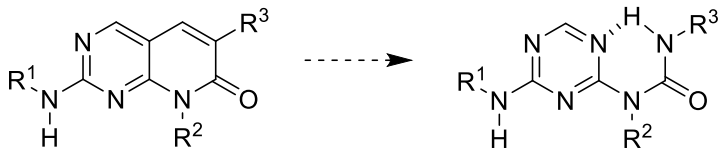


[Εικόνα 1.2.1.4]. Ο ενδομοριακός δεσμός υδρογόνου που παρατηρείται στην ένωση **14** αναγκάζει τη δομή να πάρει διαμόρφωση *cis,trans* **10**.

1.2.2. Η ικανότητα των άρυλο υποκατεστημένων ουριών να σχηματίζουν ενδομοριακές δομές μέσω δεσμών υδρογόνου.

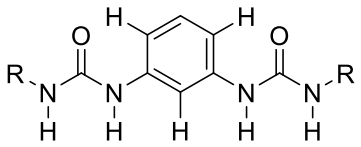
Εκτός από την ικανότητά τους να σχηματίζουν διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου, πολλές άρυλο υποκατεστημένες ουρίες έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν και ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου. Αυτή η ιδιότητα μπορεί να αξιοποιηθεί για την αύξηση της διαπερατότητας και της διαλυτότητας του μορίου, μέσω σχηματισμού μιας παροδικής δομής ή δομής «ψευδοδακτυλίου», η οποία αποδεικνύεται από μελέτες NMR και θεωρητικές μελέτες συνκρυστάλλων.[8] Αυτό επιτυγχάνεται με την εισαγωγή μιας λειτουργικής ομάδας ουρίας σε ένα μονοκυκλικό υπόστρωμα, που μιμείται μια δικυκλική δομή. Αντιπροσωπευτικές ενώσεις με αυτή την ικανότητα είναι οι 1,3,5 τριαζινυλο-ουρίες **21** (Εικόνα 1.2.2.1). Αυτό το μονοκυκλικό δομικό υπόστρωμα μπορεί να λειτουργήσει ως κατάλληλο βιοϊσομερές, λόγω της τάσης του να σχηματίζει ενδομοριακούς δεσμούς υδρογόνου, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του δικυκλικού αναλόγου **21b**. Οι ενδομοριακοί δεσμοί υδρογόνου ευνοούνται όταν οι

υποκατεστημένες ουρίες έχουν άτομα χλωρίου ή βρωμίου σε *ortho*-θέση. Μάλιστα, η υποκατάσταση παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβολή της δίεδρης γωνία μεταξύ της ουρίας και των αρωματικών ομάδων.[8] Απουσία υποκαταστατών, η πιο σταθερή διαμόρφωση για την ένωση **22** είναι η επίπεδη, ενώ παρουσία υποκαταστατών, όπως ατόμων χλωρίου ή βρωμίου στην ένωση **23**, οι τιμές της δίεδρης γωνίας μεταξύ της ουρίας και των δακτυλίων κυμαίνεται από 60° έως 120° (Εικόνα 1.2.2.2).



21a **21b**

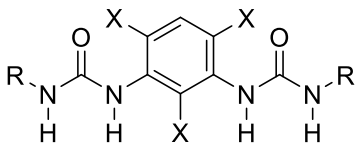
[Εικόνα 1.2.2.1]: Σχηματισμός «ψευδοδακτυλίου» λόγω ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου.



22

X=Cl **23a**

X=Br **23b**



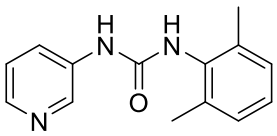
23

[Εικόνα 1.2.2.2]: Οι ενδομοριακές δυνάμεις που αναπτύσσονται στα αλογονομένα παράγωγα διουρίας 23 οδηγούν το μόριο σε μια κεκαμένη διαμόρφωση, σε αντίθεση με το μη υποκατεστημένο παράγωγο ουρίας **22**, το οποίο λαμβάνει επίπεδη διαμόρφωση.

1.2.3. Η ικανότητα των άρυλο υποκατεστημένων ουριών να σχηματίζουν υπερμοριακές δομές.

Μια εγγενής φυσική ιδιότητα των ουριών είναι να σχηματίζει εκτενείς πολυμερικές αλυσίδες, με τη μορφή συμπλόκων, τα οποία έχουν τη δυνατότητα να διατάσσονται και να σχηματίζουν πολύπλοκες υπερμοριακές δομές. Αυτό το γεγονός οφείλεται στους πολύπλευρους και εκτενείς δεσμούς υδρογόνου που σχηματίζει η ουρία, λόγω της πολυμορφικής δραστικότητάς της ως δότης και δέκτης ηλεκτρονίων.[12]

Οι δεσμοί υδρογόνου αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς για την διάταξη υπερμοριακών δομών στη στερεά κατάσταση, τόσο σε αμιγώς οργανικά συστήματα όσο και σε σύμπλοκα μετάλλων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι πυριδινικοί υποκαταστάτες **24** που περιέχουν δομικές μονάδες ουρίας, καθώς το άτομο αζώτου του πυριδινικού δακτυλίου εξασφαλίζει θέσεις σύνδεσης με μεταλλικά ιόντα. Ως αποτέλεσμα, οι ενώσεις αυτές μπορούν να αλληλεπιδρούν ταυτόχρονα με κατιόντα μετάλλων και με ανιονικούς υποκαταστάτες, δημιουργώντας πολύπλοκα υπερμοριακά δίκτυα. Στην έρευνα των Biao Wu, *et al*[12] συντέθηκε μια σειρά μονο- και δι-υποκατεστημένων ουριών όπου τουλάχιστον ο ένας υποκαταστάτης είναι μία πυριδίνη. Στην περίπτωση της *N*-(2,6-διμεθυλοφαινυλο)-*N′*-(3-πυριδινυλο)ουρίας **24** (Εικόνα.1.2.3.1) προχώρησαν στη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό δύο συμπλόκων, των $[CuL_4Cl_2]$ **25** και $[ZnL_2Cl_2]$ **26**, τα οποία συγκροτούνται με βάση τους διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σύμπλοκο του Cu(II) η δομή καθορίζεται με βάση τις αλληλεπιδράσεις τύπου N–H···Cl, ενώ στο σύμπλοκο του Zn(II) επικρατούν αλληλεπιδράσεις N–H···O.

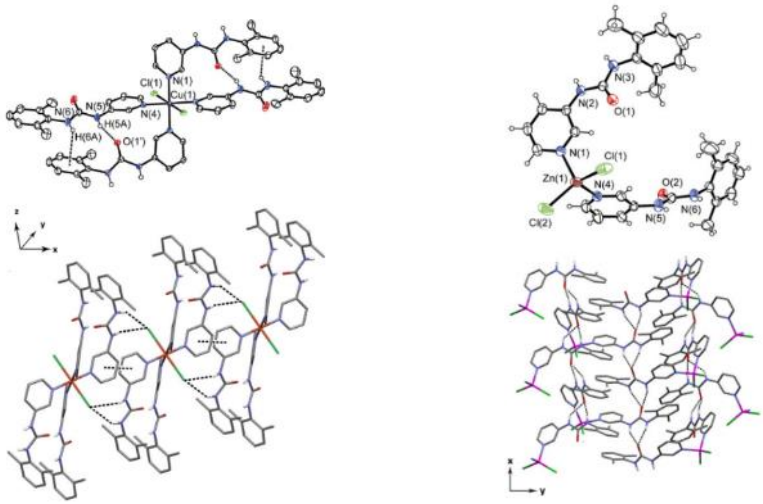


24

[Εικόνα.1.2.3.1]. Η σκελετική δομή της *N*-(2,6-διμεθυλοφαινυλο)-*N′*-(3-πυριδινυλο)ουρίας **24**.

Στο σύμπλοκο με τον χαλκό CuL_2Cl_2 **25**, οι διάρυλο ουρίες **24** λαμβάνουν μια *cis* διαμόρφωση, σχεδόν παράλληλη η μία με την άλλη με μια δίεδρη γωνία 6.76°. Ωστόσο, η αλληλεπικάλυψη μεταξύ των δακτυλίων δεν είναι επαρκής, οπότε η ουρία δεν σταθεροποιείται μέσω *π-π* stacking, αλλά μέσω ισχυρών αλληλεπιδράσεων NH-*π* μεταξύ του υδρογόνου της άμινο-ομάδας [N(6)H(6A)] και του παρακείμενου δακτυλίου [C(7)– C(12)], όπως φαίνεται και στα κρυσταλλογραφικά δεδομένα που αναπαρίστανται στην Εικόνα 1.3.2.2. Το μήκος του δεσμού μεταξύ των αλληλεπιδράσεων N-Hp είναι 2.66 A˚.

Από την άλλη, το σύμπλοκο με τον ψευδάργυρο ZnL_2Cl_2 **26** λαμβάνει μια διαφορετική διαμόρφωση διότι ο ψευδάργυρος έχει 4 θέσεις ένταξης, σε αντίθεση με τον χαλκό που σχηματίζει οκταεδρικά σύμπλοκα. Το σύμπλοκο λαμβάνει μια *syn* διαμόρφωση όπου η γωνία Cl–Zn–Cl παραμορφώνεται και γίνεται ευρεία (Εικόνα 1.2.3.2). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή τη διαμόρφωση εμφανίζονται κλασικοί διαμοριακοί δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των καρβονυλικών οξυγόνων και των άμινο-ομάδων των μονάδων της ουρίας, γεγονός που δεν έγινε αντιληπτό στη περίπτωση **25**, στην οποία διακρίνονται αλληλεπιδράσεις N–H···Cl.



25 **26**

[Εικόνα 1.2.3.2]: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα των συμπλόκων CuL_2Cl_2 **25** και ZnL_2Cl_2 **26.**
(Αναπαραγωγή από την Εικόνα 1 a,b της αναφοράς 12)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΡΥΛΟ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΟΥΡΙΩΝ

Οι άρυλο υποκατεστημένες ουρίες αποτελούν μια εξαιρετικά σημαντική κατηγορία ενώσεων στη φαρμακευτική χημεία, καθώς εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων λόγω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου με βιολογικούς στόχους (ένζυμα και υποδοχείς). Οι κυριότερες βιολογικές και φαρμακολογικές δράσεις τους περιλαμβάνουν:

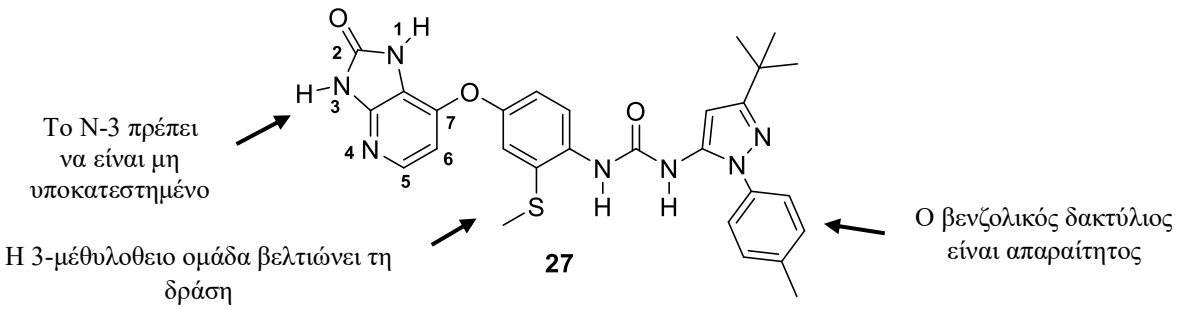
1. Αντικαρκινική δράση: Οι δι-άρυλο ουρίες δρουν κυρίως ως αναστολείς κινασών (π.χ. RAF κινάση, VEGFR, PDGFR) με πολλαπλές αντικαρκινικές και αντιικές δράσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το εγκεκριμένο φάρμακο Sorafenib **30** (Σχήμα 2.3) το οποίο είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών. Κυκλοφορεί στην αγορά ως σκεύασμα για τη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.[13]

2. Αντιμικροβιακή και αντιμυκητιασική δράση: Παρουσιάζουν σημαντική ανασταλτική δράση έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων (όπως ο Staphylococcus aureus και η Escherichia coli). Δρουν συχνά μέσω αναστολής ενζύμων απαραίτητων για τη βακτηριακή επιβίωση, όπως η ουρεάση. Επίσης, έχουν αναφερθεί αρυλο ουρίες με ισχυρή δράση έναντι μυκήτων και παθογόνων όπως Botrytis cinerea και Fusarium oxysporum.[14]

3. Αντιφλεγμονώδης δράση: Ορισμένες αρυλο-υποκατεστημένες ουρίες δρουν ως ισχυροί αναστολείς της εποξειδικής υδρολάσης (sEH) μέσω αναστολής της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών[15].

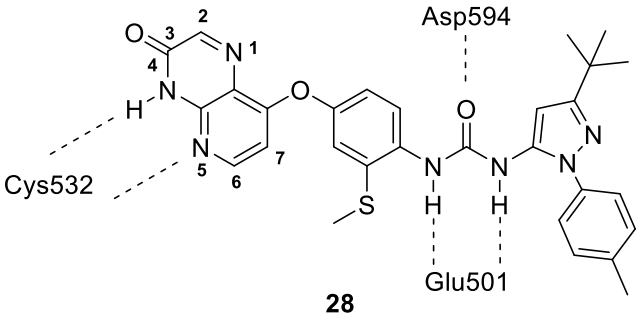
Οι άρυλο ουρίες εμφανίζουν επίσης αντιπαρασιτικές[15], αντιοξειδωτικές[15], αντιδιαβητικές[16], αντιθρομβωτικές[17], αντινευροεκφυλιστικές[18] και αντιχοληστερολικές[19] δράσεις. Η βιολογική δράση των μορίων εξαρτάται άμεσα από τη φύση των υποκαταστατών στον δακτύλιο, καθώς αυτοί επηρεάζουν τη λιποφιλικότητα, βιοσυμβατότητα και τη στερεοδιαμόρφωση της ένωσης κατά τη σύνδεση με το βιολογικό μακρομόριο.

Οι μελέτες ποσοτικοποίησης της σχέσης δομής-δραστικότητας (quantitative structure-activity relationship – QSAR) αποτελούν μια στρατηγική πρόβλεψης της συσχέτισης της δομής και της δραστικότητας μεταξύ υποψήφιων βιοδραστικών μορίων και βιολογικών πρωτεϊνικών στόχων. Σκοπός των μελετών είναι ο έλεγχος της μεταβολής του δείκτη IC_{50} με τη προσθήκη διάφορων υποκαταστατών στο εκάστοτε μόριο, με τελικό αντίκτυπο τη βελτίωση της βιοδραστικότητάς του. Παράδειγμα αποτελεί μια σειρά από αναστολείς RAF κινάσης τα οποία φέρουν δομικές μονάδες ιμιδαζο[4,5-b]πυριδιν-2-όνης, θειομεθυλο-ομάδας και πυραζολίου. Η ουρία **27** (Εικόνα 2.1) αλληλεπιδρά με το κατάλοιπο Glu501 μέσω ενός ή και των δύο άμινο-ομάδων και προσανατολίζει τον τερματικό δακτύλιο της πυριδίνης προς την αλληλουχία DFG. Η ένωση εμφάνισε δράση κατά των B-RAF, καρκινικών κυττάρων κακοήθους μελανώματος (WM266-4), ERK, SRB και GI.[20]



[Εικόνα 2.1]. Μελέτες σχέσης δομής-δραστικότητας για την ουρία **27**.

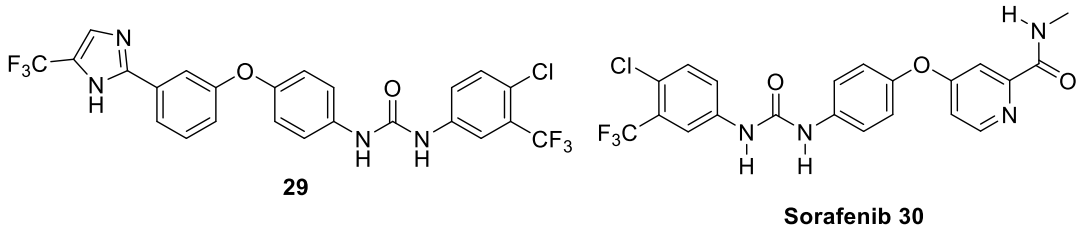
Ωστόσο, η πρόσδεση στη B-RAF κινάση υποδηλώνει ότι το άτομο αζώτου της πυριδίνης *N-4* αλληλεπιδρά με το κατάλοιπο της Cys532, ενώ η αλληλεπίδραση δεσμού υδρογόνου μεταξύ της άμινο-ομάδας *N-3* της ιμιδαζολόνης και του καταλοίπου Cys532 δεν είναι βέλτιστη. Για την ενίσχυση της αλληλεπίδρασης με το ένζυμο, στην ένωση **27** (Εικόνα 2.1) η ιμιδαζο[4,5-*b*]πυριδιν-2-όνη έχει αντικατασταθεί με την πυριδο[2,3-*b*]πυραζιν-3(4*H*)–όνη, λαμβάνοντας την αντίστοιχη ένωση **28** (Σχήμα 2.2). Το σύστημα αυτό μετακινεί το τμήμα λακτάμης πιο κοντά στην Cys532 με αποτέλεσμα να διατηρείται ο δεσμός υδρογόνου μεταξύ του *N-4* και της Cys532. Ως αποτέλεσμα, είναι εφικτός ο σχηματισμός και των δυο δυνατών δεσμών υδρογόνου των άμινο-ομάδων με το κατάλοιπο της Cys532, ενισχύοντας έτσι την ανασταλτική ισχύ της ουρίας **28** με την πρωτεΐνη B-RAF.[20]



[Εικόνα 2.2]. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ουρία **28** και των καταλοίπων στη θέση δέσμευσης της B-RAF κινάσης.

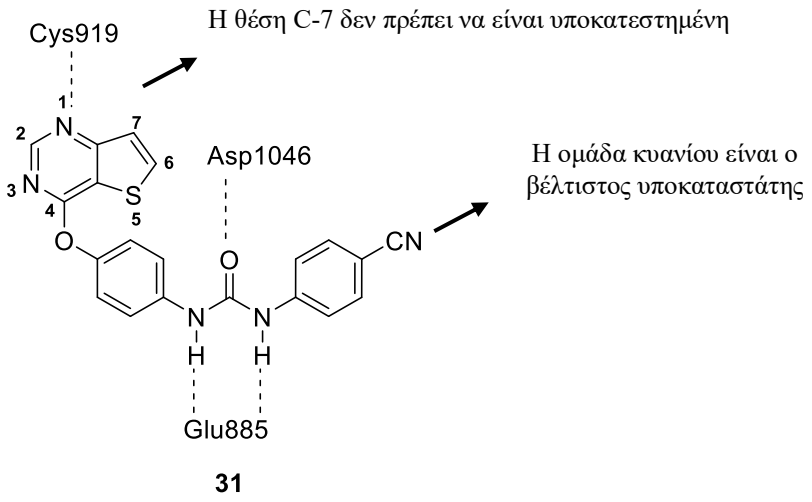
Με αντικατάσταση του πυραζολίου της ένωσης **28** (Σχήμα 2.2) από έναν δακτύλιο 3-τριφθορομεθυλο ιμιδαζολίου, προκύπτουν νέα ανάλογα διάρυλο ουριών τα οποία εμφανίζουν καλύτερες αντικαρκινικές ιδιότητες ακόμα και από το Sorafenib **30** (Εικόνα 2.3) όταν προσδένεται στον υποδοχέα της C-RAF κινάσης.[21] Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην αυξημένη βιοδραστικότητα του δακτυλίου του ιμιδαζολίου ως φαρμακοφόρος δακτύλιος, καθώς και σε φαινόμενα διαλυτότητας του μορίου, στα ηλεκτρονιακά του φαινόμενα, σε δεσμούς υδρογόνου και διαφορές στα μεγέθη των δραστικών ομάδων. Μελέτες σχέσης δομής-δραστικότητας (structure-activity relationship – SAR) απέδειξαν ότι το κλειδί στην επίτευξη μέγιστης δραστικότητας είναι η *meta*-υποκατάσταση ενός δέκτη ηλεκτρονιακής πυκνότητας όπως χλώριο, βρώμιο, φθόριο, και ειδικά η τριφθορομεθυλο ομάδα, ενώ ένα επιπλέον αλογόνο

σε *para*-θέση αυξάνει ακόμα περισσότερο τη δραστικότητα. Εκτός από αυτό, είναι γνωστό πως η τριφθορομεθυλο ομάδα αυξάνει το μεταβολισμό και την βιολογική δραστικότητα των ενώσεων. Αντίθετα, η εισαγωγή ενός δότη ηλεκτρονίων στο μόριο μειώνει την αντικαρκινική ικανότητα. Ενδεικτικά, η ένωση **29** (Σχήμα 2.3) προσδένεται στη C-RAF κινάση με IC_{50} ίσο με 10.6 nM καθώς και παρουσιάζει τιμές IC_{50} 1.21 και 1.38 μM στις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές MDA-MB-231 και SMMC-7721 του υπατικού καρκινώματος, αντίστοιχα.[21]



[Εικόνα 2.3]. Δομές της ουρίας **29** και του Sorafenib **30**.

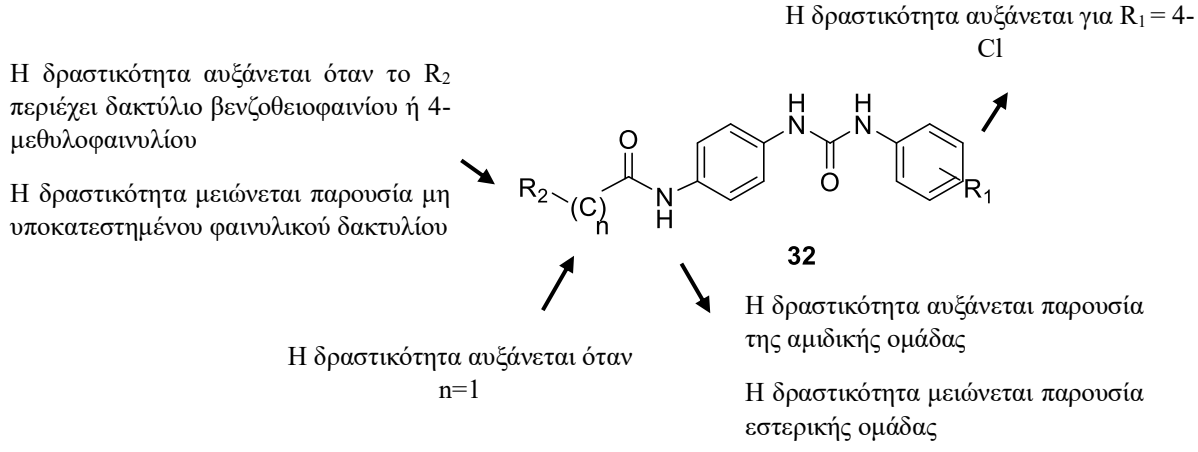
Διαφορετικό παράδειγμα αποτελεί η ένωση **31** (Εικόνα 2.4), η οποία παρουσίασε ισχυρή δράση κατά του KDR και των ενδοθηλιακών κυττάρων ανθρώπινων ομφάλιων φλεβών (HUVECs). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.4, οι δυο άμινο-ομάδες της ουρίας **31** σχηματίζουν δύο δεσμούς υδρογόνου με το καρβονύλιο του Glu885, ενώ το καρβονύλιο της ουρίας σχηματίζει ένα δεσμό υδρογόνου με την άμινο-ομάδα του Asp1046. Ένας τέταρτος δεσμός υδρογόνου προβλέπεται μεταξύ του ατόμου N της θειενοπυριμιδίνης και της άμινο-ομάδας ομάδας της Cys919. Η εισαγωγή της ομάδας μεθυλίου στη θέση C-7 της θειενοπυριμιδίνης προκαλεί απώλεια δραστικότητας. Πιθανώς αυτή η ομάδα απομακρύνει τη θειενοπυριμιδίνη από την Cys919 και εμποδίζει το σχηματισμό του δεσμού υδρογόνου μεταξύ του *N-1* του συστήματος θειενο[3,2-*d*]πυριμιδίνης και της άμινο-ομάδας της Cys919. Τέλος, φαίνεται πως η ομάδα κυανίου στην *para*-θέση του φαινυλικού δακτυλίου προκαλεί τη μέγιστη βιοδραστικότητα.[21]



31

[Εικόνα 2.4]. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ουρίας **31** και των καταλοίπων στη θέση δέσμευσης της KDR κινάσης.

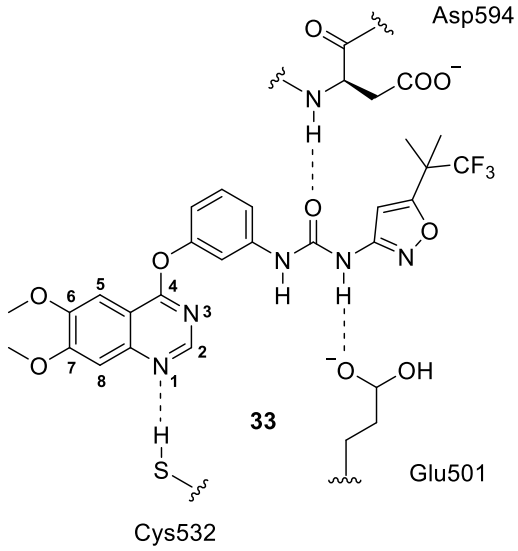
Άλλη μελέτη προτείνει μια σειρά από διάρυλο ουρίες **32** (Εικόνα 2.5) οι οποίες φέρουν διαφορετικούς υποκαταστάτες στους δακτυλίους καθώς και εστερικό ή αμιδικό δεσμό.[22] Οι μελέτες SAR αποδείξανε πως οι ενώσεις στις οποίες φέρουν υποκαταστάτη R_1 = 4-Cl εκδηλώνουν εξαιρετικές αντικαρκινικές ιδιότητες στις ανθρώπινες κυτταρικές σειρές τόσο του εντερικού καρκινώματος HT29 όσο και του καρκινώματος του πνεύμονα A549. Από την άλλη, μέγιστη βιοδραστική ικανότητα εκδηλώνεται στα μόρια τα οποία φέρουν γραμμική επιμήκυνση μεταξύ του δακτυλίου και του υποκαταστάτη R_2, ειδικά παρουσία ενδιάμεσου αμιδικού δεσμού. Αντίθετα, η δραστικότητα μειώνεται όταν ο αμιδικός δεσμός αντικαθίσταται με εστερικό δεσμό. Η βέλτιστη επιμήκυνση μεταξύ του αμιδικού δεσμού και του υποκαταστάτη R_2 βρέθηκε για n=1, όταν μεσολαβεί δηλαδή ένας μεθυλενικός συνδέτης μεταξύ των δυο δραστικών μονάδων. Από την άλλη, όταν ο υποκαταστάτης R_2 είναι ο *para*-μεθυλο υποκατεστημένος βενζολικός δακτύλιος ή δακτύλιος βενζοθειοφαινίου, η δραστικότητα εκτινάσσεται ραγδαία. Ωστόσο, η αντικαρκινική δραστικότητα των μορίων μειώνεται όταν αντικαθίσταται η μεθυλο-ομάδα από το δακτύλιο.



32

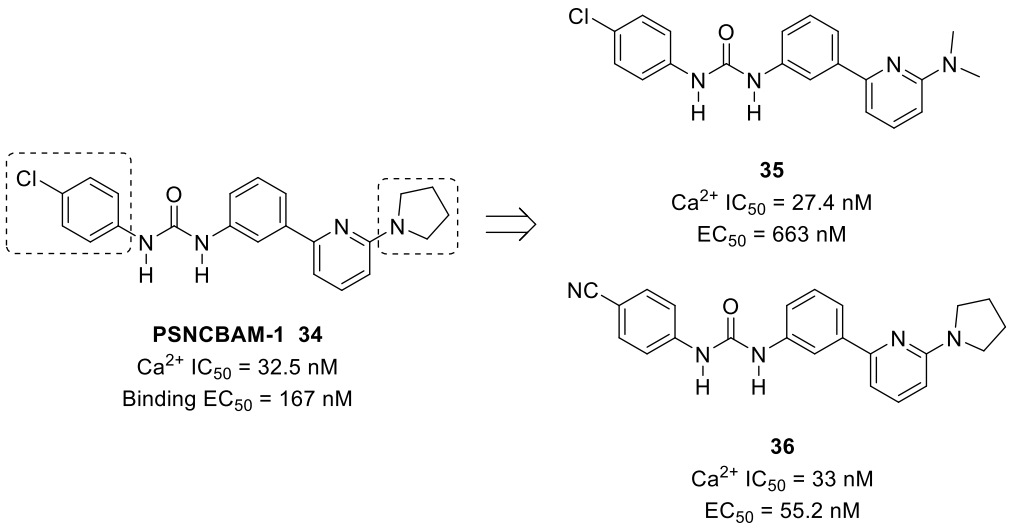
[Εικόνα 2.5]. Μελέτες SAR για τη σχέση δομής-δραστικότητας των διάρυλο ουριών **32** οι οποίες φέρουν γραμμική επιμήκυνση με αμιδικό ή εστερικό δεσμό.[22]

Η κιναζολίνη αποτελεί έναν διαδεδομένο φαρμακοφόρο δακτύλιο στην φαρμακευτική χημεία. Παράδειγμα η ένωση **33** (Εικόνα 2.6), η οποία αναστέλλει τη μεταλλαγμένη κινάση ^{V600E}B-RAF. Πρόκειται για τη μεταλλαγμένη RAF κινάση στην οποία το κατάλοιπο βαλίνης (V) 600 έχει αντικατασταθεί από ένα κατάλοιπο γλουταμικού οξέος (E)[23-24]. Ενδεικτικά, η ένωση 33 μπορεί να αναστείλει τη δράση της B-RAF κινάσης με τιμή IC_{50} = 14 nM, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της MEK (p-MEK) στην κυτταρική σειρά κακοήθους μελανώματος A375, παρουσιάζοντας IC_{50} = 82 nM.[20] Χαρακτηριστική είναι η παρουσία της τριφθοροφαίνυλο-ομάδας (-CF_3), η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην αύξηση της διαλυτότητας και στο μεταβολισμό του μορίου. Η επίδραση αποδίδεται, σε μεγάλο βαθμό, στην υψηλή ηλεκτραρνητικότητα του φθορίου και στην ιδιαίτερα ισχυρή φύση του δεσμού άνθρακα–φθορίου (C–F), ο οποίος προσδίδει αυξημένη μεταβολική σταθερότητα στο μόριο, περιορίζοντας την οξείδωσή του.



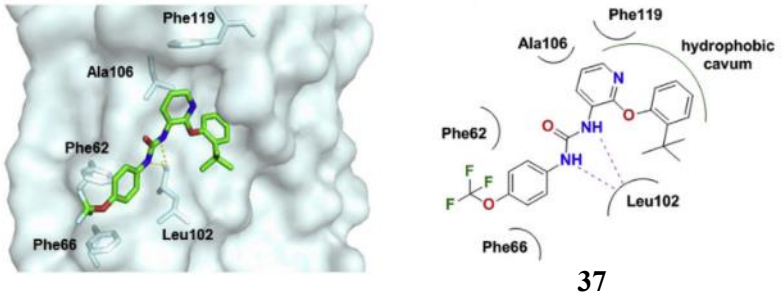
[Εικόνα.2.6]. Αλληλεπιδράσεις της ένωσης **33** με το ενεργό κέντρο της B-RAF κινάσης.

Κατά καιρούς, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία[8] αναστολείς του υποδοχέα του ενδοκανναβινοειδούς CB_1. Μεταξύ αυτών και ο PSNCBAM-1 **34** (Εικόνα 2.7), ως διάρυλο ουρία, έχει μελετηθεί ευρύτερα. Ο PSNCBAM-1 **34** προκάλεσε μη ανταγωνιστικό ανταγωνισμό σε μελέτες δέσμευσης του [^{35}S]GTP-γ-S. Όταν εξετάστηκε *in vivo*, επέφερε μείωση της σίτισης και του σωματικού βάρους σε αρουραίους, επιβεβαιώνοντας τον χαρακτήρα του αλλοστερικού ανταγωνιστή, ενώ δεν έδειξε δυσμενείς ή τοξικές επιδράσεις.[18] Οι μελέτες SAR για τη διάρυλο ουρία PSNCBAM-1 έχουν επικεντρωθεί σε δύο κύριες δομικές περιοχές: τη θέση 2-πυρρολιδίνης στην πυριδίνη και στην 4-χλωροφαίνυλο ομάδα. Η φαρμακολογική αξιολόγηση και οι δοκιμασίες δέσμευσης αποκάλυψαν τη σημασία της υποκατάστασης αλκυλο-ομάδων στο τμήμα 2-αμινοπυριδίνης και των ηλεκτρονιακά ελλιπών αρωματικών ομάδων στην θέση 4-χλωροφαινυλίου για τη δραστικότητα στον υποδοχέα CB_1, καταλήγοντας σε αρκετά ανάλογα με συγκρίσιμη ισχύ. Είναι σημαντικό ότι η ουρία PSNCBAM-1 και δύο από τα ανάλογά της, **35** και **36** (Εικόνα 2.7), μείωσαν την καμπύλη του αγωνιστή στις δοκιμασίες κινητοποίησης ασβεστίου CB_1, επιβεβαιώνοντας τη δράση τους ως αρνητικά αλλοστερικοί αναστολείς του υποδοχέα CB_1.



[Εικόνα 2.7]. Δομή αλλοστερικού τροποποιητή του υποδοχέα κανναβινοειδών CB1, PSNCBAM-1 και προτεινόμενες δομικές τροποποιήσεις στις ενώσεις **35** και **36**.[8]

Τέλος, η 1-(2-(2-t-βουτυλφαινοξυ)πυριδιν-3-υλ)-3-(4-(τριφθορομεθοξυ)φαινυλ)ουρία (BPTU) **37** (Εικόνα 2.8) αποτελεί έναν αντιπροσωπευτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα P_2Y_1 η οποία εμφανίζει σταθερά πρόσδεσης K_i = 6 nM και μέτρια αντιαιμοπεταλιακή δράση στην *in vitro* δοκιμασία.[17] Το φαρμακοκινητικό προφίλ της BPTU έδειξε ότι η ένωση παρουσιάζει μέτριο χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$ = 1.43 h) και μέτρια από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (F = 18%) όταν χορηγήθηκε από το στόμα σε δόση 30 mg/kg σε ποντίκια. Σε αντίθεση με τους περισσότερους ανταγωνιστές των υποδοχέων που συνδέονται εντός των ελίκων, η BPTU προσδένεται στον υποδοχέα P_2Y_1 στη διεπιφάνεια της κυτταρικής στοιβάδας. Το ιδιαίτερο αυτό πρότυπο πρόσδεσης καθιστά την BPTU έναν ιδιαίτερα υποσχόμενο υποψήφιο για την ανάπτυξη νέων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Η σχετικά επιφανειακή θέση πρόσδεσης του BPTU, σε συνδυασμό με την ύπαρξη δακτυλίων, οδηγεί στο σχηματισμό έντονων υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μορίου και του κέντρου πρόσδεσης. Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.8, το μόριο σχηματίζει δύο δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ατόμων αζώτου της ουρίας και του καρβονυλικού οξυγόνου της Leu102. Επιπλέον, ο πυριδινικός δακτύλιος της ένωσης αναπτύσσει υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις με τα κατάλοιπα Ala106 και Phe119, ενώ ο φαινυλικός δακτύλιος που συνδέεται με ουρία σχηματίζει δύο T-shaped *π-π* αλληλεπιδράσεις με τα κατάλοιπα Phe62 και Phe66.

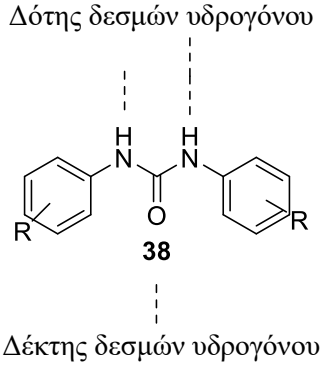


37

[Εικόνα 2.8]. Δομή του αλλοστερικού αναστολέα BPTU **37** και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υποκαταστάτη και του κέντρου πρόσδεσης του υποδοχέα P_2Y_1.[17] (Αναπαραγωγή από την Εικόνα 2 C-D της αναφοράς 17)

2.1. Αλληλεπιδράσεις των άρυλο υποκατεστημένων ουριών με διάφορες πρωτεΐνες-υποδοχείς.

Η ευελιξία και το εύρος δεσμών υδρογόνου που μπορούν να σχηματίσουν οι διάρυλο ουρίες **38** (Εικόνα 2.1.1) τους επιτρέπουν να είναι συμβατές με πολλά πρωτεϊνικά υποστρώματα, καθιστώντας τες υποσχόμενα φαρμακευτικά μόρια με ποικίλες βιολογικές δράσεις.

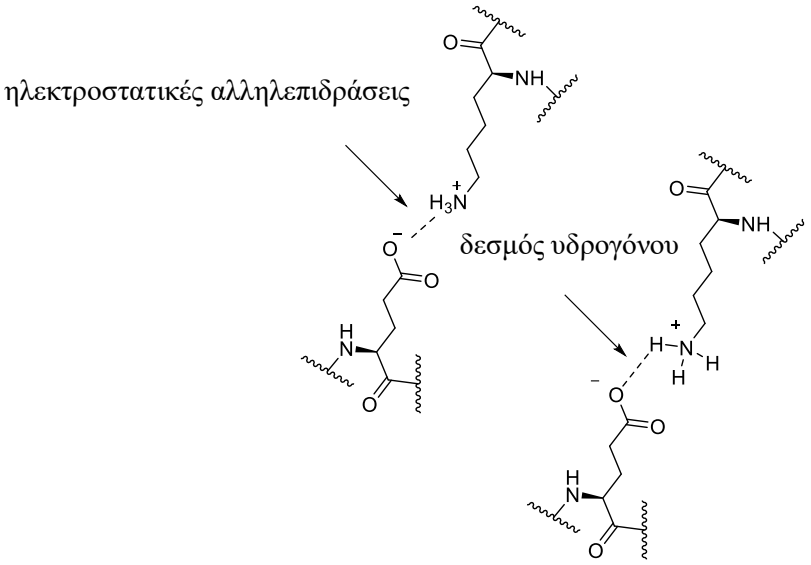


38

[Εικόνα 2.1.1]. Δεσμοί υδρογόνου στο μόριο της ουρίας.

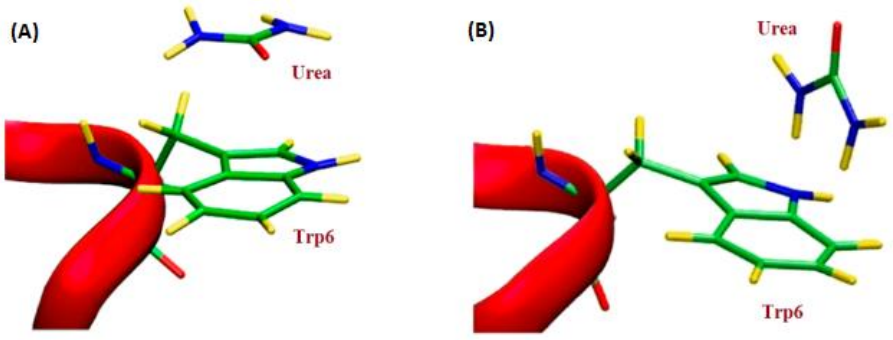
Παρόλο που η διαμόρφωση και η βιολογική δραστικότητα των ουριών οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στους δεσμούς υδρογόνου, η χημική τους συμπεριφορά δεν περιορίζεται μόνο σε αυτού του είδους τις αλληλεπιδράσεις. Η ομάδα της ουρίας μπορεί να συμμετέχει και σε άλλους μηχανισμούς μοριακής αναγνώρισης, ιδιαίτερα σε αλληλεπιδράσεις μέσα από γέφυρες άλατος, οι οποίες διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση του συμπλόκου μεταξύ υποστρώματος και υποκαταστάτη.[25] Οι γέφυρες άλατος περιλαμβάνουν ισχυρές

ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντίθετα φορτισμένων ομάδων στις διάρυλο ουρίες και στις πρωτεΐνες (Εικόνα 2.1.2). Συνήθως, διάφορες φορτισμένες πλευρικές ομάδες της ουρίας μπορούν να αλληλεπιδράσουν με βασικά ή όξινα κατάλοιπα πρωτεϊνών, όπως η αργινίνη (Arg) και το ασπαρτικό οξύ (Asp). Ταυτόχρονα, οι γέφυρες άλατος μπορούν να σταθεροποιηθούν μέσω δεσμών υδρογόνου, ενισχύοντας με αυτό το τρόπο τη δραστικότητά τους.[25]



[Εικόνα 2.1.2]. Η γέφυρα άλατος μεταξύ του γλουταμικού οξέος και της λυσίνης περιλαμβάνει ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και δεσμό υδρογόνου.

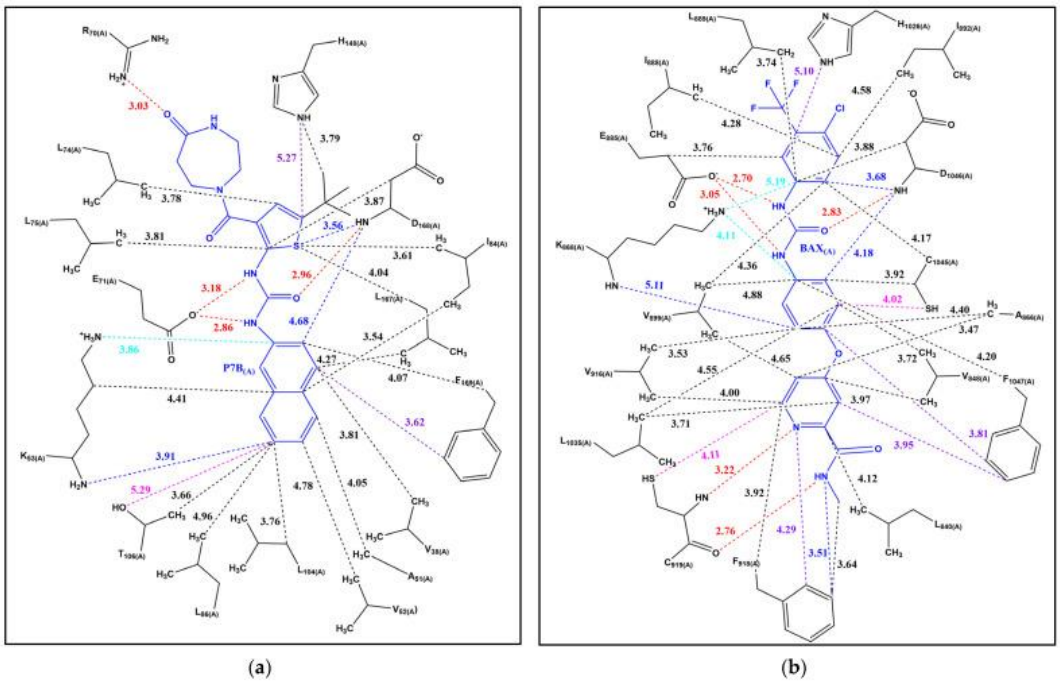
Περαιτέρω αναλύσεις των κρυσταλλικών δομών πρωτεϊνών που περιέχουν παράγωγα της ουρίας έχει δείξει ότι οι αλληλεπιδράσεις *π-π* stacking εμφανίζονται συχνά και συμβάλλουν σημαντικά στη δέσμευση και τη μοριακή αναγνώριση των υποκαταστατών στη θέση πρόσδεσης.[26] Εκτός από αυτό, ανακαλύφθηκε πως η ουρία μπορεί να σταθεροποιηθεί και με άλλα είδη αλληλεπιδράσεων, όπως για παράδειγμα αλληλεπιδράσεις τύπου NH−π, όταν η ουρία διαταχτεί κάθετα στο επίπεδο των δακτυλίων.[25] Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η τεχνητή μικρο-πρωτεΐνη Trp-cage[27] 20 αμινοξέων, η οποία περιέχει ένα χαρακτηριστικό κατάλοιπο τρυπτοφάνης 6 (Trp6) στο ενεργό της κέντρο. Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία[26] ότι η ουρία μπορεί να σταθεροποιηθεί εκλεκτικά στο ενεργό κέντρο της πρωτεΐνης μέσω *π-π* αλληλεπιδράσεων όταν η ουρία διατάσσεται παράλληλα στο επίπεδο του ινδολικού δακτυλίου της Trp. Επιπλέον, είναι εφικτός ο σχηματισμός αλληλεπιδράσεων τύπου NH-π όταν η ουρία διατάσσεται κάθετα στον ινδολικό δακτύλιο. (Εικόνα 2.1.3)



[Εικόνα 2.1.3]. Κρυσταλλογραφική δομή του συμπλόκου ουρίας-Trp cage miniprotein. (A) Αναπαράσταση της αλληλεπίδρασης στοίβαξης μεταξύ Trp6 και ουρίας, (B) Αλληλεπίδραση NH−*π* μεταξύ της πλευρικής αλυσίδας της Trp6 και της ουρίας. (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 11 της αναφοράς 26)

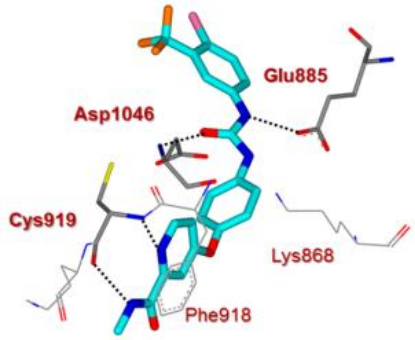
Άλλα είδη αλληλεπιδράσεων αφορούν:

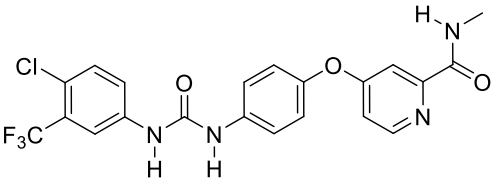
- CH-*π* αλληλεπιδράσεις μεταξύ αρωματικών πρωτονίων και του π-νέφους ενός αρωματικού δακτυλίου
- αλληλεπιδράσεις τύπου κατιόν-*π* μεταξύ θετικά φορτισμένων καταλοίπων όπως λυσίνη (Lys), αργινίνη (Arg) και του *π*-νέφους ενός αρωματικού δακτυλίου
- X-*π* αλληλεπιδράσεις (X = OH, SH, αλογόνο) οι οποίες εξασφαλίζουν εξειδίκευση και σταθερότητα στο σύμπλοκο πρωτεΐνης-υποστρώματος.



[Εικόνα 2.1.4]. (a) Σχηματικός χάρτης αλληλεπιδράσεων μεταξύ του P7B και της πρωτεΐνης Mitogen-Activated Protein Kinase 14. (b) Σχηματικός χάρτης αλληλεπιδράσεων μεταξύ του BAX και του VEGFR-2. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδηλώνουν τις αποστάσεις μεταξύ των λειτουργικών ομάδων (σε Å). Οι δεσμοί υδρογόνου αναπαρίστανται με κόκκινο χρώμα, οι γέφυρες άλατος με πορτοκαλί, οι αλληλεπιδράσεις *π–π* stacking με μωβ, οι αλληλεπιδράσεις CH–π με μαύρο, οι αλληλεπιδράσεις κατιόντος–π με κυανό χρώμα, οι αλληλεπιδράσεις NH–π με μπλε, οι αλληλεπιδράσεις OH–π με ροζ και οι αλληλεπιδράσεις SH–π με ματζέντα.[25] (Αναπαραγωγή του Σχήματος 3 της αναφοράς 25)

Αξιοσημείωτη είναι η βιολογική συμβατότητα των διάρυλο ουριών με τις πρωτεϊνικές κινάσες. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί το Sorafenib **30** το οποίο είναι εγκεκριμένος αναστολέας πολλών ειδών κινασών, μεταξύ άλλων των RAF κινασών, MAP κινασών, KDR κινασών, του ενδοθυλιακού υποδοχέα EGFR και του αγγειακού υποδοχέα VEGFR.[21] Σύμφωνα με τα δεδομένα κρυσταλλογραφίας με ακτίνες Χ για το Sorafenib **30,** καθοριστικός φαίνεται να είναι ο σχηματιζόμενος δεσμός υδρογόνου του καρβονυλικού οξυγόνου της ουρίας με το κατάλοιπο Asp1046, καθώς και ο δεσμός υδρογόνου μεταξύ της άμινο-ομάδας της ουρίας και το Glu885. Διακρίνεται επίσης ο δεσμός υδρογόνου με την Cys919 με το αμιδικό άζωτο το οποίο είναι συνδεδεμένο στη πυριδίνη.[8] (Εικόνα 2.1.5)

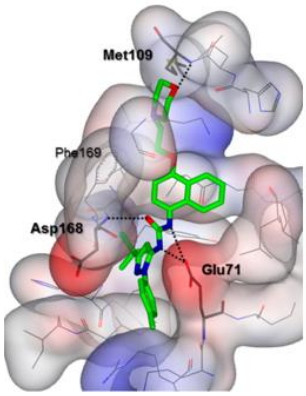


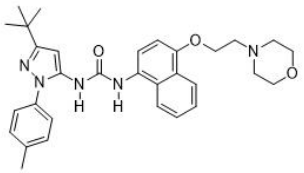


Sorafenib 30

[Εικόνα 2.1.5]. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ Sorafenib **30** και VEGFR-2. (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 1 b. της αναφοράς 28)

Ένα άλλο ενδιαφέρον παράδειγμα αποτελεί η *N*-πυραζολο-*N′*-άρυλο ουρία BIRB 796 **39** (Εικόνα 2.1.6) η οποία περιέχει φαρμακοφόρο δακτύλιο πυραζολίου και μορφολίνης, και έχει εξεταστεί σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών. Πρόκειται για αναστολέα MAP κινάσης, ο οποίος προσδένεται σε αλλοστερική θέση εκτός της θέσης δέσμευσης του ATP. Κρίσιμο ρόλο στη δέσμευση του αναστολέα παίζει το συντηρημένο μοτίβο DFG που αποτελείται από τα αμινοξέα Asp168, Phe169 και Gly170. Όταν ο αναστολέας συνδεθεί στο βρόγχο, επάγεται η διαμόρφωση DFG-out η οποία απενεργοποιεί τη πρωτεΐνη διότι τα συγκεκριμένα αμινοξέα διατάσσονται προς τα έξω. Μελέτες κρυσταλλογραφίας ακτίνων Χ αποκάλυψαν ότι και οι δυο άμινο-ομάδες της ουρίας σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς υδρογόνου με το καρβοξυλικό οξύ της πλευρικής αλυσίδας του Glu71, ενώ η καρβόνυλο-ομάδα της ουρίας σχηματίζει έναν ισχυρό δεσμό υδρογόνου με το αμιδικό NH του Asp168 (Εικόνα 2.1.6). Η πρόσδεση του αναστολέα BIRB 796 **39** προκαλεί τη DFG-out διαμόρφωση στο βρόγχο ενεργοποίησης της κινάσης, ο οποίος δημιουργεί έναν εσωτερικό θύλακα, μέσα στον οποίο εγκλωβίζεται η ομάδα του ναφθαλενίου, Παραδόξως, η προσθήκη του συνδέτη με τη μορφολίνη προάγει το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου με το αμιδικό NH της Met109 μέσα στη περιοχή σύνδεσης ATP του p38.[29]





BIRB 796 **39**

[Εικόνα 2.1.6]. Κρυσταλλογραφική δομή του συμπλόκου BIRB 796-p38 MAP κινάσης. (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 16 της αναφοράς 26).

2.2. Φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν δεσμό ουρίας.

Μία εκτενής σειρά από παράγωγα διάρυλο ουριών είναι διαθέσιμες ως φαρμακευτικά σκευάσματα, με διάφορες βιολογικές δράσεις. Κατά βάση πρόκειται για αναστολείς κινασών τύπου ΙΙ. Η πρόσδεσή τους εκτείνεται από την περιοχή άρθρωσης (hinge region), πέρα από την περιοχή δέσμευσης του ATP, καταλαμβάνοντας μεγάλο μέρος του υδρόφοβου θύλακα. Αυτός ο τρόπος πρόσδεσης τύπου ΙΙ βελτιώνει την ισχύ της πρόσδεσης, την εκλεκτικότητα, καθώς και τον χρόνο παραμονής των αναστολέων στον υποδοχέα.[21] Μερικά από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα αναστολέων ουριών είναι τα εξής (Εικόνα 2.2.1):

I. Το **Sorafenib 30**[21] (Nexavar®, BAY-43-9006) είναι ένα παράγωγο διαρυλο ουρίας το οποίο έχει εγκριθεί από τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας των Η.Π.Α (FDA) για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC) και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC). Πρόκειται για έναν αναστολέα κινασών, ο οποίος στοχεύει τόσο τη σηματοδοτική οδό RAF/MEK/ERK (ως αναστολέας της BRAF) όσο και τους υποδοχείς τυροσινικών κινασών που σχετίζονται με την αγγειογένεση, όπως οι VEGFR-2 και PDGFR.
II. Το **Regorafenib 40**[21] (Stivarga®, BAY-73-4506) ως το αντίστοιχο φθοριωμένο ανάλογο του Sorafenib, αποτελεί επίσης αναστολέα κινασών και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου.
III. Το **Ripretinib 41**[21] (Qinlock™, DCC-2618) είναι ένα παράγωγο διαρυλο ουρίας που περιέχει πυριδοπυριδόνη και είναι αναστολέας κινασών, ο οποίος στοχεύει τους VEGFR-2, BRAF, PDGFR-β και KIT. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GISTs).
IV. Το **Lenvatinib 42**[21] (Lenvima®) είναι ένα παράγωγο κυκλοπροπυλο-φαινυλο ουρίας και κινολίνης και είναι επίσης αναστολέας κινασών που στοχεύει τους υποδοχείς VEGFR, FGFR και PDGFR-α. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του θυρεοειδούς (DTC), καθώς και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC).
V. Το **Tivozanib 43**[21] (Fotivda®, AV-951, KRN-951) είναι ένα παράγωγο ισοξαζολίου και κινολίνης και αποτελεί έναν ιδιαίτερα εκλεκτικό αναστολέα του VEGFR-2, με τιμή

IC_{50} ίση με 6,5 nM. Έχει λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (RCC).

VI. Το **Linifanib 44**[21] (ABT-869, Abbott Laboratories) είναι μια διαρυλο ουρία που περιέχει δακτύλιο ινδαζολαμίνης, και είναι αναστολέας κινασών, ο οποίος στοχεύει τους VEGFR-2, PDGFR και FLT-3. βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης III για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος, του μαστού, του παχέος εντέρου και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

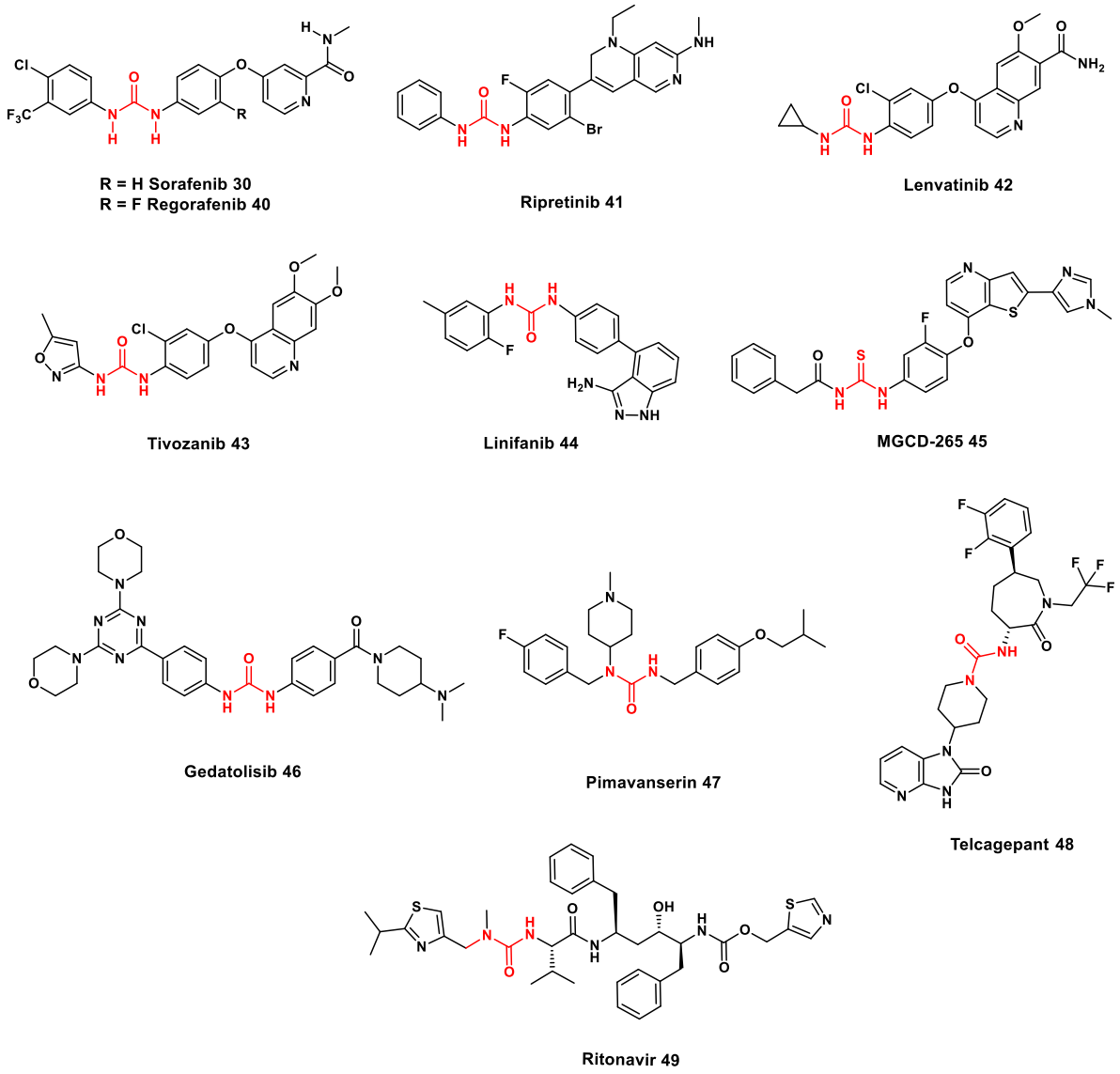
VII. Το **MGCD-265 45**[21] (MethylGene) είναι ένα παράγωγο θειουρίας το οποίο στοχεύει την κινάση VEGFR-2 με τιμή IC_{50} ίση με 10 nM. Βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης II για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.

VIII. Το **Gedatolisib 46** (Revtorpyk) είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του ATP της σηματοδοτικής οδού PI3K/AKT/mTOR. Πρόκειται για παράγωγο τριαζολίου με μορφολινικούς δακτυλίους το οποίο αναπτύχθηκε από την Pfizer. Τον Ιούλιο του 2026 εγκρίθηκε από τον FDA ως φάρμακο για τη θεραπεία του προχωρημένου $HR^+/HER2^-$ καρκίνου του μαστού.

IX. Το **Pimavanserin 47**[30] (Nuplazid, ACP-103, BVF-036, BVF-048) είναι ένα από στόματος χορηγούμενο αντιψυχωτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου Parkinson. Πρόκειται για μια τρι-υποκατεστημένη ουρία η οποία φέρει δακτύλιο πιπεριδίνης. Έλαβε έγκριση από τον FDA το 2024.

X. Το **Delcagepant 48**[30] (MK-0974) είναι μια τρι-υποκατεστημένη άρυλο ουρία η οποία δρα ως ανταγωνιστής του πεπτιδικού υποδοχέα καλσιτονίνης (CGPR) για τη θεραπεία και πρόληψη των κεφαλαλγιών. Αναπτύχθηκε από την εταιρία Merck & Co. Το σκεύασμα βρίσκεται σε κλινικές μελέτες IIa από το 2011, με την εταιρία να ανακοινώνει την απόσυρση του προϊόντος.

XI. Το **Ritonavir 49**[30] (RTV, Norvir) είναι ένας αναστολέας πρωτεάσης ο οποίος φέρει χαρακτηριστικούς θειαζολικούς δακτυλίους. Χρησιμοποιείται ως αντιρετροϊκό φάρμακο για τη θεραπεία του HIV/AIDS. Συνδυαστικά με άλλα σκευάσματα, μπορεί να χορηγηθεί ενάντια στην ηπατίτιδα C και στον SARS-Covid 2.



[Εικόνα 2.2.1]. Δομές παραγώγων άρυλο υποκατεστημένων ουριών ως φαρμακευτικά σκευάσματα.

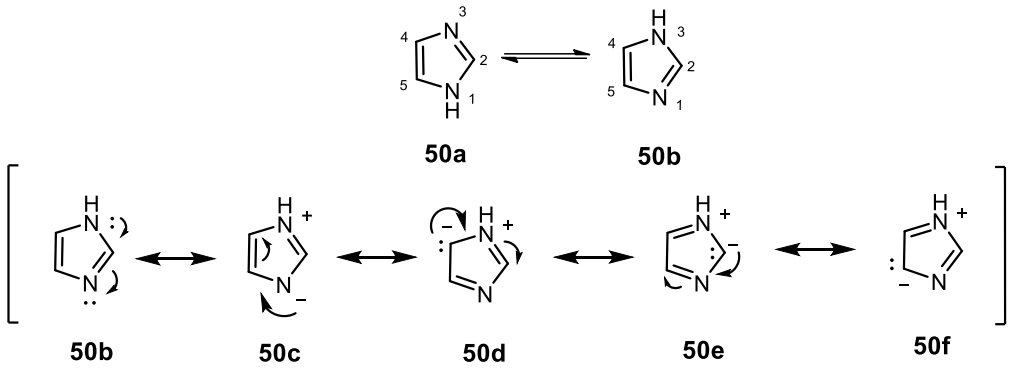
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3
ΦΑΡΜΑΚΟΦΟΡΟΙ ΔΑΚΤΥΛΙΟΙ

3.1. Το ιμιδαζόλιο ως φαρμακοφόρος δακτύλιος

Το ιμιδαζόλιο **50** απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Heinrich Debus το 1858, αν και ήδη από τα μέσα του 19ου αιώνα είχαν αναφερθεί διάφορα παράγωγά του. Η αρχική του σύνθεση πραγματοποιήθηκε μέσω αντίδρασης γλυοξάλης και φορμαλδεΰδης παρουσία αμμωνίας, οδηγώντας στον σχηματισμό της ένωσης που αρχικά ήταν γνωστή ως γλυοξαλίνη. Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή εμφανίζει σχετικά χαμηλές αποδόσεις, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως συνθετική προσέγγιση για την παρασκευή υποκατεστημένων παραγώγων ιμιδαζολίου.[31]

3.1.1. Δομή και αρωματικότητα ιμιδαζολίου

Το *1H*-ιμιδαζόλιο αποτελεί έναν επίπεδο πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο και λόγω της δυνατότητας μετακίνησης του πρωτονίου μεταξύ των δύο ατόμων αζώτου *N-1* και *N-3*, εμφανίζει δύο ισοδύναμες ταυτομερείς μορφές **50a** και **50b**. Ο δακτύλιος του είναι αρωματικός, καθώς διαθέτει έξι π-ηλεκτρόνια, τα οποία σχηματίζουν 5 διακριτές δομές συντονισμού **50b-f**, μέσω μετακίνησης του νέφους ηλεκτρονίων διαμέσου του δακτυλίου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.1.1.

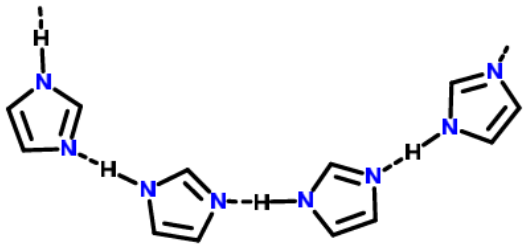


[Σχήμα 3.1.1]. Ταυτομερείς μορφές **50a** και **50b** και δομές συντονισμού *1H*-ιμιδαζολίου **50b-f**.

3.1.2. Φυσικοχημικές ιδιότητες ιμιδαζολίου

Το ιμιδαζόλιο εμφανίζει καλή διαλυτότητα στο νερό καθώς και σε άλλους πολικούς διαλύτες. Η υψηλή πολικότητά του, η οποία σχετίζεται με την παρουσία των δύο ατόμων αζώτου, αποτυπώνεται και στη σχετικά μεγάλη διπολική ροπή του (3.61 D), γεγονός που συμβάλλει στη σημαντική υδατοδιαλυτότητά του. Το ιμιδαζόλιο χαρακτηρίζεται ως αμφολυτική ένωση, καθώς μπορεί να δράσει τόσο ως οξύ όσο και ως βάση. Η βασικότητά του εκφράζεται από την τιμή pKa = 7,1, μέσω του αζώτου *N-1*, γεγονός που το καθιστά ισχυρότερη βάση σε σύγκριση με την πυριδίνη (pKa = 5.2). Παράλληλα, μπορεί να πρωτονιωθεί στο άτομο αζώτου *N-3* το οποίο εμφανίζει όξινες ιδιότητες, σχηματίζοντας σταθερά άλατα ιμιδαζολίου.[31]

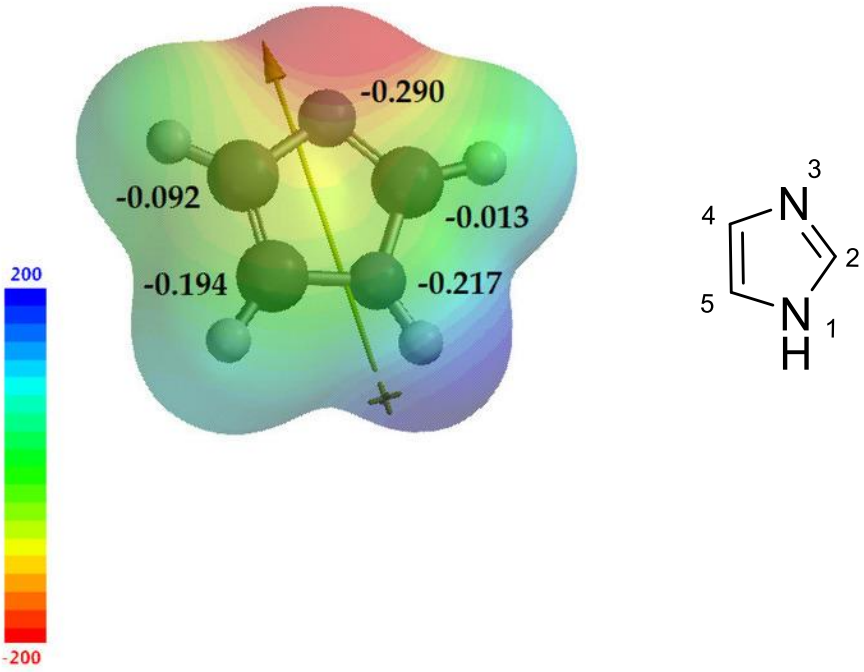
Επιπλέον, το ιμιδαζόλιο παρουσιάζει ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου, καθώς το άτομο αζώτου *N-3* δρα ως δέκτης, ενώ το πρωτόνιο του *N-1*, λόγω του σχετικά όξινου χαρακτήρα του, μπορεί να λειτουργήσει ως δότης. Ως αποτέλεσμα, είναι εφικτός ο σχηματισμός ενός πολυμερικού δικτύου μεταξύ μονομερών ιμιδαζολίου (Εικόνα 3.1.2). Η ιδιότητα αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη βιολογική του δράση, καθώς το ιμιδαζόλιο συμμετέχει σε αλληλεπιδράσεις που απαντώνται σε ένζυμα και βιομόρια, όπως στο αμινοξύ της ιστιδίνης (His).[31] Τέλος, η ταυτομέρεια του ιμιδαζολίου γίνεται πιο εμφανής σε μη συμμετρικά υποκατεστημένα παράγωγα, όπου παρατηρείται ταχεία ισορροπία μεταξύ διαφορετικών μορφών, γεγονός που επηρεάζει τη χημική συμπεριφορά των ενώσεων αυτών.[31]



[Εικόνα 3.1.2]. Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ μονομερών *1H*-ιμιδαζολίου. (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 5 (A) της αναφοράς 32)

3.1.3 Χημικές ιδιότητες ιμιδαζολίου

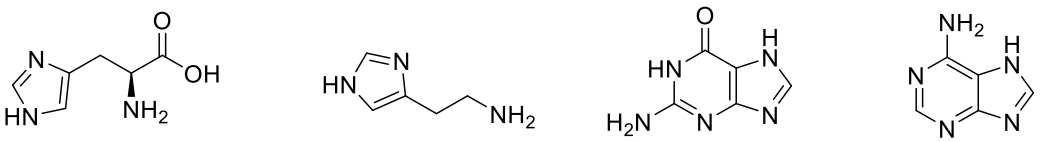
Το ιμιδαζόλιο αποτελεί έναν πλούσιο ηλεκτρονιακά ετεροκυκλικό δακτύλιο, γεγονός που καθορίζει τη χημική του συμπεριφορά. Οι αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης υποκατάστασης λαμβάνουν χώρα κυρίως στις θέσεις C-4 και C-5 του δακτυλίου, όπου παρατηρείται μεγαλύτερη ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Αντίθετα, οι αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης ευνοούνται στη θέση C-2, η οποία εμφανίζει χαμηλότερη ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Η κατανομή αυτή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας επιβεβαιώνεται και από υπολογιστικές μελέτες,[32] οι οποίες δείχνουν διαφοροποίηση στα φορτία των ατόμων του δακτυλίου και εξηγούν την εκλεκτικότητα των αντιδράσεων (Εικόνα 3.1.3). Η χημική συμπεριφορά του ιμιδαζολίου επηρεάζεται επίσης από την ταυτομέρεια του δακτυλίου, καθώς η φύση των ταυτομερών μορφών μπορεί να μεταβάλλει την κατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας και συνεπώς τη θέση στην οποία λαμβάνουν χώρα οι αντιδράσεις. Συνολικά, η συνδυαστική επίδραση της ηλεκτρονιακής δομής, της αρωματικότητας και της ταυτομέρειας καθιστά το ιμιδαζόλιο ένα ιδιαίτερα δραστικό και ευέλικτο σύστημα στη συνθετική και φαρμακευτική χημεία.



[Εικόνα 3.1.3]. Ηλεκτροστατικός χάρτης του ιμιδαζολίου με τη συνισταμένη διπολική ροπή του μορίου. (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 8 της αναφοράς 32)

3.1.4. Βιολογικός ρόλος και εφαρμογές ιμιδαζολίου

Το ιμιδαζόλιο διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στα βιολογικά συστήματα, κυρίως μέσω της παρουσίας του στο αμινοξύ His **51**, το οποίο συμμετέχει σε ενεργά κέντρα πολλών ενζύμων. Ο ιμιδαζολικός δακτύλιος συμβάλλει καθοριστικά σε καταλυτικές διεργασίες, επιταχύνοντας αντιδράσεις που διαφορετικά θα απαιτούσαν εξαιρετικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Συγκεκριμένα, μπορεί να λειτουργήσει ως όξινος, βασικός ή και πυρηνόφιλος καταλύτης, διευκολύνοντας τη διάσπαση δεσμών όπως C–O και P–O. Παράλληλα, η ικανότητά του να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου το καθιστά κρίσιμο για τη λειτουργία ενζύμων και βιομορίων, ενώ απαντάται και σε σημαντικά βιολογικά μόρια όπως η ισταμίνη **52**, η οποία εμπλέκεται σε ανοσολογικές διεργασίες. Σημαντική τέλος είναι η παρουσία του ιμιδαζολίου στις πουρινικές βάσεις της γουανίνης **53** και της αδενίνης **54** του DNA.[31] (Εικόνα 3.1.4.1)



Ιστιδίνη **51** Ισταμίνη **52** Γουανίνη **53** Αδενίνη **54**

[Εικόνα 3.1.4.1]. Οι γνωστότερες βιοδραστικές ενώσεις που φέρουν ιμιδαζολικό δακτύλιο.

Το ιμιδαζόλιο αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντική δομική μονάδα στη φαρμακευτική χημεία καθώς η χημική του δομή επιτρέπει την αποτελεσματική αλληλεπίδραση με διαφορετικούς βιολογικούς στόχους. Παράγωγα ιμιδαζολίου εμφανίζουν ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων, όπως αντικαρκινική, αντιμικροβιακή, αντιμυκητιακή και αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ χρησιμοποιούνται και ως αναστολείς ενζύμων και κινασών.[31] Επιπλέον, ο ιμιδαζολικός δακτύλιος απαντάται σε πολλές φαρμακευτικές ουσίες και βιοδραστικά μόρια, συμβάλλοντας στη ρύθμιση βιολογικών διεργασιών και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών παραγόντων. Μερικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα είναι τα εξής (Εικόνα 3.1.4.2):

I. Το **Azomycib 55** αποτελείται από έναν 2-νιτροϊμιδαζολικό δακτύλιο το οποίο δρα ως αντιβιωτικό και ως ραδιοευαισθητοποιητής ενάντια σε αερόβια Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια.

II. Το **Dacarbazine 56** (DTIC-Dome) (είναι ένα κυτταροστατικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία του κακοήθους μελανώματος, της νόσου Hodgkin και των σαρκωμάτων μαλακών ιστών. Χορηγείται ενδοφλεβίως.

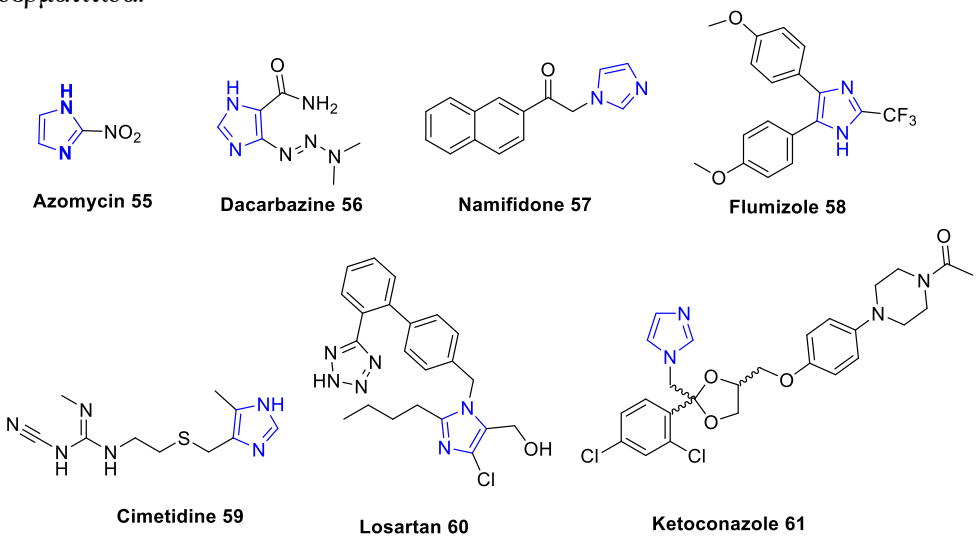
III. Το **Nafimidone 57** είναι ένα πειραματικό αντιεπιληπτικό φάρμακο το οποίο περιέχει δακτύλιο ιμιδαζολίου και ναφθαλινίου.

IV. Το **Flumizole 58** είναι ένα πειραματικό μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο δρα ως αναστολέας του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX).

V. Το **Cimetidine 59** (Tagamet) είναι εμπορικά διαθέσιμο φαρμακευτικό σκεύασμα το οποίο φέρει δακτύλιο ιμιδαζολίου συνδεδεμένο με θειο-γέφυρα. Δρα ως αναστολέας του υποδοχέα ισταμίνης H2 που αναστέλλει την παραγωγή οξέων του στομάχου. Χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία των πεπτικών ελκών.

VI. Το **Losartan 60** (Cozaar) φέρει ιμιδαζολικό και τετραζολικό δακτύλιο και είναι εμπορικά διαθέσιμο ως φάρμακο για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, ως αναστολέας του ενζύμου Αγγειοτενσίνη ΙΙ. Χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της διαβητικής νεφρικής νόσου, της καρδιακής ανεπάρκειας και της διόγκωσης της αριστερής κοιλίας. Λαμβάνεται από το στόμα.

VII. Το **Ketoconazole 61** κυκλοφορεί εμπορικά ως ρακεμικό μείγμα με την ονομασία Nizoral και είναι αντιανδρογόνο και αντιμυκητιασικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σειράς μυκητιασικών λοιμώξεων. Εφαρμόζεται στο δέρμα και χρησιμοποιείται για μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος όπως η δερματοφυτίαση, η δερματική καντιντίαση, η ποικιλόχρους πιτυρίαση, η πιτυρίδα και η σμηγματορροϊκή δερματίτιδα.



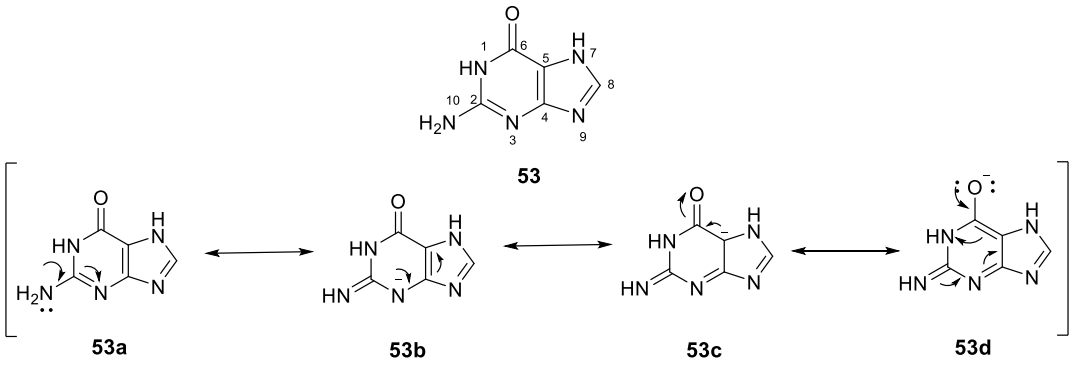
[Εικόνα 3.1.4.2]. Δομές φαρμακευτικών ενώσεων που περιέχουν ιμιδαζόλιο.

3.2. Η γουανίνη ως φαρμακοφόρος δακτύλιος

Η γουανίνη παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον στη βιολογία, ως βάση του DNA, αλλά και στη φαρμακευτική χημεία λόγω της πλούσιας ηλεκτρονιακής της φύσης και της σταθερότητάς της.[33] Η γουανίνη και τα παράγωγά της εμφανίζουν πληθώρα φυσικοχημικών ιδιοτήτων όπως δεσμοί υδρογόνου και *π-π* αλληλεπιδράσεις καθιστώντας τη θεμελιώδες δομικό στοιχείο του DNA, το οποίο αποτελεί τον κώδικα έκφρασης της ζωής. Η γουανίνη ανακαλύφθηκε πρώτη φορά το 1846 και απομονώθηκε από το DNA ως νουκλεϊκό οξύ το 1891.[34] Έκτοτε, η επιστημονική κοινότητα έχει εστιάσει στη σύνθεση καινοτόμων φαρμακευτικών ενώσεων με δομικό στοιχείο τη γουανίνη, η οποία λόγω της περίπλοκης χημείας της και της εκτενούς βιοδραστικής της λειτουργίας, έχει τη δυνατότητα να ελέγχει και να καθορίζει μια τεράστια σειρά από μεταβολικά βιολογικά μονοπάτια. Μέσα από τη μέθοδο του βιομιμητισμού, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων, είναι εφικτή η σύνθεση αναλόγων με βάση τη γουανίνη τα οποία μπορούν να εμφανίσουν πολλαπλές ιδιότητες.

3.2.1. Φυσικοχημικές ιδιότητες της γουανίνης

Η γουανίνη **53** (ή 2-αμινο-1,9-διυδρο-6*H*-πουριν-6-όνη) αποτελείται από έναν πουρινικό δακτύλιο ιμιδαζολίου-πυριμιδίνης, όπου στον C-2 υπάρχει μια άμινο-ομάδα και στη θέση C-6 υπάρχει μια κετο-ομάδα (Σχήμα 3.2.1.1). Το μόριο είναι επίπεδο, όπως προβλέπεται, εξαιτίας της αρωματικότητας της ένωσης. Μάλιστα, οι δεσμοί C-C και C-N είναι γραμμικοί και έχουν ακριβώς 50% χαρακτήρα διπλού δεσμού.[35] Επομένως, η σταθερότητα της γουανίνης αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην αρωματικότητά της. Με βάση τις δομές συντονισμού, φαίνεται πως το π-ρεύμα ηλεκτρονίων διαχέεται διαμέσου του 6-μελούς συστήματος σχηματίζοντας 4 διακριτές δομές **53a-d**.

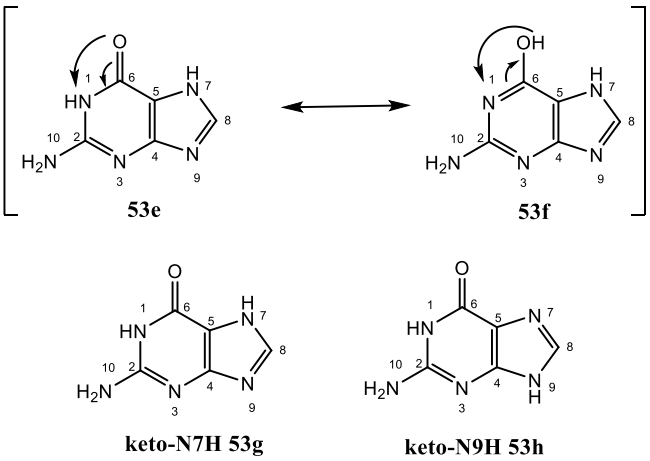


[Σχήμα 3.2.1.1]. Δομές συντονισμού γουανίνης

Η γουανίνη είναι ένα άμορφο λευκό στερεό, αδιάλυτο στους κοινούς διαλύτες με σταθερές οξύτητας $pKa_1 = 3.3$, $pKa_2 = 9.2$, $pKa_3 = 12.3$. Η διαλυτότητα της γουανίνης στο νερό είναι πολύ χαμηλή. Η γουανίνη παρουσιάζει υψηλότερη διαλυτότητα στο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) και στο διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF). Ωστόσο, παραμένει

δυσδιάλυτη. Εν τέλει, η γουανίνη μπορεί να διαλυθεί σε όξινα ή αλκαλικά διαλύματα, στα οποία ιοντίζεται.

Αξίζει να σημειωθεί ότι κρύσταλλοι της ένυδρης γουανίνης παρουσιάζουν μεγαλύτερη διαλυτότητα από την άνυδρη γουανίνη, γεγονός ασυνήθιστο για μοριακούς κρυστάλλους.[36] Αυτό το φαινόμενο αποδίδεται σε εκτενή φαινόμενα ταυτομέρειας και ισομερισμού[37] στο μόριο της γουανίνης, ανάλογα με τη θέση και τη στερεοχημεία του υδρογόνου μεταξύ των τεσσάρων όξινων αζώτων του *π*-συστήματος και της εξωκυκλικής άμινο-ομάδας.[38] Το σύστημα μπορεί να υφίστανται εναλλάξ ταυτομερίωση ιμίνης - ενόλης **53f** - κετόνης **53e** μεταξύ του αμιδικού δεσμού *N-1* και C-6, του ενδοκυκλικού αζώτου *N-3* και των αζώτων του ιμιδαζολίου, *N-7*, *N-9*. Με αυτό το τρόπο, προκύπτουν 36 πιθανοί ταυτομερείς τύποι της γουανίνης οι οποίοι βρίσκονται σε ταχεία ισορροπία,[36] μέσω ενδομοριακής μεταφοράς πρωτονίου.[39] Οι βασικοί ταυτομερείς τύποι της γουανίνης που έχουν αναφερθεί ότι υφίστανται στους κρυστάλλους της είναι οι keto-N7H **53g** και keto-N9H **53h** (Σχήμα 3.2.1.2). Με βάση τις θεωρητικές μελέτες DFT,[39] οι δύο μορφές κετο-άμινο κυριαρχούν στην αέρια φάση και στα διαλύματα, με την keto-N7H **53g** είναι η πιο σταθερή ταυτομερής μορφή στην αέρια φάση. Ωστόσο, η keto-N9H **53h** αποτελεί το πιο συνηθισμένο ταυτομερές στα υδατικά διαλύματα και στις βάσεις του DNA.[37] Η αναλογία keto-N9H προς keto-N7H αυξάνεται με την αύξηση της πολικότητας του διαλύτη.

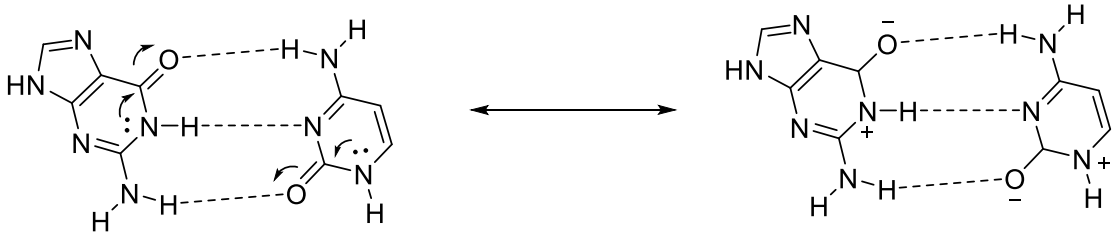


[Σχήμα 3.2.1.2]. Ταυτομερικές μορφές γουανίνης οι οποίες επιτυγχάνονται μέσω φαινομένων ενδομοριακής μεταφοράς πρωτονίων[39].

3.2.2. Δεσμοί υδρογόνου στο μόριο της γουανίνης

Η γουανίνη, λόγω της επαμφοτερίζουσας δομής της, και της ύπαρξης πολλών διαφορετικών λειτουργικών ομάδων, μπορεί να δράσει ταυτόχρονα ως δότης και ως δέκτης ηλεκτρονίων. Είναι γνωστό πως στο DNA οι βάσεις είναι συμπληρωματικές και συγκροτούν την ενιαία δομή του μέσα από σταθεροποίηση των δυο βασικών ελίκων με τη βοήθεια δεσμών υδρογόνου μεταξύ των ζευγών αδενίνης-θυμίνης και γουανίνης **53** – κυτοσίνης **62**. Η γουανίνη **53** αλληλεπιδρά με τη κυτοσίνη **62** μέσα από 3 δεσμούς υδρογόνου. Στη γουανίνη, το καρβονύλιο στον C-6 δρα ως δέκτης δεσμού υδρογόνου, ενώ τα υδρογόνα στο *N-1* και στην αμίνη *N-10* δρουν ως δότες δεσμού υδρογόνου. Αντίθετα, στην κυτοσίνη, η άμινο-ομάδα δρα ως δότης δεσμού υδρογόνου και η αμίνη με το καρβονύλιο δρουν ως δέκτες δεσμού υδρογόνου (Σχήμα 3.2.2.1). Ως αποτέλεσμα σχηματίζεται εν μέρει θετικό δ^+ φορτίο στην ομάδα που δρα ως δότης δεσμού υδρογόνου στη μια βάση και αντίστοιχα ένα αρνητικό δ^- φορτίο στην

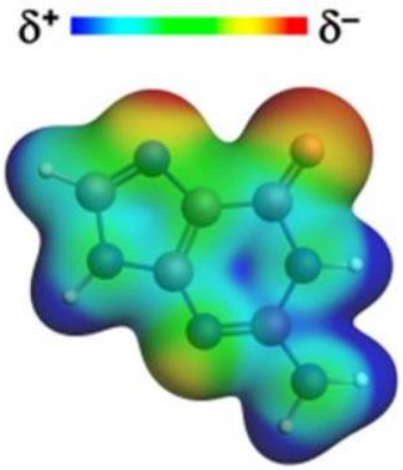
συμπληρωματική ομάδα της αντίθεσης βάσης του DNA. Με αυτό το τρόπο αποδεικνύεται πως τα ζεύγη κατά Watson-Crick δεν σταθεροποιούνται μόνο με ηλεκτροστατικά φαινόμενα, αλλά εμφανίζονται επίσης φαινόμενα μεταφοράς φορτίου μεταξύ των μονομερών βάσεων. Πρακτικά, κατά την αλληλεπίδραση των δυο συμπληρωματικών βάσεων, γίνεται μεταφορά ηλεκτρονιακής πυκνότητας από τα μονήρη *π* ηλεκτρόνια του δέκτη δεσμού υδρογόνου προς τα κενά σ_{NH}* αντιδεσμικά τροχιακά του δότη δεσμού υδρογόνου, το οποίο οδηγεί στη σταθεροποίηση του διμερούς συμπλόκου που σχηματίζεται.[40]

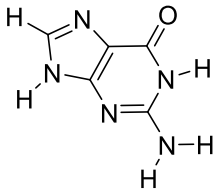


Γουανίνη **53** Κυτοσίνη **62**

[Σχήμα 3.2.2.1]: Δομή του ζεύγους βάσεων γουανίνης **53** – κυτοσίνης **62** κατά Watson–Crick και οι δεσμοί υδρογόνου στο DNA[40].

Σημαντική παράμετρος η οποία επηρεάζει την ισχύ των δεσμών υδρογόνου μεταξύ πουρινών και πυριμιδινών είναι η κατανομή του ηλεκτρονιακού νέφους διαμέσου του δακτυλίου. Λόγω δομής, οι πουρίνες, όπως η γουανίνη και η αδενίνη διαθέτουν άτομα αζώτου που έλκουν ηλεκτρόνια συζυγιακά από τον δακτύλιο, γεγονός που μειώνει την καθαρή ηλεκτρονική πυκνότητα του *π* συστήματος. Ωστόσο, όπως φαίνεται και από τον ηλεκτροστατικό χάρτη (Εικόνα 3.2.2.2), ο κεντρικός δακτύλιος εμφανίζεται φτωχός ηλεκτρονιακά καθώς το φορτίο δεν σταθεροποιείται σε ένα άτομο, αλλά διαχέεται ανεξέλεγκτα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται κυρίως συσσώρευση φορτίου στο καρβονυλικό οξυγόνο και στο άζωτο της ιμίνης. Αυτή η ανακατανομή επηρεάζει κυρίως τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις κατά τον σχηματισμό δεσμών υδρογόνου, ενώ έχει μικρότερη επίδραση στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των *σ* τροχιακών που συγκροτούν τους δεσμούς του μορίου. Ταυτόχρονα, το φαινόμενο αυτό προσδίδει επιπλέον μεταβολική και φαρμακευτική σταθερότητα στο μόριο.[41] (βλ. Κεφάλαιο 3.2.3). Με αυτό το τρόπο ο δακτύλιος προσπαθεί να ανακτήσει ηλεκτρονιακή πυκνότητα μέσω δεσμών υδρογόνου. Ως αποτέλεσμα, το φαινόμενο αυτό δρα σταθεροποιητικά για τη γουανίνη, αλλά αποσταθεροποιητικά για την αδενίνη. Συνεπώς, ο αρωματικός δακτύλιος ενισχύει τον δεσμό υδρογόνου τύπου Watson-Crick στη γουανίνη, ενώ τον εξασθενεί στην αδενίνη.[40]

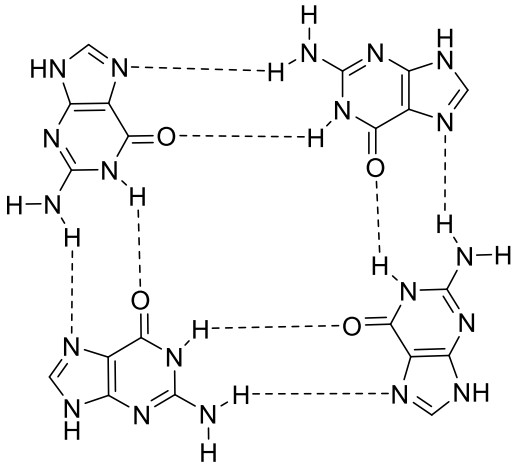




53

[Εικόνα 3.2.2.2]. Ηλεκτροστατικός χάρτης γουανίνης **53** (Αναπαραγωγή από το Σχήμα 7 a) της αναφοράς 40)

Άλλη μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα των βάσεων γουανίνης στο DNA αφορά τη τάση σχηματισμού τετραμερών συμπλόκων γουανίνης (guanine quadruplex)[42] τα οποία σταθεροποιούνται μέσα από διαμοριακούς δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των καρβόνυλο-ομάδων και των ιμινών οι οποίες δρουν ως δέκτες δεσμού υδρογόνου, και τις άμινο-ομάδες οι οποίες δρουν ως δότες δεσμού υδρογόνου (Εικόνα 3.2.2.3). Το τετραμερές σύμπλοκο είναι επίπεδο, με τετράγωνη διατομή. Συνήθως, παρόμοιες δομές στη φύση εμφανίζονται στα τελομερή γραμμικών χρωμοσωμάτων. Οι περιοχές αυτές αποτελούνται από συντηρημένες μονάδες γουανίνης-θυμίνης του τύπου $(G\text{-}T)_n$, , που περιέχουν μερικές φορές μία αδενίνη δίπλα σε βάση γουανίνης.



[Εικόνα 3.2.2.3]: Το τετραμερές σύμπλοκο της γουανίνης.

3.2.3. Βιολογική δράση ενώσεων που φέρουν μονάδα γουανίνης.

Λόγω της υψηλής βιολογικής της αξίας, η γουανίνη αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο δομικό στοιχείο στη φαρμακευτική χημεία. Το εκτενές δίκτυο διαμοριακών δεσμών υδρογόνου που σχηματίζει, σε συνδυασμό με την υψηλή εκλεκτικότητα, βιοσυμβατότητα, τη δομική ποικιλία και την επαμφοτερίζουσα φυσικοχημική βιοδραστικότητα, αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά σχεδιασμού ενός σύγχρονου φαρμάκου το οποίο συνδυάζει πολλαπλή και ταυτόχρονα στοχευμένη βιολογική δράση. Με βάση το τρισδιάστατο μοντέλο φαρμακοφόρων AARR, αποδεικνύεται ότι ο συνδυασμός της πυριμιδινής με το δακτύλιο της πουρίνης, προσδίδει στα παράγωγα της γουανίνης αθροιστικές ιδιότητες οι οποίες απαιτούνται για τη φαρμακευτική δραστικότητα του μορίου. Με βάση την ανάλυση NBO (Natural Orbital Analysis), και προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής,[41] ο απεντοπισμός του αρνητικού φορτίου του σκελετού στον άζωτο *N-9*, σε συνδυασμό με τη δομή της γουανίνης, προσδίδει στα συνθετικά ανάλογα επιπλέον δυναμική σταθερότητα εντός της κοιλότητας του υποδοχέα (Εικόνα 3.2.2.2).

Για τους παραπάνω λόγους, αναφέρεται στη βιβλιογραφία μια εκτενής σειρά από φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν γουανίνη. Συγκεκριμένα, διατίθενται φάρμακα στην αγορά τα οποία παρουσιάζουν ποικίλες εφαρμογές και δράσεις, όπως αντικαρκινικές,[43] ανθελονοσιακές,[44] νευρορυθμιστικές,[41] αντιικές,[45] ανοσοκατασταλτικές[46] και αντιθρομβωτικές.[17] Το κλειδί για την ανάπτυξη αυτών των δράσεων είναι ότι τα παράγωγα των γουανινών μπορούν να δράσουν βιομιμητικά ως αναστολείς των υποδοχέων των πουρινών, παρέχοντας έτσι εκλεκτικότητα και μη αντιστρεπτή δράση έναντι των βιολογικών στόχων. Λόγω της άφθονης παρουσίας τους στα βιολογικά συστήματα, τα παράγωγα της γουανίνης θα μπορούσαν δυνητικά να επηρεάσουν διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια[41]. Ενδεικτικά παραδείγματα βιολογικά ενεργών παραγώγων γουανίνης αποτελούν τα εξής (Εικόνα 3.2.3):

I. Τα εγκεκριμένα φάρμακα **Entecavir 63**, **Didanosine 64**, **Acyclovir 65**, **Ganciclovir 66**, **Valacyclovir 67**, **Penciclovir 68** και **Valganciclovir 69** τα οποία είναι παράγωγα της **γουανοσίνης 70**. Πρόκειται για εγκεκριμένα φάρμακα έναντι των ερπητοϊών HSV, HIV, HCMV, VZV. Εμφανίζουν επίσης αντικαρκινικές ιδιότητες, με βάση *in silico* μελέτες μοριακής πρόσδεσης, ως αναστολείς των κινασών EGFR, ABL, HSP90, CDK4/6, BRAF-κινάση, MEK1, BCL2, PARP, CMET και VEGF.[43]

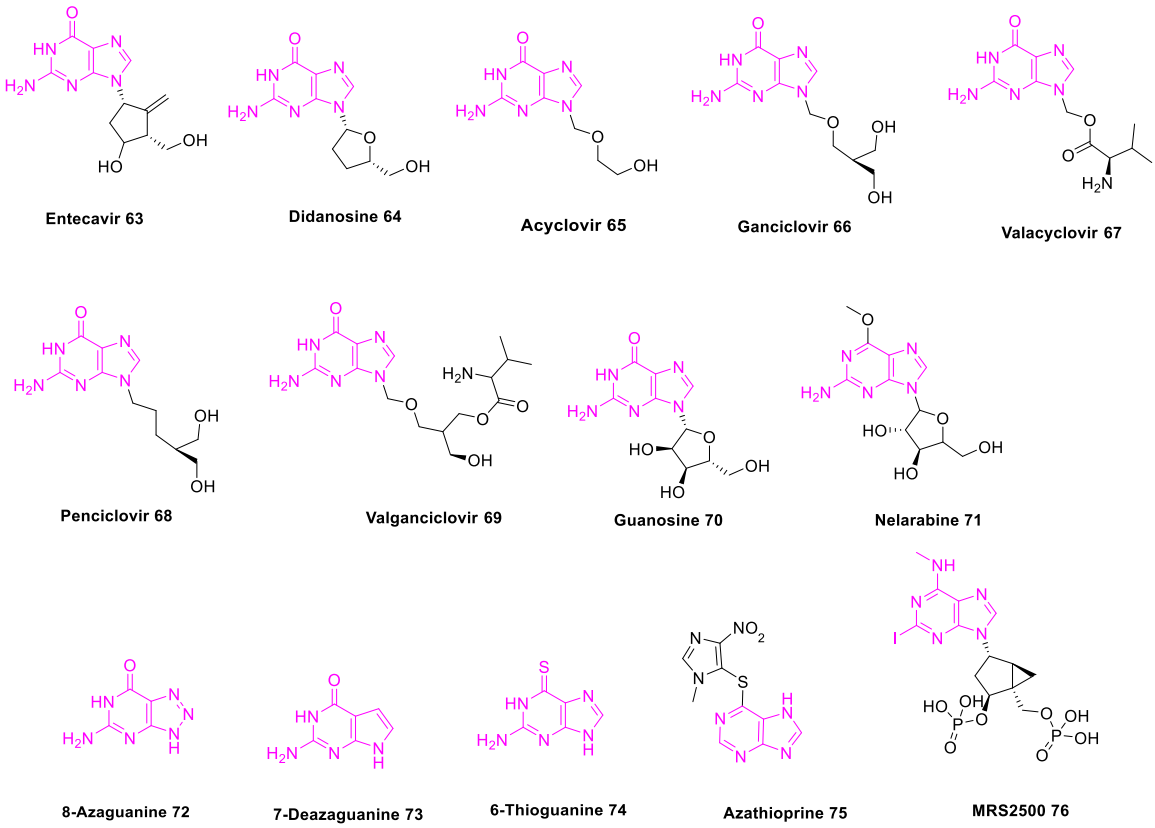
II. Το **Nelarabine 71**[47] το οποίο κυκλοφορεί με τις εμπορικές ονομασίες Arranon (ΗΠΑ) και Atriance (ΕΕ), είναι ένα χημειοθεραπευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Τ-λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (T-ALL) και του Τ-λεμφοβλαστικού λεμφώματος (T-LBL). Πρόκειται για προφάρμακο του τριφωσφορικού νουκλεοτιδίου της αραβινοσυλογουανίνης (araGTP), ενός τύπου αναλόγου νουκλεοσιδίου της πουρίνης. Το araGTP προκαλεί αναστολή της σύνθεσης του DNA μέσω κυτταροτοξικότητας.

III. Οι ενώσεις της **γουανίνης 53**, **8-azaguanine 72**, **7-deazaguanine 73** και **6-thioguanine 74** παρουσιάζουν αντιανθελονοσιακές ιδιότητες έναντι του παθογόνου ιού P. Falciparum.[44] Τα ανάλογα 8-azaguanine, 7-deazaguanine και 6-thioguanine παρουσίασαν μέσες τιμές IC_{50} ίσες με 1.71 μM, 14.9 μM και 15.7 μM αντίστοιχα για το στέλεχος 3D7, και 5.2 μM, 16.3 μM και 18.6 μM αντίστοιχα για το στέλεχος Dd2. Στη συνέχεια, οι ενώσεις αυτές δοκιμάστηκαν και σε ex vivo μελέτες έναντι του ιού P. falciparum. Οι δοκιμές κατέδειξαν τιμές EC_{50} που κυμαίνονταν από 0.5–4.5 μM για την 8-azaguanine, από 3.8–12.3 μM για την 7-deazaguanine, και από 4.1–15.0 μM για την 6-thioguanine.

IV. *In vivo* και *in vitro* μελέτες έχουν αποδείξει ότι η **γουανοσίνη 70** παρουσιάζει νευροτροφικές και νευροπροστατευτικές δράσεις. Σημαντικές βιολογικές δράσεις σε μοντέλα τρωκτικών έδειξε ότι η γουανοσίνη ελαττώνει τους σπασμούς και τον πόνο, σταθεροποιεί συμπεριφορές που σχετίζονται με διαταραχές διάθεσης, και προστατεύει έναντι γλοιωμάτων καθώς και παθήσεων που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως η ισχαιμία ή οι νόσοι Parkinson και Alzheimer.[41]

V. Η **Azathioprine 75**, αποτελείται από έναν δακτύλιο πουρίνης και ιμιδαζολίου, και είναι εμπορικά διαθέσιμη υπό την ονομασία Imuran, και μεταξύ άλλων, αποτελεί ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα, της νόσου Crohn, της ελκώδους κολίτιδας, καθώς και του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ενώ χορηγείται και σε μεταμοσχεύσεις νεφρού για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος. Χορηγείται από του στόματος ή με ενδοφλέβια έγχυση.[46]

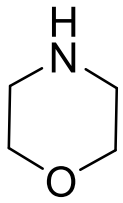
VI. Η ένωση **MRS2500 76** αποτελεί γνωστό αναστολέα του υποδοχέα P_2Y_1. *In vivo* και *in vitro* μελέτες κατέδειξαν πως αναστέλλει την ADP-activated θρόμβωση με σταθερά πρόσδεσης K_i = 0.78 nM. Επίσης, είναι πιθανό να μπορεί να καταστείλει την αρτηριακή θρόμβωση, καθυστερώντας το χρόνο αιμορραγίας των πειραματόζωων. Ωστόσο, εμφανίζει φτωχό φαρμακοκινητικό προφίλ και μηδαμινή βιοδιαθεσιμότητα.[17]



[Εικόνα 3.2.3]. Δομές βιοδραστικών αναλόγων με βάση τη γουανίνη.

3.3. Η μορφολίνη ως φαρμακοφόρος δακτύλιος

Η μορφολίνη (τετραϋδρο-1,4-οξαζίνη) **77** (Εικόνα 3.3) θεωρείται ένας σημαντικός δομικός σκελετός στη φαρμακευτική χημεία, με αξιοσημείωτο φαρμακοκινητικό και μεταβολικό προφίλ. Αποτελεί έναν κορεσμένο εξαμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο που φέρει ένα άζωτο και ένα οξυγόνο σε θέση-4. Τόσο η δομή της όσο και η πλούσια ηλεκτρονιακή της πυκνότητα, της επιτρέπει να σχηματίζει αφενός δεσμούς υδρογόνου και αφετέρου να συμμετέχει σε υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις. Αυτές οι ιδιότητες έχουν καταστήσει τη μορφολίνη βασικό στοιχείο στις μελέτες σχέσης δομής–δραστικότητας (SAR) και έναν δομικό λίθο που οι επιστήμονες αξιοποιούν κατά κόρον για τη σύνθεση καινοτόμων ενώσεων, για τη ρύθμιση ποικίλων μοριακών στόχων, όπως κινάσες, υποδοχείς και διάφορα ένζυμα. Ως αποτέλεσμα, τα παράγωγα που περιέχουν μορφολίνη εμφανίζουν ένα εντυπωσιακά ευρύ φάσμα δράσεων, όπως αναλγητική, αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, αγχολυτική/αντικαταθλιπτική, αντινευροεκφυλιστική και αντικαρκινική δράση.



[Εικόνα 3.3]. Δομή μορφολίνης.

3.3.1. Ιδιότητες της μορφολίνης.

Η χρησιμότητα του δακτυλίου της μορφολίνης **77** στον σχεδιασμό φαρμακευτικών ενώσεων αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στις ευνοϊκές φυσικοχημικές του ιδιότητες. Η παρουσία του ατόμου οξυγόνου έλκει επαγωγικά ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το άτομο του αζώτου, με αποτέλεσμα η μορφολίνη να εμφανίζει χαμηλότερη βασικότητα (pKa ≈ 8,4–8,7) σε σύγκριση με αντίστοιχες κυκλικές αμίνες, όπως η πιπεριδίνη (pKa ≈ 11.2). Ωστόσο, τα υποκατεστημένα παράγωγα της μορφολίνης παρουσιάζουν μεγαλύτερο εύρος τιμών pKa, περίπου 6,0–7,9.[48] Η μειωμένη βασικότητα μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής, καθώς δύναται να περιορίσει τις ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες εκτός στόχου, ενισχύοντας την εκλεκτικότητα και τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Επιπλέον, ο δακτύλιος της μορφολίνης μπορεί να συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου όπου το οξυγόνο μπορεί να δράσει ως δέκτης, ενώ το άζωτο ως δότης δεσμού υδρογόνου. Η ιδιαιτερότητα της μορφολίνης έγκειται στο γεγονός ότι παρουσιάζει μια σχετικά ισορροπημένη σχέση μεταξύ υδροφιλικότητας και λιποφιλικότητας. Το χαρακτηριστικό αυτό μπορεί να ευνοήσει τόσο την υδατοδιαλυτότητα όσο και τη διαπερατότητα μέσω βιολογικών μεμβρανών. Αυτό το χαρακτηριστικό, σε συνδυασμό με τη χαμηλή τιμή pKa, καθιστά τα ανάλογα της μορφολίνης ικανά να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό εύκολα.[49] Ως εκ τούτου, η ενσωμάτωσή της σε φαρμακευτικά μόρια μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ευελιξία στο σχεδιασμό φαρμάκων. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα αποτελεί η γεωμετρική ευελιξία του μορφολινικού δακτυλίου, ο οποίος μπορεί να υιοθετεί διαφορετικές διαμορφώσεις, κυρίως διαμόρφωση ανακλίντρου **77a** και τη διαμόρφωση τύπου λουτήρα **77b** (Σχήμα 3.3.1). Η δυνατότητα αυτή καθιστά εύκολη τη

προσαρμογή του δακτυλίου στη κοιλότητα μιας πρωτεΐνης και, συνεπώς, μπορεί να συμβάλλει στη βελτιστοποίηση της αλληλεπίδρασης ενός φαρμακευτικού μορίου με τον βιολογικό του στόχο.[49] Συνολικά, οι παραπάνω ιδιότητες της μορφολίνης μπορούν να οδηγήσουν σε βελτιωμένα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά των υποψήφιων φαρμακευτικών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων ευνοϊκότερων ιδιοτήτων απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ADME). Για τον λόγο αυτό, ο μορφολινικός σκελετός ενσωματώνεται συχνά στον σχεδιασμό φαρμακευτικών μορίων με στόχο, μεταξύ άλλων, την ενίσχυση της μεταβολικής τους σταθερότητας.



ανάκλιντρο **77a** λουτήρας **77b**

[Σχήμα 3.3.1]. Γεωμετρική ευελιξία της μορφολίνης

3.3.2. Βιολογικές εφαρμογές μορφολίνης.

Η μορφολίνη αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντικό ετεροκυκλικό δομικό πυρήνα στη σύγχρονη φαρμακευτική χημεία, καθώς απαντάται σε πλήθος βιοδραστικών ενώσεων με διαφορετικά θεραπευτικά προφίλ. Ο συνδυασμός μεταξύ του βασικού ατόμου αζώτου και του ατόμου οξυγόνου στον εξαμελή δακτύλιο προσδίδει στη μορφολίνη χαρακτηριστικές ηλεκτρονιακές και φυσικοχημικές ιδιότητες, οι οποίες μπορούν να αξιοποιηθούν τόσο για την ενίσχυση της αλληλεπίδρασης με βιολογικούς στόχους όσο και για τη ρύθμιση της διαλυτότητας και των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών των ενώσεων. Για τον λόγο αυτό, η μορφολίνη έχει χαρακτηριστεί ως ένας εξαιρετικά προνομιούχος δακτύλιος, και έχει ενσωματωθεί σε ενώσεις με αντικαρκινική, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, αντιική, αντιοξειδωτική και νευροθεραπευτική δράση.

Οι ενώσεις που περιέχουν ως δομική μονάδα τη μορφολίνη στοχεύουν κυρίως στις πρωτεΐνες PI3K, mTOR, DNA-PK, JAK, EGFR και VEGFR, οι οποίες συμμετέχουν σε σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την αγγειογένεση, παρέχοντας θεραπευτικές αντικαρκινικές ιδιότητες.[48] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της μορφολίνης ως αναστολέας του μονοπατιού PI3K/mTOR. Σε τέτοια συστήματα, το οξυγόνο της μορφολίνης μπορεί να συμμετέχει σε αλληλεπιδράσεις μέσω δεσμών υδρογόνου καταλαμβάνοντας την περιοχή άρθρωσης (hinge) της κινάσης.[49]

Εκτός από την αντικαρκινική δράση, ενώσεις με βάση τη μορφολίνη έχουν μελετηθεί ως πιθανά φάρμακα με αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Η δράση αυτή έχει συσχετιστεί με στόχους όπως η πρωτεΐνη TNF-α, IL-6 και η κινάση αδενοσίνης.[48] Παράλληλα, ορισμένα μορφολινο-παράγωγα εμφανίζουν συνδυαστικά αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, γεγονός που τα καθιστά ενδιαφέροντα για πολυπαραγοντικές παθολογικές καταστάσεις, όπως η αθηροσκλήρωση,[49] μιας και έχει βρεθεί πως η μορφολίνη παρουσιάζει ανασταλτικές δράσεις έναντι της συνθάσης του σκουαλενίου, το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.[48]

Ιδιαίτερα ευρύ είναι και το αντιμικροβιακό φάσμα των ενώσεων που φέρουν δακτύλιο μορφολίνης. Η μορφολίνη έχει ενσωματωθεί σε αντιβακτηριακά μόρια που δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής των βακτηριακών

τοποϊσομερασών, της πεπτιδυλο τρανσφεράσης και της ριβονουκλεοτιδικής ρεδουκτάσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μορφολίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με το DNA.[48] Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα εγκεκριμένα σκευάσματα linezolid και finafloxacin, τα οποία φέρουν μορφολινικό δακτύλιο και εμφανίζουν αντιμικροβιακές, αντιικές και αντιλεϊσμανιακές δράσεις.[49]

Σημαντική είναι και η παρουσία της μορφολίνης σε ενώσεις με δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η σχετικά ισορροπημένη λιπόφιλη/υδρόφιλη φύση της και η δυνατότητα κατάλληλα υποκατεστημένων παραγώγων να επιτυγχάνουν ικανοποιητική διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό καθιστούν τα παράγωγα της μορφολίνης πρωταρχικούς στόχους για την θεραπεία νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Μορφολινικά παράγωγα έχουν μελετηθεί ως αναστολείς των υποδοχέων της σεροτονίνης και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ενώ έχουν αναφερθεί επίσης αλληλεπιδράσεις με τον υποδοχέα της ντοπαμίνης, τον υποδοχέα sigma-1 και τους υποδοχείς του κανναβινοειδούς συστήματος CB_1 και CB_2.[48] Η μορφολίνη έχει ακόμη συνδεθεί με νευροπροστατευτική και αντινευροεκφυλιστική δράση μέσω στόχων όπως η ακετυλοχοληνεστεράση (AChE), η βουτυλοχοληνεστεράση (BChE), οι μονοαμινοξιδάσες (MAO-A/MAO-B), η γ-σεκρετάση και το Nrf2. Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν το ενδιαφέρον στη παρουσία της μορφολίνης για τη νόσο Alzheimer, καθώς και για άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, ως νευροδιαβιβαστές μέσω σηματοδότησης κινασών.[49]

3.3.3. Φαρμακευτικά σκευάσματα που φέρουν δακτύλιο μορφολίνης

Η ευρεία εφαρμογή της μορφολίνης **77** στη φαρμακευτική και συνθετική χημεία αποτυπώνεται στην παρουσία της σε σημαντικό αριθμό φαρμακευτικών προϊόντων. Ήδη από παλαιότερες βάσεις δεδομένων είχαν καταγραφεί περισσότερα από 100 φάρμακα που περιείχαν μορφολινικό δακτύλιο, ενώ η πιο πρόσφατη ανάλυση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας των Η.Π.Α (FDA) την περίοδο 2012–2023 αριθμεί 14 νέα φάρμακα που περιέχουν παράγωγα μορφολινικού δακτυλίου, με περίπου το 50% αυτών να ανήκουν στην κατηγορία των αντικαρκινικών φαρμάκων.[50] Ενδεικτικά παραδείγματα εγκεκριμένων αναστολέων ευρέως φάσματος, με βάση τη μορφολίνη παρουσιάζονται παρακάτω (Εικόνα 3.3.3):

I. Το **Gefitinib 78** είναι τυροσινικός αναστολέας του EGFR και χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) σε όγκους που φέρουν ευαίσθητες μεταλλάξεις του EGFR, περιορίζοντας τη σηματοδότηση που σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων.

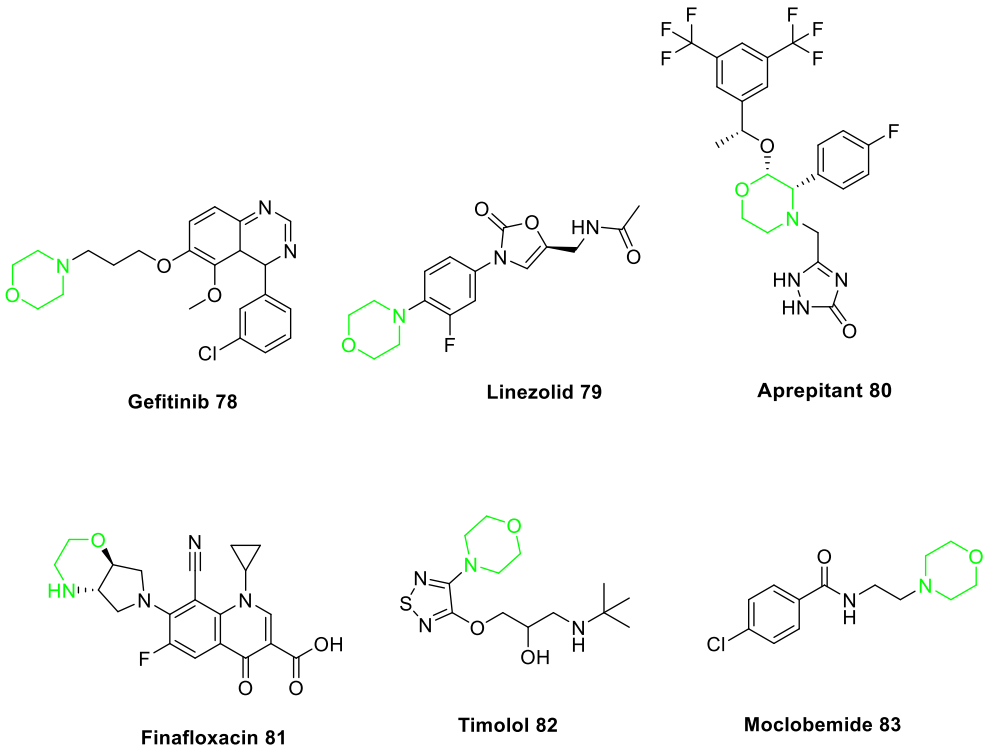
II. Το **Linezolid 79** είναι αντιβιοτικό, το οποίο φέρει 4-μορφολινοφαινυλικό δακτύλιο. Έχει σημαντική δράση έναντι Gram-θετικών βακτηρίων και χρησιμοποιείται για σοβαρές λοιμώξεις. Δρα αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνική σύνθεση μέσω πρόσδεσης στην ριβοσωμική υπομονάδα 50S και παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό του εναρκτήριου συμπλόκου για τη πρωτεϊνοσύνθεση.

III. Το **Aprepitant 80** είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του υποδοχέα της νευροκινίνης (NK1) και χρησιμοποιείται, συχνά σε συνδυασμό με άλλα αντιεμετικά, για την πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης ναυτίας μετά από χημειοθεραπεία.

IV. Η **Finafloxacin 81** είναι αντιβιοτικό φθοροκινολόνης και χορηγείται κυρίως για τη θεραπεία της οξείας εξωτερικής ωτίτιδας. Δρα αναστέλλοντας τη βακτηριακή DNA γυράση και τη τοποϊσομεράση IV, προκαλώντας βλάβη στην αντιγραφή και στην επιδιόρθωση του βακτηριακού DNA. Ο FDA ενέκρινε τη finafloxacin για τη θεραπεία της εξωτερικής ωτίτιδας το 2014.

V. Το **Timolol 82** είναι μη εκλεκτικός ανταγωνιστής του β-αδρενεργικού υποδοχέα. Χρησιμοποιείται κυρίως οφθαλμικά για τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης σε περίπτωση γλαυκώματος ή οφθαλμικής υπέρτασης, μέσω μείωσης του οφθαλμικού υγρού.

VI. Η **Moclobemide 83** είναι αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης-Α (RIMA) και χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό. Η αναστολή της ΜΑΟ-Α μειώνει τον μεταβολισμό των μονο-άμινο νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη και η νορεπινεφρίνη, αυξάνοντας τη διαθεσιμότητά τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η μορφολίνη αποτελεί βασικό τμήμα της δομής και υπόκειται σε χαρακτηριστικές μεταβολικές οδούς, μέσω N-οξείδωσης και C-οξείδωσης.[49]

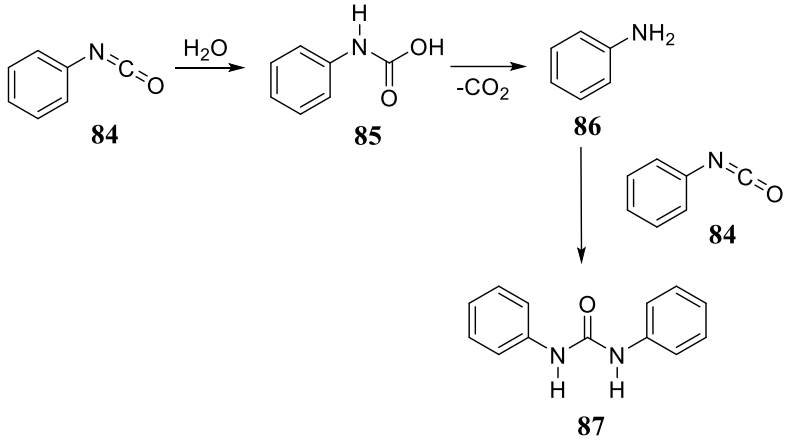


[Εικόνα 3.3.3]. Δομές φαρμάκων που περιέχουν δακτύλιο μορφολίνης.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΑΡΥΛΟ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΟΥΡΙΩΝ

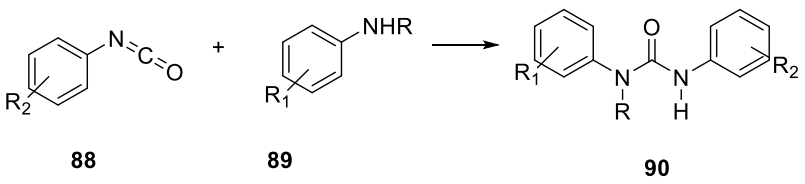
4.1. Σύνθεση διάρυλο ουριών με τη χρήση άρυλο ισοκυανικών εστέρων

Για πρώτη φορά το 1848, ο Wurtz και η ομάδα του[51] συνέθεσε μια συμμετρική *N,N΄* διάρυλο ουρία, ξεκινώντας με την υδρόλυση του άρυλο ισοκυανικού εστέρα **84** σε νερό (Σχήμα 4.1.1) προς το αντίστοιχο καρβαμικό οξύ **85**. Ακολούθησε απόσπαση ενός μορίου CO_2 σε συνθήκες υπό βρασμό, οπότε προέκυψε η αμίνη **86**, η οποία αντέδρασε με ένα δεύτερο ισοδύναμο από τον άρυλο ισοκυανικό εστέρα **84**, με αποτέλεσμα τη σύνθεση της συμμετρικής διφαίνυλο-ουρίας **87**.



[Σχήμα 4.1.1]. Πρώτη σύνθεση συμμετρικών *N,N΄*-διαρυλο ουριών **94** ξεκινώντας με την αντίδραση του ισοκυανικού εστέρα **91** με το νερό.

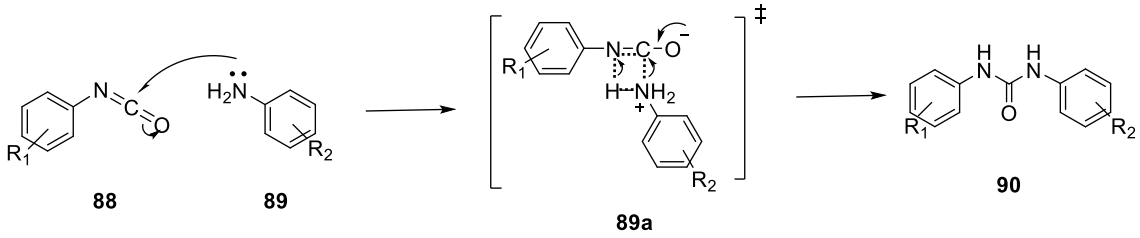
Πλέον, η αντίδραση των ισοκυανικών εστέρων με τις αμίνες είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος σύνθεσης ασύμμετρων ουριών λόγω της καλής απόδοσης που εμφανίζουν. Κατά αντίστοιχο τρόπο, είναι εφικτή η σύνθεση τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών, μέσα από αντίδραση μεταξύ ενός άρυλο ισοκυανικού εστέρα **88** και μιας δευτεροταγούς ανιλίνης **89** (Σχήμα 4.1.2). Ως αποτέλεσμα, προκύπτει η τρι-υποκατεστημένη ουρία **90**. Συνήθως, αυτές οι αντιδράσεις διεξάγονται σε θερμοκρασία δωματίου ή με ψύξη και μερικές φορές με θέρμανση και σε οργανικό διαλύτη, όπως ακετονιτρίλιο, διχλωρομεθάνιο, αιθανολαμίνη, DMF ή THF.[51] Συνήθως προτιμώνται πολικοί, μη πρωτικοί διαλύτες για λόγους αποφυγής υδρόλυσης του ισοκυανικού εστέρα.



[Σχήμα 4.1.2]. Σύνθεση τρι-υποκατεστημένων ουριών **90** με αντίδραση ενός άρυλο ισοκυανικού εστέρα **88** και μιας υποκατεστημένης ανιλίνης **89**.

Έχει βρεθεί ότι το μοριακό βάρος της αρχικής αμίνης επηρεάζει ελάχιστα την ταχύτητα της αντίδρασης σύζευξης με τους ισοκυανικούς εστέρες. Οι αλειφατικές αμίνες αντιδρούν πολύ ταχύτερα από τις αρωματικές αμίνες. Η δραστικότητα του ισοκυανικού εστέρα αυξάνεται με την αύξηση της ηλεκτροφιλίας του υποκαταστάτη στο μόριό του, και αντίστοιχα αυξάνεται με την αύξηση της πυρηνοφιλίας της αμίνης.[51]

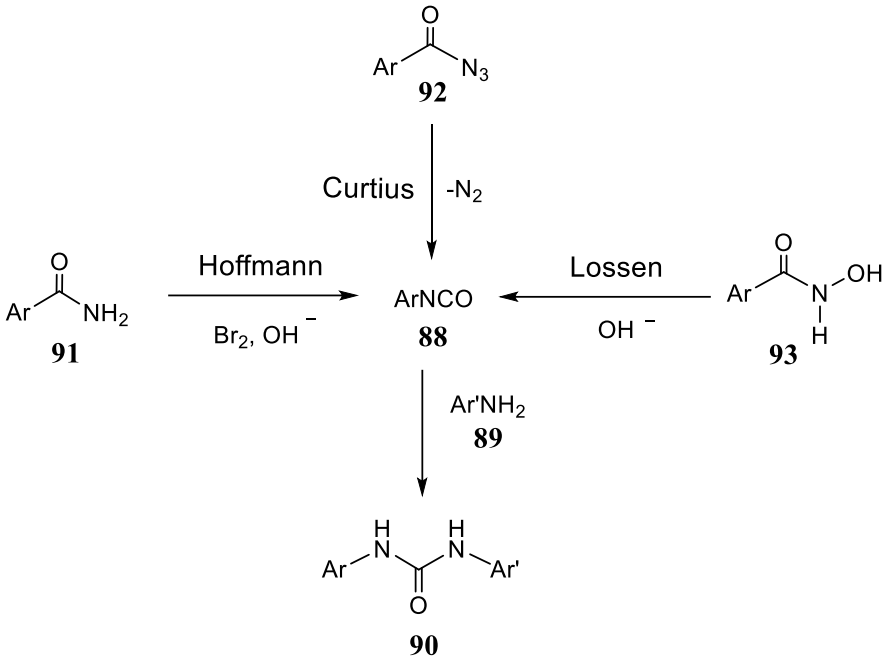
Κινητικές μελέτες της αντίδρασης έχουν αποδείξει ότι ο μηχανισμός εξελίσσεται σε δύο στάδια. Σύμφωνα με τους Vorob'ev et al,[51] το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός ενεργοποιημένου ενδιάμεσου συμπλέγματος τεσσάρων κέντρων **89a** όταν η αμίνη **89** δρα ως πυρηνόφιλο και προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο καρβονυλικό άνθρακα του ισοκυανικού εστέρα **88**. Ως αποτέλεσμα, το σύμπλοκο μετατρέπεται στη τελική διάρυλο ουρία **90** (Σχήμα 4.1.3).



[Σχήμα 4.1.3]. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης δι-υποκατεστημένων ουριών από την αντίδραση άρυλο ισοκυανικών εστέρων **88** με υποκατεστημένες ανιλίνες **89**.

4.2. *Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών ξεκινώντας από άρυλο ισοκυανικούς εστέρες, μέσω μεταθέσεων Hofmann, Curtius και Lossen.*

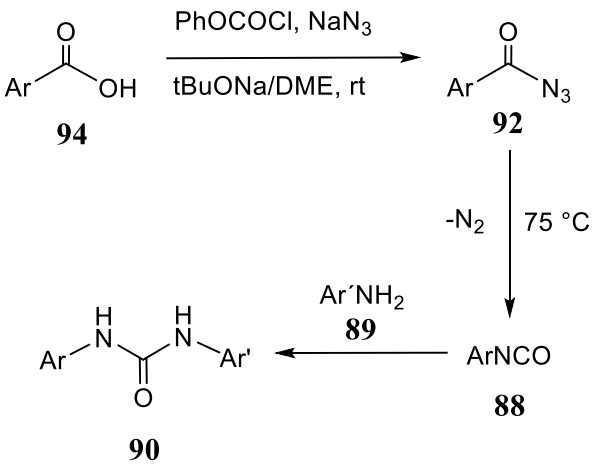
Οι μεταθέσεις Curtius, Hofmann και Lossen αποτελούν βασικές συνθετικές μέθοδοι για την παρασκευή ενδιάμεσων ισοκυανικών εστέρων **84** οι οποίοι στη συνέχεια μπορούν να αξιοποιηθούν άμεσα για τη σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών **90**. Ξεκινώντας από πρόδρομες ενώσεις όπως καρβοξαμίδια **91**, αζίδια **92** ή καρβοξαμικά οξέα **93**, υπάρχει η δυνατότητα σύνθεσης ενός υποκατεστημένου ενδιάμεσου ισοκυανικού παραγώγου το οποίο μπορεί είτε να απομονωθεί, είτε να αντιδράσει *in situ* με ένα δεύτερο ισοδύναμο υποκατεστημένης αμίνης **89**, δίνοντας συμμετρικές ή ασύμμετρες ουρίες **90.** (Σχήμα 4.2.1)



[Σχήμα 4.2.1]. Η σύνθεση άρυλο ισοκυανικών εστέρων **88** μέσω μεταθέσεων Hoffmann, Curtius και Lossen μπορεί να οδηγήσει στη σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**.

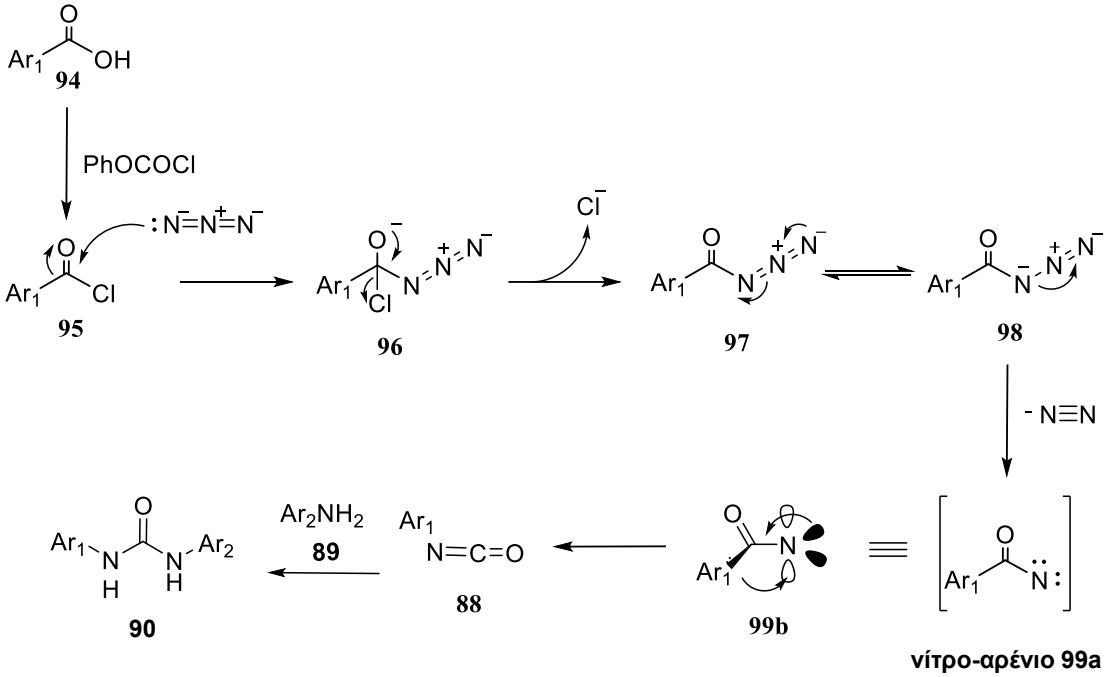
Μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για τη σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N'*-διάρυλο ουριών βασίζεται στον *in situ* σχηματισμό ενός αρυλο ισοκυανικού εστέρα **88** μέσω αναδιάταξης Curtius. Η μέθοδος επιτρέπει την άμεση αξιοποίηση αρωματικών αζιδίων ως πρόδρομων ενώσεων για την παρασκευή ουριών, ξεκινώντας από τα αντίστοιχα άρυλο καρβοξυλικά οξέα **94**. (Σχήμα 4.2.2) Σύμφωνα με την μελέτη των H. Lebel και O. Leogane[52], το αντίστοιχο αρωματικό καρβοξυλικό οξύ **94** αντιδρά με τον χλωρομυρμηκικό φαινυλεστέρα (PhOCOCl) και το αζίδιο του νατρίου (NaN_3), παρουσία του tert-βουτοξειδίου του νατρίου (tBuONa) ως βάση, σε διμεθυλαιθέρα (DME), με σκοπό την ενεργοποίηση της καρβοξυλο-ομάδας και τον σχηματισμό του αντίστοιχου άκυλο-αζιδίου **92**, σε θερμοκρασία δωματίου. Έπειτα, με την αύξηση της θερμοκρασίας στους 75 °C, το σχηματισθέν άκυλο-αζίδιο υφίσταται θερμική αναδιάταξη Curtius, κατά την οποία πραγματοποιείται ταυτόχρονη απομάκρυνση μοριακού αζώτου (N_2) και μετατόπιση της αρυλο-ομάδας από το καρβονύλιο προς το άζωτο. Ως αποτέλεσμα σχηματίζεται ο αντίστοιχος αρυλο ισοκυανικός εστέρας **88** ως ιδιαίτερα δραστικό ενδιάμεσο προϊόν. Ο τελευταίος δεν απομονώνεται, αλλά αντιδρά *in situ* με ένα ισοδύναμο υποκατεστημένης ανιλίνης **89**, με σκοπό τη σύνθεση υποκατεστημένων άρυλο ουριών με τη κλασική μέθοδο. Η συγκεκριμένη συνθετική προσέγγιση παρουσιάζει σημαντικό

εύρος δραστικότητας, καθώς οι χρησιμοποιούμενες συνθήκες είναι συμβατές με ένα εκτενές φάσμα υποκαταστατών. Ειδικότερα, έχουν παρασκευαστεί παράγωγα ανιλίνης που φέρουν αλκυλο-, αλογονο-, νιτρο-, κετονο-, αιθερο- και θειοαιθερο-ομάδες, γεγονός που καταδεικνύει τη συνθετική ευελιξία της μεθόδου. Πιο συγκεκριμένα, η προσθήκη διαφορετικών ανιλινών στο τελικό μείγμα, μετά τον σχηματισμό του ισοκυανικού ενδιάμεσου, οδήγησε στην παρασκευή μιας σειράς αρωματικών ουριών με καλές αποδόσεις (54-89%).



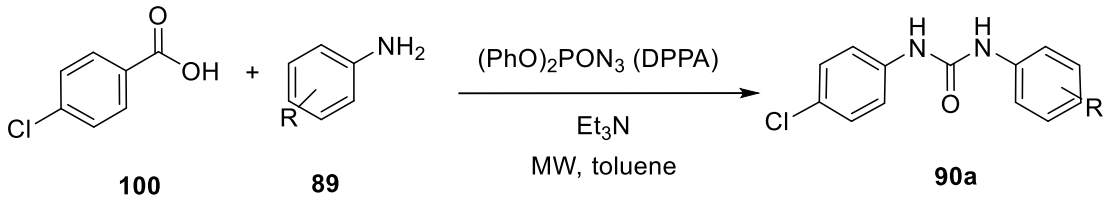
[Σχήμα 4.2.2]. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών **90** μέσω πυρηνόφιλης υποκαταστάσης μεταξύ άρυλο ισοκυανικών εστέρων **88** και υποκατεστημένων ανιλινών **89**, χρησιμοποιώντας ως πρόδρομες ενώσεις αντίστοιχα άρυλο υποκατεστημένα καρβοξυλικά οξέα **94** και αζίδια **92**, μέσω μετάθεσης Curtius.

Ο μηχανισμός της μετάθεσης Curtius προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Stieglitz[57] ο οποίος διατύπωσε την υπόθεση ότι η αντίδραση προχωρά μέσω ενός ασταθούς ενδιάμεσου άρυλο-νιτρενίου **99a**, το οποίο υπόκειται μια τελική μετάθεση που οδηγεί στη σύνθεση των άρυλο ισοκυανικών εστέρων (Σχήμα 4.2.3). Αρχικά, το άρυλο καρβοξυλικό οξύ **94**, μετατρέπεται στο αντίστοιχο άκυλο-χλωρίδιο **95** μετά από αντίδραση με χλωρομυρμηκικό φαινυλεστέρα. Στη συνέχεια, η καρβόνυλο-ομάδα προσβάλλεται από το ανιόν αζιδίου, προς το σχηματισμό του τετραεδρικού παραγώγου **96**. Επανασχηματισμός του διπλού δεσμού άνθρακα-οξυγόνου με ταυτόχρονη αποβολή του ατόμου του χλωρίου οδηγεί στο άκυλο αζίδιο **97**. Η ενεργοποίηση του μορίου επάγει μια ενδομοριακή 1,2-αναδιάταξη των ατόμων αζώτου του αζιδίου η οποία οδηγεί σε αποβολή μοριακού αζώτου, εν θερμώ. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει το νιτρο-αρένιο **99a** το οποίο υφίσταται μια ενδομοριακή αναδιάταξη όπου τα *σ* δεσμικά τροχιακά του δεσμού μεταξύ του άνθρακα και του αρυλίου μεταφέρουν ηλεκτρονιακή πυκνότητα στα κενά αντιδεσμικά *p* τροχιακά του αζώτου, με σκοπό τον επιθυμητό σχηματισμό του δεσμού Ar-N. Παράλληλα, τα sp^2 τροχιακά του αζώτου επαναφέρουν την αρωματικότητα και σχηματίζουν τον διπλό δεσμό μεταξύ του καρβονυλικού άνθρακα και του αζώτου. Με αυτό το τρόπο, οδηγούμαστε στον τελικό άρυλο ισοκυανικό εστέρα **88** ο οποίος είναι σε θέση να αντιδράσει με μια υποκατεστημένη ανιλίνη **89** και να δώσει τις επιθυμητές συμμετρικές ή ασύμμετρες *N,N´*-διάρυλο ουρίες **90**.



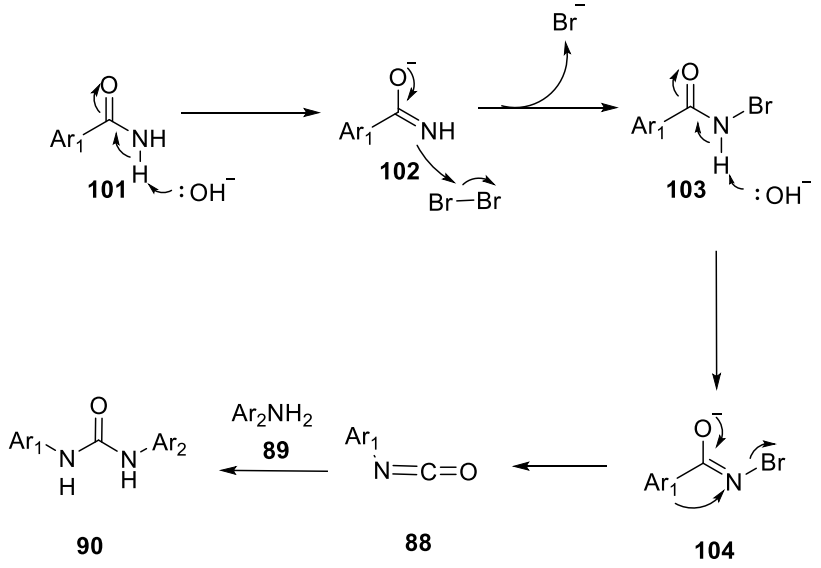
[Σχήμα 4.2.3]. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών μέσω μετάθεσης Curtius κατά Stieglitz[28] .

Στη βιβλιογραφία έχει επίσης αναφερθεί από τους Kulkarni, Garai και Thakur[53] μια νέα μέθοδος σύνθεσης μη συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90a** χρησιμοποιεί εμπορικά διαθέσιμα αρωματικά ή ετεροκυκλικά καρβοξυλικά οξέα **94** και αμίνες **89** παρουσία του διφαινυλοφωσφόρυλο-αζιδίου (DPPA). Σε αντίθεση με την μέθοδο των Lebel και Leogane[158], σε αυτή τη περίπτωση το αζίδιο παράγεται *in situ* και δεν χρησιμοποιείται ως αντιδραστήριο κατά τη μετάθεση Curtius. Στα πλαίσια της έρευνας, πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σχηματισμού ουρίας σε ένα στάδιο, χρησιμοποιώντας το 4-χλωροβενζοϊκό οξύ **100**, μια σειρά από υποκατεστημένες ανιλίνες **89**, η τριαιθυλαμίνη Et_3N (TEA) ως βάση και το DPPA ως πηγή αζιδίου, σε διαλύτη τολουόλιο και σε μικροκύματα (Σχήμα 4.2.4). Οι βέλτιστες συνθήκες επιτεύχθηκαν σε θερμοκρασία 100 °C, χρόνο αντίδρασης 1 λεπτό και αναλογία οξέος : αμίνης, 1:5. Με αυτό το τρόπο προέκυψε μία σειρά συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90a** σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις (45-95%). Εκτός από βενζολικοί δακτύλιοι, ως υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν και ετεροκυκλικές ενώσεις όπως δακτύλιοι θειοφαινίου, πυριδίνης ή φουρανίου, καθώς και αλειφατικοί υποκαταστάτες οι οποίοι απέδωσαν την τελική ουρία σε πολύ καλές αποδόσεις (68-95%). Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά την εφαρμογή της αντίδρασης με δευτεροταγείς αμίνες, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός των αντίστοιχων αμιδίων του καρβοξυλικού οξέος ως παραπροϊόντα, παράλληλα με τις ουρίες, με την αναλογία τους να εξαρτάται από τη πυρηνοφιλία της αμίνης. Ωστόσο, ο σχηματισμός αμιδίων με τέτοιες δευτεροταγείς αμίνες αποφεύχθηκε πλήρως μέσω της διαδοχικής προσθήκης περίσσειας αμίνης στο μείγμα, έπειτα από ακτινοβόληση για 1 επιπλέον λεπτό.



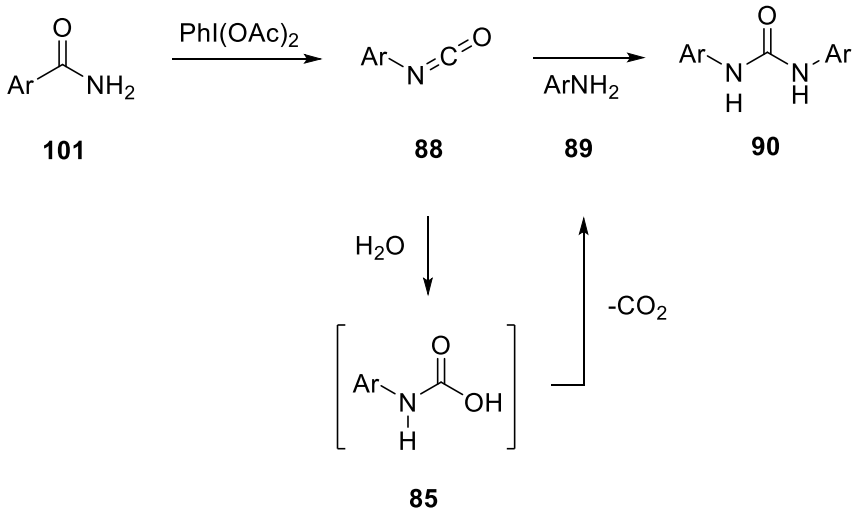
[Σχήμα 4.2.4]. Σύνθεση ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90a** μέσω μετάθεσης Curtius μεταξύ του 4-χλωροβενζοϊκού οξέος **100** και υποκατεστημένων ανιλινών **89**, παρουσία DPPA και βάσης TEA σε μικροκύματα.

Παρόμοια φιλοσοφία ακολουθείται και κατά τη μετάθεση Hofmann. Βασικό χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ο σχηματισμός ενός ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα **88**, ο οποίος αποτελεί κρίσιμο συνθετικό ενδιάμεσο για την περαιτέρω παρασκευή ουριών. Η διαδικασία ξεκινά με την αλογόνωση του πρωτοταγούς αρυλαμιδίου **101** με χρήση βρωμίου και υδροξειδίου του νατρίου προς το αντίστοιχο 1-βρωμο-αμίδιο **103**, το οποίο αποπρωτονιώνεται προς τη βρώμο-ιμίνη **104** (Σχήμα 4.2.5) Η τελευταία υφίσταται μια 1,2-ενδομοριακή αναδιάταξη, όπως στη μετάθεση Curtius, όπου η άρυλο-ομάδα μεταναστεύει προς το άζωτο, με αποτέλεσμα τη σύνθεση του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα **88**. Παρουσία κατάλληλου πυρηνόφιλου και ειδικότερα αμίνης, ο άρυλο ισοκυανικός εστέρας **88** μπορεί στη συνέχεια να υποστεί προσβολή και να οδηγήσει στον σχηματισμό του αντίστοιχου παραγώγου ουρίας **90**.



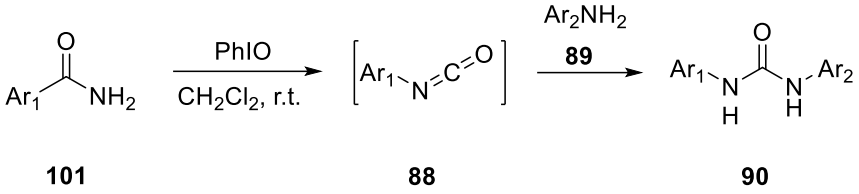
[Σχήμα 4.2.5]. Μηχανισμός μετάθεσης Hoffmann οδηγεί προς τη τελική σύνθεση των επιθυμητών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**

Στο πλαίσιο της προσπάθειας διεύρυνσης και βελτιστοποίησης της συγκεκριμένης συνθετικής στρατηγικής, έχουν μελετηθεί κατά τη διάρκεια των ετών διάφορα οξειδωτικά συστήματα και βάσεις ως εναλλακτικές του κλασικού συνδυασμού αντιδραστηρίων. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται το διακετοξυιωδοβενζόλιο $PhI(OAc)_2$, το υποβρωμιούχο μεθύλιο MeOBr, ο συνδυασμός *N*-βρωμοηλεκτριμιδίου-μεθοξειδίου του νατρίου (NBS)-CH_3ONa, το σύστημα *N*-βρωμοηλεκτριμίδιο-υδροξείδιο του νατρίου (NBS)-KOH, ο τετραοξικός μόλυβδος (IV) $[Pb(OAc)_4]$, καθώς και το τριβρωμίδιο του βενζυλοτριμεθυλαμμωνίου $[PhCH_2N(Br_3)(Me)_3]$[55]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εφαρμογή του διακετοξυιωδοβενζολίου, γνωστού ως DAIB ή PIDA, ως οξειδωτικού μέσου για την παρασκευή συμμετρικών ουριών. Η συγκεκριμένη προσέγγιση χαρακτηρίζεται από την πειραματική της απλότητα, καθώς απαιτεί ως βασικά συστατικά τα κατάλληλα αμίδια και το οξειδωτικό μέσο, χωρίς να προϋποθέτει την πραγματοποίηση της αντίδρασης υπό αδρανή ατμόσφαιρα ή τη χρήση ιδιαίτερα απαιτητικών συνθηκών κατά την επεξεργασία του μείγματος. Κατά την αντίδραση, τα αρυλαμίδια **101** υφίστανται οξειδωτική μετάθεση Hoffmann υπό την επίδραση του PIDA, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των αντίστοιχων αρυλο ισοκυανικών εστέρων **88** (Σχήμα 4.2.6). Στη συνέχεια, η παρουσία νερού επιτρέπει την υδρόλυση του ισοκυανικού εστέρα στο αντίστοιχο αρυλο καρβαμικό οξύ **85** το οποίο αποκαρβοξυλιώνεται και οδηγεί στον σχηματισμό της ανιλίνης **89**. Η ανιλίνη που παράγεται με αυτόν τον τρόπο συμμετέχει ακολούθως σε αντίδραση με την υπόλοιπη ποσότητα ισοκυανικού εστέρα **88**, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της συμμετρικής *N,N′*-διάρυλο ουρίας **90**. Παρατηρήθηκε ότι η παρουσία ηλεκτρονιοελκτικών υποκαταστατών στο υπόστρωμα μπορεί να ευνοήσει περαιτέρω την απόδοση της αντίδρασης, με τις ενώσεις που εμφανίζουν μεγαλύτερη έλλειψη ηλεκτρονίων να παρουσιάζουν αυξημένες αποδόσεις[56].



[Σχήμα 4.2.6]. Σύνθεση συμμετρικών *N,N′*-διάρυλο ουριών **90**, μέσω μετάθεσης Hoffmann.

Μία διαφορετική εκδοχή της αναδιάταξης Hofmann μελέτησαν ο Hu και οι συνεργάτες του[28], αξιοποιώντας το ιωδοζυλοβενζόλιο (PhIO) ως οξειδωτικό παράγοντα. Η εφαρμογή του συγκεκριμένου αντιδραστηρίου επιτρέπει τη μετατροπή των αρυλαμιδίων **101** στα αντίστοιχα αρυλο ισοκυανικά ενδιάμεσα **88**, τα οποία χαρακτηρίζονται από απώλεια ενός ατόμου άνθρακα σε σχέση με το αρχικό υπόστρωμα (Σχήμα 4.2.7). Η επιλογή του PhIO ως οξειδωτικού παρουσιάζει επιπλέον πλεονέκτημα σε σχέση με τη χρήση του PIDA, καθώς περιορίζει τον σχηματισμό του *N*-αρυλοακεταμιδίου ως ανεπιθύμητου παραπροϊόντος. Η προσθήκη μίας ισοδύναμης ποσότητας ανιλίνης **89** σε ένα ισοδύναμο αρυλαμιδίου **101** οδηγεί, μέσω πυρηνόφιλης προσβολής της αμίνης **89** στο αρυλο ισοκυανικό εστέρα **88**, στον σχηματισμό των ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, σε μέτριες αποδόσεις ως 52%. Αντίθετα, για την παρασκευή των συμμετρικών ουριών δεν απαιτείται η προσθήκη ξεχωριστού πυρηνόφιλου αντιδραστηρίου. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούνται δύο ισοδύναμα αρυλαμιδίου **101** σε συνδυασμό με ½ ισοδύναμο ιωδοζυλοβενζολίου, γεγονός που επιτρέπει τον σχηματισμό της ουρίας μέσω της *in situ* παραγωγής και επακόλουθης αντίδρασης των αντίστοιχων ισοκυανικών ενδιάμεσων **88**.



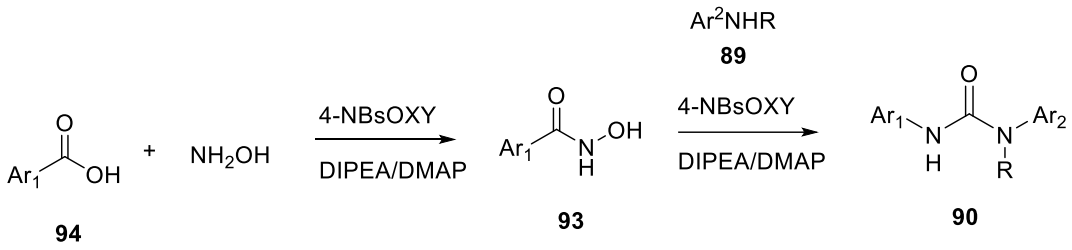
101 **88** **90**

[Σχήμα 4.2.7]. Σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, μέσω αναδιάταξης Hoffman με χρήση αρυλαμιδίων **101** και ιωδοζυλοβενζολίου (PhIO).

Η αναδιάταξη Lossen μετατρέπει διάφορα άρυλο υποκατεστημένα υδροξαμικά οξέα σε άρυλο ισοκυανικούς εστέρας. Το υδροξαμικό οξύ ενεργοποιείται συνήθως μέσω του οξυγόνου με σουλφονυλιωτικό, φωσφορυλιωτικό ή άλλο κατάλληλο αντιδραστήριο και, υπό βασικές ή θερμικές συνθήκες, πραγματοποιείται αναδιάταξη με μετανάστευση της ομάδας Ar προς το άζωτο. Ο ενδιάμεσος ισοκυανικός εστέρες, στη συνέχεια, μπορεί να αντιδράσει με ένα ισοδύναμο υποκατεστημένης ανιλίνης προς το τελικό σχηματισμό άρυλο υποκατεστημένων παραγώγων ουρίας.[52,57]

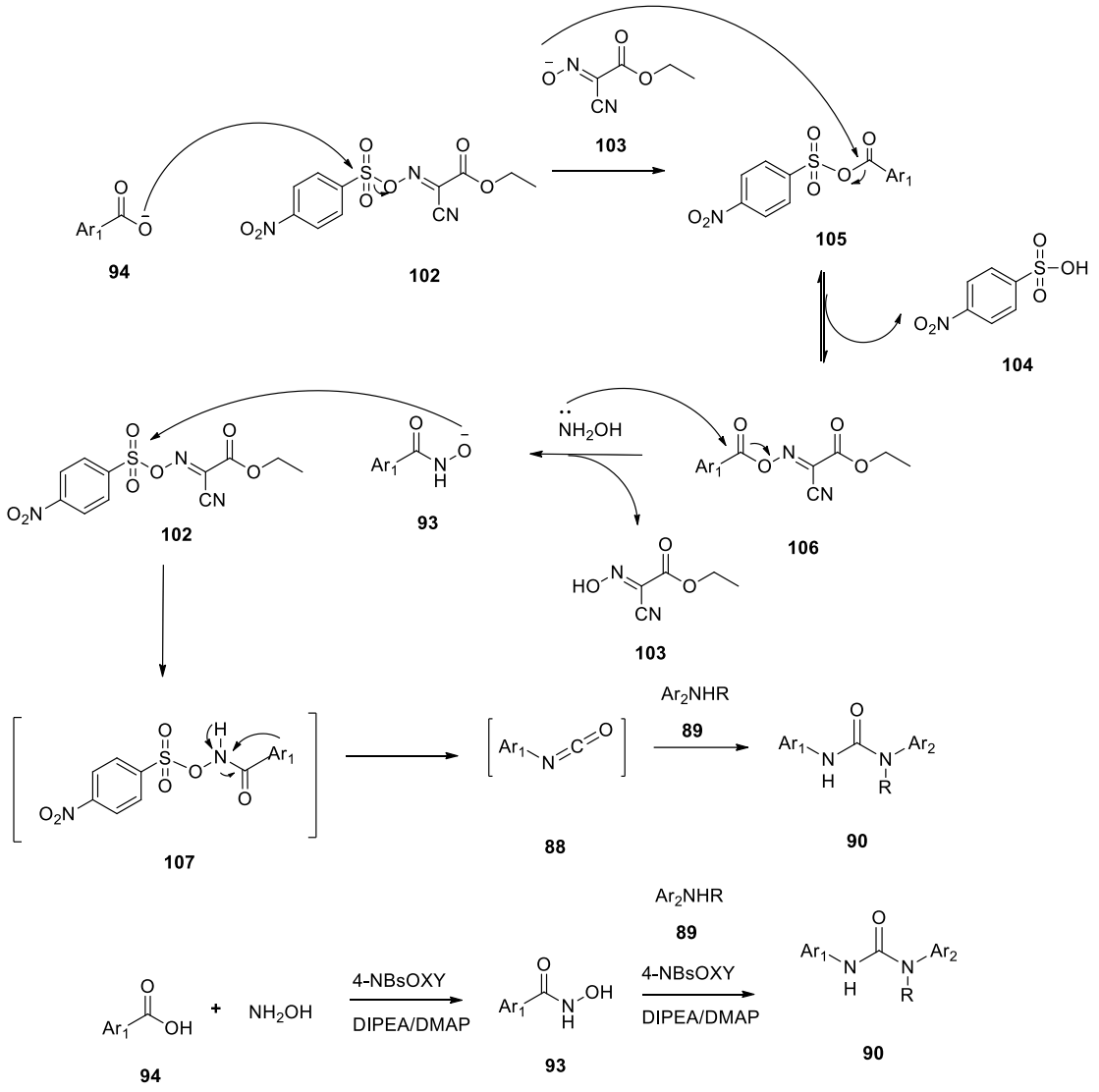
Σύμφωνα με μελέτη των Srinivasa Rao Manne και συνεργατών[58] είναι εφικτή η σύνθεση δι- και τρι-υποκατεστημένων ουριών **90** μέσω μετάθεσης Lossen με μια απλή, αποδοτική, φιλική προς το περιβάλλον, χημειοεκλεκτική μέθοδο μεταξύ καρβαμιδικών και θειοκαρβαμιδικών ενώσεων από υδροξαμικά οξέα **93** με τη χρήση του 2-κυανο-2-(4-νιτροφαινυλοσουλφονυλοξυϊμινο)οξικό αιθυλεστέρα (4-NBsOXY, **102**) ως αντιδραστήριο σύζευξης. (Σχήμα 4.2.8) Τα υδροξαμικά οξέα που απαιτούνται για την μετάθεση Lossen συντίθενται από άρυλο υποκατεστημένα καρβοξυλικά οξέα **94**, μέσω αντίδρασης με την υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (NH_2OH) παρουσία 4-NBsOXY **102** και μείγματος βάσεων 1.5 ισοδυνάμου N,N-διισοπροπυλαιθυλαμίνης (DIPEA) προς 0.1 ισοδύναμο διμεθυλαμινοπυριδίνης (DMAP), σε διαλύτη THF για μισή ώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει το ενδιάμεσο άρυλο υδροξαμικό οξύ **93** το οποίο στη συνέχεια αντιδρά με 1 ισοδύναμο υποκατεστημένης ανιλίνης **89** παρουσία 1.5 ισοδυνάμου βάσης DIPEA και 1 ισοδυνάμου 4-NBsOXY **102**. Οι βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης επιτεύχθηκαν όταν ο διαλύτης ήταν το THF και ο χρόνος αντίδρασης 5.5 ώρες. Συγκεκριμένα, η αντίδραση έλαβε χώρα στους 0 °C για 1.5 ώρα και μετά σε θερμοκρασία δωματίου για 4 ώρες. Με αυτό το τρόπο, ήταν εφικτός ο σχηματισμός τόσο δι-υποκατεστημένων ουριών όσο και τρι-υποκατεστημένων ουριών με αξιοποίηση πρωτοταγών και δευτεροταγών ανιλινών οι οποίες φέρουν

αλειφατικούς, αρωματικούς και μακριάς αλυσίδας υποκαταστάτες, σε εξαιρετικές αποδόσεις (70-92%). Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι η στερεοχημεία κατά την αντίδραση δεν αλλάζει και έτσι δεν λαμβάνονται ρακεμικά μείγματα. Επίσης, οι αντιδράσεις είναι συμβατές με κοινές ομάδες προστασίας της άμινο-ομάδας (N-προστατευτικές ομάδες), όπως οι Boc, Fmoc, Cbz και βενζύλιο, καθώς και με διάφορες ομάδες προστασίας του υδροξυλίου, όπως οι t-Bu και Bzl. Το σημαντικότερο είναι ότι τα παραπροϊόντα Oxyma [2-κυανο-2-(υδροξυϊμινο)οξικός αιθυλεστέρας] **103** και το 4-νιτροβενζολοσουλφονικό οξύ **104** που προκύπτουν κατά την αποικοδόμηση του αντιδραστηρίου σύζευξης 4-NBsOXY μπορούν να απομακρυνθούν με εκπλύσεις με οξέα ή χρωματογραφία στήλης, και εν τέλει να ανακτηθούν εύκολα και να ανακυκλωθούν για την εκ νέου παρασκευή του αντιδραστηρίου σύζευξης. Συνεπώς, πρόκειται για μια πράσινη και οικονομική μέθοδο σύνθεσης άρυλο-υποκατεστημένων ουριών.



[Σχήμα 4.2.7]. Αντίδραση σύνθεσης δι- και τρι-άρυλο υποκατεστημένων ουριών **90** ξεκινώντας από άρυλο καρβοξυλικά οξέα **90** παρουσία του 2-κυανο-2-(4-νιτροφαινυλοσουλφονυλοξυϊμινο)οξικό αιθυλεστέρα (4-NBsOXY), με ενδιάμεσο παράγωγο το άρυλο υδροξαμικό οξύ **93**[59].

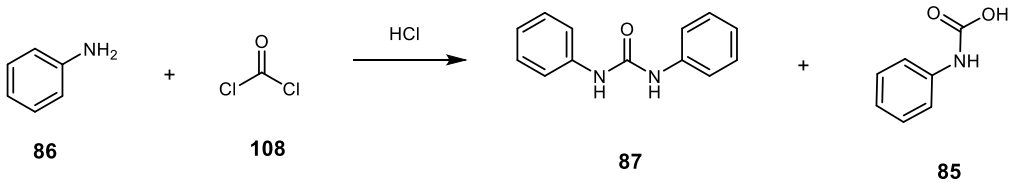
Μελέτες ^{13}C-NMR βοήθησαν στην εξήγηση του μηχανισμου[59] της αντίδρασης ο οποίος ξεκινά με τη πυρηνόφιλη υποκατάσταση του άρυλο καρβοξυλικού οξέος **94** πάνω στην θειόνυλο-ομάδα του 4-NBsOXY **102**. ο οποίος ξεκινά με την πυρηνόφιλη προσβολή του άρυλο καρβοξυλικού ανιόντος **94** στο 4-NBsOXY **102**, με ταυτόχρονη απελευθέρωση του ιόντος Oxyma **103**, το οποίο προσβάλλει τον καρβονυλικό άνθρακα του ενδιαμέσου **105** και προκαλεί τη διάσπαση του εστερικού δεσμού. Ως αποτέλεσμα παράγεται το παραπροϊόν 4-νιτροβενζολοσουλφονικό οξύ **104** και ο αντίστοιχος άρυλο-εστέρας **106**, ο οποίος απομονώνεται. Ωστόσο, από την προσβολή της υδροξυλαμίνης (NH_2OH) στο παράγωγο **106** προκύπτει το ενδιάμεσο υδροξαμικό οξύ **93**, με αποβολή ενός μορίου Oxyma **103**. Το επόμενο βήμα της συνθετικής πορείας απαιτεί ένα δεύτερο ισοδύναμο 4-NBsOXY **102** το οποίο προσβάλλεται από το υδροξαμικό οξύ **93**, γεγονός που επάγει την άκυλο-υποκατάσταση του υδροξαμικού οξέος. Έπειτα ακολουθεί η μετάθεση Lossen όπου η άρυλο-ομάδα μεταναστεύει στο άζωτο μέσω 1,2 ενδομοριακής αναδιάταξης, οδηγώντας στη σύνθεση του άρυλο ισοκυανικού εστέρα **88**. Τελικά, με αντίδραση του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα με 1 ισοδύναμο υποκατεστημένης ανιλίνης **89** προκύπτει η σύνθεση *N,N΄*-άρυλο υποκατεστημένων ουριών.



[Σχήμα 4.2.8]. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης *N,N΄*-υποκατεστημένων-δι και τρι-άρυλο ουριών παρουσία του 2-κυανο-2-(4-νιτροφαινυλοσουλφονυλοξυϊμινο)οξικό αιθυλεστέρα (4-NBsOXY).

4.3. Σύνθεση δι- και τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω σύνθεσης άρυλο ισοκυανικών εστέρων in situ, με τη χρήση του φωσγενίου και παράγωγα αυτού

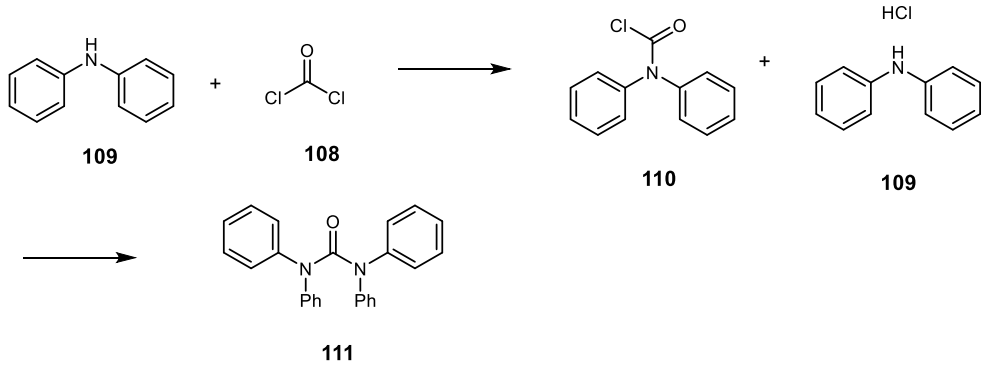
Το φωσγένιο **108** είναι ένα εξαιρετικό συνδετικό μέσο το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως για σύνθεση συμμετρικών διάρυλο και τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών ξεκινώντας με πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς υποκατεστημένες αμίνες, αντίστοιχα. Διαθέτει το βασικό πλεονέκτημα ότι μπορεί να επιτύχει τη σύνθεση του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα in situ, χωρίς να χρειάζεται η απομόνωση του τελευταίου. Με αυτό το τρόπο, αποφεύγονται φαινόμενα σύνθεσης παραπροϊόντων ή παράπλευρων αντιδράσεων. Η μέθοδος αξιοποιήθηκε πρώτη φορά το 1849 όταν ο Hoffmann[60] παρασκεύασε ένα κορεσμένο υδατικό διάλυμα φωσγενίου το οποίο αντέδρασε με την ανιλίνη **86**, παρουσία υδροχλωρικού οξέος (Σχήμα 4.3.1). Ως αποτέλεσμα, προέκυψε η 1,3-διφαινυλο ουρία **87**, και το φαινυλοκαρβαμικό οξύ **85** ως παραπροϊόν.



86 **108** **87** **85**

[Σχήμα 4.3.1]. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών **87** μέσω αντίδρασης της ανιλίνης **86** και του φωσγενίου **108**. Το φαινυλοκαρβαμικό οξυ **85** προκύπτει ως παραπροϊόν.

Έπειτα από ενδελεχείς μελέτες, το 1875, ο Michler[61] επέκτεινε τη μέθοδο και την εφάρμοσε τόσο σε πρωτοταγείς, όσο και σε δευτεροταγείς ανιλίνες, με σκοπό την μελέτη και την ερμηνεία της χημείας του φωσγενίου. Έτσι, μέσω κατεργασίας της διφαινυλαμίνης **109** με φωσγένιο **108** σε λιγροΐνη, έλαβε το διφαινυλοκαρβαμόϋλο χλωρίδιο **110**, το οποίο αντιδρά εύκολα με την αρχική αμίνη σχηματίζοντας μια τετραφαίνυλο υποκατεστημένη ουρία **111**. (Σχήμα 4.3.2). Κατ' αυτόν τον τρόπο διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση μεταξύ της αμίνης και του φωσγενίου εξελίσσεται σε δύο στάδια, με την αντίδραση του διφαίνυλο καρβαμικού χλωριδίου **110** με την υδροχλωρική ανιλίνη **109** να παίζει καθοριστικό ρόλο στη σύνθεση του προϊόντος.

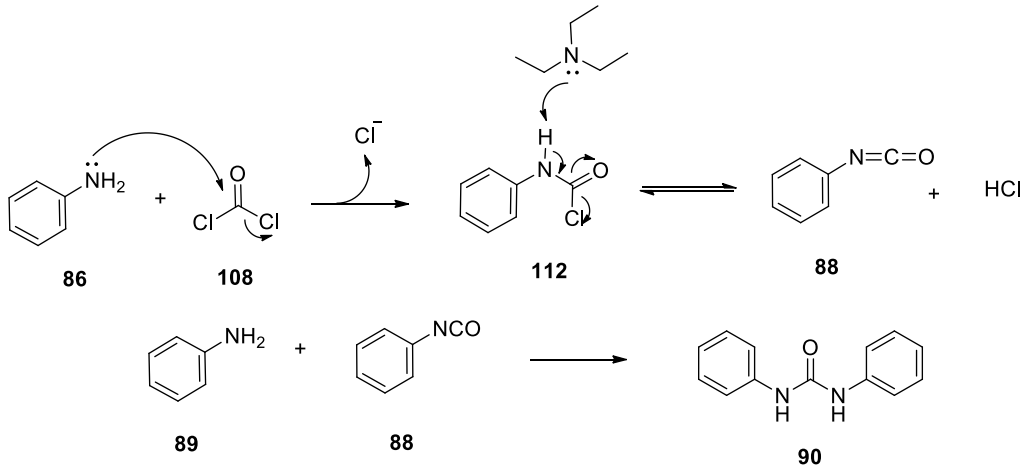


109 **108** **110** **109** **111**

[Σχήμα 4.3.2]. Η αντίδραση σύμπλεξης της διφαινυλαμίνης **109** με το φωσγένιο **108**.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα[62-64] δείχνουν ότι ο ρυθμός αντίδρασης των αμινών με το φωσγένιο είναι εξαιρετικά υψηλός και αυξάνεται με την αύξηση της βασικότητας της αρχικής αμίνης. Οι Kutepov και Rozanova[65] ήταν οι πρώτοι που διερεύνησαν τον μηχανισμό της αντίδρασης μεταξύ φωσγενίου και αμινών. Σύμφωνα με την έρευνά τους, στο πρώτο στάδιο της αντίδρασης η αμίνη **86**, η οποία δρα ως πυρηνόφιλο, προστίθεται στο φωσγένιο **108**, το οποίο δρα ως ηλεκτρονιόφιλο, σχηματίζοντας σύμπλοκο αναλογίας 1:1 ή 2:1. Η δομή του συμπλόκου εξαρτάται από την αναλογία των αντιδρώντων που χρησιμοποιούνται. Το σύμπλοκο, όντας ασταθές, διασπάται σχηματίζοντας ένα *N*-υποκατεστημένο καρβαμόϋλο **112** χλωρίδιο ή μια συμμετρική *N,N΄*-δι-υποκατεστημένη ουρία **90**. Το καρβαμόϋλο χλωρίδιο που προκύπτει από το προϊόν προσθήκης 1:1 μπορεί να αποβάλλει υδροχλώριο σχηματίζοντας τον ισοκυανικό εστέρα **88**. Ταυτόχρονα, το καρβαμόϋλο χλωρίδιο **112** και ο ισοκυανικός εστέρας **88** που προκύπτει από αυτό αντιδρούν με την αμίνη **86** σχηματίζοντας μια συμμετρική *N,N΄*-δι-υποκατεστημένη ουρία **90**. Ο Singu και η ομάδα του[66] έδειξαν ότι η αλληλεπίδραση του φωσγενίου (σε περίσσεια 10%) με αρωματικές αμίνες και τα υδροχλωρικά τους άλατα οδηγεί στο σχηματισμό του *N*-καρβαμόϋλο χλωριδίου **112** και του υδροχλωρικού άλατος της αμίνης **86**, ακόμη και στους -15 °C. Ωστόσο, μόνο σε θερμοκρασίες άνω των 0 °C εμφανίζονται αξιόλογες ποσότητες από την διάρυλο ουρία.

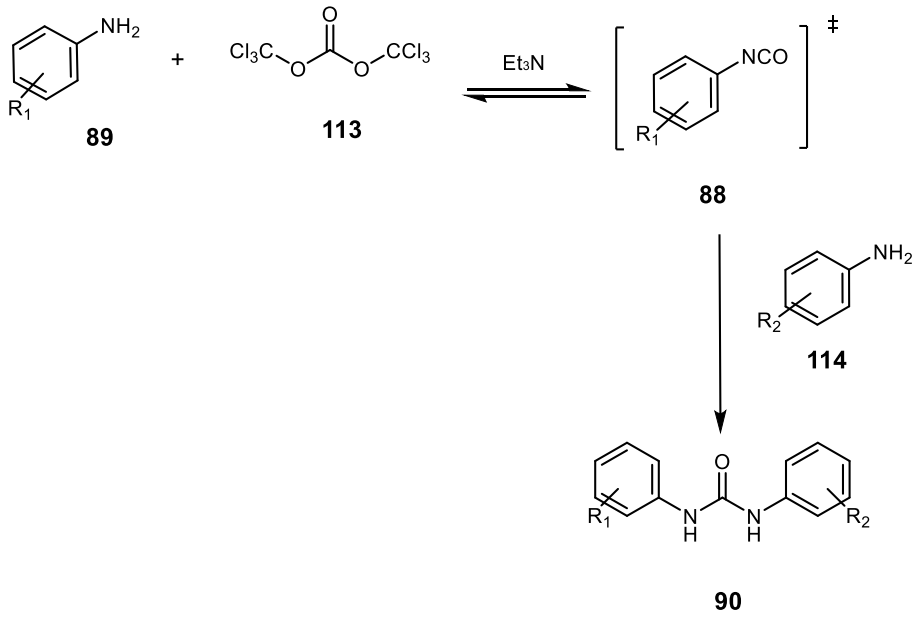
Οι πιο εμπεριστατωμένες μελέτες σχετικά με την κατεργασία πρωτοταγών, δευτεροταγών και τριτοταγών αμινών με φωσγένιο διεξήχθησαν από τον Strepikheev και τους συνεργάτες του,[67] οι οποίοι μελέτησαν την κινητική της αλληλεπίδρασης αμινών και φωσγενίου και διαπίστωσαν ότι πρόκειται για μια σύνθετη χημική διαδικασία που αποτελείται από διάφορες διαδοχικές αντιδράσεις. Σε αντίθεση με τους Kutepov και Rozanova, οι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι αμίνες **89** υφίστανται απευθείας ακυλίωση προς τα καρβαμόϋλο χλωρίδια **112**, τα οποία μεταπίτουν στους αντίστοιχους ισοκυανικούς εστέρες **88** (Σχήμα 4.3.3). Συγκεκριμένα, η ακυλίωση της αμίνης **89** από το φωσγένιο **108** οδηγεί στη σύνθεση του *N*-καρβαμόϋλο χλωριδίου **112** το οποίο παρουσία βάσης τριαιθυλαμίνης (TEA) αποπρωτονιώνεται και μετατρέπεται στον ισοκυανικό εστέρα **88**. Έπειτα, ο ισοκυανικός εστέρας **88** αντιδρά με περίσσεια αμίνης **89** σχηματίζοντας τη δι-υποκατεστημένη ουρία **90**. Η περίσσεια αμίνης είναι καθοριστική για την αύξηση της απόδοσης.



[Σχήμα 4.3.3]. Ο μηχανισμός σύνθεσης της διφαίνυλο ουρίας **90** μέσω φωσγενίου κατά Strepikheev.

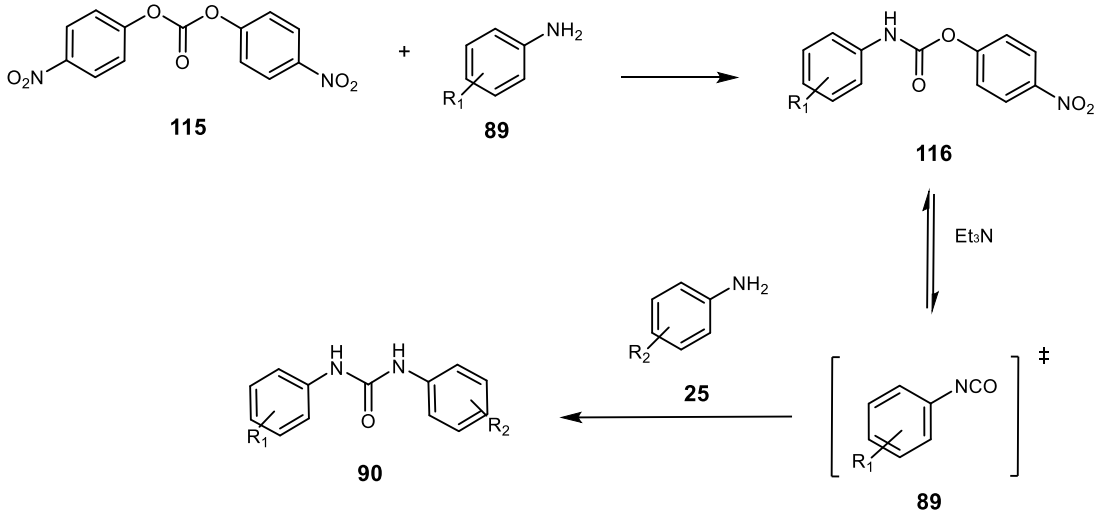
Λόγω της τοξικότητας του φωσγενίου, ένα ευρέως διαδεδομένο υποκαταστάτο που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση υποκατεστημένων ουριών είναι το τριφωσγένιο **113**.[68] Το τριφωσγένιο είναι κρυσταλλικό λευκό στερεό, ασφαλές και μη τοξικό. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη σύνθεση συμμετρικών ουριών. Η βασική πορεία περιλαμβάνει την αντίδραση της αμίνης με το τριφωσγένιο παρουσία 2 ισοδυνάμων βάσης. Παρατηρήθηκε ότι όταν η αντίδραση γίνεται παρουσία τριτοταγούς βάσης, όπως η τριαιθυλαμίνη (Et_3N) σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο, το πρώτο ισοδύναμο αμίνης καταναλώθηκε ταχέως, με σκοπό τη σύνθεση του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα ο οποίος παράγεται *in situ*. Εν τέλει, το ενδιάμεσο που σχηματίστηκε αντέδρασε αργά με το δεύτερο ισοδύναμο αμίνης και οδήγησε στο σχηματισμό μιας συμμετρικής ουρίας.

Περαιτέρω μελέτες έχουν αποδείξει πως είναι εφικτός ο σχηματισμός ασύμμετρων ουριών, με τη χρήση δυο διαφορετικών υποκατεστημένων αμινών η οποία λαμβάνει χώρα σε δυο διαδοχικά βήματα. Ξεκινώντας, δημιουργείται διάλυμα της πρώτης αμίνης **89** σε 1/3 ισοδύναμα τριφωσγενίου **113**, παρουσία 1 ισοδυνάμου τριαιθυλαμίνης (Σχήμα 4.3.4). Ως αποτέλεσμα, προκύπτει ο αντίστοιχος άρυλο καρβαμικός εστέρας ο οποίος, παρουσία βάσης τριαιθυλαμίνης, μετατρέπεται *in situ* στον άρυλο ισοκυανικός εστέρα **88** ως ενδιάμεσο. Στη συνέχεια, ψύχεται το διάλυμα και προστίθεται ένα ισοδύναμο της δεύτερης αμίνης **114**, μαζί με το δεύτερο ισοδύναμο βάσης, το οποίο αντιδρά εκλεκτικά με τον άρυλο ισοκυανικό εστέρα της πρώτης αμίνης. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει η σύνθεση των ασύμμετρων δι-υποκατεστημένων ουριών **90**. Η αντίδραση έδειξε υψηλή εκλεκτικότητα και κατ' επέκταση υψηλές αποδόσεις (85-97%), τόσο με τη χρήση άκυλο, όσο με τη χρήση άρυλο υποκαταστατών. Αξίζει να σημειωθεί ότι η λιγότερο ευαίσθητη αμίνη πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο πρώτο βήμα της αντίδρασης.[69]



[Σχήμα 4.3.4]. Μέθοδος σύνθεσης ασύμμετρων υποκατεστημένων ουριών **90** με τη χρήση τριφωσγενίου **113** παρουσία τριαιθυλαμίνης.

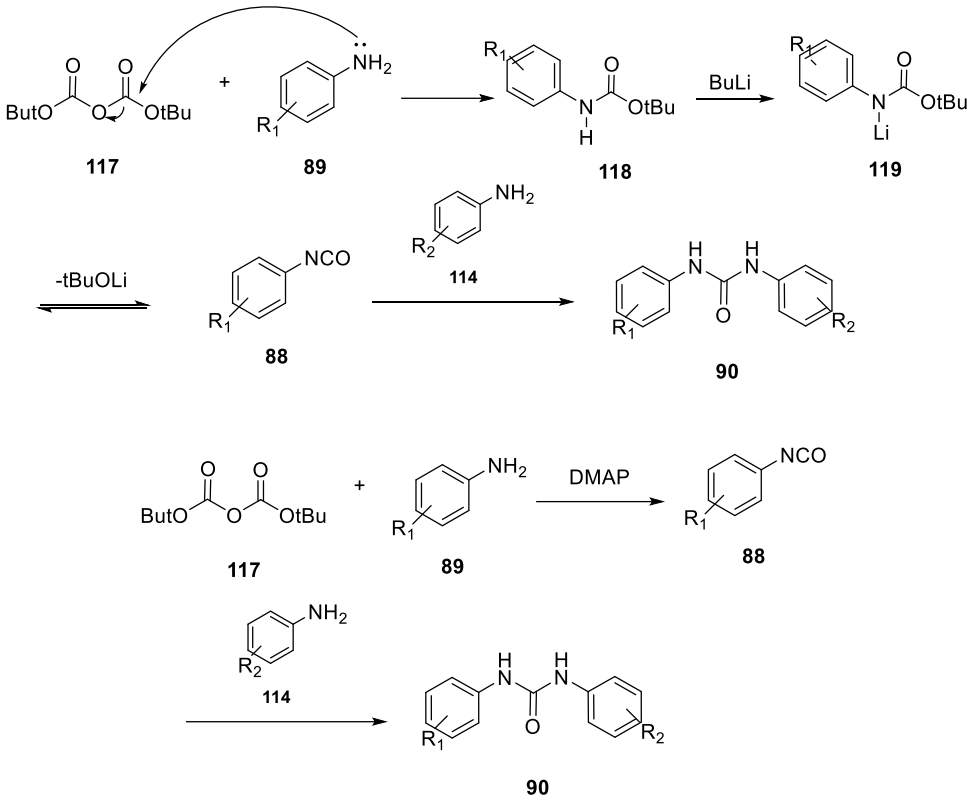
Το ανθρακικό δις(4-νιτροφαινύλιο) **115** είναι δομικό, μη τοξικό παράγωγο του φωσγενίου και χαρακτηρίζεται από υψηλή σταθερότητα και δραστικότητα. Η αντίδρασή του με ισομοριακή ποσότητα πρωτοταγών αρωματικών αμινών **89** σε διχλωρομεθάνιο οδηγεί στους αντίστοιχους καρβαμικούς εστέρες **116** σε 2 ώρες με αποδόσεις 44-78% (Σχήμα 4.3.5). Σε ένα δεύτερο στάδιο, οι τελευταίοι αντιδρούν με διαφορετικές πρωτοταγείς αμίνες **114**, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται σε καλές αποδόσεις, οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 50-96%. Ωστόσο, απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος αντίδρασης, περίπου 4 ώρες, καθώς το συγκεκριμένο στάδιο εξελίσσεται με βραδύτερο ρυθμό σε σχέση με το πρώτο. Εναλλακτικά, η χρήση περίσσειας αρυλαμίνης **89** σε αναλογία 1:2 ως προς το ανθρακικό δις(4-νιτροφαινύλιο) **115** επιτρέπει την απευθείας σύνθεση των συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, οι οποίες απομονώνονται με υψηλές αποδόσεις 50-95%.[70]



[Σχήμα 4.3.5]. Παρασκευή ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **26**, μέσω αντίδρασης μεταξύ των αρυλαμινών **24** και **25**, χρησιμοποιώντας το ανθρακικό δι(4-νιτροφαινύλιο) **22** ως μέσο σύμπλεξης.

Σε μία άλλη προσέγγιση γίνεται χρήση του δι-tert-βουτυλοδικαρβονικού εστέρα [Boc-ανυδρίτη - $(Boc)_2O$] **117**, ενός ευρέως διαδεδομένου αντιδραστηρίου για την προστασία άμινο-ομάδων. Κατά τη διαδικασία αυτή η άμινο-ομάδα της ανιλίνης **89** προστατεύεται από την Boc-ομάδα οδηγώντας στη σύνθεση δευτεροταγών αμινών **118** σε υψηλές αποδόσεις. Παρουσία ισχυρής βάσης, όπως το βουτυλολίθιο (BuLi), η αμίνη **118** χάνει το πρωτόνιό της με αποτέλεσμα την σύνθεση μιας δραστικής οργανο-λιθιακής πρόδρομης ένωσης **119**, η οποία με απόσπαση του tert-βουτόξυ-λιθίου, μεταπίπτει *in situ* στον ισοκυανικό εστέρα **88**. Ο τελευταίος αντιδρά με μία δεύτερη ανιλίνη **114**, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό της επιθυμητής ασύμμετρης ουρίας **90** σε αποδόσεις 50–90% (Σχήμα 4.3.6).[71] Ωστόσο, ως εναλλακτική προσέγγιση έχουν αναφερθεί ηπιότερες και ασφαλέστερες οργανικές βάσεις, μεταξύ των οποίων η 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP), η οποία παρουσιάζει επιπλέον το πλεονέκτημα ότι μπορεί να ανακτηθεί μετά το πέρας της αντίδρασης.

Με αυτήν τη διαδικασία έχει επιτευχθεί η παρασκευή τόσο συμμετρικών όσο και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών. Η παρουσία των ισοκυανικών εστέρων **88** ως κρίσιμων ενδιάμεσων της αντίδρασης έχει επιβεβαιωθεί μέσω λεπτομερών μηχανιστικών μελετών. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, οι αμίνες **118** που σχηματίζονται κατά την πορεία της αντίδρασης δεν οδηγούν άμεσα στον σχηματισμό των αντίστοιχων ουριών.[72]

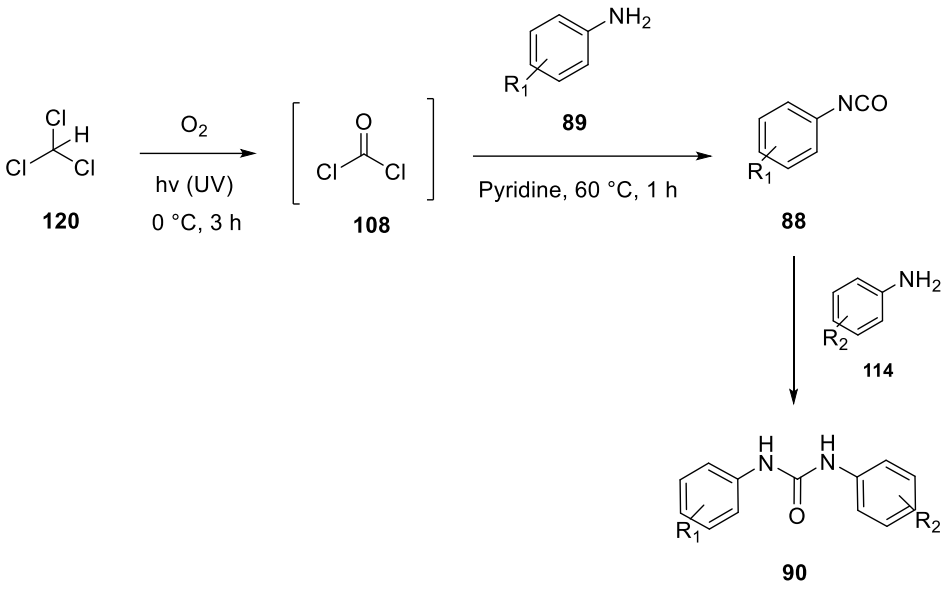


[Σχήμα 4.3.6]. Σύνθεση ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** από τις ανιλίνες **89** και **114,** αξιοποιώντας τον δι-tert-βουτυλοδικαρβονικού εστέρα **117**

Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν την *in situ* σύνθεση του φωσγενίου με τη χρήση πράσινων και φιλικών προς το περιβάλλον αντιδραστηρίων και μεθόδων.

Σε αυτό το πλαίσιο, η φωτοχημική οξειδωτική μετατροπή του $CHCl_3$ **120** σε $COCl_2$ **108** *in situ* κάτω από λάμπα UV επιτρέπει την εκλεκτική σύνθεση *N,N΄*-υποκατεστημένων διάρυλο ουριών **90** και ισοκυανικών ενώσεων **88**, ξεκινώντας από υποκατεστημένες αμίνες **89** και **114**.[73] (Σχήμα 4.3.7) Το πρώτο στάδιο της αντίδρασης αφορά την οξειδωτική μετατροπή του $CHCl_3$ **120** σε $COCl_2$ **108** παρουσία οξυγόνου και UV ακτινοβολίας, χρησιμοποιώντας λάμπα υδραργύρου η οποία εκπέμπει ακτινοβολία στα 184.9 και 253.7 nm. Το εύρος των μηκών κύματος καλύπτει τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις του $CHCl_3$ που οφείλονται στις σ–σ* και n−σ* μεταπτώσεις. Πειραματικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι όταν ένα διάλυμα $CHCl_3$ που περιείχε 1 ισοδύναμο αμίνης **89** εκτέθηκε σε υπεριώδη (UV) ακτινοβολία υπό συνεχή ροή O_2 (0,1 L/min) με έντονη ανάδευση στους 20 °C, το διάλυμα του δείγματος μετατράπηκε άμεσα σε λευκό εναιώρημα λόγω του σχηματισμού του υδροχλωρικού άλατος της αρχικής αμίνης **89**. Στο προκύπτον διάλυμα διαπιστώθηκε φασματοσκοπικά η ύπαρξη της 1,3-διφαινυλο ουρίας

90, σε απόδοση μόλις 4%. Προκειμένου να δεσμευτεί το παραγόμενο HCl, το οποίο κατά πάσα πιθανότητα επιβραδύνει τη πυρηνόφιλη υποκατάσταση του $COCl_2$ από την αμίνη **89**, η φωτοχημική αντίδραση πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια παρουσία τριαιθυλαμίνης (TEA). Αν και η απόδοση της ουρία αυξήθηκε ελαφρώς στο 16%, η αντίδραση σταμάτησε σύντομα, πιθανότατα λόγω αποσύνθεσης της TEA, η οποία προκάλεσε σκούρο χρωματισμό του διαλύματος. Η απόδοση αυξήθηκε επίσης ελαφρώς με τη χρήση πυριδίνης, η οποία παρουσιάζει μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στην UV ακτινοβολία. Ωστόσο, η αντίδραση παρουσία $CHCl_3$ που περιείχε μείγμα αμίνης **89** και πυριδίνης (σε ποσότητα 5 ισοδυνάμων) απέδωσε την 1,3-διφαινυλο ουρία **90** με απόδοση 51%. Η βάση 1,8-διαζαδικυκλο[5.4.0]ενδεκ-7-ένιο (DBU), η οποία είναι ισχυρότερη βάση από την πυριδίνη, επέτρεψε επίσης τον σχηματισμό ουρίας, αλλά προκάλεσε τη φωτοαποσύνθεσή της, μειώνοντας την απόδοση στο 38%. Η πενταφθοροανιλίνη, η οποία έχει χαμηλότερη βασικότητα από την ανιλίνη, απέδωσε την αντίστοιχη ουρία με απόδοση 21% παρουσία πυριδίνης. Αξίζει να σημειωθεί πως όταν η αντίδραση έγινε στους 0 °C για 3 ώρες, με ακτινοβόληση, η ανιλίνη **89** μετατράπηκε εν μέρει στο αντίστοιχο ισοκυανικό παράγωγο **88**, όμως το κύριο προϊόν ήταν υδροχλωρική αμίνη **89** που ανακτήθηκε πίσω. Παραδόξως, το υδροχλωρικό άλας της ανιλίνης μπόρεσε να αντιδράσει περαιτέρω με κάποια ποσότητα από το $COCl_2$ που δεν αντέδρασε, στους 60 °C για μία ώρα, δίνοντας το ισοκυανικό παράγωγο **88** με απόδοση 80%. Η απόδοση ανέβηκε στο 99% όταν χρησιμοποιήθηκε επιπλέον μια οργανική βάση, όπως η πυριδίνη ή η 2,6-λουτιδίνη, στις ίδιες συνθήκες. Εν τέλει, προσθέτοντας 1 επιπλέον ισοδύναμο μιας υποκατεστημένης ανιλίνης **114**, είναι εφικτή η σύνθεση των επιθυμητών N.N΄-διάρυλο ουριών σε εξαιρετικές αποδόσεις, ως και 90%.

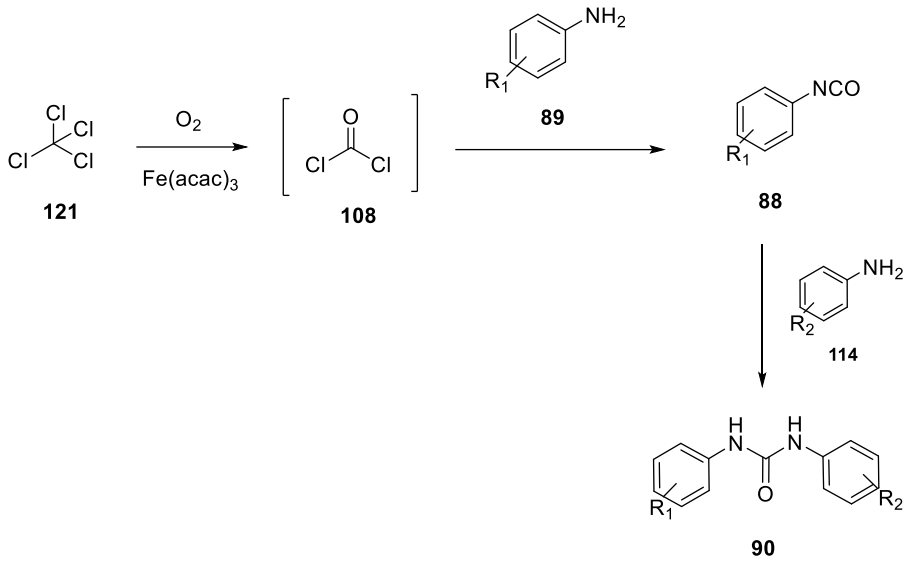


[Σχήμα 4.3.7]. Η φωτοκαταλυτική οξειδωτική μετατροπή του χλωροφορμίου **120** σε φωσγένιο **108** καθιστά εφικτή τη σύμπλεξη υποκατεστημένων ανιλινών **89** και **114** προς σχηματισμού των *N,N΄*-δι-υποκατεστημένων ουριών **90**.

Κατά αντιστοιχία, η καταλυτική μετατροπή του τετραχλωράνθρακα **121** σε φωσγένιο **108** με χρήση αλογονιδίων μετάλλων Sb, Ga ή Fe, παρουσία αέρα μπορεί επίσης να οδηγήσει στη σύνθεση ενδιάμεσων υποκατεστημένων ισοκυανικών εστέρων **89** οι οποίοι μπορούν να αντιδράσουν με διαφορετικά υποκατεστημένες ανιλίνες **89** και **114**, για να δώσουν συμμετρικές και ασύμμετρες *N,N΄*-διάρυλο ουρίες **90**.[74] (Σχήμα 4.3.8) Έπειτα από διερεύνηση των συνθηκών της αντίδρασης, οι βέλτιστες συνθήκες επιτεύχθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε ως

καταλύτης ο $Fe(acac)_3$ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, με 2 ισοδύναμα τετραχλωράνθρακα στους 100 °C παρουσία αέρα, ξεκινώντας με 1 ισοδύναμο της ανιλίνης. Ως αποτέλεσμα, προέκυψε η σύνθεση της 1,3-διφαινυλο ουρίας **90** σε απόδοση 81%. Έπειτα, έγιναν απόπειρες σύνθεσης τόσο τρι-υποκατεστημένων, όσο και τέτρα-υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση δευτεροταγών και τριτοταγών ανιλινών οι οποίες φέρουν αλειφατικούς, αρωματικούς και ετεροκυκλικούς υποκαταστάτες. Διαπιστώθηκε πως η μέθοδος λειτουργεί εξίσου αποτελεσματικά, με πολύ καλές αποδόσεις, και για τη σύνθεση συμμετρικών και για τη σύνθεση ασύμμετρων ουριών (45-92%).

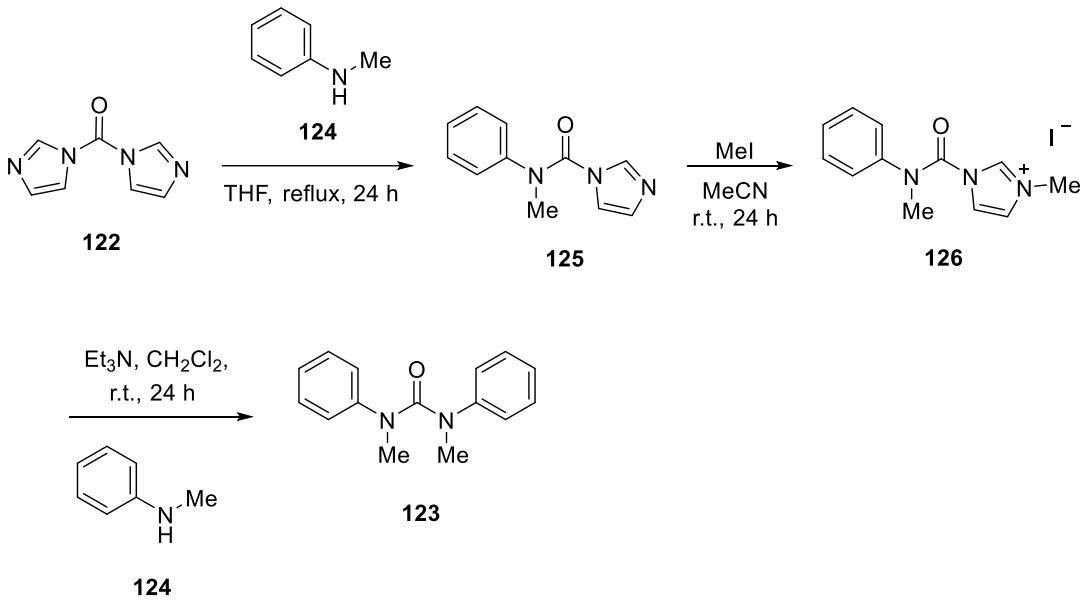
Κατά τη μελέτη του μηχανισμού που διέπει το μετασχηματισμό του τετραχλωράνθρακα **121** προς το φωσγένιο **108**, διαπιστώθηκε πως η παρουσία αέρα είναι σημαντική για τη περάτωση της αντίδρασης. Συγκεκριμένα, όταν η αντίδραση έγινε υπό άνυδρες συνθήκες με τη ροή αργού, η ανιλίνη **89** δεν μπόρεσε να δώσει τη τελική 1,3-διφαινυλο ουρία **90**. Παράλληλα, όταν η μελετητές αντικατέστησαν το νερό με 10 ισοδύναμα νερού επισημασμένου με ^{18}O ($H_2{}^{18}O$) διαπίστωσαν ξανά ότι το προϊόν δεν μπόρεσε να παραχθεί, παρά μόνο σε ίχνη. Με αυτό το τρόπο, οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα πως το ατμοσφαιρικό οξυγόνο αποτελεί τη πηγή του οξυγόνου που απαιτείται για το σχηματισμό της καρβόνυλο-ομάδας της ουρίας.



[Σχήμα 4.3.8]. Η μετατροπή του τετραχλωράνθρακα **121** σε φωσγένιο *in situ* αποτελεί ένα καινοτόμο και πρακτικό μέσο σύνθεσης συμμετρικών και ασύμμετρων ουριών **90** από υποκατεστημένες ανιλίνες **89** και **114**.

4.4. Σύνθεση N,N,N′,N′-τετραϋποκατεστημένων ουριών με τη χρήση του 1,1′-καρβονυλοδιιμιδαζολίου (CDI).

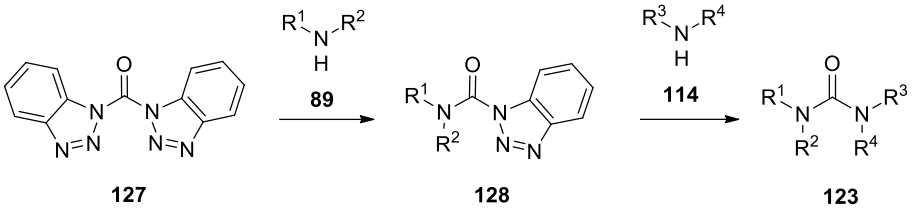
Ακολουθώντας μια διαφορετική φιλοσοφία, το εμπορικά διαθέσιμο κρυσταλλικό στερεό 1,1′-καρβονυλοδιιμιδαζόλιο (CDI) **122** αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιδραστήριο καρβονυλίωσης για τη σύνθεση τόσο ασύμμετρων όσο και συμμετρικών *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένων ουριών **123** (Σχήμα 4.4.1). Αρχικά, η αντίδραση του 1,1′-καρβονυλοδιιμιδαζολίου **122** με *N*-μεθυλανιλίνη **124** οδηγεί στον σχηματισμό του ενδιάμεσου καρβαμοϋλοϊμιδαζολίου **125**. Στη συνέχεια, μέσω *N*-μεθυλίωσης, το ενδιάμεσο αυτό μετατρέπεται στο αντίστοιχο άλας ιμιδαζολίου **126**, μια περισσότερο δραστική και σταθεροποιημένη μορφή, η οποία εμφανίζει αυξημένη ευαισθησία έναντι πυρηνόφιλης προσβολής. Η τελική προσθήκη της αμίνης **124** οδηγεί στον σχηματισμό της επιθυμητής *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένης ουρίας **123**, με υψηλές αποδόσεις που κυμαίνονται από 72 έως 99%.[75]



[Σχήμα 4.4.1]. Σύνθεση συμμετρικής *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένης ουρίας **123**, μέσω αντίδρασης 1,1′-καρβονυλοδιιμιδαζολίου **122** και της *N*-μεθυλανιλίνης **124**.[75]

Μία εναλλακτική προσέγγιση για την παρασκευή ασύμμετρων *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένων ουριών **123** βασίζεται στη χρήση του 1,1′-καρβονυλοδιβενζοτριαζολίου **127** (Σχήμα 4.4.2). Αρχικά, το αντιδραστήριο **127** αντιδρά με μία υποκατεστημένη αμίνη **89**, σχηματίζοντας το ενδιάμεσο καρβαμοϋλοβενζοτριαζόλιο **128**. Έπειτα, το ενδιάμεσο αυτό υποβάλλεται σε αντίδραση με μία δεύτερη, διαφορετική αμίνη **114**, οδηγώντας στον σχηματισμό της επιθυμητής *N,N,N′,N′*-τετραϋποκατεστημένης ουρίας **123**. Η συγκεκριμένη συνθετική πορεία αποδίδει το τελικό προϊόν με αποδόσεις που κυμαίνονται από 24 έως 85%.[76] Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλούν οι υποκαταστάτες των αμινών, γεγονός που

επηρεάζει τόσο τις συνθήκες της αντίδρασης όσο και την απόδοση του ενδιάμεσου **128**. Παρά τα πλεονεκτήματά της, η μέθοδος παρουσιάζει έναν ουσιαστικό περιορισμό, καθώς το 1,1΄-καρβονυλοδιβενζοτριαζόλιο **127** δεν διατίθεται εμπορικά και απαιτείται η *in situ* ή προκαταρκτική σύνθεσή του από βενζοτριαζόλιο και φωσγένιο.



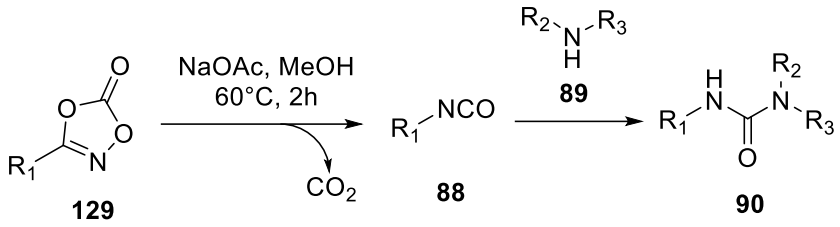
[Σχήμα 4.4.2]. Σύνθεση ασύμμετρων υποκατεστημένων ουριών **123**, μέσω αντίδρασης του 1,1΄-καρβονυλοδιβενζοτριαζολίου **127** με υποκατεστημένες αμίνες **89** και **114**[76].

4.5. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση της μεθόδου της διοξαζονόλης

Σύμφωνα με τους Chamni, Zhang και Zou,[77] η χρήση παραγώγων διοξαζονόλης **129** αποτελεί μία από τις πλέον πράσινες στρατηγικές σύνθεσης άρυλο υποκατεστημένων ουριών. Οι 3-υποκατεστημένες 1,4,2-διοξαζολ-5-όνες **129** δρουν ως πρόδρομες ενώσεις των ισοκυανικών εστέρων **88**. Υπό ήπια θέρμανση και βασικές συνθήκες, αποσυντίθενται με απελευθέρωση CO_2 και σχηματίζουν τον ενδιάμεσο ισοκυανικό εστέρα **88**, ο οποίος στη συνέχεια μπορεί να αντιδράσει με μια άρυλο υποκατεστημένη αμίνη **89**, και να δώσει την αντίστοιχη *N,N,N΄*-τριάρυλο ουρία **90** (Σχήμα 4.5). Οι βέλτιστες συνθήκες για την αντίδραση απαιτούν 1 ισοδύναμο από το παράγωγο της διοξαζολόνης, 1 ισοδύναμο αμίνης **54**, και 1 ισοδύναμο οξικού νατρίου (NaOAc) σε μεθανόλη (MeOH), με θέρμανση στους 60 °C για 2 ώρες. Η επιλογή του NaOAc ήταν ιδιαίτερα σημαντική, ωστόσο οι βάσεις ανθρακικό κάλιο (K_2CO_3), ανθρακικό καίσιο (Cs_2CO_3) και οξικό κάλιο (KOAc) ήταν επίσης αποτελεσματικές. Απουσία βάσης ή με αποκλειστική χρήση άνυδρης MeOH μειώθηκε σημαντικά η απόδοση.

Περαιτέρω δεδομένα αποκάλυψαν πως, στους 45 °C η απόδοση της αντίδρασης κυμαίνεται στο 94% και στους 60 °C στο 96%, ενώ στους 90 °C έπεσε στο 73%, γεγονός που αποδόθηκε σε αποσύνθεση του ισοκυανικού εστέρα. Η αντίδραση είναι επίσης ευαίσθητη στη στοιχειομετρία της βάσης. Η χρήση μόνο 0.25–0.50 ισοδυνάμων NaOAc μείωσε αισθητά την απόδοση.

Αρωματικά υποκατεστημένα παράγωγα διαξοζονολών με υποκαταστάτες τη μεθόξυ ομάδα (-OMe), μέθυλο-ομάδα (-Me), φθόρο-ομάδα (-F), χλώρο-ομάδα (-Cl) και νίτρο ομάδα ($-NO_2$) έδωσαν γενικά αποδόσεις 64–96%, ενώ διφαίνυλο-, νάφθυλο- και πιπερόνυλο-υποκατεστημένα παράγωγα έδωσαν 72%, 91% και 98%, αντίστοιχα. Τα αλκυλο-υποκατεστημένα παράγωγα διοξαζολονών έδωσαν αποδόσεις που κυμαίνονται από 52–82%, με τη δραστικότητα να επηρεάζεται από τη στερεοχημική παρεμπόδιση των υποκαταστατών. Ετεροκυκλικά υποστρώματα, όπως φουράνιο, θειοφαίνιο και ινδόλιο, ήταν επίσης συμβατά. Από την πλευρά της αμίνης, ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες γενικά ευνοούν την αντίδραση.

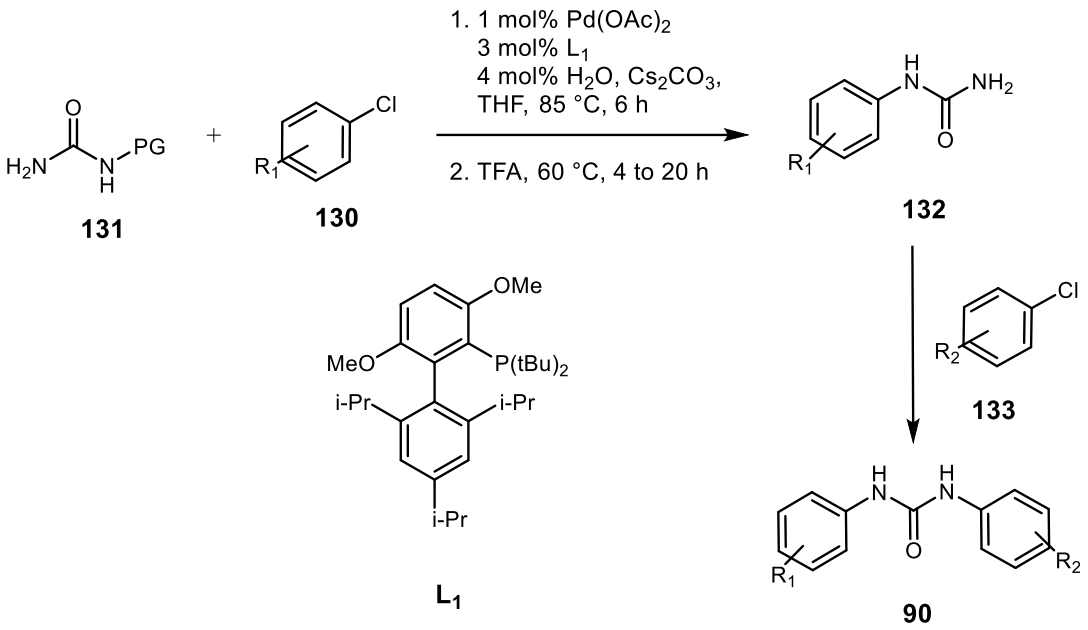


[Σχήμα 4.5]. Σύνθεση τρι-υποκατεστημένων ουριών **90**, ξεκινώντας από την 3-υποκατεστημένη διοξαζονόλη **129**.

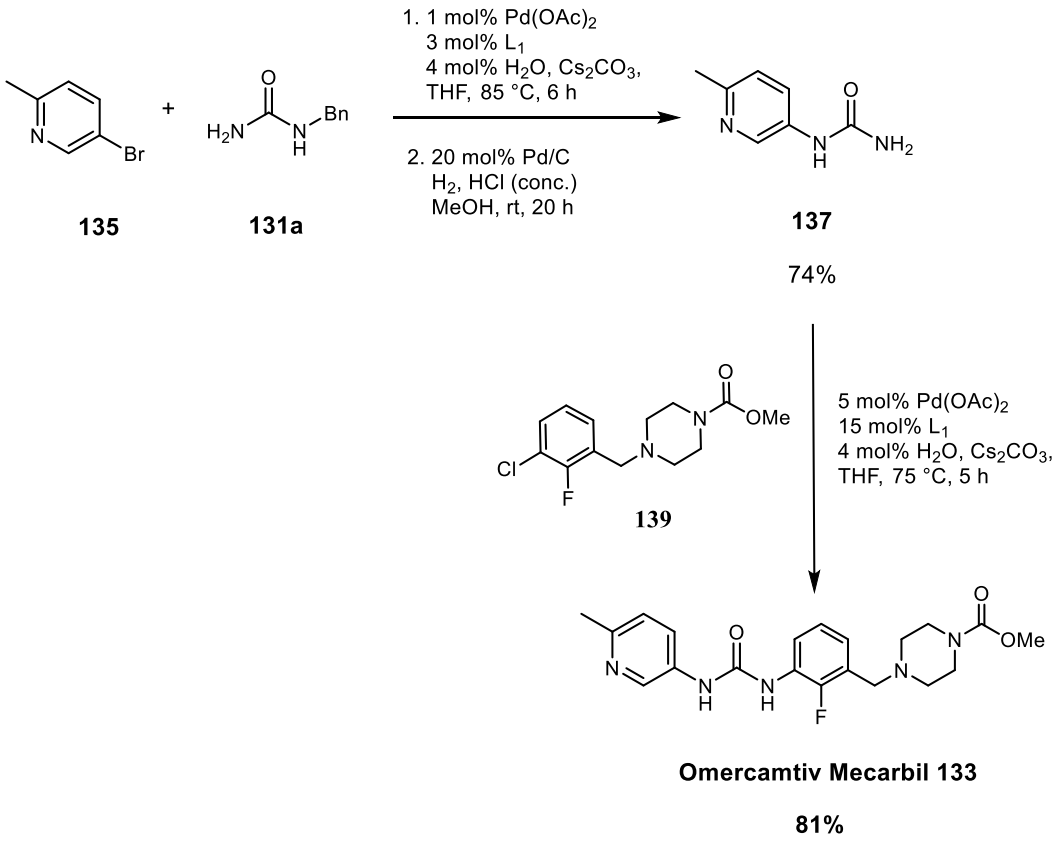
4.6. Σύνθεση υποκατεστημένων ουριών με τη χρήση καταλυτών

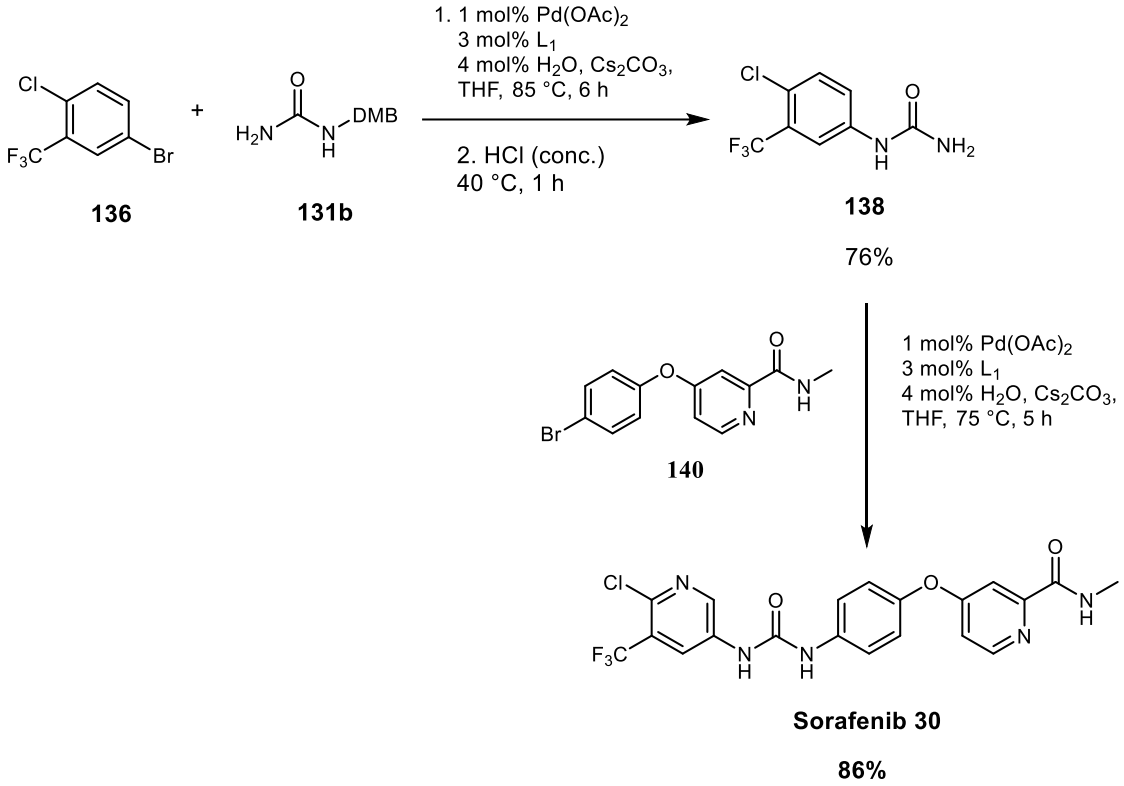
4.6.1. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη παλλαδίου

Η προσέγγιση των Breitler, Oldenhuis, Fors και Buchwald[78] περιλαμβάνει την καταλυόμενη από παλλάδιο διαδοχική σύζευξη αρυλοχλωριδίων **130**, ξεκινώντας με την *N*-προστατευμένη ουρία **131**. Συνήθεις προστατευτικές ομάδες (PG) είναι η βένζυλο-ομάδα (Bn), η *para*-μεθόξυ βένζυλο-ομάδα (PMB) και η 2,4-διμεθοξυ βένζυλο-ομάδα (DMB). Η μέθοδος χρησιμοποιείται κατά κόρον για τη δημιουργία δεσμού μεταξύ C-N και δεν περιλαμβάνει τη σύνθεση ενός ενδιαμέσου ισοκυανικού εστέρα, για τον σχηματισμό της ουρίας. Η πρώτη αντίδραση προχωρά με την σύζευξη της άμινο-ομάδας της ουρίας που δεν είναι προστατευμένη με τη χρήση ενός άρυλο υποκατεστημένου χλωριδίου **130**, παρουσία $Pd(OAc)_2$ και του διφωσφινικού υποκαταστάτη $\mathbf{L_1}$, με βάση K_3PO_4 ή Cs_2CO_3 στους 85 °C για 2 ώρες (Σχήμα 4.6.1.1). Ως αποτέλεσμα προκύπτει το μονο-υποκατεστημένο παράγωγο ουρίας **132** το οποίο υποβάλλεται σε μια αντίδραση αποπροστασίας παρουσία τριφθορο-οξικού οξέος (TFA) στους 60 °C για 4-20 ώρες, όπου η αποχωρούσα ομάδα απομακρύνεται και ελευθερώνει το δεύτερο άμινο-άκρο της ουρίας. Έπειτα, με μια διαδοχική Pd-καταλυόμενη σύζευξη είναι εφικτός ο σχηματισμός συμμετρικών ή ασύμμετρων *N,N'*-διάρυλο ουριών **90**, είτε χρησιμοποιώντας το ίδιο ή διαφορετικό υποκατεστημένο χλωρίδιο **133**, με εξαιρετικές αποδόσεις (52-97%). Η στρατηγική αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία διότι εμφανίζει καλά αποτελέσματα τόσο για ηλεκτρονιοελκτικούς όσο και για ηλεκτρονιοδοτικούς υποκαταστάτες. Επίσης είναι εφικτή η ενσωμάτωση καρβοξυλικών, εστερικών, νίτριλο- και αμιδικών ομάδων. Ετεροκυκλικά αλογονίδια είναι επίσης συμβατά, αν και ορισμένα εμφάνισαν αργά στάδια αποπροστασίας, ενώ μερικά προκάλεσαν απενεργοποίηση του καταλύτη. Αξίζει να σημειωθεί πως η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται σε βιομηχανική κλίμακα για τη σύνθεση του Omecamtiv Mecarbil **133** και του Sorafenib **30**,[79] η οποία αξιοποιεί τα άρυλο υποκατεστημένα βρωμίδια **135** και **136**, ξεκινώντας από παρόμοιες *N*-προστατευμένες ουρίες **131a** και **131b**. Στην περίπτωση του Sorafenib, η σύζευξη και αποπροστασία έδωσαν το μονο-υποκατεστημένο ενδιάμεσο **138** με απόδοση 76%, ενώ με διαδοχική αρυλίωση του δεύτερου βρωμιδίου **140** προέκυψε το τελικό Sorafenib **30** με απόδοση 86%. Σε παρόμοιες αποδόσεις κυμαίνεται και η σύνθεση του Omecamtiv Mecarbil **134**, όπου η ενδιάμεση ουρία **137** παράγεται σε ποσοστό 74%. Η τελευταία αντιδρά με το αντίστοιχο χλωρίδιο **139** και δίνει το τελικό προϊόν σε απόδοση 81%. (Σχήμα 4.6.1.2).



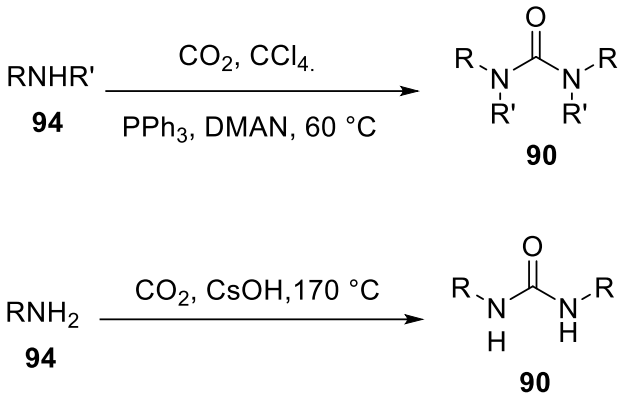
[Σχήμα 4.6.1.1]. Καταλυόμενη από παλλάδιο διαδοχική σύζευξη άρυλο υποκατεστημένων αλογονιδίων **130** και **133** προς τις *N,N′*-διάρυλο ουρίες **90**.





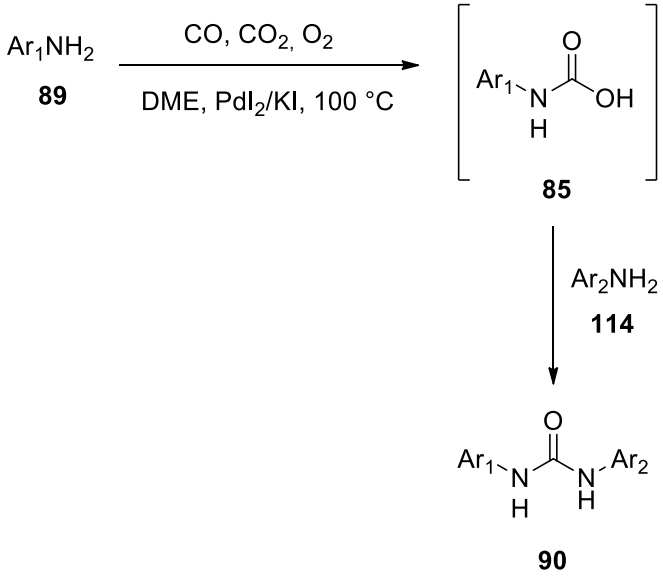
[Σχήμα 4.6.1.2]. Βιομηχανική σύνθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων Omecamtiv Mecarbil **133** και του Sorafenib **30**.[79]

Στη βιβλιογραφία είναι γενικά γνωστή ως μεθοδολογία η οξειδωτική καρβονυλίωση πρωτοταγών αμινών, με καταλύτες παλλαδίου, η οποία οδηγεί εκλεκτικά σε ουρίες με σχετικά ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Έχει επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι οι διάλκυλο-αμίνες **89** αντιδρούν με το διοξείδιο του άνθρακα CO_2 (1 bar) στους 60 °C, αποδίδοντας τις αντίστοιχες τέτρα-άλκυλο-ουρίες μέσω ενός ή δυο σταδίων, παρουσία τετραχλωράνθρακα (CCl_4) και τριφαινυλοφωσφίνης (PPh_3) ή [1,8-δις(διμεθυλαμινο)ναφθαλένιο] DMAN, με μέτριες ως υψηλές αποδόσεις. Αντίστοιχα, έχουν ληφθεί συμμετρικές δι-υποκατεστημένες ουρίες **90**, από πρωτοταγείς αμίνες **89**, χρησιμοποιώντας ιοντικά συστήματα παρουσία CsOH, στους 170 °C και υπό πίεση 60 bar σε CO_2, , σε μέτριες ως εξαιρετικές αποδόσεις. (Σχήμα 4.6.1.3) [80]



[Σχήμα 4.6.1.3]. Σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων άκυλο-υποκατεστημένων ουριών 90 παρουσία CO_2 παρουσία CCl_4 και PPh_3/DMAN και σε ιοντικά συστήματα παρουσία CsOH.

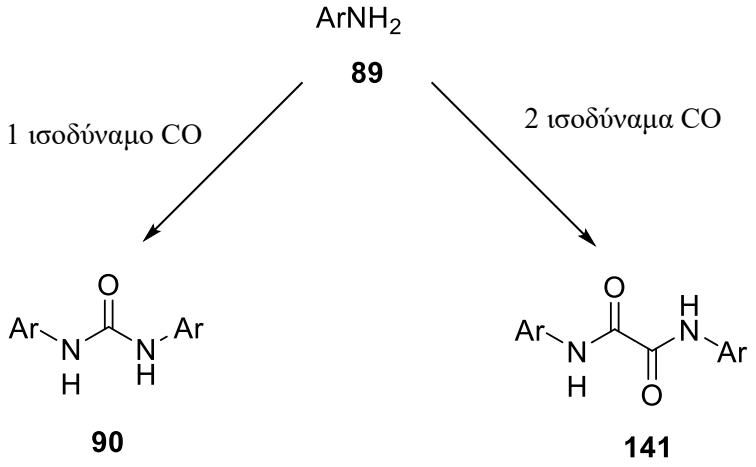
Σύμφωνα με την έρευνα των Della και συνεργαστών[81], η οξειδωτική καρβονυλίωση πρωτοταγών αμινών **89** και **114** μπορεί να δώσει τις αντίστοιχες συμμετρικές και ασύμμετρες *N,N′*-διάρυλο ουρίες **90**, σε αρκετά καλές αποδόσεις ως και 91%. Αποδείχθηκε πως η αντίδραση διεξάγεται πιο αποτελεσματικά σε έναν απρωτικό διαλύτη, χαμηλής πολικότητας όπως το διμεθόξυ αιθάνιο (DME), στους 100 °C και υπό πίεση 60 bar, με τη χρήση μείγματος μονοξειδίου του άνθρακα CO, αέρα και CO_2, παρουσία του καταλυτικού συστήματος PdI_2/KI. (Σχήμα 4.6.1.4)



[Σχήμα 4.6.1.4]. Σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N′*-διάρυλο ουριών **90** από πρωτοταγείς αμίνες **89** και **114**, σε διαλύτη DME, στους 100 °C και υπό πίεση 60 bar CO, O_2 και CO_2, παρουσία καταλύτη PdI_2/KI.

Μελετώντας τις αλειφατικές πρωτοταγείς αμίνες, παρατηρήθηκε πως η παρουσία του CO_2 κρίνεται απαραίτητη για την καρβονυλίωση. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι κατά την αντίδραση παράγονται τα ενδιάμεσα καρβαμικά οξέα **85** τα οποίες αντιδρούν περαιτέρω με την αντίστοιχη αμίνη, προς το σχηματισμό ουρίας, αποφεύγοντας την επανοξείδωση του καταλύτη. Χαρακτηριστική είναι η απουσία των ισοκυανικών εστέρων **88** από το μείγμα της αντίδρασης. Πράγματι, όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χωρίς την παρουσία CO_2, τα αποτελέσματα ήταν λιγότερο ικανοποιητικά, γεγονός που αποδεικνύει μηχανιστικά πως η αντίδραση προχωρά μέσω σχηματισμού ενδιαμέσων καρβαμικών οξέων **85**. (Σχήμα 4.6.1.4)

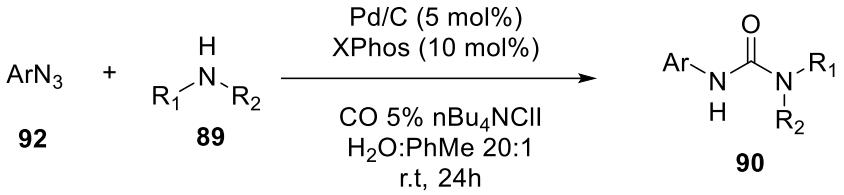
Οι πρωτοταγείς αρωματικές αμίνες παρουσίασαν, γενικά, μικρότερη δραστικότητα σε σχέση με τις αλειφατικές. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων ουριών με τη χρήση αμινών, διαμινών ή ορισμένων παραγώγων τους σε αέριο ή υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα, παρουσία κατάλληλων καταλυτικών συστημάτων PdI_2/KI. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν ανιλίνες οι οποίες έφεραν υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, όπως μεθόξυ-ομάδα, οι αποδόσεις ανέβηκαν μέχρι και 90%, ενώ στη περίπτωση που χρησιμοποιήθηκαν υποκαταστάτες με απενεργοποιητική δράση, όπως τριφθορομέθυλο-ομάδα και νίτρο-ομάδα, οι αποδόσεις έπεσαν στο 40-50%. Παραδόξως, αλογονωμένες ανιλίνες, τόσο σε *meta* όσο και σε *para* θέση, δεν μπόρεσαν να αποδώσουν τις αντίστοιχες ουρίες. Ως κύρια παράπλευρη αντίδραση έχει αναφερθεί ο ανεπιθύμητος σχηματισμός ενός συμμετρικού οξαμιδίου (Σχήμα 4.6.1.5), ο οποίος προκύπτει με υδρόλυση κατά τη διαδικασία σύμπλεξης δυο ισοδυναμών ανιλίνης προς το σχηματισμό συμμετρικών ουριών. Ο σχηματισμός του παραπροϊόντος ευνοείται με τη χρήση πολικών διαλυτών όπως διμέθυλοακεταμίδιο (DMA) και *N*-μεθυλ-2-πυρρολιδόνη (NMP), και ειδικότερα όταν χρησιμοποιούνται δυο ή και παραπάνω ισοδύναμα CO. Για το σκοπό αυτό, ενδείκνυται η αντίδραση να γίνεται παρουσία ενός άπολου διαλύτη, με τη χρήση 1 ισοδυνάμου CO.



[Σχήμα 4.6.1.5]. Το οξαμίδιο **141** ως το κύριο παραπροϊόν της αντίδρασης μεταξύ αρωματικών αμινών **89**.

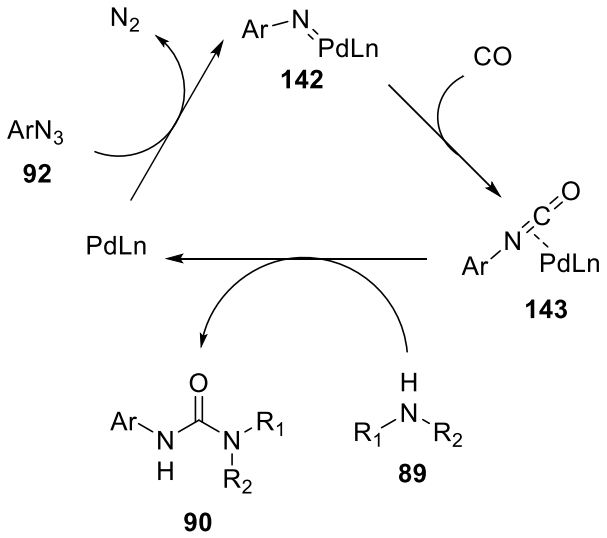
Το 2016, οι Jin Zhao[82] και συνεργάτες ανέφεραν την καρβονυλίωση αζιδίων **92** με δευτεροταγείς αμίνες **89**, καταλυόμενη από Pd/C, παρουσία του φωσφινικού υποκαταστάτη 2-δικυκλοεξυλοφωσφινο-2′,4′,6′-τριισοπροπυλοδιφαινύλιο (XPhos), και του ιονικού άλατος του *tert*-βουτυλο αμμωνίου (nBu_4NClI), υπό ατμόσφαιρα CO. Όταν η αντίδραση έλαβε χώρα σε μείγμα διαλυτών νερού και τολουολίου (PhMe) 20:1 σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ημέρα, ως αποτέλεσμα προέκυψε η σύνθεση ασύμμετρων τρι-υποκατεστημένων ουριών **90**. (Σχήμα 4.6.1.6) Γενικά, αζίδια που έφεραν ομάδες δότες ηλεκτρονίων όπως η μεθόξυ-ομάδα σε *ortho*,

meta και *para* θέση, ή ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων όπως η 4-φθόρο-ομάδα, απέδωσαν τα προϊόντα σε αποδόσεις πάνω από 90%. Στερεοχημικά παρεμποδισμένα αζίδια με υποκαταστάτες το 1,3,5 τριμέθυλοβενζόλιο και το ναφθαλένιο έδωσαν επίσης καλές αποδόσεις των επιθυμητών ουριών **90**.



[Σχήμα 4.6.1.6]. Καρβονυλίωση άρυλο υποκατεστημένων αζιδίων **92** με δευτεροταγείς αμίνες **89** παρουσία καταλύτη Pd/C.

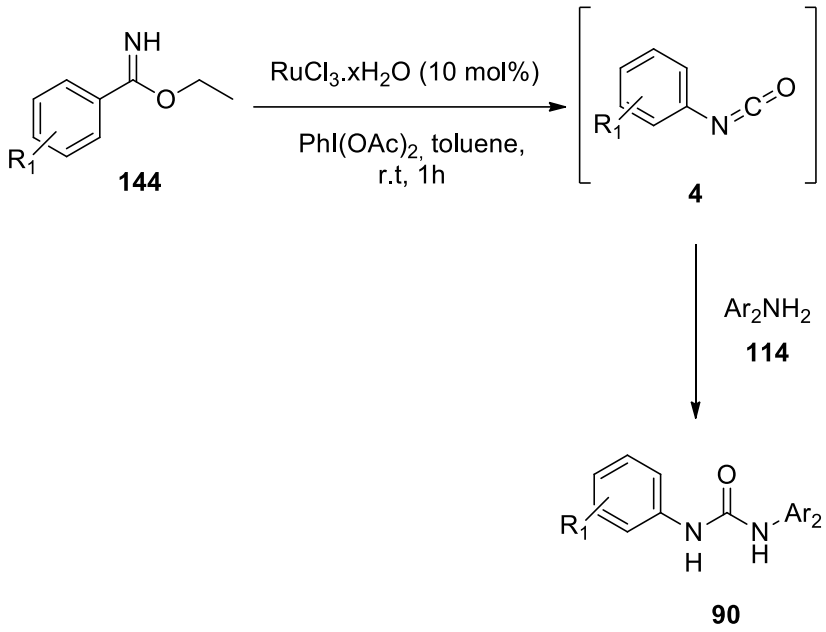
Ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης μεταξύ των αζιδίων και των υποκατεστημένων δευτεροταγών αμινών πιστεύεται πως προχωρά μέσω ενός ενδιάμεσου συμπλόκου Pd-νιτρενίου **142** (Σχήμα 4.6.1.7). Ο καταλυτικός κύκλος ξεκινάει με την διάσπαση του αζιδίου με σκοπό το σχηματισμό στοιχειακού αζώτου. Παράλληλα, το αρύλιο υποκαθίσταται στη σφαίρα ένταξης του μετάλλου σχηματίζοντας το ενδιάμεσο σύμπλοκο παλλαδίου-νιτρενίου **142**. Στη συνέχεια, ακολουθεί η ένταξη του CO στο ενδιάμεσο παράγωγο **142** οδηγώντας σε ένα σύμπλοκο τριών κέντρων το οποίο μετατρέπεται στον αντίστοιχο σύμπλοκο του μετάλλου με τον άρυλο ισοκυανικό εστέρα **143**. Τέλος, η πυρηνόφιλη προσβολή του ισοκυανικού παραγώγου από μια υποκατεστημένη δευτεροταγή αμίνη **89** οδηγεί στον σχηματισμό των επιθυμητών ασύμμετρων τριάρυλο ουριών **90**.



[Σχήμα 4.6.1.7]. Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος της αντίδρασης καρβονυλίωσης των άρυλο υποκατεστημένων αζιδίων **92** με δευτεροταγείς αμίνες **89** παρουσία καταλύτη παλλαδίου.

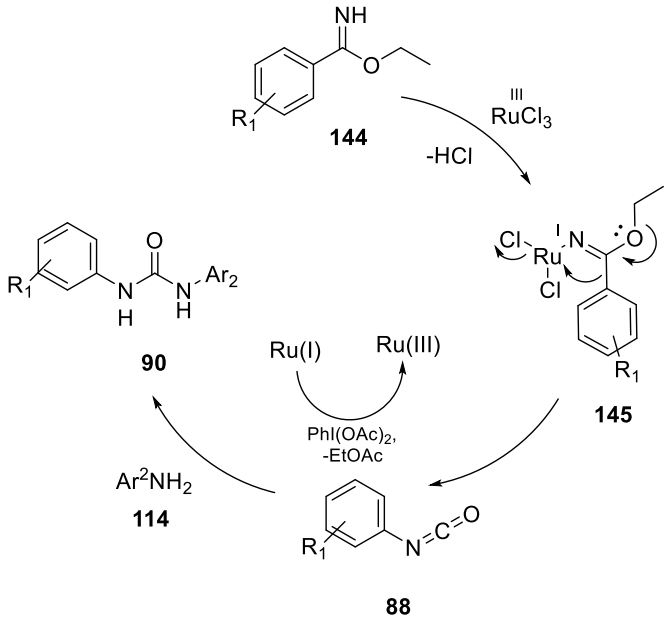
4.6.2. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη ρουθήνιο.

Σύμφωνα με την έρευνα των Aich και συνεργατών[83] χρησιμοποιώντας καταλυτικά συστήματα Ru(III), παρουσία $PhI(OAc)_2$ ως οξειδωτικό μέσο, είναι εφικτός ο *in situ* σχηματισμός ενός ενδιάμεσου υποκατεστημένου ισοκυανικού εστέρα **88** μέσω μιας αναδιάταξης βενζιμιδικού εστέρα **144** (Σχήμα 4.6.2.1). Αρχικά, οι ερευνητές βελτιστοποίησαν τις συνθήκες αντίδρασης για την παραγωγή του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα **88** ξεκινώντας από το αιθυλοβενζιμιδικό εστέρα **144**. Οι κατάλληλες συνθήκες τις αντίδρασης επιτεύχθηκαν με τη χρήση τριχλωριούχου ρουθηνίου ως καταλύτη ($RuCl_3$), σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Η χρήση τολουολίου ως διαλύτη και $PhI(OAc)_2$ ως οξειδωτικού μέσου απέδωσε τις υψηλότερες αποδόσεις. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει *in situ* ο ενδιάμεσος ισοκυανικός εστέρας **88**, ο οποίος δεν απομονώνεται και αντιδρά άμεσα με ένα ισοδύναμο υποκατεστημένης ανιλίνης **114**. Ως αποτέλεσμα, προκύπτουν ασύμμετρες *N,N'*-διάρυλο ουρίες, σε εξαιρετικές αποδόσεις (70-80%).



[Σχήμα 4.6.2.1]. Σύνθεση *N,N'*-διάρυλο ουριών από υποκατεστημένες ανιλίνες **144**, ξεκινώντας από τον αιθυλοβενζιμιδικό εστέρα **114** με καταλύτη Ru παρουσία $PhI(OAc)_2$ σε τολουόλιο.

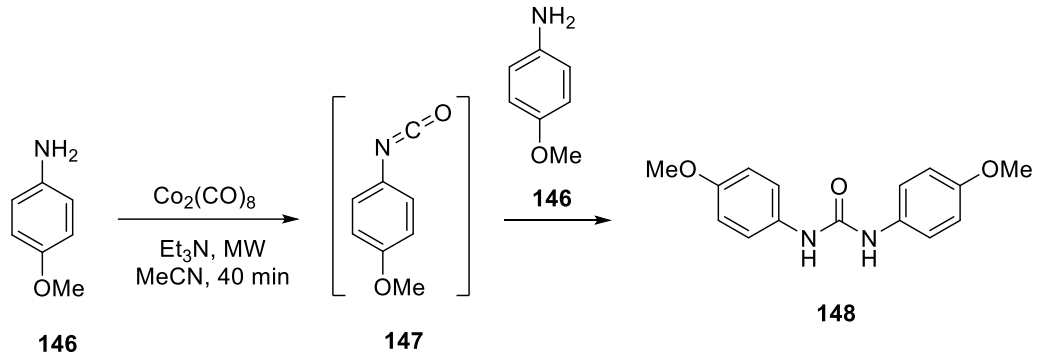
Ο μηχανισμός της αντίδρασης ξεκινάει με την αναγωγή του ρουθηνίου και την ένταξη του αιθυλοβενζιμιδικό εστέρα **144** στη σφαίρα ένταξης του μετάλλου. Ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα η αναγωγική απόσπαση ενός υποκαταστάτη χλωρίου, με αποτέλεσμα το ρουθήνιο να μεταβεί από την οξειδωτική κατάσταση (III) σε (I). Με αυτό το τρόπο, προκύπτει το σύμπλοκο **145** μεταξύ του χλωριούχου άλατος του ρουθηνίου (I) και του εστέρα **144**, μέσω ενός δεσμού Ru-N. Στο επόμενο βήμα προκύπτει αναδιάταξη του συμπλόκου η οποία προκαλεί την απομάκρυνση του καταλύτη, καθώς και την απόσπαση ενός μορίου οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Ως αποτέλεσμα, προκύπτει ο τελικός ισοκυανικός εστέρας **88** ο οποίος αντιδρά με μια υποκατεστημένη ανιλίνη **114**, δίνοντας τις επιθυμητές ασύμμετρες *N,N΄*-διάρυλο ουρίες **90**. Ταυτόχρονα, γίνεται επανοξείδωση και αναγέννηση του ρουθηνίου από τη βαθμίδα (I) σε (III) με τη χρήση του οξειδωτικού αντιδραστηρίου $PhI(OAc)_2$.



[Σχήμα 4.6.2.1]. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** από τον αιθυλοβενζιμιδικό εστέρα **144** με καταλυτικό σύστημα $RuCl_3/PhI(OAc)_2$

4.6.3. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη κοβαλτίου.

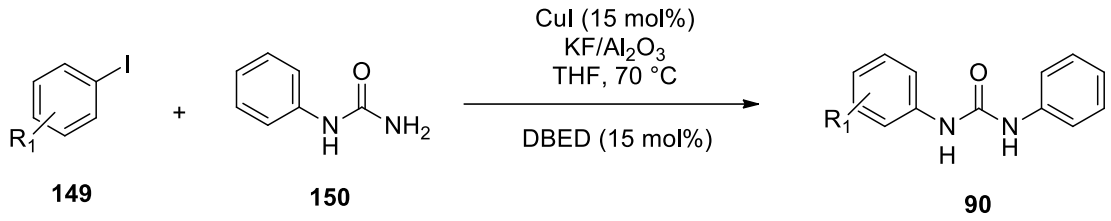
Το σύμπλοκο οκτακαρβονυλικού δικοβαλτίου χρησιμοποιήθηκε ως αντιδραστήριο καρβονυλίωσης αρυλαμινών χωρίς τη χρήση μονοξειδίου του άνθρακα για τη σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, υπό συνθήκες μικροκυματικής ακτινοβολίας. Ως παράδειγμα παρατίθεται η αντίδραση της *para*-μεθοξυανιλίνης **146** (Σχήμα 4.6.3) με το σύμπλοκο του οκτακαρβονυλικού δικοβαλτίου. Ο παραγόμενος 4-μεθόξυφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **147**, κατά την αντίδραση με περίσσεια *para*-μεθοξυανιλίνης **146**, παρείχε το συμμετρικό παράγωγο ουρίας **148** σε μέτρια απόδοση (46%)[84].



[Σχήμα 4.6.3]. Σύνθεση συμμετρικής *N,N΄*-διάρυλο ουρίας **148** από *para*-μεθοξυανιλίνη **146**, με το σύμπλοκο οκτακαρβονυλικού δικοβαλτίου ως καταλύτη και ως μέσο καρβονυλίωσης.

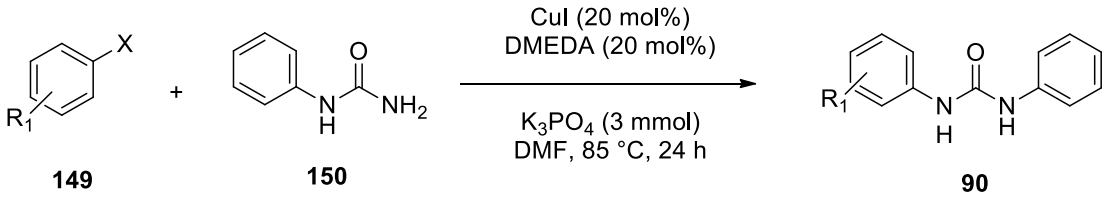
4.6.4. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη χαλκό.

Ο Rahmann Hosseinzadih και συνεργάτες[85] περιέγραψαν το 2008 τη σύνθεση συμμετρικών και ασύμμετρων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, χρησιμοποιώντας CuI ως καταλύτη, N,N'-διβενζυλαιθυλενοδιαμίνη (DBED) ως υποκαταστάτη και KF/Al_2O_3 ως βάση, μέσω μιας αντίδρασης σύζευξης μεταξύ διάφορων άρυλο υποκατεστημένων ιωδιδίων **149** με τη φαίνυλο-ουρία **150**. (Σχήμα 4.6.4.1) Οι μελέτες απέδειξαν ότι η αντίδραση απέδιδε τις υψηλότερες αποδόσεις όταν λάμβανε χώρα σε διαλύτη THF στους 70 °C. Επίσης, το σύστημα KF/Al_2O_3 λειτουργούσε αποτελεσματικότερα ως βάση σε σχέση με τα υπόλοιπα, ενώ η DBED αποδείχθηκε ο βέλτιστος υποκαταστάτης για την αντίδραση. Οι επιθυμητές ουρίες παράγονται σε εξαιρετικές αποδόσεις (67-88%) τόσο στη περίπτωση που τα άρυλο-ιωδίδια **149** φέρουν υποκαταστάτες δότες όσο και στη περίπτωση που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων. Το 1-ιωδοναφθαλένιο απέδωσε επίσης ικανοποιητικά την τελική ουρία, σε υψηλή απόδοση. Από την άλλη, οι προσπάθειες σύζευξης αρυλοβρωμιδίων με τη φαίνυλο-ουρία υπό τις ίδιες συνθήκες απέτυχαν.



[Σχήμα 4.6.4.1]. Σύνθεση *N,N΄*-διάρυλο ουριών από υποκατεστημένα άρυλο-ιωδίδια **149** και τη φαίνυλο-ουρία **150**, με καταλύτη CuI, παρουσία KF/Al_2O_3/DBED σε THF στους 70 °C.

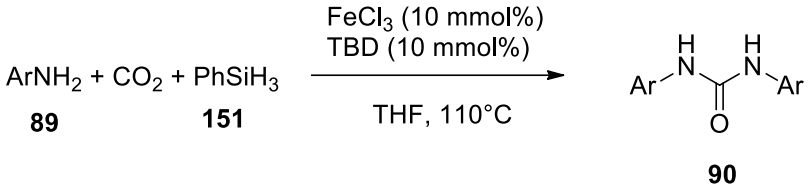
Ομοίως, το 2010, οι Gavade και συνεργάτες[86]. εφάρμοσαν έναν παρόμοιο μετασχηματισμό, χρησιμοποιώντας καταλύτη CuI για τη σύζευξη διαφόρων υποκατεστημένων αρυλαλογονιδίων **149** με φαινυλουρία **150**, με υποκαταστάτη τη *N,N′*-διμεθυλαιθυλενοδιαμίνη (DMEDA) και βάση K_2CO_3, σε διαλύτη DMF, στους 85 °C για 1 ημέρα. (Σχήμα 4.6.4.2) Με αυτό τον τρόπο, καθίσταται επιτυχής η σύζευξη μια σειράς υποκατεστημένων αρυλαλογονιδίων **149** με τη φαινυλουρία **150**, αποδίδοντας τα αντίστοιχα προϊόντα ουριών σε εξαιρετικές αποδόσεις. (87-96%). Αντίστοιχα, αρυλαλογονίδια τα οποία έφεραν ομάδες δότες ηλεκτρονίων σε *ortho* ή *para* θέσεις απέδωσαν τις ουρίες σε καλές αποδόσεις, ως και 90%. Παρομοίως, σε υποστρώματα που περιείχαν ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων σε *meta* θέσεις, οι τελικές διάρυλο ουρίες προέκυψαν σε εξίσου καλές αποδόσεις (70-90%). Ωστόσο, τα αρυλαλογονίδια τα οποία φέρουν ετεροκυκλικούς υποκαταστάτες, όπως πυριδίνη, απέδωσαν τις τελικές ουρίες σε χαμηλές αποδόσεις, οι οποίες δεν υπερβαίνουν το 25%. Εν τέλει, η παρούσα μεθοδολογία αποδείχθηκε αποδοτικότερη σε σχέση με την καταλυόμενη από παλλάδιο αρυλίωση, καθώς καθίσταται εφικτή η αποφυγή χρήσης των τοξικών υποκαταστατών φωσφίνης. Συνολικά, τα επιθυμητά προϊόντα μπορούν να ληφθούν με μεγαλύτερη απόδοση, και υπό συνθήκες που είναι ασφαλέστερες και φιλικότερες προς το περιβάλλον.



[Σχήμα 4.6.4.2]. Σύνθεση *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** από υποκατεστημένα αρυλαλογονίδια **149** και τη φαίνυλο-ουρία **150**, με καταλύτη CuI, παρουσία K_3PO_4 και DMEDA σε DMF στους 85 °C.

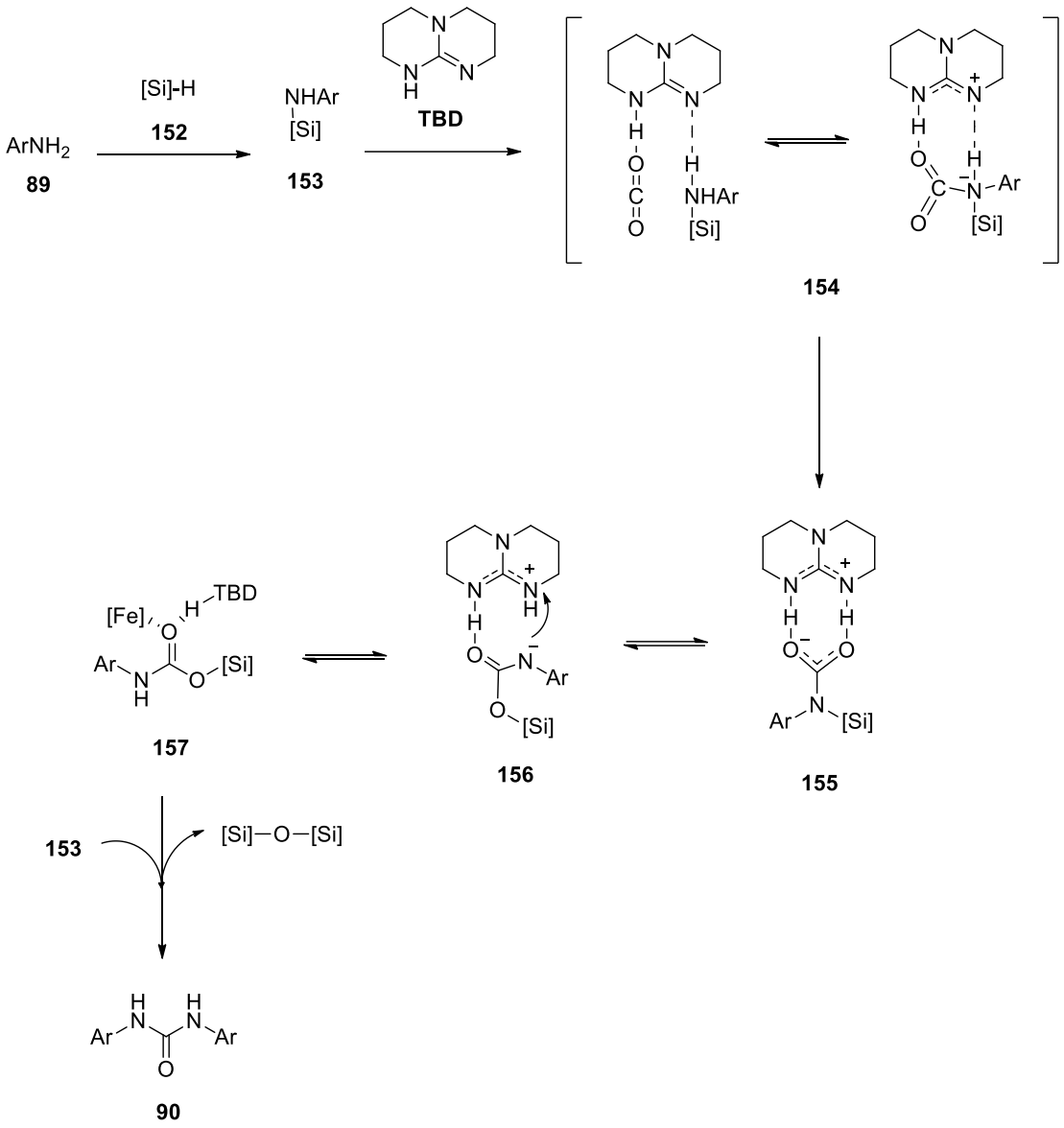
4.6.5. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση καταλύτη σιδήρου.

Το 2020, οι Yulei Zhao και συνεργάτες[87] ανέπτυξαν μια μέθοδο για τη σύνθεση συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** από άρυλο υποκατεστημένες ανιλίνες **89**, χρησιμοποιώντας CO_2 και το φαινυλοσιλάνιο ($PhSiH_3$) **151**, σε διαλύτη THF στους 110°C. Αρχικά, οι ερευνητές πέτυχαν τη σύνθεση της 1,3-διφαινυλουρίας, μέσω αντίδρασης μεταξύ της ανιλίνης με το φαινυλοσιλάνιο, σε ατμόσφαιρα CO_2 (1 atm), παρουσία 10 mol% $FeCl_3$ ως καταλύτη και 1,5,7-τριαζαδικυκλο[4.4.0]δεκ-5-ενίου (TBD). Διαπιστώθηκε ότι το $PhSiH_3$ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος. Στη συνέχεια, η αντίδραση εξετάστηκε με τη χρήση CO_2 και διαφόρων υποκατεστημένων αμινών **89**, παρουσία PhSiH3 **151**, με σκοπό τη σύνθεση νέων παραγώγων ουρίας **90** τα οποία θα φέρουν δότες και δέκτες ηλεκτρονίων (Σχήμα 4.6.5.1). Βρέθηκε ότι υποκαταστάτες πλούσιοι ηλεκτρονιακά όπως η *para*-διμεθόξυ-άμινο-ομάδα (*para*-NMe2) και η *para* μεθόξυ-ομάδα (*para*-OMe) καθώς και διάφορες άλκυλο-ομάδες, απέδωσαν τις επιθυμητές διάρυλο ουρίες **90** σε ικανοποιητικές αποδόσεις, γύρω στο 80%. Αντίστοιχα, ομάδες δέκτες ηλεκτρονίνων, όπως το *para*-F, οδήγησαν στη σύνθεση του προϊόντος σε εξίσου καλές αποδόσεις (69%).



[Σχήμα 4.6.5.1]. Σύνθεση συμμετρικών *N,N*-διάρυλο ουριών παρουσία καταλύτη $FeCl_3$ και TBD, ξεκινώντας από άρυλο υποκατεστημένες ανιλίνες **89** και του $PhSiH_3$ **151**, σε ατμόσφαιρα CO και διαλύτη THF στους 110°C.

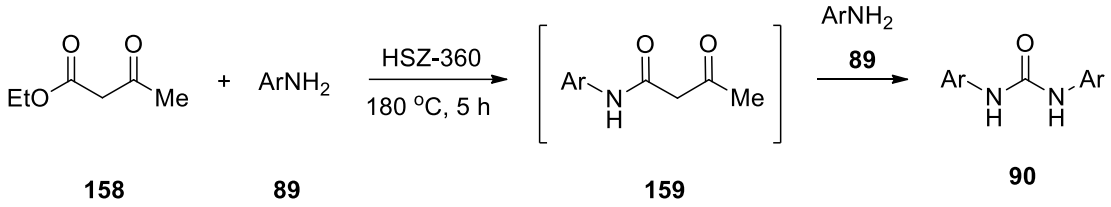
Ο μηχανισμός της αντίδρασης (4.6.5.2) ξεκινάει με την αντίδραση του υδροσιλανίου **152** με την υποκατεστημένη ανιλίνη **89**, σχηματίζοντας την αντίστοιχη σιλυλαμίνη **153**. Ως αποτέλεσμα, προκαλείται η απόσπαση μοριακού υδρογόνου ενώ παράλληλα ενεργοποιείται ο δεσμός N-H της αμίνης **90**. Παρουσία TBD, σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο σύμπλοκο **154** μέσω της πυρηνόφιλης προσθήκης CO_2 στην ένωση **153**. Το άτομο αζώτου της TBD, λειτουργώντας ως βάση κατά Brønsted, αλληλεπιδρά με το άτομο υδρογόνου της σιλυλαμίνης **153**, διευκολύνοντας έτσι την αντίδραση. Με αυτό τον τρόπο, μέσω μετακίνησης ενός πρωτονίου, ο μηχανισμός οδηγεί στο σχηματισμό ενδιάμεσων σιλυλοκαρβαμιδικών ενώσεων **156**. Τελικά, μέσω υποκατάστασης, οι τελικές διάρυλο ουρίες **90** σχηματίζονται από τα αντίστοιχα σιλυλοκαρβαμιδικά παράγωγα **156** με ένα επιπλέον ισοδύναμο σιλυλαμίνης **153.** Ο χλωριούχος σίδηρος ($FeCl_3$) ενισχύει την ηλεκτροφιλικότητα της καρβονυλικής ομάδας, διευκολύνοντας την πυρηνόφιλη προσβολή της σιλυλαμίνης **153** στο σύμπλοκο **157**.



[Σχήμα 4.6.5.1]. Προτεινόμενος μηχανισμός καταλυόμενος από σίδηρο της αντίδρασης υποκατεστημένων αμινών **89** παρουσία CO_2, TBD και $PhSiH_3$ **151**, για το σχηματισμό συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**.

4.6.6. Σύνθεση N,N' άρυλο υποκατεστημένων ουριών με χρήση ζεολιθικού καταλύτη.

Η σύνθεση συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** μπορεί να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικά με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου όξινου ζεόλιθου ως καταλύτη, χωρίς την παραγωγή ανόργανων αλάτων. Συγκεκριμένα, η αντίδραση αρωματικών αμινών **89** με τον ακετοξικό αιθυλεστέρα **158**, παρουσία του ζεόλιθου HSZ-360 (86,1% SiO_2/13,7% Al_2O_3/0,19% Na_2O) και χωρίς τη χρήση διαλύτη στους 180°C για 5 ώρες, οδηγεί στον σχηματισμό των αντίστοιχων συμμετρικών ουριών **90** (Σχήμα 4.6.6). Η μέθοδος αυτή προσφέρει αποδόσεις που κυμαίνονται από 58 έως 77%, ενώ η εκλεκτικότητα της αντίδρασης παραμένει ιδιαίτερα υψηλή (93–96%), γεγονός που την καθιστά μια απλή και αποδοτική συνθετική προσέγγιση. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό, τα ακετο-ακετανιλίδια **159** θεωρούνται πιθανά ενδιάμεσα της διεργασίας[88].

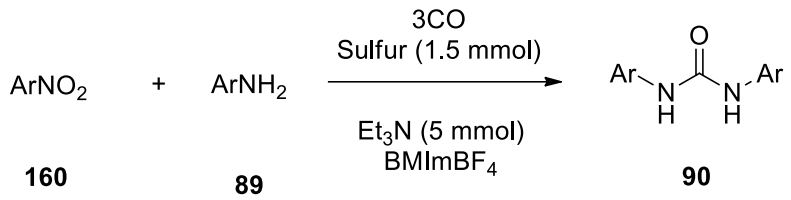


[Σχήμα 4.6.6]. Σύνθεση συμμετρικών *N,N*-διάρυλο ουριών παρουσία ζεόλιθου HSZ-360 και TBD, ξεκινώντας από άρυλο υποκατεστημένες ανιλίνες **89** και τον ακετοξικό αιθυλεστέρα **158**.

4.7. Άλλες μέθοδοι σύνθεσης άρυλο υποκατεστημένων ουριών

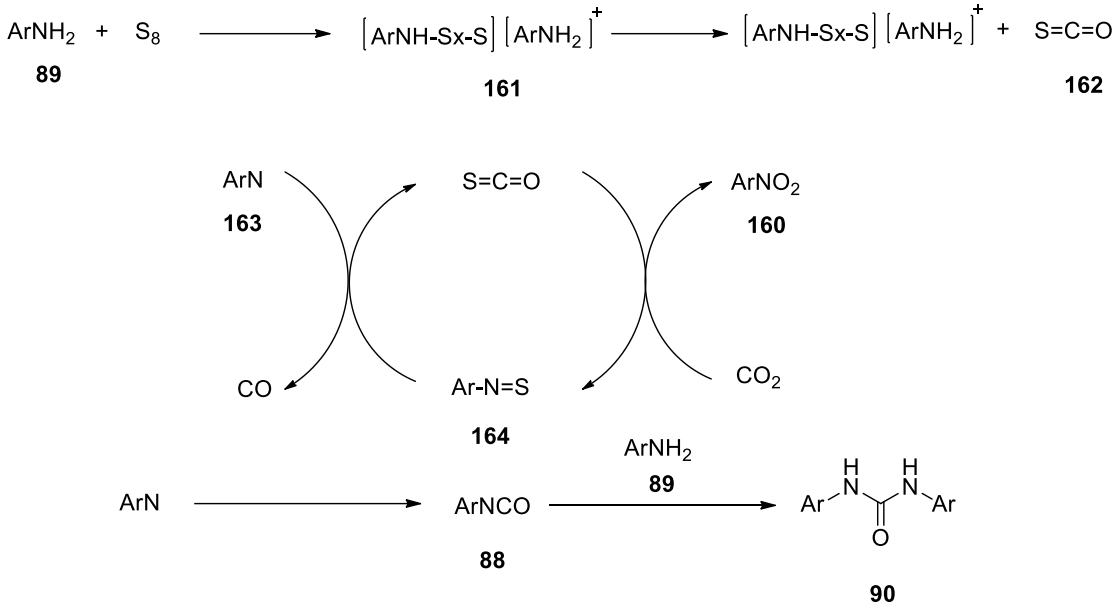
4.7.1. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω αναγωγικής καρβονυλίωσης νίτρο-ενώσεων με θείο.

Το 2006, ο Xia Fang και οι συνεργάτες[89] του παρουσίασαν μια αποτελεσματική μέθοδο που χρησιμοποιούσε ένα καταλυτικό σύστημα ιοντικού υγρού με βάση το θείο, όπου ένα νίτρο-αρένιο **160** αντιδρά με αρωματικές αμίνες **89** παρουσία μονοξειδίου του άνθρακα, προς τη παραγωγή συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90**, με αποδόσεις που έφταναν έως και το 96%. Η αντίδραση αποδίδει τα μέγιστα αποτελέσματα με τη χρήση ιοντικού υγρού, όπως το $BMImBF_4$ ή το $BmIMPF_6$, με τριαιθυλαμίνη ως βάση. Οι νίτρο-ενώσεις που φέρουν ομάδες δότες ηλεκτρονίων ή αλογόνα έδωσαν αποδόσεις που κυμαίνονταν από 74% έως 93%. Ωστόσο, παρουσία ομάδων που είναι δέκτες ηλεκτρονίων είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη απόδοση, της τάξης του 20%. Η μέθοδος μπορεί να λειτουργήσει εξίσου αποτελεσματικά και για τη σύνθεση *N,N,N΄*-τριάρυλο ουριών από τα αντίστοιχα νίτρο-αρένια **160**, με τη χρήση δι-υποκατεστημένων αρωματικών αμινών.



[Σχήμα 4.7.1.1]. Σύνθεση συμμετρικών *N,N΄*-διάρυλο ουριών **90** μέσω αναγωγικής καρβονυλίωσης νίτρο-αρενίων **160** με υποκατεστημένες αμίνες **89**, παρουσία CO, βάσης Et_3N και ιοντικού υγρού $BMImBF_4$, παρουσία θείου.

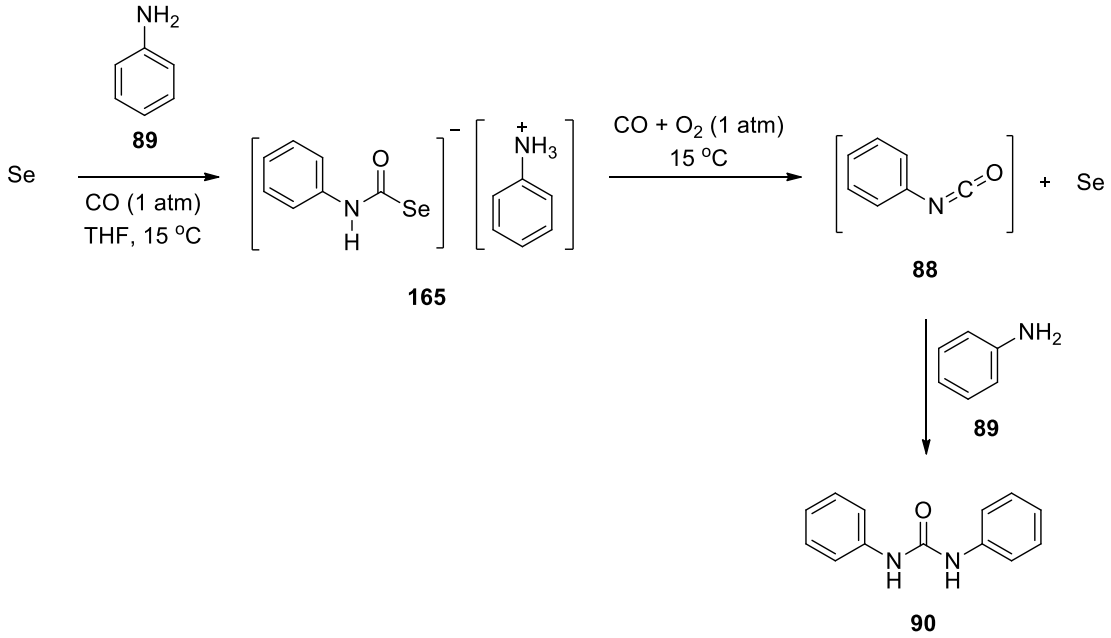
Ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης περιγράφεται στο Σχήμα 4.7.1.2. Το θειολικό άλας **161**, που προκύπτει από αντίδραση της αμίνης **89** με το στοιχειακό θείο αντιδρά με το μονοξείδιο του άνθρακα σχηματίζοντας το σουλφίδιο του καρβονυλίου **162**. Ακολουθεί αποξυγόνωση του νιτρο-αρενίου **160** από το **162**, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του ενδιάμεσου νιτρενίου **163**. Παράλληλα, παράγεται η θειοϊμίνη **164**. Στη συνέχεια, το νιτρένιο **163** αντιδρά με ένα δεύτερο ισοδύναμο της αμίνης **89**, παρουσία θείου και μονοξειδίου του άνθρακα, σχηματίζοντας τον ενδιάμεσο άρυλο ισοκυανικό εστέρα **88**, ο οποίος τελικά υφίσταται πυρηνόφιλη προσβολή από την αμίνη **89** για να δώσει τις διάρυλο ουρίες **90**.



[Σχήμα 4.7.1.2]. Προτεινόμενος μηχανισμός αναγωγικής καρβονυλίωσης νίτρο-αρενίων **160** προς το σχηματισμός συμμετρικών *N,N*-διάρυλο ουριών **90**.

4.7.2. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών με καταλύτη σελήνιο.

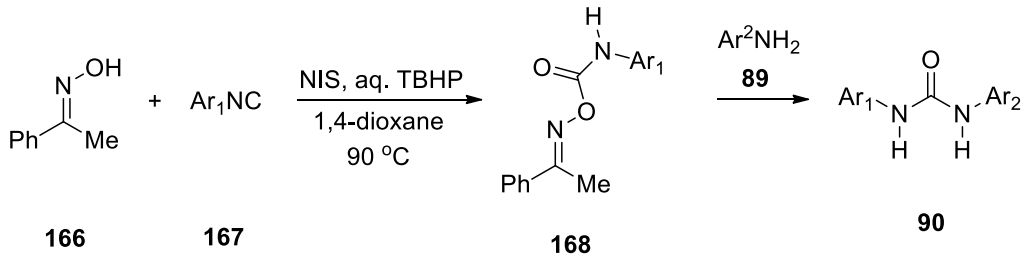
Το στοιχειακό σελήνιο[89] μπορεί να δράσει κατά κάποιο τρόπο ως καταλύτης στην αντίδραση του μονοξειδίου του άνθρακα με δύο ισοδύναμα ανιλίνης **89** υπό ήπιες συνθήκες (15 °C, 1 atm), οδηγώντας στον σχηματισμό του καρβαμόϋλοσεληνιδίου **165**, το οποίο σταθεροποιείται από το κατιόν βενζυλαμμωνίου (Σχήμα 4.7.2). Στη συνέχεια, το καρβαμόϋλο-σεληνίδιο **165** μετατρέπεται στο ενδιάμεσο ισοκυανικό εστέρα **88** ο οποίος στη συνέχεια αντιδρά με το δεύτερο ισοδύναμο ανιλίνης **89**, αποδίδοντας την τελική *N,N΄*-διφαινυλο-ουρία **90** με απόδοση 90%. Κατά τη διάρκεια της διεργασίας, το καρβαμόϋλοσεληνίδιο **165** υφίσταται οξείδωση από το μοριακό οξυγόνο προς ισοκυανικό εστέρα **88** ενώ παράλληλα το παραγόμενο υδρίδιο του σεληνίου οξειδώνεται εκ νέου σε στοιχειακό σελήνιο, εξασφαλίζοντας έτσι την αναγέννηση του καταλύτη[90].



[Σχήμα 4.7.2]. Σύνθεση της 1,3-διφαινυλο-ουρίας **90** ξεκινώντας από την ανιλίνη **89**, παρουσία CO και καταλύτη στοιχειακό σελήνιο.

4.7.3. Σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών μέσω άρυλο-οξιμών.

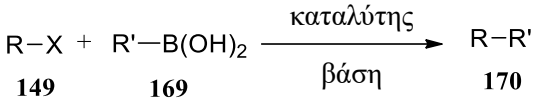
Μία εναλλακτική συνθετική προσέγγιση για την παρασκευή *N,N′*-διάρυλο ουριών **90** αναπτύχθηκε από τον Wang και τους συνεργάτες του[91], βασιζόμενη στη χρήση άρυλο-οξιμών **166** ως πρόδρομων ενώσεων. Η μέθοδος περιλαμβάνει αρχικά την οξειδωτική σύζευξη άρυλο-οξιμών με αρυλο-ισονιτρίλια **167**, μέσω σχηματισμού δεσμού C–O, οδηγώντας στην παραγωγή καρβαμόϋλοξιμών **168** ως βασικών ενδιάμεσων προϊόντων. (Σχήμα 4.7.3) Στο επόμενο στάδιο, οι ενώσεις αυτές υφίστανται αντίδραση υποκατάστασης με διαφορετικές αρυλαμίνες **89**, σχηματίζοντας ασύμμετρες *N,N′*-διάρυλο ουρίες **90**, με αποδόσεις που κυμαίνονται από 20 έως 67%. Η βέλτιστη απόδοση της διαδικασίας επιτυγχάνεται με τη χρήση 20 mol% *N*-ιωδοηλεκτριμιδίου (NIS) ως καταλύτη και υδατικού *tert*-βουτυλο υδροϋπεροξειδίου (TBHP) ως οξειδωτικού μέσου, σε 1,4-διοξάνιο στους 90 °C.



[Σχήμα 4.7.3]. Σύνθεση ασύμμετρων *N,N′*-διάρυλο ουρίες **90** από άρυλο-οξίμες **166** και αρυλο-ισονιτρίλια **167**, παρουσία NIS και TBHP σε διαλύτη 1,4-διοξάνιο στους 90 °C

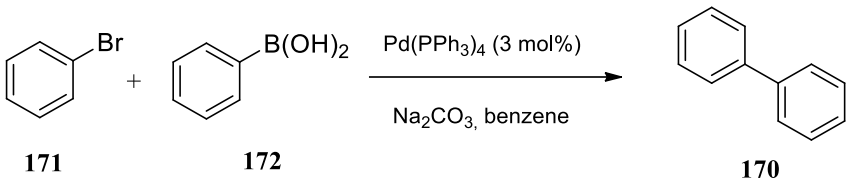
5. Αντίδραση Suzuki-Miyaura και εφαρμογή στη σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών

Η σύζευξη Suzuki-Miyaura είναι μια αντίδραση καταλυόμενη από μέταλλο, συνήθως Pd, μεταξύ ενός όργανο-βορονικού παραγώγου **169** και ενός υποκατεστημένου αλογονιδίου **149**, σε βασικές συνθήκες (Σχήμα 5.1). Τα συνηθέστερα οργανοβορονικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται είναι άρυλο-, βίνυλο- και άλκυλο-βορονικά οξέα ή εστέρες. Η κύρια χρήση της αντίδρασης αυτής είναι ο σχηματισμός δεσμών άνθρακα-άνθρακα, με σκοπό την σύνθεση συζευγμένων αλκενίων, παραγώγων στυρολίου, καθώς και διάρυλο ενώσεων **170**, με πληθώρα φαρμακευτικών και βιομηχανικών εφαρμογών.[92]



[Σχήμα 5.1]. Γενικό σχήμα της αντίδρασης σύζευξης Suzuki–Miyaura.

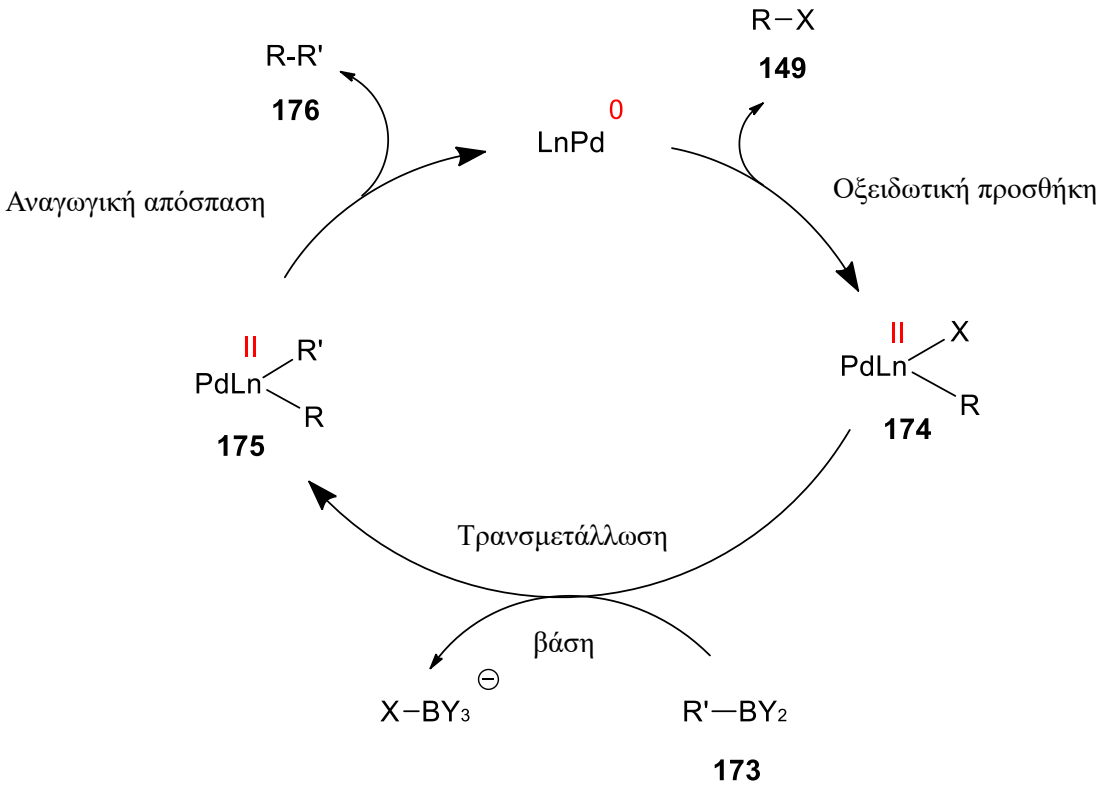
Η αντίδραση προτάθηκε για πρώτη φορά το 1979 από τους Suzuki και Miyaura[93], οι οποίοι περιέγραψαν την αντίδραση μεταξύ του βρωμοβενζολίου **171** και του άρυλο βορονικού οξέος **172**, παρουσία καταλύτη παλλαδίου (Σχήμα 5.2), με τη χρήση ανόργανης βάσης Na_2CO_3, η οποία απέδωσε σε εξαιρετική απόδοση (99%) το τελικό διφαινύλιο **170**



[Σχήμα 5.2]. Η πρώτη αντίδραση σύζευξης όπως προτάθηκε από τους Suzuki-Miyaura.

5.1 Καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki

Ο γενικός καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki (Σχήμα 5.1.1) περιλαμβάνει τρία θεμελιώδη στάδια: την οξειδωτική προσθήκη, τη τρανσμετάλλωση και την αναγωγική απόσπαση (Σχήμα 5.1).[94] Στο πρώτο στάδιο, η οξειδωτική προσθήκη του αρυλαλογονιδίου **149** στο σύμπλοκο Pd(0) οδηγεί στον σχηματισμό του ενδιάμεσου **174**, ενός συστήματος 3 κέντρων με κεντρικό μέταλλο Pd(II). Παρουσία βάσης, το οργανοβορονικό παράγωγο **173** αλληλεπιδρά με το ενδιάμεσο **174** μέσω τρανσμετάλλωσης, δίνοντας το ενδιάμεσο σύμπλοκο **175**. Ακολουθεί αναγωγική αποβολή, η οποία απελευθερώνει το επιθυμητό προϊόν σύζευξης **176** και αναγεννά τον καταλύτη στην αρχική οξειδωτική κατάσταση Pd(0).

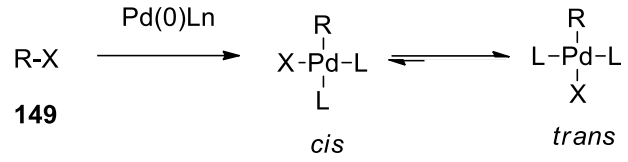


[Σχήμα 5.1.1]. Γενικός καταλυτικός κύκλος της σύζευξης Suzuki–Miyaura, με τα τρία βασικά στάδια: οξειδωτική προσθήκη, τρανσμετάλλωση και αναγωγική απόσπαση.

- Οξειδωτική προσθήκη

Η οξειδωτική προσθήκη ξεκινά με ενεργοποίηση του καταλύτη του Pd. Γενικά, τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pd^{II} είναι πιο δραστικά σε σχέση με τα σύμπλοκα Pd^{0}, τα οποία έχουν οκταεδρική διαμόρφωση. Επομένως είναι σημαντική η οξείδωση του καταλύτη, με σκοπό την έναρξη της αντίδρασης. Το πρώτο στάδιο είναι το πιο σημαντικό, και αποτελεί το στάδιο που καθορίζει την ταχύτητα του καταλυτικού κύκλου. Η σχετική δραστικότητα των υποκαταστατών στη σφαίρα ένταξης του μετάλλου μειώνεται με τη σειρά: I > OTf > Br > Cl.[95]

Η οξειδωτική προσθήκη σε σύμπλοκα Pd(0) ακολουθεί μηχανισμό τύπου SN_2, όπως φαίνεται από την αναστροφή διαμόρφωσης στον άνθρακα του αλκυλαλογονιδίου **149**.[96-97] Επιπλέον, μηχανιστικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι το φαινομενικά απλό στάδιο της οξειδωτικής προσθήκης αποτελείται στην πραγματικότητα από τέσσερα παράλληλα βήματα ισομερίωσης, από το αρχικά σχηματιζόμενο cis ισομερές προς το θερμοδυναμικά σταθερότερο *trans* ισομερές (Σχήμα 5.1.2).[98]



[Σχήμα 5.1.2]. Η ισομερίωση του συμπλόκου του Pd από τη *cis* διαμόρφωση σε *trans* είναι απαραίτητη για το επόμενο στάδιο.

- Τρανσμετάλλωση

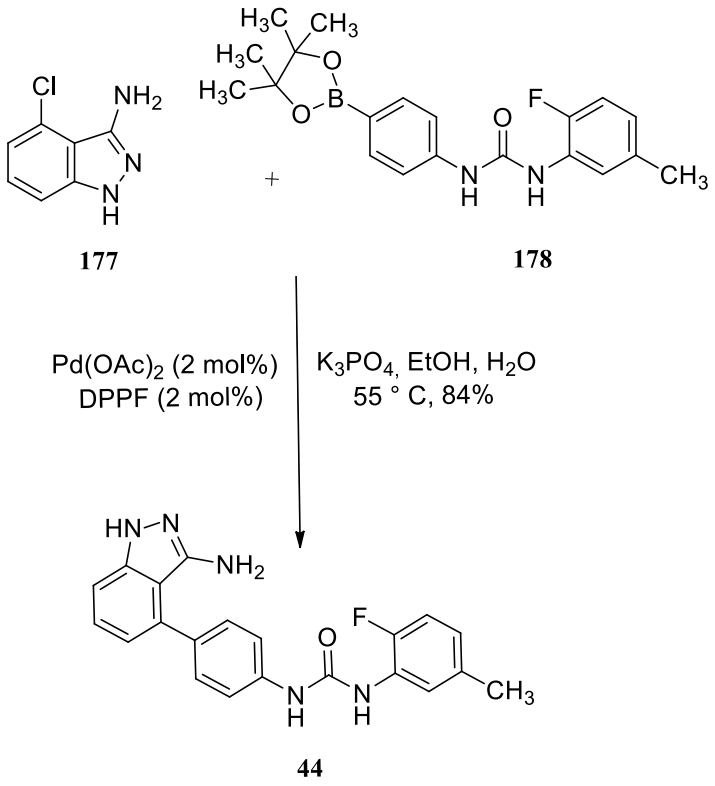
Η διεργασία της τρανσμετάλλωσης λαμβάνει χώρα παρουσία βάσης, η οποία διευκολύνει τη μεταφορά της αρυλο- ή αλκυλο-ομάδας από το οργανοβορονικό παράγωγο **173**, προς το σύμπλοκο του Pd. Μελέτες φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ταχείας έγχυσης σε χαμηλή θερμοκρασία, σε συνδυασμό με κινητικές μελέτες, αποκάλυψε τρία διαφορετικά είδη ενδιαμέσων που περιέχουν δεσμούς παλλαδίου–οξυγόνου–βορίου.[99] Μάλιστα, οι επιστήμονες κατάφεραν να απομονώσουν μονοπυρηνικά και διπυρηνικά σύμπλοκα του Pd, τα οποία σταθεροποιούνται με δεσμούς συναρμογής. Αντίστοιχες μελέτες μέσω ραδιοσήμανσης με δευτέριο κατέδειξαν πως διατηρείται η στερεοχημεία σε syn διαμόρφωση, κατά το στάδιο της τρανσμετάλλωσης.[100] Στο στάδιο αυτό είναι απαραίτητη η χρήση νερού ως συνδιαλύτης μαζί με κάποιον οργανικό διαλύτη, διότι με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένα διφασικό σύστημα το οποίο κρίνεται απαραίτητο για την αύξηση της απόδοσης και της εκλεκτικότητας κατά το στάδιο της τρανσμετάλλωσης. Έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά[101] ότι η χρήση αναμείξιμων μειγμάτων νερού-διοξάνης ή THF σε βασικό pH, επάγει τη δημιουργία μιας δευτερεύουσας υδατικής φάσης. Η τελευταία αποτελεί ταυτόχρονα τη φάση επιδιαλύτωσης των υδατοδιαλυτών αλάτων του βορίου, του καταλύτη και της ανόργανης βάσης, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει την άμεση αλληλεπίδραση των αντιδραστηρίων, παρέχοντας μεγαλύτερη επιφάνεια επαφής.

- Αναγωγική απόσπαση

Η αναγωγική απόσπαση πραγματοποιείται αποκλειστικά από το *cis* σύμπλοκο, με αποτέλεσμα τα *trans* σύμπλοκα να χρειάζεται πρώτα να ισομεριστούν σε *cis* προκειμένου να λάβει χώρα η αποβολή.[102] Η ενδομοριακή φύση της απόσπασης από το *cis* ισομερές επιβεβαιώθηκε μέσω κινητικών μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η αναγωγική απόσπαση ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης. Αυτό σημαίνει ότι η ταχύτητα της αναγωγικής απόσπασης εξαρτάται αποκλειστικά από τη συγκέντρωση του συμπλόκου Pd μετά τη τρανσμετάλλωση. Από την άλλη, μελέτες ραδιοσήμανσης με ισότοπο δευτερίου δεν έδειξαν κανένα προϊόν διμερισμού μεταξύ δύο διαφορετικών συμπλόκων Pd, γεγονός που αποκλείει διμοριακό μηχανισμό.[103]

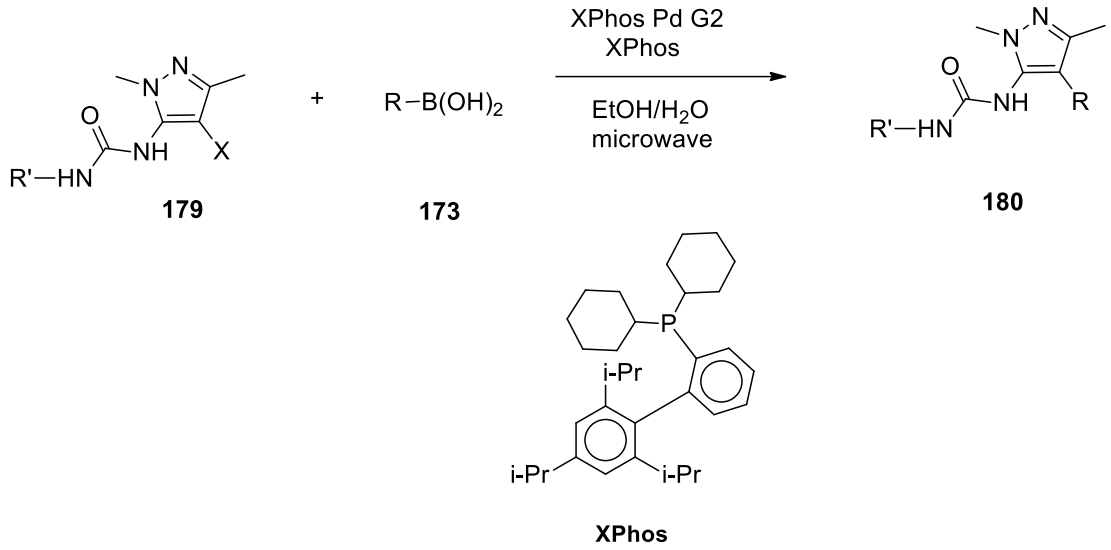
5.2. Εφαρμογές της αντίδρασης Suzuki στη σύνθεση άρυλο υποκατεστημένων ουριών

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα βιομηχανικής αξιοποίησης της αντίδρασης Suzuki–Miyaura στη σύνθεση φαρμακευτικών ουριών αποτελεί το Linifanib **44**, ένας αναστολέας τυροσινικών κινασών ο οποίος βρίσκεται σε κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος, του μαστού, του παχέος εντέρου και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Η βιομηχανική παραγωγή του Linifanib πραγματοποιείται σε κλίμακα κιλών και περιέχει ένα στάδιο σύζευξης Suzuki. Στο συγκεκριμένο στάδιο, η σύζευξη μεταξύ του 4-χλωρο-3-αμινοϊνδαζολίου **177** και του αντίστοιχου αρυλοβορονικού εστέρα πινακόλης **178**, πραγματοποιείται παρουσία $Pd(OAc)_2$ και του διφωσφινικού υποκαταστάτη (1,1′-δις(διφαινυλοφωσφινο)φερροκένιο (DPPF), σε σύστημα K_3PO_4/EtOH/H_2O στους 55 °C, οδηγώντας στον σχηματισμό του Linifanib **44** σε απόδοση 84% (Σχήμα 5.2.1).[104]



[Σχήμα 5.2.1]. Τελικό στάδιο σύζευξης Suzuki–Miyaura κατά τη βιομηχανική σύνθεση του Linifanib **44**.[104]

Βιβλιογραφικά, υπάρχει μια εκτενής σειρά από αντιδράσεις Suzuki οι οποίες εφαρμόζονται σε άρυλο υποκατεστημένες ουρίες και ετεροκυκλικά υποστρώματα, όπως πυραζόλιο. Οι Jedinák και συνεργάτες[105] διερεύνησαν το πεδίο εφαρμογής της αντίδρασης σε σειρά αλογονωμένων αμινο-πυραζολίων **179** με διάφορα άρυλο βορονικά οξέα **173**, αξιοποιώντας το καταλυτικό σύστημα XPhos Pd G2/XPhos. Το καταλυτικό σύστημα XPhos Pd G2/XPhos αποτελεί έναν προκαταλύτη δεύτερης γενιάς κατά Buchwald ο οποίος εξειδικεύεται σε συζεύξεις μεταξύ ανθράκων. Βρέθηκε πως οι βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης επιτυγχάνονται σε μείγμα $EtOH/H_2O$ σε μικροκύματα (Σχήμα 5.2.2). Η μελέτη, επίσης, έδειξε ότι τα βρώμο- και χλώρο-παράγωγα παρουσίασαν καλύτερη απόδοση σε σχέση με τα αντίστοιχα ιωδιωμένα υποστρώματα τα οποία απέδωσαν την υποκατεστημένη ουρία **180** σε μικρότερες αποδόσεις.

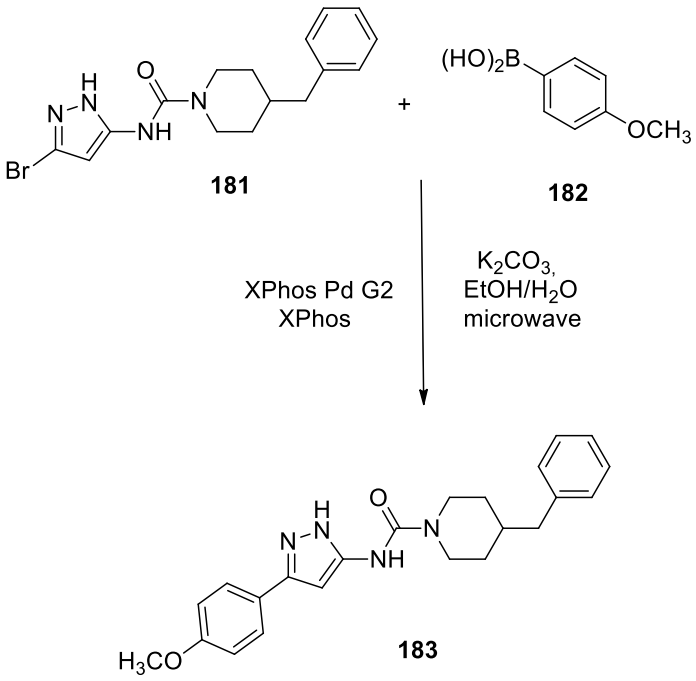


179 **173** **180**

XPhos

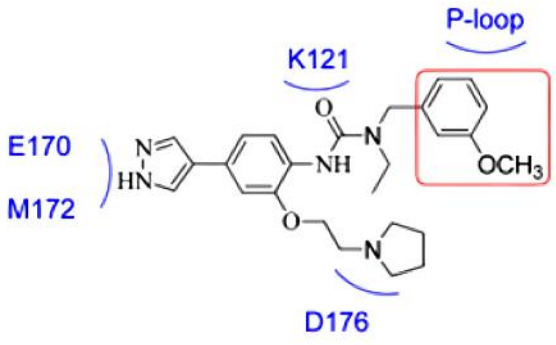
[Σχήμα 5.2.2]. Εφαρμογή της αντίδρασης Suzuki–Miyaura σε υποκατεστημένες ουρίες με βάση ανάλογα πυραζολίου, με χρήση του καταλυτικού συστήματος XPhos Pd G2.

Κατά παρόμοιο τρόπο, οι Winge[106] και συνεργάτες αξιοποίησαν την αντίδραση Suzuki–Miyaura σε ουρίες οι οποίες φέρουν υποκαταστατάτη βρωμο-πυραζολίου **181**, με στόχο τη σύνθεση N-υποκατεστημένων ουριών **183**, οι οποίες εμφανίζουν αντιλεϊσμανιακές ιδιότητες (Σχήμα 5.2.3). Η ουρία **183**, παρασκευάστηκε μέσω σύζευξης του ενδιάμεσου 3-βρωμο-πυραζολίου **181** με το 4-μεθοξυφαινυλοβορονικό οξύ **182**, παρουσία του καταλυτικού συστήματος XPhos Pd G2 με βάση K_2CO_3, σε μείγμα $EtOH/H_2O$ και μικροκύματα. Το προϊόν προέκυψε σε μέτρια απόδοση, 30%. Βιολογικές μελέτες έδειξαν πως η ουρία **183** ανέδειξε μέτρια αντιλεϊσμανιακή (IC_{50} = 19 μM) και αντιτρυπανοσωματική δράση (IC_{50} = 7.9 μM). Ωστόσο, η σημαντική κυτταροτοξικότητά της έναντι ανθρώπινων ινοβλαστών MRC-5 και περιτοναϊκών μακροφάγων ποντικού (PMM) οδήγησε σε χαμηλή εκλεκτικότητα μεταξύ επιθυμητής δράσης και τοξικότητας.



[Σχήμα 5.2.3]. Σύνθεση της ουρίας **183** μέσω αντίδρασης Suzuki.

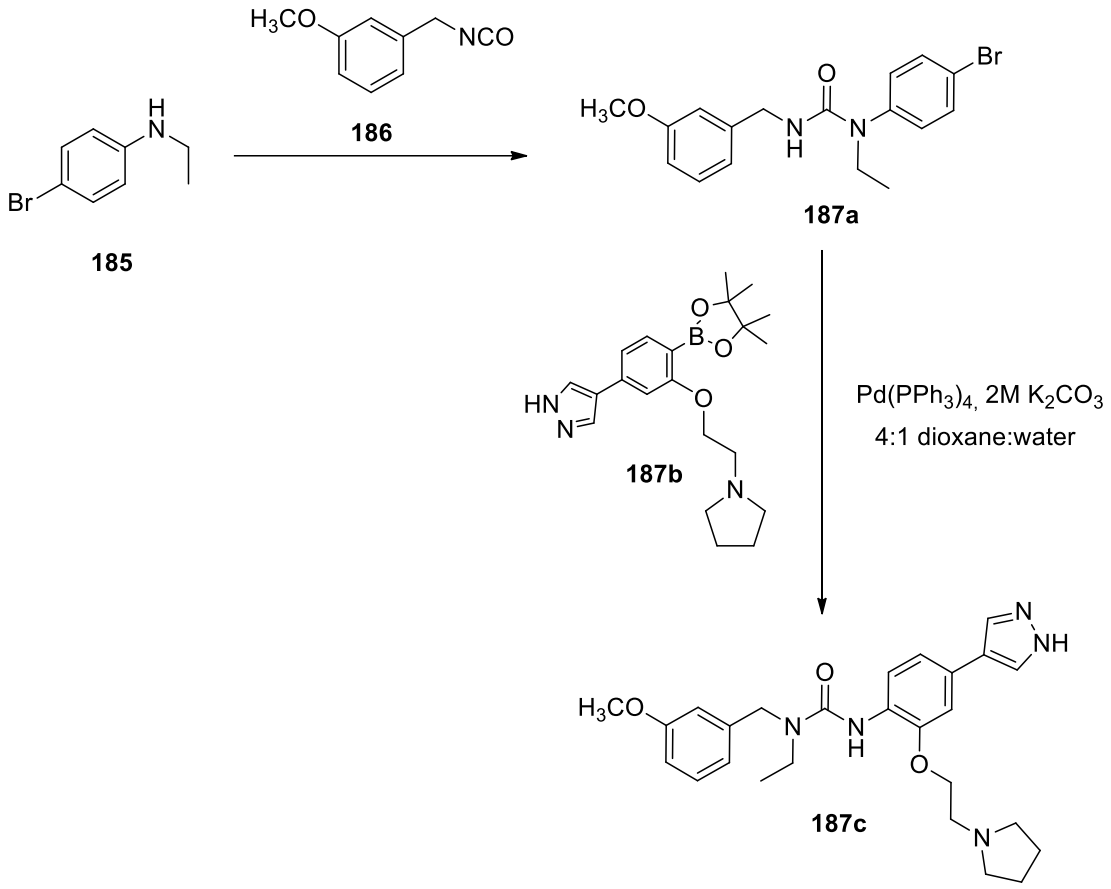
Η αντίδραση Suzuki–Miyaura έχει αξιοποιηθεί επίσης για τη σύνθεση ουριών με ανασταλτική δράση έναντι της κινάσης ROCK (Rho-associated protein kinase), ενός σημαντικού θεραπευτικού στόχου σε παθήσεις όπως το γλαύκωμα και οι καρδιαγγειακές διαταραχές. Σε προγενέστερη μελέτη,[107] το παράγωγο ουρίας **184** εμφάνισε ισχυρή αναστολή της ROCK-II μέσω πολλαπλών αλληλεπιδράσεων στην περιοχή πρόσδεσης του ATP, συμπεριλαμβανομένης της σύνδεσης τύπου hinge με τα κατάλοιπα E170 και M172, καθώς και αλληλεπιδράσεων με τα κατάλοιπα K121 (περιοχή P-loop) και D176 (Εικόνα 5.2.4).[108]



184

[Εικόνα 5.2.4]. Αλληλεπιδράσεις του παραγώγου ουρίας **184** στην περιοχή πρόσδεσης ATP της ROCK-II κινάσης. (Αναπαραγωγή από την Εικόνα 1 της αναφοράς 108)

Ενώσεις με παρόμοιες χημικές δομές ενδεχομένως να εμφανίζουν αντίστοιχη βιολογική δράση, όπως και η ουρία **184**. Σύμφωνα με την αντίστοιχη βιβλιογραφία[108], για τη σύνθεση της ένωσης **187c**, η ενδιάμεση βρωμο-ανιλίνη **185** μετατράπηκε στην ουρία **187a** μέσω αντίδρασης με το 1-(ισοκυανομεθυλο)-3-μεθοξυβενζόλιο **186** παρουσία διχλωρομεθανίου (DCM) (Σχήμα 5.2.5). Στη συνέχεια, η εισαγωγή του πυραζολικού δακτυλίου πραγματοποιήθηκε μέσω αντίδρασης Suzuki–Miyaura μεταξύ του υποστρώματος **187a** και του αντίστοιχου βορονικού οξέος πινακολικού εστέρα του πυραζολίου **187b**, παρουσία $Pd(PPh_3)_4$ και K_2CO_3, σε διοξάνη/H_2O (4:1) στους 95 °C.

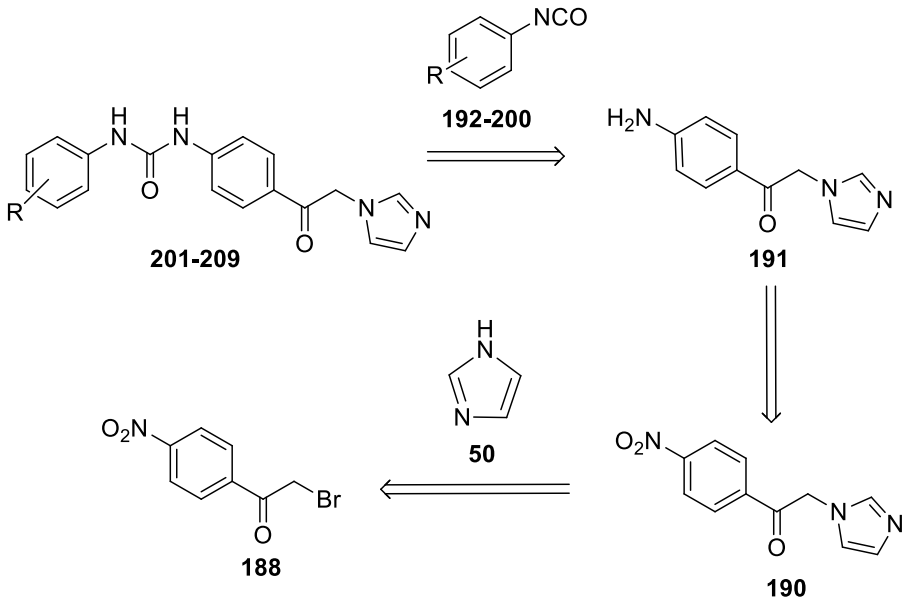


[Σχήμα 5.2.5]. Συνθετική πορεία του πιθανού αναστολέα **187c** της ROCK-II κινάσης μέσω αντίδρασης σύζευξης Suzuki.

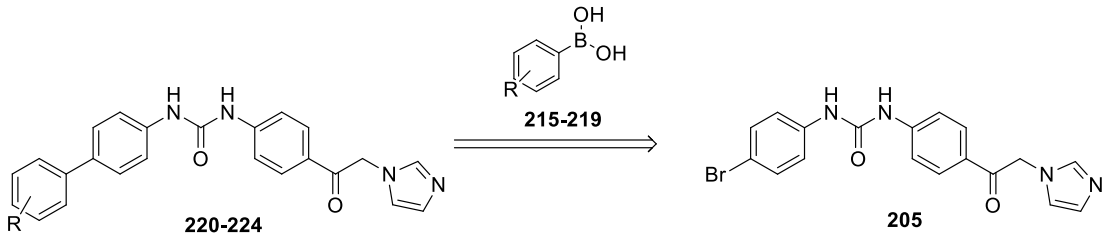
ΣΚΟΠΟΣ

Ο στόχος της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι ο σχεδιασμός, η σύνθεση και ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, 2D NMR) νέων αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών τα οποία φέρουν δομική μονάδα *1H*-ιμιδαζολίου καθώς και νέων *N,N,N΄*-τρι-άρυλο υποκατεστημένων ουριών με δομική μονάδα γουανίνης.

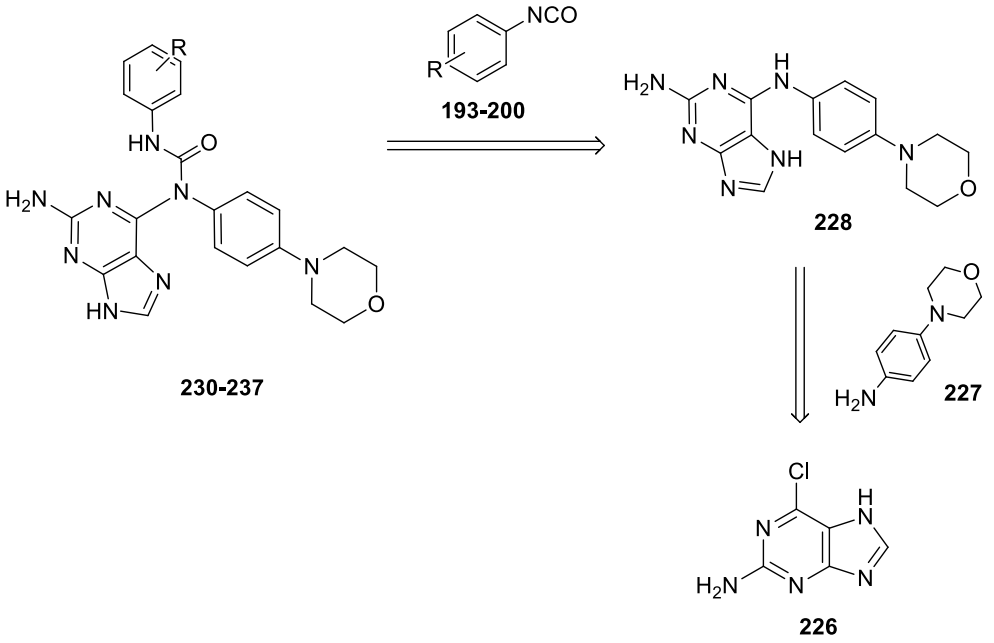
Η πρώτη σειρά *N,N΄*-διάρυλο-ουριών η οποία φέρει το φαρμακοφόρο δακτύλιο του ιμιδαζολίου σχεδιάστηκε ώστε να φέρει από τη μία πλευρά της ουρίας έναν βενζολικό δακτύλιο, ο οποίος θα φέρει σε θέση-4 μία ομάδα 2-(*IH*-ιμιδαζολυλο)αιθανόνης, ενώ από την άλλη πλευρά της ουρίας θα φέρει έναν βενζολικό δακτύλιο με διάφορους ηλεκτρονιοδοτικούς ή/και ηλεκτρονιοελκτικούς υποκαταστάτες. Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του παρακάτω σχήματος, οι τελικές ουρίες προέρχονται από την αντίδραση της αντίστοιχης αμίνης **191** μέσω αντίδρασης με κατάλληλα υποκατεστημένους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **192-200**. Η αμίνη **191** προέρχεται από την αντίστοιχη νίτρο-ένωση **190**, η οποία με τη σειρά της προέρχεται μέσα από μια αντίδραση υποκατάστασης της 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **188** από το ιμιδαζόλιο **50** .



Στο σχεδιασμό των παραπάνω *N,N΄*-διάρυλο-ουριών προβλέφθηκε η σύνθεση της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρίας **205**, που φέρει ένα άτομο βρωμίου στο βενζολικό δακτύλιο, το οποίο αναμένεται να αντιδράσει με μία σειρά άρυλο-υποκατεστημένων βορονικών οξέων μέσω μιας αντίδρασης σύζευξης Suzuki σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του παρακάτω σχήματος. Αποτέλεσμα αυτής της προσέγγισης θα είναι η επιμήκυνση του βενζολικού δακτυλίου κατά έναν επιπλέον αρωματικό δακτύλιο.



Ακολουθώντας παρόμοια φιλοσοφία, σχεδιάστηκε μία σειρά νέων *N,N,N΄*-τριάρυλο ουριών **230-237** οι οποίες φέρουν ως υποκαταστάτη τους φαρμακοφόρους δακτυλίους της γουανίνης και της μορφολίνης. Σύμφωνα με τη ρετροσυνθετική ανάλυση του παρακάτω σχήματος, αρχικά, η 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη **226** μετατρέπεται στο αντίστοιχο 4-μορφολινοφαίνυλο παράγωγο **228,** το οποίο μετά από αντίδραση με τους υποκατεστημένους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **193-200** αναμένεται να οδηγήσει στις τριάρυλο-υποκατεστημένες ουρίες **230-237**.

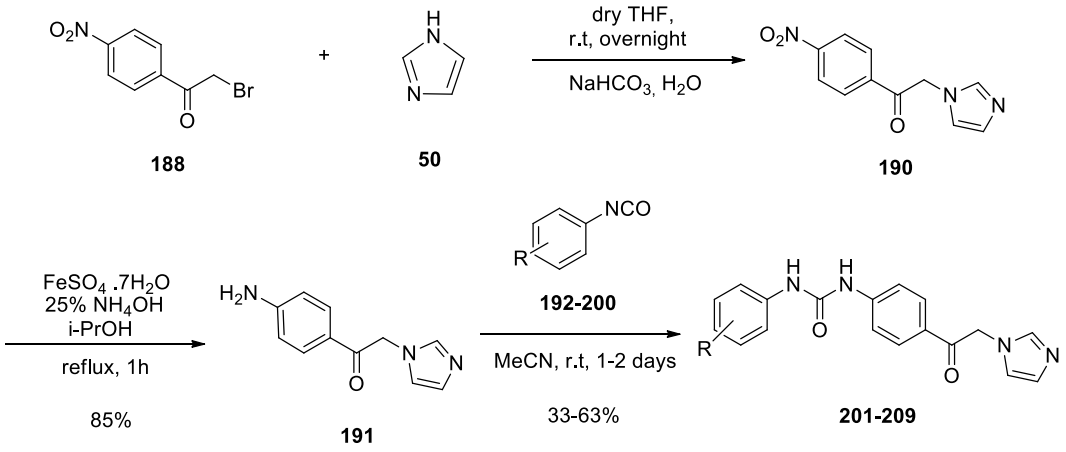


Στο πλαίσιο της ολοκλήρωσης της παραπάνω μελέτης σχεδιάστηκαν να πραγματοποιηθούν μετρήσεις μοριακής πρόσδεσης (docking), ώστε να διαφανεί η συγγένεια πρόσδεσης όλων των νέων ενώσεων στο αλλοστερικό κέντρο του υποδοχέα P_2Y_1, ενός υποδοχέα που συζεύγνυται με την πρωτεΐνη G και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Απώτερος στόχος είναι η επιλογή αναλόγων που θα επιδείξουν την ισχυρότερη δράση με σκοπό την πιθανή διενέργεια βιολογικών μελετών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

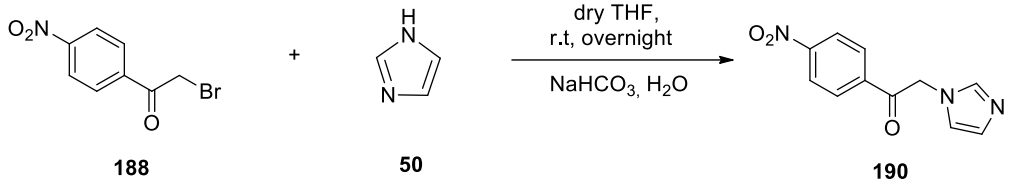
*6.1. Πορεία σύνθεσης 9 νέων παραγώγων N,N΄-διάρυλο ουριών **201-209** με υποκαταστάτη το δακτύλιο του 1Η-ιμιδαζολίου **50**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188**.*

Χρησιμοποιώντας ως πρόδρομη ένωση τη 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188**, συντέθηκε μια νέα σειρά αναλόγων διάρυλο ουριών, η οποία καταλήγει, μέσω μιας ανθρακικής αλυσίδας σε ιμιδαζόλιο. (Σχήμα 6.1.1) Η πρώτη αντίδραση είναι μια πυρηνόφιλη προσβολή του ιμιδαζολίου **50** πάνω στην 4-βρωμονιτροακετοφαινόνη **188**, με αποτέλεσμα τη σύνθεση της νίτρο-ένωσης **190**. Έπειτα, ακολουθεί αναγωγή της νίτρο-ομάδας προς παραγωγή της αμίνης **191**. Τέλος, λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός της ουρίας με τη χρήση άρυλο ισοκυανικών εστέρων **192-200**, οι οποίοι φέρουν ομάδες δότες και δέκτες ηλεκτρονίων, όπως χλώριο, βρώμιο, φθόριο, μεθόξυ ομάδα κτλ. Σκοπός είναι η σύνθεση 9 νέων αναλόγων διάρυλο ουριών **201-209**, τα οποία φέρουν δομική ομάδα ιμιδαζολίου.



[Σχήμα 6.1.1]. Αντιδράσεις σύνθεσης νέων παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **201-209**.

Η πρώτη αντίδραση που πραγματοποιήθηκε περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη υποκατάσταση της 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **188** από το *1H*-ιμιδαζόλιο **50**, σύμφωνα με τη μέθοδο των Sun και συνεργατών όπως πρότεινε η κ. Τσεμπερλίδου Ειρήνη στην διπλωματική της εργασία (Σχήμα 6.1.2).[8] Παρακάτω, ακολουθούν προσπάθειες περαιτέρω διερεύνησης των συνθηκών, με σκοπό τη βελτίωση της απόδοσης της.

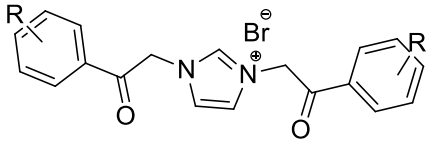


188 **50** **190**

[Σχήμα 6.1.2]. Σύνθεση της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190**

Η αντίδραση απαιτεί ένα ισοδύναμο από την βρωμοακετοφαινόνη **188**, 4 ισοδύναμα από το ιμιδαζόλιο **50**, και ανάμειξη των αντιδραστηρίων υπό άνυδρες συνθήκες σε διαλύτη THF ή DMF. Κατά την αντίδραση αυτή, δεν απαιτείται θέρμανση ή καταλύτης, παρά μόνο ανάδευση των δύο αντιδρώντων σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Το χρώμα του μείγματος μετατράπηκε σε πορτοκαλί, ενώ πολλές φορές παρατηρείται η καθίζηση ενός λευκού στερεού. Έλεγχος της πορείας της αντίδρασης με την τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα έκλουσης διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη 20:1 έδειξε την κηλίδα του προϊόντος καθώς και μια άλλη πολική κηλίδα κοντά στην γραμμή έναρξης της πλάκας. Η πολική κηλίδα πιθανώς να πρόκειται για κάποιο προϊόν πολυμερισμού του ιμιδαζολίου. Ωστόσο, η κηλίδα αυτή εμφανίζεται σε ίχνη. Ακολουθεί ρύθμιση του pH σε 7 - 8, με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και νερό. Τελικά, γίνεται καθαρισμός του προϊόντος με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης με διαλύτες έκλουσης διχλωρομεθάνιο και μεθανόλη, με αποτέλεσμα τη λήψη της ένωσης **3** υπό μορφή καφέ άμορφου στερεού, σε απόδοση 78%. Προτιμήθηκε διαλύτης THF καθώς το DMF δημιουργεί έντονο γαλάκτωμα κατά την εκχύλιση με αποτέλεσμα τη μείωση της απόδοσης και δυσκολία στο διαχωρισμό των φάσεων.

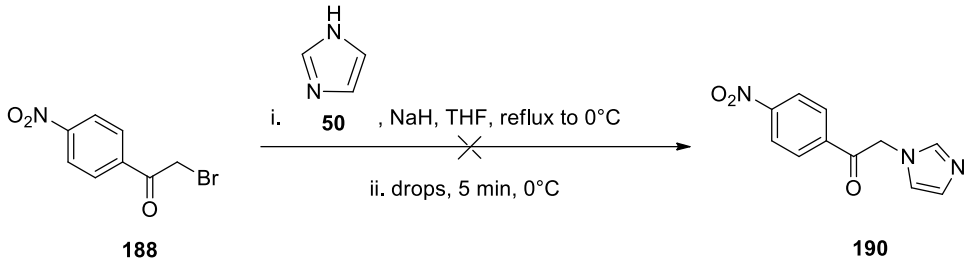
Συνολικά έγιναν 4 δοκιμές με σκοπό τη βελτίωση των συνθηκών της αντίδρασης και ειδικότερα τον περιορισμό ή τη μείωση του σχηματισμού της πολικής κηλίδας, η οποία ενδεχομένως να προκαλεί τη μείωση της απόδοσης. Σύμφωνα με τις ανεξάρτητες μελέτες των J. B. Jones[109] και G. Roman,[110] ένα παραπροϊόν που μπορεί να σχηματιστεί κατά την αντίδραση πυρηνόφιλης υποκατάστασης των υποκατεστημένων βρωμιδίων με το ιμιδαζόλιο, είναι ένα διμερές βρωμιούχο άλας **210** με υποκατάσταση και στα δυο άζωτα του ιμιδαζολίου (Εικόνα 6.1.3).



210

[Εικόνα 6.1.3]. Δομή βρωμιούχων δι-άρυλο ιμιδαζολικών αλάτων **210** ως συνήθη παραπροϊόντα στις αντιδράσεις πυρηνόφιλης υποκατάστασης του ιμιδαζολίου με άρυλο βρωμίδια.

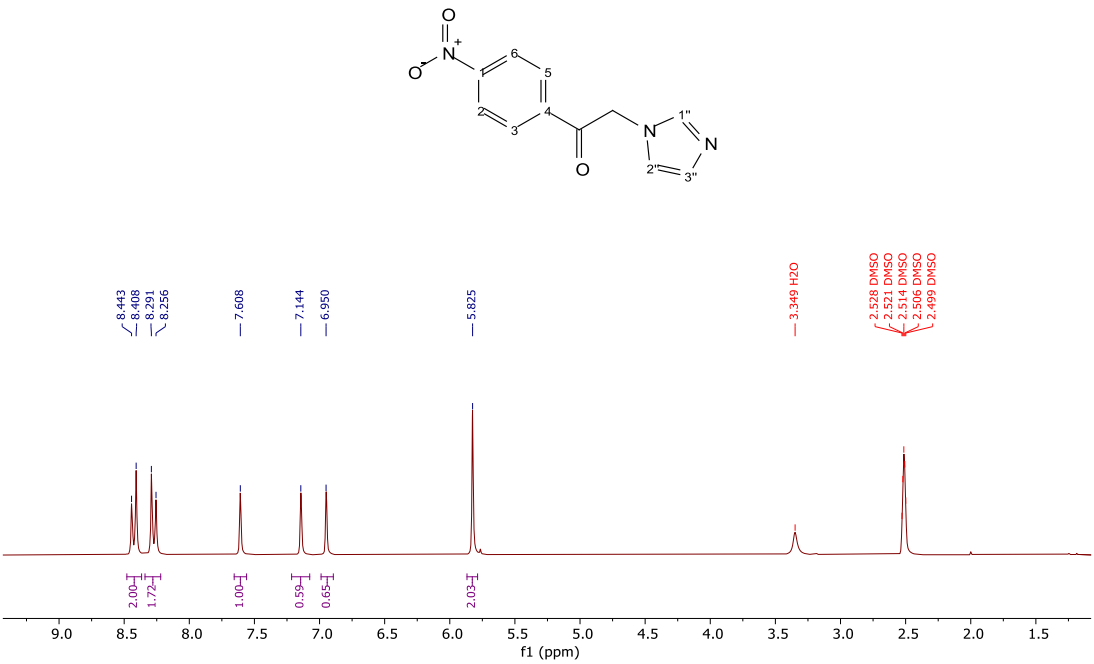
Παρόλο που δεν απομονώθηκε το άλας αυτό, δοκιμάστηκε μια εναλλακτική πορεία κατά την οποία γίνεται πρώτα αποπρωτονίωση και ενεργοποίηση του ιμιδαζολίου με τη χρήση του NaH ως ισχυρής βάσης και έπειτα στάγδην προσθήκη διαλύματος 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **188**, έτσι ώστε η τελευταία να προσβληθεί εκλεκτικά και ποσοτικά από το ιμιδαζόλιο, οδηγώντας στο επιθυμητό μονο-υποκατεστημένο προϊόν (Σχήμα 6.1.4). Ωστόσο, κατά την τελική επεξεργασία της αντίδρασης προέκυψε ένα μαύρο στερεό υπόλειμμα, το οποίο πιθανώς αντιστοιχεί σε πολυμερή του ιμιδαζολίου. Τελικά, η πορεία των Sun και συνεργατών αποδείχθηκε η πιο αποδοτική. Στον Πίνακα 6.1.5 συγκεντρώνονται όλες οι προσπάθειες που έγιναν με σκοπό τη βελτίωση της αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης της 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **188** από το ιμιδαζόλιο **50**, δοκιμάζοντας διαφορετικές συνθήκες αντίδρασης, διαφορετικές βάσεις και διαλύτες.



[Σχήμα 6.1.4]. Η εναλλακτική πορεία σύνθεσης της επιθυμητής ένωσης **190** ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη **188** δεν προχώρησε επιτυχώς.

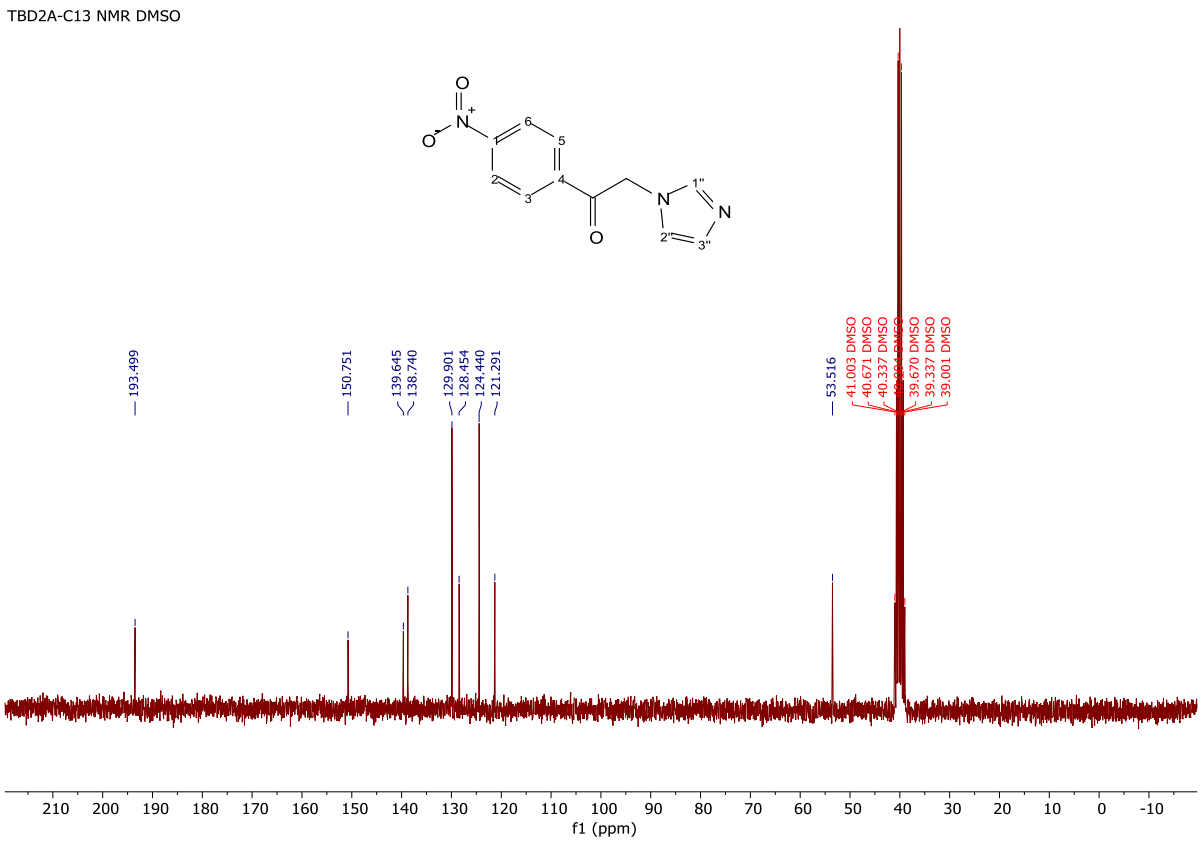
Πίνακας 6.1.5. Παραλλαγές πειραματικών συνθηκών για τη σύνθεση της 1-(3-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-πυραζολ-1-υλο)αιθανόνης **190**

Ισοδύναμα βρωμοακετο-φαινόνης 188	**Ισοδύναμα ιμιδαζολίου 50**	**Θερμοκρασία και μέθοδος προσθήκης ένωσης 188**	**Διαλύτης**	**Χρόνος**	**Βάση ρύθμισης pH**	**Απόδοση (%)**
1	4	θ.δ, απευθείας	DMF	overnight	Na_2CO_3	62
1	4	θ.δ, απευθείας	THF	overnight	$NaHCO_3$	78
1	4	θ.δ, απευθείας	DMF	4 ημέρες	$NaHCO_3$	50
1	3 (3.1 NaH)	0°C, στάγδην	THF	5 λεπτά	-	0

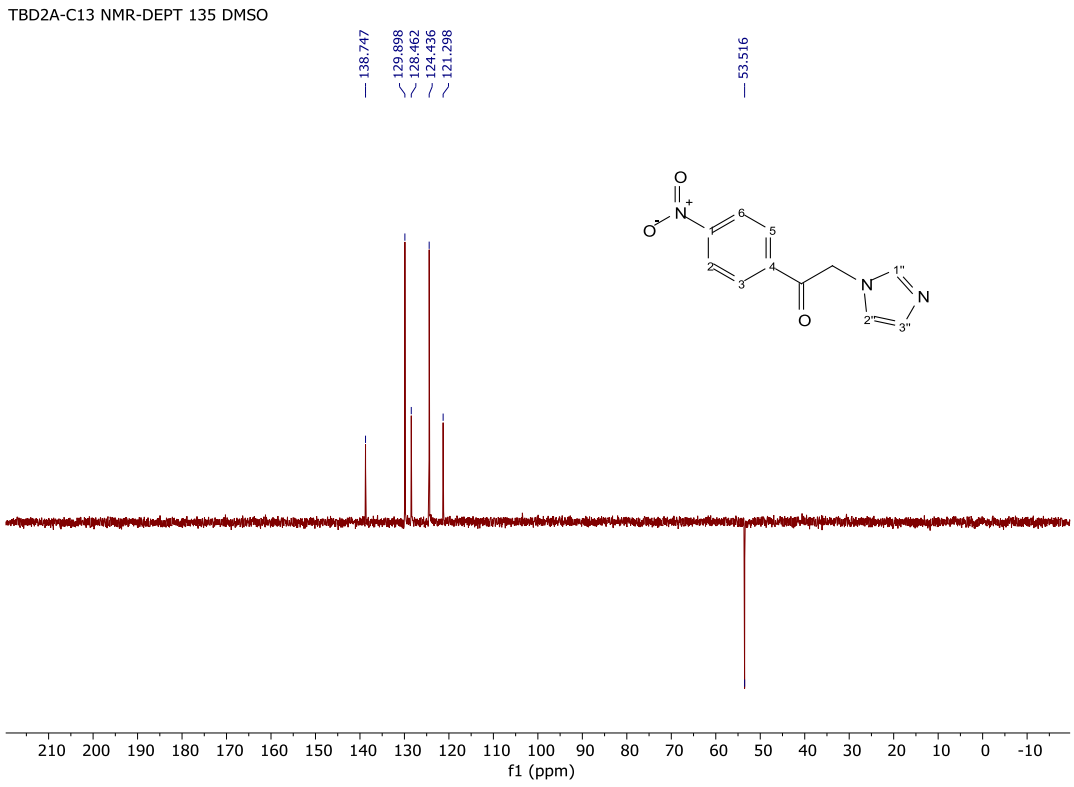


[Εικόνα 6.1.6]. Φάσμα ^{1}H-NMR της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** σε DMSO-d_6.

Αναλύοντας το φάσμα ^{1}H-NMR (Σχήμα 6.1.6) της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190**, αρχικά, παρατηρούνται δυο διπλές κορυφές στα 8.43 και 8.28 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σχάσεις με σταθερές σύζευξης J^3 = 8.8 Hz και J^3 = 8.9 Hz αντίστοιχα. Τα πρωτόνια αυτά εμφανίζουν και το φαινόμενο στέγης, έχουν παραπλήσιες τιμές σταθεράς σύζευξης *J*, επομένως πρόκειται για τα πρωτόνια Η-2, Η-3, Η-5 και Η-6 του βενζολικού δακτυλίου της ένωσης. Ειδικότερα, τα πιο αποπροστατευμένα είναι τα Η-2 και Η-6, λόγω της εγγύτητάς τους με τη νίτρο-ομάδα, και ακολουθούν τα Η-3, Η-5 στα 8.28 ppm. Έπειτα, ακολουθούν τρεις απλές κορυφές στα 6.95, 7.15 και 7.61 ppm με τιμή ολοκληρώματος 1 πρωτόνιο η καθεμία, οι οποίες αντιστοιχούν στα ιμιδαζολικά πρωτόνια Η-1΄΄, Η-2΄΄ και Η-3΄΄ αντίστοιχα. Το πρωτόνιο Η-1΄΄ είναι το πιο αποπροστατευμένο διότι βρίσκεται ανάμεσα από 2 άτομα αζώτου. Τέλος, εμφανίζεται μια απλή οξεία κορυφή στα 5.82 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθυλένο-ομάδας (-CH_2).



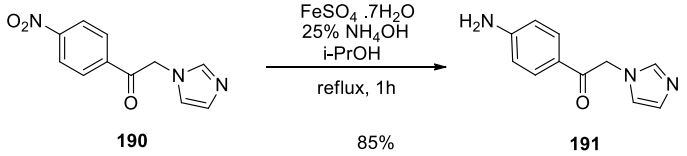
[Εικόνα 6.1.7]. Φάσμα ^{13}C-NMR της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** σε DMSO-d_6.



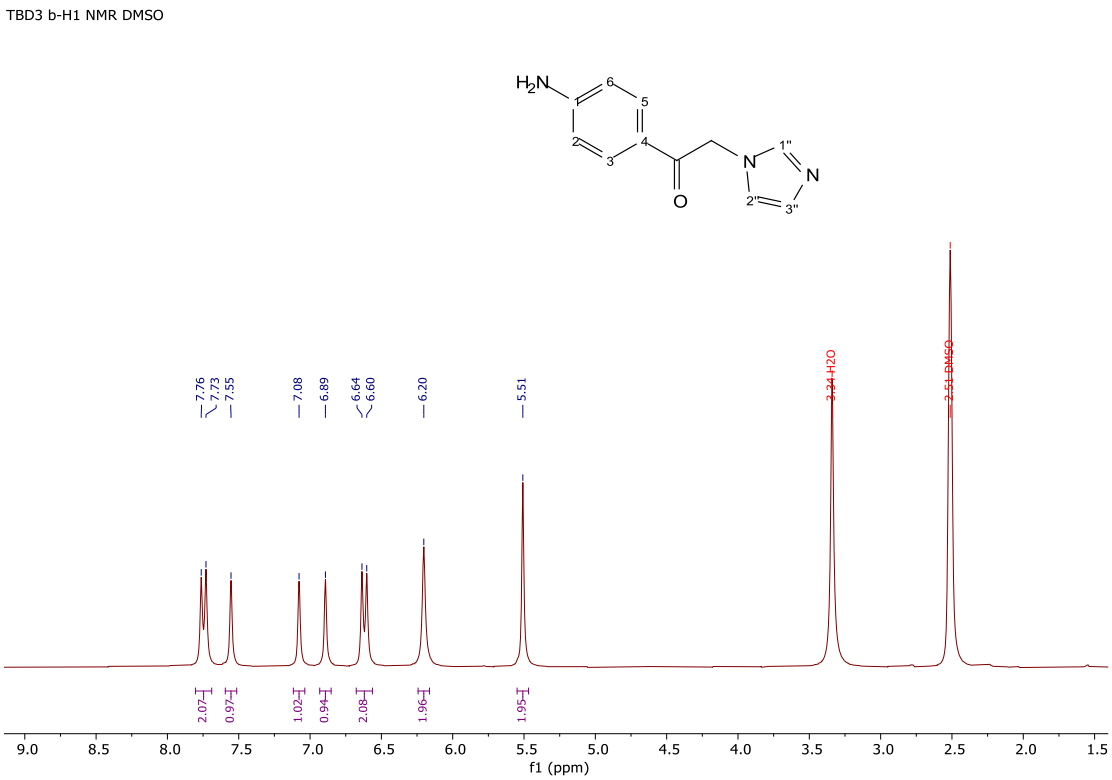
[Εικόνα 6.1.8]. Φάσμα DEPT 135 ^{13}C-NMR της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** σε DMSO-d_6.

Η ανάλυση της ταυτοποίησης της ένωσης **190** ολοκληρώθηκε με τη λήψη φασμάτων ^{13}C (Εικόνα 6.1.7) και DEPT-135 (Σχήμα 6.1.8). Η κορυφή στα 53.516 ppm στο φάσμα ^{13}C αντιστοιχεί στον άνθρακα της μεθυλένο-ομάδας όπως επιβεβαιώνεται και από το φάσμα του DEPT-135, καθώς είναι η μοναδική αρνητική κορυφή. Στην συνέχεια, στα 193.499 ppm εμφανίζεται η κορυφή για τον άνθρακα της καρβόνυλο-ομάδας. Χαρακτηριστικό το γεγονός ότι στο φάσμα DEPT-135 δεν εμφανίζεται η κορυφή αυτή καθώς αντιστοιχεί σε τεταρτοταγή άνθρακα. Ακολούθως, οι δυο υψηλές κορυφές στα 129.901 ppm και 124.440 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C3, C5 και C2, C6 που απαρτίζουν το βενζολικό δακτύλιο. Συγκεκριμένα οι πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες είναι οι C2, C6 καθώς είναι δίπλα στην νίτρο-ομάδα. Όσον αφορά τους άνθρακες του ιμιδαζολικού δακτυλίου, εμφανίζονται ως απλές κορυφές στα 138.740 ppm, 128.454 ppm και 121.291 ppm, όπου ο πιο αποπροστατευμένος είναι ο C1΄΄, που βρίσκεται ανάμεσα στα δυο άζωτα. Τέλος, στο φάσμα DEPT-135 παρατηρείται απουσία των σημάτων στα 150.751 ppm και 139.645 ppm καθώς πρόκειται για τους τεταρτοταγείς άνθρακες C1 και C4. Ειδικότερα, ο πιο αποπροστατευμένος είναι ο C1 που συνδέεται με τη νίτρο-ομάδα.

Το επόμενο βήμα της συνθετικής πορείας περιλαμβάνει την αναγωγή της νίτρο ομάδας της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190** με σκοπό τη σύνθεση της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191** (Σχήμα 6.1.9). Στην αντίδραση αυτή χρησιμοποιήθηκε ο επταένυδρος θειικός σίδηρος ως αναγωγικό μέσο. Η αντίδραση είναι εξαιρετικά αποδοτική, και για κάθε ισοδύναμο της αρχικής ένωσης **3** απαιτεί 10 ισοδύναμα επταένυδρου θειικού σιδήρου ($FeSO_4.7H_2O$) και περίσσεια (25% v/v) υδατικής αμμωνίας, σε διαλύτη ισοπροπανόλη. Χαρακτηριστικό της αντίδρασης είναι ότι με την προσθήκη της υδατικής αμμωνίας, το μείγμα μαυρίζει αμέσως. Αυτό οφείλεται στην άμεση οξείδωση του σιδήρου και το σχηματισμό του FeO. Μετά από βρασμό του μείγματος της αντίδρασης για 1 ώρα, ακολουθεί διήθηση του σχηματιζόμενου οξειδίου του σιδήρου σε στρώμα celite, εξάτμιση του διαλύτη και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα και νερό. Τελικά, με ξήρανση της οργανικής φάσης με άνυδρο Na_2SO_4 και εξάτμιση του διαλύτη, λαμβάνεται η επιθυμητή αμίνη **191**, ως πορτοκαλί άμορφο στερεό σε απόδοση 85%. Η πρόοδος της αντίδρασης παρακολουθείται με TLC σε σύστημα έκλουσης διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη 20:1. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην υδατική φάση των εκχυλίσεων ανιχνεύεται ποσότητα του προϊόντος, και αυτό συμβαίνει λόγω της υδροφιλικότητας της άμινο-ομάδας, η οποία ενδεχομένως να πρωτονιώνεται και να περνά στην υδατική φάση ως άλας. Το pH του μείγματος ισούται με 4, γεγονός που εξηγεί τα παραπάνω δεδομένα. Εκτός, από αυτό, παρατηρείται ο σχηματισμός έντονου γαλακτώματος κατά την εκχύλιση διότι η φύση της ένωσης είναι τέτοια ώστε να μπορεί να κατανέμεται και στις δυο φάσεις. Με τη χρήση ισοπροπανόλης κατά τη διάρκεια της εκχύλισης παρατηρείται καταστροφή του γαλακτώματος, με το προϊόν να καθιζάνει απευθείας ως πορτοκαλί στερεό το οποίο μπορεί να ληφθεί με διήθηση υπό κενό ως σκόνη. Για τους παραπάνω λόγους, ακολούθησαν δυο διαφορετικές δοκιμές με σκοπό τη βελτίωση των συνθηκών και βελτίωση της απόδοσης. Αρχικά, έγινε δοκιμή ρύθμισης του pH από 4 σε 8, με τη χρήση κορεσμένου υδατικού διαλύματος Na_2CO_3, και μετά ακολούθησε η εκχύλιση. Η απόδοση της αντίδρασης, ωστόσο, ήταν παραπλήσια. Τέλος, έγινε και μια δοκιμή αντικατάστασης της ισοπροπανόλης με αιθανόλη, γεγονός που οδήγησε στη σύνθεση του επιθυμητού προϊόντος σε παρόμοια απόδοση με τις προηγούμενες δοκιμές.

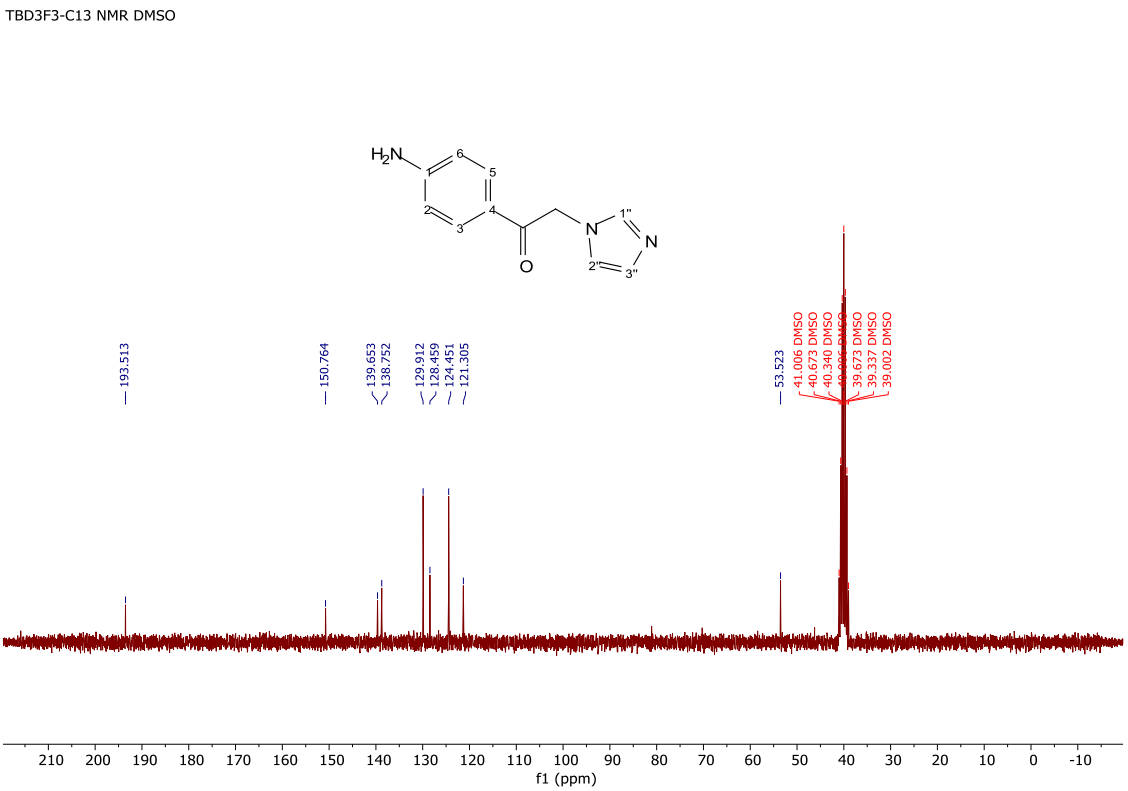


[Σχήμα 6.1.9]. Σύνθεση της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191**



[Εικόνα 6.1.10]. Φάσμα ^{1}H-NMR της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191** σε DMSO-d_6.

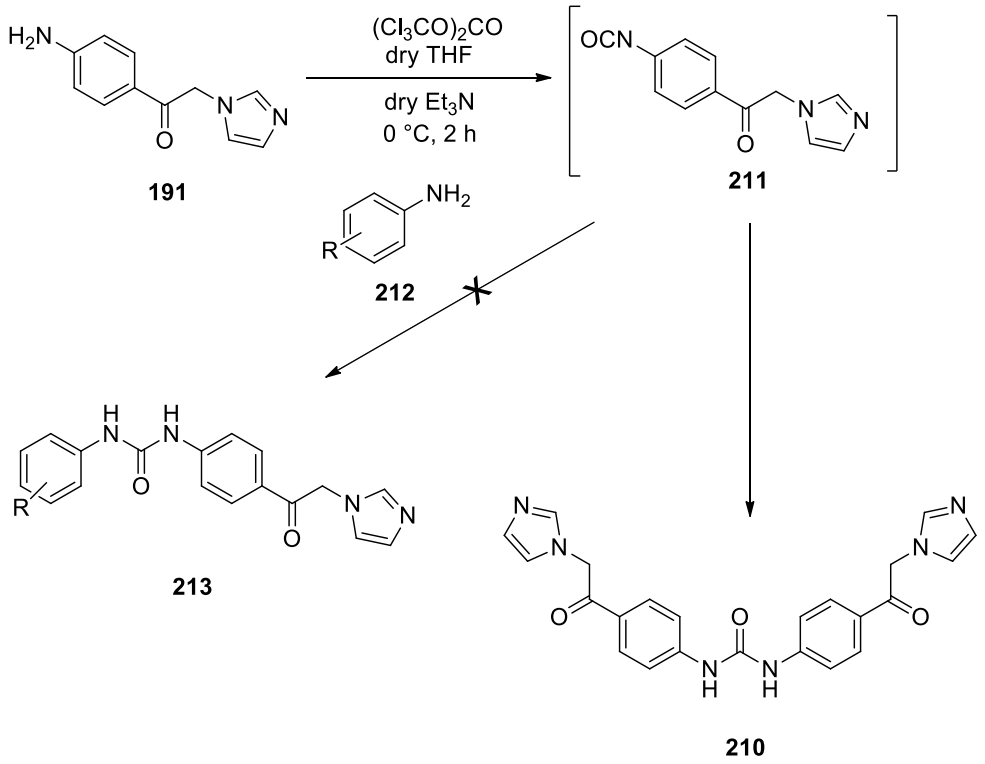
Ακολουθεί ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός της ένωσης 1-(4-αμινοφαίνυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191**. (Σχήμα 6.1.10). Αρχικά, η διπλή κορυφή που εμφανίζεται στα 7.75 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σταθερά σύζευξης J = 8.4 Hz αντιστοιχεί στα πρωτόνια Η-3 και Η-5 του βενζολικού δακτυλίου, τα οποία βρίσκονται σε *meta*-θέση ως προς την άμινο-ομάδα. Ακολουθεί μια σειρά από απλές κορυφές στα 7.55, 7.08 και 6.89 ppm με ολοκληρώματα 1 πρωτόνιο για καθεμία, οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια Η-1΄΄, Η-2΄΄ και Η-3΄΄ του ιμιδαζολικού δακτυλίου. Μάλιστα, το Η-1΄΄ είναι το πιο αποπροστατευμένο από τα υπόλοιπα δύο, διότι βρίσκεται ανάμεσα από τα δύο άζωτα. Στη συνέχεια, εμφανίζεται μια διπλή κορυφή στα 6.62 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σταθερά σύζευξης J = 8.4 Hz η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια Η-2 και Η-6 του βενζολικού δακτυλίου τα οποία βρίσκονται σε *ortho*-θέση ως προς την άμινο-ομάδα. Η κορυφή αυτή έχει την ίδια τιμή σταθεράς σύζευξης με τη διπλή κορυφή στα 7.55 ppm των πρωτονίων Η-3 και Η-5, επομένως πρόκειται για γειτονικά πρωτόνια. Παρατηρείται επίσης και το φαινόμενο στέγης μεταξύ των δυο κορυφών, χαρακτηριστικό των πρωτονίων των 1,4-διυποκατεστημένων βενζολικών δακτυλίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι, σε σύγκριση με το φάσμα της αντίστοιχης νίτρο ένωσης **3**, παρατηρείται μετατόπιση των κορυφών σε μικρότερα ppm. Συγκεκριμένα, τα πρωτόνια Η-2 και Η-6 που βρίσκονται σε *ortho*-θέση ως προς την άμινο-ομάδα έχουν προστατευτεί ισχυρά, γεγονός που αποδίδεται στην ισχυρά ηλεκτρονιοδοτική δράση της αμίνης, η οποία δρα ως ενεργοποιητής σε *ortho*- και *para*-θέσεις. Προχωρώντας σε υψηλότερα πεδία, παρατηρείται μια ευρεία απλή κορυφή στα 6.20 ppm, με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της άμινο-ομάδας. Με αυτό τον τρόπο πιστοποιείται η επιτυχής αναγωγή της ένωσης **3**. Επίσης, πρόκειται για μια ευρεία κορυφή καθώς τα πρωτόνια της άμινο-ομάδας είναι ανταλλάξιμα με το διαλύτη. Τέλος, παρατηρείται μια απλή οξεία κορυφή στα 5.51 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθυλένο-ομάδας.



[Εικόνα 6.1.11]. Φάσμα ^{13}C-NMR της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191** σε DMSO-d_6.

Στην εικόνα 6.1.11 απεικονίζεται το φάσμα ^{13}C NMR που λήφθηκε για την ένωση **191**, σε διαλύτη DMSO-d_6. Η κορυφή στα 53.516 ppm στο φάσμα ^{13}C αντιστοιχεί στον άνθρακα της μεθυλένο-ομάδας. Στην συνέχεια, στα 193.513 ppm εμφανίζεται η κορυφή η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα της καρβόνυλο-μάδας. Ακολούθως, οι δυο υψηλές κορυφές στα 129.912 ppm και 124.451 ppm είναι οι κορυφές για της άνθρακες C3, C5 και C2, C6 που απαρτίζουν τον δακτύλιο. Οι πιο προστατευμένοι άνθρακες είναι οι C2, C6 οι οποίοι βρίσκονται σε *ortho*-θέση ως προς την άμινο-ομάδα. Αυτό συμβαίνει λόγω της δράσης της άμινο-ομάδας ως ισχυρός ενεργοποιητής σε *ortho* και *para* θέση. Όσον αφορά τους άνθρακες του ιμιδαζολικού δακτυλίου, εμφανίζονται ως απλές κορυφές στα 138.752 ppm, 128.459 ppm και 121.305 ppm, όπου ο πιο αποπροστατευμένος είναι ο C1΄΄, που βρίσκεται ανάμεσα στα δυο άζωτα.

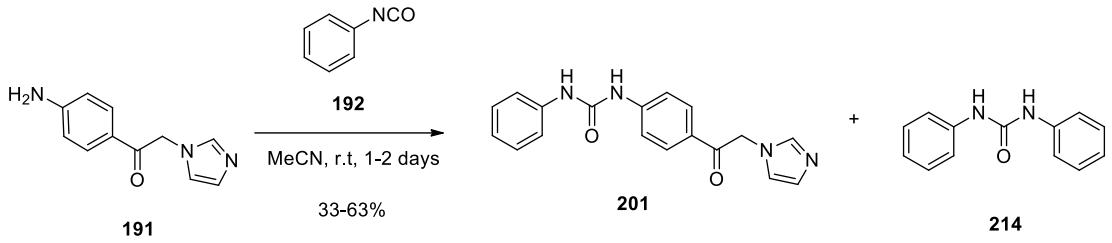
Προηγούμενες προσπάθειες σύνθεσης διάρυλο ουριών με τη μέθοδο του τριφωσγενίου[8] δεν οδήγησαν στο επιθυμητό αποτέλεσμα **213**, αλλά κατέληξαν στο ίδιο προϊόν **210** που προέρχεται από το διμερισμό της αμίνης **191** (Σχήμα 6.1.12), ανεξάρτητα από τη δεύτερη υποκατεστημένη ανιλίνη **212** που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό συμβαίνει γιατί το τριφωσγένιο χρησιμοποιείται συνήθως για τη σύνθεση συμμετρικών διάρυλο ουριών. Για το σκοπό αυτό, προτάθηκε η χρήση άρυλο ισοκυανικών εστέρων, οι οποίοι αναμένεται να αντιδράσουν άμεσα με την αμίνη **191**, αποφεύγοντας τον *in situ* σχηματισμό του ενδιάμεσου ισοκυανικού εστέρα **211**.



[Σχήμα 6.1.12]. Σχηματισμός διμερούς προϊόντος κατά την προσπάθεια σύνθεσης *N,N΄*-διάρυλο ουριών με τη μέθοδο του τριφωσγενίου.

Με βάση την αντίδραση της αμίνης **191** με τον φαίνυλο ισοκυανικό εστέρα **192** επιχειρήθηκε η προσπάθεια βελτίωσης των συνθηκών της αντίδρασης σχηματισμού της ουρίας, μεταβάλλοντας τις συνθήκες σε κάθε περίπτωση (Πίνακας 6.1.13). Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με αναλογίες αμίνης **191** : ισοκυανικού εστέρα **192** οι οποίες κυμαίνονται από 1:1 ως 1:2, ενώ ως διαλύτης χρησιμοποιείται το άνυδρο ακετονιτρίλιο. Σε όλες τις περιπτώσεις, μετά την ανάμειξη των αντιδρώντων δημιουργείται εναιώρημα της αμίνης, και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1-2 ήμερες. Η πρόοδος της αντίδρασης παρακολουθείται με TLC σε σύστημα 20:1 διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη, όπου διαπιστώνεται η ύπαρξη μιας πολικής κηλίδας κοντά στην γραμμή έναρξης και μιας άπολης κηλίδας κοντά στο μέτωπο του διαλύτη. Κατά τη πορεία της αντίδρασης παρατηρήθηκε καταβύθιση ενός πορτοκαλί στερεού, το οποίο διαχωρίστηκε από το υπερκείμενο διάλυμα κίτρινου χρώματος με διήθηση υπό κενό. Επιπλέον, ακολουθώντας αντίστοιχες περιπτώσεις από τη βιβλιογραφία,[111] έγινε προσπάθεια απομόνωσης του επιθυμητού προϊόντος με ανακρυστάλλωση χρησιμοποιώντας μεθανόλη και χλωροφόρμιο, ωστόσο, η προσπάθεια αυτή δεν ήταν επιτυχής. Ακολούθησε η δοκιμή διαφόρων άλλων διαλυτών, όπως ισοπροπανόλη, αιθανόλη και μείγματα διαλυτών όπως οξικός αιθυλεστέρας:εξάνιο ή DMF: νερό. Κανένα από αυτά τα συστήματα διαλυτών δεν οδήγησαν στην απομόνωση καθαρού προϊόντος. Τελικά, ο καταλληλότερος τρόπος καθαρισμού της ουσίας ήταν η χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση με συστήματα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1). Από τα κλάσματα της στήλης που συλλέχθηκαν διαπιστώθηκε ότι το περισσότερο πολικό προϊόν αντιστοιχεί στο επιθυμητό προϊόν **201-209** ενώ το λιγότερο πολικό αντιστοιχεί σε μία ουρία που προέρχεται από το διμερισμό του ισοκυανικού εστέρα **192** (Πίνακας 6.1.13).

Πίνακας 6.1.13. Προσπάθειες βελτιστοποίησης της τελικής αντίδρασης σχηματισμού της ουρίας, ξεκινώντας από την αμίνη **191**, με τη χρήση του φαινυλο ισοκυανικού εστέρα **192** ως το αρχικό υπόστρωμα.



a/a	Αμίνη 191 (ισοδ.)	Φαινυλο ισοκυανικός εστέρας 192 (ισοδ.)	Διαλύτης	Βάση	Θερμοκρασία αντίδρασης	Χρόνος αντίδρασης	Ποσοστό μείγματος διμερούς 214 / προϊόντος 201
1	**1**	**1**	**MeCN**	**-**	**θερμοκρασία δωματίου**	**overnight**	[2]**40/60**
2	1	1	MeCN	-	reflux	overnight	[2]70/30
3	1	1	MeCN	-	0 °C	overnight	[3]100/0
4	1	1.2	MeCN	-	θερμοκρασία δωματίου και reflux	4 ημέρες	[3]70/30
5	1	1 ([1]στάγδην προσθήκη)	MeCN	-	θερμοκρασία δωματίου	2 ημέρες	[3]70/30
6	1	2 ([1]στάγδην προσθήκη)	MeCN	-	0 °C, θερμοκρασία δωματίου και reflux	3 ημέρες	[3]70/30
7	1	1	MeCN	Et_3N	θερμοκρασία δωματίου	1 ημέρα	[2]80/20
8	1	1	MeCN	NaH	θερμοκρασία δωματίου	1 ημέρα	[2]90/10

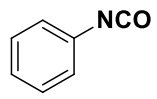
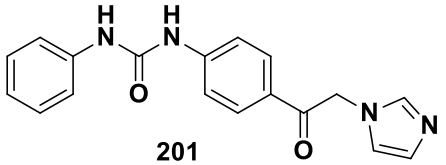
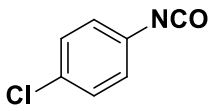
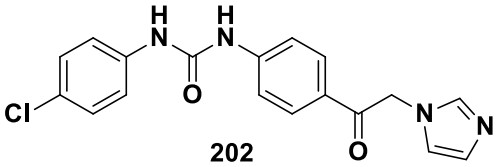
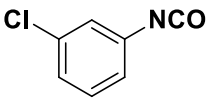
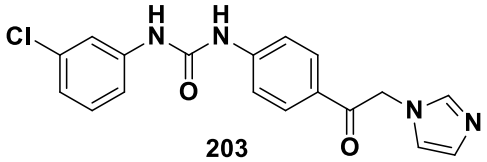
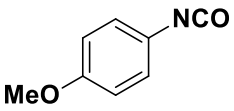
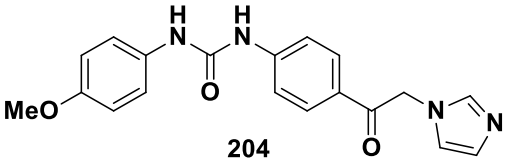
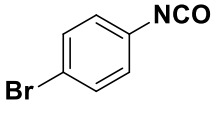
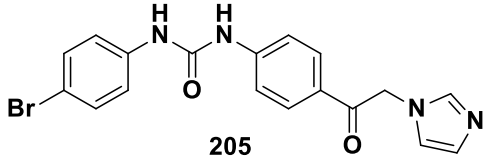
[1]Η απαραίτητη ποσότητα από τον φαινυλο ισοκυανικό εστέρα **192** διαλύεται σε 2-3 mL διαλύτη και στη συνέχεια γίνεται στάγδην προσθήκη του διαλύματος του ισοκυανικού εστέρα με τη χρήση σταγονομετρικού χωνιού στο εναιώρημα της αμίνης **191**.

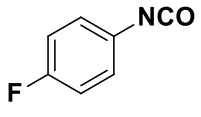
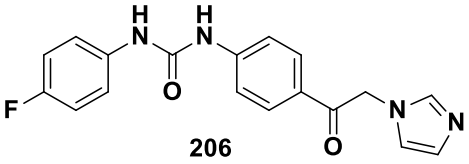
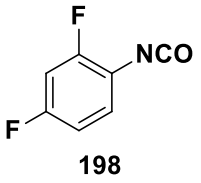
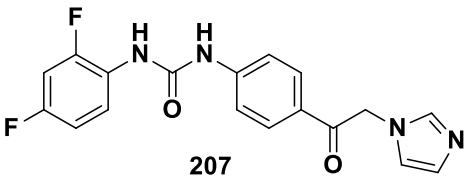
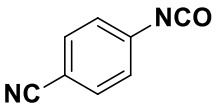
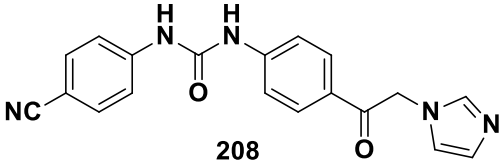
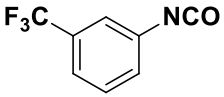
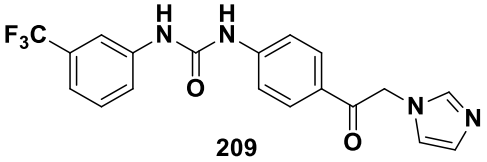
[2]Η καθαρότητα του μείγματος εκτιμήθηκε με βάση μελέτες πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού H^1-NMR.

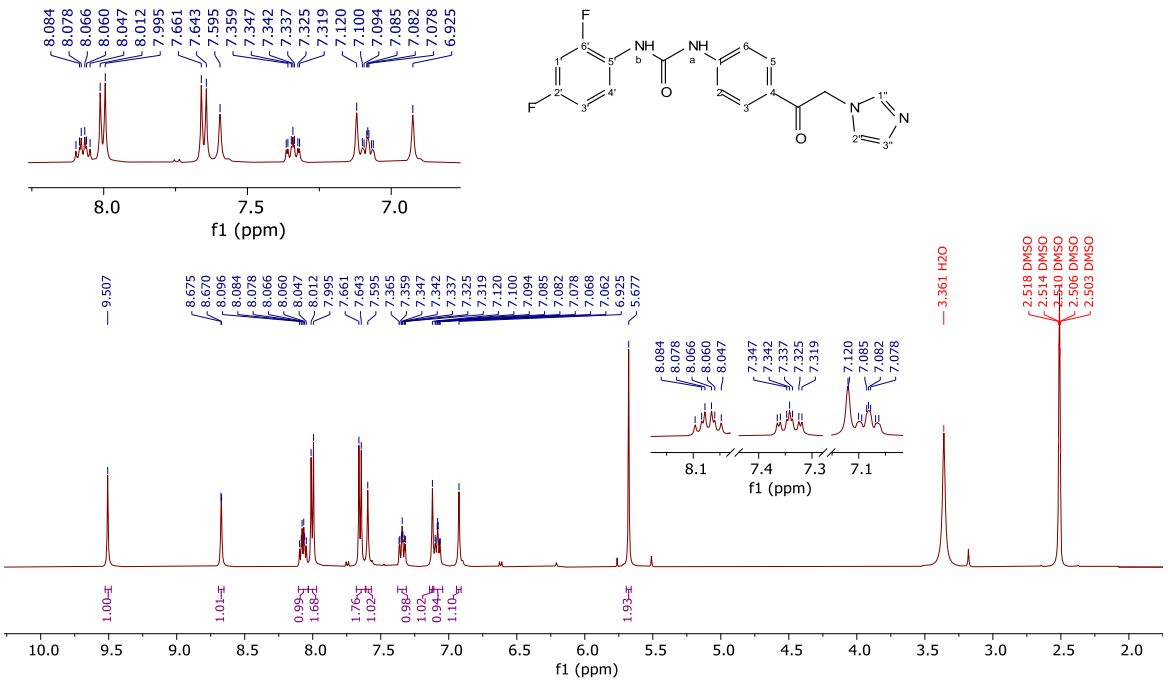
[3]Η καθαρότητα του μείγματος εκτιμήθηκε βάσει των αποτελεσμάτων της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (Thin-Layer Chromatography, TLC).

Τελικά η κατάλληλη μέθοδος σύνθεσης του τελικού προϊόντος **192** αποδείχθηκε η περίπτωση 1 (Πίνακας 6.1.13), καθώς έγινε εφικτός ο σχηματισμός του προϊόντος, έναντι του διμερούς, στη μεγαλύτερη δυνατή αναλογία. Κατά αντίστοιχο τρόπο, αξιοποιώντας την περίπτωση 1 ως τη βέλτιστη μέθοδο σύνθεσης του δεσμού της ουρίας με τη μέθοδο του φαινυλο ισοκυανικού εστέρα **192**, έγινε η προσπάθεια σύνθεσης και των υπόλοιπων 8 παραγώγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **202-209** μεταξύ της αμίνης **191** και μιας σειράς από υποκατεστημένους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες (R = 4-Cl, 3-Cl, 4-OMe, 4-Br, 4-F, 2,4-F, 3-CF_3 και 4-CN), οι οποίοι φέρουν δότες και δέκτες ηλεκτρονίων. Τα αποτελέσματα και οι αποδόσεις των αντιδράσεων αναγράφονται στο τελικό Πίνακα 6.1.14. Στη περίπτωση της ουρίας **209** με υποκαταστάτη την 3-τριφθορομέθυλο φαινυλο ομάδα, δεν προέκυψε το τελικό προϊόν διάρυλο ουρίας, παρά μόνο το διμερές ουρίας του 3-τριφθορομέθυλο φαινυλο ισοκυανικού εστέρα **214**, ως το κύριο παραπροϊόν (Σχήμα 6.1.19).

Πίνακας 6.1.14. Νέα παράγωγα *N,N΄*-διάρυλο ουριών **201-209** με δομική μονάδα το δακτύλιο του *1H*-ιμιδαζολίου.

Άρυλο ισοκυανικός εστέρας	***N,N΄*-διάρυλο-ουρίας**	**Απόδοση (%)**
 **192**	 **201**	63
 **193**	 **202**	58
 **194**	 **203**	33
 **195**	 **204**	55
 **196**	 **205**	45

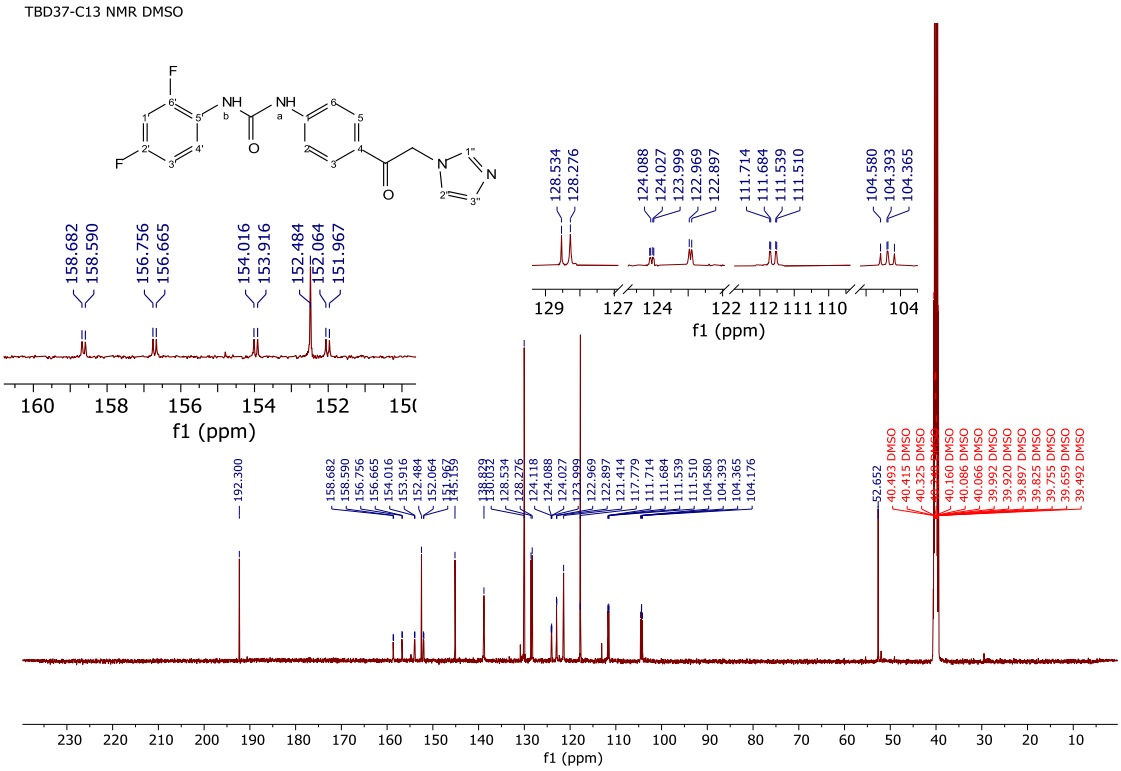
 197	 206	40
 198	 207	35
 199	 208	32
 200	 209	0



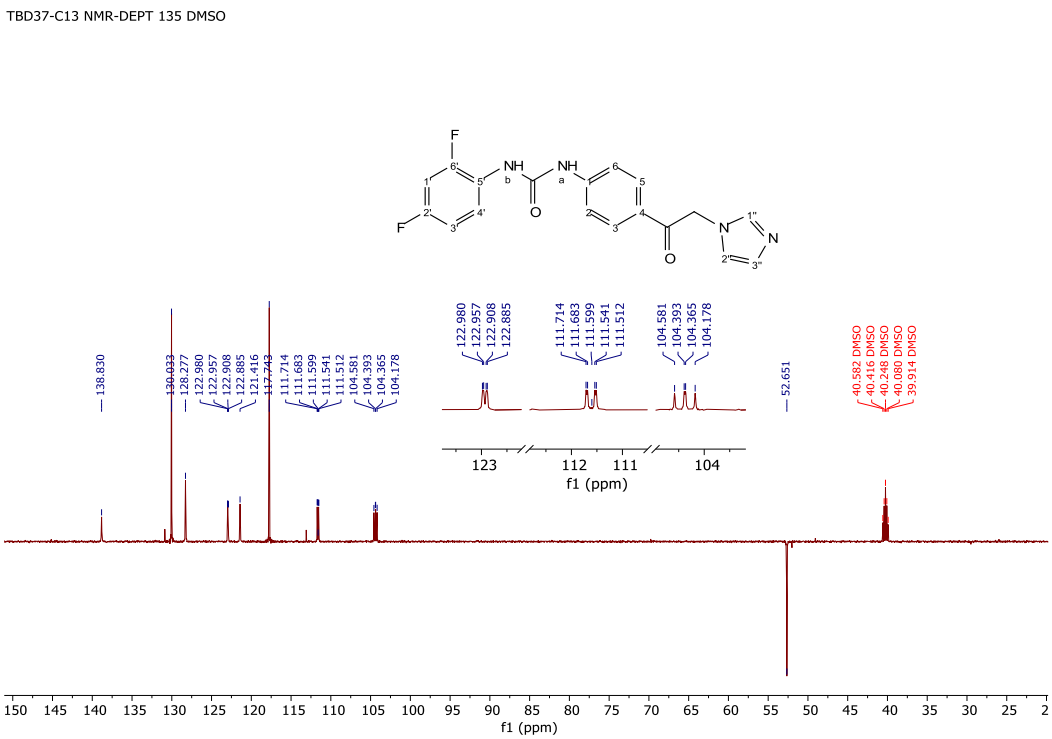
[Εικόνα 6.1.15]: Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)ουρίας **207** σε DMSO-d_6.

Ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα ^{1}H-NMR *N,N΄*-διάρυλο ουρίας με υποκαταστάτη το δακτύλιο του 1*H*-ιμιδαζολίου είναι αυτό της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)ουρίας **207** (Εικόνα 6.1.15). Αρχικά, παρατηρούνται δυο απλές οξείες κορυφές στα 9.51 και 8.67 ppm αντίστοιχα, οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια H-a και H-b του δεσμού της ουρίας. Σύμφωνα με μελέτες δισδιάστατων φασμάτων HMBC NMR (Εικόνα 6.1.18 **b**), διακρίνεται αλληλεπίδραση σε απόσταση δυο δεσμών μεταξύ του H-a με τους άνθρακες C2 και C6 προς τη κατεύθυνση του ιμιδαζολίου, στα 117.79 ppm, σε αντιπαραβολή με το αντίστοιχο φάσμα ^{13}C-NMR (Εικόνα 6.1.16). Επομένως, καθίσταται εφικτή η ταυτοποίηση των δυο πρωτονίων της ουρίας όπου το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο είναι το H-a το οποίο γειτνιάζει με το βενζολικό δακτύλιο που συνδέεται στην καρβονυλική ομάδα με το ιμιδαζόλιο. Συνεχίζοντας στην αρωματική περιοχή, διακρίνονται 8 διαφορετικά σήματα τα οποία αντιστοιχούν τα πρωτόνια των δακτυλίων της ένωσης. Ενδεικτικά, εμφανίζεται μια διπλή της τριπλής (*dt*) κορυφή στα 8.07 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο και σταθερές σύζευξης J^3 = 9.2 και 6.1 Hz, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-4΄ του 2,4-διφθοροφαινυλο δακτυλίου. Λόγω του γεγονότος ότι το φθόριο έχει *spin* ίσο με ½, όπως έχει και το υδρογόνο, είναι δυνατό να εμφανιστούν σχάσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλεί το υδρογόνο σε αντίστοιχα γειτονικά πρωτόνια. Για το λόγο αυτό, η συγκεκριμένη κορυφή σχάζεται σε τριπλή διότι το H-4΄ γειτνιάζει με ένα πρωτόνιο σε *ortho* θέση με σταθερά σύζευξης 9.2 Hz, ενώ σχάζεται επίσης από ένα άτομο φθορίου σε *meta* θέση με σταθερά σύζευξης 6.1 Hz. Λόγω της παρουσίας ατόμων φθορίου στο δακτύλιο, αναμένεται επιπλέον προστασία σε *ortho* και *para* θέσεις του αντίστοιχου δακτυλίου. Ακολουθούν δυο διπλές κορυφές στα 8.00 και 7.65 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σταθερά σύζευξης J^3 = 8.8 Hz οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια H-2, H-3, H-5 και H-6 του βενζολικού δακτυλίου που συνδέεται με την ανθρακική γέφυρα του ιμιδαζολίου. Μελέτες δισδιάστατης φασματοσκοπίας HSQC NMR (Εικόνα 6.1.18

a), έδειξαν πως τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια είναι τα Η-3 και Η-5 που γειτνιάζουν με την καρβόνυλο-ομάδα. Ενδεικτικές είναι οι αλληλεπιδράσεις των πρωτονίων Η-3 και Η-5 με τη καρβόνυλο-ομάδα (Εικόνα 6.1.18 **b**) η οποία εμφανίζεται στα 192.30 ppm σύμφωνα με το αντίστοιχο φάσμα C^{13}-NMR (βλ. Εικόνα 6.1.16). Στην ίδια περιοχή εμφανίζεται μια απλή οξεία κορυφή στα 7.60 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο Η-1΄΄ του ιμιδαζολικού δακτυλίου, το οποίο είναι ανάμεσα από τα δύο άζωτα, οπότε είναι το πιο αποπροστατευμένο. Σε υψηλότερα πεδία, παρατηρείται μια διπλή της διπλής της διπλής (*ddd*) κορυφή στα 7.34 ppm, με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία εμφανίζει σταθερές σύζευξης J = 11.6, 8.9 και 2.9 Hz. Η κορυφή αυτή αντιστοιχεί στο πρωτόνιο Η-1΄ που βρίσκεται ανάμεσα από τα δυο άτομα φθορίου. Το πρωτόνιο αυτό σχάζεται με σταθερά σύζευξης 11.6 και 8.9 Hz λόγω της ύπαρξης γειτονικών ατόμων φθορίου, ενώ η σταθερά σύζευξης στα 2.9 Hz αντιστοιχεί σε σχάση μεταξύ πρωτονίων με *meta* θέση. Στη συνέχεια, διακρίνονται δυο απλές κορυφές στα 7.12 και 6.92 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια Η-2΄΄και Η-3΄΄του ιμιδαζολικού δακτυλίου. Η τελευταία κορυφή της αρωματικής περιοχής εμφανίζεται στα 7.08 ppm. Πρόκειται για μια διπλή της διπλής της διπλής (*ddd)* κορυφή με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο και σταθερές σύζευξης J = 8.5, 7.7 και 3.0 Hz, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο Η-3΄ του βενζολικού δακτυλίου με τα δύο άτομα φθορίου. Τελικά, πηγαίνοντας σε χαμηλότερα ppm, εμφανίζεται μια οξεία κορυφή στα 5.68 ppm με ολοκλήρωμα 2 η οποία αντιστοιχεί στα μεθυλενικά πρωτόνια.



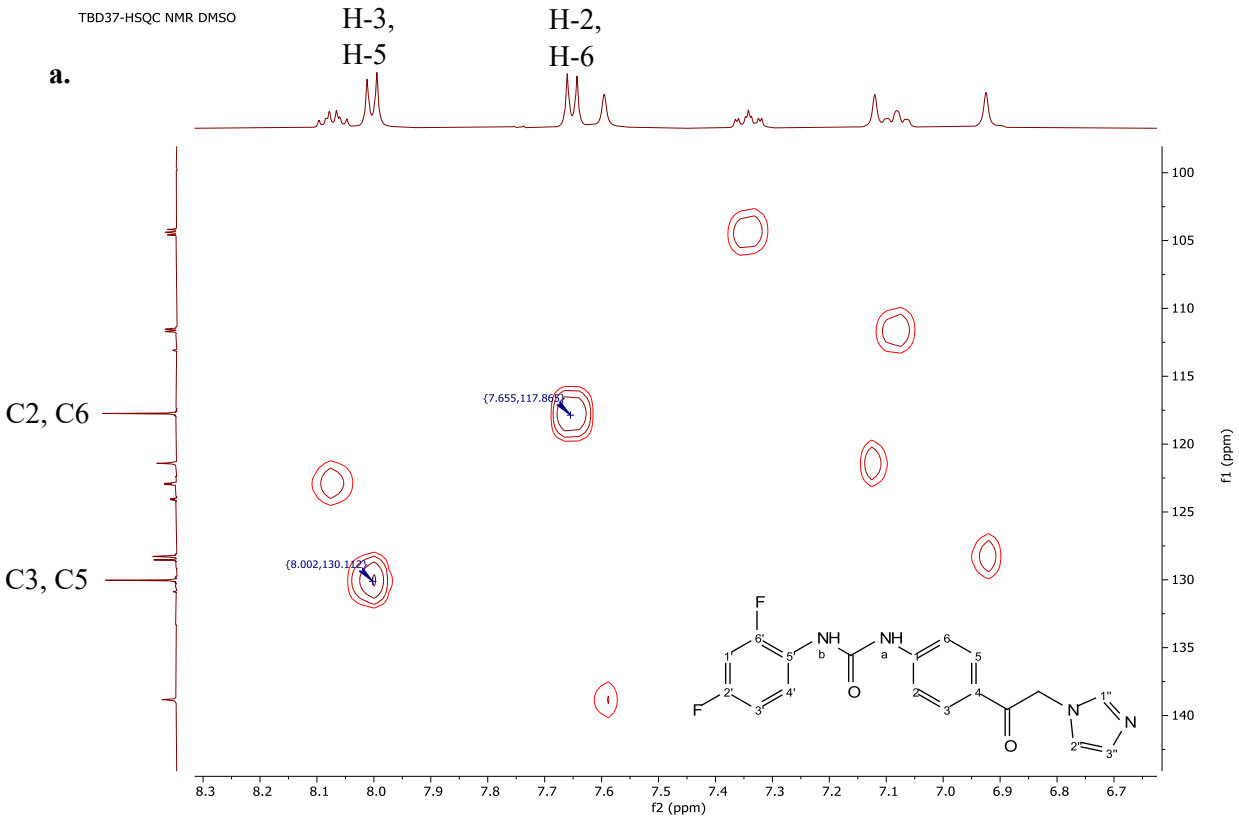
[Εικόνα 6.1.16]: Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)ουρίας **207** σε DMSO-d_6.

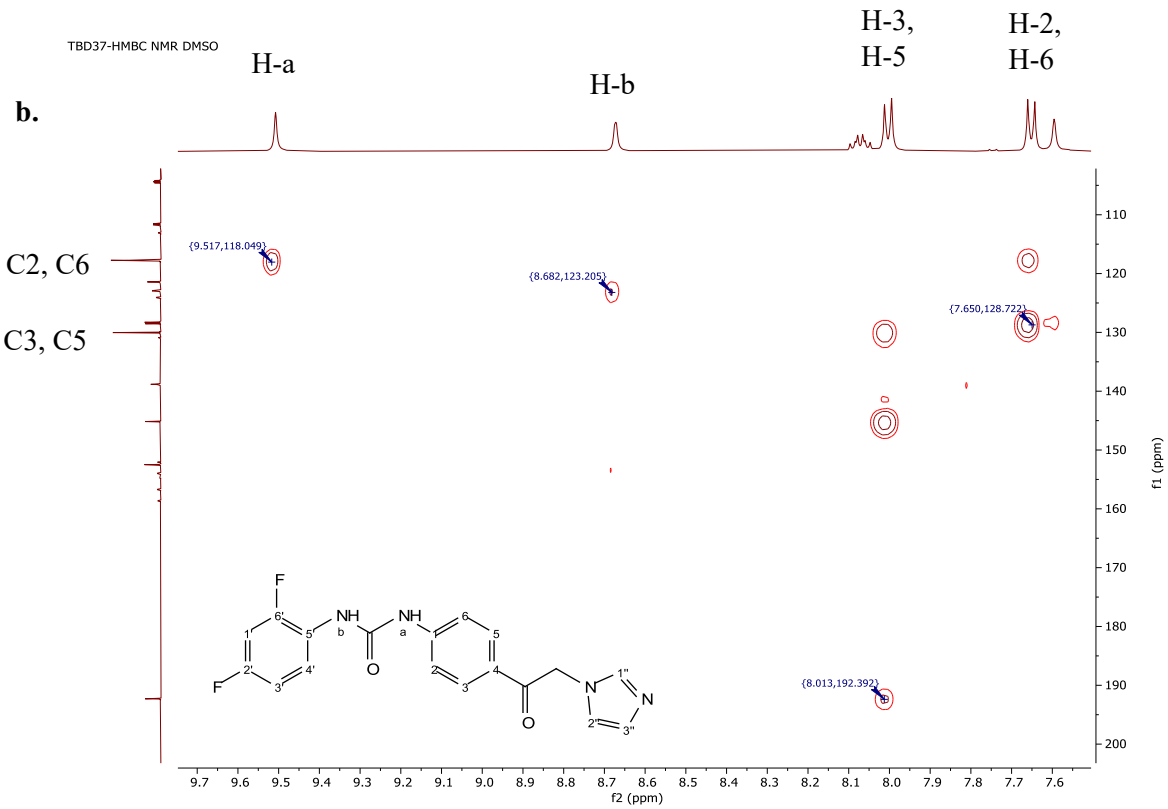


[Εικόνα 6.1.17]: Φάσμα DEPT 135 ^{13}C-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)ουρίας **207** σε DMSO-d_6.

Στις Εικόνες 6.1.16 και 6.1.17 απεικονίζονται τα φάσματα ^{13}C και DEPT-135, αντίστοιχα, που λήφθηκαν για την ένωση **207**, σε διαλύτη DMSO-d_6. Αρχικά, η κορυφή στα 52.57 ppm στο φάσμα ^{13}C αντιστοιχεί στον άνθρακα της μεθυλένο-ομάδας όπως επιβεβαιώνεται και από το φάσμα DEPT-135 της ένωσης, καθώς είναι η μοναδική αρνητική κορυφή. Στην συνέχεια, στα 192.30 ppm εμφανίζεται η κορυφή η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα με την καρβόνυλο-ομάδα. Μάλιστα, στο φάσμα DEPT-135 δεν εμφανίζεται η κορυφή καθώς πρόκειται για τεταρτοταγή άνθρακα. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι το φθόριο προκαλεί σχάσεις στους άνθρακες. Όσο πιο κοντά βρίσκεται το φθόριο στους άνθρακες, τόσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της σταθεράς σύζευξης *J* μεταξύ άνθρακα και φθορίου. Χαρακτηριστικό της ένωσης **207** είναι η ύπαρξη δυο ατόμων φθορίου σε άμεση σύνδεση με τους άνθρακες C2′ και C6′, οι οποίοι εμφανίζονται στο φάσμα ^{13}C ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή με σταθερά σύζευξης πάνω από 200 Hz. Ο πιο αποπροστατευμένος άνθρακας του βενζολικού δακτυλίου με τα φθόρια είναι ο C2′ ο οποίος εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 158.68, 158.59, 156.76 και 156.66 ppm με σταθερές σύζευξης J = 242.1 και 11.6 Hz. Η σταθερά σύζευξης J = 242.1 Hz αποδίδεται στο γεγονός ότι ο άνθρακας απέχει ένα δεσμό από το άτομο του φθορίου, ενώ η τιμή J = 11.6 Hz είναι αποτέλεσμα σχάσης του άνθρακα C2′ με το άτομο φθορίου σε *meta* θέση. Αντίστοιχα, ο άνθρακας C6′ εμφανίζεται ως διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 154.02, 153.92, 152.06 και 151.97 ppm με σταθερές σύζευξης J = 245.3 και 12.3 Hz. Ο καρβονυλικός άνθρακας της ουρίας εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή στα 152.48 ppm. Όλες οι προαναφερθείσες κορυφές απουσιάζουν από το φάσμα DEPT-135, καθότι πρόκειται για τεταρτοταγείς άνθρακες. Οι δύο υψηλής έντασης κορυφές στα 130.03 και 117.79 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C2, C3, C5 και C6 του βενζολικού δακτυλίου που συνδέεται με τον ιμιδαζολικό δακτύλιο. Οι πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες είναι οι C3 και C5 στα 130.03 ppm και έπειτα εμφανίζονται οι άνθρακες C2, C6 στα 117.79 ppm. Οι άνθρακες του ιμιδαζολίου C1′′, C2′′, C3′′εμφανίζονται στα 138.83, 128.28 και 121.43 ppm αντίστοιχα. Ο πιο αποπροστατευμένος είναι ο άνθρακας C1′′ διότι βρίσκεται ανάμεσα στα δύο άζωτα. Ακολουθεί ο C2′′ στα 128.28 ppm και έπειτα ο C3′′ στα 121.43 ppm. Ακόμη, διακρίνεται μια διπλή κορυφή στα 122.97 και 122.90 ppm με J = 9.1 Hz η οποία αντιστοιχεί

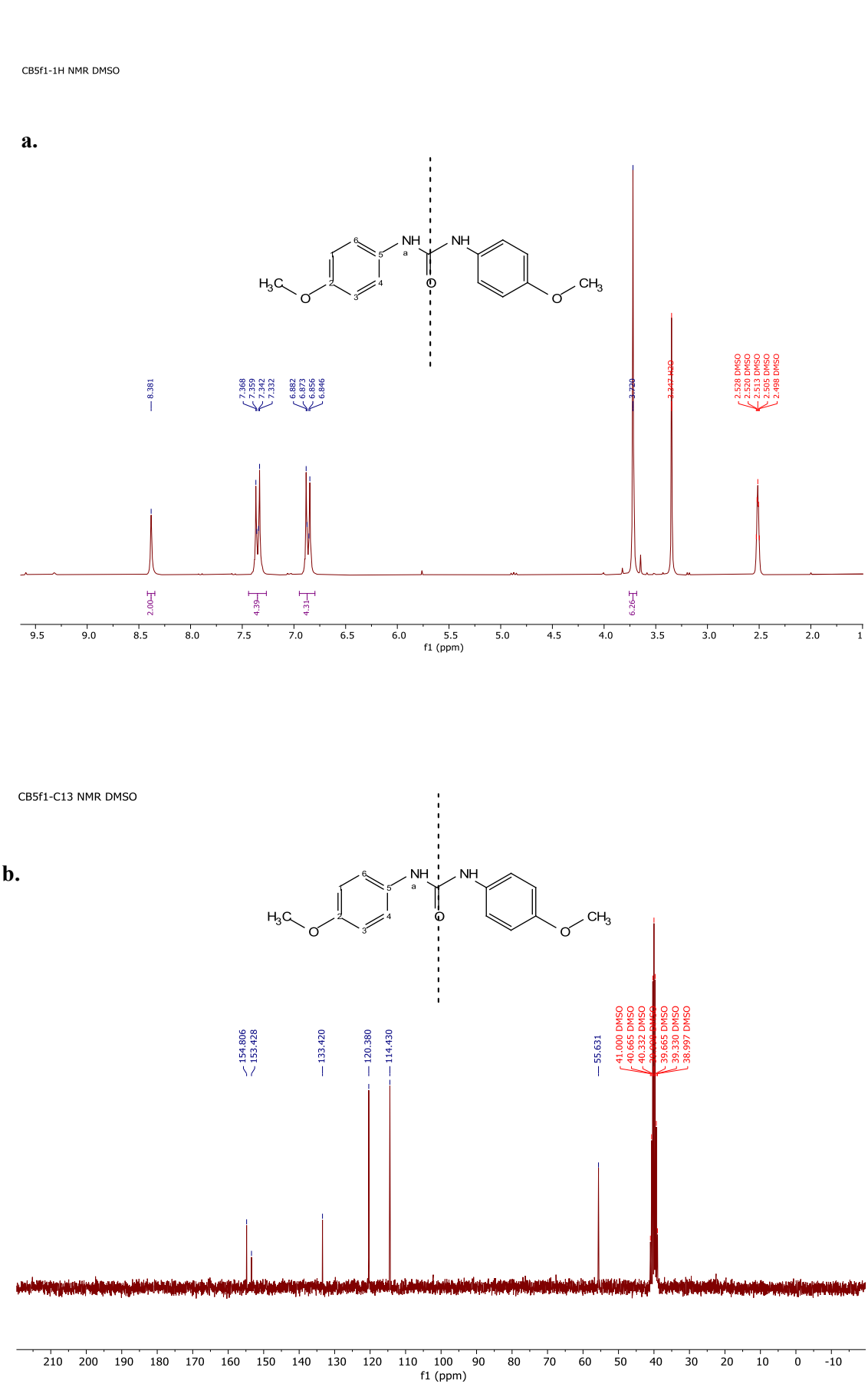
στον άνθρακα C5΄. Πρόκειται για τεταρτοταγή άνθρακα, του οποίου το σήμα απουσιάζει στο φάσμα DEPT-135. Κλείνοντας με τον δακτύλιο που φέρει τα άτομα του φθορίου, εντοπίζεται μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 124.12, 124.09, 124.03 και 124.00 ppm με J = 11.3 και 3.6 Hz η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα C4΄ του 2,4-διφθοροφαινυλο δακτυλίου, καθώς εμφανίζει χαρακτηριστικές τιμές σταθερών σύζευξης μεταξύ ατόμων άνθρακα και φθορίου σε *meta* θέσεις. Ακολούθως, ο άνθρακας C3΄ εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 111.71, 111.68, 111.54 και 111.51 ppm με σταθερές σύζευξης J = 22.0 και 3.7 Hz. Τέλος, ο άνθρακας C1΄ εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 104.58, 104.39, 104.36 και 104.18 ppm με σταθερές σύζευξης J = 27.1 και 23.6 Hz.





[Εικόνα 6.1.18]: Φάσματα HSQC (**a**) και HMBC (**b**) NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)ουρίας **207** σε DMSO-d_6.

Το φαινόμενο σχηματισμού του διμερούς παραπροϊόντος οφείλεται στο γεγονός ότι οι ισοκυανικοί εστέρες είναι ευαίσθητοι στην υγρασία και μπορούν να υδρολυθούν, προς τις αντίστοιχες αμίνες. Όταν η παραγόμενη αμίνη κατά την υδρόλυση του ισοκυανικού εστέρα αντιδράσει με τον ισοκυανικό εστέρα που δεν έχει υδρολυθεί και δεν έχει ακόμα αντιδράσει με την επιθυμητή αμίνη, τότε σχηματίζεται πρακτικά η διμερής ουρία του ισοκυανικού εστέρα. Μάλιστα, παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός σχηματισμού αυτού του παραπροϊόντος μπορεί να είναι πιο γρήγορος από την ζητούμενη πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης **191** πάνω στους ισοκυανικούς εστέρες **192-200**, γεγονός που οδηγεί σε μείωση στην απόδοση. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι ο ρυθμός σχηματισμού του διμερούς παραπροϊόντος ευνοείται με τη θέρμανση ή τη χρήση βάσεων, όπως Et_3N ή NaH, γεγονός που ενδεχομένως να οφείλεται στην ταχεία ενεργοποίηση της άμινο-ομάδας της αμίνης **191**, η οποία μπορεί να πυροδοτήσει αλυσιδωτές αντιδράσεις διμερισμού με τους ισοκυανικούς εστέρες **192-200**. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί ο 4-μεθοξυφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **148** ο οποίος απομονώθηκε κατά τη διάρκεια καθαρισμού του αντίστοιχου προϊόντος, όταν αντέδρασε η αμίνη **191** με τον μεθόξυφαινυλο ισοκυανικό εστέρα **195**. (Εικόνα 6.1.19)



[Εικόνα 6.1.19]. Φάσματα H^1-NMR (**a**) και C^{13}-NMR (**b**) του διμερούς της ουρίας του 4-μεθοξυφαινυλο ισοκυανικού εστέρα **148**.

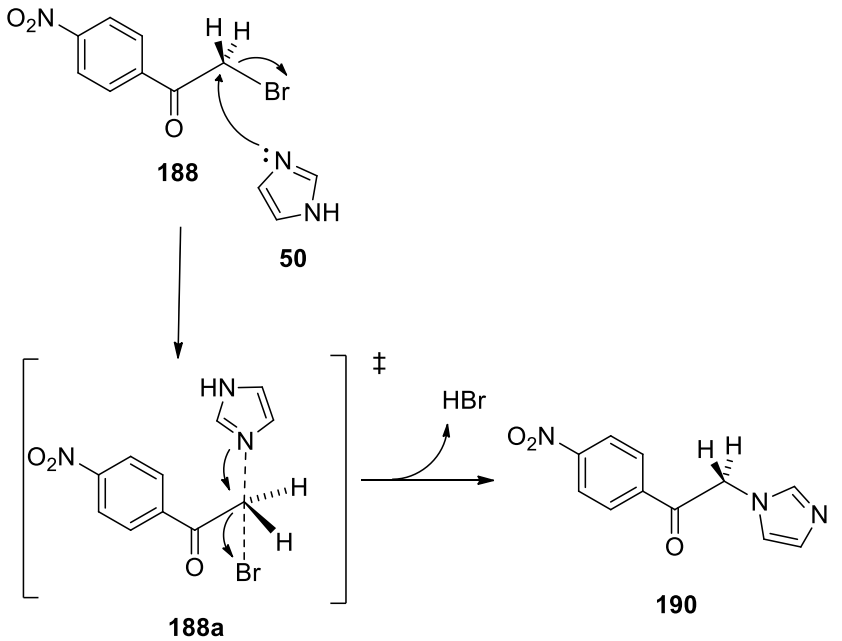
Σύμφωνα με το φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης 1,3-δι(4-μεθοξυφαινυλ)ουρία **148** (Εικόνα 6.1.19 **a**), σε διαλύτη DMSO-d_6 διακρίνεται μια απλή κορυφή στα 8.38 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα δυο ισοδύναμα πρωτόνια H-a της ουρίας. Ακολουθούν δυο διπλές κορυφές στα 7.35 και 6.86 ppm με ολοκλήρωμα 4 πρωτόνια η κάθε μια, και σταθερές σύζευξης J = 8.9 και 9.3 Hz αντίστοιχα. Πρόκειται για τα 8 πρωτόνια των βενζολικών δακτυλίων H-1, H-3, H-4 και H-6, με τα H-4 και H-6 να είναι τα πιο αποπροστατευμένα λόγω της γειτνίασης με την ομάδα της ουρίας. Παρατηρείται ότι οι δυο κορυφές παρουσιάζουν το φαινόμενο στέγης, το οποίο υποδηλώνει ότι πρόκειται για γειτονικά πρωτόνια. Εξ 'άλλου, αυτό αποδεικνύεται και από τις κοντινές τιμές σταθερών σύζευξης που παρουσιάζουν. Τέλος, εμφανίζεται μια οξεία κορυφή στα 3.72 ppm με ολοκλήρωμα 6 πρωτόνια η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια των δυο ισοδύναμων μεθόξυ-ομάδων της ένωσης.

Στο αντίστοιχο φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης 1,3-δι(4-μεθοξυφαινυλ)ουρία **148** σε διαλύτη DMSO-d_6 (Εικόνα 6.1.19 **b**) διακρίνεται αρχικά μια κορυφή στα 154.806 ppm η οποία αντιστοιχεί στην καρβόνυλο-ομάδα της ουρίας. Ακολουθεί μια κορυφή στα 153.428 ppm η οποία αντιστοιχεί στους τεταρτοταγείς άνθρακες C5. Έπειτα η κορυφή στα 133.420 ppm αντιστοιχεί στους άνθρακες C2 οι οποίοι είναι άμεσα συνδεδεμένοι με τις μεθόξυ-ομάδες. Στη συνέχεια ακολουθούν δυο οξείες κορυφές στα 120.380 και 114.430 ppm των δακτυλίων της ένωσης C1, C3 και C4 και C6, με τους άνθρακες C4 και C6 να είναι οι πιο αποπροστατευμένοι λόγω της εγγύτητας με την ουρία. Τέλος, στα 55.631 ppm εμφανίζονται οι άνθρακες των μεθόξυ-ομάδων.

*6.2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί των αντιδράσεων για τη σύνθεση νέων παραγώγων N,N΄-διάρυλο ουριών **201-208** με υποκαταστάτη το δακτύλιο του 1Η-ιμιδαζολίου **50**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188***

*6.2.1 Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190***

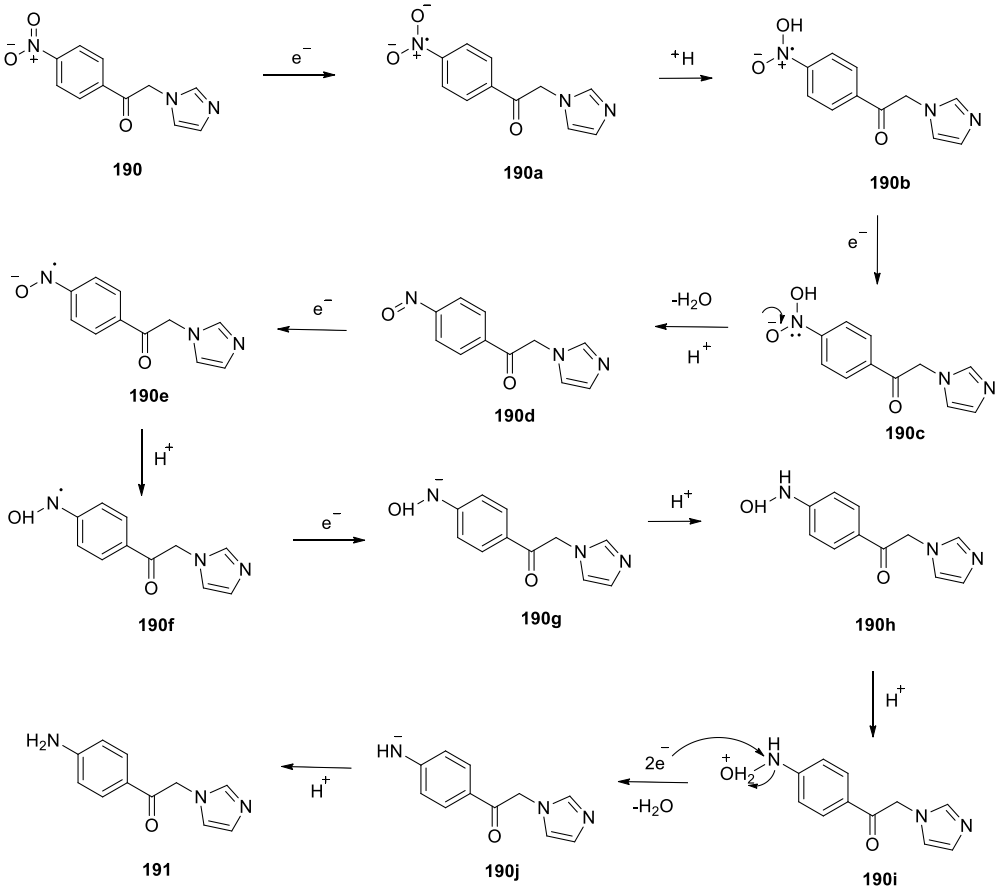
Η γενική πορεία σύνθεσης των νέων αναλόγων *N,N*-διάρυλο ουριών **201-208** ξεκινάει με τη πυρηνόφιλη προσβολή του *1H*-ιμιδαζολίου **50** στη 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188**. Πρόκειται για έναν κλασικό μηχανισμό διμοριακής πυρηνόφιλης υποκατάστασης (S_N2), όπου το ιμιδαζόλιο δρα ως πυρηνόφιλο και προσβάλλει τον ισχυρά ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα της μεθυλένο-ομάδας του 1 που συνδέεται με το άτομο βρωμίου. Σύμφωνα με το μηχανισμό S_N2, γίνεται προσβολή, υπό κατεύθυνση 180° ως προς την αποχωρούσα ομάδα, λόγω στερικών παρεμποδίσεων που προκαλούν οι υποκαταστάτες. Το ζεύγος ηλεκτρονίων του πυρηνόφιλου ωθεί την αποχωρούσα ομάδα με το δικό της ηλεκτρονιακό ζεύγος και οδηγεί σε μία ενδιάμεση μεταβατική κατάσταση **188a**, στην οποία έχει σχηματιστεί εν μέρει ο νέος δεσμός και ταυτόχρονα έχει αρχίσει να διασπάται ο παλιός δεσμός (Σχήμα 6.2.1). Στο σημείο αυτό, τόσο το βασικό ιμιδαζολικό άζωτο, όσο και η αποχωρούσα ομάδα του βρωμίου φαίνεται πως αποκτούν ένα στοιχειώδες μερικώς αρνητικό φορτίο δ^-. Η μεταβατική κατάσταση είναι μία ενεργειακή κατάσταση, δεν απομονώνεται και ο υβριδισμός του άνθρακα είναι sp^2 διότι από τετραεδρική γεωμετρία μετατρέπεται σε τριγωνική. Καθώς σχηματίζεται πλήρως ο δεσμός του πυρηνόφιλου με τον άνθρακα και η αποχωρούσα ομάδα φεύγει μαζί με το ζεύγος ηλεκτρονίων, παρατηρείται αναστροφή της διαμόρφωσης και της στερεοχημείας. Ταυτόχρονα, η αποχώρηση του ιόντος βρωμίου προκαλεί την παραγωγή υδροβρωμίου. Έτσι παράγεται η 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνη **190**.



[Σχήμα 6.2.1]. Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190**.

*6.2.2 Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191***

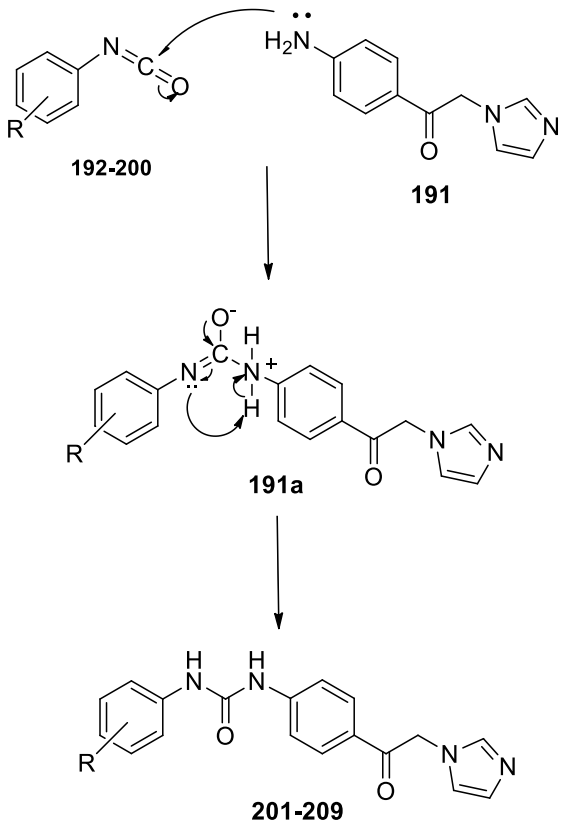
Το δεύτερο βήμα της συνθετικής πορείας αφορά την αναγωγή της ένωσης **190** προς σχηματισμό της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191**. Πρόκειται για μια κλασική αναγωγή τύπου Bechamp[112] η οποία προχωρά μέσω μηχανισμού ριζών, σε όξινο περιβάλλον, παρουσία υδατικής αμμωνίας (NH_4OH). Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, ένα αναγωγικό μέσο χρησιμοποιείται ως η πηγή ηλεκτρονίων, ενώ το όξινο μέσο είναι υπεύθυνο για τη παροχή των απαραίτητων πρωτονίων για την αντίδραση και προκύπτει από τη διάσταση του κατιόντος του αμμωνίου NH_4^+. Στη συγκεκριμένη αντίδραση ως αναγωγικό μέσο χρησιμοποιείται ο επταένυδρος θειικός σίδηρος ($FeSO_4.5H_2O$), όπου ο σίδηρος βρίσκεται στην οξειδωτική κατάσταση +2 και οξειδώνεται προς τη κατάσταση +3. Ο μηχανισμός της αντίδρασης ξεκινάει με την αναγωγή της ένωσης **3** με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονίου, η οποία οδηγεί στη ρίζα **190a**. Με οξίνιση, προκύπτει η αντίστοιχη υδροξυλαμίνη **190b**, η οποία με τη παροχή ενός ηλεκτρονίου υδρολύεται και μετατρέπεται στην ενδιάμεση νιτρόζο-ένωση **190d**. Η τελευταία μετατρέπεται στη ριζική ένωση **190e** μέσω ενός ηλεκτρονίου, όπου στη συνέχεια οξινίζεται περαιτέρω προς την υδροξυλαμίνη **190f**. Με την μεταφορά ενός ακόμα ηλεκτρονίου, σχηματίζεται το ανιόν **190g** το οποίο προσβάλλει ένα πρωτόνιο για να δώσει την ουδέτερη υδροξυλαμίνη **190h**. Τελικά με περαιτέρω οξίνιση και μεταφορά δυο ηλεκτρονίων, προκαλείται αναγωγή προς τη τελική αμίνη **191**, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 6.2.2.



[Σχήμα 6.2.2]. Μηχανισμός σύνθεσης της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191**.

*6.2.3 Μηχανισμός της αντίδρασης σύνθεσης των διάρυλο-ουριών **201-208**.*

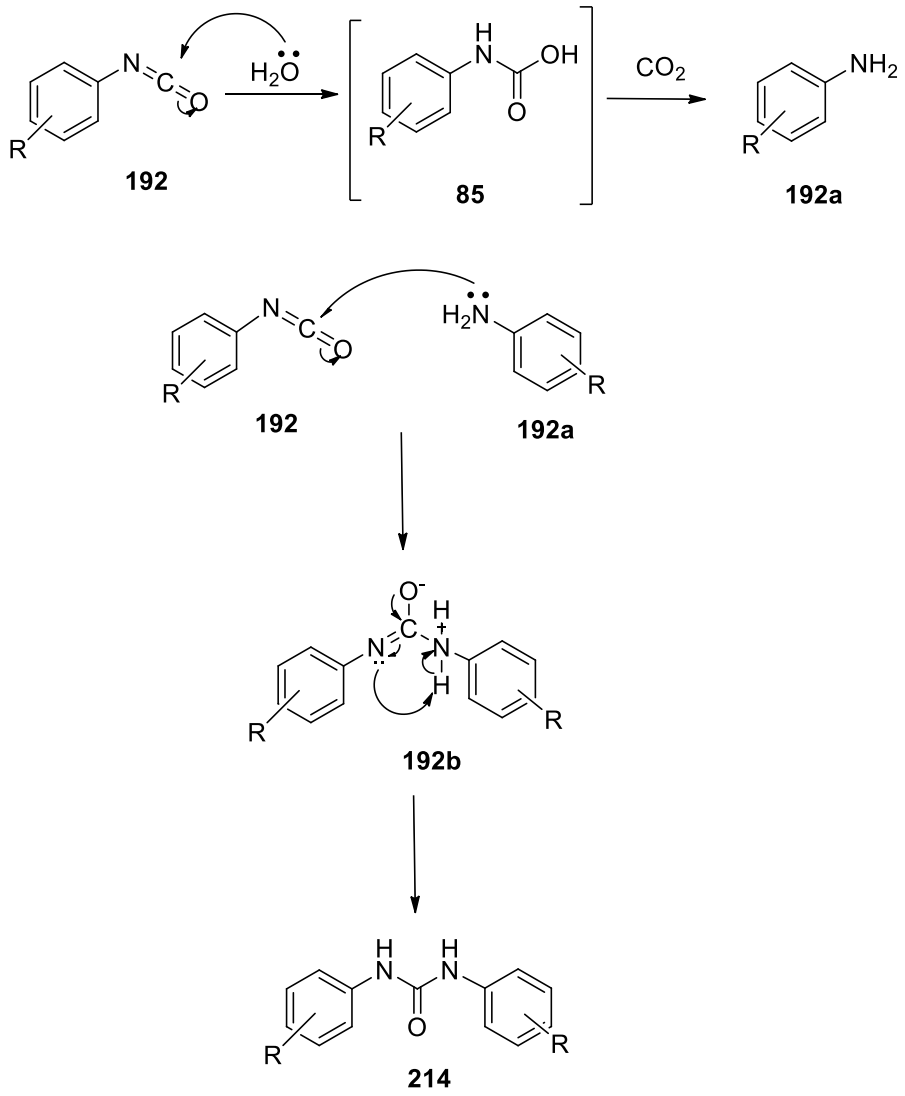
Στο τελικό βήμα της συνθετικής πορείας πραγματοποιήθηκε πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης **191** στους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **192-200**, ο μηχανισμός της οποίας απεικονίζεται στο Σχήμα 6.2.3. Το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων της άμινο-ομάδας της αμίνης **191** προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα του αντίστοιχου ισοκυανικού εστέρα οδηγώντας σε ένα ενδιάμεσο ιμιδο-καρβαμικό ανιόν **191a**, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται ενδομοριακή αναδιάταξη με μεταφορά υδριδίου οδηγώντας τελικά στην επιθυμητή ουρία.



[Σχήμα 6.2.3]. Μηχανισμός σύνθεσης των τελικών αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο ουριών **201-209**.

*6.2.4 Μηχανισμός σύνθεσης των διμερών παραπροϊόντων ουρίας **214***

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, παρουσία νερού, οι ισοκυανικοί εστέρες **192-200** μπορούν να υδρολυθούν καθώς τα μόρια νερού μπορούν να δράσουν ως πυρηνόφιλα, σύμφωνα με το μηχανισμό που απεικονίζεται στο Σχήμα 6.2.4. Ως ενδιάμεσο προϊόν προκύπτει το αντίστοιχο άρυλο καρβαμικό οξύ **85**, το οποίο είναι ασταθές και διασπάται προς την τελική αμίνη **192a** και διοξείδιο του άνθρακα (CO_2)**.** Στη συνέχεια, ένα ισοδύναμο της αμίνης **192a** μπορεί να αντιδράσει με ένα ισοδύναμο από τον άρυλο ισοκυανικό εστέρα **192** μέσω πυρηνόφιλης προσβολής, το οποίο οδηγεί στο σχηματισμό του δεσμού της ουρίας. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει ο διμερισμός του ισοκυανικού εστέρα, ως κύριο παραπροϊόν της αντίδρασης. Για το λόγο αυτό, οι συνθήκες της αντίδρασης οφείλουν να είναι αυστηρά άνυδρες.

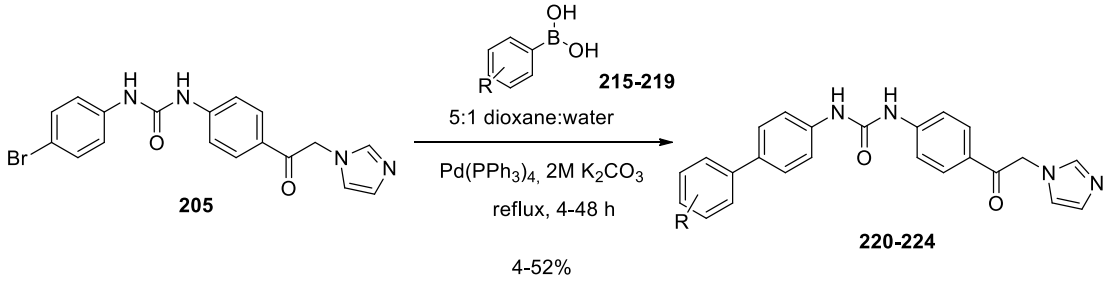


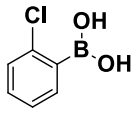
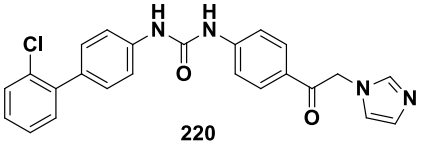
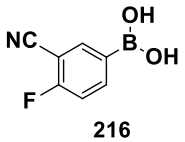
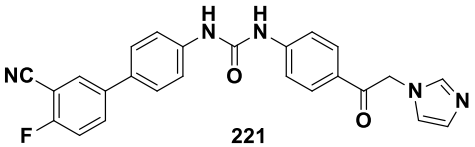
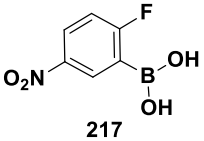
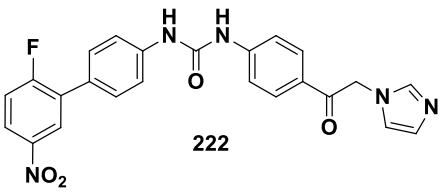
[Σχήμα 6.2.4]. Μηχανισμός σύνθεσης των διμερών της ουρίας **214**.

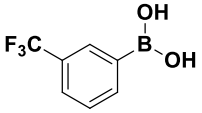
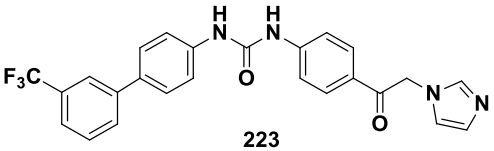
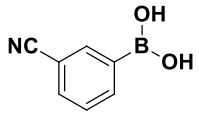
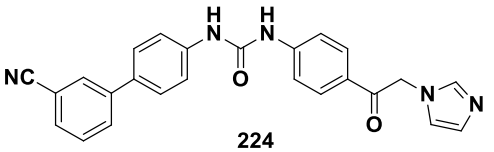
*6.3. Αντιδράσεις της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο)ουρίας **205** με άρυλο-βορονικά οξέα.*

Σε συνέχεια της προηγούμενης μελέτης και χρησιμοποιώντας ως αρχικό υπόστρωμα την 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρία **205** παρασκευάστηκαν 5 νέα ανάλογα *N,N΄*-διάρυλο ουριών **220-224** μέσα από μια αντίδραση σύζευξης Suzuki. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν τα άρυλο βορονικά οξέα **215-219** τα οποία φέρουν ως υποκαταστάτες διάφορες ομάδες δότες ή δέκτες ηλεκτρονίων μεταξύ των οποίων χλώριο, φθόριο, νίτρο-ομάδα, κύανο-ομάδα και τριφθορομεθυλοφαίνυλο-ομάδα. Τα άρυλο βορονικά οξέα που χρησιμοποιήθηκαν, τα τελικά προϊόντα που παρασκευάστηκαν και η απόδοση της αντίδρασης Suzuki συνοψίζονται στον Πίνακα 6.3.1.

Πίνακας 6.3.1. Σύνθεση νέων παραγώγων με εφαρμογή της αντίδρασης Suzuki στην 1-(4-(2-(1*H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρία **205**



Άρυλο βορονικό οξύ	Παράγωγο διάρυλο-ουρίας	Απόδοση (%)
 **215**	 **220**	49.5
 **216**	 **221**	52
 **217**	 **222**	4

 **218**	 **223**	9
 **219**	 **224**	5

Ως πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση των *N,N*-διάρυλο-ουριών **220-224** χρησιμοποιήθηκε η 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρία **205**, η οποία συντέθηκε με βάση την πειραματική πορεία που ακολουθήθηκε στο κεφάλαιο 3.1, χρησιμοποιώντας στο τελικό στάδιο σύνθεσης της ουρίας τον 4-βρωμοφαίνυλο ισοκυανικό εστέρα **196**. Για το τελικό βήμα της αντίδρασης σύζευξης Suzuki ακολουθήθηκαν οι συνθήκες των B. Wu και συνεργατών.[108] Σύμφωνα με την προτεινόμενη πειραματική πορεία, η αντίδραση λαμβάνει χώρα υπό ροή αζώτου και απαιτεί 1 ισοδύναμο του αρυλαλογονιδίου **205**, 1.5 ισοδύναμο από τα άρυλο βορονικά οξέα **215-219** και 3 ισοδύναμα K_2CO_3 ως βάση, έτσι ώστε να δημιουργηθεί υδατικό διάλυμα K_2CO_3 2M. Ακολουθεί η προσθήκη 0.1 ισοδυνάμων του καταλύτη $Pd(PPh_3)_4$. Ως σύστημα διαλυτών χρησιμοποιείται το μείγμα 5:1 διοξάνη/νερό. Η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 8-48 ώρες. Παρατηρείται πως το χρώμα της αντίδρασης είναι κίτρινο, ενώ όσο προοδεύει η αντίδραση και ξεκινά ο βρασμός του μείγματος, το τελευταίο θολώνει και μετατρέπεται σε πορτοκαλί. Θεωρείται πως αυτή η μεταβολή οφείλεται στην επανακαθίζηση του καταλύτη εξαιτίας της ολοκλήρωσης κάθε διαδοχικού κύκλου. Η πρόοδος της αντίδρασης ελέγχεται με TLC σε συστήματα (25:1), (20:1) και (15:1) διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη το οποίο καταδεικνύει τη παρουσία μίας κηλίδας η οποία αντιστοιχεί σε παραπλήσιες τιμές R_f με την αρχική ένωση **205**. Συγκεκριμένα, η κηλίδα των προϊόντων της αντίδρασης φαίνεται να είναι ελάχιστα πιο πολική σε σχέση με το αρχικό. Το πέρας της αντίδρασης πιστοποιείται με την εξαφάνιση της άπολης κηλίδας του αρχικού. Στη συνέχεια, ακολουθεί εκχύλιση του διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Χαρακτηριστικός είναι ο σχηματισμός έντονου γαλακτώματος το οποίο μπορεί να αποφευχθεί με τη χρήση ισοπροπανόλης και κορεσμένου υδατικού διαλύματος NaCl. Για την αποφυγή σχηματισμού των γαλακτωμάτων, εντάχθηκε ένα επιπλέον στάδιο πριν από το βήμα της εκχύλισης όπου γίνεται μια προκαταρκτική διήθηση του μείγματος υπό στρώμα celite μετά το πέρας της αντίδρασης. Μετά την εκχύλιση, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Έτσι, προκύπτει στερεό κίτρινου χρώματος το οποίο εκπλένεται με διχλωρομεθάνιο. Η έκπλυση με διχλωρομεθάνιο είναι απαραίτητη γιατί απομακρύνει τη περίσσεια του βορονικού οξέος. Έπειτα, ακολουθεί ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη, με σκοπό τον τελικό καθαρισμό του προϊόντος. Με αυτόν τον τρόπο, προκύπτουν τα τελικά προϊόντα σε χαμηλές αποδόσεις (4-52%), πιθανώς εξαιτίας των πολλαπλών εκπλύσεων που λαμβάνουν χώρα. Επίσης, μέρος της ποσότητας του προϊόντος ενδεχομένως να περνά στην υδατική φάση κατά την εκχύλιση. Για το λόγο αυτό, ελέγχθηκε το pH καθώς και το οργανικό περιεχόμενο των υδατικών φάσεων. Το

pH της υδατικών φάσεων βρέθηκε ίσο με 9, το οποίο είναι λογικό λόγω της παρουσίας της βάσης K_2CO_3. Ακολούθησε ρύθμιση του pH σε τιμές 1, 5 και 11. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή καθώς δεν ανιχνεύθηκε περαιτέρω ποσότητα από τα προϊόντα μέσα από αυτή τη διεργασία.

Πραγματοποιήθηκαν συνολικά 3 προσπάθειες εύρεσης των βέλτιστων συνθηκών της αντίδρασης Suzuki, σύμφωνα με τη προτεινόμενη πορεία των των B. Wu και συνεργατών[108] (Πίνακας 6.3.2). Χρησιμοποιώντας το 2-χλωροφαινυλο βορονικό οξύ **215**, ως ένωση οδηγό διερευνήθηκαν διαφορετικές αναλογίες του συστήματος διαλυτών και διαφορετικοί χρόνοι αντίδρασης όπου τελικά βρέθηκε πως η βέλτιστη απόδοση επιτεύχθηκε με χρήση του μίγματος διοξάνη/νερό 5:1 για 8 ώρες. Ακολουθώντας τη πορεία αυτή συντέθηκαν και τα υπόλοιπα 4 ανάλογα *N,N΄*-διάρυλο ουριών με τη χρήση 4 διαφορετικών άρυλο υποκατεστημένων βορονικών οξέων (3-CN-4-F, 2-F-5-NO_2, 3-CN, 3-CF_3). Μόνο στην περίπτωση του παραγώγου **222**, όπου ο βενζολικός δακτύλιος φέρει υποκαταστάτες φθόριο σε θέση-2 και νίτρο-ομάδα σε θέση-5, απαιτήθηκε θέρμανση υπό αναρροή για 48 ώρες. Ενδεχομένως αυτό να οφείλεται στην απενεργοποιητική δράση της νίτρο-ομάδας. Σε κάθε περίπτωση, λόγω των χαμηλών αποδόσεων σύνθεσης των τελικών προϊόντων, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των συνθηκών με σκοπό τη βελτίωση των πειραματικών συνθηκών και την αύξηση των αποδόσεων.

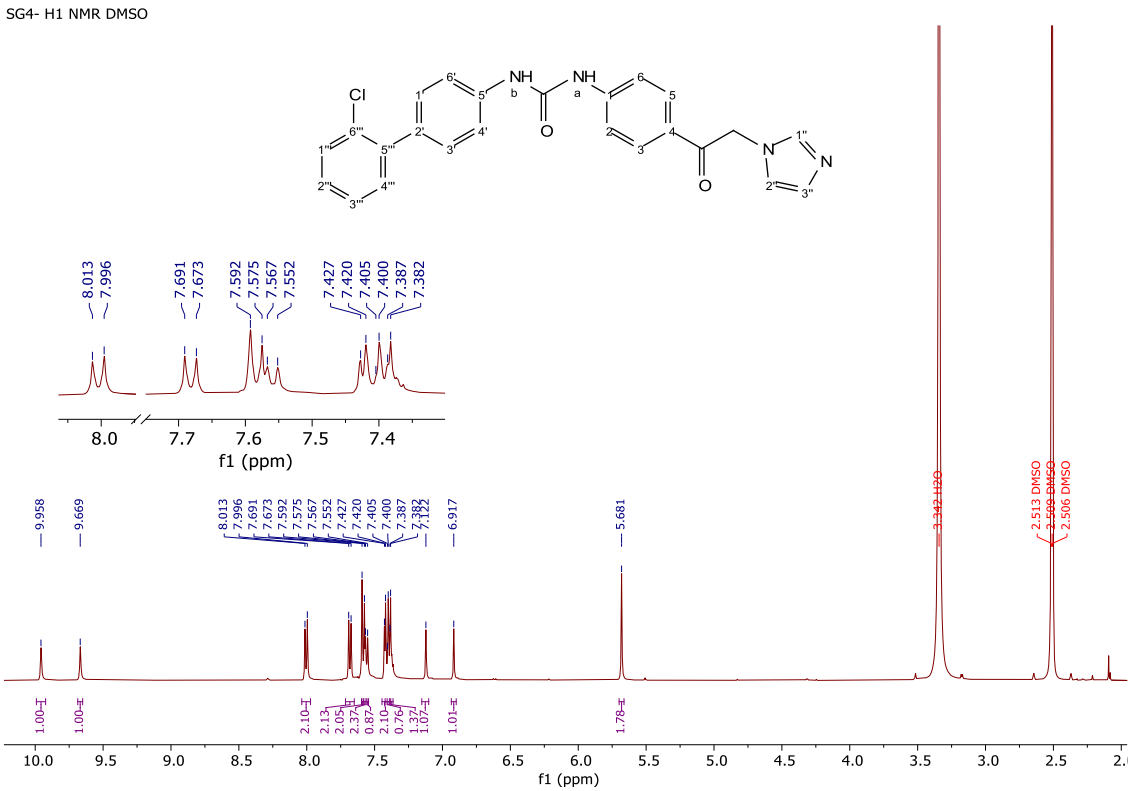
Πίνακας 6.3.2. Διερεύνηση συνθηκών αντίδρασης σύζευξης Suzuki, ξεκινώντας από την ουρία **205**, με τη χρήση του 2-χλωροφαινυλο βορονικού οξέος **215** ως το αρχικό υπόστρωμα.

a/a	Ισοδύναμα αρχικής ουρίας 205	Σύστημα διαλυτών διοξάνη/νερό	Ισοδύναμα 2-χλωροφαινυλο βορονικού οξέος 215	Χρόνος αντίδρασης	Μείγμα αρχικού:προϊόντος
1	1	1:1	1.5	2	[1]80:20
2	1	5:1	1.5	4	[1]50:50
3	**1**	**5:1**	**1.5**	**8**	**[2]0:100**

[1]Η καθαρότητα του μείγματος εκτιμήθηκε βάσει των αποτελεσμάτων της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (Thin-Layer Chromatography, TLC).

[2]Η καθαρότητα του μείγματος εκτιμήθηκε με βάση μελέτες πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού H^1-NMR.

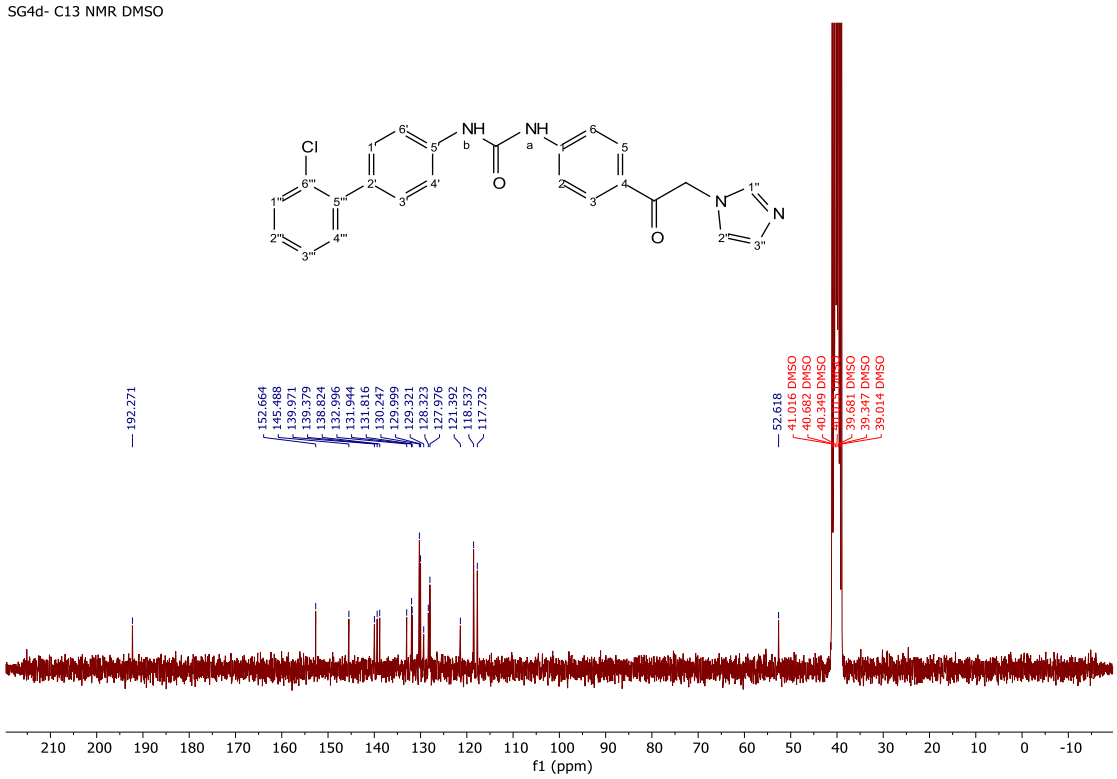
.



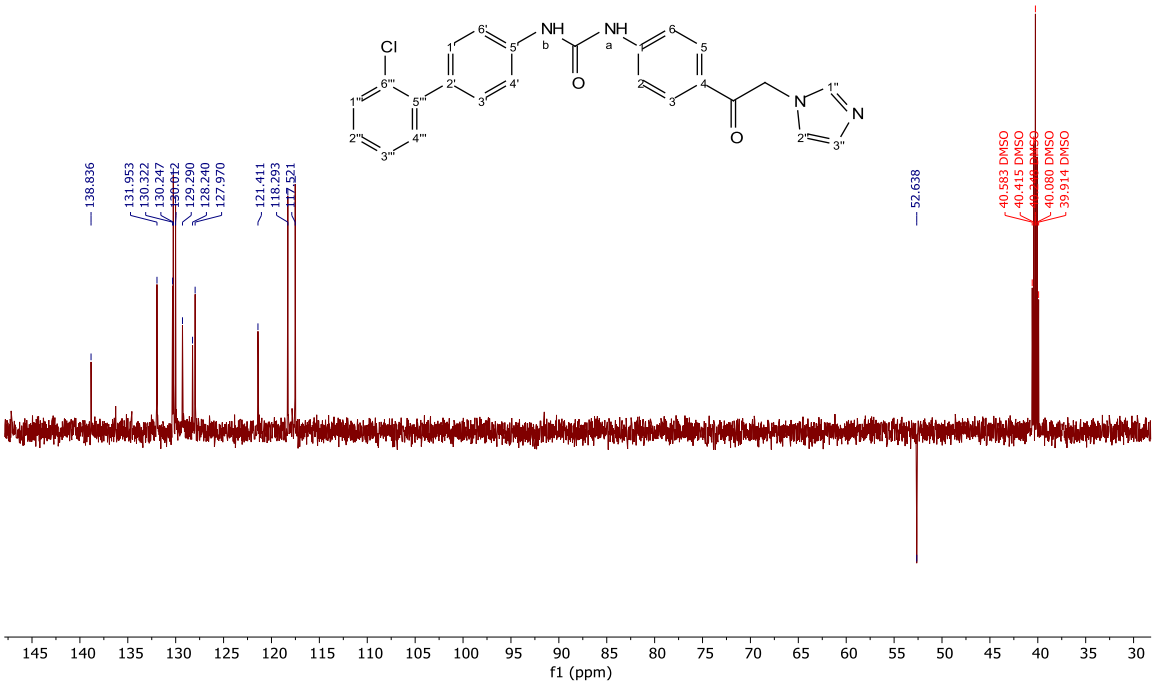
[Εικόνα 6.3.3]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε DMSO-d_6.

Ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα ^{1}H-NMR παραγώγου *N,N'*-διάρυλο-ουρίας μετά από αντίδραση Suzuki είναι αυτό της 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε διαλύτη DMSO-d_6 (Εικόνα 6.3.3.). Αρχικά, παρατηρούνται δύο απλές κορυφές στα 9.96 και 9.67 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο η καθεμία, οι οποίες αντιστοιχούν στα δύο πρωτόνια του δεσμού της ουρίας H-a και H-b αντίστοιχα. Το H-a είναι το πιο αποπροστατευμένο, καθώς, σύμφωνα με μελέτες δισδιάστατης φασματοσκοπίας HMBC-NMR (Εικόνα 6.3.7), διαφαίνεται αλληλεπίδραση σε απόσταση 2 δεσμών μεταξύ του H-a και των ανθράκων C2 και C6 του δακτυλίου που γειτνιάζει με τον ιμιδαζολικό δακτύλιο, στα 117.73 ppm, όπως φαίνεται από το αντίστοιχο φάσμα ^{13}C-NMR (Εικόνα 6.3.4). Στη συνέχεια, στην αρωματική περιοχή του φάσματος διακρίνονται οι δυο διπλές κορυφές στα 8.00 ppm και 7.68 ppm, με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σταθερές σύζευξης J = 8.8 Hz έκαστος. Πρόκειται για τα πρωτόνια H-2, H-3, H-5 και H-6 του δακτυλίου που γειτνιάζει με τον ιμιδαζολικό δακτύλιο, με τα πρωτόνια H-3 και H-5 είναι τα πιο αποπροστατευμένα, τα οποία βρίσκονται συνδεδεμένα με τους πιο αποπροστατευμένους άνθρακες C3 και C5, όπως διαπιστώνεται από το αντίστοιχο φάσμα HSQC-NMR (Εικόνα 6.3.6). Επίσης, το γεγονός ότι τα δυο πρωτόνια εμφανίζουν την ίδια τιμή J υποδηλώνει ότι πρόκειται για γειτονικά πρωτόνια. Στη συνέχεια, παρατηρείται μία απλή ευρεία κορυφή στα 7.59 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα δυο πρωτόνια H-1΄ και H-2΄ του 2-χλωροφαίνυλο δακτυλίου. Ακολουθεί μια διπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια στα 7.57 ppm με σταθερά J = 4.0 Hz η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-1΄ και H-3΄ του δακτυλίου που γειτνιάζει με τον 2-χλωροφαίνυλο δακτύλιο. Στα 7.55 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-1΄΄ του ιμιδαζολικού

δακτυλίου. Πρόκειται για το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο του ιμιδαζολικού δακτυλίου, διότι βρίσκεται ανάμεσα από δύο άτομα αζώτου. Στη συνέχεια, παρατηρείται μια διπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια στα 7.42 ppm με σταθερά σύζευξης $J = 4.0$ Hz η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-4΄ και H-6΄ του δακτυλίου που γειτνιάζει με τον 2-χλωροφαίνυλο δακτύλιο. Εμφανίζουν την ίδια τιμή σταθεράς σύζευξης J με τα πρωτόνια H-1΄ και H-3΄, οπότε πρόκειται για γειτονικά πρωτόνια. Ακολουθούν δυο πολλαπλές κορυφές με ολοκλήρωμα 1 η κάθε μια, στα 7.40 και 7.38 ppm, οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια H-3΄΄΄ και H-4΄΄΄ του 2-χλωροφαίνυλο δακτυλίου. Ακολούθως, διακρίνονται δυο απλές κορυφές στα 7.12 και 6.92 ppm οι οποίες αντιστοιχούν στα πρωτόνια H-2΄΄ και H-3΄΄ του ιμιδαζολικού δακτυλίου, με το H-2΄΄ να είναι το πιο αποπροστατευμένο μεταξύ των δυο. Τέλος, στα 5.68 ppm εμφανίζεται μία απλή κορυφή με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια η οποία αντιστοιχεί στα μεθυλενικά πρωτόνια της ένωσης.

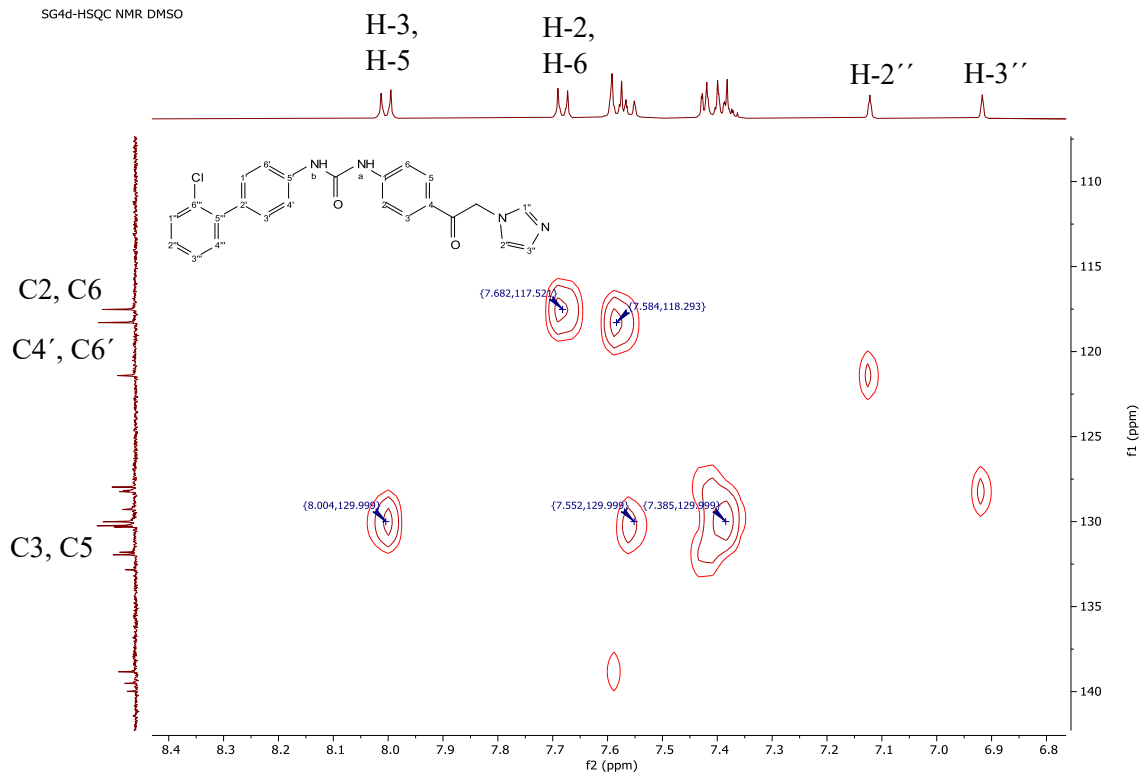


[Εικόνα 6.3.4]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε DMSO-d_6.

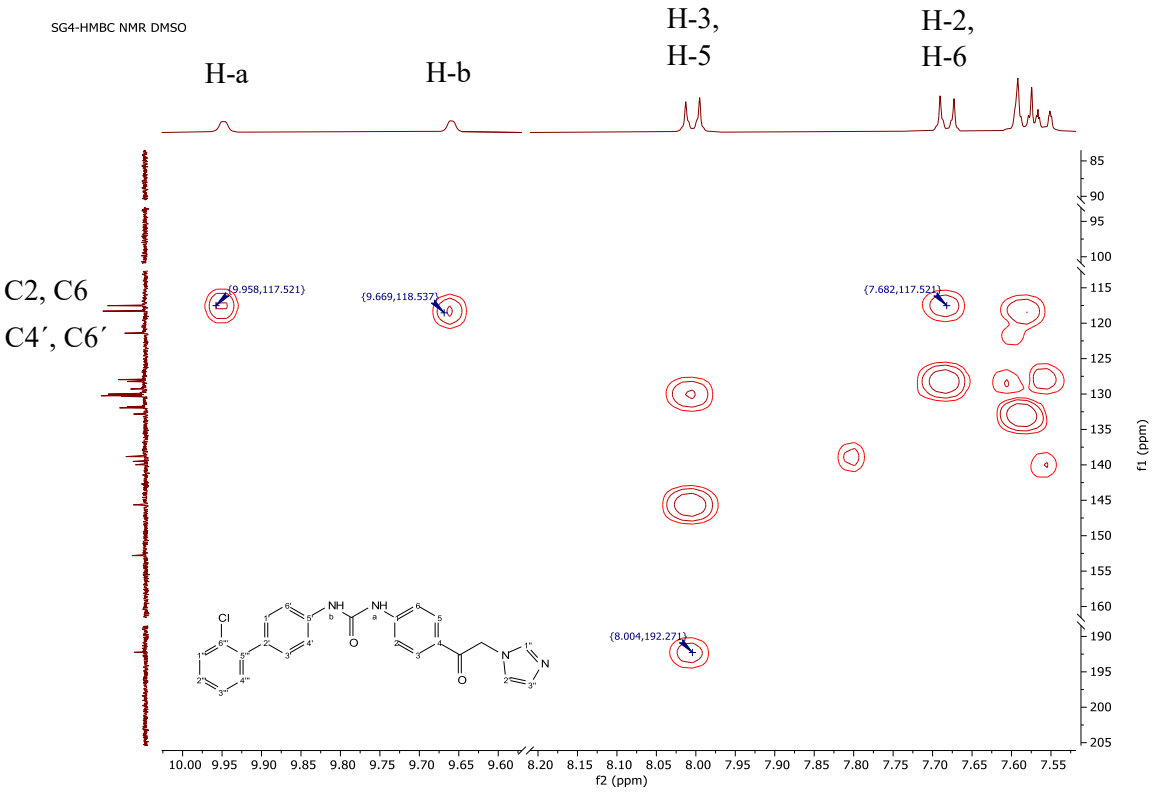


[Εικόνα 6.3.5]. Φάσμα DEPT-135 ^{13}C-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(*1H*-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε DMSO-d_6.

Στις εικόνες 6.3.4 και 6.3.5 απεικονίζονται τα φάσματα ^{13}C και DEPT-135 που λήφθηκαν για την ένωση **220**, σε διαλύτη DMSO-d_6. Αρχικά, η κορυφή στα 52.618 ppm στο φάσμα ^{13}C αντιστοιχεί στον άνθρακα της μεθυλένο-ομάδας, όπως επιβεβαιώνεται και από το φάσμα DEPT-135 της ένωσης, καθώς είναι η μοναδική αρνητική κορυφή. Στην συνέχεια, στα 192.271 ppm εμφανίζεται η κορυφή η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα της καρβόνυλο-ομάδας. Χαρακτηριστική είναι η απουσία του σήματος στο φάσμα DEPT-135 καθώς πρόκειται για τεταρτοταγή άνθρακα. Η καρβονυλο-ομάδα της ουρίας εμφανίζεται στα 152.664 ppm. Από την άλλη, οι άνθρακες του ιμιδαζολικού δακτυλίου εμφανίζονται στα 138.82, 128.27 και 121.39 ppm. Ο πιο αποπροστατευμένος άνθρακας είναι ο C1΄΄ διότι βρίσκεται ανάμεσα από τα δυο άζωτα. Στη συνέχεια, παρατηρούνται 4 οξείες κορυφές μεγάλης έντασης, οι οποίες αντιστοιχούν στους άνθρακες των δακτυλίων γύρω από το δεσμό της ουρίας. Στα 130.00 ppm εμφανίζονται οι άνθρακες C3 και C5 του βενζολικού δακτυλίου ο οποίος γειτνιάζει με το ιμιδαζόλιο. Ακολουθεί η κορυφή 118.30 ppm η οποία αντιστοιχεί στους άνθρακες C4΄ και C6΄ του βενζολικού δακτυλίου που είναι σε άμεση σύνδεση με τον 2-χλωροφαίνυλο δακτύλιο. Τέλος, στα 117.52 ppm εμφανίζονται οι άνθρακες C2 και C6, όπως φαίνονται στο σχήμα 6.3.4. Χαρακτηριστική είναι η κορυφή στα 129.32 που αντιστοιχεί στον άνθρακα C6΄΄΄, η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα που είναι συνδεδεμένος με το χλώριο.



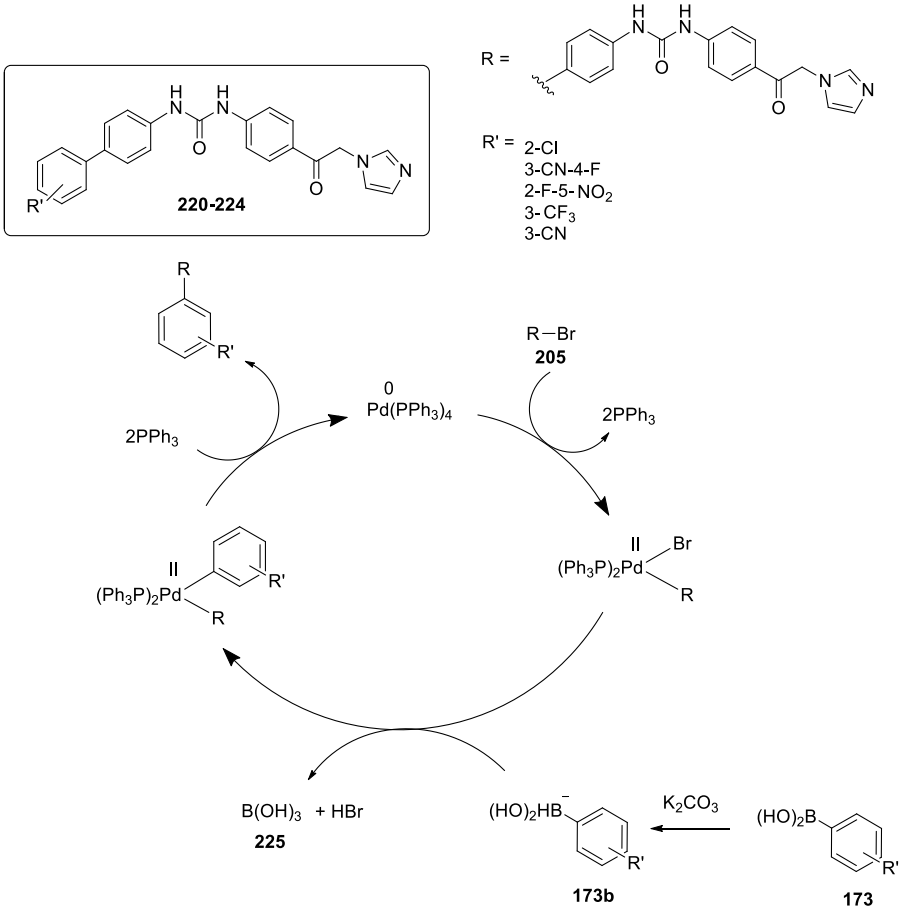
[Εικόνα 6.3.6]. Φάσμα HSQC-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 6.3.7]. Φάσμα HMBC-NMR της ένωσης 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220** σε DMSO-d_6.

*6.4. Προτεινόμενος μηχανισμός εφαρμογής της αντίδρασης Suzuki στην 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρία **205**.*

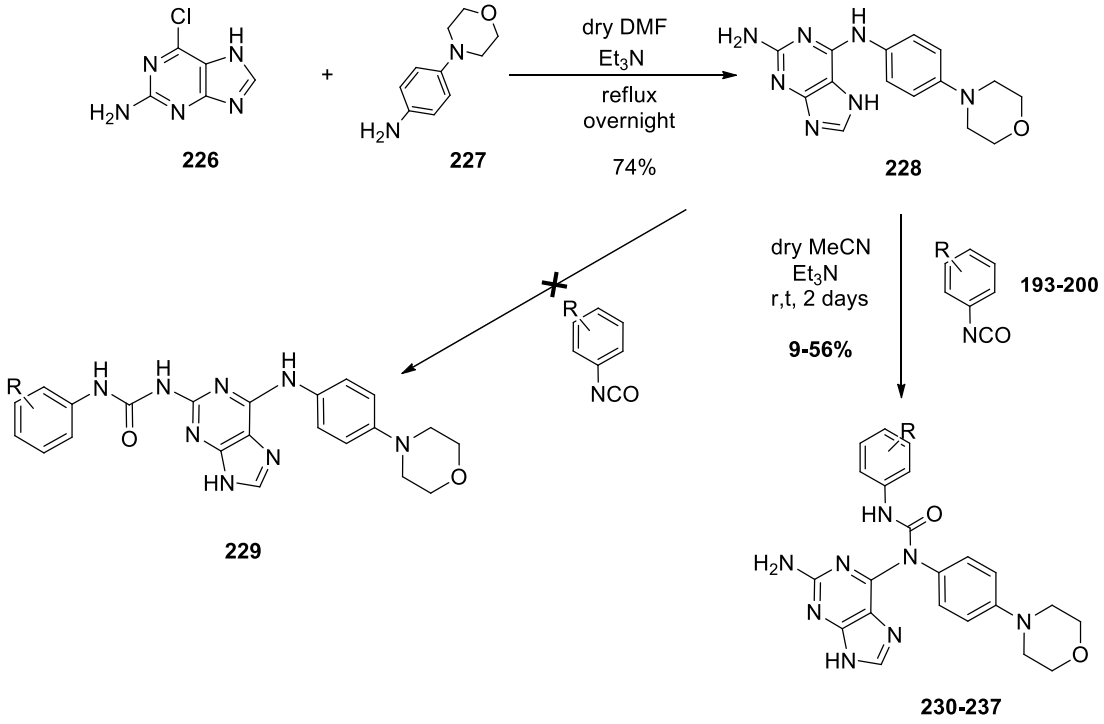
Η αντίδραση Suzuki προχωρά μέσω ενός καταλυτικού κύκλου με χρήση καταλύτη $Pd(PPh_3)_4$, ο οποίος βρίσκεται στην οξειδωτική κατάσταση Pd(0). Για το λόγο αυτό, απαιτείται απουσία οξυγόνου για λόγους αποφυγής απενεργοποίησης του καταλύτη. Παρουσία οξυγόνου, ο καταλύτης οξειδώνεται σε Pd(II) και σχηματίζει μια αδρανή μορφή του, το Pd(II) black. Σύμφωνα με την απεικόνιση του Σχήματος 6.4, το πρώτο βήμα του καταλυτικού κύκλου αφορά την οξειδωτική προσθήκη του αρυλοβρωμιδίου **205** στον καταλύτη, ο οποίος μεταβαίνει σε οξειδωτική κατάσταση 2+. Ταυτόχρονα, απομακρύνονται δυο μόρια PPh_3 ως αποχωρούσες ομάδες, και ακολουθεί η ένταξη της πλευρικής ομάδας R και του ατόμου βρωμίου, όπως περιγράφεται στο Σχήμα 6.4. Ως αποτέλεσμα σχηματίζεται ένα σύστημα 3 κέντρων μεταξύ Pd, R και Br. Στη συνέχεια, ακολουθεί το στάδιο της τρανσμετάλλωσης το οποίο ξεκινά με την ενεργοποίηση του αρυλο βορονικού οξέος **173** μέσω της χρήσης της βάσης K_2CO_3. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται το αντίστοιχο βορικό ανιόν **173b** το οποίο είναι πυρηνόφιλο και εντάσσεται στη σφαίρα ένταξης του μετάλλου. Παράλληλα, παράγεται ορθοβορικό οξύ **225** και υδροβρώμιο. Το τελικό βήμα του καταλυτικού κύκλου είναι η αναγωγική απόσπαση όπου σχηματίζεται ο δεσμός C-C μεταξύ των πλευρικών υποκαταστατών με αποτέλεσμα τη σύνθεση των επιθυμητών αναλόγων διάρυλο ουριών **220-224**. Τελικά, γίνεται η αναγέννηση του καταλύτη, ο οποίος ανάγεται σε οξειδωτική κατάσταση Pd(0) με ταυτόχρονη επανένταξη των δυο αποχωρούσων ομάδων PPh_3.



[Σχήμα 6.4]. Καταλυτικός κύκλος σύνθεσης των τελικών αναλόγων *N,N* δι-άρυλο ουριών **220-224** μέσω αντίδρασης σύζευξης Suzuki.

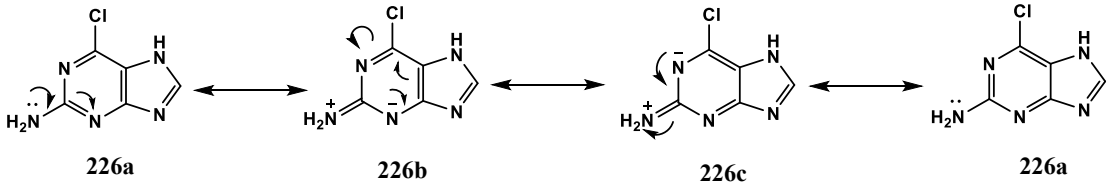
*6.5. Πορεία σύνθεσης νέων παραγώγων N,N,N΄-τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών, με δομικές μονάδες την 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη **33** και την 4-μορφολινοφαινυλο ανιλίνη **34**.*

Με οδηγό τη σύνθεση των *N,N*-διάρυλο-ουριών από την αντίδραση ισοκυανικών εστέρων με κατάλληλα υποκατεστημένες ανιλίνες που αναπτύχθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, επιχειρήθηκε η σύνθεση των *N,N*-διάρυλο ουριών **229** (Σχήμα 6.5.1). Τα παράγωγα αυτά θα φέρουν έναν δακτύλιο γουανίνης (2-αμινοπουρίνης), ο οποίος θα σχηματίζει δεσμό ουρίας μέσω της αμινομάδας σε θέση-2 της πουρίνης, με τους ισοκυανικούς εστέρες **193-200**. Η γουανίνη που επιλέχθηκε για την πορεία αυτή ήταν η 6-χλωρογουανίνη **226** (ή 2-αμινο-6-χλωρο-*1H*-πουρίνη) στην οποία προβλέφθηκε η προσθήκη ενός επιπλέον φαρμακοφόρου δακτυλίου, όπως αυτός της μορφολίνης, μέσω μίας αντίδρασης υποκατάστασης του χλωρίου στο δακτύλιο της γουανίνης.



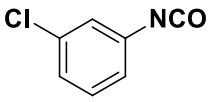
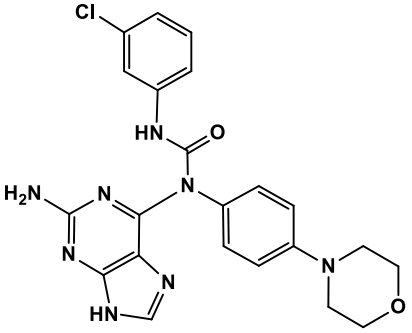
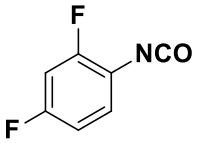
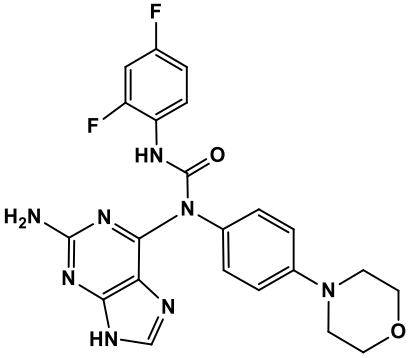
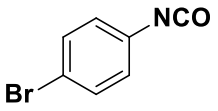
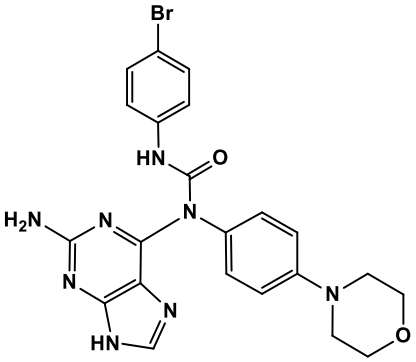
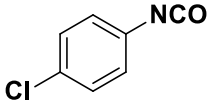
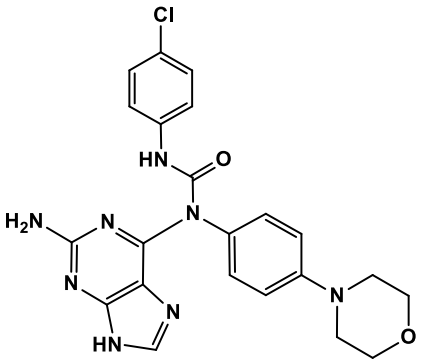
[Σχήμα 6.5.1]. Σύνθεση *N,N,N΄*-τριάρυλο ουριών **230-237** με δομική μονάδα πουρίνης.

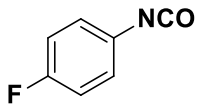
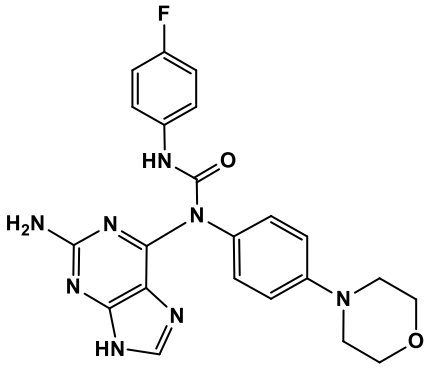
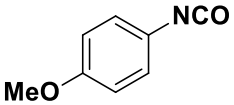
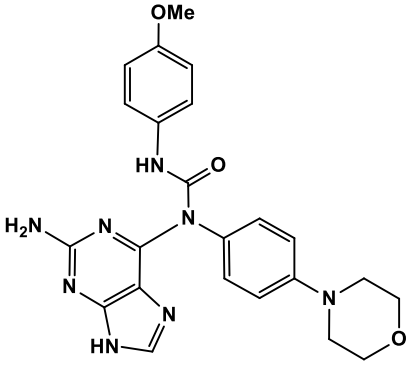
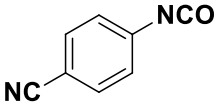
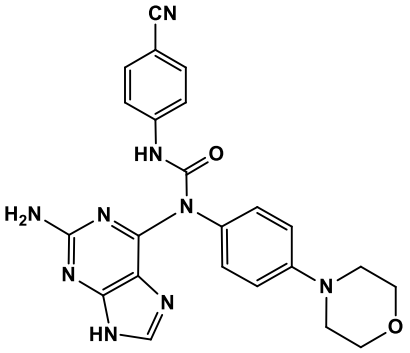
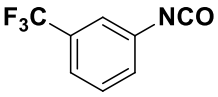
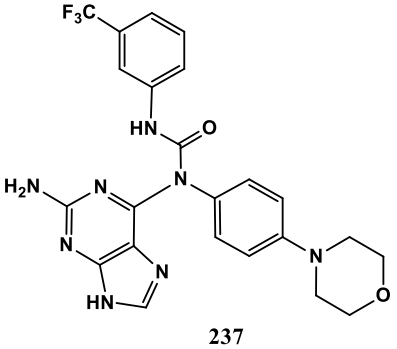
Ακολουθώντας τον αρχικό σχεδιασμο, η πρώτη αντίδραση που πραγματοποιήθηκε ήταν η πυρηνόφιλη υποκατάσταση του ατόμου χλωρίου της 6-χλωρογουανίνης **226** από την 4-μορφολινοανιλίνη **227** σε διαλύτη άνυδρο DMF, παρουσία τριαιθυλαμίνης ως βάση, σύμφωνα με την μέθοδο των Zhang και συνεργατών.[113] Το μείγμα της αντίδρασης θερμάνθηκε υπό αναρροή για 18 ώρες και απομονώθηκε ένα καφέ άμορφο στερεό, το οποίο καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση, με συστήματα διαλυτών διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη, οπότε λαμβάνεται η N^6-(4-μορφολινοφαινυλο)-7*H*-πουρινο-2,6-διαμίνη **228** με απόδοση 74%. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η αντίδραση της ένωσης **228** με 3-χλωροφαινυλοϊσοκυανικό εστέρα **194** σε άνυδρο ακετονιτρίλιο, παρουσία τριαιθυλαμίνης ως βάση. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το οποίο πιστοποιήθηκε με TLC σε σύστημα 20:1 διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, διακρίνεται μια νέα άπολη κηλίδα. Το προϊόν απομονώνεται τελικά μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση, με συστήματα διαλυτών διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη ως μπεζ άμορφο στερεό. Ο φασματοσκοπικός χαρακτηρισμός του τελικού προϊόντος με χρήση ^{1}H-NMR σε διαλύτη DMSO-d_6 αποκάλυψε το σχηματισμό της τρι-υποκατεστημένης άρυλο ουρίας **230** (Σχήμα 6.5.1) και όχι της αρχικά αναμενόμενης διάρυλο ουρίας **229**, γεγονός που σημαίνει ότι ο σχηματισμός της ουρίας δεν πραγματοποιείται στην άμινο-ομάδα της πουρίνης **226**, αλλά συμβαίνει εκλεκτικά μόνο στη δευτεροταγή αμίνη της ένωσης. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει λόγω του απεντοπισμού του ασύζευκτου ζεύγους ηλεκτρονίων της άμινο-ομάδας εντός του δακτυλίου μέσω δομών συντονισμού (Σχήμα 6.5.2), γεγονός που μειώνει τον πυρηνόφιλο χαρακτήρα της. Από την άλλη πλευρά, το πρωτόνιο της δευτεροταγούς αμίνης της ένωσης **228** είναι αρκετά όξινο λόγω της γειτνίασης με τους δύο αρωματικούς δακτυλίους, και απομακρύνεται εύκολα με τη χρήση βάσης, επιτρέποντας στο άτομο του αζώτου να προσβάλει τον άρυλο ισοκυανικό εστέρα, δημιουργώντας δεσμό ουρίας και οδηγώντας τελικά σε τρι-υποκατεστημένες άρυλο ουρίες. Ακολουθώντας την ίδια πειραματική πορεία συντέθηκαν τελικά 8 νέα ανάλογα *N,N,N΄*- τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών **230-237**, σε αποδόσεις 9-56% (Πίνακας 6.5.3).

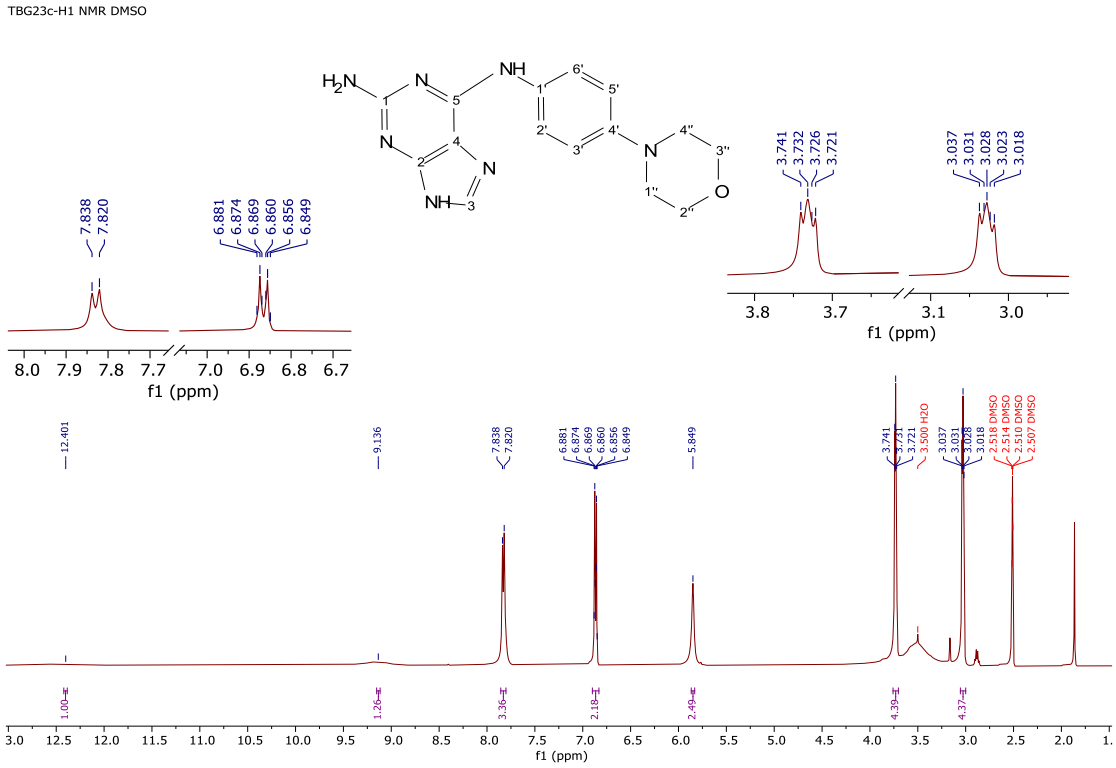


[Σχήμα 6.5.2]. Δομές συντονισμού της 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνης **226a-c**.

Πίνακας 6.5.3. Δομές παραγώγων *N,N,N΄*- τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών **230-237**.

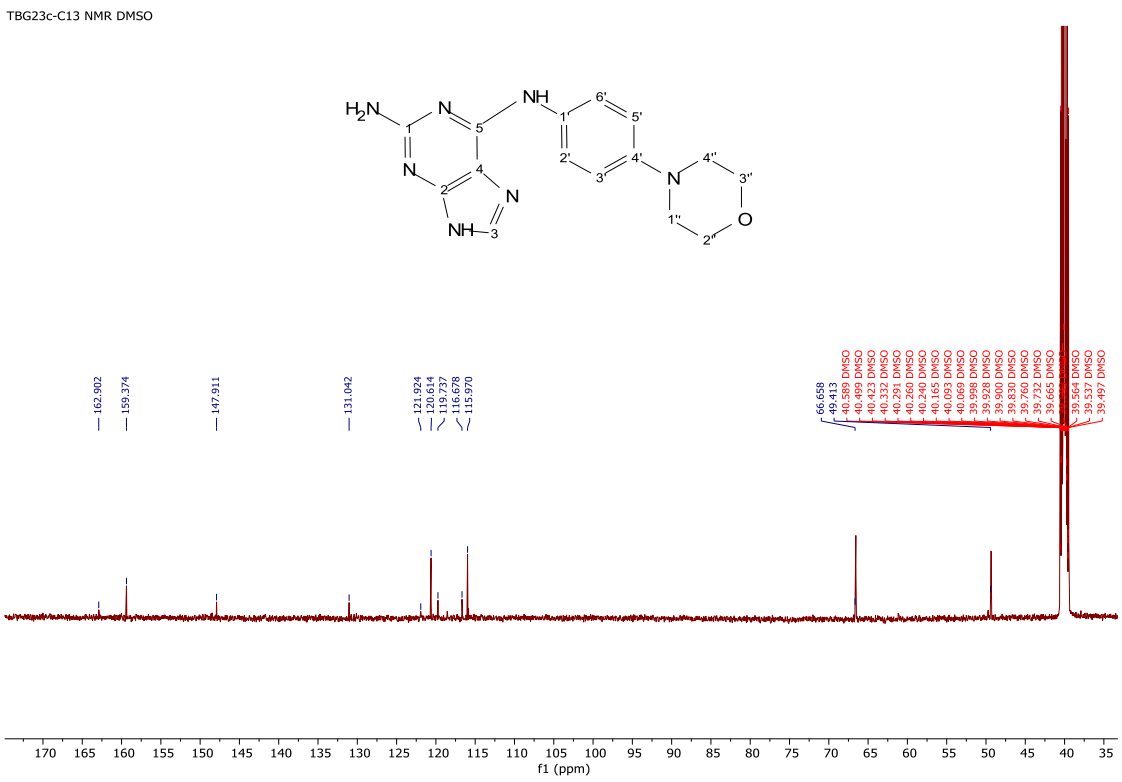
Άρυλο ισοκυανικός εστέρας	**Ανάλογο τριάρυλο ουρίας**	**Απόδοση (%)**
 **194**	 **230**	45
 **198**	 **231**	56
 **196**	 **232**	24
 **193**	 **233**	17

 197	 234	11
 195	 235	14
 199	 236	9
 200	 237	21



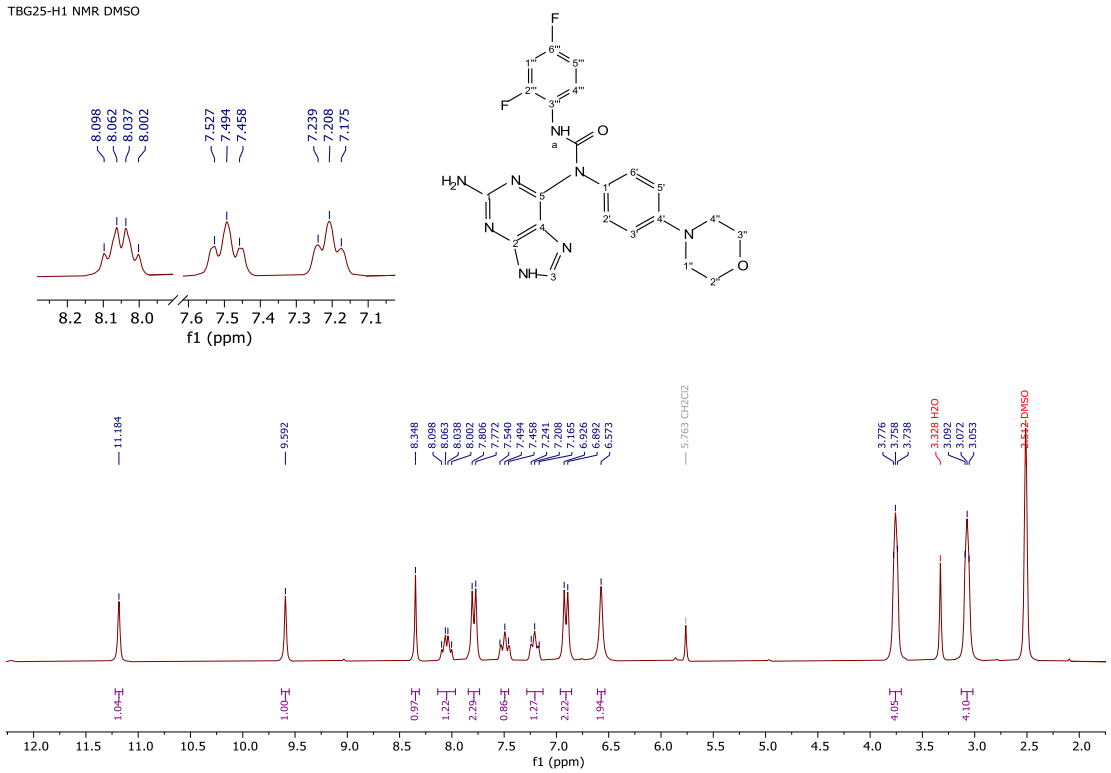
[Εικόνα 6.5.4]. Φάσμα ^{1}H-NMR της N^{6}-(4-μορφολινοφαινυλο)-*7H*-πουρινο-2,6-διαμίνης **229** σε DMSO-d_6.

Στην Εικόνα 6.5.4 απεικονίζεται το φάσμα ^{1}H-NMR της N^{6}-(4-μορφολινοφαινυλο)-*7H*-πουρινο-2,6-διαμίνης **229** σε διαλύτη DMSO-d_6. Αρχικά, στα 12.4 ppm εμφανίζεται μια απλή ευρεία κορυφή με ολοκλήρωμα 1 η οποία αντιστοιχεί στο ιμιδαζολικό NH της πουρίνης. Αντίστοιχα, στα 9.14 ppm εμφανίζεται μια απλή ευρεία κορυφή με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-3 του πουρινικού δακτυλίου. Πρόκειται για το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο μιας και βρίσκεται ανάμεσα από 2 άζωτα. Αξίζει να σημειωθεί πως τα πρωτόνια αυτά εμφανίζονται ως ευρείες κορυφές εξαιτίας του φαινομένου της ταυτομέρειας που εμφανίζει το μόριο, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία.[114] Στην αρωματική περιοχή, διακρίνονται επιπλέον 3 κορυφές. Στα 7.83 ppm παρατηρείται μια πολλαπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 3 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στην δευτεροταγή αμίνη, καθώς και στα πρωτόνια H-3′ και H-5′ του βενζολικού δακτυλίου που είναι συνδεδεμένος με τη μορφολίνη. Ακολουθούν μια διπλη κορυφές στα 7.45 και 6.90 ppm, με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και σταθερά σύζευξης J = 9.4 Hz, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-2′ και H-6′ του βενζολικού δακτυλίου Ακολουθεί μία διπλή ευρεία κορυφή στα 5.85 ppm με ολοκλήρωμα 2, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της εξωκυκλικής αμίνης του πουρινικού δακτυλίου. Τέλος, τα πρωτόνια H-1′′, H-2′′, H-3′′ και H-4′′ αντιστοιχούν στα πρωτόνια του μορφολινικού δακτυλίου και εμφανίζονται ως τριπλές κορυφές στα 3.73 και 3.03 ppm, με ολοκλήρωμα 4 η κάθε μια. Συγκεκριμένα, η τριπλή κορυφή στα 3.73 ppm με ολοκλήρωμα 4 αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-2′′ και H-3′′ της μορφολίνης, τα οποία γειτνιάζουν με το οξυγόνο. Πρόκειται για τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια, λόγω της επαγωγικής δράσης του οξυγόνου. Αντίστοιχα, η τριπλή κορυφή στα 3.03 ppm αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-1′′ και H-4′′.



[Εικόνα 6.5.5]. Φάσμα ^{13}C-NMR της *N*^{6}-(4-μορφολινοφαινυλο)-*7H*-πουρινο-2,6-διαμίνης **229** σε DMSO-*d*$_{6}$.

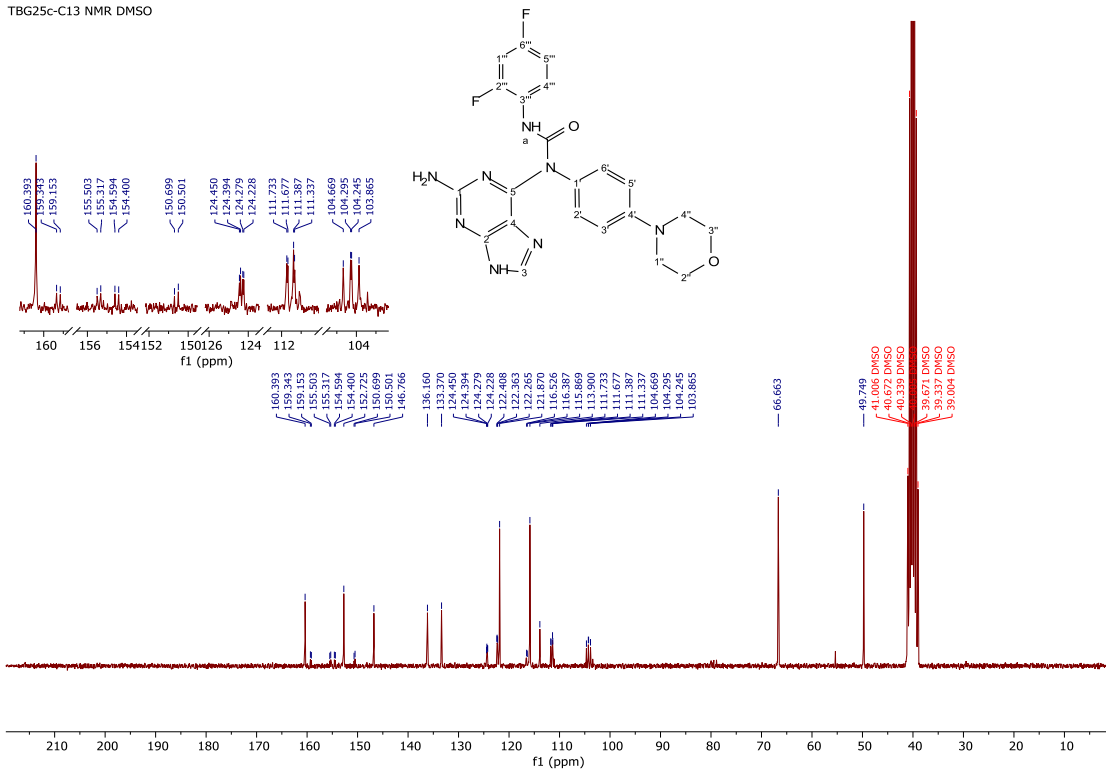
Στο φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης *N*^{6}-(4-μορφολινοφαινυλο)-*7H*-πουρινο-2,6-διαμίνης **229** σε διαλύτη DMSO-*d*$_{6}$ (Εικόνα 6.5.5) διακρίνονται 11 κορυφές λόγω των 11 διαφορετικών ειδών ανθράκων που υπάρχουν στο μόριο. Αρχικά, η κορυφή στα 162.90 ppm ενδεχομένως να αντιστοιχεί στον C1 του πουρινικού δακτυλίου. Πρόκειται για τον πιο αποπροστατευμένο άνθρακα, μιας και συνδέεται απευθείας με 3 πυρήνες αζώτου. Ακολουθεί στα 159.3 ppm αντιστοιχεί στον άνθρακα C3 του ιμιδαζολικού δακτυλίου. Ακολούθως, οι οξείες κορυφές υψηλής έντασης στα 120.6 και 115.9 ppm αντιστοιχούν στους αρωματικούς άνθρακες του δακτυλίου που συνδέεται με τη μορφολίνη. Συγκεκριμένα, οι άνθρακες C2′ και C6′ είναι οι πιο αποπροστατευμένοι, ενώ ακολουθούν οι άνθρακες C3′ και C5′. Τέλος, οι άνθρακες C1′′, C2′′, C3′′ και C4′′ του μορφολινικού δακτυλίου εμφανίζονται στην αλειφατική περιοχή, στα 66.6 και στα 49.3 ppm ως απλές κορυφές, με τους άνθρακες C2′′ και C3′′ να είναι οι πιο αποπροστατευμένοι εξαιτίας της επαγωγικής δράσης του οξυγόνου. Αντίστοιχα, οι άνθρακες C1′′ και C4′′ είναι οι πιο προστατευμένοι άνθρακες, και εμφανίζονται ως απλή κορυφή στα 49.3 ppm.



[Εικόνα 6.5.6]. Φάσμα ^{1}H-NMR της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **231** σε DMSO-d_6.

Ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα ^{1}H-NMR *N,N,N′*-τριάρυλο ουρίας με δομική μονάδα γουανίνης και μορφολίνης είναι αυτό της ένωσης 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο)ουρίας **231** σε διαλύτη DMSO-d_6 (Εικόνα 6.5.6). Αρχικά, διακρίνεται μια απλή κορυφή στα 11.18 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία αντιστοιχεί στο ιμιδαζολικό πρωτόνιο N-H του πουρινικού δακτυλίου. Ακολουθεί μια απλή κορυφή στα 9.52 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία αντιστοιχεί στο αμιδικό πρωτόνιο H-a της ουρίας. Παρακείμενα, στα 8.35 ppm εμφανίζεται μια απλή οξεία κορυφή με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-3 του ιμιδαζολικού δακτυλίου της πουρίνης, το οποίο βρίσκεται ανάμεσα από τα 2 άζωτα. Στην αρωματική περιοχή, εμφανίζεται μια τετραπλή (*q*) κορυφή στα 8.05 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο και σταθερά σύζευξης J = 8.9 Hz, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνιο H-4′′′ του 2,4-διφθοροφαίνυλο δακτυλίου. Ακολουθεί μια διπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, στα 7.79 ppm με σταθερές σύζευξης J = 8.6 Hz, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-3′ και H-5′ του βενζολικού δακτυλίου ο οποίος συνδέεται με τη μορφολίνη. Στη συνέχεια, εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή στα 7.48 ppm με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο, και J = 8.9 Hz, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-1′′′ του 2,4-διφθοροφαίνυλο δακτυλίου. Η σχάσεις οφείλονται στο γεγονός ότι το πρωτόνιο γειτνιάζει με δύο άτομα φθορίου. Επιπλέον, στα 7.22 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 1 πρωτόνιο και J = 8.3 Hz, η οποία αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-5′′′. Σε χαμηλότερα πεδία, στα 6.91 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια και J = 8.6 Hz, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια H-2′ και H-6′ του δακτυλίου που συνδέεται με τη μορφολίνη. Παρατηρείται ότι τα σήματα των τελευταίων πρωτονίων με το αντίστοιχο σήμα των πρωτονίων H-3′ και H-5′ παρουσιάζουν το φαινόμενο στέγης, με ίδιες τιμές σταθεράς σύζευξης, γεγονός που υποδηλώνει την αλληλεπίδρασή τους. Ακολουθεί μια ευρεία κορυφή στα 6.57 ppm με ολοκλήρωμα 2 πρωτόνια, η οποία αντιστοιχεί στα πρωτόνια της άμινο-ομάδας. Τέλος, εμφανίζονται δυο οξεία σήματα στις περιοχές 3.76 και 3.07 ppm με ολοκληρώματα 4 πρωτόνια ως τριπλές κορυφές, τα οποία αντιστοιχούν στα αλειφατικά

πρωτόνια του μορφολινικού δακτυλίου H-1΄΄, H-2΄΄, H-3΄΄ και H-4΄΄. Τα πιο αποπροστατευμένα είναι τα πρωτόνια H-2΄΄ και H-3΄΄, λόγω γειτνίασης με το οξυγόνο το οποίο έλκει επαγωγικά ηλεκτρονιακή πυκνότητα.



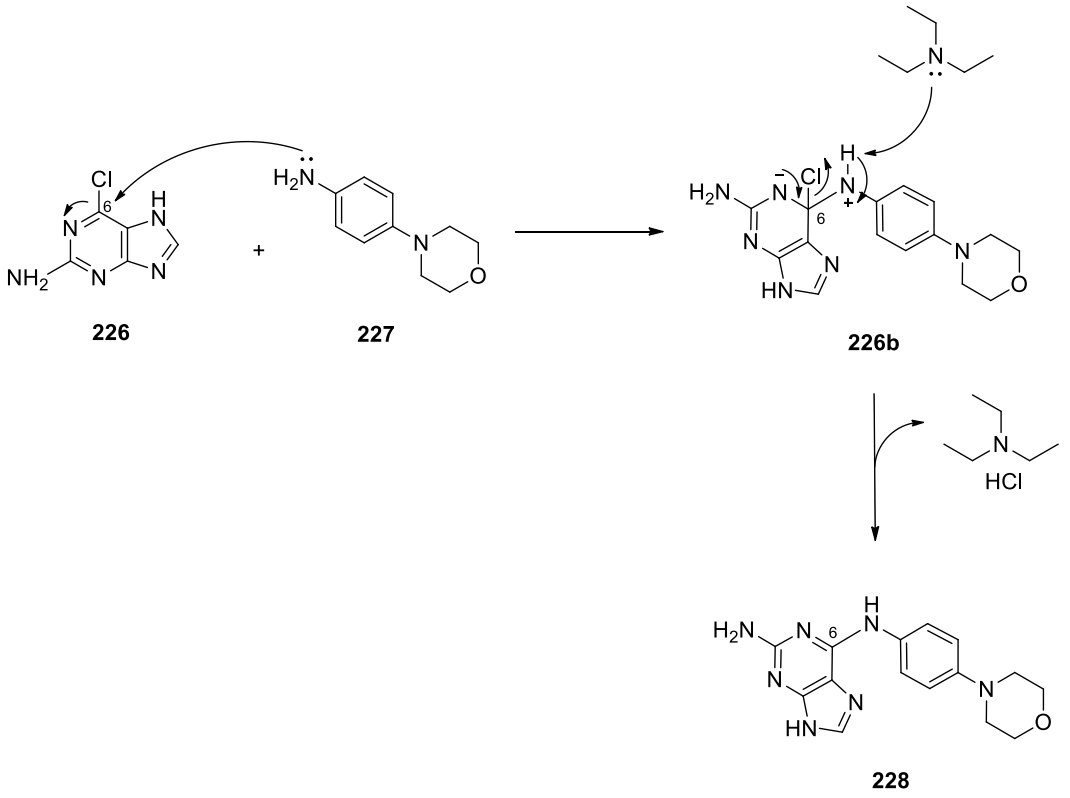
[Εικόνα 6.5.7]. Φάσμα ^{13}C-NMR της 1-(2-αμινο-*9H*-πουρινο-6-υλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **231** σε DMSO-d_6.

Στην Εικόνα 6.5.7 απεικονίζεται το φάσμα άνθρακα ^{13}C που λήφθηκε για την ένωση **231**, σε διαλύτη DMSO-d_6. Αρχικά, εμφανίζεται μια κορυφή στα 160.39 ppm η οποία αντιστοιχεί στον καρβονυλικό άνθρακα της ουρίας. Στα 152.73 ppm εμφανίζεται ο άνθρακας C1. Πρόκειται για τον πιο αποπροστατευμένο άνθρακα, διότι γειτνιάζει άμεσα με τρεις πυρήνες αζώτου. Αντίστοιχα, ο άνθρακας C3 του πουρινικού δακτυλίου εμφανίζεται στα 136.16 ppm. Αξίζει να σημειωθεί πως χαρακτηριστική είναι η ύπαρξη δυο ατόμων φθορίου στην ένωση **231** τα οποία είναι σε άμεση σύνδεση με τους άνθρακες C2΄΄΄ και C6΄΄΄, οι οποίοι εμφανίζονται στο φάσμα ^{13}C ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή με σταθερά σύζευξης πάνω από 200 Hz. Ο πιο αποπροστατευμένος άνθρακας του βενζολικού δακτυλίου με τα φθόρια είναι ο C2΄΄΄ ο οποίος εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 159.34, 159.15, 155.50 και 155.32 ppm με σταθερές σύζευξης J = 241.1 και 11.8 Hz. Η σταθερά σύζευξης J = 241.1 Hz αποδίδεται στο γεγονός ότι ο άνθρακας απέχει ένα δεσμό από το άτομο του φθορίου, ενώ η τιμή J = 11.8 Hz είναι αποτέλεσμα σχάσης του άνθρακα C2΄΄΄ με το άτομο φθορίου σε *meta* θέση. Αντίστοιχα, ο άνθρακας C6΄΄΄ εμφανίζεται ως διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 154.59, 154.40, 150.70 και 150.50 ppm με σταθερές σύζευξης J = 245.0 και 12.2 Hz. Ο καρβονυλικός

άνθρακας της ουρίας εμφανίζεται ως μια απλή κορυφή στα 152.73 ppm. Οι δύο υψηλής έντασης κορυφές στα 121.87 και 115.87 ppm αντιστοιχούν στους άνθρακες C2΄, C3΄, C5΄ και C6΄ του βενζολικού δακτυλίου που συνδέεται με τον μορφολινικό δακτύλιο. Οι πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες είναι οι C2΄ και C6΄ στα 121.87 ppm και έπειτα εμφανίζονται οι άνθρακες C3΄, C5΄ στα 115.87 ppm. Ακόμη, διακρίνεται μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 122.40, 124.36, 122.30 και 122.21 ppm με σταθερές σύζευξης J = 9.2 και 3.0 Hz η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα C5΄΄΄. Κλείνοντας με τον δακτύλιο που φέρει τα άτομα του φθορίου, εντοπίζεται μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 124.45, 124.40, 124.28 και 124.23 ppm με J = 10.6 και 3.4 Hz η οποία αντιστοιχεί στον άνθρακα C4΄΄΄ του 2,4-διφθοροφαινυλο δακτυλίου, καθώς εμφανίζει χαρακτηριστικές τιμές σταθερών σύζευξης μεταξύ ατόμων άνθρακα και φθορίου σε *meta* θέσεις. Ακολούθως, ο άνθρακας C3΄΄΄ εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 111.73, 111.67, 111.39 και 111.34 ppm με σταθερές σύζευξης J = 21.6 και 3.3 Hz. Ο άνθρακας C1΄΄΄ εμφανίζεται ως μια διπλή της διπλής (*dd*) κορυφή στα 104.70, 104.30, 104.24 και 103.87 ppm με σταθερές σύζευξης J = 26.9 και 23.7 Hz. Τέλος, οι άνθρακες C1΄΄, C2΄΄, C3΄΄ και C4΄΄ του μορφολινικού δακτυλίου εμφανίζονται στην αλειφατική περιοχή, στα 66.66 και στα 49.75 ppm ως απλές κορυφές, με τους άνθρακες C2΄΄ και C3΄΄ να είναι οι πιο αποπροστατευμένοι εξαιτίας της επαγωγικής δράσης του οξυγόνου. Αντίστοιχα, οι άνθρακες C1΄΄ και C4΄΄ είναι οι πιο προστατευμένοι άνθρακες, και εμφανίζονται ως απλή κορυφή στα 49.75 ppm.

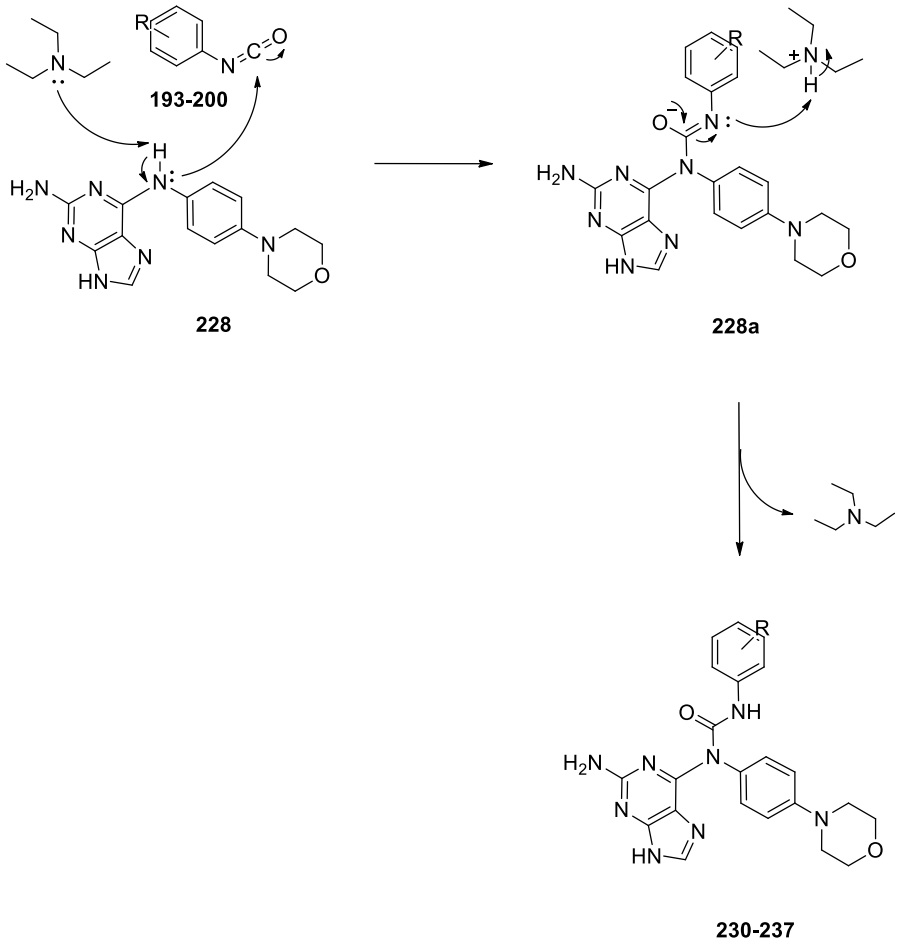
*6.6. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για τη σύνθεση νέων παραγώγων N,N,N΄-τριαρυλο υποκατεστημένων ουριών **230-237**.*

Η πρώτη αντίδραση σύνθεσης των νέων αναλόγων -τρι-υποκατεστημένων ουριών αφορά μια κλασική πυρηνόφιλη αρωματική υποκατάσταση στην 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη **226** από την 4-μορφολινοανιλίνη **227**, παρουσία τριαιθυλαμίνης ως βάση (Σχήμα 6.6.1). Το ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων της αμίνης προσβάλλει τον C-6 με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός ενδιάμεσου παραγώγου **238**. Η αποκατάσταση της αρωματικότητας λαμβάνει χώρα μετά την αποβολή του χλωρίου ως αποχωρούσα ομάδα και την αποπρωτονίωση της. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει η τελική διαμίνη **228**, ενώ ταυτόχρονα ανακτάται η υδροχλωρική τριαθυλαμίνη.



[Σχήμα 6.6.1]. Προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης πυρηνόφιλης αρωματικής υποκατάστασης μεταξύ της 2-αμινο-6-χλωρο πουρίνης **226** και της 4-μορφολινοφαινυλο ανιλίνης **227**, παρουσία τριαιθυλαμίνης.

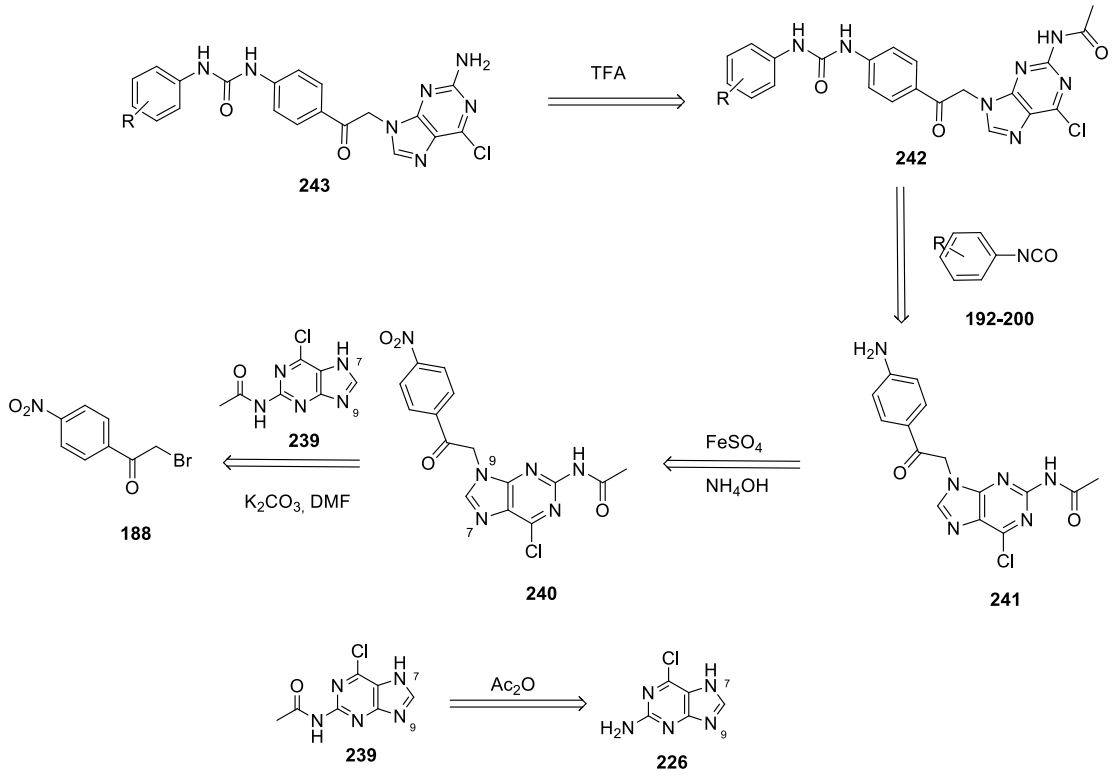
Σύμφωνα με τον προτεινόμενο μηχανισμό για τον τελικό σχηματισμό του δεσμού της ουρίας (Σχήμα 6.6.2), σε ένα πρώτο βήμα γίνεται η πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης **228** πάνω στους ηλεκτρονιόφιλους καρβονυλικούς άνθρακες των άρυλο υποκατεστημένων ισοκυανικών εστέρων **37-45** παρουσία βάσης τριαιθυλαμίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας ενδιάμεσης ιμίνης **228a**, όπου το αρνητικό φορτίο εντοπίζεται στο καρβονυλικό οξυγόνο. Τελικά, προκύπτει ο δεσμός της ουρίας μέσω απόσπασης ενός πρωτονίου από ένα μόριο ανηγμένης τριαιθυλαμίνης και ταυτόχρονο σχηματισμό του καρβονυλικού δεσμού μεταξύ του κεντρικού άνθρακα και του οξυγόνου. Τελικά, ανακτάται η τριαιθυλαμίνη και προκύπτουν τα νέα ανάλογα τρι-υποκατεστημένων ουριών **230-237**.



[Σχήμα 6.6.2]. Προτεινόμενος μηχανισμός σύνθεσης των νέων αναλόγων *N,N,N΄*-τριάρυλο ουριών **230-237**, μέσα από την αντίδραση της διαμίνης **228** με διάφορους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **193-200**.

*6.7. Προσπάθεια σύνθεσης νέων παραγώγων N,N΄-διάρυλο ουριών **243** με υποκαταστάτη το δακτύλιο της γουανίνης **226**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188**.*

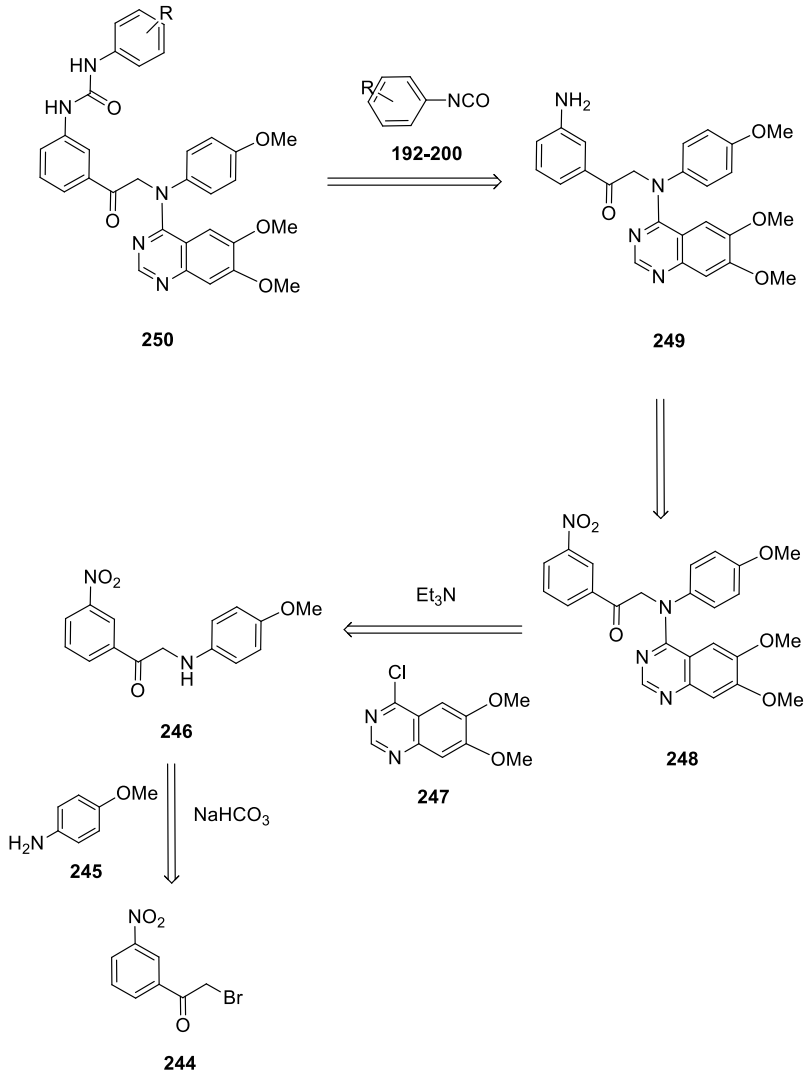
Πριν την σύνθεση των νέων *N,N,N'*-τριάρυλο-ουριών που αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, έγιναν διάφορες απόπειρες σύνθεσης νέων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών **243**, αντίστοιχων των παραγώγων **201-208** της πρώτης ενότητας, όπου η δομική ομάδα του ιμιδαζολίου θα έχει αντικατασταθεί από τη δομική ομάδα της γουανίνης. Ακολουθώντας τη ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήματος 6.7.1 η διάρυλο-ουρία **243** θα προέλθει από το αντίστοιχο ακετυλιωμένο παράγωγο **242**. Το τελευταίο θα προκύψει από αντίδραση της ανιλίνης **241** με τους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **192-200**, ενώ η ανιλίνη **241** θα προέλθει από την αντίδραση αναγωγής της νίτρο-ένωσης **240**, ακολουθώντας τις μεθόδους της ενότητας 6.1. Η νίτρο-ένωση **240** αναμένεται να παραχθεί από την αντίδραση υποκατάστασης μεταξύ του παραγώγου γουανίνης **226** και της 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **188**. Με δεδομένο ότι το παράγωγο της γουανίνης έχει πολλά δραστικά κέντρα, κρίθηκε απαραίτητο η συνθετική πορεία να ξεκινήσει με την προστασία της ελεύθερης άμινο-ομάδας της 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνης **226** με σκοπό τον περιορισμό της δραστικότητας και την εκλεκτική υποκατάσταση στο άζωτο *N-9*. Αυτό επιτεύχθηκε με τη σχεδόν ποσοτική ακετυλίωση της άμινο-ομάδας της ένωσης **226** προς σχηματισμό της ένωσης **239**, σε απόδοση 94%, όπως προτάθηκε από τους Zou και Robins.[115] Ωστόσο, η αντίδραση με την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **188** δεν προχώρησε και η ενδιάμεση νίτρο-ένωση **240** απομονώθηκε μόνο σε ίχνη.



[Σχήμα 6.7]. Ρετροσυνθετική πορεία νέων αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών **243** με βάση το δακτύλιο της γουανίνης.

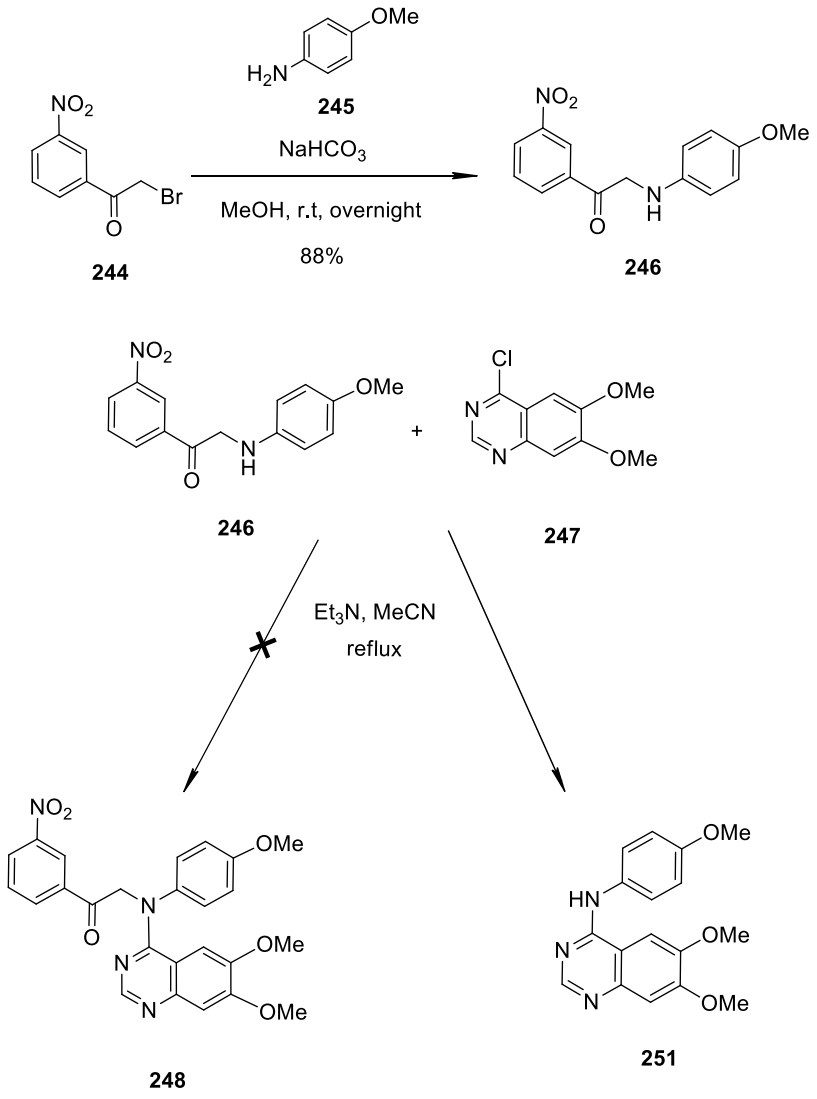
*6.8. Προσπάθεια σύνθεσης νέων παραγώγων N,N΄-διάρυλο ουριών **250**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη **244** και την p-μεθόξυ ανιλίνη **245**, με N-υποκατάσταση κιναζολίνης **247**.*

Σε μία άλλη προσέγγιση έγιναν προσπάθειες σύνθεσης νέων *N,N*-διάρυλο υποκατεστημένων ουριών με δομική ομάδα μία κιναζολίνη. Με βάση τη ρετροσυνθετική ανάλυση του Σχήματος 6.8.1, η τελική διάρυλο-ουρία **250** θα προέλθει από την αντίδραση της ανιλίνης **249** με τους αντίστοιχους άρυλο ισοκυανικούς εστέρες **192-200**, ενώ η ανιλίνη **249** θα προέλθει με τη σειρά της από την αντίδραση αναγωγής της νίτρο-ένωσης **248**, ακολουθώντας τις μεθόδους της ενότητας 6.1. Η νίτρο-ένωση **248** αναμένεται να παραχθεί από την αντίδραση υποκατάστασης μεταξύ της πρόδρομης ένωσης **246** με την 3,4-διμεθοξυ-κιναζολίνη **247**. Η τελική σύνθεση της πρόδρομης ένωσης **246** έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά[116] και είναι εφικτό να λάβει χώρα ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνης **244** και την *para*-μεθόξυ ανιλίνη **245**.



[Σχήμα 6.8.1]. Ρετροσυνθετική πορεία νέων αναλόγων *N,N΄*-διάρυλο-ουριών **250** με βάση το δακτύλιο της κιναζολίνης.

Χρησιμοποιώντας ως αρχικές ενώσεις τη 2-βρωμο-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **244** και την *p*-μεθοξυανιλίνη **245** και σύμφωνα με την πορεία Congiu,[116] συντέθηκε επιτυχώς η 2-((4-μεθοξυφαινυλο)αμινο)-1-(3-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-όνη **246** (Σχήμα 6.8.1) ως πορτοκαλί-κόκκινο στερεό σε εξαιρετική απόδοση. Ωστόσο, η αντίδραση του παραγώγου **246** με την 6,7-διμεθοξυ-4-χλωροκιναζολίνη **247**, παρουσία Et_3N ως βάσης δεν οδήγησε στο επιθυμητό παράγωγο **248** αλλά προέκυψε η 6,7-διμεθοξυ-*N*-(4-μεθοξυφαινυλο)κιναζολινο-4-αμίνη **251** ως προϊόν απόσπασης (Σχήμα 6.8.2).



[Σχήμα 6.8.2]. Προσπάθεια σύνθεσης νέων *N,N΄*-διάρυλο ουριών με βάση τη δομική ομάδα της κιναζολίνης.

6.9. Θεωρητικές μελέτες μοριακής πρόσδεσης (docking) των νέων αναλόγων N,N΄-διάρυλο-ουριών με δομική μονάδα 1H-ιμιδαζολίου και N,N,N΄-τριάρυλο-ουριών με δομική μονάδα γουανίνης στον υποδοχέα P_2Y_1.

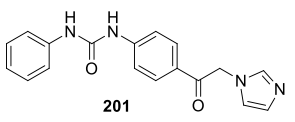
Με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής βιολογικής δραστικότητας των νέων αναλόγων δι- και τρι-άρυλο υποκατεστημένων ουριών, πριν από κάθε προσπάθεια σύνθεσης διενεργήθηκαν προκαταρκτικές μελέτες μοριακής πρόσδεσης (docking) χρησιμοποιώντας ως βιολογικό στόχο τον υποδοχέα P_2Y_1. Οι μελέτες αυτές πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού AutoDock 1.5.7. Σε αυτό το πλαίσιο, η κρυσταλλική δομή του P_2Y_1 ανακτήθηκε από την Protein Data Bank ως σύμπλοκο με τον αναστολέα BPTU (PDB code: 4XNV), ο οποίος περιέχει ως δομική ομάδα μία διάρυλο-ουρία και αποτελεί γνωστό ανταγωνιστή του συγκεκριμένου υποδοχέα. Η πρωτεΐνη υποβλήθηκε στις κατάλληλες τροποποιήσεις με το λογισμικό ChimeraX 1.11[118] όπου έγινε απομάκρυνση του αναστολέα BPTU, των σταθεροποιητικών μετάλλων και των μορίων νερού. Ακολούθησε προσθήκη πολικών υδρογόνων και εύρεση της ελάχιστης ενέργειας με τη χρήση του πακέτου Amper.[119-120] Οι υποκαταστάτες σχεδιάστηκαν με το πρόγραμμα ChemOffice, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ελαχιστοποίηση της ενέργειάς τους με τη χρήση του προγράμματος ημι-εμπειρικής φύσης MM2 force field.

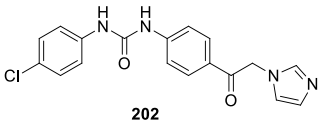
Ακολούθησε η προσθήκη Kollman charges στη πρωτεΐνη, AD4 type assignment και Gasteiger charges στους υποκαταστάτες. Για τη δημιουργία του grid box, οι διαστάσεις που χρησιμοποιήθηκαν για όλους τους υποκαταστάτες είναι οι εξής: number of grid points 40 × 40 × 40 με spacing 0.375 Å. Ως θέση δέσμευσης των υποκαταστατών στον υποδοχέα P_2Y_1 ορίζεται η αλλοστερική θέση δέσμευσης του BPTU η οποία προσδιορίστηκε με τη βοήθεια του λογισμικού ChimeraX 1.11 ως εξής: : 4XNV (P_2Y_1) :[121] X = -16.63, Y = 28.0, Z = 6.3. Για το docking χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος Lamarckian genetic algorithm (LGA) με τις ακόλουθες παραμέτρους: μέγιστος αριθμός 25,000,000 energy evaluations, initial population 150, μέγιστος αριθμός 27,000 generations και 100 independent docking runs. Οι υπόλοιπες παράμετροι του αρχείου .dpf διατηρήθηκαν στις προεπιλεγμένες (default) τιμές. Ως αποτέλεσμα, εξήχθησαν οι σχετικές ενέργειες πρόσδεσης των νέων ενώσεων σε kcal/mol πάνω στον υποδοχέα P_2Y_1, και συγκρίθηκαν άμεσα με την ενέργεια πρόσδεσης του αναστολέα BPTU στην ίδια θέση δέσμευσης.

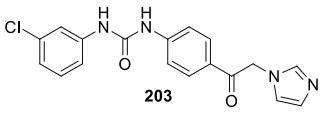
Βρέθηκε ότι όλες οι ενώσεις συνδέονται ισχυρά στην αλλοστερική θέση δέσμευσης του υποδοχέα P_2Y_1. Μάλιστα, οι περισσότερες ενώσεις προσδένονται ισχυρότερα στην αλλοστερική θέση σε σύγκριση με τον γνωστό αναστολέα BPTU, ενώ οι ενώσεις **208**, **221**, **230**, **232** και **233** προσδένονται πιο ισχυρά από όλες τις υπόλοιπες. Στον Πίνακα 6.9.1 φαίνονται τα ποσοτικά αποτελέσματα πρόσδεσης εκφρασμένα σε kcal/mol των νέων ουριών **201-208**, **220-224** και **230-237** στην αλλοστερική θέση του υποδοχέα P_2Y_1. Ακολουθούν οι τρισδιάστατες αλληλεπιδράσεις των υποκαταστατών **201-208**, **220-224** και **230-237** (Σχήμα 6.9.2) με τα κατάλοιπα που εμπλέκονται στο αλλοστερικό κέντρο του υποδοχέα P_2Y_1.[122]

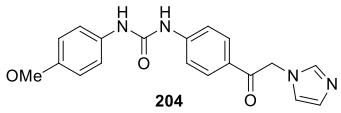
Πίνακας 6.9.1. Ποσοτικά αποτελέσματα πρόσδεσης των ουριών **201-208**, **220-224** και **230-237** στην αλλοστερική θέση του υποδοχέα P_2Y_1

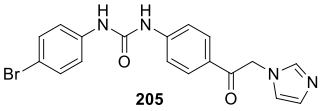
Ενώσεις	Docking score (kcal/mol)	Ενώσεις	Docking score (kcal/mol)
BPTU 37	-5.91	**222**	-6.94
201	-6.86	**223**	-5.67
202	-5.89	**224**	-6.36
203	-5.69	**230**	-7.39
204	-5.28	**231**	-6.82
205	-5.87	**232**	**-7.66**
206	-5.74	**233**	-7.49
207	-5.85	**234**	-5.98
208	-7.33	**235**	-6.34
220	-6.47	**236**	-6.90
221	-7.15	**237**	-6.35

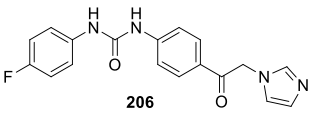


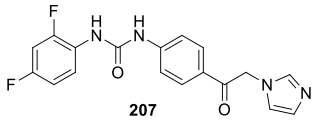


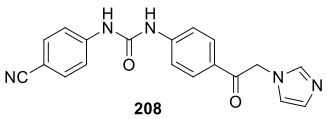


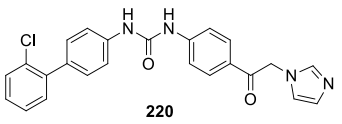


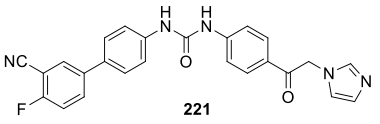


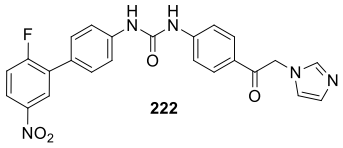


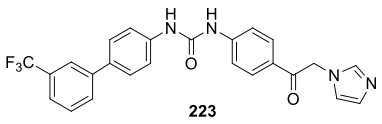


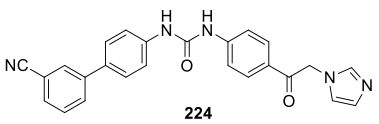


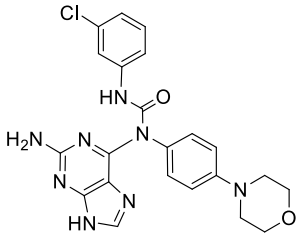




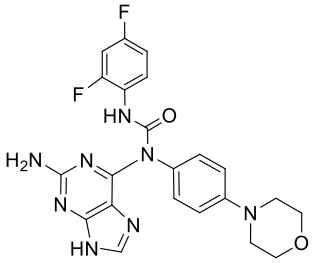




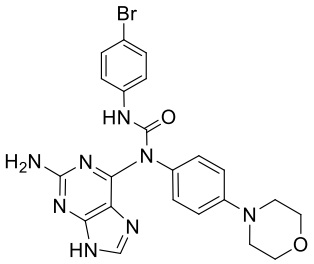




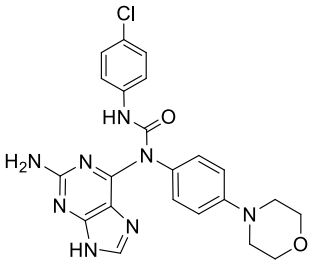
230



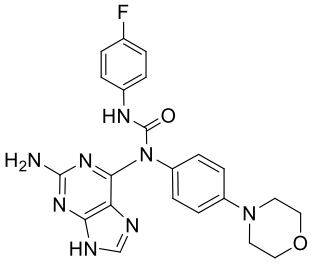
231



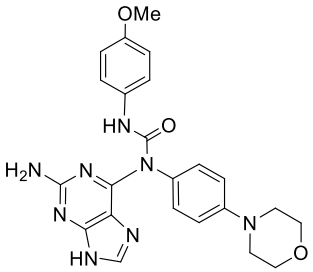
232



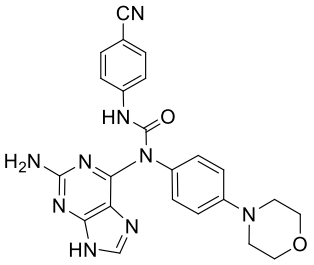
233



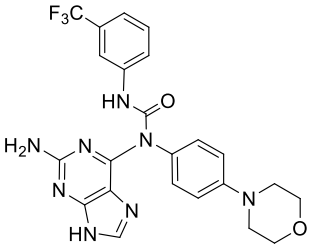
234



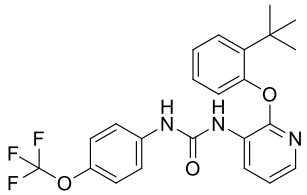
235



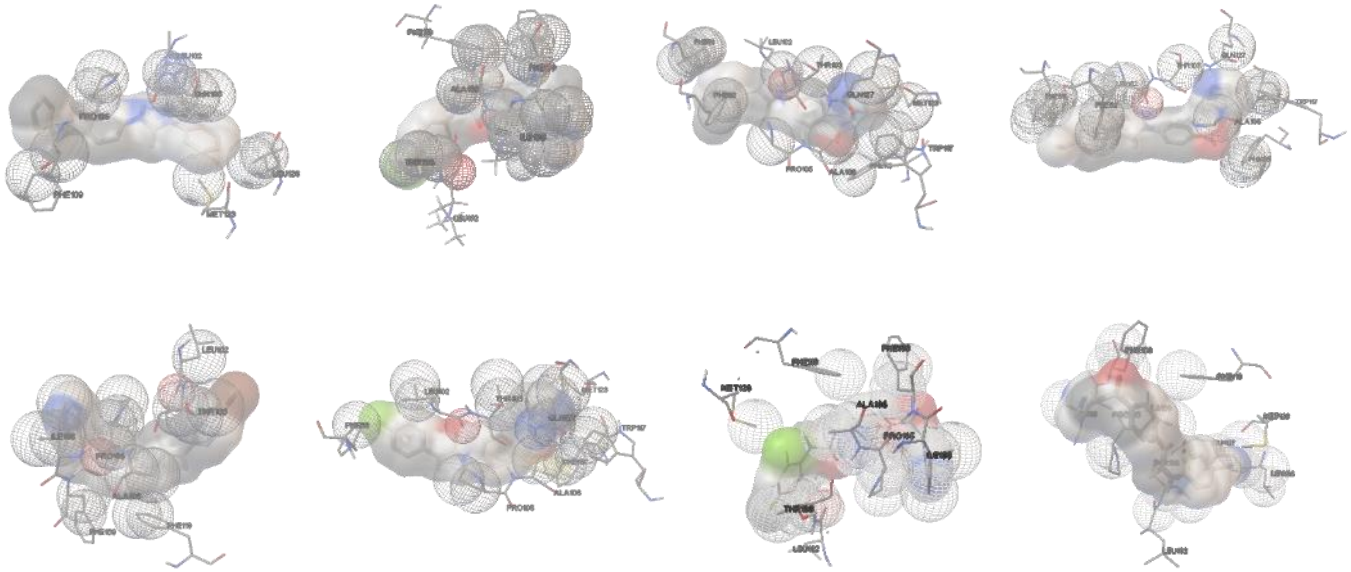
236

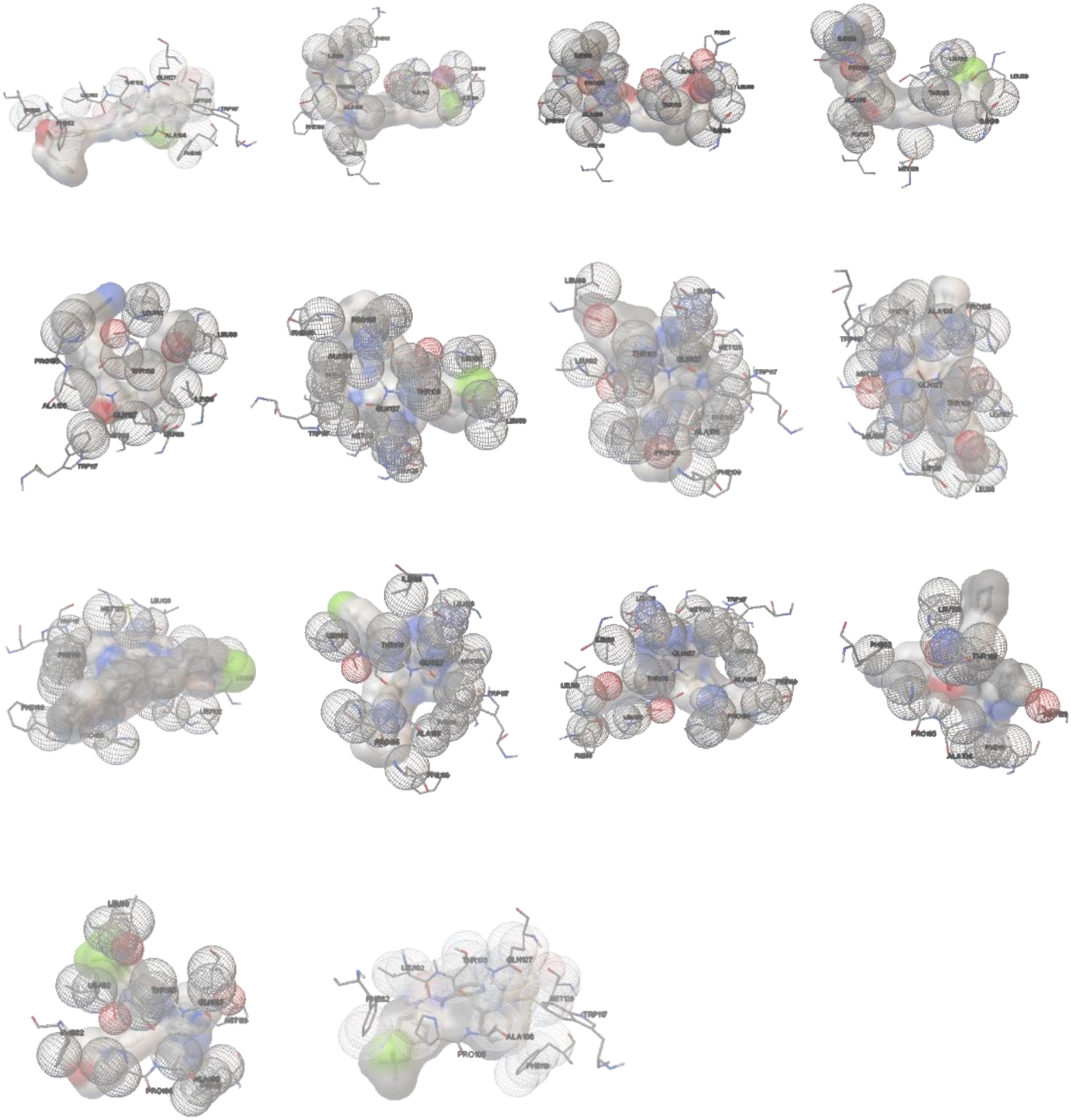


237



BPTU 37



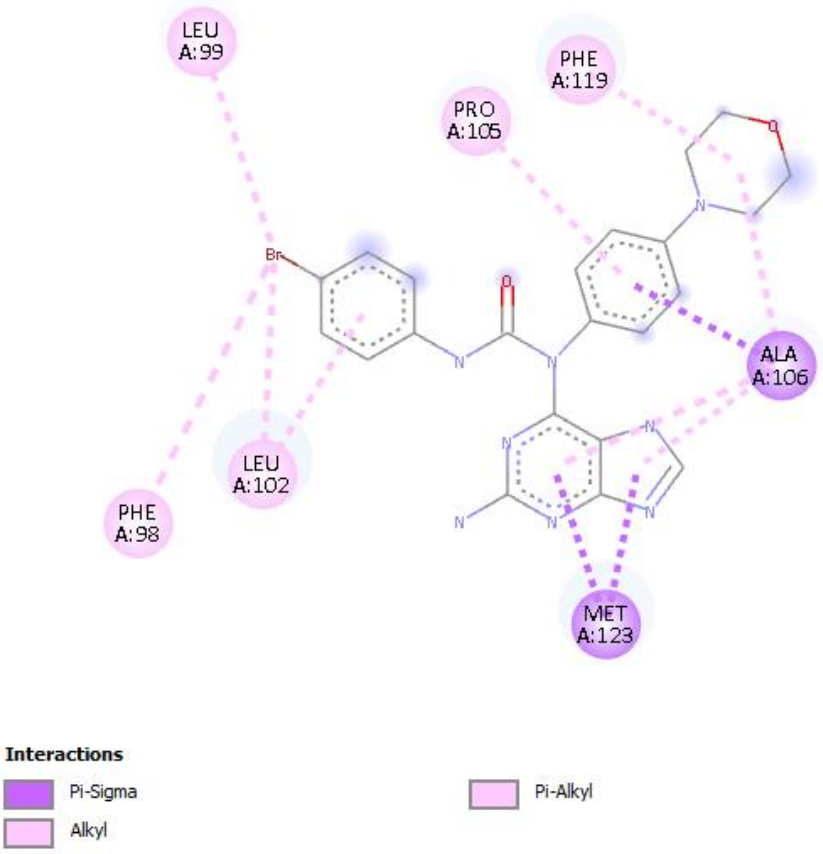


[Εικόνα 6.9.2]. Τρισδιάστατες αλληλεπιδράσεις των νέων ενώσεων με τα αμινοξέα του αλλοστερικού κέντρου υποδοχέα P_2Y_1.

Πίνακας 6.9.3. Αλληλεπιδράσεις των υποκαταστατών **201-208**, **220-224** και **230-237** με τον υποδοχέα P_2Y_1.

Ένωση	**Δεσμός Υδρογόνου**	**π αλληλεπιδράσεις**
BPTU 37	Leu102	Phe62, Phe66, Ala106, Phe119
201	Leu102	Ile108, Pro105, Ala106, Met123, Thr103, Leu126
202	Met123, Thr103	Phe66, Phe62, Ala106, Phe119
203	Leu102, Met123, Thr103	Phe66, Phe62, Ala106, Pro105
204	Leu102, Met123, Thr103	Phe66, Phe62, Ala106, Pro105
205	Met123	Thr103, Leu126, Ile130, Ala106, Phe119, Pro105, Phe62, Phe66
206	Leu102	Ile108, Pro105, Ala106, Thr103
207	Leu102, Pro105	Ile108, Ala106, Thr103, Leu126
208	Leu102	Ile108, Pro105, Ala106, Thr103
220	Leu102	Phe66, Thr103, Phe119, Ala106, Met123
221	Leu99	Thr103, Ala106, Pro105, Ile108
222	Ala106, Pro105	Ile108, Pro105, Ala106, Ile130, Thr103
223	Phe119, Pro105	Ile108, Ala106, Met123, Thr103, Ile130, Leu102
224	Phe98	Pro105, Ala106, Phe119, Thr103, Leu126, Met123, Leu102, Leu99
230	Met123, Pro105	Pro105, Ala106, Phe119, Leu102, Phe98, Leu99
231	Met123, Pro105	Pro105, Ala106, Phe119, Met123, Leu102
232		Leu99, Phe98, Leu102, Met12, Ala106, Pro105, Phe119
233	Met123	Phe119, Ala106, Leu102, Leu99, Phe109, Pro105
234		Pro105, Phe119, Ala106, Met123, Leu102
235	Met123	Phe119, Ala106, Met123, Pro105, Leu99, Phe98, Leu102
236	Met123, Ala106	Met123, Phe119, Ala106, Pro105, Ala102
237	Met123, Leu99	Phe119, Met123, Ala106, Leu102, Pro105, Phe62, Leu99, Phe98

Όπως φαίνεται στο Πίνακας 6.9.3., όλες οι νέες ενώσεις προσδένονται ισχυρά στο αλλοστερικό κέντρο του υποδοχέα P_2Y_1, μέσα από δεσμούς υδρογόνου και διάφορες *π* αλληλεπιδράσεις, μεταξύ άλλων *π-π* στοίβαξης, NH-*π* αλληλεπιδράσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ αλογόνων και υδρογόνου στις αντίστοιχες περιπτώσεις που οι ενώσεις φέρουν υποκαταστάτες χλωρίου, φθορίου και βρωμίου. Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται πως τα εμπλεκόμενα αμινοξέα που συμμετέχουν στην δέσμευση των ενώσεων στο αλλοστερικό κέντρο του υποδοχέα είναι τα εξής: Λευκίνη (Leu) 102, Φαινυλαλανίνη (Phe) 62, Phe66, Αλανίνη (Ala) 106, Phe119, Ισολευκίνη (Ile) 108, Προλίνη (Pro) 105, Μεθειονίνη (Met) 123, Θρεονίνη (Thr) 103, Leu126, Ile130, Leu99, Phe98, Phe109 και Ala102. Αντίστοιχες αλληλεπιδράσεις φαίνεται να εμφανίζονται και κατά τη σύνδεση του γνωστού υποδοχέα του P_2Y_1, τον BPTU **37**, όπου παρατηρούνται αλληλεπιδράσεις δεσμών υδρογόνου με το κατάλοιπο Leu102, καθώς και π-π αλληλεπιδράσεις με τα κατάλοιπα Phe62, Phe66, Ala106, Phe119. Τέλος, από τις παραπάνω μελέτες εξάγεται το συμπέρασμα ότι η ένωση **232** συνδέεται ισχυρότερα στον υποδοχέα σε σχέση με τις υπόλοιπες ενώσεις. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον πίνακα 6.9.3, η ένωση **232** συνδέεται στον υποδοχέα μέσω π-αλκυλο αλληλεπιδράσεων με τα κατάλοιπα Leu99, Phe98, Leu102, Pro105, Phe119 καθώς και με π-σίγμα αλληλεπιδράσεις με τα κατάλοιπα Met12, Ala106 (Εικόνα 6.9.4). Αξιοσημείωτη είναι η απουσία αλληλεπιδράσεων μέσω δεσμών υδρογόνου. Στην Εικόνα 6.9.4, αναπαρίστανται οι δισδιάστατες αλληλεπιδράσεις της ένωσης **232** με τα κατάλοιπα του αλλοστερικού κέντρου του υποδοχέα P_2Y_1. Μελλοντικός σκοπός της έρευνας αποτελεί η διενέργεια περαιτέρω βιολογικών μελετών, με σκοπό τη διερεύνηση της δραστικότητας των παραπάνω ενώσεων, με πιθανή αντιθρομβωτική δράση.



[Εικόνα 6.9.4]. Δισδιάστατο διάγραμμα αλληλεπιδράσεων της ένωσης **232** με τα κατάλοιπα του αλλοστερικού κέντρου του υποδοχέα P_2Y_1.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Όλες οι νέες ενώσεις χαρακτηρίστηκαν μεφασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Τα φάσματα ^{1}H NMR και ^{13}C NMR λήφθηκαν σε δευτεριωμένο διαλύτη διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO-d_6) σε όργανο Brüker Avance 250 και AVANCE 500NEO, που ανήκουν στο Δίκτυο Οριζοντίων Εργαστηριακών Μονάδων και Κέντρων του Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Οι χημικές μετατοπίσεις αναφέρονται σε ppm με κορυφές αναφοράς του διμεθυλοσουλφοξειδίου, στα 2.50 ppm στο φάσμα ^{1}H NMR και 39.5 ppm στο φάσμα ^{13}C NMR. Οι σταθερές σύζευξης αναφέρονται σε Hz.

Όσον αφορά τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια Merck silica gel 60 F254. Στους διαχωρισμούς μειγμάτων ενώσεων, που εφαρμόστηκε ξηρή χρωματογραφία στήλης (dry flash chromatography), χρησιμοποιήθηκε Merck silica gel 60. Όπου εφαρμόστηκε χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (flash column chromatography), χρησιμοποιήθηκε Merck 9385 silica gel. Τα σημεία τήξης των ενώσεων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Buchi 510 και δεν είναι διορθωμένα. Η απομάκρυνση των διαλυτών από τα διαλύματα των διαφόρων ουσιών επιτεύχθηκε με περιστροφικό εξατμιστήρα (rotary evaporator) με κενό υδραντλίας. Ίχνη διαλυτών απομακρύνθηκαν με αντλία ελαίου υψηλού κενού (~10^{-2}-10^{-3} mmHg). Σε ορισμένα φάσματα NMR εμφανίζονται υπολείμματα διαλυτών, τα κυριότερα εκ των οποίων είναι το διχλωρομεθάνιο ως μια απλή κορυφή στα 5.76 ppm και η μεθανόλη ως μια ευρεία κορυφή στα 3.4 ppm ως μια απλή κορυφή για τη μέθυλο-ομάδα και ως μια ευρεία κορυφή στα 3.6 ppm για την υδρόξυλο-ομάδα.

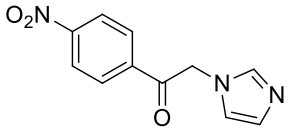
Οι αρχικές ενώσεις προέρχονται από τις εταιρείες Fluka, Labscan, Aldrich, Fluoro Chem, TCI Chemicals, BLDPharm, ThermoScientific και Merck και χρησιμοποιήθηκαν χωρίς επεξεργασία. Οι διαλύτες προέρχονται από τις εταιρείες Labscan, Merck, Fkuka, Supelco, Carlo-Erba και Prolabo. Έγιναν άνυδροι όπου αυτό ήταν απαραίτητο και ακολούθως διατηρήθηκαν, σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρουν οι Perrin και Armarengo[123].

Λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν για τους θεωρητικούς υπολογισμούς:

- AutoDockTools-1.5.7 ως πακέτο της MGL Tools
- Open Babel GUI
- Biovia Discovery Studio 2025 Client από Dassault Systèmes
- ChimeraX 1.11 UCSF από το τμήμα Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics του Πανεπιστημίου της California και του San Francisco, με σύμπραξη του National Institutes of Health R01-GM129325 και του γραφείου Cyber Infrastructure and Computational Biology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases
- GaussView 5 από Semichem Inc. και Gaussian 09 από Gaussian Inc.

*7.1. Αντιδράσεις σύνθεσης 8 παραγώγων N,N-διάρυλο ουριών **201-208** με υποκαταστάτη το δακτύλιο του 1H-ιμιδαζολίου **50**, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη **188**.*

*7.1.1. Σύνθεση της 1-(4-νιτροφαινυλο)-2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **190***

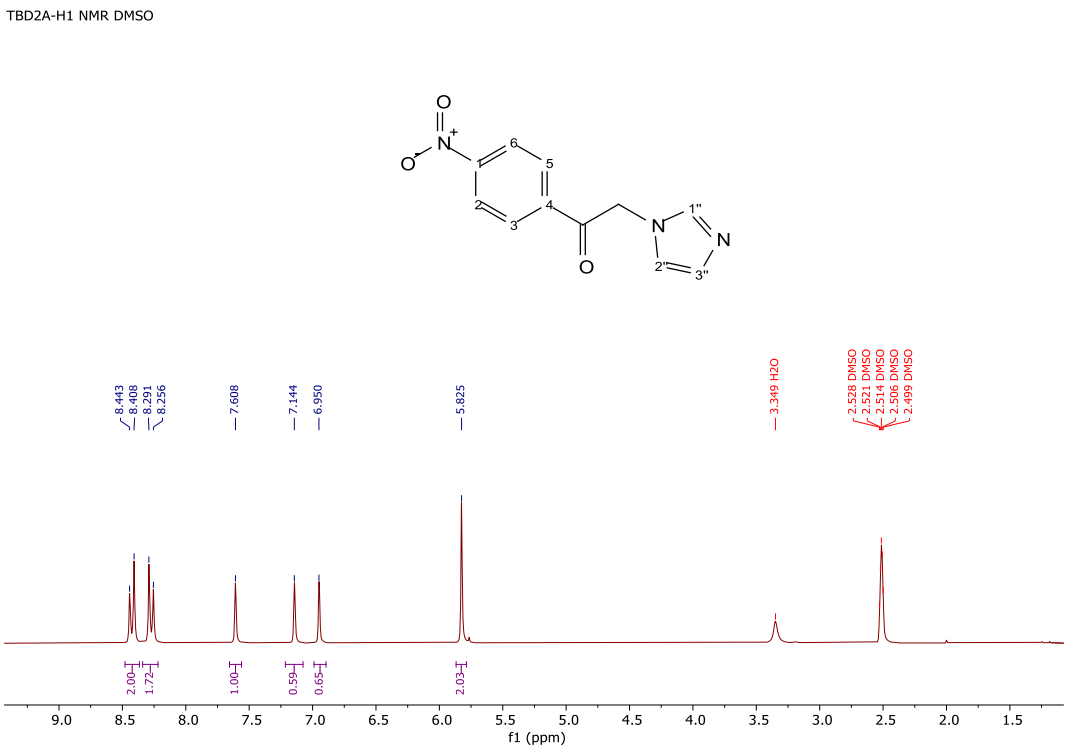


190

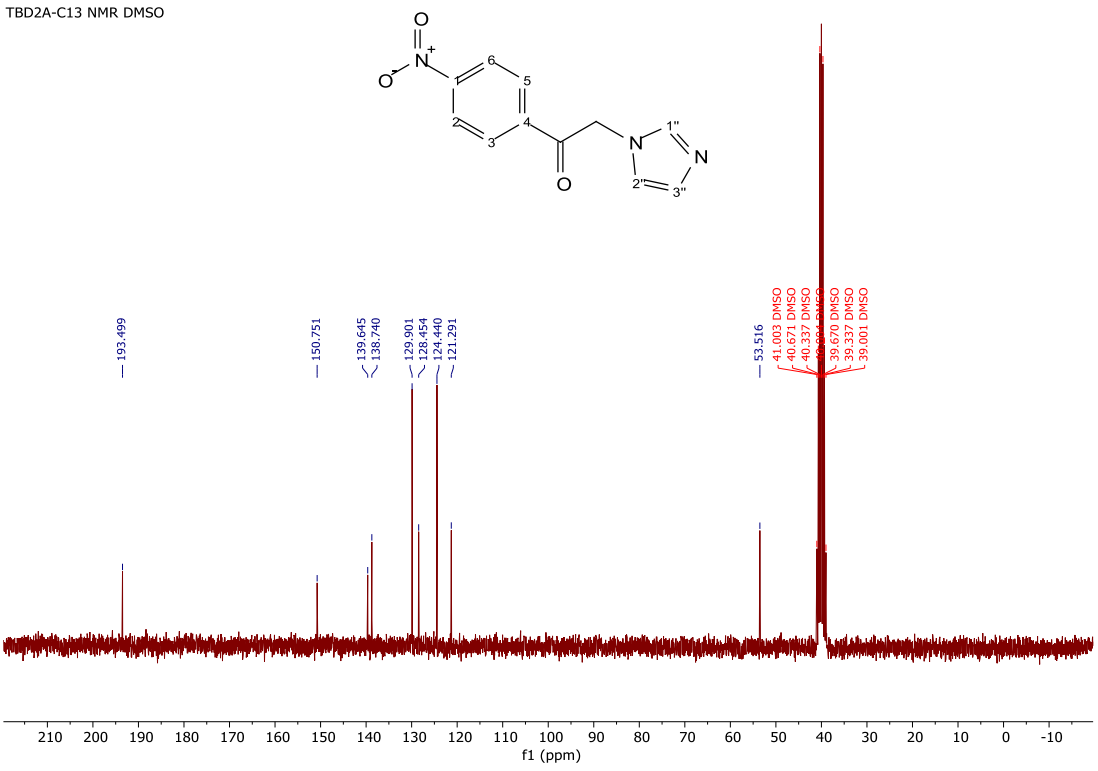
Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 50 mL προστίθεται η ένωση **188** (1.7368 g, 7.12 mmol, 1 eq), το *1H*-ιμιδαζόλιο **50** (1.9373 g, 28.48 mmol, 4 eq) και 25 mL άνυδρου τετραϋδροφουρανίου (THF). Το μείγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 18 ώρες. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη και ρύθμιση του pH από 7 σε 8, με προσθήκη κορεσμένου υδατικού διαλύματος όξινου ανθρακικού νατρίου. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και διηθείται με πτυχωτό ηθμό. Το υπερκείμενο διάλυμα εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα, και το στερεό υπόλειμμα καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό κενό [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (10:1) και (5:1)], όπου συλλέγεται η ενδιάμεση κηλίδα του προϊόντος. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα, Έτσι, λαμβάνεται το προϊόν **190**, ως καφέ άμορφο στερεό (1.29 g, 78%).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.43 (*d, J*=8.8, 2H, H-3, H-5), 8.28 (*d*, *J*=8.9, 2H, H-2, H-6), 7.61 (s, 1H, H-1΄΄), 7.15 (s, 1H, H-2΄΄), 6.95 (s, 1H, H-3΄΄), 5.82 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 193.50 (C=O), 150.75, 139.64, 138.74 (C1΄΄), 129.90 (2C, C3, C5), 128.45 (C3΄΄), 124.44 (2C, C2, C6), 121.29 (C2΄΄), 53.52 (CH_2).

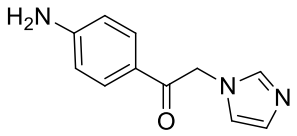


[Εικόνα 7.1.1.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **190** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.1.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **190** σε DMSO-d_6.

*7.1.2. Σύνθεση της 1-(4-αμινοφαινυλο)-2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)αιθανόνης **191***

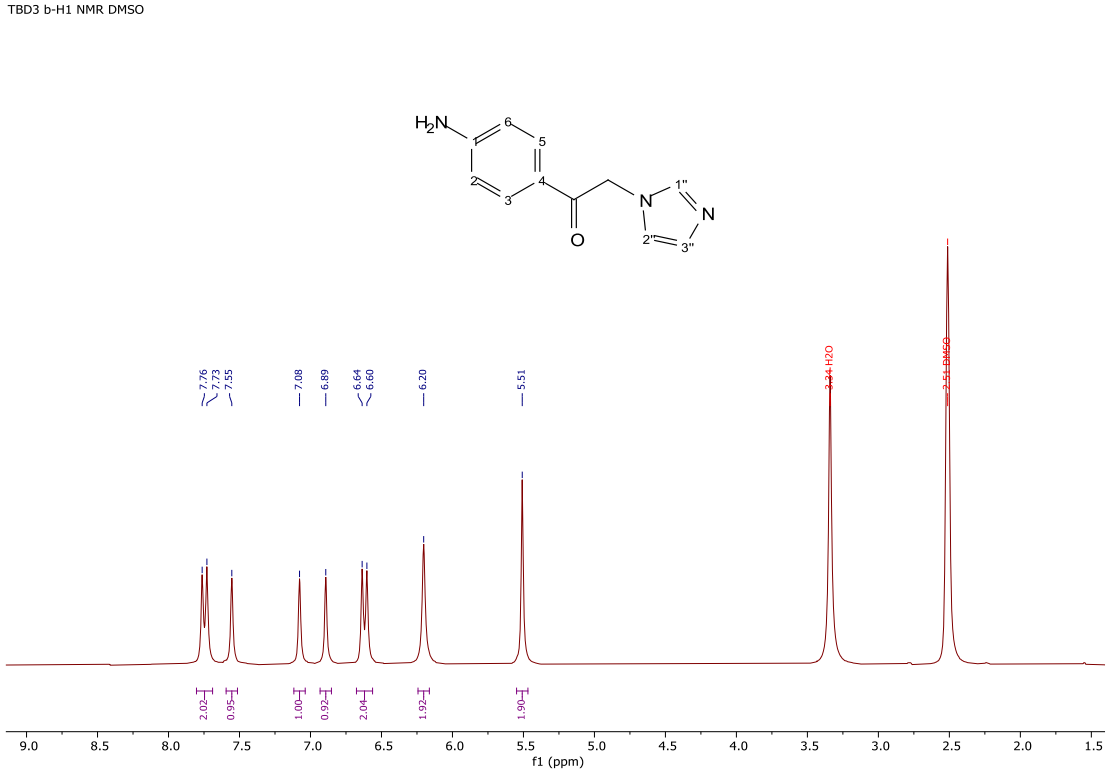


191

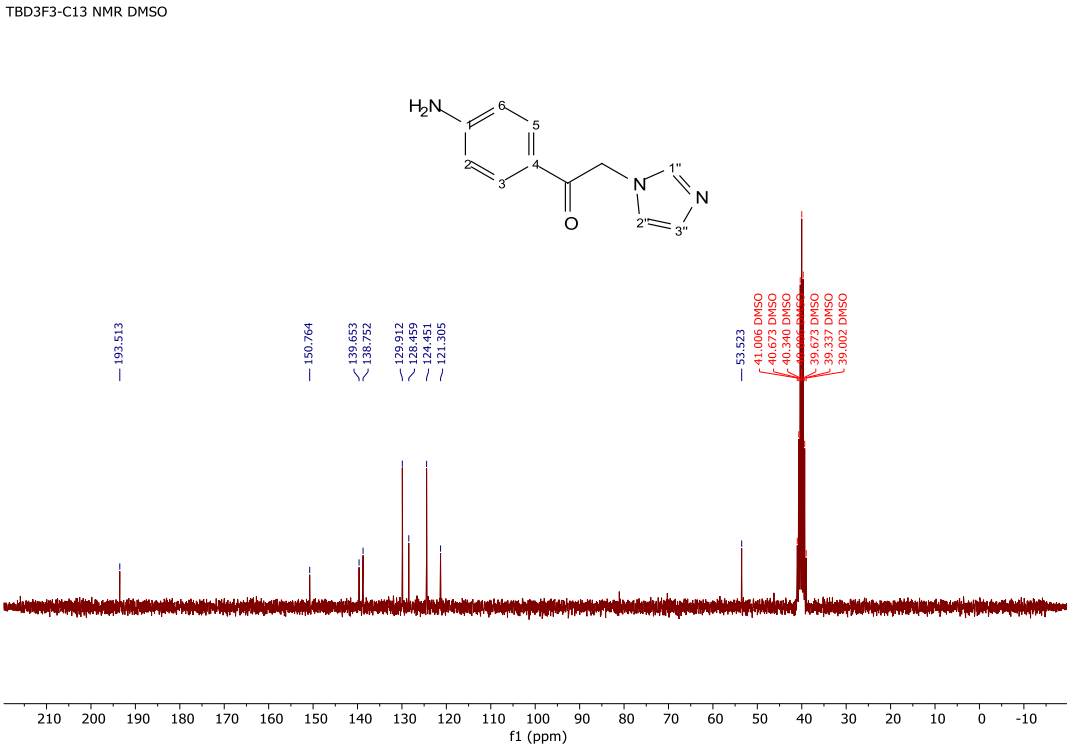
Σε τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 250 mL διαλύεται η ένωση **190** (0.5653 g, 2.44 mmol, 1 eq) σε 30 mL ισοπροπανόλης. Στο υπό ανάδευση διάλυμα προστίθεται αιώρημα επταένυδρου θειικού σιδήρου (6.78 g, 24.4 mmol, 10 eq) σε 20 mL νερού, και ακολουθεί η προσθήκη 20 mL υδατικής αμμωνίας (25% v/v), οπότε παρατηρείται άμεσα μεταβολή του χρώματος σε μαύρο. Το μείγμα θερμαίνεται υπό βρασμό για μισή ώρα και στη συνέχεια προστίθενται άλλα 16 mL υδατικής αμμωνίας (25% v/v) και η θέρμανση συνεχίζεται για άλλη μισή ώρα. Έλεγχος της αντίδρασης με TLC σε διαλύτη έκλουσης διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη 20:1 δεν έδειξε παρουσία της αρχικής ένωσης **190** αλλά εμφάνιση μίας νέας πολικότερης κηλίδας. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος μέσα από στρώμα Celite. Στο υπερκείμενο διάλυμα πραγματοποιείται εξάτμιση του διαλύτη στον περιστροφικό εξατμιστήρα και εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Σε περίπτωση σχηματισμού γαλακτώματος, προστίθεται μικρή ποσότητα ισοπροπανόλης, η οποία οδηγεί στη καταβύθιση στερεού. Το τελευταίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό, ενώ οι οργανικές φάσεις εκπλένονται με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο. Ο διαλύτης απομακρύνεται με τη χρήση περιστροφικού εξατμιστήρα, και το στερεό υπόλειμμα κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα. Επιπλέον ποσότητες του τελικού προϊόντος συλλέχθηκαν με περαιτέρω εκχύλιση της υδατικής φάσης. Τελικά, λαμβάνεται η επιθυμητή αμίνη **191**, ως κίτρινο άμορφο στερεό. (0.5541 g, 85 %).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 7.75 (*d, J*=8.4, 2H, H-3, H-5), 7.55 (s, 1H, H-1΄΄), 7.08 (s, 1H, H-2΄΄), 6.89 (s, 1H, H-3΄΄), 6.62 (*d, J*=8.4, 2H, H-2, H-6), 6.20 (s, 2H, NH_2), 5.51 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 190.63 (C=O), 154.77, 139.54, 138.80 (C1΄΄), 130.86 (2C, C3, C5), 128.13 (C3΄΄), 121.37 (C2΄΄), 113.08 (2C, C2, C6), 51.99 (CH_2).

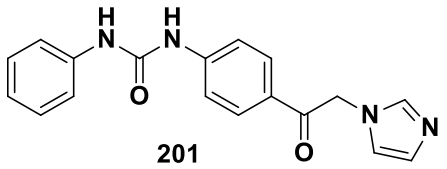


[Εικόνα 7.1.2.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **191** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.2.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **191** σε DMSO-d_6.

*7.1.3. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-φαινυλο ουρίας **201***



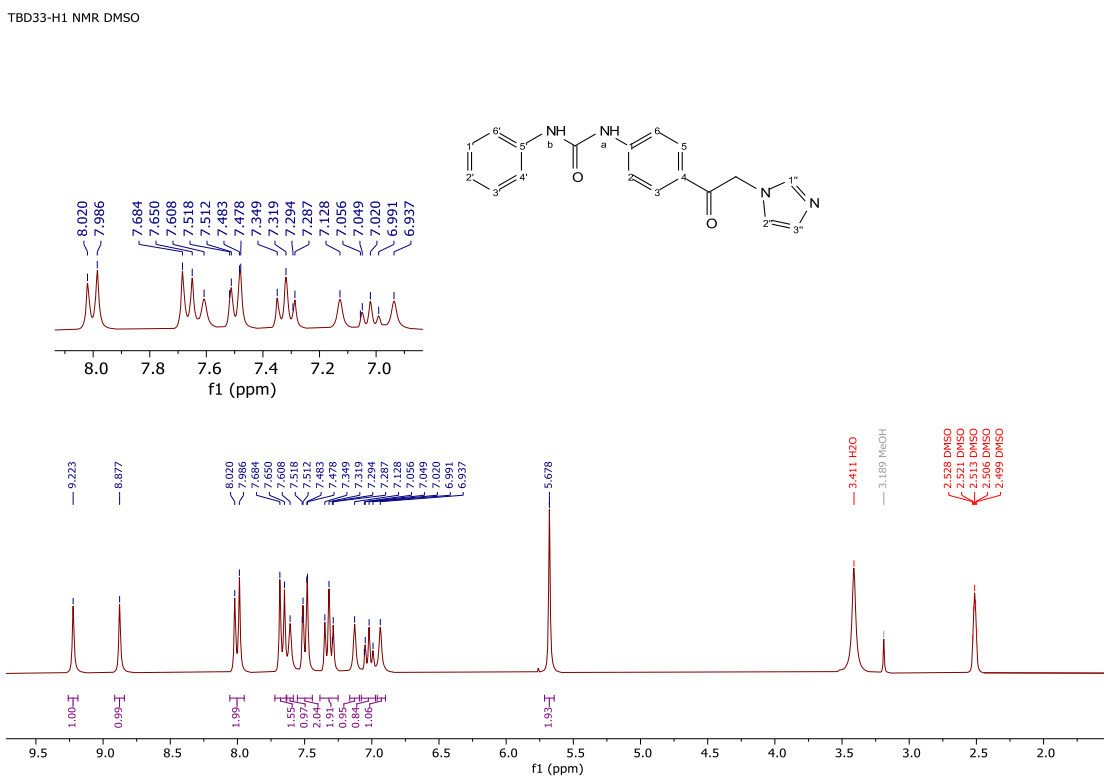
201

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.2031 g, 1.0 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο φαινυλο ισοκυανικός εστέρας **192** (109 μL, 1.0 mmol, 1 eq) και η αντίδραση συνεχίζεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ημέρα. Παρατηρείται η καταβύθιση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα και λαμβάνεται η διάρυλο-ουρία **201**, ως λευκό άμορφο στερεό (0.2021 g, 63%).

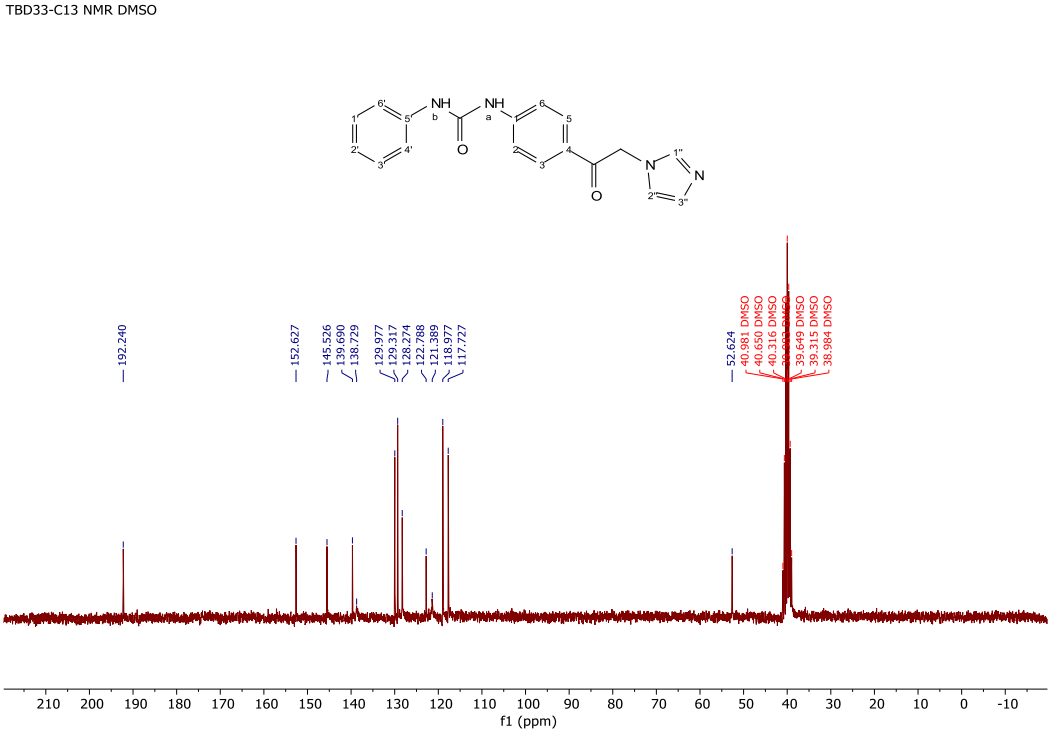
- R_f = 0.14 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 219-221 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.22 (s, 1H, H-a), 8.88 (s, 1H, H-b), 8.00 (*d, J*=8.6, 2H, H-3, H-5), 7.67 (*d, J*=8.6, 2H, H-2, H-6), 7.61 (s, 1H, H-1΄΄), 7.50 (*dd*, *J*=8.0, 2H, H-4΄, H-6΄), 7.32 (t, *J*=7.8, 2H, H-1΄, H-3΄), 7.13 (s, 1H, H-2΄΄), 7.02 (t, *J*=7.3, 1H, H-2΄), 6.94 (s, 1H, H-3΄΄), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.24 (C=O), 152.63 (NHC(O)NH), 145.53, 139.69, 138.73 (C1΄΄), 129.98 (2C, C3, C5), 129.32 (2C, C1΄, C3΄), 128.27 (C3΄΄), 122.79, 121.39 (C2΄΄), 118.98 (2C, C4΄, C6΄), 117.73 (2C, C2, C6), 52.62 (CH_2).

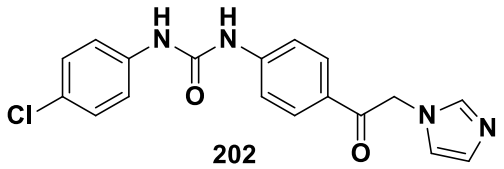


[Εικόνα 7.1.3.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **201** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.3.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **201** σε DMSO-d_6.

*7.1.4. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-χλωροφαινυλο) ουρίας **202***



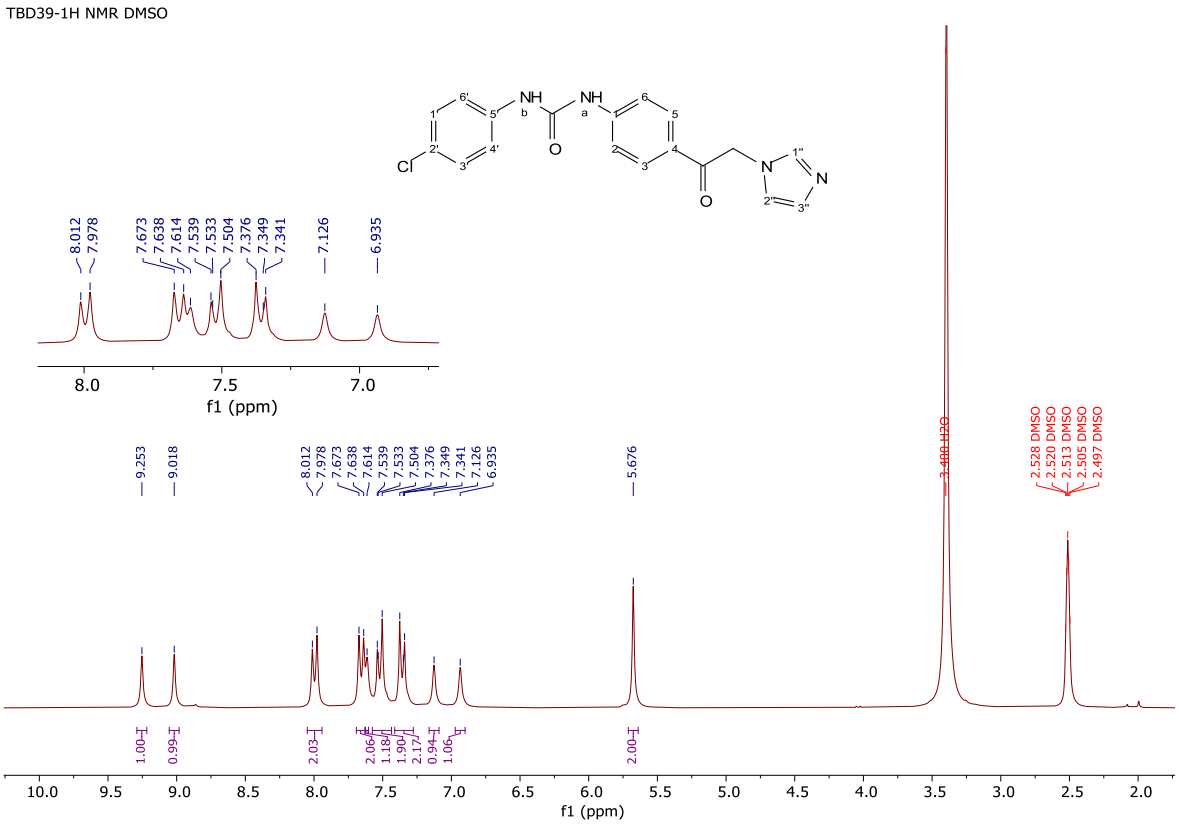
202

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.2007 g, 0.9974 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 4-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **193** (128 μL, 0.9974 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ημέρα. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Έτσι, το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **202**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.3 g, 58 %).

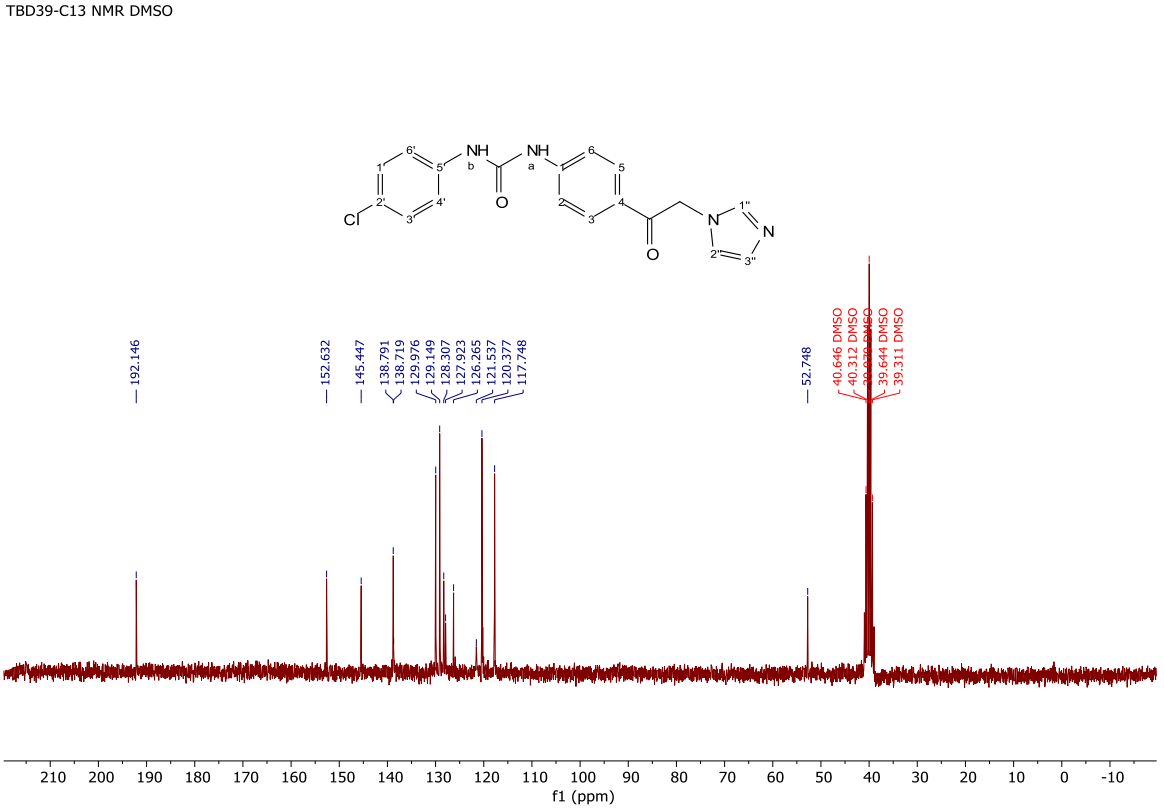
- R_f = 0.23 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 10:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 215-219 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.25 (s, 1H, H-a), 9.02 (s, 1H, H-b), 8.00 (*d, J* = 8.4, 2H, H-3, H-5), 7.66 (*d, J* = 8.6, 2H, H-2, H-6), 7.61 (s, 1H, H-1΄΄), 7.52 (*d, J* = 8.9, 2H, H-4΄, H-6΄), 7.36 (*d, J* = 8.7, 2H, H-1΄, H-3΄), 7.13 (s, 1H, H-2΄΄), 6.94 (s, 1H, H-3΄΄), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.15 (C=O), 152.63 (NHC(O)NH), 145.45, 138.79, 138.72 (C1΄΄), 129.98 (2C, C3, C5), 129.15 (2C, C4΄, C6΄), 128.31, 127.92 (C3΄΄), 126.27 (C2΄), 121.54 (C2΄΄), 120.38 (2C, C1΄, C3΄), 117.75 (2C, C2, C6), 52.75 (CH_2).

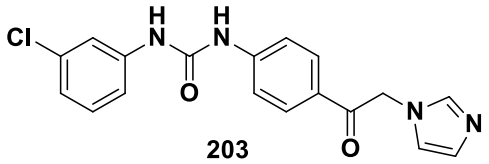


[Εικόνα 7.1.4.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **202** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.4.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **202** σε DMSO-d_6.

*7.1.5. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(3-χλωροφαινυλο) ουρίας **203***



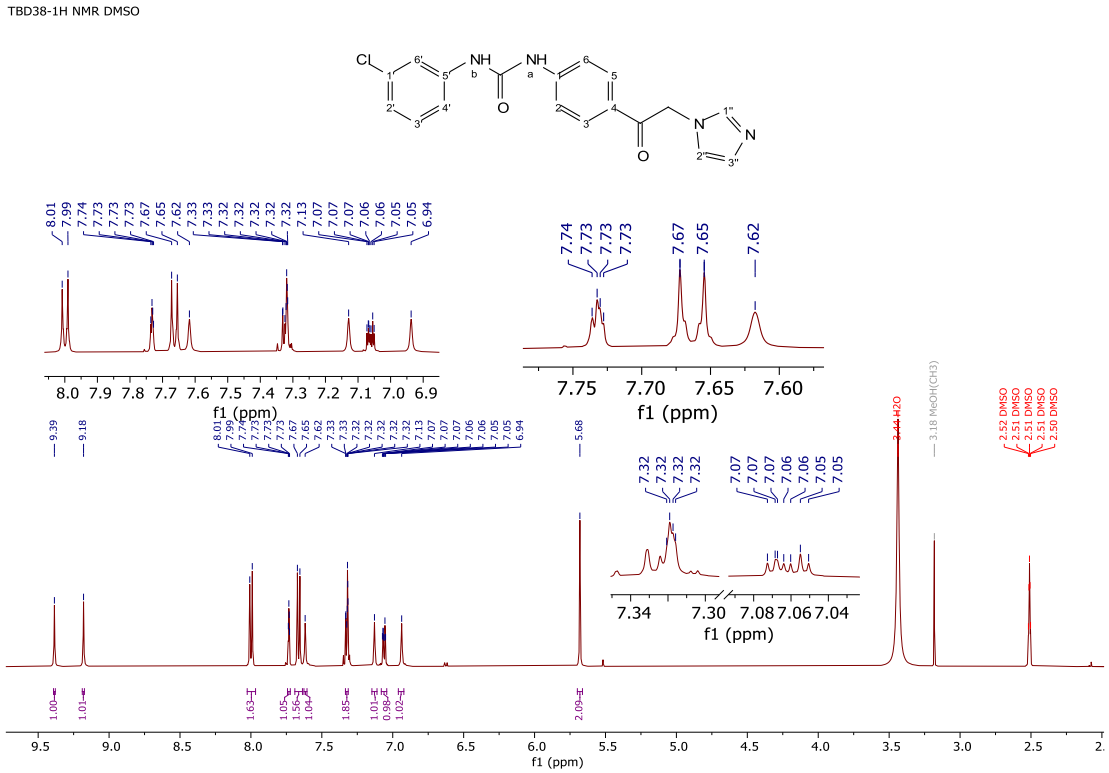
203

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.1698 g, 0.84 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 3-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **194** (102 μL, 0.9974 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ημέρα. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Έτσι, το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **203**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.1 g, 33 %).

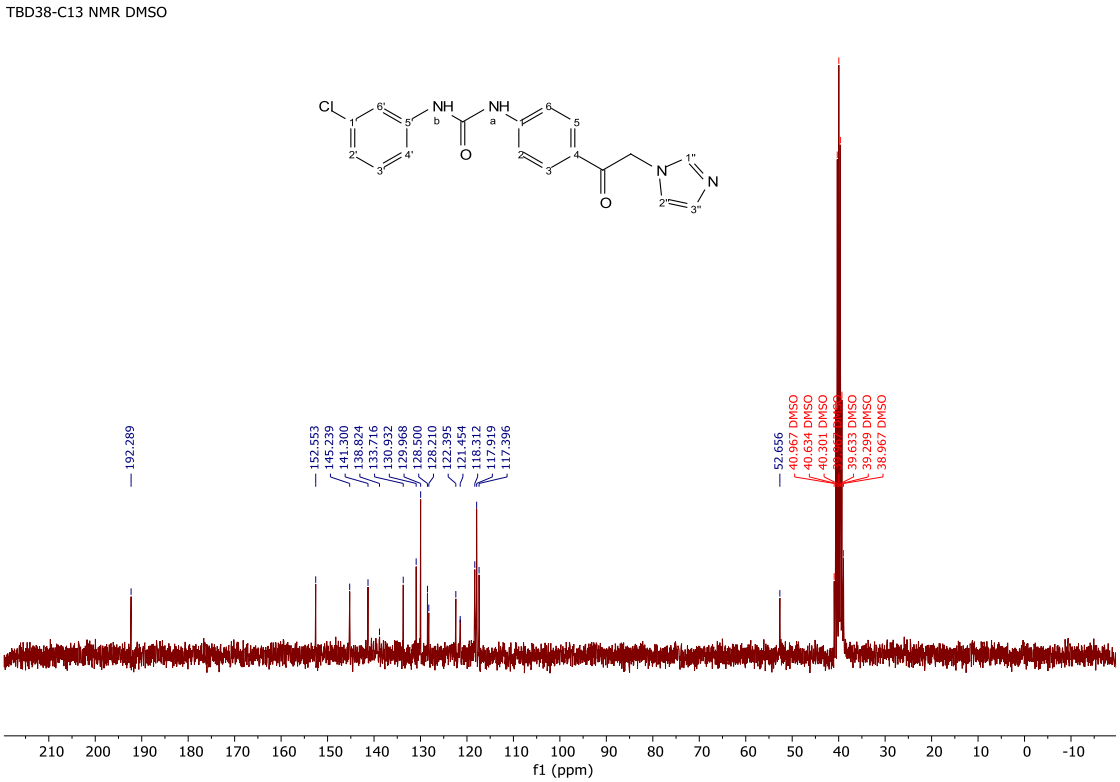
- R_f = 0.29 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 208-209 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.39 (s, 1H, H-a), 9.16 (s, 1H, H-b), 8.00 (*d, J* = 8.3, 2H, H-3, H-5), 7.74-7.72 (m, 1H, H-6′), 7.66 (*d, J* = 8.4, 2H, H-2, H-6), 7.62 (s, 1H, H-1′′), 7.33 – 7.31 (m, 2H, H-2′, H-4′), 7.13 (s, 1H, H-2′′), 7.08-7.04 (m, 1H, H-3′), 6.94 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.29 (C=O), 152.55 (NHC(O)NH), 145.24, 141.30, 138.82 (C1′′), 133.72 (C1′), 130.93, 129.97 (2C, C3, C5), 128.50, 128.21 (C3′′), 122.39, 121.45 (C2′′), 118.31, 117.92 (2C, C2, C6), 117.40, 52.66 (CH_2).

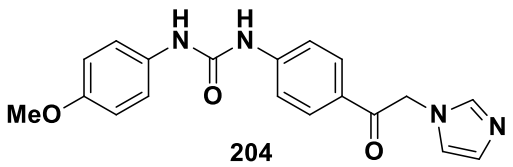


[Εικόνα 7.1.5.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **203** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.5.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **203** σε DMSO-d_6.

*7.1.6. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο) ουρίας **204***



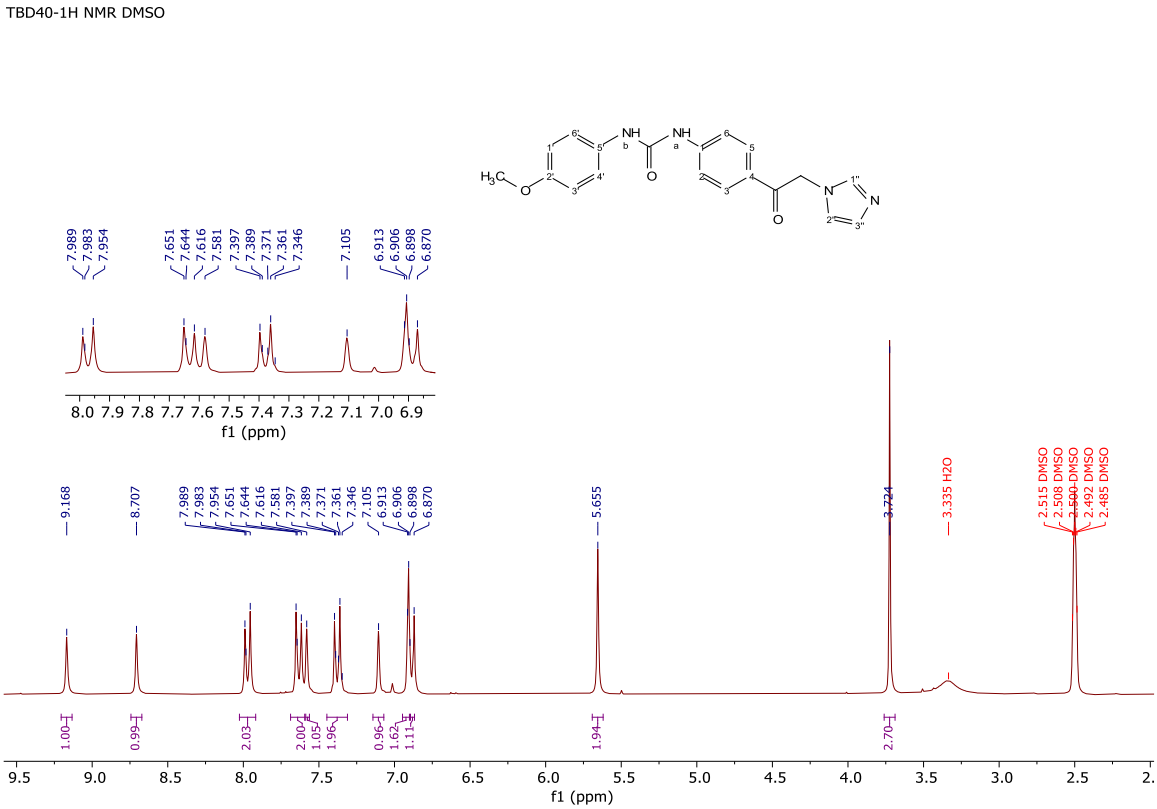
204

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.2 g, 0.99 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 4-μεθοξυφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **195** (129 μL, 0.99 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Έτσι, το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό κενό [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **204**, ως λευκό άμορφο στερεό (0.19 g, 55 %).

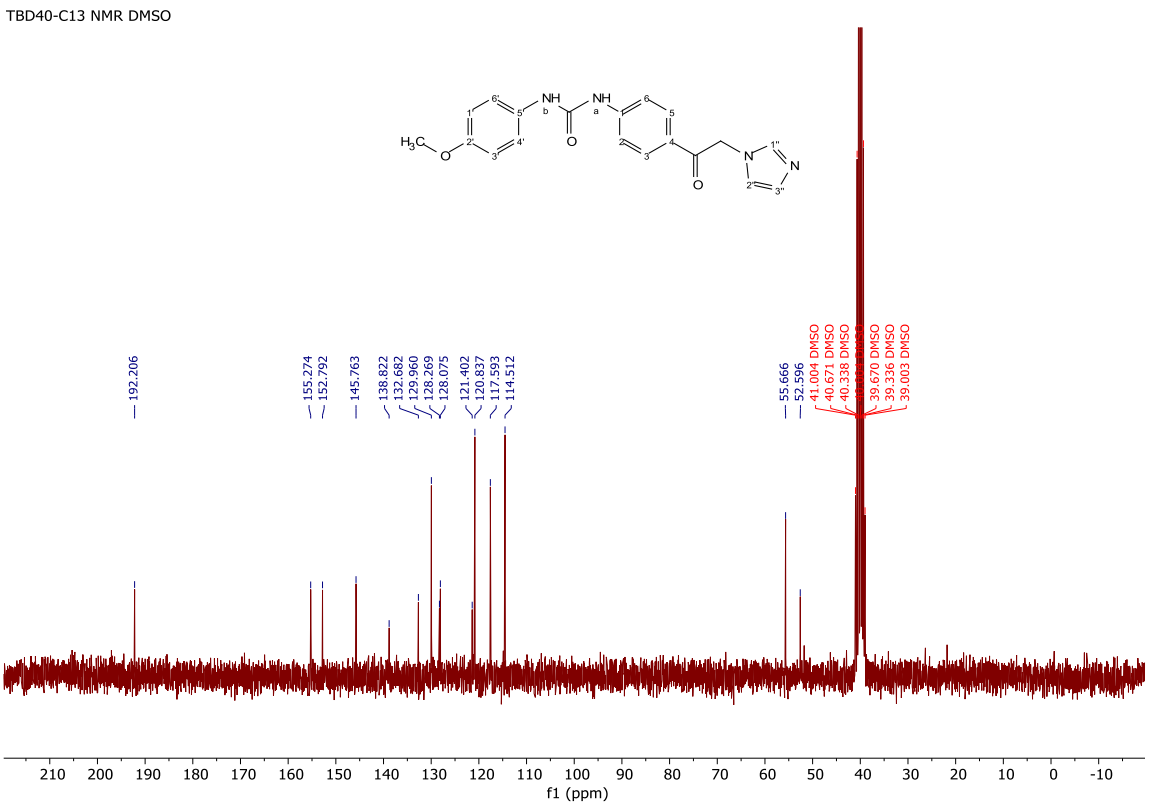
- R_f = 0.28 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 206-209 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.18 (s, 1H, H-a), 8.72 (s, 1H, H-b), 7.99 (*d, J* = 8.8, 2H, H-3, H-5), 7.65 (*d, J* = 8.7, 2H, H-2, H-6), 7.59 (s, 1H, H-1΄΄), 7.38 (*d, J* = 9.0, 2H, H-4΄, H-6΄), 7.12 (s, 1H, H-2΄΄), 6.92 (*d, J* = 1.8, 2H, H-1΄. H-3΄), 6.88 (s, 1H, H-3΄΄), 5.67 (s, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.21 (C=O), 155. 27 (C1΄), 152.79 (NHC(O)NH), 145.76, 138.82 (C1΄΄), 132.68, 129.96 (2C, C3, C5), 128.27, 128.07 (C3΄΄), 121.40 (C2΄΄), 120.84 (2C΄, C4΄, C6΄), 117.59 (2C, C2, C6), 114.51 (2C΄, C1΄, C3΄), 55.67 (CH_3), 52.60 (CH_2).

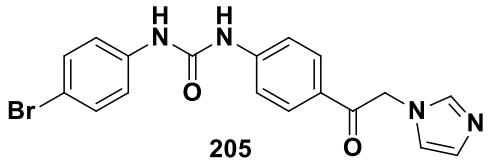


[Εικόνα 7.1.6.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **204** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.6.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **204** σε DMSO-d_6.

*7.1.7. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο) ουρίας **205***



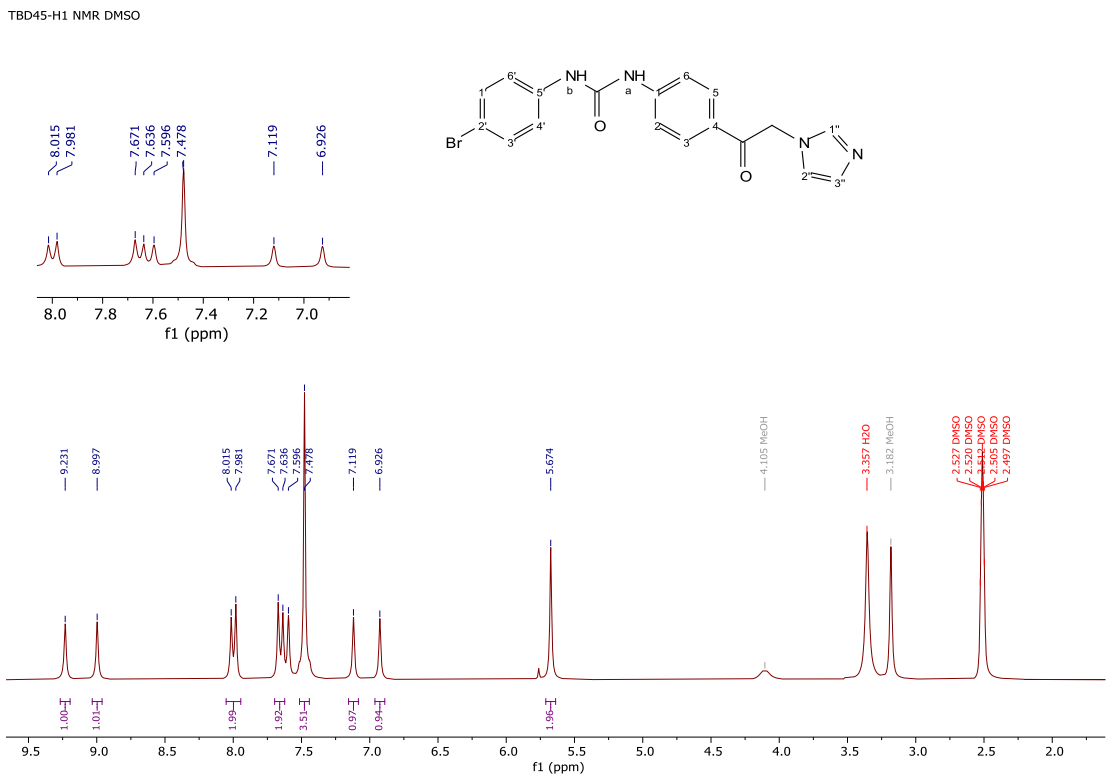
205

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.08 g, 0.396 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 4-βρωμοφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **196** (49 μL, 0.396 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Έτσι, το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **205**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.0735 g, 45 %).

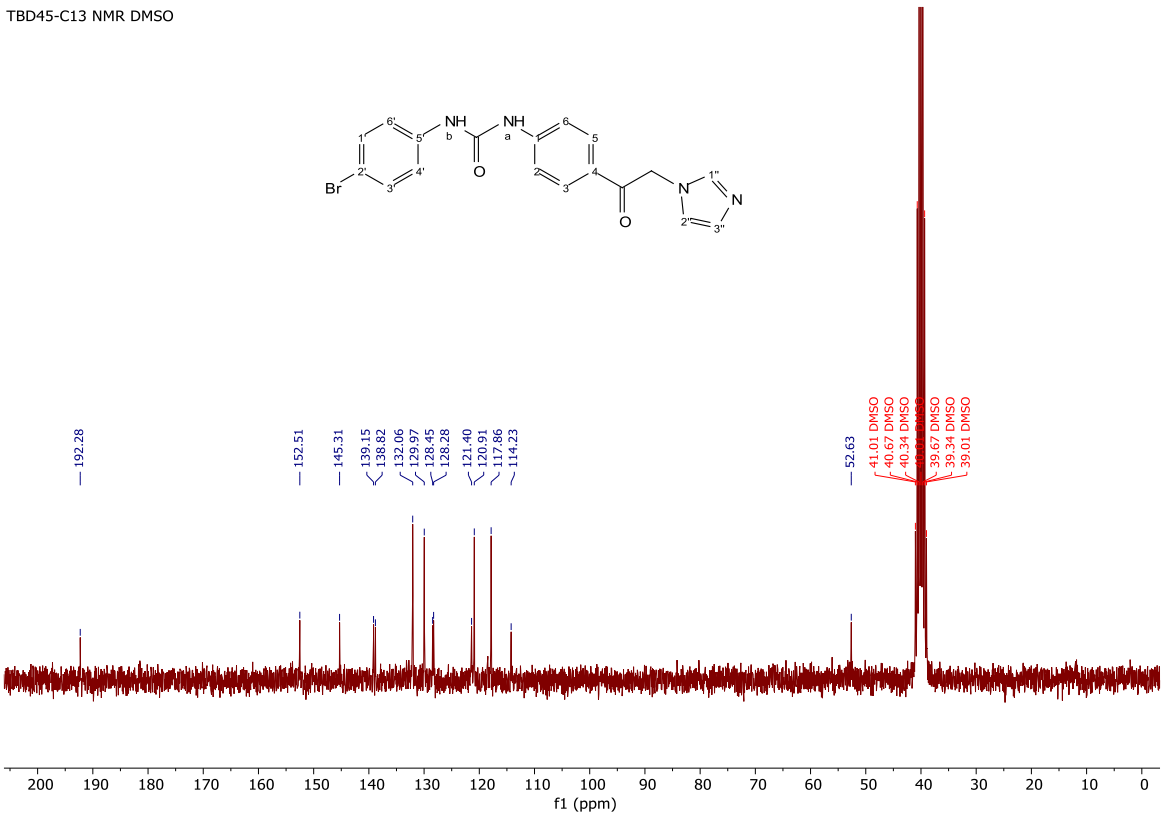
- R_f = 0.24 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 218-221 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.23 (s, 1H, H-a), 9.00 (s, 1H, H-b), 8.00 (*d, J* = 8.5, 2H, H-3, H-5), 7.65 (*d, J* = 8.5, 2H, H-2, H-6), 7.60 (s, 1H, H-1΄΄), 7.48 (s, 4H, H-1΄, H-3΄, H-4΄, H-6΄), 7.12 (s, 1H, H-2΄΄), 6.93 (s, 1H, H-3΄΄), 5.67 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.28 (C=O), 152.51 (NHC(O)NH), 145.31, 139.15, 138.82 (C1΄΄), 132.06 (2C, C3, C5), 129.97 (2C΄, C4΄, C6΄), 128.45, 128.28 (C3΄΄), 121.40 (C2΄΄), 120.91 (2C΄, C1΄, C3΄), 117.86 (2C, C2, C6), 114.23 (C2΄), 52.63 (CH_2).

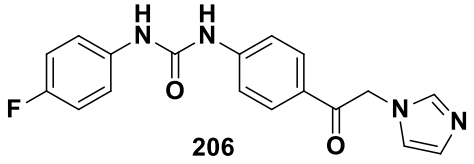


[Εικόνα 7.1.7.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **205** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.7.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **205** σε DMSO-d_6.

*7.1.8. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-φθοροφαινυλο) ουρίας **206***



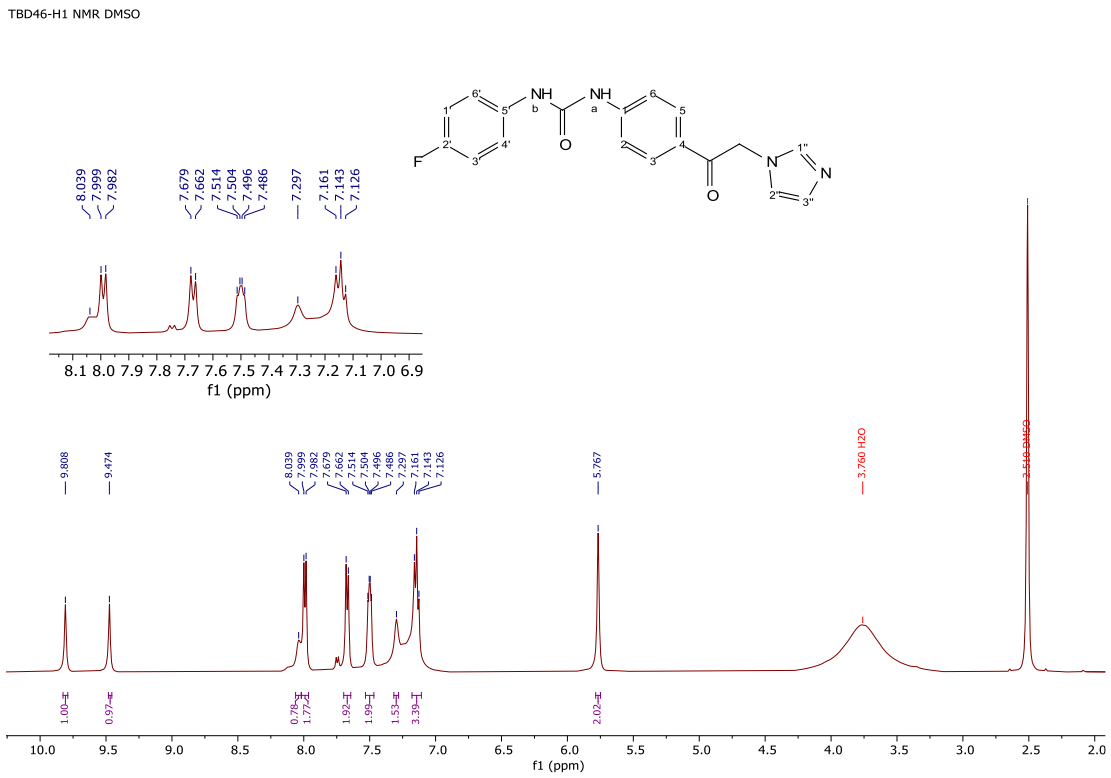
206

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.0835 g, 0.415 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 4-φθοροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **197** (47 μL, 0.415 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο δυο φορές εν θερμώ, και ακολούθως με διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **206**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.0555 g, 40 %).

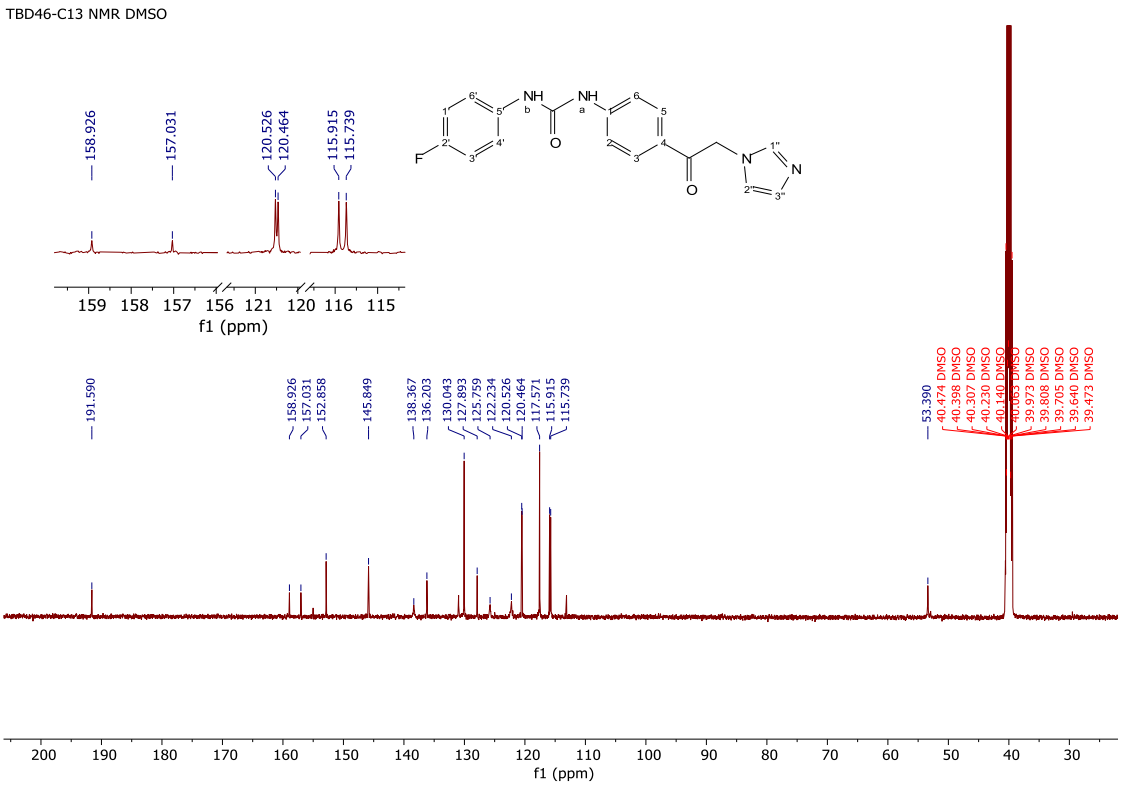
- R_f = 0.18 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 221-223 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 9.81 (s, 1H, H-a), 9.47 (s, 1H, H-b), 8.04 (s, 1H, H-1΄΄), 7.99 (*d, J* = 8.5, 2H, H-3, H-5), 7.67 (*d, J* = 8.4, 2H, H-2, H-6), 7.50 (*dd*, *J* = 8.7, 4.8, 2H, H-1΄, H-3΄), 7.30 (s, 1H, H-2΄΄), 7.18 – 7.11 (m, 3H, H-4΄, H-6΄), 5.77 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 191.59 (C=O), 157.98 (*d, J* = 238.3, C2΄), 152.86 (NHC(O)NH), 145.85, 138.37 (C1΄΄), 136.20, 130.04 (2C, C3, C5), 127.89, 125.76 (C2΄΄), 122.23 (C3΄΄), 120.50 (*d, J* = 7.8, 2C, C1΄, C3΄), 117.57 (2C, C2, C6), 115.83 (*d, J* = 22.2, 2C, C4΄, C6΄), 53.39 (CH_2).

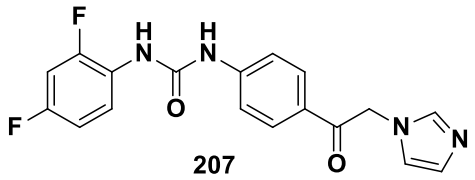


[Εικόνα 7.1.8.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **206** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 4.1.8.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **206** σε DMSO-d_6.

*7.1.9. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο) ουρίας **207***



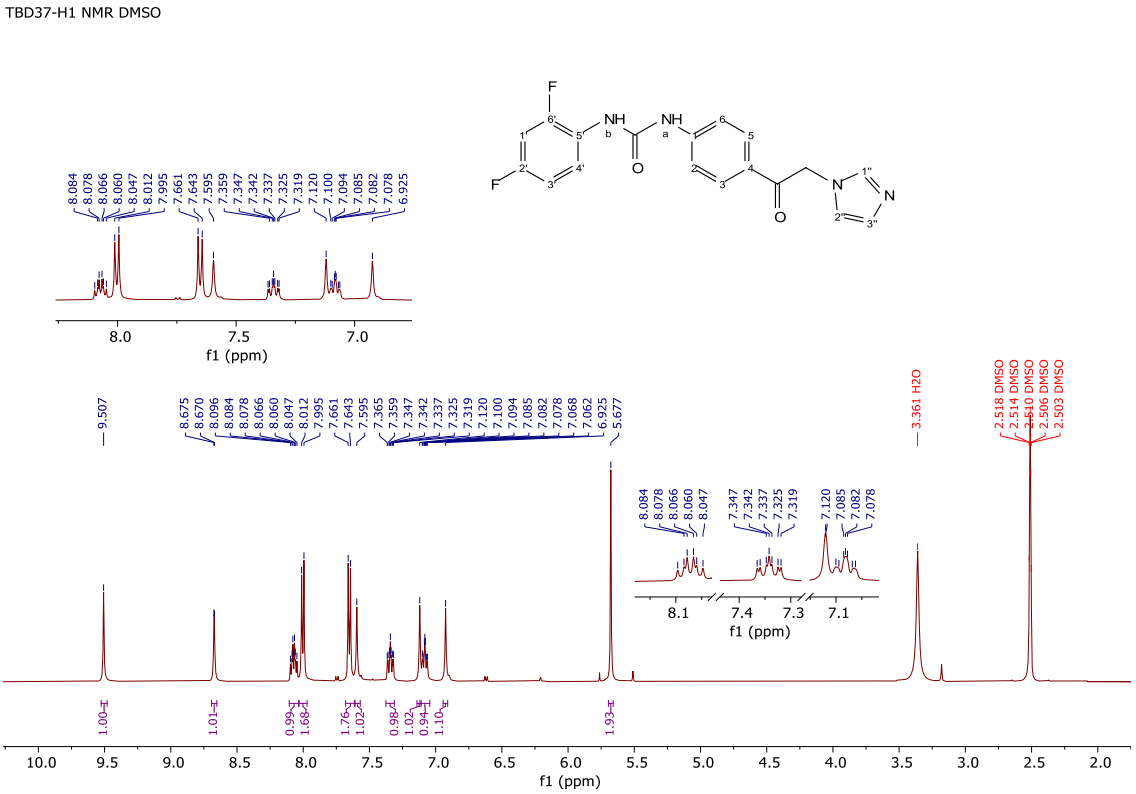
207

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.1497 g, 0.74 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται ο 2,4-διφθοροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **198** (88 μL, 0.74 mmol, 1 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ημέρα. Παρατηρείται η καθίζηση στερεού, το οποίο συλλέγεται με διήθηση υπό κενό. Το στερεό καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **207**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.0925 g, 35 %).

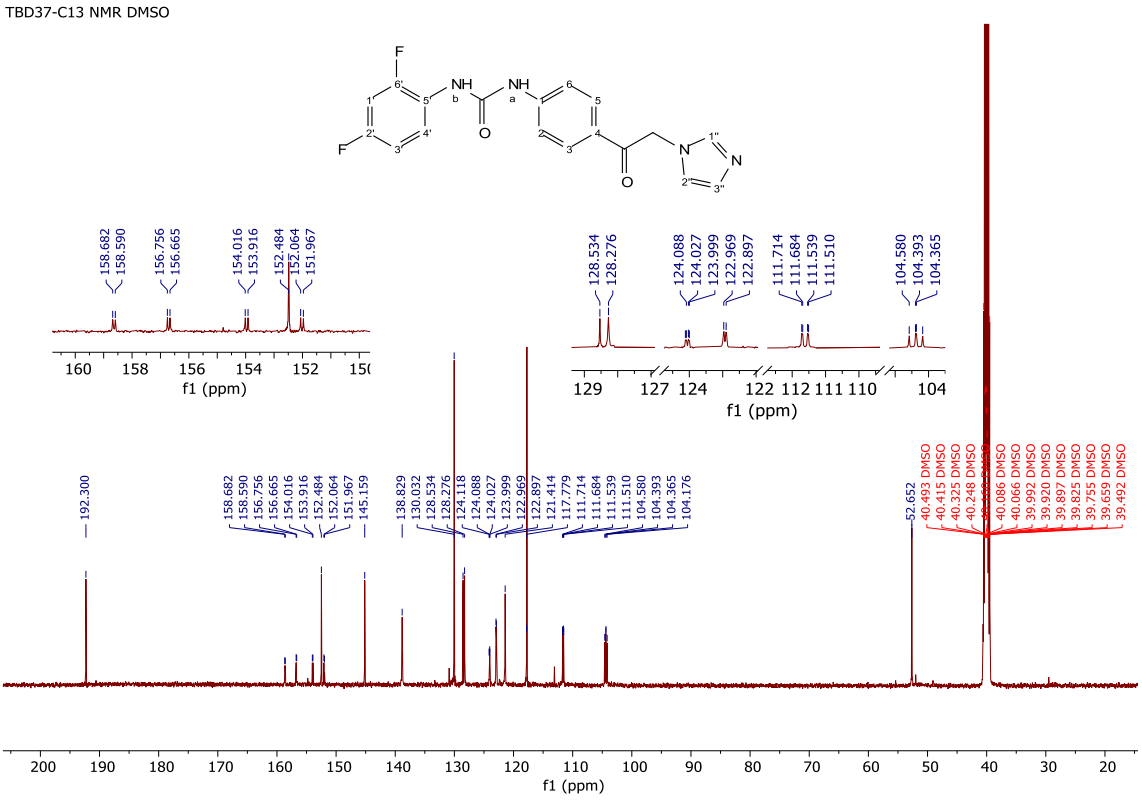
- R_f = 0.19 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 212-215 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.51 (s, 1H, H-a), 8.67 (*d, J* = 2.2, 1H, H-b), 8.07 (*td*, *J* = 9.2, 6.1, 1H, H-4′), 8.00 (*d, J* = 8.8, 2H, H-3, H-5), 7.65 (*d, J* = 8.8, 2H, H-2, H-6), 7.60 (s, 1H, H-1′′), 7.34 (*ddd*, *J* = 11.6, 8.9, 2.9, 1H, H-1′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 7.08 (*ddd, J* = 8.5, 7.7, 3.0, 2H, H-3′), 6.93 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

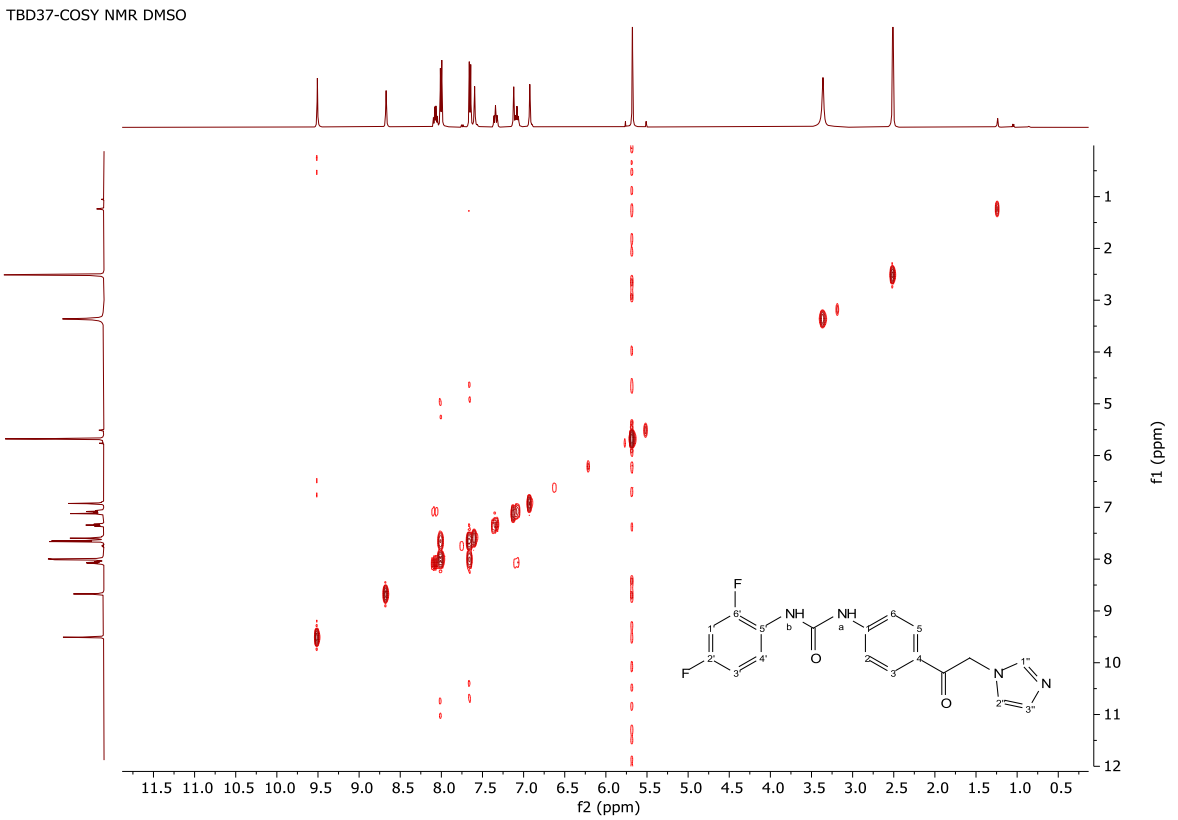
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.30 (C=O), 157.67 (*dd*, *J*=242.1, 11.6 Hz, C2′), 152.99 (*dd*, *J*=245.3, 12.3 Hz, C6′), 152.48 (NHC(O)NH), 145.16 (C4), 138.83 (C1′′), 130.03 (2C, C3, C5), 128.53, 128.28 (C2′′), 124.06 (*dd*, *J*=11.3, 3.6 Hz, C4′), 122.93 (*d, J*=9.1 Hz, C5′), 121.41 (C3′′), 117.79 (2C, C2, C6), 111.61 (*dd*, *J*=22.0, 3.7 Hz, C3′), 104.38 (*dd*, *J*=27.1, 23.6 Hz, C1′), 52.65 (CH_2).



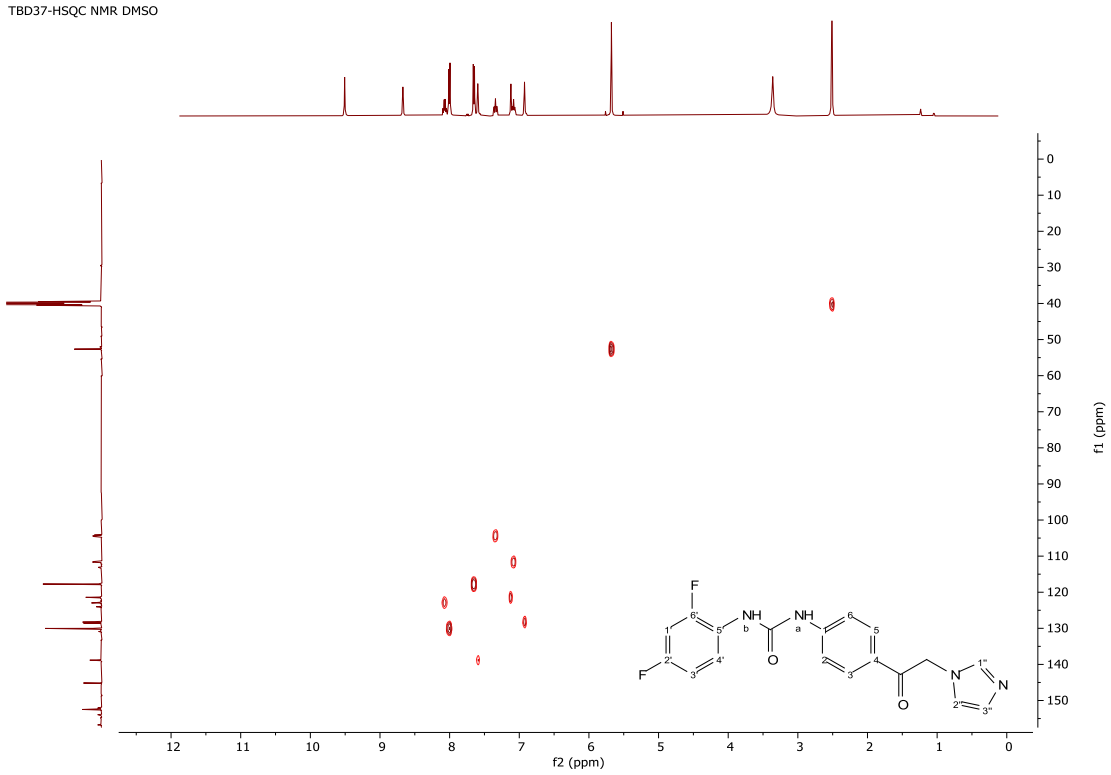
[Εικόνα 7.1.9.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.



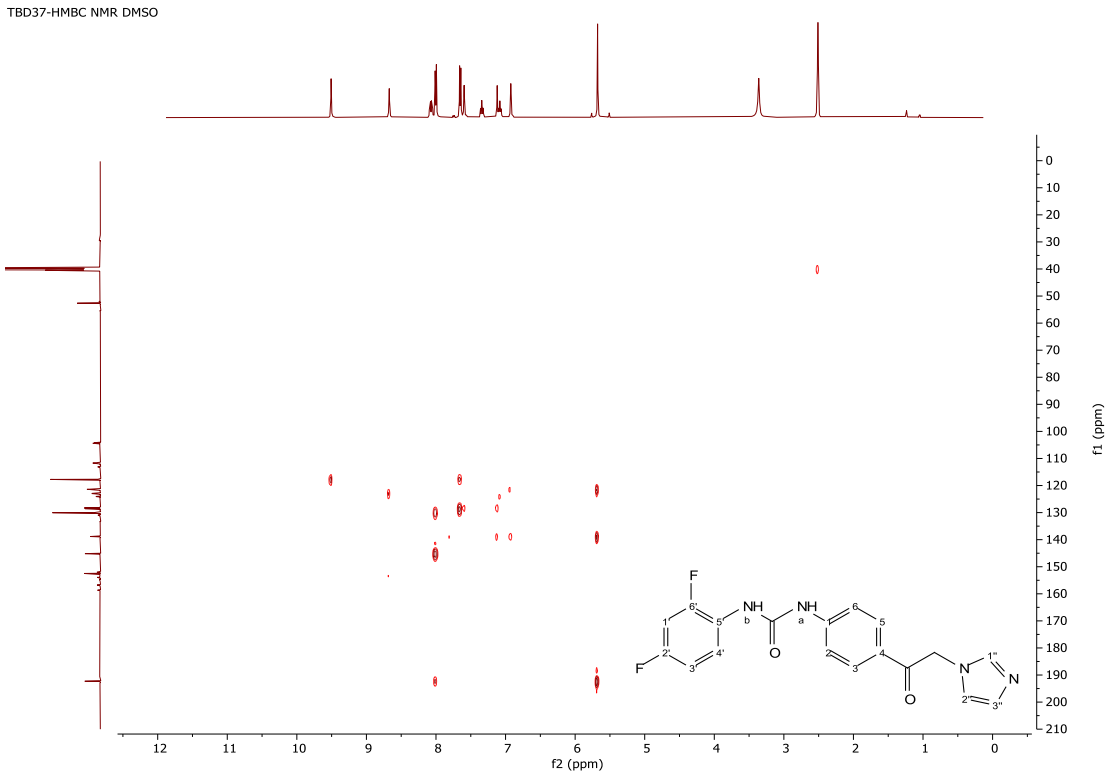
[Εικόνα 7.1.9.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.



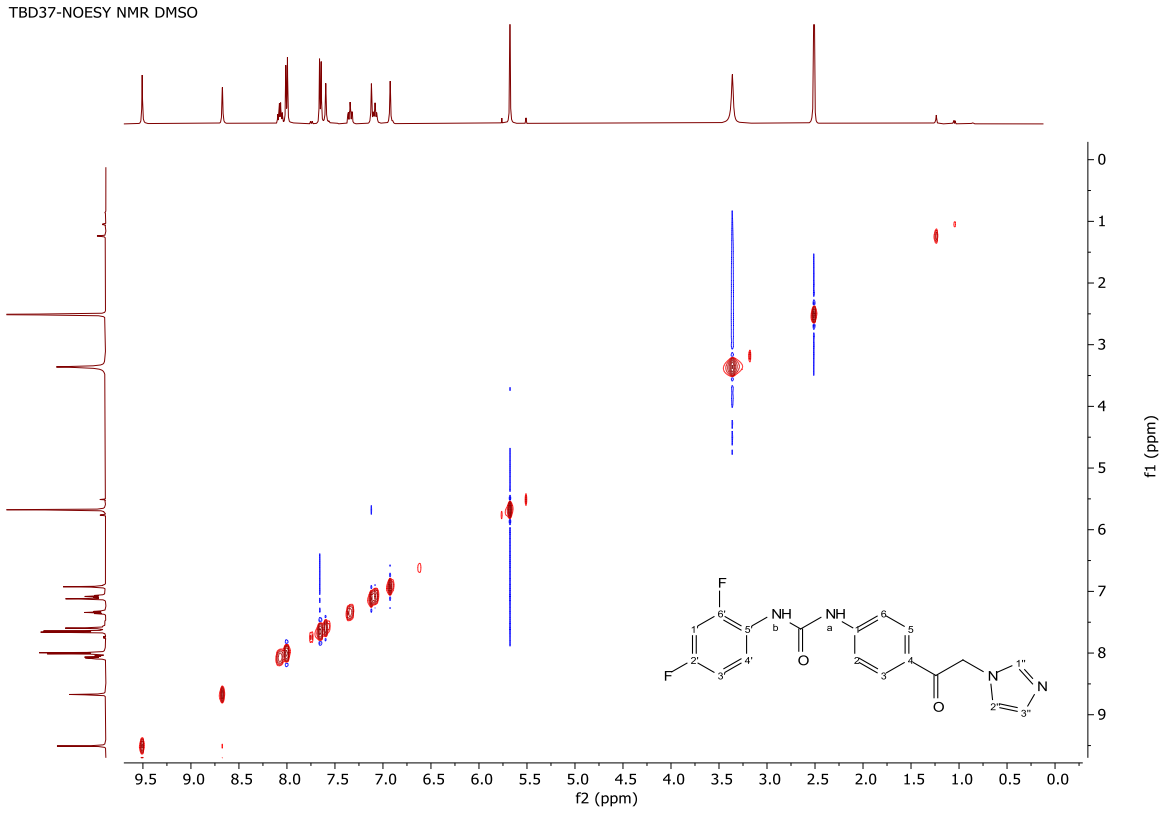
[Εικόνα 7.1.9.c]. Φάσμα COSY-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.9.d]. Φάσμα HSQC-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.

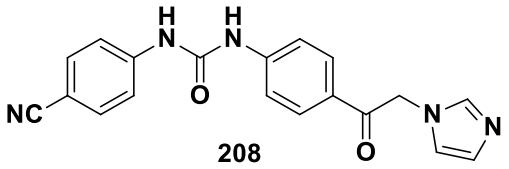


[Εικόνα 7.1.9.e]. Φάσμα HMBC-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.9.f]. Φάσμα NOESY-NMR της ένωσης **207** σε DMSO-d_6.

*7.1.10. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλο)ακετυλο)φαινυλο)-3-(4-κυανοφαινυλο) ουρίας **208***



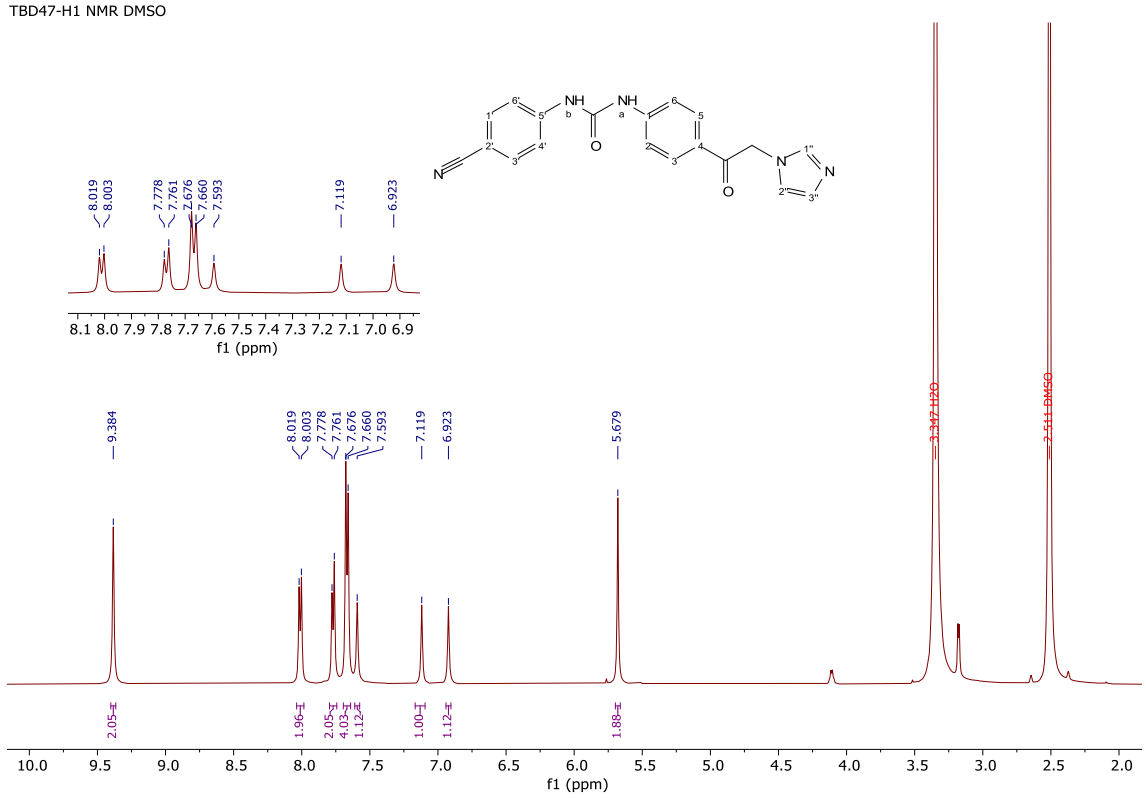
208

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται η ένωση **191** (0.0552 g, 0.274 mmol, 1 eq) σε 10 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Έπειτα προστίθεται στάγδην διάλυμα του 4-κυανοφαινυλο ισοκυανικού εστέρα **199** (0.039 g, 0.274 mmol, 1 eq) σε 5 mL άνυδρου ακετονιτριλίου, και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα, Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται το προϊόν **208**, ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.032 g, 34 %).

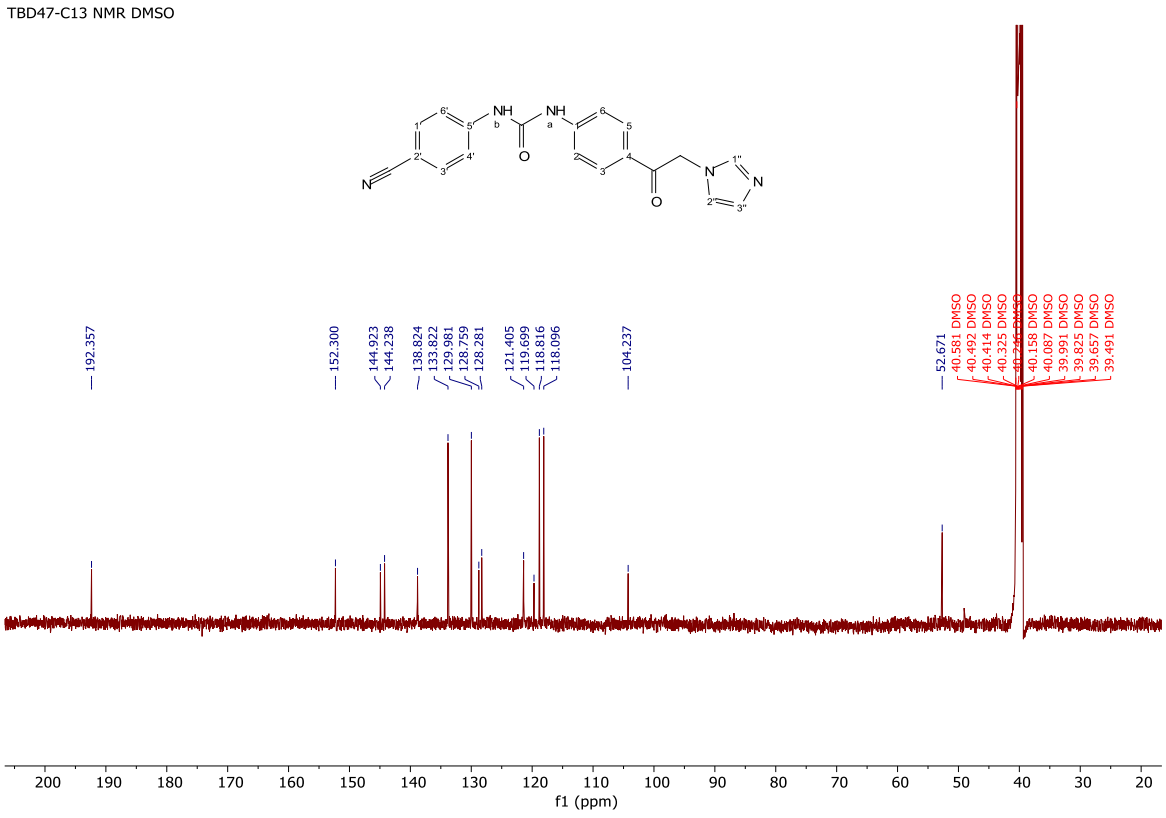
- R_f = 0.33 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 10:1)
- Το σημείο τήξης μετρήθηκε στους 225-228 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.38 (s, 2H, H-a, H-b), 8.01 (*d, J* = 8.4, 2H, H-3, H-5), 7.77 (*d, J* = 8.4, 2H, H-2, H-6), 7.69 – 7.64 (m, 4H, H-1′, H-3′, H-4′, H-6′), 7.59 (s, 1H, H-1′′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 6.92 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.36 (C=O), 152.30 (NHC(O)NH), 144.92, 144.24, 138.82 (C1′′), 133.82 (2C, C3, C5), 129.98 (2C, C2, C6), 128.76, 128.28 (C3′′), 121.40 (C2′′), 119.70 (CN), 118.82 (2C, C4′, C6′), 118.10 (2C, C3′, C7′), 104.24 (C2′), 52.67 (CH_2).



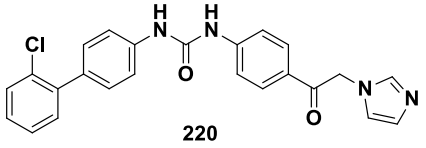
[Εικόνα 7.1.10.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **208** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.1.10.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης 208 σε DMSO-d_6.

*7.2. Αντιδράσεις σύνθεσης 5 παραγώγων N,N-διάρυλο **220-224** ουριών με υποκαταστάτη το δακτύλιο του 1H-ιμιδαζολίου **50**, και επιμήκυνση του μορίου με αντίδραση Suzuki, ξεκινώντας από την 2-βρωμο-1-(4-νιτροφαινυλο)αιθαν-1-ονη **188**.*

*7.2.1. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(2'-χλωρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **220***



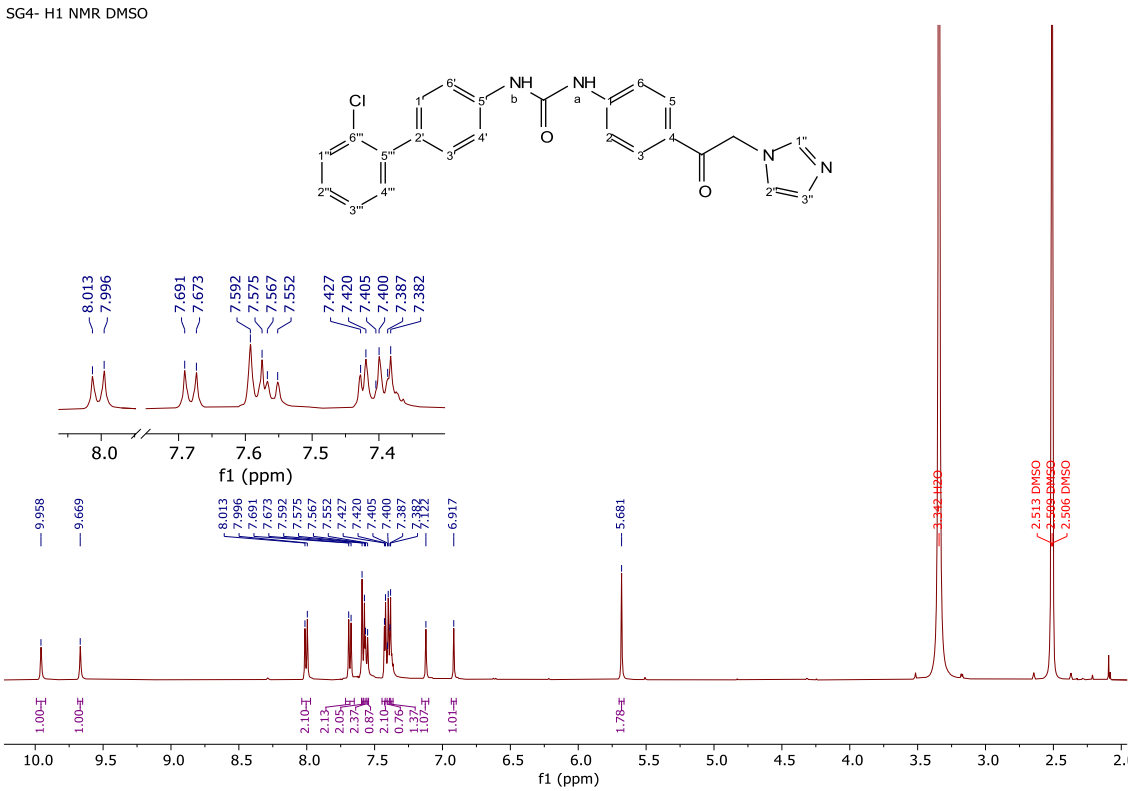
220

Υπό ροή αζώτου σε απαερωμένο σύστημα, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **205** (0.1677 g, 0.42 mmol, 1 eq), και το 2-χλωροφαινυλο βορονικό οξύ **215** (0.0985 g, 0.63 mmol, 1.5 eq) τα οποία διαλύονται σε 36 mL διαλύματος 5:1 διοξάνη/νερό. Συγκεκριμένα, προστίθενται 30 mL διοξάνης και 6 mL υδατικού διαλύματος K_2CO_3 2M ως βάση. Τέλος προστίθεται ο καταλύτης $Pd(PPh_3)_4$ (0.0485 g, 0.042 mmol, 0.1 eq) και το μείγμα θερμαίνεται υπό αναρροή για 4 ώρες. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος πάνω σε στρώμα celite και εκχύλιση του υπερκείμενου διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολουθεί έκπλυση του στερεού υπολείμματος με διχλωρομεθάνιο και ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει το η διάρυλο ουρία **220** ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.09 g, 49.5%)

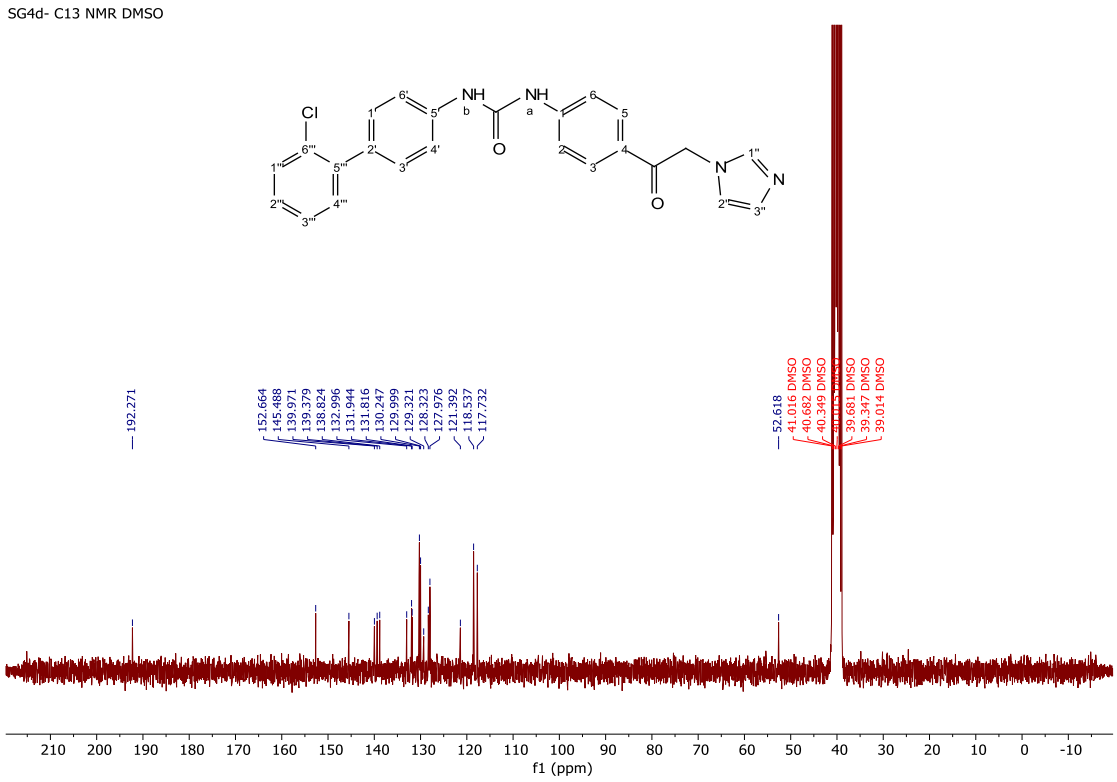
- R_f= 0.21 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ^oC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.96 (s, 1H, H-a), 9.67 (s, 1H, H-b), 8.00 (*d, J* = 8.8, 2H, H-3, H-5), 7.68 (*d, J* = 8.8, 2H, H-2, H-6), 7.59 (s, 2H, H-1′′′, H-2′′′), 7.57 (*d, J* = 4.0, 2H, H-4′, H-6′), 7.55 (s, 1H, H-1′′), 7.42 (*d, J* = 4.0, 2H, H-1′, H-3′), 7.40 (*d, J* = 2.4, 1H, H-3′′′), 7.38 (*d, J* = 2.3, 1H, H-4′′′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 6.92 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

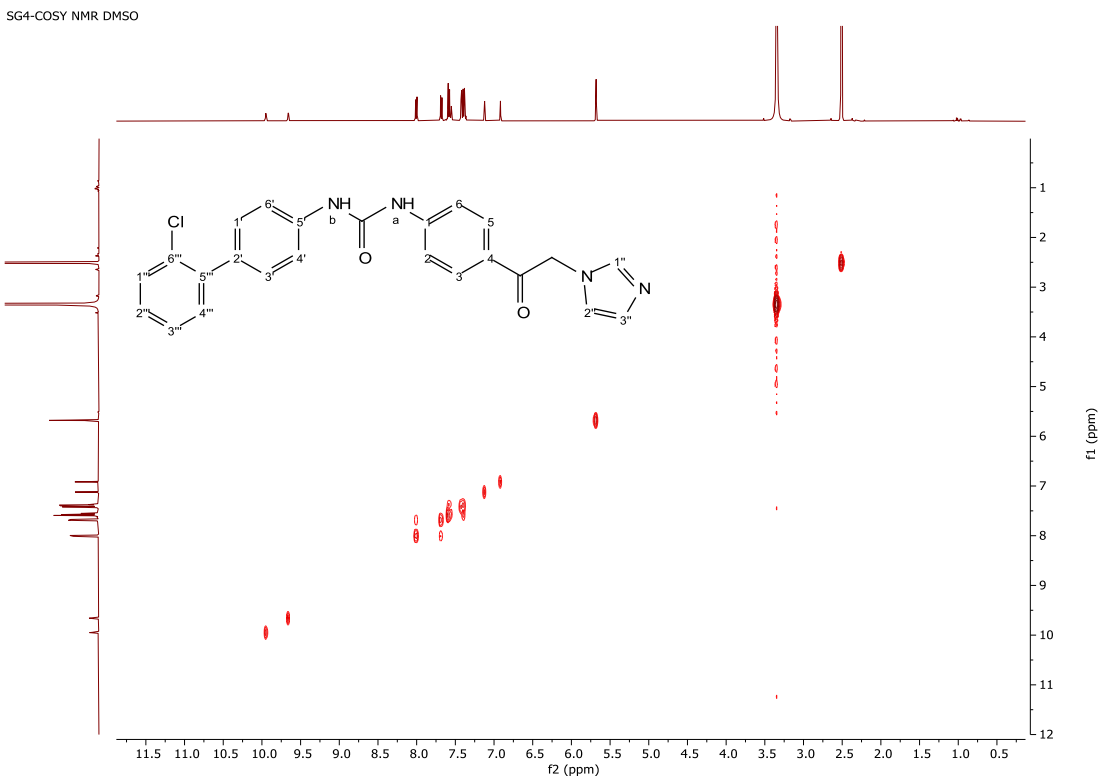
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.27 (C=O), 152.66 (NHC(O)NH), 145.49, 139.97, 139.38, 138.82 (C1′′), 133.00 (2C, C3, C5), 131.94, 131.82, 130.25, 130.00 (2C, C4′, C6′), 129.32 (C6′′′), 128.32, 128.27 (C3′′), 127.98, 121.39 (C2′′), 118.54 (2C, C1′, C3′), 117.73 (2C, C2, C6), 52.62 (CH_2).



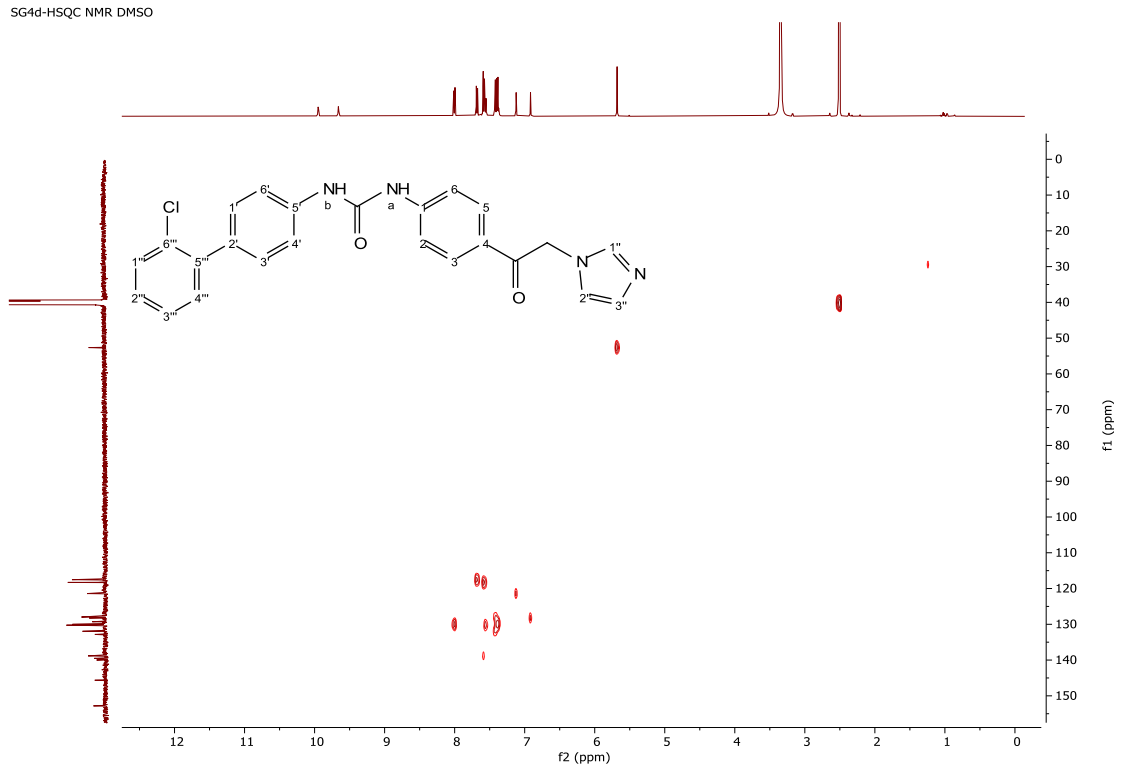
[Εικόνα 7.2.1.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.



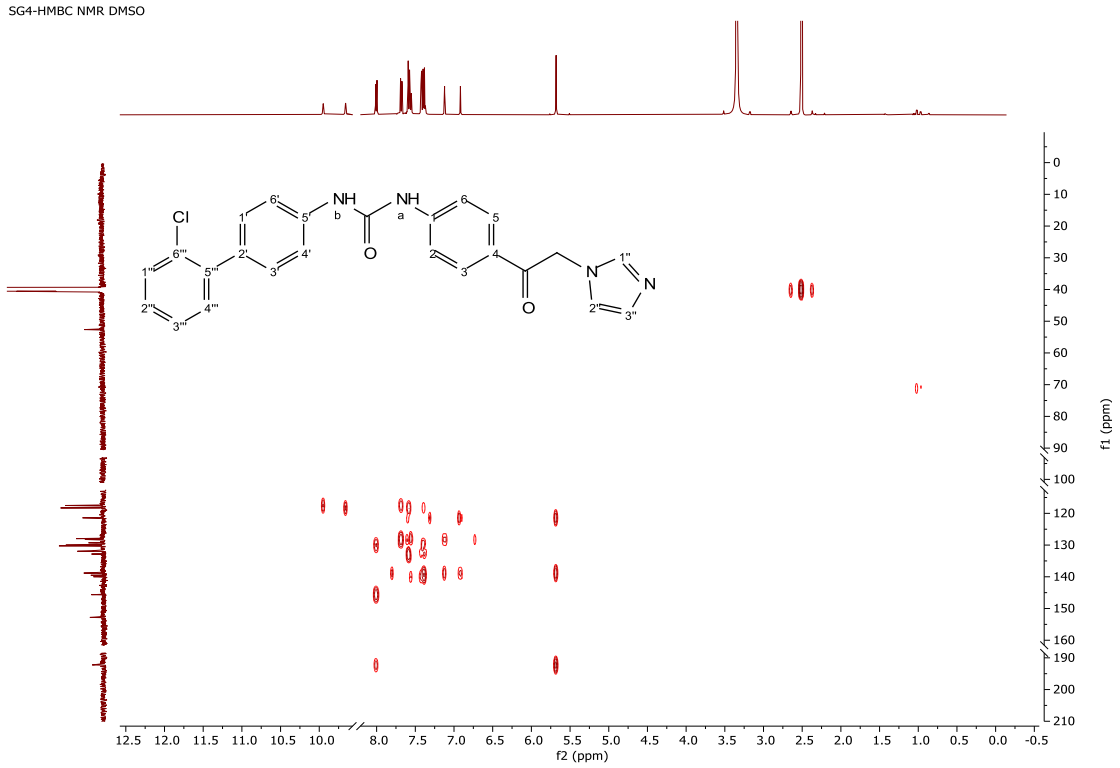
[Εικόνα 7.2.1.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.



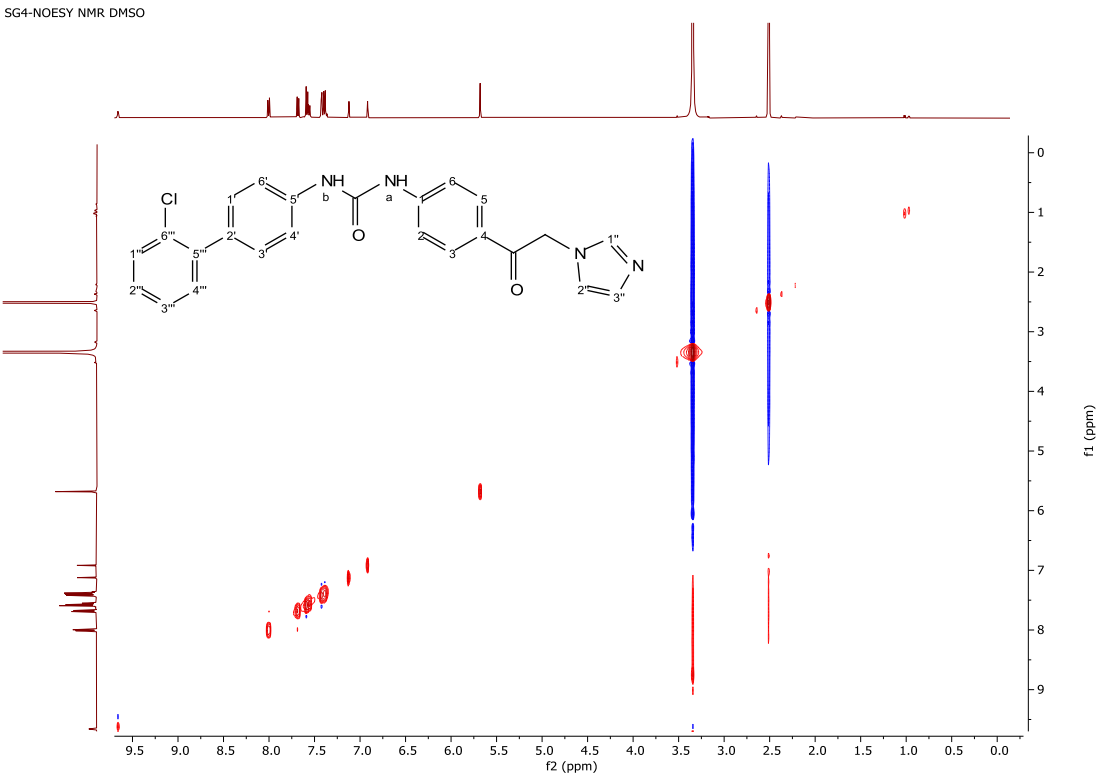
[Εικόνα 7.2.1.c]. Φάσμα COSY-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.2.1.d]. Φάσμα HSQC-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.

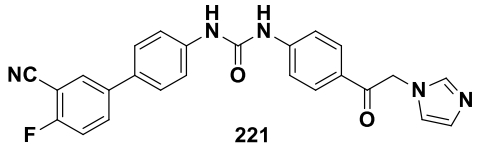


[Εικόνα 7.2.1.e]. Φάσμα HMBC-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.2.1.f]. Φάσμα NOESY-NMR της ένωσης **220** σε DMSO-d_6.

*7.2.2. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλο)φαινυλ)-3-(3'-κυανο-4'-φθορο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **221***



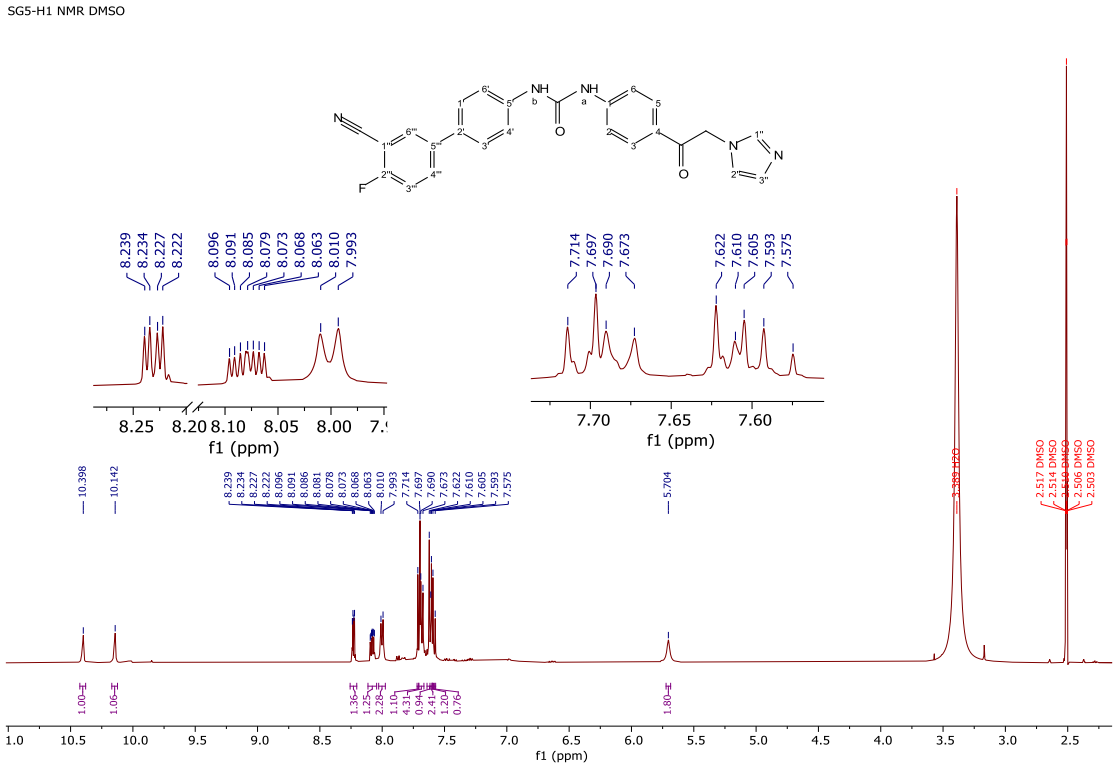
221

Υπό ροή αζώτου σε απαερωμένο σύστημα, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **205** (0.2597 g, 0.65 mmol, 1 eq), και το (3-κυανο-4-φθοροφαινυλο)βορονικό οξύ **216** (0.1608 g, 0.675 mmol, 1.5 eq) τα οποία διαλύονται σε 36 mL διαλύματος 5:1 διοξάνη/νερό. Συγκεκριμένα, προστίθενται 30 mL διοξάνης και 6 mL υδατικού διαλύματος K_2CO_3 2M ως βάση. Τέλος προστίθεται ο καταλύτης $Pd(PPh_3)_4$ (0.0751 g, 0.065 mmol, 0.1 eq) και η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 4 ώρες. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος πάνω σε στρώμα celite και εκχύλιση του υπερκείμενου διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολουθεί έκπλυση του στερεού υπολείμματος με διχλωρομεθάνιο και ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η διάρυλο ουρία **221** ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.1485 g, 52 %)

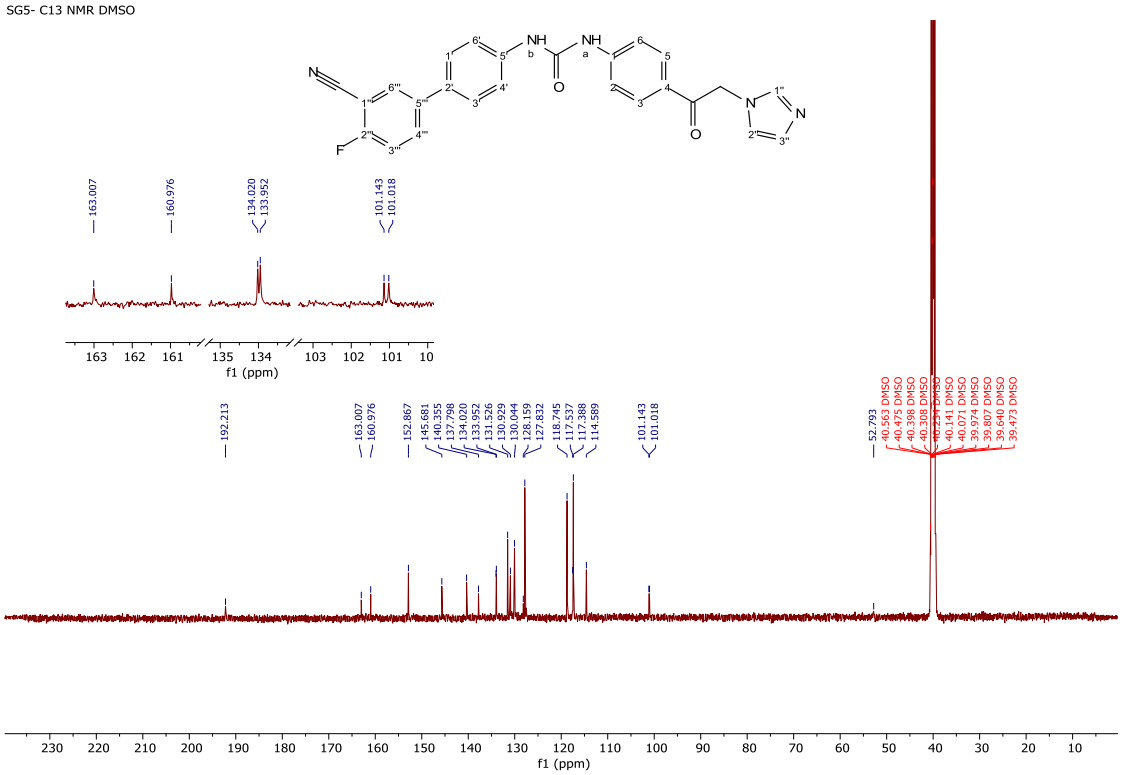
- R_f= 0.36 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ºC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.40 (s, 1H, H-a), 10.14 (s, 1H, H-b), 8.23 (*dd*, *J* = 6.1, 2.4 , 1H, H-6′′′), 8.08 (*ddd*, *J* = 8.0, 5.2, 2.5, 1H, H-4′′′), 8.00 (*d*, *J* = 8.3, 2H, H-3, H-5), 7.71 (s, 1H, H-1′′), 7.71 – 7.67 (m, 4H, H-1′, H-3′, H-4′, H-6′), 7.62 (m, 1H, H-3′′′), 7.61 (*d,* *J* = 2.7, 2H, H-2, H-6), 7.59 (s, 1H, H-2′′), 7.57 (s, 1H, H-3′′), 5.70 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ: 192.21 (C=O), 161.99 (*d, J* = 255.4 Hz, C3′′′), 152.87 (NHC(O)NH), 145.68, 140.36, 138.38 (C1′′), 137.80, 133.99 (*d, J* = 8.5 Hz), 131.53 (C1′′), 130.93, 130.04 (C3′′), 128.36 (C2′′), 128.16, 127.83 (2C, C3, C5), 121.28 (C3′′), 118.74 (2C, C4′, C6′), 117.54, 117.39 (2C, C2, C6), 114.59 (C1′′′), 101.08 (*d, J* = 15.6 Hz), 52.7 (CH_2).

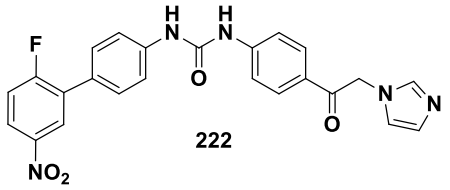


[Εικόνα 7.2.2.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **221** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 4.2.2.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **221** σε DMSO-d_6.

*7.2.3. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλο)φαινυλ)-3-(2'-φθορο-5'-νιτρο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **222***



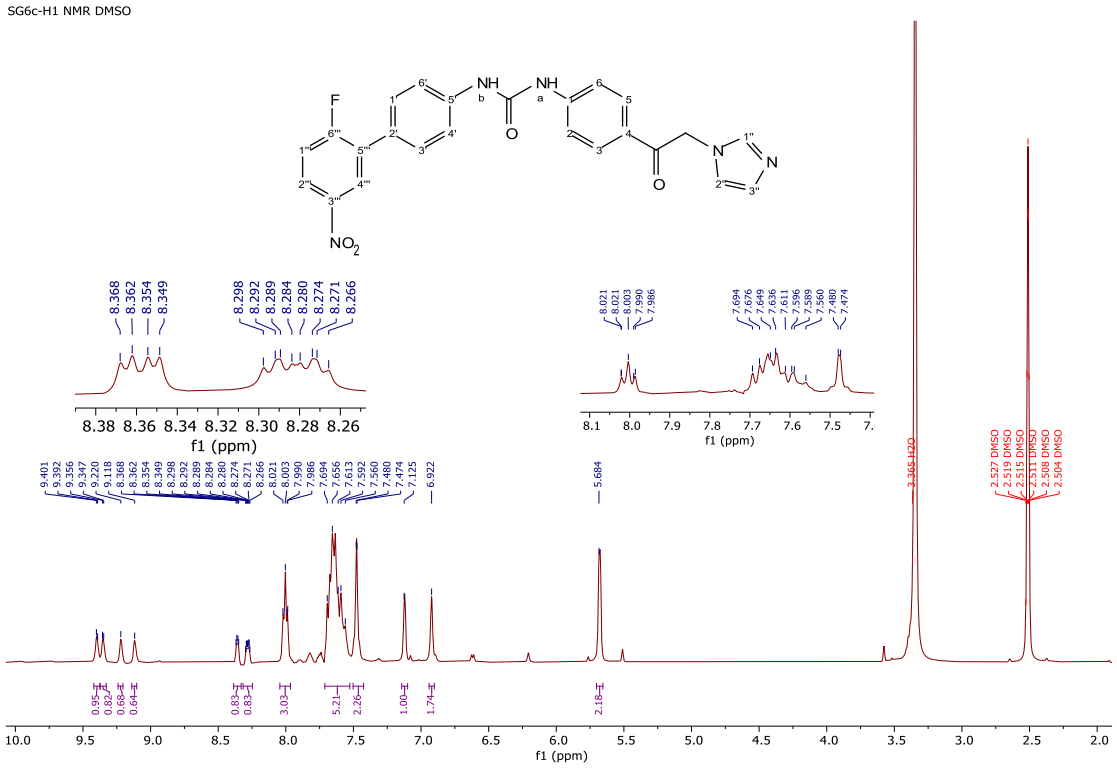
222

Υπό ροή αζώτου σε απαερωμένο σύστημα, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **205** (0.18 g, 0.45 mmol, 1 eq), και το (2-φθορο-5-νιτροφαινυλο)βορονικό οξύ **217** (0.125 g, 0.675 mmol, 1.5 eq) τα οποία διαλύονται σε 36 mL διαλύματος 5:1 διοξάνη/νερό. Συγκεκριμένα, προστίθενται 30 mL διοξάνης και 6 mL υδατικού διαλύματος K_2CO_3 2M ως βάση. Τέλος προστίθεται ο καταλύτης $Pd(PPh_3)_4$ (0.052 g, 0.045 mmol, 0.1 eq) και η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 48 ώρες. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος πάνω σε στρώμα celite και εκχύλιση του υπερκείμενου διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολουθεί έκπλυση του στερεού υπολείμματος με διχλωρομεθάνιο και ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η διάρυλο ουρία **222** ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.0083 g, 4 %)

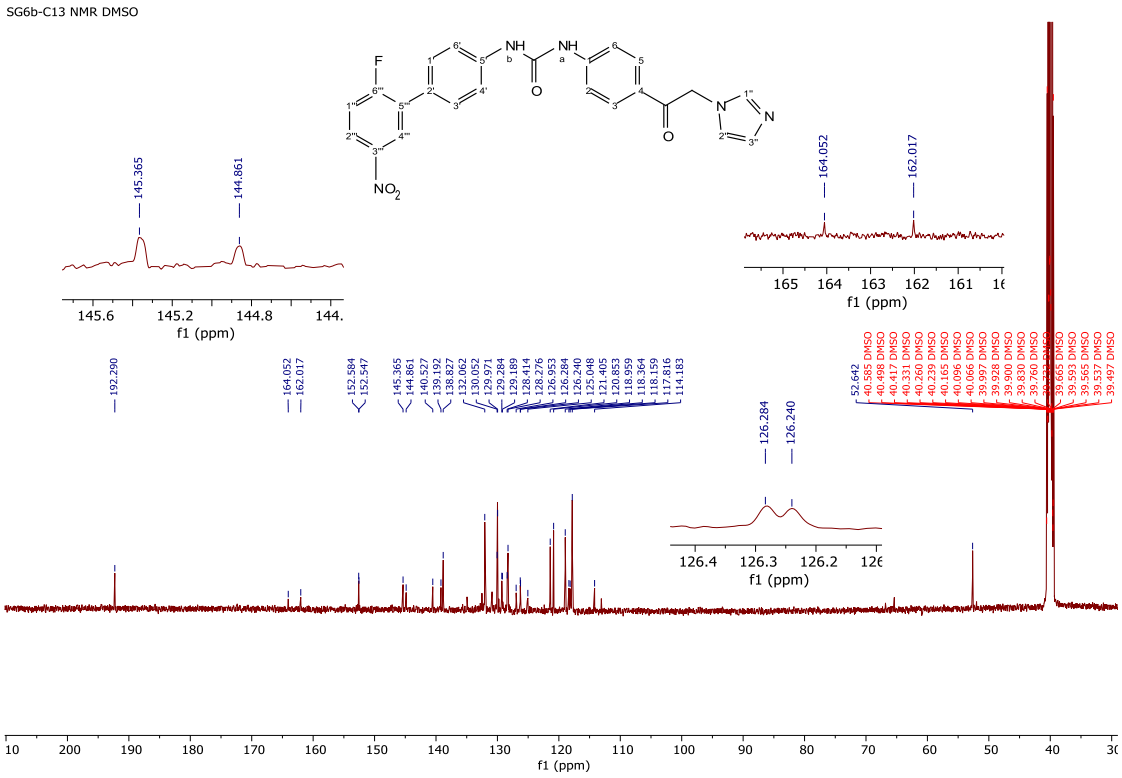
- R_f = 0.40 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ºC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.40 (*d, J* = 4.5, 1H, H-a), 9.35 (*d, J* = 4.3, 1H, H-b), 8.36 (*dd*, *J* = 6.8, 2.9, 1H, H-4′′′), 8.32 – 8.25 (m, 1H, H-2′′′), 8.00 (m, 3H, H-3, H-5, H-1′′′), 7.71 – 7.53 (m, 5H, H-2, H-6, H-4′, H-6′, H-1′′), 7.48 (*d, J* = 2.9, 2H, H-1′, H-3′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 6.92 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.29 (C=O), 163.03 (*d, J* = 256.0 Hz, C-6′′′), 152.58 (NHC(O)NH), 152.55, 145.11 (*d, J* = 63.4 Hz), 140.53, 139.19, 138.83 (C1′′), 132.06, 130.05 (C3′′), 129.97 (2C, C3, C5), 129.28, 129.19, 128.41, 128.28, 126.95, 126.26 (*d, J* = 5.5 Hz), 125.05, 121.40, 120.85, 118.96 (2C, C4′, C6′), 118.36, 118.16, 117.82 (2C, C2, C6), 114.18, 52.64 (CH_2)

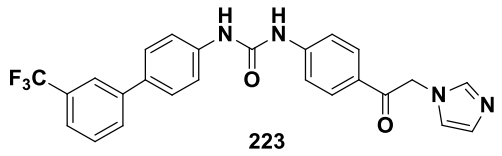


[Εικόνα 7.2.3.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **222** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.2.3.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **222** σε DMSO-d_6.

*7.2.4. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1H-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(3'-τριφθορομεθυλο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **223***



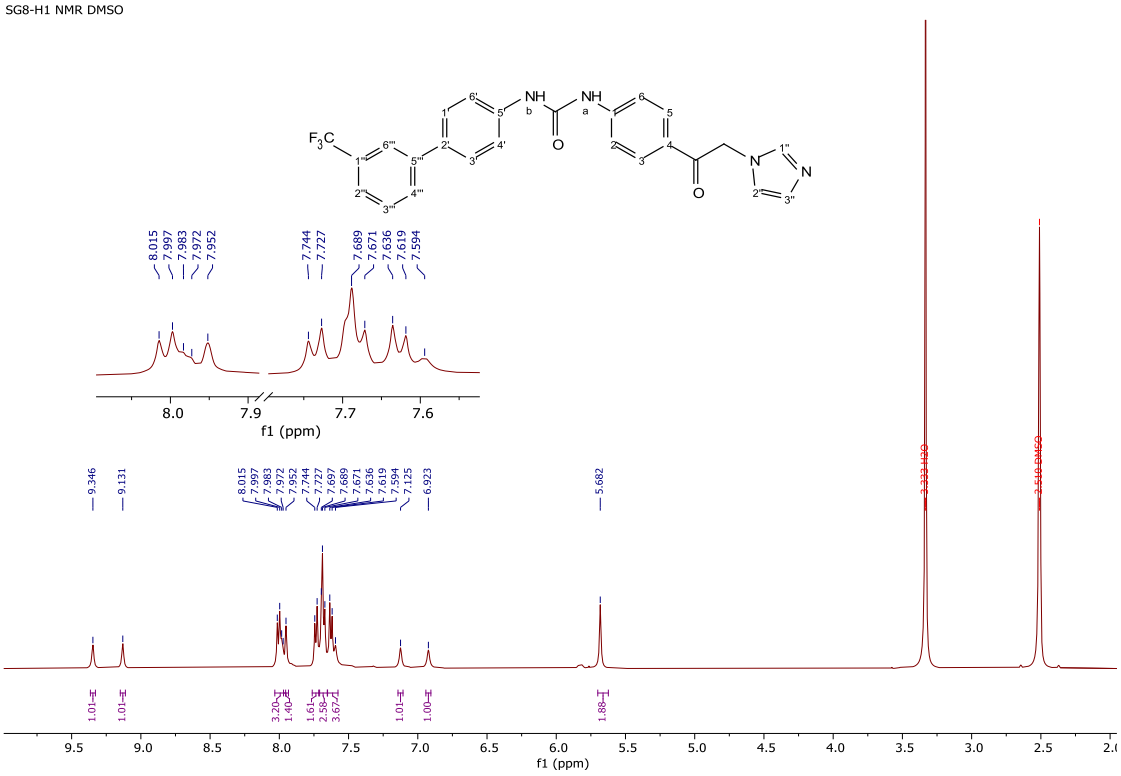
223

Υπό ροή αζώτου σε απαερωμένο σύστημα, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **205** (0.341 g, 0.854 mmol, 1 eq), και το 3-τριφθοροφαινυλο βορονικό οξύ **218** (0.243 g, 1.28 mmol, 1.5 eq) τα οποία διαλύονται σε 36 mL διαλύματος 5:1 διοξάνη/νερό. Συγκεκριμένα, προστίθενται 30 mL διοξάνης και 6 mL υδατικού διαλύματος K_2CO_3 2M ως βάση. Τέλος προστίθεται ο καταλύτης $Pd(PPh_3)_4$ (0.099 g, 0.0854 mmol, 0.1 eq) και η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 4 ώρες. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος πάνω σε στρώμα celite και εκχύλιση του υπερκείμενου διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολουθεί έκπλυση του στερεού υπολείμματος με διχλωρομεθάνιο και ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η διάρυλο ουρία **223** ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.04 g, 9%)

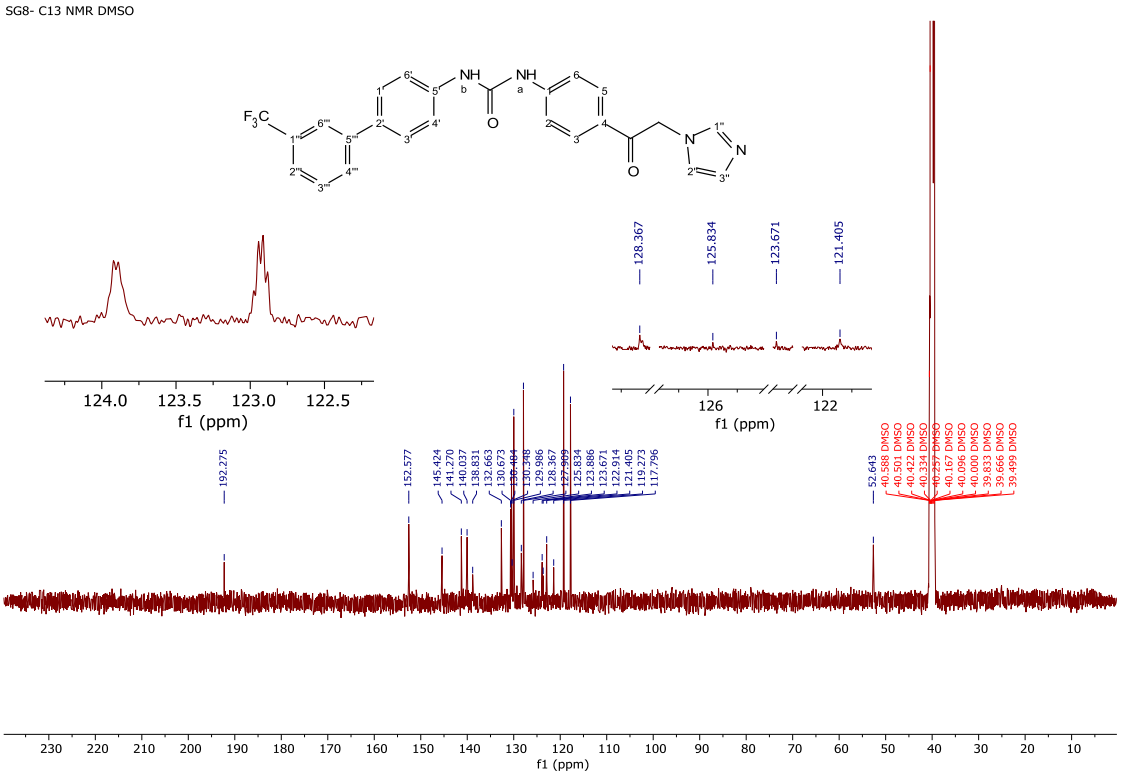
- R_f = 0.15 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ºC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.35 (s, 1H, H-a), 9.13 (s, 1H, H-b), 8.03 – 7.95 (m, 3H, H-6′′′, H-3, H-5), 7.95 (s, 1H, H-1′′′), 7.74 (*d, J* = 8.5, 2H, H-4′, H-6′), 7.72 – 7.64 (m, 3H, H-2′′′, H-2, H-6), 7.65 – 7.58 (m, 4H, H-3′′′, H-4′′′, H-1′, H-3′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 6.92 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.27 (C=O), 152.58 (NHC(O)NH), 145.42, 141.27, 140.04, 138.83 (C1′′), 132.66, 130.67, 130.48, 130.35, 130.09, 129.99 (2C, C3, C5), 128.37 (C3′′), 128.28, 127.91 (2C, C4′, C6′) , 125.77 (q, *J* = 272.1 Hz, C1′′′), 123.92 (*d, J* = 4.2 Hz), 122.91 (*q*, *J* = 4.2 Hz,), 121.40 (C2′′), 119.27 (2C, C1′, C3′), 117.80 (2C, C1′, C3′), 52.64 (CH_2).

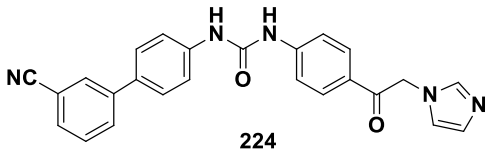


[Εικόνα 7.2.4.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **223** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.2.4.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **223** σε DMSO-d_6.

*7.2.5. Σύνθεση της 1-(4-(2-(1Η-ιμιδαζολ-1-υλ)ακετυλ)φαινυλ)-3-(3'-κυανο-[1,1'-διφαινυλ]-4-υλ) ουρίας **224***



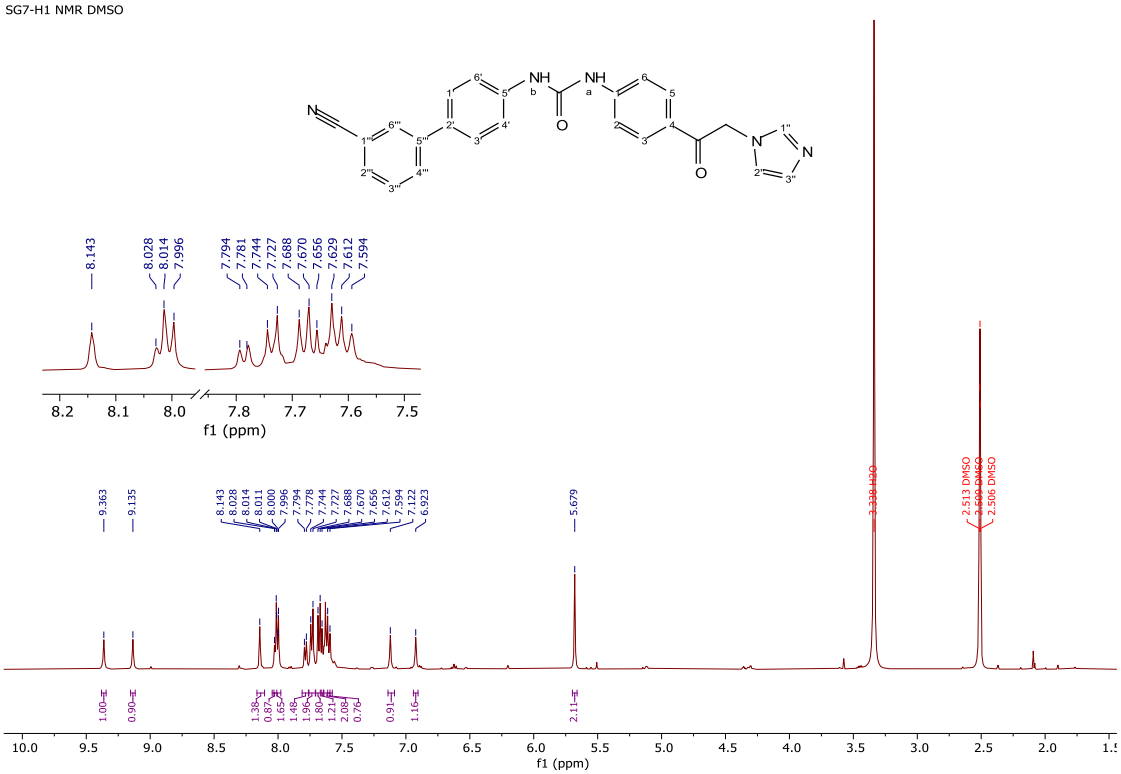
224

Υπό ροή αζώτου σε απαερωμένο σύστημα, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **205** (0.15 g, 0.38 mmol, 1 eq), και το 3-κυανοφαινυλο βορονικό οξύ **219** (0.083 g, 0.57 mmol, 1.5 eq) τα οποία διαλύονται σε 36 mL διαλύματος 5:1 διοξάνη/νερό. Συγκεκριμένα, προστίθενται 30 mL διοξάνης και 6 mL υδατικού διαλύματος K_2CO_3 2M ως βάση. Τέλος προστίθεται ο καταλύτης $Pd(PPh_3)_4$ (0.044 g, 0.038 mmol, 0.1 eq) και η αντίδραση θερμαίνεται υπό αναρροή για 4 ώρες. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος πάνω σε στρώμα celite και εκχύλιση του υπερκείμενου διαλύματος με οξικό αιθυλεστέρα (3 x 15 mL) και νερό. Έπειτα, η οργανική φάση ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, διηθείται με πτυχωτό ηθμό και εξατμίζεται στο περιστροφικό εξατμιστήρα. Ακολουθεί έκπλυση του στερεού υπολείμματος με διχλωρομεθάνιο και ανακρυστάλλωση με θερμή αιθανόλη. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η διάρυλο ουρία **219** ως κίτρινο άμορφο στερεό (0.08 g, 5 %).

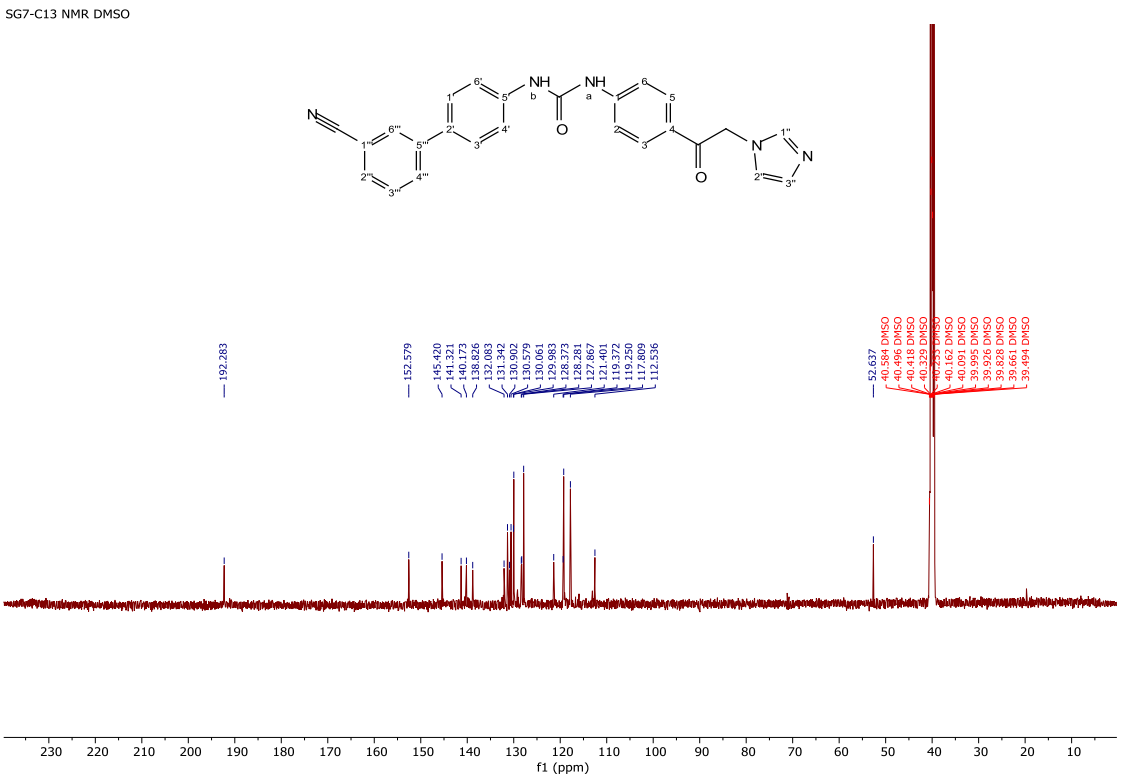
- R_f = 0.18 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ºC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.36 (s, 1H, H-a), 9.14 (s, 1H, H-b), 8.14 (s, 1H, H-6′′′), 8.03 (s, 1H, H-2′′′), 8.01 (*d, J* = 8.8, 2H, H-3, H-5), 7.79 (*d, J* = 7.6, 1H, H-4′′′), 7.74 (*d, J* = 8.7, 2H, H-2, H-6), 7.69 (*d, J* = 7.3, 2H, H-4′, H-6′), 7.66 (s, 1H, H-3′′′), 7.61 (*d, J* = 9.2, 2H, H-1′, H-3′), 7.59 (s, 1H, H-1′′), 7.12 (s, 1H, H-2′′), 6.92 (s, 1H, H-3′′), 5.68 (s, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 192.28 (C=O), 152.58 (NHC(O)NH), 145.42, 141.32, 140.17, 138.83 (C1′′), 132.08, 131.34, 130.90, 130.58, 130.06, 129.98 (2C, C3, C5), 128.37 (C3′′), 128.28, 127.87 (2C, C4′, C6′), 121.40 (C2′′), 119.37, 119.25 (2C, C1′, C3′), 117.81 (2C, C2, C6), 112.54 (C1′′′), 52.64 (CH_2).



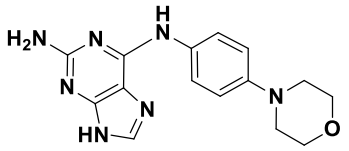
[Εικόνα 7.2.5.a] Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **224** σε *DMSO-d₆*.



[Εικόνα 7.2.5.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **224** σε DMSO-*d₆*.

*7.3. Αντιδράσεις σύνθεσης 8 παραγώγων N,N,N΄-τριάρυλο υποκατεστημένων ουριών **230-237**, ξεκινώντας από την 2-αμινο-6-χλωρο-πουρίνη **226** και την 4-μορφολινοφαινυλο-ανιλίνη **227**.*

*7.3.1. Σύνθεση της N^6-(4-μορφολινοφαινυλο)-7H-πουρινο-2,6-διαμίνης **228***



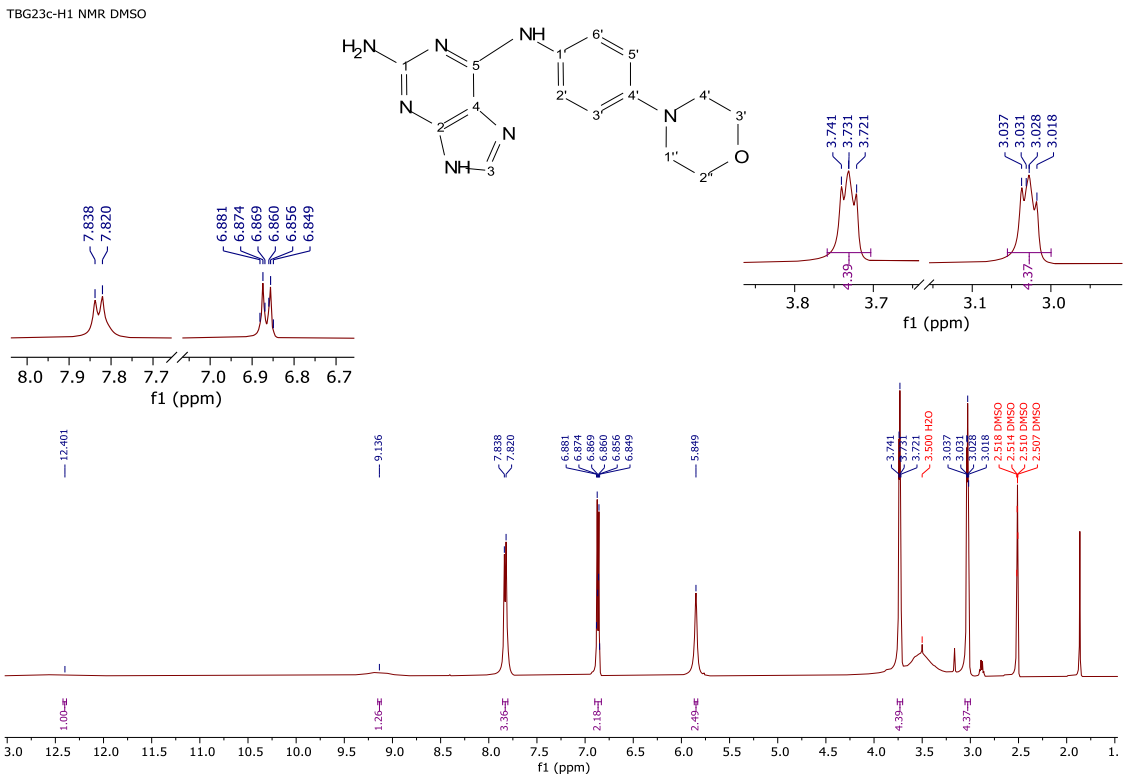
228

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε τρίλαιμη σφαιρική των 100 mL προστίθεται η ένωση **226** (0.3 g, 1.78 mmol, 1 eq), και η 4-μορφολινοφαινυλο ανιλίνη **227** (0.38 g, 2.14 mmol, 1.2 eq) τα οποία διαλύονται σε 20 mL άνυδρου DMF. Στην συνέχεια προστίθεται η Et_3N ως βάση (0.7 mL, 5.34 mmol, 3 eq) και η αντίδραση αφήνεται υπό αναρροή για 18 ώρες. Ακολουθεί εκδίωξη του διαλύτη στο περιστροφικό εξατμιστήρα και καθαρισμός του στερεού υπολείμματος με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τελικά, γίνεται κατεργασία του στερεού με διαθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα προκύπτει η αμίνη **228** ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.41 g, 74 %)

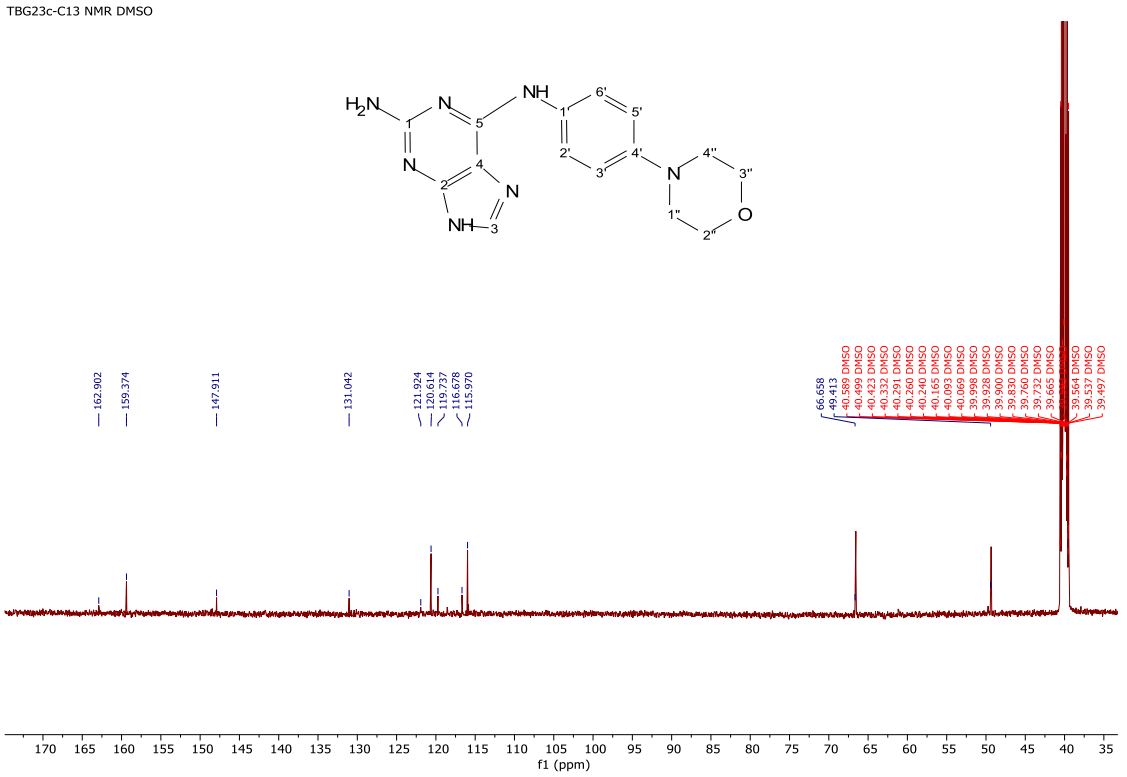
- R_f = 0.29 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ^oC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.40 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.14 (s, 1H, H-3), 7.83 (*d, J* = 8.9, 3H, NH (αμίνη), H-2΄, H-6΄), 6.90 – 6.83 (m, 2H, H-3΄, H-5΄), 5.85 (s, 2H, NH_2), 3.73 (*dd, J* = 6.1, 3.5, 4H, H-2΄΄, H-3΄΄), 3.06 – 3.00 (m, 4H, H-1΄΄, H-4΄΄).

^{13}C NMR (163 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 162.90 (C1), 159.37 (C3), 147.91, 131.04, 121.92, 120.61 (2C, C2΄, C6΄), 119.74, 116.68, 115.97 (2C, C2΄, C6΄), 66.66 (2C, C2΄΄, C3΄΄), 49.41 (2C, C1΄΄, C4΄΄).

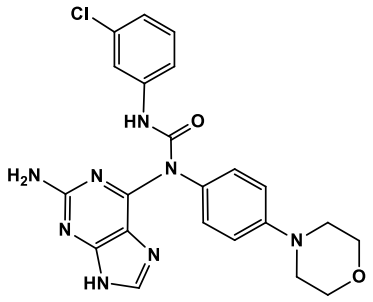


[Εικόνα 7.3.1.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **228** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.1.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **228** σε DMSO-d_6.

*7.3.2. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(3-χλωροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **230***



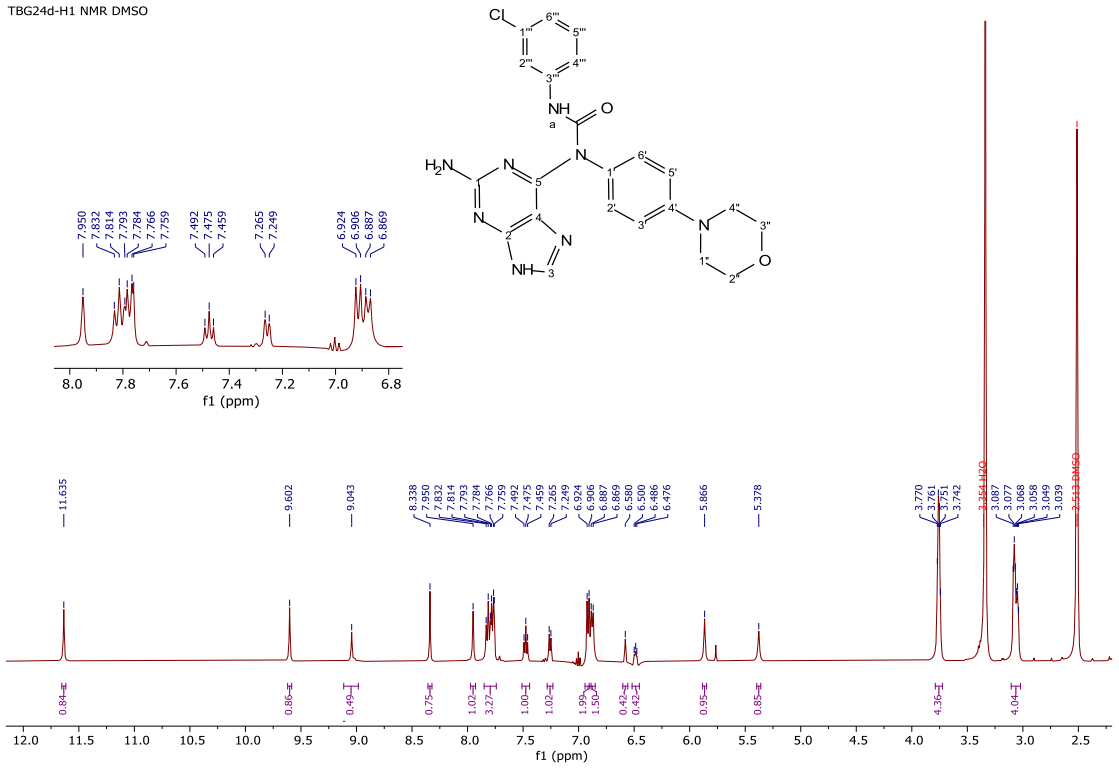
230

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.2214 g, 0.71 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 3-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **194** (86 μL, 0.71 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.296 mL, 2.13 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **230**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.15 g, 45 %).

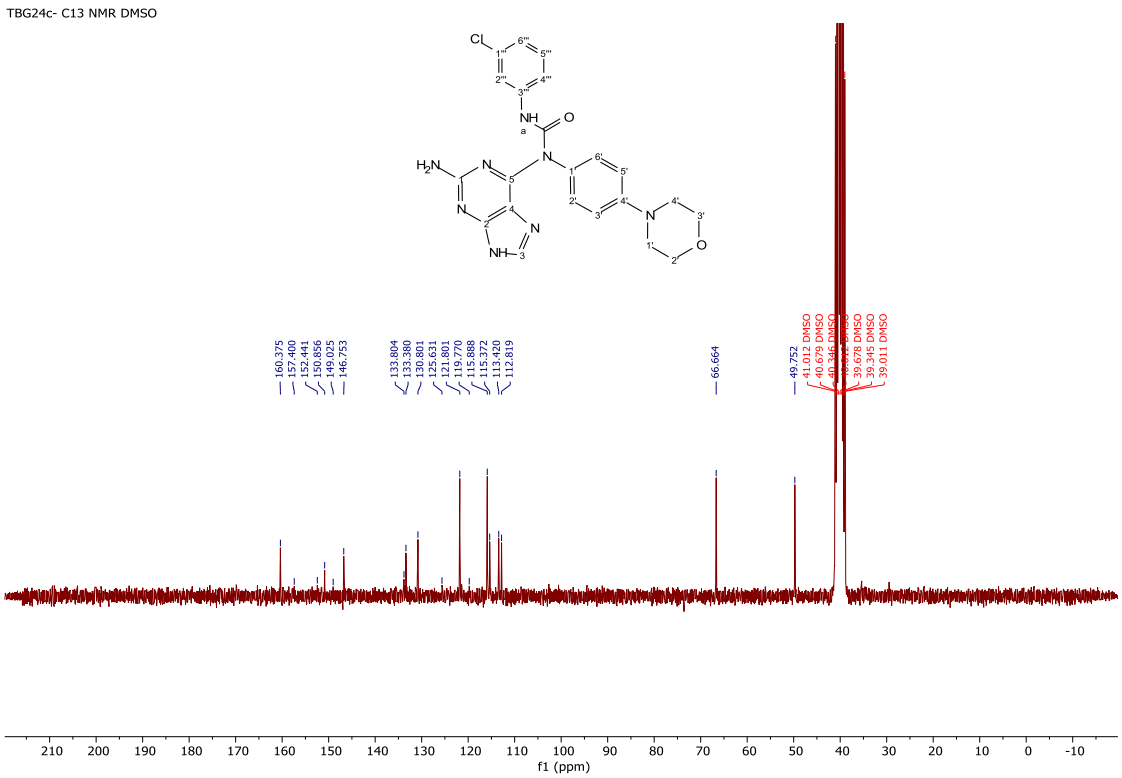
- R_f = 0.56 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.64 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.60 (s, 1H, H-a), 8.34 (s, 1H, H-3), 7.95 (s, 1H, H-2′′′), 7.85 – 7.74 (m, 3H, H-2′, H-6′, H-6′′′), 7.48 (t, *J* = 8.2, 1H, H-5′′′), 7.26 (*d, J* = 8.1, 1H, H-4′′′), 6.91 (d, *J* = 8.8, 2H, H-3′, H-5′), 6.88 (d, *J* = 8.9, 2H, NH_2), 3.76 (*t*, *J* = 5.1, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.07 (dt, *J* = 9.5, 4.8, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 160.37 (NHC(O)N-), 157.40 (C1), 152.44, 150.86, 149.03, 146.75, 133.80, 133.38 (C3), 130.80, 125.63, 121.80 (2C, C2′, C6′), 119.77, 115.89 (2C, C2′, C6′), 115.37, 113.42, 112.82, 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.75 (2C, C1′′, C4′′).

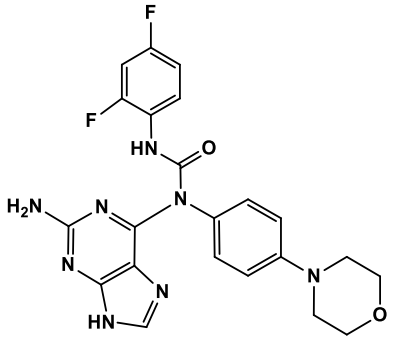


[Εικόνα 7.3.2.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **230** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 4.3.2.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **230** σε DMSO-d_6.

*7.3.3. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(2,4-διφθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **231***



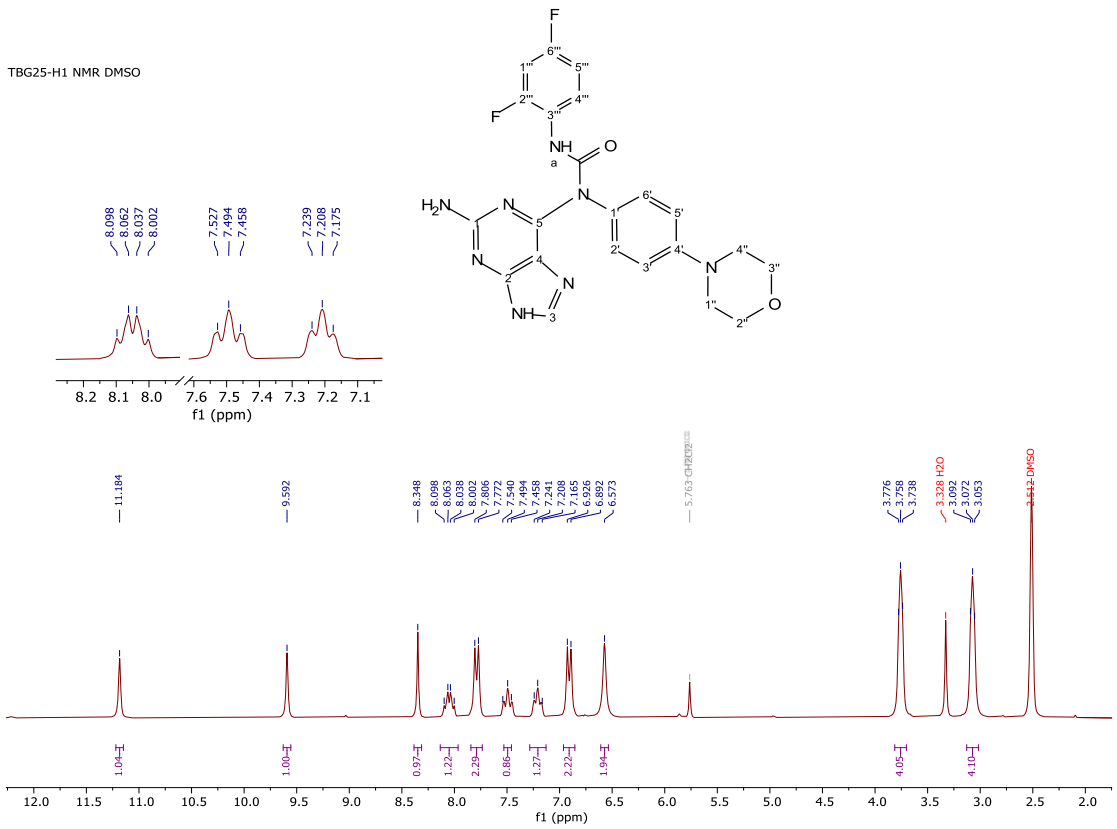
231

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **35** (0.0492 g, 0.16 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 2,4-διφθοροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **198** (19 μL, 0.16 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (66 μL, 0.48 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η διάρυλο ουρία **231**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.04 g, 56 %).

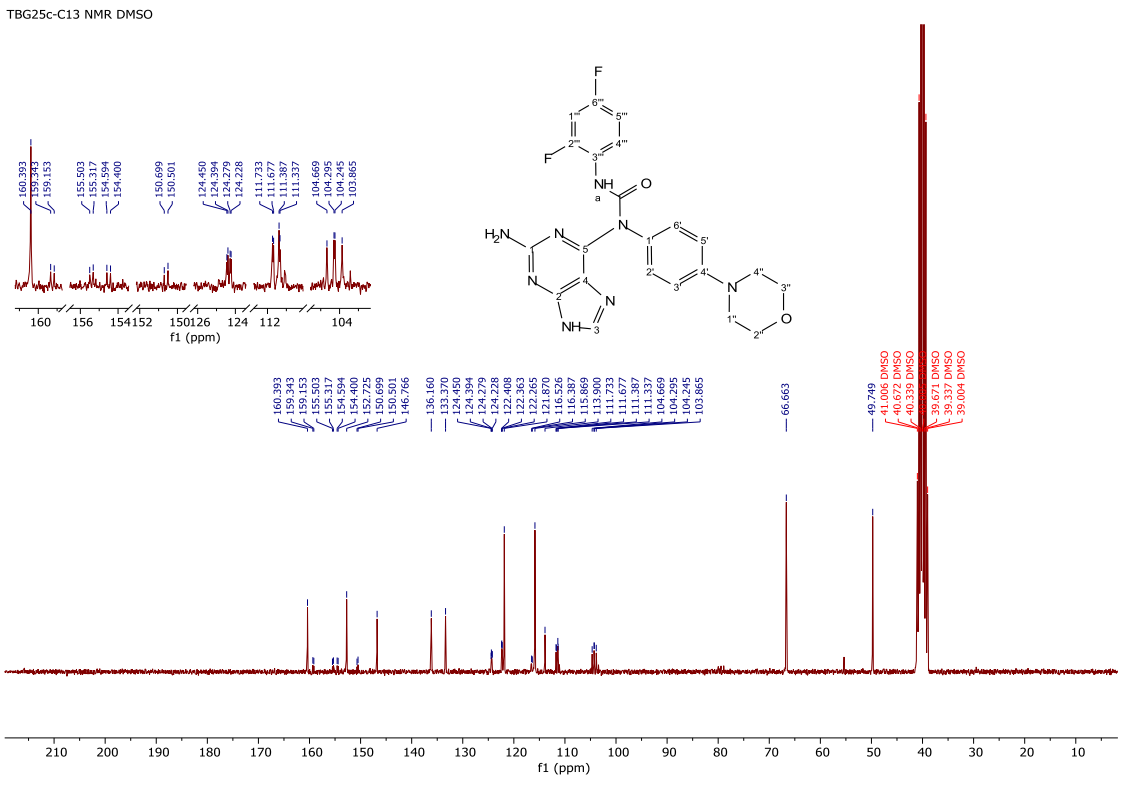
- R_f = 0.80 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.18 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.59 (s, 1H, H-a), 8.35 (s, 1H, H-3), 8.05 (q, *J* = 8.8, 1H, H-4′′′), 7.79 (*d, J* = 8.6, 2H, H-2′, H-6′), 7.49 (t, *J* = 8.7, 1H, H-1′′′), 7.21 (t, *J* = 8.1, 1H, H-5′′′), 6.91 (*d, J* = 8.7, 2H, H-3′, H-5′), 6.57 (s, 2H, NH_2), 3.76 (s, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.07 (s, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 160.39 (NHC(O)N-), 157.33 (*dd*, *J* = 241.1, 11.8 Hz, C2′′′), 152.73 (C1), 151.61 (*dd*, *J* = 245.0, 12.2 Hz, C6′′′), 150.70, 150.50, 146.77, 136.16 (C3), 133.37, 124.34 (*dd*, *J* = 10.6, 3.4 Hz, C4′′′), 122.31 (*dd*, *J* = 9.2, 3.0 Hz, C5′′′), 121.87 (2C, C2′, C6′), 116.53, 116.39, 115.87 (2C, C3′, C5′), 113.90, 111.53 (*dd*, *J* = 21.6, 3.3 Hz, C3′′′), 104.27 (*dd*, *J* = 26.9, 23.7 Hz, C1′′′), 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.75 (2C, C1′′, C4′′).

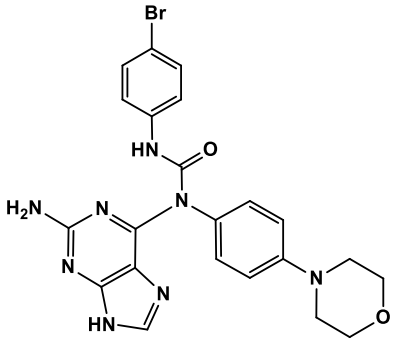


[Εικόνα 7.3.3.b.] Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **231** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.3.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **231** σε DMSO-d_6.

*7.3.4. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(4-βρωμοφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **232***



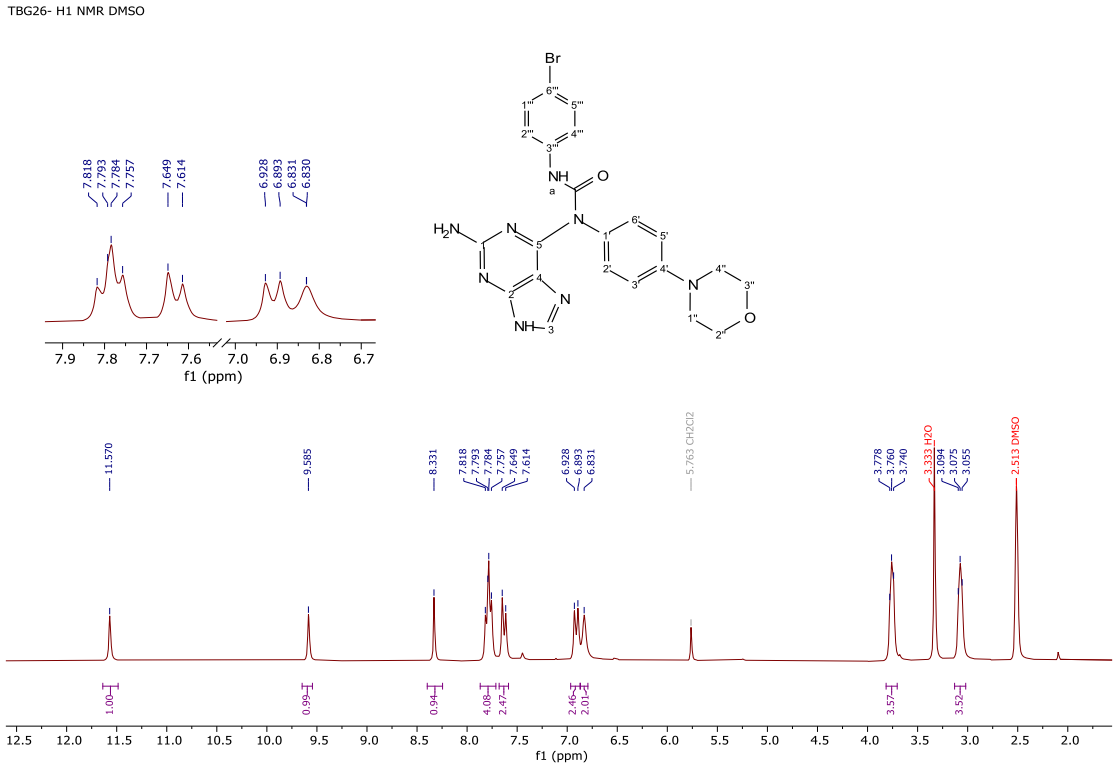
232

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.18 g, 0.58 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 4-βρωμοφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **196** (71 μL, 0.58 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (243 μL, 1.74 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **232**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.07 g, 24 %).

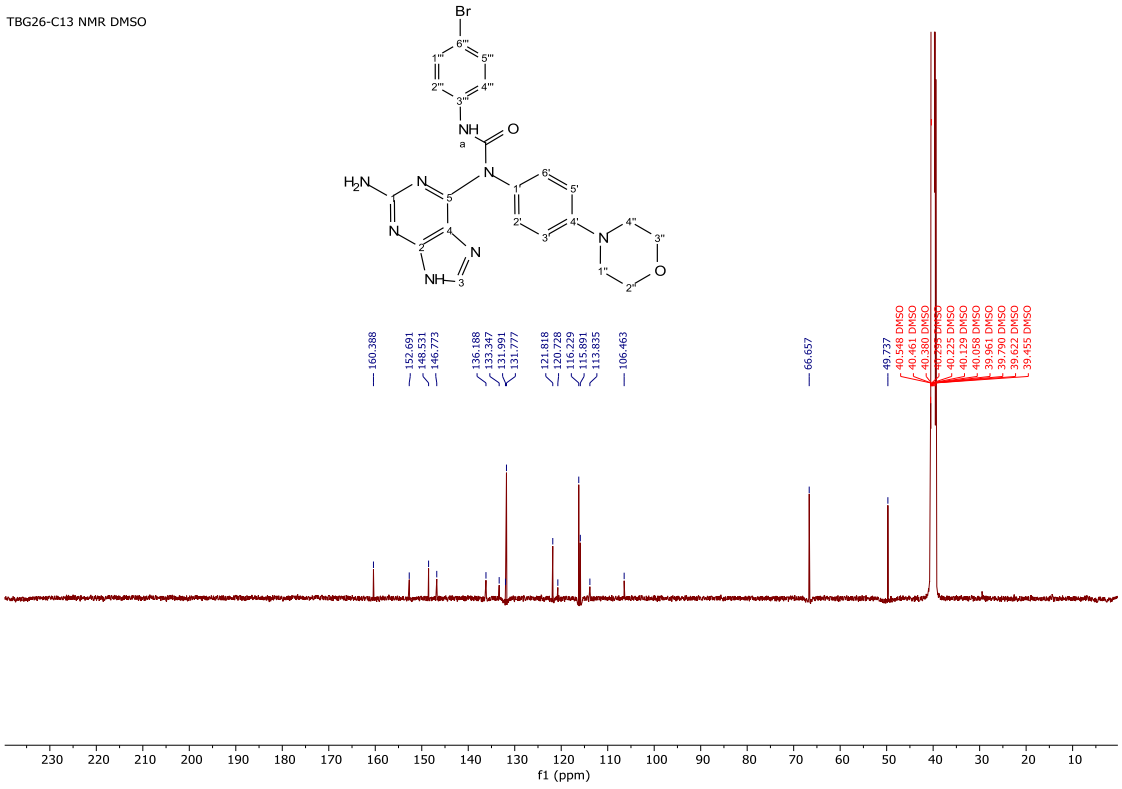
- R_f = 0.69 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.57 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.58 (s, 1H, H-a), 8.33 (s, 1H, H-3), 7.87 – 7.71 (m, 4H, H-1′′′, H-2′′′, H-4′′′, H-5′′′), 7.63 (*d, J* = 8.7, 2H, H-2′, H-6′), 6.91 (*d, J* = 8.8, 2H, H-3′, H-5′), 6.83 (s, 2H, NH_2), 3.76 (t, *J* = 4.8, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.07 (t, *J* = 4.9, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 160.39 (NHC(O)N-), 152.69 (C1), 148.53, 146.77, 136.19 (C3), 133.35, 131.99, 131.78 (2C, C2′, C6′), 121.82, 120.73, 116.23 (2C, C3′, C5′), 115.89, 113.84, 106.46, 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.74 (2C, C1′′, C4′′).

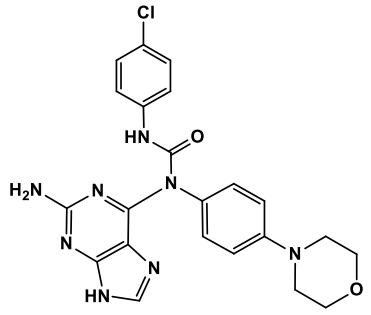


[Εικόνα 7.3.4.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **232** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.4.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **232** σε DMSO-d_6.

*7.3.5. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(4-χλωροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **233***



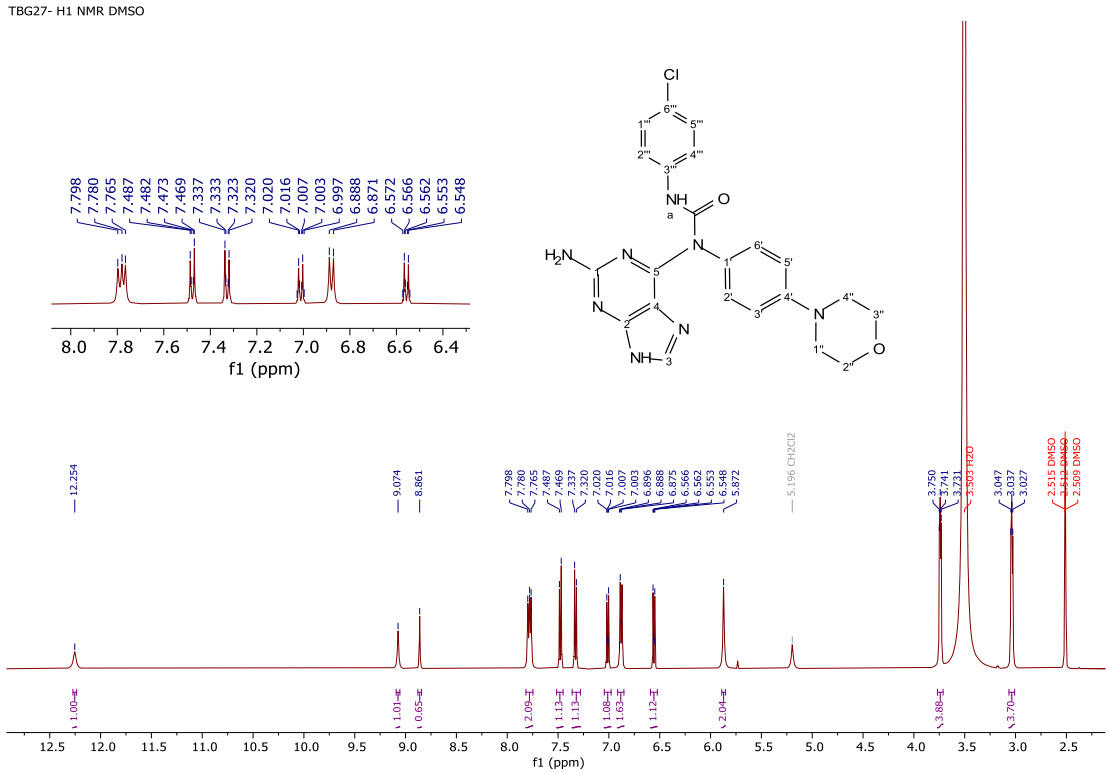
233

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.1870 g, 0.60 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 4-χλωροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **193** (77 μL, 0.60 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.251 μL, 1.80 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **233**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.05 g, 17 %).

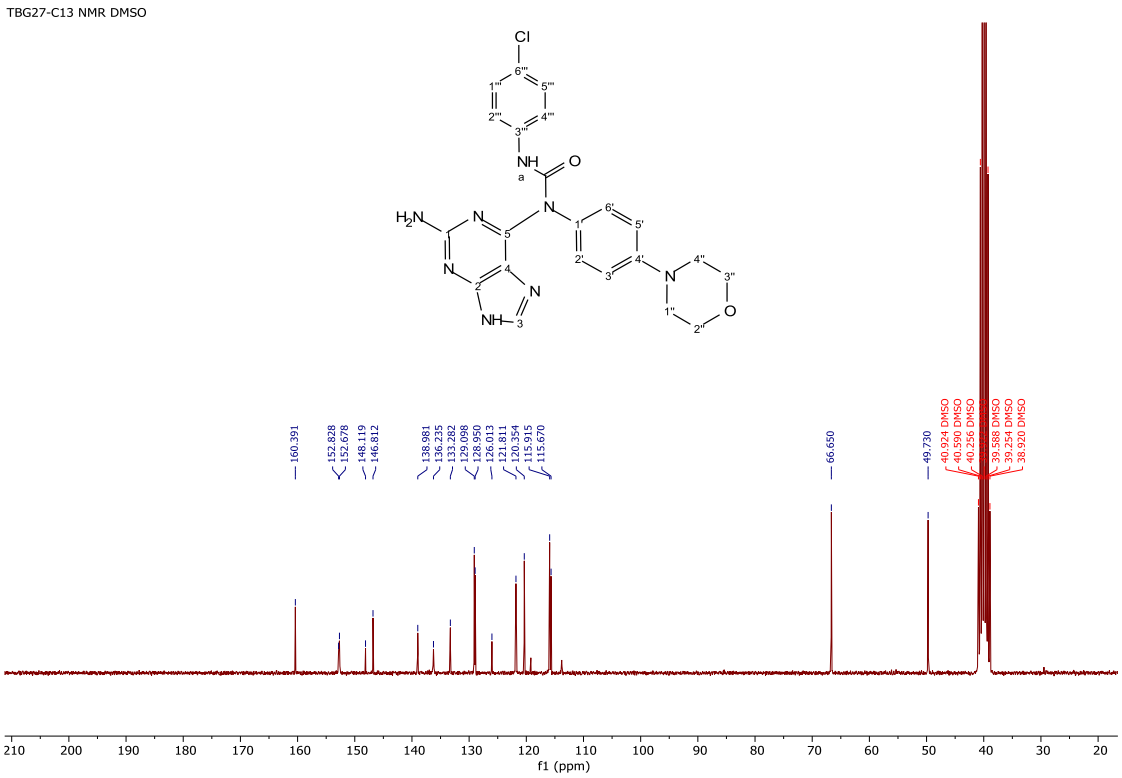
- R_f = 0.50 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 12.25 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.07 (s, 1H, H-a), 8.86 (s, 1H, H-3), 7.82 – 7.75 (m, 2H, H-2′, H-3′), 7.48 (*d, J* = 8.8, 1H, H-6′), 7.33 (*d, J* = 8.7, 1H, H-5′), 7.01 (*d, J* = 8.8, 1H, H-2′′′), 6.88 (*d, J* = 8.9, 2H, H-1′′′, H-5′′′), 6.56 (*d, J* = 8.8, 1H, H-4′′′), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.74 (s, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.04 (s, 4H, H-1′′, H-4′′).

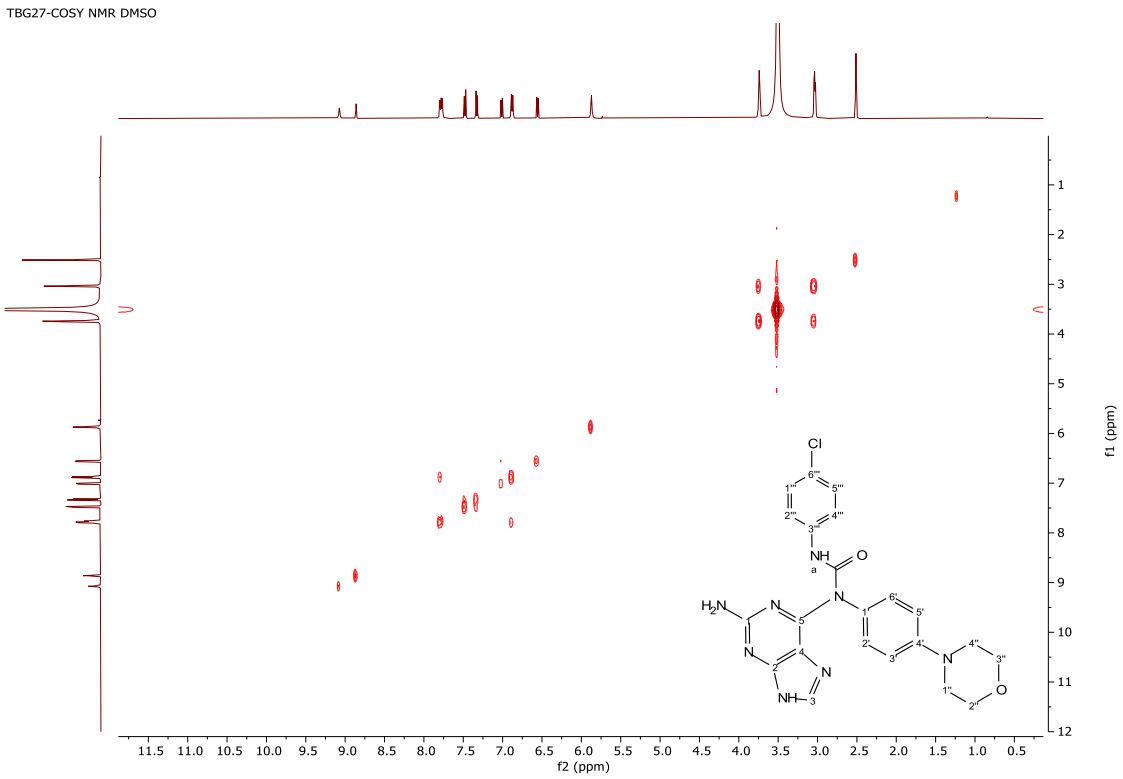
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 160.39 (NHC(O)N-), 152.83 (C1), 152.68 (C5), 148.12, 146.81, 138.98, 136.23 (C3), 133.28, 129.10 (C6′′′), 128.95 (C5′), 126.01, 121.81 (2C, C2′, C6′), 120.35 (C3′), 115.92 (2C, C1′′, C5′′), 115.67 (C3′′′), 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.73 (2C, C1′′, C4′′).



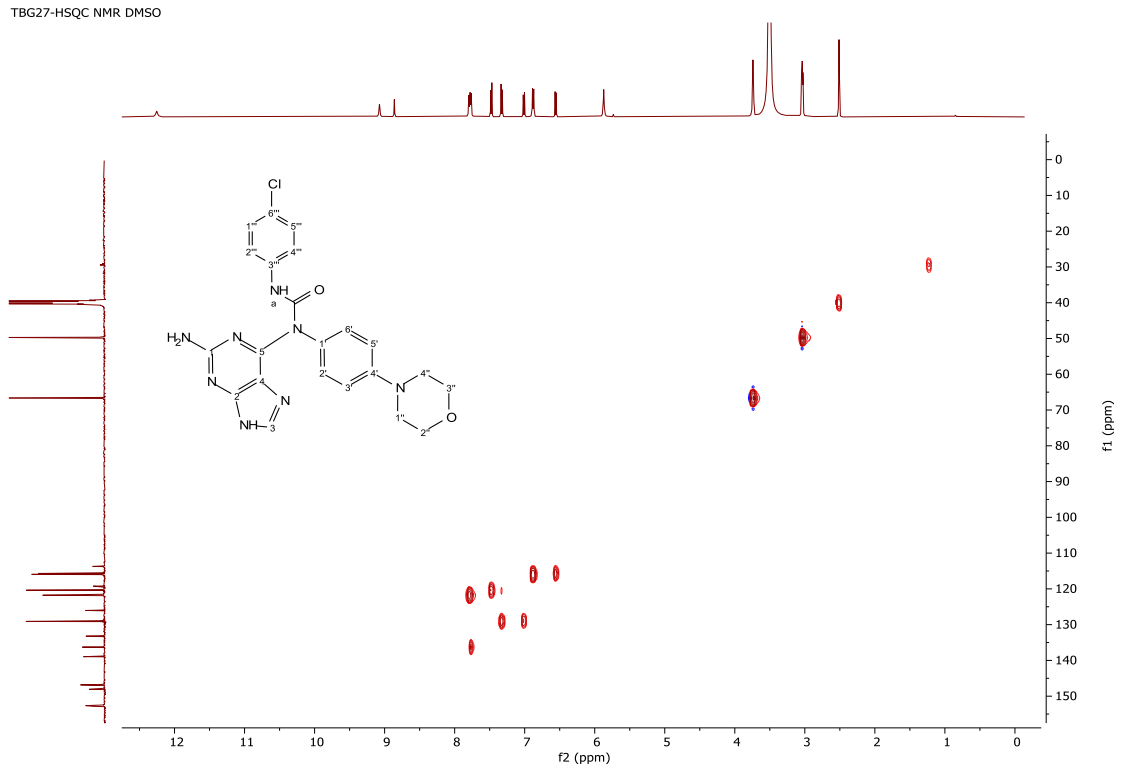
[Εικόνα 7.3.5.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.



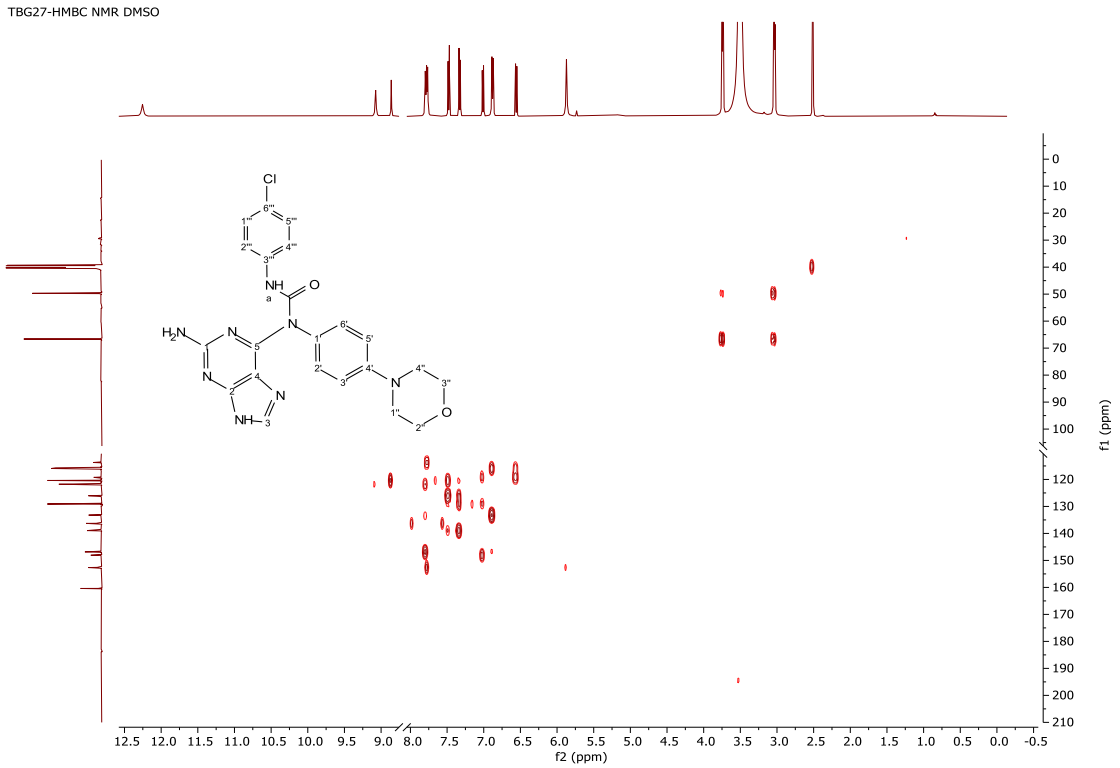
[Εικόνα 7.3.5.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.



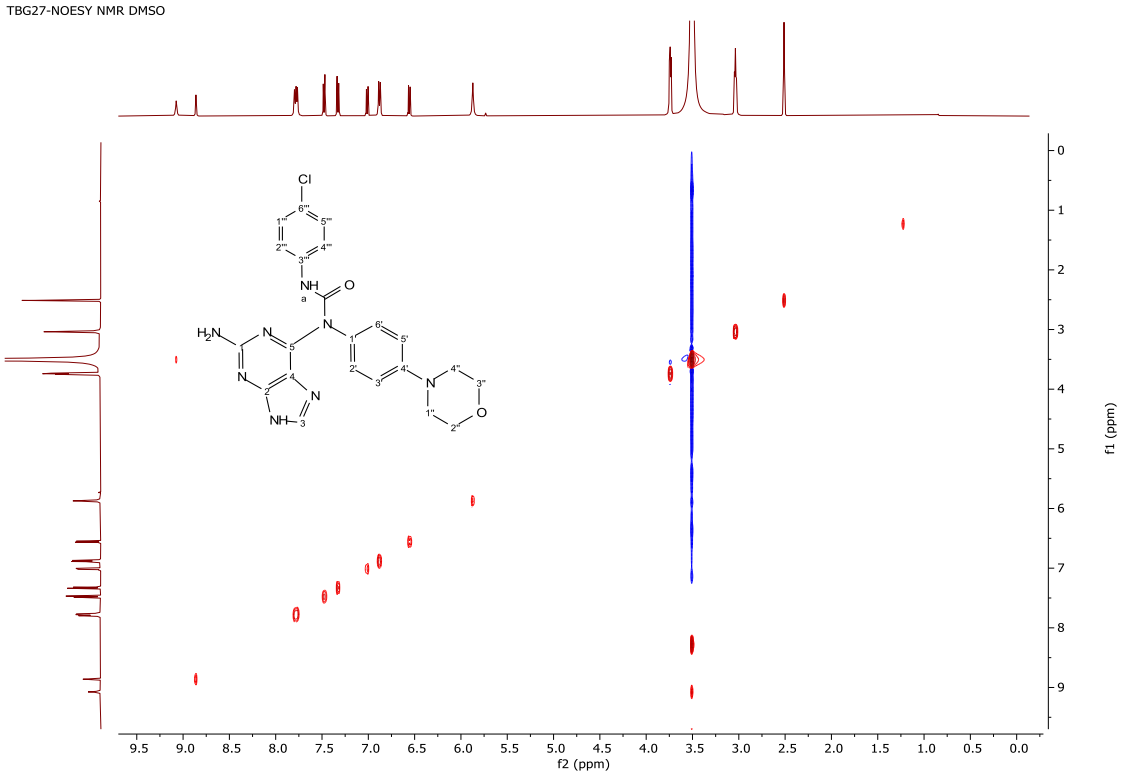
[Εικόνα 7.3.5.c]. Φάσμα COSY-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.5.d]. Φάσμα HSQC-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.

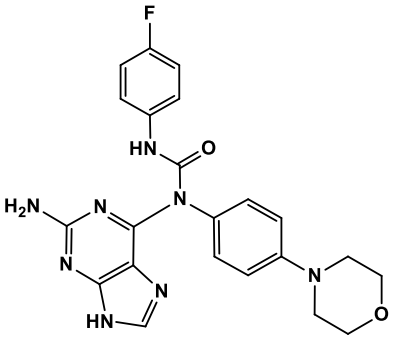


[Εικόνα 7.3.5.e]. Φάσμα HMBC-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.5.f]. Φάσμα NOESY-NMR της ένωσης **233** σε DMSO-d_6.

*7.3.6. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(4-φθοροφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **234***



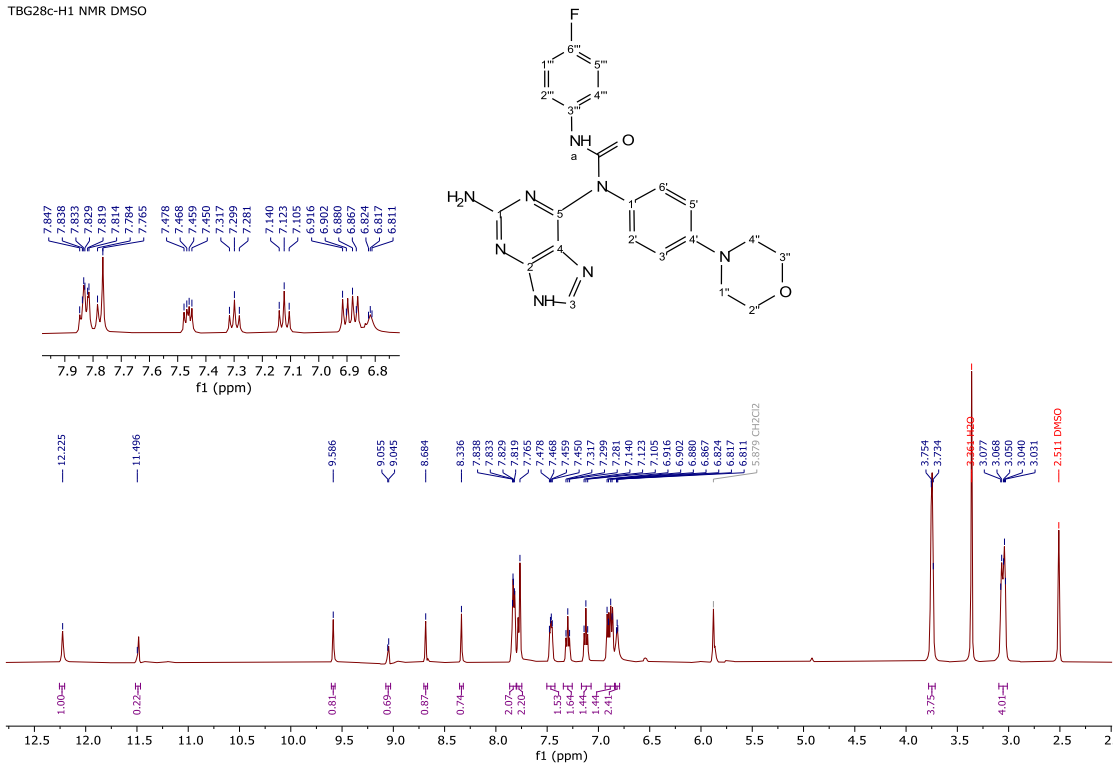
234

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.25 g, 0.8 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 4-φθοροφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **197** (91 μL, 0.8 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.3 mL, 2.4 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **234**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.04 g, 11 %).

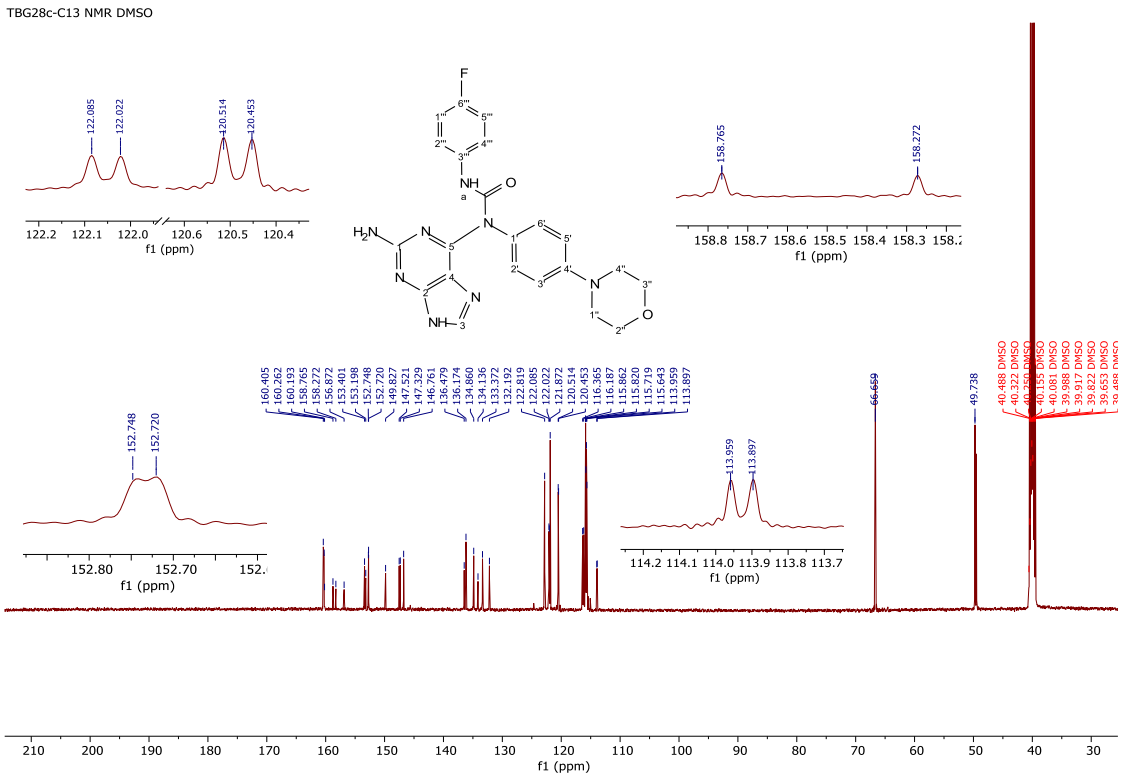
- R_f = 0.55 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 12.22 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.59 (s, 1H, H-a), 8.34 (s, H-3), 7.87 – 7.80 (m, 2H, H-2′, H-6′), 7.77 (*d, J* = 9.4, 2H, H-3′, H-5′), 7.46 (*dd*, *J* = 9.1, 4.9, 1H, H-2′′′), 7.30 (t, *J* = 8.8, 1H, H-4′′′), 7.12 (t, *J* = 8.8, 1H, H-1′′′), 6.89 (*d, J* = 8.2, 1H, H-5′′′), 6.84 – 6.79 (m, 2H, NH_2), 3.75 (*d, J* = 5.3, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.05 (*dt*, *J* = 13.7, 4.8, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 160.40 (NHC(O)N-), 160.26, 160.19, 157.97 (*d, J* = 238.7 Hz, C6′′′), 156.87, 153.40, 153.20 (C1), 152.73 (*d, J* = 3.5 Hz), 149.83, 147.52, 147.33, 146.76, 136.48, 136.17 (C3), 134.86, 134.14, 133.37, 132.19, 122.82, 122.05 (*d, J* = 7.9 Hz), 121.87 (2C, C2′, C6′), 120.48 (*d, J* = 7.8 Hz), 116.37, 116.19, 115.86 (2C, C3′, C5′), 115.82, 115.72, 115.64, 113.93 (*d, J* = 7.8 Hz), 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.74 (2C, C1′′, C4′′).

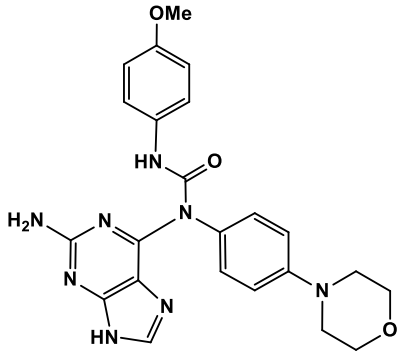


[Εικόνα 7.3.6.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **234** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.6.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **234** σε DMSO-d_6.

*7.3.7. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **235***



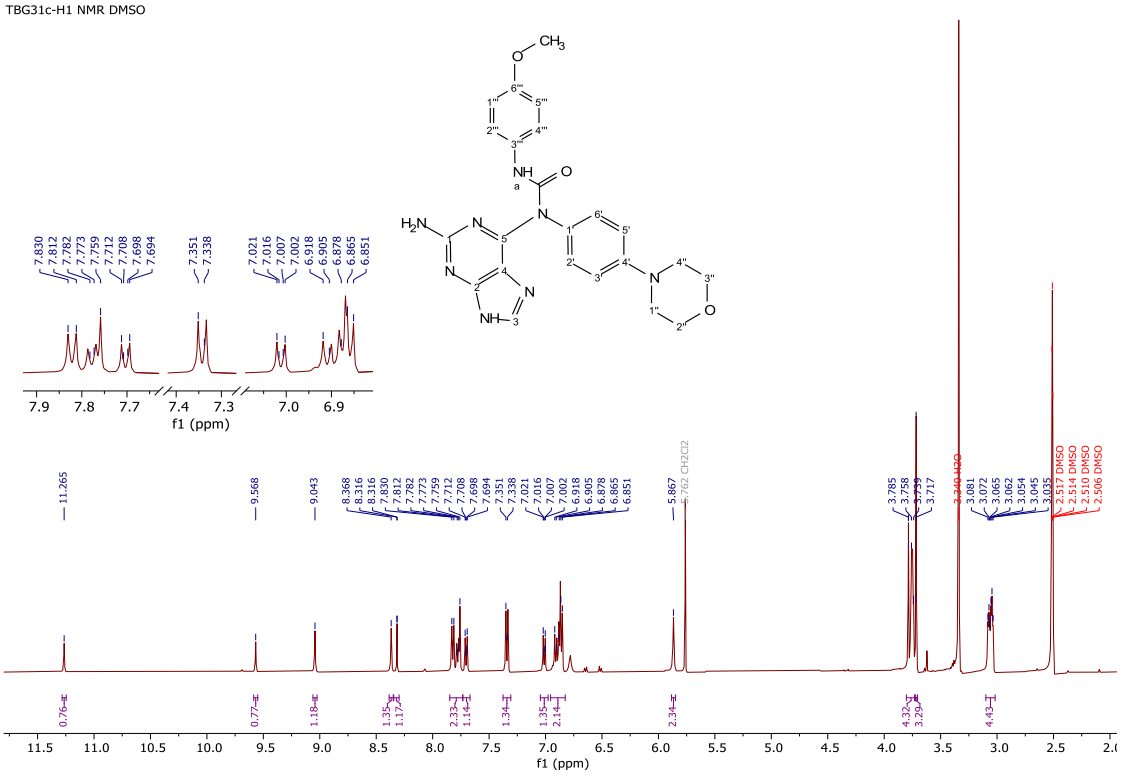
235

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.3 g, 0.96 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 4-μεθοξυφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **195** (124 μL, 0.96 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.4 mL, 2.88 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **235**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.06 g, 14 %).

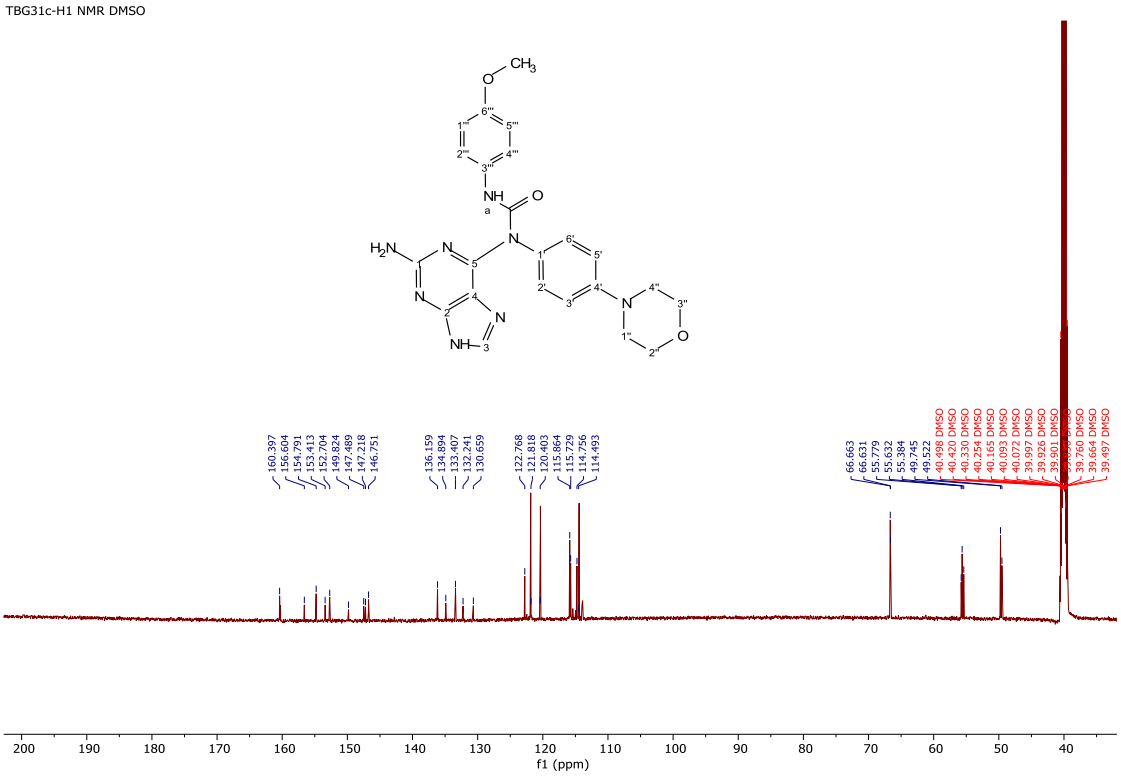
- R_f = 0.38 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 11.26 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.57 (s, 1H, H-a), 8.37 (s, 1H, H-3), 8.34 – 8.30 (m, 1H, H-6′), 7.85 – 7.73 (m, 2H, H-2′′′, H-4′′′), 7.73 – 7.67 (m, 1H, H-2′), 7.34 (*d, J* = 6.8, 1H, H-5′), 7.05 – 6.98 (m, 1H, H-3′), 6.96 – 6.83 (m, 2H, H-1′′′, H-5′′′), 5.87 (s, 2H, NH_2), 3.80 – 3.72 (m, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.06 (dt, *J* = 15.0, 4.9, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 160.40 (NHC(O)N-), 156.60, 154.79, 153.41, 152.70 (C1), 149.82, 147.49, 147.22, 146.75, 136.16 (C3), 134.89, 133.41, 132.24, 130.66, 122.77, 121.82 (2C, C2′, C6′), 120.40, 115.86, 115.73, 114.76, 114.49 (2C, C3′, C5′), 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 55.38 (CH_3), 49.74 (2C, C1′′, C4′′).

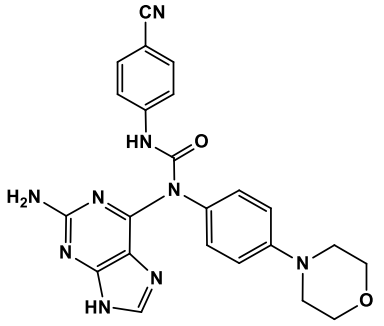


[Εικόνα 7.3.7.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **235** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.7.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **235** σε DMSO-d_6.

*7.3.8. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-(4-κυανοφαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **236***



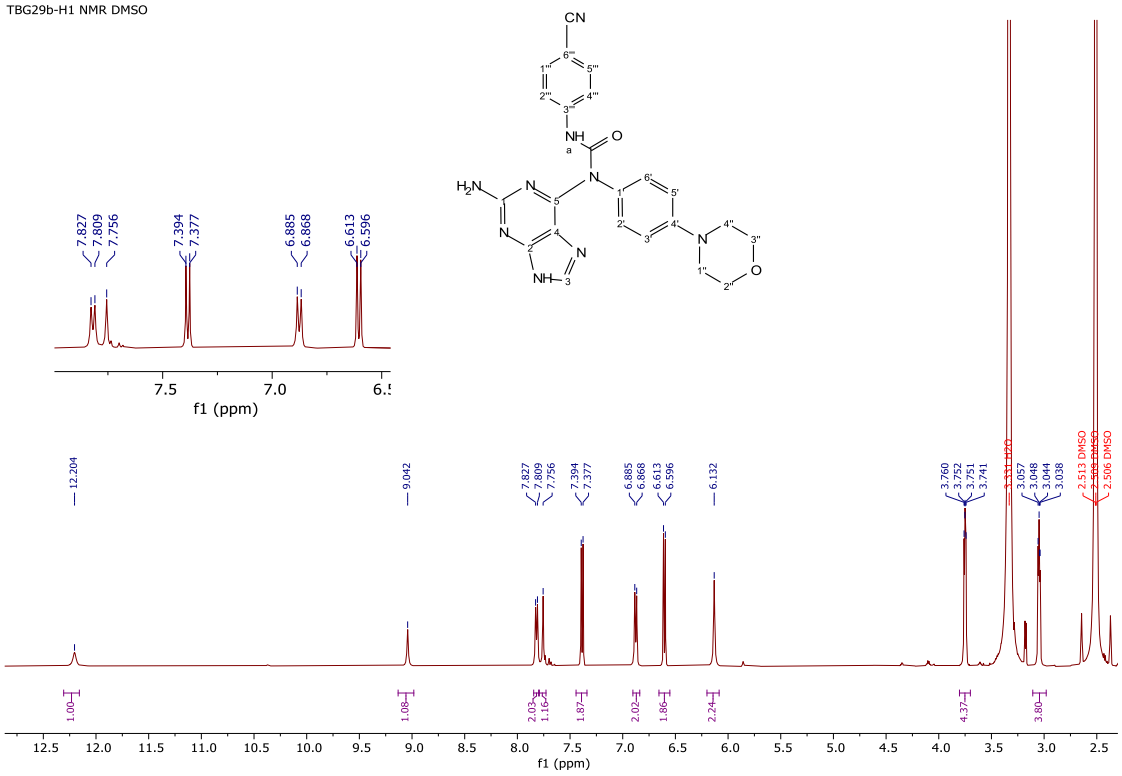
236

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.3 g, 0.96 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 4-κυανοφαινυλο ισοκυανικός εστέρας **199** (0.138 g, 0.96 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.4 mL, 2.88 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **236**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.04 g, 9 %).

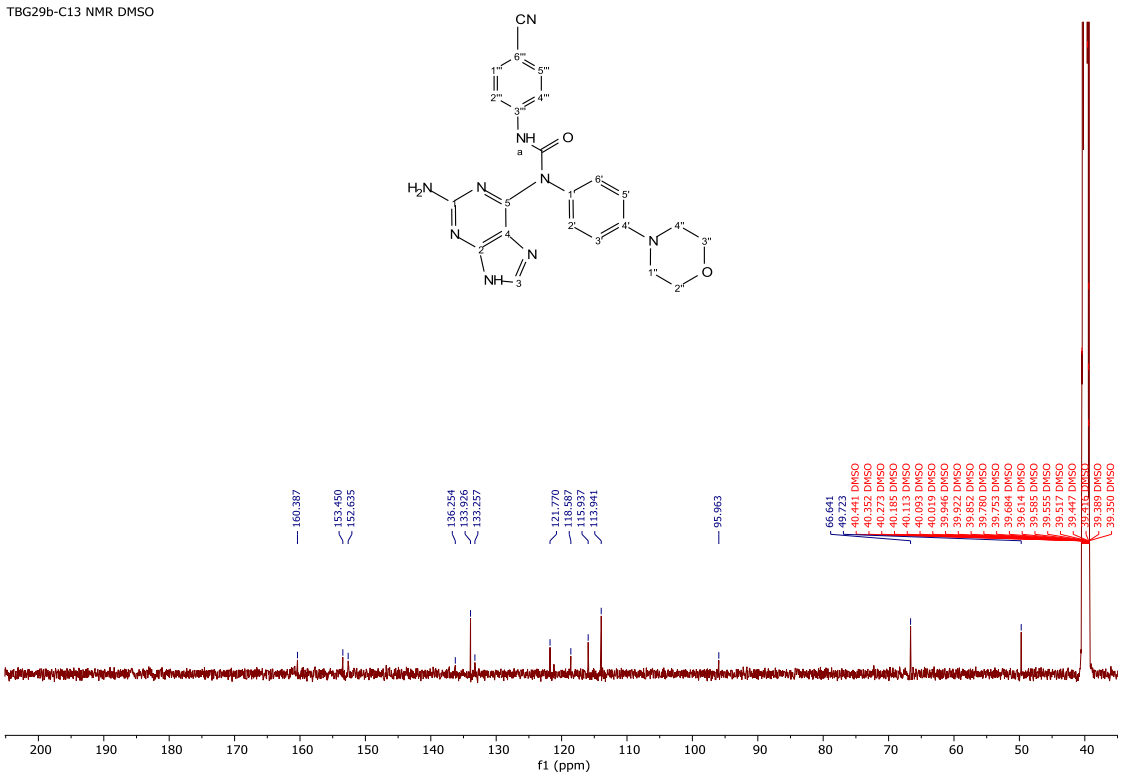
- R_f = 0.50 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 ^oC (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d_6*) δ (ppm): 12.20 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.04 (s, 1H, H-a), 7.82 (*d, J* = 8.9, 2H, H-2′, H-6′), 7.76 (s, 1H, H-3), 7.39 (*d, J* = 8.6, 2H, H-3′, H-5′), 6.88 (*d, J* = 8.9, 2H, H-1′′′, H-5′′′), 6.60 (*d, J* = 8.7, 2H, H-2′′′, H-4′′′), 6.13 (s, 2H, NH_2), 3.75 (*dd*, *J* = 5.7, 3.9, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.05 (*dd*, *J* = 5.7, 3.8, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d_6*) δ (ppm): 160.39 (NHC(O)N-), 153.48, 153.45, 152.63 (C1), 136.25 (C3), 133.93 (2C, C2′, C6′), 133.26, 121.77, 118.59, 115.94, 113.94 (2C, C3′, C5′), 95.96, 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.72 (2C, C1′′, C4′′).

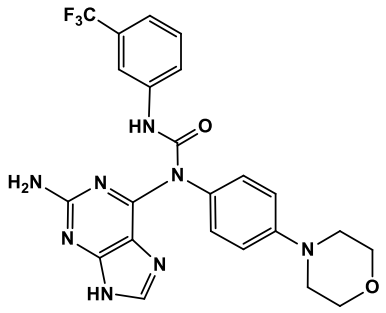


[Εικόνα 7.3.8.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **236** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.8.b]: Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **236** σε DMSO-d_6.

*7.3.9. Σύνθεση της 1-(2-αμινο-9Η-πουρινο-6-υλο)-3-((3-τριφθορομεθυλο)φαινυλο)-1-(4-μορφολινοφαινυλο) ουρίας **237***



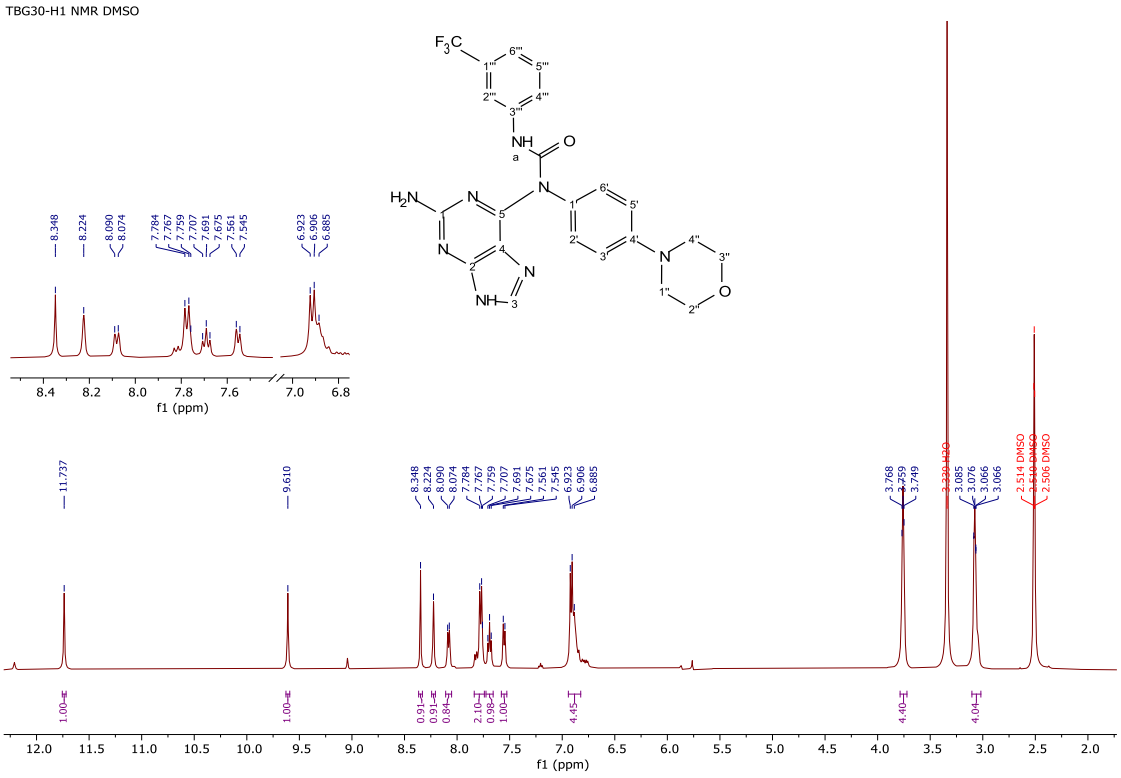
237

Υπό άνυδρες συνθήκες, σε δίλαιμη σφαιρική των 25 mL δημιουργείται εναιώρημα της ένωσης **228** (0.3 g, 0.96 mmol, 1 eq) σε 15 mL άνυδρου ακετονιτριλίου. Στην συνέχεια προστίθεται ο 3-τριφθορομέθυλο φαινυλο ισοκυανικός εστέρας **200** (132 μL, 0.96 mmol, 1 eq) και η Et_3N ως βάση (0.4 mL, 2.88 mmol, 3 eq). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ημέρες. Παρατηρείται η καθίζηση καφέ στερεού. Ακολουθεί διήθηση του μείγματος υπό κενό και συλλογή του καφέ στερεού το οποίο καθαρίζεται με flash χρωματογραφία στήλης υπό μέτρια πίεση [σύστημα διαλυτών έκλουσης: διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, [(60:1), (55:1), (50:1), (45:1), (40:1), (35:1), (30:1), (25:1), (20:1), (15:1) και (10:1)]. Τέλος, το στερεό κατεργάζεται με διχλωρομεθάνιο και διαιθυλαιθέρα. Ως αποτέλεσμα, λαμβάνεται η τριάρυλο ουρία **237**, ως υπόλευκο άμορφο στερεό (0.1 g, 21 %).

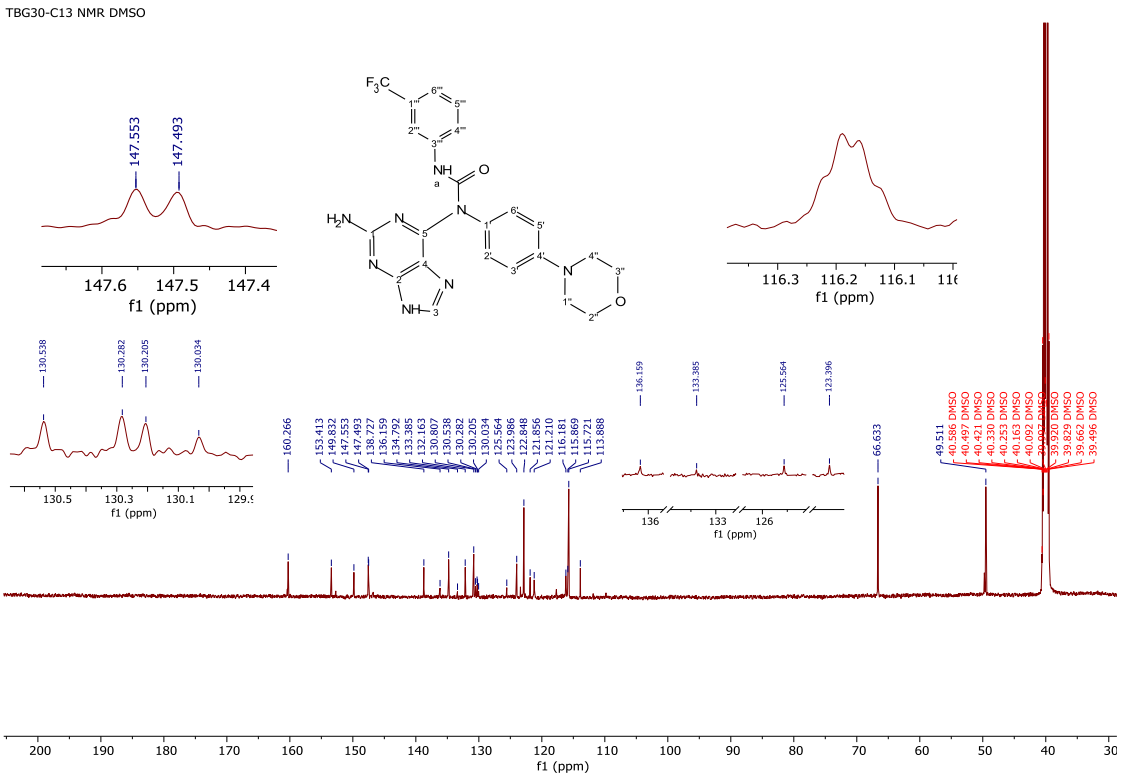
- R_f = 0.40 (διχλωρομεθάνιο/μεθανόλη, 20:1)
- Το σημείο τήξης βρέθηκε μεγαλύτερο από 250 °C (αποσύνθεση)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 11.74 (s, 1H, NH (πουρίνη)), 9.61 (s, 1H, H-a), 8.35 (s, 1H, H-3), 8.22 (s, 1H, H-2′′′), 8.08 (*d, J* = 7.8, 1H, H-6′′′), 7.78 (*d, J* = 8.6, 2H, H-2′, H-6′), 7.69 (t, *J* = 8.0, 1H, H-5′′′), 7.55 (*d, J* = 7.8, 1H, H-4′′′), 6.94 – 6.82 (m, 4H, H-3′, H-5′, NH_2), 3.79 – 3.72 (m, 4H, H-2′′, H-3′′), 3.10 – 3.02 (m, 4H, H-1′′, H-4′′).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ (ppm): 160.27 (NHC(O)N-), 153.41 (C1) , 149.83, 147.52 (*d, J* = 7.6 Hz), 138.73, 136.80 (*d, J* = 349.2 Hz), 134.79, 132.16, 130.24 (*dd*, *J* = 3.5, 9.7 Hz), 130.03, 124.5 (*d, J* = 274.9 Hz), 122.85, 121.86, 121.21, 116.20 (*q*, *J* = 4.5 Hz, CF_3), 115.87, 115.72 (2C, C3′, C5′), 113.89, 66.66 (2C, C2′′, C3′′), 49.51 (2C, C1′′, C4′′).



[Εικόνα 7.3.9.a]. Φάσμα ^{1}H-NMR της ένωσης **237** σε DMSO-d_6.



[Εικόνα 7.3.9.b]. Φάσμα ^{13}C-NMR της ένωσης **237** σε DMSO-d_6.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Duranton F, Jankowski J, Więcek A, Argilés À. On the discovery of UREA. Identification, synthesis and observations that let to establishing the first uraemic retention solute. G Ital Nefrol. 2016 Feb;33 Suppl 66:33.S66.16. PMID: 26913884.
2. "Urea". Imperial College London. Retrieved 23 March 2015.
3. Batchelor, James D.; Carpenter, Everett E.; Holder, Grant N.; Eagle, Cassandra T.; Fielder, Jon; Cummings, Jared (1998). "Recreation of Wöhler's Synthesis of Urea: An Undergraduate Organic Laboratory Exercise". *The Chemical Educator*. 3 (6): 1–7.
4. PARTINGTON J.R., (1962), A History of Chemistry, MacMillan, London, Vol. 3.
5. PARTINGTON J.R., (1964), A History of Chemistry, MacMillan, London, Vol. 4. Matijašević, L.,
6. Dejanović, I., & Lisac, H. (2010). Treatment of wastewater generated by urea production. Resources, Conservation and Recycling, 54(3), 149–151
7. Shukla, A., Isaacs, E. D., Hamann, D. R., & Platzman, P. M. (2001). Hydrogen bonding in urea. Physical Review B, 64(5), 052101
8. Τσεμπερλίδου, Ειρήνη. 2021. Σύνθεση νέων εν δυνάμει αντικαρκινικών αναλόγων N,N′-διάρυλο ουριών από κατάλληλα παράγωγα 1H-πυραζολίου, 1H-1,2,3-τριαζολίου και 2H-1,2,3-τριαζολίου. Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων.
9. West, A. C., Schmidt, M. W., Gordon, M. S., & Ruedenberg, K. (2015). A comprehensive analysis in terms of molecule-intrinsic, quasi-atomic orbitals. III. The covalent bonding structure of urea. The Journal of Physical Chemistry A, 119(40), 10369.
10. Stewart, H. L.; Bon, M.; Wills, C.; Martin, M. P.; Wang, L. Z.; Mackenzie, E. S.; Waddell, P. G.; Waring, M. J. Conformational Study into N-Alkyl-N′-Aryl Ureas To Inform Drug Discovery. Bioorganic & Medicinal Chemistry 2023, 91, 117387
11. Clayden, J.; Lemiègre, L.; Pickworth, M.; Jones, L. Conformation and Stereodynamics of 2,2′-Disubstituted N,N′-Diaryl Ureas. Org. Biomol. Chem. 2008, 6 (16), 2908.
12. Wu, B.; Huang, X.; Liang, J.; Liu, Y.; Yang, X.-J.; Hu, H.-M. Assembly of Two Supramolecular Structures by Metal Complexes with a Urea-Based Pyridyl Ligand. Inorg. Chem. Commun. 2007, 10 (5), 563–566.
13. Ghannam, I. A. Y.; El Kerdawy, A. M.; Mounier, M. M.; Abo-elfadl, M. T.; Ali, I. H. Novel 2-Oxo-2-phenylethoxy and Benzyloxy Diaryl Urea Hybrids as VEGFR-2 Inhibitors: Design, Synthesis, and Anticancer Evaluation. Arch. Pharm. 2023, 356 (2), e2200341.
14. Alminderej, F. M.; Aroua, L. M. Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Pharmacological Profile of Bioactive Urea-Based Therapeutics. ACS Pharmacology & Translational Science 2026, 9.
15. Yılmaz, Ö.; Biliz, Y.; Kuloğlu, E.; Arancı, K.; Erdoğan, Ö.; Çevik, Ö.; Karahasanoğlu, M.; Şahin, N. M. M.; Çakır, A. B.; Tuzcu, B.; Yelekçi, K.; Küçükgüzel, Ş. G. Synthesis, Characterization, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Novel Nimesulide Urea Derivatives as Potential MetAP2 Inhibitors. Sci. Rep. 2026.
16. Liang, R.; Abrardo, L.; Brady, E. J.; Candelore, M. R.; Ding, V.; Saperstein, R.; Tota, L. M.; Wright, M.; Mock, S.; Tamvakopoulos, C.; Tong, S.; Zheng, S.; Zhang, B. B.; Tata, J. R.; Parmee, E. R. Design and Synthesis of Conformationally Constrained Tri-Substituted Ureas as Potent Antagonists of the Human Glucagon Receptor. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 587–592.
17. Peng, J.; Zhao, L.; Wang, L.; Chen, H.; Qiu, Y.; Wang, J.; Yang, H.; Liu, J.; Liu, H. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 2-(Phenoxyaryl)-3-urea Derivatives as Novel P_2Y_1 Receptor Antagonists. Eur. J. Med. Chem. 2018, 158, 302–310.
18. Mahmoud, M. M.; Ali, H. I.; Ahn, K. H.; Damaraju, A.; Samala, S.; Pulipati, V. K.; Kolluru, S.; Kendall, D. A.; Lu, D. Structure–Activity Relationship Study of Indole-2-carboxamides Identifies a Potent Allosteric Modulator for the Cannabinoid Receptor 1 (CB1). J. Med. Chem. 2013, 56 (20), 7965–7978.
19. Purchase, T. S.; Essenburg, A. D.; Hamelehle, K. L.; Hes, M. S.; Holmes, A.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L.; Trivedi, B. K. Inhibitors of Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase: Novel Trisubstituted Ureas as Hypocholesterolemic Agents. Bioorg. Med. Chem. 1997, 5 (4), 739–747.
20. Destro, L.; Crippa, V.; Gabbia, D.; Roverso, M.; Bogialli, S.; Zardi, P.; Mazzaro, G.; Mologni, L.; Zambon, A. Discovery of Selective, Metabolically Stable Pyrazole-Based FLT3 Inhibitors for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. RSC Med. Chem. 2025, 16,a 1766–1778.
21. Garuti, L.; Roberti, M.; Bottegoni, G.; Ferraro, M. Diaryl Urea: A Privileged Structure in Anticancer Agents. Curr. Med. Chem. 2016, 23, 1528–1548.

22. Azimian, F.; Cheshmazar, N.; Nasab, N. H.; Eom, Y. S.; Shim, R. S.; Kim, S. J.; Dastmalchi, M.; Dastmalchi, S. Structure–Activity Relationship Guided Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Diaryl Urea Derivatives as Antiproliferative Agents. BMC Chem. 2025, 19, 107.
23. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. (June 2002). "Mutations of the BRAF gene in human cancer" (PDF). Nature. 417 (6892): 949–54. doi:10.1038/nature00766. PMID 12068308. S2CID 3071547
24. Ritterhouse LL, Barletta JA (September 2015). "BRAF V600E mutation-specific antibody: A review". Seminars in Diagnostic Pathology. **32** (5): 400–8.
25. Aljohani, M. S.; Hu, X. Molecular Recognition of Diaryl Ureas in Their Targeted Proteins—A Data Mining and Quantum Chemical Study. ACS Omega 2024, 9, 38517–38530.
26. Ghosh, A. K.; Brindisi, M. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. J. Med. Chem. 2020, 63 (6), 2751–2788.
27. Barua, B.; Lin, J. C.; Williams, V. D.; Kummler, P.; Neidigh, J. W.; Andersen, N. H. The Trp-Cage: Optimizing the Stability of a Globular Miniprotein. Protein Eng. Des. Sel. 2008, 21, 171–185.
28. Liu, P.; Wang, Z.; Hu, X. Highly Efficient Synthesis of Ureas and Carbamates from Amides by Iodosylbenzene-Induced Hofmann Rearrangement. *European J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (10), 1994–2000.
29. Regan, J.; Breitfelder, S.; Cirillo, P.; Gilmore, T.; Graham, A. G.; Hickey, E.; Klaus, B.; Madwed, J.; Moriak, M.; Moss, N.; Pargellis, C.; Pav, S.; Proto, A.; Swinamer, A.; Tong, L.; Torcellini, C. Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate. J. Med. Chem. 2002, 45 (14), 2994–3008.
30. Ghosh, A. K.; Brindisi, M. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. J. Med. Chem. 2019, 63 (6), 2751–2788.
31. Siwach, A.; Verma, P. K. Synthesis and Therapeutic Potential of Imidazole Containing Compounds. BMC Chem. 2021, 15, 12.
32. Tolomeu, H. V.; Fraga, C. A. M. Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. Molecules 2023, 28 (2), 838.
33. Qi, P.; Yi, M.; Song, A.; Hao, J. Guanines Analogue-Based Assemblies: Construction and Luminescence Functions. Langmuir 2022, 38 (23), 7099–7106.
34. Encyclopaedia Britannica. Nucleic Acid. Encyclopaedia Britannica. (accessed 11/08/26).
35. Jordan, D. O. 3—Physicochemical Properties of the Nucleic Acids. Prog. Biophys. Biophys. Chem. 1951, 2, 51–89.
36. Hu, H.; Xue, R.; Chen, F. Biomineralization and Properties of Guanine Crystals. Molecules 2023, 28 (16), 6138.
37. Chung, G.; Oh, H. B.; Lee, D. Tautomerism and Isomerism of Guanine–Cytosine DNA Base Pair: Ab Initio and Density Functional Theory Approaches. J. Mol. Struct.: THEOCHEM 2005, 730, 241–249.
38. Gop, S.; Sutradhar, R.; Chakraborty, S.; Sinha, T. P. Tautomeric Effect of Guanine on Stability, Spectroscopic and Absorbance Properties in Cytosine–Guanine Base Pairs: A DFT and TD-DFT Perspective. Theor. Chem. Acc. 2020, 139, 34.
39. Liang, W.; Li, H.; Hu, X.; Han, S. Systematic Theoretical Investigations on All of the Tautomers of Guanine: From Both Dynamics and Thermodynamics Viewpoint. Chem. Phys. 2006, 328, 93–102.
40. Nieuwland, C.; van Well, M. J.; Guillaumes, L.; de Vey Mestdagh, A.; Dekker, L.; Nieuweboer, C.; Simon, S.; Fonseca Guerra, C. DNA Base Pairs: The Effect of the Aromatic Ring on the Strength of the Watson–Crick Hydrogen Bonding. Org. Biomol. Chem. 2025, 23 (43), 9972–9979.
41. Tasca, C. I.; Lanznaster, D.; Oliveira, K. A.; Fernández-Dueñas, V.; Ciruela, F. Neuromodulatory Effects of Guanine-Based Purines in Health and Disease. Front. Cell. Neurosci. 2018, 12, 376.
42. Shafer, R. H. Stability and Structure of Model DNA Triplexes and Quadruplexes and Their Interactions with Small Ligands. In Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology; Moldave, K., Ed.; Academic Press, 1998; Vol. 59, pp 55–94.
43. Sherin, D. R.; Manojkumar, T. K. Exploring the Selectivity of Guanine Scaffold in Anticancer Drug Development by Computational Repurposing Approach. Sci. Rep. 2021, 11, 16251.
44. Tashie, W.; de Koning, H. P.; Duah-Quashie, N. O.; Quashie, N. B. Guanine Derivatives as Promising Candidates for the Development of Purine-Based Antimalarial Drugs. Front. Parasitol. 2025, 4, 1634209.
45. Sherin, D. R.; Manojkumar, T. K. Exploring the Selectivity of Guanine Scaffold in Anticancer Drug Development by Computational Repurposing Approach. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 16251.
46. Azathioprine. *Wikipedia, The Free Encyclopedia*; Wikimedia Foundation. (accessed 12/082026).

47. Cohen, M. H.; Johnson, J. R.; Justice, R.; Pazdur, R. FDA Drug Approval Summary: Nelarabine (Arranon) for the Treatment of T-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Oncologist* **2008**, *13*, 709–714.
48. E. A. Rekka, P. N. Kourounakis, Curr. Med. Chem. 2010, 17(29), 3422–3430.
49. Parmbil, S. K.; Kumar, S.; Rangarajan, T. M.; Parambi, D. G. T.; Maliyakkal, N.; Petzer, A.; Petzer, J. P.; Mathew, B. Morpholine as a Privileged Scaffold for Neurodegenerative Disease Therapeutics. RSC Adv. 2026, 16, 12408–12443.
50. Goel, K. K.; Singhal, P.; Sathish, E.; Babu, M. A.; Pandey, S. K.; Tyagi, Y.; Kumar, R.; Singh, T. G.; Puri, S. A Minireview on the Morpholine-Ring-Containing U.S. FDA Approved Drugs: A Medicinal-Chemistry-Based Analysis from 2013 to 2023. Synlett 2025, 36, 2527–2536.
51. Vishnyakova, T. P.; Golubeva, I. A.; Glebova, E. V. Substituted Ureas. Methods of Synthesis and Applications. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54* (3), 249–261.
52. Curtius Rearrangement of Aromatic Carboxylic Acids to Access Protected Anilines and Aromatic Ureas. Organic Letters, 2006, 8, 5717–5720.
53. One-Pot Synthesis of Dendritic Poly(amide-urea)s via Curtius Rearrangement. Macromolecules, 2002.
54. Kulkarni, A. R.; Garai, S.; Thakur, G. A. Scalable, One-Pot, Microwave-Accelerated Tandem Synthesis of Unsymmetrical Urea Derivatives. J. Org. Chem. 2017, 82, 992–999.
55. Ghosh, A. K.; Brindisi, M. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (6), 2751–2788.
56. Landsberg, D.; Kalesse, M. Synthesis of Symmetrical Ureas by (Diacetoxyiodo)Benzene-Induced Hofmann Rearrangement. *Synlett* **2010**, *2010* (7), 1104–1106.
57. Ghosh, A. K.; Sarkar, A.; Brindisi, M. The Curtius Rearrangement: Mechanistic Insight and Recent Applications in Natural Product Syntheses. Org. Biomol. Chem. 2018, 16 (12), 2006–2027.
58. Manne, S. R.; Thalluri, K.; Giri, R. S.; Chandra, J.; Mandal, B. Ethyl 2-(tert-Butoxycarbonyloxyimino)-2-cyanoacetate (Boc-Oxyma): An Efficient Reagent for the Racemization Free Synthesis of Ureas, Carbamates and Thiocarbamates via Lossen Rearrangement. Adv. Synth. Catal. 2017, 359 (1), 168–176.
59. Thalluri, K.; Manne, S. R.; Dev, D.; Mandal, B. Ethyl 2-Cyano-2-(4-nitrophenylsulfonyloxyimino)acetate-Mediated Lossen Rearrangement: Single-Pot Racemization-Free Synthesis of Hydroxamic Acids and Ureas from Carboxylic Acids. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (9), 3765–3775.
60. A.W.Hoffman, Annalen, 1849, 70, 129.
61. W.Michler and R.Zimmermann, Ber., 1879, 12, 1162
62. W.Silfken, Annalen, 1949, 562, 75
63. D.F.Kutepov and N .S.Rozanova, Zhur.Obshch. Khim., 1957, 27, 2532.
64. A.A.Strepikheev, A.A.Artem'ev, and Ya.A.Shmidt, "Issledovaniya ν Oblasti Vysokomolekulyarnykh Soedinenii" (Studies on Macromolecular Compounds), Izd.Akad.Nauk SSSR, Moscow, 1949, p.126.
65. D.F.Kutepov and N.S.Rozanova, Zhur.Obshch. Khim., 1956, 26, 1737.
66. H.Singu, T.Nishimura, and E.Takagami [tentative spelling (Ed.of Translation)], J.Org.Syn.Chem. (Japan), 1957, 15, 145.
67. Yu.A.Strepikheev, A.L.Chimishkyan, and G.K.Goncharov, Zhur.Org.Khim., 1970, 6, 2290.
68. Eckert, H.; Foster, B. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1987,26,894. (14) Stochiometry and anhydrous conditions were found to be essential. Varying amounts (2-5 %) of two possible symmetrical urea products were observed (HPLC).
69. Majer, P.; Randad, R. S. A Safe and Efficient Method for Preparation of N,N′-Unsymmetrically Disubstituted Ureas Utilizing Triphosgene. J. Org. Chem. 1994, 59, 1937–1938.
70. Izdebski, J.; Pawlak, D. A New Convenient Method for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical N,N'-Disubsti Tuted Ureas. *Synth.* **1989**, *1989* (6), 423–425.
71. Darnbrough, S.; Mervic, M.; Condon, S. M.; Burns, C. J. AN IMPROVED SYNTHESIS OF *N* -BOC PROTECTED ARYL AMINES. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (21), 3273–3280.
72. Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. A Novel Method for the Synthesis of Isocyanates Under Mild Conditions. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34* (22), 2497–2500.

73. Muranaka, R.; Liu, Y.; Okada, I.; Okazoe, T.; Tsuda, A. Photo-on-Demand Phosgenation Reactions with Chloroform for Selective Syntheses of N-Substituted Ureas and Isocyanates. ACS Omega 2022, 7 (6), 5584–5594.
74. Wei, D.-T.; Zou, B.-X.; Kou, L.-G.; Jia, Q.; Wang, Y.-Q. In Situ Production of Phosgene: Utilization in Urea Synthesis. J. Org. Chem. 2026, 91, 9493–9498.
75. R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D. An Efficient New Protocol for the Formation of Unsymmetrical Tri-and Tetrasubstituted Ureas. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (35), 6267–6270.
76. Katritzky, A. R.; Pleynet, D. P. M.; Yang, B. A General Synthesis of Unsymmetrical Tetrasubstituted Ureas. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (12), 4155–4158.
77. S. Chamni, J. Zhang, H. Zou, "Benign synthesis of unsymmetrical arylurea derivatives using 3-substituted dioxazolones as isocyanate surrogates," Green Chemistry Letters and Reviews 13 (2020) 246–257.
78. S. Breitler, N. J. Oldenhuis, B. P. Fors, S. L. Buchwald, "Synthesis of Unsymmetrical Diaryl Ureas via Pd-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions," Organic Letters 13 (2011) 3262–3265.
79. Wilhelm, S.; Carter, C.; Lynch, M.; Lowinger, T.; Dumas, J.; Smith, R. A.; Schwartz, B.; Simantov, R.; Kelley, S. Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5, 835.
80. F. Shi, Y. Deng, T. SiMa, J. Peng, Y. Gu, B. Qiao, Angew. Chem., Int. Edit. 42 (2003) 3257
81. Della Ca', N.; Bottarelli, P.; Dibenedetto, A.; Aresta, M.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M. Palladium-Catalyzed Synthesis of Symmetrical Urea Derivatives by Oxidative Carbonylation of Primary Amines in Carbon Dioxide Medium. J. Catal. 2011, 282, 120–127.
82. J. Zhao, Z. Li, S. Yan, et al., "Pd/C Catalyzed Carbonylation of Azidesin the Presence of Amines," Organic Letters 18 (2016): 1736–1739.
83. S. Aich, M. Saha, D. Ghosh, et al., "Ru(III)-PhI(OAc) 2 ─A Com-bination for Generation of Isocyanate Intermediate From BenzimidateThrough a Rearrangement: Synthesis of Unsymmetrical Urea, Carba-mate, and Chiral Analogues, Carbamate, and Chiral Analogues," OrganicLetters 26 (2024): 10970–10975.
84. Enquist, P. A.; Nilsson, P.; Edin, J.; Larhed, M. Super Fast Cobalt Carbonyl-Mediated Synthesis of Ureas. Tetrahedron Lett. 2005, 46 (19), 3335–3339.
85. R. Hosseinzadeh, Y. Sarrafi, M. Mohadjerani, and F. Mohammadpourmir, "Copper-Catalyzed arylation of phenylurea using KF/Al2O3 KF/Al2O3,"*Tetrahedron Letters* 49 (2008): 840–843.
86. S. N. Gavade, R. S. Balaskar, M. S. Mane, P. N. Pabrekar, M. S. Shingare, and D. V. Mane, "An Efficient Method for the N -Arylation of Phenylurea via Copper Catalyzed Amidation,"Chinese Chemical Letters 22 (2011): 675–678.
87. Y. Zhao, X. Guo, Z. Si, et al., "Hydrosilane-Assisted Synthesis of Urea Derivatives From CO_2 and Amines,"Journal of Organic Chemistry 85 (2020): 13347–13353.
88. Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. Reaction of Aromatic Amines and Ethyl Acetoacetate Promoted by Zeolite HSZ-360. Phosgene-Free Synthesis of Symmetric Diphenylureas. *Chem. Commun.* **1998**, No. 4, 513–514.
89. X. Wang, S. Lu, and Z. Yu, "Selenium-Catalyzed Carbonylation of Nitroarenes to Symmetrical 1,3-Diarylureas Under Atmospheric Pres-sure," Advanced Synthesis & Catalysis 346 (2004): 929–932.
90. Sonoda, N. Selenium Assisted Carbonylation with Carbon Monoxide. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65* (4), 699–706
91. Senadi, G. C.; Mutra, M. R.; Lu, T. Y.; Wang, J. J. Oximes as Reusable Templates for the Synthesis of Ureas and Carbamates by an: In Situ Generation of Carbamoyl Oximes. *Green Chem.* **2017**, *19* (18), 4272–4277.
92. Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 4544.
93. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. Synth. Commun. 1981, 11, 513.
94. Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457.
95. Casado, A. L.; Espinet, P. Organometallics 1998, 17, 954.
96. Thomas, A. A.; Denmark, S. E. Science 2016, 352, 329.
97. Ridgway, B. H.; Woerpel, K. A. J. Org. Chem. 1998, 63, 458.
98. Gillie, A.; Stille, J. K. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 4933.
99. Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. Angew. Chem. Int. Ed. 1995, 34, 1848.
100. Welch, S. L.; Bedford, R. B. Chem. Commun. 2001, 129.
101. Parshall, G. W. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2360.

102. Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. J. Org. Chem. 2002, 67, 5588.
103. Botella, L.; Nájera, C. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 179.
104. Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10073.
105. Jedinák, L.; Zátopková, R.; Zemánková, H.; Šustková, A.; Cankař, P. The Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction of Halogenated Aminopyrazoles: Method Development, Scope, and Mechanism of Dehalogenation Side Reaction. J. Org. Chem. 2017, 82 (1), 157–169.
106. Winge, T.; Perry, B.; Matheeussen, A.; Caljon, G.; Wünsch, B. Late-Stage Diversification of Pyrazoles as Antileishmanial Agents. ChemMedChem 2024, 19 (8), e202400028.
107. Yin, Y.; Cameron, M.; Lin, L.; Khan, S.; Schröter, T.; Grant, W.; Pocas, J.; Chen, Y. T.; Schü rer, S.; Pachori, A.; LoGrasso, P.; Feng, Y. Discovery of potent and selective urea-based ROCK inhibitors and their effects on intraocular pressure in rats. ACS Med. Chem. Lett. 2010, 1, 175−179
108. Yin, Y.; Lin, L.; Ruiz, C.; Khan, S.; Cameron, M. D.; Grant, W.; Pocas, J.; Eid, N.; Park, H.; Schröter, T.; LoGrasso, P. V.; Feng, Y. Synthesis and Biological Evaluation of Urea Derivatives as Highly Potent and Selective Rho Kinase Inhibitors. J. Med. Chem. 2013, 56 (9), 3576.
109. Roman, Gheorghe, Jason Z. Vlahakis, Dragic Vukomanovic, Kanji Nakatsu, and Walter A. Szarek. "Heme Oxygenase Inhibition by 1-Aryl-2-(1H-imidazol-1-yl/1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones and Their Derivatives." *ChemMedChem* 5, no. 10 (2010): 1542.
110. Jones, J. Bryan, and David W. Hysert. "Reactions of Some Allylic and Propargylic Halides with Nucleophiles Analogous to Those Present in Proteins and Nucleic Acids." *Canadian Journal of Chemistry* 49, no. 2 (1971): 326–332.
111. Ommi, O.; Ahmad, M. N.; Gajula, S. N. R.; Wanjari, P.; Sau, S.; Agnivesh, P. K.; Sahoo, S. K.; Kalia, N. P.; Sonti, R.; Nanduri, S.; Dasgupta, A.; Chopra, S.; Yaddanapudi, V. M. Supporting Information for "Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1,3-Diaryl Substituted Pyrazole Based (Thio)Urea Derivatives as Potent Antimicrobial Agents against Multi-Drug Resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*"; *RSC Medicinal Chemistry* **2023**; Supplementaty information, Procedure B, p. 6.
112. Popat, V.; Padhiyar, N. Kinetic Study of Bechamp Process for P-Nitrotoluene Reduction to P-Toluidine. Int. J. Chem. Eng. Appl. 2013, 4 (6), 401–405.
113. Zhang, J.; Zou, L.; Tang, P.; Pan, D.; He, Z.; Yao, D. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Derivatives as PAK1 Inhibitors That Trigger Apoptosis, ER Stress and Anti-Migration Effect in MDA-MB-231 Cells. Eur. J. Med. Chem. 2020, 194, 112220.
114. Bosco, B.; Defant, A.; Messina, A.; Incitti, T.; Sighel, D.; Bozza, A.; Ciribilli, Y.; Inga, A.; Casarosa, S.; Mancini, I. Synthesis of 2,6-Diamino-Substituted Purine Derivatives and Evaluation of Cell Cycle Arrest in Breast and Colorectal Cancer Cells. Molecules 2018, 23 (8).
115. Zou, R.; Robins, M. J. High-Yield Regioselective Synthesis of 9-Glycosyl Guanine Nucleosides and Analogues via Coupling with 2-N-Acetyl-6-O-Diphenylcarbamoylguanine. Can. J. Chem. 1987, 65 (6), 1436–1440.
116. Congiu, C.; Cocco, M. T.; Onnis, V. Design, Synthesis, and In Vitro Antitumor Activity of New 1,4-Diarylimidazole-2-ones and Their 2-Thione Analogues. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18 (3), 989–993.
117. Xia, H.; Song, J.; Li, C.; Xue, F. Recent Developments in Promiscuous Enzymatic Reactions for Carbon–Nitrogen Bond Formation. Bioorg. Chem. 2022, 127, 106014.
118. UCSF ChimeraX: Tools for structure building and analysis. Meng EC, Goddard TD, Pettersen EF, Couch GS, Pearson ZJ, Morris JH, Ferrin TE. *Protein Sci.* 2023 Nov;32(11):e4792.
119. D.A. Case, H.M. Aktulga, K. Belfon, D.S. Cerutti, G.A. Cisneros, V.W.D. Cruz eiro, N. Forouzesh, T.J. Giese, A.W. Götz, H. Gohlke, S. Izadi, K. Kasavajhala, M.C. Kaymak, E. King, T. Kurtzman, T.-S. Lee, P. Li, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, M. Manathunga, M.R. Machado, H.M. Nguyen, K.A. O'Hearn, A.V. Onufriev, F. Pan, S. Pantano, R. Qi, A. Rahnamoun, A. Risheh, S. Schott-Verdugo, A. Shajan, J. Swails, J. Wang, H. Wei, X. Wu, Y. Wu, S. Zhang, S. Zhao, Q. Zhu, T.E. Cheatham III, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Simmerling, D.M. York, M.C. Nagan, and K.M. Merz Jr. AmberTools. J. Chem. Inf. Model. 63, 6183-6191 (2023).
120. D.A. Case, D.S. Cerutti, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, R.E. Duke, M. Ghazimirsaeed, G.M. Giambasu, T.J. Giese, A.W. Götz, J.A. Harris, K. Kasavajhala, T. Lee, Z. Li, C. Lin, J. Liu, Y. Miao, R. Salomon-Ferrrer, J. Shen, R. Snyder, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, X. Wu, J. Zeng, T.E. Cheatham, III, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Simmerling, D.M. York, M.C. Nagan, and K.M. Merz, Jr. Recent Developments in Amber Biomolecular Simulations. J. Chem. Inf. Model. 65, 7835-7843 (2025).

121. Guerra, J. V. S., Ribeiro-Filho, H. V., Jara, G. E., Bortot, L. O., Pereira, J. G. C., & Lopes-de-Oliveira, P. S. (2021). pyKVFinder: an efficient and integrable Python package for biomolecular cavity detection and characterization in data science. BMC bioinformatics, 22(1), 607.
122. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 30(16), 2785-2791.
123. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.