

ΣΤΥΛΙΑΝΗ ΜΑΝΤΑ

ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΑΚΟΡΕΣΤΟΙ ΚΕΤΟΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΕΣ. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΦΘΟΡΟ-ΚΕΤΟΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΩΝ ΤΗΣ ΑΔΕΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΚΥΤΟΣΙΝΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΟΜΙΩΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

Επίκουρος Καθηγητής Οργανικής Χημείας
Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΛΙΤΙΝΑΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Οργανικής Χημείας
Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΟΤΙΝΗΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακευτικής Χημείας
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας
Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσης διδακτορικής διατριβής ήταν η σύνθεση και η βιολογική αποτίμηση νέων τάξεων φθοριωμένων νουκλεοζιτών με τροποποιημένους εξαμελείς υδατανθρακικούς δακτυλίους, που φέρουν την N^4 -βενζοϋλοκυτοσίνη και την N^6 -βενζοϋλοαδενίνη ως ετεροκυκλικές βάσεις. Με βάση τις ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες των κετοακόρεστων νουκλεοζιτών και των δεοξυ-πυρανονουκλεοζιτών, σε συνδυασμό με τη βελτίωση της βιολογικής δράσης που επιφέρει η εισαγωγή φθορίου στο σάκχαρο ενός νουκλεοζιτη, στην παρούσα εργασία περιγράφηκε η σύνθεση νέων τάξεων φθοριωμένων κετοακόρεστων και δεοξυκετο-πυρανονουκλεοζιτών της N^4 -βενζοϋλοκυτοσίνης και της N^6 -βενζοϋλοαδενίνης.

Έτσι, αρχικά μελετήθηκε η σύνθεση μιας νέας τάξης νουκλεοζιτών που φέρουν φθόριο στη θέση 3', κετονομάδα στη θέση 4' ή 2' και δεοξυ στη θέση 2' ή 4' του σακχάρου, αντίστοιχα. Στη συνέχεια περιγράφηκε η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση μιας νέας τάξης φθοριωμένων ακόρεστων κετονουκλεοζιτών που φέρουν φθόριο στη θέση 3', κετονομάδα στη θέση 2' ή 4' και διπλό δεσμό στις θέσεις 3',4' ή 2',3' του σακχάρου, αντίστοιχα. Τέλος, ακολούθησε η σύνθεση ακόμη μιας νέας σειράς φθοριωμένων δεοξυ κετοακόρεστων νουκλεοζιτών που φέρουν φθόριο στη θέση 3', δεοξυ στη θέση 6', κετονομάδα στη θέση 4' ή 2' και διπλό δεσμό στις θέσεις 2',3' ή 3',4' του σακχάρου, αντίστοιχα. Όλα τα παραπάνω

νουκλεοζιτικά ανάλογα φέρουν στη δομή τους την N^4 -βενζοϋλοκυτοσίνη ή την N^6 -βενζοϋλοαδενίνη ως ετεροκυκλικές βάσεις.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή παρατίθενται και οι βιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν επί των νέων ενώσεων, οι οποίες αφορούσαν τις αντιικές, αντικαρκινικές καθώς και αντιοξειδωτικές τους δράσεις.