

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΟΥΚΑΛΑ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΙΑΣ ΝΕΑΣ ΤΑΞΗΣ ΦΘΟΡΟ-ΘΕΙΟ-ΝΟΥΚΛΕΟΖΙΤΩΝ ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΑΝΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δ. ΚΟΜΙΩΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ): Αναπληρωτής Καθηγητής Οργανικής Χημείας με έμφαση στη σύνθεση βιοδραστικών μορίων, Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Γ. ΚΟΚΟΤΟΣ: Καθηγητής Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Β. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ-ΚΟΚΟΤΟΥ: Καθηγήτρια Οργανικής Χημείας, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχει προσανατολιστεί στην ανάπτυξη φαρμάκων για την θεραπεία ιογενών λοιμώξεων και του καρκίνου, η συντριπτική πλειοψηφία των οποίων είναι ανάλογα φυσικών νουκλεοζιτών. Οι τροποποιημένοι νουκλεοζίτες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην χημειοθεραπεία ιικών μολύνσεων καθώς και κάποιων μορφών καρκίνου. Το γεγονός ότι πολλά νουκλεοζιτικά ανάλογα διαθέτουν αξιοσημείωτη αντικη και αντικαρκινική δράση, καθιστά σημαντική την διεξαγωγή ερευνών πάνω στις βιοδραστικούς αυτούς παράγοντες καθώς και τις βιολογικές τους ιδιότητες. Συνεπώς, με επιτακτική την ανάγκη για την εύρεση νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων και με βάση τις σημαντικές φαρμακευτικές ιδιότητες των τροποποιημένων νουκλεοζιτικών αναλόγων, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση νέων τάξεων φθοροθειονουκλεοζιτών, με τροποποιημένους πενταμελείς καθώς και εξαμελείς υδατανθρακικούς δακτυλίους.

Με βάση τις ιδιαίτερες χημικές ιδιότητες και την αυξημένη βιολογική δράση ενός φουρανο- ή πυρανονουκλεοζίτη, ως αποτέλεσμα τόσο της εισαγωγής του φθορίου στο σάκχαρο όσο και του θείου, εντός ή εκτός του δακτυλίου του σακχάρου, καθώς και τις ενδιαφέρουσες βιολογικές ιδιότητες που παρουσιάζουν τα φθοριωμένα ακόρεστα κετοπυρανονουκλεοζιτικά ανάλογα, στην παρούσα εργασία περιγράφηκε η σύνθεση νέων τάξεων φθοριωμένων θειονουκλεοζιτών.

Έτσι, αρχικά μελετήθηκε η σύνθεση μιας νέας τάξης νουκλεοζιτών, των φθορο-5'-θειοφουρανονουκλεοζιτών, οι οποίοι συνδυάζουν την παρουσία του φθορίου και του θείου, ως υποκαταστατών του σακχάρου. Στη συνέχεια περιγράφηκε η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη σύνθεση των φθοριωμένων 6'-θειοπυρανονουκλεοζιτών, στους οποίους, η παρουσία εξαμελούς δακτυλίου στη θέση του σακχάρου συνδυάζεται με τη δράση των ατόμων φθορίου και θείου, ενώ ακολούθησε η σύνθεση των ακόρεστων φθορο-6'-θειο-κετονουκλεοζιτών, στους οποίους η παρουσία του φθορίου, του θείου και του εξαμελούς δακτυλίου συνοδεύεται από την ταυτόχρονη παρουσία ενός διπλού δεσμού και μιας κετονομάδας. Τέλος, ακολούθησε η σύνθεση δύο ακόμη νέων τάξεων φθοριωμένων θειονουκλεοζιτών, των φθοριωμένων 5'-θειοπυρανονουκλεοζιτών, οι οποίοι συνδυάζουν την εισαγωγή του θείου εντός του εξαμελούς δακτυλίου του σακχάρου με την ταυτόχρονη παρουσία του φθορίου, ως υποκαταστάτη, και των αντίστοιχων 5'-θειο-κετοπυρανονουκλεοζιτών, στα μόρια των οποίων, το άτομο του φθορίου, ως υποκαταστάτη του εξαμελούς δακτυλίου, και το άτομο του θείου, εντός του δακτυλίου, συνυπάρχουν με μια κετονομάδα.

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