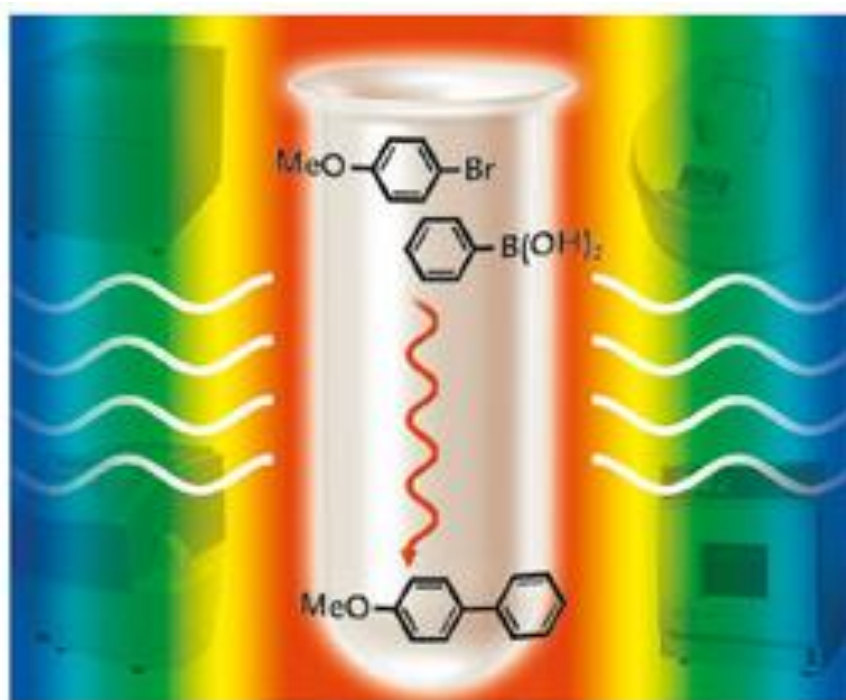




ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΙΑΝΝΟΥΚΑΡΗΣ ΓΙΩΡΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

Δρ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΔΕΤΣΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2016

Στην οικογένεια μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας, πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσοβίου Πολυτεχνείου καθώς και στο Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Η ανάθεση του θέματος έγινε από την Δρ Αναστασία Δέτση, Επίκουρο Καθηγήτρια ΕΜΠ.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου σε όσους με βοήθησαν και συνέβαλαν στην περάτωση της παρούσας εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και θερμά, την επιβλέπουσα της εργασίας Δρ. Αναστασία Δέτση, Επίκουρο καθηγήτρια ΕΜΠ, για την βοήθεια και το χρόνο που μου προσέφερε κατά την εκπόνηση της παρούσας εργασίας, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την υποστήριξη αλλά και για την υπομονή που έδειξε προς το πρόσωπο μου σε διάφορες στιγμές.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά την Τζανή Ανδρομάχη, υποψήφια διδάκτορα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΜΠ, για την αμέριστη βοήθεια της, και το γεγονός ότι ήταν κοντά μου σε κάθε βήμα κατά την διεκπαιρέωση αυτής της εργασίας, πρόθυμη πάντα να με βοηθήσει και να μοιραστεί τις γνώσεις της μαζί μου.

Ευχαριστώ θα ήθελα να πώ επίσης στη Μαρίνα Ρουσσάκη, υποψήφια διδάκτορα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΜΠ, , αλλά και στον Δρ Κυριάκο Προυσή, μεταδιδακτορικό ερευνητή στο Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, για τις συμβουλές, τον χρόνο, και τη διάθεση να προσφέρουν την βοήθεια τους.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με βοήθησε και με στήριξε μέχρι τώρα σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛΙΔΑ
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	3
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	9
ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΟΡΟΛΟΓΙΑ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΤΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	12
1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ	13
1.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	14
1.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	15
1.4 ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	17
1.4.1 Μηχανισμοί θέρμανσης μικροκυμάτων	21
1.4.2 Επίδραση της ενέργειας Μικροκυμάτων στις χημικές Αντιδράσεις	23
1.4.3 Διαλύτες στην οργανική σύνθεση με Μικροκύματα	25
1.4.4 Εξοπλισμός	27
1.4.5 Παράμετροι Ελέγχου	29
1.4.6 Τεχνικές Θέρμανσης με Μικροκύματα	30
1.5 ΚΑΠΟΙΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	32
1.6 ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ - ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ	40
1.7 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΙ ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	43
2.1 ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ	44
2.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ - ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ	45
2.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΙΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	55
3.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ	56
3.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	57
3.1 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ	59
3.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΛΚΟΟΛΩΝ	62
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
4.1 Αποτελέσματα	65
4.2 Θέματα προς σχολιασμό	68
4.3 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	70
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	73

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

	ΣΕΛΙΔΑ
Εικόνα 1.1: "Radarange", ο πρώτος φούρνος μικροκυμάτων	16
Εικόνα 1.2: Ένας σύγχρονος φούρνος μικροκυμάτων που χρησιμοποιείται στην οργανική σύνθεση	16
Εικόνα 1.3: Διηλεκτρική θέρμανση - πως ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο επιδρά σε ένα διηλεκτρικό υλικό.	19
Εικόνα 1.4: Διαφορά στο προφίλ θέρμανσης δοκιμαστικών σωλήνων με όμοιο δείγμα.	24
Εικόνα 1.5: Τα κύρια τμήματα ενός φούρνου μικροκυμάτων	27
Εικόνα 2.1: Φάσμα ^1H NMR της 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (2b)	46
Εικόνα 2.2: Φάσμα ^1H NMR του 2-ακεταμιδο-4,5-διμεθοξυ βενζοϊκού βουτυλεστέρα	50
Εικόνα 2.3: Φάσμα ^1H NMR της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης	63

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1: Αριστερή στήλη : το είδος του δεσμού/ συχνότητα των μικροκυμάτων δεξιά στήλη : ενέργεια που απαιτείται για την διάσπαση του δεσμού/ ενέργεια των φωτονίων	17
Πίνακας 1.2: Ο παράγοντας απώλειας $\tan\delta$ για κάποιους διαλύτες στα 2,45 GHz	20
Πίνακας 3.1: Αντιμικητιακή δράση των εστέρων του ανθρανιλικού οξέος	67

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1: Αντιδράσεις Heck με MW σε νερό	33
Σχήμα 1.2: Αντιδράσεις Suzuki με MW σε νερό	33
Σχήμα 1.3: Αντίδραση Sonogashira με MW σε νερό	33
Σχήμα 1.4: Αντίδραση Stille με MW σε νερό	33
Σχήμα 1.5: Αντιδράσεις ριζών με ομολυτική διάσπαση TEMPO παραγώγων	34
Σχήμα 1.6: Αντιδράσεις κυκλοποίησης ριζών με χρήση ισοκυανιδίων	34
Σχήμα 1.7: Παραδείγματα αντιδράσεων Diels–Alder	35
Σχήμα 1.8: Σύνθεση βενζοδιαζεπινών	36
Σχήμα 1.9: Σύνθεση συμπυκνωμένων κουμαρινικών παραγώγων.	36
Σχήμα 1.10: Σύνδεση αρωματικών αμινοξέων σε χλωριωμένη ρητίνη πολυστυρολίου	37
Σχήμα 1.11: Σύνθεση αλκενίων με αντίδραση Wittig μεταξύ ενός στηριζόμενου αντιδραστηρίου τριφαινυλοφωσφίνης, αλδευδών και αλκυλαλογονιδίων	38

Σχήμα 1.12: Αντίδραση φλαβονών με διενόφιλα παρουσία στηριζόμενου ανθρακενίου για τη δέσμευση της περίσσειας του διενοφίλου	38
Σχήμα 1.13: Στάδια ολικής σύνθεσης της (-)-στεφακιδίνης Α με χρήση MW	39
Σχήμα 1.14: Διαχωρισμός αντιπόδων δευτεροταγών αλκοολών	40
Σχήμα 2.1: Γενική πορεία αντιδράσεων	44
Σχήμα 2.2: Δραστικότητα 4 <i>H</i> -3,1-βενζοξασζιν-4-ονών με πυρηνόφιλα άνθρακα, αζώτου και οξυγόνου	44
Σχήμα 2.3: Σύνθεση των αρχικών οξασζινονών	45
Σχήμα 2.4: Συνθήκες για σύνθεση εστέρων ανθρανιλικού οξέος με τη βοήθεια μικροκυμάτων με αρχική ένωση την 2-μεθυλ-4 <i>h</i> -πυριδο[2,3- <i>d</i>][1,3]οξασζιν-4-όνη	47
Σχήμα 2.5: Συνθήκες για σύνθεση εστέρων ανθρανιλικού οξέος με τη βοήθεια μικροκυμάτων με αρχική ένωση την 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4 <i>H</i> -βενζ[<i>d</i>][1,3]οξασζιν-4-όνη	48
Σχήμα 2.6: Γενική μέθοδος σύνθεσης εστέρων του ανθρανιλικού οξέος	49
Σχήμα 2.7: Σύνθεση της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης	51
Σχήμα 2.8: Σύνθεση της 4-(4-υδροξυβουτυλο)βενζο-1,2-διόλης	52
Σχήμα 4.1 Σύνθεση οξασζινονών	65
Σχήμα 4.2: Σύνθεση εστέρων του ανθρανιλικού οξέος	66
Σχήμα 4.3: Σύνθεση της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης	66
Σχήμα 4.4: Σύνθεση της 4-(4-υδροξυ-βουτυλο)βενζο-1,2-διόλης	66

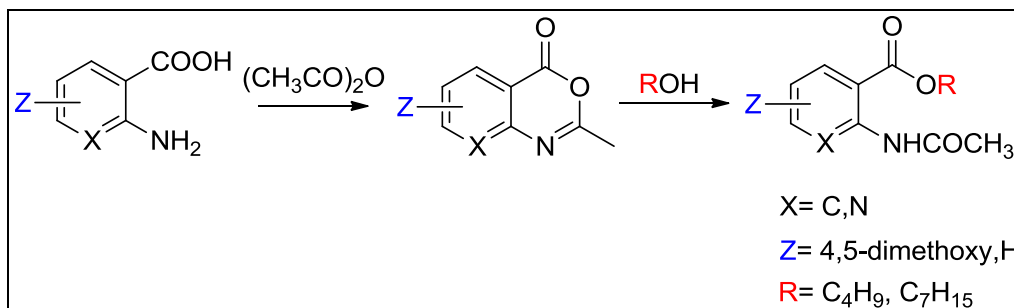
ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μελετήθηκε η δραστηριότητα των οξαζινονών με πυρηνόφιλα οξυγόνου, σε συνθήκες θέρμανσης με μικροκύματα και επιτεύχθηκε η σύνθεση εστέρων του ανθρανιλικού οξέος, ενώσεις με σημαντική βιολογική δράση.

Η οργανική σύνθεση με χρήση μικροκυμάτων αποτελεί τεχνική υψηλής ενέργειας και υπερέρχει σε σχέση με τη συμβατική θέρμανση στα εξής βασικά σημεία:

- Προσφέρει ομοιόμορφη θέρμανση σε όλο το μίγμα της αντίδρασης
- Αυξάνει σημαντικά την ταχύτητα της αντίδρασης
- Ελαττώνει τις παράπλευρες αντιδράσεις
- Παρέχει αυξημένες αποδόσεις

Η σύνθεση πραγματοποιήθηκε μέσω αντίδρασης των κατάλληλων αλκοολών με 2-μεθυλο-4H-3,1-βενζοξαζινονές ή τη 2-μεθυλο-4H-πυριδο-[2,3=δ][1,3]οξαζιν-4-όνη υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας. Αρχικά παρασκευάστηκαν οι οξαζινονές μέσω θέρμανσης των αντίστοιχων ανθρανιλικών οξέων ή του 2-αμινο-νικοτινικού οξέος σε οξικό ανυδρίτη. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διερεύνηση των παραμέτρων της αντίδρασης μεταξύ οξαζινονής-αλκοόλης υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας προκειμένου να προσδιοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης. Οι τελικοί εστέρες παρελήφθησαν σε ικανοποιητικές αποδόσεις και καθαρότητα.



Συνολικά, μέσω της θέρμανσης με μικροκύματα, επετεύχθησαν αντιδράσεις σε ένα μόνο στάδιο, σε πολύ μικρούς χρόνους αντίδρασης και υψηλές αποδόσεις σε σχέση με την εφαρμογή συμβατικών μεθόδων θέρμανσης. Οι εστέρες του ανθρανιλικού οξέος στη συνέχεια μελετήθηκαν ως προς την αντιμικροβιακή τους δράση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Μικροκύματα, οξαζινόνες, εστέρες ανθρανιλικού οξέος

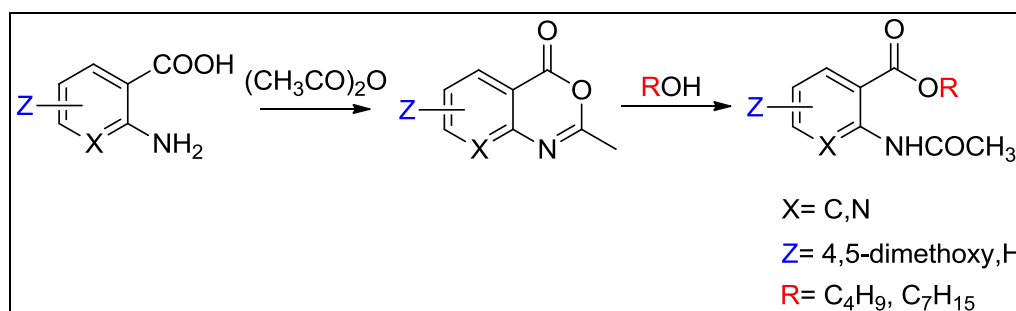
ABSTRACT

This diploma thesis focuses on the reactivity of oxazinones towards oxygen nucleophiles using the method of Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS). The reactions resulted in the synthesis of esters of anthranilic acid, compounds with great biological effect.

MAOS is a high energy technique and takes precedence over conventional heating in the following key points:

- Provides uniform heating throughout the reaction mixture
- Enhances the reaction rates
- Decreases the occurrence of side reactions
- Increases reaction yields.

The synthesis was implemented via the microwave assisted reaction of selected alcohols with 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-ones and 2-Methyl-4H-pyrido-[2,3-d][1,3]oxazin-4-one. The starting oxazinones were synthesized by heating the corresponding anthranilic acids or 2-amino-nicotinic acid in acetic anhydride. Then, an investigation of the various parameters of the reaction between oxazinones and alcohols under microwave energy was performed. After establishing the optimum conditions, the desired esters were obtained in satisfactory yields and purity.



MAOS enabled the synthesis of the desired compounds in a single step, very small reaction times and high yields in relation to the application of conventional heating methods. The esters of anthranilic acid were later examined regarding their antifungal effect

KEYWORDS: Microwaves, Oxazinone, Esters of anthranilic acid,

ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΟΡΟΛΟΓΙΑ

MAOS: Microwave Assisted Organic Synthesis

MCRS : Microwave-Assisted Multi-Component Reactions

TEMPO : 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl

ΟΣΣΦ : Οργανική Σύνθεση Στερεάς Φάσης

NMR : Nuclear Magnetic Resonance

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]Undec-7-Ene

DMSO: Dimethylsulfoxide (Διμεθυλοσουλφοξείδιο)

THF: Tetrahydrofuran (Τετραυδροφουράνιο)

MIC : Minimum Inhibitory Concentration

MFC : Minimum Fungicidal Concentration

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

MAOS: Οργανική Σύνθεση Με Θέρμανση Με Μικροκύματα

Hot Plates : Πλάκες Θέρμανσης

Heat-Blocks : Συσκευή Θέρμανσης

MIC : Ελάχιστη Συγκέντρωση Αναστολής

MFC : Ελάχιστη Μυκητοκτόνος Συγκέντρωση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΤΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ

Η Οργανική σύνθεση για την παραγωγή νέων οργανικών ενώσεων και χημικών προϊόντων είναι ένας από τους σημαντικότερους κλάδους της χημικής βιομηχανίας. Λόγο του πρωταγωνιστικού αυτού ρόλου, λοιπόν που κατέχει, είναι φυσικό να εξελίσσεται και να συνάδει με τις νέες τάσεις και τεχνολογίες που εμφανίζονται.

Σε αυτά τα πλαίσια, η επονομαζόμενη "Πράσινη" χημεία, έχει αρχίσει να κερδίζει έδαφος έναντι των συμβατικών μεθόδων που προϋπήρχαν. Στην οργανική σύνθεση συγκεκριμένα, έχει σκοπό να πετύχει την μείωση των παραπροϊόντων, την οικονομία πρώτων υλών και τη χρήση λιγότερο τοξικών ουσιών. Επίσης, κατά την οργανική σύνθεση, πρέπει να χρησιμοποιηθούν ασφαλέστεροι, ή έστω, λιγότερο επικίνδυνοι διαλύτες για το περιβάλλον, ανανεώσιμες πρώτες ύλες, ανανεώσιμες πηγές ενέργειας, ενεργειακή αποτελεσματικότητα και κατάλυση.^[1-3]

Σύμφωνα, λοιπόν, με τις αρχές της Πράσινης χημείας, εμφανίστηκε μεταξύ άλλων και η τεχνική της ακτινοβόλησης με μικροκύματα. Η ακτινοβολία μικροκυμάτων γίνεται μια ολοένα και πιο δημοφιλής μέθοδος θέρμανσης στα εργαστήρια, σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης και τον τρόπο εισαγωγής ενέργειας σε ένα σύστημα. Αυτό συμβαίνει καθώς αποτελεί μια γρήγορη, καθαρή, με καλές αποδόσεις, και συμφέρουσα οικονομικά μέθοδο.

Επίσης η χρήση της ακτινοβόλησης με μικροκύματα έχει δώσει μια λύση στο πρόβλημα της διάθεσης των υπολειμμάτων των διαλυτών που χρησιμοποιούνται σε μια αντίδραση καθώς με τη μέθοδο αυτή προσφέρεται η δυνατότητα, σε πολλές αντιδράσεις να μην είναι απαραίτητη η χρήση κάποιου διαλύτη για την για την ανάπτυξη αντίδρασης.^[4]

Εύκολα λοιπόν, μπορούμε να καταλάβουμε τον λόγο που η πράσινη χημεία κερδίζει συνεχώς έδαφος αλλά και τον λόγο που η θέρμανση με μικροκύματα θεωρείται μία από τις "τεχνολογίες του αύριο"^[5], σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους στην οργανική σύνθεση.

1.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Η οργανική σύνθεση με τη βοήθεια της ενέργειας των μικροκυμάτων (Microwave Assisted Organic Synthesis - MAOS) αποτελεί μια τεχνική με διαρκώς επεκτεινόμενες εφαρμογές στην οργανική και φαρμακευτική χημεία. Σύμφωνα με πολλές δημοσιευμένες εργασίες, έχει αποδειχθεί ότι μέσω της οργανικής σύνθεσης με μικροκύματα, επιτυγχάνονται:^[6,7]

- Αισθητή μείωση του χρόνου αντίδρασης
- Αύξηση των αποδόσεων παραγωγής των προϊόντων
- Παραγωγή καθαρότερων προϊόντων μέσω της μείωσης των ανεπιθύμητων παράπλευρων αντιδράσεων σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνολογίας αφορούν όχι μόνο στην οργανική και φαρμακευτική χημεία (ανάπτυξη φαρμάκων), αλλά έχουν διεισδύσει και σε συναφείς τομείς, όπως στη σύνθεση πολυμερών, στην επιστήμη υλικών, στη νανοτεχνολογία, και στις βιοχημικές διεργασίες.

Ειδικά στον τομέα της οργανικής σύνθεσης, η χρήση των μικροκυμάτων έχει γίνει τόσο δημοφιλής τεχνική που θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι, σε λίγα χρόνια, θα χρησιμοποιείται κατεξοχήν στη συνθετική οργανική χημεία για τη διεξαγωγή χημικών αντιδράσεων σε εργαστηριακή κλίμακα και όχι μόνο.

Η χρήση της ενέργειας των μικροκυμάτων επεκτείνεται με ταχείς ρυθμούς στην οργανική σύνθεση: αποτελεί μια “καθαρή” τεχνική, που παρέχει τη δυνατότητα αυτοματοποίησης μιας διαδικασίας, και οδηγεί στη γρήγορη και με υψηλή απόδοση απομόνωση νέων προϊόντων. Η χρήση των μικροκυμάτων αντικαθιστά την συμβατική θέρμανση (με ελαιόλουτρα ή heat-blocks) με αποτέλεσμα αντιδράσεις που θα απαιτούσαν θέρμανση σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα να επιταχύνονται σημαντικά με παράλληλη αύξηση της απόδοσης του προϊόντος.^[6]

1.3 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Αν και η θέρμανση με φλόγα χρησιμοποιείται σπάνια πλέον σε διαδικασίες σύνθεσης στην χημεία, ήταν μόλις το 1855 όπου ο Ρόμπερτ Μπούνσεν εφηύρε τον λύχνο, ο οποίος μπορούσε να μεταφέρει θερμότητα ελεγχόμενα και στοχευμένα σε μία αντίδραση. Ο λύχνος Μπούνσεν αργότερα αντικαταστάθηκε από θερμαντικούς μανδύες, ελαιόλουτρα ή "hot plates" για θέρμανση χημικών αντιδράσεων. Τα τελευταία χρόνια όμως, η τεχνολογία που κερδίζει γρήγορα έδαφος για την παροχή θερμότητας σε χημικές αντιδράσεις, είναι η θέρμανση με μικροκύματα, η οποία γίνεται όλο και πιο δημοφιλής στην επιστημονική κοινότητα.

Η θέρμανση με μικροκύματα άρχισε να εφαρμόζεται σε αντιδράσεις οργανικής σύνθεσης λίγο μετά το 1980. Τα πρώτα πειράματα διεκπεραιώθηκαν σε φούρνους μικροκυμάτων, όχι πολύ διαφορετικούς από αυτούς που έχουμε για οικιακή χρήση. Σαφώς αυτό δημιουργούσε προβλήματα όπως η επανάληψιμότητα και η ασφάλεια. Οι προδιαγραφές των μηχανημάτων αυτών δεν προέβλεπαν έλεγχο της θερμοκρασίας, ανάδευση, περιορισμό στην ισχύ που θα εφαρμοζόταν, καθώς και λεπτομερή τοποθέτηση κατά την ακτινοβολήση. Κάποια συστήματα "πολλαπλής λειτουργίας" που επίσης χρησιμοποιούνταν -σε μικρότερη συγκριτικά κλίμακα-, έδιναν κάποιες λύσεις στον έλεγχο θερμοκρασίας, εφαρμογή πίεσης και ανάδευση, αλλά μπορούσαν να διαχειριστούν δείγμα των 20ml, είτε μεγαλύτερο. Χρειάστηκε να φτάσουμε κοντά στο 2000, όπου ειδικά κατασκευασμένοι μικροκυματικοί αντιδραστήρες, που ήταν ικανοί να εργαστούν σε δείγματα μικρότερου όγκου, βγήκαν στην αγορά.^[8] Ήταν, ουσιαστικά, συσκευές που δημιουργήθηκαν, αποκλειστικά, για να εντάξουν την τεχνολογία των μικροκυμάτων στις εργαστηριακές έρευνες. Ένας τέτοιος αντιδραστήρας τυπικά διαθέτει μαγνητικούς αναδευτήρες και διάταξη άμεσου ελέγχου της θερμοκρασίας του μίγματος, με οπτικές ίνες ή εξωτερικούς υπέρυθρους αισθητήρες, που επιτρέπουν τον άμεσο κατά την διεργασία έλεγχο θερμοκρασίας και πίεσης, με την ρύθμιση της παρεχόμενης μικροκυματικής ισχύος. Από εκεί και μετά, οι δημοσιεύσεις που σχετίζονταν με MAOS, αυξήθηκαν σημαντικά, σε βαθμό που κάποιος θα μπορούσε να θεωρήσει ότι σε μερικά χρόνια, οι περισσότεροι χημικοί θα χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά την θέρμανση με μικροκύματα για τις εργαστηριακές τους ανάγκες.^[6]

Αρχικά είχε θεωρηθεί, πως το κύριο πλεονέκτημα των μικροκυμάτων ήταν σε συνδυασμό με δοχεία πίεσης, όπου η ενέργεια των μικροκυμάτων χρησιμοποιούνταν

για να αυξήσει ταχύτητα την θερμοκρασία ενός μίγματος αντίδρασης, και να το κρατήσει σταθερά σε αυτήν. Σταδιακά όμως, έγινε αντιληπτό, ότι η MAOS προσφέρει πλεονεκτήματα πέρα από αυτό, τα οποία αφορούν την εφαρμογή της ενέργειας στο σύστημα. Με την απευθείας προσφορά ενέργειας στο σύστημα, και δίνοντας στα μόρια του μίγματος αντίδρασης την απαιτούμενη ενέργεια για να αντιδράσουν και να δημιουργήσουν δεσμούς, χωρίς απώλειες θερμότητας, οι χημικοί βρήκαν λύσεις σε θέματα πέραν από αυτά της ταχύτητας αντίδρασης.^[8]



Εικόνα 1.1: "Radarrange", ο πρώτος φούρνος μικροκυμάτων



Εικόνα 1.2: Ένας σύγχρονος φούρνος μικροκυμάτων που χρησιμοποιείται στην οργανική σύνθεση

1.4 ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Η περιοχή των μικροκυμάτων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος βρίσκεται μεταξύ της υπέρυθρης ακτινοβολίας και των ραδιοκυμάτων και αντιστοιχεί σε μήκη κύματος μεταξύ 1cm έως 1m (συχνότητες από 30 GHz έως 300 MHz αντίστοιχα).

Οι οικιακές και βιομηχανικές συσκευές μικροκυμάτων πρέπει υποχρεωτικά να λειτουργούν στα 915, 2450, 5800 και 22125 MHz, εκτός αν η συσκευή προστατεύεται με τέτοιον τρόπο ώστε να μην υπάρχει διαρροή ακτινοβολίας, κάτι που μπορεί να διαταράξει την σωστή λειτουργία των ραντάρ και των τηλεπικοινωνιών. Στις περισσότερες χώρες οι συσκευές μικροκυμάτων που διατίθενται στο εμπόριο για οικιακή χρήση λειτουργούν στα 2,45 GHz. Σε αυτήν τη συχνότητα, η ενεργεια του φωτονίου μικροκυμάτων είναι πολύ μικρή για να διασπάσει χημικούς δεσμούς(0.0016 eV), μικρότερη ακόμα και από την ενέργεια της κίνησης Brown. Άρα, είναι πλέον αντιληπτό ότι τα μικροκύματα αυτά δεν μπορούν να προκαλέσουν χημικές αντιδράσεις.^[9-11]

Chemical Bond, Microwave Frequency	Energy [eV]
C-C bond	3.61
C=C bond	6.35
C-O bond	3.74
C=O bond	7.71
C-H bond	4.28
O-H bond	4.80
Hydrogen bond	0.04 – 0.44
Microwaves f = 300 MHz	0.00000124
Microwaves f = 2.45 GHz	0.00001013
Microwaves f = 300 GHz	0.00124

Πίνακας 1.1: Αριστερή στήλη : το είδος του δεσμού/ συχνότητα των μικροκυμάτων, δεξιά στήλη : ενέργεια που απαιτείται για την διάσπαση του δεσμού/ ενέργεια των φωτονίων.

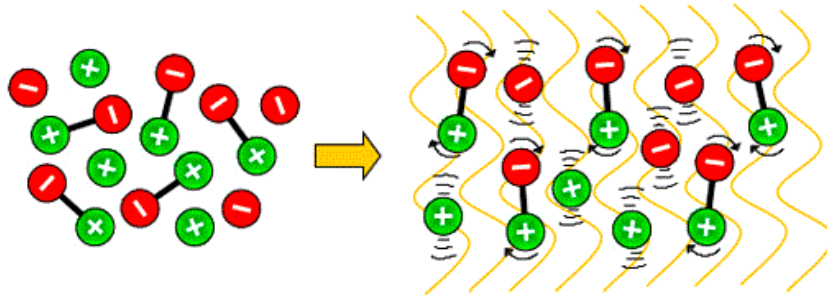
Στα 2,45 GHz το πεδίο ταλαντώνεται $4,9 \times 10^9$ φορές το δευτερόλεπτο και οι δονήσεις των μορίων δημιουργούν θερμότητα που μπορεί να οδηγήσει σε ρυθμούς θέρμανσης μέχρι και $10^\circ\text{C}/\text{sec}$.

Τα Μικροκύματα είναι ουσιαστικά ηλεκτρομαγνητική ενέργεια, και ως εκ τούτου, αποτελούνται από μια ηλεκτρική και μια μαγνητική συνιστώσα κάθετες μεταξύ τους. Η θέρμανση με μικροκύματα, η οποία είναι μια μορφή διηλεκτρικής θέρμανσης, εξαρτάται από την ικανότητα συγκεκριμένων υλικών (διαλυμάτων ή αντιδραστηρίων) να απορροφήσουν την ενέργεια των μικροκυμάτων και να την μετατρέψουν σε θερμότητα. Για τη μεταφορά ενέργειας μεταξύ της πηγής μικροκυμάτων και του αντικειμένου που δέχεται την ακτινοβολία, είναι υπεύθυνο το ηλεκτρικό πεδίο. Έτσι, η θέρμανση με μικροκύματα, εξηγείται σαν *παραγωγή θερμότητας σε υλικά με χαμηλή ηλεκτρική αγωγιμότητα από την ενέργεια ενός ηλεκτρικού πεδίου υψηλής συχνότητας*

Μια ουσία, για να μπορεί να απορροφήσει τη θερμότητα από τα μικροκύματα, πρέπει να έχει ασύμμετρη μοριακή δομή, όπως για παράδειγμα το μόριο του νερού. Τα μόρια τέτοιων ουσιών σχηματίζουν ηλεκτρικά δίπολα, όταν εκτίθενται σε ηλεκτρικό πεδίο με προσανατολισμό σχετικό με την κατεύθυνση του πεδίου. Αυτός ο προσανατολισμός πόλωσης είναι υπεύθυνος για την παραγωγή ενέργειας.

Γενικά, σ' ένα στέρεο ή υγρό, τα μόρια ή ιόντα δεν είναι ελεύθερα να περιστρέφονται και επομένως η θέρμανση δεν είναι το αποτέλεσμα της απορρόφησης της ενέργειας μικροκυμάτων από τα μόρια ώστε να προκληθούν περιστροφικές μεταβάσεις, όπως συμβαίνει στην αέρια κατάσταση.

Σε ένα στερεό ή υγρό το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο της ακτινοβολίας μικροκυμάτων μπορεί να επιδράσει με δυο τρόπους. Εάν υπάρχουν φορτισμένα σωματίδια, αυτά κινούνται υπό την επίδραση του πεδίου, παράγοντας ένα ταλαντωμένο ηλεκτρικό ρεύμα. Η αντίσταση στην κίνηση αυτή, έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταφορά ενέργειας υπό μορφή θερμότητας στον περιβάλλοντα χώρο. Εάν δεν υπάρχουν σωματίδια, τα οποία μπορούν να κινηθούν ελεύθερα, αλλά υπάρχουν μόρια που εμφανίζουν διπολική ροπή, τότε το ηλεκτρικό πεδίο επιδρά με τέτοιον τρόπο, ώστε να ευθυγραμμίσει αυτές τις διπολικές ροπές. Έτσι προκαλείται *διηλεκτρική θέρμανση*.^[10]



Εικόνα 1.3: Διηλεκτρική θέρμανση - πως ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο επιδρά σε ένα διηλεκτρικό υλικό.

Το ηλεκτρικό πεδίο της ακτινοβολίας μικροκυμάτων, όπως και όλων των ηλεκτρομαγνητικών ακτινοβολιών, είναι ταλαντωμένο ως προς τη συχνότητα της ακτινοβολίας. Τα ηλεκτρικά δίπολα στο στερεό δεν αλλάζουν τη διάταξή τους στιγμιαία, αλλά μετά από ένα χαρακτηριστικό χρόνο " τ ". Εάν το ταλαντωμένο ηλεκτρικό πεδίο αλλάζει τη διεύθυνση του αργά, έτσι ώστε ο χρόνος μεταξύ των αλλαγών να είναι πολύ μεγαλύτερος από το " τ ", τότε τα δίπολα μπορούν να παρακολουθήσουν τις μεταβολές αυτές. Ένα μικρό ποσό ενέργειας μεταφέρεται στον περιβάλλοντα χώρο υπό τη μορφή θερμότητας κάθε φορά που το δίπολο επαναπροσανατολίζεται, αλλά αυτή η θέρμανση είναι ουσιαστικά πολύ μικρή και δεν έχει κάποια ιδιαίτερη επίδραση.

Εάν το ηλεκτρικό πεδίο της ακτινοβολίας ταλαντεύεται πολύ γρήγορα, τότε τα δίπολα δε μπορούν να αντιδράσουν αρκετά γρήγορα και επομένως δεν επαναπροσανατολίζονται. Η συχνότητα ακτινοβολίας μικροκυμάτων είναι τέτοια, ώστε οι αλλαγές στο ηλεκτρικό πεδίο να γίνονται με ταχύτητα η οποία να έχει την ίδια τάξη μεγέθους με το τ . Κάτω από αυτές τις συνθήκες η αναδιοργάνωση των διπόλων υστερεί ελαφρά σε σχέση με την αλλαγή του ηλεκτρικού πεδίου και το στερεό απορροφά ακτινοβολία μικροκυμάτων. Αυτή η απορροφούμενη ενέργεια μετατρέπεται σε θερμότητα. ^[11,12]

Τα μεγέθη που επηρεάζουν την απορρόφηση της ακτινοβολίας μικροκυμάτων είναι η *διηλεκτρική σταθερά* ϵ'_t , η οποία περιγράφει την ικανότητα των μορίων να πολώνονται και να προσανατολίζονται από το ηλεκτρικό πεδίο, και η *διηλεκτρική απώλεια* ϵ''_t , η οποία είναι ενδεικτική της ικανότητας μετατροπής της απορροφούμενης ακτινοβολίας σε θερμότητα. Όσο υψηλότερη η τιμή της ϵ'_t , τόσο καλύτερα η ουσία μπορεί να θερμανθεί σε ένα πεδίο μικροκυμάτων. Το νερό και όλες

οι υδατικές ουσίες έχουν υψηλή τιμή διηλεκτρικής απώλειας και μπορούν να απορροφούν τα μικροκύματα σε πολύ μεγάλο ποσοστό. Ανάλογα με τη συμπεριφορά απορρόφησης της ακτινοβολίας μικροκυμάτων, τα διάφορα υλικά μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες με βάση την τιμή ϵ'' . Για να αυξήσουμε την ικανότητα απορρόφησης των ουσιών με πολύ χαμηλές τιμές, π.χ. $\epsilon'' < 0,01$ προσθέτουμε ειδικές ουσίες με μεγάλες τιμές ϵ'' , οι οποίες δεν επηρεάζουν τις επιθυμητές ιδιότητες των ουσιών. Η ικανότητα λοιπόν μίας ουσίας να μετατρέψει την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θερμότητα, σε συγκεκριμένη συχνότητα και θερμοκρασία, καθορίζεται από τον παράγοντα απώλειας $\tan\delta$, ο οποίος εκφράζεται ως $\tan\delta = \epsilon'' / \epsilon'$.

**Εφαπτόμενες απωλειών
για επιλεγμένους διαλύτες
(2,45 GHz, 20°C)**

Διαλύτης	$\tan\delta$
Αιθυλενογλυκόλη	1,350
Αιθανόλη	0,941
DMSO	0,825
Μεθανόλη	0,659
1,2-Διχλωροβενζόλιο	0,280
NMP	0,275
Οξικό Οξύ	0,174
DMF	0,161
1,2-διχλωροαιθάνιο	0,127
Νερό	0,123
Χλωροφόρμιο	0,091
Ακετονιτρίλιο	0,062
Τετραϋδροφουράνιο	0,047
Διχλωρομεθάνιο	0,042
Τολουόλιο	0,040
Εξάνιο	0,020

Για διαλύτες χαμηλής απορροφητικότητας μπορούν να προστεθούν πολικά πρόσθετα, όπως ιοντικά υγρά ή παθητικά θερμαντικά στοιχεία κατασκευασμένα από υλικά ισχυρής απορρόφησης μικροκυμάτων, έτσι ώστε να αυξηθεί το επίπεδο απορροφητικότητας του μέσου. Επειδή δε τα δοχεία που χρησιμοποιούνται για χημικές αντιδράσεις με μικροκυματική θέρμανση, είναι κατασκευασμένα από υλικά ουσιαστικά διαφανή στα μικροκύματα, όπως το γυαλί ή το Τεφλόν, (με $\tan\delta < 0,01$), θερμαίνεται μόνο το μίγμα της αντίδρασης και όχι το δοχείο.^[13]

Εάν ο παράγοντας απώλειας μιας ουσίας αλλάζει πάρα πολύ σε σχέση με τη θερμοκρασία, μπορεί να προκύψει ανώμαλη θέρμανση. Για παράδειγμα κατά τη διαδικασία της απόψυξης ενός μίγματος ή μίας ουσίας, τα μέρη που έχουν ήδη ξεπαγώσει απορροφούν τα μικροκύματα με μεγαλύτερο ρυθμό από τα μέρη που είναι ακόμα παγωμένα.

Πίνακας 1.2: Ο παράγοντας απώλειας $\tan\delta$ για κάποιους διαλύτες στα 2,45 GHz.

Ανακλαστικά υλικά όπως τα μέταλλα αντανακλούν την ενέργεια των μικροκυμάτων. Τα διαφανή υλικά είναι καλοί μονωτές, όσον αφορά την ενέργεια μικροκυμάτων, και δεν θερμαίνονται. Τέλος τα απορροφητικά υλικά λαμβάνουν τα μικροκύματα και θερμαίνονται.

1.4.1 Μηχανισμοί θέρμανσης μικροκυμάτων

Η ενέργεια μικροκυμάτων μπορεί να επηρεάσει τα μόρια με τρεις μηχανισμούς. Αυτοί είναι:

- *Διπολική περιστροφή:* Μόλις η ενέργεια μικροκυμάτων περάσει μέσα από το δείγμα, τα μόρια του δείγματος (έχοντας διπολικές ροπές) θα προσπαθήσουν να ευθυγραμμισθούν με αυτήν.
- *Ιονική αγωγιμότητα:* Παρουσία ενός ηλεκτρικού πεδίου, ιονικά μόρια θα μεταναστεύσουν προς μια κατεύθυνση ή αλλιώς εξαρτώνται από το ηλεκτρικό πεδίο. Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς αυτής, η ενέργεια μεταφέρεται από το ηλεκτρικό πεδίο προκαλώντας ιονικές αλληλετηδράσεις, οι οποίες επιταχύνουν τη θέρμανση μιας διάλυσης. Η ιονική αγωγιμότητα αυξάνει με θέρμανση, επιτρέποντας στις ιονικές διαλύσεις να γίνονται ισχυρότεροι απορροφητές της ενέργειας μικροκυμάτων καθώς θερμαίνονται.
- *Διεπίφανειακή πόλωση:* Ο μηχανισμός αυτός συμβαίνει ορισμένες φορές και είναι περιορισμένης σημασίας.^[14]

Διπολική περιστροφή

Για ένα μόριο σε ένα πολικό υγρό όπως το νερό (μεθανόλη, αιθανόλη, THF κτλ) υπάρχουν διαμοριακές δυνάμεις, που δίνουν σε οποιαδήποτε κίνηση του μορίου μερική αδράνεια. Κάτω από υψηλής συχνότητας ηλεκτρικό πεδίο, το πολικό μόριο θα επιχειρήσει να το ακολουθήσει, αλλά η διαμοριακή αδράνεια σταματά κάθε σημαντική κίνηση πριν το πεδίο αντιστραφεί κι έτσι ουσιαστικά δεν υπάρχει κίνηση προς την κατεύθυνση του πεδίου. Αν η συχνότητα του πεδίου είναι πολύ χαμηλή τότε τα μόρια θα πολωθούν ομοιόμορφα και έτσι δεν θα υπάρχει τυχαία κίνηση. Στην ενδιάμεση περίπτωση η συχνότητα θα είναι τέτοια που τα μόρια να είναι σχεδόν, αλλά όχι αρκετά ικανά να κρατηθούν σε φάση με το πεδίο πολικότητας. Σ' αυτήν την

περίπτωση η τυχαία κίνηση που απορρέει καθώς τα μόρια μάταια επιχειρούν να ακολουθήσουν το πεδίο, είναι η θέρμανση που παρατηρούμε στο δείγμα.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι ενώ η αποδοτικότητα της απορροφητικότητας των μικροκυμάτων διαφέρει έντονα ανάλογα με τη συχνότητα για κάθε υγρό, στους οικιακούς φούρνους μικροκυμάτων η συχνότητα δεν επιλέγεται έτσι ώστε η απορρόφηση να είναι η μέγιστη για το νερό (10GHz). Στην αντίθετη περίπτωση αυτή η επιπλέον ενέργεια μικροκυμάτων θα απορροφούν από τα εξωτερικά στρώματα του φαγητού ενώ μέσα θα παρέμενε κρύο και άψητο.^[15,16]

Ιονική αγωγιμότητα

Όσο το εκτεθειμένο σε ακτινοβολία δείγμα είναι ένας ηλεκτρικός αγωγός, οι κύριοι μεταφορείς (ηλεκτρόνια, ιόντα κτλ) μετακινούνται μέσα στη ύλη κάτω από την επίδραση ηλεκτρικού πεδίου E, δίνοντας την πόλωση P. Αυτά τα παρακινούμενα ρεύματα θα προκαλέσουν τη θέρμανση στο δείγμα, η οποία οφείλεται σε κάθε ηλεκτρική αντίσταση. Για έναν πολύ καλό αγωγό ολοκληρωμένη πόλωση μπορεί να επιτευχθεί σε περίπου 10^{18} sec υποδεικνύοντας ότι κάτω από την επίδραση των μικροκυμάτων στα 2,45 GHz, τα ηλεκτρόνια μετακινούνται ακριβώς σε φάση με το πεδίο.

Εάν το δείγμα είναι τόσο αγωγίμο όπως ένα μέταλλο, η περισσότερη ενέργεια μικροκυμάτων δεν διαπερνά την επιφάνεια του υλικού, αλλά αντανακλάται. Ωστόσο η πολύ μεγάλη επιφανειακή ηλεκτρική τάση η οποία μπορεί ακόμα να προκληθεί, είναι υπεύθυνη για την παραμόρφωση των μετάλλων που υπόκεινται σε ακτινοβολία μικροκυμάτων.

Έτσι αν κάποιος πάρει καθαρό νερό και το θερμάνει σε ένα φούρνο μικροκυμάτων, όπου ο μηχανισμός πόλωσης κυριαρχεί, παρατηρούμε ότι ο ρυθμός θέρμανσης είναι σημαντικά μικρότερος από όταν κάποιος πάρει τον ίδιο όγκο νερού και προσθέσει αλάτι. Στην τελευταία περίπτωση και οι δυο μηχανισμοί λαμβάνουν χώρα και συνεισφέρουν στη θερμική ενέργεια.^[15,16]

Διεπιφανειακή πόλωση

Αυτός ο μηχανισμός είναι σημαντικός για τα συστήματα θέρμανσης - αερισμού αποτελούμενα από μη αγωγίμα υλικά. Ένα παράδειγμα θα ήταν μια διασπορά των μορίων μετάλλων, για παράδειγμα στο θείο. Το θείο είναι διαφανές στην ενέργεια μικροκυμάτων και τα μέταλλα αντανακλούν τα μικροκύματα, ωστόσο περιέργως, ο

συνδυασμός τους αποτελεί ένα εξαιρετικά καλό απορροφητικό υλικό της ενέργειας μικροκυμάτων (τόσο καλό που στην πραγματικότητα οι διεπιφανειακές ενέργειες πόλωσης θεωρούνται ότι είναι η βάση των Stealth ραντάρ). Η διεπιφανειακή πόλωση είναι μια ενέργεια η οποία είναι πολύ δύσκολη να επεξεργαστεί κατά κάποιον απλό τρόπο και είναι πιο εύκολο λαμβάνοντάς την υπόψη, ως ένα συνδυασμό αγωγιμότητας και διπολικής ενέργειας πόλωσης.

Για ένα (όχι υπεραγώγιμο) μέταλλο, θα υπάρχει πάντα ένα πολύ λεπτό επιφανειακό στρώμα στο οποίο κάποια από τα μικροκύματα μειώνονται και στο οποίο, τα προκληθέντα ρεύματα θα προκαλέσουν τη θέρμανση. Για μια μεγάλη ποσότητα μετάλλου, αυτή η ενέργεια είναι πολύ μικρή έως και αμελητέα, αλλά όταν το μέταλλο είναι κονιορτοποιημένο το επιφανειακό στρώμα αποτελεί ένα σημαντικό ποσοστό του υλικού. Ωστόσο η πόλωση που προκαλείται στο μέταλλο εξαρτάται επίσης από τις ιδιότητες του περιβάλλοντος μέσου. Με απλά λόγια προκαλεί ένα εμπόδιο στην πόλωση των μεταλλικών συνδέσμων, κάνοντάς το λιγότερο δραστικό από ότι θα ήταν διαφορετικά. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η πόλωση των μεταλλικών μορίων δε λαμβάνει χώρα στιγμιαία, αλλά καθυστερεί πίσω από το προκαλούμενο πεδίο, όπως με τα πολικά μόρια στο μηχανισμό διπολικής πόλωσης. Γι' αυτό το λόγο οι θερμικές ιδιότητες του δείγματος εξαρτώνται από την συχνότητα όπως και στον μηχανισμό διπολικής πόλωσης, παρόλο που οφείλονται σε μηχανισμό αγωγιμότητας.^[15,16]

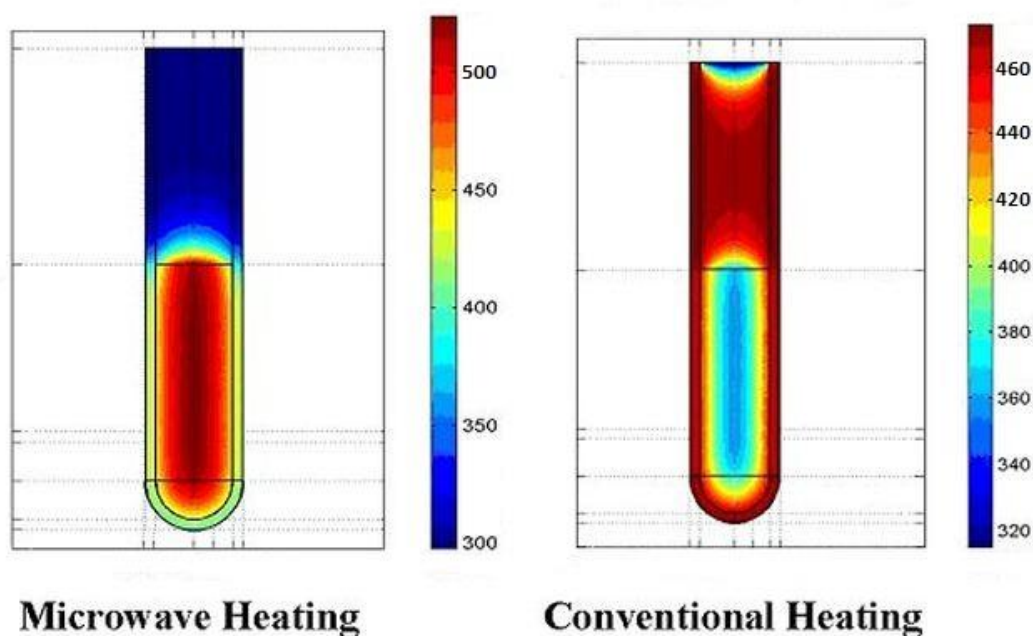
1.4.2 Επίδραση της ενέργειας Μικροκυμάτων στις χημικές αντιδράσεις

Από την εισαγωγή των οργανικών συνθέσεων με μικροκύματα το 1986, το κυρίως ερώτημα ήταν τι είναι αυτό που ουσιαστικά διαφοροποιεί το αποτέλεσμα της σύνθεσης μικροκυμάτων.

Παραδοσιακά, η οργανική σύνθεση διεκπερεώνεται με θέρμανση αγωγής, από εξωτερική πηγή θέρμανσης (όπως θερμαντικούς μανδύες, ελαιόλουτρα κ.α.). Αυτή είναι μία συγκριτικά αργή και μη αποτελεσματική μέθοδος για την μεταφορά ενέργειας στο σύστημα, καθώς εξαρτάται από την θερμική αγωγιμότητα των διάφορων υλικών που μεσολαβούν από την πηγή θέρμανσης, μέχρι το μίγμα που επιθυμούμε να θερμάνουμε, και έχει ως αποτέλεσμα, η θερμοκρασία του δοχείου αντίδρασης να είναι μεγαλύτερη από αυτή του μίγματος αντίδρασης. Σε αντίθεση, η

ακτινοβολήση με μικροκύματα, προκαλεί αποτελεσματική εσωτερική θέρμανση, μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης της μικροκυματικής ενέργειας με τα μόρια του προς θέρμανση δοκιμίου.^[13]

Καθώς τα δοχεία αντίδρασης που χρησιμοποιούνται είναι κατά κανόνα κατασκευασμένα από υλικά (σχεδόν) διαπερατά από τα μικροκύματα (όπως βοριοπυριτικό γυαλί, τεφλόν κ.α.), προκύπτει κλίση θέρμανσης του δοκιμίου, εντελώς διαφορετική από αυτή των συμβατικών μεθόδων, καθώς παρατηρούμε να θερμίνεται αρκετά ομοιόμορφα σε όλο του τον όγκο και όχι από τα τοιχώματα προς τα μέσα με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλη διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ των τοιχωμάτων και του εσωτερικού.^[13]



Εικόνα 1.4: Διαφορά στο προφίλ θέρμανσης δοκιμαστικών σωλήνων με όμοιο δείγμα, σε θέρμανση με μικροκύματα αριστερά και θέρμανση σε ελαιόλουτρο δεξιά μετά το πέρας ενός λεπτού. Οι θερμοκρασίες που δίνονται είναι σε κέλβιν (K).

Ένα άλλο κύριο πλεονέκτημα της χρήσης μικροκυμάτων στις οργανικές συνθέσεις είναι οι μικρότεροι χρόνοι αντίδρασης. Για κάθε αύξηση της θερμοκρασίας

κατά 10°, ο ρυθμός της αντίδρασης σχεδόν διπλασιάζεται. Ο ρυθμός των αντιδράσεων μπορεί να περιγραφεί από την εξίσωση Arrhenius:

$$K = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση υπάρχουν βασικά δυο τρόποι για την αύξηση του ρυθμού μιας χημικής αντίδρασης. Πρώτον, μέσω του παράγοντα A που περιγράφει την μοριακή κινητικότητα και εξαρτάται από τη συχνότητα ταλάντωσης των μορίων στην επιφάνεια αντίδρασης. Αναφέρθηκε προηγουμένως πώς τα μικροκύματα επηρεάζουν τις μοριακές ταλαντώσεις και προτάθηκε ότι αυτός ο παράγοντας A μπορεί να επηρεαστεί. Άλλοι ερευνητές ωστόσο υπέθεσαν, ότι η ακτινοβολία μικροκυμάτων προκαλεί μια διαφοροποίηση στον εκθετικό παράγοντα επηρεάζοντας την ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης E_a .

Στα περισσότερα παραδείγματα τα ειδικά αποτελέσματα των μικροκυμάτων που αναφέρθηκαν, μπορούν να αποδοθούν σαν θερμικά αποτελέσματα. Η θέρμανση με μικροκύματα μπορεί να είναι πολύ γρήγορη, έχοντας θερμικά αποτελέσματα που δύσκολα επιτυγχάνονται με άλλες τεχνικές θέρμανσης. Έτσι πειράματα που γίνονται με τη χρήση μικροκυμάτων σε οργανικές συνθέσεις μπορεί να παράξουν ένα διαφορετικό αποτέλεσμα σε σχέση με τις κλασσικά θερμαινόμενες αντιδράσεις, ακόμα και αν η τελική θερμοκρασία είναι η ίδια.

1.4.3 Διαλύτες στην οργανική σύνθεση με Μικροκύματα

Οι διαλύτες είναι, φυσικά, αναπόσπαστα μέρη των χημικών διεργασιών και στο εργαστήριο και στο εργοστάσιο. Η αναπόφευκτη επιλογή συγκεκριμένου διαλύτη, πέρα από τα καθαρά τεχνικά αποτελέσματα, μπορεί να έχει σημαντικές οικονομικές, περιβαλλοντικές αλλά και, κοινωνικές επιπτώσεις. Σε κάποιο βαθμό, η πιεστική ανάγκη ανάπτυξης εναλλακτικών διαλυτών προκύπτει, από την ευαισθησία για τις ανωτέρω επιπτώσεις, ως στρατηγική επιλογή της πράσινης χημείας. Εκτός από τις διεργασίες χωρίς διαλύτη ως εναλλακτικοί διαλύτες προτείνονται υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα, ιοντικά υγρά, υπερφθοριωμένοι διαλύτες, και βέβαια νερό.

Στην περίπτωση μικροκυματικής σύνθεσης χωρίς διαλύτες τα αντιδραστήρια αντιδρούν «καθαρά», ή με προ-προσρόφηση, επί ανόργανου φορέα στήριξης, ο

οποίος είναι, είτε μικροκυματικά διαφανής (οξείδιο πυριτίου, οξείδιο αργιλίου, άργιλος), είτε ισχυρά απορροφητικός (γραφίτης).

Ο "πρασινότερος" διαλύτης είναι το νερό και τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο και αυξανόμενο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η χρήση του νερού ως διαλύτη σε οργανικές μετατροπές με εφαρμογή της μικροκυματικής ακτινοβολίας.^[17,18] Εφόσον η συχνότητα των περισσότερων τύπων συσκευών μικροκυμάτων είναι καθορισμένη στα 2,45 GHz, η διηλεκτρική σταθερά μπορεί να μεταβληθεί μόνο με τη θερμοκρασία. Όταν ένας διαλύτης θερμαίνεται, η διηλεκτρική σταθερά ελαττώνεται καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται. Το νερό έχει μια διηλεκτρική σταθερά η οποία μειώνεται από 78 στους 25°C σε 20 στους 300°C. Η τελευταία τιμή είναι συγκρίσιμη με αυτή των διαλυτών όπως η ακετόνη σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι το νερό μπορεί να συμπεριφέρεται σαν ψευδο-οργανικός διαλύτης σε υψηλές θερμοκρασίες, αλλά αυτή η ιδιότητα ισχύει μόνο σε υπό πίεση συστήματα.^[17,18]

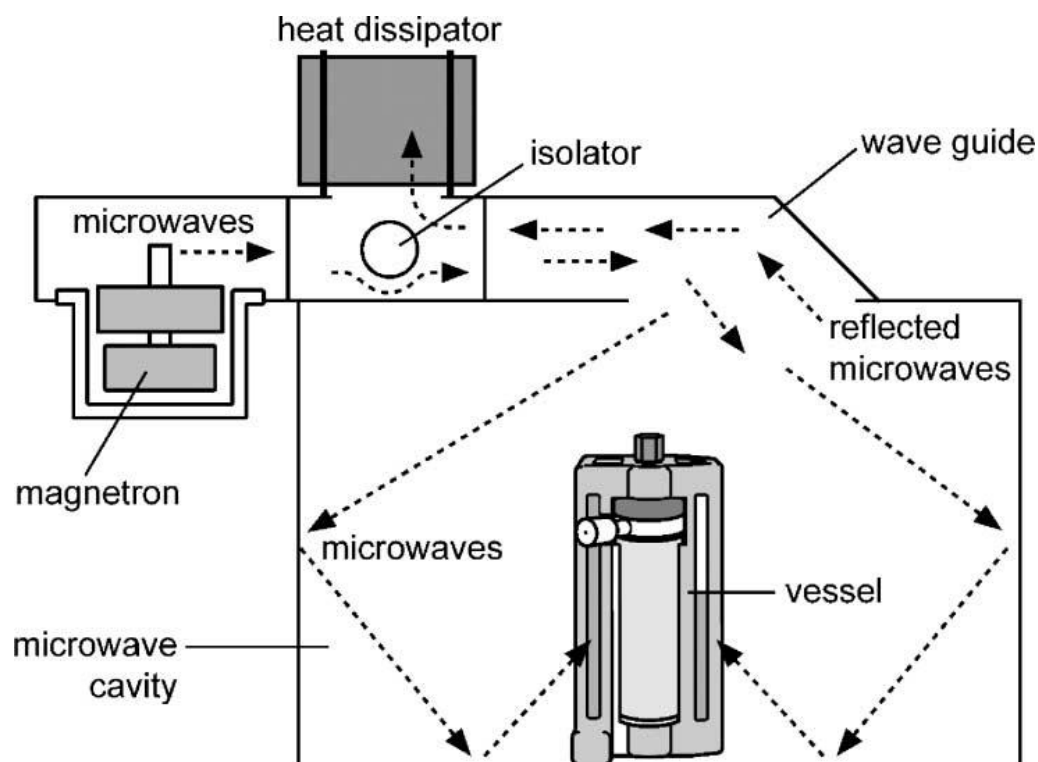
Αναφέρθηκε νωρίτερα ότι *μη πολικοί διαλύτες δεν θερμαίνονται με την ακτινοβολία μικροκυμάτων*. Η προσθήκη όμως, μικρών ποσοτήτων ενός πολικού διαλύτη, συχνά οδηγεί σε υψηλότερους ρυθμούς θέρμανσης όλου του μίγματος. Η μεταφορά ενέργειας ανάμεσα στα πολικά μόρια που επηρεάζονται από την ακτινοβολία μικροκυμάτων και στα μη πολικά μόρια του διαλύτη είναι γρήγορη. Αυτή η μέθοδος αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο για τη χρήση μη πολικών διαλυτών στην οργανική σύνθεση με μικροκύματα.^[19]

Ένας άλλος τρόπος *αύξησης των ρυθμών θέρμανσης είναι η πρόσθεση αλάτων στο διαλύτη*. Δυστυχώς ένα πρόβλημα διαλυτότητας σε πολλούς οργανικούς διαλύτες έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία ετερογενών μιγμάτων. Στη σύνθεση με μικροκύματα προτιμάται ένα ομοιογενές μίγμα, ώστε η θέρμανση να είναι ομοιόμορφη. Πρόσφατα, παρουσιάζονται μικροκυματικά υποβοηθούμενες αντιδράσεις που χρησιμοποιούν ιοντικά υγρά ως διαλύτες. . Οι εξαιρετικές διηλεκτρικές ιδιότητες αυτών των ιονικών υγρών προσφέρουν πολλά πλεονεκτήματα όταν χρησιμοποιούνται ως διαλύτες στις οργανικές συνθέσεις. Αλληλεπιδρούν πολύ αποτελεσματικά με τα μικροκύματα, μέσω ενός μηχανισμού ιοντικής μεταγωγής και θερμαίνονται με ρυθμούς που ξεπερνούν τους 10°C ανά δευτερόλεπτο, χωρίς κάποια σημαντική αύξηση της πίεσης. Έτσι, τα προβλήματα ασφαλείας, λόγω υπερβολικής πίεσης των σφραγισμένων δοχείων των αντιδράσεων, ελαχιστοποιούνται. Έχουν αναφερθεί ανάμεσα στους διπολικούς διαλύτες ως φιλικά στο περιβάλλον και ανακυκλώσιμα.

Επίσης έχουν αναφερθεί εφαρμογές μικροκυμάτων σε συνδυασμό με την χρήση φθοριούχων διαλυτών ή φθοριούχων αντιδραστηρίων / κατάλυσης. Το πλεονέκτημα της μικροκυματικής θέρμανσης είναι η ταχεία σύμφυση της οργανικής και της φθοριούχου φάσης και ο σχηματισμός ενός ομογενούς διαλύματος.

1.4.4 Εξοπλισμός

Μέσα στην πάροδο 25 περίπου χρόνων εξέλιξης στις συσκευές μικροκυμάτων που χρησιμοποιούνται σε εργαστηριακό επίπεδο, έχουν γίνει σημαντικά άλματα στην τεχνολογία και την εξειδίκευσή τους. Παρακάτω παρατίθεται ένα σχεδιάγραμμα ενός σύγχρονου συστήματος μικροκυμάτων που ακολουθείται από σύντομη περιγραφή των κύριων τμημάτων που το αποτελούν.



Εικόνα 1.5: Τα κύρια τμήματα ενός φούρνου μικροκυμάτων

Λυχνία Magnetron

Η λυχνία Magnetron χρησιμοποιείται για να παράγει μικροκυματική ενέργεια. Είναι μία κυλινδρική δίοδος με μία άνοδο και μία κάθοδο. Η αρχή λειτουργίας της Magnetron στηρίζεται στην κίνηση των ηλεκτρονίων, υπό την συνδιασμένη επίδραση των ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων

Κυματοδηγός

Από την λυχνία Magnetron, ενέργεια μεταφέρεται στον θάλαμο θέρμανσης μέσω του κυματοδηγού. Ο κυματοδηγός είναι ένα μεταλλικό ορθογώνιο περίβλημα που συγκεντρώνει και μεταφέρει την μικροκυματική ενέργεια στον θάλαμο θέρμανσης με ελάχιστες απώλειες.

Θάλαμος θέρμανσης

Η μικροκυματική ενέργεια μεταφέρεται μέσω του κυματοδηγού στον θάλαμο θέρμανσης. Μέσω συνεχόμενων αντανakλάσεων, δημιουργούνται κάθετα και οριζόντια μοτίβα μικροκυμάτων. Η αλληλεπίδραση των μικροκυμάτων με τα δείγματα μέσα στον θάλαμο συνεχίζεται μέχρι πλήρους διάχυσης των. Με αυτόν τον τρόπο, τα προς θέρμανση δείγματα θερμαίνονται μέσω της συνεχόμενης έκθεσης στα μικροκύματα.

Ρότορας ανάδευσης και περιστρεφόμενη βάση

Έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ομοιόμορφη θέρμανση μέσα στον θάλαμο, χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές συσκευές. Πρώτον, ο ρότορας ανάδευσης περιστρέφεται, τα μεταλλικά κομμάτια αντακλούν και αλλάζουν την κατεύθυνση των μικροκυμάτων εντός του θαλάμου θέρμανσης έτσι ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία σημείων με υψηλή ενέργεια τα οποία θα είχαν ως αποτέλεσμα ανομοιόμορφη θέρμανση του δείγματος. Με την ίδια λογική προστέθηκαν και οι περιστρεφόμενες βάσεις, οι οποίες περιστρέφουν το δείγμα, ή το δοχείο δείγματος μέσα στο θάλαμο θέρμανσης. Είναι σημαντική η ύπαρξη τουλάχιστον μίας εκ των δύο συσκευών σε κάθε φούρνο μικροκυμάτων.

1.4.5 Παράμετροι Ελέγχου

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι σύγχρονες συσκευές μικροκυματικής ακτινοβολίας είναι σε θέση να ρυθμίσουν σε μεγάλο βαθμό παραμέτρους, οι οποίες είναι σημαντικές για την διεξαγωγή πειραμάτων και αντιδράσεων. Κύριοι εκ των παραμέτρων αυτών είναι :

- *Ισχύς/Χρόνος*
- *Πίεση*
- *Θερμοκρασία*

Ισχύς/Χρόνος

Η ισχύς και ο χρόνος είναι οι δύο πιο απλές και προφανείς παράμετροι ελέγχου και ως εκ τούτου, ήταν από τις πρώτες που πήγαν να ρυθμιστούν σε εργαστηριακά πειράματα με μικροκύματα. Έμπειροι χειριστές καθόριζαν τις ιδανικές τιμές μέσω της μεθόδου δοκιμής και σφάλματος.

Πίεση

Η πίεση είναι μία από τις δυο άμεσα προσδιοριζόμενες φυσικές παραμέτρους στο σύστημα μικροκυμάτων. Οι αισθητήρες πίεσης είναι σχετικά φθηνοί και τα δοχεία αντίδρασης μπορεί να κατασκευαστούν έτσι ώστε να επιτρέπουν την ελεγχόμενη παροχή ισχύος στο σύστημα βάσει της μετρούμενης εσωτερικής πίεσης στο δοχείο. Βάσει αυτού του σχεδιασμού, η παροχή ισχύος ανακόπτεται στην επιλεγμένη τιμή πίεσης και επανέρχεται όταν αυτή η τιμή πέσει κάτω τις προεπιλεγμένης.

Επιπροσθέτως, άξιο αναφοράς είναι το γεγονός πως η πίεση που επιτυγχάνεται σε μια δεδομένη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, εξαρτάται από ένα συνδυασμό παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες είναι η πίεση των ατμών των αντιδρώντων καθώς και η πίεση των αερίων των προϊόντων που παράγονται κατά την αντίδραση.

Θερμοκρασία

Η θερμοκρασία αποτελεί βασική παράμετρο στις αντιδράσεις με μικροκύματα καθώς από αυτή εξαρτάται και το επίπεδο διάλυσης των ουσιών που συμμετέχουν.

Για να μπορεί να υπάρχει αποτελεσματικός έλεγχος της διεργασίας, ένας αισθητήρας θερμοκρασίας θα πρέπει:

- Να είναι ταχείας απόκρισης στα ερεθίσματα.
- Να δείχνει την πραγματική εσωτερική θερμοκρασία του δοχείου
- Να είναι αδρανής στην ενέργεια μικροκυμάτων ^[9]

1.4.6 Τεχνικές Θέρμανσης με Μικροκύματα

Οι περισσότερες ποσοτικής ανάλυσης τεχνικές, απαιτούν τα δείγματα να εισάγονται σε υγρή μορφή, κάνοντας τη διάλυση μία από τις πιο κοινές εργασίες της αναλυτικής χημείας. Παρόλο το γεγονός ότι χιλιάδες διαλύσεις δειγμάτων γίνονται καθημερινά στα χημικά εργαστήρια σε όλο τον κόσμο, οι διαδικασίες είναι κουραστικές και αρκετές από αυτές είναι ενδεχομένως επικίνδυνες για το προσωπικό του εργαστηρίου. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η εύρεση εναλλακτικών λύσεων.

Με την τεχνολογία μικροκυμάτων είναι δυνατό να εκτελούνται γρηγορότερα, ασφαλέστερα και πιο ελεγχόμενα οι διαλύσεις με την ευκολία του αυτοματισμού.

Παλιότεροι ερευνητές ήξεραν ότι η εργασία ανοιχτού δοχείου μπορεί να προκαλέσει τη μόλυνση του περιβάλλοντος, απώλειες πτητικών και ότι υπό αυτές τις συνθήκες περιόριζαν τη μέγιστη θερμοκρασία δείγματος στο σημείο βρασμού των οξέων. Για να ξεπεραστούν αυτά τα προβλήματα ερευνητές στράφηκαν στα κλειστά πολυκαρβονικά δοχεία και στα Teflon PFA σκεύη για να εξασφαλίσουν πς υψηλές θερμοκρασίες και πιέσεις που χρειάζονται για την αφομοίωση.

Έτσι πραγματοποιήθηκαν όχι μόνο σημαντικές μειώσεις στο χρόνο προετοιμασίας του δείγματος, αλλά εμφανίστηκαν και νέες εφαρμογές στην θέρμανση με μικροκύματα σε κλειστά δοχεία. Η υψηλή πίεση της αντίδρασης κλειστού δοχείου αυξάνει το βαθμό αντίδρασης αλλά και την απόδοση του προϊόντος στις οργανικές συνθέσεις διότι η ενέργεια διαβιβάζεται κατευθείαν στο δείγμα.. Έτσι

πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις που υπό ατμοσφαιρικές συνθήκες ήταν αδύνατες και ορισμένες απ' αυτές έγιναν πιο ακριβείς. Εξάλλου περιορίζεται η ποσότητα των απαραίτητων αντιδραστηρίων και είναι δυνατή η χρήση και των πιο παραδοσιακών απ' αυτά. Ακόμη τα πτητικά στοιχεία μπορούν να συγκρατηθούν καθώς επίσης και η μόλυνση μπορεί να περιοριστεί.

Η σχέση μεταξύ του οξέος που χρησιμοποιείται και της επίδρασης του μικροκύματος για την προετοιμασία του δείγματος υπήρξε καθαρά εμπειρική μέχρι πρόσφατα. Ο λόγος ήταν η αδυναμία μέτρησης της πίεσης και της θερμοκρασίας σε κλειστά δοχεία. Μέχρι να ξεπεραστούν αυτά τα εμπόδια, η παράμετρος αυτή δεν μπορούσε να μελετηθεί με συστηματικό τρόπο. Ο έλεγχος της πίεσης και της θερμοκρασίας κατά την διάρκεια εργασίας κλειστού δοχείου, ο οποίος μπορεί και να αυτοματοποιηθεί, είναι σημαντικός για την αποδοτικότητα, αναπαραγωγικότητα και πάνω από όλα για την ασφάλεια της διαδικασίας.

Αρκετά εργοστάσια συνέβαλαν στην ουσιαστική χρήση της τεχνολογίας μικροκυμάτων για την προετοιμασία δείγματος. Η αξιοποίηση ειδικά σχεδιασμένου εξοπλισμού για αναλυτική χημική χρήση υπήρξε σημαντική. Εταιρίες όπως οι Milestone, Personal Chemistry και CemCorp. (Matthews, NC) κατασκεύασαν συσκευές μικροκυμάτων με απεικόνιση των παραμέτρων της αντίδρασης (όπως χρόνος, τήση κτλ) και δυνατότητα ελέγχου των. Επίσης σχεδίασαν λογισμικά ελέγχου και προηγμένες τεχνολογίες δοχείων.

1.5 ΚΑΠΟΙΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Για να κατανοήσουμε το αντίκτυπο που έχουν τα μικροκύματα στις χημικές αντιδράσεις, μπορούμε απλά να συγκρίνουμε τον χρόνο που απαιτείται για να πάρουμε συγκεκριμένες αποδόσεις, σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης. Οι αντιδράσεις που επωφελούνται περισσότερο από την εφαρμογή των μικροκυμάτων είναι προφανώς αυτές που έχουν χαμηλές αποδόσεις με τις συμβατικές μεθόδους.

• Δημιουργία Δεσμών C-C μέσω κατάλυσης με μεταβατικά μέταλλα

Μια από τις πιο σημαντικές και περισσότερο μελετημένες ομάδες των αντιδράσεων που υποβοηθούνται με μικροκύματα, είναι οι αντιδράσεις με μεταβατικά μέταλλα ως ομογενείς καταλύτες υπό συνθήκες πράσινης χημείας στο νερό.

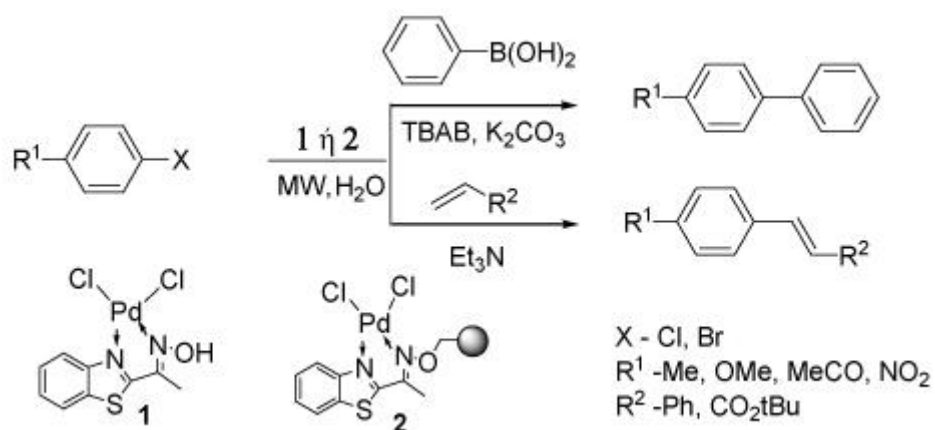
Οι αντιδράσεις στις οποίες χρησιμοποιούνται μεταβατικά μέταλλα ως καταλύτες και οι οποίες σχηματίζουν δεσμούς άνθρακα-άνθρακα και άνθρακα-ετεροατόμου, τυπικά χρειάζονται ώρες ή ημέρες για να ολοκληρωθούν με παραδοσιακή θέρμανση, υπό συνθήκες επαναρροής, ενώ συχνά απαιτούν και αδρανή ατμόσφαιρα.

Η χρήση μετάλλων ως καταλυτών, σε συνδυασμό με τα μικροκύματα, μπορεί να έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των συμβατικών μεθόδων θέρμανσης, καθόσον η ανεστραμμένη θερμοκρασιακή κατανομή υπό συνθήκες μικροκυμάτων (αύξηση της θερμοκρασίας στο περιεχόμενο και όχι στα τοιχώματα του δοχείου) οδηγεί και σε αυξημένη ζωή του καταλύτη.

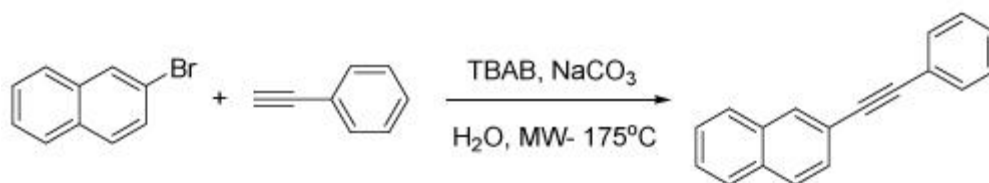
Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αυτού του τύπου αντιδράσεων, που μάλιστα γίνονται σε νερό, είναι αντιδράσεις Heck, Suzuki, Sonogashira, Stille.



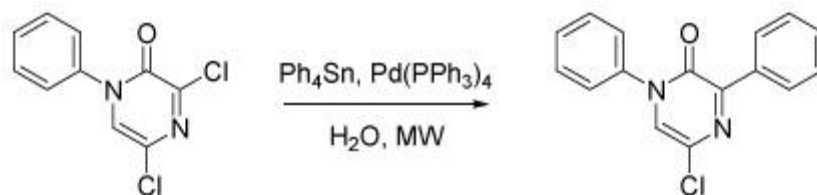
Σχήμα 1.1: Αντιδράσεις Heck με MW σε νερό.



Σχήμα 1.2: Αντιδράσεις Suzuki με MW σε νερό.



Σχήμα 1.3: Αντίδραση Sonogashira με MW σε νερό.



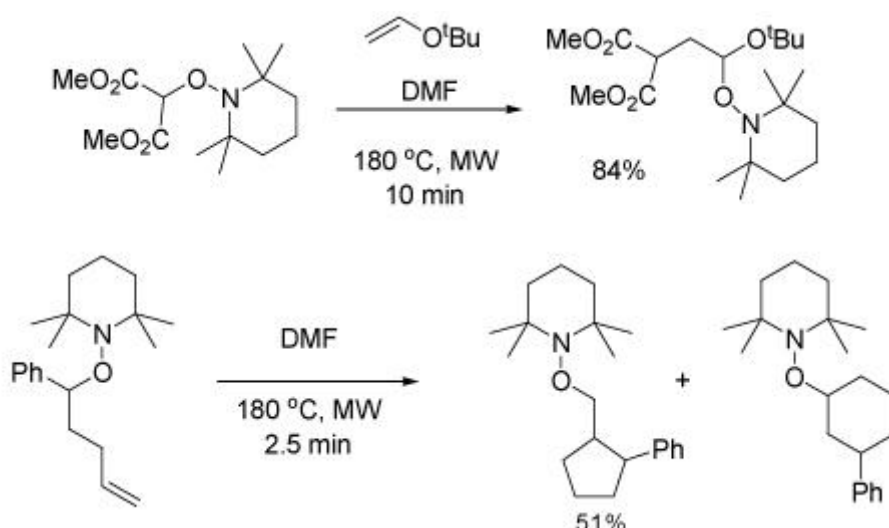
Σχήμα 1.4: Αντίδραση Stille με MW σε νερό.

• Αντιδράσεις ελευθέρων ριζών

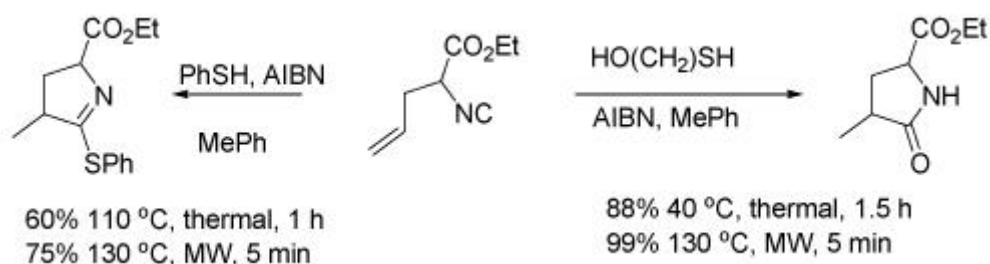
Οι αναφορές στον τομέα της μικροκυματικά υποβοηθούμενης χημείας ελευθέρων ριζών είναι σχετικά λίγες. Υπάρχει όμως μια συνεχώς αυξανόμενη τάση και η αποδοχή της εν δυνάμει ωφέλειας της χημείας των ριζών από την μικροκυματική θέρμανση φαίνεται να αυξάνεται στην κοινότητα της συνθετικής οργανικής χημείας.

Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αντιδράσεων ελευθέρων ριζών που επιτυγχάνονται με επίδραση μικροκυμάτων είναι διαμοριακές και ενδομοριακές αντιδράσεις ριζών που προκύπτουν από ομολυτική διάσπαση TEMPO παραγώγων καθώς και κυκλοποιήσεις ριζών με την χρήση ισοκυανιδίων.

Η χρήση της μικροκυματικής θέρμανσης μειώνει τον χρόνο της αντίδρασης και αυξάνει τις αποδόσεις.



Σχήμα 1.5: Αντιδράσεις ριζών με ομολυτική διάσπαση TEMPO παραγώγων.



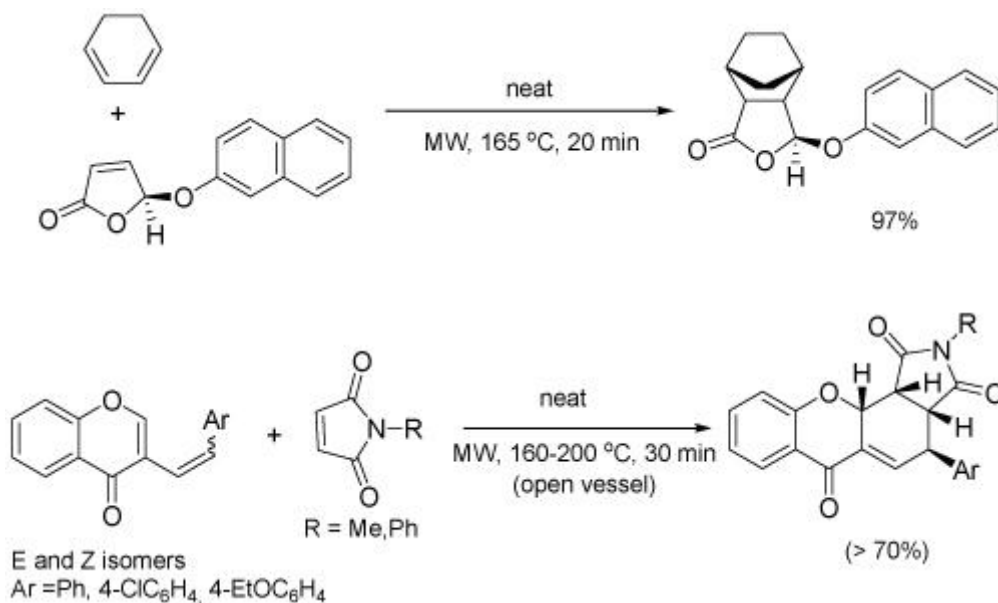
Σχήμα 1.6: Αντιδράσεις κυκλοποίησης ριζών με χρήση ισοκυανιδίων.

• Αντιδράσεις Κυκλοπροσθήκης

Οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης ήταν μεταξύ των πρώτων μετασχηματισμών που μελετήθηκαν με την χρήση θέρμανσης μέσω μικροκυμάτων. Υπάρχουν αρκετά άρθρα και κεφάλαια βιβλίων με σχετικά παραδείγματα.

Οι συμβατικές αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης απαιτούν, σε πολλές περιπτώσεις, την χρήση σκληρών συνθηκών, όπως οι υψηλές θερμοκρασίες και οι μεγάλοι χρόνοι αντιδράσεων, ενώ μπορούν να εκτελεστούν με μεγάλη επιτυχία με την βοήθεια μικροκυματικής θέρμανσης.

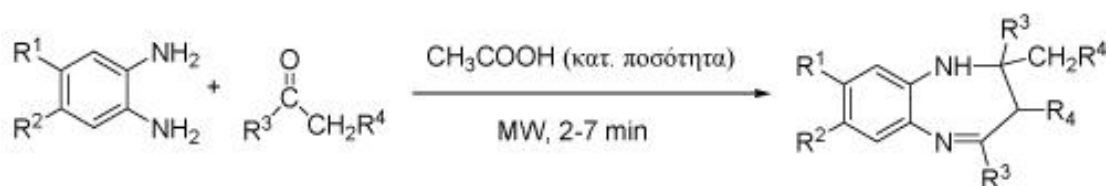
Τυπικά παραδείγματα της κατηγορίας αυτών των αντιδράσεων αποτελούν οι αντιδράσεις Diels–Alder που επιτυγχάνονται χωρίς την προσθήκη διαλύτη με μικροκυματική διηλεκτρική θέρμανση για σύντομο σχετικά χρονικό διάστημα.



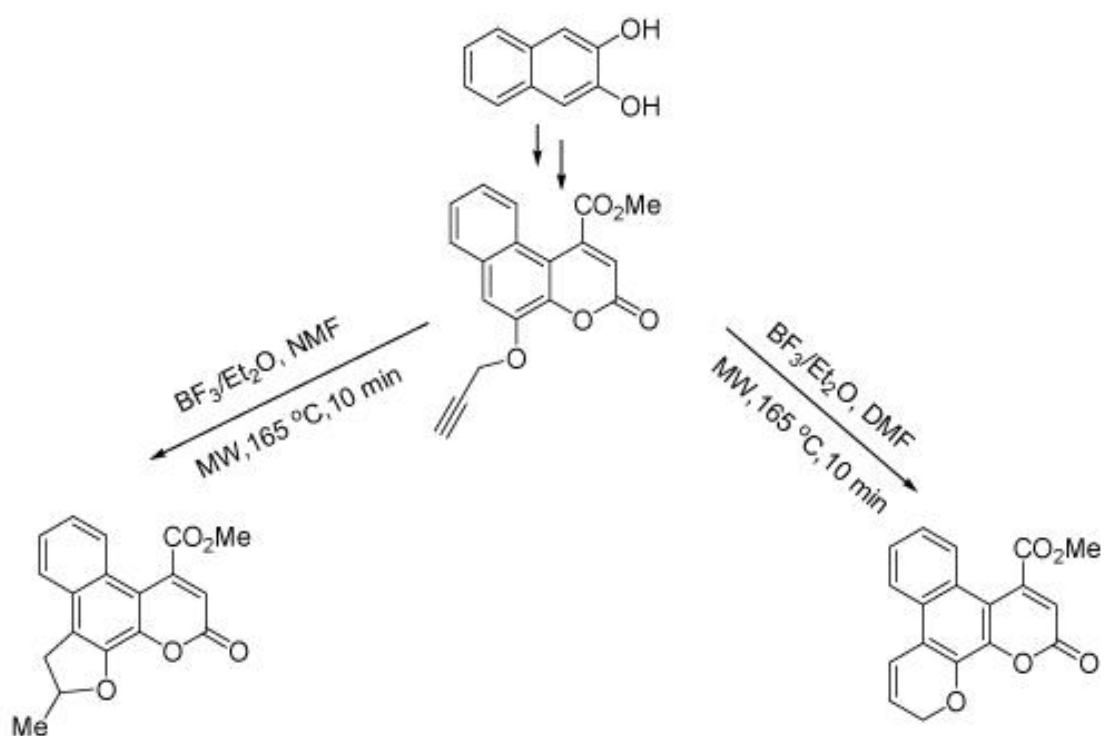
Σχήμα 1.7: Παραδείγματα αντιδράσεων Diels–Alder.

• Σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων

Στην κατηγορία αυτών των αντιδράσεων με εφαρμογή της μικροκυματικής ακτινοβολίας σημαντική είναι και η ελληνική παρουσία με την σύνθεση βενζοδιαζεπινών και κουμαρινικών παραγώγων.



Σχήμα 1.8: Σύνθεση βενζοδιαζεπινών.



Σχήμα 1.9: Σύνθεση συμπυκνωμένων κουμαρινικών παραγώγων.

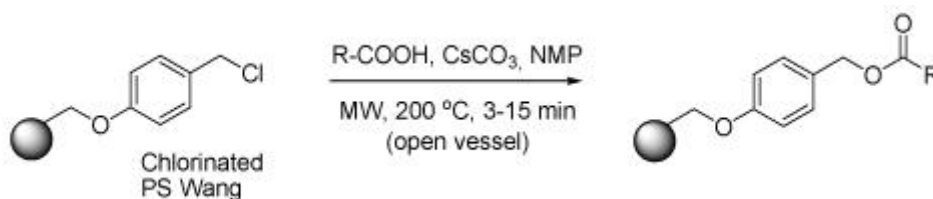
• Αντιδράσεις σε στερεά φάση

Η Οργανική Σύνθεση Στερεάς Φάσης (ΟΣΣΦ) παρουσιάζει κάποια πλεονεκτήματα σε σύγκριση με κλασικά πρωτόκολλα σε διάλυμα. Οι αντιδράσεις μπορούν να επιταχυνθούν και να οδηγηθούν σε ολοκλήρωση με την χρήση μεγάλης περισσειας αντιδραστηρίων, καθόσον αυτά μπορούν να απομακρυνθούν με διήθηση και ακολούθως πλύση του στερεού φορέα στήριξης. Επιπροσθέτως, η ΟΣΣΦ μπορεί εύκολα να αυτοματοποιηθεί, με κατάλληλη χρήση της ρομποτικής, και να εφαρμοσθεί σε στρατηγικές «διαίρεσης-και-μίξης», χρήσιμες για την σύνθεση μεγάλων συνδυαστικών βιβλιοθηκών.

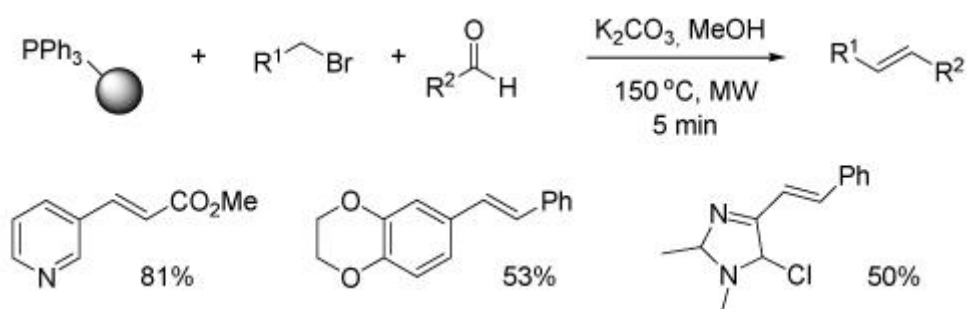
Η ΟΣΣΦ παρουσιάζει και κάποια μειονεκτήματα, ως αποτέλεσμα της ενδογενούς φύσης των ετερογενών συνθηκών των αντιδράσεων. Η μη-γραμμική κινητική συμπεριφορά, οι αργές αντιδράσεις, τα προβλήματα επιδιάλυτωσης και η αποδόμηση του φορέα του πολυμερούς, λόγω των μεγάλων χρόνων αντιδράσεων, είναι κάποια από τα προβλήματα που τυπικά εμφανίζονται στην ΟΣΣΦ.

Έτσι, μια τεχνική, όπως η μικροκυματικά υποβοηθούμενη σύνθεση, η οποία είναι σε θέση να λύσει κάποια από αυτά τα προβλήματα, παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον. Στην μικροκυματικά υποβοηθούμενη ΟΣΣΦ ως φορέας στήριξης χρησιμοποιούνται κυρίως σταυροειδώς συνδεδεμένες μακρο-πορώδεις ή μικρο-πορώδεις ρητίνες πολυστυρενίων, οι οποίες είναι ανθεκτικές στη μικροκυματική ακτινοβολία ακόμη και σε θερμοκρασίες πάνω από τους 200 °C, για μικρά χρονικά διαστήματα.

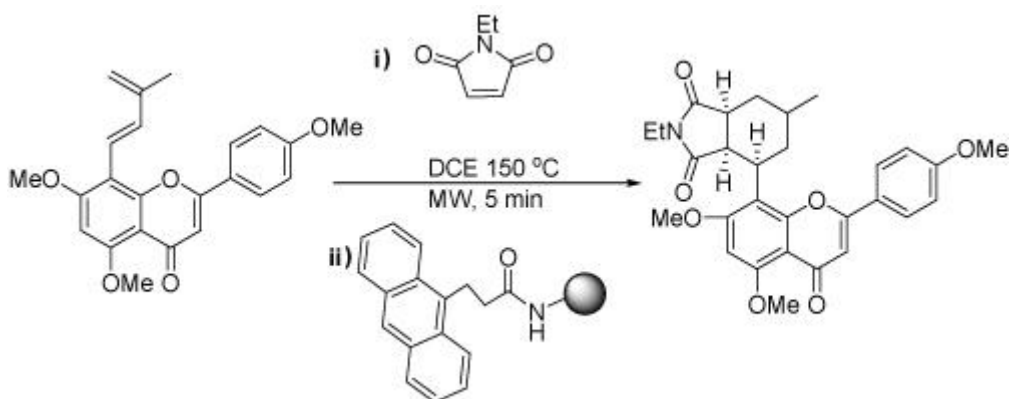
Τα μικροκύματα στην ΟΣΣΦ, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνδεση είτε την απόσπαση υλικού από τη ρητίνη αλλά και την διεξαγωγή αντιδράσεων με κατάλληλα στηριζόμενα αντιδραστήρια



Σχήμα 1.10: Σύνδεση αρωματικών αμινοξέων σε χλωριωμένη ρητίνη πολυστυρολίου.



Σχήμα 1.11: Σύνθεση αλκενίων με αντίδραση Wittig μεταξύ ενός στηριζόμενου αντιδραστήριου τριφαινυλοφωσφίνης, αλδευδών και αλκυλαλογονιδίων.



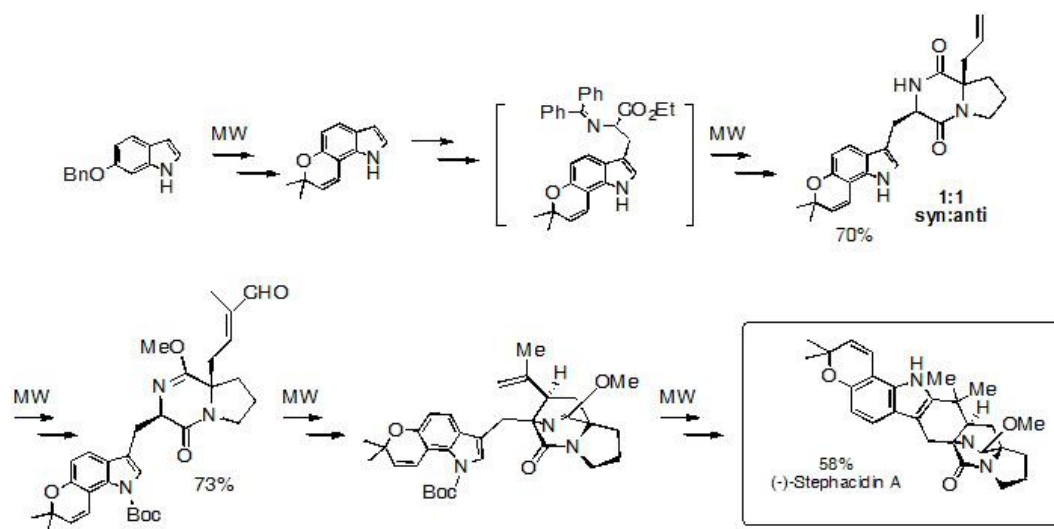
Σχήμα 1.12: Αντίδραση φλαβονών με διενόφιλα παρουσία στηριζόμενου ανθρακενίου για τη δέσμευση της περίσσειας του διενοφίλου.

• Σύνθεση φυσικών προϊόντων

Σημαντικές εφαρμογές βρίσκει η χρήση των μικροκυμάτων και στη στοχευμένη σύνθεση φυσικών προϊόντων.

Υπάρχουν πολλά παραδείγματα ολικών συνθέσεων, όπου κάποιο από τα στάδια της ακολουθίας των αντιδράσεων επιτυγχάνεται χάρις στη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας με εντυπωσιακότερο παράδειγμα την ολική σύνθεση της (-)-στεφακιδίνης A, ενός δευτερογενούς μεταβολίτη που απομονώθηκε από τον

θαλάσσιο οργανισμό *Aspergillus ochraceus* και εμφανίζει αντικαρκινικές ιδιότητες. Απο τα 17 συνολικά στάδια της ολικής σύνθεσης στα 6 γίνεται χρήση μικροκυμάτων.

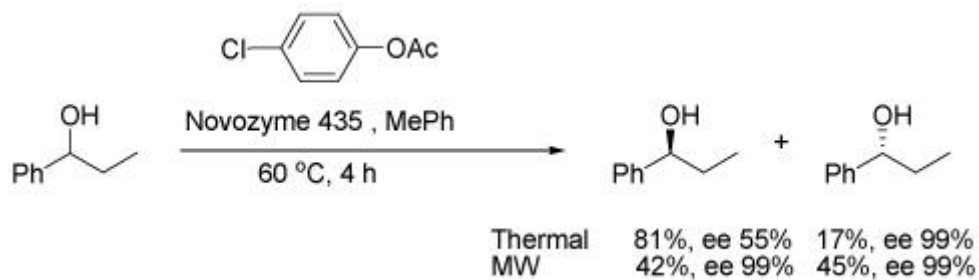


Σχήμα 1.13: Στάδια ολικής σύνθεσης της (-)-στεφακιδίνης A με χρήση M

• Αντιδράσεις με ένζυμα

Η χρήση της μικροκυματικής ακτινοβολήσης έχει ερευνηθεί με κάποια επιτυχία και στις ενζυμικές αντιδράσεις.

Για παράδειγμα ο κινητικός διαχωρισμός αντιπόδων δευτεροταγών αλκοολών με καταλύτη την λιπάση Novozyme 435 είναι αποτελεσματικότερος με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.



Σχήμα 1.14: Διαχωρισμός αντιπόδων δευτεροταγών αλκοολών.

1.6 ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ - ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΔΡΑΣΗ

Λόγω της εμφάνισης όλο και περισσότερων στελεχών βακτηρίων και μυκήτων, ανθεκτικών στα φάρμακα, η ανάγκη ανακάλυψης νέων αντιμικροβιακών ουσιών γίνεται όλο και μεγαλύτερη. Επίσης πολλές από τις ήδη υπάρχουσες ουσίες που χρησιμοποιούνται προκαλούν παρενέργειες όπως ανοσοκαταστολή, οστεοπόρωση, ερεθισμός του στομάχου, έλκος κ.α. Στην προσπάθεια λοιπόν, σύνθεσης φαρμάκων που θα είναι απαλλαγμένα απ' αυτές τις παρενέργειες, έχει αναφερθεί ότι η πυριδοξαζινόνη και η βενζοξαζινόνη έχουν αξιοσημείωτη αντιμικροβιακή δράση με ελάχιστη τοξικότητα και παρενέργειες.^[20]

Οι βενζοξαζινόνες και οι πυριδοξαζινόνες είναι παράγωγα των οξαζινονών οι οποίες αποτελούν δραστικές και ευέλικτες αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα για τη σύνθεση ποικιλίας σημαντικών ετεροκυκλικών παραγώγων. Διάφορα φυσικά ή συνθετικά παράγωγα της 2*H*-1,4-πυριδοξαζιν-3(4*H*)-όνης έχουν αναφερθεί να διαθέτουν αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση ^[21]. Επίσης τα προαναφερθέντα παράγωγα, καθώς και τα παράγωγα της 3,4-υδρο 2*H*-1,4 πυριδοξαζινόνης, τα οποία έχουν αντιδράσει με άλλες ετεροκυκλικές και αρωματικές ενώσεις, έχουν αναφερθεί να διαθέτουν, αντιμικροβιακή, αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση.^[22]

Το γεγονός ότι αυτές ή παρόμοιες δομές ανθρακικών δακτυλίων έχουν αναφερθεί να διαθέτουν αντιμικροβιακή δράση, ανοίγει το δρόμο για την ανακάλυψη νέων χημικών ομάδων που θα βοηθήσουν να ελαχιστοποιήσουν κάποια μειονεκτήματα των συμβατικών παρασκευασμάτων όπως της πενικιλίνης, των αμινογλυκοσιδών και των φθοριοκινολών. Προβλήματα όπως η επιμόλυνση, το στενό εύρος δραστηριότητας, τοξική επίδραση και βακτηριακή αντοχή, μπορούν να ξεπεραστούν ^[23]. Επιπλέον αυτές οι δομές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον σχεδιασμό βιοενεργών ενώσεων, από αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά, καθώς και βακτηριακών, μυκητιακών και μονοαμινοξειδοσιακών αναστολέων^[24]. Τα βενζοξαζινοειδή (Benzoxazinoids) παράγωγα της πυριδοξαζινόνης είναι φυσικά φυτοφάρμακα τα οποία υπάρχουν σε αφθονία σε βλαστούς αγρωστιδών, συμπεριλαμβανομένων και των κυριότερων γεωργικών καλλιεργειών όπως το στάρι, το αραβόσιτο και η σίκαλη. Είναι κομμάτι του αμυντικού μηχανισμού των φυτών ενάντια στα διάφορα παράσιτα, όπως έντομα, βακτήρια και μύκητες.^[25-27]

Γενικώς τα προαναφερθέντα αζω-ανάλογα των 4H- 3,1-βενζοξαζιν-4-ονών έχουν χρησιμοποιηθεί ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση πολλών βιοενεργών συστατικών όπως πυριδο[2,3-δ]πυριμιδόνες,⁴³ κιναζολινικά ανάλογα που περιέχουν ένα άτομο αζώτου τον αρωματικό δακτύλιο⁶¹ και 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2(1H)-όνες. Παρ' όλα αυτά, αν και οι δυνατότητες τους είναι πολλές, δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα ως προς τη δραστικότητα τους^[29-32]. Η οργανική σύνθεση με χρήση μικροκυμάτων έρχεται να συνεισφέρει σε αυτού του είδους τις συνθέσεις προσφέροντας μειωμένους χρόνους αντίδρασης, απλούστερη διαδικασία επεξεργασίας για παραλαβή καθαρού προϊόντος καθώς και αύξηση των αποδόσεων.^[33]

Στην παρούσα εργασία, ετεροκυκλικά παράγωγα βενζοξαζινονών και πυριδοξαζινονών αντέδρασαν με πυρηνόφιλα οξυγόνου σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων, προς σύνθεση εστέρων ανθρανιλικού οξέως.

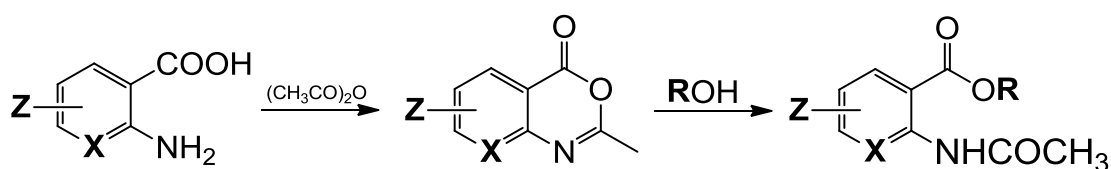
1.7 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οι εστέρες του ανθρανιλικού οξέος, είναι γνωστές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία ως πρόσθετα τροφίμων και αρωμάτων, αλλά και σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα. Ο ανθρανιλικός μεθυλεστέρας είναι φυσικό προϊόν, που απαντάται στα σταφύλια, τα πορτοκάλια, τα λεμόνια, το γιασεμί και άλλες φυτικές πηγές και αποτελεί το κύριο συστατικό του αιθερίου ελαίου των μήλων ενώ ο ανθρανιλικός αιθυλεστέρας και ο ανθρανιλικός βουτυλεστέρας διαθέτουν επίσης χαρακτηριστικά αρώματα και είναι μη τοξικά οπότε χρησιμοποιούνται για να αρωματίσουν τρόφιμα.^[34] Επίσης, εστέρες του ανθρανιλικού οξέος απαντώνται σε φυσικά προϊόντα με σημαντική βιολογική δράση, όπως τα αντικαρκινικά αντιβιοτικά esperamicins και το τοξικό αλκαλοειδές methyllycaconitine που εμφανίζει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης των θηλαστικών.^[35]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΙ ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ ΚΑΙ ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

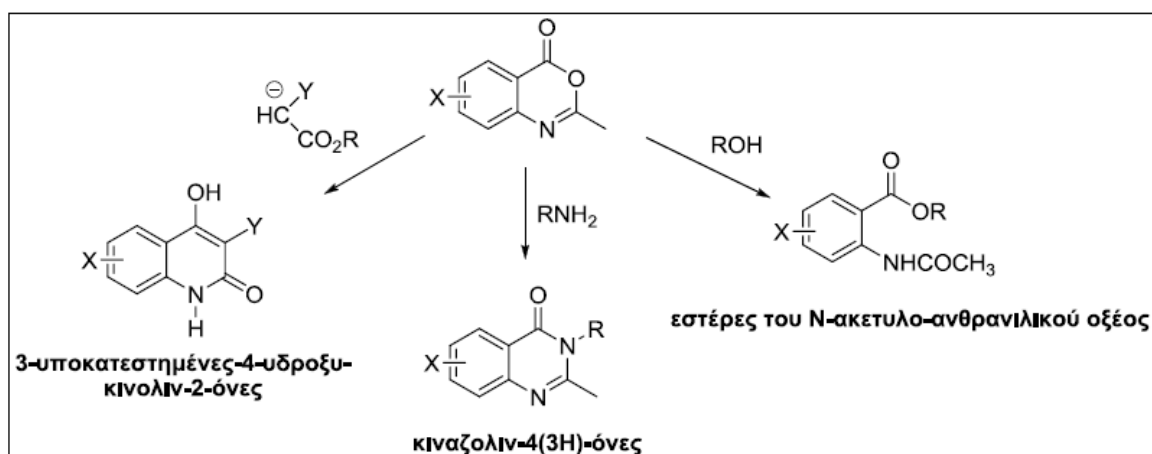
Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η σύνθεση νέων εστέρων ανθρανιλικού οξέος μέσα από μία πορεία αντιδράσεων με δύο σκέλη, την σύνθεση των οξαζινονών κι έπειτα την αντίδραση τους με αλκοόλες προς την παραγωγή των εστέρων του ανθρανιλικού οξέος (Σχήμα 2.1).



Σχήμα 2.1: Γενική πορεία αντιδράσεων

2.1 ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ

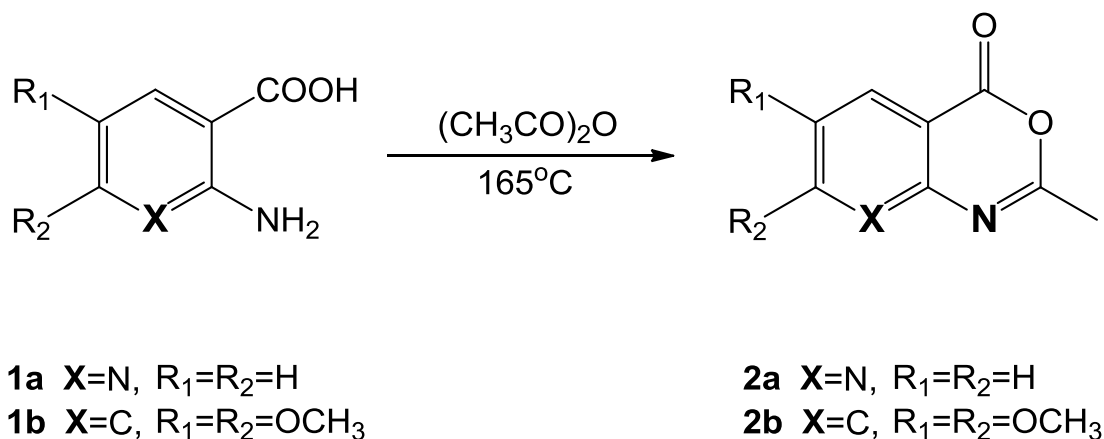
Σαν αρχική ένωση χρησιμοποιήθηκαν οι οξαζινόνες, οι οποίες όπως προαναφέρθηκε, παρουσιάζουν αντι-φλεγμονώδη, αναλγητική, αντιμικροβιακή, αντικαρκινική δράση, κ.ά. Αποτελούν ευέλικτες αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη σύνθεση ποικιλίας σημαντικών ετεροκυκλικών παραγώγων όπως οι κιναζολιν-4(3H)-όνες^[36,37], 4-υδροξυ-κινολιν-2(1H)-όνες^[38,39] και εστέρες του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος.



Σχήμα 2.2: Δραστικότητα 4H-3,1-βενζοξαζιν-4-ονών με πυρηνόφιλα άνθρακα, αζώτου και οξυγόνου.

2.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ - ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η σύνθεση της μεθυλ-4-πυριδο[2,3-d]οξαζιν-4-όνης (2a) επετεύχθη μέσω αντίδρασης του 2-αμινο-νικοτινικού οξέος (1a) με οξικό ανυδρίτη ενώ η σύνθεση της 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνης (2b) επιτεύχθηκε με αντίδραση του 2-άμινο-4,5-διμεθόξυ-βενζοϊκού οξέος με τον οξικό ανυδρίτη(1b).

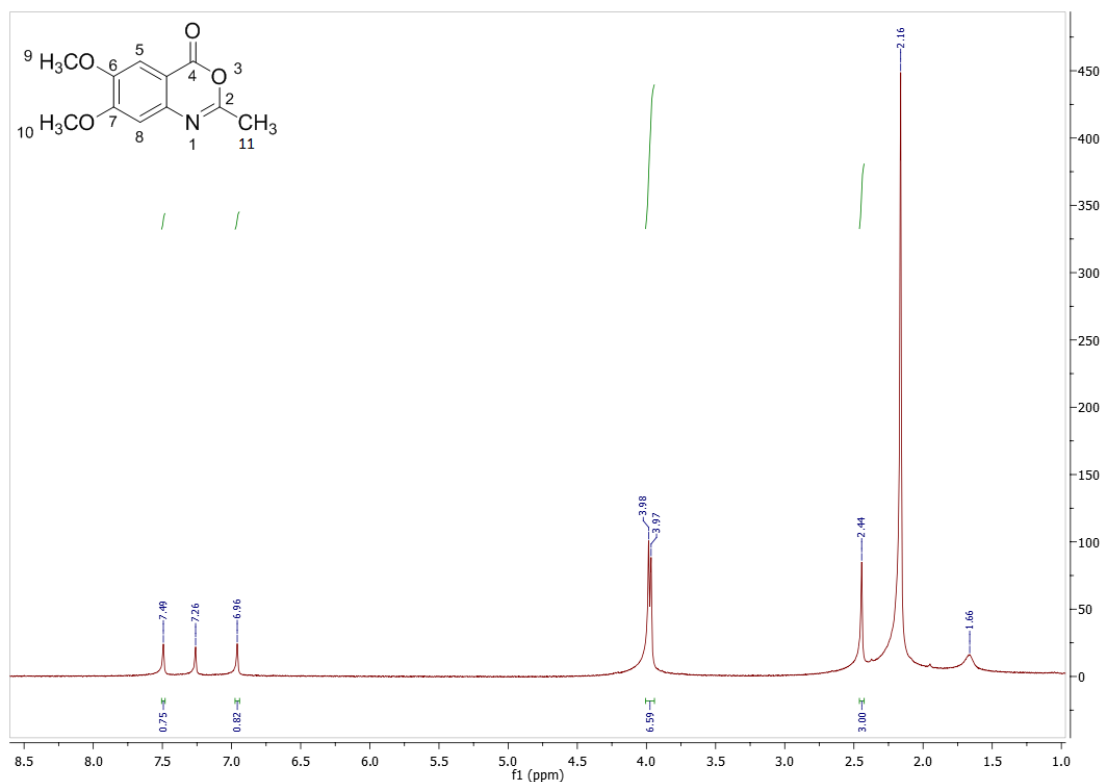


Σχήμα 2.3: Σύνθεση των αρχικών οξαζινονών 2a-2b

Και οι δύο αντιδράσεις έγιναν με reflux και σταδιακή θέρμανση στους 165°C υπό ανάδευση για περίπου 1 ώρα και 45 λεπτά. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας που ακολουθείται για την παραλαβή των προϊόντων, είναι αρχικά εξάτμιση υπό κενό και στη συνέχεια προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα στο στερεό υπόλειμμα, διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα. Ακολουθεί ξήρανση του τελικού προϊόντος των αντιδράσεων, σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής τους πιστοποιείται με φασματοσκοπία ¹H-NMR.

Παρακάτω παρατίθεται ως χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος ¹H NMR των οξαζινονών ητης 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2b**), που συντέθηκε και χρησιμοποιήθηκε ως αρχική ένωση για τη σύνθεση του αντίστοιχου εστέρα:



Εικόνα 2.1: Φάσμα ¹H NMR της 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνης (**2b**)

Στο φάσμα ¹H NMR της οξαζινόνης (**2b**) παρατηρούμε αρχικά τρεις χαρακτηριστικές κορυφές που αντιστοιχούν στα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου της οξαζινόνης. Πιο συγκεκριμένα, το σήμα στα 7.49 ppm αποδίδεται στο πρωτόνιο που βρίσκεται στη θέση 5 δίνοντας μια απλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο. Αντίστοιχα στα 6.96 ppm εμφανίζεται άλλη μία απλή κορυφή για το πρωτόνιο του αρωματικού δακτυλίου της θέσης 8.

Τα σήματα 3.98 και 3.97 ppm είναι δύο απλές κορυφές που ολοκληρώνονται συνολικά για έξι πρωτόνια και οφείλονται στις μεθόξυ- ομάδες των θέσεων 9 και 10 .

Τέλος ως πιο προστατευμένα πρωτόνια, εμφανίζονται τα πρωτόνια της ομάδας του μεθυλίου της θέσεως 11 στα 2.16 ppm, δίνοντας μια απλή κορυφή που ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια.

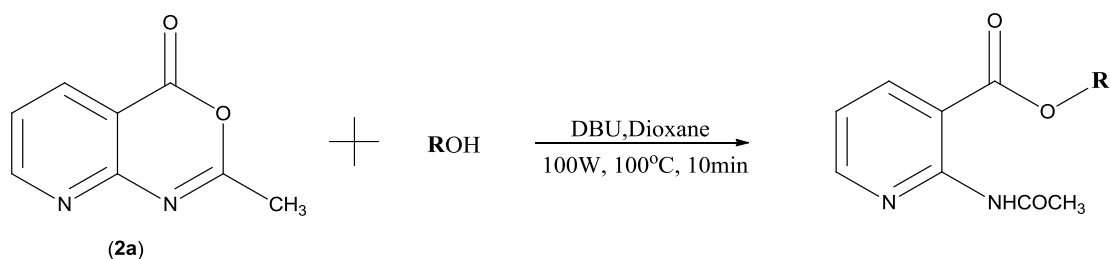
2.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, οι οξαζιόνες που συνετέθησαν, αντέδρασαν με αλκοόλες προς παρασκευή εστέρων ανθρανλικού οξέος. Η επιλογή αυτή έγινε, καθώς όπως ήδη έχει αναφερθεί, έχουν ιδιαίτερη σημασία σε βιολογικές και βιομηχανικές εφαρμογές. Έχει παρατηρηθεί ότι ενώσεις με ανάλογη δομή εμφανίζουν αντιμικροβιακή δράση, οπότε παρουσιάσε ενδιαφέρον να διερευνηθεί περαιτέρω η ιδιότητα τους αυτή.

Επιλογή Συνθηκών

Η επιλογή των συνθηκών με για την διεξαγωγή των πειραμάτων, έγινε με βάση προηγούμενη έρευνα του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας ΕΜΠ^[40] που διεξήχθη στα πλαίσια ανάλυσης της δραστηριότητας των οξαζιόνων με πυρηνόφιλα άνθρακα και οξυγόνου. Στην έρευνα αυτή διεπιστώθει, μετά από σειρά πειραματικών δοκιμών, ότι η 2-μεθυλ-4h-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη, όταν αντιδράσει με αλκοόλες υπό μικροκυματική ακτινοβολήση, είχε καλύτερες αποδόσεις στις εξής συνθήκες:

- Ισχύς : 100 Watt
- Θερμοκρασία : 100 °C
- Χρόνος : 10 min

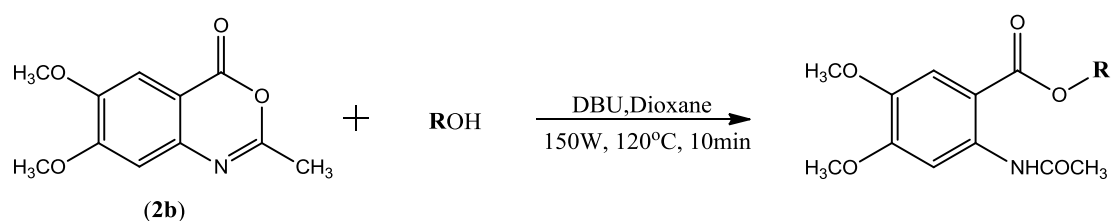


Σχήμα 2.4: Συνθήκες για σύνθεση εστέρων ανθρανλικού οξέος με τη βοήθεια μικροκυμάτων με αρχική ένωση την 2-μεθυλ-4h-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη .

Ομοίως διαπιστώθηκε (στα πλαίσια της προαναφερθείσας έρευνας) ότι, χρησιμοποιώντας ως αρχική ένωση την 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4H-βενζ[*d*][1,3]οξαζιν-

4-όνη, οι βέλτιστες συνθήκες για την σύνθεση ανθρανιλικού εστέρα με χρήση μικροκυμάτων είναι διαφορετικές και:

- Ισχύς : 150 Watt
- Θερμοκρασία : 120 °C
- Χρόνος : 10 min



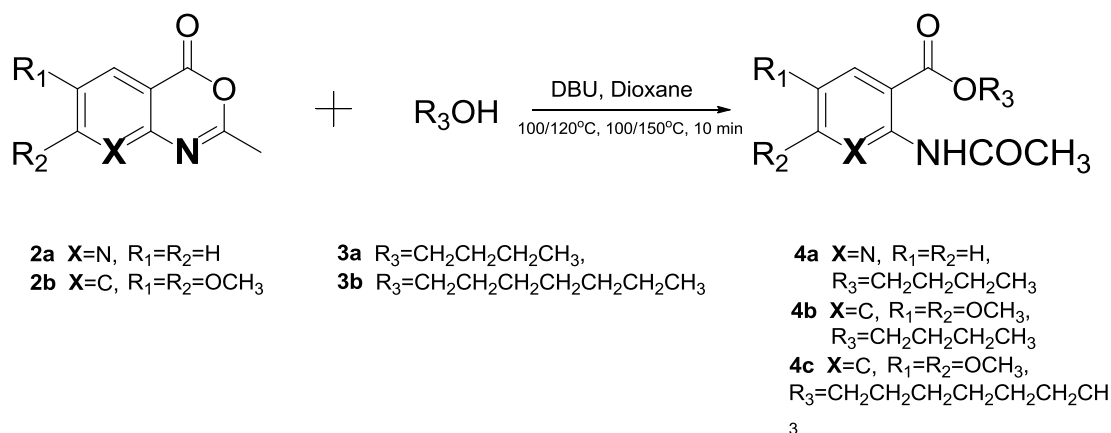
Σχήμα 2.5: Συνθήκες για σύνθεση εστέρων ανθρανιλικού οξέος με τη βοήθεια μικροκυμάτων με αρχική ένωση την 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4H-βενζ[d][1,3]οξαζιν-4-όνη.

Οι μέθοδοι αυτές έδωσαν πολύ καλά αποτελέσματα με υψηλές αποδόσεις και καθαρότητα, ανάλογα και με την αλκοόλη που χρησιμοποιήθηκε σε κάθε δοκιμή.

Σύμφωνα λοιπόν με τις προαναφερθείσες διαδικασίες, κρίθηκε σκόπιμο να επεκταθεί η έρευνα της μεθόδου αυτής, δοκιμάζοντας διαφορετικές αλκοόλες, προς παρασκευή νέων εστέρων του ανθρανιλικού οξέος με πιθανή καλή βιολογική δράση.

Σύνθεση των εστέρων ανθρανιλικού οξέος

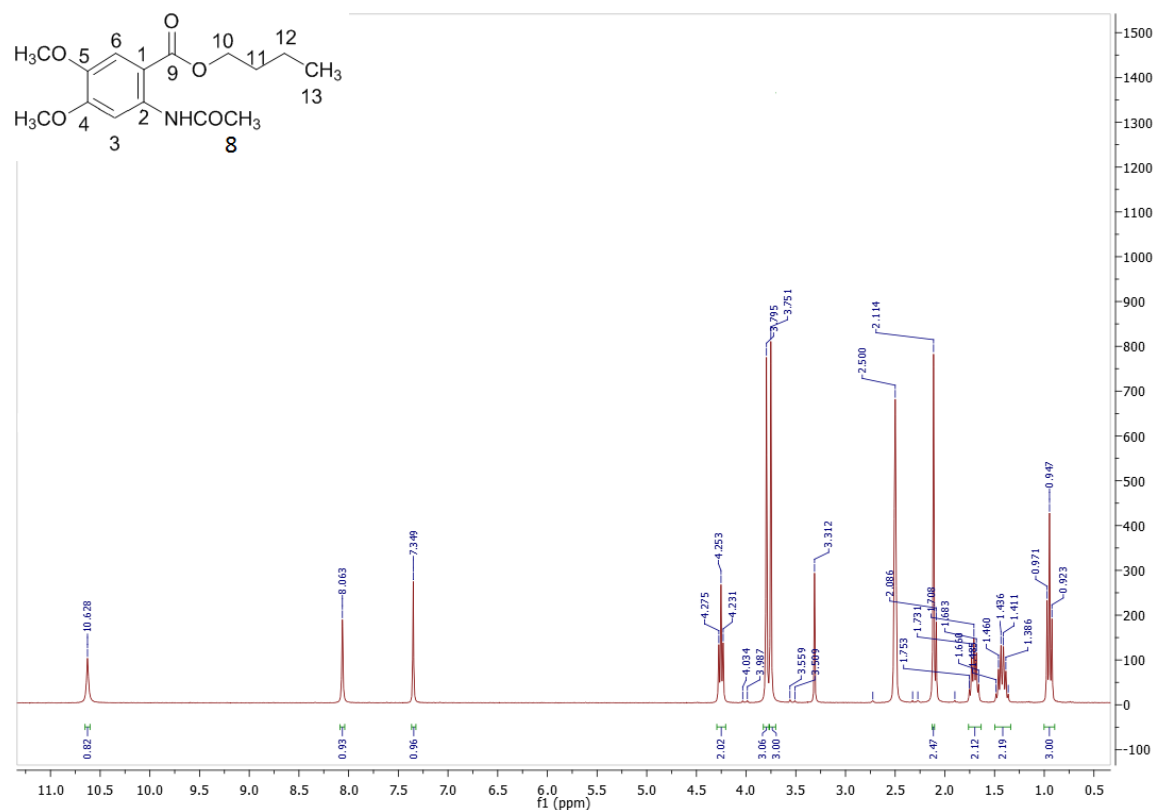
Έτσι, στην παρούσα εργασία η αντίδραση σύνθεση των εστέρων ανθρανιλικού οξέως έγινε με χρήση μικροκυμάτων σύμφωνα με τη γενική μέθοδο που παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.6:



Σχήμα 2.6: Γενική μέθοδος σύνθεσης εστέρων του ανθρανιλικού οξέος 4a-4c

Όταν χρησιμοποιήθηκε ως αρχική ένωση η 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (2b), οι συνθήκες αντίδρασης ήταν 150 Watt και θερμοκρασία 120°C για 10 min όπου συντέθηκαν επιτυχώς οι εστέρες 4b και 4c. Αντίστοιχα με αρχική ένωση την 4η-πυριδο[2,3-d]οξαζιν-4-όνη (4a), οι συνθήκες αντίδρασης ήταν 100 Watt και θερμοκρασία 100°C για 10 min, και συντέθηκε επιτυχώς ο εστέρας 4a.

Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος ¹H NMR ακολουθεί αυτό του προϊόντος 2-ακεταμιδο-4,5-διμεθοξυ βενζοϊκού βουτυλεστέρα 4b:



Εικόνα 2.2: Φάσμα ¹H NMR του 2-ακεταμιδο-4,5-διμεθοξυ βενζοϊκού βουτυλεστέρα(**4b**)

Στο φάσμα ¹H NMR του εστέρα **4b** (Εικόνα 2.2) παρατηρούμε αρχικά το σήμα που οφείλεται στο πρωτόνιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο στα 10.63 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου του ανθρανιλικού οξέος, εμφανίζονται ως εξής: Το H-6 στα 8.06 ppm δίνουν μια απλή κορυφή όπως και το H-3 στα 7.35 ppm. Η τριπλή κορυφή στο 4.25 με σταθερά σύζευξης $J = 6.5$ Hz, οφείλεται στα πρωτόνια στη θέση 10, καθώς αποπροστατεύονται μερικώς, λόγω της παρουσίας του γειτονικού οξυγόνου.

Τα πρωτόνια των μεθοξυ-ομάδων δίνουν δύο απλές κορυφές με ολοκλήρωση για τρία πρωτόνια στα 3.79 και 3.75 ppm η κάθε μία. Το σήμα που εμφανίζεται στα 2.11 ppm δίνοντας μια απλή κορυφή για ολοκλήρωση τριών πρωτόνια, αυτά της ακετυλο-ομάδας της θέσης 8.

Τα δύο πρωτόνια στη θέση 12 δίνουν μία πολλαπλή κορυφή στα 1.49 έως 13.6 ppm λόγω των πέντε γειτονικών τους πρωτονίων, ενώ τα δύο πρωτόνια στη θέση 11 δίνουν μία πολλαπλή κορυφή από 1.76 έως 1.63 ppm.

Τα πιο προστατευμένα είναι τα τρία πρωτόνια του μεθυλίου, που δίνουν μία τριπλή κορυφή με $J = 7.3$ Hz στα 0.947 ppm.

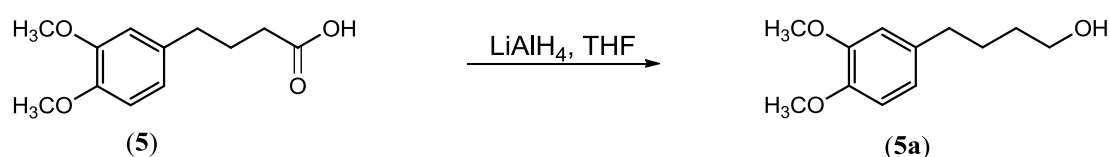
Με βάση τη βελτιστοποίηση των μεθόδων για τη σύνθεση νέων εστέρων με σημαντική βιολογική δράση όπως αντιμυκητιστακή, θεωρήθηκε ότι θα παρουσίαζε ενδιαφέρον η προσπάθεια σύνθεσης νέων εστέρων με διαφορετική υποκατάσταση που πιθανώς θα παρουσιάζουν συνδυασμένη δράση όπως για παράδειγμα αντιμυκητιστακή και αντιοξειδωτική.

Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας, θεωρήθηκε ότι σαν αλκοόλη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί κάποια με πιθανή αντιοξειδωτική δράση. Έτσι επελέχθη κάποιο παράγωγο της υδρόξυτυροσόλης (η οποία αποτελεί γνωστό φυσικό αντιοξειδωτικό και κατά τη βιβλιογραφία παρουσιάζει και βακτηριοκτόνο δράση^[40-42]), όπως η 4-(4-υδροξυβουτυλο)βενζο-1,2-διόλη (**5b**).

Για τη σύνθεση της **5b**, έγινε αρχικά η σύνθεση της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)βουταν-1-όλης (**5a**) όπως παρουσιάζεται στη συνέχεια. Στόχο αποτελεί να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις σύνθεσης των εστέρων του ανθρανιλικού οξέος τόσο η **5a** όσο και η **5b**.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ 4-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)ΒΟΥΤΑΝ-1-ΟΛΗΣ (**5a**)

Η σύνθεση της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλ)βουταν-1-όλης (**5a**) έγινε με αναγωγή του 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουτυρικού οξέος (**5**) (Σχήμα 2.6)



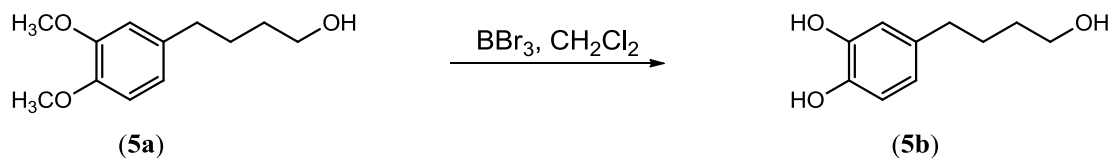
Σχήμα 2.7: Σύνθεση της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης(**5a**)

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος είναι αρχικά προσθήκη λιθιοαργιλιοϋδριδίου (LiAlH_4) σε απεσταγμένο τετραϋδροφουράνιο (THF) και ύστερα τμηματική προσθήκη του 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουτυρικού οξέος. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό ατμόσφαιρα αζώτου. Η πορεία της αντίδρασης ελεγχόταν σε τακτά χρονικά διαστήματα με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)

και παρατηρήθηκε ότι όλη η αρχική ένωση είχε αντιδράσει μετά το πέρας 2 ωρών. Στο μίγμα που λαμβάνετε ως προϊόν προστίθεται THF, νερό για να αντιδράσει η περίσσεια του LiAlH_4 και οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc). Ύστερα γίνεται προσθήκη θειϊκού νατρίου (Na_2SO_4) προς αφυδάτωση του μίγματος, διήθηση και εξάτμιση υπό κενό.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΤΗΣ 4-(4-ΥΔΡΟΞΥΒΟΥΤΥΛΟ)ΒΕΝΖΟ-1,2-ΔΙΟΛΗΣ(5b)

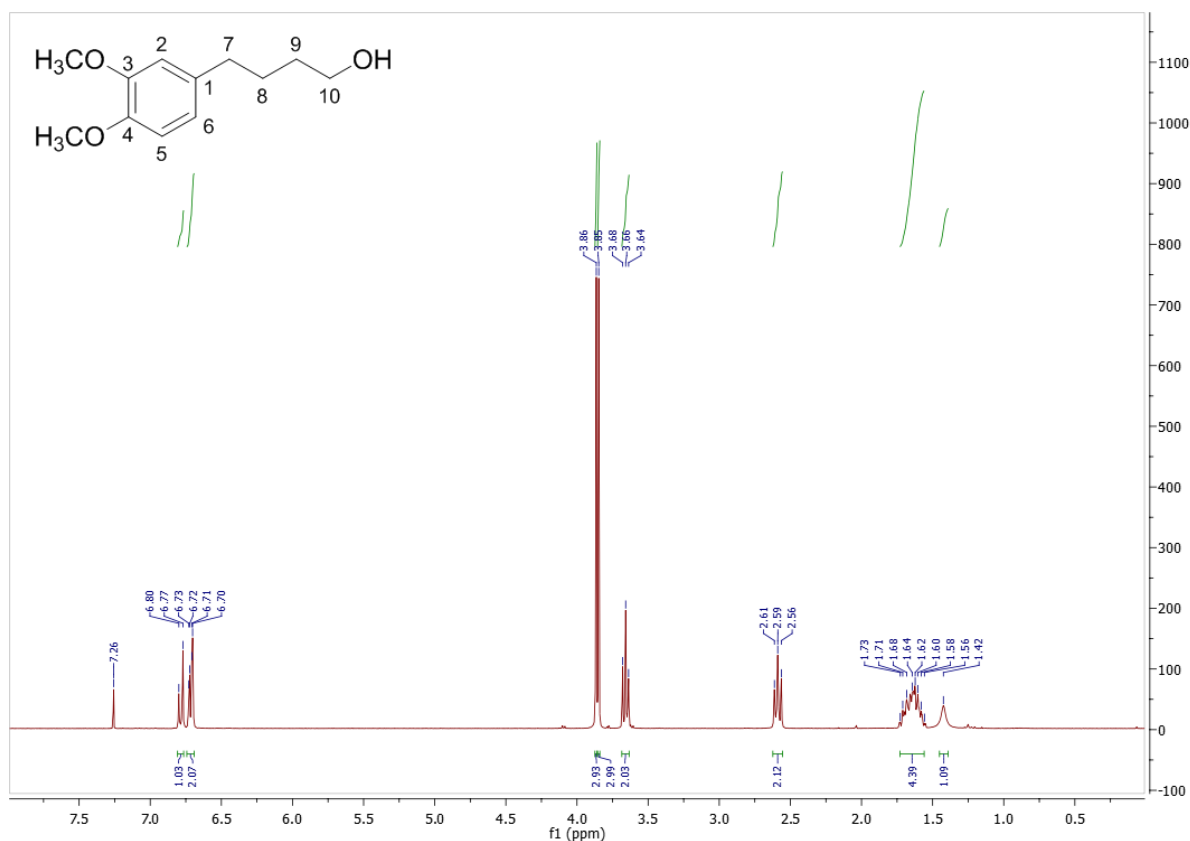
Η 4-(4-υδροξυβουτυλο)βενζο-1,2-διόλη (**5b**) παρασκευάστηκε με αποπροστασία της αλκοόλης (**5a**), με χρήση BBr_3 σε διαλύτη CH_2Cl_2 :



Σχήμα 2.8: Σύνθεση της 4-(4-υδροξυβουτυλο)βενζο-1,2-διόλης(5b)

Αρχικά η αλκοόλη διαλύθηκε σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) με το διάλυμα να ψύχεται σε παγόλουρο. Έπειτα προστέθηκε τριβρωμιούχο βόριο με ανάδευση. Η πορεία της αντίδρασης ελεγχόταν σε τακτά χρονικά διαστήματα με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC), η οποία για να γίνει χρειάζεται μία μικρή προεργασία του δείγματος με προσθήκη λίγου πάγου και μικρής ποσότητας EtOAc.

Παρατίθεται σαν χαρακτηριστικό φάσμα αλκοόλης, το ^1H NMR φάσμα του προϊόντος **5a** :



Εικόνα 2.3: Φάσμα ^1H NMR της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης (**5a**)

Στο φάσμα ^1H NMR της 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-όλης παρατηρούμε αρχικά τα σήματα που οφείλονται στα πρωτόνια που είναι συνδεδεμένα στον αρωματικό δακτύλιο. Στα 6.80 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του αρωματικού δακτυλίου της θέσης 2. Στη συνέχεια 6.73 και 6.71 ppm, εμφανίζονται τα αρωματικά πρωτόνια των θέσεων 5 και 6 αντίστοιχα, δίνοντας δύο διπλές κορυφές η κάθε μια από τις οποίες ολοκληρώνεται για ένα πρωτόνιο με σταθερές σύζευξης $J = 3$ Hz. Τα πρωτόνια των μεθοξυ-ομάδων των θέσεων 3 και 4 δίνουν από μία απλή κορυφή με ολοκλήρωση για τρία πρωτόνια αντίστοιχα στα 3.86 και 3.85 ppm. Στα 3.66 ppm, εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στο μεθυλένιο που είναι συνδεδεμένο με την ομάδα του υδροξυλίου. Η τριπλή αυτή κορυφή, οφείλεται στη σύζευξη των πρωτονίων της με τα δύο πρωτόνια της γειτονικής ομάδας του μεθυλενίου με μία σταθερά σύζευξης $J = 6$ Hz.

Έπειτα στα 2.59 ppm, εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στο μεθυλένιο που είναι συνδεδεμένο με τον

αρωματικό δακτύλιο (θέση 7) και οφείλεται στη σύζευξη με τα δύο πρωτόνια του γειτονικού άνθρακα του μεθυλενίου με σταθερά σύζευξης $J = 7.5 \text{ Hz}$.

Τα πιο προστατευμένα πρωτόνια είναι αυτά των μεθυλενίων της ανθρακικής αλυσίδας, στις θέσεις 8 και 9, που δίνουν μια πολλαπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για τέσσερα πρωτόνια στα 1.73 - 1.56 ppm.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΩΝ

3.1 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Οι αντιδράσεις με μικροκύματα πραγματοποιήθηκαν στο όργανο CEM Explorer microwave synthesizer, στο Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H NMR έχουν καταγραφεί με τα εξής όργανα:

- Varian Gemini 300MHz

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

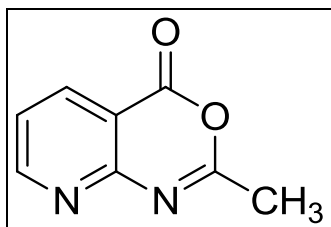
- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- b (broad, ευρύ)

Οι σταθερές συζεύξεως J δίνονται σε Hz.

Τα σημεία τήξεως έχουν ληφθεί σε συσκευή Gallenkamp και δεν έχουν διορθωθεί.

3.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ

2- ΜΕΘΥΛ-4Η-ΠΥΡΙΔΟ[2,3-d]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ(2a)



Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 7,239 mmol (1gr) 2-άμινο-νικοτινικό οξύ και 7,3 ml οξικός ανυδρίτης. Με σταδιακή θέρμανση γίνεται reflux υπό ανάδευση στους 165 °C για 1 ώρα και 50 λεπτά. Η πορεία την αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται με εξάτμιση στους 80 °C, υπό ελαττωμένη πίεση, οπότε προκύπτει στερεό το οποίο υφίσταται κατεργασία με πετρελαϊκό αιθέρα, διηθείται και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα. Το τελικό προϊόν ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία ¹H-NMR. Χρησιμοποιείται άμεσα στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

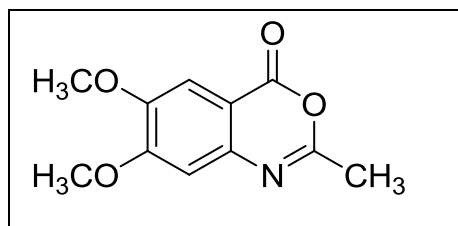
Απόδοση: 95%

Σημείο τήξης: 86°C

Φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος 2a:

¹H NMR (300MHz, διαλύτης CDCl₃): δ 8.52 (d, 1H, J = 9 Hz, H-2), 8.49 (d, 1H, J = 12 Hz, H-6), 8.52 (d, 1H, J = 3 Hz, H-2), 7.47 (t, 1H, H-1), 2.5(s, 3H, H-11)

6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZO[d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ(2b)



Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 5,629 mmol (1,11gr) 2-άμινο-4,5-διμεθόξυ-βενζοϊκό οξύ και 3 ml οξικός ανυδρίτης. Με σταδιακή θέρμανση γίνεται reflux υπό ανάδευση στους 165 °C για 1 ώρα και 40 λεπτά. Η πορεία την αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC). Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται με εξάτμιση υπό ελαττωμένη πίεση, οπότε προκύπτει στερεό το οποίο υφίσταται κατεργασία με πετρελαϊκό αιθέρα, διηθείται και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα.

Το τελικό προϊόν ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$. Χρησιμοποιείται άμεσα στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Απόδοση: 79%

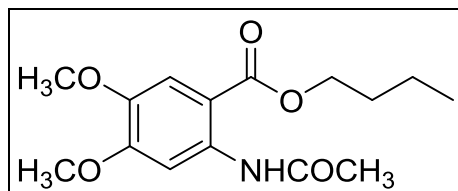
Σημείο τήξης: 186-188°C

Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος 2b:

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, διαλύτης CDCl_3): δ 7.49 (s, 1H, H-6), 6.9 (s, 1H, H-3), 3.98 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.97 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.16 (s, 3H, H-11)

3.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΝΙΑΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥ ΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΒΟΥΤΥΛΕΣΤΕΡΑΣ(4b)



Σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται, 1mmol 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-ονη (221 mg), 5mmol βουτανόλης (371mg) , 0,2mmol DBU (30mg) και 1ml διοξάνιο. Ο σωλήνας σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε 150 Watt και θερμοκρασία 120 °C, για 10 min.

Μετά το πέρας της αντίδρασης, για την παραλαβή του προϊόντος γίνεται στάγδην προσθήκη νερού οπότε προκύπτει στερεό, το οποίο απομονώνεται έπειτα απο διήθηση και έκπλυση με νερό Το τελικό προϊόν ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία ¹H-NMR.

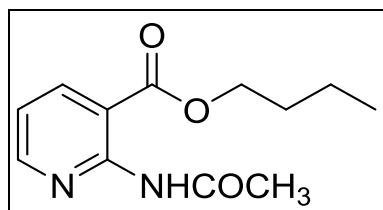
Απόδοση: 52%

Σημείο τήξης: 93-95°C

Φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος 4b:

¹H NMR (300MHz, διαλύτης DMSO): δ 10.63 (s, 1H, NH), 8.06 (s, 1H, H-6), 7.35 (s, 1H, H-3), 4.25 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-10), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 2.11 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.76-1.63 (m, 2H, H-11), 1.49-1.36 (m, 2H, H-12), 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-13).

2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΣ ΒΟΥΤΥΛΕΣΤΕΡΑΣ(4a)



Σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται, 1mmol 2- μεθυλ-4η-πυριδο[2,3-d]οξαζιν-4-όνη (162 mg), 5mmol βουτανόλης (371mg) , 0,2mmol DBU(30mg) και 1ml διοξάνιο. Ο σωλήνας σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε 100 Watt και θερμοκρασία 100 °C, για 10 min.

Μετά το πέρας της αντίδρασης, παρατηρείται ο σχηματισμός δύο φάσεων, μια ενός στερεού μπεζ χρώματος και μια υγρή φάση κίτρινου χρώματος.

Για την παραλαβή του τελικού προϊόντος ακολουθείται η εξής διαδικασία: Στάγδην προσθήκη κατάλληλης ποσότητας νερού και προσθήκη σταγόνων HCl (10%). Προκύπτει λεπτόκκοκο στερεό το οποίο και απομονώνεται από το υπερκείμενο υγρό με διήθηση υπο κενό. Το στερεό αποθηκεύτηκε και στο υγρό γίνεται εκχύλιση με αιθανικό αιθυλεστέρα. Έπειτα γίνεται διαχωρισμός της υγρής φάσης ξανά με αιθανικό αιθυλεστέρα. Κατόπιν προσθήκης ξυραντικού και εξάτμιση, προκύπτει το τελικό προϊόν που είναι διαυγές κίτρινο λάδι.

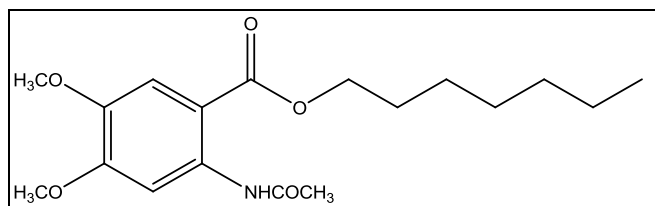
Απόδοση: 35%

Σημείο τήξης: 265°C - Τήξη με αποσύνθεση

Φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος 4a:

1H NMR (300MHz, διαλύτης DMSO): δ 10.60 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, H-2), 8.05(d, 1H, H-6), 7.27 (m, 1H, H-1), 4.13 (t, 2H, H-10), 2.06 (s, 3H, H-17), 1.61 (m, 2H, H-11), 1.37 (m, 2H, H-12), 0.91 (m, 3H, H-13)

2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ - 4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥ ΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΕΠΤΥΛΕΣΤΕΡΑΣ(4c)



Σε μ W-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται, 1mmol 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-ονη(221 mg), 5mmol επτανόλης(581mg) , 0,2mmol DBU(30mg) και 1ml διοξάνιο. Ο σωλήνας σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε 150 Watt και θερμοκρασία 120 °C, για 10 min.

Μετά το Microwave, για την παραλαβή του προϊόντος γίνεται προσθήκη οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) και μερικές σταγόνες HCl (10%). Προκύπτει ελαιώδης φάση η οποία και απομονώνεται με εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η οργανική φάση, συλλέγεται, ξηρένεται με Na₂SO₄ και ακολουθεί εξάτμιση για την παραλαβή του τελικού προϊόντος. Το τελικό προϊόν ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία ¹H-NMR.

Απόδοση: 51%

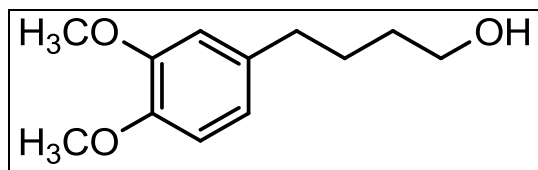
Σημείο τήξης: 78-81 °C

Φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος 4c:

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 11.162 (s, 1H, NH), 8.47 (s, 1H, H-6), 7.47 (s, 1H, H-3), 4.33 (t, 2H, H-10), 3.99 (s, 3H, -OCH₃), 3.91 (s, 3H, -OCH₃), 2.26 (s, 3H, H-20), 1.87 - 1.78 (m, 2H, H-11), 1.46-1.30 (m, 2H, (CH₂)₄), 0.94 (t, 3H, H-16)

3.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΛΚΟΟΛΩΝ

4-(3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥΦΑΙΝΥΛΟ)ΒΟΥΤΑΝ-1-ΟΛΗ(5a)



Σε 18 ml THF (απεσταγμένο) προστίθενται υπό ψύξη (0 °C) LiAlH_4 (0.009 mol, 0.3452 gr) και στο σχηματιζόμενο αιώρημα (το LiAlH_4 δε διαλύεται στο THF, μένει σαν γκρι αιώρημα) προστίθεται τμηματικά το οξύ (0.0044 mol). Η προσθήκη του οξέος γίνεται τμηματικά επειδή η αντίδραση είναι εξώθερμη. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό ατμόσφαιρα αζώτου (μπαλονάκι) και η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) (διαλύτης ανάπτυξης P.E./EtOAc 4:6). Μετά από 2 ώρες παρατηρήθηκε ότι στο μίγμα της αντίδρασης δεν περιέχεται ποσότητα της αρχικής ένωσης.

Επεξεργασία: Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθενται στάγδην και υπό ψύξη (0 °C) μίγμα 10ml, που αποτελείται από 5 mL THF (όχι απεσταγμένο), και 5 mL H_2O καθώς και 30mL EtOAc. Έπειτα προστίθενται άλλα 10 ml μίγματος. Προκύπτει μίγμα στερεού-υγρού το οποίο διαχωρίζεται με διήθηση και στην υγρή φάση προστίθεται θειϊκό νάτριο (Na_2SO_4) για την απομάκρυνση του H_2O (ποσότητα αρκετή ώστε το διάλυμα να γίνει διαυγές). Ακολουθεί διήθηση του στερεού θειϊκού νατρίου υπό κενό και έκπλυση με THF. Ύστερα το διήθημα εξατμίζεται υπό κενό για την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

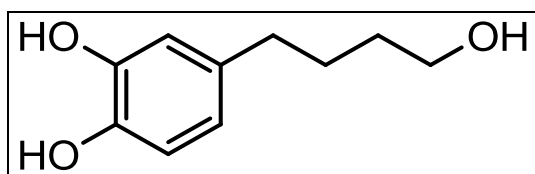
Το τελικό προϊόν (ελαιώδους μορφής) ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία $^1\text{H-NMR}$.

Απόδοση: 75%

Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος 5a:

¹H NMR (300MHz, CDCL₃): δ 7.26 (s, 1H, -OH), 6.8 (d, 1H, J= 9 Hz, H-3), 6.73 (d, 1H, J= 3 Hz, H-4), 6.70 (s, 1H, H-6), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 3.66 (t, 2H, J= 6 Hz, H-10), 2.59 (t, 2H, J=6 Hz, H-7), 1.73-1.56 (b, 2H, (CH₂)₂)

4-(4-ΥΔΡΟΞΥΒΟΥΤΥΛΟ)ΒΕΝΖΟ-1,2-ΔΙΟΛΗ(5b)



Σε 11,4mL ξηρό διχλωρομεθάνιο διαλύονται 1,9 mmol αλκοόλης (400 mg) ενώ το διάλυμα ψύχεται σε παγόλουτρο (0°C). Σε αυτό το μίγμα προστίθενται 19 mmol τριβρωμιούχο βόριο (4,759 mg) (διάλυμα 1M σε διχλωρομεθάνιο), και το μίγμα αναδεύεται στους 0°C. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC.

Επεξεργασία: το μίγμα της αντίδρασης αποχύνεται σε μίγμα πάγου-νερού, ποσότητας περίπου μιάμιση φορές του αρχικού μίγματος, και αναδεύεται ισχυρά για 30min (μέχρι να αποκτήσει κίτρινο χρώμα). Η υδατική φάση του μίγματος που προκύπτει, η οποία έχει χωριστεί από την οργανική, εκχυλίζεται με EtOAc 3 φορές, χρησιμοποιώντας 25 ml κάθε φορά (3x25 mL). Τα οργανικά εκχυλίσματα ενώνονται, ξηραίνονται με Na₂SO₄ και ο διαλύτης εξατμίζεται υπό ελαττωμένη πίεση.

Το τελικό προϊόν (ελαιώδους μορφής) ξηραίνεται σε αντλία υψηλού κενού και η ταυτοποίηση της δομής του πραγματοποιείται με φασματοσκοπία ¹H-NMR.

Απόδοση: 84%

Φάσμα ¹H-NMR του προϊόντος 5b:

¹H NMR (300MHz, CDCL₃): δ 7.27 (s, 1H, -OH), 6.78(d, 1H, H-3), 6.71(s, 1H, H-6), 6.62 (d, 1H, H-4), 5.31(s, 1H, -OH), 5.13 (s, 1H, -OH), 4.19-4.12(m, 2H, H-12), 2.57 (t, 2H, J= 6 Hz, H-9), 1.65 (b, 2H, (CH₂)₂)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτό το κεφάλαιο, δίνεται η ευκαιρία να συνοψιστούν και να σχολιαστούν τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, αλλά και να γίνει αναφορά σε κομμάτια που παρουσιάστηκαν δυσκολίες ή και διαδικασίες που χρήζουν βελτίωσης και περαιτέρω έρευνας.

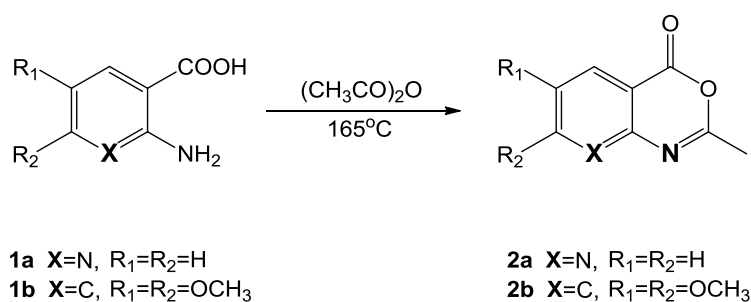
4.1 Αποτελέσματα

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η σύνθεση νέων εστέρων του ανθρανιλικού οξέος με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, έχοντας ως εφαλτήριο μία πρότερη έρευνα, η οποία είχε ως στόχο τον προσδιορισμό των κατάλληλων συνθηκών μικροκυματικής ακτινοβολίας για τη σύνθεση των εστέρων του 2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού, 6,7-διμεθοξυ-2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού και 2-ακεταμιδο-νικοτινικού οξέος με ποικιλία αλκοολών

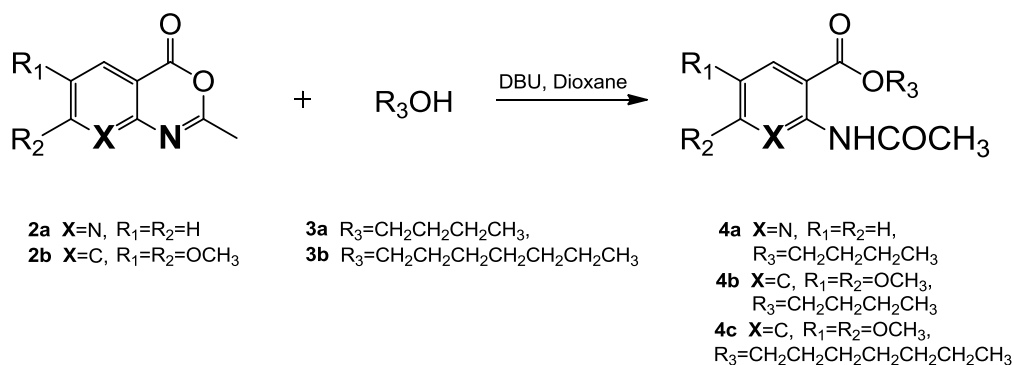
▪ Ο σκοπός αυτός, επιτεύχθηκε καθώς βασιζόμενοι στις κατάλληλες συνθήκες που προέκυψαν από προγενέστερη έρευνα, συντέθηκαν νέοι εστέρες του ανθρανιλικού οξέος σε ικανοποιητικές αποδόσεις (35-52 %) και καθαρότητα.

Συγκεκριμένα μέσω των αντιδράσεων σύνθεσης των οξαζινονών (2a-2b) (Σχήμα 4.1), και έπειτα τη χρήση αυτών σε αντιδράσεις με πυρηνόφιλα άνθρακα, προέκυψαν οι επιθυμητοί εστέρες του ανθρανιλικού οξέος,

Η συνθετική μέθοδος είναι απλή και ταχεία (100/120 °C, 10 min, 100/150 W), επιτυγχάνεται σε ένα στάδιο και παρέχει τα επιθυμητά προϊόντα: 2-ακεταμιδο νικοτινικός βουτυλεστέρας (**4a**), 2-ακεταμιδο-4,5-διμεθοξυ βενζοϊκός βουτυλεστέρας (**4b**) και ο 2-ακεταμιδο - 4,5-διμεθόξυ βενζοϊκός επτυλεστέρας (**4c**), σε ικανοποιητικές αποδόσεις 35%, 52% και 51% αντίστοιχα (Σχήμα 4.2).

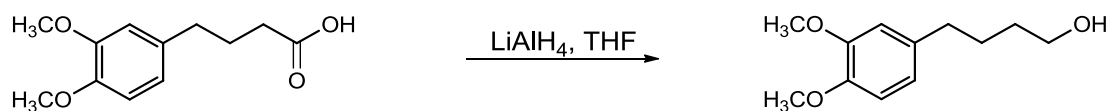


Σχήμα 4.1 Σύνθεση οξαζινονών

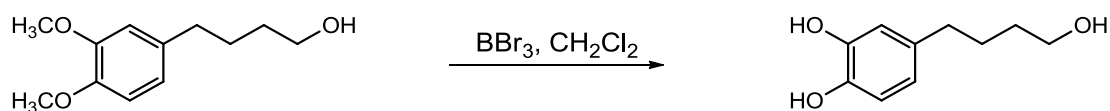


Σχήμα 4.2: Σύνθεση εστέρων του ανθρανιλικού οξέος(4a-4c)

Με σκοπό την μετέπειτα αντίδραση τους με οξαζινόνες προς δημιουργία επιπλέον εστέρων, έγινε η σύνθεση της 4-(3,4-διμεθόξυφαινυλο)βουταν-1-όλη (**5a**) (Σχήμα 4.3) και αποπροστασία αυτής προς δημιουργία της (4-(4-υδροξυ-βουτυλο)βενζο-1,2-διόλης (**5b**) (Σχήμα 4.4)



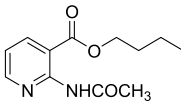
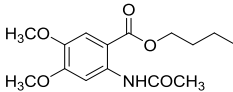
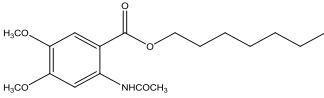
Σχήμα 4.3: Σύνθεση της 4-(3,4-διμεθόξυφαινυλο)βουταν-1-όλης



Σχήμα 4.4: Σύνθεση της (4-(4-υδροξυ-βουτυλο)βενζο-1,2-διόλης

▪ Οι εστέρες που συντέθηκαν (**4a**, **4b** & **4c**), έπειτα ελέγχθηκαν για τη βιολογική τους δράση. Διαπιστώθηκε η αντιμυκητιακή τους δράση. Συγκεκριμένα, ελέγχθηκε κατά πόσο μπορούν να καταστείλουν την ανάπτυξη τεσσάρων διαφορετικών στελεχών του μύκητα *Candida albicans*, υπεύθυνο για την γνωστή καντιντίαση. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε από τη Dr M.Sokonic στο Πανεπιστήμιο

του Βελιγραδίου.. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.1)

<u>Εστέρες ανθρανιλικών οξέων</u>		C. albicans 7/15	C. albicans 8/15	C. albicans 527/14	C. albicans 1/6/15
 (4a)	MIC	0.015	0.015	0.00375	0.00375
	MFC	0.030	0.030	0.0075	0.0075
 (4b)	MIC	0.00375	0.00375	0.00375	0.00375
	MFC	0.0075	0.0075	0.0075	0.0075
 (4c)	MIC	0.00187	0.0075	0.0075	0.0075
	MFC	0.00375	0.015	0.015	0.015

Πίνακας 4.1: Αντικαντιντιακή δράση των εστέρων **4a**, **4b** και **4c** (mg/mL)

Ως MIC (minimum inhibitory concentration/ ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής), ορίζεται η μικρότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που μπορεί να εμποδίσει την μικροβιακή ανάπτυξη 18-24 ώρες μετά την επώαση. Συνήθως η ελάχιστη συγκέντρωση αναστολής ανιχνεύεται με μεθόδους όπως η διάχυση σε άγαρ και η μέθοδος με καλλιεργητικό ζωμό.

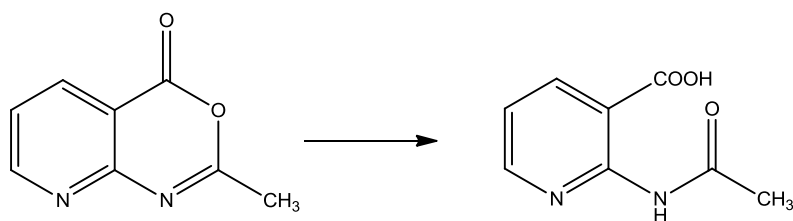
Ως MFC (minimum fungicidal concentration/ ελάχιστη μυκητοκτόνος συγκέντρωση) ενός αντιμυκητιακού φαρμάκου, ορίζεται η κατώτατη συγκέντρωση του αντιμυκητιακού που απαιτείται για την παρεμπόδιση της επανεμφάνισης και ανάπτυξης του μύκητα

Διαπιστώνουμε ότι ενάντια στο πρώτο στέλεχος (*C. albicans* 7/15), πιο ισχυρός είναι ο εστέρας **4c**, καθώς μικρότερη συγκέντρωση του είναι ικανή να αναστείλει την ανάπτυξη του και να εμποδίσει την επανεμφάνιση του. Αντίστοιχα για το δεύτερο

στέλεχος (*C. albicans* 8/15) πιο ισχυρός εμφανίζεται ο **4b** και για το τρίτο (*C. albicans* 527/14) και τέταρτο στέλεχος (*C. albicans* 1/6/15) οι **4a** και **4b** εμφανίζονται ομοίως ικανοί για την καταπολέμηση και παρεμπόδιση επανεμφάνισής τους.

4.2 Θέματα προς σχολιασμό

1) Όπως μπορεί και να διαπιστωθεί και από την ανάγνωση της πειραματικής διαδικασίας, κατά την σύνθεση του 2-ακεταμιδονικοτινικού βουτυλεστέρα (**4a**), προέκυψαν δύο φάσεις στο προϊόν (υγρή - στερεή), όταν μετά το πέρας της ακτινοβόλησης με μικροκύματα, έγινε προσθήκη υδροχλωρίου. Κατόπιν λήψης φάσματος ¹H NMR, διαπιστώθηκε ότι η υγρή φάση είχε το προϊόν που θέλαμε σε αρκετά υψηλή καθαρότητα, ενώ ποσότητα του υπήρχε και στο στερεό το οποίο όμως είχε και δευτερεύοντα, μη επιθυμητά προϊόντα. Αυτός είναι και ο λόγος που η φαινόμενη απόδοση της σύνθεσης αυτής είναι τόσο χαμηλή, γιατί λήφθηκε υπόψη μόνο το ήδη καθαρό προϊόν. Οι οξαζινόνες αποτελούν ασταθείς ενώσεις που μπορούν να υδρολυθούν έπειτα από παραμονή στην υγρασία του αέρα για 15 μέρες. Πιθανός λόγος ύπαρξης των παραπροϊόντων λοιπόν, είναι προσμίξεις που είχε η αρχική μας οξαζινόνη [6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη(**2b**)] λόγω υδρόλυσης, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα το σπάσιμο της αλυσίδας (Σχήμα 4.5):



2) Στην προσπάθεια σύνθεσης εστέρων του ανθρανιλικού οξέος με συνδυασμένη αντιμικροβιακή και αντιοξειδωτική δράση, θεωρήθηκε σκόπιμο ως αλκοόλη να χρησιμοποιηθεί κάποια που πιθανώς θα μπορεί να προσδώσει αντιοξειδωτική δράση. Έτσι επιλέχθηκαν να συντεθούν ανάλογα της υδρόξυτυροσόλης που αποτελεί φυσικό αντιοξειδωτικό. Έγινε η σύνθεση των αλκοολών 4-(3,4-διμεθοξυφαινυλο)βουταν-1-ολη (**5a**) και αποπροστασία αυτής προς δημιουργία της (4-(4-υδροξυ-βουτυλο)βενζο-1,2-διόλης (**5b**), με σκοπό την χρήση τους ως αντιδρώντα στην σύνθεση των εστέρων. Έπειτα από την επιτυχημένη

σύνθεση των αλκοολών ακολούθησε αντίδραση προς σύνθεση του επιθυμητού εστέρα στις συνήθεις συνθήκες. Από την αντίδραση με την αλκοόλη (**5a**) προέκυψε μικρή ποσότητα προϊόντος, με αποτέλεσμα, ενώ στο φάσμα προέκυψαν κάποιες χαρακτηριστικές κορυφές της ένωσης που αναμενόταν, να μην μπορεί να μη μπορεί να ταχτοποιηθεί απόλυτα το τελικό προϊόν και να χρειάζεται επανάληψη και βελτιστοποίηση της μεθόδου σύνθεσης. Ομοίως διαπιστώθηκε ανάγκη για επανάληψη και βελτιστοποίηση της διαδικασίας για την αντίδραση σύνθεσης νέου εστέρα με την δεύτερη αλκοόλη (**5b**)

4.3 Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Καθώς οι εστέρες του ανθρανιλικού οξέος είναι ενώσεις που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως βιοδραστικά μόρια με πολλαπλές ιδιότητες θα μπορούσε να μελετηθεί επιπλέον η βελτίωση των συνθηκών, στις αντιδράσεις με τις αλκοόλες (**5a**) και (**5b**), ώστε να στεφθεί με επιτυχία η σύνθεση των αντίστοιχων εστέρων, οι οποίοι έπειτα θα εξεταστούν ως προς την βιολογική τους δράση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anastas PT, Warner JC., "Green Chemistry: Theory and Practice", *Oxford University Press, New York*, **1998**.
2. Clark J, Macquarrie D., "Handbook of Green Chemistry and Technology" Blackwell Publishing, *Abingdon, Oxfordshire*, **2002**.
3. Warren D., "Green Chemistry. A Teaching Resource", *Royal Society of Chemistry publications, Cambridge, UK*, **2001**.
4. Ravichandran S., Karthikeyan E., "Microwave synthesis - A potential tool for green chemistry". *International Journal of ChemTech Research*. **2011**, 3 (1), 466-470.
5. Gaba M., Dhingra N., *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. **2011**, 45 (2), 175-183.
6. Kappe C.O., Dallinger D., "Controlled microwave heating in modern organic synthesis: Highlights from the 2004-2008 literature". *Molecular Diversity*. **2009**, 13 (2), 71-193
7. Caddick S., Fitzmaurice R., "Microwave enhanced synthesis". *Tetrahedron*. **2009**, 65, 3325–3355.
8. Michael J Collins Jr., "Future trends in microwave synthesis". *Future Med. Chem.* (**2010**) 2(2), 151-155.
9. A) Stuerger D., Delmotte M. "in Microwaves in Organic Synthesis" (Ed.: A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 1 – 34;
B) M. D. P. Mingos "in Microwave-Assisted Organic Synthesis" (Eds.: P. Lidström, J. P. Tierney), *Blackwell, Oxford*, **2004**, Chap. 1.
10. Gavin Whittaker, "A Basic Introduction to Microwave Chemistry", **1997**
11. D. R. Baghurst, D.M.P. Mingos, *Chemical Society Reviews*. **1991**, 20, 1–47
12. C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chemical Society Reviews*. **1998**, 27, 213 – 223.
13. Kappe, C. O., "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis" *Angewandte Chemie International Edition*. **2004** , 43, No. 46, 6250–6284.
14. Gavin Whittaker, "Microwave Heating Mechanisms", **1994&1997**.
15. Antonio de la Hoz, Ángel Díaz-Ortiz, Andrés Moreno "Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects", *Chemical Society Reviews*, **2005**,34, 164-178.
16. Kappe C.O., "Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry", *Chem. Soc. Rev.*, **2008**,37, 1127-1139 .
17. Doris Dallinger, C. Oliver Kappe, "Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent", *Chem. Rev.*, **2007**, 107 (6), pp 2563–2591.
18. V. Polshettiwar, R. S. Varma, "Aqueous microwave chemistry: a clean and green synthetic tool for rapid drug discovery", *Chem. Soc. Rev.*, **2008**,37, 1546-1557.
19. Adamo Fini,Alberto Breccia, "Chemistry by microwaves" *Pure Appl. Chem.* 71, 573–579, **1999** IUPAC.
20. L-Savelon, J. G. Bizot-Espiard, "Bioorganic and Medical Chemistry", **1998**, 6, 133-142.

21. Deep Amar A., Ranawat M. S., " Synthesis and anti-inflammatory activity of substituted 2H-1,4-pyridoxazin-3(4H)-one derivatives", *J. Chem. Pharm. Res.*, **2012**, 4(2): 1436-1440.
22. Henry N., Sanchez I., Sabatie A., "Synthesis of substituted 3,4-dihydro-2H pyrido[3,23-b][1,4] oxazine as new scaffold for potential bioactive compounds", *Tetrahedron* **2006**, 62,2405-2412.
23. Clauson Kaas, N. Dhenss, R. Ostrayer , "Chemical Abstract", *Swiss Appl* 1,339.1751964,60,4158.
24. Greengrass P, Bremmer R, "European Journal of Clinical Pharmacology" **1979**,55,323-326.
25. D. Sicker; M. Schulz; A. Gierl, "Role of natural Benzoxazinones in the survival strategy of plants", *Int. Rev. Cytol.*, **2000**, 198, 319-346.
26. A. Esen, "Purification and partial characterization of maize (*Zea mays* L.) β -glucosidase", *Plant Physiol.*,**1992**, 98,174-182.
27. G. D. Babcoc, A. Esen, "Substrate specificity of maize β -glucosidase", *Plant Sci.*, **1994**, 101,31-39.
28. White D.C., Greenwood T.D, Downey A.L., Bloomquist J.R., Wolfe J.F., "Synthesis and anticonvulsant evaluation of some new 2-substituted-3-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinones". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2004**, 12 (21), 5711-5717.
29. Mitsos C.A., Zografos A.L., Igglessi-Markopoulou O., "An Efficient Route to 3-Aryl-Substituted quinolin-2-one and naphthyridin-2-one derivatives of pharmaceutical interest". *Journal of Chemistry*. **2003**, 68 (11), 4567-9.
30. Nagase, T., Mizutani, T., Sekino, E., Ishikawa, S., Ito, S., Mitobe, Y., Miyamoto, Y., Yoshimoto, R., Tanaka, T., Ishihara, A., Takenaga, N., Tokita, S., Sato, N. "Synthesis and Evaluation of Structurally Constrained Quinazolinone Derivatives as Potent and Selective Histamine H3 Receptor Inverse Agonists". *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51 (21), 6889-6901.
31. Zografos A.L., Mitsos C.A., Igglessi-Markopoulou O., "One-step synthesis for the preparation of quinolone alkaloid analogues". *Organic. Letters*. **1999**, 1 (12), 1953-1955.
32. Delieza V., Detsi A., Bardakos V., Igglessi-Markopoulou O., "Reactions of 2-methyl-4H-pyrido[2,3-d][3,1]oxazin-4-one with active methylene compounds: A new efficient route to 3-substituted 4-hydroxy-1,8-naphthyridin-2(1H)-ones". *Journal of the Chemical Society - Perkin Transactions*. **1997**, 1 (10), 1487-1490.
33. Caddick, S.; Fitzmaurice R., *Tetrahedron* **2009**, 65, 3325.
34. Babu C.V., Divakar S., "Selection of alcohols through Plackett-Burman design in lipase-catalyzed synthesis of anthranilic acid esters". *Journal of the American Oil Chemists' Society*. **2001**, 78 (1), 49-52.
35. (a) Manske R.H.F., "An alkaloid from *Delphinium brownii* Ryd". *Journal of Research*. **1938**, 16, 57-60 (b) Suoming Z., Guiling Z., Guoqiang L., "Alkaloids from *Delphinium fangshanense*". *Phytochemistry*. **1999**, 51 (2), 333-336.
36. Mohamed M.S., Kamel M.M., Kassem E.M.M., Abotaleb N., Abd El-moez S.I., Ahmed M.F., "Novel 6,8-dibromo-4(3H)quinazolinone derivatives of anti-bacterial and anti-fungal activities". *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 45 (8), 3311-3319.

37. 41. Mosley C.A., Acker T.M, Hansen K.B., Mullasseril P., Andersen K.T., Le P., Vellano K.M., Brauner-Osborne H., Liotta D.C., Traynelis S.F., "Quinazolin-4-one derivatives: A novel class of noncompetitive NR2C/D subunit-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists". *Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 53 (15), 5476–5490.
38. Detsi A., Bardakos V., Markopoulos J., Igglessi-Markopoulou, "Reactions of 2-methyl-3,1-benzoxazin-4-one with active methylene compounds: a new route to 3-substituted 4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones". *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans.* **1996**, 1 (24), 2909.
39. Mitsos C., Zografos A.L., Igglessi-Markopoulou O, "Synthesis of 3-substituted-4-hydroxyquinolin-2-ones via C-acylation reactions of active methylene compounds with functionalized 3,1-benzoxazin-4-ones". *Heterocycles*, **1999**, 51 (7), 1543.
40. Prousis K. C., Tzani A., Avlonitis N., Calogeropoulou Th., Detsi A. "Reactivity of 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-ones and 2-Methyl-4H-pyrido [2,3-d][1,3]oxazin-4-one under Microwave Irradiation Conditions", *Wiley Online Library*, 6 September **2013**.
41. 1. Visioli F, Bellomo G, Galli C: "Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols", *Biochem. Biophys. Res Comm* 247:60-64, **1998**. 2. Le Tutour B, Guedon D: "Antioxidative activities of *Olea europaea* leaves and related phenolic compounds", *Phytochemistry* 31:1173-1178, **1992**.
42. Βαλαβανίδης Α. : "Ελαιόλαδο και υγεία: επιστημονικά δεδομένα για τις ευεργετικές ιδιότητες του ελαιολάδου στην υγεία του ανθρώπου", *Scientific American (ελλην. Έκδοση)*, Φεβρουάριος **2005**, 18-20.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

