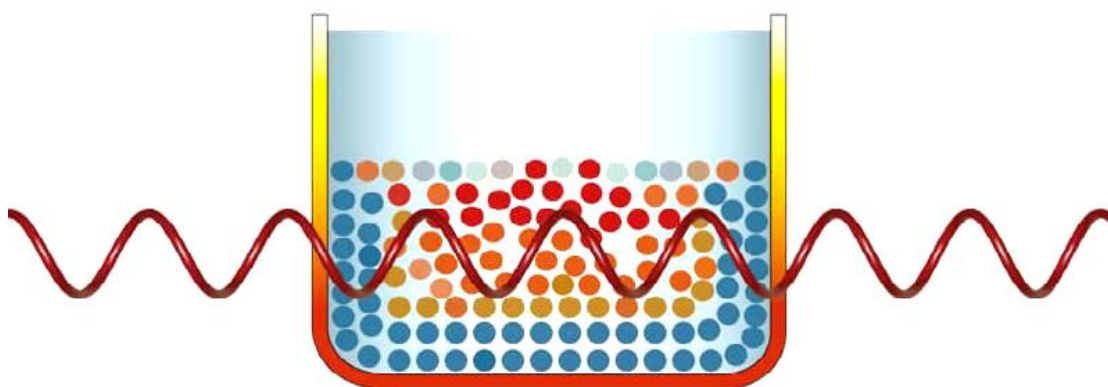




ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΟΜΕΑΣ (Ι) ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

**ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ  
ΜΕΛΕΤΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ  
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΤΖΑΝΗ ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ**

**Δρ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΔΕΤΣΗ**

Λέκτορας ΕΜΠ

**ΑΘΗΝΑ 2011**

*Στους γονείς και τον αδελφό 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, Λέκτορα ΕΜΠ ενώ στην τριμελή εξεταστική επιτροπή συμμετείχαν επίσης η Καθηγήτρια ΕΜΠ, Μαρία Ώξενκιουν-Πετροπούλου και ο Καθηγητής ΕΜΠ, Εμμανουήλ Κούκιος.

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, Λέκτορα ΕΜΠ, που με έκανε πραγματικά να αγαπήσω και να καταπιαστώ με το θέμα της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ για το γεγονός ότι υπήρξε πάντα δίπλα μου όποτε το χρειάστηκα, για την εμφανή διάθεσή της να προσφέρει την επιστημονική, αλλά και προσωπική της βοήθεια και κυρίως για το αμέριστο ενδιαφέρον της. Δίχως την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την υποστήρηξή της όλα θα έμοιαζαν πιο δύσκολα.

Ευχαριστώ βαθύτητα τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, την Καθηγήτρια ΕΜΠ Μαρία Ώξενκιουν-Πετροπούλου και τον Καθηγητή ΕΜΠ Εμμανουήλ Κούκιο, για την κριτική ανάγνωση του κειμένου, τον πολύτιμο χρόνο που διέθεσαν και την τιμή που μου έκαναν να συμμετάσχουν στην τριμελή εξεταστική επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τη Δρ Θεοδώρα Καλογεροπούλου, Διευθύντρια Ερευνών στο Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, η οποία μας έδωσε τη δυνατότητα να χρησιμοποιήσουμε τις εγκαταστάσεις του εργαστηρίου και τη συσκευή μικροκυμάτων για τη διεξαγωγή των πειραμάτων της παρούσας εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Δρ Κυριάκο Προυσή, μεταδιδακτορικό ερευνητή στο Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, για τις συμβουλές, τον χρόνο, το συνεχές ενδιαφέρον του και

τη διάθεση να προσφέρει βοήθεια, καθώς και το γεγονός ότι μου έδωσε την ευκαιρία να μάθω δίπλα του πολλά που αφορούν κυρίως στην εφαρμογή της τεχνικής των μικροκυμάτων αλλά και γενικότερα στη οργανική σύνθεση. Η βοήθεια του στη διεξαγωγή των πειραμάτων με τη χρήση μικροκυμάτων και των φασμάτων NMR, υπήρξε ανεκτίμητη και ουσιαστική.

Ευχαριστώ θα ήθελα να πώ επίσης στη Μαρίνα Ρουσσάκη, υποψήφια διδάκτορα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΜΠ που από την αρχή υπήρξε δίπλα μου στο εργαστήριο οργανικής χημείας, προσφέροντας πάντα με μεγάλη προθυμία τη βοήθεια, τις συμβουλές και κυρίως την ενθάρρυνση της.

Ευχαριστώ επίσης την κα Ζαμπία Κατσανεβάκη, ΕΕΔΙΠ στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας για τη βοήθειά της κατά τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Δρ Αχιλλέα Παπαδόπουλο, για την κριτική ανάγνωση του κειμένου και τις εύστοχες παρατηρήσεις και υποδείξεις του.

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

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	<b>ΣΕΛΙΔΑ</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b>	4
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ</b>	7
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ</b>	10
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ</b>	13
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	16
<b>ABSTRACT</b>	15
<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b>	17
<b>ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΟΡΟΛΟΓΙΑ</b>	18
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ</b>	
<b>ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ</b>	19
1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ - ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	20
1.2 ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ	21
1.3 ΤΡΟΠΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ	22
1.4 ΘΕΩΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ	23
1.4.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ	26
1.4.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΙΑΛΥΤΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	30
1.4.3 ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	31
1.4.3.1 ΔΟΧΕΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	32
1.4.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ	33
1.5 ΓΙΑΤΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ;	35
1.6 ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ	38
1.6.1 ΘΕΡΜΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ (ΚΙΝΗΤΙΚΗ)	40
1.6.2 ΕΙΔΙΚΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ	42
1.6.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΠΡΟΕΚΘΕΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ Α	43
1.6.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ	44
1.6.3 ΜΗ ΘΕΡΜΙΚΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ	45
1.7 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	46

1.7.1	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΛΑ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΜΕΤΑΠΤΩΞΕΩΣ	46
1.7.1.1	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SUZUKI	47
1.7.1.2	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ HECK	49
1.7.1.3	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ BUCHWALD-HARTWIG	51
1.7.1.4	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SONOGASHIRA	51
1.7.1.5	ΑΛΛΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΔΕΣΜΩΝ ΑΝΘΡΑΚΑ-ΕΤΕΡΟΑΤΟΜΟΥ C-X	52
1.7.2	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΛΛΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (MICROWAVE-ASSISTED MULTI- COMPONENT REACTIONS (MCRS))	53
1.7.2.1	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ MANNICH	54
1.7.2.2	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ UGI	55
1.7.2.3	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ BIGINELLI	56
1.7.3	ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΝΕΡΟ ΩΣ ΔΙΑΛΥΤΗ	58

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ: ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

	<b>ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ</b>	60
2.1	ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ	62
2.2	ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ	66
2.3	ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ	67
2.4	ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΔΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟΝΩΝ	69
2.5	ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΕΟΣ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ	70

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ**

	<b>ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ</b>	75
3.1	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-BENZO[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4- ΟΝΗΣ ( <b>2a</b> ) ΚΑΙ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-ΠΥΡΙΔΟ[2,3- d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ ( <b>2e</b> ) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ	78

3.2	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZO[d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ ( <b>2a</b> ) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	84
3.3	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η- BENZ[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ ( <b>2d</b> ) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	88
3.4	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΧΛΩΡΟ- ΚΑΙ ΒΡΩΜΟ- ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ BENZOΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ( <b>2b, 2c</b> ) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ	91
3.5	2-ΜΕΘΥΛ-4Η-ΠΥΡΙΔΟ[2,3-d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ ( <b>2e</b> ) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	94
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	102
4.1	ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ	103
4.2	ΣΥΝΘΕΣΗ BENZOΞΑΖΙΝΟΝΩΝ	104
4.3	ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ (ΜΕΘΟΔΟΣ Α)	106
4.4	ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ (ΜΕΘΟΔΟΣ Β)	113
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	124
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	131
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</b>	138

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΣΧΗΜΑ		ΣΕΛΙΔΑ
ΣΧΗΜΑ 1.1.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SUZUKI ΑΡΥΛΟΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ.	47
ΣΧΗΜΑ 1.2.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SUZUKI ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΛΥΤΗ.	48
ΣΧΗΜΑ 1.3.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SUZUKI ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΥΤΗ ΝΙΚΕΛΙΟ.	48
ΣΧΗΜΑ 1.4.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SUZUKI ΜΕ ΟΞΙΚΟ ΠΑΛΛΑΔΙΟ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΤΒΑΒ ΩΣ ΠΡΟΣΘΕΤΟ.	49
ΣΧΗΜΑ 1.5.	ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ HECK ΣΕ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΔΩΜΑΤΙΟΥ ΚΑΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ.	50
ΣΧΗΜΑ 1.6.	ΕΝΑΝΤΙΟΕΚΛΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ HECK ΥΠΟ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.	50
ΣΧΗΜΑ 1.7.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΑΡΥΛΟ-ΑΛΟΓΟΝΙΔΙΩΝ ΜΕ ΠΟΙΚΙΛΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΖΩΤΟΥ.	51
ΣΧΗΜΑ 1.8.	Α) ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SONOGASHIRA ΑΡΥΛΟ-ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΜΕ ΑΛΚΙΝΙΑ ΜΕ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ. Β) ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΔΕΣΜΩΝ C-C ΚΑΙ C-N ΜΕ ΑΡΥΛΟ-ΧΛΩΡΙΔΙΑ.	52
ΣΧΗΜΑ 1.9.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ N-ΑΡΥΛΙΩΣΗΣ ΑΜΙΝΩΝ ΑΠΟ ΑΡΥΛΟ-ΒΟΡΟΝΙΚΑ ΟΞΕΑ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	53
ΣΧΗΜΑ 1.10.	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ MCR.	54
ΣΧΗΜΑ 1.11.	ΑΣΥΜΜΕΤΡΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ MANNICH ΥΠΟ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.	55
ΣΧΗΜΑ 1.12.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ MANNICH ΜΕ ΔΙΑΛΥΤΗ ΝΕΡΟ.	55
ΣΧΗΜΑ 1.13.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ UGI ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΛΥΤΗ.	56
ΣΧΗΜΑ 1.14.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ BIGINELLI ΣΕ ΥΓΡΗ- ΚΑΙ ΣΤΕΡΕΗ-ΦΑΣΗ.	56
ΣΧΗΜΑ 1.15	ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΗΜΙΔΑΖΟΛΙΚΗΣ ΒΑΣΗΣ	57



	(IMIDAZOLE-BASED) ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ.	
ΣΧΗΜΑ 1.16.	ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ.	57
ΣΧΗΜΑ 1.17.	ΤΑΧΕΙΑ ΣΥΘΕΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΕ DMSO/H <sub>2</sub> O.	59
ΣΧΗΜΑ 2.1.	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ 4 <i>H</i> -3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ, ΑΖΩΤΟΥ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ	61
ΣΧΗΜΑ 2.2.	ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗ	63
ΣΧΗΜΑ 2.3.	ΣΥΝΘΕΣΗ 4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ.	63
ΣΧΗΜΑ 2.4	ΣΥΝΘΕΣΗ 4-ΥΔΡΟΞΥ-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΗΣ.	64
ΣΧΗΜΑ 2.5.	ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΑΡΥΛ-4- ΥΔΡΟΞΥΚΥΝΟΛΙΝ-2(1 <i>H</i> )-ΟΝΩΝ.	64
ΣΧΗΜΑ 2.6.	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥΚΙΝΟΛΙΝΟΛΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΙΛΙΝΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΜΗΛΟΝΙΚΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΜΕΣΩ ΕΝΟΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.	65
ΣΧΗΜΑ 2.7.	1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-2,4-ΔΙΟΝΕΣ.	66
ΣΧΗΜΑ 2.8.	4-ΥΔΟΞΥ-1,8- ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-2(1 <i>H</i> )-ΟΝΗΣ : 4-ΥΔΟΞΥ-1,8- ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-2(1 <i>H</i> )-ΟΝΗΣ.	67
ΣΧΗΜΑ 2.9.	ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΑΠΟ 4 <i>H</i> -ΒΕΝΟ[ <i>D</i> ][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ.	68
ΣΧΗΜΑ 2.10.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΙΣΟΠΡΟΠΥΛ ΕΣΤΕΡΑ- <i>N</i> -ΜΕΘΥΛΑΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	68
ΣΧΗΜΑ 2.11.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΔΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟΝΩΝ.	69
ΣΧΗΜΑ 2.12.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.	70
ΣΧΗΜΑ 2.13.	ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗ.	71
ΣΧΗΜΑ 2.14.	ΔΟΜΗ ΜΟΡΙΟΥ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΩΝ ΑΛΚΑΛΟΕΪΔΩΝ	71
ΣΧΗΜΑ 2.15.	ΣΥΝΘΕΣΗ 2,3-ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4(3 <i>H</i> )-ΟΝΗΣ.	72
ΣΧΗΜΑ 2.16.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.	73

ΣΧΗΜΑ 2.17.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝ-4-(3H)-ΟΝΩΝ.	73
ΣΧΗΜΑ 2.18.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΗΚΕΣ:ΓΙΑ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ.	74
ΣΧΗΜΑ 3.1.	ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ 4H-3,1-BENZOΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ, ΑΖΩΤΟΥ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ.	75
ΣΧΗΜΑ 3.2.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ.	77
ΣΧΗΜΑ 3.3.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4H-BENZO[d]-1,3-ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ.	78
ΣΧΗΜΑ 3.4.	ΣΥΝΘΕΣΗ 3-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-4-ΥΔΡΟΞΥ-ΚΙΝΟΛΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΚΑΙ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	81
ΣΧΗΜΑ 3.5.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	84
ΣΧΗΜΑ 3.6.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	88
ΣΧΗΜΑ 3.7.	ΣΥΝΘΕΣΗ Ν-ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ-ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	91
ΣΧΗΜΑ 3.8.	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ 2-ΑΚΕΤΥΛΑΜΙΝΟ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.	97
ΣΧΗΜΑ 3.9.	ΣΥΝΘΕΣΗ Ν-ΑΚΕΤΥΛ-ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ.	97
ΣΧΗΜΑ 5.1.	ΥΔΡΟΛΥΣΗ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΠΡΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗ Ν-ΑΚΕΤΑΝΘΡΑΝΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.	126
ΣΧΗΜΑ 5.2.	ΣΥΝΘΕΣΗ 4-ΥΔΡΟΞΥ-ΚΙΝΟΛΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΚΑΙ 4-ΥΔΡΟΞΥ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-2-ΟΝΩΝ ΜΕ 3-, 6- ΚΑΙ 7-ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ.	129
ΣΧΗΜΑ 5.3.	ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ, 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΚΑΙ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΠΟΙΚΙΛΙΑ ΑΛΚΟΟΛΩΝ	130

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ		ΣΕΛΙΔΑ
ΕΙΚΟΝΑ 1.1	ΛΥΧΝΟΣ BUNSEN	22
ΕΙΚΟΝΑ 1.2	ΘΕΡΜΑΝΤΙΚΟ ΜΑΝΔΥΑ	22
ΕΙΚΟΝΑ 1.3	ΛΑΙΟΛΟΥΤΡΟ	22
ΕΙΚΟΝΑ 1.4	HEAT-BLOCK	22
ΕΙΚΟΝΑ 1.5	ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ	22
ΕΙΚΟΝΑ 1.6	ΕΥΡΟΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ.	24
ΕΙΚΟΝΑ 1.7	ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ.	24
ΕΙΚΟΝΑ 1.8	ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ- ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.	25
ΕΙΚΟΝΑ 1.9	1.A) ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΙΠΟΛΩΝ ΛΟΓΩ ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ. 2)(A) ΣΕ ΑΤΑΞΙΑ, (B) ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΒΟΛΗ ΕΝΟΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ (C) ΥΠΟ ΤΗΝ ΕΠΙΒΟΛΗ ΕΝΟΣ ΥΨΗΛΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ. 1.B) ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΙΟΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ. ΤΑ ΔΙΑΛΥΜΕΝΑ ΙΟΝΤΑ ΘΑ ΚΙΝΗΘΟΥΝ ΜΕΣΑ ΣΤΟ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟ ΠΕΔΙΟ.	27
ΕΙΚΟΝΑ 1.10	ΔΙΗΛΕΚΤΡΙΚΕΣ ΣΤΑΘΕΡΕΣ, $\epsilon''$ & $\epsilon'$ , ΤΟΥ ΝΕΡΟΥ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ.	28
ΕΙΚΟΝΑ 1.11	(A) MULTIMODE ΚΑΙ (B) SINGLE-MODE ΚΟΙΛΟΤΗΤΕΣ	32
ΕΙΚΟΝΑ 1.12	ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ-ΧΡΟΝΟΥ ΓΙΑ ΜΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΟΠΟΥ ΓΙΝΕΤΑΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΣΥΜΒΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ. ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΟ ΕΙΝΑΙ ΠΩΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΜΕ ΤΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ, ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΟΝΤΑΙ ΠΟΛΥ	

	ΥΨΗΛΟΤΕΡΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΨΥΞΗΣ ΚΑΙ Η ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΕΠΙΤΥΓΧΑΝΕΤΑΙ ΣΕ ΠΟΛΥ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΧΡΟΝΟ	36
ΕΙΚΟΝΑ 1.13	ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΜΕ: (Α) ΣΥΜΒΑΤΙΚΟ ΤΡΟΠΟ ΚΑΙ (Β) ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.	36
ΕΙΚΟΝΑ 1.14	ΑΝΕΣΤΡΑΜΕΝΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΚΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΕΛΑΙΟΛΟΥΤΡΟ.	37
ΕΙΚΟΝΑ 1.15	ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ (T), ΠΙΕΣΗ (P), ΚΑΙ ΙΣΧΥΣ (P) ΓΙΑ ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΘΑΝΟΛΗΣ (3 ML) ΣΕ ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΟ ΣΩΛΗΝΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΥΠΟ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (SINGLE-MODE HEATING	41
ΕΙΚΟΝΑ 1.16	ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΙΜΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ.	44
ΕΙΚΟΝΑ 1.17	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕΣΩ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ.	45
ΕΙΚΟΝΑ 3.1	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>4h</b> .	82
ΕΙΚΟΝΑ 3.2	ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C}$ NMR ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>4h</b> .	83
ΕΙΚΟΝΑ 3.3	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΕΣΤΕΡΑ <b>6c</b> .	86
ΕΙΚΟΝΑ 3.4	ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C}$ NMR ΤΟΥ ΕΣΤΕΡΑ <b>6c</b> .	87
ΕΙΚΟΝΑ 3.5	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΕΣΤΕΡΑ <b>6i</b> .	89
ΕΙΚΟΝΑ 3.6	ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C}$ NMR ΤΟΥ ΕΣΤΕΡΑ <b>6i</b> .	90
ΕΙΚΟΝΑ 3.7	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>4e</b> .	92
ΕΙΚΟΝΑ 3.8	ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C}$ NMR ΜΟΡΙΟΥ <b>4e</b> .	93
ΕΙΚΟΝΑ 3.9	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>6k</b> .	99
ΕΙΚΟΝΑ 3.10	ΦΑΣΜΑ $^{13}\text{C}$ NMR ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>6k</b> .	99
ΕΙΚΟΝΑ 3.11	ΦΑΣΜΑ $^1\text{H}$ NMR ΤΟΥ ΑΠΑΚΕΤΥΛΙΩΜΕΝΟΥ ΜΟΡΙΟΥ <b>6k(i)</b> .	101

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ		ΣΕΛΙΔΑ
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1.	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΩΝ ( $\tan\delta$ ) ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ ΣΤΑ 2450 MHz.	29
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2.	ΣΗΜΕΙΑ ΒΡΑΣΜΟΥ ΤΥΠΙΚΩΝ ΠΟΛΙΚΩΝ ΔΙΑΛΥΤΩΝ.	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3.	ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΚΗ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΓΙΑ ΜΙΑ ΤΥΠΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ.	41
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ARRHENIUS ΓΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΙΜΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ.	45
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.	ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΝΘΗΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4H-BENZO[d]-1,3-ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ <b>2a</b> (1eq) ΜΕ ΜΗΛΟΝΙΚΟ ΔΙΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑ ( <b>3a</b> ) (2eq).	80
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2.	ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ <b>2e</b> ΜΕ ΑΙΘΑΝΟΛΗ. ΒΕΛΠΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΝΘΗΚΩΝ.	95

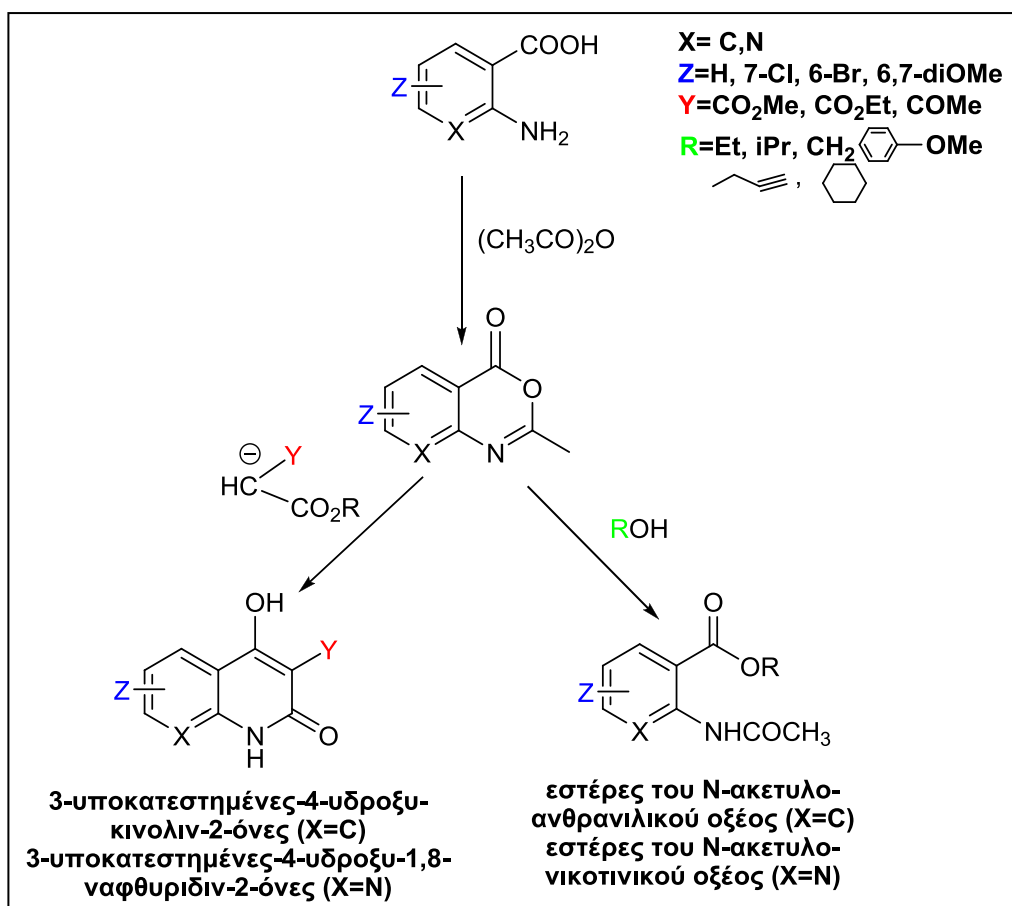
## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μελετήθηκε η δραστικότητα των βενζοξαζινονών και αζω-αναλόγων τους (πυριδο-οξαζιόνες) με πυρηνόφιλα άνθρακα και οξυγόνου σε συνθήκες θέρμανσης με μικροκύματα και επιτεύχθηκε η σύνθεση ετεροκυκλικών παραγώγων, όπως κινολινονών και ναφθυριδινονών καθώς και, εστέρων του N-ακετυλο-ανθρανιλικού και του N-ακετυλο-νικοτινικού οξέος.

Η οργανική σύνθεση με χρήση μικροκυμάτων αποτελεί “πράσινη” τεχνική 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

Πρώτα, έγινε σύνθεση των αρχικών ενώσεων (οξαζινονών) και στη συνέχεια κρίθηκε αναγκαία η διεξαγωγή δοκιμαστικών πειραμάτων με διαφορετικές βάσεις, διαλύτες και συνθήκες αντίδρασης (χρόνο, πίεση, ισχύ), ώστε να βρεθούν οι κατάλληλες συνθήκες για την σύνθεση των κινολινονών, ναφθυριδινονών και εστέρων ανθρανιλικού και νικοτινικού οξέος όπως ακριβώς φαίνεται συνοπτικά στο παρακάτω σχήμα.



Συνολικά, μέσω της θέρμανσης με μικροκυμάτα, επετεύχθησαν αντιδράσεις σε ένα μόνο στάδιο, σε πολύ μικρούς χρόνους αντίδρασης και υψηλές αποδόσεις σε σχέση με την εφαρμογή συμβατικών μεθόδων θέρμανσης.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Μικροκύματα, Οξαζιόνες, Κινολινόνες, Εστέρες νικοτινικού οξέος, Εστέρες ανθρανιλικού οξέος, Ετεροκυκλικές Ενώσεις.

## ABSTRACT

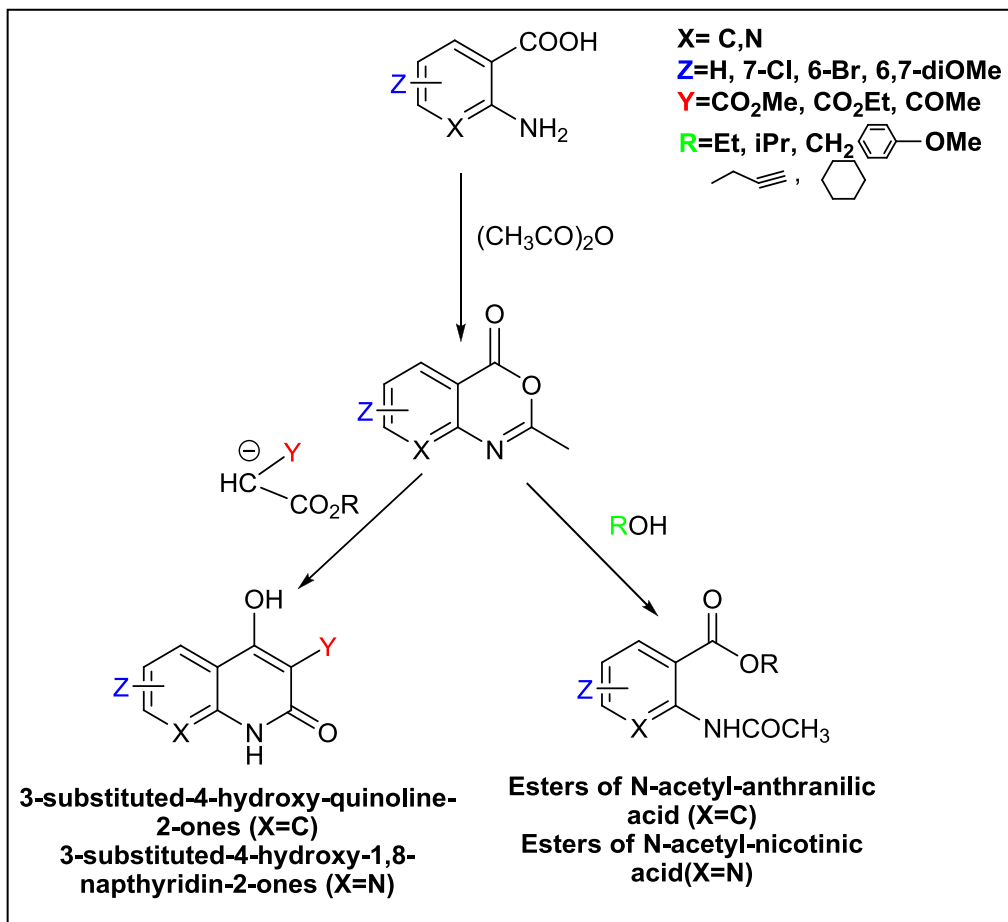
This diploma thesis focuses on the reactivity of benzoxazinones and their azo-analogues (pyrido-oxazinones) towards carbon and oxygen nucleophiles using the method of Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS). The reactions resulted in the synthesis of a variety of substituted heterocyclic compounds such as quinolinones and naphthyridinones, esters of N-acetyl-anthranilic and N-acetyl-nicotinic acid.

MAOS is a "green" 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 starting materials (oxazinones) were synthesized using MAOS and then a series of pilot experiments was conducted with different bases, solvents and reaction conditions (time, pressure, microwave irradiation power), in order to determine the optimum conditions for the synthesis of quinolinones, naphthyridinones and esters of anthranilic and nicotinic acid, as are presented in the following figure.





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.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Microwaves, Oxazinone, Quinolinone, Esters of nicotinic acid, Esters of anthranilic acid, Heterocyclic Compounds.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στα πλαίσια της ανάπτυξης της συνθετικής χημείας, γίνεται όλο και πιο απαραίτητη η εύρεση νέων μεθόδων, πιο καθαρών και φιλικών προς το περιβάλλον καθώς και φυσικά υψηλής αποδοτικότητας. Έτσι λοιπόν, με στοχο τη μείωση της χρήσης των ακριβών και επιβλαβών για το περιβάλλον χημικών αντιδραστηρίων, την εξοικονόμηση χρόνου και την καλή αποδοτικότητα, ξεκίνησε μια στροφή από τις χημικές και φαρμακευτικές βιομηχανίες στην σύνθεση χημικών ενώσεων με «πράσινες μεθόδους».

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανάπτυξης τέτοιων μεθόδων. Το ενδιαφέρον στράφηκε μεταξύ άλλων και στην τεχνική ακτινοβόλησης με μικροκυμάτα (MAOS) η οποία σε πολλές περιπτώσεις αντικαθιστά επάξια τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης καθώς και πλεονεκτεί έναντι αυτών, όπως θα αναπτυχθεί στη συνέχεια.

Στα πλαίσια αυτής της στροφής στη μέθοδο της θέρμανσης με μικροκύματα, και συνυπολογίζοντας, όπως αναλυτικά παρουσιάζεται στην παρούσα εργασία, τη χρησιμότητα ετεροκυκλικών ενώσεων όπως κινολινονών, εστέρων ανθρανιλικού οξέος, ναφθυριδινονών, και πυριδο[2,3-d]πυριμιδονών, στραφήκαμε στη σύνθεση τέτοιων ενώσεων με αυτή την εξελισσόμενη μέθοδο.

Ως αρχικό αντιδρόν, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες οξαζινόνες, οι οποίες είναι δραστικές και ευέλικτες ως αρχικές ενώσεις, και κατ' αυτόν τον τρόπο, έγινε και μελέτη της δραστηρότητας αυτών αλλάζοντας κάθε φορά παραμέτρους όπως βάση, διαλύτη, χρόνο, ισχύ και θερμοκρασία.

Έπειτα από επίπονες δοκιμές και μελέτη για τον καθορισμό των κατάλληλων συνθηκών, επετεύχθη η σύνθεση των ετεροκυκλικών παραγώγων σε πολύ καλές αποδόσεις και σε εκπληκτικά μικρούς χρόνους, σε σχέση πάντα με την αντίστοιχη σύνθεσή τους με συμβατικές μεθόδους.

## ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ

MAOS: Microwave Assisted Organic Synthesis

MCRS : Microwave-Assisted Multi-Component Reactions

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

DMSO: Dimethylsulfoxide (Διμεθυλοσουλφοξείδιο)

THF: Tetrahydrofuran (Τετραυδροφουράνιο)

TBAB: tetrabutylammonium bromide Βρωμιούχου (Τετραβουτυλοαμμωνίου)

## ΟΡΟΛΟΓΙΑ

MAOS: Οργανική Σύνθεση Με Θέρμανση Με Μικροκύματα

MCRS: Αντιδρασεις Πολλων Συστατικων Με Τη Χρηση Μικροκυματων

Microwave Dielectric Heating: Θέρμανση Με Χρήση Μικροκυμάτων

Penetration Depth: Ικανότητα Διείσδυσης

Dielectric Loss: Διηλεκτρική Απώλεια

Multi-Vessel Rotors: Παράλληλη Σύνθεση

Specific Microwave Effects: Ειδικά Μικροκυματικά Φαινομένα

Solution/ Solid -Phase Synthesis: Σύνθεση Σε Υγρή/ Στερεή Φάση

Μη Θερμικά / Αθερμικά Φαινόμενα: Non Thermal / Athermal Effects

Θερμικά / Κινητικά Φαινόμενα: Thermal/ Kinetics Effects

Φαινομένων Τοιχωμάτων: Wall Effects

Αδρανείς Συνθηκες: Inert Atmosphere

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται η σύνδεση της πράσινης χημείας με την εφαρμογή των μικροκυμάτων ως εναλλακτικό τρόπο θέρμανσης μιας αντίδρασης και αναπτύσσεται εκτενώς το πώς επιτυγχάνεται η θέρμανση μέσω της ακτινοβολίας των μικροκυμάτων και τα πλεονεκτήματα αυτής έναντι των συμβατικών μεθόδων θέρμανσης.

## 1.1 ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ - ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ



Ένα νέο είδος χημικής επανάστασης αποτελεί η επονομαζόμενη "πράσινη" χημεία, η χρήση της οποίας συντελεί στην προστασία του περιβάλλοντος, όχι με τον καθαρισμό αυτού, αλλά επινοώντας νέους τρόπους και νέες διαδικασίες που αποτρέπουν τη ρύπανση.<sup>1,2,3</sup>

Ως «Πράσινη Χημεία» ορίζεται «η ανάπτυξη, ο σχεδιασμός και η εφαρμογή χημικών προϊόντων και διαδικασιών με στόχο τη μείωση ή την εξάλειψη της χρήσης και δημιουργίας επικίνδυνων ουσιών».<sup>4</sup>

Σήμερα, ζητείται από τις χημικές και φαρμακευτικές βιομηχανίες να αναπτυχθούν τρόποι σύνθεσης χημικών ενώσεων με πιο «πράσινους τρόπους».<sup>3</sup>

Στην ανάπτυξη της πράσινης χημείας, συνετέλεσε και η τεχνική ακτινοβολήσης με μικροκύματα η οποία αποτελεί μια εναλλακτική λύση σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης και τον τρόπο εισαγωγής ενέργειας σε ένα σύστημα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιεί την ικανότητα κίνησης των ηλεκτρικών φορτίων του δείγματος, ώστε να μετατραπεί η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θερμότητα.

Η χρήση της ακτινοβολήσης 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 ανάπτυξη αντίδρασης.<sup>4</sup>

Η θέρμανση με μικροκύματα αποτελεί μια μέθοδο γρήγορη, καθαρή, οικονομική και φιλική προς το περιβάλλον και έχει προταθεί ως «τεχνολογία του αύριο», πλεονεκτήματα που θα αναπτυχθούν εκτενέστερα στη συνέχεια.<sup>5</sup>

## 1.2 ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

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:<sup>6,7</sup>

- 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.<sup>6</sup>

### 1.3 ΤΡΟΠΟΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Διάφοροι τρόποι θέρμανσης αναπτύχθηκαν κατά το πέρασμα των χρόνων στη συνθετική χημεία. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η θέρμανση με φλόγα, όταν ο Robert Bunsen εφηύρε το λύχνο Bunsen (Εικόνα 1.1) το 1855 όπου η ενέργεια από την φλόγα (πηγή θερμότητας) εφαρμόζεται με εστιασμένο τρόπο στο δοχείο αντίδρασης.<sup>8</sup>

Ο λύχνος Bunsen αργότερα αντικαταστάθηκε από τον Θερμαντικό μανδύα (heating mantle) (Εικόνα 1.2), το ελαιόλουτρο (oil bath) (Εικόνα 1.3) ή το Heat-block (Εικόνα 1.4) ως πηγή θερμότητας σε μια χημική αντίδραση.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, η θέρμανση μιας χημικής αντίδρασης, επιτυγχάνεται μέσω της ενέργειας των μικροκυμάτων (Εικόνα 1.5), τρόπος θέρμανσης που έχει γίνει πολύ δημοφιλής στην επιστημονική κοινότητα. Αυτή η τεχνική θέρμανσης κινείται αργά από τα εργαστηριακά πλαίσια σε μια τεχνική που χρησιμοποιείται ευρέως στον ακαδημαϊκό χώρο και τη βιομηχανία. Η εφαρμογή της μέθόδου αυτής, μείωσε δραματικά τους χρόνους αντίδρασης (από ημέρες και ώρες σε λεπτά και δευτερόλεπτα), και αυτό είναι μόνο ένα από τα πολλά πλεονεκτήματά της.<sup>8</sup>



## 1.4 ΘΕΩΡΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

### ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Η θέρμανση με χρήση μικροκυμάτων (microwave dielectric heating), χρησιμοποιεί τη δυνατότητα ορισμένων υλικών (διαλύτες ή αντιδραστήρια) να απορροφήσουν την ενέργεια των μικροκυμάτων και να την μετατρέψουν σε θερμότητα, βάσει της οποίας θα ξεκινήσει και η χημική αντίδραση.<sup>4,8</sup>

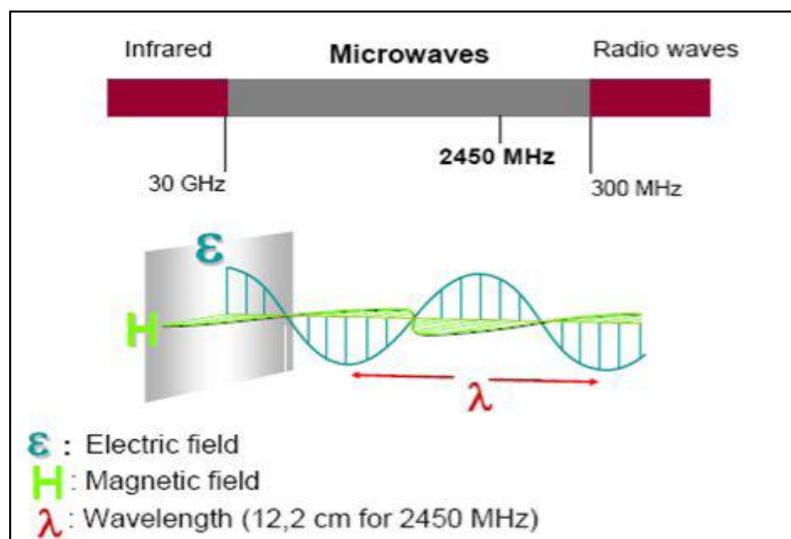
Η τεχνολογία αυτή, προσφέρει νέες ευκαιρίες στον τομέα της συνθετικής χημείας, παρέχοντας τη δυνατότητα πραγματοποίησης χημικών αντιδράσεων που δεν θα ήταν δυνατές με τη χρήση της συμβατικής θέρμανσης. Οι εξελίξεις στον τομέα αυτό, έχουν δείξει πως η χρήση των μικροκυμάτων ως μέθοδος θέρμανσης, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες αντιδράσεις που απαιτούν θέρμανση.<sup>4</sup>

Τα μικροκύματα είναι ένα είδος ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας, της οποίας τα όρια συχνοτήτων κυμαίνονται από 300 έως 300,000 MHz και αντιστοιχούν σε μήκη κύματος από 1cm σε 1m.<sup>4</sup>

Η ενέργεια των μικροκυμάτων, αποτελείται από ένα ηλεκτρικό και ένα μαγνητικό πεδίο. Όσον αφορά στην παραγωγή θερμότητας, μόνο το ηλεκτρικό πεδίο μεταφέρει ενέργεια με τελικό στόχο τη θέρμανση (Εικόνα 1.6), ενώ οι αλληλεπιδράσεις του μαγνητικού πεδίου, δεν αποτελούν σημαντικό παράγοντα.<sup>9</sup>

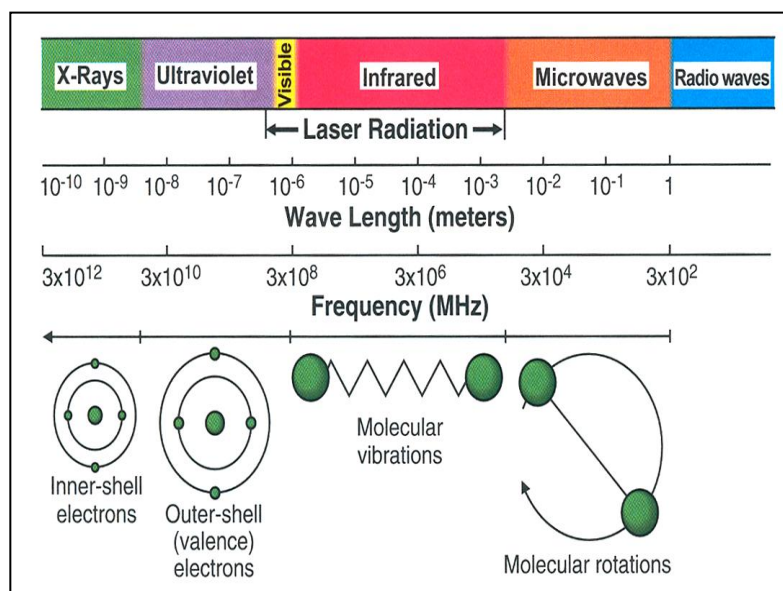
Όσον αφορά στην ταχύτητα κίνησης τους, είναι αυτή του φωτός (300,000 km/s) και η κβαντική τους ενέργεια (0.037 kcal/mol), είναι πολύ χαμηλή σε σχέση με την ενέργεια που τυπικά απαιτείται ώστε να σπάσουν οι μοριακοί δεσμοί (80–120 kcal/mol). Σύμφωνα λοιπόν με τα προαναφερόμενα, τα μικροκύματα δεν είναι σε θέση να επιδράσουν στη δομή των μορίων. Ο σχηματισμός ή η καταστροφή των χημικών δεσμών με μικροκύματα, επιτυγχάνεται ολοκληρωτικά δια μέσου της μεταφοράς κινητικής ενέργειας.<sup>9</sup>





Εικόνα 1.6. Εύρος συχνοτήτων ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.<sup>4</sup>

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.7, το εύρος των μικροκυμάτων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, βρίσκεται μεταξύ υπέρυθρων συχνοτήτων και ραδιοσυχνοτήτων.

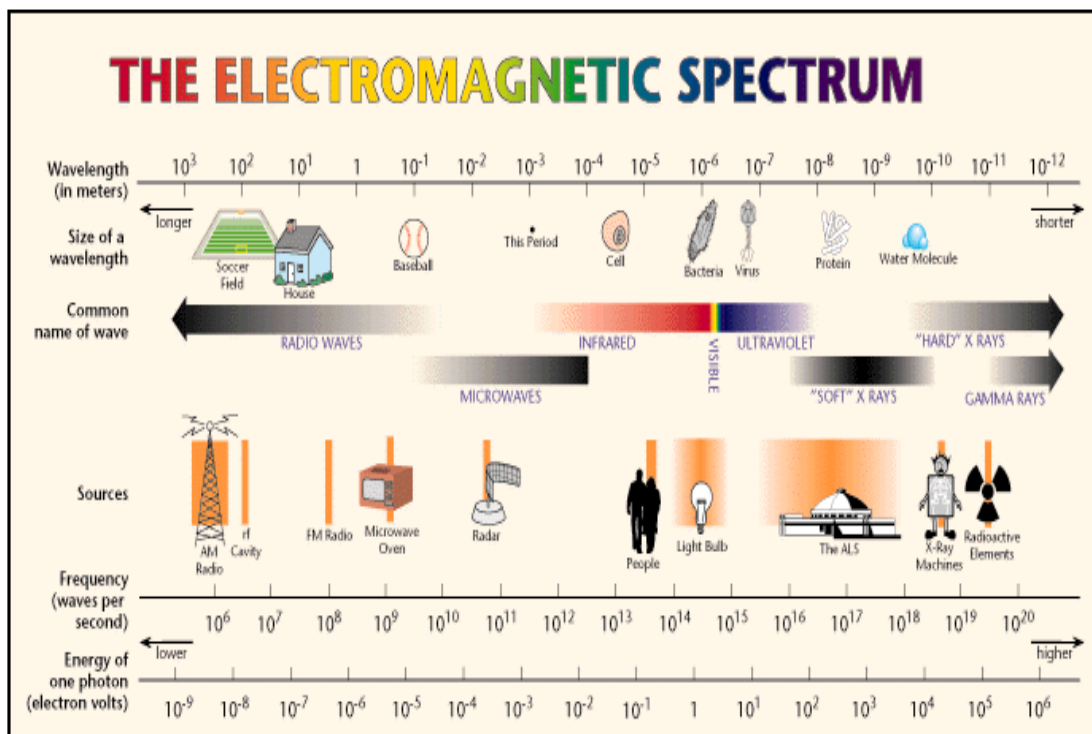


Εικόνα 1.7. Ηλεκτρομαγνητικό Φάσμα.<sup>9</sup>

Μόνο οι παρακάτω συχνότητες μικροκυμάτων είναι εμπορικά διαθέσιμες προς βιομηχανική χρήση, για την επιστημονική έρευνα ή για ιατρικές εφαρμογές: 900, 2450, 5800 και 22,125 MHz. Για οικιακά και εργαστηριακά συστήματα, η

συχνότητα των 2450 MHz (12.25cm), είναι η πιο κοινώς χρησιμοποιούμενη. Τα μικροκύματα σε αυτήν τη συχνότητα, έχουν ικανότητα διείσδυσης (penetration depth)(~25 mm), τέτοια ώστε να υπάρχει αλληλεπίδραση με τα εργαστηριακά δείγματα.<sup>9</sup> Προκειμένου να αποφευχθούν παρεμβολές από δραστηριότητες ραδιομεταδόσεων και τηλεπικοινωνιών, που επίσης δρουν σε αυτό το εύρος συχνοτήτων, όλοι οι φούρνοι μικροκυμάτων και όλες οι συσκευές μικροκυμάτων που χρησιμοποιούνται για οργανική σύνθεση, λειτουργούν στη συχνότητα των 2450 MHz (12.25cm).<sup>4,9</sup> (Εικόνα 1.8.)

Έπειτα απο διεθνή συμφωνία, οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται πιο συχνά για θέρμανση με μικροκύματα για σκοπούς βιομηχανικούς, επιστημονικούς και ιατρικούς, είναι δύο: 2450MHz (12.25cm) και 900MHz (33.3 cm).<sup>10</sup>



**Εικόνα 1.8.** Συχνότητες μικροκυμάτων- Εφαρμογές.

Η διαφορά μεταξύ της ενέργειας μικροκυμάτων και άλλων μορφών ακτινοβολίας, όπως η Χ- και γ-ακτινοβολία, είναι ότι η ενέργεια των μικροκυμάτων είναι μη ιονίζουσα και επομένως, όπως έχει προαναφερθεί, δεν μεταβάλλει τη

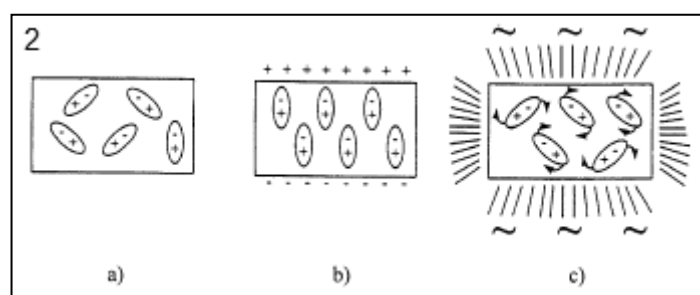
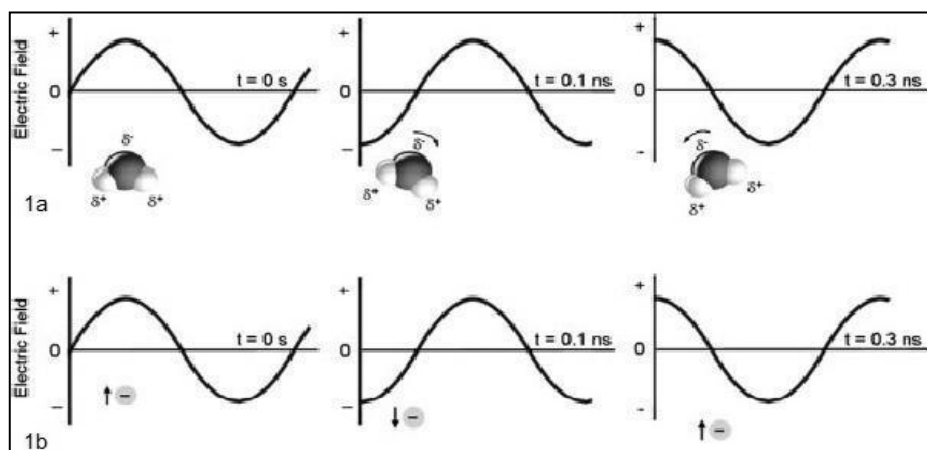
μοριακή δομή των ουσιών που θερμαίνονται παρά μόνο παρέχει θερμική ενεργοποίηση.<sup>4</sup>

### 1.4.1 Μηχανισμοί Θέρμανσης

Η θερμική ενεργοποίηση που προσφέρει η ενέργεια των μικροκυμάτων σε μια ουσία και στοχεύει σε έχει τους οργανικούς μετασχηματισμούς, βασίζεται σε δύο κυρίως θεμελιώδεις μηχανισμούς:

- τη **διηλεκτρική πόλωση** και
- την **ιοντική αγωγιμότητα**

Όταν το δείγμα ακτινοβοληθεί σε συχνότητες μικροκυμάτων, τα δίπολα και τα ιόντα, τείνουν να ευθυγραμμιστούν σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο (Εικόνα 1.9 [1a,b, 2]). Αυτό το ταχέως μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο (2450 MHz) επηρεάζει τη διάταξη των διπόλων και των ιόντων και κατά συνέπεια, αυτά προσπαθούν συνεχώς να ευθυγραμμιστούν με τις αλλαγές του πεδίου ενώ παράλληλα, χάνεται ενέργεια υπο μορφή θερμότητας μέσω της τριβής μεταξύ των μορίων και των διηλεκτρικών απωλειών.<sup>4,8</sup>



**Εικόνα 1.9.** 1.a) Προσανατολισμός των διπόλων λόγω της εφαρμογής ηλεκτρικού πεδίου. 2)(a) σε αταξία, (b) υπό την επιβολή ενός συνεχούς ηλεκτρικού πεδίου (c) υπό την επιβολή ενός υψηλής συχνότητας μεταβαλλόμενου ηλεκτρικού πεδίου.<sup>11</sup> 1.b) Μηχανισμός ιοντικής αγωγιμότητας. Τα διαλυμένα ιόντα θα κινηθούν μέσα στο ηλεκτρικό πεδίο.

Η συζευκτική δράση αυτών των μηχανισμών, σχετίζεται με την πολικότητα, τα στιγμιαία δίπολα που σχηματίζουν τα μόρια και την ικανότητα των τελευταίων, να ευθυγραμμιστούν με το εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που τελικά καθορίζουν την αποτελεσματικότητα αυτής της συζευκτικής δράσης, ωστόσο, κάθε πολικά ή ιοντικά αγώγιμο υλικό στο εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό πεδίο, θα αντιμετωπίσει τους μηχανισμούς μεταφοράς ενέργειας. Όσο ένα μοριακό δίπολο ανταποκρίνεται στις αλλαγές του ηλεκτρικού πεδίου, η ανικανότητά του να κινηθεί συγχρονισμένα με το πεδίο ταλάντωσης οδηγεί στη μεταφορά ενέργειας.<sup>9</sup>

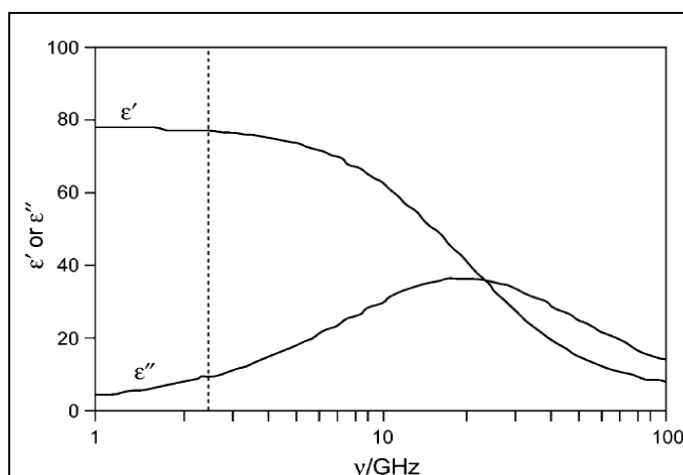
Μέσω της θέρμανσης με μικροκύματα, όπως θα αναπτυχθεί και στην πορεία, επιτυγχάνεται διάχυση της ενέργειας στον πυρήνα του υλικού και επιτρέπεται η πιο «τακτική» κατανομή της θερμοκρασίας σε σύγκριση με την κλασική-συμβατική

μέθοδο θέρμανσης.<sup>11</sup> Το ποσό της θερμότητας που παράγεται από την παραπάνω διαδικασία, είναι άμεσα συνδεδεμένο με την ικανότητα της ευθυγράμμισης με τη συχνότητα του εφαρμοζόμενου πεδίου.

Αν τα δίπολα δεν έχουν αρκετό χρόνο για να ευθυγραμμιστούν εκ νέου ή να επαναπροσανατολιστούν γρήγορα με το εφαρμοζόμενο πεδίο, δεν επέρχεται θέρμανση.<sup>8</sup>

Η ικανότητα μιας συγκεκριμένης ουσίας να μετατρέπει την μικροκυματική ενέργεια σε θερμότητα σε μια δεδομένη συχνότητα και θερμοκρασία, μαθηματικά, καθορίζεται από το λεγόμενο συντελεστή απωλειών « $\tan\delta$ ». Αυτός ο παράγοντας απώλειας εκφράζεται ως το πηλίκο  $\tan\delta = e''/e'$ , όπου « $e''$ » είναι η διηλεκτρική απώλεια (dielectric loss), που είναι ενδεικτική της αποτελεσματικότητας με την οποία η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μετατρέπεται σε θερμότητα, και « $e'$ » είναι η διηλεκτρική σταθερά που περιγράφει την ικανότητα των μορίων να είναι πολωμένα από το ηλεκτρικό πεδίο.<sup>4,8,9,12,13</sup>

Στην Εικόνα 1.10 φαίνεται πώς η σταθερές  $e''$  και  $e'$  για το νερό, μεταβάλλονται συναρτήσει της συχνότητας του εφαρμοζόμενου πεδίου. Η διακεκομμένη γραμμή, αντιστοιχεί στη συχνότητα των 2450 MHz. Αυτά τα δεδομένα, καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας μια εξελιγμένη συσκευή μέτρησης μικροκυμάτων. Με την χρήση αυτού του οργάνου, μπορούν να καθοριστούν οι τιμές  $e''$ ,  $e'$ , και  $\tan\delta$  για διάφορες ουσίες σε συγκεκριμένη τιμή συχνότητας και θερμοκρασίας.



**Εικόνα 1.10.** Διηλεκτρικές σταθερές,  $e''$  και  $e'$ , του νερού συναρτήσει της συχνότητας της μικροκυματικής ακτινοβολίας.

Για αποτελεσματική απορρόφηση και, κατά συνέπεια, για ταχεία θέρμανση, απαιτείται διαλύτης με υψηλή τιμή  $\tan\delta$ . Οι συντελεστές απωλειών για ορισμένους κοινούς οργανικούς διαλύτες συνοψίζονται στον Πίνακα 1.1.

Σε γενικές γραμμές, ένας διαλύτης μπορεί να χαρακτηριστεί ως υψηλής, μεσαίας, και χαμηλής απορρόφησης μικροκυμάτων με αντίστοιχες τιμές:  $\tan\delta > 0,5$ ,  $0,1 < \tan\delta < 0,5$ ,  $\tan\delta < 0,1$ .<sup>8</sup>

Γενικά, διαλύτες με  $\tan\delta > 0,1$  είναι κατάλληλοι για αντιδράσεις με μικροκύματα.<sup>13</sup>

**Πίνακας 1.1.** Συντελεστής απωλειών ( $\tan\delta$ ) διαφόρων διαλυτών στα 2450 MHz.<sup>14,15</sup>

Διαλύτης	$\tan\delta$	Διαλύτης	$\tan\delta$	Διαλύτης	$\tan\delta$
Ethylene glycol	1.350	2-butanol	0.447	Chloroform	0.091
Ethanol	0.941	1,2-dichlorobenzene	0.280	Acetonitrile	0.062
DMSO	0.825	NMP	0.275	ethyl acetate	0.059
2-propanol	0.799	acetic acid	0.174	Acetone	0.054
formic acid	0.722	DMF	0.161	tetrahydrofuran	0.047
Methanol	0.659	1,2-dichloroethane	0.127	Dichloromethane	0.042
nitrobenzene	0.589	water	0.123	Toluene	0.040
1-butanol	0.571	chlorobenzene	0.101	hexane	0.020

Διαλύτες με χαμηλή διηλεκτρική σταθερά, όπως τα εξάνιο, τολουόλιο, τετραχλωράνθρακας, κλπ. δεν συζεύγουν και, επομένως, δεν θερμαίνονται γρήγορα κατά την ακτινοβολήση με μικροκύματα.<sup>4</sup> Ένα ακόμη παράδειγμα, αποτελεί το διχλωρομεθάνιο ( $\tan\delta=0.042$ ), το οποίο είναι κοινός διαλύτης σε αντιδράσεις που γίνονται με συμβατικούς τρόπους θέρμανσης αλλά δεν ανταποκρίνεται καλά σε αντιδράσεις με μικροκύματα. Στη δεύτερη περίπτωση θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί είτε διαλύτης με υψηλότερο  $\tan\delta$ , είτε να χρησιμοποιηθεί εντελώς διαφορετικός διαλύτης.<sup>13</sup>

Άλλοι κοινοί διαλύτες χωρίς μόνιμη διπολική ροπή, όπως ο τετραχλωράνθρακας, το βενζόλιο, και το διοξάνιο είναι λίγο ή πολύ διαπερατοί στην μικροκυματική ακτινοβολία.

Πρέπει να τονιστεί ότι μια χαμηλή τιμή  $\tan\delta$  δεν καθιστά ένα διαλύτη ακατάλληλο για χρήση με τη μέθοδο θέρμανσης με μικροκύματα. Δεδομένου ότι είτε τα υποστρώματα ή μερικά από τα αντιδραστήρια/καταλύτες είναι πιθανό να είναι πολικά, οι συνολικές διηλεκτρικές ιδιότητες του μέσου αντίδρασης, στις

περισσότερες περιπτώσεις καθιστούν εφικτή τη θέρμανση με μικροκύματα. Επιπλέον, τα πολικά πρόσθετα, όπως για παράδειγμα ιοντικά υγρά, μπορούν να προστεθούν σε άλλα χαμηλής απορρόφησης μείγματα αντίδρασης ώστε να αυξηθεί το επίπεδο απορρόφησης του μέσου.<sup>8</sup>

Στον Πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 1.2), παρατηρούμε πως οι διαλύτες που υπόκεινται σε μικροκυματική ακτινοβολία, εμφανίζουν υψηλότερα σημεία βρασμού σε σχέση με αυτά που προκύπτουν από συμβατική θέρμανση. Αυτό το φαινόμενο καλείται «φαινόμενο υπερθέρμανσης» και αποδίδεται σε κάποια καθυστέρηση κατά την πυρήνωση κατά τη θέρμανση με μικροκύματα.<sup>11</sup>

**Πίνακας 1.2.** Σημεία βρασμού τυπικών πολικών διαλυτών.<sup>11</sup>

Solvent	Normal conditions	MW exposure	Difference
Water	100	105	5
1-Butanol	117	138	21
2-Butanol	98	127	29
Methanol	65	84	19
1-Pentanol	136	157	21
1-Heptanol	176	208	32
Acetone	56	89	33
Ethyl acetate	77	102	25
Tetrahydrofuran	67	103	36
Acetonitrile	82	120	38

#### 1.4.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΙΑΛΥΤΗ ΓΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ

Η επιλογή διαλύτη σε αντιδράσεις με χρήση μικροκυμάτων είναι ιδιαίτερης σημασίας διότι πέραν της δυνατότητας του να διαλύει τα αντιδραστήρια και τα προϊόντα, μπορεί να παίξει πολύ πιο ενεργό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, οι διαλύτες είναι σε θέση να απορροφήσουν την μικροκυματική ακτινοβολία αυξάνοντας έτσι την ταχύτητα της αντίδρασης των διαλυμένων αντιδραστηρίων.<sup>27</sup> Συνεπώς, και με βάση τα προαναφερόμενα, τα βασικά χαρακτηριστικά που θα πρέπει να έχει, ιδανικά, ένας διαλύτης είναι τα εξής:<sup>13</sup>

- Υψηλό σημείο βρασμού για αντιδράσεις υπό ατμοσφαιρική πίεση
- Υψηλή τιμή  $\tan\delta$  για καλή αλληλεπίδραση με τα μικροκύματα

- Υψηλή χημική σταθερότητα και αδράνεια ώστε να μειωθούν οι παράπλευρες αντιδράσεις.

### 1.4.3 ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Αν και τα πρώτα πειράματα σύνθεσης με μικροκύματα έγιναν σε οικιακούς φούρνους μικροκυμάτων, πλέον, όπως είναι λογικό, οι πειραματικές σειρές και η αντίστοιχη τεχνολογία έχουν εξελιχθεί σημαντικά και χρησιμοποιούνται εξειδικευμένες για σύνθεση με μικροκύματα συσκευές.

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί δύο αντιδραστήρες διαφορετικής φιλοσοφίας σχεδιασμού για οργανική σύνθεση με μικροκύματα: οι «multimode» και οι «monomode» (ή single-mode) αντιδραστήρες.

Όσον αφορά στα multimode όργανα (θεωρητικά, παρόμοια με τους οικιακούς φούρνους), τα μικροκύματα εισέρχονται στην κοιλότητα και αντανακλώνται στα τοιχώματα. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, χρησιμοποιείται ένας αναδευτήρας, του οποίου η λειτουργία εξασφαλίζει ότι η κατανομή των μικροκυμάτων στο πεδίο είναι όσο το δυνατόν πιο ομοιογενής (Εικόνα 1.11).

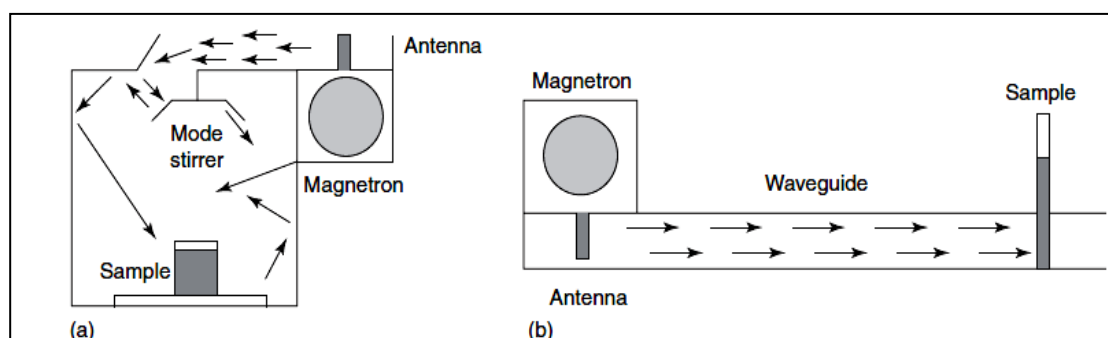
Στα monomode όργανα, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία οδηγείται κατευθείαν, μέσω ενός υψηλής ακριβείας σχεδιασμένου ορθογωνίου ή κυκλικού κυματοδηγού, στο δοχείο αντίδρασης που βρίσκεται σε καθορισμένη απόσταση από την πηγή ακτινοβολίας (Εικόνα 1.11).

Η ουσιαστική διαφορά μεταξύ των δύο ειδών αντιδραστήρων βρίσκεται στο γεγονός ότι ενώ στις multimode κοιλότητες μπορούν τα ακτινοβοληθούν ταυτόχρονα πολλά δοχεία αντίδρασης σε multi-vessel rotors (παράλληλη σύνθεση), στα monomode συστήματα μπορεί να ακτινοβοληθεί μόνο ένα δοχείο αντίδρασης τη φορά.

Ένα γενικό πρόβλημα που συναντάται στα multimode όργανα, είναι η χαμηλή τους απόδοση σε μικρής κλίμακας αντιδράσεις (<3 mL). Αν η παραγόμενη ισχύς μικροκυμάτων είναι υψηλή (1000-1400 W), η πυκνότητα ισχύος του πεδίου είναι αρκετά χαμηλή, με αποτέλεσμα η θέρμανση των μικρών επιμέρους δειγμάτων να επιτυγχάνεται δύσκολα και αυτό συνιστά ένα σημαντικό μειονέκτημα ειδικά για την



έρευνα. Συνήθως, στις περιπτώσεις των μικρών δειγμάτων, χρησιμοποιούνται single-mode όργανα τα οποία μπορούν να επεξεργαστούν ποσότητες που κυμαίνονται από 0.2mL έως και περίπου 50mL σε κλειστά δοχεία (250 °C, 20 bar), καθώς και ποσότητες του ύψους των 150 mL υπό συνθήκες reflux και σε ανοιχτό δοχείο. Για ποσότητες έως και μερικών λίτρων προτιμούνται τα multi-mode όργανα με κλειστά είτε ανοιχτά δοχεία αντίδρασης.<sup>16</sup>



Εικόνα 1.11. (a) Multimode και (b) single-mode κοιλότητες.

### 1.4.3.1 ΔΟΧΕΙΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

Στη σύνθεση με μικροκύματα, χρησιμοποιούνται δοχεία αντίδρασης κατασκευασμένα από κατάλληλο διαπερατό στη μικροκυματική ακτινοβολία υλικό.

Μπορούν να ακολουθηθούν δύο τρόποι σύνθεσης σε σχέση με τα δοχεία που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη της αντίδρασης και ειδικότερα, να πραγματοποιηθούν αντιδράσεις σε κλειστά δοχεία και αντιδράσεις σε ανοιχτά δοχεία και υπό ατμοσφαιρική πίεση.<sup>17</sup>

- ΚΛΕΙΣΤΑ ΔΟΧΕΙΑ

Αυτού του είδους τα δοχεία μένουν σφραγισμένα καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας της ακτινοβόλησης. Επίσης, επιτρέπουν τη χρήση υψηλών πιέσεων και θερμοκρασιών και για λόγους ασφαλείας, είναι εξοπλισμένα με έναν ή

περισσότερους μηχανισμούς με τους οποίους η ταχεία ή υπερβολική αύξηση της πίεση θα μπορεί να αποφευχθεί χωρίς οποιοδήποτε καταστροφικό αποτέλεσμα.

Τέτοιοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν δίσκους ασφαλείας από αδρανείς μεμβράνες τεφλόν ή μεταλλικούς δίσκους. Η χρήση τους, είναι σημαντική καθώς επιτρέπουν την εκτεταμένη ασφαλή χρήση του δοχείου το οποίο δέχεται μηχανικές και θερμικές καταπονήσεις.<sup>17</sup>

- ΑΝΟΙΧΤΑ ΔΟΧΕΙΑ

Τα ανοιχτά δοχεία χρησιμοποιούνται για αντιδράσεις που πραγματοποιούνται σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη από το σημείο βρασμού των αντιδραστηρίων σε ατμοσφαιρική πίεση. Κατά την ακτινοβόληση με μικροκύματα σε ατμοσφαιρική πίεση, οι διαλύτες δε μπορούν να ξεπεράσουν το σημείο βρασμού τους, έτσι προκειμένου να επιτευχθούν υψηλοί ρυθμοί αντίδρασης, σε αντιδράσεις με ανοιχτά δοχεία, χρησιμοποιούνται διαλύτες με υψηλά σημεία βρασμού.<sup>17</sup>

#### **1.4.4 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ**

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου ακτινοβόλησης ενός δείγματος με μικροκύματα, απαραίτητη είναι η ρύθμιση και ο έλεγχος κάποιων βασικών για την αντίδραση παραμέτρων, μια δυνατότητα που παρέχεται μέσω του χειρισμού του οργάνου.

Τέτοιες βασικές παράμετροι είναι οι εξής<sup>9</sup>:

- Ισχύς/ Χρόνος
- Πίεση
- Θερμοκρασία

## Ισχύς/ Χρόνος

Η ισχύς και ο χρόνος, αποτελούν δύο από τις απλούστερες και προφανείς παραμέτρους που πρέπει πρώτα να ελεγχθούν. Ο καθορισμός αυτών των παραμέτρων για μια αντίδραση, θα προκύψει από τον ερευνητή έπειτα από δοκιμή και σφάλμα.<sup>9</sup>

## Πίεση

Η πίεση είναι μια από τις δύο άμεσα προδιοριζόμενες φυσικές παραμέτρους στο σύστημα μικροκυμάτων. Οι αισθητήρες πίεσης είναι σχετικά φθινοί 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.<sup>9</sup>

## 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:<sup>9</sup>

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

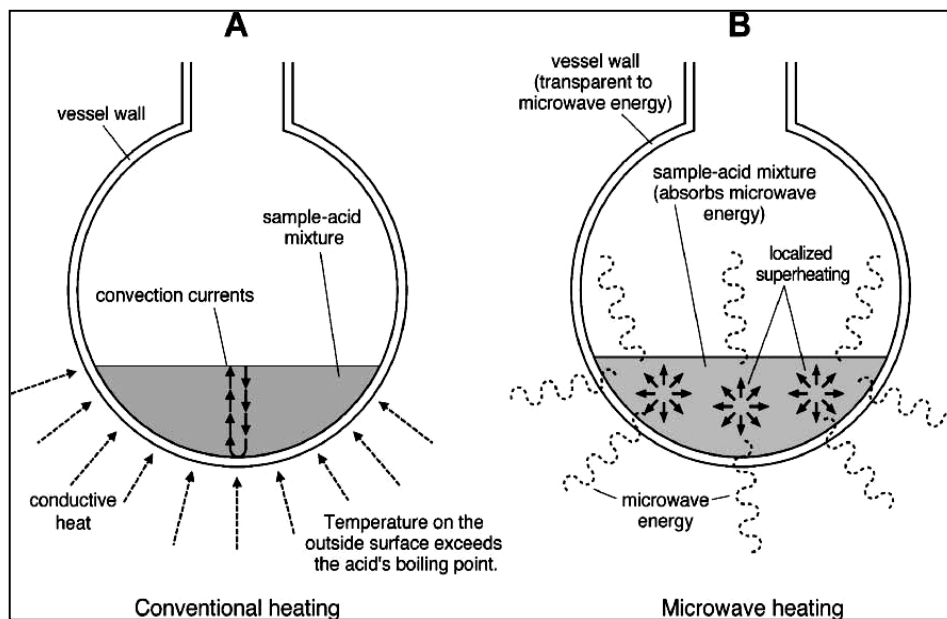
## 1.5 ΓΙΑΤΙ ΘΕΡΜΑΝΣΗ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ;

Παραδοσιακά, η οργανική σύνθεση πραγματοποιείται με θέρμανση από μια εξωτερική πηγή θερμότητας (π.χ. λύχνος Bunsen, Θερμαντικός μανδύας, ελαιόλουτρο, Heat-block). Αυτή είναι μια σχετικά αργή και μη αποτελεσματική μέθοδος για τη μεταφορά ενέργειας στο σύστημα (Εικόνα 1.12), δεδομένου ότι η μεταφορά θερμότητας, εξαρτάται από τη θερμική αγωγιμότητα των διαφόρων υλικών που πρέπει να διεισδύσει, και ως αποτέλεσμα η θερμοκρασία του δοχείου αντίδρασης είναι υψηλότερη από εκείνη του μίγματος της αντίδρασης. Αντίθετα, η ακτινοβολία μικροκυμάτων οδηγεί σε αποτελεσματική εσωτερική θέρμανση με άμεση αλληλεπίδραση της ενέργειας των μικροκυμάτων με τα μόρια (διαλύτες, αντιδραστήρια, καταλύτες) του μίγματος της αντίδρασης (Εικόνα 1.13, 1.14).<sup>9</sup>

Δεδομένου ότι τα δοχεία αντίδρασης είναι συνήθως κατασκευασμένα από υλικά (σχεδόν) διαπερατά στην ακτινοβολία των μικροκυμάτων, όπως βοριοπυριτικό γυαλί, χαλαζία, ή τεφλόν, η ενέργεια μεταφέρεται κατευθείαν στα μόρια του δείγματος οδηγώντας σε ταχύτατη μεταφορά ενέργειας.<sup>8</sup> Το αποτέλεσμα είναι μια στιγμιαία τοπική υπερθέρμανση σε οτιδήποτε ανταποκριθεί είτε στην **διηλεκτρική πόλωση** είτε στην **ιοντική αγωγιμότητα**, των δύο θεμελιωδών μηχανισμών για τη μεταφορά ενέργειας από τα μικροκύματα στην προς θέρμανση ουσία.<sup>9</sup> Η πολύ αποτελεσματική εσωτερική μεταφορά ενέργειας, συντελεί στην ελαχιστοποίηση των φαινομένων μεταφοράς θερμότητας στα τοιχώματα του δοχείου αντίδρασης (κρύα τοιχώματα επιφανειών) τα οποία μπορεί να οδηγήσουν στην παρατήρηση των λεγόμενων «ειδικών μικροκυματικών φαινομένων» όπως για παράδειγμα, την ελάττωση του ποσοστού απενεργοποίησης του καταλύτη, προκειμένου για αντιδράσεις που απαιτούν την παρουσία καταλύτη.<sup>8</sup>

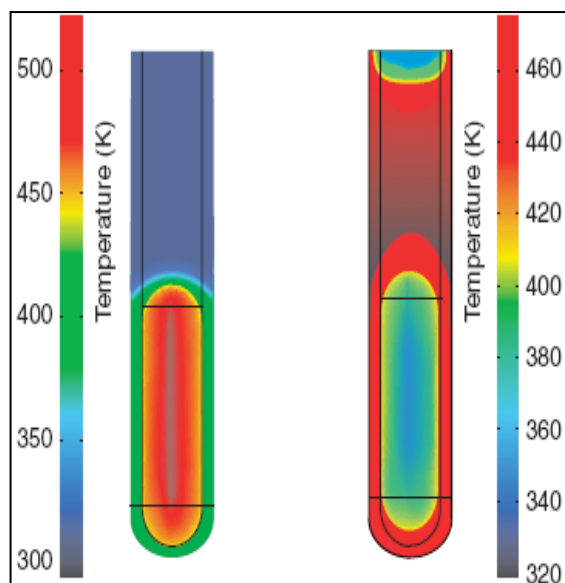


**Εικόνα 1.12.** Διαφορές στο προφίλ θερμοκρασίας-χρόνου για μια αντίδραση όπου γίνεται θέρμανση συμβατικά και με μικροκύματα. Ιδιαίτερα αξιοσημείωτο είναι πως με τη μέθοδο με τα μικροκύματα, επιτυγχάνονται πολύ υψηλότεροι ρυθμοί θέρμανσης και ψύξης και η θέρμανση επιτυγχάνεται σε πολύ μικρότερο χρόνο.<sup>6</sup>



**Εικόνα. 1.13.** Σχηματική απεικόνιση θέρμανσης με: (A) συμβατικό τρόπο και (B) μικροκυματική ακτινοβολία.<sup>9</sup>

**Εικόνα 1.14.** Ανεστραμένη κλίμακα θερμοκρασιακών διαφορών στη θέρμανση με μικροκύματα, σε σχέση με τη θέρμανση με ελαιόλουτρο: Διαφορά στο προφίλ της θερμοκρασίας (πεπερασμένων στοιχείων μοντελοποίησης) έπειτα από 1 λεπτό θέρμανσης υπο την ακτινοβολία μικροκυμάτων (αριστερά) και την παραμονή σε ελαιόλουτρο (δεξιά). Η ακτινοβολία των μικροκυμάτων, αυξάνει τη θερμοκρασία σε ολόκληρο τον όγκο ταυτόχρονα, ενώ στον ελαιοθερμαινόμενο σωλήνα, θερμαίνονται πρώτα τα τοίχωμα του σωλήνα και έπειτα το μείγμα αντίδρασης μέσω αγωγής θερμότητας.<sup>18</sup>



Η χρήση της μικροκυματικής ακτινοβολίας επίσης, έχει βρει πολλές σημαντικές εφαρμογές και αποτελεί λύση στο πρόβλημα αντιδράσεων που δίνουν το επιθυμητό προϊόν με συμβατικές μεθόδους θέρμανσης, ή αντιδράσεις που με τις συμβατικές μεθόδους απαιτούν πολύ χρόνο και δίνουν προϊόν σε μικρές αποδόσεις.

Επομένως, τα μικροκύματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε:<sup>12</sup>

- Αντιδράσεις που απαιτούν έντονες συνθήκες, υψηλούς χρόνους αντίδρασης και/ή υψηλές θερμοκρασίες, διότι οι χρόνοι αντίδρασης μειώνονται σε πολύ μεγάλο βαθμό
- Αντιδράσεις στις οποίες κάποιο αντιδρόν ή κάποιο προϊόν είναι ευαίσθητο σε υψηλές θερμοκρασίες, καθώς ο χρόνος θέρμανσης μειώνεται και έτσι η αποσύνθεση αποφεύγεται
- Αντιδράσεις που συνοδεύονται από την απώλεια ενός πτητικού πολικού μορίου.
- Αντιδράσεις σε στερεό υπόστρωμα, οξειδωτικά, όξινους καταλύτες κ.α.

Συνοπτικά, η θέρμανση με χρήση μικροκυμάτων πλεονεκτεί έναντι της συμβατικής θέρμανσης στα εξής σημεία:<sup>4</sup>

- Ομοιόμορφη θέρμανση σε όλο το υλικό
- Ταχύτατη διαδικασία
- Υψηλή ικανότητα θέρμανσης
- Μείωση των ανεπιθύμητων παράπλευρων αντιδράσεων
- Καθαρότητα στο τελικό προϊόν
- Βελτιωμένη αναπαραγωγισιμότητα
- Μειωμένες απώλειες θερμότητας μεταξύ συστήματος-περιβάλλοντος
- Μειωμένες θερμοκρασιακές απώλειες στο δοχείο αντίδρασης
- Χαμηλό κόστος λειτουργίας

## 1.6 ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ

Από τα πρώτα κιόλας πειράματα οργανικής συνθεσης όπου εφαρμόστηκε θέρμανση με μικροκύματα, ο παρατηρούμενος ρυθμός επιτάχυνσης, ή το γεγονός ότι το προϊόν της αντίδρασης ήταν διαφορετικό από το προϊόν ενός αντίστοιχου πείραματος, στο οποίο εφαρμόστηκε συμβατικός τρόπος θέρμανσης στην ίδια θερμοκρασία, οδήγησαν στην υποψία της ύπαρξης φαινομένων, γνωστών ως “ειδικών” ή “μη θερμικών” (“specific” ή “nonthermal”)<sup>15</sup>. Επίσης, με την διεξαγωγή νέων πειραμάτων και παρατηρήσεων, ερευνητές αναφέρθηκαν και στην ύπαρξη φαινομένων για τα οποία δεν ευθύνονται ούτε τα θερμικά/κινητικά φαινόμενα, ούτε τα “ειδικά μικροκυματικά φαινόμενα”. Τα φαινόμενα αυτά είναι γνωστά ως “μη θερμικά” ή “αθερμικά” μικροκυματικά φαινόμενα.

Σήμερα, οι περισσότεροι επιστήμονες συμφωνούν ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αιτία για τους παρατηρούμενους ρυθμούς επιτάχυνσης είναι τα θερμικά/κινητικά φαινόμενα, δηλαδή είναι συνέπεια της υψηλής θερμοκρασίας που μπορεί να επιτευχθεί πολύ γρήγορα όταν ακτινοβολούνται πολικά υλικά σε ένα πεδίο μικροκυμάτων (1.6.1).<sup>15</sup>

Ωστόσο, εκτός από αυτά τα θερμικά/κινητικά φαινόμενα, πρέπει να ληφθούν υπόψη και τα “ειδικά μικροκυματικά φαινόμενα” που προκαλούνται από τους ιδιαίτερους μηχανισμούς διηλεκτρικής θέρμανσης που προκαλούν τα μικροκύματα.

Ως χαρακτηριστικά παραδείγματα των “ειδικών μικροκυματικών φαινομένων” μπορούν να αναφερθούν τα εξής:<sup>8</sup>

- Υπερθέρμανση διαλυτών σε ατμοσφαιρική πίεση.
- Η επιλεκτική θέρμανση, για παράδειγμα σε περιπτώσεις ετερογενών καταλυτών που απορροφούν ισχυρά την μικροκυματική ακτινοβολία ή αντιδραστηρίων σε λιγότερο πολικό μέσο.
- Ο σχηματισμός “μοριακών ακτινοβολητών” μέσω της απευθείας σύζευξης της μικροκυματικής ενέργειας σε ορισμένα αντιδραστήρια σε ομογενή διαλύματα (μικροσκοπικά θερμά σημεία)
- Η εξάλειψη των φαινομένων τοιχωμάτων που προκαλούνται από τις ανεστραμένες θερμοκρασιακές διαφορές. (Εικόνα 1.14)

Απ’ την άλλη, υπάρχουν και τα “μη θερμικά” ή “αθερμικά” φαινόμενα, τα οποία αποτελούν θέμα έντονων διαφωνιών και αμφισβήτησης, και είναι σαφές πως χρειάζεται εκτενής έρευνα για την πλήρη κατανόηση τους.<sup>8</sup> Ουσιαστικά προκύπτουν από την άμεση αλληλεπίδραση του ηλεκτρικού πεδίου με συγκεκριμένα μόρια του μέσου αντίδρασης (1.6.3).

Ουσιαστικά, μπορεί κανείς να αναφέρει τρεις διαφορετικές πιθανότητες για την οργάνωση αυξανόμενων ρυθμών που παρατηρήθηκαν σε μία χημική αντίδραση με μικροκύματα:

- Θερμικά φαινόμενα (Κινητική)
- Ειδικά μικροκυματικά φαινόμενα
- Μη θερμικά (αθερμικά) μικροκυματικά φαινόμενα



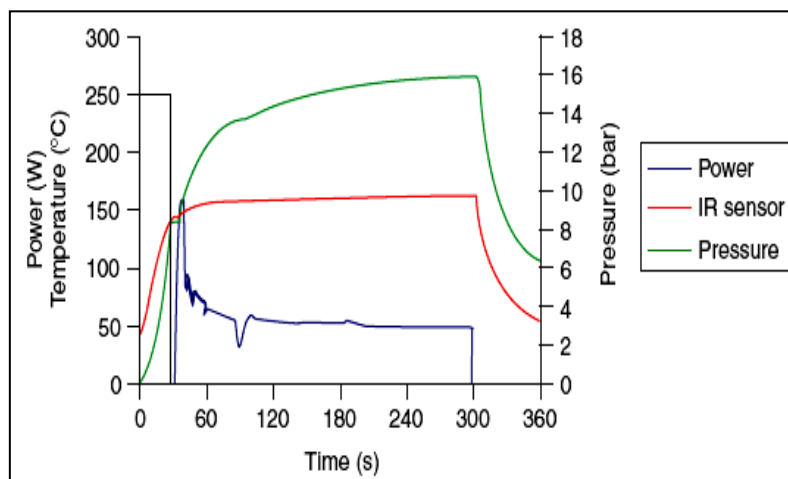
Φυσικά, μπορεί τα παρατηρούμενα φαινόμενα να είναι αποτέλεσμα δύο και των τριών φαινομένων ταυτόχρονα και αυτό είναι που κάνει τη μελέτη των μικροκυματικών φαινομένων αρκετά περίπλοκη.<sup>8</sup>

### **1.6.1 ΘΕΡΜΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ (ΚΙΝΗΤΙΚΗ)**

Με βάση τη σχετική βιβλιογραφική ανασκόπηση, πολλοί επιστήμονες συμφωνούν πως στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ο λόγος για τους παρατηρούμενους ρυθμούς επιτάχυνσης, είναι θέμα θερμικών/κινητικών φαινομένων δηλαδή αποτέλεσμα των υψηλών θερμοκρασιών που επιτυγχάνονται κατά την ακτινοβολήση με τα μικροκύματα.

Στην Εικόνα 1.15, παρουσιάζεται ένας διαλύτης με τον οποίο επιτυγχάνεται αποτελεσματική απορρόφηση και συνεπώς ταχεία θέρμανση, η μεθανόλη ( $\tan\delta=0.659$ ), η οποία μπορεί να υπερθερμανθεί γρήγορα σε υψηλές θερμοκρασίες. Υπερθέρμανση της μεθανόλης, επιτυγχάνεται σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 100°C πάνω από το σημείο βρασμού της, όταν ακτινοβοληθεί με μικροκύματα σε σφραγισμένο δοχείο. Η ταχεία αύξηση της θερμοκρασίας μπορεί να είναι ακόμα πιο έντονη στα ιοντικά υγρά, στα οποία η θερμοκρασία μπορεί να φτάσει τους 200°C μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα.<sup>15</sup>

Είναι κατανοητό, πως τέτοια θερμοκρασιακά προφίλ, είναι πολύ δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να αναπαραχθούν με την παραδοσιακή μέθοδο θέρμανσης και ως εκ τούτου, οι συγκρίσεις με τις συμβατικά θερμαινόμενες αντιδράσεις, είναι εγγενώς προβληματικές.



**Εικόνα 1.15.** Θερμοκρασία (T), πίεση (p), και ισχύς (P) για δείγμα μεθανόλης (3 mL) σε σφραγισμένο σωλήνα αντίδρασης υπο θέρμανση με ακτινοβολία μικροκυμάτων (single-mode heating, 250Watt, 0–30sec). Η υψηλότερη πίεση στο σωλήνα αντίδρασης ήταν περίπου 16bar. Εφόσον η αρχικά ρυθμιζόμενη θερμοκρασία (160°C) επιτευχθεί, η ισχύς ρυθμίζεται χαμηλότερα από τα 50Watt.<sup>8,15</sup>

Έχουν παρατηρηθεί πολύ σημαντικές βελτιώσεις στους ρυθμούς μεταξύ αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή ακολουθώντας τη θέρμανση με ελαιόλουτρο (θέρμανση με ψύξη κατ'αντιρροή, Reflux) και αντιδράσεων σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες που επιτυγχάνονται με ακτινοβολία με μικροκύματα. Όπως έχει επισημανθεί από τους Baghurst και Mings, με βάση απλώς την εφαρμογή του νόμου του Arrhenius [ $k = A \exp(-E_a/RT)$ ], μία αντίδραση που απαιτεί 68 ημέρες για να φθάσει σε απόδοση 90% στους 27°C, θα δώσει τον ίδιο βαθμό μετατροπής σε 1,61 δευτερόλεπτα σε θερμοκρασία 227°C (Πίνακας 1.3).

T(°C)	k = Aexp (-E <sub>a</sub> / RT)	
	K(s <sup>-1</sup> )	T(90% conversion)
27	1.55 × 10 <sup>-7</sup>	68 days
77	4.76 × 10 <sup>-5</sup>	13.4 h
127	3.49 × 10 <sup>-3</sup>	11.4 min
177	9.86 × 10 <sup>-2</sup>	23.4 s
227	1.43	1.61 s

**Πίνακας 1.3.** Θερμοκρασιακή σχέση με το χρόνο για μία τυπική αντίδραση πρώτης τάξης.

$$A = 4 \cdot 10^{10} \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}, E_a = 100 \text{ kJ mol}^{-1}.$$

## 1.6.2 ΕΙΔΙΚΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ

Εκτός απο αυτά τα θερμικά /κινητικά φαινόμενα, πρέπει να ληφθούν υπόψη και τα “ειδικά μικροκυματικά φαινόμενα” που προκαλούνται απο την ύπαρξη μηχανισμών διηλεκτρικής θέρμανσης. Αυτά τα φαινόμενα, ορίζονται ως επιταχύνσεις που δεν μπορούν να επιτευχθούν ή να αναπαραχθούν με συμβατικούς τρόπους θέρμανσης, αλλά στην ουσία συνεχίζουν να αποτελούν θερμικά φαινόμενα. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν, για παράδειγμα, τα φαινόμενα υπερθέρμανσης των διαλυτών σε ατμοσφαιρική πίεση.<sup>8</sup> Το θέμα του σημείου βρασμού του υγρού που υπόκειται στη μικροκυματική ακτινοβολία είναι ένα απο τα πιο βασικά προβλήματα που αντιμετωπίζεται στη θέρμανση με μικροκύματα.

Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αποδείξει πως η ενθαλπία εξάτμισης είναι η ίδια στη θέρμανση με μικροκύματα και στους συμβατικούς τρόπους θέρμανσης. Οι έρευνες αυτές απέδειξαν επίσης, πως ο ρυθμός εξάτμισης όπως και η θερμοκρασία των ατμών και του υγρού στις διεπιφάνειες, εξαρτώνται ισχυρά απο τις συνθήκες του πειράματος. Έχει επίσης παρατηρηθεί πως η θερμοκρασία υπερθέρμανσης πολλών διαλυτών φτάνει εως και 40°C πάνω από το γνωστό σημείο βρασμού τους (Πίνακας 1.2).<sup>11</sup>

Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως μπορεί να εξαλειφθεί το φαινόμενο της υπερθέρμανσης με την προσθήκη πυρήνων βρασμού ή με ανάδευση σε αντιδράσεις που πραγματοποιούνται σε ανοιχτά δοχεία.

Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές ορισμένα φαινόμενα δεν προκύπτουν απο την ταχεία θέρμανση αλλά από το μικροκυματικό πεδίο. Οι πιθανές ερμηνείες ύπαρξης αυτών των φαινομένων είναι:<sup>12</sup>

- Η παρουσία θερμών σημείων, δηλαδή συγκεκριμένων ζωνών μέσα στο δείγμα όπου η θερμοκρασία είναι πολύ υψηλότερη από τη μακροσκοπική θερμοκρασία.
- Η αύξηση του συντελεστή διάχυσης εντός των στερεών.

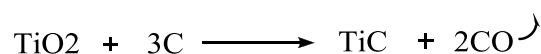
- Οι αλλαγές στο μηχανισμό της αντίδρασης, σε σχέση με τον συμβατικό τρόπο θέρμανσης, που προέρχονται από το ρυθμό θέρμανσης που προκαλείται από τα μικροκύματα.
- Οι μεταβολές σε ανταγωνιστικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν πολικές μεταβατικές καταστάσεις.
- Το φαινόμενο της επιλεκτικής θέρμανσης σε υψηλής απορρόφησης μικροκυματική ακτινοβολία, ετερογενείς καταλύτες ή αντιδραστήρια σε λιγότερο πολικό μέσο αντίδρασης. Γενικά επιλεκτική θέρμανση έχουμε όταν σε ένα δείγμα με περισσότερα από ένα συστατικά, μόνο το συστατικό που αλληλεπιδρά με τα μικροκύματα θερμαίνεται επιλεκτικά. Τα υπόλοιπα που δεν απορροφούν την μικροκυματική ακτινοβολία δεν θερμαίνονται άμεσα, αλλά μέσω των φαινομένων μεταφοράς θερμότητας από τα θερμά συστατικά.<sup>20</sup>

Τα φαινόμενα αυτά, μπορούν επίσης να ερμηνευθούν σύμφωνα με τον L.Perreux<sup>10</sup> από την εξέταση του νόμου του Arrhenius και προκύπτουν από τροποποιήσεις του προεκθετικού παράγοντα ή της ενέργειας ενεργοποίησης στην εξίσωσης:

$$k = A \exp(-E_a / RT) \text{ ή } k = A \exp(-\Delta G / RT).^{11}$$

### 1.6.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥ ΠΡΟΕΚΘΕΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ A

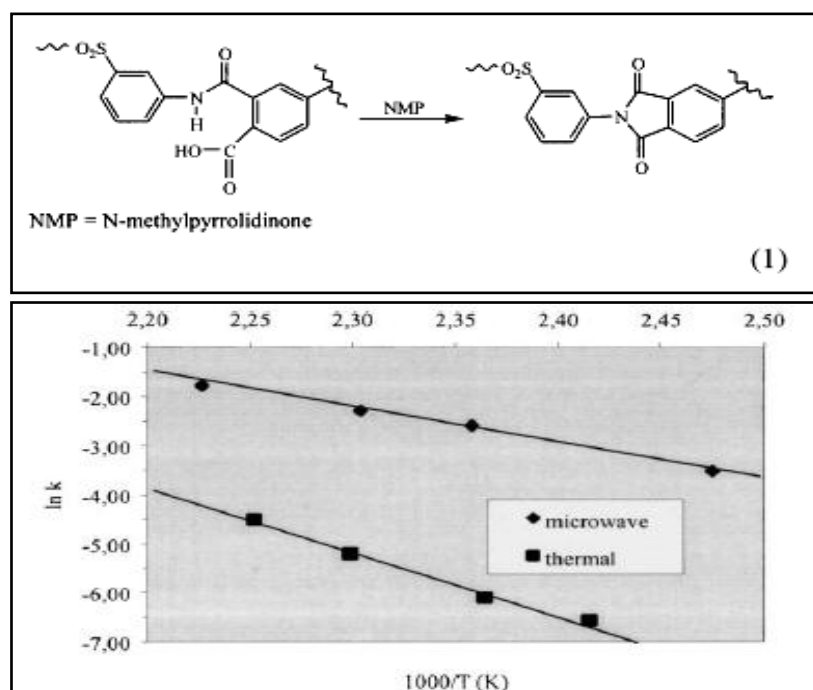
Αρχικά εξετάζεται η αύξηση της τιμής του προεκθετικού παράγοντα ή παράγοντα συχνότητας A. Η αποτελεσματική σύγκρουση, μπορεί πράγματι να επηρεαστεί από τον αμοιβαίο προσανατολισμό των πολικών μορίων της αντίδρασης. Εφόσον αυτός ο παράγοντας εξαρτάται από τη συχνότητα ταλάντωσης των ατόμων στην επιφάνεια της αντίδρασης, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι ενδέχεται να επηρεασθεί από το πεδίο των μικροκυμάτων μπορεί να τον επηρεάσει. Οι Binner et al<sup>21</sup> ερμήνευσαν τους αυξανόμενους ρυθμούς αντίδρασης κατά τη σύνθεση με μικροκύματα του καρβιδίου του τιτανίου:



Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι γρήγοροι ρυθμοί διάχυσης οφείλονταν στην αύξηση του παράγοντα A και όχι στην μεταβολή της ενέργειας ενεργοποίησης.

### 1.6.2.2 ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

Στη συνέχεια εξετάζεται η μείωση της ενέργειας ενεργοποίησης  $\Delta G$  [ $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ]. Μπορεί να προβλεφθεί πως το μέγεθος του όρου « $-T\Delta S$ » θα αυξηθεί σε μια αντίδραση που θερμαίνεται με τη μικροκυματική ακτινοβολία, καθώς αυτή είναι περισσότερο 'οργανωμένη' σε σχέση με την κλασική θέρμανση ως αποτέλεσμα της πόλωσης των διπόλων. Οι Lewis et al.<sup>22</sup> υποστήριξαν το συμπέρασμα αυτό, μετρώντας τους ρυθμούς των σταθερών σε σχέση με τη θερμοκρασία μελετώντας την αντίδραση σχηματισμού ιμιδίου από πολυαμικό οξύ. (εξίσωση 1, Εικόνα 1.16, πίνακας 1.4)



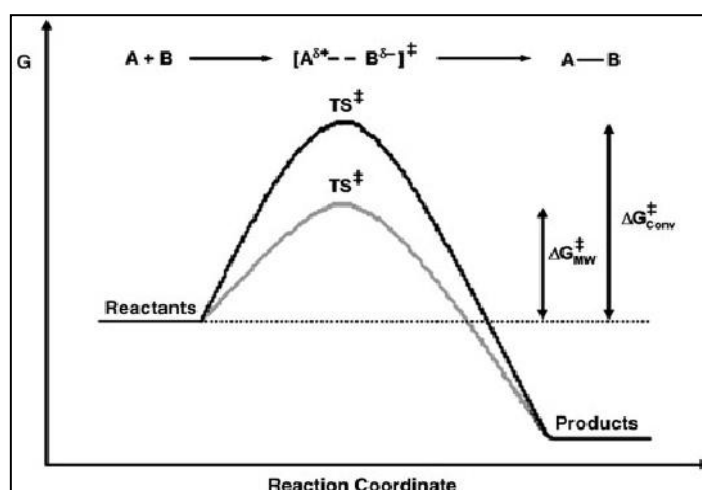
Εικόνα 1.16. Πρώτης τάξης κινητική για την αντίδραση ιμιδοποίησης (♦ MW και ■ θερμικά).

**Πίνακας 1.4:** Αποτελέσματα απο την Arrhenius ( $k = A \exp(-\Delta G / RT)$ ) απο Εικόνα 1.16.

Activation mode	$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	log A
MW	$57 \pm 5$	$13 \pm 1$
$\Delta$	$105 \pm 14$	$24 \pm 4$

### 1.6.3 ΜΗ ΘΕΡΜΙΚΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ

Τα φαινόμενα αυτά σε γενικές γραμμές, μπορούν να χαρακτηριστούν ως επιταχύνσεις των αντιδράσεων, οι οποίες όμως δεν μπορούν να ερμηνευθούν απο καθαρά θερμικά/κινητικά ή “ειδικά μικροκυματικά φαινόμενα”. Ουσιαστικά προκύπτουν από την άμεση αλληλεπίδραση του ηλεκτρικού πεδίου με συγκεκριμένα μόρια του μέσου αντίδρασης. Υποστηρίζεται ότι η παρουσία ενός ηλεκτρικού πεδίου οδηγεί σε προσανατολισμό των διπολικών μορίων και ως εκ τούτου, σε αλλαγές του παράγοντα A ή της ενέργειας ενεργοποίησης στην εξίσωση Arrhenius. Παρόμοια δράση μπορεί να παρατηρηθεί σε πολικούς μηχανισμούς αντίδρασης, όπου η πολικότητα είναι αυξανόμενη από τη θεμελιώδη στη μεταβατική κατάσταση με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας με τη μείωση της ενέργειας ενεργοποίησης.<sup>8</sup> (Εικόνα 1.17)



**Εικόνα 1.17.** Προτεινόμενη ελάττωση της ενέργειας στη μεταβατική κατάσταση μέσω σταθεροποίησης από το μικροκυματικό πεδίο.

## **1.7 ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΑ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ ΣΕ ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΤΡΟΠΕΣ**

Παλαιότερα, η θέρμανση με μικροκύματα συχνά αντιμετωπιζόταν ως εναλλακτική διαδικασία που ακολουθείτο όταν συγκεκριμένες αντιδράσεις αποτύγχαναν υπό άλλες συνθήκες ή απαιτούσαν υψηλές θερμοκρασίες ή και χρόνους αντίδρασης. Πλέον έγινε αντιληπτό πως πολλοί τύποι χημικών μετατροπών που χρειάζονται θέρμανση για να διεξαχθούν, μπορούν να λάβουν χώρα με θέρμανση με μικροκύματα. Η τεχνολογία των μικροκυμάτων, έχει επίσης εφαρμοστεί σε ποικίλους μετασχηματισμούς, απο την παραδοσιακή 'σύνθεση σε υγρή φάση' («solution-phase synthesis») στη 'σύνθεση σε στερεά φάση' («solid-phase synthesis») και σε αντιδράσεις χωρίς διαλύτη.

### **1.7.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΛΑ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΜΕΤΑΠΤΩΣΕΩΣ**

Οι αντιδράσεις που καταλύονται από μέταλλα των στοιχείων μεταπτώσεως είναι σημαντικές αντιδράσεις για το σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα (C-C) και άνθρακα-ετεροατόμου (C-X) στην οργανική χημεία. Αυτές οι αντιδράσεις, συνήθως χρειάζονται ώρες ή και μέρες με την παραδοσιακή διαδικασία θέρμανσης (reflux) και συχνά απαιτούν την τήρηση αδρανών συνθηκών.

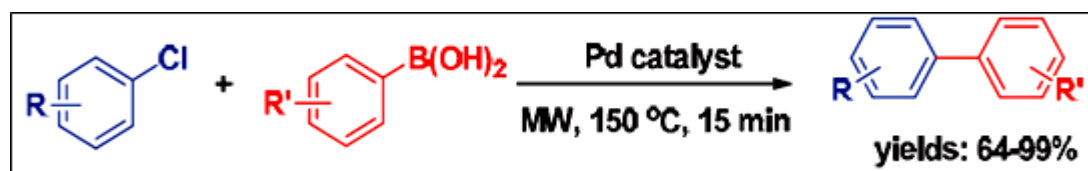
Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί πως μέσω της θέρμανσης με μικροκύματα, οι μετασχηματισμοί αυτοί μπορούν να επιταχυνθούν σε μεγάλο βαθμό και μάλιστα στις περισσότερες των περιπτώσεων, δίχως την απαίτηση αδρανών συνθηκών. Επιπλέον, η ανεστραμένη κλίμακα θερμοκρασιακών διαφορών σε συνθήκες μικροκυμάτων, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξανόμενο χρόνο ζωής των καταλυτών λόγω της εξάλειψης των φαινομένων τοιχωμάτων (wall effects).<sup>8</sup>

### 1.7.1.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SUZUKI

Οι αντιδράσεις Suzuki, διασταυρούμενες αντιδράσεις σύζευξης (cross-coupling reactions) άρυλ- ή βινυλ-βορονικού οξέος με άρυλ- ή βινυλ-αλογονίδιο που καταλύεται από σύμπλοκα παλλαδίου, είναι αντιδράσεις με πολλαπλές εφαρμογές, για το σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα και συγκεκριμένα για το σχηματισμό διαρυλίων. Σύμφωνα με τις τελευταίες εξελίξεις, έχουν επεκταθεί πολύ οι εφαρμογές των αντιδράσεων αυτών σε εργαστηριακό και βιομηχανικό επίπεδο, με επιστέγασμα την απονομή του βραβείου Nobel Χημείας 2010 στους Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi και Akira Suzuki για τη συνεισφορά των αντιδράσεων αυτών στην Οργανική Χημεία.

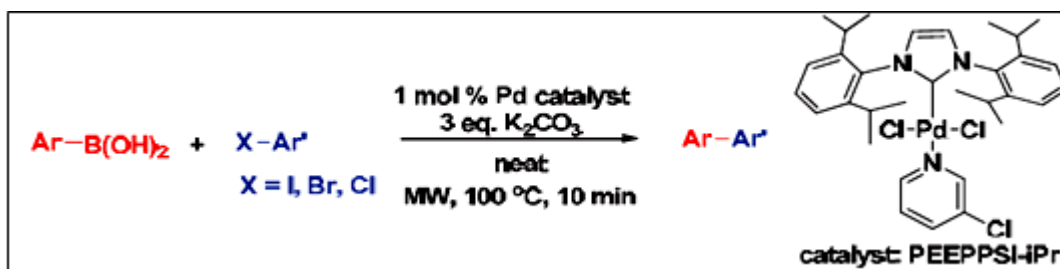
Οι αντιδράσεις αυτές, με εφαρμογή μικροκυμάτων, μπορούν πλέον να αναπαραχθούν με πολλούς διαφορετικούς τρόπους και έχουν ενσωματωθεί σε ποικιλία δύσκολων συνθέσεων. Η αντίδραση αρυλοχλωριδίων με βορονικά οξέα, έχει εφαρμοστεί σε υδατικό μέσο χρησιμοποιώντας καταλύτες παλλαδίου σταθερούς στον αέρα και την υγρασία (Σχήμα 1.1). Με αυτό τον τρόπο επετεύχθησαν πολύ καλές αποδόσεις στα προϊόντα καθώς και δραστική μείωση του χρόνου αντίδρασης (15min).<sup>23</sup>

Επιτυγχάνεται λοιπόν μέσω της ενεργοποίησης με μικροκύματα, μία αντίδραση Suzuki βορονικού οξέος με αρυλαλογονίδια, χωρίς διαλύτη και με παλλάδιο ως καταλύτη (Σχήμα 1.2). Μια μεγάλη ποικιλία βορονικών οξέων και βρώμο-, χλώρο- και ιωδο-αρύλια μπορούν να δώσουν ταχέως (σε 10min) τα αντίστοιχα διαρύλια ως προϊόντα.<sup>24</sup>



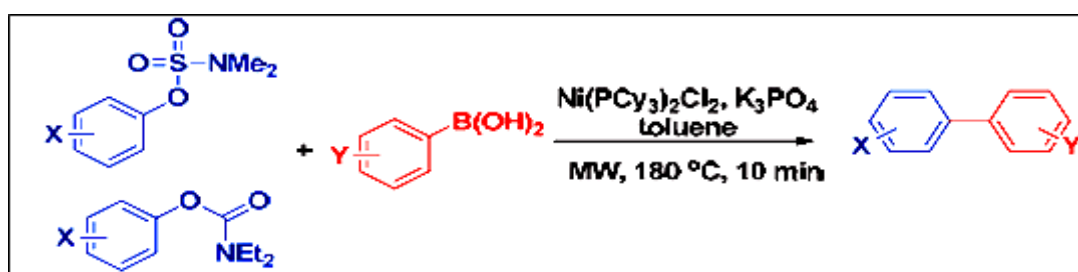
Σχήμα 1.1. Αντίδραση Suzuki αρυλοχλωριδίων με μικροκύματα.





**Σχήμα 1.2.** Αντίδραση Suzuki χωρίς διαλύτη.

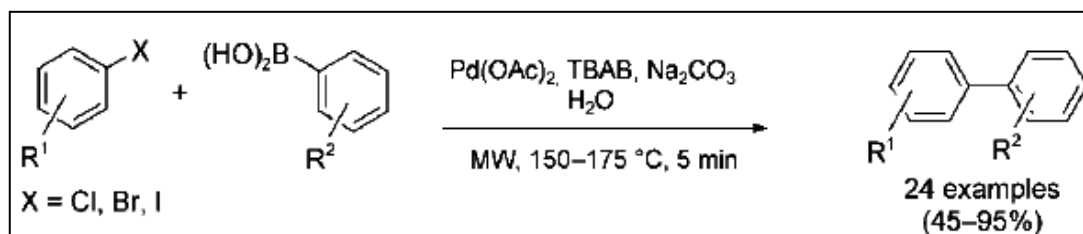
Μέσω της αντικατάστασης του, παραδοσιακά χρησιμοποιούμενου, παλλαδίου (Pd) με έναν φθηνότερο καταλύτη με βάση το νικέλιο, μπορεί να μειωθεί αισθητά το κόστος των αντιδράσεων σύζευξης αυτού του τύπου, ειδικά όταν πραγματοποιούνται σε μεγάλη κλίμακα. Οι Karpe et al. ανέφεραν μια ταχεία (10min) και υψηλής αποτελεσματικότητας αντίδραση Suzuki με μικροκύματα και καταλύτη νικέλιο, μεταξύ αρυλο- καρβαμίδιων ή σουλφαμίδιων με βορονικό οξύ (Σχήμα 2.3). Επίσης, οι συνθήκες μικροκυμάτων δίνουν εξαιρετικά καλά αποτελέσματα με αρυλοχλωρίδια ως ηλεκτρονιόφιλα και η αντίδραση αυτή έχει πραγματοποιηθεί σε κλίμακα 700 mL σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων multimode.<sup>25</sup>



**Σχήμα 1.3.** Αντίδραση Suzuki με μικροκύματα και καταλύτη νικέλιο.

Μια αξιοσημείωτη εξέλιξη στη χημεία των αντιδράσεων Suzuki, είναι ότι επετεύχθησαν με χρήση μικροκυμάτων και με διαλύτη νερό. Το νερό αποτελεί πολύ καλή λύση καθώς είναι ένας διαλύτης φτηνός, άμεσα διαθέσιμος, μη τοξικός, μη έφλεκτος και με κατάλληλη τιμή tanδ (tanδ=0.123) για την εφαρμογή μικροκυμάτων.

Οι Leadbeater και Marco περιέγραψαν τη διεξαγωγή συζεύξεων Suzuki με πολύ υψηλές ταχύτητες, σε διαλύτη νερό και με καταλύτη οξικό παλλάδιο. (Σχήμα 1.4)



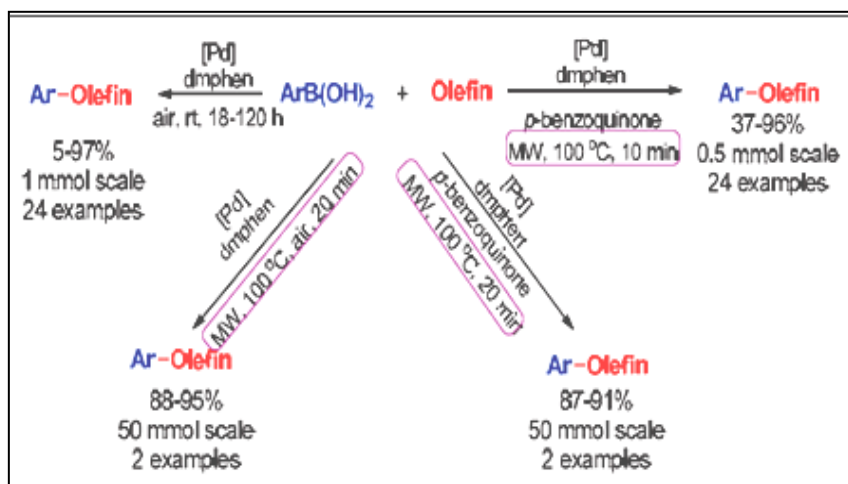
**Σχήμα 1.4.** Αντιδράσεις Suzuki με οξικό παλλάδιο χρησιμοποιώντας TBAB ως πρόσθετο.

Το κλειδί για την επιτυχία της μεθόδου αυτής ήταν η χρήση 1.0eq βρωμιούχου τετραβουτυλοαμμωνίου (TBAB) ως καταλύτη μεταφοράς φάσης. Ο ρόλος του αμμωνιακού άλατος ήταν να διευκολύνει τη διαλυτότητα των οργανικών υποστρωμάτων και να ενεργοποιήσει το βορονικό οξύ μέσω του σχηματισμού  $[R_4N]^+[ArB(OH)_3]^-$ .

### 1.7.1.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ HECK

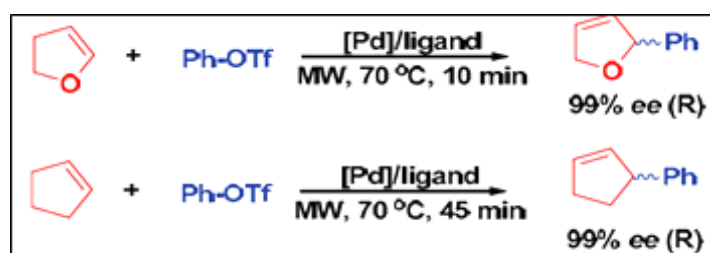
Οι αντιδράσεις Heck, βινυλική υποκατάσταση με καταλύτη το παλλάδιο, προκύπτουν μεταξύ αλκενίων και οργανικών αλογονιδίων. Λαμβάνουν χώρα συμβατικά αλλά και σε συνθήκες θέρμανσης με μικροκύματα.<sup>8</sup>

Η λέξη κλειδί στις αντιδράσεις αυτές είναι η τοποεκλεκτικότητα. Ο Larhed περιέγραψε μια τοποεκλεκτική αντίδραση Heck, χρησιμοποιώντας διάφορα αρυλοβορονικά οξέα με ηλεκτρονικά πλούσιες ή ηλεκτρονικά φτωχές ολεφίνες (Σχήμα 1.5). Τα μικροκύματα χρησιμοποιήθηκαν για να μειωθούν οι χρόνοι αντίδρασης από ώρες σε λεπτά σε πειράματα μικρής κλίμακας αλλά και κλίμακας των 50 mmol.<sup>26</sup>



**Σχήμα 1.5.** Οξειδοαναγωγική αντίδραση Heck σε θερμοκρασία δωματίου και θέρμανση με μικροκύματα.

Ένα ακόμα καίριο θέμα, στις αντιδράσεις Heck με μικροκύματα είναι η ασύμμετρη σύνθεση. Πρόσφατα, μια μεγάλη ποικιλία υποκαταστατών φωσφίτη-οξαζολίνης εφαρμόστηκε σε καταλυόμενη από παλλάδιο ασύμμετρη αντίδραση Heck σε συνθήκες συμβατικής θέρμανσης και θέρμανσης με μικροκύματα. (Σχήμα 1.6). Και στα δύο εναντιομερή προϊόντα, απομονώθηκαν με εξαιρετικές τοποεκλεκτικότητες (>99%) και εναντιοεκλεκτικότητες (>99% ee).<sup>27</sup>



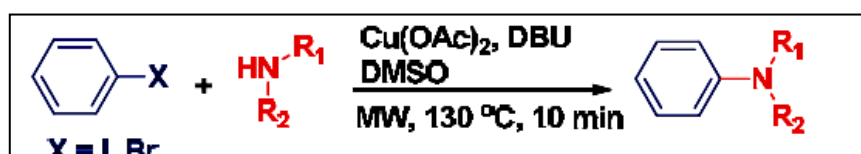
**Σχήμα 1.6.** Εναντιοεκλεκτικότητα σε αντιδράσεις Heck υπό μικροκυματική ακτινοβολία.

### 1.7.1.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ BUCHWALD-HARTWIG

Οι αντιδράσεις Buchwald–Hartwig, διασταυρούμενη σύζευξη αρυλο-αλογονιδίων ή ψευδο-αλογονιδίων με πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες, αποτελούν αποτελεσματική μέθοδο για τη σύνθεση αρυλαμινών.

Συμβατικά, αντιδράσεις αυτού του τύπου, απαιτούν υψηλές θερμοκρασίες και μεγάλους χρόνους αντίδρασης. Αντιθέτως, με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας οι χρόνοι αντίδρασης μειώνονται και οι αποδόσεις αυξάνονται.

Παρακάτω φαίνεται ένα πρακτικός και εύκολος τρόπος σύνθεσης αρυλαμινών (Σχήμα 1.7). Η αντίδραση λαμβάνει χώρα παρουσία  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  και DBU υπο ακτινοβολία με μικροκύματα. Οι αρωματικές και αλειφατικές αμίνες μπορούν να αντιδράσουν γρήγορα με ποικίλα υποκατεστημένα αρυλαλογονίδια, δίνοντας πολύ υψηλές αποδόσεις.<sup>28</sup>



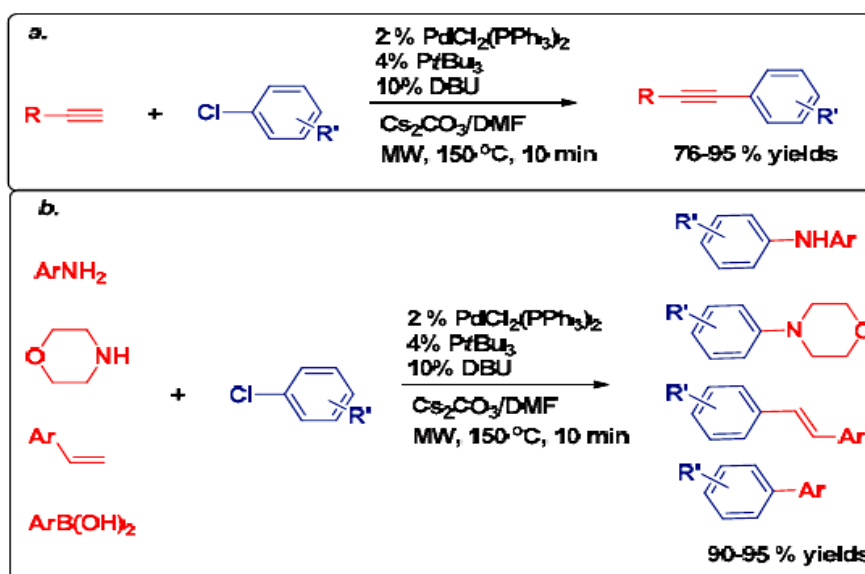
Σχήμα 1.7. Αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης αρυλο-αλογονιδίων με ποικίλα παράγωγα αζώτου.

### 1.7.1.4 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ SONOGASHIRA

Οι αντιδράσεις Sonogashira, σύζευξη αρυλο- ή βινυλο-αλογονιδίων με ακραία αλκίνια, αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα καταλυόμενου από μέταλλα σχηματισμού δεσμών άνθρακα-άνθρακα και, εκτός από συμβατικά, μπορούν να λάβουν χώρα και με την εφαρμογή μικροκυμάτων. Με τον συμβατικό τρόπο, συναντώνται διάφορες δυσκολίες όπως υψηλοί χρόνοι αντίδρασης (από ώρες έως και μέρες), περιορισμένη επιλογή αρυλο-αλογονιδίων, και περίπλοκη διαδικασία επεξεργασίας για την παραλαβή του καθαρού προϊόντος. Αναπτύχθηκε λοιπόν ένας εντυπωσιακά αποτελεσματικός τρόπος διεξαγωγής της αντίδρασης με μικροκύματα

που μπορεί να εφαρμοστεί σε μεγάλη ποικιλία αρυλοχλωριδίων, ακόμα και σε στερεοχημικά παρεμποδισμένα. (Σχήμα 1.8)

Με τη μέθοδο αυτή επιτυγχάνονται ταχύτερες αντιδράσεις με πολύ καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Αυτό το απλό καταλυτικό σύστημα, ήταν εξίσου αποτελεσματικό στις αντιδράσεις Suzuki, Buchwald-Hartwig, και στις αντιδράσεις Heck με μη δραστικά αρυλο-χλωρίδια. Επίσης, οι αντιδράσεις εφαρμόστηκαν σε μεγάλο εύρος υποστρωμάτων και παρείχαν τα προϊόντα σε μερικά λεπτά.<sup>29</sup>



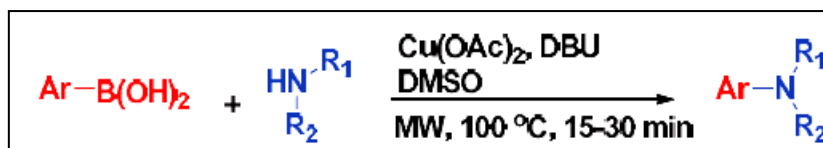
**Σχήμα 1.8.** a) Αντιδράσεις Sonogashira αρυλο-χλωριδίων με αλκίνα με θέρμανση με μικροκύματα. b) Αντιδράσεις σχηματισμού δεσμών C-C και C-N με αρυλο-χλωρίδια.

### 1.7.1.5 ΑΛΛΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΥ ΔΕΣΜΩΝ ΑΝΘΡΑΚΑ-ΕΤΕΡΟΑΤΟΜΟΥ C-X

Με την βοήθεια των μικροκυμάτων, αναπτύχθηκε ένα αποτελεσματικό πρωτόκολλο σύνδεσης αρυλοβορονικού οξέος με αμίνες, σύμφωνα με το οποίο παράχθηκαν γρήγορα και εύκολα N-αρυλαμίνες, παρουσία Cu(OAc)<sub>2</sub> και DBU (Σχήμα 1.9).

Υπό την ακτινοβολήση με μικροκύματα και με τη χρήση φθηνότερων υποκαταστατών και παλλαδίου, παράγονται πολύ γρηγορότερα δεσμοί άνθρακα-αζώτου C-N. Μια ποικιλία διαφόρων υποστρωμάτων θα μπορούσε να συμμετάσχει

στη διαδικασία και να προκύψουν προϊόντα υψηλής καθαρότητας και με καλές αποδόσεις σε μικρό χρόνο.<sup>30</sup>



**Σχήμα 1.9.** Αντίδραση N-αρυλίωσης αμινών από αρυλο-βορονικά οξέα με τη βοήθεια μικροκυμάτων.

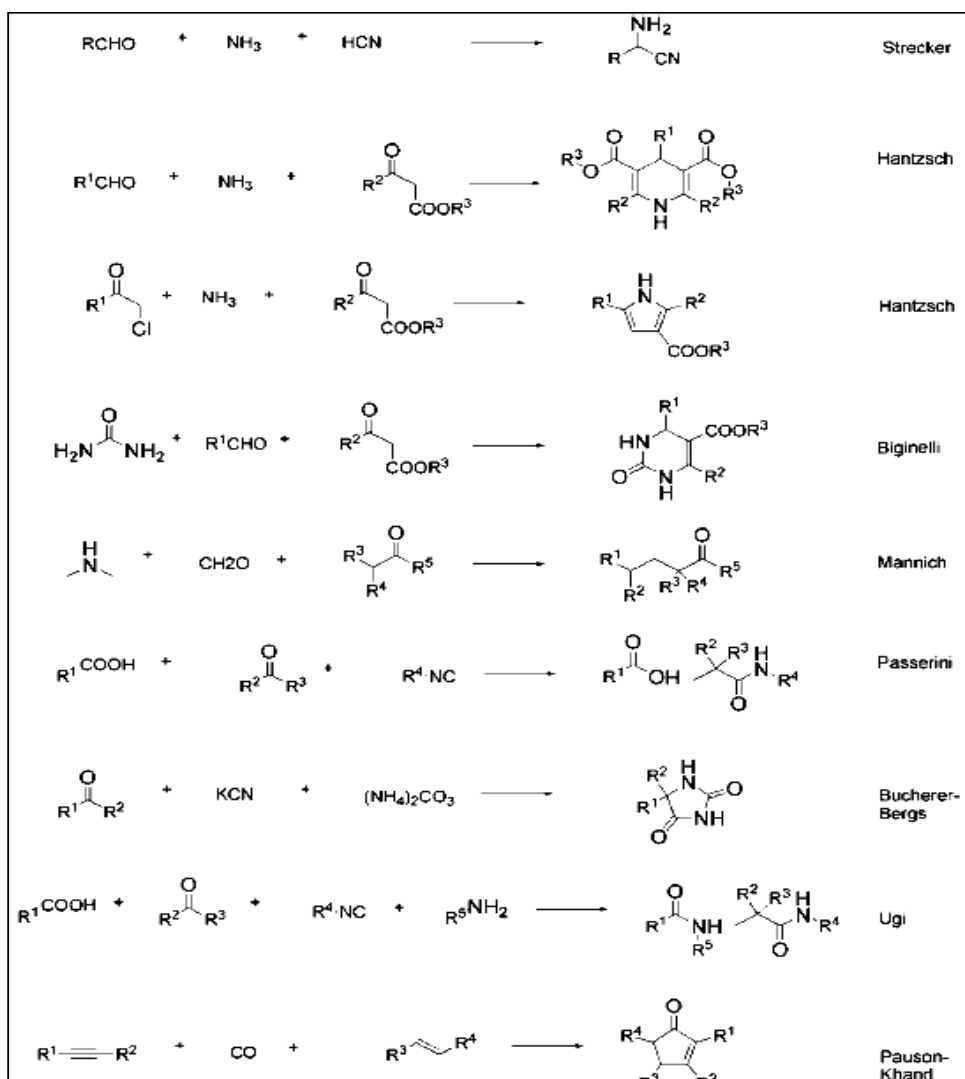
### 1.7.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΛΛΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ (MCRS)

Μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη σύγχρονη ανάπτυξη φαρμάκων, είναι ο σχεδιασμός μιας σειράς χημικών αντιδράσεων υψηλής απόδοσης, που επιτρέπει τη μεγιστοποίηση της δομικής πολυπλοκότητας και ποικιλομορφίας σε ελάχιστο αριθμό βημάτων κατά τη διαδικασία σύνθεσης τους. Έτσι, οι αντιδράσεις πολλών συστατικών (MultiComponent Reactions, MCRs) γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς στον τομέα της συνδυαστικής χημείας, εφόσον προσφέρουν τη δυνατότητα παραγωγής μεγάλης ποικιλίας μορίων σε ένα μόνο στάδιο.

Τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων, σχηματίζονται εύκολα με την ανάμιξη και επεξεργασία των αρχικών αντιδραστήριων, συνεπώς, αυτές οι αντιδράσεις απαιτούν ελάχιστη επεξεργασία στο στήσιμό τους.

Οι αντιδράσεις αυτού του τύπου, περιλαμβάνουν επτά ή και περισσότερα συστατικά σε ένα δοχείο ('one-pot'), όμως ο πιο συνηθισμένος αριθμός συστατικών είναι τρία ή τέσσερα.<sup>31</sup>

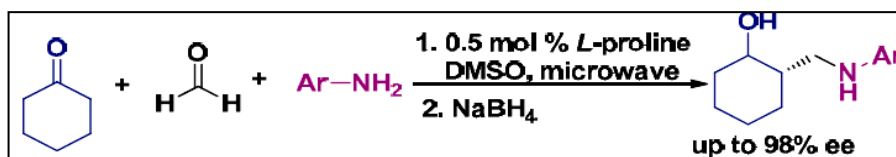
Συνεπώς συνδιάζοντας τις MCRs, με την τεχνική των μικροκυμάτων, επιτυγχάνονται, εκτός από τη μείωση των σταδίων αντίδρασης και την ενεργειακή κατανάλωση, μειωμένοι χρόνοι αντίδρασης καθώς και υψηλότερες αποδόσεις.<sup>32</sup> Στο Σχήμα 1.10, παρουσιάζονται συνοπτικά χαρακτηριστικά παραδείγματα αντιδράσεων MCR και στη συνέχεια αναπτύσσονται λίγο πιο αναλυτικά.



Σχήμα 1.10. Παραδείγματα αντιδράσεων MCR.

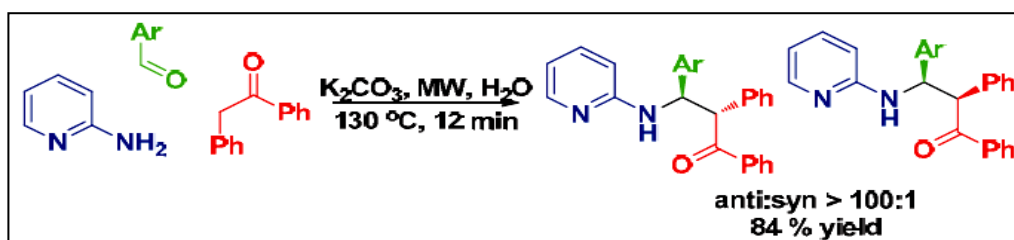
### 1.7.2.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ MANNICH

Οι αντιδράσεις Mannich είναι σημαντικές στη σύνθεση β-αμινο κετονών παραδοσιακά μέσω συμπύκνωσης τριών συστατικών, μιας υποκατεστημένης μεθυλοκετόνης, μιας αλδεΐδης και μιας αμίνης. Ο Bolm ανέφερε τη διεξαγωγή μιας ασύμμετρη αντίδραση Mannich καταλυόμενη από προλίνη, υπό μικροκυματική ακτινοβολία (Σχήμα 1.11). Λίγο αργότερα, τα προϊόντα των αντιδράσεων αυτού του τύπου, προέκυψαν μόνο με 0.5 mol % καταλύτη και με εναντιομερή περίσσεια πάνω από 98%.<sup>33</sup>



Σχήμα 1.11. Ασύμμετρη αντίδραση Mannich υπό μικροκυματική ακτινοβολία.

Ο Hao et al. περιέγραψαν μια ήπια στερεοεκλεκτική αντίδραση Mannich μεταξύ αρωματικών αλδευδών, 1,2-διφαινυλαιθανόνης και ετερο-αρυλαμινών σε νερό με τη χρήση μικροκυμάτων (Σχήμα 1.12). Σε αντίθεση με τους συμβατικούς τρόπους θέρμανσης, με τη θέρμανση με μικροκύματα η μέθοδος αυτή προχώρησε γρηγορότερα και έδωσε υψηλότερες αποδόσεις.<sup>34</sup>

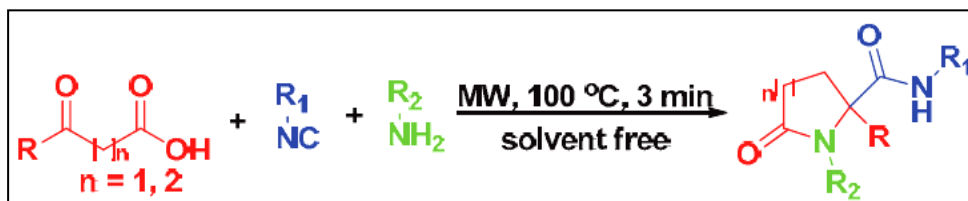


Σχήμα 1.12. Αντίδραση Mannich με διαλύτη νερό.

### 1.7.2.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ UGI

Οι αντιδράσεις Ugi βρίσκουν εφαρμογή στη φαρμακοβιομηχανία για τη δημιουργία «μοριακών βιβλιοθηκών». Συνήθως, οι αντιδράσεις αυτού του τύπου διεξάγονται σε θερμοκρασία δωματίου σε μεθανόλη και εμφανίζουν χρόνους αντίδρασης 48 ώρες. Τα τελευταία χρόνια αναπτύχθηκε ένας ταχύς τρόπος σύνθεσης με μικροκύματα, χωρίς διαλύτη, λακταμών πενταμελούς και εξαμελούς δακτυλίου μέσω μιας αντίδρασης Ugi τριών συστατικών. (Σχήμα 1.13). Η αντίδραση με αυτόν τον τρόπο, γίνεται πολύ γρηγορότερα (100°C για 3min) και οι αποδόσεις βελτιώθηκαν σε σχέση με την παραδοσιακή τεχνική.<sup>35</sup>

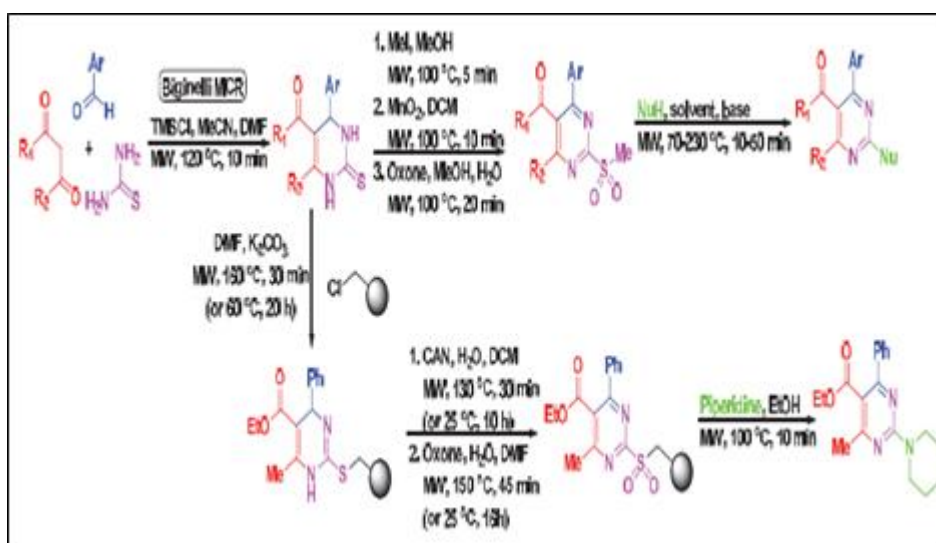




Σχήμα 1.13. Αντίδραση Ugi χωρίς διαλύτη.

### 1.7.2.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ BIGINELLI

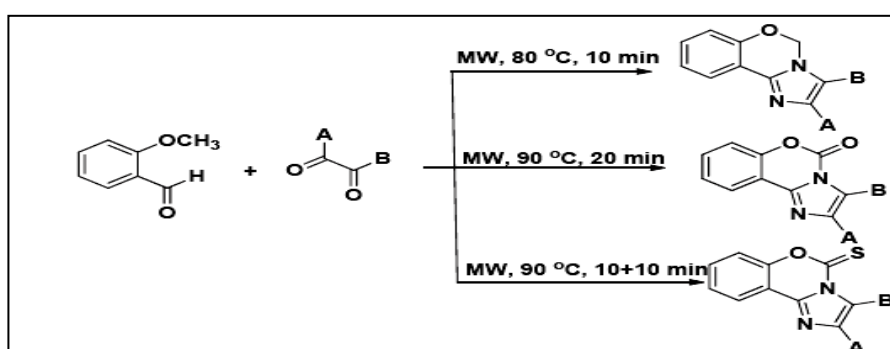
Οι αντιδράσεις Biginelli, είναι μεγάλης σημασίας για τη σύνθεση βιολογικά ενεργών διυδροπυριμιδινών. Περιλαμβάνουν την καταλυόμενη από οξύ συμπύκνωση αλδευδών με καρβονυλικές ενώσεις που περιέχουν όξινα Η και ανάλογα ουρίας. Ο Karpe και η ομάδα του, συνέβαλαν πολύ στη διεξαγωγή των αντιδράσεων Biginelli με μικροκύματα. Ανέπτυξαν, ένα γραμμικό πρωτόκολλο πέντε-σταδίων στο οποίο περιλαμβάνεται μία αρχική αντίδραση Biginelli για τη δημιουργία ποικιλίας 2-υποκατεστημένων πυριμιδινών, σε υψηλές αποδόσεις και μικρούς χρόνους αντίδρασης (Σχήμα 1.14). Το σύνολο των πέντε σταδίων για τη σύνθεση των τελικών προϊόντων πραγματοποιούνται με τη χρήση μικροκυμάτων, σε υγρή ή σε στερεά φάση.<sup>36</sup>



Σχήμα 1.14. Αντιδράσεις Biginelli σε υγρή- και στερεή-φάση.

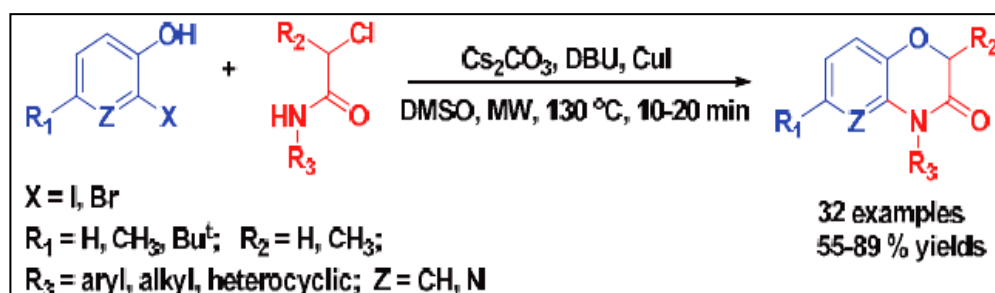
## ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ

Οι ετεροκυκλικές ενώσεις χρησιμοποιούνται τόσο ως βιομιμητικά όσο και ως φορείς φαρμάκων για πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα. Η χρήση των μικροκυμάτων επεκτάθηκε και στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων, η οποία επιτρέπει τη γρήγορη δημιουργία μικρών βιβλιοθηκών αναλόγων του ιμιδαζολίου σε υψηλές αποδόσεις και καθαρότητα τελικών προϊόντων.<sup>37</sup> (Σχήμα 1.15)



**Σχήμα 1.15.** Σύνθεση με μικροκύματα ημιδαζολικής βάσης (imidazole-based) ετεροκυκλικών ενώσεων.

Επίσης, αναπτύχθηκε μια μέθοδος σύνθεσης 2*H*-1,4-βενζοξαζιν-3-(4*H*)-ονών με μικροκύματα, μέσω μίας αντίδρασης πυρηνόφιλης υποκατάστασης ακολουθούμενης από κυκλοποίηση καταλυόμενη από CuI/DBU (Σχήμα 1.16). Αυτή η μέθοδος προσφέρει μικρό χρόνο αντίδρασης, εφαρμόζεται για μεγάλο αριθμό αντιδρώντων και παρέχει τα προϊόντα σε μέτριες έως καλές αποδόσεις.<sup>38</sup>



**Σχήμα 1.16.** Μικροκύματα στη σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων.

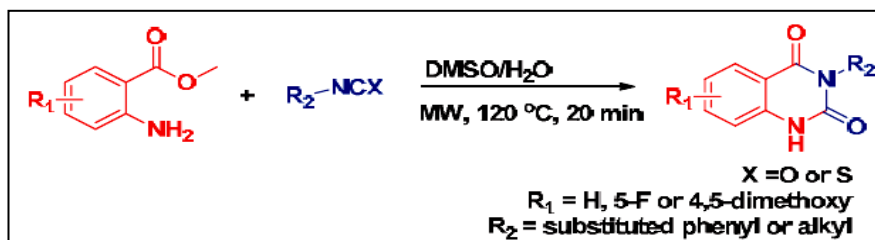
### 1.7.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΜΙΚΡΟΚΥΜΑΤΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩΝΤΑΣ ΝΕΡΟ ΩΣ ΔΙΑΛΥΤΗ

Μια μεγάλη πρόκληση για τους χημικούς είναι η ανάπτυξη «πράσινων» τεχνικών ώστε να μειωθεί ή να εξαλειφθεί η χρήση επικίνδυνων ουσιών. Έτσι, όπως έχει αναφερθεί και στο πρώτο κεφάλαιο, η οργανική σύνθεση με μικροκύματα και διαλύτη νερό, αποτελεί μια νέα σημαντική περιοχή έρευνας. Το νερό αντιδρά ισχυρά με τη μικροκυματική ακτινοβολία, είναι ταχέως θερμαινόμενο σε υψηλές θερμοκρασίες και λειτουργεί ως λιγότερο πολικός ψευδο-οργανικός διαλύτης. Επίσης, το νερό είναι μη αναφλέξιμο, μη εκρηκτικό και μη τοξικό, ιδιότητες που το καθιστούν απόλυτα ασφαλές για χρήση.

Ο συνδυασμός της «πράσινης χημείας» με τη χρήση μικροκυμάτων προσφέρει σπουδαία πλεονεκτήματα όπως μείωση του χρόνου αντίδρασης και των παραγόμενων χημικών αποβλήτων.

Υπάρχουν πολλά παραδείγματα επιτυχών εφαρμογών της πράσινης χημείας και της εφαρμογής μικροκυμάτων. Μια αποδοτική μέθοδος αναπτύχθηκε για την παρασκευή 2,4-(1*H*,3*H*)-κιναζολινοδιονών και 2-θειοξοκιναζολινονών (Σχήμα 1.17). Υποκατεστημένοι μεθυλεστέρες του ανθρανιλικού οξέος αντιδρούν με ποικιλία ισοθειοκυανικών σε DMSO/H<sub>2</sub>O χωρίς καταλύτη ή βάση και υπο μικροκυματική ακτινοβολία, ώστε να παραχθεί ποικιλία 2,4-(1*H*,3*H*)-κιναζολινοδιόνες ή 2-θειοξοκιναζολιόνες. Μια μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων μπορούν να συμμετάσχουν στη διαδικασία δίνοντας καλές αποδόσεις σε 20min.

Μετά την αντίδραση, και αφού τα μίγματα παραμείνουν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, έπειτα απο διήθηση, παραλαμβάνονται τα επιθυμητά προϊόντα σε υψηλή καθαρότητα και αυτό είναι που κάνει τη μέθοδο αυτή κατάλληλη για τη δημιουργία βιβλιοθηκών σύνθεσης, απαραίτητες για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων.<sup>39</sup>



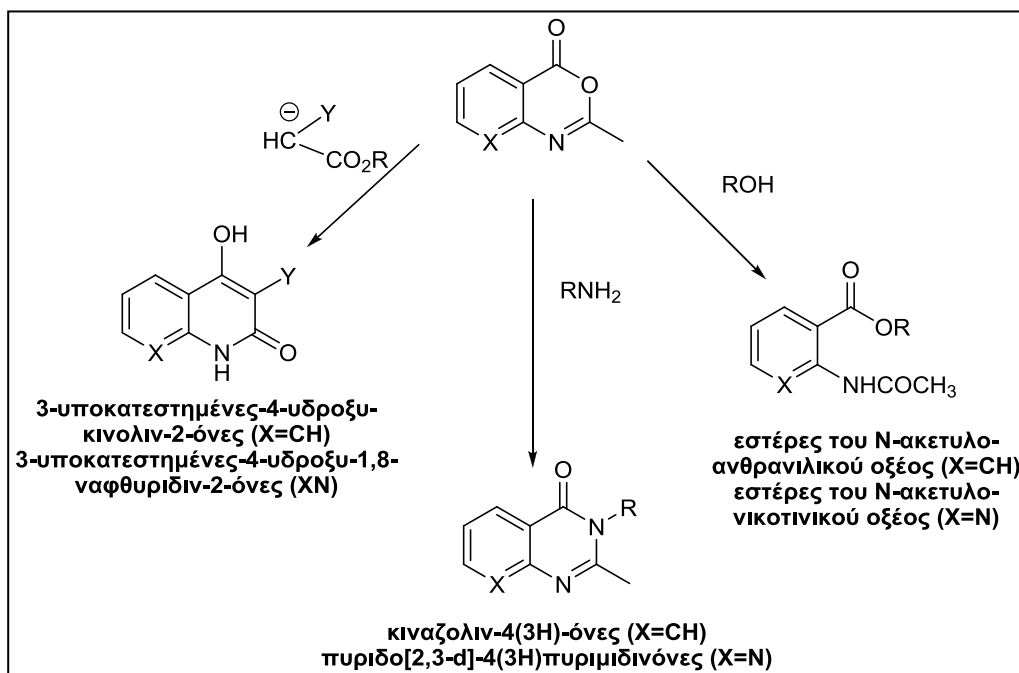
Σχήμα 1.17. Ταχεία σύθεση με μικροκύματα σε DMSO/H<sub>2</sub>O.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### **ΟΞΑΖΙΝΟΝΕΣ: ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**

Στο κεφάλαιο αυτό, γίνεται μια βιβλιογραφική παρουσίαση της χρήσης των οξαζινονών ως πρώτες ύλες για τη σύνθεση ετεροκυκλικών παραγώγων με σπουδαίες ιδιότητες και βιολογικές δράσεις καθώς και η πιθανή σύνθεση αυτών, με εναλλακτικές μεθόδους και στάδια σύνθεσης.

Οι οξαζινόνες αποτελούν δραστικές και ευέλικτες αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα για τη σύνθεση ποικιλίας σημαντικών ετεροκυκλικών παραγώγων όπως οι κιναζολινόνες<sup>40,41</sup> και κινολινόνες<sup>42</sup> και εστέρες ανθρανιλικού οξέος (Σχήμα 2.1).



**Σχήμα 2.1.** Δραστικότητα 4H-3,1-βενζοξαζιν-4-ονών με πυρηνόφιλα άνθρακα, αζώτου και οξυγόνου.

Όσον αφορά στα αζω-ανάλογα των οξαζινονών, δηλαδή τις πυριδοοξαζινόνες, αν και δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα ως προς τη δραστικότητα, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση βιοδραστικών ενώσεων όπως ναφθυριδινόνες, πυριδο[2,3-d]πυριμιδινόνες.<sup>43</sup>

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές αντιδράσεις σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων και εστέρων ανθρανιλικού οξέος στις οποίες χρησιμοποιούνται οξαζινόνες ως πρώτες ύλες.

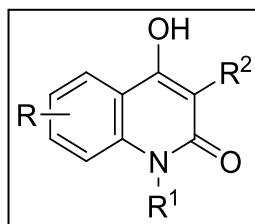
## 2.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΟΛΙΝΟΝΩΝ

Οι κινολιμόνες απαντώνται ως φυσικά προϊόντα, κατά κύριο λόγο αλκολοειδή, ως ενδιάμεσα στο βιοσυνθετικό μονοπάτι άλλων φυσικών προϊόντων και ως συστατικά προϊόντων μεταβολισμού ορισμένων μικροοργανισμών.<sup>49</sup> Έτσι, ο δομικός σκελετός των κινολινών, συναντάται σε πολλές βιοενεργές ενώσεις. Σειρές ενώσεων που προέρχονται από 8-υδροξυκινολινικά και στυρυλκινολινικά παράγωγα, αποτελούν πιθανούς αναστολείς του ενζύμου HIV-1 ιντεγκράση.<sup>50</sup> Οι ενώσεις αυτές, παρουσιάζουν σημαντική ομοιότητα με κάποιους νέους αντιμυκητιακούς παράγοντες, και συγκεκριμένα ομοαλλυλαμίνες, και ως εκ τούτου διαθέτουν πιθανή αντιμυκητιακή δράση<sup>51</sup>, καθώς επίσης παρασιτοκτόνο<sup>51</sup>, αντινεοπλασματική<sup>52</sup>, αντιφλεγμονώδη δράση.<sup>54</sup>

Γενικότερα, αναφέρεται πως οι ενώσεις που φέρουν κινολινική ρίζα, είναι γνωστές για τις βιολογικές τους ιδιότητες. Ειδικότερα, η υδροξυκινολιμόνη και τα παράγωγά της εισήχθησαν ως αντιμυκητιασικά σε κλινικές μελέτες και συνεχώς ερευνώνται νέες ενώσεις αυτού του τύπου όπως οι 4-υδρόξυ-1H-κινολιν-2-όνες που έχουν ελεγχθεί και βρέθηκαν θετικές ως προς την αντιμυκητιακή τους δράση ή την ικανότητα τους να αναστέλουν την φωτοσύνθεση.<sup>55</sup>

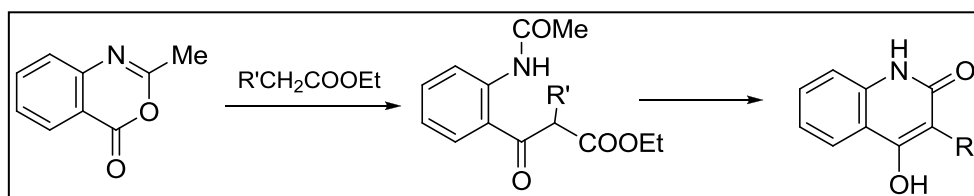
Άξια αναφοράς είναι η δράση της λινομίδης (*N*-φαίνυλμεθυλ-1,2-διυδρο-4υδρόξυ-1-μέθυλ-2-όξο-3-κινολινκαρβοξυλικός εστέρας), που είναι μία ένωση η οποία είναι αποτελεσματική ενάντια σε διάφορες μορφές καρκίνου, αυτοάνοσων διαταραχών (σκλήρυνση κατά πλάκας (MS), ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα) Η δομή του linomide έχει χρησιμεύσει ως πρότυπο για τη σύνθεση βελτιωμένων αντίστοιχων αναλόγων.<sup>56</sup>

Σύνθεση των κινολινονών (Σχήμα 2.9) μπορεί να επιτευχθεί, όπως και προηγουμένως, με τη χρήση της κατάλληλης βενζοξαζινόνης ως αρχικό αντιδραστήριο.



**Σχήμα 2.2.** Κινολινόνη

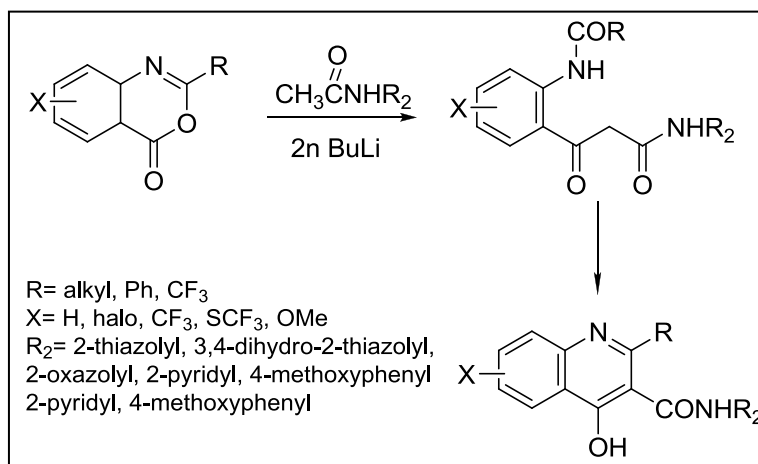
Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αντίδραση 3,1-βενζοξαζιν-4-όνης με t-βουτοξείδιο του καλίου σε διαλύτη t-βουτανόλη ώστε να παραχθεί το ανιόν της ενεργής ομάδας του μεθυλενίου. Δεδομένου ότι η αντίδραση γίνεται σε θερμοκρασία δωματίου, ώστε να μην καταστραφεί η ομάδα R', δίνεται ένα ενδιάμεσο προϊόν (Σχήμα 2.10) και έπειτα αυτό κυκλοποιείται σε βασικό ή όξινο περιβάλλον για να παραχθεί τελικά η 4-υδροξυ-2-κινολινονη.<sup>42</sup>



**Σχήμα 2.3.** Σύνθεση 4-υδροξυ-2-κινολινόνης.<sup>42</sup>

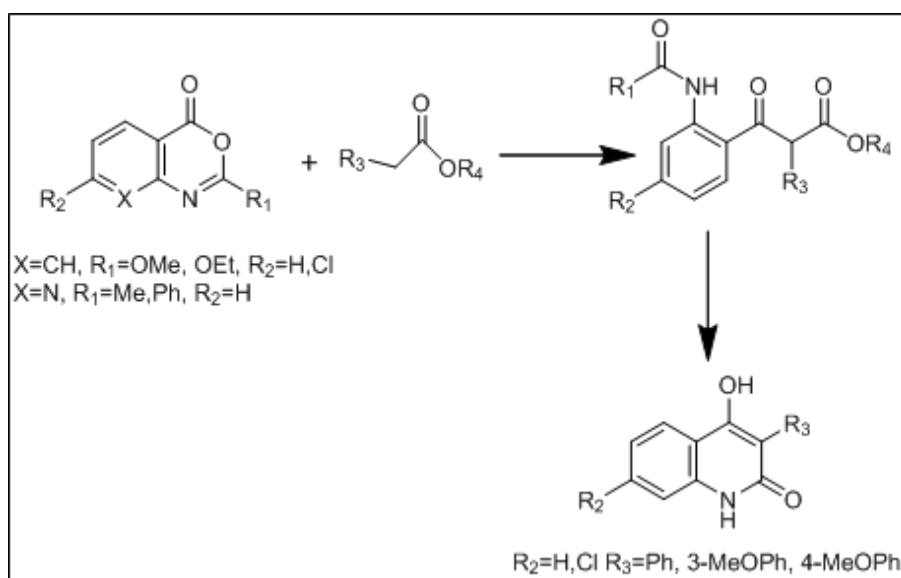
Αντίστοιχο παράδειγμα σύνθεσης, είναι η προσθήκη διανιόντων N-υποκατεστημένων ακεταμιδίων σε βενζοξαζινόνη στους  $-70^{\circ}\text{C}$ , για να παραχθεί ενδιάμεσο παράγωγο β-ακεταμίδιο το οποίου η κυκλοποίηση επιτυγχάνεται με την έκθεσή του σε 4-(διμεθυλαμινο)-πυριδίνη και παρουσία τετραϋδροφουρανίου, ώστε τελικά να σχηματιστεί πορίον 4-υδροξυ-κινολινόνη σε αποδόσεις 30-88% (Σχήμα 2.11).





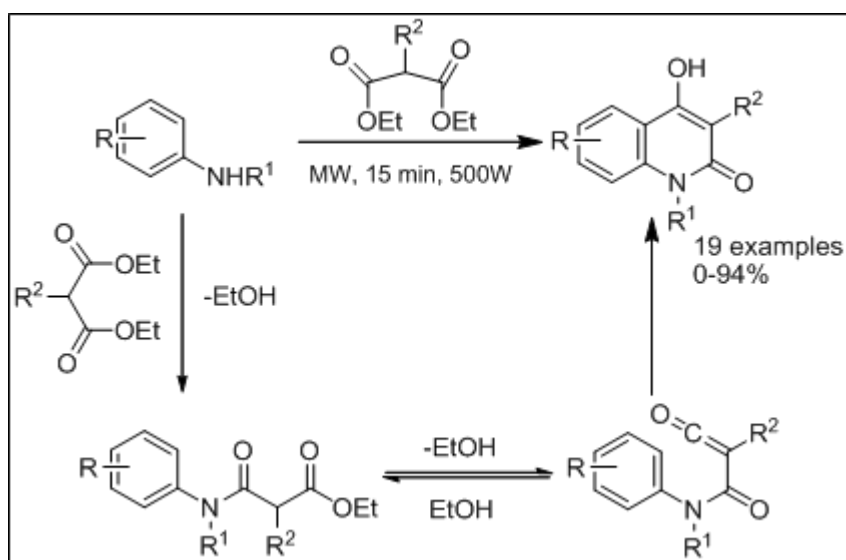
**Σχήμα 2.4.** Σύνθεση 4-υδροξυ-κινολινόνης.<sup>58</sup>

Άλλο ένα αξιοσημείωτο παράδειγμα παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 2.12) όπου ο δακτύλιος της ηλεκτρονιόφιλης 2-αλκοξυ-4*H*-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης ( $\text{X}=\text{CH}$ ,  $\text{R}_1=\text{OMe}$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ , και  $\text{R}_1=\text{OEt}$ ,  $\text{R}_2=\text{Cl}$ ), υφίσταται διάνοιξη από το ανιόν αρυλακετοξικών εστέρων ( $\text{R}_3=\text{Ph}$ , 3-MeOPh, 4-MeOPh), που παράγεται από LDA σε διαλύτη THF, στους  $-78^\circ\text{C}$ . Οι παραγόμενοι κετο-εστέρες λαμβάνονται ως ελαιώδη μίγματα με τον αρχικό εστέρα και κυκλοποιούνται προς τις 3-αρυλ-4-υδροξυκινολιν-2(1*H*)-όνες χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.<sup>56</sup>



**Σχήμα 2.5.** Σύνθεση 3-αρυλ-4-υδροξυκινολιν-2(1*H*)-ονών.<sup>56</sup>

Μια άλλη συχνά εφαρμοζόμενη μέθοδος για τη σύνθεση 2-κινολινονών χωρίς το αρχικό αντιδραστήριο να είναι κάποια βενζοξαζινόνη, είναι η αντίδραση ανιλίνης με μηλονικό εστέρα. Τέτοια αντίδραση είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί με συμβατικές μεθόδους δεδομένου ότι απαιτούνται θερμοκρασίες 250–350 °C ώστε να δημιουργηθούν τα ενδιάμεσα παράγωγα α-οξοκετενίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου τύπου αντιδράσεων, είναι μια μελέτη των Stadler et al. Κατά την οποία επιτυγχάνεται σύνθεση 4-υδροξυκινολιν-2(1*H*)-ονών με χρήση μικροκυμάτων (Σχήμα 2.13). Χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης 1,2-διχλωροβενζόλιο, το οποίο διαλύει το αρχικό αντιδραστήριο αλλά όχι το προϊόν. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το τελικό προϊόν μπορεί να συλλεχθεί εύκολα και σε υψηλή καθαρότητα με απλή διήθηση. Η αντίδραση αυτή μπορεί να πάρει και πιο «πράσινη χροιά» εφαρμόζοντας θέρμανση με μικροκύματα απουσία διαλύτη.<sup>57</sup>



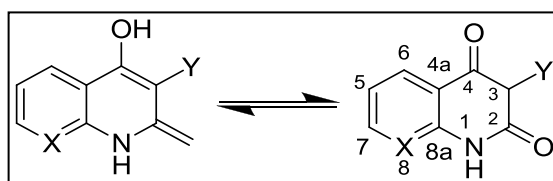
**Σχήμα 2.6.** Μηχανισμός σχηματισμού 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυκινολινολών μέσω της αντίδρασης μεταξύ ανιλινών και υποκατεστημένων μηλονικών εστέρων μέσω ενός ενδιάμεσου προϊόντος.

## 2.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝΟΝΩΝ

Οι 1,8-ναφθυριδιν-2,4-διόνες (X = N, Σχήμα 2.14), υποκατεστημένες στη θέση 3, αποτελούν μία κατηγορία ετεροκυκλικών δακτυλίων που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις φαρμακολογικές και βιολογικές τους ιδιότητες.

Αυτές οι ενώσεις, συναντώνται συχνά μεταξύ των φυσικών προϊόντων και είναι υψίστης σημασίας στην ιατρική λόγω των πολλών εφαρμογών τους.

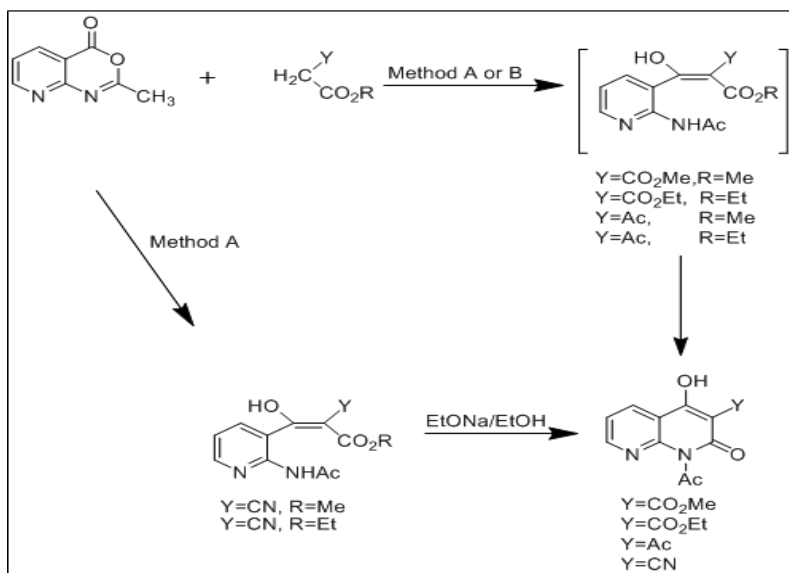
Σειρές υποκατεστημένων 1,8- ναφθυριδιν-2(1H)-ονών, έχει αποδειχθεί πως είναι ισχυροί αναστολείς του αλλεργικού και μη αλλεργικού βρογχοσπασμού σε πειραματόζωα. Πρόσφατες έρευνες, περιγράφουν μία κατηγορία 1-αρυλ-1,8-ναφθυριδινικών παραγώγων ως ισχυρούς αναστολείς της έκλυσης λευκοτριενίων σε αναφυλαξίες *in vitro* και *in vivo*. Επιπλέον, 3-καρβοξυλ-1,8-ναφθυριδιν-2-ονικά παράγωγα αποδείχθηκε ότι εμφανίζουν αντι-εκκριτικές ιδιότητες γαστρικών υγρών σε πειραματόζωα.<sup>42</sup>



Σχήμα 2.7. 1,8-ναφθυριδιν-2,4-διόνες

Τα 1,8-ναφθυριδινικά παράγωγα έχουν αποδειχθεί ικανοί αναστολείς της IV φωσφοδιεστεράσης και ως εκ τούτου, είναι χρήσιμα στην θεραπεία ασθενειών του αναπνευστικού, συστηματικές ή παροδικές κοινές ασθένειες, φλεγμονές έπειτα από μεταμόσχευση οργάνων ή παθήσεις που αφορούν στη νέκρωση όγκων.

Ένας πιθανός τρόπος για τη σύνθεση 3-υποκατεστημένης 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2(1H)-όνης είναι ο εξής: Αρχικά για τη σύνθεση της 3-υποκατεστημένης 4-υδροξυκινολιν-2(1H)-όνης (X = CH) χρησιμοποιήθηκε ως αρχικό αντιδραστήριο 2-μέθυλ-3,1-βενζοξαζιν-4-όνη (Σχήμα 2.14). Αυτή η ένωση αντικαταστάθηκε από τη 2-μέθυλ-4H-πυριδο[2,3-d][3,1]οξαζιν-4-όνη όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 3, ώστε στη συνέχεια να γίνει η σύνθεση των 3-υποκατεστημένων 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2(1H)-ονών. Η νέα συνθετική προσέγγιση περιλαμβάνει C-ακυλίωση ενός μορίου με ενεργό μεθυλένιο με μία οξαζινόνη, την 2-μεθυλ-4H-πυριδο[2,3-d][3,1]οξαζιν-4-όνη. Τα ενδιάμεσα προϊόντα (δεν απομονώθηκαν) υφίστανται *in situ* ενδομοριακή κυκλοποίηση με αποτέλεσμα τη σύνθεση της επιθυμητής 3-υποκατεστημένης 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2(1H)-όνης (Σχήμα 2.15).<sup>63</sup>



**Σχήμα 2.8.**

Αντιδραστήρια και  
συνθήκες: Μέθοδος A:  
ButOK–ButOH,  
θερμοκρασία δωματίου.  
Μέθοδος B: NaH–  
anhydrous benzene,  
θερμοκρασία δωματίου.

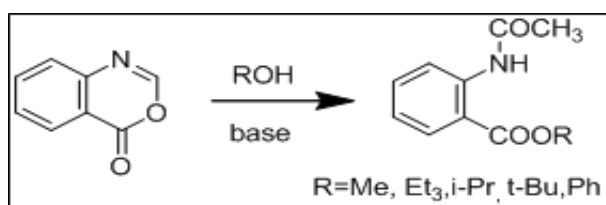
### 2.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Οι εστέρες του ανθρανλικού οξέος, είναι γνωστές ενώσεις που χρησιμοποιούνται στη ως πρόσθετα βιομηχανία τροφίμων και αρωμάτων, αλλά και σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα. Ο ανθρανλικός 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 ανθρανλικός αιθυλεστέρας και ο ανθρανλικός βουτυλεστέρας

διαθέτουν επίσης χαρακτηριστικά αρώματα και είναι μη τοξικά οπότε χρησιμοποιούνται για να αρωματίσουν τρόφιμα.<sup>65</sup>

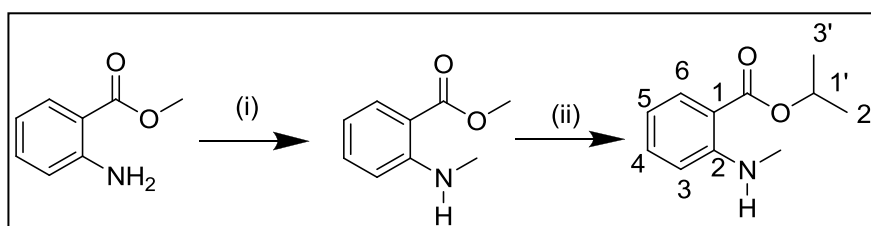
Επίσης, εστέρες του ανθρανιλικού οξέος απαντώνται σε φυσικά προϊόντα με σημαντική βιολογική δράση, όπως τα αντικαρκινικά αντιβιοτικά esperamicins και το τοξικό αλκαλοειδές methyllycaconitine που εμφανίζει υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης των θηλαστικών.<sup>67</sup>

Σύμφωνα με τον Corroia<sup>58</sup>, η σύνθεση των εστέρων του ανθρανιλικού οξέος επιτυγχάνεται, και μάλιστα σε αρκετά υψηλές αποδόσεις, με κατεργασία της 4H-βενο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη με αλκοόλες σε βασικές συνθήκες όπως απεικονίζεται παρακάτω (Σχήμα 2.16).



**Σχήμα 2.9.** Σχηματισμός εστέρων ανθρανιλικού οξέος από 4H-βενο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη.

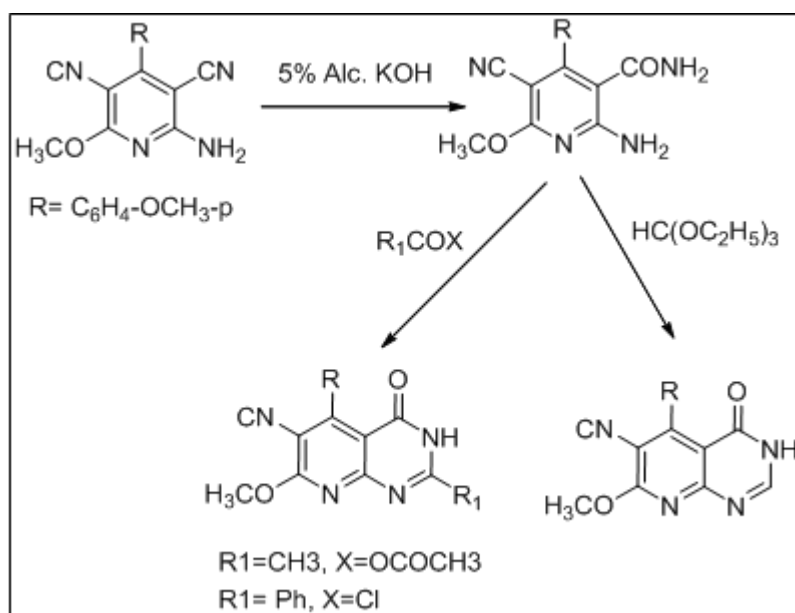
Άλλος τρόπος σύνθεσης τέτοιων ενώσεων είναι αντίδραση με αρχικό αντιδρόν τον 2-αμινοβενζοϊκό μεθυλεστέρα με αντιδραστήρια και συνθήκες όπως ακριβώς φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί (Σχήμα 2.17).<sup>59</sup>



**Σχήμα 2.10.** Σύνθεση ισοπροπυλ εστέρα-N-μεθυλαθρανιλικού οξέος. Αντιδραστήρια και συνθήκες: (i) 1.1 eq HCHO(aq), 2 eq Zn, 4 eq AcOH(aq), ανάδευση στους 50 °C, 4 h, απόδοση 76%; (ii) 10 eq NaOiPr, iPrOH, 20 min reflux, απόδοση 56%.

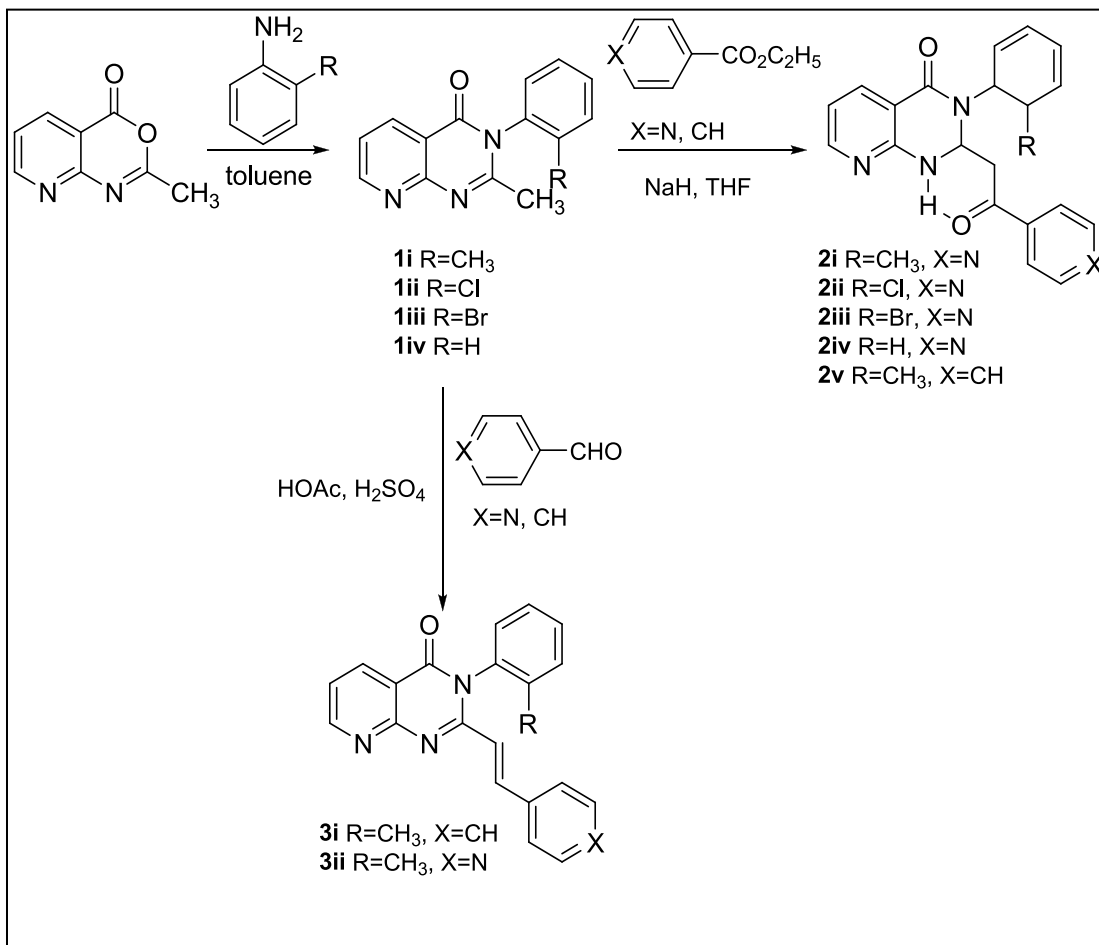
## 2.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΔΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΟΝΩΝ

Οι πυριδο-[2,3-d]πυριμιδίνες και μερικά παράγωγά τους, εμφανίζουν ποικίλες βιολογικές δράσεις όπως αντικαρκινική, διουρητική αντιμικροβιακή, αντιβακτηριακή, και κυτταροτοξική. Ως εκ τούτου, το ενδιαφέρον κάποιων ερευνητών, στράφηκε στη σύνθεση τέτοιων νέων παραγώγων πυριδο[2,3-d]πυριμιδίνης (Σχήμα 2.7).<sup>47</sup>



Σχήμα 2.11. Σύνθεση πυριδοπυριμιδινονών.

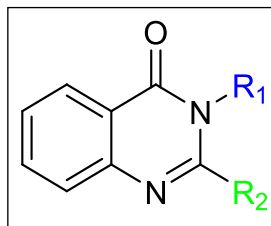
Έχει επίσης επιτευχθεί η σύνθεση πυριδοπυριμιδινονών με αρχικό αντιδραστήριο κάποια πυριδοξαζινόνη. Για παράδειγμα, η σύνθεση των 2-μεθυλο-3-αρυλπυριδοπυριμιδινονών (1i–iv) μέσω της αντίδρασης της 2-μεθυλ-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζινο-4-όνης και κατάλληλης αρωματικής αμίνης σε διαλύτη τολουόλιο και θέρμανση. Η ακυλίωση των συστατικών 1i–iv (Σχήμα 3.8) επιτεύχθηκε με την προσθήκη του υδριδίου του νατρίου παρουσία του κατάλληλου αρωματικού εστέρα ώστε να προκύψουν τα 2-(2-οξοαλκυλ) παράγωγα 2i–v. Η καταλυόμενη από οξύ συμπύκνωση του 1i με βενζαλδεΐδη και 4-πυριδινοκαρβοξαλδεΐδη δίνει τις ενώσεις 3i και 3ii, σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 2.8).<sup>48</sup>



**Σχήμα 2.12.** Σύνθεση πυριμιδινονών και πυριμιδινονικών παραγώγων.

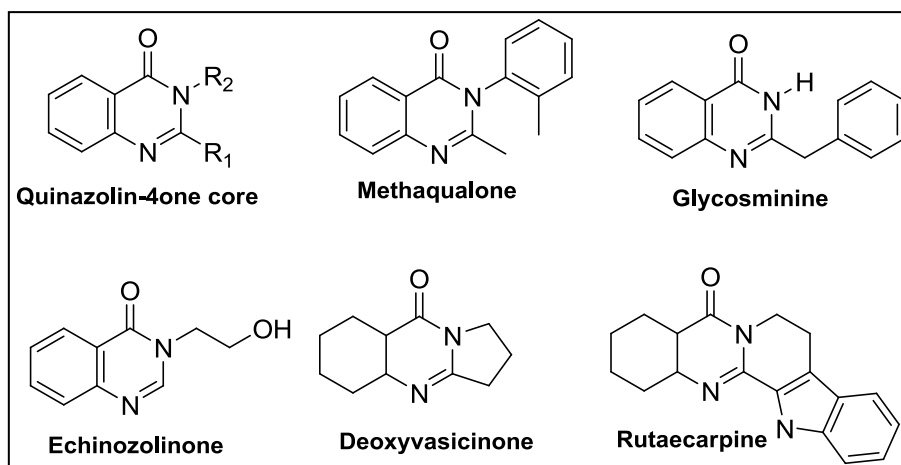
## 2.5 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΚΙΝΑΖΟΛΙΝΟΝΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Οι κιναζολινόνες (Σχήμα 2.1) και τα παράγωγά τους, είναι από τα πιο σημαντικά ετεροκυκλικά μόρια. Πολλά από αυτά, έχει αποδειχθεί πως εμφανίζουν εντομοκτόνο, αναλγητική, αντιμυκητιακή, αντιβακτηριδιακή, αντικαρκινική και αντιφλεγμονώδη δράση. Κιναζολινονικά παράγωγα, βρίσκονται και σε πολλά βιοενεργά φυσικά προϊόντα. Έτσι, για τους λόγους αυτούς, και κυρίως για τη βιολογική τους σημασία, έχει στραφεί το ενδιαφέρον στη σύνθεση τέτοιων μορίων και παραγώγων τους.<sup>44</sup>



**Σχήμα 2.13.** Κιναζολινόνη.

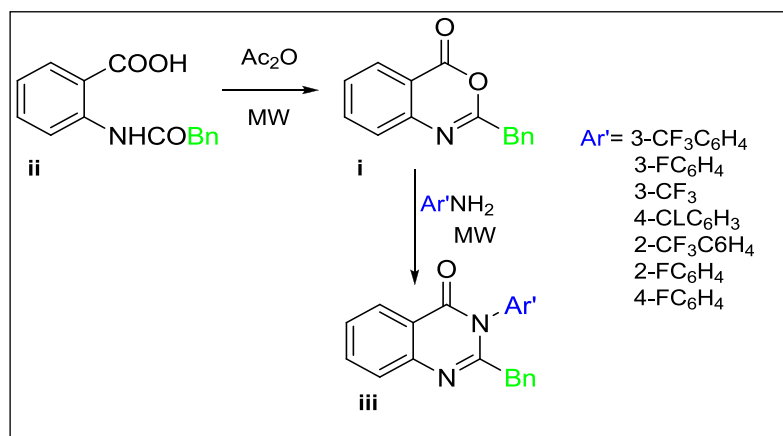
Άξιο αναφοράς, είναι το γεγονός πως το μόριο την κιναζολινόνης αποτελεί βασικό δομικό στοιχείο για περίπου 150 αλκαλοειδή που απαντώνται στη φύση όπως glycosminine, echinozolinone, deoxyvasicinone, rutaecarpine και φάρμακα όπως methaqualone (Σχήμα 2.2).<sup>45</sup>



**Σχήμα 2.14.** Δομή μορίου κιναζολινόνης και διαφόρων φυσικών και συνθετικών αλκαλοειδών.<sup>45</sup>

Οι Dandia et al. μελέτησαν τη σύνθεση της φθοριωμένης 2,3-δισυποκατεστημένης κιναζολιν-4(3H)όνης (iii) με μικροκύματα όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα (Σχήμα 2.3). Η βενζοξαζιν-4-όνη (i) συντέθηκε in situ με την αντίδραση του ανθρανιλαμιδικού παραγώγου (ii) με οξικό ανυδρίτη.<sup>46</sup>

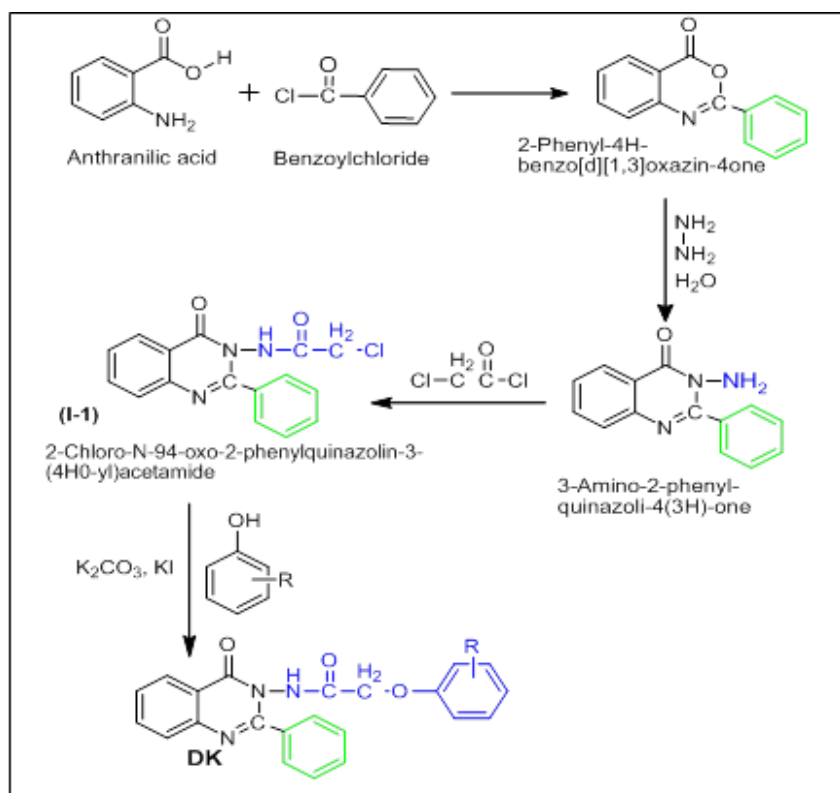




**Σχήμα 2.15.** Σύνθεση 2,3-κιναζόλιν-4(3H)όνης.<sup>46</sup>

Επίσης, με βάση τη φαινυλο-βενζοξαζινόνη, έγινε σύνθεση κιναζολινικών παραγώγων και στη συνέχεια εξετάστηκε η δράση τους ως αντιβακτηριδιακά.<sup>44</sup>

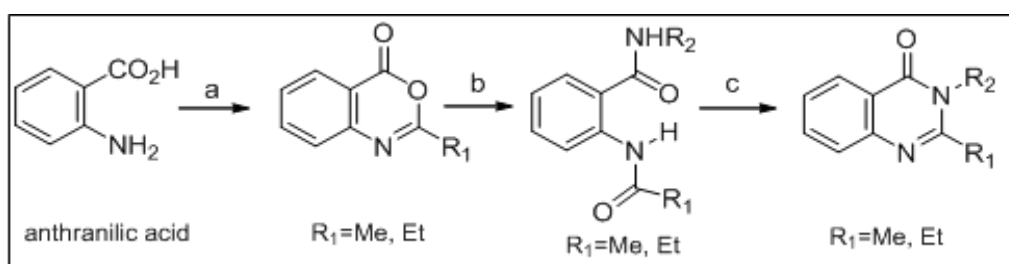
Παρασκευάστηκαν λοιπόν τα κιναζολινικά παράγωγα DK-1, DK-2, DK-3, DK-4, DK-5, DK-6 και DK-7 με την αντίδραση του ακεταμιδίου της 2-χλωρο-N-(4-οξο-2-φαινυλοκιναζολινόνης (I-1) με διαφορετικά υποκατεστημένες φαινόλες παρουσία άνυδρου ανθρακικού καλίου και καταλυτικής ποσότητας ιωδιούχου καλίου σε ξηρή ακετόνη (Σχήμα 2.4). Έπειτα έγινε έλεγχος αυτών των παραγώγων ως προς την αντιβακτηριδιακή τους δράση με ένωση αναφοράς την αμπικιλίνη και βρέθηκε πως την πιο ισχυρή δράση είχε το παράγωγο DK-2.<sup>44</sup>



**Σχήμα 2.16.** Σύνθεση κιναζολινικών παραγώγων DK-1, DK-2, DK-3, DK-4, DK-5, DK-6, DK-7.

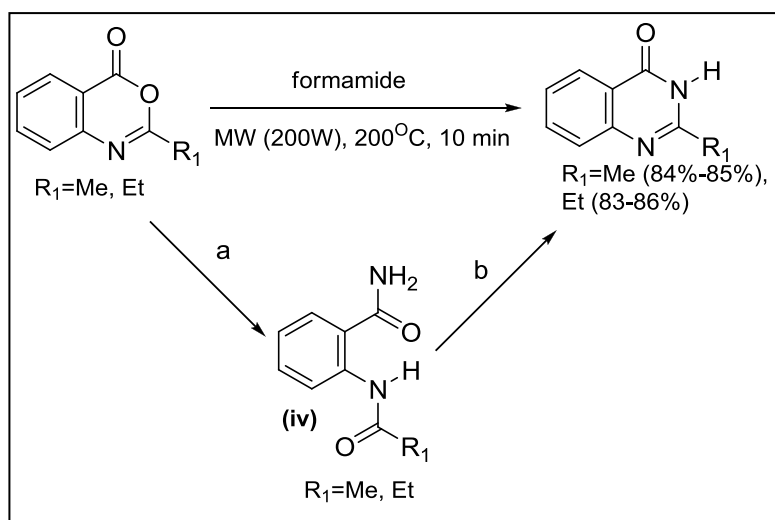
Ισχύει: **DK-1:** C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **DK-2:** 4-NO<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **DK-3:**4-Cl.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,**DK-4:** 2,6-Cl.C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **DK-5:** 2-COOCH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **DK-6:** 4-Cl.3-CH<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **DK-7:** 2-OCH<sub>3</sub>.4-CH<sub>2</sub>.CH=CH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Σύμφωνα με τους Dabiri et al. και Liu et al, η σύνθεση των κιναζολιν-4-(3H)-ονών επετεύχθηκε σε τρία στάδια ξεκινώντας από ανθρανιλικό οξύ (1) και από τις 3,1-βενζοξαζινόνες **2** και **3** ως ενδιάμεσα (Σχήμα 2.5).<sup>45</sup>



**Σχήμα 2.17.** Αντιδραστήρια και συνθήκες: (a) (R<sub>1</sub> = Me): οξικός ανυδρίτης, MW (200 W), 130 °C, 10 min, (R<sub>1</sub> = Et): προπιονικός ανυδρίτης, MW (200 W), 160 °C, 10 min, (b) αλειφατική αμίνη (R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) (2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 10–40 min, (c) φορμαμίδιο, MW (200 W), 170 °C, 10 min.

Ένας δεύτερος τρόπος σύνθεσης των παραπάνω κιναζολινονών, είναι σε θερμοκρασία 200°C, για 10 min και υπο ακτινοβολήση με μικροκύματα. Με αυτόν τον τρόπο, παράγονται, ως κύριο προϊόν, οι επιθυμητές κιναζολινόνες και σε πολύ μικρότερο ποσοστό τα μη αλκυλιωμένα ανάλογα τους (Σχήμα 2.6).



**Σχήμα 2.18.** Αντιδραστήρια και συνθήκες: (a) NH<sub>3</sub> 20% aq (8 equiv), THF, rt; 10–20 min; (b) NaOH 5% aq, MW (100 W), 90 °C, 4 min

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2.6, σε συνθήκες 200°C, 10 min και 200W, με προσθήκη φορμαμιδίου συντίθενται τα ετεροκυκλικά παράγωγα και μάλιστα σε καλές αποδόσεις. Μπορεί βέβαια να γίνει η σύνθεση των ίδιων παραγώγων σε τρία στάδια όπως επίσης φαίνεται στο παραπάνω σχήμα. Με προσθήκη ένυδρου αμμωνιακού διαλύματος στις βενζοξαζινόνες, παράγονται τα διαμίδια **iv** και σε συνθήκες 100W, 90°C για 4min με προσθήκη NaOH επιτυγχάνεται η κυκλοποίηση των ενδιάμεσων παραγώγων ώστε τελικά να συντεθούν οι επιθυμητές κιναζολινόνες σε εξίσου καλές αποδόσεις με τη μέθοδο του ενός σταδίου. Παρόλα αυτά η σύνθεση με τη χρήση του φορμαμιδίου προτιμάται διότι γίνεται χρήση ενός φθηνού και εύχρηστου διαλύτη και απαιτείται μόνο ένα στάδιο.<sup>45</sup>

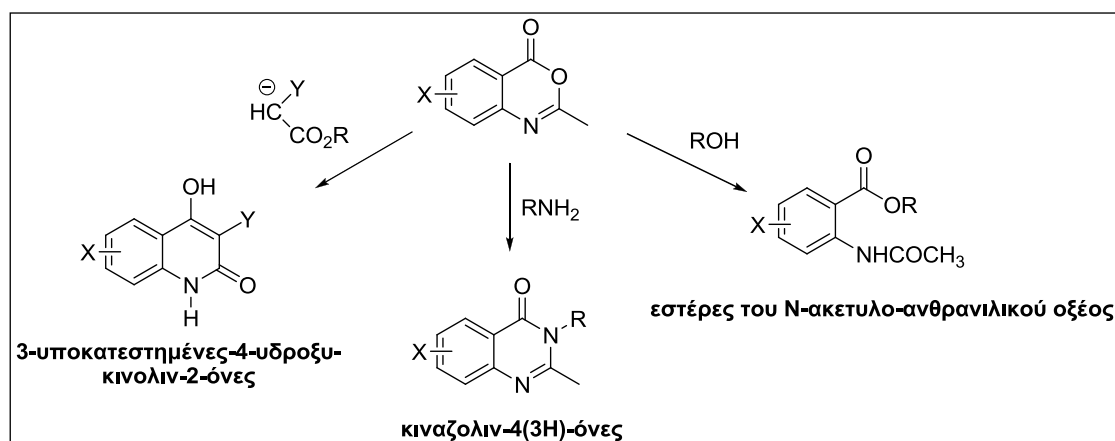
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΟΥ**

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται συνοπτικά οι σειρές των αντιδράσεων βενζοξαζινονών με τα πυρηνόφιλα άνθρακα και οξυγόνου με τη μέθοδο των μικροκυμάτων καθώς και η γενική μέθοδος επεξεργασίας που ακολουθήθηκε για την εκτέλεσή τους.

### 4H-3,1-BENZOΞAZIN-4-ΟΝΕΣ

Οι 4H-3,1-βενζοξαζιν-4-όνες αποτελούν δραστικές και ευέλικτες αρχικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως για τη σύνθεση ποικιλίας σημαντικών ετεροκυκλικών παραγώγων όπως οι κιναζολιν-4(3H)-όνες<sup>40,41</sup> και 4-υδροξυ-κινολιν-2(1H)-όνες<sup>42,60</sup> (Σχήμα 3.1). Η δραστικότητα αυτών των ετεροκυκλικών συστημάτων αποτέλεσε αντικείμενο μιας εξαιρετικής ανασκόπησης από τον Corroia.<sup>58</sup>



**Σχήμα 3.1.** Δραστικότητα 4H-3,1-βενζοξαζιν-4-ονών με πυρηνόφιλα άνθρακα, αζώτου και οξυγόνου.

Τα αζω-ανάλογα των 4H-3,1-βενζοξαζιν-4-ονών, δηλαδή οι 4H-πυριδο[2,3-δ][1,3]οξαζιν-4-ονες, αν και δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα ως προς τη δραστικότητα, έχουν χρησιμοποιηθεί ως αρχικές ενώσεις για τη σύνθεση βιοενεργών συστατικών όπως πυριδο[2,3-δ]πυριμιδόνες,<sup>43</sup> κιναζολινικά ανάλογα που περιέχουν ένα άτομο αζώτου τον αρωματικό δακτύλιο<sup>61</sup> και 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2(1H)-όνες.<sup>56,62,63</sup>

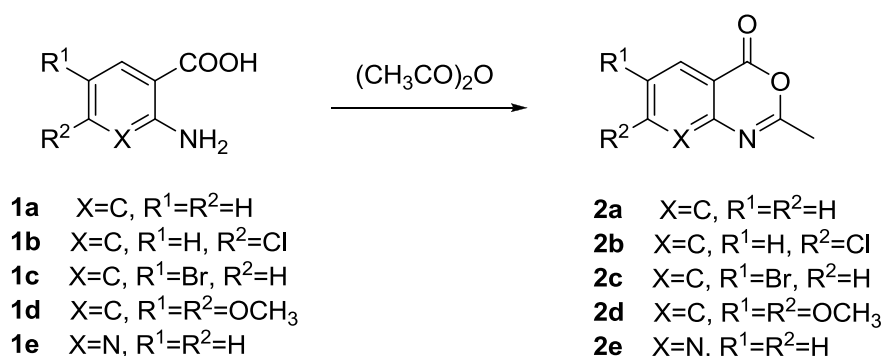
**Αντικείμενο της παρούσας εργασίας** είναι η μελέτη της δραστικότητας απλών και υποκατεστημένων οξαζινονών

α) με πυρηνόφιλα άνθρακα, με στόχο τη σύνθεση 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-2-κινολινονών και ναφθυριδινονών

β) με πυρηνόφιλα οξυγόνου, με στόχο τη σύνθεση των αντίστοιχων εστέρων ανθρανιλικών οξέων και του 2-αμινο-νικοτινικού οξέος, υπό την επίδραση μικροκυμάτων.

## ΣΥΝΘΕΣΗ ΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ

Η σύνθεση των αρχικών 2-μεθυλο-4*H*-βενζο[d]-1,3-οξαζιν-4-ονών **2a-2d**, και της 2-μεθυλο-4*H*-πυριδο[2,3-d]-1,3-οξαζιν-4-όνης (**2e**) επιτεύχθηκε με αντίδραση του 2-αμινο-νικοτινικού οξέος (**1e**) ή των αντίστοιχων ανθρανιλικών οξέων **1a-1d** με οξικό ανυδρίτη και θέρμανση ή με τη χρήση μικροκυμάτων (Σχήμα 3.2).



**Συνθήκες:** (i) Για το μόριο **2a**: 133°C, 1h 20min ή MW: 250Watt, 150°C, 20min. (ii) Για τα μόρια **2b** και **2d**: MW: 250Watt, 150°C, 20min. (iii) Για το μόριο **2c**, Reflux: 2h (iv) Για το μόριο **2e**, 165-170°C, 1h.

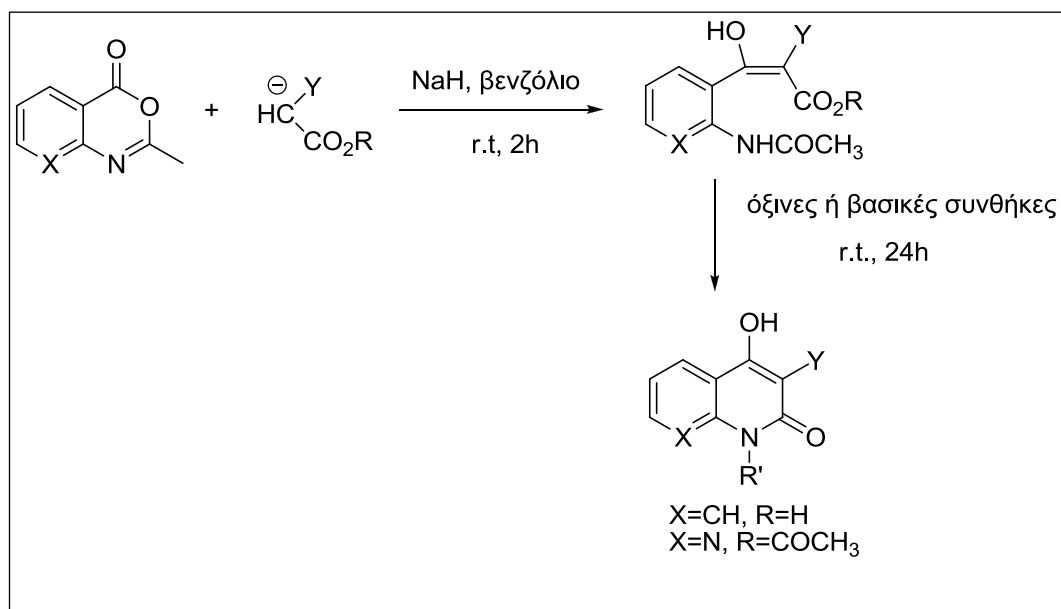
**Σχήμα 3.2.** Σύνθεση των αρχικών οξαζινονών.

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας που ακολουθείται για την παραλαβή των προϊόντων, για τις αντιδράσεις που έγιναν βάσει της συμβατικής μεθόδου θέρμανσης, είναι αρχικά εξάτμιση υπό κενό και στη συνέχεια προσθήκη πετρελαϊκού αιθέρα στο στερεό υπόλειμμα, διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα. Για αντιδράσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η τεχνική των μικροκυμάτων, παρατηρήθηκε κρυστάλλωση του προϊόντος στο διαλύτη οπότε πραγματοποιήθηκε διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα.

Στη συνέχεια, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό των βενζοξαζινονών και αφού πρώτα ελεγχθεί η καθαρότητα αυτών με μέτρηση του σημείου τήξης και φασματοσκοπία NMR, ακολουθούν αντιδράσεις τους με πυρηνόφιλα άνθρακα (μηλονικοί εστέρες και ακετοξικός αιθυλεστέρας) και πυρηνόφιλα οξυγόνου (πρωτοταγείς, δευτεροταγείς, βενζυλικές και ακόρεστες αλκοόλες).

### 3.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-BENZO[d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ (2a) ΚΑΙ ΤΗΣ 2-ΜΕΘΥΛΟ-4Η-ΠΥΡΙΔΟ[2,3-d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ (2e) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ

Η 2-μεθυλο-4Η-βενζο[d]-1,3-οξαζιν-4-όνη (2a) και η 2-μεθυλο-4Η-πυριδο[2,3-d]-1,3-οξαζιν-4-όνη (2e) αντιδρούν με πυρηνόφιλα άνθρακα (μηλονικούς, ακετοξικούς και κυανοξικούς εστέρες) σε βασικό περιβάλλον προς το σχηματισμό των αντίστοιχων προϊόντων C-ακυλίωσης, τα οποία στη συνέχεια κυκλοποιούνται προς τις αντίστοιχες 3-υποκατεστημένες-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνες και 3-υποκατεστημένες-4-υδροξυ-ναφθυριδιν-2-όνες (Σχήμα 3.3):<sup>42,63</sup>



**Σχήμα 3.3.** Αντιδράσεις της 2-μεθυλο-4Η-βενζο[d]-1,3-οξαζιν-4-όνης με πυρηνόφιλα άνθρακα.

Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε παλαιότερα στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας και παρέχει τις 3-υποκατεστημένες-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνες ναφθυριδιν-2-όνες σε ικανοποιητικές αποδόσεις (40-70%). Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση των αντιδράσεων όπως επίσης και το γεγονός ότι απαιτούνται δύο στάδια για τη σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων. Η οργανική

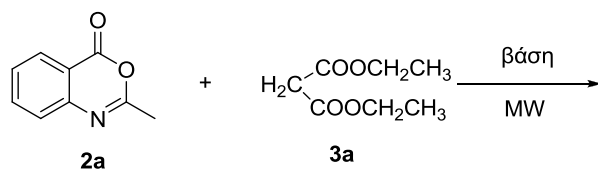
σύνθεση με τη βοήθεια μικροκυμάτων είναι πιθανό να κατορθώσει να επιταχύνει τις αντιδράσεις ή/και να παρέχει τα τελικά προϊόντα σε ένα μόνο στάδιο.

Αρχικά πραγματοποιήθηκαν δοκιμαστικές αντιδράσεις προκειμένου να προσδιοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης όσον αφορά στους εξής παράγοντες:

- Βάση
- Διαλύτης
- Ισχύς ακτινοβολίας
- Χρόνος αντίδρασης
- Θερμοκρασία

Ως αντίδραση-μοντέλο χρησιμοποιήθηκε η αντίδραση της 2-μεθυλο-4H-βενζο[d]-1,3-οξαζιν-4-όνης (**2a**) με τον μηλονικό διαιθυλεστέρα (**3a**). Πραγματοποιήθηκαν εννέα δοκιμαστικές αντιδράσεις και τα αποτελέσματα της μελέτης βελτιστοποίησης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1.





**Πίνακας 3.1.** Βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης της 2-μεθυλο-4H-βενζο[d]-1,3-οξαζιν-4-όνης **2a** (1eq) με μηλονικό διαιθυλεστέρα (**3a**) (2eq).

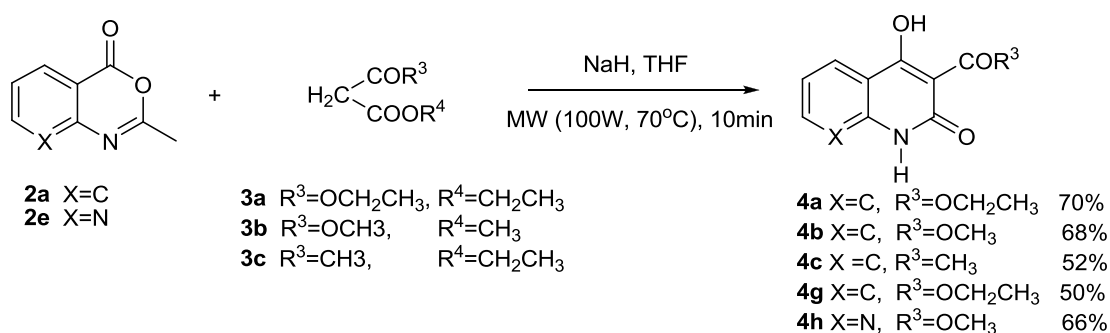
A/A	Βάση (γραμμομοριακή ή αναλογία)	Διαλύτης	Συνθήκες ακτινοβολήσης μικροκυμάτων	Προϊόν	Απόδοση
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 eq)	1,4- διοξάνιο	160 °C / 250W 10 min	Καμία αντίδραση	-
2	t-BuOK (3 eq)	1,4- διοξάνιο	160 °C / 250W 10 min	Καμία αντίδραση	-
3	Et <sub>3</sub> N (4 eq)	1,4- διοξάνιο	160 °C / 250W 20 min	 <b>6a</b>	Ίχνη
4	DBU (4 eq)	1,4- διοξάνιο	160 °C / 250W 20 min	 <b>6a</b>	44%
5	DBU (3 eq)	THF	70 °C / 100W 10 min	Καμία αντίδραση	-
6	NaH (3 eq)	THF	70 °C / 100W 10 min	 <b>4a</b>	70%
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 eq)	THF	70 °C / 100W 10 min	Καμία αντίδραση	-
8	t-BuOK (3 eq)	THF	70 °C / 100W 10 min	Καμία αντίδραση	-
9	Et <sub>3</sub> N (3 eq)	THF	70 °C / 100W 10 min	Καμία αντίδραση	-

Με χρήση *tert*-βουτοξειδίου του καλίου, μεθοξειδίου και αιθοξειδίου του νατρίου το αποτέλεσμα ήταν η διάσπαση της βενζοξαζινόνης. Με τριαιθυλαμίνη ως βάση παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του αιθυλεστέρα του *N*-ακέτυλο-ανθρανιλικού οξέως σε πολύ μικρή απόδοση. Τελικά με τη χρήση υδριδίου του νατρίου η αντίδραση του σχηματιζόμενου μετά νατρίου άλατος του μηλονικού διαιθυλεστέρα με τη 2-μεθυλοβενζοξαζινόνη (**2a**) οδήγησε στη σύνθεση της 3-αιθόξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνης μετά από θέρμανση σε ηπιότερες συνθήκες, (70°C, σε 100W ισχύ για 10 λεπτά) και πολύ καλή απόδοση (70 %).

Όπως λοιπόν φαίνεται από τα αποτελέσματα του Πίνακα 1, οι βέλτιστες συνθήκες που οδηγούν στο σχηματισμό της 3-αιθόξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνης (**4a**) είναι:

- Βάση: **NaH (3eq)**
- Διαλύτης: **THF**
- Ισχύς ακτινοβολίας: **100W**
- Χρόνος αντίδρασης: **10min**
- Θερμοκρασία: **70°C**

Εφαρμόζοντας αυτές τις συνθήκες, παρασκευάστηκαν οι 3-υποκατεστημένες-4-υδροξυ-κινολιν-2-όνες (**4a**, **4b**) και ναφθυριδιν-2-όνες (**4g**, **4h**) (Σχήμα 3.4) σε ένα βήμα, πολύ μικρό χρόνο αντίδρασης και σε πολύ καλές αποδόσεις (70% ,52%, 51%, 66% αντίστοιχα).

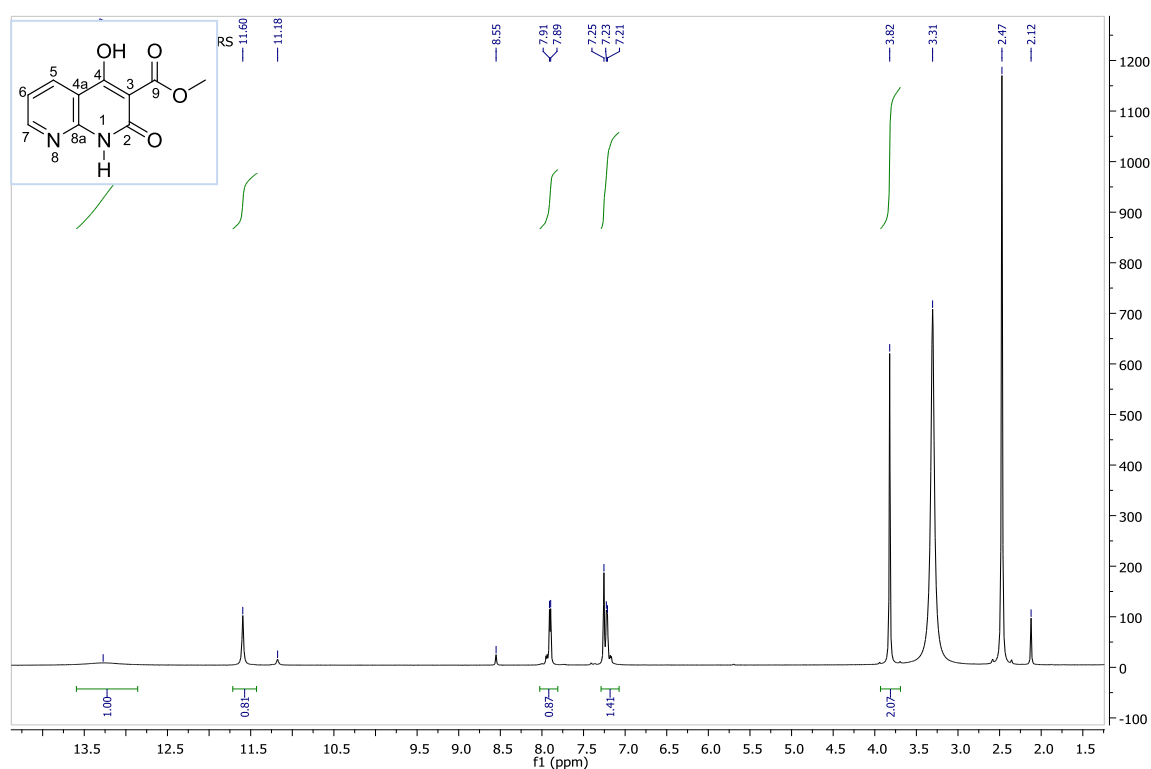


**Σχήμα 3.4.** Σύνθεση 3-υποκατεστημένων-4-υδροξυ-κινολιν-2-ονών και ναφθυριδιν-2-ονών με τη βοήθεια μικροκυμάτων.

Τα προϊόντα παραλαμβάνονται μετά από ψύξη του μίγματος της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου, προσθήκη νερού και αιθέρα. Διαχωρισμό της υδατικής φάσης και οξίνιση με HCl 10% υπό ψύξη. Το προϊόν καταβυθίζεται ως στερεό, διηθείται και εκπλένεται με αιθέρα. Τέλος, ακολουθεί ξήραση υπο κενό για 2 - 3 ώρες.

Με αυτή την κατεργασία, τα προϊόντα **4a**, **4c**, **4g** και **4h** λαμβάνονται σε αποδόσεις 70%, 52%, 51% και 66% αντίστοιχα, και με ικανοποιητική καθαρότητα, όπως αποδεικνύεται από τα φάσματα NMR.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος πρωτονίου και άνθρακα, είναι αυτό του μορίου **4h** (Εικόνες 3.1 και 3.2, αντίστοιχα).



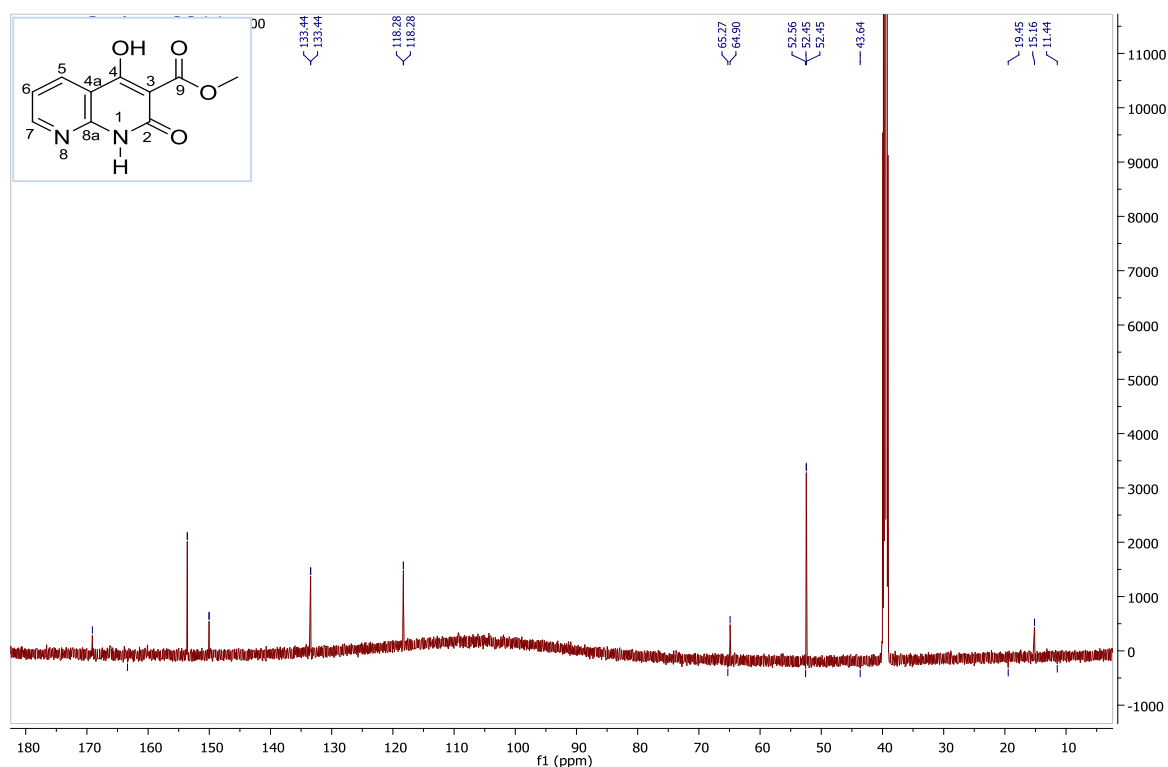
Εικόνα 3.1. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR του μορίου **4h** (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz).

Όπως παρατηρείται στο φάσμα <sup>1</sup>H NMR σε χαμηλό πεδίο (13.82 ppm) εμφανίζεται το σήμα του πρωτονίου του ενολικού υδροξυλίου. Η χημική αυτή μετατόπιση είναι ενδεικτική της συμμετοχής του υδρογόνου αυτού σε ισχυρό δεσμό

υδρογόνου με το καρβονύλιο της θέσης 3 οπότε ελαττώνεται η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του ενολικού πρωτονίου.

Το σήμα του N-H εμφανίζεται με τη μορφή απλής κορυφής στα 11.60ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται στην περιοχή 7.23-8.55 και αναλυτικότερα: H-6 στα 7.23 ppm, H-5 στα 7.9 ppm και H-7 στα 8.55 ppm.

Τέλος, η απλή κορυφή στα 3.82ppm αποδίδεται στα πρωτόνια του μεθυλίου της μεθοξυκαρβονυλο-ομάδας.



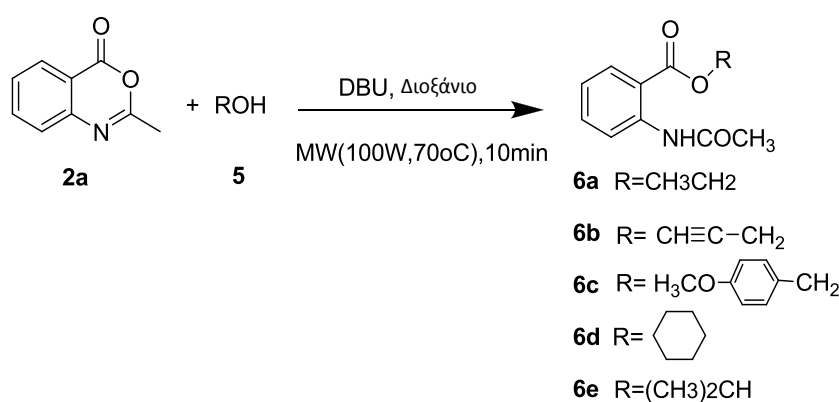
**Εικόνα 3.2.** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του μορίου **4h** (DMSO-d<sub>6</sub>, 600MHz).

Αντίστοιχα με το φάσματος πρωτονίου, έτσι, και στο φάσμα <sup>13</sup>C NMR στις χαμηλότερες τιμές ppm (υψηλότερο πεδίο), εμφανίζονται οι πιο προστατευμένοι άνθρακες, ενώ η μετακίνηση προς τις υψηλότερες τιμές ppm (χαμηλότερο πεδίο) συναντά τους αποπροστατευμένους άνθρακες. Οι πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες των θέσεων 4, 9 και 2 εξαιτίας της ύπαρξης του ενολικού υδροξυλίου και των καρβοξυλίων, δίνουν σήματα στα 169.10 ppm 163.37 ppm και 153.59 ppm αντίστοιχα.

Τα σήματα των ανθράκων των αρωματικών δακτυλίων, εμφανίζονται στην περιοχή των 64.90-150.04 ppm ενώ ο πιό προστατευμένος άνθρακας, είναι αυτός της μεθυλομάδας και δίνει σήμα στα 52.45 ppm.

### 3.2 ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZO[d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗΣ (2a) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.2, οι συνθήκες της αντίδρασης των βενζοξαζινονών με πυρηνόφιλα άνθρακα επηρεάζουν σημαντικά το αποτέλεσμα της αντίδρασης. Στα πειράματα με α/α 3 και 4, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του αντίστοιχου αιθυλεστέρα του Ν-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος, **6a**. Το προϊόν αυτό σχηματίζεται από την αντίδραση της βενζοξαζινόνης **2a** με την αιθανόλη που παράγεται από την θερμική διάσπαση του μηλονικού διαιθυλεστέρα στις συνθήκες που πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία των εστέρων του ανθρανιλικού οξέος σε βιολογικές και βιομηχανικές εφαρμογές (βλ. Κεφ 3.6) όπως επίσης και το γεγονός ότι η σύνθεσή τους δεν είναι ιδιαίτερα απλή, ειδικά σε περιπτώσεις όπου απαιτούνται αντιδράσεις με στερεοχημικά παρεμποδισμένες αλκοόλες, θεωρήσαμε ότι είναι ενδιαφέρον να διερευνηθεί περαιτέρω η δυνατότητα σύνθεσης εστέρων του ανθρανιλικού οξέος με μικροκύματα.



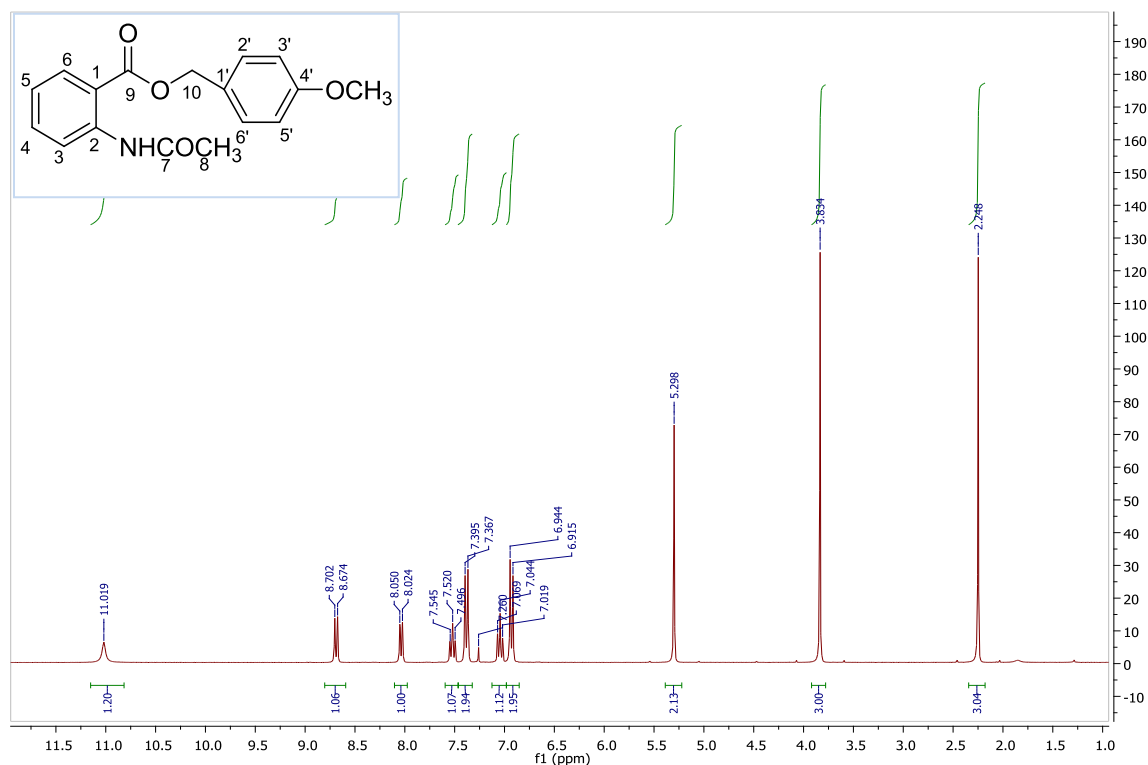
**Σχήμα 3.5.** Σύνθεση εστέρων ανθρανιλικού οξέος με τη βοήθεια μικροκυμάτων.

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας των παραπάνω αντιδράσεων με πυρηνόφιλα οξυγόνου, είναι η εξής: Όταν το προϊόν που προκύπτει είναι στερεό (βλ. **6b**), οξινίζεται με προσθήκη μικρής ποσότητας υδροχλωρικού οξέος 10%, προστίθεται νερό, ακολουθεί παραμονή για λίγα λεπτά σε παγόλουτρο, διήθηση και εκπλύσεις με πετρελαϊκό αιθέρα και τέλος ξήρανση σε αντλία κενού. Όταν το προϊόν δεν είναι στερεό (βλ. **6a**, **6e**), οξινίζεται με προσθήκη μικρής ποσότητας υδροχλωρικού οξέος 10%, προστίθεται νερό, και εκχυλίζεται με διχλωρομεθανιο.

Για την παραλαβή των προϊόντων **6c**, **6d** εφαρμόζεται διαχωρισμός με χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκό αιθέρα και οξικό αιθυλεστέρα σε αναλογίες 8:2 και 9:1 για κάθε προϊόν αντίστοιχα.

Η μέθοδος δίνει πολύ καλά αποτελέσματα με πολύ καλές αποδοσεις, 97%, 88%, 82% και 80% για τα προϊόντα **6a**, **6b**, **6c**, **6d** και **6e** αντίστοιχως.

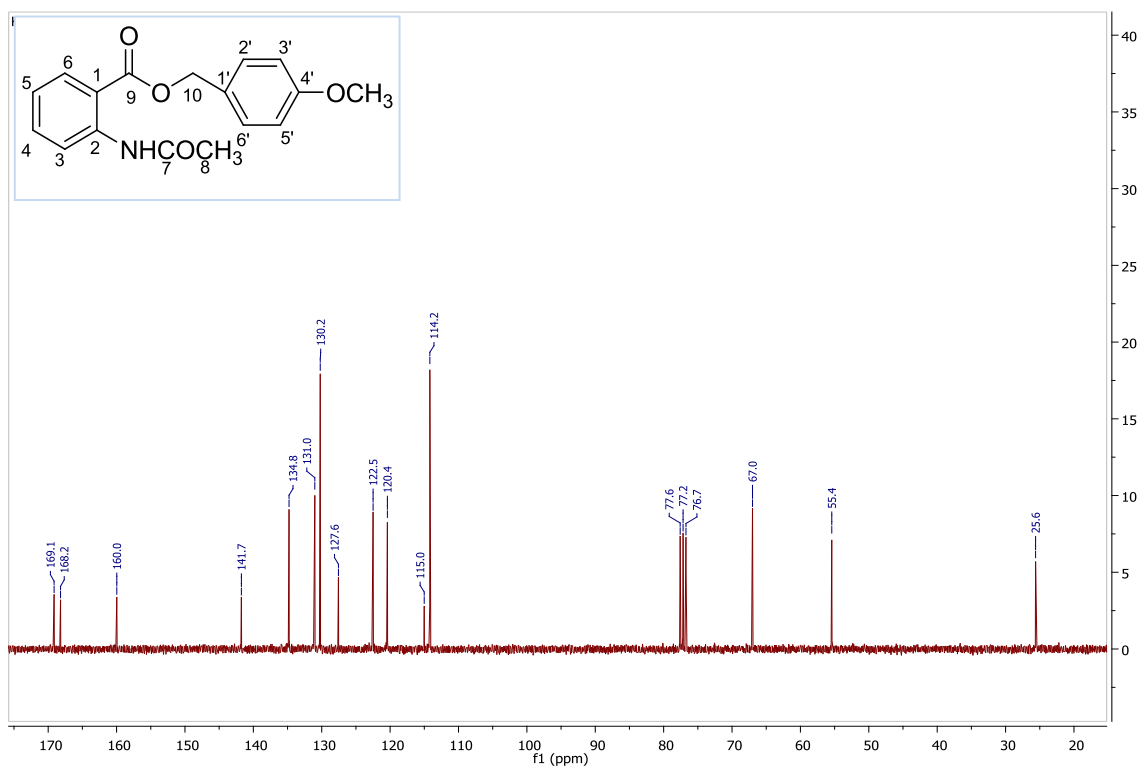
Η ταυτοποίηση της δομής των εστέρων που παρασκευάστηκαν πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος πρωτονίου και άνθρακα, είναι αυτό του μορίου **6c** (Εικόνα 3.3).



**Εικόνα 3.3.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του εστέρα **6c** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του εστέρα **6c** παρατηρείται αρχικά το σήμα που οφείλεται στο πρωτόνιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο στα 11.02 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου του ανθρανιλικού οξέος, εμφανίζονται ως εξής: Το H-6 στα 8.69 ppm με τη μορφή διπλής κορυφής με  $J=8.4\text{Hz}$ , λόγω της σύζευξης με το H-5. Το H-3 στα 8.04 ppm και πάλι με τη μορφή διπλής κορυφής με  $J=7.8\text{ Hz}$  λόγω της σύζευξης με το H-4. Το H-4 δίνει σήμα στα 7.52 ppm με τη μορφή τριπλής κορυφής με  $J=7.5\text{Hz}$ . Η τριπλή κορυφή οφείλεται στη σύζευξη του H-4 με τα H-3 και H-5. Τέλος το H-5 εμφανίζεται επίσης ως τριπλή κορυφή στα 7.04 ppm.

Χαρακτηριστική επίσης, είναι η εμφάνιση δύο διπλών κορυφών που ολοκληρώνονται για δύο πρωτόνια η κάθε μία και αντιστοιχούν στα πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου που προέρχεται από την παρα-μεθοξυ-βενζυλική αλκοόλη. Τα σήματα αυτά εμφανίζονται στα 7.38 και 6.93 ppm με  $J=8.4\text{ Hz}$  και είναι χαρακτηριστικά της παρουσίας παρα-υποκατεστημένου αρωματικού συστήματος. Τα δύο βενζυλικά υδρογόνα εμφανίζονται σε μια απλή κορυφή στα 5.3 ppm ενώ οι απλές κορυφές στα 3.83 και 2.25 ppm αποδίδονται στα πρωτόνιου της μεθοξυ-ομάδας και της ακέτυλο-ομάδας αντίστοιχα.



**Εικόνα 3.4.** Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του εστέρα **6c** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

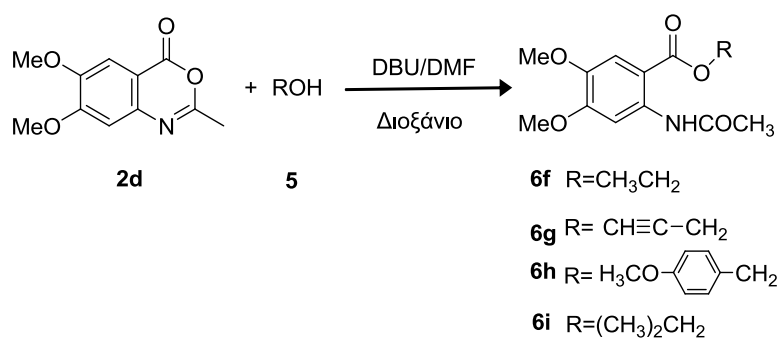
Παρατηρώντας το φάσμα <sup>13</sup>C NMR (Εικόνα 3.4), οι πιο προστατευμένοι άνθρακες είναι αυτοί που δίνουν σήμα στα πιο χαμηλά πεδία, 55.4 ppm για τον μεθόξυ-άνθρακα και 25.6 ppm για τον C-8. Οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου του ανθρανιλικού οξέος C-1, C-3 και C-5, δίνουν σήμα στην περιοχή 115-122.5 ppm ενώ οι C-6, C-4 και C-2, εμφανίζονται στην περιοχή 131-141.8 ppm. Όσον αφορά στους άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου που προέρχεται απο την παρα-μεθοξυ-βενζιλική αλκοόλη, οι C-5' και C-3', δίνουν μία κορυφή στα 114.2 ppm, οι C-6' και C-1' εξίσου μία λόγω ισοδυναμίας στα 130.2 ppm ενώ οι C-2' και C-4' στα 127.6 και 160 ppm αντίστοιχα.

Τέλος, πιο αποπροστατευμένοι, φαίνεται να είναι οι C-9 και C-7 με αντίστοιχα σήματα στα 168.2 και 169.1 Ppm, καθώς είναι συνδεδεμένοι με το ηλεκτραρνητικό οξυγόνο.



### 3.3 ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZ[d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (2d) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Έπειτα απο την αντίδραση της 2-μεθυλ-4Η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-ονης (2a) με τα πυρηνόφιλα οξυγόνου, δοκιμάστηκαν αντιδράσεις με τη 6,7-διμεθοξυ-2-μεθυλ-4Η-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (2d) όπως φαίνεται παρακάτω (Σχήμα 3.6). Κατά τη διερεύνηση των βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης παρατηρήσαμε ότι η συγκεκριμένη βενζοξαζινόνη απαιτεί ισχυρότερες συνθήκες σε σχέση με την απλή βενζοξαζινόνη. Τελικά, η βέλτιστες συνθήκες προσδιορίστηκαν ως **150Watt, 120°C, 10min**.

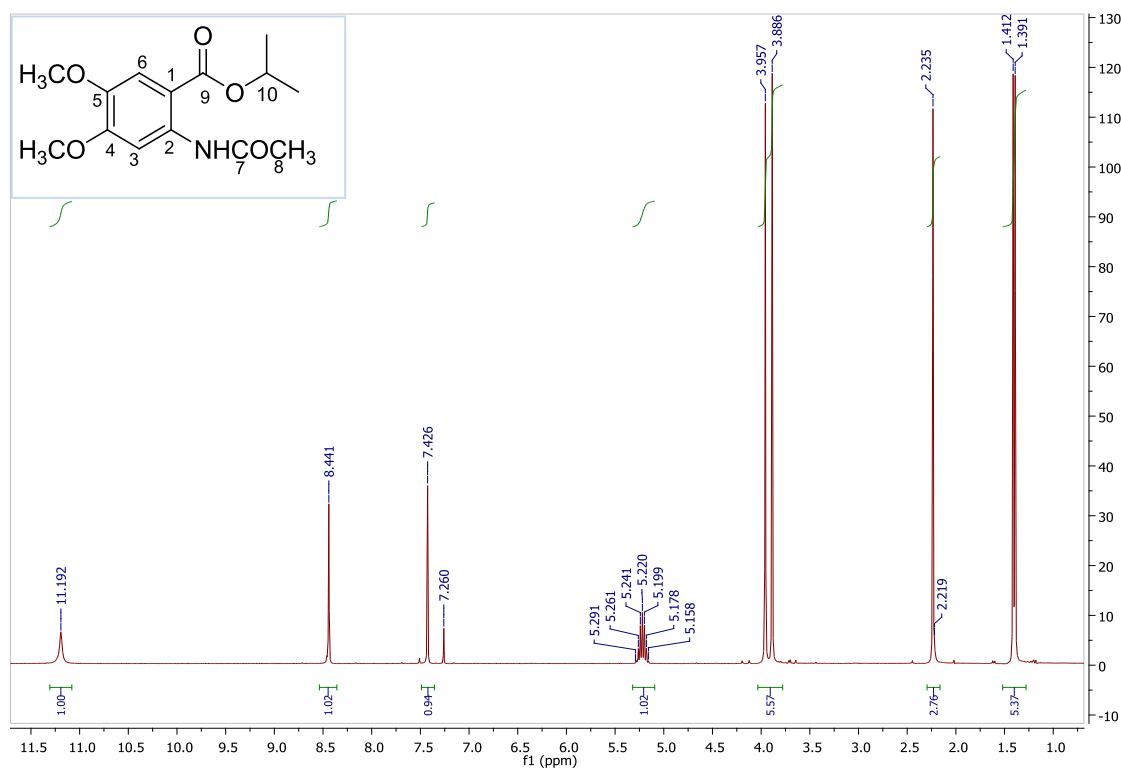


**Συνθήκες:** Για τα μόρια 6f-6i, βάση DBU, διαλύτης DMF, MW: 150Watt, 120°C, 10min.

**Σχήμα 3.6.** Σύνθεση εστέρων διμεθόξυ-υποκατεστημένων ανθρανιλικών οξέων με τη βοήθεια μικροκυμάτων.

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας των παραπάνω αντιδράσεων με πυρηνόφιλα οξυγόνου, περιλαμβάνει προσθήκη νερού (στάγδην ~5ml), πετρελαϊκό αιθέρα ή διαιθυλαιθέρα και μικρής ποσότητα υδροχλωρικού οξέος 10%, παραμονή για λίγα λεπτά σε παγόλουτρο και έπειτα διήθηση και πολυ καλή έκπλυση με νερό και πετρελαϊκό αιθέρα ή διαιθυλαιθέρα.

Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος <sup>1</sup>H NMR ακολουθεί αυτό του προϊόντος 6i:



**Εικόνα 3.5.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του εστέρα **6i** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

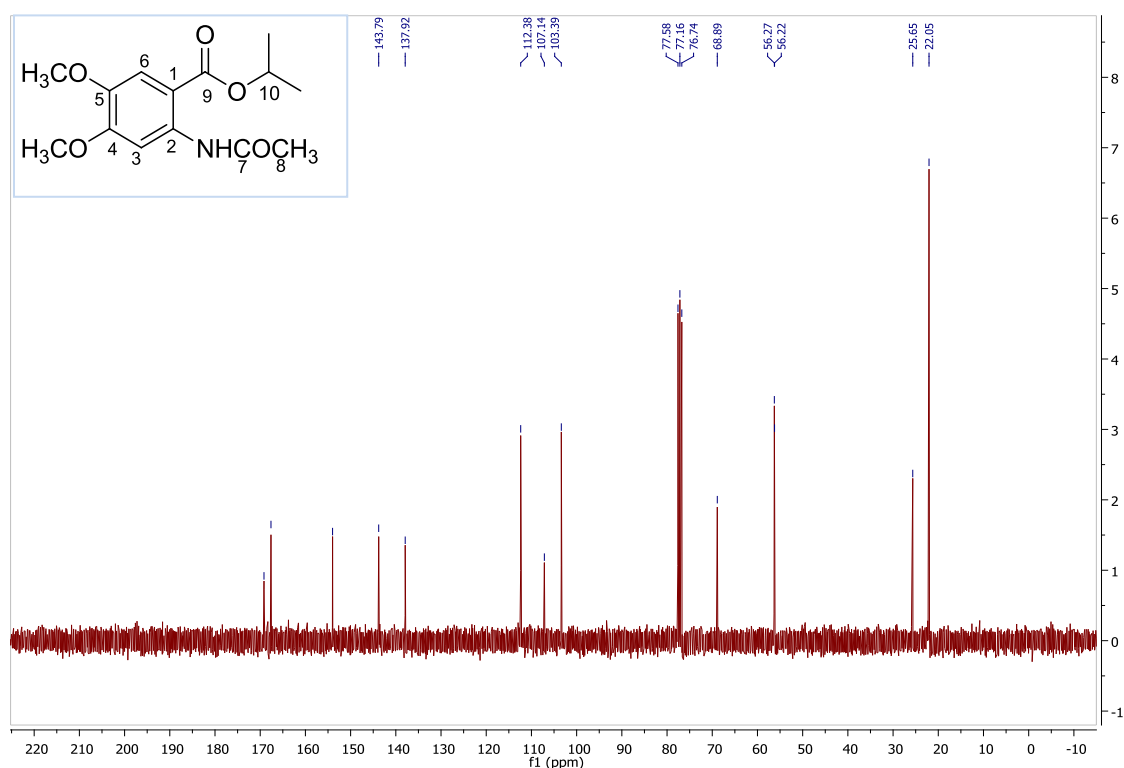
Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του εστέρα **6i** (Εικόνα 3.5) παρατηρούμε αρχικά το σήμα που οφείλεται στο πρωτόνιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο στα 11.19 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου του ανθρανιλικού οξέος, εμφανίζονται ως εξής: Το H-6 στα 8.44 ppm με τη μορφή απλής κορυφής. Το H-3 στα 7.43 ppm και πάλι με τη μορφή απλής κορυφής.

Χαρακτηριστική επίσης, είναι η εμφάνιση μιας επταπλής κορυφής με σταθερά σύζευξης  $J=3\text{Hz}$ , που ολοκληρώνονται για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο στη θέση 10 και οφείλεται στην σύζευξη του πρωτονίου αυτού με τα έξι γειτονικά πρωτόνια των μεθυλίων.

Τα πρωτόνια των μεθοξυ-ομάδων δίνουν απλές κορυφές με ολοκλήρωση για τρία πρωτόνια στα 3.89 και 3.96 ppm. Το σήμα που εμφανίζεται στα 2.24 ppm με δίνοντας μια απλή κορυφή για ολοκλήρωση τριών υδρογόνων, οφείλεται στα πρωτόνια της ακετυλο-ομάδας (θέση 8).

Τα πιό προστατευμένα πρωτόνια είναι αυτά των μεθυλίων της ισοπρόπυλο-ομάδας που δίνουν μια διπλή κορυφή με  $J=3\text{Hz}$  που ολοκληρώνεται για έξι πρωτόνια στα

1.39 και στο 1.40. Η διπλή κορυφή οφείλεται στη σύζευξη με το πρωτόνιο CH της ισοπροπυλο-ομάδας.



**Εικόνα 3.6.** Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του εστέρα **6i** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

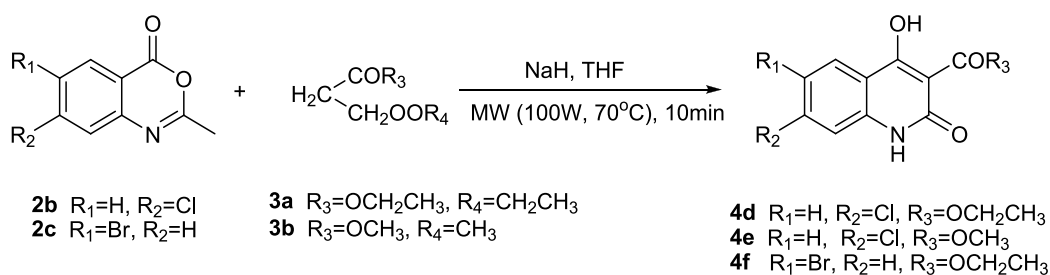
Παρατηρώντας το φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR (Εικόνα 3.6), ο πιο προστατευμένος άνθρακας, είναι των μεθυλιών που συνδέονται με τον άνθρακα 10 και δίνουν μία κορυφή στο 22.1. Οι άνθρακες των καρβοξυλικών ομάδων (θέσεις 9 και 7), είναι αυτοί με τη μικρότερη προστασία, δίνουν σήμα στα 167.6 και 169.2.

Οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου C-1 - C-6, εμφανίζονται στην περιοχή των 103.4-154 ppm.

Τέλος οι άνθρακες των μεθοξυ-ομάδων δίνουν κορυφές, με πολύ κοντινές τιμές λόγω ισοδυναμίας, στα 56.2, 56.3 ppm.

### 3.4 ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΧΛΩΡΟ- ΚΑΙ ΒΡΩΜΟ- ΥΠΟΚΑΤΕΣΤΗΜΕΝΩΝ ΒΕΝΖΟΞΑΖΙΝΟΝΩΝ (2b, 2c) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ

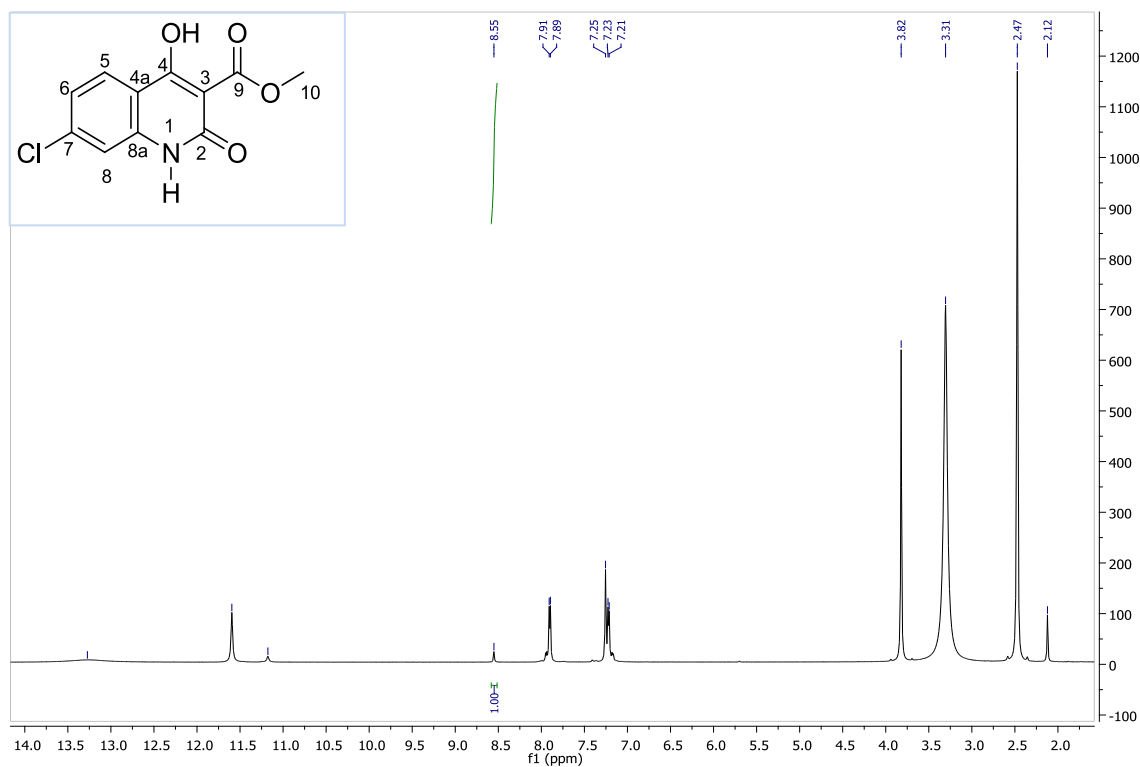
Έχοντας δοκιμαστεί αντιδράσεις με μεθοξυ-υποκατεστημένες βενζοξαζιόνες με πυρηνόφιλα άνθρακα, στη συνέχεια έγινε δοκιμή με βενζοξαζιόνες που οι υποκαταστάτες ήταν χλώριο και βρώμιο, όπως απεικονίζεται σχηματικά παρακάτω (Σχήμα 3.7).



**Σχήμα 3.7.** Σύνθεση N-υποκατεστημένων-κινολινονών με τη βοήθεια μικροκυμάτων

Η γενική μέθοδος επεξεργασίας των παραπάνω αντιδράσεων με πυρηνόφιλα άνθρακα, περιλαμβάνει προσθήκη νερού (στάγδην ~5ml), διαιθυλαιθέρα, έπειτα εκχύλιση, παραμονή του εκχυλίσματος για λίγα λεπτά σε παγόλουτρο και οξίνισή του με υδροχλωρικό οξύ 10%. Τέλος, διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με αιθέρα. Για την παραλαβή του **4f**, χρειάστηκε και διαδικασία ανακρυστάλλωσης με μεθανόλη.

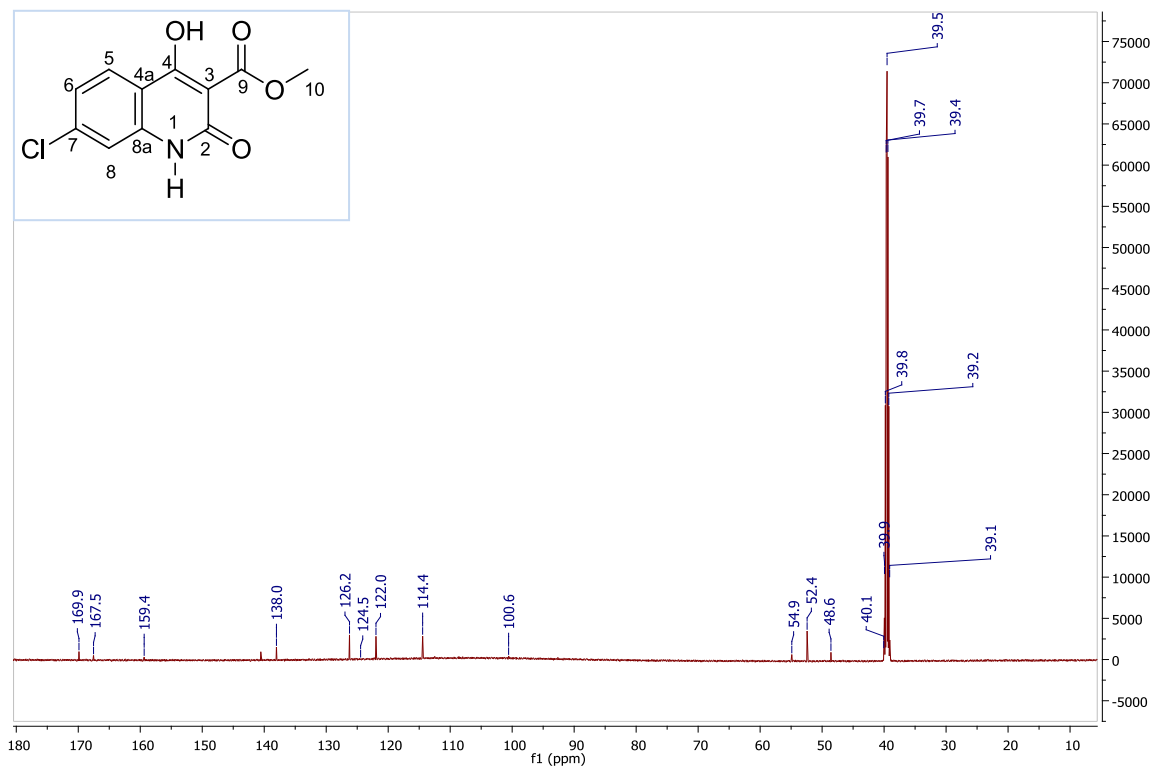
Χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος πρωτονίου, είναι αυτό του μορίου **4e**.



**Εικόνα 3.7.** Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του μορίου **4e** (DMSO- $d_6$ , 600MHz).

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του μορίου **4e** παρατηρείται αρχικά το σήμα που οφείλεται στο πρωτόνιο που είναι συνδεδεμένο με το υδροξύλιο στα 13.27 ppm και αυτού που είναι συνδεδεμένο με την αμινομάδα στα 11.60 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του αρωματικού δακτυλίου εμφανίζονται ως εξής: Το H-5 στα 7.26 ppm με τη μορφή διπλής κορυφής με  $J=8.4\text{Hz}$ , λόγω της σύζευξης με το H-6. Το H-6 στα 8.55 ppm και πάλι με τη μορφή διπλής κορυφής με  $J=9.0\text{ Hz}$  λόγω της σύζευξης με το H-5. Το H-8 δίνει σήμα στα 7.30 ppm με τη μορφή απλής κορυφής.

Τέλος, εμφανίζεται επίσης μια απλή κορυφή στα 3.82 ppm που ολοκληρώνεται για 3 υδρογόνα και αποδίδεται στα πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας στη θέση 10.



**Εικόνα 3.8.** Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR μορίου **4e** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 600MHz).

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του μορίου **4e** και με βάση τα προαναφερθέντα, φαίνεται, πως οι πιο προστατευμένοι άνθρακες, είναι αυτοί που δίνουν σήμα 52.4 ppm (μεθόξυ-άνθρακας) και 122 ppm (C-8). Οι άνθρακες του χλωρο-υποκατεστημένου-αρωματικά δακτυλίου C-4a - C-8a δίνουν σήμα στην περιοχή 100.6-138 ppm. Τέλος, ως πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες εμφανίζονται κατά αύξουσα σειρά οι C-7, C-2, C-9 και C-4, δίνοντας αντίστοιχα σήματα στα 140.6, 159.4, 167.5, 169.9 ppm.

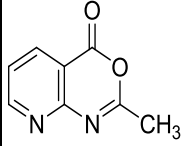
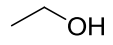
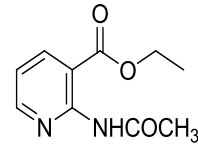
### 3.5 2-ΜΕΘΥΛ-4Η-ΠΥΡΙΔΟ[2,3-d][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (2e) ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Αρχικά μελετήθηκε η δραστικότητα της 2-μεθυλο-4Η-πυριδο[2,3-d]οξαζιν-4-όνης (**2e**) με πυρηνόφιλα οξυγόνου (αλκοόλες). Προκειμένου να επιλεγούν οι βέλτιστες συνθήκες όσον αφορά στο διαλύτη, το χρόνο της αντίδρασης και την ισχύ των μικροκυμάτων, πραγματοποιήθηκε μια σειρά δοκιμαστικών αντιδράσεων χρησιμοποιώντας ως αντίδραση-μοντέλο αυτή της 2-Μέθυλ-πύριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνης (**2e**) με αιθανόλη, προκειμένου να προσδιοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης όσον αφορά στους εξής παράγοντες:

- Βάση
- Διαλύτης
- Ισχύς ακτινοβολίας
- Χρόνος αντίδρασης
- Θερμοκρασία

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται αναλυτικά η αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν για αυτόν το σκοπό.

**Πίνακας 3.2.** Αντίδραση της **2e** με αιθανόλη. Βελτιστοποίηση συνθηκών.

A/A	Αντιδρόν 1	Αντιδρόν 2	Βάση	Διαλύτης	Πειραματικές Συνθήκες	Προϊόν
			DBU			
	<b>(2e)</b>					<b>(6j)</b>
<b>1i</b>	1.0 eq	5.0 eq	1.0 eq	--	70 °C / 100 W 5 min	26%
<b>1ii</b>	1.0 eq	5.0 eq	1.0 eq	--	70 °C / 100 W 3 min	-
<b>1iii</b>	1.0 eq	5.0 eq	1.0 eq	--	70 °C / 100 W 10 min	-
<b>1iv</b>	1.0 eq	5.0 eq	1.0 eq	--	100 °C / 100 W 5 min	8,2%
<b>1v</b>	1.0 eq	5.0 eq	0.2 eq	Dioxane 1 ml	100 °C / 100 W 5 min	15%
<b>1vi</b>	1.0 eq	5.0 eq	0.2 eq	Dioxane 1 ml	100 °C / 100 W 10 min	80%

Για τις σειρές πειραμάτων **1i-iv**, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις με βάση DBU, ενώ για τις **1v-vi**, ως βάση χρησιμοποιήθηκε το διοξάνιο σε συνθήκες όπως εμφανίζονται στον Πίνακα 3.2.

Από την εφαρμογή χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC), ήταν προφανές ότι τα προϊόντα που προέκυψαν από τις σειρές πειραμάτων **1i-iii**, περιείχαν ακαθαρσίες και έτσι έγινε ενδεικτικά καθαρισμός και μέτρηση απόδοσης μόνο για την **1i**. (Απόδοση: ~26%, Σημείο τήξης: 99-100°C). Για τον καθαρισμό, εφαρμόζεται χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών AcOEt:Pt σε αναλογία 65:35.

Διαφορετική επεξεργασία ακολουθήθηκε για τη σειρά **1iv** καθώς εφαρμόζεται εκχύλιση με DCM και HCl 10%, έπειτα ακολουθεί δεύτερη εκχύλιση στο εκχύλισμα



της πρώτης, με LiOH 1N, προσθήκη Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και τέλος εξάτμιση υπο κενό και παραμονή σε αντλία κενού (Απόδοση: 8.2%)

Σκόπιμη θεωρήθηκε και η διεξαγωγή του πειράματος αυτού με τη συμβατική μέθοδο (reflux στους 70-75°C) ώστε να διαπιστωθεί η συμπεριφορά της. Έτσι, παρατηρείται πως ενώ στα 10 min με τη μέθοδο των μικροκυμάτων γίνεται παραλαβή του προϊόντος, με τη συμβατική μέθοδο ακόμα και μετά από μία ώρα reflux, περιέχεται ακόμα ποσότητα βενζοξαζιμόνης στο προϊόν, η οποία δεν μειώνεται και με το πέρασμα του χρόνου.

Για την παραλαβή του προϊόντος στη σειρά αντίδρασης **1v** εφαρμόζεται εκχύλιση με νερό και υδροχλωρικό οξύ 10% και προσθήκη οξικού αιθυλεστέρα στο εκχύλισμα. Στη συνέχεια εξάτμιση υπο κενό και παραμονή σε αντλία κενού (Απόδοση: 15%).

Ωστόσο, για τη σειρά **1vi**, στην οποία αυξήθηκε και ο χρόνος αντίδρασης (10min), η επεξεργασία ήταν διαφορετική. Αρχικά εφαρμόζεται εξάτμιση του διαλύτη υπο κενό. Ακολουθεί «trituration» προσθέτοντας στο υγρό υπόλειμμα διαλύτες που θα το κρυσταλλώσουν όπως διαιθυλιθέρα και πετρελαϊκό αιθυλεστέρα.

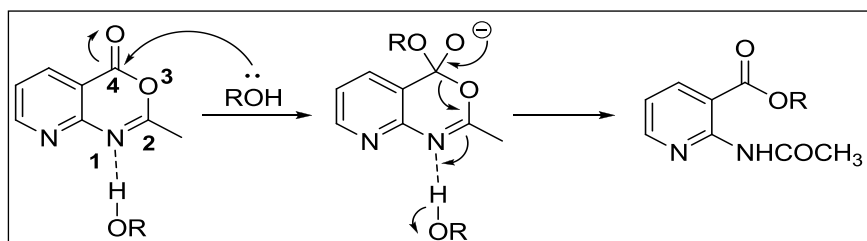
Το προϊόν της αντίδρασης αυτής, μας δίνει το μεγαλύτερης καθαρότητας φάσμα NMR και τη μεγαλύτερη απόδοση και για αυτό το λόγο διαλέγουμε τις συνθήκες αυτής της αντίδρασης ως βέλτιστες.

Όπως φαίνεται λοιπόν και από τον Πίνακα 3.2, οι βέλτιστες συνθήκες είναι αυτές της αντίδρασης **1vi**:

- Βάση: **DBU (0.2eq)**
- Διαλύτης: **Διοξάνιο**
- Ισχύς ακτινοβολίας: **100W**
- Χρόνος αντίδρασης: **10min**
- Θερμοκρασία: **100°C**

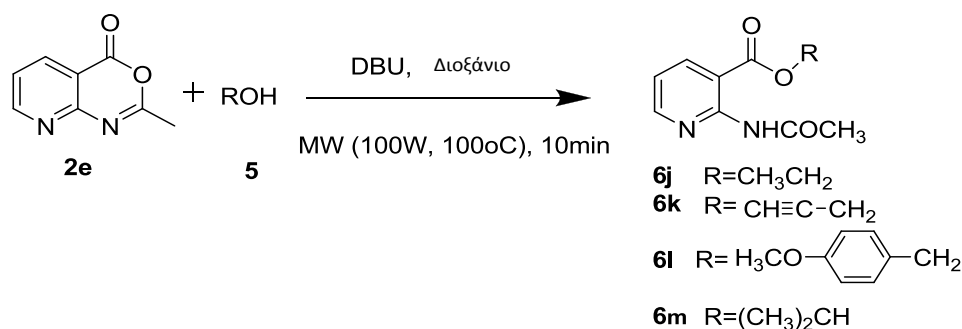
Η αντίδραση της πυριδοξαζιμόνης **2e** με την αιθανόλη οδηγεί στο σχηματισμό του αιθυλεστέρα του 2-ακετυλαμινο-νικοτινικού οξέος (**6j**). Το προϊόν

προκύπτει από την πυρηνόφιλη προσβολή του ζεύγους ηλεκτρονίων του οξυγόνου της αλκοόλης στον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα του καρβονυλίου της θέσης 4 της οξαζιμόνης (Σχήμα 3.8).<sup>63</sup>



**Σχήμα 3.8.** Μηχανισμός σχηματισμού των εστέρων του 2-ακετυλαμινο νικοτινικού οξέος.

Ακολουθούν συνοπτικά οι αντιδράσεις σύνθεσης εστέρων N-ακετυλ-νικοτινικών οξέων με χρήση μικροκυμάτων (Σχήμα 3.9)



**Σχήμα 3.9.** Σύνθεση Εστέρων N-ακετυλ-νικοτινικών οξέων με χρήση μικροκυμάτων.

Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή των προϊόντων **6m** και **6l** είναι εφαρμογή χρωματογραφίας στήλης, εξάτμιση υπο κενό και παραμονή του προϊόντος της εξάτμισης σε αντλία κενού.

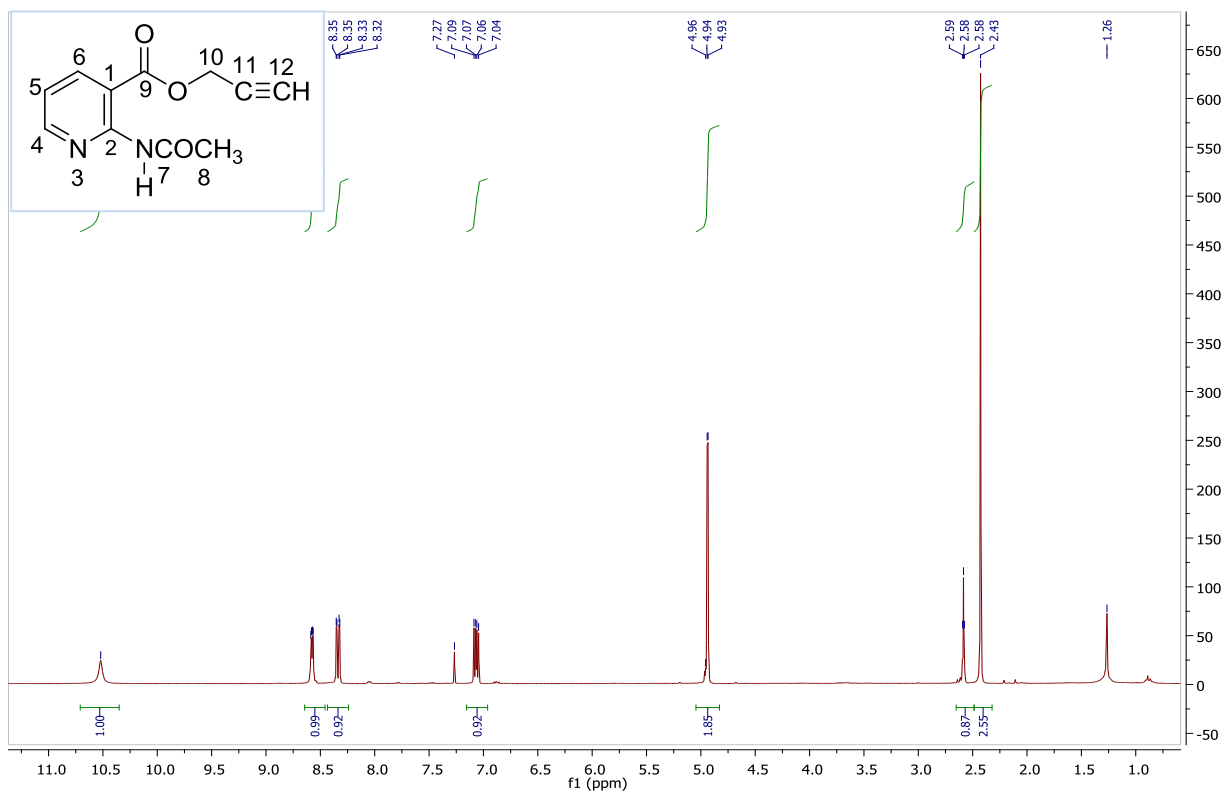
Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του **6k** το προϊόν της αντίδρασης παραμένει για μικρό χρονικό διάστημα υπο ψύξη και έπειτα ακολουθεί διήθηση, πολύ καλή έκπλυση με διαιθυλαιθέρα και παραμονή του προϊόντος σε αντλία κενού.

Για την παραλαβή του προϊόντος **6j** (Πίνακας 3.3), όπως περιγράφηκε και παραπάνω, ακολουθείται εξάτμιση υπο κενό για την απομάκρυνση των διαλυτών και στη συνέχεια παραμονή του προϊόντος σε αντλία κενού.

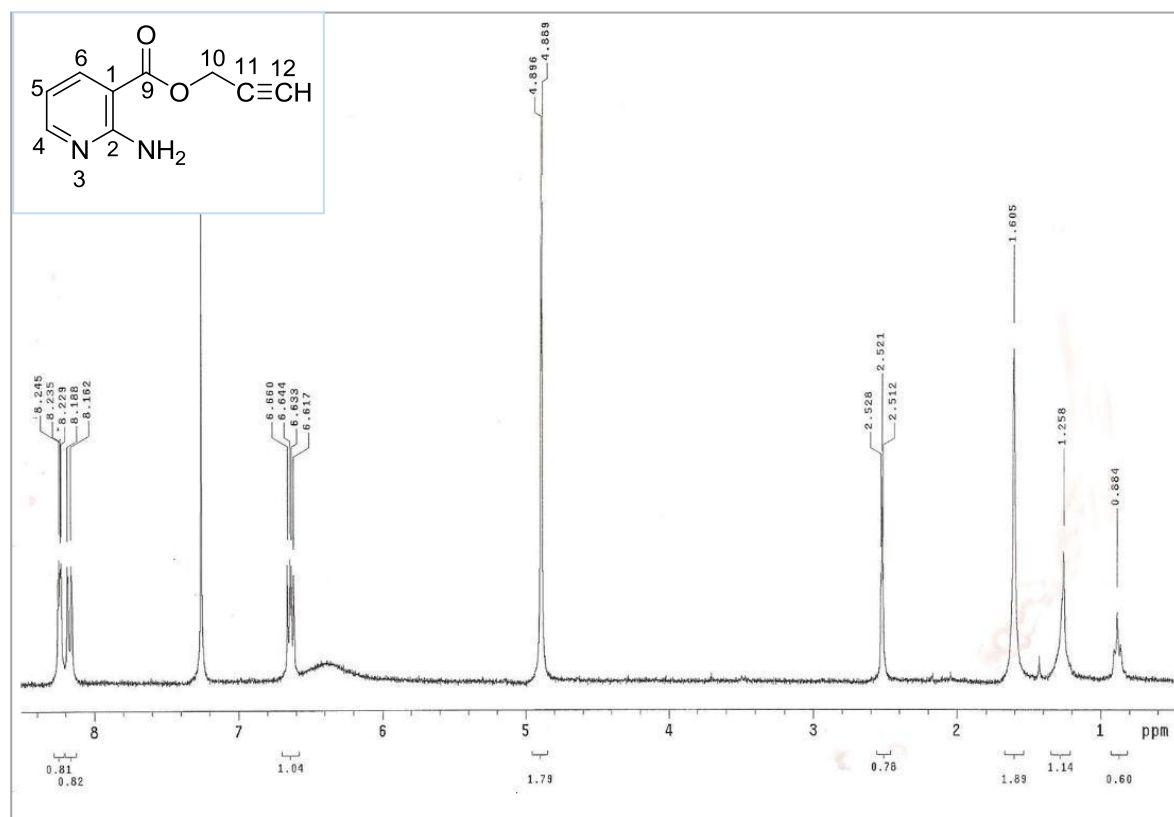
Ένα χαρακτηριστικό φάσμα εστέρα του N-ακετυλ-νικοτινικού οξέος είναι αυτό της ένωσης **6k**.

Μετά το τέλος της αντίδρασης σύνθεσης του εστέρα **6k**, στο μίγμα της αντίδρασης παρατηρήθηκαν με TLC δύο προϊόντα, ένα λιγότερο πολικό και ένα περισσότερο πολικό φθορίζον.

Έπειτα απο χρωματογραφία στήλης, διαχωρίστηκαν τα δύο προϊόντα και η φασματοσκοπία NMR έδειξε ότι πρόκειται για τους εστέρες **6k** και **6k(i)**, αντίστοιχα. Ο εστέρας **6k(i)** είναι προϊόν απακετυλίωσης του εστέρα **6k**. Σύγκριση των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR των δύο ενώσεων πιστοποιεί αυτό το γεγονός (Εικόνα 3.9, Εικόνα 3.10).



Εικόνα 3.9. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR του μορίου **6k** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)



Εικόνα 3.10. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR του απακετυλιωμένου μορίου **6k(i)**.

Στο φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του εστέρα **6k** παρατηρούμε αρχικά το σήμα που οφείλεται στο πρωτόνιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο στα 10.52 ppm. Τα αρωματικά πρωτόνια του δακτυλίου του ανθρανιλικού οξέος, εμφανίζονται ως εξής: Το H-5 στα 7.07 ppm με μια διπλή διπλών (dd) κορυφή με  $J=4.8\text{Hz}$  λόγω της σύζευξης με το H-4 και με  $J=7.8\text{Hz}$ , λόγω της σύζευξης με το H-6. Το H-6 στα 8.33 ppm και πάλι με τη μορφή διπλή διπλών κορυφή με  $J=2.1$  και  $7.8\text{ Hz}$ , λόγω της σύζευξης με το H-4 και H-5 αντίστοιχα. Το H-4 δίνει σήμα στα 8.58 ppm με τη μορφή κορυφής ίδια με προηγουμένως με  $J=1.8$  και  $4.8\text{Hz}$  λόγω της σύζευξης με το H-6 και H-4 αντίστοιχα. Η διπλή κορυφή που ολοκληρώνεται για δύο πρωτόνια στα 4.94 ppm και με  $J=2.4\text{ Hz}$ , οφείλεται στα πρωτόνια της θέσης 10 που συζεύγουν με το πρωτόνιο στη θέση 12. Συνεπώς και η τριπλή κορυφή στα 2.58 ppm, οφείλεται στη σύζευξη του H-12 με τα πρωτόνια της θέσης 10.

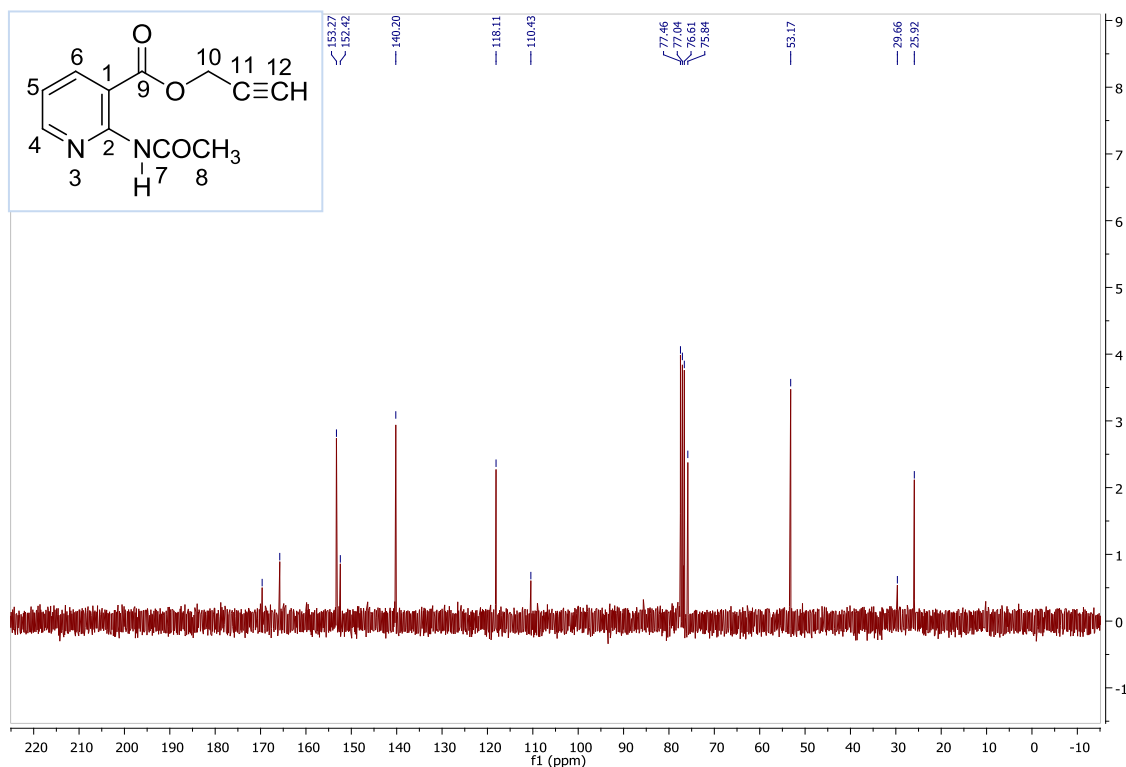
Τέλος, η απλή κορυφές που ολοκληρώνεται για τρία πρωτόνια στα 2.43 ppm αποδίδεται στο πρωτόνιο της μεθοξυ-ομάδας.

Το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο, φαίνεται να δίνει μια απλή κορυφή στα 10.52 καθώς είναι συνδεδεμένο με το υψηλής ηλεκτραρνητικότητας άζωτο.

Συγκρίνοντας το φάσμα με αυτό του κύριου και επιθυμητού προϊόντος **6k(i)**, η βασική παρατήρηση αφορά στην απουσία την κορυφής 2.43 ( $\text{COCH}_3$ ) (απακετυλίωση) και έπειτα την εμφάνιση της κορυφής 1.26 (πρωτοταγής αμίνη).

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα προϊόντα που λαμβάνονται από τις αντιδράσεις των οξαζινονών **2a** και **2e** με πυρηνόφιλα άνθρακα, παρέχουν πάντοτε τις αντίστοιχες απακετυλιωμένες ετεροκυκλικές ενώσεις.

Η απακετυλίωση είναι ένα φαινόμενο που δεν παρατηρήθηκε σε καμία άλλη αντίδραση μεταξύ οξαζινονών και αλκοολών και πρόκειται να διερευνηθεί περαιτέρω.



**Εικόνα 3.11.** Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του μορίου **6k** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

Στο φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του μορίου **6k** και με βάση τα προαναφερθέντα, φαίνεται, πως οι πιο προστατευμένοι άνθρακες, είναι αυτοί που δίνουν σήμα 26.1 ppm (C-11), 29.8 ppm (C-12), 53.17 (C-10) και 76.0 ppm ο C-8 της μεθόξυ-ομάδας. Οι άνθρακες του αρωματικού δακτυλίου C-1 - C-6 δίνουν σήμα στην περιοχή 100.6-153.4 ppm.

Τέλος, οι πιο αποπροστατευμένοι άνθρακες εμφανίζονται κατά αύξουσα σειρά οι C-9 και C-7, δίνοντας αντίστοιχα σήματα στα 165.9 ppm και 169.8 ppm καθώς είναι οι άνθρακες των καρβονυλικών ομάδων

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αναλυτικά οι συνθήκες, τα ακριβή στοιχεία που είναι απαραίτητα για την διεξαγωγή των σειρών των αντιδράσεων βενζοξαζινονών με τα πυρηνόφιλα άνθρακα και οξυγόνου με τη μέθοδο των μικροκυμάτων και τέλος οι αποδόσεις των αντιδράσεων, τα σημεία τήξης των προϊόντων και τα φάσματα NMR για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο καθαρότητας αυτών.

## 4.1 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

- Οι αντιδράσεις με μικροκύματα πραγματοποιήθηκαν σε όργανο CEM Explorer microwave synthesizer.
- Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H}$  και  $^{13}\text{C}$  NMR) έχουν καταγραφεί με τα εξής όργανα:
  - Varian Gemini 300MHz
  - Varian 600MHz

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

- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- q (quartet, τετραπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- br (broad, ευρύ).

Η σταθερές συζεύξεως J δίνονται σε Hz.

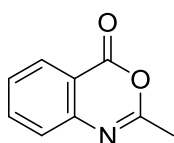
- Τα σημεία τήξεως έχουν ληφθεί σε συσκευή Gallenkamp και δεν έχουν διορθωθεί.



## 4.2 ΣΥΝΘΕΣΗ BENZOΞΑΖΙΝΟΝΩΝ

### 2-ΜΕΘΥΛ-BENZO[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (2a)

Η σύνθεση του **2a** επιτεύχθηκε ως εξής:



Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 7,292 mmol (1gr) 2-άμινο-βενζοϊκό οξύ (**1a**) και 7,3 ml οξικός ανυδρίτης. Γίνεται reflux υπό ανάδευση στους 140°C για μία ώρα και 20 λεπτά. Στη συνέχεια, ο διαλύτης απομακρύνεται με εξάτμιση υπό ελαττωμένη πίεση οπότε προκύπτει στερεό το οποίο υφίστατε κατεργασία με πετρελαϊκό αιθέρα, διηθείται και εκπλένεται με πετρελαϊκό αιθέρα

Απόδοση: **75 %**

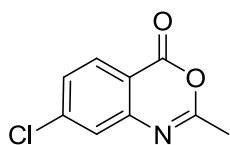
Σημείο τήξης: 86°C

Η σύνθεση του **2a** επιτεύχθηκε και με τη μέθοδο των μικροκυμάτων ως εξής:

Σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται, 5mmol (0,69gr) 2-αμινο-βενζοϊκό οξύ (**1a**) και 3 ml οξικός ανυδρίτης και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε CEM Explorer microwave synthesizer σε συνθήκες 250 Watt, 150°C για 20min. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος περιλαμβάνει προσθήκη εξανίου υπο θέρμανση στους 50-60 °C, και τέλος εξάτμιση για την απομάκρυνση του διαλύτη. Τέλικά παραλαμβάνεται λευκό καθαρό προϊόν (**2a**) με:

Απόδοση: 92%.

### 7-ΧΛΩΡΟ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZO[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (2b)



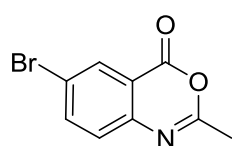
Κατά τη γνωστή διαδικασία με τα μικροκύματα και στις ίδιες συνθήκες με προηγουμένως, σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται 5mmol (0,8579gr) 2-αμινο-4-χλωροβενζοϊκό οξύ (**1b**) και 3ml ακετοξικό οξύ. Μετά την ακτινοβολήση με μικροκύματα το προϊόν έχει κρυσταλλική μορφή. Για να παραλάβουμε το προϊόν **2b**, η επεξεργασία

που ακολουθείται είναι διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με νερό πετρελαϊκό αιθέρα. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **2b**.

Απόδοση: 97%,

Σημείο τήξης: 145,7-146,6 °C.

### 6-ΒΡΩΜΟ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZ[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (**2c**)



Κατά τη γνωστή διαδικασία με τα μικροκύματα και στις ίδιες συνθήκες με προηγουμένως σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται 5mmol (1,080gr) 2-αμινο-5-βρωμο-βενζοϊκό οξύ (**1c**) και 3ml ακετοξικό οξύ.

Για την παραλαβή του προϊόντος **2c** η επεξεργασία που ακολουθείται, είναι η ίδια με αυτή για το προϊόν 2b.

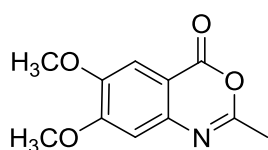
Απο μια πρώτη εκίμηση απο τη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας, διαπιστώνουμε πως η αντίδραση με τη χρήση μικροκυμάτων δε δίνει το αναμενόμενο προϊόν.

Έτσι, το προϊόν **2c** συντίθεται με την παραδοσιακή μέθοδο κατά την οποία: Γίνεται reflux υπό ανάδευση στους **130°C** για **2h**. Στη συνέχεια, για την παραλαβή του προϊόντος **2c**, εφαρμόζεται εξάτμιση του διαλύτη υπο κενό και ακολουθούν διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με πετρελαϊκό αιθέρα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **2c**.

Απόδοση **60%**

Σημείο τήξης: 352 °C.

### 6,7-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-2-ΜΕΘΥΛ-4Η-BENZ[D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (**2d**)



Η σύνθεση του **2d** επιτεύχθηκε με τη χρήση μικροκυματων, ως εξής:

Σε μW-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται 5 mmol (1,105gr) 2-αμινο-4,5-διμεθοξυβενζοϊκό οξύ (**1c**) και 3 ml οξικός ανυδρίτης και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε συνθήκες 250Watt και 150°C για 20 min. Η

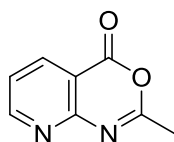
επεξεργασία που ακολουθείται είναι διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με νερό, πετρελαϊκό αιθέρα και οξικό αιθυλεστέρα. Λαμβάνεται στερεό το οποίο παραμένει στην αντλία κενού ώστε να απομακρυνθεί κάθε ίχνος διαλύτη. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **2d**.

Απόδοση: 74%

Σημείο τήξης: 185,5-188°C.

## 2-ΜΕΘΥΛ-ΠΥΡΙΔΟ[2,3-D][1,3]ΟΞΑΖΙΝ-4-ΟΝΗ (**2e**)

Η σύνθεση του **2e** επιτεύχθηκε ως εξής:



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται 7,239 mmol (1gr) 2-αμινο-νικοτινικό οξύ (**1e**) και 7,3 ml οξικός ανυδρής. Γίνεται reflux υπο ανάδευση στους 165-170°C για μία ώρα.

Έπειτα εφαρμόζεται εξάτμιση του διαλύτη υπο κενό και ακολουθούν διήθηση και πολύ καλή έκπλυση πετρελαϊκό αιθέρα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **2e**.

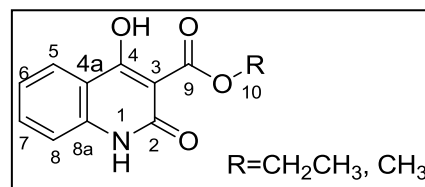
Απόδοση: 96%

Σημείο τήξης: 176-178°C

### 4.3 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΑΝΘΡΑΚΑ (ΜΕΘΟΔΟΣ Α)

Οι εστέρες που χρησιμοποιούνται:

- Μηλονικός διαιθυλεστέρας (**3a**)
- Μηλονικός διμεθυλεστέρας (**3b**)
- Ακετοξικός αιθυλεστέρας (**3c**)



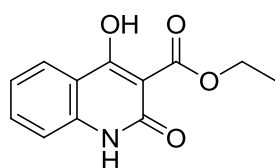
Σε μW-reaction σωλήνα 10 ml, αρχικά προστίθενται 3mmol (0,12gr) NaH 60% σε ανύδρο THF (2 mL) και ο σωλήνας σφραγίζεται και μέσω παροχής αργού προστατεύεται το άνυδρο περιβάλλον. Στη συνέχεια προστίθενται υπό ανάδευση

2mmol του κατάλληλου εστέρα (**3a-3c**) στάγδην και υπό ατμόσφαιρα αργού. Έπειτα απο 5-10 λεπτά ανάδευσης προστίθεται και 1mmol 2-μεθυλ-4H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνης (**2a**) και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε συνθήκες 70°C, 100W για 10min.

Στη συνέχεια το μίγμα της αντίδρασης ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου, γίνεται προσθήκη 5mL νερού (στάγδην και υπό ψύξη στους 0°C). Το υδατικό διάλυμα εκχυλίζεται με αιθέρα (20ml). Η υδατική φάση διαχωρίζεται και οξινίζεται με HCl 10% υπό ψύξη. Τα τελικά προϊόντα καταβυθίζονται ως στερεά και παραλαμβάνονται με διήθηση.

#### **4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-3-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4a)**

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας 3mmol (0,12gr) NaH 60% σε άνυδρο THF (2 mL), 2mmol (0,264mg) μηλονικού διαιθυλεστέρα (**3a**) και 1mmol (0,162gr) 2-μεθυλ-4H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2a**)



Απόδοση: 70%

Σημείο τήξης: 212-215 °C.

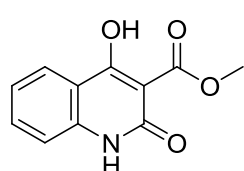
#### Φάσματα προϊόντος 4a:

**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.54 (3H, t, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.54 (2H, q, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.21 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-6), 7.35 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-3), 7.59, (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-7), 8.06 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5), 11.91 (1H, s, NH), 14.24 (1H, s, COH).

**<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.4 (C-10), 97.8 (C-2), 114.3 (C-6), 116.0 (C-4a), 122.5 (C-8), 125.0(C-5), 134.3 (C-8a), 140.0 (C-7), 162.2 (C-2), 172.5 (C-9), 173.6 (C-4).

## 4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-3 ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ

### ΜΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4b)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη γενική μέθοδο χρησιμοποιώντας 3mmol (0,12gr) NaH 60% σε ανύδρο THF (2ml), 2mmol (0,260gr) μηλονικού διμεθυλεστέρα (3a) και 1mmol (0,162gr) 2-μεθυλ-4H-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-όνη (2a) .

Απόδοση: 68%

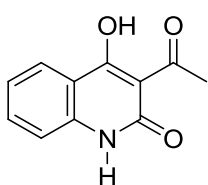
Σημείο τήξης: 226-228 °C

#### Φάσματα προϊόντος 4b:

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3.86 (3H, s), 7.22 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.63, (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 11.53 (1H, s), 13.32 (1H, s).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 52.4, 99.8, 113.5, 115.4, 121.9, 124.3, 134.0, 140.1, 159.5, 169.2, 171.0.

### 3-ΑΚΕΤΥΛΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-ΚΙΝΟΛΙΝ-2(1H)-ΟΝΗ (4c)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο χρησιμοποιώντας 1mmol (0,162gr) (2a), 2mmol (0,303ml) ακετοξικού αιθυλεστέρα (3c), 3mmol (0,120gr) NaH και 2ml THF. Το προϊόν 4c παραλαμβάνεται ως στερεό.

Απόδοση: 52%

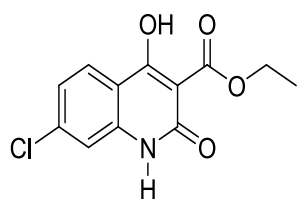
Σημείο τήξης: 261-263 °C.

#### Φάσματα προϊόντος 4c:

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 2.69 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 7.20 (1H, t, *J* = 6 Hz, H-6), 7.26 (1H, d, *J* = 6 Hz, H-3), 7.65, (1H, t, *J* = 6 Hz, H-7), 7.96 (1H, d, *J* = 6 Hz, H-5), 12.17 (1H, s, NH), 17 (1H, s, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (150MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  30.6 (COCH<sub>3</sub>), 105.8 (C-3), 113.5 (C-4a), 115.5 (C-8), 122.0 (C-6), 124.7 (C-5), 135.1 (C-7), 140.8 (C-8a), 161.2 (C-2), 174.8 (C-4), 206.0 (C-9).

## 7-ΧΛΩΡΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-3-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4d)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο (Μέθοδος Α). Έτσι, σε μW-reaction σωλήνα 10 ml, αρχικά προστίθεται 3mmol (0,12gr) NaH 60% σε ανύδρο THF (2 mL) και ο σωλήνας σφραγίζεται και μέσω παροχής αργού προτατεύεται το άνυδρο περιβάλλον. Στη συνέχεια προστίθενται υπο ανάδευση 2mmol (0,320gr) μηλονικό διαιθυλεστέρα (**3a**) στάγδην. Έπειτα απο 5-10 λεπτά ανάδευσης προστίθεται και 1mmol (0,196gr) 7-χλωρο-2-μεθυλ-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-ονη (**2b**), και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε έναν CEM Explorer microwave synthesizer σε συνθήκες 70°C, 100W για 10min. Ακολουθείται ίδια με προηγουμένως επεξεργασία και κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **4d** με:

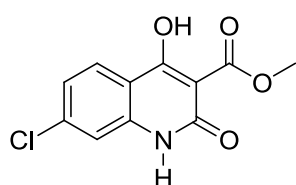
Απόδοση: 51%

Σημείο τήξης: Τήξη με αποσύνθεση  $T > 287$  °C

### Φάσματα προϊόντος 4d:

$^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.34 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.26 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-6), 7.30 (1H, s, H-8), 7.94, (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-5), 11.59 (1H, s, NH), 13.32 (1H, s, OH).

## 7-ΧΛΩΡΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-3-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΜΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4e)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο (Μέθοδος Α). Έτσι, σε μW-reaction σωλήνα 10 ml, αρχικά προστίθεται 3mmol (0,12gr) NaH 60% σε ανύδρο THF (2 mL) και ο σωλήνας σφραγίζεται και μέσω παροχής αργού προτατεύεται το άνυδρο περιβάλλον. Στη συνέχεια προστίθενται υπο ανάδευση 2mmol (0,264gr) μηλονικό διμεθυλεστέρα (**3b**) στάγδην και σε υπο ατμόσφαιρα. Έπειτα απο 5-10 λεπτά ανάδευσης προστίθεται και 1mmol (0,196gr) 7-χλωρο-2-μεθυλ-βενζο[d][1,3]οξαζιν-4-ονη (**2b**), και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε έναν CEM Explorer microwave synthesizer σε συνθήκες 70°C, 100W για 10min.

Ακολουθείται η εξής επεξεργασία για την παραλαβή του προϊόντος **4e**: Έπειτα απο ψύξη σε θερμοκρασία δωματίου, γίνεται προσθήκη νερού (στάγδην) και αιθέρα (20ml), το μίγμα μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη, συλλέγεται η υδατική φάση και ακολουθεί παραμονή σε παγόλουτρο και και οξίνιση με HCl 10%. Τέλος, ακολουθεί διήθηση και πολύ καλύ έκπλυση με αιθέρα και ξήραση υπο κενό και P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> για 2 – 3 ώρες. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **4e** με: Απόδοση: 65%

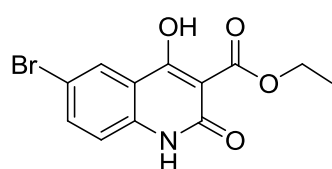
Σημείο τήξης: Τήξη με αποσύνθεση T>287 °C

### Φάσματα προϊόντος 4e:

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.26 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5), 7.30 (1H, s, H-6), 8.55, (1H, d, J = 9.0 Hz, H-8), 11.60 (1H, s, NH), 13.27 (1H, s, OH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 52.4 (OCH<sub>3</sub>), 100.6 (C-4a), 114 (C-6), 122 (C-8), 126.2 (C-5), 138 (C-8a), 140.6 (C-7), 159.4 (C-2), 167.5 (C-9), 169.9 (C-4)

## 6-ΒΡΩΜΟ-4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟΚΙΝΟΛΙΝ-3 ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4f)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο (Μέθοδος Α). Έτσι, κατα τον ίδιο ακριβώς τρόπο με προηγουμένως τρόπο, και στις ίδιες συνθήκες, σε  $\mu$ W-reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται 1mmol (0,240gr) 6-Bromo-2-methyl-4H-benzo[d][1,3]oxazi-4-one (**2c**), 2mmol (0,320gr) μηλονικό διαίθυλεστέρα (**3a**), 3mmol (0,120gr) υδρίδιο νατρίου και 2ml THF. Για την παραλαβή του προϊόντος **4f** ακολουθείται η εξής επεξεργασία:

Αρχικά γίνεται προσθήκη ποσότητας  $H_2O$  και ακολουθεί εκχύλιση με διεθυλαιθέρα. Το εκχύλισμα οξινίζεται με προσθήκη ποσότητας HCl 10% και παραμένει για αρκετή ώρα στο παγόλουτρο. Τέλος, ακολουθεί ανακρυστάλλωση με μεθανόλη. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **4f** με:

Απόδοση: 61%

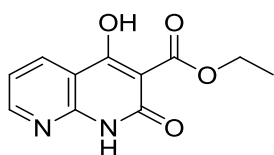
Σημείο τήξης: 200 °C

### Φάσματα προϊόντος 4f:

**$^1H$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  1.19 (3H, t,  $CH_2CH_3$ ), 4.34 (2H, q,  $J = 6$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 7.26 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-8), 7.30 (1H, s, H-5), 7.86, (1H, d,  $J =$  Hz, H-7), 11.13 (1H, s, NH)

**$^{13}C$  NMR (75MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  21.63 ( $CH_2CH_3$ ), 57.19 (C-10), 67.61(C-3), 69.64 (C-4a), 121.58 (C-8), 125.00 (C-6), 134.34 (C-5), 143.96 (C-7), 146.59 (C-8a), 178.28 (C-2), 179.15 (C-9), 179.72 (C-4).

## 4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟ-1,8-ΝΑΦΘΥΡΙΔΙΝ-3-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4g)



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο (Μέθοδος Α). Ακολουθείται η προαναφερθήσα διαδικασία και στις ίδιες συνθήκες χρησιμοποιούνται 1mmol (0,162gr) (**2e**), 2mmol (0,320gr)



μηλονικό διμεθυλεστέρα (**3a**), 3mmol (0,12gr) NaH και 2ml THF. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος είναι η ίδια με προηγουμένως. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **4g** με:

Απόδοση: 50%.

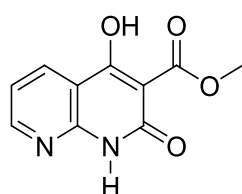
Σημείο τήξης: Τήξη με αποσύνθεση για  $T > 263^{\circ}\text{C}$

#### Φάσματα προϊόντος 4g:

$^1\text{H NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 4.24 (2H, q,  $J = 6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.26 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-6), 8.29 (1H, s, H-5), 8.60, (1H, d,  $J =$  Hz, H-7), 11.88 (1H, s, NH), 13.13 (1H, s, OH)

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.44 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.83 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 78.94 (C-3), 79.38 (C-4a), 79.83 (C-6), 118.65 (C-5), 133.85 (C-7), 150.52 (C-8a), 154.02 (C-4), 167.15 (C-2), 169.48 (C-9).

### **4-ΥΔΡΟΞΥ-2-ΟΞΟ-1,2-ΔΙΥΔΡΟ-1,8-ΝΑΦΟΥΡΙΔΙΝ-3 ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΣ ΜΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (4h)**



Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο (Μέθοδος Α). Έτσι, σε  $\mu\text{W}$ -reaction σωλήνα 10 ml, αρχικά προστίθενται 3mmol (0,120gr) NaH 60% σε ανύδρο THF (2 mL) και ο σωλήνας σφραγίζεται και μέσω παροχής αργού προτατεύεται το άνυδρο περιβάλλον. Στη συνέχεια προστίθενται υποανάδευση 2mmol (0,213gr) μηλονικός διμεθυλεστέρας (**3b**), στάγδην και υπό ατμόσφαιρα αργού. Έπειτα από 5-10 λεπτά ανάδευσης προστίθεται και 1mmol (0,162gr) 2-μεθυλ-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-ονη (**2e**) και ο σωλήνας αμέσως σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε έναν CEM Explorer microwave synthesizer σε συνθήκες  $70^{\circ}\text{C}$ , 100W για 10min.

Ακολουθείται η εξής επεξεργασία για την παραλαβή του προϊόντος **4h**: Προσθήκη νερού (στάγδην), εκχύλιση με νερό, αιθέρα και λίγο THF. Έπειτα ακολουθεί συλλογή της υδατικής φάσης και παραμονή της σε παγόλουτρο και οξίνιση με HCl 10%. Το εκχύλισμα εμφανίζει ένα έντονο σκούρο χρώμα. Παραμονή

του εκχύλισματος για αρκετή ώρα στο παγόλουτρο και ταυτόχρονα άσκηση τριβής στα τοιχώματα της κωνικής φιάλης στην οποία περιέχεται ώστε να σχηματιστούν πυρήνες κρυστάλλωσης και να επιταχυνθεί η διαδικασία. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **4h** με:

Απόδοση: 66%

Σημείο τήξης: Τήξη με αποσύνθεση για  $T > 250$  °C

#### Φάσματα προϊόντος 4h:

$^1\text{H NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.96 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ), 7.45 (H,s, H-6), 7.37 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz, H-5), 7.45 (1H, s, H-7), 11.60, (1H, s, NH), 13.27 (1H, s, OH)

$^{13}\text{C NMR}$  (75MHz, DMSO- $d_6$ ): 52.56 ( $\text{OCH}_3$ ), 100.6 (C-4a), 114 (C-6), 122 (C-8), 126.2 (C-5), 138 (C-8a), 140.6 (C-7), 159.4 (C-2), 167.5 (C-9), 169.9 (C-4)

## **4.4 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΕ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ**

### **(ΜΕΘΟΔΟΣ Β)**

Σε  $\mu\text{W}$ -reaction σωλήνα 10 ml προστίθενται, 1mmol της κατάλληλης οξαζινόνης, 5mmol αλκοόλης, 0,2mmol DBU και 1ml διοξάνιο. Ο σωλήνας σφραγίζεται και ακτινοβολείται σε

1) 100Watt, 100°C, 10min (ΜΕΘΟΔΟΣ Β1)

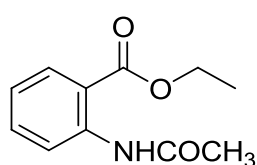
2) 100Watt, 70°C, 10min (ΜΕΘΟΔΟΣ Β2)

3) 150Watt, 120°C, 10min (ΜΕΘΟΔΟΣ Β3)

Το προϊόν απομονώνεται με διαφορετική διαδικασία, ανάλογα με το αν προκύπτει στερεό ή μίγμα.

## **2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6a)**

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο Β1 χρησιμοποιώντας



1mmol (0,161gr) 2-μέθυλ-4H-βένζ[ $d$ ][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2a**),

5mmol (0,240gr) αιθανόλη (**5a**), 0,2mmol (0,0304gr) DBU και

1ml διοξάνιο.

Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος **6a** είναι η εξής: Προσθήκη μικρής ποσότητας υδροχλωρικού οξέος 10% ώστε να γίνει οξίνιση, προσθήκη νερού (στάγδην ~5ml), διχωρομεθανίου ώστε να απομακρυνθεί το υδατικό τμήμα, καυστικού νάτριου (NaOH), και ακολουθούν έκπλυση με νερό, παραλαβή της οργανικής φάσης, ξήρανση με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και εξάτμιση. Έπειτα, ακολουθεί πέρασμα απο χωνί με silica και διάλυμα σε αναλογία 1:1 πετρελαϊκό οξικό αιθυλεστέρα. Τέλος γίνεται διαχωρισμός και καθαρισμός του προϊόντος με εκχύλιση. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6a** με:

Απόδοση: 97%

Σημείο τήξης: 64,8-65,3°C.

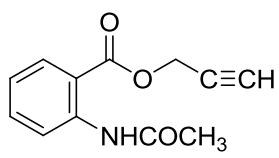
#### Φάσματα προϊόντος 6a:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ, 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.06 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6), 7.52, (1H, t, J = 7.5 Hz, H-7), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 8.68 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-8), 11.07 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.6 (C-8), 61.5 (C-10), 115.1 (C-1), 120.4 (C-3), 122.5 (C-5), 130.9 (C-6), 134.6 (C-4), 141.7 (C-2), 168.4 (C-9), 169.2 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΠΡΟΠ-2-ΥΝΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6b)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B1 χρησιμοποιώντας

	1mmol (0,161gr) 2-μέθυλ-4H-βένζ[ <i>d</i> ][1,3]οξαζιν-4-όνη ( <b>2b</b> ),
	5mmol (0,240gr) προπαργυλική αλκοόλη ( <b>5b</b> ), 0,2mmol
	(0,0304gr) DBU

και 1ml διοξάνιο.

Το προϊόν που προκύπτει είναι στερεό και για την απομόνωσή του ακολουθείται η εξής επεξεργασία:

Οξίνιση με προσθήκη μικρής ποσότητας υδροχλωρικού οξέος 10%, προσθήκη νερού (στάγδην ~5ml), ακολουθεί παραμονή για λίγα λεπτά σε παγόλουτρο, διήθηση και εκπλύσεις με πετρελαϊκό αιθέρα και τέλος παραμονή σε αντλία κενού. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6b** με:

Απόδοση: 88%

Σημείο τήξης: 128,4-130 °C.

Φάσματα προϊόντος 6b:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.57 (1H, s, C≡CH), 4.92 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>), 7.08, (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6), 7.55 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-7), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-8), 10.85 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.6 (C-8), 52.8 (C-10), 75.6 (C≡CH), 77.3 (C≡CH), 114.2 (C-1), 120.5 (C-3), 122.6 (C-5), 131.1 (C-6), 135.3 (C-4), 141.9 (C-2), 167.6 (C-9), 169.2 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ 4-ΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6c)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B1 χρησιμοποιώντας 1mmol (0,161gr) 2-μέθυλ-4H-βένζ[*d*][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2a**), 5mmol (0,691gr), 4-Μεθοξύ-βενζυλική αλκοόλη (**5c**), 0,2mmol (0,0304gr) DBU και 1ml διοξάνιο. Το μίγμα της αντίδρασης καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα με οξικού αιθυλεστέρα, σε αναλογία 8:2, οπότε παραλαμβάνεται το προϊόν **6c** με:

Απόδοση: 82%

Σημείο τήξης: 107,4-107,6 °C.

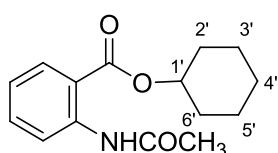
Φάσματα προϊόντος 6c:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (3H, s, NCOCH<sub>3</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.30 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>), 6.93 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3' & H-5'), 7.04, (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz, αρωματικό H-2' & H-6'), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-4), 8.04 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-3), 8.69 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-6), 11.02 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.6 (C-8), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 67.0 (C-10), 114.2 (C-7), 115.0 (C-5' & C-3'), 120.4 (C-1), 122.5 (C-3), 127.6 (C-5), 130.2 (C-2' & C-6'), 131.0 (C-1'), 134.8 (C-6), 141.8 (C-4), 160.0 (C-2), 168.2 (COCH<sub>3</sub>), 169.1 (C-9).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΚΥΚΛΟΕΞΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6d)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B1 χρησιμοποιώντας 1mmol



(0,161gr) 2-μέθυλ-4H-βένζ[*d*][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2a**),

5mmol (0,501gr) κυκλοεξανόλη (**5d**), 0,2mmol (0,0304gr)

DBU και 1ml διοξάνιο.

Το προϊόν **6d** παραλαμβάνεται ως λευκό στερεό μετά από χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών πετρελαϊκό αιθέρα, οξικό αιθυλεστέρα σε αναλογία 9:1 .

Απόδοση: 80%

Σημείο τήξης: 162.17 °C.

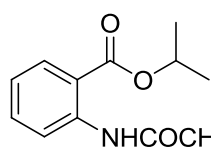
### Φάσματα προϊόντος 6d:

**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.28 – 1.95 (10H, m, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> κυκλοεξυλο), 2.25 (3H, s), 5.02 (1H, s, COOCH), 7.07, (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-5), 7.52 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-4), 8.03 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-3), 8.68 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6), 11.13 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 23.7 (C-8), 25.5 (C-2' & C-6'), 25.6 (C-3' & C-5'), 31.6 (C-4'), 73.9 (C-1'), 115.6 (C-1), 120.4 (C-3), 122.4 (C-5), 130.9 (C-6), 134.5 (C-4), 141.7 (C-2), 167.9 (C-9), 169.1 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-ΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΙΣΟΠΡΟΠΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6e)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B1 χρησιμοποιώντας 1mmol



(0,161gr) 2-μέθυλ-4H-βένζ[*d*][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2a**), 5mmol

(0,300gr) ισοπροπανόλη (**5e**), 0,2mmol (0,0304gr) DBU, και 1ml

διοξάνιο. Η επεξεργασία για την παραλαβή του προϊόντος **6e**,

είναι ίδια με αυτή που ακολουθήθηκε για την παραλαβή του **6a**. Κατά αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6e** ως λευκό στερεό με:

Απόδοση: 83%

Σημείο τήξης: 57,8-59,1°C.

Φάσματα προϊόντος 6e:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 / 1.42 (6H, 2s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.18 – 5.31 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.06, (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5), 7.51 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-4), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-3), 8.68 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-6), 11.13 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.7 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (C-8), 73.9 (C-10), 115.5 (C-1), 120.4 (C-3), 122.4 (C-5), 130.9 (C-6), 134.5 (C-4), 141.7 (C-2), 167.9 (C-9), 169.2 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΕΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6f)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B2 χρησιμοποιώντας 1mmol (0,221gr) (**2d**), 5mmol (0,240gr) αιθανόλη (**5a**), 0,2mmol (0,31ml) DBU και 1ml διοξάνιο. Μετά το τέλος της αντίδρασης προκύπτει ένα στερεό προϊόν. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος **6f** είναι η εξής: προσθήκη (στάγδην) νερού και διαιθυλαιθέρα καθώς και μικρής ποσότητας υδροχλωρικού οξέος 10%, παραμονή για λίγα λεπτά σε παγόλουτρο και έπειτα διήθηση και πολυκαλή έκπλυση με νερό και διαιθυλαιθέρα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6f** με:

Απόδοση: 85%

Σημείο τήξης: 131,3-132,9°C.

Φάσματα προϊόντος 6f:

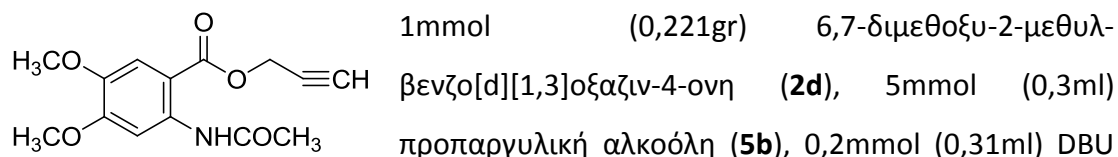
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 3.88/ 3.95 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz, COOCH<sub>2</sub>), 7.43 (1H, s, H-3), 8.43 (1H, s, H-6), 11.14 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.6 (C-8), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.4 (C-3), 106.7 (C-1), 112.2 (C-6), 138.0 (C-2), 143.8 (C-5), 154.0 (C-4), 168.1 (C-9), 169.1 (C-7).

## 2-ΥΝΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΠΡΟΠΥΛΕΣΤΕΡΑΣ

(6g)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B2 χρησιμοποιώντας



και 1ml διοξάνιο. Το προϊόν **6g** παραλαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού, ακολουθώντας τη διαδικασία που περιγράφηκε για το **6f**.

Απόδοση: 90%

Σημείο τήξης: 211-214°C.

### Φάσματα προϊόντος 6g:

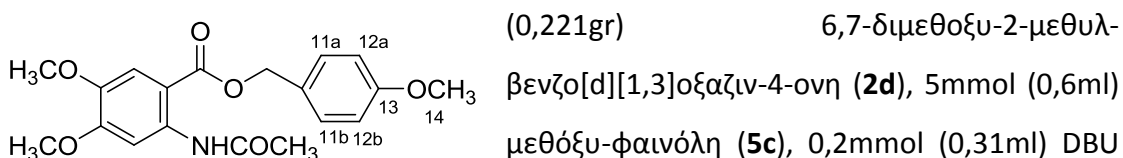
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.24 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.56 (1H, t, J = 2.4 Hz, C≡CH), 3.90 / 3.97 (6H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 4.91 (2H, d, J = 2.4 Hz, COOCH<sub>2</sub>), 7.45 (1H, s, H-3), 8.45 (1H, s, H-6), 10.94 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.7 (C-8), 52.5 (C-10), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 75.4 (C≡CH), 103.4 (C-3), 105.7 (C-1), 112.2 (C-6), 138.4 (C-2), 143.9 (C-5), 154.6 (C-4), 167.2 (C-9), 169.2 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΟΪΚΟΣ 4-ΜΕΘΟΞΥ-BENZΙΛΕΣΤΕΡΑΣ

(6h)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B2 χρησιμοποιώντας 1mmol,



και 1ml διοξάνιο. Μετά την εφαρμογή των μικροκυμάτων, το προϊόν εμφανίζει εικόνα σκουρόχρωμου διαλύματος. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος **6h** είναι η εξής:

Γίνεται προσθήκη ποσότητας νερού (με αποτέλεσμα το διάλυμα να θολώνει) και υδροχλωρικού οξέος 10%(στάγδην). Έπειτα προστίθεται πετρελαϊκός αιθέρας με αποτέλεσμα να καταβυθίζεται στερεό στο διάλυμα μας. Ακολουθεί προσθήκη πιο πολικού διαλύτη (διαιθυλαιθέρα). Τέλος εφαρμόζεται διήθηση με πετρελαϊκό αιθέρα και νερό. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6h** με μορφή λευκού στερεού με:

Απόδοση: 81%

Σημείο τήξης: 132-134,5°C.

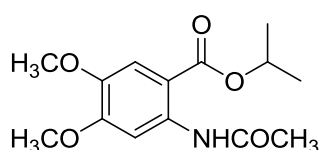
#### Φάσματα προϊόντος 6h:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.83 / 3.85 (6H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 5.29 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>), 6.92 (2H, d, J = 7.8 Hz, H-11), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-12), 7.45 (1H, s, H-3), 8.45 (1H, s, H-6), 11.08 (1H, brs, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.6 (C-8), 55.4 (C-14), 56.2/56.3 (OCH<sub>3</sub>), 66.7, (C-10) 103.4 (C-3), 106.6 (C-1), 112.4/114.2 (C-12), 127.9/130.1 (C-11), 138.1 (C-2), 143.9 (C-5), 154.2 (C-4), 159.9 (C-13), 167.9 (C-9), 169.1 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟ-4,5-ΔΙΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΟΪΚΟΣ ΠΡΟΠΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6i)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B2 χρησιμοποιώντας 1mmol



(0,221gr) (**2d**), 10mmol (0,76ml) ισοπροπανόλη (**5e**), 0,2mmol (30,45mg) DBU και 1ml διοξάνιο.

Ακολουθείται η εξής επεξεργασία για την παραλαβή του προϊόντος **6i**:

Προσθήκη νερού (στάγδην), οξίνιση με υδροχλωρικό οξύ 10%, παρανομή σε παγόλουτρο και ταυτόχρονα άσκηση τριβής στα τοιχώματα του σκεύους, ώστε να σχηματιστούν πυρήνες κρυστάλλωσης και να επιταχυνθεί η διαδικασία. Τέλος ακολουθεί διήθηση με νερό και πετρελαϊκό αιθέρα. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6i** με μορφή λευκού στερεού με:

Απόδοση: 64,7%

Σημείο τήξης: 127-131°C.



Φάσματα προϊόντος 6i:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39 / 1.41 (6H, 2s, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 3.89 / 3.96 (6H, 2s, OCH<sub>3</sub>), 5.16 – 5.29 (1H, m, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.43 (1H, s, H-3), 8.44 (1H, s, H-6), 11.19 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.7 (C-8), 56.2/56.3 (OCH<sub>3</sub>), 68.9 (C-10), 103.4 (C-3), 107.1 (C-1), 112.4 (C-6), 137.9 (C-2), 143.8 (C-5), 154.0 (C-4), 167.6 (C-9), 169.2 (C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΣ ΑΙΘΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6j)

Η αντίδραση της 2-Μέθυλ-πύριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη [1 mmol (0,162gr)] (**2e**) με αιθανόλη (1ml), χρησιμοποιήθηκε ως αντίδραση-μοντέλο για να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες όσον αφορά στις αναλογίες των αντιδρώντων, το διαλύτη και το χρόνο της αντίδρασης (Πίνακας 3.5, Κεφ. 3.5). Τελικά χρησιμοποιήθηκαν 1 mmol (0,162gr) 2-Μέθυλ-πύριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2e**), αιθανόλη (1ml) (**5a**), βάση DBU (0,15ml) και διαλύτη διοξάνιο (1ml) σε συνθήκες 100 °C, 100 W και 10min.

Η επεξεργασία που ακολουθείται για την αντίδραση **1vi** είναι η εξής: Αρχικά εφαρμόζεται εξάτμιση του διαλύτη υπο κενό η οποία και επιτυγχάνεται στα 132 mbar, δίδοντας ένα κίτρινο υγρό. Ακολουθεί «trituration» προσθέτοντας στο υγρό υπόλειμμα διαλύτες που θα οδηγήσουν στην κρυστάλλωσή του όπως διαιθυλαιθέρα και πετραλαιϊκό αιθυλεστέρα.

Απόδοση: 80%

Σημείο τήξης: 99-100°C.

Φάσμα προϊόντος 6j:

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.39 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz, COOCH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz, H-5), 8.31 (1H, d, J = 6.6 Hz, H-6), 8.55 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-4), 10.79 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.6 (C-8), 61.2 (C-10), 106.7 (C-5), 112.2 (C-1), 138.0 (C-6), 143.8 (C-2), 154.0 (C-4), 168.1 (C-9), 169.1 (C-7).

## 2-ΥΝΥΛ 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΣ ΠΡΟΠ-2-ΥΝΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6k)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο Β3 χρησιμοποιώντας 1mmol (0,162gr) 2-μεθυλ-4H-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2e**), 5mmol (0,29ml) προπαργυλική αλκοόλη (**5b**), 0,2 mmol (0,03045gr) DBU και 1ml διοξάνιο. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος **6k** είναι η εξής:

Αρχικά το προϊόν της αντίδρασης παραμένει για μικρό χρονικό διάστημα υπο ψύξη και ακολουθεί διήθηση και πολύ καλή έκπλυση με διαιθυλαιθέρα. Κατά τη διήθηση ένα τμήμα του προϊόντος περνάει στο διήθημα και έτσι εφαρμόζεται εξάτμιση υπο κενό και στη συνέχεια διαχωρισμός με χρωματογραφία στήλης. Από τη χρωματογραφία στήλης, προκύπτει μία ουσία που φθορίζει στο φάσμα του UV που αντιστοιχεί στο απακετυλιωμένο προϊόν **6k(i)** και μία που αντιστοιχεί στο προϊόν **6k**. Ακολουθεί εξάτμιση υπο κενό στα 350mbar, παραμονή στην αντλία κενού και στη συνέχεια λαμβάνεται φάσμα NMR και για τις δύο ουσίες που προαναφέρθηκαν.

Απόδοση: 33%

Σημείο τήξης: 77-81°C.

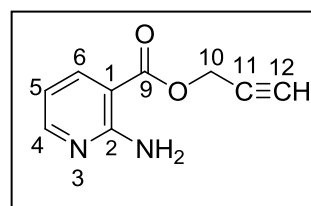
### Φάσματα προϊόντος 6k:

<sup>1</sup>H NMR (300MHz;CDCl<sub>3</sub>): δ 2.43 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.58 (1H, t, J = 2.4 Hz, C≡CH), 4.94 (2H, d, J = 2.4 Hz, OCH<sub>2</sub>C≡), 7.07 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz, H-5), 8.33 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz, H-6), 8.58 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz, H-4), 10.52 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 26.1 (C≡CH), 29.8 (C≡CH), 53.17 (C-10), 76.0 (C-8), 110.6 (C-1), 118.2 (C-5), 140.32 (C-2), 152.5 (C-6), 153.4 (C-4), 165.9 (C-9), 169.8 (C-7).

### Φάσμα απακετυλιωμένου προϊόντος 6k(i) (φθορίζον):

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61 (2H, brs, NH<sub>2</sub>), 2.52 (1H, t, J=2.1Hz, C≡CH), 4.89 (2H, d, J=2.1Hz, CH<sub>2</sub>), 6.64 (1H, dd, J=8.1Hz, 4.8Hz, H-5), 8.17 (d, J=8Hz, H-6), 8.24 (d, J=8Hz, H-4).



## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΣ 4-ΜΕΘΟΞΥΒΕΝΖΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6l)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B3 χρησιμοποιώντας 1mmol (0,162gr) 2-μεθυλ-4H-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2e**), 5mmol (0,6ml) 4-μεθόξυ-βενζυλική αλκοόλη (**5c**), 0,2 mmol (0,03045gr) DBU και 1ml διοξάνιο. Η επεξεργασία που ακολουθείται για την παραλαβή του προϊόντος **6l** είναι η ίδια με αυτή του προϊόντος **6k**.

Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν **6l** με:

Απόδοση: 72%

Σημείο τήξης: 92-95°C.

### Φάσμα προϊόντος 6l:

**<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ, 2.43 (3H, s), 3.83 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.31 (2H, s, COOCH<sub>2</sub>), 6.92 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-12), 7.02 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.1 Hz, H-4), 7.37 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-11), 8.30 (1H, dd, *J* = 2.1, 7.8 Hz, H-5), 8.55 (1H, dd, *J* = 1.8, 4.8 Hz, H-6), 10.72 (1H, br s, NH).

**<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 26.1 (C-8), 55.4 (C-14), 67.6 (C-10), 114.2 (C-12), 118.1 (C-5), 127.2 (C-11), 130.5 (CH<sub>2</sub>C), 140.21 (C-6), 152.6 (C-4), 153.0 (C-2), 160.1 (C-13), 166.5 (C-9), 169.8(C-7).

## 2-ΑΚΕΤΑΜΙΔΟΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΣ ΠΡΟΠΥΛΕΣΤΕΡΑΣ (6m)

Παρασκευάζεται σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο B3 χρησιμοποιώντας 1 mmol (0,162gr) μέθυλ-πυριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2e**), 5mmol (0,38ml) ισοπροπανόλη (**5e**), 0,2mmol (30,448 mg) DBU και 1ml διοξάνιο. Η εφαρμογή χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας για το προϊόν της αντίδρασης, έδειξε μεγάλη ποσότητα βενζοξαζινόνης, συνεπώς το προϊόν **6m** δεν είναι καθαρό. Ακολουθεί επανάληψη της ίδιας αντίδρασης με προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας αλκοόλης (10mmol) αυτή τη φορά.

Για την αντίδραση αυτή, προστίθεται 1 mmol (0,162gr) 2-Μέθυλ-πύριδο[2,3-d][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2e**), 10mmol (0,77ml) ισοπροπανόλη (**5e**), 0,2mmol (30,448 mg) DBU 1ml διοξάνιο και συνθήκες ίδιες με προηγούμενως.

Η επεξεργασία παραλαβής του προϊόντος είναι η εξής:

Αρχικά εφαρμόζεται χρωματογραφία στήλης με σύστημα διαλυτών AcOEt:Pt σε αναλογία 70:30 και έπειτα εξάτμιση υπο κενό στα 115 mbar για την απομάκρυνση των διαλυτών. Το προϊόν της εξάτμισης παραμένει στην αντλία κενού ώστε να εξαφανιστεί κάθε ίχνος διαλύτη. Κατ'αυτόν τον τρόπο, παραλαμβάνεται το προϊόν

**6m** με:

Απόδοση: 80%

Σημείο τήξης: 81,3-81,9 °C

Φάσμα προϊόντος **6m**:

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ, 1.37 / 1.38 (6H, 2d, 0.52 Hz, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.40 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.25 (1H, m, CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.04 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz, H-5), 8.30 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz, H-4), 8.56 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-6), 10.83 (1H, br s, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ, 21.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1 (C-8), 70.0 (C-10), 111.7 (C-1), 118.1 (C-5), 140.2 (C-6), 152.6 (C-4), 152.8 (C-2), 166.2 (C-9), 169.7 (C-7).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

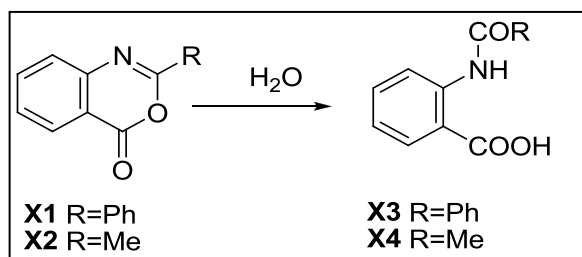
Στόχος του κεφαλαίου αυτού είναι να σχολιαστούν τα σημαντικότερα αποτελέσματα που αφορούν στο πειραματικό μέρος καθώς και να γίνει αναφορά στις πιθανές δυσκολίες που παρουσιάστηκαν και αντιμετωπίστηκαν κατά την διεξαγωγή των πειραμάτων.

Στο Πειραματικό μέρος, αναπτύχθηκαν αναλυτικά οι αντιδράσεις που έλαβαν χώρα και όλα τα απαραίτητα δεδομένα που αφορούν στο διαδικαστικό κυρίως κομμάτι της έρευνας, όπως για παράδειγμα οι πραγματοποιηθείσες δοκιμές και τα επαναλαμβανόμενα πειράματα προκειμένου να βρεθούν οι καταλληλότερες συνθήκες για την σύνθεση των επιθυμητών ετεροκυκλικών παραγώγων, καθώς και η ακριβής περιγραφή του πειράματος μέχρι την επεξεργασία, απομόνωση και προσδιορισμό των μορίων.

Σε αυτό το κεφάλαιο, μας δίνεται η δυνατότητα να παραθέσουμε και να σχολιάσουμε κάποιες σημαντικές πληροφορίες και διάφορα προβλήματα που συναντήσαμε κατά την ανάπτυξη της έρευνας.

- Αρχικά θα αναφερθούμε στις βενζοξαζινόνες, που χρησιμοποιήθηκαν σε μια σειρά αντιδράσεων ως αρχικές ενώσεις στην παρούσα εργασία, η σύνθεση των οποίων επιτυγχάνεται με θέρμανση του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος σε οξικό ανυδρίτη. Οι ενώσεις αυτές αποτελούν εξαιρετικό ακυλιωτικό μέσο στο οποίο επιτυγχάνεται ταυτόχρονα η ενεργοποίηση του καρβοξυλίου και η προστασία της αμινομάδας.<sup>49</sup> Στην παρούσα εργασία οι επιθυμητές οξαζινόνες παρασκευάστηκαν και με τη 'συμβατική' θέρμανση (1-2h) και με θέρμανση με μικροκύματα. Στη δεύτερη περίπτωση ο χρόνος της αντίδρασης μειώθηκε σημαντικά (20min), ενώ παράλληλα τα προϊόντα παρελήφθησαν σε μεγαλύτερες αποδόσεις και καθαρότητα. Εξάιρεση αποτέλεσε η σύνθεση της 6-βρωμο-2-μεθυλο-4H-βενζ[*d*][1,3]οξαζιν-4-όνη (**2c**), η οποία πραγματοποιήθηκε μόνο με τη συμβατική θέρμανση καθώς οι προσπάθειες να παρασκευαστεί με μικροκύματα δεν οδήγησαν στο επιθυμητό προϊόν.

Η πιο απλή και συνήθως μη επιθυμητή αντίδραση για της βενζοξαζινόνες, είναι η υδρόλυση. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι, έπειτα από παραμονή στην υγρασία του αέρα για 15 μέρες οι βενζοξαζινόνες υδρολύονται προς N-ακετανθρανιλικό οξύ (Σχήμα 5.1)



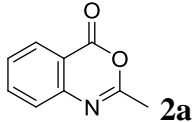
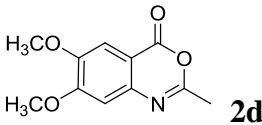
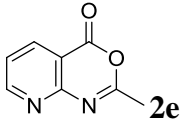
**Σχήμα 5.1.** Υδρόλυση βενζοξαζινονών προς N-ακετανθρανιλικό οξύ.<sup>58</sup>

Επομένως, η πρώτη δυσκολία που έπρεπε να αντιμετωπιστεί ήταν η άμεση χρήση των αρχικών αντιδραστηρίων μας εντός ολίγων ημερών απο τη σύνθεσή τους.

- Όσον αφορά στη σύνθεση των 4-υδροξυ-3-υποκατεστημένων-κινολιν-2-ονών, που ήταν ο αρχικός στόχος της εργασίας, δοκιμάστηκε αρχικά η αντίδραση της 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης (**2a**) με μηλονικό διαιθυλεστέρα παρουσία βάσης DBU και θέρμανση με μικροκυμάτα (160°C, σε 250W ισχύ για 20 λεπτά). Το προϊόν που πήραμε δεν ήταν η αναμενόμενη 3-αιθοξυκαρβονυλο-4-υδροξυ-2-κινολινόνη αλλά ο αιθυλεστέρας του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος σε περίπου 40% απόδοση.

Η περαιτέρω διερεύνηση των συνθηκών της αντίδρασης κρίθηκε αναγκαία έτσι ώστε να οδηγήσει στα επιθυμητά ετεροκυκλικά προϊόντα. Ακολούθησαν λοιπόν χρονοβόρες και επίπονες δοκιμές στην αντίδραση-μοντέλο με συνεχείς και εναλλάξ αλλαγές των συνθηκών (θερμοκρασία, ισχύς των μικροκυμάτων και χρησιμοποιούμενη βάση). (βλ. Πίνακας 3.1). Η διαδικασία βελτιστοποίησης των συνθηκών της αντίδρασης πραγματοποιείται πάντοτε στις αντιδράσεις με μικροκύματα, προκειμένου να επιτυγχάνεται η σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων με τη βέλτιστη απόδοση. Στην παρούσα εργασία, οι συνθήκες που προσδιορίστηκαν αποδείχθηκε ότι μπορούν να εφαρμοστούν σε ποικιλία οξαζινονών, που διαθέτουν διάφορους υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο.

- Η παρατήρηση ότι η αντίδραση της 2-μεθυλο-3,1-βενζοξαζιν-4-όνης (**2a**) με μηλονικό διαιθυλεστέρα με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας οδηγεί στον αντίστοιχο αιθυλεστέρα του N-ακετυλο-ανθρανιλικού οξέος, έδωσε το έναυσμα για την περαιτέρω διερεύνηση της αντίδρασης των οξαζινονών με πυρηνόφιλα οξυγόνου, με στόχο τη σύνθεση εστέρων του N-ακετυλο-ανθρανιλικού και του N-ακετυλο-νικοτινικού οξέος. Πραγματοποιήθηκε και πάλι σειρά αντιδράσεων για τον προσδιορισμό των κατάλληλων συνθηκών χρησιμοποιώντας ως αντίδραση-μοντέλο αυτή μεταξύ της 2-μεθυλο-4H-πυριδο[2,3-d]οξαζιν-4-όνης (**2e**) και της αιθανόλης (βλ. Πίνακα 3.2).
- Η αντίδραση των οξαζινονών **2a**, **2d** και **2e** με αλκοόλες επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας διαφορετικές συνθήκες όσον αφορά στην ισχύ της ακτινοβολίας και τη θερμοκρασία. Φαίνεται ότι στην περίπτωση της αντίδρασης των οξαζινονών με πυρηνόφιλα οξυγόνου, η υποκατάσταση στον αρωματικό δακτύλιο της οξαζινόνης παίζει σημαντικό ρόλο. Οι συνθήκες που τελικά έδωσαν τα επιθυμητά αποτελέσματα για κάθε οξαζινόνη φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα:

Οξαζινόνη	Ισχύς (W)	Θερμοκρασία (°C)
 <b>2a</b>	100	70
 <b>2d</b>	250	120
 <b>2e</b>	100	100

Η οξαζινόνη **2d**, που διαθέτει δύο μεθοξυ-ομάδες στις θέσεις 6 και 7 του αρωματικού δακτυλίου, απαιτεί πολύ ισχυρότερες συνθήκες αντίδρασης σε σχέση με τη μη υποκατεστημένη οξαζινόνη **2a** και με την οξαζινόνη **2e** που περιέχει ετεροκυκλικό αρωματικό δακτύλιο. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η παρουσία των

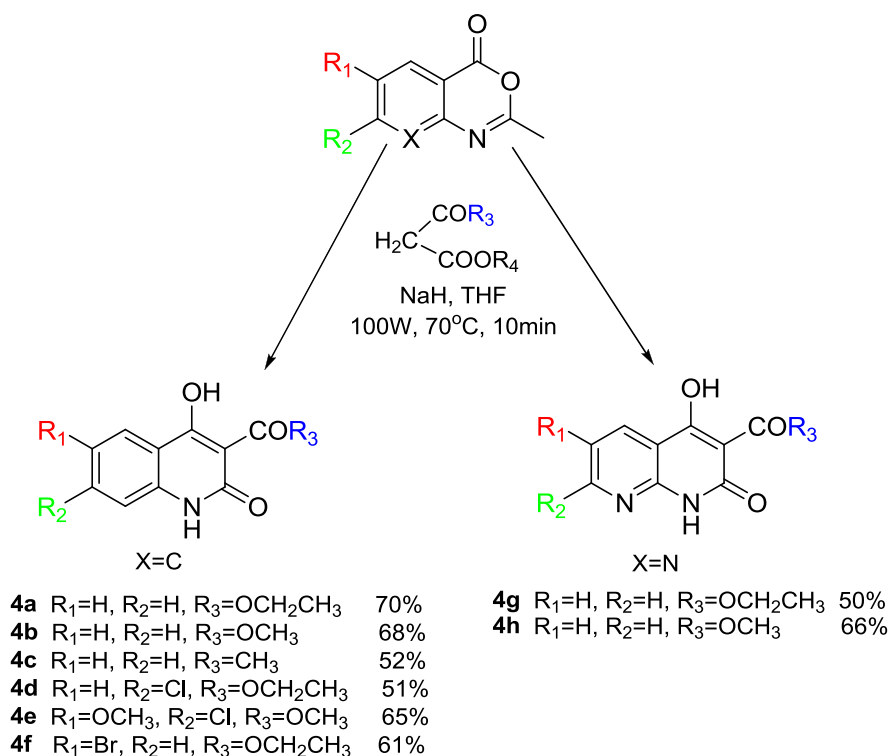


μεθοξυ-ομάδων, που είναι δότες ηλεκτρονίων μέσω επαγωγικού φαινομένου, ενισχύει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του άνθρακα του καρβονυλίου της θέσης 4 ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα του. Με τον τρόπο αυτό, ο άνθρακας της θέσης 4 γίνεται λιγότερο επιδεκτικός στην πυρηνόφιλη προσβολή από την αλκοόλη.

- Κατά την αντίδραση της οξαζινόνης **2e** με την προπαργυλική αλκοόλη, παρατηρήθηκε ο σχηματισμός δύο προϊόντων, τα οποία διαχωρίστηκαν με χρωματογραφία στήλης. Η φασματοσκοπία NMR έδειξε ότι πρόκειται για τους εστέρες **6k** και **6k(i)** εκ των οποίων ο εστέρας **6k(i)** είναι προϊόν απακετυλίωσης του εστέρα **6k**. Αυτό είναι σημαντικό αποτέλεσμα καθώς η απακετυλίωση είναι ένα φαινόμενο που δεν παρατηρήσαμε σε καμία άλλη αντίδραση μεταξύ οξαζινονών και αλκοολών. Χρήζει περαιτέρω έρευνας, καθώς η απακετυλίωση είναι των εστέρων του 2-ακεταμιδο-νικοτινικού οξέος δεν επιτυγχάνεται εύκολα με συμβατικές συνθήκες.

- Τελικά, στη διπλωματική αυτή εργασία πραγματοποιήθηκε ανάπτυξη μεθοδολογίας μέσω Οργανικής Σύνθεσης με χρήση Μικροκυμάτων για την παρασκευή:

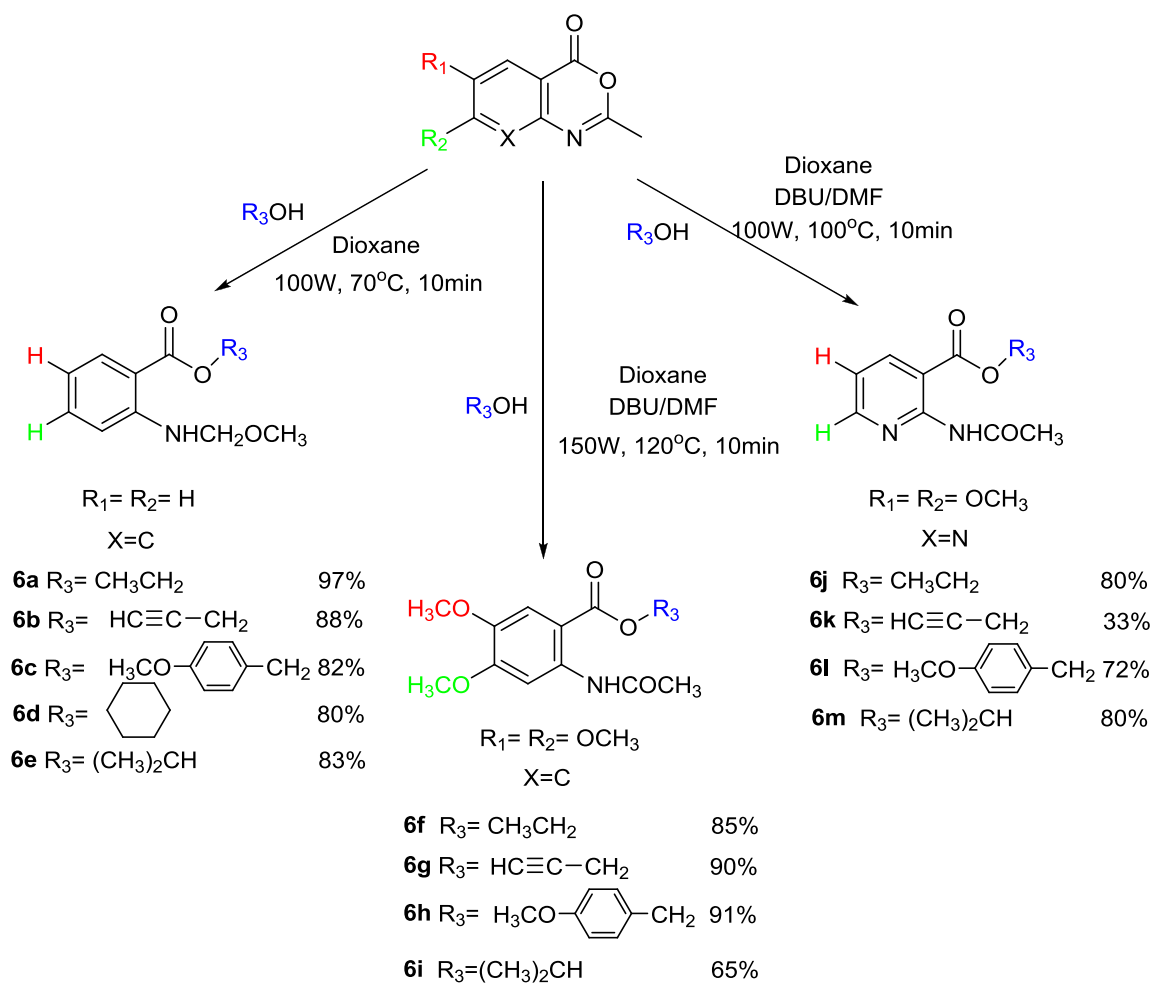
**A)** ετεροκυκλικών αζωτούχων ενώσεων, και συγκεκριμένα 4-υδροξυ-κινολιν-2-ονών και 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-ονών με ποικιλία υποκαταστατών στις θέσεις 3, 6 και 7 του συστήματος των συμπυκνωμένων δακτυλίων (Σχήμα 5.2).



**Σχήμα 5.2.** Σύνθεση 4-υδροξυ-κινολιν-2-ονών και 4-υδροξυ-1,8-ναφθυριδιν-2-ονών με 3-, 6- και 7-υποκατάσταση

Η συνθετική μέθοδος είναι απλή και ταχεία (5-10min) και παρέχει τα επιθυμητά προϊόντα σε πολύ καλές αποδόσεις και υψηλή καθαρότητα. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντικό είναι το ότι η σύνθεση επιτυγχάνεται σε ένα μόνο στάδιο, γεγονός που αποτελεί αξιόλογη βελτίωση προηγούμενων μεθόδων για τη σύνθεση ανάλογων μορίων. Οι ενώσεις αυτές στη συνέχεια θα ελεγχθούν για τη βιολογική τους δράση και θα χρησιμοποιηθούν ως αρχικά μόρια για τη σύνθεση πιο πολύπλοκων παραγώγων.

**B)** Εστέρων του 2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού, 6,7-διμεθοξυ-2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού και 2-ακεταμιδο-νικοτινικού οξέος με ποικιλία αλκοολών. Οι εστέρες παρασκευάζονται σε καλές αποδόσεις και υψηλή καθαρότητα, με μικρούς χρόνους αντίδρασης (10min). (Σχήμα 5.3)



**Σχήμα 5.3.** Σύνθεση Εστέρων 2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού, 6,7-διμεθοξυ-2-ακεταμιδο-ανθρανιλικού και 2-ακεταμιδο-νικοτινικού οξέος με ποικιλία αλκοολών

Οι εστέρες αυτοί είναι ενώσεις με ιδιαίτερο ενδιαφέρον και πρόκειται να μελετηθούν στη συνέχεια για τη βιολογική τους δράση. Η επέκταση της μεθόδου στη σύνθεση εστέρων με τριτοταγείς και στερεοχημικά παρεμποδισμένες αλκοόλες παρουσιάζει επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Anastas P. T., Warner J. C., "Green Chemistry: Theory and Practice". *Oxford University Press*, **2000**.
2. Poliakoff M., Licence P., "Sustainable technology: Green chemistry", *Nature*, **2007**, 450 (7171), 810–812.
3. Polshettiwar, V.; Varma, R.S., "Aqueous microwave chemistry: a clean and green synthetic tool for rapid drug discovery". *Chemical Society Reviews*. **2008**, 37 (8), 1546-1557.
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. Kappe, C. O., "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis". *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**, 43, No. 46, 6250–6284.
9. King, E.E., Barclay, D., "Microwave-based extraction". *Comprehensive Analytical Chemistry*. **2003**, 41, 257-300.
10. Thostenson E.T., Chou T.-W., "Microwave processing: fundamentals and applications". *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*. **1999**, 30 (9). 1055-1071.
11. Perreux L., Loupy A., "A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations". *Tetrahedron*. **2001**, 57 (45), 9199-9223.
12. Langa, F., De La Cruz, P., Espíldora, E., García, J.J., Pérez, M.C., De La Hoz, A. "Fullerene chemistry under microwave irradiation". *Carbon*. **2000**, 38 (11), 1641–1646.

13. Raner, K.D., Strauss, C.R., Vyskoc, F. and Mokbel, L., "A comparison of reaction-kinetics observed under microwave irradiation and conventional heating". *J. Org. Chem.* **1993**, 58 (4), 950.
14. Hayes B.L., "Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light". *CEM Publishing: Matthews, NC*, **2002**.
15. Kappe, C.O., Dallinger, D., "Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry". *Molecular Diversity*. **2009**, 13 (2), 71-193.
16. Kappe C.O., Dallinger D., Murphree S.S., "Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols". *Wiley-VCH*. **2009**.
17. Larhed M., Olofsson K., Appukkuttan P., "Microwave methods in organic synthesis". *Springer*, **2006**.
18. Schanche J.S., "Microwave synthesis solutions from Personal Chemistry". *Molecular diversity*". **2003**, 7 (2-4), 293-300.
19. D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
20. Hajek M., "in Microwaves in Organic Synthesis". 2nd edn (ed. A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 615-652. (Chapter 13)
21. Binner J.G.P., Hassine N.A., Cross T.E., "The possible role of the pre-exponential factor in explaining the increased reaction rates observed during the microwave synthesis of titanium carbide". *Journal of Materials Science*. **1995**, 30 (21), 5389-5393.
22. Lewis D.A., Summers, J.D., Ward T.C., McGrath J.E.J., "Accelerated imidization reactions using microwave radiation". *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. **1992**, 30 (8), 1647-1653.
23. Miao, G.; Ye, P.; Yu, L. & Baldino, C. M., "Microwave-Promoted Suzuki Reactions of Aryl Chlorides in Aqueous Media". *The Journal of Organic Chemistry*. **2005**, 70 (6), 2332-2334.
24. Declerck V., Nun P., Martinez J., Lamaty F., "Solvent-free synthesis of peptides". *Angewandte Chemie - International Edition*, **2009**, 48 (49), 9318-9321.
25. Chen, W., Baghbanzadeh, M., Kappe, C.O., "Microwave-assisted nickel(II) acetylacetonate-catalyzed arylation of aldehydes with arylboronic acids". *Tetrahedron Letters*. **2011**, 52 (14), 1677-1679.

26. Lindh J., Enquist P.-A., Pilotti Å., Nilsson P., Larhed M., "Efficient palladium(II) catalysis under air. Base-free oxidative heck reactions at room temperature or with microwave heating". *Journal of Organic Chemistry*. **2007**, 72 (21), 7957-7962.
27. Mazuela J., Pàmies O., Diéguez M., "Biaryl phosphite-oxazoline ligands from the chiral pool: Highly efficient modular ligands for the asymmetric Pd-catalyzed heck reaction", *Chemistry - A European Journal*. **2010**, 16 (11), 3434-3440.
28. Huang H., Yan X., Zhu W., Liu H., Jiang H., Chen K., "Efficient Copper- Promoted N-Arylations of Aryl Halides with Amines". *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2008**, 10 (5), 617-619.
29. Huang H., Hong Liu H., Jiang H., Chen K., "Rapid and Efficient Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides". *The Journal of Organic Chemistry*. **2008**, 73 (15), 6037-6040.
30. Chen S., Huang H., Liu X., Shen J., Jiang H., Liu H. "Microwave-Assisted Efficient Copper-Promoted N-Arylation of Amines with Arylboronic Acids". *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2008**, 10 (3), 358-360.
31. Tierney J.P, Lidstrom P., "Microwave Assisted Organic Synthesis". *Blackwell Publishing*. **2005**
32. Bagley M.C.; Lubinu M.C., "Microwave-Assisted Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles". *Springer*, **2006**
33. Rodríguez, B., Rantanen, T., Bolm, C., "Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill". *Angewandte Chemie - International Edition*. **2006**, 45 (41), 6924-6926.
34. Hao W, Jiang B., Tu S., Cao X., Wu S., Yan S., Zhang X., Han Z., Shi F. "A New Mild Base-catalyzed Mannich Reaction of Hetero-arylamines in Water: Highly Efficient Stereoselective Synthesis of  $\beta$ -Aminoketones under Microwave Heating". *Organic & Biomolecular Chemistry*. **2009**, 7 (7), 1410-1414.
35. Jida M., Malaquina S., Deprez-Poulain R., Laconde G., Deprez B, "Synthesis of Five- and Six-membered Lactams via Solvent-free Microwave Ugi Reaction". *Tetrahedron Letters*. **2010**, 51 (39), 5109-5111.

36. Matloobi M., Kappe, C.O., "Microwave-Assisted Solution- and Solid-Phase Synthesis of 2-Amino-4-arylpyrimidine Derivatives". *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2007**, 9 (2), 275-284.
37. Fantini M., Zuliani V., Spotti M.A., Rivara M., "Microwave Assisted Efficient Synthesis of Imidazole-Based Privileged Structures". *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2010**, 12 (1), 181–185.
38. Feng E., Huang H., Zhou Y., Ye D., Jiang H., Liu H. "Copper(I)-Catalyzed One- Pot Synthesis of 2H-1,4-Benzoxazin-3-(4H)-ones from o-Halophenols and 2-Chloroacetamides". *Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 74 (7), 2846–2849.
39. Li Z., Huang H., Sun H., Jiang H., Liu H. "Microwave-Assisted Efficient and Convenient Synthesis of 2,4-(1H,3H)-Quinazolinones and 2-Thioxoquinazolines". *Journal of Combinatorial Chemistry*. **2008**, 10 (3), 484–486.
40. 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.
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.
42. 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.
43. 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.
44. Kohli D., Hashim S.R., Vishal S., Sharma M., Singh A.K., "Synthesis and antibacterial activity of quinazolinone derivatives". *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. **2009**, 1 (1), 163-169.

45. Kostakis I.K., Elomri A., Seguin E., Iannelli M., Besson T., "Rapid synthesis of 2,3-disubstituted-quinazolin-4-ones enhanced by microwave-assisted decomposition of formamide". *Tetrahedron Letters*. **2007**, 48 (38), 6609–6613.
46. Connolly D.J., Cusack D., O' Sullivan P.T., Guiry P.J., "Synthesis of quinazolinones and quinazolines". *Tetraedron*. **2005**, 61 (43), 10153-10202.
47. Hanafy F.I., "Synthesis and antifungal activity of some new pyrido[2,3-*d*]pyrimidines". *European Journal of Chemistry*. **2011**, 2 (1), 65-69.
48. 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 .
49. Δέτση Α., "Σύνθεση και δομή πυρρολινονών και αναλόγων ετεροκυκλικών συστημάτων". Διαδακτορική διατριβή. **1998**.
50. (a) Polanski J., Niedbala H., Musiol R., Podeszwa B., Tabak D., Palka A., Mencil A., Finster J., Mouscadet J.F., Le Bret M., "5-Hydroxy-8-nitro-6-quinaldic Acid as a Novel Molecular Scaffold for HIV-1 Integrase Inhibitors". *Letters in Drug Design & Discovery*. **2006**, 3 (3), 175-178. (b) Polanski J., Niedbala H., Musiol R., Podeszwa B., Tabak D., Palka A., Mencil A., Mouscadet J.F., Le Bret M., "Fragment Based Approach for the Investigation of HIV-1 Integrase Inhibition". *Letters in Drug Design & Discovery*. **2007**, 4 (2), 99-105.
51. Vargas L.Y., Castelli M.V., Kouznetsov V.V., Urbina J.M., Lopez S.N., Sortino M., Enriz R.D., Ribas J.C., Zacchino S., "In vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2003**, 11 (7), 1531-1550.
52. Musiol R., Jampilek J., Buchta V., Niedbala H., Podeszwa B., Palka A., Majerz-Maniecka K., Oleksyn B., Polanski J., "Antifungal Properties of New Series of Quinoline Derivatives". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2006**, 14 (10), 3592-3598.
53. Podeszwa B., Niedbala H., Polanski J., Musiol R., Tabak D., Finster J., Serafin K., Wietrzyk J., Boryczka S., Mol W., Jampilek J., Dohnal J., Kalinowski D., Richardson D.R., "Investigating the Antiproliferative Activity of Quinoline-5,8-dione



- Analogues on Tumour Cell Lines". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2007**, 17 (22), 6138-6141.
54. Detsi A., Bouloumbasi D., Prousis K.C., Koufaki M., Athanasellis G., Melagraki G., Afantitis A., Igglessi-Markopoulou O., Kontogiorgis C., Hadjipavlou-Litina D.J., "Design and Synthesis of Novel Quinolinone-3-aminoamides and Their  $\alpha$ -Lipoic Acid Adducts as Antioxidant and Anti-inflammatory Agents". *Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**, 50 (10), 2450-2458.
55. Jampilek J., Musiol R., Pesko M., Kralova K., Vejsova M., Carroll J., Coffey A., Finster J., Tabak D., Niedbala H., Kozik V., Polanski J., Csollei J., Dohnal J., "Ring-substituted 4-Hydroxy-1*H*-quinolin-2-ones: Preparation and Biological Activity". *Molecules*. **2009**, 14 (3), 1145-1159.
56. 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.
57. Pemberton N., Chorell E., Almqvist F., "Microwave-Assisted Synthesis and Functionalization of 2-Pyridones, 2-Quinolones and Other Ring-Fused 2-Pyridones". *Topics in Heterocyclic Chemistry*. **2006**, 1 (1-30).
58. Coppola G.M., "The chemistry of 4*H*-3,1-Benzoxazin-4-ones". *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1999**, 36 (3), 563-588.
59. Radulović, N.S., Miltojević, A.B., McDermott, M., Waldren, S., Parnell, J.A., Pinheiro, M.M.G., Fernandes, P.D., De Sousa Menezes, F. "Identification of a new antinociceptive alkaloid isopropyl *N*-methylantranilate from the essential oil of *Choisya ternata* Kunth". *Journal of Ethnopharmacology*. **2011**, 135 (3), 610-619.
60. 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.
61. 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 H<sub>3</sub> Receptor Inverse Agonists". *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51 (21), 6889-6901.

62. 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.
63. 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.
64. Errede L.A., Ashley P.E., McBrady J.J., Yarian D.R., "Acylanthranils. 11. Reaction of acylanthranils with alcohols to give the corresponding esters". *Journal of Organic Chemistry*. **1982**, 47 (20), 3825-3828.
65. 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.
66. (a) Golik J., Clardy J., Dubay G., Groenewold G., Kawaguchi H., Konishi M., Krishnan B., Ohkuma H., Saitoh K., Doyle T.W., "Esperamicins, a novel class of potent antitumor antibiotics. 2. Structure of esperamicin X". *Journal of the American Chemical Society*. **1987**, 109, 3461-3462 (b) Smith A. L., Nicolaou K.C., "The Eneidyne Antibiotics". *Journal of Medicinal Chemistry*. **1996**, 39, 2103-2117.
67. (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.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

