



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ &  
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*Συγκριτική μελέτη της σύνθεσης νέων τροποποιημένων πουρινικών αναλόγων με θέρμανση με συμβατικά μέσα και με μικροκύματα*



**ΜΑΡΙΑ ΤΣΙΛΟΦΥΤΗ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2019**



University of Thessaly  
School of Health Sciences  
Department of Biochemistry &  
Biotechnology



## **DIPLOMA THESIS**

*Comparative study of the synthesis of new modified purine analogs  
with conventional and microwave heating*



**MARIA TSILOFYTI**

**LARISSA 2019**

Τριμελής Επιτροπή:

Δρ. Μήτσος Χρήστος (επιβλέπων)

Μέλος ΕΔΙΠ του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δρ. Τζιουμάκη Νίκη

Διδάσκουσα Π.Δ. 407 του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δρ. Μαρκουλάτος Παναγιώτης

Καθηγητής Εφαρμοσμένης Μικροβιολογίας του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Ευχαριστίες:

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Βιοοργανικής Χημείας του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Μήτσο Χρήστο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου το ιδιαίτερα ενδιαφέρον αυτό θέμα και για τις επικοδομητικές και πολύτιμες υποδείξεις του.

Ιδιαίτερα, ευχαριστώ την κυρία Τζιουμάκη Νίκη, εκφράζοντας ευγνωμοσύνη για την βοήθεια, την υπομονή, την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε, τις γνώσεις που μου μετέδωσε καθώς επίσης και για την αμέριστη υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Μαρκουλάτο Παναγιώτη που δέχτηκε να είναι μέλος της τριμελούς μου επιτροπής.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην απευθύνω θερμές ευχαριστίες στην οικογένειά μου και το φιλικό μου περιβάλλον για την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια ολοκλήρωσης των σπουδών μου.

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
1. Εισαγωγή: .....	8
1.1 Πουρίνες .....	8
1.2 Σύνθεση πουρινών .....	13
1.3 Χρήση μικροκυμάτων στη σύνθεση οργανικών ενώσεων .....	16
1.3.1 Γενικά για τα μικροκύματα.....	16
1.3.2 Τι είναι τα μικροκύματα .....	17
1.3.3 Ποιές αντιδράσεις μπορούν να γίνουν με τη χρήση των μικροκυμάτων; .....	18
1.4 Η Πράσινη Χημεία στη σύνθεση ενώσεων.....	20
2. Ειδικό μέρος: Σκοπός Μελέτης & Στόχος .....	22
3. Γενικές Μέθοδοι:.....	24
3.1 Γενικές παρατηρήσεις .....	24
3.2 Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC).....	24
3.3 Χρωματογραφία στήλης.....	24
3.4 Ταυτοποίηση ενώσεων.....	25
3.5 Προσδιορισμός των σημείων τήξεως .....	25
3.6 Συσκευές μικροκυμάτων .....	25
3.7 Ξήρανση διαλυτών .....	25
4. Πειραματικό μέρος:.....	26
4.1 Επισκόπηση της συνθετικής πορείας που ακολουθήθηκε .....	26
4.2 Μεθοδολογία της σύνθεσης .....	27
4.3 Σύνθεση με συμβατικά μέσα θέρμανσης.....	28
4.3.1 Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης (2) .....	28
4.3.2 Σύνθεση της 2ίωδο- 6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης (3) .....	29
4.3.3 Σύνθεση της 2ιωδο-6βενζυλάμινο-9βένζυλοπουρίνης.....	30
4.3.4 Σύνθεση της 2ίωδο-6μορφόλινο- 9βενζυλοπουρίνης .....	31
4.4 Σύνθεση με τη χρήση των μικροκυμάτων (microwave).....	32
4.4.1 Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης στο microwave (2).....	32
4.4.2 Σύνθεση της 2ιωδο-6χλώρο-9βένζυλοπουρίνης στο microwave (3) .....	33
4.4.3 Σύνθεση της 2ιωδο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνη στο Microwave (4) .....	34
4.4.4 Σύνθεση της 2ιωδο- 6μορφολινο- 9βενζυλοπουρίνης στο microwave (6).....	35

4.4.5	Σύνθεση της 2φαινυλοαιθίνυλο-6βενζυλαμινο-9βενζυλοπουρίνης στο microwave(5)...	36
4.6.6.	Σύνθεση της 2φαινυλοαιθίνυλο-6μορφολινο-9βενζυλοπουρίνης στο microwave...	37
5.	Ταυτοποίηση ενώσεων.....	38
5.1	Ταυτοποίηση της 2φαινυλοαιθίνυλο-6βενζυλαμινο-9βενζυλοπουρίνης (5) σε διαλύτη $CDCl_3$ .....	38
5.2	Ταυτοποίηση της 2-φαινυλοαιθίνυλο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης (7) σε διαλύτη $(CD_3)_2SO_4$ .....	39
6.	Αποτελέσματα-Συζήτηση.....	40
6.1	Η ανάγκη για τη χρήση των μικροκυμάτων .....	40
6.2	Σύγκριση των δύο μεθόδων θέρμανσης στις αντιδράσεις που περιεγράφηκαν .....	40
6.2.1	Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης .....	41
6.2.2	Σύνθεση της 2ιώδο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης.....	41
6.2.3	Σύνθεση της 2ιώδο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνης.....	41
6.2.4	Σύνθεση της 2ιώδο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης .....	42
6.2.5	Σύνθεση της 2φαινυλοαιθίνυλο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνης και της 2φαινυλοαιθίνυλο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης, .....	42
6.3	Διαφορές στον τρόπο θέρμανσης συμβατικά και με τη χρήση μικροκυμάτων .....	42
6.4	Αύξηση των αποδόσεων της αντίδρασης με τη χρήση μικροκυμάτων .....	44
6.5	Πλεονεκτήματα της χρήσης των μικροκυμάτων .....	45
6.6	Συνοπτική σύγκριση των δύο μεθόδων θέρμανσης .....	46
	Κατάλογος εικόνων και πινάκων.....	47
7.	Βιβλιογραφία:.....	48

## Περίληψη

Οι πουρίνες είναι ο ένας εκ των δύο τύπων βάσεων, ετεροκυκλικών αρωματικών ενώσεων, που βρίσκονται στα νουκλεϊκά οξέα και έχουν δομή διπλού δακτυλίου. Οι βάσεις που κατατάσσονται στις πουρίνες είναι η Αδενίνη (Α) και η Γουανίνη (Γ).

Η χρήση των αναλόγων πουρίνης ως αναστολείς του μεταβολισμού των νουκλεϊκών οξέων, μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση ή ακόμη και στη θεραπεία διαφόρων περιπτώσεων καρκίνου. Τα επιμέρους στάδια της σύνθεσης των πουρινικών αναλόγων απαιτούν συγκεκριμένες συνθήκες θερμοκρασίας, χωρίς να είναι σταθερή η διάρκεια εκτέλεσης του εκάστοτε σταδίου, γεγονός που καθιστά τη σύνθεση ως μια διαδικασία χρονοβόρα. Η χρήση των μικροκυμάτων προσφέρει συνθήκες σταθερής και ομοιόμορφης θέρμανσης συμβάλλοντας στην ταχύτερη ολοκλήρωση των αντιδράσεων.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση ορισμένων πουρινικών αναλόγων με δύο τρόπους: με θέρμανση με συμβατικά μέσα, όπου οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα στον απαγωγό, και με θέρμανση με τη χρήση μικροκυμάτων. Στη συνέχεια, οι δύο μέθοδοι σύνθεσης συγκρίθηκαν μεταξύ τους, τόσο ως προς το χρόνο των αντιδράσεων, όσο και ως προς την απόδοση αυτών. Θα περιγραφούν αναλυτικά οι συνθετικές οδοί που ακολουθήθηκαν για την παρασκευή των πουρινικών αναλόγων και οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την ταυτοποίησή τους.

## *Abstract*

Purines are one of the two types of bases, heterocyclic and aromatic compounds, found in nucleic acids having a double ring structure. The bases that are classified in the purines are Adenine (A) and Guanine (G).

The use of purine analogs as inhibitors of nucleic acid metabolism may play an important role in the treatment of various cancer cases. The individual stages of the synthesis of purine analogs require specific temperature conditions leading to a non-stable duration of each stage. On the other hand, the use of microwaves offers stable heating conditions, contributing to the faster completion of reactions.

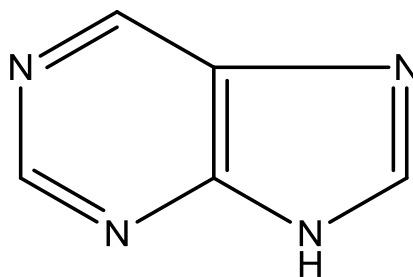
In the present diploma thesis, the synthesis of certain purine analogs was carried out in two ways: heating by conventional means, where the reactions took place in the hood, and heating using microwaves. Thereafter, the two synthesis methods were compared with each other, both in terms of reaction time and yield. The synthetic routes followed for the preparation of the purine analogs and the methods used to identify them will be described in detail.



## 1. Εισαγωγή:

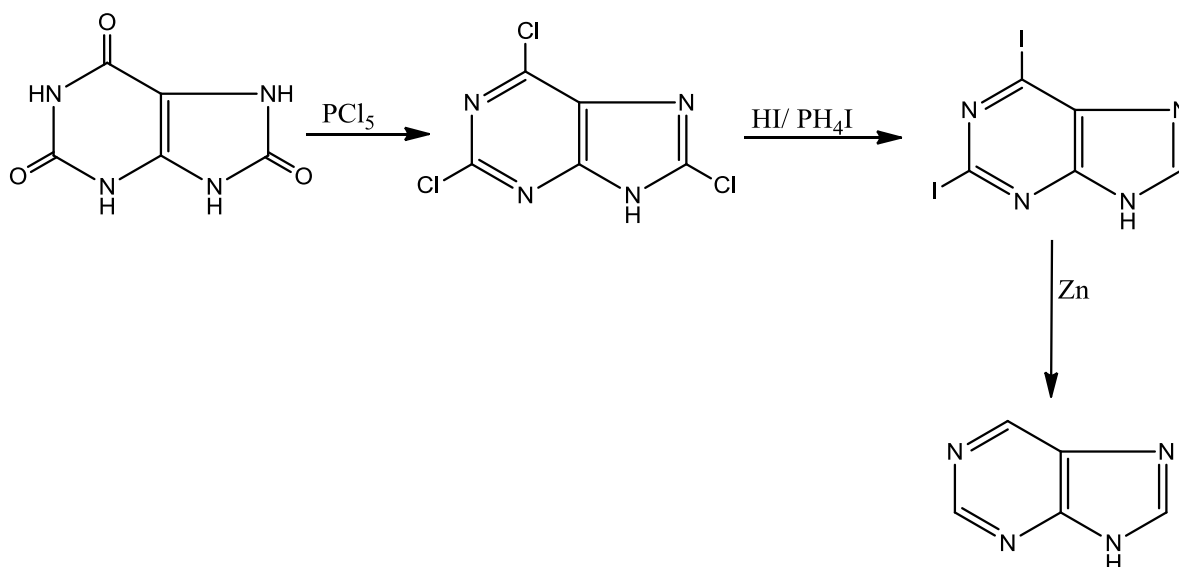
### 1.1 Πουρίνες

Οι πουρίνες αποτελούν μια ομάδα ετεροκυκλικών αρωματικών οργανικών ενώσεων οι οποίες είναι διαλυτές στο νερό. {1} Η δομή των πουρινών αποτελείται από δύο ενωμένους δακτυλίους, έναν εξαμελή κι έναν πενταμελή και προκύπτει από τη σύντηξη ενός δακτυλίου πυριμιδίνης και ενός δακτυλίου ιμιδαζολίου (Εικόνα 1). Απαντώνται σε υψηλή περιεκτικότητα στο κρέας και στα προϊόντα κρέατος και κυρίως στα εσωτερικά όργανα, όπως είναι το ήπαρ και οι νεφροί. Λόγω της τόσο συχνής εμφάνισής τους στους ζώντες οργανισμούς, χαρακτηρίζονται ως οι πιο ευρέως απαντώμενοι περιέχοντες άζωτο ετερόκυκλοι στη φύση. Οι φυτικές τροφές παρ'όλα αυτά δεν είναι πλούσιες σε πηγή πουρινών. {2}



**Εικόνα 1 Δομή Πουρινών**

Ο όρος «Πουρίνη» (Purine) πήρε το όνομά του από τον Emil Fischer, από τις λέξεις Pure Urine, καθώς η πρώτη σύνθεση της δομής της πουρίνης έγινε με χρήση του ουρικού οξέος ως πρώτη ύλη, το οποίο απομονώθηκε από πέτρες των νεφρών. Το 1898 ο Fischer κατάφερε μέσω μιας απλής συνθετικής πορείας τριών βημάτων να παρασκευάσει την απλή πουρίνη από το ουρικό οξύ. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποίησε ήταν ο πενταχλωριούχος φωσφόρος (PCl<sub>5</sub>) για να αντικαταστήσει τις κετονομάδες με χλώρια. Στη συνέχεια με υδροϊώδιο και ιωδιοφωσφίνη σχηματίστηκε η 2,6-διώδο πουρίνη και τέλος με χρήση ψευδαργύρου παίρνουμε την κλασική πουρίνη, όπως φαίνεται στην εικόνα παρακάτω (Εικόνα 2). {1}



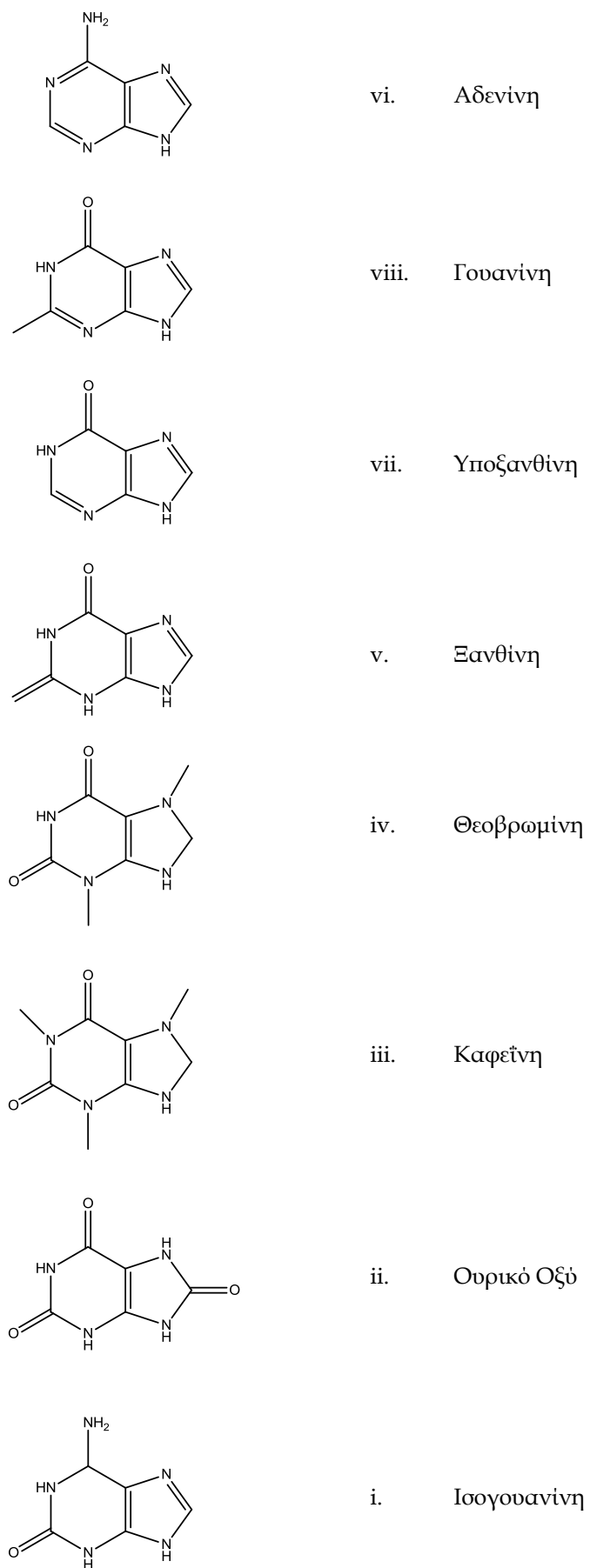
**Εικόνα 2 Σύνθεση πουρίνης κατά Fischer**

Οι πουρίνες είναι ασθενή οξέα με  $pK_a = 2,39$  καθώς επίσης και ασθενείς βάσεις με  $pK_b = 8,93$ . Αν διαλυθούν σε νερό, το pH που θα προκύψει θα έχει τιμή ενδιάμεση των δύο τιμών  $pK_a$ . {3}

Από την πληθώρα των ενώσεων που κατατάσσονται στις πουρίνες, λίγες είναι αυτές που απαντώνται στη φύση. Μερικές από αυτές είναι οι εξής (Εικόνα 3):

- ✚ Αδενίνη
- ✚ Γουανίνη
- ✚ Υποξανθίνη
- ✚ Ξανθίνη
- ✚ Θεοβρωμίνη
- ✚ Καφεΐνη
- ✚ Ουρικό οξύ
- ✚ Ισογουανίνη

Η υποξανθίνη, η ξανθίνη και το ουρικό οξύ αποτελούν παράγωγα του καταβολισμού των πουρινών. Το ουρικό είναι το τελευταίο βήμα καταβολισμού των πουρινών, το οποίο και αποβάλλεται από τα ούρα. {3} Η θεοβρωμίνη είναι μια ένωση η οποία εντοπίζεται στο φυτό του κακάο και αποτελεί βασικό συστατικό της σοκολάτας. Επίσης εντοπίζεται και στα φύλλα του τσαγιού και σε διάφορους άλλους καρπούς. {2} Η καφεΐνη είναι ένα πικρό, λευκό αλκαλοειδές της ξανθίνης το οποίο είναι ένα ψυχοενεργό διεγερτικό ναρκωτικό. {4} Η ισογουανίνη είναι ένα ισομερές της γουανίνης το οποίο προκύπτει από τις οξειδωτικές βλάβες του DNA και φαίνεται να ευθύνεται για την πρόκληση μεταλλάξεων. {5}



**Εικόνα 3** Αξιοσημείωτες πουρίνες που απαντώνται στη φύση

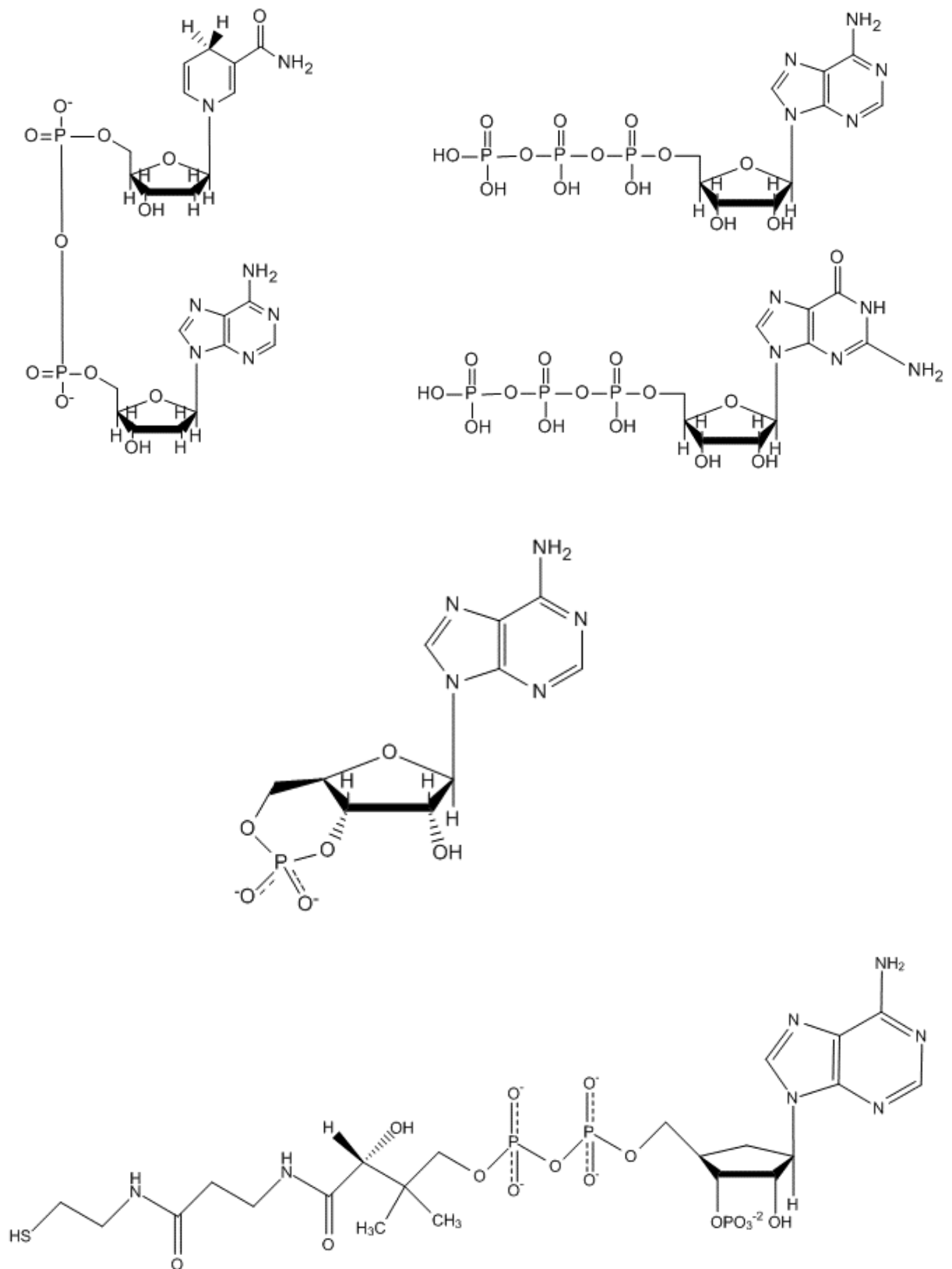
Η αδενίνη και η γουανίνη, αποτελούν τις αζωτούχες βάσεις που συμμετέχουν μαζί με τις βάσεις πυριδίνης για το σχηματισμό των νουκλεϊκών οξέων. Για το σχηματισμό του DNA οι βάσεις που απαιτούνται είναι η αδενίνη, και η γουανίνη από τις πουρίνες και η κυτοσίνη και η θυμίνη από τις βάσεις πυριδίνης. Στην περίπτωση του σχηματισμού του RNA, αντί της βάσης θυμίνης χρησιμοποιείται η βάση ουρακίλη. {6}

Εφόσον απαιτούνται και οι τέσσερις αζωτούχες βάσεις για το σχηματισμό των μακρομορίων, το κύτταρο ανα πάσα στιγμή πρέπει να περιέχει ίσες ποσότητες πουρινών και πυριδινών. Για να διατηρηθεί αυτή η ισορροπία, τόσο οι πουρίνες όσο και οι πυριδίνες τίθενται σε έναν κύκλο αυτο-αναστολής και αυτο-ενεργοποίησης. Στην περίπτωση που έχουμε σύνθεση των πουρινών, τότε τα ίδια μόρια πουρίνης αναστέλουν τη σύνθεση επιπλέον πουρινών μέσω αναστολής των ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεσή τους. Επίσης, οι νεοσυντιθέμενες πουρίνες μπορούν να ενεργοποιήσουν τη σύνθεση πυριδινών μέσω ενεργοποίησης των ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεσή τους. Με παρόμοιο τρόπο και οι πυριδίνες, αναστέλουν τη σύνθεση επιπλέον πυριδινών μέσω αναστολής των ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεσή τους είτε μέσω ενεργοποίησης του συνθετικού μονοπατιού των πουρινών. {7}

Εκτός από τις αζωτούχες βάσεις, οι πουρίνες συναντώνται σε μια πληθώρα άλλων βιομορίων, όπως είναι το ATP ή το GTP αντίστοιχα, το κυκλικό AMP (cAMP), το νικοτινάμιδο- αδένινο- δινουκλεοτίδιο (NADH) και στο συνένζυμο A (CoA) (Εικόνα 4).

Ποιός είναι όμως ο ενδοκυτταρικός ρόλος αυτών των μορίων;

- ✚ Το ATP εκτός του ότι αποτελεί δομικό λίθο του RNA, είναι επιπλέον και τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο ενεργειακό νόμισμα των κυττάρων.
- ✚ Το GTP παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση καθώς αποτελεί βασικό μόριο λειτουργίας των G πρωτεϊνών.
- ✚ Η κυκλική AMP αποτελεί έναν από τους βασικότερους δευτέρους αγγελιοφόρους και παράγεται από την αδενυλική κυκλάση με πρώτη ύλη την τριφωσφορική αδενοσίνη ATP.
- ✚ Το νικοτινάμιδο- αδένινο- δινουκλεοτίδιο αποτελεί έναν φορέα ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας.
- ✚ Το συνένζυμο A (CoA), ένα κεντρικό μόριο στο μεταβολισμό, παράγωγο της βιταμίνης παντοθενικό οξύ, είναι φορέας ακυλομάδων.



**Εικόνα 4** Από τα αριστερά προς τα δεξιά και από πάνω προς τα κάτω: νικωτινάμιο-αδένινο-δινουκλεοτιδίο, ATP, GTP,κυκλική AMP και συνένζυμο A

## 1.2 Σύνθεση πουρινών

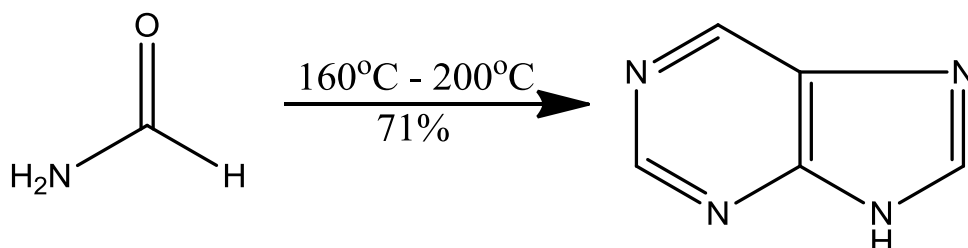
Οι πουρίνες αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης και έρευνας όσον αφορά τη σύνθεσή τους, καθώς αποτελούν βασικό στοιχείο των νουκλεϊκών οξέων.

Ορισμένες από τις αρχικές μεθόδους που έχουν καταγραφεί είναι οι εξής:

1. Κυκλοποίηση της 4,5-διάμιδο πυριδίνης με άνυδρο μυρμηκικό οξύ σε ατμόσφαιρα μονοξειδίου του άνθρακα
2. Αντίδραση του τρις-φορμυλάμινο μεθάνιο με φθαλιμιδακετονιτριλίο σε υψηλή θερμοκρασία
3. Αντίδραση του άμινοακετονιτριλίου με φορμαμίδιο
4. Αντίδραση του φορμαμιδίου με γλυκίνη ή της γλυκιναμίδης με οξυχλωριούχο φώσφορο σε σφραγισμένο σωλήνα.

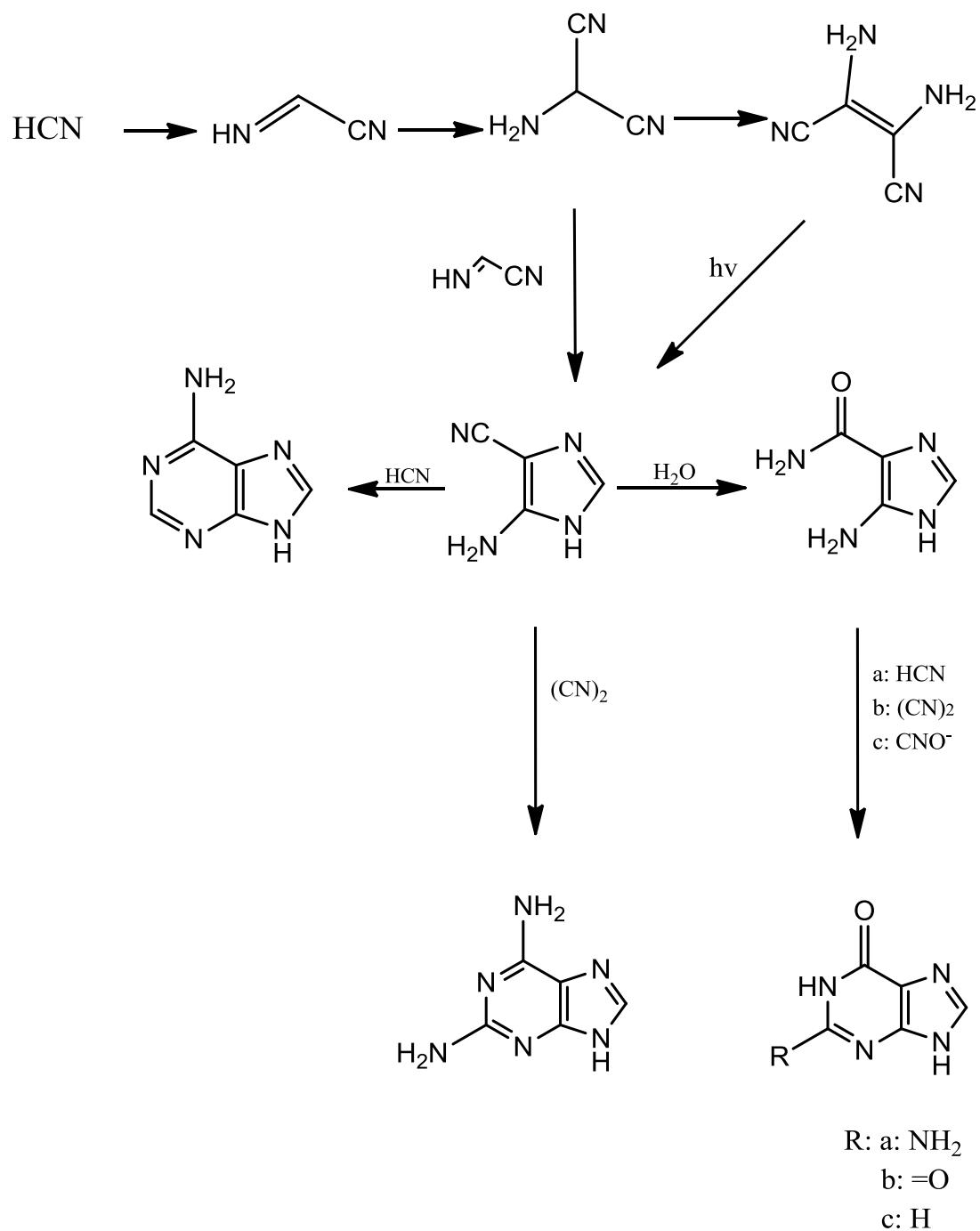
Παρ' αυτά, οι μέθοδοι αυτές εμφάνιζαν αρκετά μειονεκτήματα καθώς οι κατεργασίες ήταν πολύπλοκες αλλά παρουσίαζαν επίσης και χαμηλές αποδόσεις. {8}

Μια εναλλακτική μέθοδος σύνθεσης πουρινών, σε υψηλές αποδόσεις είναι η σύνθεσή της σε ένα βήμα μόνο με υψηλή θέρμανση του φορμαμιδίου, χωρίς τη χρήση επιπλέον αντιδραστηρίων ή υπό υψηλή πίεση. Η θέρμανση του φορμαμιδίου στους 160-200 °C δίνει την επιθυμητή πουρίνη ως εξής:

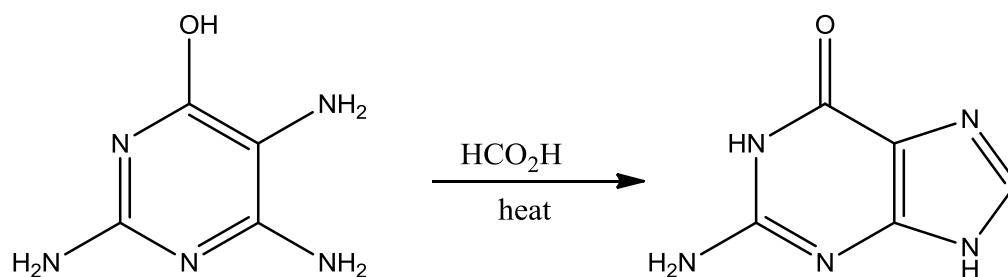


Η αντίδραση διεξήχθη σε ανοιχτό δοχείο με συμπυκνωτή για 10 έως 30 ώρες. Η θερμοκρασία φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά την απόδοση και το αποτέλεσμα της αντίδρασης, καθώς σε θερμοκρασίες κάτω των 160 °C, δε συντίθεται η επιθυμητή πουρίνη, ενώ σε θερμοκρασίες άνω των 200 °C το προϊόν αποσυντίθεται. {8}

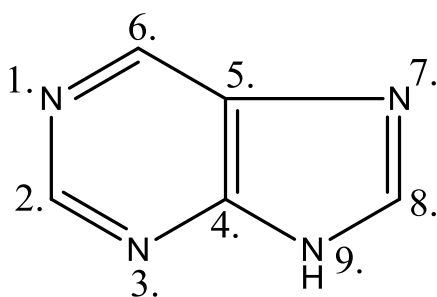
Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι τέσσερα μόρια HCN τετραμερίζονται για να σχηματίσουν διάμινο-μαλοδινιτριλίο, το οποίο μπορεί να μετατραπεί σχεδόν σε όλες τις πουρίνες. Πιο συγκεκριμένα, πέντε μόρια HCN συμπυκνώνονται σε μια εξωθερμική αντίδραση για να δημιουργηθεί αδερίνη, ειδικά παρουσία αμμωνίας. {9} Με ενυδάτωση του ενδιάμεσου αυτού προϊόντος λαμβάνουμε ένα ανηγμένο καρβονυλικό ενδιάμεσο προϊόν το οποίο με την προσθήκη διάφορων μορφών του κυανίου δίνει τις πουρίνες υποξανθίνη, ξανθίνη και γουανίνη. Συγκεκριμένα, με προσθήκη HCN λαμβάνουμε τη γουανίνη, με προσθήκη CNO<sup>-</sup> την υποξανθίνη και με προσθήκη (CN)<sub>2</sub> την ξανθίνη. {10} {11}



Μια ακόμη συνθετική πορεία, ήδη γνωστή από το 1900 με το όνομα Traube purine synthesis, είναι μια κλασική αντίδραση μεταξύ μιας αμινο-υποκατεστημένης πυριμιδίνης και του φορμικού οξέος. {12}



Η αρίθμηση του μορίου, δεν ταυτίζεται με τη σειρά με την οποία χτίζεται ο σκελετός του. Η αρίθμηση ξεκινάει από τον εξαμελή δακτύλιο και στη συνέχεια περνάει στον πενταμελή δακτύλιο όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 5). **{13}**



***Εικόνα 5*** Αρίθμηση πουρίνης



### 1.3 Χρήση μικροκυμάτων στη σύνθεση οργανικών ενώσεων

#### 1.3.1 Γενικά για τα μικροκύματα

Παρά το γεγονός ότι η τεχνολογία των μικροκυμάτων ήταν γνωστή ήδη από την εποχή του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου, η χρήση τους στην οργανική σύνθεση δεν είχε δοκιμασθεί μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980. Τα πρώτα άρθρα όπου αναφερόταν η χρήση των μικροκυμάτων στην οργανική σύνθεση δημοσιεύθηκαν το 1986. Οι πρώτες δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε φούρνους μικροκυμάτων, οι οποίοι όμως αποδείχθηκαν προβληματικοί καθώς δεν προορίζονται για εργαστηριακή χρήση εφόσον δεν υπάρχει τρόπος ρύθμισης της θερμοκρασίας αλλά και της πίεσης. Έτσι, στα τέλη της δεκαετίας του 1980, οι εταιρίες ξεκίνησαν να κατασκευάζουν μηχανήματα που να ανταποκρίνονται στις εργαστηριακές απαιτήσεις. Τα μηχανήματα αυτά περιέχουν ανοιξειδωτες κοιλότητες ανθεκτικές στη διάβρωση με ενισχυμένες πόρτες, τρόπους ρύθμισης και παρακολούθησης της θερμοκρασίας και της πίεσης καθώς επίσης και αυτόματους τρόπους ασφαλείας. {14}

Στο εργαστήριο, η συσκευή microwave, που φαίνεται στην εικόνα παρακάτω (Εικόνα 6), είναι το μοντέλο CEM-Explorer και CEM Discover που λειτουργεί σε συχνότητα 2,45 GHz με συνεχή δύναμη ακτινοβολίας από 0 έως 300 Watt με μέγιστη εκπεμπόμενη ισχύ των 300 Watt και μέγιστη εκπεμπόμενη πίεση των 250 PSI.

Αυτός ο αντιδραστήρας μικροκυμάτων είναι ευέλικτος και μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα είδη χημικών αντιδράσεων, από αντιδράσεις σύνθεσης νανοϋλικών υψηλής θερμοκρασίας σε υδατανθρακικές αντιδράσεις χαμηλής θερμοκρασίας, με το πρόσθετο πλεονέκτημα της άμεσης ενεργοποίησης και άμεσης διακοπής για τη μείωση του κινδύνου υπερθέρμανσης. Ο αντιδραστήρας μικροκυμάτων CEM Discover LabMate υποστηρίζει μια σειρά όγκων από 5ml έως 125ml, με επιλεγμένη ισχύ εξόδου 0 - 300 Watt (+/- 30 Watt), δίνοντας τη δυνατότητα να αυξομειώνεται η ισχύς κατά μία μονάδα Watt (1 watt). Αυτός ο ψηφιακά ελεγχόμενος αντιδραστήρας μικροκυμάτων έχει μια οθόνη 4 γραμμών, η οποία επιτρέπει την πρόσβαση στον προγραμματισμό και τον έλεγχο του συστήματος, με την ανάκληση μέχρι και 20 μεθόδων. Η συσκευή σύνθεσης μικροκυμάτων ελέγχεται μέσω ενός υπολογιστή με λογισμικό Synergy που παρέχει στους χρήστες ένα ισχυρό εργαλείο για τη δημιουργία και αποθήκευση μεθόδων, την ανάλυση δεδομένων, τη μετατροπή παραδοσιακών χημικών αντιδράσεων και την παρακολούθηση της προόδου της αντίδρασης. Το CEM Discover LabMate διαθέτει επίσης τρία επίπεδα ασφαλείας και σύστημα παρακολούθησης για την αποφυγή εκπομπής μικροκυμάτων όταν η θύρα δεν έχει εγκατασταθεί σωστά. {15}

Με τον αντιδραστήρα σύνθεσης μικροκυμάτων CEM Discover LabMate, παρέχεται ένα σύστημα ελέγχου πίεσης Intellivent για τη συνεχή παρακολούθηση της πίεσης στο φιαλίδιο, όπου διεξάγεται η αντίδραση, για ασφαλή λειτουργία. Το σύστημα αυτό συνδέεται με ένα δοχείο των 10 ml και έχει σχεδιαστεί για να ανιχνεύει αλλαγές, μέσω έμμεσης μέτρησης των περιεχομένων του δοχείου αντίδρασης. Η πίεση είναι προγραμματιζόμενη από 0 - 300 PSI. Όταν συνδυάζεται με τα κουμπωτά

καλύμματα, αυτή η τεχνολογία απαλλάσσει από την υπερπίεση στο δοχείο αντίδρασης εφόσον δεν απαιτείται χειροκίνητη εξαέρωση με βελόνα. {15}

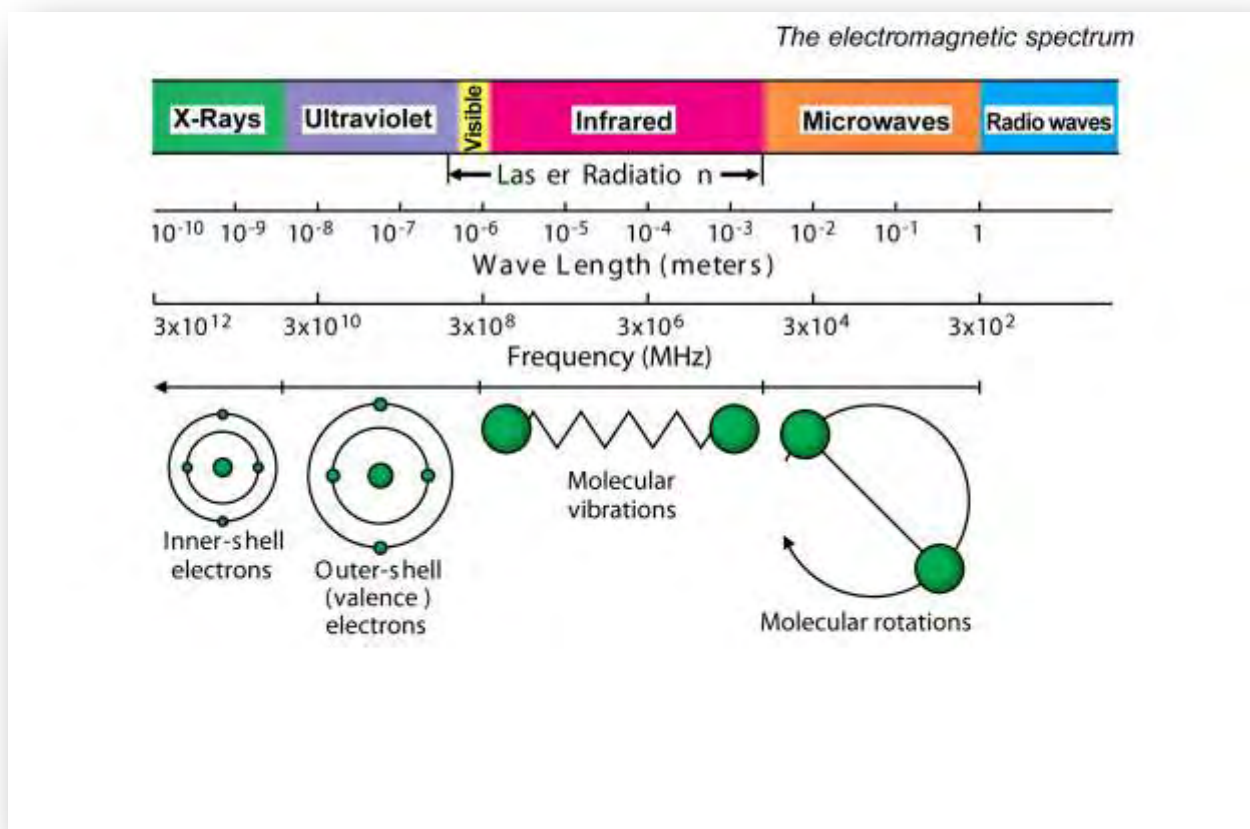


**Εικόνα 6 Συσκευή Microwave του Εργαστηρίου**

### **1.3.2 Τι είναι τα μικροκύματα**

Τα μικροκύματα είναι ένα ισχυρό πολυεργαλείο, με τη σωστή και πλήρη γνώση των οποίων κάθε χημικός μπορεί να πορευθεί σε μια πληθώρα συνθετικών οδών.

Ας ξεκινήσουμε από το τι ορίζουμε ως «μικροκύματα» (Εικόνα 7). Τα μικροκύματα είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας, η οποία εμφανίζεται στα χαμηλότερα επίπεδα συχνότητας του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Ορίζεται στο εύρος των 300 έως 300.000 MHz, καθώς σε αυτό το φάσμα επιτυγχάνεται μόνο η μοριακή περιστροφή και δεν επηρεάζεται η μοριακή δομή. Από όλο το εύρος, η συχνότητα η οποία προτιμάται είναι αυτή των 240.000 MHz, διότι έχει το κατάλληλο βάθος διείσδυσης στη δομή του μορίου επιτρέποντας την αλληλεπίδραση με τα εργαστηριακά δείγματα αλλά και επειδή υπάρχουν οι κατάλληλες πηγές ενέργειας για την παραγωγή μικροκυμάτων αυτής της συχνότητας. {16}

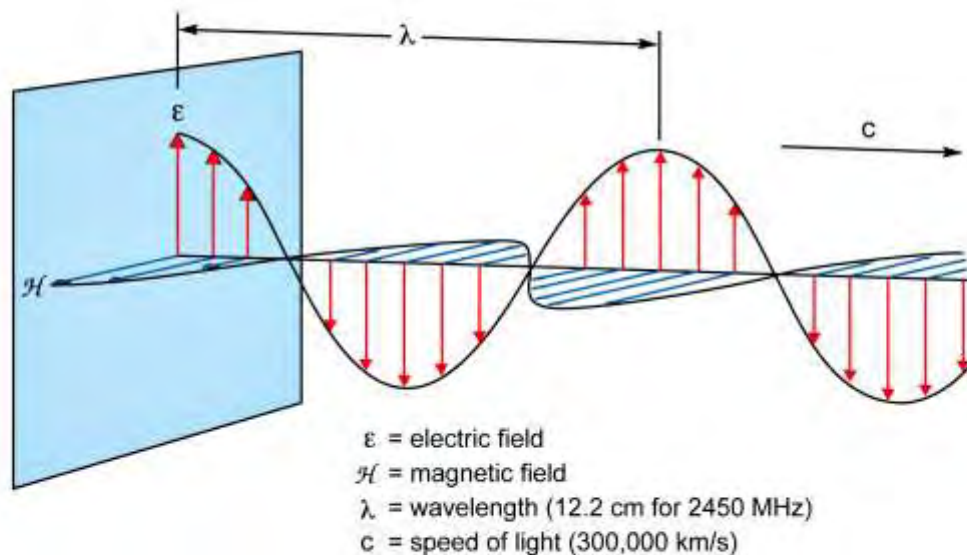


**Εικόνα 7 Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα**

Η μικροκυματική ενέργεια (Εικόνα 7) αποτελείται από ένα ηλεκτρικό κι ένα μαγνητικό πεδίο (Εικόνα 8). Ανεξαρτήτως όμως της διττής φύσης του, μόνο το ηλεκτρικό πεδίο συμμετέχει στη μεταφορά ενέργειας για να θερμανθεί το προς αντίδραση μείγμα. Κατά τη διάρκεια της οργανικής σύνθεσης δε φαίνεται να συμβαίνουν μαγνητικές αλληλεπιδράσεις. Η ταχύτητα με την οποία κινείται ένα μικροκύμα είναι ίδια με αυτή του φωτός,  $300.000\text{km/s}$ , ενώ η ενέργεια των μικροκυματικών φωτονίων είναι τόσο μικρή ( $0,037\text{ kcal/mole}$ ) συγκριτικά με αυτή που απαιτείται για να διασπαστεί ένας μοριακός δεσμός ( $80\text{-}120\text{ kcal/mole}$ ), με αποτέλεσμα να αφήνει ανέπαφη τη δομή των οργανικών μορίων. {17}

### **1.3.3 Ποιές αντιδράσεις μπορούν να γίνουν με τη χρήση των μικροκυμάτων;**

Υπάρχουν δύο γενικές κατηγορίες χημικών αντιδράσεων: οι κινητικές αντιδράσεις και οι θερμοδυναμικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις που γίνονται με συμβατική θέρμανση είναι πιο πιθανό να πραγματοποιηθούν κινητικά. Οι αντιδράσεις αυτές θέλουν συνήθως πιο ήπιες συνθήκες, και για να ολοκληρωθούν επιλέγουν το μονοπάτι με τη χαμηλότερη ενέργεια ενεργοποίησης για να δώσουν τα προϊόντα της αντίδρασης. Οι θερμοδυναμικές αντιδράσεις, από την άλλη πλευρά, έχουν υψηλότερες ενέργειες ενεργοποίησης και απαιτούν πιο σκληρές συνθήκες για να ολοκληρωθούν. Η χρήση των μικροκυμάτων, μπορεί να προσφέρει στιγμιαία πολύ υψηλά επίπεδα ενέργειας υποβοηθώντας με αυτό τον τρόπο να φτάσουν πιο



**Εικόνα 8 Πώς είναι τα μικροκύματα**

γρήγορα στην ενέργεια ενεργοποίησης και οδηγεί στην παραγωγή του πιο θερμοδυναμικού προϊόντος.

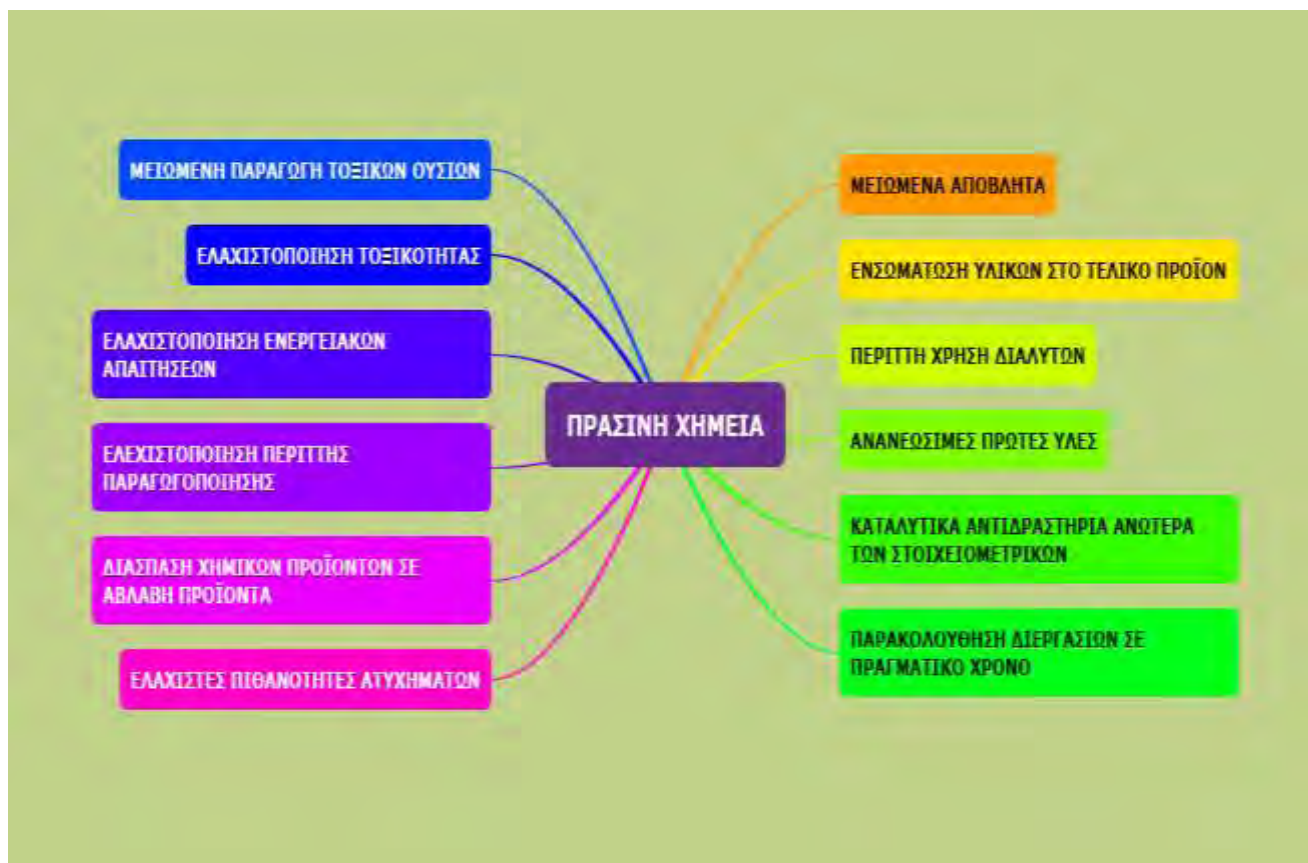
Επομένως, η χρήση των μικροκυμάτων είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική στις πιο αργές αντιδράσεις, όπου οι υψηλές ενέργειες ενεργοποίησης είναι απαραίτητες για να γίνει μια πληθώρα αντιδράσεων. {17}

#### 1.4 Η Πράσινη Χημεία στη σύνθεση ενώσεων

Ορισμένες από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται ευρέως στη χημεία και συγκεκριμένα στη σύνθεση ενώσεων, έχουν κατηγορηθεί ότι προκαλούν αρκετές βλάβες τόσο στην υγεία του ανθρώπου όσο και στο περιβάλλον. Έτσι, η Πράσινη Χημεία αναλαμβάνει την εντολή της Υπηρεσίας Προστασίας του Περιβάλλοντος περί θέσπισης και επιβολής περιβαλλοντικών κανονισμών, ζητώντας από τους χημικούς να σχεδιάζουν χημικές ουσίες, χημικές διεργασίες και εμπορικά προϊόντα με μία διαφορετική μεθοδολογία και με έναν διαφορετικό τρόπο σκέψης για το πώς μπορεί να γίνει χημεία. {18} {19}

Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση δώδεκα βασικών αρχών της Πράσινης Χημείας (Εικόνα 9) οι οποίες έχουν ως εξής:

1. Είναι προτιμότερο να αποτρέπεται η παραγωγή αποβλήτων από το να επεξεργάζονται ή να καθαρίζονται μετά το σχηματισμό τους {20}
2. Οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε να μεγιστοποιείται η ενσωμάτωση όλων των υλικών που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία, στο τελικό προϊόν {21}
3. Οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε να χρησιμοποιούν και να παράγουν λιγότερο επικίνδυνες ή τοξικές χημικές ουσίες.
4. Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο τέτοιο ώστε να επηρεάζουν την επιθυμητή λειτουργία τους, ελαχιστοποιώντας την τοξικότητά τους
5. Η χρήση διαλυτών και βοηθητικών ουσιών θα πρέπει να καθίσταται περιττή όταν είναι δυνατόν, και αβλαβής όταν χρησιμοποιείται
6. Οι ενεργειακές απαιτήσεις των χημικών διεργασιών θα πρέπει να ελαχιστοποιούνται και οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να διεξάγονται σε θερμοκρασία και πίεση περιβάλλοντος, αν είναι δυνατόν
7. Μια πρώτη ύλη πρέπει να είναι ανανεώσιμη και όχι να καταστρέφεται, όποτε είναι εφικτό
8. Η περιττή παραγωγοποίηση πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται
9. Τα καταλυτικά αντιδραστήρια είναι ανώτερα των στοιχειομετρικών αντιδραστηρίων
10. Τα χημικά προϊόντα θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε στο τέλος της λειτουργίας τους να διασπώνται σε αβλαβή προϊόντα αποικοδόμησης που δεν παραμένουν στο περιβάλλον
11. Οι αναλυτικές μεθοδολογίες πρέπει να αναπτυχθούν περαιτέρω, ώστε να είναι δυνατή η παρακολούθηση και ο έλεγχος σε πραγματικό χρόνο πριν από τη δημιουργία επικίνδυνων ουσιών.
12. Οι ουσίες και η μορφή μιας ουσίας που χρησιμοποιείται σε μια χημική διεργασία θα πρέπει να επιλέγονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες χημικών ατυχημάτων. {22}



Εικόνα 9 Οι 12 Βασικές Αρχές της Πράσινης Χημείας

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το πεδίο εφαρμογής αυτών των αρχών της Πράσινης Χημείας υπερβαίνει τις ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους από τη χημική τοξικότητα και περιλαμβάνει τη διατήρηση της ενέργειας, τη μείωση των αποβλήτων και τις εκτιμήσεις κύκλου ζωής, όπως η χρήση πιο βιώσιμων ή ανανεώσιμων πρώτων υλών και σχεδιάζοντας την τελική διάθεση του προϊόντος.

{23}

## 2. Ειδικό μέρος: Σκοπός Μελέτης & Στόχος

Οι πουρίνες και τα ανάλογά τους αποτελούν μια αξιόλογη βάση για την ανάπτυξη ενώσεων με αυξημένη βιολογική δράση, μειωμένη κυτταροτοξικότητα και λιγότερες παρενέργειες.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανακάλυψη νέων, γρήγορων και αποτελεσματικότερων οδών σύνθεσης τροποποιημένων πουρινικών αναλόγων.

Όπως προαναφέρθηκε, η ταχύτητα με την οποία κινείται ένα μικροκύμα είναι ίδια με αυτή του φωτός,  $300.000\text{km/s}$ , ενώ η ενέργεια των μικροκυματικών φωτονίων είναι τόσο μικρή ( $0,037\text{ kcal/mole}$ ) συγκριτικά με αυτή που απαιτείται για να διασπαστεί ένας μοριακός δεσμός ( $80\text{-}120\text{ kcal/mole}$ ), με αποτέλεσμα να αφήνει ανέπαφη τη δομή των οργανικών μορίων. Για αυτό, οι αντιδράσεις που γίνονται με τη χρήση των μικροκυμάτων μπορεί να φανούν αρκετά χρήσιμες σε περιπτώσεις που πρέπει να προσεγγιστούν υψηλές θερμοκρασίες χωρίς να χαλάσει το αρχικό μόριο της αντίδρασης.

Οι αντιδράσεις που γίνονται με συμβατική θέρμανση είναι πιο πιθανό να πραγματοποιηθούν κινητικά. Οι αντιδράσεις αυτές λαμβάνουν χώρα συνήθως σε πιο ήπιες συνθήκες, και για να ολοκληρωθούν απαιτούν χαμηλότερη ενέργεια ενεργοποίησης. {17} Οι αντιδράσεις θέρμανσης με τον συμβατικό εξοπλισμό, όπως το ελαιόλουτρο, το αμμόλουτρο και τα θερμαντικά μανδύλια, δεν είναι μόνο αργές, αλλά δημιουργούν μια θερμή επιφάνεια στο δοχείο αντίδρασης, όπου τα προϊόντα, τα υποστρώματα και τα αντιδραστήρια συχνά αποσυντίθενται με την πάροδο του χρόνου. {24}

Οι θερμοδυναμικές αντιδράσεις, από την άλλη πλευρά, έχουν υψηλότερες ενέργειες ενεργοποίησης και απαιτούν πιο σκληρές συνθήκες για να ολοκληρωθούν. Η χρήση μικροκυμάτων μπορεί να προσφέρει στιγμιαία πολύ υψηλά επίπεδα ενέργειας υποβοηθώντας με αυτό τον τρόπο να φτάσουν πιο γρήγορα στην ενέργεια ενεργοποίησης και οδηγεί στην παραγωγή του πιο θερμοδυναμικού προϊόντος. {17} Επίσης, πιο αποτελεσματική θα ήταν και η χρήση των μικροκυμάτων σε αντιδράσεις οι οποίες θέλουν διαλυτή ουσίες που έχουν χαμηλά σημεία βρασμού, καθώς η μέθοδος παρέχει γρήγορη πρόσβαση σε υψηλές θερμοκρασίες και πιέσεις. {14}

Η επίδραση της ακτινοβολίας των μικροκυμάτων στις χημικές αντιδράσεις είναι συνδυασμός θερμικών και μη θερμικών καταστάσεων υπερθέρμανσης, θερμών σημείων και επιλεκτικής θέρμανσης καθώς επίσης και μη θερμικών επιδράσεων του πολωτικού πεδίου. Τα μη θερμικά αποτελέσματα ή τα «ειδικά φαινόμενα μικροκυμάτων» ορίζονται ως επιταχύνσεις των χημικών μετασχηματισμών σε ένα πεδίο μικροκυμάτων, αλλά ουσιαστικά είναι ακόμη θερμικές επιδράσεις. Οι καταστάσεις αυτά μπορούν να αυξήσουν τις αποτελεσματικές επαφές μεταξύ των μορίων. {25}

Επομένως, η χρήση των μικροκυμάτων είναι ιδιαίτερα ικανοποιητική στις πιο αργές αντιδράσεις, όπου οι υψηλές ενέργειες ενεργοποίησης είναι απαραίτητες για να γίνει μια πληθώρα αντιδράσεων. {17}

Με αφορμή τις παραπάνω πληροφορίες, θεωρήθηκε αναγκαία η πραγματοποίηση αντιδράσεων τόσο με θέρμανση με συμβατικά μέσα, όσο και με τη χρήση μικροκυμάτων με σκοπό να συγκριθούν μεταξύ τους οι τρόποι σύνθεσης αναφορικά με τον χρόνο της αντίδρασης και με την απόδοση αυτής.



### 3. Γενικές Μέθοδοι:

#### 3.1 Γενικές παρατηρήσεις

Όλα τα εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια υψηλής καθαρότητας χρησιμοποιήθηκαν ως είχαν, χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Σε αντιδράσεις που απαιτούσαν άνυδρες συνθήκες, η ξήρανση των γυαλικών έγινε σε κλίβανο σε θερμοκρασία 200°C για 8 ώρες.

#### 3.2 Χρωματογραφία Λεπτής Στιβάδας (TLC)

Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται μέσω της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας. Πρόκειται για πλάκες αλουμινίου επιστρωμένες με Silicagel (MerckKieseilel 60F24). Τα προϊόντα στα χρωματογραφήματα ανιχνεύονται με τη χρήση λάμπας UV, για ενώσεις που απορροφούν στην περιοχή του υπεριώδους, ενώ για όσες δεν απορροφούν, η εμφάνιση έγινε με ψεκάσμο με διάλυμα θειϊκού οξέος 30% και θέρμανση.

Η χρωματογραφία διεκπαιρεύθηκε χρησιμοποιώντας τα παρακάτω συστήματα διαλυτών, όπου οι αναλογίες που αναφέρονται είναι σε mL:

- ✚ Διάλυμα Α: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 7/3
- ✚ Διάλυμα Β: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 6/4
- ✚ Διάλυμα Γ: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 5/5
- ✚ Διάλυμα Δ: διχλωρομεθάνιο/ μεθανόλη 9,5/0,5
- ✚ Διάλυμα Ε: διχλωρομεθάνιο/ μεθανόλη 9,8/0,2

#### 3.3 Χρωματογραφία στήλης

Όταν μια χημική ένωση απομονώνεται, η ένωση στόχος θα πρέπει να καθαριστεί από διαλύτες και παραπροϊόντα. Η πλειοψηφία των καθαρισμών οργανικών ουσιών πραγματοποιούνται μέσω της χρωματογραφίας, μιας τεχνικής κατά την οποία το επιθυμητό προϊόν διαλύεται σε έναν οργανικό διαλύτη ή σύστημα διαλυτών σε συγκεκριμένη κάθε φορά αναλογία και στη συνέχεια αφήνεται να διαρρέυσει μέσω ενός κατακόρυφου γυάλινου σωλήνα ο οποίος είναι γεμάτος με προσροφητικό υλικό. Το προς διαχωρισμό μείγμα ονομάζεται κινητή φάση ενώ το προσροφητικό υλικό εντός του σωλήνα στατική. Επειδή οι διαφορετικές ενώσεις προσροφώνται στη στατική φάση σε διαφορετική έκταση, μετακινούνται διαμέσου αυτής με διαφορετικές ταχύτητες και για το λόγο αυτό, εξέρχονται από τη στήλη - εκλύονται- από το άκρο της. Ο χρόνος έκλουσης μιας ουσίας επηρεάζεται άμεσα από την πολικότητά της. Μόρια με πολικές λειτουργικές ομάδες προσροφώνται κατά κανόνα, εντονότερα και άρα μετακινούνται βραδύτερα μέσω της στατικής φάσης σε σχέση με τα περισσότερα άπολα.

Η χρωματογραφία στήλης πραγματοποιείται για τον καθαρισμό των προϊόντων και επιτυγχάνεται με την εισαγωγή αέρα υπό πίεση (flashchromatography) σε silicagel (240-400, Merckgrade).

Τα συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν είναι τα εξής:

- ✚ Σύστημα Α: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 7/3
- ✚ Σύστημα Β: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 6/4
- ✚ Σύστημα Γ: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 5/5
- ✚ Σύστημα Δ: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 8/2
- ✚ Σύστημα Ε: οξικός αιθυλεστέρας/ εξάνιο 3/7

### 3.4 Ταυτοποίηση ενώσεων

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν έγινε με τη χρήση του φάσματος πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR (Nuclear Magnetic Resonance). Τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR μετρήθηκαν με το φωτόμετρο Bruker 300 MHz χρησιμοποιώντας δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ( $\text{CDCl}_3$ ) και δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$ ). Το τετραμέθυλοσιλάνιο (TMS) χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς για  $^1\text{H}$ . Η πολλαπλότητα των καμπύλων φαίνεται με s (single), d (doublet), dd (doublet doublet), dt (doublet triplet), m (multiplet). Οι σταθερές σύζευξης J μετρήθηκαν σε Hz. Τα φάσματα  $^{13}\text{C}$ -NMR καταγράφηκαν στα 75.5MHz στο ίδιο φωτόμετρο, χρησιμοποιώντας  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

### 3.5 Προσδιορισμός των σημείων τήξεως

Τα σημεία τήξης των μη υγροσκοπικών στερεών καταγράφηκαν σε όργανο Mel-Temp Apparatus και δεν είναι διορθωμένα.

### 3.6 Συσκευές μικροκυμάτων

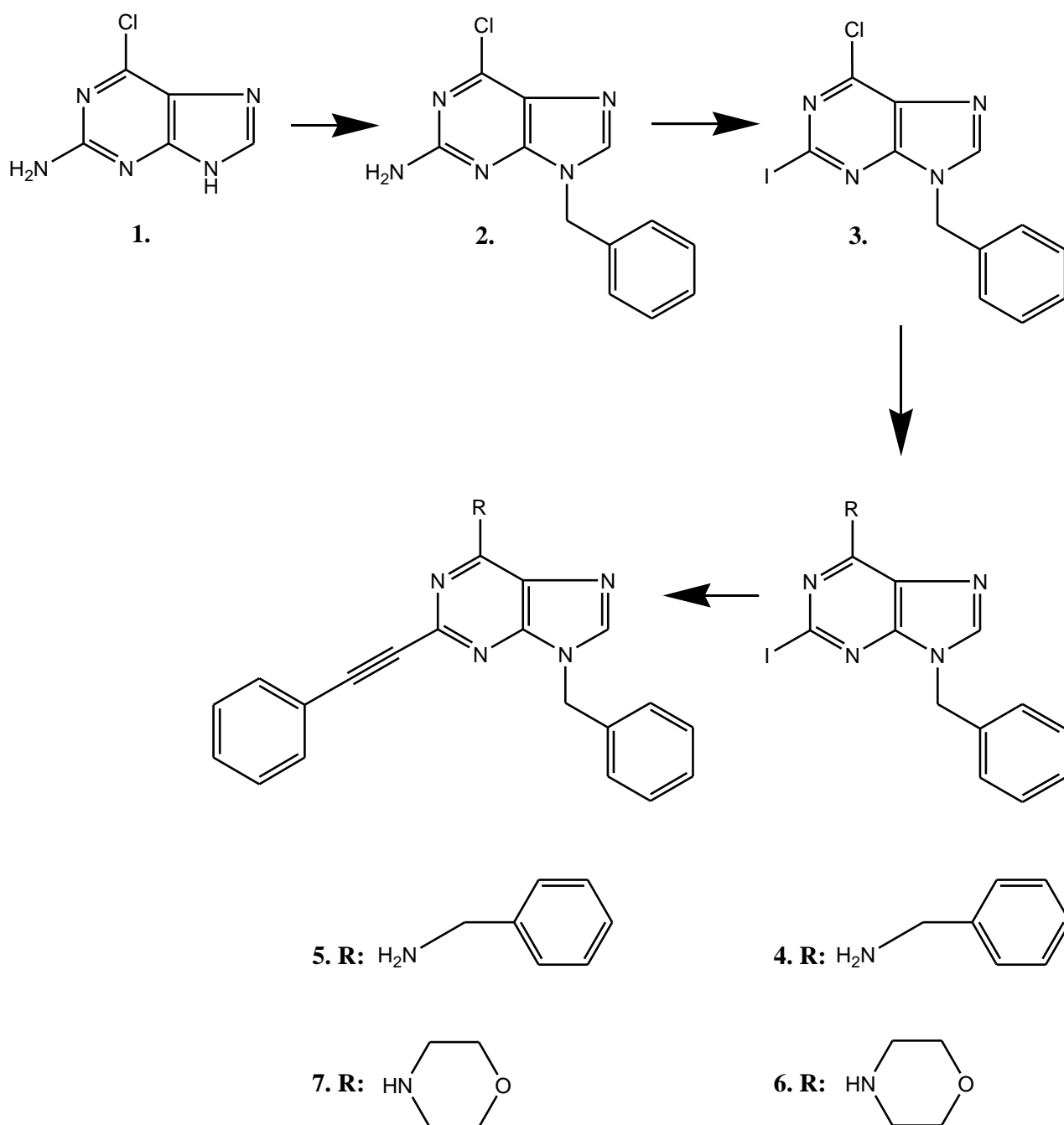
Όλα τα πειράματα που διεξήχθησαν υπό μικροκύματα πραγματοποιήθηκαν σε συσκευή μικροκυμάτων: CEM-Explorer και CEM Discover που λειτουργεί σε συχνότητα 2,45 GHz με συνεχή δύναμη ακτινοβολίας από 0 έως 300 Watt με μέγιστη εκπεμπόμενη ισχύ των 300 Watt και μέγιστη εκπεμπόμενη πίεση των 250 PSI. {25}

### 3.7 Ξήρανση διαλυτών

Όλες οι αντιδράσεις που περιελάμβαναν άνυδρους διαλύτες ή ουσίες ευαίσθητες στην ατμόσφαιρα, έλαβαν χώρα υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου. Το διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF), τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη με μοριακά κόσκινα 3Å, όπου αποθηκεύτηκε. Το περιεχόμενο μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά το πέρας δύο εικοσιτετραώρων.

## 4. Πειραματικό μέρος:

### 4.1 Επισκόπηση της συνθετικής πορείας που ακολουθήθηκε



Η συνθετική πορεία πραγματοποιήθηκε εις διπλούν, με σκοπό οι αντιδράσεις να γίνουν και με τους δύο τρόπους θέρμανσης: με συμβατικά μέσα και με τη χρήση μικροκυμάτων. Παρακάτω περιγράφεται αναλυτικά ο τρόπος διεξαγωγής των αντιδράσεων.

#### 4.2 Μεθοδολογία της σύνθεσης

Η πρώτη ύλη της συνθετικής πορείας είναι η εμπορικά διαθέσιμη 2άμινο- 6χλώρο πουρίνη **(1)**, η οποία αρχικά προστατεύεται στη θέση 9 με την προσθήκη μιας βενζυλομάδας, και λαμβάνεται η 2άμινο-6χλώρο- 9βένζυλοπουρίνη (2NH<sub>2</sub>- 6Cl - 9Bz) **(2)**, χρησιμοποιώντας βενζυλοχλωρίδιο (BzCl) παρουσία ανθρακικού καλίου (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) σε διαλύτη διμέθυλοφορμαμίδιο (DMF).

Η επόμενη αντίδραση είναι η ιωδίωση του προϊόντος **(2)** στη θέση 2, χρησιμοποιώντας τα αντιδραστήρια ιώδιο (I<sub>2</sub>), διωδομεθάνιο (CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>), με καταλύτη ιωδιούχο χαλκό (CuI) και ισοπέντυλονιτρίλιο με διαλύτη φρεσκοαπεσταγμένο τετραυδροφουράνιο (THF) **(3)**.

Στη συνέχεια, λαμβάνει χώρα μια πυρηνόφιλη προσθήκη της Βενζυλαμίνης (BzNH<sub>2</sub>) στη θέση 6 του προϊόντος **(3)**. Η αντίδραση πραγματοποιείται με το αντιδραστήριο της βενζυλαμίνης παρουσία τριεθυλαμίνης (Et<sub>3</sub>N) σε διαλύτη μεθανόλη (MeOH) **(4)**.

Το τελικό στάδιο της συνθετικής πορείας περιλαμβάνει τη διασταυρούμενη σύζευξη καταλύομενη από παλλάδιο (Pd) του τελικού αλκινίου με το προϊόν **(4)**. **{26}** Η αντίδραση αυτή ονομάζεται Sonogashira και πραγματοποιείται με τη χρήση του αντιδραστήριου του αλκινίου, παρουσία Et<sub>3</sub>N, με καταλύτη το τετράκις-τριφαινυλοφωσφορικό παλλάδιο {Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>} και συγκαταλύτη τον ιωδιούχο χαλκό (CuI), σε άνυδρο διαλύτη DMF. Με την παραγωγή του προϊόντος **(5)** κλείνει το πρώτο συνθετικό στάδιο.

Για τη δεύτερη συνθετική πορεία, τα βήματα μέχρι την παραγωγή του προϊόντος **(3)** παραμένουν τα ίδια.

Από το ιωδιωμένο προϊόν **(3)** λαμβάνεται στη θέση 6 η μορφολίνη σε διαλύτη MeOH **(6)**.

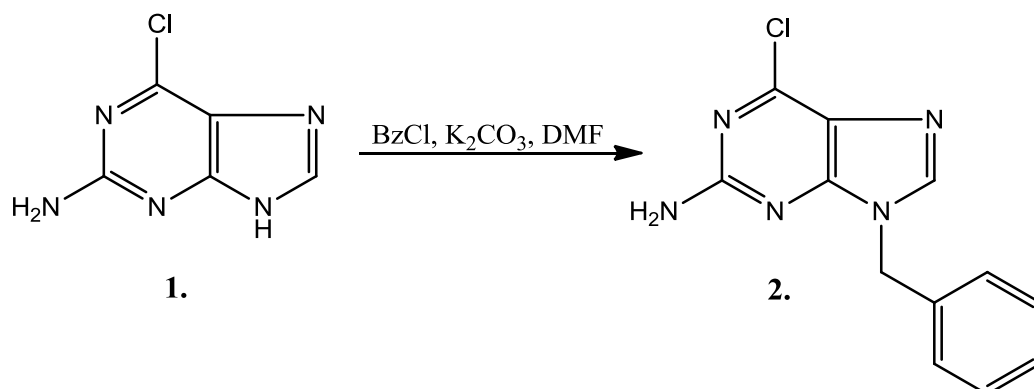
Το επόμενο στάδιο αποτελεί η αντίδραση Sonogashira, όπου ομοίως προστίθεται το ακραίο αλκίνιο στη θέση 2 έναντι του ιωδίου. Το προϊόν αυτής της αντίδρασης **(7)** αποτελεί και το τελικό στάδιο του δεύτερου συνθετικού μονοπατιού.

Η παραπάνω συνθετική πορεία πραγματοποιήθηκε εις διπλούν, καθώς έλαβε χώρα τόσο στον απαγωγό όσο και στη συσκευή των μικροκυμάτων, microwave.

### 4.3 Σύνθεση με συμβατικά μέσα θέρμανσης

Οι αντιδράσεις που θα περιγραφούν παρακάτω εκτελέστηκαν όλες στον απαγωγό και ως μέσο θέρμανσης χρησιμοποιήθηκε το ελαιόλουτρο.

#### 4.3.1 Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπυρίνης (2) [27]



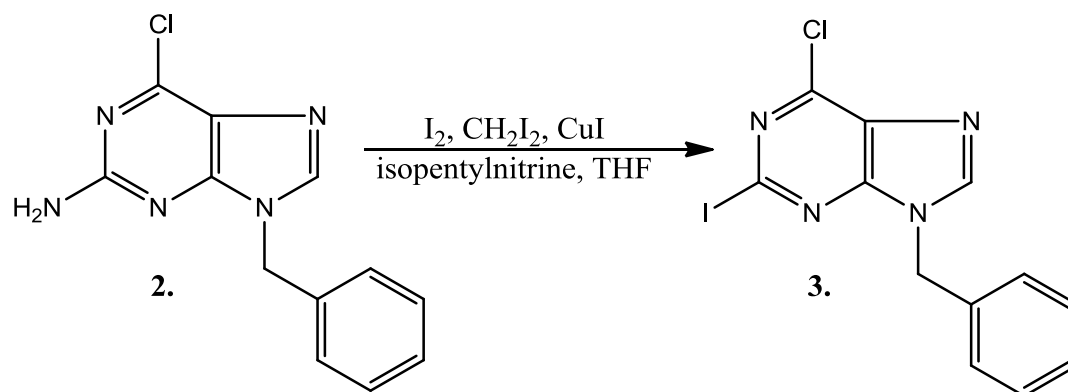
Σε διάλυμα της εμπορικά διαθέσιμης ένωσης 2άμινο-6χλώρο πουρίνης (525 mg, 3,1 mmol) σε άνυδρο DMF (25,2 mL) προστίθεται  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,3 g, 9,3 mmol) και το προκύπτον εναιώρημα αναδεύεται αρχικά σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά. Στο μίγμα προστίθεται BzCl (720,3  $\mu\text{L}$ , 6,2 mmol) και ακολουθεί ανάδευση στις ίδιες συνθήκες για μία νύχτα. Μετά το πέρας τα αντιδράσης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt (100 mL). Η οργανική φάση πλένεται τρεις φορές με υπέρκορο διάλυμα χλωριούχου νατρίου σε νερό (brine), ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειϊκού νατρίου ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το σύστημα A. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (2) λαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού (275 mg).

Έπειτα λαμβάνεται το σημείο τήξης του προϊόντος, το οποίο προσεγγίζεται στους 213-214°C.

TLC σε Διάλυμα A	$R_f = 0,71$
Απόδοση	68,9%

#### Πίνακας 1 Αποτελέσματα σύνθεσης 2NH<sub>2</sub>-6Cl-9Bz πουρίνης

#### 4.3.2 Σύνθεση της 2-ιωδο-6-χλώρο-9-βενζυλοπουρίνης (3) {27}

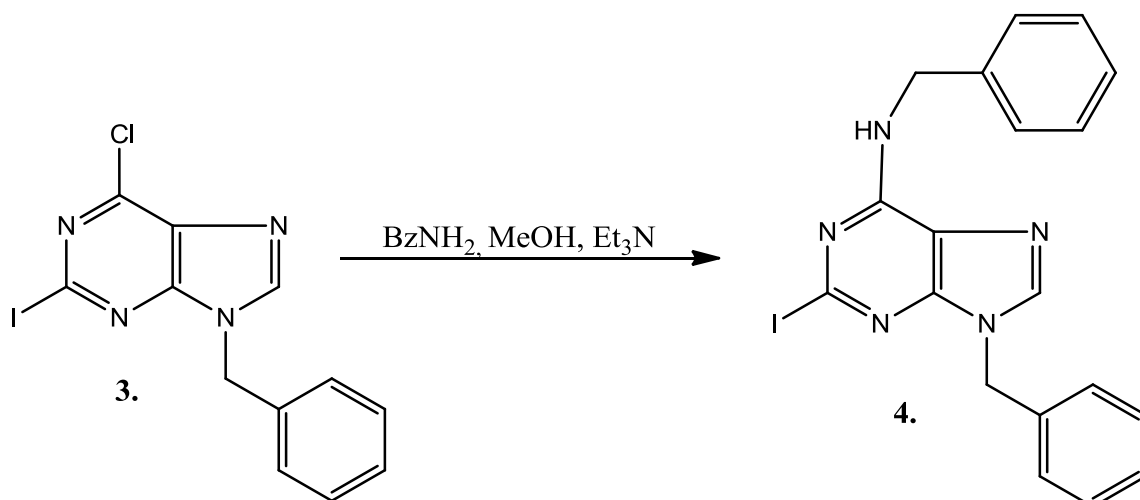


Σε διάλυμα του προϊόντος της προηγούμενης αντίδρασης, 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης (275mg, 1,06mmol) σε άνυδρο φρεσκοαπεσταγμένο THF (12,4mL) προστίθενται  $I_2$  (269,04mg, 1,06mmol),  $CH_2I_2$  (855μL, 10,6mmol),  $CuI$  (201,8mg, 1,06mmol) και τέλος ισοπεντυλονιτρίλιο (427,2μL, 3,18mmol). Το προκύπτον εναιώρημα αναδεύεται στους 75-80 °C σε ψυκτήρα. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το σύστημα Β. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (3) λαμβάνεται με τη μορφή υποκίτρινου στερεού. m=203mg.

TLC σε Διάλυμα Β	$R_f = 0,59$
Απόδοση	61%

**Πίνακας 2** Αποτελέσματα σύνθεσης της 2I-6Cl -9Bz πουρίνης

### 4.3.3 Σύνθεση της 2ιωδο-6βενζολάμινο-9βένζολοπουρίνης(4)<sup>{28}</sup>

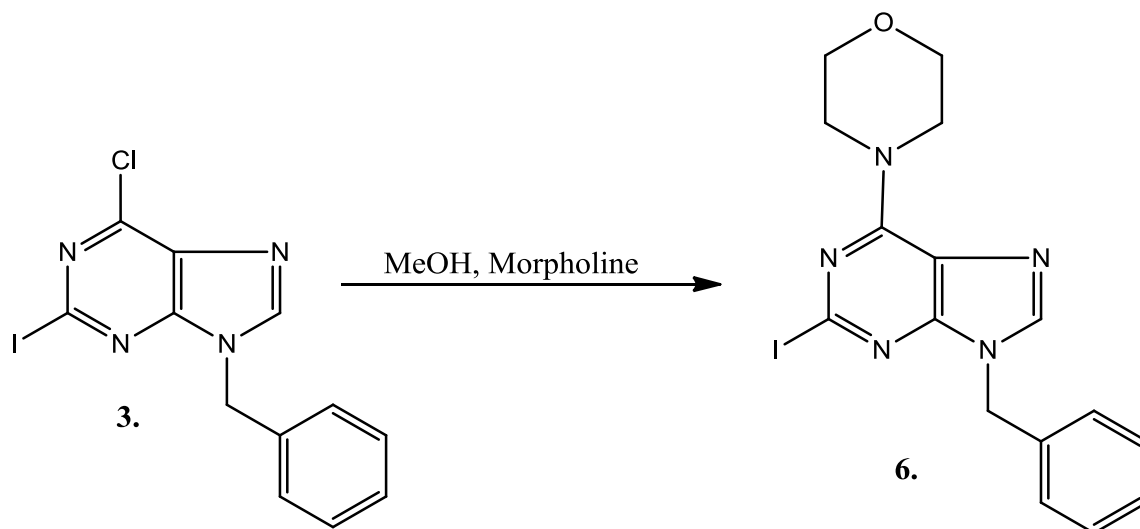


Σε διάλυμα του προϊόντος της προηγούμενης αντίδρασης της 2ιωδο-6χλώρο-9βενζολοπουρίνης (168mg, 0,45mmol) σε MeOH (8,4mL) προστίθενται BzNH<sub>2</sub> (196,6μL, 1,8mmol) και Et<sub>3</sub>N (623,8μL, 4,5mmol). Το προκύπτον εναιώρημα αναδεύεται στους 28°C για μια νύχτα. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η οργανική φάση πλένεται με υπέρκορο διάλυμα χλωριούχου νατρίου σε νερό (brine), ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειικού νατρίου (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το σύστημα Γ. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (**4**) λαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού. m=170,7mg.

TLC σε Διάλυμα Δ	R <sub>f</sub> = 0,59
Απόδοση	86%

### Πίνακας 3 Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I - 6NBz- 9Bz πουρίνης

#### 4.3.4 Σύνθεση της 2ϊωδο-6μφολϊνο- 9βενζολοπουρϊνης(6) [29]



Σε διάλυμα της 2ϊωδο-6χλϊρω-9βενζολοπουρϊνης (35mg, 0,094mmol) σε MeOH (0,5mL) προστίθεται μορφολϊνη (12,16μL, 141mmol) και το προκϊπτον εναιϊωρημα αναδεύεται αρχικϊ στον πϊγο για 10 λεπτϊ. Έπειτα, το μϊγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματιου για μϊα νϊχτα. Μετϊ το πϊρας της αντιδρασης (TLC) απομακρϊνεται ο διαλϊτης υπϊ κενϊ και ακολουθει εκχϊλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η οργανικϊ φϊση πλϊνεται με υδροχλωρικϊ (HCl), με απεσταγμϊνο νερϊ και τρεις φορϊς με brine, ξηραϊνεται υπερανϊω Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλϊτης απομακρϊνεται υπϊ κενϊ μϊχρι ξηροϋ. Το επιθυμητϊ προϊϊον (6) λαμβϊνεται με τη μορφή λευκοϋ στερεοϋ. m=29mg.

TLC σε Διϊλυμα Γ	R <sub>f</sub> = 0,62
Απϊδοση	64%

**Πϊνακας 4** Αποτελϊσματα της σϊνθεσης της 2ϊ- 6μορφολϊνο- 9Bz πουρϊνης

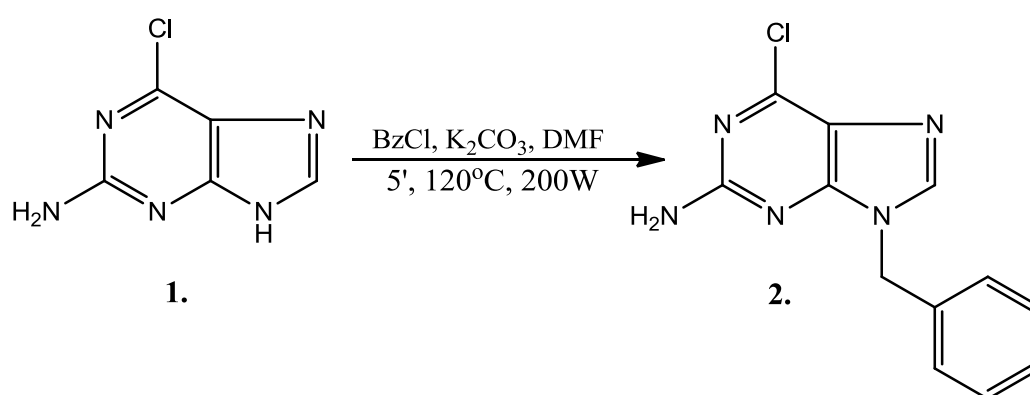


#### 4.4 Σύνθεση με τη χρήση των μικροκυμάτων (microwave).

Εφόσον καταγράφησαν τα αποτελέσματα των αντιδράσεων που έγιναν με θέρμανση με συμβατικά μέσα, πραγματοποιήθηκαν οι ίδιες αντιδράσεις στο microwave. Αρχικά, οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με μικρές ποσότητες αντιδρώντων για να παρατηρηθεί πώς προχωράει η αντίδραση, ενώ σταδιακά η ποσότητα αυξήθηκε με σκοπό να ληφθεί η επιθυμητή ποσότητα προϊόντος.

Όλα τα πειράματα που διεξήχθησαν υπο μικροκύματα πραγματοποιήθηκαν σε συσκευή μικροκυμάτων CEM-Explorer και CEM Discover που λειτουργεί σε συχνότητα 2,45 GHz με συνεχή δύναμη ακτινοβολίας από 0 έως 300 Watt με μέγιστη εκπεμπόμενη ισχύ των 300 Watt και μέγιστη εκπεμπόμενη πίεση των 250 PSI.

##### 4.4.1 Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπυρινης στο microwave (2)

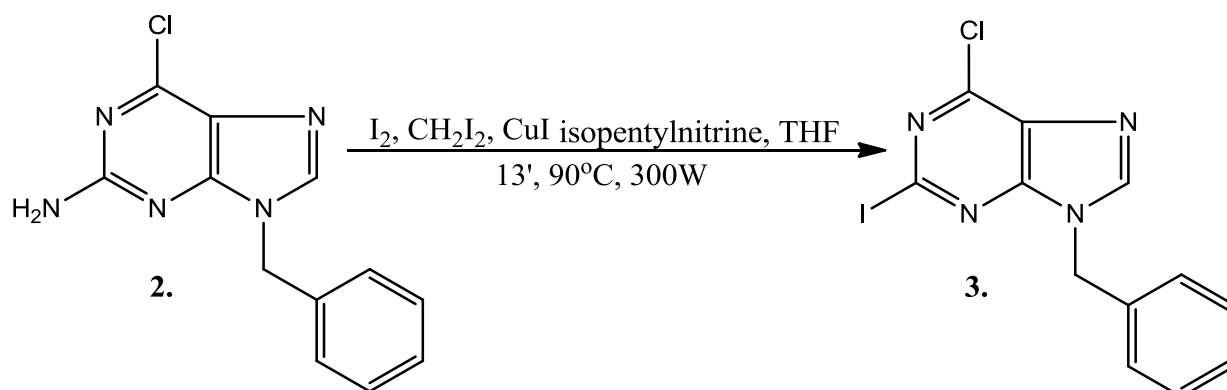


Σε διάλυμα της εμπορικά διαθέσιμης ένωσης 2άμινο-6χλώρο πυρινης (120mg, 0,710mmol) σε άνυδρο DMF (5,7mL) προστίθεται K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (294,37mg, 2,13mmol) και το προκύπτον εναίωρημα αναδεύεται αρχικά σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά. Στο μίγμα προστίθεται BzCl (164,9μL, 1,42mmol) και μεταφέρεται στη συσκευή microwave. Η αντίδραση πραγματοποιείται στους 120 °C, για 5 λεπτά και με Power ρυθμισμένο στα 200 Watt. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt. Η οργανική φάση πλέεται τρεις φορές με υπέρκορο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (brine), ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου θειϊκού νατρίου (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το Σύστημα Α. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (**2**) λαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού (129,117mg).

TLC σε Διάλυμα Α	R <sub>f</sub> = 0,71
Απόδοση	70%

Πίνακας 5 Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2NH<sub>2</sub>-6Cl-9Bz πυρινης στο microwave

#### 4.4.2 Σύνθεση της 2ιωδο-6χλώρο-9βένζυλοπυρινης στο microwave (3)

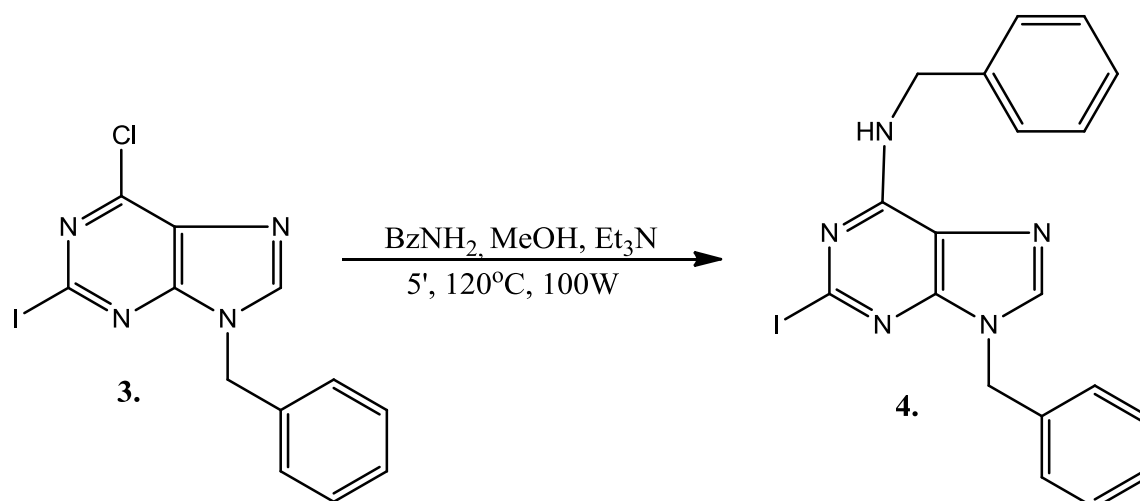


Σε διάλυμα του προϊόντος της προηγούμενης αντίδρασης, 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπυρινης (129,117mg, 0,4972mmol) σε άνυδρο φρεσκοαπεσταγμένο THF (5,8mL) προστίθενται  $I_2$  (126,2mg, 0,4972mmol),  $CH_2I_2$  (400,9μL, 4,97mmol),  $CuI$  (94,7mg, 0,4972mmol) και τέλος ισοπεντυλονιτρίλιο (200,4μL, 1,4916mmol). Το προκύπτον μίγμα μεταφέρεται στη συσκευή μικροκυμάτων. Η αντίδραση πραγματοποιείται στους 90 °C για 13 λεπτά και με Power ρυθμισμένο στα 300 Watt. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το Σύστημα Β. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (2) λαμβάνεται με τη μορφή υποκίτρινου στερεού. m=117,91mg.

TLC σε διάλυμα Γ	$R_f = 0,59$
Απόδοση	64%

**Πίνακας 6** Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I-6Cl-9Bz πυρινης στο microwave

#### 4.4.3 Σύνθεση της 2ιωδο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπυρίνη στο Microwave (4)

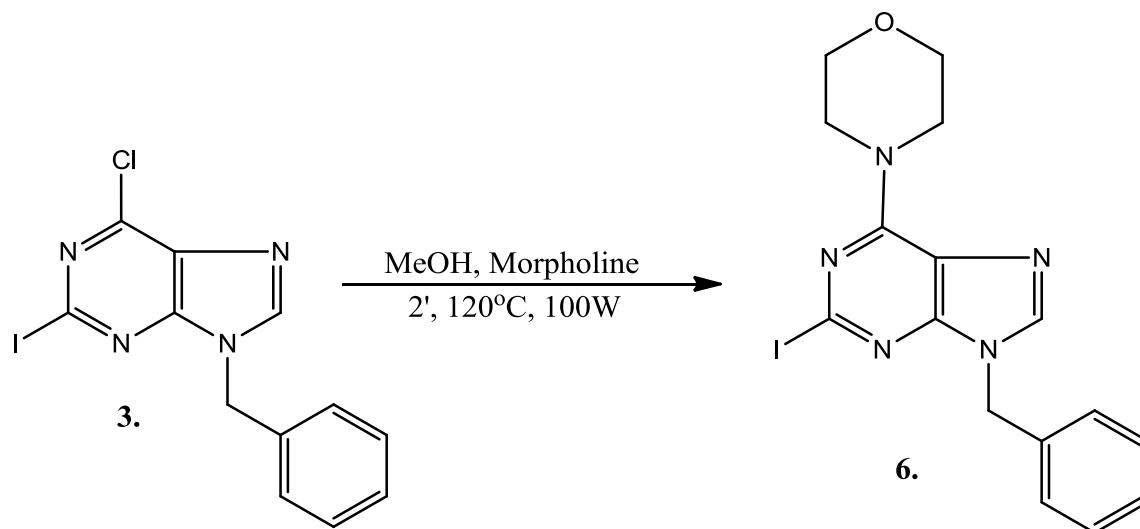


Σε διάλυμα του προϊόντος της προηγούμενης αντίδρασης της 2ιωδο-6χλώρο-9βενζυλοπυρίνης (45,91mg, 0,123mmol) σε MeOH (2,3mL) προστίθενται BzNH<sub>2</sub> (53,74μL, 0,492mmol) και Et<sub>3</sub>N (170,5μL, 1,23mmol). Στη συνέχεια, το μίγμα μεταφέρεται στη συσκευή μικροκυμάτων για 5 λεπτά στους 120°C με Power στα 100Watt. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η οργανική φάση πλένεται με brine, ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το Σύστημα Β. Το προϊόν (4) λαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού. m=47mg.

TLC σε Διάλυμα Β	R <sub>f</sub> = 0,59
Απόδοση	86,6%

**Πίνακας 7** Αποτελέσματα σύνθεσης της 2I- 6NBz-9Bz πυρίνης στο microwave

#### 4.4.4 Σύνθεση της 2ιωδο-6μορφολινο-9βενζυλοπουρίνης στο microwave (6)



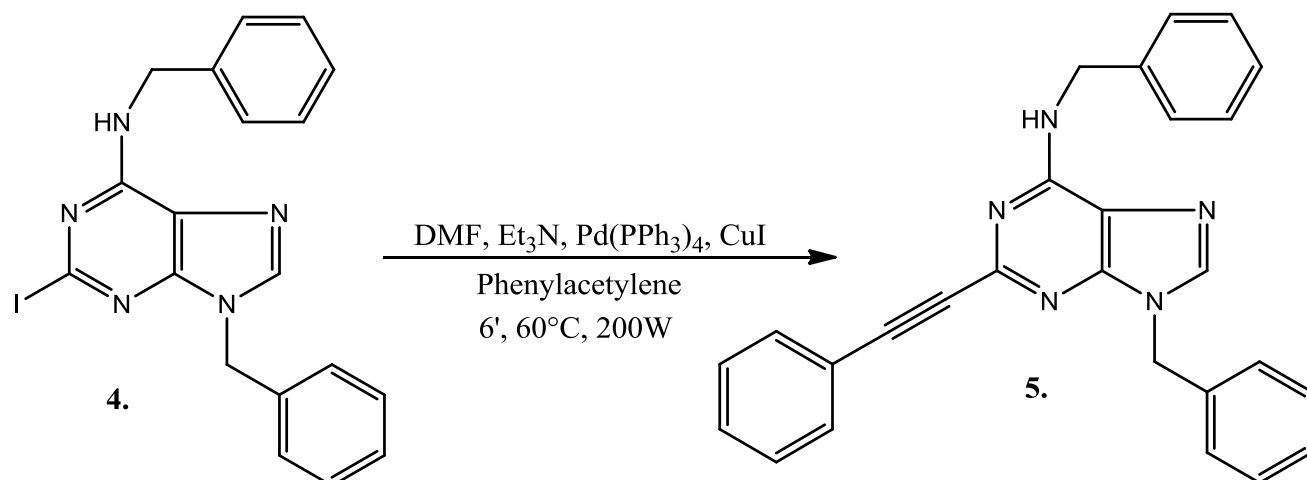
Σε διάλυμα της 2ιωδο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης (72mg, 0,19mmol) σε MeOH (1,08mL) προστίθεται μορφολίνη (24,58μL, 0,285mmol) και το προκύπτον ελαιώδες αναδεύεται αρχικά στον πάγο για 10 λεπτά. Έπειτα η αντίδραση συνεχίζεται στους 90°C για 2 λεπτά με Power στα 100 Watt. Μετά το πέρας της αντίδρασης(TLC) απομακρύνεται ο διαλύτης υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Η οργανική φάση πλένεται με υδροχλωρικό, στη συνέχεια με απεσταγμένο νερό και τέλος τρεις φορές με brine, ξηραίνεται υπεράνω άνυδρου Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό, στον περιστροφικό συμπυκνωτή, μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (**6**) λαμβάνεται με τη μορφή λευκού στερεού. m=61mg.

Έπειτα, λαμβάνεται το σημείο τήξης του προϊόντος, το οποίο προσεγγίζεται στους 149-153 °C.

TLC σε Διάλυμα Β	R <sub>f</sub> = 0,62
Απόδοση	87%

**Πίνακας 8** Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I - 6morpholino- 9Bz πουρίνης στο microwave

#### 4.4.5 Σύνθεση της 2φαινυλοαιθινυλο-6βενζολαμινο-9βενζολοπουρίνης στο microwave(5)



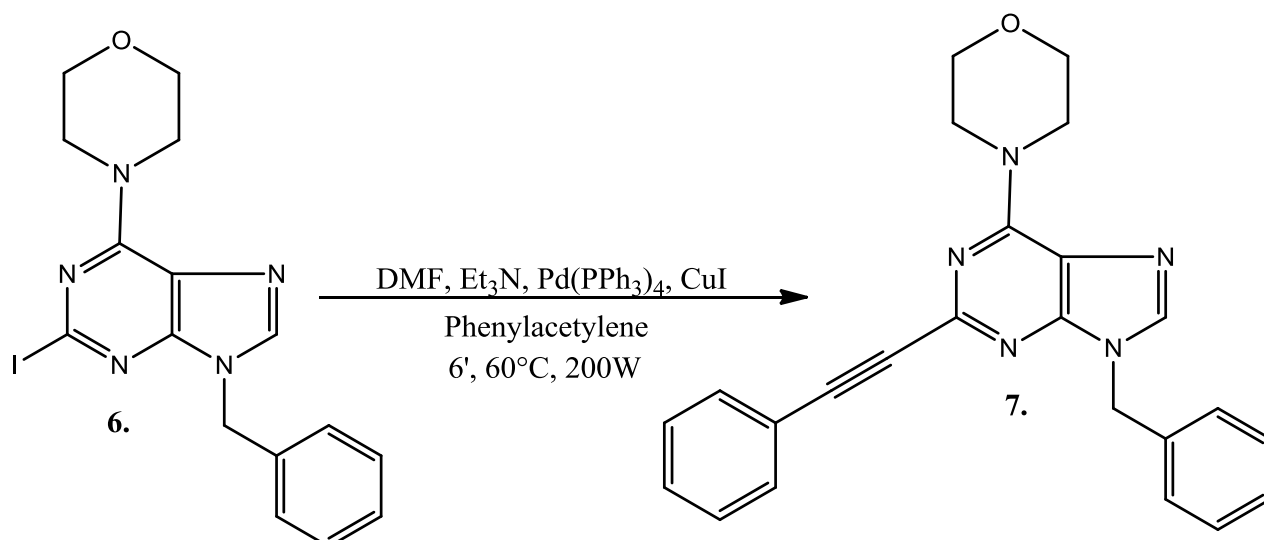
Σε διάλυμα της 2-ιωδο-6βενζολαμινο-9βενζολοπουρίνης (47mg, 0,106mmol) σε DMF (1,8mL) προστίθενται φαινυλοακετυλένιο (35μL, 0,318mmol), ο καταλύτης Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,25mg, 0,0106mmol), ο συγκαταλύτης CuI (2mg, 0,0106mmol) και τέλος η βάση Et<sub>3</sub>N (52,63μL, 0,318mmol). Το προκύπτον εναιώρημα μεταφέρεται στη συσκευή μικροκυμάτων, όπου λαμβάνει χώρα η αντίδραση στους 60°C για 6 λεπτά με το Power ρυθμισμένο στα 200 Watt. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC), ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt. Η οργανική φάση πλένεται τρεις φορές με brine, ξεραίνεται υπεράνω άνυδρου Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το Σύστημα Δ. Στη συνέχεια, εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (5) λαμβάνεται υπό τη μορφή λευκού στερεού. m= 39mg

Έπειτα, λαμβάνεται το σημείο τήξης του προϊόντος, το οποίο προσεγγίζεται στους 183-189 °C.

TLC σε Διάλυμα Β	R <sub>f</sub> = 0,45
Απόδοση	83,2%

#### Πίνακας 9 Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2phenylethynyl-6NBz-9Bz πουρίνης στο microwave

4.6.6. Σύνθεση της 2φαινυλοαιθινυλο-6μορφολινο-9βενζυλοπουρίνης στο microwave(7)



Ομοίως με προηγούμενως, Σε διάλυμα της 2ϊωδο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης (60mg, 0,142mmol) σε DMF (2,4mL) προστίθενται φαινυλοακετυλένιο (46,8μL, 0,426mmol), ο καταλύτης Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16,4mg, 0,0142mmol), ο συγκαταλύτης CuI (2,7mg, 0,0142mmol) και τέλος η βάση Et<sub>3</sub>N (69,87μL, 0,426mmol). Έπειτα, το μίγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται με μικροκύματα στους 60°C για 6 λεπτά με Power ρυθμισμένο στα 200W. Μετά το πέρας της αντίδρασης (TLC), ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και ακολουθεί εκχύλιση με AcOEt. Η οργανική φάση πλένεται τρεις φορές με brine, ξεραίνεται υπεράνω άνυδρου Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό μέχρι ξηρού. Το προκύπτον στερεό καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης υπό πίεση χρησιμοποιώντας ως διαλύτη έκλουσης το Σύστημα E. Στη συνέχεια, εξατμίζεται ο διαλύτης στον περιστροφικό συμπυκνωτή μέχρι ξηρού. Το επιθυμητό προϊόν (7) λαμβάνεται υπό τη μορφή λευκού στερεού. m= 48mg

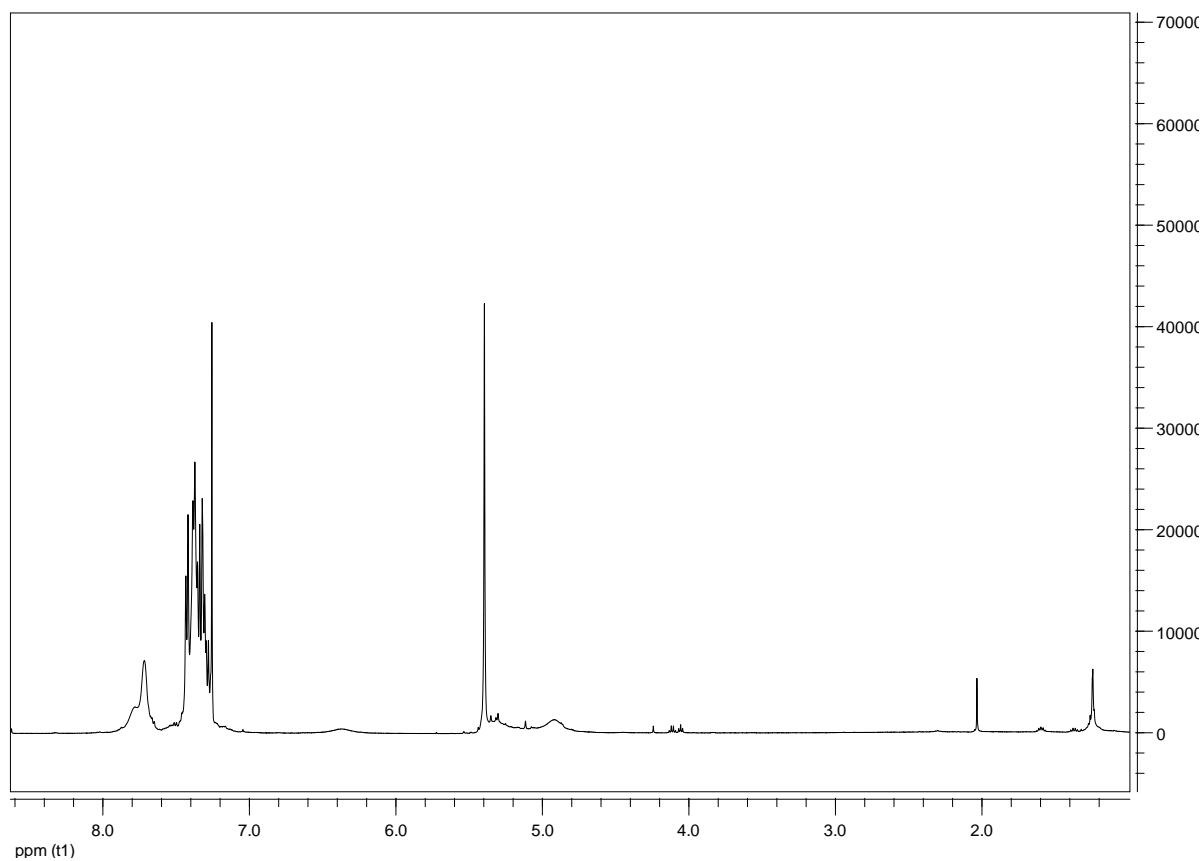
Έπειτα, λαμβάνεται το σημείο τήξης του προϊόντος, το οποίο προσεγγίζεται στους 51-55 °C.

TLC σε Διάλυμα B	R <sub>f</sub> = 0,55
Απόδοση	72,8%

**Πίνακας 10** Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2phenylethynyl-6morpholino-9Bz πουρίνης στο microwave

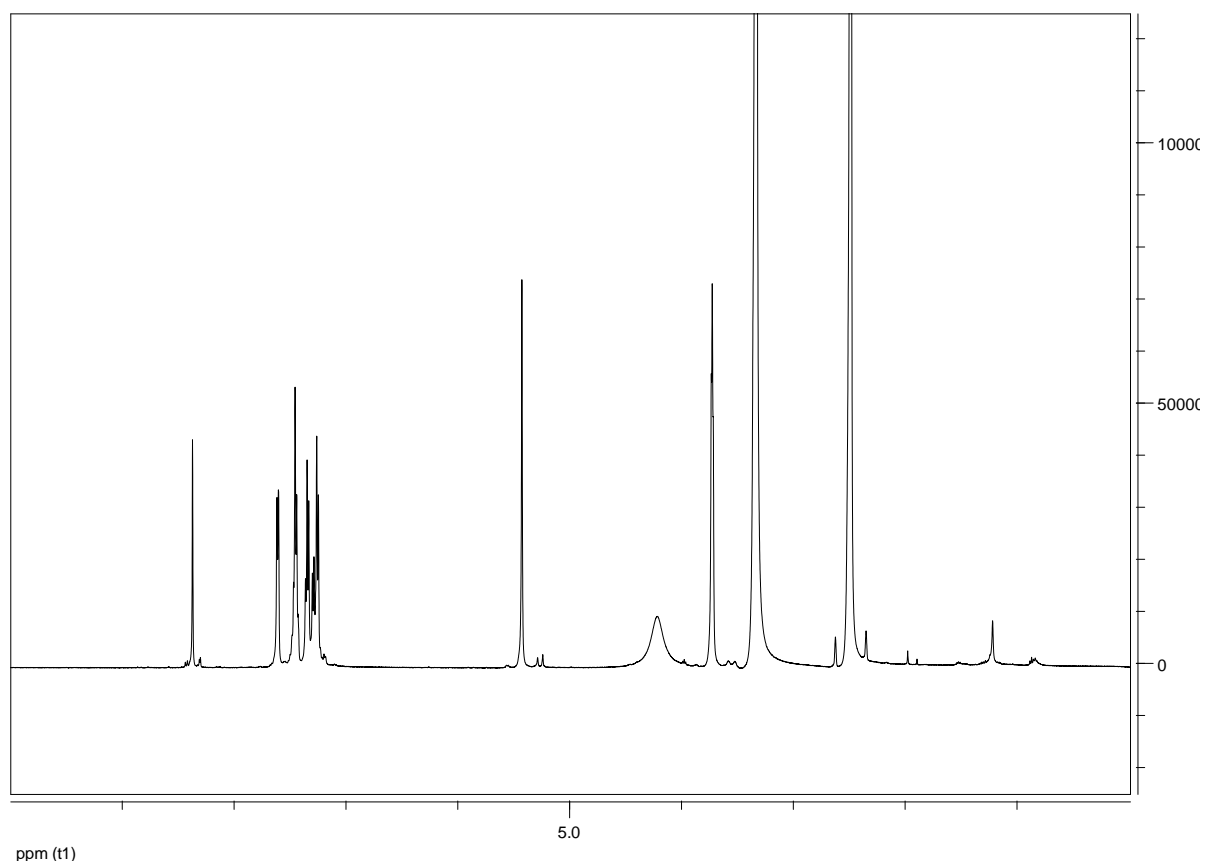
## 5. Ταυτοποίηση ενώσεων

### 5.1 Ταυτοποίηση της 2φαινόλοιθινολο-6βενζολαμινο-9βενζολοπουρίνης (5) σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>



7.88-7.64 (m, 3H, H στη θέση 8, C<sub>4</sub>', C<sub>8</sub>'), 7.51-7.24 (m, 13H, C<sub>5</sub>', C<sub>6</sub>', C<sub>7</sub>', 2 φαινύλια),  
5.44-4.83 (m, 5H, 2 N-CH<sub>2</sub>, N-H της βενζολαμίνης)

5.2 Ταυτοποίηση της 2-φαινόλοιθινολο-6μορφόλινο-9βενζολοπουρίνης (7) σε διαλύτη  $(CD_3)_2SO_4$



8.4 (s, 1H, C<sub>8</sub>), 7.63-7.25 (m, 10H, 2 x φαινύλια), 5.45 (s, 2H, 1 x N-CH<sub>2</sub>), 4.24 (brs, 4H, μορφολίνη), 3.75 (t, 4H, μορφολίνη)



## **6. Αποτελέσματα-Συζήτηση**

### **6.1 Η ανάγκη για τη χρήση των μικροκυμάτων**

Ο πιο κοινός τρόπος με τον οποίο εκτελείται μια οργανική σύνθεση, είναι αυτός μέσω του οποίου πραγματοποιείται θέρμανση με συμβατικά μέσα, και λαμβάνει χώρα στον απαγωγό. Η θέρμανση με συμβατικά μέσα στο εργαστήριο βιοοργανικής χημείας, πραγματοποιείται με τη χρήση κυρίως ελαιόλουτρων, μέσα στα οποία τοποθετείται η φιάλη στην οποία περιέχεται το μίγμα της αντίδρασης. Η ενέργεια που παράγεται από τη θερμότητα για να διεξαχθεί η αντίδραση, περνάει έμμεσα στο μίγμα, καθώς πρώτα θερμαίνονται τα τοιχώματα της φιάλης και στη συνέχεια το περιεχόμενο αυτής. Οι συνθήκες αυτές οδηγούν στην καθυστερημένη προσέγγιση της επιθυμητής θερμοκρασίας.

Σ' αυτά τα προβλήματα καλείται να δώσει λύσεις η χρήση των μικροκυμάτων στην οργανική σύνθεση. Η θέρμανση μέσω των μικροκυμάτων έχει ως αποτέλεσμα την άμεση μεταφορά ενέργειας στο προς αντίδραση μίγμα, με αποτέλεσμα η αντίδραση να ολοκληρώνεται μέσα σε μερικά λεπτά, επιτρέποντας έτσι την παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας νέων μορίων σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Εκτός όμως από την αυξημένη ταχύτητα περάτωσης των αντιδράσεων, τα μικροκύματα προσφέρουν υψηλότερες αποδόσεις των αντιδράσεων και καθαρότερα προϊόντα με λιγότερα παραπροϊόντα. Επίσης, η άμεση μεταφορά ενέργειας στο μίγμα της αντίδρασης, επιτρέπει την σύνθεση ενώσεων ή τη μεταφορά ομάδων που θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί υπό τις συμβατικές συνθήκες θέρμανσης. {17}

### **6.2 Σύγκριση των δύο μεθόδων θέρμανσης στις αντιδράσεις που περιεγράφηκαν**

Στην παρούσα διπλωματική εργασία οι αντιδράσεις οι οποίες εκτελέστηκαν, πραγματοποιήθηκαν με θέρμανση τόσο με συμβατικά μέσα όσο και με τη χρήση μικροκυμάτων, ώστε να προβούμε σε μια σύγκριση των δύο αυτών μεθόδων. Σύμφωνα με το  $R_f$  των μορίων που προέκυψαν, και οι δύο μέθοδοι θέρμανσης κατευθύνουν την αντίδραση στην παραγωγή των επιθυμητών προϊόντων.

Σε γενικό πλαίσιο, η χρήση μικροκυμάτων φαίνεται να ευνοεί τη σύνθεση των ενώσεων σε μικρότερο χρονικό διάστημα καθώς επίσης και με μεγαλύτερη απόδοση. Συγκεκριμένα, στην παρούσα διπλωματική εργασία, για να ολοκληρωθεί η συνθετική πορεία με συμβατικά μέσα θέρμανσης, θα απαιτούνταν τουλάχιστον 10 ημέρες μέχρι να λάβουμε το τελικό μας προϊόν. Αντιθέτως, με τη χρήση των μικροκυμάτων, το τελικό μας προϊόν θα το λαμβάναμε σε 5 μόλις μέρες. Επομένως, η χρήση των μικροκυμάτων συμβάλλει στην ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας σε λιγότερο χρονικό διάστημα και με λιγότερη κατανάλωση ενέργειας. Επίσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, η θέρμανση με μικροκύματα επιτρέπει την εκτέλεση αντιδράσεων με τη χρήση μικρότερου όγκου διαλύτη, γεγονός που συμφωνεί με την Πέμπτη βασική αρχή της Πράσινης Χημείας.

Ας, όμως, δούμε την κάθε αντίδραση ξεχωριστά, θα εντοπιστούν αρκετές δυσκολίες που παρουσιάστηκαν στη χρήση των μικροκυμάτων ως εναλλακτικό μέσο θέρμανσης.

### **6.2.1 Σύνθεση της 2άμινο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης**

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε τόσο με θέρμανση με συμβατικά μέσα, όσο και με τη χρήση μικροκυμάτων. Στην πρώτη περίπτωση, για την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα χρειάστηκε να μείνει υπό σταθερές συνθήκες για μια νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ με τη χρήση μικροκυμάτων η αντίδραση χρειάστηκε μόλις 5 λεπτά στους 120 °C, για να λάβουμε την ίδια αναλογία προϊόντων. Το μειονέκτημα, όμως, των μικροκυμάτων είναι ότι δεν μπορούμε με μία μόνο αντίδραση να παράγουμε μεγάλη ποσότητα 2άμινο-6χλώρο-9Bz πουρίνης, εφόσον υπήρξαν προβλήματα διαλυτότητας ήδη από τα 50mg, ενώ επιπρόσθετα δεν υπήρξε παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος. Παρά το μειονέκτημα αυτό, η χρήση μικροκυμάτων μας δίνει την δυνατότητα να παράξουμε μεγάλες ποσότητες προϊόντος με διαδοχικές αντιδράσεις μικρών ποσοτήτων σε σύντομο χρονικό διάστημα, χωρίς να φτάσουμε τον αντίστοιχο χρόνο αντίδρασης με συμβατική θέρμανση, ενώ παράλληλα φαίνεται να παράγονται λιγότερα παραπροϊόντα συγκριτικά με τη χρήση συμβατικών μέσων θέρμανσης. Όσον αφορά τις αποδόσεις, στην περίπτωση της συμβατικής θέρμανσης αυτή υπολογίζεται στα 68,9% ενώ με τη χρήση μικροκυμάτων στα 70%.

### **6.2.2 Σύνθεση της 2ιώδο-6χλώρο-9βενζυλοπουρίνης**

Η αντίδραση της ιωδίωσης πραγματοποιείται στους 70 με 80 °C, θερμοκρασία αρκετά υψηλότερη από το σημείο βρασμού του διαλύτη. Αυτό, θέτει αναγκαία τη χρήση συσκευής reflux για επανυγροποίηση του διαλύτη παρά την υψηλή θερμοκρασία. Η διάρκεια της αντίδρασης χρονομετρείται στα 75 λεπτά της ώρας. Τουναντίον, με τη χρήση των μικροκυμάτων, η αντίδραση ολοκληρώνεται σε 13 λεπτά με τη θερμοκρασία να είναι ρυθμισμένη στους 90 °C μη επηρεάζοντας το διαλύτη. Η απόδοσης της αντίδρασης, στην περίπτωση της θέρμανσης με συμβατικά μέσα, προσεγγίζεται στα 61% ενώ με τη χρήση των μικροκυμάτων στα 64%.

### **6.2.3 Σύνθεση της 2ιώδο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνης**

Η συγκεκριμένη αντίδραση πραγματοποιείται στους 28 °C και χρειάζεται να αφηθεί για μια νύχτα για να παραχθεί το επιθυμητό προϊόν. Αντιθέτως, με τη χρήση μικροκυμάτων η αντίδραση χρειάζεται μόλις 5 λεπτά για να ολοκληρωθεί στους 120 °C. Εδώ, σε αντιπαράθεση με την αντίδραση προστασίας στη θέση 9, ανεξαρτήτως της ποσότητας δεν παρατηρείται εμφάνιση ιζήματος, ενώ επίσης δεν αλλάζει και η συμπεριφορά της αντίδρασης εφόσον έχουμε την παραγωγή του ίδιου προϊόντος. Η απόδοση της αντίδρασης με συμβατικά μέσα θέρμανσης προσεγγίζει την τιμή 86% ενώ με τη χρήση μικροκυμάτων την τιμή 86,6%.

#### 6.2.4 Σύνθεση της 2ΐωδο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης

Για την παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος χρειάστηκε το μίγμα να παραμείνει για 10 λεπτά στον πάγο και στη συνέχεια για δύο ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Αντιθέτως, με τη χρήση μικροκυμάτων η αντίδραση χρειάστηκε 2 λεπτά στους 90 °C. Με τη χρήση μικροκυμάτων, σύμφωνα με το TLC, δεν υπήρξε σχηματισμός πολλών παραπροϊόντων. Η απόδοση της αντίδρασης με τη χρήση μικροκυμάτων είναι αρκετά υψηλότερη από την αντίστοιχη με τη χρήση συμβατικών μέσων θέρμανσης, καθώς με τη χρήση μικροκυμάτων η απόδοση είναι 87% ενώ συμβατικά μόλις 64%.

#### 6.2.5 Σύνθεση της 2φαινολοιθίνυλο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνης και της 2φαινολοιθίνυλο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνης.

Η αντίδραση Sonogashira είναι η αντίδραση που έχει μελετηθεί περισσότερο όσον αφορά την σύγκριση των μεθόδων θέρμανσης. Συγκεκριμένα, πραγματοποιώντας την ίδια αντίδραση κάτω από τις ίδιες συνθήκες χρόνου και θερμοκρασίας, αλλάζοντας μόνο το μέσο θέρμανσης, παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση των μικροκυμάτων το επιθυμητό προϊόν παρήχθη με υψηλή απόδοση, ενώ με συμβατικά μέσα θέρμανσης το προϊόν δεν σχηματίστηκε. {30} Όσον αφορά τις δύο αντιδράσεις Sonogashira που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας, τα προϊόντα λήφθησαν με υψηλή απόδοση και ταυτοποιήθηκαν μέσω του NMR. Συγκεκριμένα η 2φαινολοιθίνυλο-6βενζυλάμινο-9βενζυλοπουρίνη παράγεται με απόδοση 83,2% ενώ η 2φαινολοιθίνυλο-6μορφόλινο-9βενζυλοπουρίνη παράγεται με απόδοση 72,8%.

#### 6.3 Διαφορές στον τρόπο θέρμανσης συμβατικά και με τη χρήση μικροκυμάτων

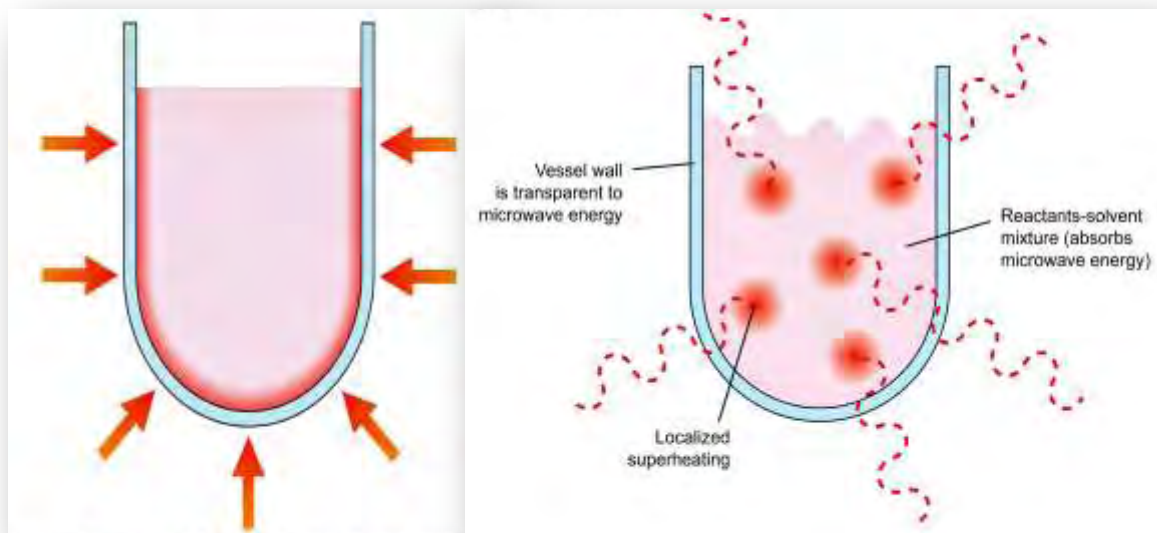
Όπως είναι αντιληπτό ο τρόπος θέρμανσης που χρησιμοποιείται για την εκτέλεση της αντίδρασης, επηρεάζει σημαντικά τόσο την ταχύτητά της όσο και την απόδοση αυτής.

Στη συμβατική ή επιφανειακή θέρμανση, ο χρόνος επεξεργασίας περιορίζεται από τον ρυθμό ροής θερμότητας στο σώμα του υλικού από την επιφάνεια όπως καθορίζεται από την ειδική θερμότητα, τη θερμική αγωγιμότητα, την πυκνότητα και το ιξώδες. Η επιφανειακή θερμότητα δεν είναι μόνο αργή, αλλά και μη ομοιόμορφη, με τις επιφάνειες, τις άκρες και τις γωνίες να είναι πιο θερμότερες από το εσωτερικό του υλικού. Κατά συνέπεια, η ποιότητα των συμβατικά θερμαινόμενων υλικών είναι μεταβλητή και συχνά κατώτερη από το επιθυμητό αποτέλεσμα. {31} Εξ αιτίας αυτής της ανομοιόμορφης θέρμανσης, το μίγμα της αντίδρασης δεν θερμαίνεται άμεσα, με αποτέλεσμα να υπάρχει μια καθυστέρηση στην προσέγγιση της επιθυμητής θερμοκρασίας. Επιπροσθέτως, ένα ακόμα μειονέκτημα της θέρμανσης με συμβατικά μέσα αποτελεί το θερμαντικό μέσο. Τα ελαιόλουτρα, δημιουργούν μια θερμή επιφάνεια στο δοχείο αντίδρασης, όπου τα προϊόντα, τα υποστρώματα και τα αντιδραστήρια συχνά αποσυντίθενται με την πάροδο του χρόνου. {32}

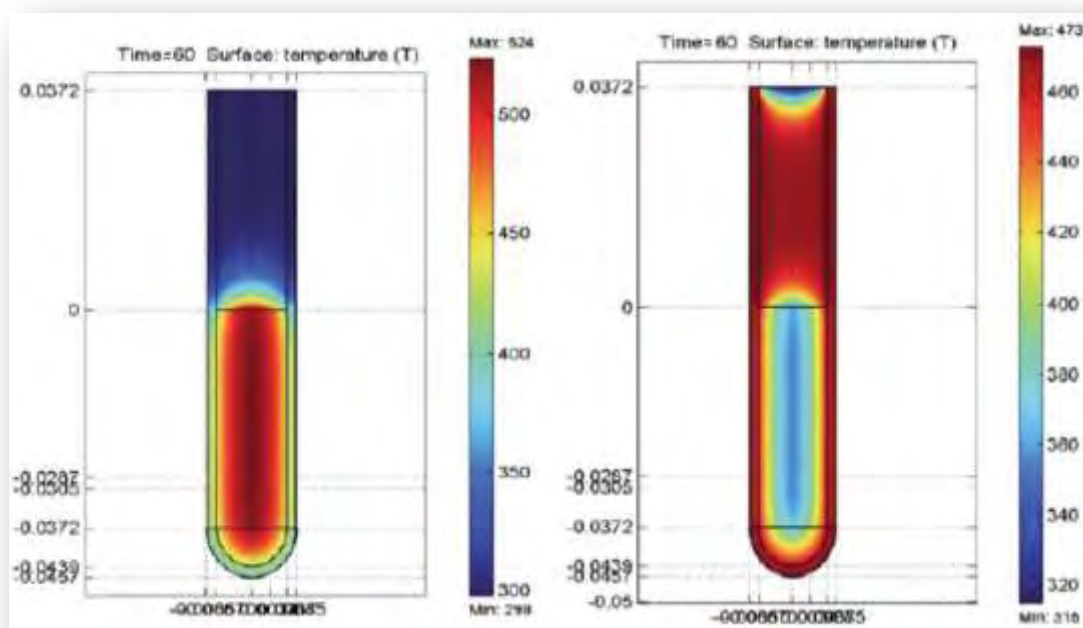
Από την άλλη πλευρά, η θέρμανση με τη χρήση μικροκυμάτων, αποτελεί μια εντελώς διαφορετική προσέγγιση. Τα μικροκύματα προσεγγίζουν απευθείας τα μόρια του μίγματος επιτυγχάνοντας μια απευθείας αύξηση της θερμοκρασίας.

Επειδή η αύξηση της θερμοκρασίας δεν εξαρτάται στην θερμοαπορροφητικότητα των υλικών που χρησιμοποιούνται, όπως γίνεται στην περίπτωση της συμβατικής θέρμανσης, το αποτέλεσμα είναι μια στιγμιαία τοπική υπερθέρμανση του στιδήποτε πρόκειται να αντιδράσει.

Στις παρακάτω εικόνες φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο θερμαίνεται το μίγμα της αντίδρασης και με τους δύο τρόπους θέρμανσης (Εικόνα 10 και 11) με χρήση μικροκυμάτων και με χρήση συμβατικών μέσων θέρμανσης. {25}



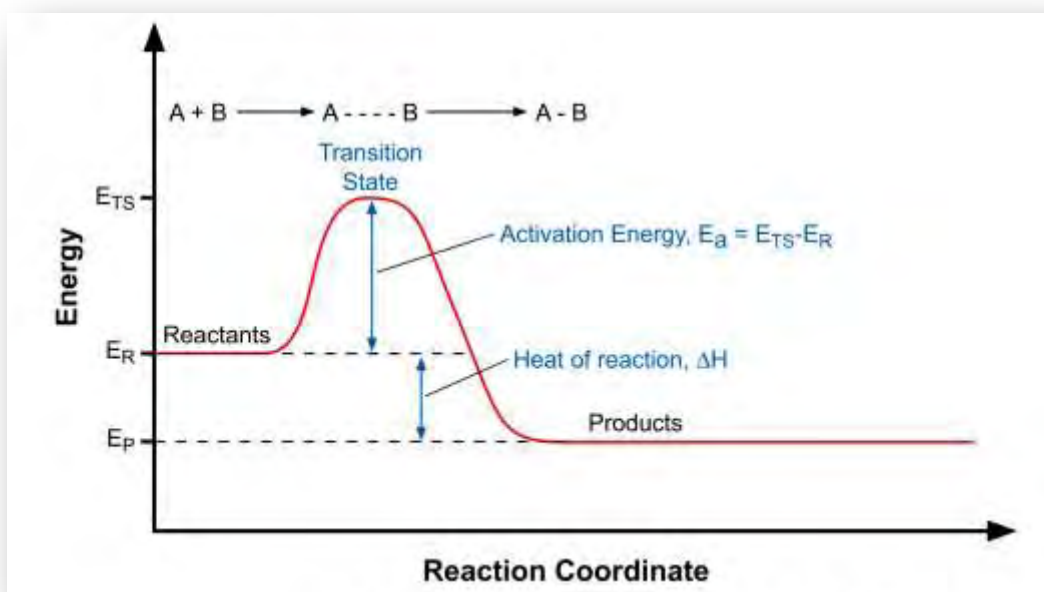
*Εικόνα 10* Σύγκριση της θέρμανσης με συμβατικά μέσα και με χρήση μικροκυμάτων



*Εικόνα 11* Το προφίλ θερμοκρασίας μετά από 60 δευτερόλεπτα όπως επηρεάζεται από ακτινοβολία μικροκυμάτων σε σύγκριση με τη θέρμανση σε ελαιόλουτο

#### 6.4 Αύξηση των αποδόσεων της αντίδρασης με τη χρήση μικροκυμάτων

Σε έναν τυπικό συντονισμό της αντίδρασης, η διαδικασία ξεκινάει με τα αντιδρώντα μόρια ( $A + B$ ), τα οποία έχουν ένα συγκεκριμένο ενεργειακό επίπεδο ( $E_R$ ). Προκειμένου να επιτευχθεί η μεταφορά, τα αντιδρώντα θα πρέπει να πετύχουν τον κατάλληλο γεωμετρικό σχηματισμό και να αποκτήσουν ένα υψηλότερο επίπεδο ενεργειακής μεταφοράς ( $E_{TR}$ ). Η διαφορά ανάμεσα στα δύο επίπεδα ενέργειας ονομάζεται ενέργεια ενεργοποίησης ( $E_a$ ), και αποτελεί ουσιαστικά την ενέργεια που χρειάζεται να απορροφηθεί από το περιβάλλον για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση. Από τη στιγμή που θα απορροφηθεί η ενέργεια, τα αντιδρώντα αντιδρούν γρήγορα μεταξύ τους με αποτέλεσμα να επιστρέψουμε σε ένα χαμηλότερο επίπεδο ενέργειας, το οποίο αποτελεί την ενέργεια των προϊόντων ( $E_P$ ) (Εικόνα 12). {17}



Εικόνα 12 Συντονισμός της Αντίδρασης

Πρακτικά, η μικροκυματική ακτινοβολία δεν επηρεάζει την ενέργεια ενεργοποίησης, απλώς παρέχει τη δυναμική ώστε να ξεπεραστεί ο ενεργειακός φραγμός και να ολοκληρωθεί η αντίδραση γρηγορότερα από ότι θα ολοκληρωνόταν με τα συμβατικά μέσα θέρμανσης.

Ένα από τα σημαντικότερα σημεία που πρέπει να σταθούμε όσον αφορά τη λειτουργία των μικροκυμάτων, είναι η ταχύτητα και ο βαθμός με τον οποίο θερμαίνουν. Τα μικροκύματα μπορούν να μεταφέρουν ενέργεια μέσα σε μόλις  $10^{-9}$  δευτερόλεπτα, ενώ η κινητική μοριακή χαλάρωση χρειάζεται  $10^{-5}$  δευτερόλεπτα. Αυτό σημαίνει ότι τα μικροκύματα θερμαίνουν το μίγμα της αντίδρασης πιο γρήγορα από αυτό που χρειάζονται τα μόρια για να «χαλαρώσουν», με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια μη-ισορροπημένη συνθήκη, κατά την οποία έχουμε στιγμιαίες υψηλές θερμοκρασίες που επηρεάζουν την κινητική του συστήματος. Με

αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται η αύξηση του ρυθμού της αντίδρασης καθώς επίσης και αύξηση των αποδόσεων της εκάστοτε αντίδρασης. {17}

### 6.5 Πλεονεκτήματα της χρήσης των μικροκυμάτων

Όπως φαίνεται, η χρήση των μικροκυμάτων ως εναλλακτικός τρόπος θέρμανσης για την εκτέλεση μιας αντίδρασης εμφανίζει ποικίλα πλεονεκτήματα σε αντίθεση με τα συμβατικά μέσα θέρμανσης. Ορισμένα από αυτά είναι τα εξής:

- ✚ Ταχύτεροι χρόνοι αντίδρασης / ταχεία βελτιστοποίηση: Η ενέργεια των μικροκυμάτων ενισχύει τις οργανικές αντιδράσεις μειώνοντας τους χρόνους χημικής αντίδρασης - στις καλύτερες περιπτώσεις, οι ώρες μειώνονται σε λεπτά. Ο ρυθμός αντίδρασης των οργανικών αντιδράσεων που προκαλούνται από μικροκύματα είναι 10- έως 1000 φορές ταχύτερος από την συμβατική σύνθεση
- ✚ Υψηλότερες αποδόσεις προϊόντος: Η ταχεία προσέγγιση της θερμοκρασίας-στόχο εμποδίζει τον σχηματισμό παραπροϊόντων, οδηγώντας σε μεγαλύτερη καθαρότητα και αύξηση της απόδοσης από 10% έως 30%.
- ✚ Ενεργειακή απόδοση θέρμανσης.

Όσον αφορά τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει η σύνθεση με τη χρήση των μικροκυμάτων, στις συσκευές που χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

- ✚ Ευρεία κλίμακα δυναμικών θερμοκρασιών / ευρύ φάσμα εφαρμογών: Η τεχνολογία μικροκυμάτων επιτρέπει πλέον αντιδράσεις σε θερμοκρασίες μέχρι 300 ° C. Αυτή η δυναμική περιοχή επιτρέπει τέτοιες διεργασίες όπως η επέκταση του δακτυλίου, οι αντιδράσεις σύζευξης και υποκατάστασης και η υπερθέρμανση. Οι ειδικοί αντιδραστήρες μικροκυμάτων που φιλοξενούν σφραγισμένα δοχεία αντίδρασης καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας δρουν ως αυτόκλειστα, οδηγώντας σε θερμοκρασίες μέχρι 300 ° C και πιέσεις έως 80 bar. Οι διαλύτες που θερμαίνονται πολύ πάνω από το σημείο βρασμού τους μπορούν να μειώσουν δραματικά τους χρόνους αντίδρασης.
- ✚ Ασφάλεια: Οι κατασκευαστές οργάνων θεωρούν την ασφάλεια ως την υψηλότερη προτεραιότητα και έχουν αναπτύξει πολυάριθμα χαρακτηριστικά ασφαλείας, συμπεριλαμβανομένων των αντικρηκτικών αντιδραστήρων, μηχανισμών τερματισμού λειτουργίας και υπερπίεσης και μηχανισμών εξαερισμού για αντιδράσεις σφραγισμένων δοχείων.
- ✚ Εξαιρετικός έλεγχος παραμέτρων: Οι αποκλειστικοί αντιδραστήρες χρησιμοποιούν αισθητήρες υπέρυθρης ακτινοβολίας για τον έλεγχο των θερμοκρασιών αντίδρασης, αισθητήρες πίεσης για την παρακολούθηση της πίεσης σε σφραγισμένα δοχεία και ενσωματωμένους μαγνητικούς αναδευτήρες για την παροχή ομοιόμορφης κατανομής θερμοκρασίας.
- ✚ "Πράσινη χημεία": Η αυξημένη χρήση του νερού από τη βιομηχανία θεωρείται πιο φιλική προς το περιβάλλον από τους οργανικούς διαλύτες και τέτοιες διεργασίες καθιστούν εύκολο τον διαχωρισμό του διαλύτη, των οργανικών αντιδραστηρίων και των προϊόντων. {33}

### 6.6 Συνοπτική σύγκριση των δύο μεθόδων θέρμανσης

Παρακάτω, παρατίθεται μια συνοπτική σύγκριση των δύο μεθόδων θέρμανσης, με συμβατικά μέσα και με τη χρήση μικροκυμάτων, ώστε να συνοψισθούν τα όσα ειπώθηκαν παραπάνω. {34}

<i><b>Συμβατικά Μέσα Θέρμανσης</b></i>	<i><b>Μικροκύματα</b></i>
Το μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται εφόσον έχει θερμανθεί κατάλληλα το δοχείο της αντίδρασης	Απευθείας θέρμανση του μίγματος της αντίδρασης
Το δοχείο της αντίδρασης πρέπει να βρίσκεται σε φυσική επαφή με το θερμαντικό μέσο πχ ελαιόλουτρο	Το δοχείο της αντίδρασης δε χρειάζεται να βρίσκεται σε φυσική επαφή με το θερμαντικό μέσο εφόσον βρίσκεται στη συσκευή μικροκυμάτων
Θερμική ή ηλεκτρική πηγή της θέρμανσης	Ηλεκτρομαγνητική φύση της θέρμανσης
Η μέγιστη θερμοκρασία προσεγγίζεται με βάση το σημείο ζέσεως του διαλύτη	Η μέγιστη θερμοκρασία στην οποία μπορεί να γίνει η αντίδραση είναι ανεξάρτητη από το σημείο ζέσεως του διαλύτη
Όλα τα συστατικά του μίγματος θερμαίνονται εξίσου	Κάποια χημική ένωση μπορεί να θερμανθεί εξειδικευμένα
Χαμηλός ρυθμός θέρμανσης	Υψηλός ρυθμός θέρμανσης
Ο μηχανισμός θέρμανσης περιλαμβάνει επαγωγή	Ο μηχανισμός θέρμανσης περιλαμβάνει ηλεκτρική πόλωση και αγωγιμότητα
Χρειάζεται μέρες για να ολοκληρωθεί η συνθετική πορεία	Η συνθετική πορεία ολοκληρώνεται μέσα σε λίγα λεπτά
Απαιτείται χρόνος για την παραγωγή μεγάλης ποσότητας προϊόντων	Παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας σε μικρότερο χρονικό διάστημα
Σχετικά μέτριες αποδόσεις	Υψηλές αποδόσεις
Παραγωγή πολλών παραπροϊόντων	Καθαρότερα προϊόντα με λιγότερα παραπροϊόντα
Η άμεση μεταφορά ενέργειας στο μίγμα της αντίδρασης, επιτρέπει την σύνθεση ενώσεων ή τη μεταφορά ομάδων που θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί υπό τις συμβατικές συνθήκες θέρμανσης	

Πίνακας 11 Σύγκριση των μεθόδων θέρμανσης με συμβατικά μέσα και με μικροκύματα

## **Κατάλογος εικόνων και πινάκων.**

<i>Εικόνα 1</i> Δομή Πουρινών .....	8
<i>Εικόνα 2</i> Σύνθεση πουρίνης κατά Fischer .....	9
<i>Εικόνα 3</i> Αξιοσημείωτες πουρίνες που απαντώνται στη φύση.....	10
<i>Εικόνα 4</i> Από τα αριστερά προς τα δεξιά και από πάνω προς τα κάτω: νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο, ATP, GTP,κυκλική AMP και συνένζυμο A.....	12
<i>Εικόνα 5</i> Αρίθμηση πουρίνης.....	15
<i>Εικόνα 6</i> Συσκευή Microwave του Εργαστηρίου.....	17
<i>Εικόνα 7</i> Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα .....	18
<i>Εικόνα 8</i> Πώς είναι τα μικροκύματα .....	19
<i>Εικόνα 9</i> Οι 12 Βασικές Αρχές της Πράσινης Χημείας.....	21
<i>Εικόνα 10</i> Σύγκριση της θέρμανσης με συμβατικά μέσα και με χρήση μικροκυμάτων.....	43
<i>Εικόνα 11</i> Το προφίλ θερμοκρασίας μετά από 60 δευτερόλεπτα όπως επηρεάζεται από ακτινοβολία μικροκυμάτων σε σύγκριση με τη θέρμανση σε ελαιόλουτρο .....	43
<i>Εικόνα 12</i> Συντονισμός της Αντίδρασης.....	44
<i>Πίνακας 1</i> Αποτελέσματα σύνθεσης 2NH <sub>2</sub> -6Cl-9Bz πουρίνης.....	28
<i>Πίνακας 2</i> Αποτελέσματα σύνθεσης της 2I-6Cl-9Bz πουρίνης.....	29
<i>Πίνακας 3</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I-6NBz-9Bz πουρίνης.....	30
<i>Πίνακας 4</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I-6Morpholino-9Bz πουρίνης.....	31
<i>Πίνακας 5</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2NH <sub>2</sub> -6Cl-9Bz πουρίνης στο microwave .....	32
<i>Πίνακας 6</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I-6Cl-9Bz πουρίνης στο microwave .....	33
<i>Πίνακας 7</i> Αποτελέσματα σύνθεσης της 2I-6NBz-9Bz ουρίνης στο microwave .....	34
<i>Πίνακας 8</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2I-6Morpholino-9Bz πουρίνης στο microwave .....	35
<i>Πίνακας 9</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2Phenylethynyl-6NBz-9Bz πουρίνης.....	36
<i>Πίνακας 10</i> Αποτελέσματα της σύνθεσης της 2Phenylethynyl-6Morpholino-9Bz πουρίνης.....	37
<i>Πίνακας 11</i> Σύγκριση των μεθόδων θέρμανσης με συμβατικά μέσα και με μικροκύματα .....	46



## 7. Βιβλιογραφία:

1. H. Rosemeyer, "The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products". *Chemistry & Biodiversity*. **2004**, 1 (3): 361–401.
2. H. K. Choi, K. Atkinson, E. W. Karlson, W. Willett, G. Curhan, Purine-Rich Foods, Dairy and Protein Intake, and the Risk of Gout in Men. *New England Journal of Medicine*. **2004**, 350: 1093–1103.
3. Stryer L., Βιοχημεία, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, **2012**
4. A. Nehlig, JL. Daval, G. Debry, Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects, *Brain Research. Brain Research Reviews*. **1992**, 17 (2), 139–70.
5. X.-L. Yang, H. Sugiyama, S. Ikeda, I. Saito, A. H.-J. Wang, Structural Studies of a Stable Parallel-Stranded DNA Duplex Incorporating Isoguanine:Cytosine and Isocytosine:Guanine Basepairs by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy , *Biophysical journal*, **1998**, 75, 1163-1171.
6. G. M. Cooper, R. E. Hausman, Το Κύτταρο: Μια Μοριακή Προσέγγιση, *Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι. Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο. Ε.* **2011**, 75-77
7. A. C. Guyton, Textbook of Medical Physiology, PA: Elsevier. **2006**, p. 37
8. H. Yamada, T. Okamoto, A One-step Synthesis of Purine Ring from Formamide. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **1972**, 20 (3), 623
9. R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. Orgel, E "Studies in prebiotic synthesis. II. Synthesis of purine precursors and amino acids from aqueous hydrogen cyanide. *Journal of Molecular Biology*, **1967**, 30 (2): 223–253
10. J. P. Ferris, L. E. Orgel, An Unusual Photochemical Rearrangement in the Synthesis of Adenine from Hydrogen Cyanide. *Journal of the American Chemical Society*. **1966**, 88 (5), 1074
11. J. P. Ferris, J. E. Kuder, O. W. Catalano, , Photochemical Reactions and the Chemical Evolution of Purines and Nicotinamide Derivatives. *Science*. **1969**, 166 (3906), 765–766)
12. A. Hassner, C. Stumer, Organic Syntheses Based on Name Reactions (2nd ed.). Elsevier **2002**.
13. L. G. Wade, Οργανική Χημεία, 7<sup>η</sup> έκδοση, Εκδόσεις Τζιόλα, **2013**, 977
14. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27 (3), 279-282
15. CEM Discover labmate microwave reactor with intellivent and explorer 24, The LabWorld group.
16. A. Bacher, Microwave Chemistry in Organic Synthesis, **2006**
17. M. J. Collins, Microwave Synthesis; Chemistry at the speed of light, CEM Publishing, **2002**, 11-27.
18. A. S. Grewal, K. Kumar, S. Redhu, S. Bhardwaj, Microwave assisted synthesis a green chemistry approach, *Int. Res J Pharm App Sci*, **2013**, 3(5), 278-285
19. S. Ravichandran, E. Karthikeyan, Microwave Synthesis- A Potential Tool for Green Chemistry, *Int. J. ChemTech Res*. **2011**, 3 (1) 466-470.
20. R.A. Sheldon, The E Factor: fifteen years on, *Green Chem*. **2007**, (9), 1273-1283.

21. B. M. Trost, The Atom Economy-A Search for Synthetic Efficiency; *Science* **1991**, (254), 1471-1477.
22. Joshi UJ, Gokhale KM, Kanitkar AP. Green Chemistry: Need of the Hour, *Indian J PharmEduc Res*, **2011**, 45(2), 168-174
23. Jabareen Y. Environmental Development & Sustainability, **2008**, 10(2), 179-192
24. J. J. Shah, K. Mohanraj, Comparison of Conventional and Microwave-assisted Synthesis of Benzotriazole Derivatives, *Indian J Pharm Sci.* **2014**, 76(1), 46-53.
25. A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 164-178.
26. Α. Δημοπούλου, Τροποποιημένοι στη βάση πυρανονουκλεοζίτες με πιθανή αντιϊκή, αντικαρκινική και αντιδιαβητική δράση: σχεδιασμός και σύνθεση, **2016**, 66-68.
27. G. Langli, L.-L. Gundersen, F. Rise, Regiochemistry in Stille Couplings of 2,6-Dihalopurines. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5625-5638.
28. D. K. Tosh, J. Padia, D. Salvemini, K. A. Jacobson, Efficient, large-scale synthesis and preclinical studies of MRS5698, a highly selective A3 adenosine receptor agonist that protects against chronic neuropathic pain.
29. Y. Chen, X. Wang, W. Xiang, L. He, M. Tang, F. Wang, T. Wang, Z. Yang, Y. Yi, H. Wang, T. Niu, L. Zheng, L. Lei, X. Li, H. Song, L. Chen, Development of Purine-Based Hydroxamic Acid Derivatives: Potent Histone Deacetylase Inhibitors with Marked in Vitro and in Vivo Antitumor Activities. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 5488-5504.
30. H. Kucukbay, U. Yilmaz, K. Yavuz, N. Bugday, Synthesis, characterization, and microwave-assisted catalytic activity in Heck, Suzuki, Sonogashira, and Buchwald-Hartwig cross-coupling reactions of novel benzimidazole salts bearing N-phthalimidoethyl and benzyl moieties, *Turkish Journal Chemistry*, **2015**, 39, 1265-1278.
31. Comparing Microwave to Conventional Heating & Drying
32. J. J. Shah, K. Mohanraj, Comparison of Conventional and Microwave-assisted Synthesis of Benzotriazole Derivatives, *Indian J Pharm Sci.* **2014**, 76(1), 46-53.
33. K.K. Rajasekhar, V.S. Ananth, et al. Comparative study of conventional and microwave induced synthesis of selected heterocyclic molecules. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, 2, 592-7.
34. D. Patel, B. Patel, Microwave Assisted Organic Synthesis: An Overview, *Journal of Pharmacy Research*, **2011**, 4(7), 2090-2092.